

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Estudo da Adição de Nucleófilos  
de Carbono Sililados a Íons  
*N*-Acilpiridínios  
Karen F. S. Canto**

**Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul Para  
Obtenção do Título de Mestre em Química**

**Porto Alegre, 27 de Fevereiro de 2004.**

*Esse trabalho é dedicado à memória do meu Pai.  
Por tudo, por cada momento que tivemos.  
Pelos momentos em que foi o único  
A me dar força mesmo já tendo partido.  
Por me ensinar que mesmo perdendo todas as coisas,  
Quando se tem conhecimento e  
Sabedoria é sempre possível recomeçar.  
Essa não foi a única lição,  
mas foi a que me fez chegar até aqui  
E a que me faz ter determinação para prosseguir.  
“You’re simply the best, better than all the rest  
Better than anyone, anyone I’ve ever met”*

*Carlos, o carinho, amor, compreensão  
e incentivo em que me envolveste  
Deram-me forças para  
remover as “pedras” do caminho.  
Obrigada, com todo meu amor.*

---

## **Ithaca**

*When you start on your journey to Ithaca,  
Then pray that the road is long,  
Full of adventure, full of knowledge,  
Do not fear the Lestrygonians  
And the Cyclopes and the angry Poseidon.  
You will never meet such as these on your path,  
If you thoughts remain lofty, if a fine  
Emotion touches your body and your spirit.  
You will never meet the Lestrygonians,  
The Cyclopes and the fierce Poseidon,  
If you do not carry them within your soul,  
If your soul does not raise them up before you.*

*Then pray the road is long.  
That the summer mornings are many,  
That you will enter ports seen for the first time  
With such pleasure, with such joy!  
Stop at Phoenician markets,  
And purchase fine merchandise,  
Mother-of-pearl and corals, amber and ebony,  
And pleasurable perfumes of all kinds,  
Buy as many pleasurable perfumes as you can;  
Visit hosts of Egyptian cities,  
To learn and learn from those who have knowledge.  
Always keep Ithaca fixed in your mind.  
To arrive there is ultimate goal.  
But do not hurry the voyage at all.  
It is better to let it last for long years;  
And even to anchor at the isle when you are old,  
Rich withal that you have gained on the way,  
Not expecting that Ithaca will offer you riches.*

*Ithaca has given you the beautiful voyage.*

*Without her you would never have taken the road.  
But she have nothing more to give you.*

*And if you find her poor, Ithaca has not defrauded you.  
With the Great Wisdom you have gained, with so much experience,  
You must surely have understood by then what Ithacas mean.*

C. P. Cavaf

## Agradecimentos

Ao meu Orientador Prof. Dr. Dennis Russowsky gostaria de agradecer a oportunidade de desenvolver esse trabalho que tanto me ensinou. Estou certa “Denão” de que além da tua excelente orientação, levo também comigo tua grande amizade.

Ao Prof. Dr. Marcelo D’Oca, o Lalelo, por sua valiosa contribuição, principalmente na parte inicial deste trabalho e por sua inestimável amizade.

À primeira geração do K-210! Brenno, Driana, Everton, Lú, Marla, Marcelo, Pablo, Rogério e Rossana: Sinto saudades da nossa “Velha Infância”, dos nossos tempos de Cavanhas, do truco, de tudo. Obrigada pela amizade. *“Lembra do quanto amanhecemos?... Que tolos fomos nós, que bom que foi assim, que achamos um lugar pra ter razão.... Seremos sempre assim sempre que precisar, seremos sempre quem teve coragem de errar pelo caminho e de encontrar saída no céu do Labirinto que é pensar a Vida e que sempre vai passar por aí” (Nei Lisboa)*

À jovem guarda do K-210! Fabrício e Rômulo: obrigada pela ajuda, pela boa convivência, pelos bolos e pelos muitos momentos de descontração... pena não termos tido mais tempo. Por favor não cortem minha bancada ao meio. Kerley: Obrigada pelo carinho de sempre. Daiane e Cláudia: apesar do pouco convívio, valeu a força. *Ah! Vocês já trouxeram o bolo?!*

Aos amigos do K-202! Lú e Zé Gatinho: não sei o que teria sido de mim sem vocês. Obrigada pela amizade, carinho, conselhos, reagentes, solventes e e-mails engraçados. Definitivamente para realizar uma dissertação o reagente essencial é a amizade... Prof. Dr. Valentim: Meu agradecimento especial por ter me iniciado em Síntese Orgânica, acho que acabou virando um vício! Obrigada também por sua disposição e paciência em realizar os experimentos de HMQC que tanto contribuíram para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira, o Edu, meu professor preferido. Já nem sei mais quantas vezes fui tua aluna desde a graduação, mas tenho a certeza de que aprendi muito contigo. Obrigada por tua eterna disposição em colaborar com meu trabalho, da boa discussão ao cloroformiato de etila, ambos foram essenciais na elaboração do mesmo. Quando eu crescer gostaria de ser tão boa professora quanto tu és!

Ao Prof. Dr. Aloir Merlo por sua colaboração em meu Exame de Qualificação e a suas alunas pelos inúmeros empréstimos de reagentes e solventes.

Aos funcionários do Instituto de Química: Seu Manoel, Dona Maria, Zeca, Édison obrigada por estarem sempre dispostos a colaborar. Ariane, Carla e Régis: Valeu a força durante as aulas! Joyce: valeu pelos espectros. Raul e Alexandre: Obrigada pelas cópias. Helga e Daniele: valeu pelos inúmeros favores.

E finalmente um agradecimento especial a minha super Mãe, Dona Tereza, por seu carinho, por seu amor e por entender minha ausência.

A todos aqueles que não foram nominalmente citados mas que de alguma forma contribuíram para este trabalho.

A FAPERGS, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

## Trabalhos Apresentados em Congressos Sobre Esta Dissertação

**1. Alquilação de Íons *N*-Acil e *N*-Carbamoilpiridínios com Nucleófilos de Carbono.** CANTO, Karen; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. Evento: 24<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2001, Poços de Caldas, MG, QO – 089.

**2.  $\alpha$ -Amidoalquilação de Íons *N*-Acilpiridínios.** CANTO, Karen; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. Evento: IX Encontro de Química da Região Sul, 2001, Londrina, PR, QO-017.

**3. Preparação Regiosseletiva de Sistemas *N*-Acilpiperidínicos 2-Substituídos a partir de Intermediários *N*-Acilpiridínios.** CANTO, Karen; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. Evento: 25<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2001, Poços de Caldas, MG, QO-074.

**4. Regiosselective addition of silyl ketene acetals and silyl enol ethers to *N*-Acylpyridinium ions.** CANTO, Karen; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. Evento: 10<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro, SP, 104.

**5. Adição Regiosseletiva de Silil Ceteno Acetais e Silil Enol Éters a Íons *N*-Acilpiridínios.** CANTO, Karen; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. Evento: IX Encontro de Química da Região Sul, 2003, Pelotas, RS, QO-034.

## Resumo

A primeira parte deste trabalho consiste no estudo da regioseletividade nas reações de nucleófilos de carbono sililados com faces homotópicas a íons *N*-acilpiridínios.

Foram realizados experimentos com controle de temperatura e solvente a fim de estabelecer uma boa condição para a geração dos íons *N*-acilpiridínios, bem como para as reações de adição dos nucleófilos.

As reações com os cátions derivados da piridina, 2-picolina, e da 2-metoxipiridina levaram à formação dos produtos de adição na posição C-4 do anel piridínico e a reação com o cátion derivado da 4-metoxipiridina levou à formação do produto de adição à posição C-2 do anel piridínico.

Todas as reações mostraram-se regioseletivas. Não sendo observado, em nenhum caso, a presença de régio-isômeros.

Na segunda parte, realizou-se o estudo da diastereosseletividade nas reações de adição de nucleófilos de carbono sililados aos mesmos íons *N*-acilpiridínios, empregando-se nucleófilos com faces enantiotópicas. Entretanto, este estudo não permitiu avaliar a diastereosseletividade simples nas reações com os cátions derivados da piridina, visto que os produtos de adição na posição C-4 continham um único centro assimétrico.

Por outro lado, as reações destes nucleófilos com os cátions *N*-acilpiridínios derivados da 2-metoxipiridina e 4-metoxipiridina não se processaram e, portanto o estudo da diastereosseletividade não pode ser efetuado.



## Abstract

In the first part of this work, the regioselectivity of addition reaction of silylated carbon nucleophiles with homotopic faces to *N*-acylpyridinium ions were investigated. A set of different reactions was performed like temperature's control and solvents to establish a suitable protocol for generations of *N*-acylpyridinium cations as well as their addition reactions of the nucleophile.

The reactions with the cations derived from pyridine, 2-picoline and 2-methoxypyridine afforded only C-4 substituted adducts while the addition reaction employing the *N*-acylpyridinium cation derived from 4-methoxypyridine afforded the respective C-2 substituted product.

These reactions shown to be regioselective and the presence of regioisomers were not detected.

In the second part we investigated the diastereoselectivity of the addition reactions of silylated carbon nucleophiles which enantiotopic faces. However, this study did not permit to evaluate the simple diastereoselectivity in the addition reactions with the cations derived from pyridine, 2-picoline and 2-methoxypyridine due to only one stereocenter to be formed in the C-4 substituted adducts.

Unfortunately, the addition reactions of these nucleophiles to the *N*-acylpyridinium cation derived from 4-methoxypyridine did not proceed; therefore, the simple diastereoselectivity was not evaluated.

**Lista de Abreviaturas**

APT – Attached Proton Test

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CG – Cromatografia Gasosa

DDQ – Diclorodicianobenzoquinona

DMSO – Dimetilsulfóxido

HMQC – Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence Experiment

IV – Infravermelho

LDA – Lítio Diisopropil Amideto

NADH – Nicotinamida Adenina Dinucleitídeo na Forma Reduzida

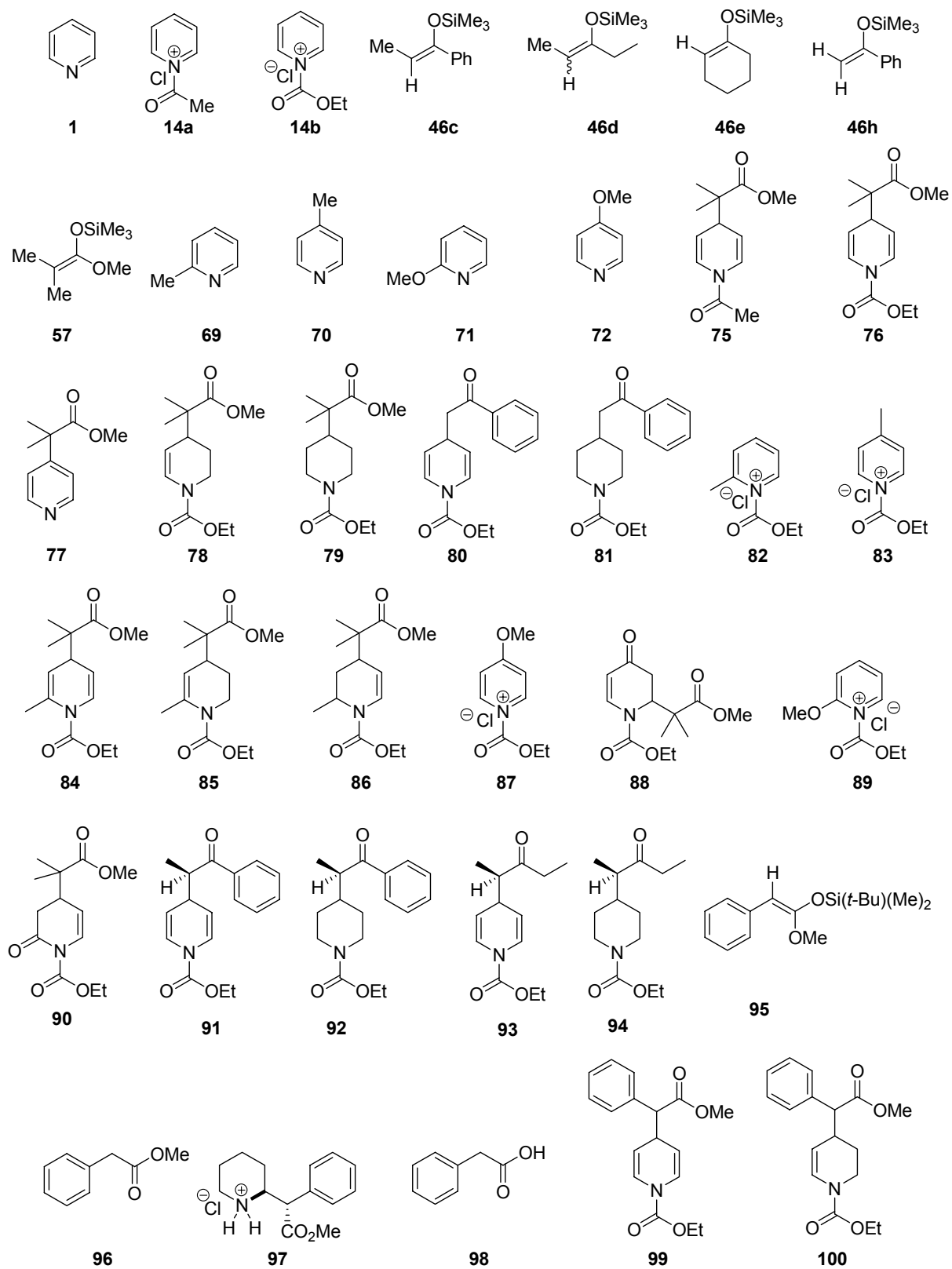
RMN  $^1\text{H}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio<sup>1</sup>

RMN  $^{13}\text{C}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono<sup>13</sup>

TCC – *trans*-2-( $\alpha$ -cumil)cicloexanol

THF – Tetrahidrofurano

## Relação de Estruturas



# Índice Geral

1. Introdução	1
1.1 Considerações Gerais Sobre Diidropiridinas	1
1.2 Íons <i>N</i> -acilpiridínios	3
1.3 Adição de Nucleófilos de Carbono a íons <i>N</i> -acilpiridínios	4
1.3.1 Adição de Reagentes de Grignard	5
1.3.2 Adição de Reagentes Alilmetálicos	10
1.3.3 Adição Regiosseletiva de Haletos de Alila Mediada por Índio	12
1.3.4 Adição de Enolatos Metálicos a Íons <i>N</i> -acilpiridínios Quirais	13
1.3.5 Adição de Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons <i>N</i> -acilpiridínios	16
1.4 A Importância das 1,4-Diidropiridinas	20
1.4.1 Utilização de diidropiridinas em reações multicomponentes para a formação de tetraidroquinolinas	22
2. Objetivos	23
2.1 Estudo da Regiosseletividade	23
2.2 Estudo da Diastereosseletividade	24
3. Resultados e Discussão	26
3.1 Reações de Adição dos Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons <i>N</i> -acilpiridínios	26
3.1.1 Preparação dos Nucleófilos de Carbono Sililados	26
3.1.2 Reação dos Íons <i>N</i> -acilpiridínios derivados da Piridina com Silil Ceteno Acetal	27
3.2 Redução Imediata dos Sistemas Diidropiridínicos	31
3.3 Adição do Silil Enol Éter Derivado da Acetofenona ao Íon <i>N</i> -acilpiridínio	36
3.4 Adição dos Enolatos Sililados aos Íons <i>N</i> -acilpiridínio Derivados da 2-Picolina e 4-Picolina	37
3.5 Adição dos Nucleófilos de Carbono Sililados aos Íons <i>N</i> -acilpiridínios Derivados da 4-metoxipiridina	39
3.6 Adição dos Enolatos Sililados aos Íons <i>N</i> -acilpiridínios Derivados da 2-Metoxipiridina	41
3.7 Adição dos Enolatos Sililados com Faces Enantiotópicas aos Íons <i>N</i> -acilpiridínios	43
3.8 Adição dos Enolatos de Silício com Faces Enantiotópicas aos Íons <i>N</i> -acilpiridínios Derivados da 2-Metoxipiridina e 4-Metoxipiridina	48
3.9 Tentativa de Síntese do (+/-)-Fenidato de Metila Através da Adição do Silil Ceteno Acetal Derivado do Éster Fenil-acetato de Metila	49
3.10 Estudo Espectroscópico dos Íons <i>N</i> -acilpiridínio	52
4. Conclusões	55
5. Parte Experimental	56
5.1 Informações Gerais	56
5.2 Procedimento Geral para a preparação dos Silil Enol Éteres derivado da acetofenona (46h), cicloexanona (46e) 3-pentanona (46d) e propiofenona (46c):	57
5.3 Procedimento geral para gerar os cátions <i>N</i> -acilpiridínios (14a, 14b, 82, 83, 86 e 87) e adição do nucleófilo	57
5.4 Obtenção dos compostos 76 e 77	58
5.5 Reação de redução do composto 76 com hidreto de trietilsilila em ácido tricloroacético	59
5.6 Hidrogenação do composto 76 utilizando-se o Catalisador Rh/C	59
5.7 Hidrogenação do composto 76 utilizando PtO <sub>2</sub>	61
5.8 Preparação do Composto 81	61
5.9 Hidrogenação do composto 84 utilizando-se um catalisador a base de Ródio	62
5.10 Preparação do composto 88	63
5.11 Preparação do Composto 90	64
5.12 Preparação do Composto 92	65
5.13 Preparação do Composto 94	66
5.14 Preparação do Fenil Acetato de Metila 96	67
5.15 Preparação do Silil Ceteno Acetal derivado do Éster Fenil Acetato de Metila 95	68
5.16 Preparação do Composto 100	69

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Exemplos de Alcalóides Sintetizados a partir da Adição de Nucleófilos a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	3
<b>Figura 2:</b> Estrutura e reatividade de Íons piridínio e <i>N</i> -acilpiridínio.....	3
<b>Figura 3:</b> Posições susceptíveis à adição de um nucleófilo no anel piridínico de Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	4
<b>Figura 4:</b> Estado de transição para a adição do enolato <i>E</i> ao Íon <i>N</i> -acilpiridínio.....	15
<b>Figura 5:</b> Estratégia para a adição face-seletiva de nucleófilos a Íons <i>N</i> -acilpiridínios através de interação do tipo cátion- $\pi$ .....	19
<b>Figura 6:</b> Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo na forma reduzida.....	21
<b>Figura 7:</b> Reagentes para o Estudo da Regiosseletividade Simples.....	24
<b>Figura 8:</b> Nucleófilos para o Estudo da Diastereosseletividade Simples.....	24
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura de compostos <b>76</b> e <b>77</b> .....	30
<b>Figura 10:</b> Seção do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 60 °C) do composto <b>78</b> .....	33
<b>Figura 11:</b> Seção do Espectro de HMQC do Composto <b>79</b> .....	35
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>81</b> .....	37
<b>Figura 13:</b> Seção do espectro de HMQC do Composto <b>92</b> .....	44
<b>Figura 14:</b> Seção do Espectro de APT do Composto <b>92</b> .....	45
<b>Figura 15:</b> Seção do cromatograma do composto <b>92</b> .....	46
<b>Figura 16:</b> Seção do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>94</b> .....	47
<b>Figura 17:</b> Seção do cromatograma do composto <b>94</b> .....	48
<b>Figura 18:</b> Seção do Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>100</b> .....	51
<b>Figura 19:</b> Seção do Espectro de RMN $^1\text{H}$ da piridina.....	52
<b>Figura 20:</b> Seção do espectro de RMN $^1\text{H}$ do Cátion <i>N</i> -acilpiridínio <b>14b</b> .....	53
<b>Figura 21:</b> Seção do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da piridina.....	53
<b>Figura 22:</b> Seção do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do Cátion <b>14b</b> .....	54

## Índice de Tabelas

<b>Tabela I:</b> Adição de reagentes alquil Grignard a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	5
<b>Tabela II:</b> Adição de Reagentes de Alquil e Aril Grignard a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	7
<b>Tabela III:</b> Efeito da adição de 5% em mol de CuI à reação de.....	8
<b>Tabela IV:</b> Adição Regiosseletiva de Reagentes de.....	9
<b>Tabela V:</b> Reação de Reagentes de Alilestanho e Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	11
<b>Tabela VI:</b> Adição de Alil Índio a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	12
<b>Tabela VII:</b> Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	17
<b>Tabela VIII:</b> Adição de Silil Ceteno Acetal a Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	19
<b>Tabela IX:</b> Reação Multicomponente entre <b>64</b> , <b>65</b> e <b>66</b> .....	22
<b>Tabela X:</b> Adição do Silil Ceteno Acetal <b>57</b> aos Íons <i>N</i> -acilpiridínios.....	28
<b>Tabela XI:</b> Reações de hidrogenação do composto <b>84</b> .....	39

## 1. Introdução

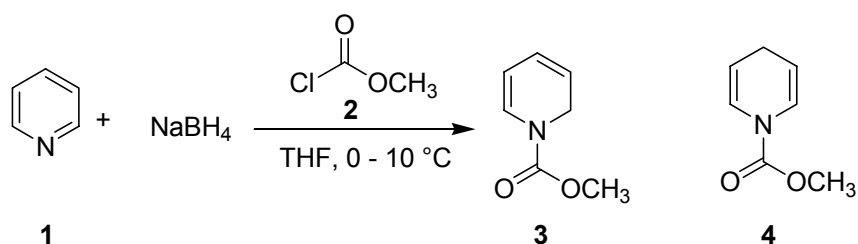
Nos últimos anos tem sido crescente o interesse em sistemas 1,2- e 1,4-diidropiridínicos<sup>1,2</sup>. Os sistemas 1,2-diidropiridínicos vêm sendo empregados como importantes intermediários sintéticos na síntese de produtos naturais<sup>3-6</sup> com potencial atividade biológica. Os sistemas 1,4-diidropiridínicos por sua vez, além de serem também empregados como intermediários na síntese de produtos naturais<sup>7-9</sup>, são ainda utilizados como fármacos, por exemplo, como moduladores dos canais de cálcio<sup>10</sup> e, principalmente, como mímicos de NADH<sup>11</sup>, ou seja, imitando o papel das coenzimas NADH em processos de oxi-redução biológica.

Entre os vários métodos para a preparação de sistemas 1,2- e 1,4-diidropiridínicos, a adição de nucleófilos de carbono a íons *N*-acil e *N*-alquilpiridínios é um dos métodos mais atrativos devido à sua conveniência sintética. Essa metodologia representa uma alternativa versátil para a formação de ligações carbono-carbono<sup>12</sup> e em função dessa característica têm sido muito empregada na síntese de vários produtos naturais como, por exemplo, alcalóides indólicos<sup>13</sup>, indolizidínicos<sup>14</sup>, decaidroquinolínicos<sup>15</sup>, piperidínicos<sup>16</sup> e quinolizidínicos<sup>17</sup>.

### 1.1 Considerações Gerais Sobre Diidropiridinas

Nos anos sessenta, um grande número de diidropiridinas 1,2- e 1,4-substituídas foram preparados através de reações de redução de íons piridínio<sup>18</sup>. No entanto, essas reações de redução, com algumas exceções<sup>19</sup>, se mostravam bem sucedidas somente quando grupos fortemente elétron-doadores estavam ligados ao nitrogênio do anel<sup>20</sup>.

Quando Fowler<sup>21</sup> reportou a preparação das *N*-carbometoxi-1,2- e 1,4-diidropiridinas **3** e **4** através do tratamento de uma mistura de piridina (**1**) e boridreto de sódio com cloroformato de metila (**2**) (Esquema 1) passou-se a ter acesso a diidropiridinas estabilizadas pelo substituinte carbometoxi.

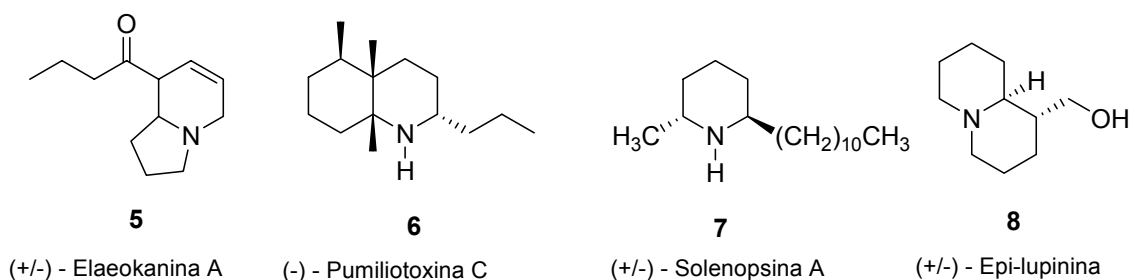


Esquema 1

Segundo o autor o substituinte carbometóxi estabiliza a estrutura da diidropiridina de modo que ela seja mais resistente à oxidação ao ar do que os derivados *N*-alquil. A possível estabilização é devido à diminuição do caráter de enamina da dupla ligação C-C dessas diidropiridinas causada pela interação do par de elétrons do nitrogênio com o grupo carbonila. No entanto estas diidropiridinas se decompõem quando expostas ao oxigênio atmosférico à temperatura ambiente por períodos prolongados.

A existência de um grupo como o carbometóxi ligado diretamente ao nitrogênio também se mostra muito interessante do ponto de vista sintético, já que este representa um grupo funcional versátil que pode ser convertido a um grupo N-H através de uma reação de desproteção, ou ainda, a um grupo *N*-alquil por meio de uma reação de redução e posterior alquilação. A partir do estudo de Fowler, a obtenção de diidropiridinas e diidropiridonas através da introdução dos substituintes diretamente no anel piridínico passou a ser objeto de interesse de vários grupos de pesquisa.

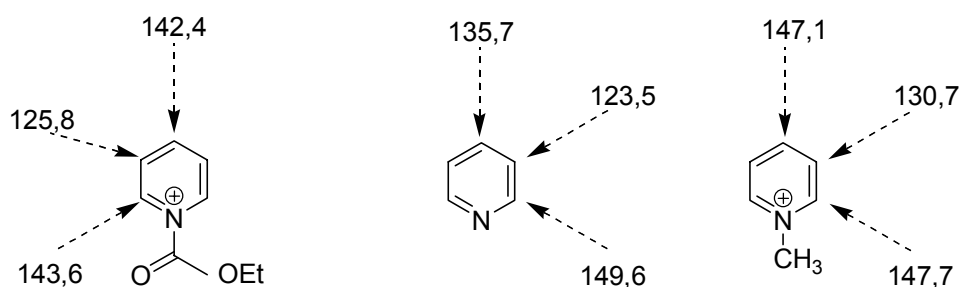
A geração de íons *N*-acilpiridínios e suas reações com inúmeros nucleófilos de carbono passou a ser amplamente explorada e teve sua utilidade sintética demonstrada através da aplicação da metodologia de adição nucleofílica como etapa chave na síntese de vários alcalóides, como por exemplo os alcalóides (+/-)-Elaeokanina A<sup>22</sup> (**5**), (-)-Pulmiliotoxina C<sup>23</sup> (**6**), (+/-)-Solenopsina A<sup>24</sup> (**7**) e (+/-)-Epi-lupinina<sup>25</sup> (**8**) (Figura 1).



**Figura 1:** Exemplos de Alcalóides Sintetizados a partir da Adição de Nucleófilos a íons *N*-acilpiridínicos

## 1.2 Íons *N*-acilpiridínicos

A reatividade de um íon piridínio pode ser aumentada com a introdução de um grupo carbonila ao átomo de nitrogênio. Sendo o grupo carbonila um grupo retirador de elétrons, sua presença diminui a densidade eletrônica dos carbonos no anel piridínico, tornando-os mais eletrofílicos frente à adição de um nucleófilo. Isso pode ser comprovado através da comparação dos deslocamentos químicos<sup>26</sup>, nos espectros de RMN <sup>13</sup>C, dos carbonos dos cátions *N*-acilpiridínio e *N*-alquilpiridínio (Figura 2).

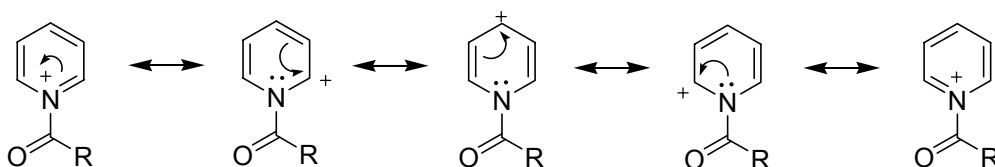


**Figura 2:** Estrutura e reatividade de íons piridínio e *N*-acilpiridínio

Segundo Comins<sup>27</sup> na reação entre um reagente de Grignard e um cátion *N*-acilpiridínio, o anel fica tão ativado ao ataque nucleofílico que a adição ao anel é preferencial mesmo na presença de outros grupos eletrofílicos como carbonilas de cetonas e ésteres, por exemplo.

As posições ativadas para adição de um nucleófilo no anel piridínico dos íons *N*-acilpiridínicos são as posições 2- e 4- como mostram as estruturas de ressonância para o cátion *N*-acilpiridínio na figura 3.

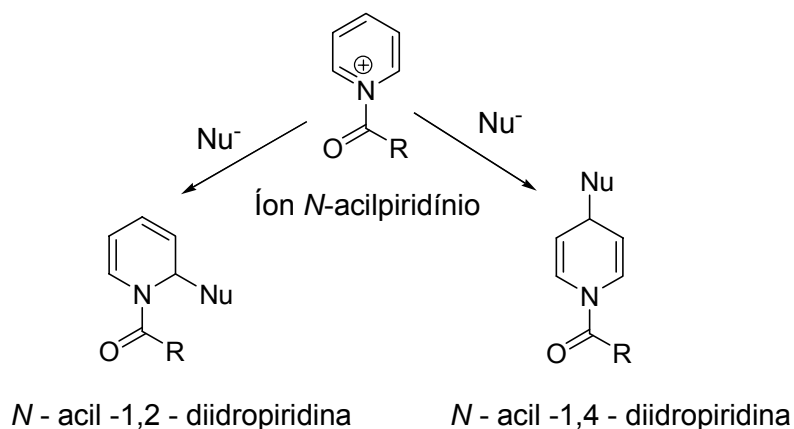




**Figura 3:** Posições susceptíveis à adição de um nucleófilo no anel piridínico de íons *N*-acilpiridínios.

### 1.3 Adição de Nucleófilos de Carbono a íons *N*-acilpiridínios

Como citado anteriormente a adição de nucleófilos aos íons *N*-acilpiridínios pode levar aos sistemas 1,2- e/ou 1,4-diidropiridínicos (Esquema 2).

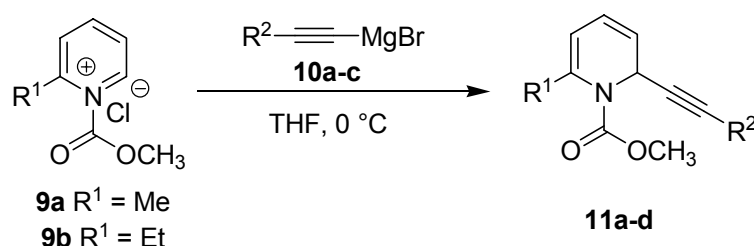


**Esquema 2:** Adição de Nucleófilos a Íons *N*-acilpiridínios: formação de sistemas 1,2- e/ou 1,4-diidropiridínicos

Os estudos sobre a adição de nucleófilos de carbono intensificaram-se a partir do final da década de setenta e desde então muitos nucleófilos de carbono vêm sendo utilizados. Alguns foram exaustivamente explorados, como reagentes de Grignard, outros tiveram um estudo limitado como os nucleófilos de carbono sililados. Pretende-se agora mostrar alguns aspectos relevantes do que existe na literatura até o momento a respeito dessas reações de adição de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilpiridínios.

### 1.3.1 Adição de Reagentes de Grignard

Em 1984, Yamaguchi<sup>28</sup> relatou a utilização de reagentes de alquínil Grignard (**10a-c**) na obtenção regioseletiva de *N*-acil-1,2-diidropiridinas-2,6-dissubstituídas. Este trabalho mostrou que a reação entre os cloretos de *N*-metoxicarbonil-2-alquilpiridínios **9a** e **b** (preparados *in situ* a partir da 2-alquilpiridina e cloroformato de metila) e brometo de alquínilmagnésio (**10a-c**) levou à formação exclusiva das *N*-metoxicarbonil-6-alquil-2-trimetilsililetinil-1,2-diidropiridinas **11a-d** (Esquema 3).



**Esquema 3**

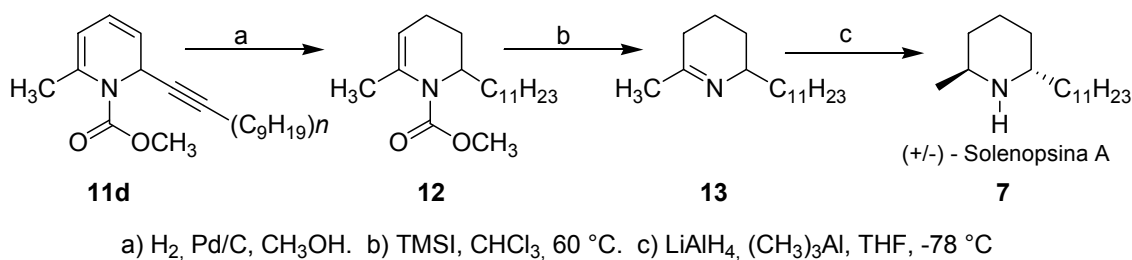
**Tabela I:** Adição de reagentes alquínil Grignard a Íons *N*-acilpiridínios

Entrada	9 (R <sup>1</sup> )	10	Produto	Rend. (%)
1	<b>a</b>	a R <sup>2</sup> = (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si	<b>11a</b>	79
2	<b>b</b>	a R <sup>2</sup> = (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si	<b>11b</b>	66
3	<b>a</b>	b R <sup>2</sup> = <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>11c</b>	73
4	<b>a</b>	c R <sup>2</sup> = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	<b>11d</b>	74

Como mostra a Tabela I, as reações dos íons *N*-acilpiridínio **9a** e **9b** com brometo de trimetilsililetinilmagnésio **10a** apresentaram alta regioseletividade e forneceram exclusivamente os compostos **11a** (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>) e **11b** (R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) com 79% e 66% de rendimento respectivamente.

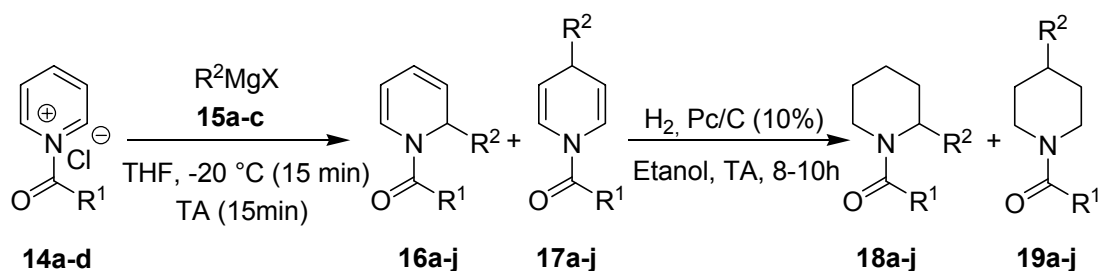
Neste estudo, Yamaguchi observou também que as reações dos íons *N*-acilpiridínios **9a** e **9b** com os reagentes de Grignard **10b** e **10c**, de cadeias alquínlicas longas, ocorreram de maneira semelhante com alta regioseletividade fornecendo exclusivamente os produtos 2,6-dissubstituídos **11c** (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>) com 73% de rendimento e **11d** (R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) com 74% de rendimento. Em nenhum dos casos foi observada a formação dos produtos 2,4-dissubstituídos, que seriam resultantes da adição do nucleófilo à posição C-4 do anel piridínico.

A diidropiridina 2,6-dissubstituída **11d** foi posteriormente utilizada como intermediário na síntese da (+/-)-Solenopsina A (**7**) um alcalóide isolado de uma espécie de formiga denominada *Solenopsis saevissima*, conhecida como formiga do fogo, cujo veneno possui propriedades antibióticas. Esse alcalóide foi sintetizado em quatro etapas com 40% de rendimento a partir da 2-metilpiridina (Esquema 4).



Esquema 4

Outro exemplo da adição de reagentes de Grignard a íons *N*-acilpiridínios foi explorado por Comins<sup>27</sup> e colaboradores através do estudo da adição de reagentes de alquil e aril Grignard aos cátions *N*-acilpiridínios **14a-d**. Neste trabalho, após a adição dos nucleófilos **15a-c**, as 1,2- e 1,4- diidropiridinas **16** e **17** formadas foram imediatamente transformadas em seus derivados piperidínicos **18** e **19**, respectivamente, através da hidrogenação catalítica utilizando Pd/C (Esquema 5).



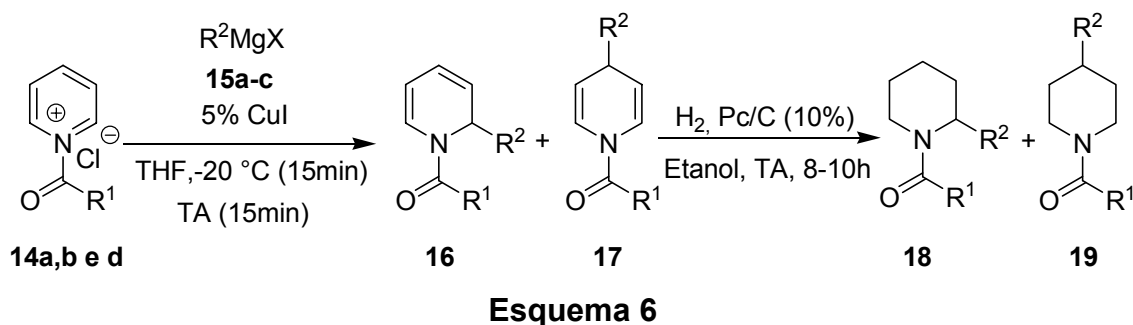
Esquema 5

**Tabela II:** Adição de Reagentes de Alquil e Aril Grignard a Íons *N*-acilpiridínios

Entrada	14 (R <sup>1</sup> )	15 (R <sup>2</sup> )	18 e 19	Rend.(%)	Razão 18/19
1	<b>a</b> CH <sub>3</sub>	<b>a</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	<b>a</b>	76	70:30
2	<b>b</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	<b>a</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	<b>b</b>	73	64:36
3	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>a</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	<b>c</b>	73	52:48
4	<b>a</b> CH <sub>3</sub>	<b>b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgCl	<b>d</b>	70	93:7
5	<b>b</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	<b>b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgCl	<b>e</b>	80	93:7
6	<b>d</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgCl	<b>f</b>	77	73:27
7	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>b</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgCl	<b>g</b>	66	52:48
8	<b>a</b> CH <sub>3</sub>	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgCl	<b>h</b>	56	51:49
9	<b>b</b> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgCl	<b>i</b>	82	41:59
10	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>c</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgCl	<b>j</b>	80	13:87

Como pode ser observado na Tabela II, as reações não se mostraram regioseletivas, com exceção das entradas 4 e 5. Em todos os exemplos utilizando reagentes de alquil Grignard, houve formação de quantidades significativas do produto de adição 1,4. Nos exemplos onde foi utilizado o reagente de aril Grignard, as reações se mostram regioseletivas apenas quando os agentes acilantes empregados foram cloreto de acetila e cloroformato de etila respectivamente (entrada 4 e 5). Com agentes acilantes mais volumosos como cloreto de benzoila (entrada 6) e de *t*-butanoila (entrada 7) houve um aumento na proporção do produto 1,4-substituído. Sendo os reagentes de aril Grignard mais volumosos, a utilização de um grupo também volumoso ligado ao nitrogênio deixa a posição 2 do anel piridínico estericamente impedida, forçando a entrada do nucleófilo na posição 4 do anel.

Ainda neste trabalho, foi investigada a adição de Reagentes de Grignard, mediada por cobre, aos íons *N*-acilpiridínios **14a**, **b** e **d**. As reações foram realizadas nas mesmas condições anteriores, porém na presença de 5% em mol de iodeto de cobre (Esquema 6). Neste caso, o reagente de Grignard foi adicionado a uma mistura de íon *N*-acilpiridínio pré-formado e iodeto de cobre, permitindo que o reagente organocobre, agora a espécie nucleofílica da reação, reagisse com o substrato na medida em que fosse formado.

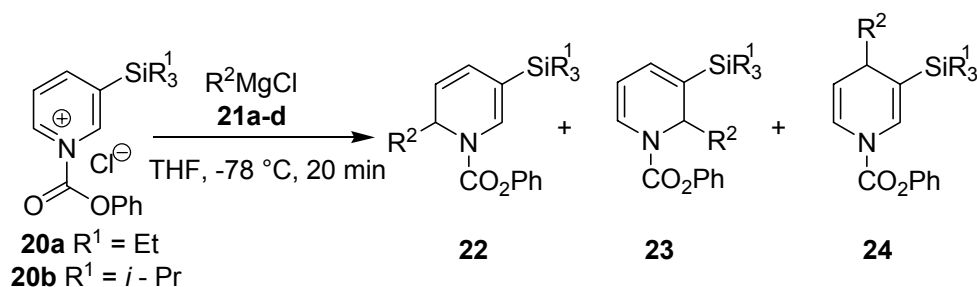


**Tabela III:** Efeito da adição de 5% em mol de CuI à reação de Adição de Reagentes de Alquil e Aril Grignard a Íons *N*-acilpiridínios

Entrada	14 (R <sup>1</sup> )	15 (R <sup>2</sup> )	18 e 19	Rend. (%)	Razão 18/19
1	a CH <sub>3</sub>	b C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgCl	d	65	0:100
2	b C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	a C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	b	79	5,3:94,7
3	b C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	c (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgCl	i	30	1,6:98,4
4	d C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	a C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	h	62	0:100

De acordo com a Tabela III, a adição de quantidade catalítica de iodeto de cobre teve maior efeito na regioesletividade, sendo em alguns casos regioespecífica em favor do produto de adição à posição 4 do anel piridínico. Na entrada 1, onde é mostrada a reação do nucleófilo **15b** com o íon *N*-acilpiridínio **14a** a reação forneceu exclusivamente o isômero **19d**. O mesmo pode ser observado na entrada 4, onde foi utilizado o reagente de alquil Grignard **15a** e o íon *N*-acilpiridínio **14d**, neste caso a reação também forneceu exclusivamente o produto de adição à posição 4 do íon *N*-acilpiridínio **14d**.

O controle da regioesletividade das reações de adição de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilpiridínios foi estudado por Comins<sup>22</sup> e colaboradores através da adição de reagentes de Grignard aos íons *N*-acilpiridínios **20a** e **20b** derivados de 3-(trialquilsilil)piridinas (Esquema 7). Com as posições 2- e 4- do anel piridínico estericamente impedidas pela presença do grupo trialquilsilil na posição 3, foi possível direcionar a regioesletividade da reação, forçando a adição do nucleófilo à posição C-6 do íon *N*-acilpiridínio.



## Esquema 7

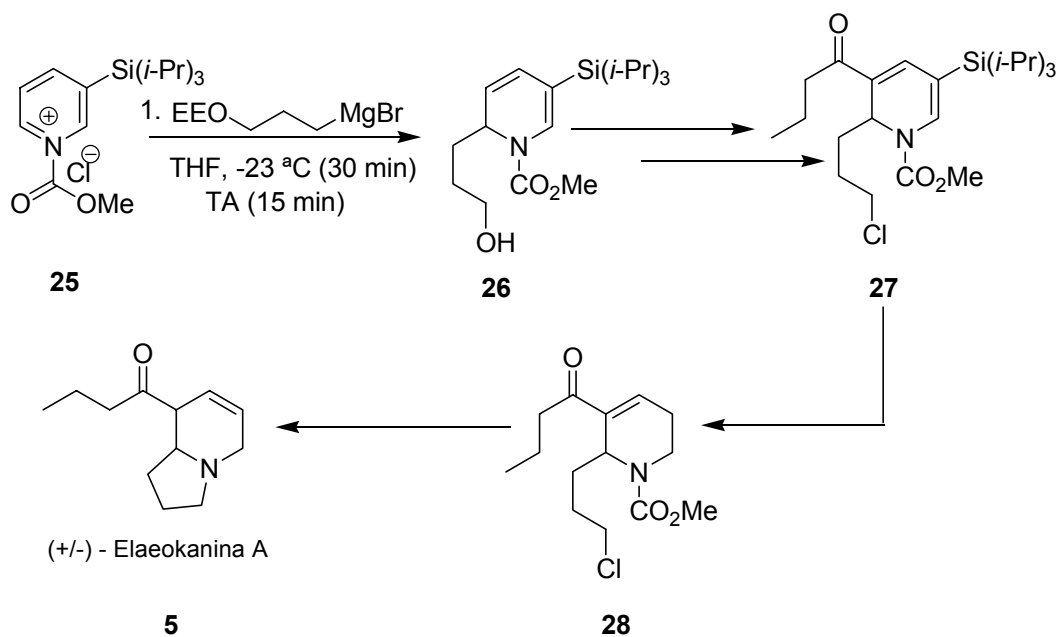
**Tabela IV:** Adição Regiosseletiva de Reagentes de Grignard a Íons *N*-acilpiridínios

Entrada	Íon <i>N</i> -acilpiridínio	21 (R <sup>2</sup> )	Rend. (%)	Razão 22:23:24
1	<b>20a</b>	<b>a</b> Me	87	74:19:7
2	<b>20a</b>	<b>b</b> <i>n</i> -Bu	91	72:14:14
3	<b>20a</b>	<b>c</b> <i>c</i> -Hex	79	71:8:21
4	<b>20a</b>	<b>d</b> Ph	79	100:0:0
5	<b>20b</b>	<b>a</b> Me	96	100:0:0
6	<b>20b</b>	<b>b</b> <i>n</i> -Bu	98	100:0:0
7	<b>20b</b>	<b>c</b> <i>c</i> -Hex	98	100:0:0
8	<b>20b</b>	<b>d</b> Ph	93	100:0:0

Como pode ser verificado na Tabela IV, o único caso em que a reação mostrou-se regiosseletiva para o íon *N*-acilpiridínio **20a** derivado da 3-trialquilsililpiridina menos volumosa foi com o reagente de Grignard mais volumoso, cloreto de fenil magnésio (entrada 4). Neste caso a reação produziu exclusivamente a diidropiridina **22**, resultante da adição regiosseletiva do nucleófilo à posição C-6 menos impedida do íon *N*-acilpiridínio.

Em contrapartida, todas as reações entre o íon *N*-acilpiridínio **20b**, derivado da piridina mais impedida na posição 3 do anel, e reagentes Grignard forneceram exclusivamente as diidropiridinas **22** em bons rendimentos, resultantes do ataque do reagente de Grignard à posição C-6 do íon *N*-acilpiridínio. Com a posição C-3 mais impedida estericamente houve adição preferencial à posição C-6 mesmo por reagentes de Grignard menos volumosos.

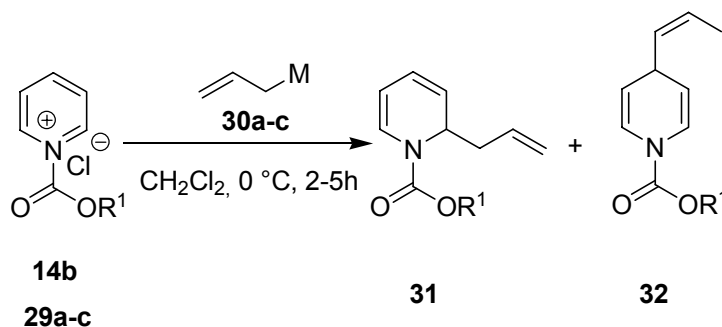
Os bons resultados obtidos levaram o grupo a aplicar a metodologia regioespecífica na síntese da (+/-)-Ealeokanina A<sup>12</sup> (**5**), um alcalóide indolizidínico encontrado em plantas ornamentais da família *Elaeokarpus*, cuja atividade farmacológica ainda não foi bem determinada. Esse alcalóide é isolado das flores da espécie *Elaeokarpus reticulatus* e foi sintetizado a partir do íon *N*-acilpiridínio **25** derivado da 3-(trioisopropilsilil)piridina. A rota sintética é apresentada no esquema 8.



Esquema 8

### 1.3.2 Adição de Reagentes Alilmetálicos

A adição de reagentes alilmetálicos a íons *N*-acilpiridínios também foi uma metodologia bem investigada. Yamaguchi<sup>29</sup> e colaboradores relataram um método eficiente para a obtenção de *N*-acildiidropiridinas 1,2-substituídas através da reação regioseletiva de íons *N*-acilpiridínios derivados da piridina com esses reagentes (Esquema 9).



## Esquema 9

Tabela V: Reação de Reagentes de Alilestanho e Íons *N*-acilpiridínios

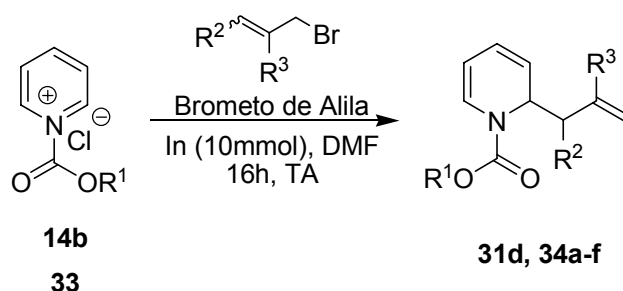
Entrada	Íon Piridínio	30 (M)	31 e 32	Rend. (%)	Razão 31/32
1	<b>29a</b> R <sup>1</sup> = Me	<b>a</b> MgBr	<b>a</b>	56	79:21
2	<b>29a</b> R <sup>1</sup> = Me	<b>b</b> SiMe <sub>3</sub>	<b>b</b>	0	–
3	<b>29a</b> R <sup>1</sup> = Me	<b>c</b> SnBu <sub>3</sub>	<b>c</b>	89	94:6
4	<b>14b</b> R <sup>1</sup> = Et	<b>c</b> SnBu <sub>3</sub>	<b>d</b>	84	93:7
5	<b>29b</b> = CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	<b>c</b> SnBu <sub>3</sub>	<b>e</b>	84	95:5
6	<b>29c</b> = CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>c</b> SnBu <sub>3</sub>	<b>f</b>	64	91:9

Inicialmente, foram testadas reações com alil Grignard e alilsilano como mostram as entradas 1 e 2 da tabela V. A reação com reagente de alil Grignard (entrada 1) não se mostrou regioseletiva e a reação de adição de alilsilano, entrada 2, não se processou. A adição de aliltributilestanho aos íons *N*-acilpiridínios levou à formação majoritária dos produtos **31c-f** resultantes da adição do reagente de alilestanho à posição C-2 do íon *N*-acilpiridínio, porém em todos os casos houve formação concomitante dos produtos de adição a posição C-4. A vantagem dessa metodologia comparada com a adição de reagentes de Grignard, é que os reagentes de alilestanho não reagem com clorofornatos ou com piridinas, de modo que o íon *N*-acilpiridínio não precisa ser pré-formado e a reação pode ser realizada através da adição do clorofornato a uma mistura de piridina e aliltributilestanho em cloreto de metileno.



### 1.3.3 Adição Regiosseletiva de Haletos de Alila Mediada por Índio

Loh<sup>30</sup> e colaboradores estudaram a reação de adição de brometos de alila mediada por Índio a íons *N*-acilpiridínios (Esquema 10) e verificaram a formação de 1,2-diidropiridinas em rendimentos moderados e com completa regiosseletividade (Tabela VI). A espécie nucleofílica alil-índio foi preprada *in situ* através da adição de índio a uma solução do brometo de alila desejado em DMF.



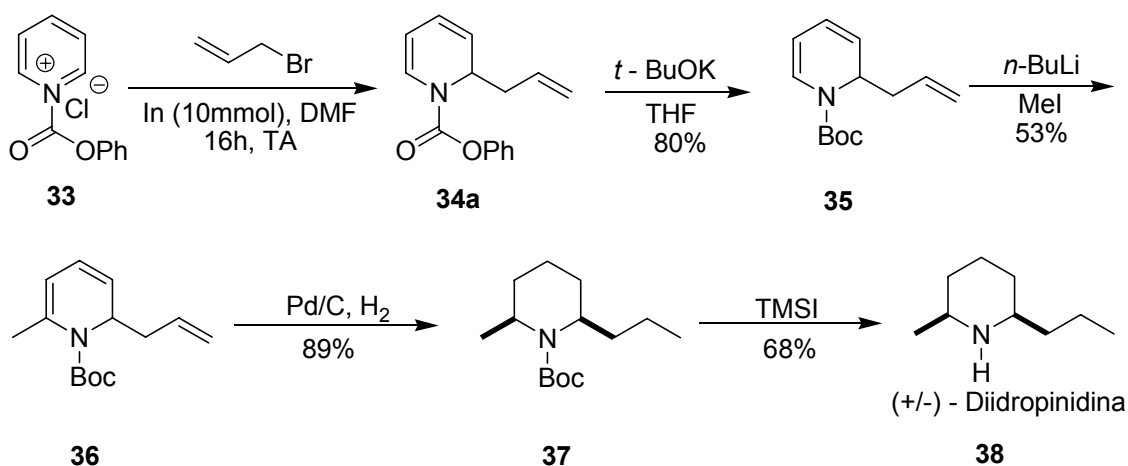
**Esquema 10**

**Tabela VI:** Adição de Alil Índio a íons *N*- acilpiridínios

Entrada	Íon Piridínio	Haletos	Produto	Rend. (%)
1	<b>14b</b> R <sup>1</sup> = Et		<b>31d</b> R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H	23
2	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34a</b> R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H	65
3	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34b</b> R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = Me	68
4	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34c</b> R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Me	70
5	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34d</b> R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H	75
6	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34e</b> R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Me	75
7	<b>33</b> R <sup>1</sup> = Ph		<b>34f</b> R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>3</sup> = H	70

Na reação do cátion *N*-etoxicarbonilpiridínio (tabelaVI, entrada 1) o produto **31d** foi formado em baixo rendimento. Nos outros exmplos, as reações se processaram lentamente para fornecer os produtos e **34a-f** em rendimentos moderados mas com alta regiosseletividade. Segundo Loh, nenhum produto de adição à posição C-4 do anel piridínico foi observado.

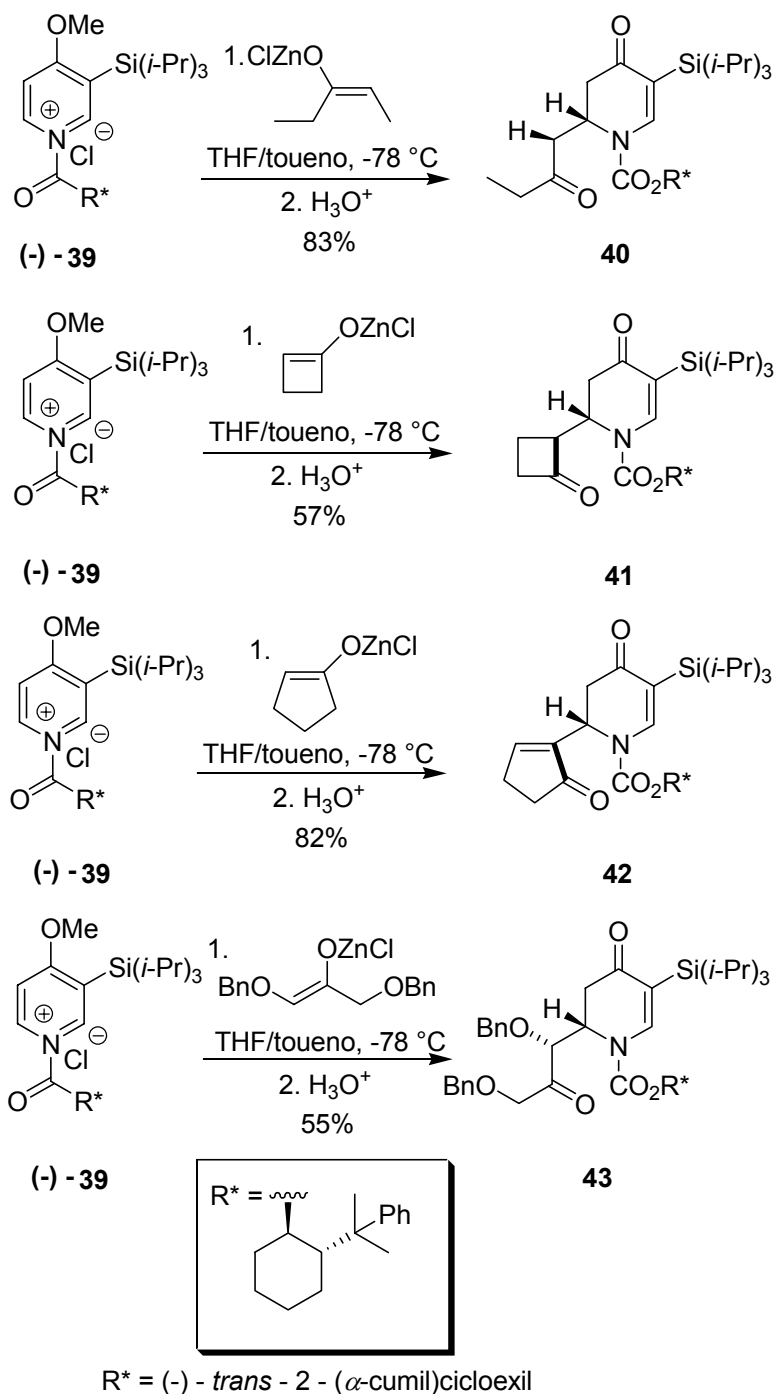
Essa metodologia foi posteriormente aplicada à síntese do alcalóide piperidínico (+/-)-Diidropinidina **38** que ocorre naturalmente como (+)-Diidropinidina. Esse alcalóide, que possui propriedades inceticidas, é isolado das folhas de um pinheiro típico da América do Norte conhecido como Sitka pruce. A estratégia sintética é mostrada no esquema 11.



Esquema 11

### 1.3.4 Adição de Enolatos Metálicos a Íons *N*-acilpiridínios Quirais

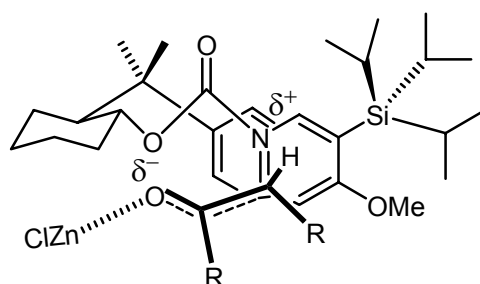
A geometria de um enolato metálico pode determinar a configuração relativa (*syn/anti*) de dois novos centros quirais gerados a partir de sua adição a um eletrófilo com faces diastereotópicas<sup>31</sup>. Comins<sup>32</sup> explorou essa abordagem utilizando íons *N*-acilpiridínios quirais para estudar a reação enantiosseletiva de enolatos de zinco pró-quirais, derivados das cetonas 3-pentanona, ciclobutanona e ciclopentanona (Esquema 12). O íon *N*-acilpiridínio (-)-**39** foi preparado *in situ* a partir da 3-trialquil-silil-4-metoxipiridina e do cloroformato derivado do (-)-*trans*-2-( $\alpha$ -cumil)ciclohexanol (TCC).



### Esquema 12

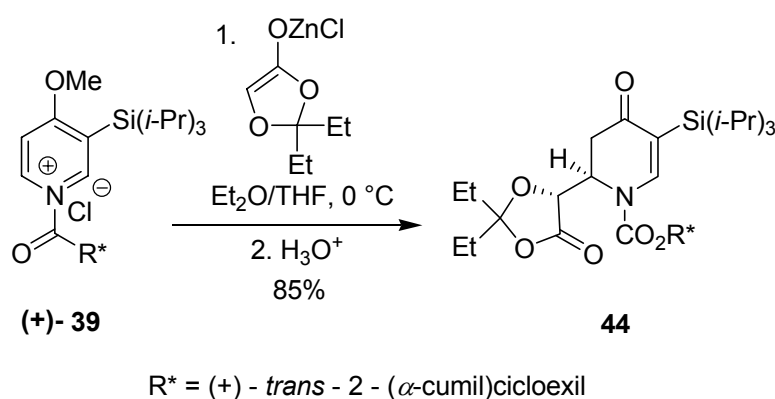
Em todos os casos as reações se mostraram régio- e estereosseletivas. Nas reações onde foram empregados enolatos de zinco de geometria *E*, derivados da 3-pentanona, ciclobutanona e ciclopentanona, observou-se a formação dos produtos **40**, **41** e **42**, correspondentes a adição à posição C-6 do anel piridínico, com rendimentos de 83%, 57% e 82% respectivamente. Em todos os casos o produto

majoritário foi o isômero *anti*. Em contrapartida, a reação análoga utilizando o enolato de geometria  $Z^{33}$ , derivado da 1,3-bis(benziloxi)propan-2-ona, levou à formação predominante do isômero *syn* **43** em 55% de rendimento. Desse modo, numa única reação é possível planejar a estereoquímica do carbono C-6 através da escolha do auxiliar quiral, (+) ou (-)-TCC, e também do carbono contíguo ao carbono C-6 na cadeia lateral, utilizando o enolato com geometria adequada *Z* ou *E*. Segundo o autor, no caso dos enolatos com geometria *E*, a seletividade pode ser explicada por meio de um estado de transição acíclico com orientação *synclinal* (Figura 4).



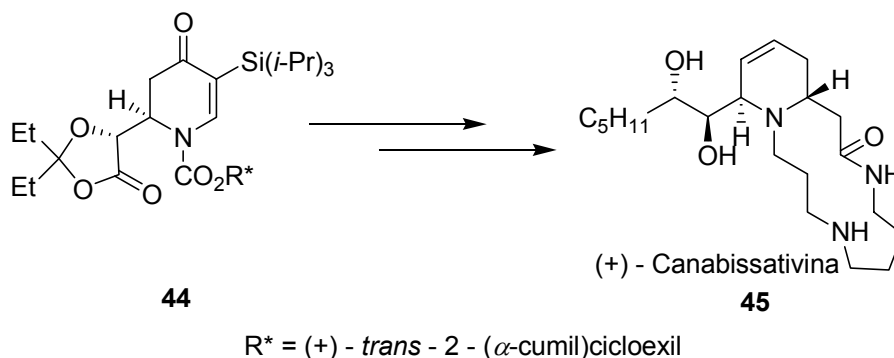
**Figura 4:** Estado de transição para a adição do enolato *E* ao Íon *N*-acilpiridínio.

Neste trabalho também foi investigada a reação do enolato de zinco derivado do dioxolano que foi adicionado, sob as mesmas condições, ao íon *N*-acilpiridínio quiral (+)-**39** [ $R^* = (+)$ -*trans*-2-( $\alpha$ -cumil) cicloexil, (+)-TCC<sup>34</sup>], fornecendo o produto **44** *anti* com rendimento de 85% (Esquema 13).



**Esquema 13**

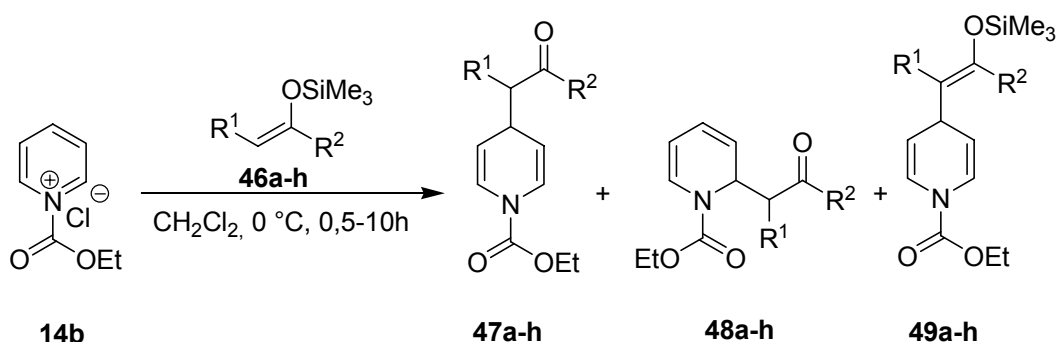
O produto **44** foi empregado como intermediário chave na síntese total do alcalóide poliamínico (+)-canabissativina<sup>35</sup> **45** isolado das folhas da planta *Cannabis sativa* L. O estudo das propriedades farmacológicas desse alcalóide tem recebido considerável atenção em função de sua potencial ação no sistema nervoso central. A síntese foi realizada em 19 etapas com 9% de rendimento total (Esquema 14).



Esquema 14

### 1.3.5 Adição de Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons *N*- acilpiridínicos

Em 1984, Akiba<sup>36</sup> descreveu a reação regioseletiva de trimetilsililceteno acetal e silil enol éteres **46a-h** com o íon *N*-etoxicarbonilpiridíneo **14b**. Embora tenha utilizado enolatos de silício com faces enantiotópicas, neste trabalho o autor nada comenta sobre a diastereosseletividade da reação, descrevendo-a apenas de forma regioseletiva. Os resultados das reações entre os nucleófilos de carbono sililados **46a-h** e **14b** (Esquema 15) são mostrados na tabela VII.



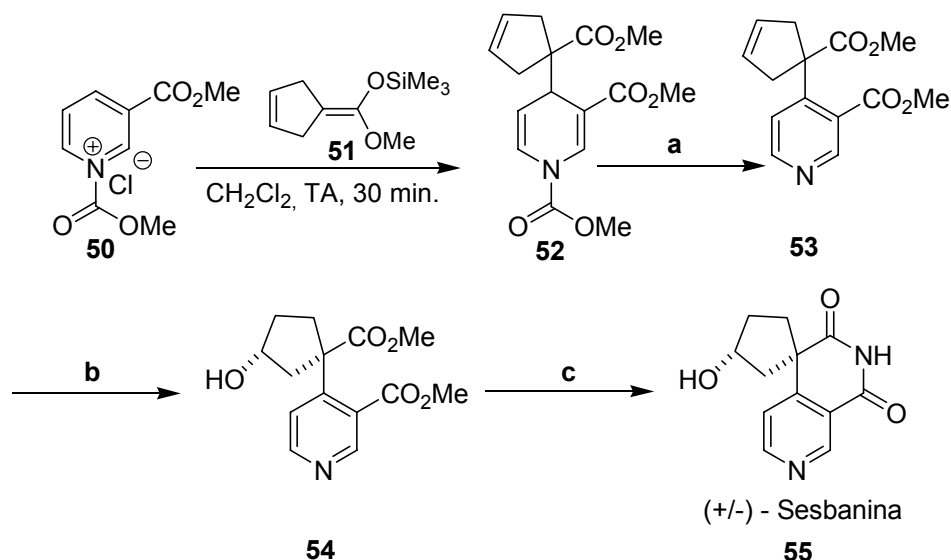
Esquema 15

**Tabela VII:** Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons *N*-acilpiridínios

Entrada	46	Tempo (h)	Rendimento (%)		
			47	48	49
1	<b>a</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = OMe	0,5	87	0	0
2	<b>b</b> R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = OMe	0,5	86	0	0
3	<b>c</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Ph	10	51	0	0
4	<b>d</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Et	10	67	0	0
5	<b>e</b> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	9	42	3	17
6	<b>f</b> R <sup>1</sup> = PhCH <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> = H	-	Não houve reação		
7	<b>g</b> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me	4	54	37	0
8	<b>h</b> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Ph	5	69	21	0

Como mostra a tabela VII, os nucleófilos **46a-d** reagiram com **14b**, fornecendo as 1,4-diidropiridinas correspondentes. Quando o silil enól éter **46e**, derivado da ciclohexanona foi empregado, observou-se uma mistura das 1,4- e 1,2-diidropiridinas e também do composto trimetilsilil enol éter (**49e**), derivado de **46e**. Com o trimetilsilil enol éter derivado do  $\beta$ -fenilpropionaldeído **46f**, nenhuma reação foi observada. As reações com os silil enól éteres **46g** e **46h**, derivados da acetona e da propiofenona, respectivamente, forneceram uma mistura de *N*-acil-1,2- e 1,4- diidropiridinas com uma pequena preferência em favor da produto 4-substituído.

Posteriormente, essa metodologia foi utilizada na síntese da (+/-)-Sesbanina<sup>37</sup> **55** um alcalóide isolado das folhas da planta *Sesbania vesicaria* cujo extrato apresenta atividade antileucêmica. A síntese foi elaborada através da adição do silil ceteno acetal **51** ao íon *N*-acilpiridínio **50**, como mostra o esquema 16.

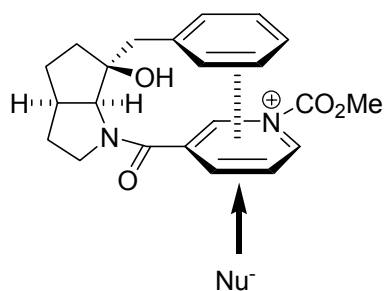


a) DDQ, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, refluxo, 6h. b) (i) HBF<sub>4</sub>(aq), THF, TA. (ii) Hg(OAc)<sub>2</sub>, THF-H<sub>2</sub>O, TA, 1h. (iii) 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq), NaBH<sub>4</sub>. c) NH<sub>3</sub>, MeOH, 100 °C, 3h em tubo selado

### Esquema 16

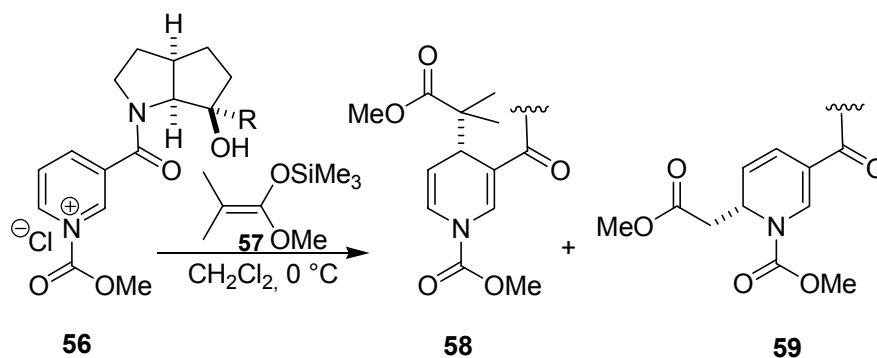
#### 1.3.6 Reações Régio- e Estereosseletivas com Nucleófilos de Carbono Sililados

Recentemente interações aromáticas têm sido utilizadas como ferramenta de controle conformacional numa variedade de reações régio- e estereosseletivas. Essas interações do tipo cátion- $\pi$  (Figura 5) têm recebido considerável atenção em vários campos da química e bioquímica<sup>38</sup>. Yamada e colaboradores<sup>39</sup> reportaram uma alternativa para a síntese régio- e diastereosseletiva de 1,2- e 1,4- diidropiridinas quirais através da utilização de um complexo cátion- $\pi$  como intermediário chave (Figura 5). Com o bloqueio seletivo de uma das faces do íon *N*-acilpiridínio em função de sua interação  $\pi$  com o anel aromático seria possível o ataque do nucleófilo pelo face menos impedida para dar 1,2- ou 1,4- diidropiridinas estereosseletivamente.



**Figura 5:** Estratégia para a adição face-seletiva de nucleófilos a Íons *N*-acilpiridínios através de interação do tipo cátion- $\pi$ .

Para essa estratégia foram utilizados íons os *N*-acilpiridínios **56a-e** substituídos com auxiliares quirais na posição C-3 e silil ceteno acetal **57** como nucleófilo de carbono (Esquema 17). As reações se processaram levando à formação majoritária dos produtos de adição 1,4-, os resultados são apresentados na tabela VIII.



**Esquema 17**

**Tabela VIII:** Adição de Silil Ceteno Acetal a Íons *N*-acilpiridínios

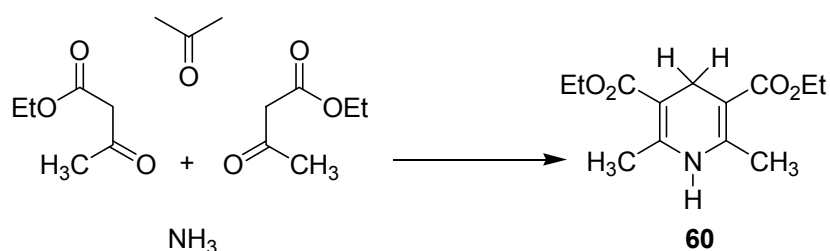
Entrada	Íon Piridínio (56)	Rend. (%)	58:59	de (%) 58	de (%) 59
1	a R <sup>1</sup> = H	28	71:29	14	12
2	b R <sup>1</sup> = Me	40	88:12	56	18
3	c R <sup>1</sup> = Ph	63	76:24	92	8
4	d R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> Ph	57	95:5	99	32
5	e R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> -2-Np	67	84:16	85	2



Como era de se esperar, o valor diastereomérico dos adutos **58** foram dependentes do substituinte no auxiliar quiral. Assim nos casos em que o íon *N*-acilpiridínio apresentou uma porção aromática no auxiliar quiral, observou-se uma alta estereosseletividade (entradas 3-6). Em particular, o substrato **56d** com um substituinte benzil apresentou excelente seletividade.

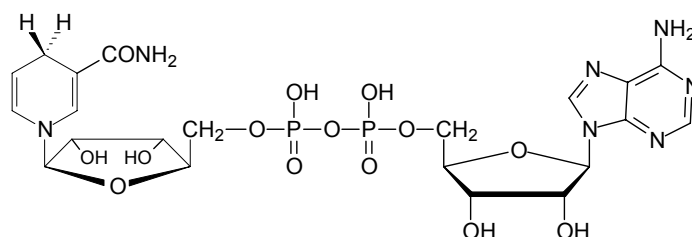
#### 1.4 A Importância das 1,4-Diidropiridinas<sup>1</sup>

A química das 1,4-diidropiridinas começou em 1882 quando Hantzsch<sup>40</sup> publicou a síntese que hoje leva seu nome. A 1,4-diidropiridina **60** é o produto de uma reação multicomponente entre amônia, formaldeído e dois equivalentes de acetoacetato de etila (Esquema 18).



Esquema 18

Nos cinquenta anos seguintes, modificações na síntese original foram desenvolvidas e várias reações de diidropiridinas foram estudadas. Em 1930, a descoberta de que uma coenzima capaz de realizar transferência de hidrogênio era um derivado de nicotinamida estimulou o trabalho na área das 1,4-diidropiridinas. Enquanto a estrutura total da coenzima NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo na forma reduzida; a forma oxidada é conhecida como NAD) foi estabelecida rapidamente, a estrutura fina não foi determinada até meados de 1950. Inicialmente acreditava-se que a NADH era um derivado de uma 1,2-diidronicotinamida. Posteriormente foi comprovado de forma inequívoca que a estrutura da coenzima NADH é a 1,4-diidronicotinamida mostrada na figura 6.

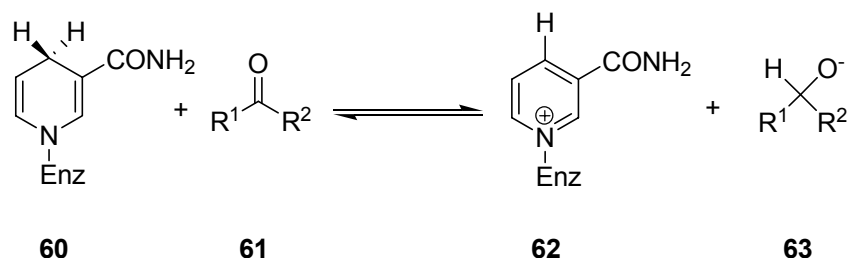


**Figura 6:** Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo na forma reduzida.

Na natureza muitas transformações de oxi-redução ocorrem rápida e estereosseletivamente na presença de enzimas. Em consequência disso, enzimas têm sido exaustivamente estudadas no sentido de determinar os aspectos estruturais responsáveis por sua seletividade e, também, no sentido de fornecer propriedades similares a reagentes redox usados na química orgânica moderna.<sup>41</sup>

Certamente é um desafio para os químicos orgânicos desenvolver sistemas artificiais que imitem reações enzimáticas em sistemas biológicos<sup>42,43</sup>. Enzimas que desempenham processos de oxi-redução biológica requerem coenzimas tais como NADH que ajam como reagentes em seus sítios ativos<sup>44,45</sup>. Já foi determinado que na forma reduzida da coenzima a parte ativa é a 1,4-diidropiridina<sup>46</sup>. Assim muitos derivados de 1,4-diidropiridinas têm sido amplamente utilizados para imitar a função da coenzima NADH em reduções biológicas de vários compostos insaturados<sup>47</sup>.

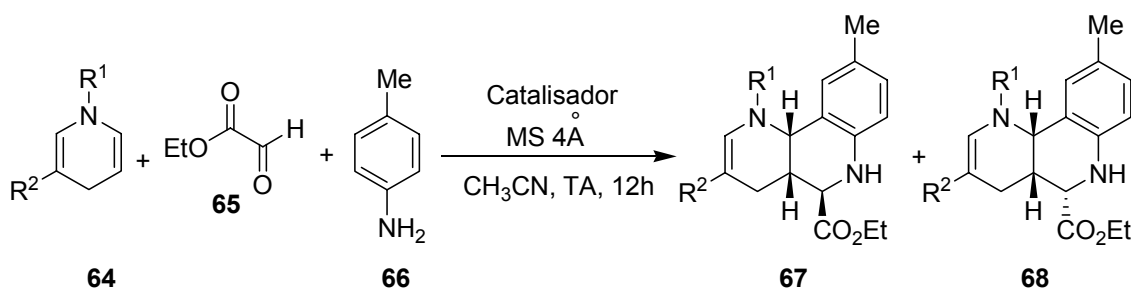
Um exemplo é a inter-conversão entre a 1,4-diidropiridina e o cátion piridínio<sup>48,49</sup> (Esquema 19). Neste caso a coenzima NADH age como um reagente redox. Na redução de uma cetona, a forma reduzida da coenzima doa dois elétrons e um próton ao substrato e como consequência é oxidada ao cátion piridínio. A forma oxidada da coenzima pode então catalisar a reação reversa. Embora ainda não haja um consenso a respeito dos detalhes que envolvem o mecanismo de transferência de hidreto, muitas propostas têm sido feitas<sup>50-52</sup>.



**Esquema 19:** Redução de uma cetona usando NADH como agente redutor. Enz representa a porção dinucleotídeo de NADH.

### 1.4.1 Utilização de diidropiridinas em reações multicomponentes para a formação de tetraidroquinolinas

Recentemente Lavilla<sup>53</sup> publicou a formação de tetraidroquinolinas altamente substituídas através de reações multicomponente entre 1,4-diidropiridinas, aldeídos e anilinas catalisadas por Ácidos de Lewis. Nesse trabalho, é demonstrada a reação multicomponente da *N*-alquil-1,4-diidropiridina **64** (gerada *in situ* a partir da adição nucleofílica regioseletiva ao íon piridínio) com um aldeído **65** e uma anilina **66**. Essa reação levou à formação (através da formação *in situ* da imina correspondente) dos adutos tipo benzonaftiridina **67** e **68** através de um processo de cicloadição [4 + 2] catalisado por ácido de Lewis (Esquema 20), os resultados estão na tabela IX.



Esquema 20

Tabela IX: Reação Multicomponente entre 64, 65 e 66.

Entrada	64	Catalisador	67, 68	Rend. (%)	rd (67:68)
1	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = CN	InCl <sub>3</sub>	<b>a</b>	65	2:1
2	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Me	InCl <sub>3</sub>	<b>b</b>	63	1:2
3	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Me	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>c</b>	86	1:2
4	R <sup>1</sup> = Bn, R <sup>2</sup> = CONH <sub>2</sub>	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>d</b>	87	1,5:1

Segundo o autor as reações se processaram de forma satisfatória com os diferentes grupos ligados ao nitrogênio, bem como com os diferentes grupos retiradores na posição 3. O uso de triflato de escândio proporcionou um aumento no rendimento se comparado com o cloreto de índio (entradas 2 e 3), no entanto a estereosseletividade permaneceu inalterada.

## 2. Objetivos

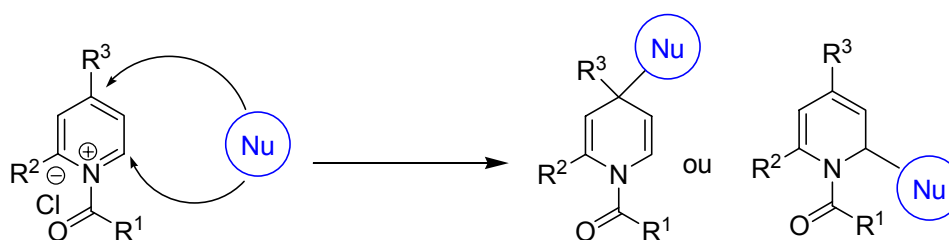
A utilidade sintética dos íons *N*-acilpiridínios mostrada anteriormente aliada à constante busca de novas metodologias para a obtenção de moléculas com alguma atividade biológica justificam a importância do estudo da reatividade dos íons *N*-acilpiridínios. Nesse trabalho, nos propusemos o estudo dessa reatividade, bem como o desenvolvimento de novas reações utilizando esses intermediários e, ainda, a exploração da regio- e diastereosseletividade dessas reações.

Como foi possível observar através da discussão anterior, existem na literatura vários exemplos da adição de reagentes organometálicos a íons *N*-acilpiridínios. Entretanto, pouco foi explorado sobre a regioquímica e sobre a estereoquímica da adição de nucleófilos de carbono do tipo enolatos de silício a estes íons. Além disso, a ampla utilização desses sistemas em síntese orgânica torna necessário o desenvolvimento de estudos sistemáticos sobre o controle da estereoquímica relativa em reações onde enolatos com faces enantiotópicas reagem com cátions piridínicos.

Este trabalho tem como objetivos o estudo da regioseletividade da adição de silil enolatos a íons *N*-acilpiridínios, o desenvolvimento de uma metodologia para a preparação de sistemas 1,2- ou 1,4- substituídos a partir dessas reações, e a investigação de sua diastereosseletividade simples quando estes enolatos apresentam faces enantiotópicas.

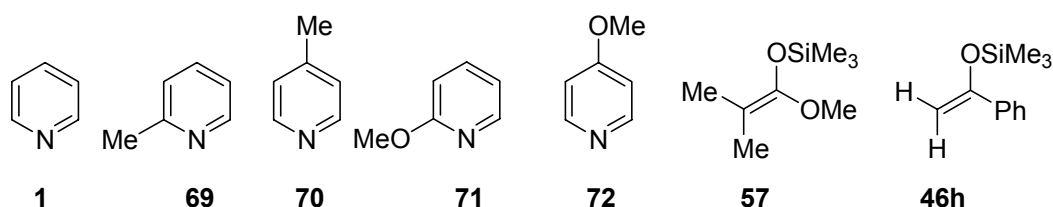
### 2.1 Estudo da Regioseletividade

O estudo da regioseletividade será realizado por meio da adição de enolatos de silício com faces homotópicas aos íons *N*-acilpiridínios (Esquema 21).



Esquema 21

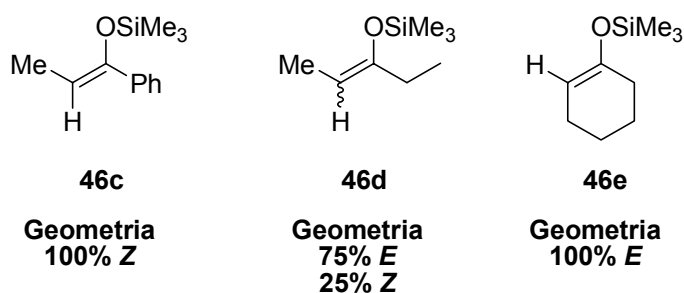
Nesta etapa pretende-se usar como precursores dos cátions *N*-acilpiridínios a piridina (**1**), a 2-metilpiridina (2-picolina) **69**, a 4-metilpiridina (4-picolina) **70**, a 2-metoxipiridina **71** e a 4-metoxipiridina **72**. Como nucleófilos de silício com faces homotópicas serão utilizados o silil ceteno acetal **57** e o silil enol éter **46h** derivado da acetofenona, de (Figura 7).



**Figura 7:** Reagentes para o Estudo da Regiosseletividade Simples

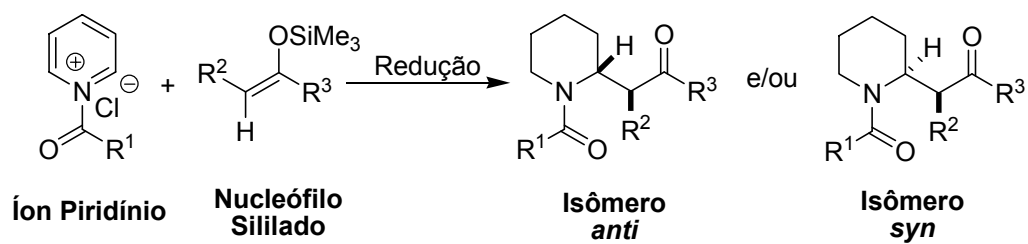
## 2.2 Estudo da Diastereosseletividade

No estudo da diastereosseletividade simples serão empregados os mesmos eletrófilos mencionados acima em reações com enolatos de silício que apresentem faces enantiotópicas como o silil enol éter **46c** derivado da propiofenona, **46d** derivado da 3-pentanona e **46e** derivado da ciclohexanona (Figura 8).



**Figura 8:** Nucleófilos para o Estudo da Diastereosseletividade Simples.

A escolha dos nucleófilos deve-se à facilidade de produzir enolatos de silício com a geometria da dupla ligação controlada, o que seria de grande importância na investigação da diastereosseletividade dessas reações. A adição 1,2- pode levar aos isômeros *syn* e/ou *anti* (Esquema 22).



Esquema 22

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Reações de Adição dos Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons *N*-acilpiridínios

A primeira parte deste trabalho consistiu em investigar a regioseletividade das reações de adição dos nucleófilos sililados aos íons *N*-acilpiridínios. Para isso, os nucleófilos foram preparados e foram examinadas algumas condições para a preparação dos íons.

##### 3.1.2 Preparação dos Nucleófilos de Carbono Sililados

O silil ceteno acetal **57** utilizado é disponível comercialmente. O silil enól éteres **46c**, **46d**, **46e** e **46h** derivados da propiofenona, da 3-pentanona, da ciclohexanona e da acetofenona, respectivamente, foram preparados no laboratório.

O método utilizado<sup>54</sup> para a obtenção dos nucleófilos **46c**, **46d**, **46e** e **46h** consiste no tratamento da cetona correspondente com diisopropil amideto de lítio (LDA) a  $-78^{\circ}\text{C}$  para geração *in situ* do enolato de lítio, seguido da adição de cloreto de trimetilsilila, ocorrendo assim a formação dos silil enol éteres desejados com rendimentos quantitativos (Esquema 23).



Esquema 23

### 3.1.3 Reação dos Íons *N*-acilpiridínios derivados da Piridina com Silil Ceteno Acetal

Para esse estudo inicial optou-se por utilizar a piridina em função de sua disponibilidade no laboratório. Como nucleófilo optou-se pelo silil ceteno acetal (**57**) como nucleófilo para os testes iniciais em razão de sua maior reatividade em comparação com os enóis éteres de silício e também por sua disponibilidade.

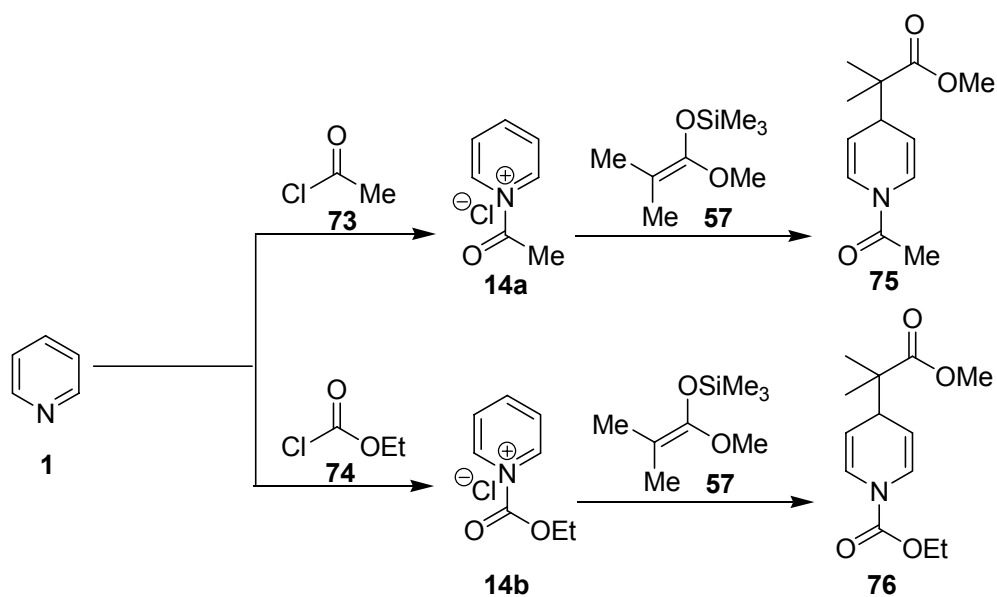
Inicialmente foram realizados alguns testes a fim de se investigar a geração do íon *N*-acilpiridínio através da adição de diferentes agentes acilantes como cloreto de acetila **73** e cloroformato de etila **74** à piridina. Essa etapa foi de fundamental importância no estudo da reatividade desses cátions, já que a utilização desses agentes acilantes leva à formação de dois diferentes intermediários **14a** e **14b**, um cátion *N*-acil e um cátion *N*-carbamoilpiridínio, respectivamente.

Além disso, nesta etapa, procurou-se estabelecer uma proporção adequada para os números de equivalentes entre a piridina, o agente acilante e o nucleófilo de silício. Após alguns testes a proporção considerada adequada para a formação do íon *N*-acilpiridínio foi de 1,2 equivalentes do agente acilante e 1 equivalente de piridina (0,25M).

Também foram realizadas variações de temperatura e solvente visando a obtenção da melhor condição para a geração do íon *N*-acilpiridínio, bem como da adição do nucleófilo.

As reações foram então realizadas adicionando-se os agentes acilantes cloreto de acetila **73** ou cloroformato de etila **74** à piridina **1**, seguidas da adição do silil ceteno acetal **57** levando à obtenção das diidropiridinas **75** e **76** (Esquema 24). As reações foram inicialmente realizadas em THF e posteriormente em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cada reação foi realizada a 0 °C e a seguir a -78 °C, os resultados encontram-se na tabela X.





Esquema 24

Tabela X: Adição do Silil Ceteno Acetal **57** aos Íons *N*-acilpiridínicos

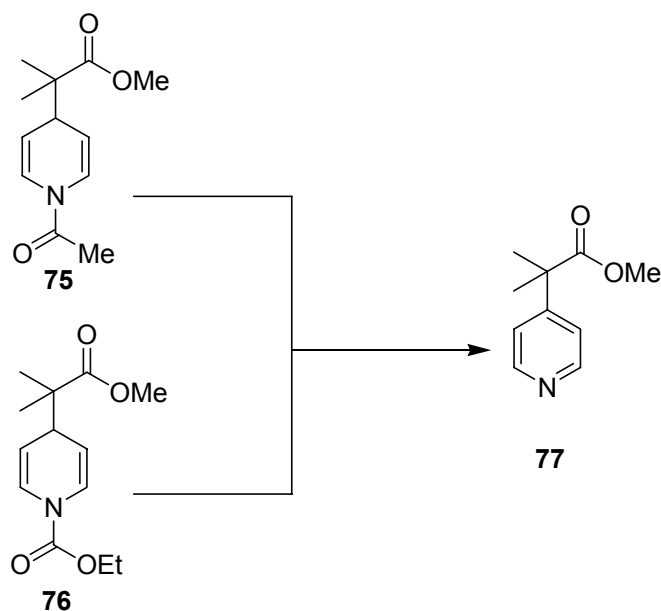
Entrada	Ag. Acilante	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	<b>73</b>	THF	-78	12
2	<b>73</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	15
3	<b>73</b>	THF	0	35
4	<b>73</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	50
5	<b>74</b>	THF	-78	15
6	<b>74</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	12
7	<b>74</b>	THF	0	2
8	<b>74</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	70

Como pode se observar através dos resultados acima, o cloroformato de etila mostrou-se o melhor agente acilante na maioria das reações. Entre as condições testadas para essas reações, aquela que apresentou melhor rendimento foi a que se processou a temperatura de 0 °C em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Após a adição do agente acilante, realizada a 0 °C e sob agitação magnética, o meio reacional permaneceu sob agitação por cerca de duas horas. Para a reação de adição do nucleófilo, entre as condições testadas, aquela que se mostrou mais eficiente foi a que utiliza um excesso de 3,5 equivalentes do silil ceteno acetal.

Todas as reações, com cloreto de acetila e cloroformato de etila mostraram-se regiosseletivas, levando à formação dos produtos 4-substituídos **75** e **76**, respectivamente, resultantes do ataque do nucleófilo à posição C-4 do anel piridínico. Os produtos foram posteriormente purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel.

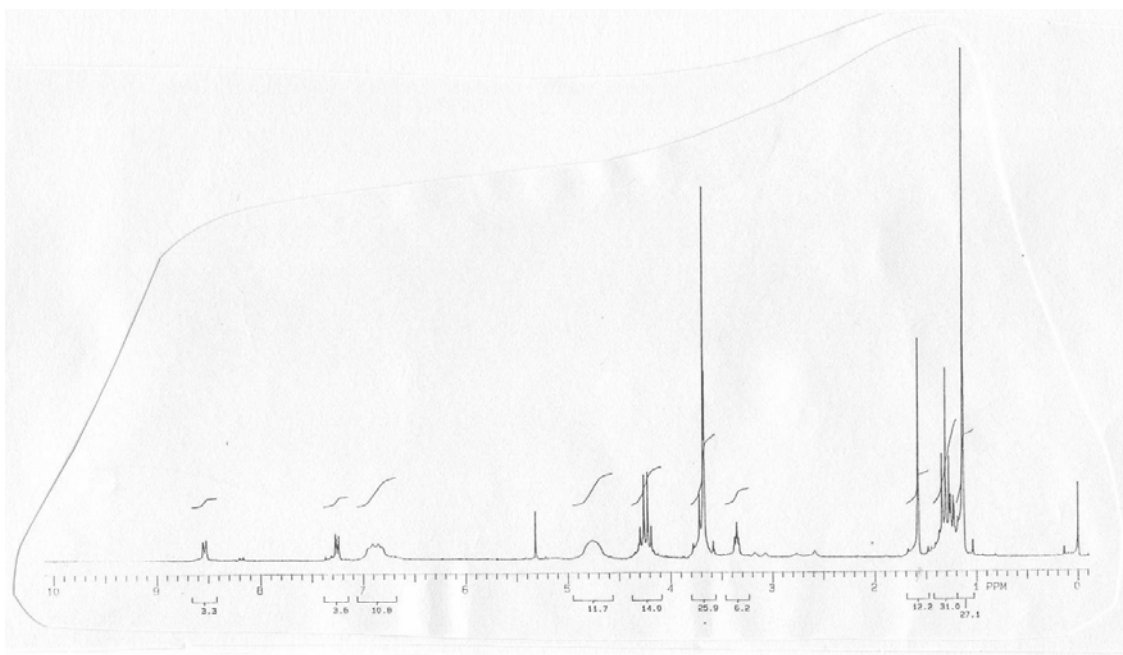
Durante o processo de purificação observou-se, através da análise por CCD, o aparecimento de uma mancha mais polar que a mancha correspondente ao produto diidropiridínico. Essa mancha foi posteriormente caracterizada como o produto de aromatização **77** (Esquema 25) que não havia sido observado enquanto a reação se processava.



Esquema 25

A observação do produto **77** por CCD foi realizada à medida que o produto **76** era isolado através da coluna cromatográfica, levando-nos a imaginar que poderia tratar-se de algum tipo de incompatibilidade do produto com a fase estacionária, no entanto, após a purificação foi possível verificar que com o passar do tempo aumentava a proporção do produto aromático em relação ao produto **76**, indicando que a degradação prosseguia. Posteriormente, verificou-se que a aromatização ocorria mesmo antes da purificação, bastando apenas que o produto entrasse em contato com o ar atmosférico.

O produto **77** derivado da aromatização pôde ser isolado e foi então caracterizado por espectroscopia de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Entretanto, no caso do produto de adição do nucleófilo de carbono siliado **57** à posição C-4 do anel piridínico, todos os espectros mostram uma mistura da *N*-acil-1,4-diidropiridina e do produto de aromatização, como pode ser observado na figura 9 onde se encontra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura.



**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura de compostos **76** e **77**.

No espectro acima podemos ver que os sinais referentes ao composto **77** são os dubletos em 8,55 e 7,24 ppm relativos aos hidrogênios do anel piridínico, o singleto em 3,67 ppm relativo aos hidrogênios da metoxila e o singleto em 1,58 ppm relativo aos hidrogênios das metilas  $\alpha$ -carbonila. Os outros sinais são referentes ao composto **76**, cujo sinal referente aos hidrogênios das metilas  $\alpha$ -carbonila aparecem em 1,13 ppm.

Como foi visto anteriormente, a porção da coenzima NADH que participa dos processos de oxi-redução biológicos é justamente uma 1,4-diidropiridina e, embora o mecanismo não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que possa seguir dois possíveis caminhos, a oxidação radicalar ou a transferência de hidreto. De fato acredita-se que um mecanismo semelhante esteja envolvido nos processos de aromatização dos sistemas 1,4-*N*-acildiidropiridínicos formados nas reações de

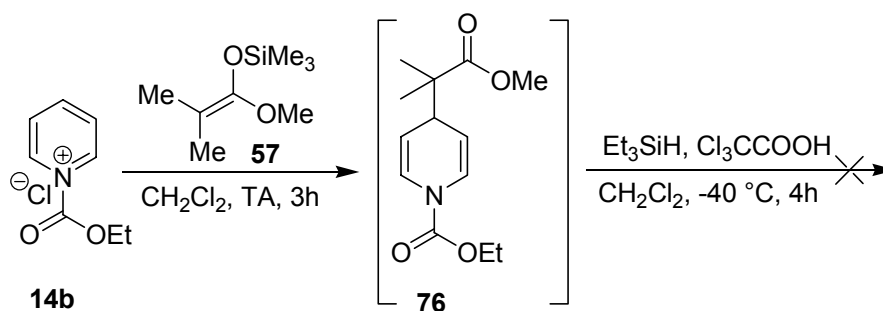
adição do nucleófilo sililado, já que a aromatização ocorreu com a exposição do produto ao ar atmosférico, ou seja, em presença de oxigênio que é fonte de radicais.

Tendo em vista que as reações de aromatização de sistemas diidropiridínicos são processos oxidativos e baseando-se em exemplos da literatura que utilizam agentes oxidantes como *o*-cloroanil<sup>54</sup>, dicloro-dicianobenzoquinona (DDQ)<sup>45</sup> e até mesmo fluxo de gás oxigênio<sup>33</sup>, imaginou-se que os sistemas 1,4-diidropiridínicos formados através da adição do silil ceteno acetal estivessem sofrendo uma reação de oxidação ao entrar em contato com o ar atmosférico rico em O<sub>2</sub>.

Essa idéia fez com que se pensasse em alternativas para contornar a instabilidade dos sistemas 1,4-*N*-acildiidropiridínicos formados. Passamos a utilizar um excesso da piridina (1,2 equivalentes) em relação ao agente acilante (1 equivalentes) a fim de garantir que não houvesse nenhum traço ácido que pudesse contribuir para a aromatização. A outra alternativa foi buscar um meio de reduzir as ligações duplas carbono-carbono imediatamente após a reação de adição do nucleófilo de carbono sililado, levando assim à formação de um sistema mais estável.

### 3.2 Redução Imediata dos Sistemas Diidropiridínicos

A primeira alternativa utilizada baseou-se no método descrito por Comins<sup>22</sup> em que a redução do sistema é feita através do seu tratamento com hidreto de trietilsilila em meio de ácido trifluoroacético. Neste trabalho, esse procedimento é usado para redução de sistemas *N*-acildiidropiridínicos a sistemas *N*-acilpiperidínicos. Para reduzir as duplas ligações carbono-carbono do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico **76** foi utilizada uma adaptação do método citado por Comins que consistiu na troca de ácido trifluoroacético ácido tricloroacético em função de sua disponibilidade em nosso laboratório (Esquema 26). Por meio desse procedimento, após purificação e caracterização do produto por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C verificou-se que a reação de redução não havia se processado e os espectros mostravam o composto **76** misturado ao composto aromatizado **77**. Novamente, acredita-se que o processo de aromatização tenha ocorrido durante a exposição do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico ao oxigênio do ar e não durante o tempo em que a reação se processava.

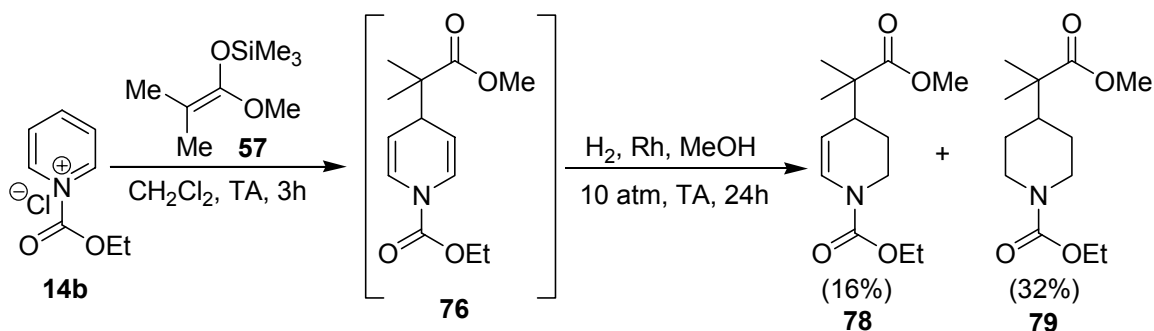


Esquema 26

Uma segunda alternativa na tentativa de solucionar o problema foi a utilização de hidrogenação catalítica<sup>28</sup>, para realizar a redução das ligações duplas do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico. Para esta hidrogenação foram realizados diferentes testes variando condições e catalisadores.

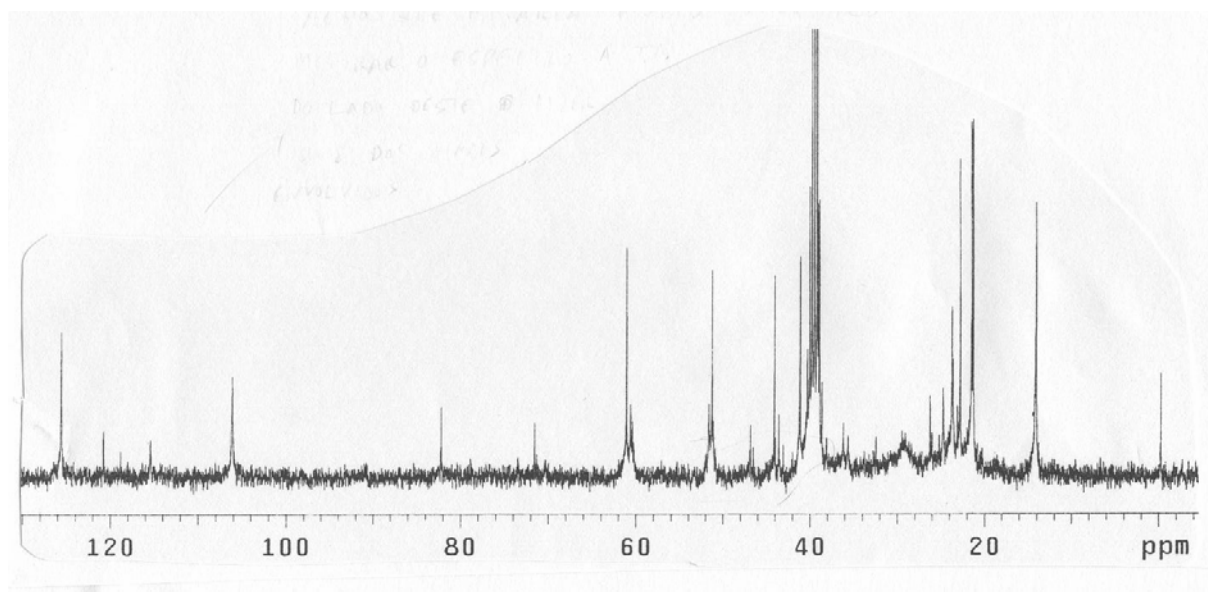
Inicialmente o catalisador utilizado foi Pd/C. A geração do íon *N*-acilpiridínio foi realizada através do método usual utilizando-se a melhor condição obtida anteriormente. Após a adição do silil ceteno acetal, a reação transcorreu sob agitação magnética por três horas e foi acompanhada por CCD. Ao final da reação de adição do nucleófilo, o resíduo foi solubilizado em metanol e o meio reacional colocado sob atmosfera de hidrogênio com o catalisador por 24h. É relevante salientar que em momento algum durante todo o processo, o sistema reacional entrou em contato com o oxigênio do ar, esse cuidado foi de extrema importância na tentativa de impedir a reação de aromatização antes da redução do sistema. Após purificação em coluna cromatográfica com sílica-gel, a caracterização indicou que o método não foi eficiente para a redução e novamente tínhamos em mãos o composto aromático **77**.

Posteriormente, por meio da mesma metodologia, utilizou-se um catalisador a base de Ródio para promover a hidrogenação. À pressão de uma atmosfera de hidrogênio a reação não ocorreu. A reação de hidrogenação com catalisador de Ródio foi então realizada em um reator com pressão de 10 atmosferas (Esquema 27).



### Esquema 27

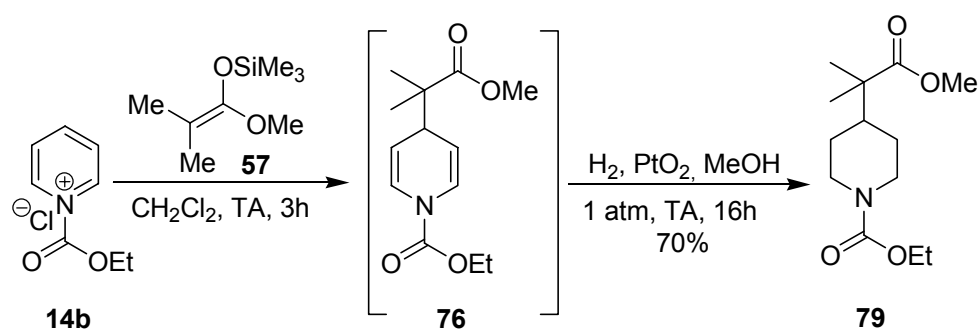
Por meio deste método foi obtida uma mistura de dois compostos: o composto **78** em 16%, produto de redução parcial em que apenas uma das duas ligações duplas foi hidrogenada, e o composto *N*-acilpiperidínico 4-substituído **79** em 32%, produto da hidrogenação completa. Os produtos foram separados e caracterizados por espectroscopia de IV e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **78** foi dificultada em função do espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentar sinais arredondados e de baixa resolução, e do espectro RMN  $^{13}\text{C}$  mostrar um número de carbonos superior ao número de carbonos da molécula, o que poderia ser explicado devido a presença de isômeros rotacionais. Para comprovar a presença dos rotâmeros, realizou-se o experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  a temperatura de 60 °C utilizando como solvente  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 10).



**Figura 10:** Seção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 60 °C) do composto **78**.

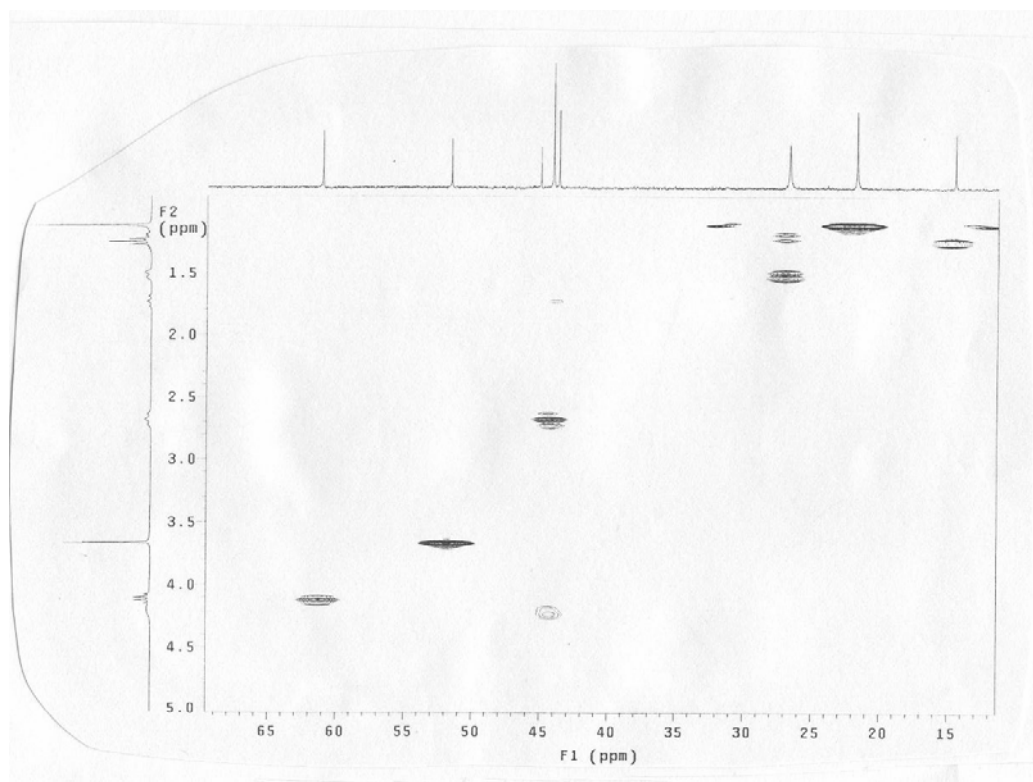
Como pode se observar na figura 10, os sinais relativos aos carbonos  $sp^2$  da ligação dupla carbono-carbono em 126 e 106 ppm, que apareciam duplicados no experimento realizado a temperatura ambiente, aparecem como sinais simples, ou seja, a 60 °C, os sinais coalesceram, o que comprovou a presença de rotâmeros.

Finalmente, tentou-se realizar a reação de hidrogenação catalítica utilizando-se óxido de platina ( $PtO_2$ ) como catalisador (Esquema 28). Novamente, o mesmo método foi utilizado, após a adição do silil ceteno acetal, o cloreto de metileno foi retirado e o resíduo reacional solubilizado em metanol. O catalisador  $PtO_2$  foi adicionado e o meio reacional colocado sob agitação a 1 atmosfera de pressão de hidrogênio por 16 horas. A reação foi acompanhada por CCD e forneceu o produto de hidrogenação completa **79**, em 70% de rendimento após purificação em coluna de sílica-gel.



**Esquema 28**

O produto **79** foi caracterizado por espectroscopia de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , além desses experimentos realizou-se também um experimento de HMQC para elucidar definitivamente a estrutura e a regioseletividade da reação de adição do nucleófilo. A figura 11 mostra uma seção do espectro de correlação heteronuclear onde pode ser observada a relação entre os hidrogênios e os carbonos.



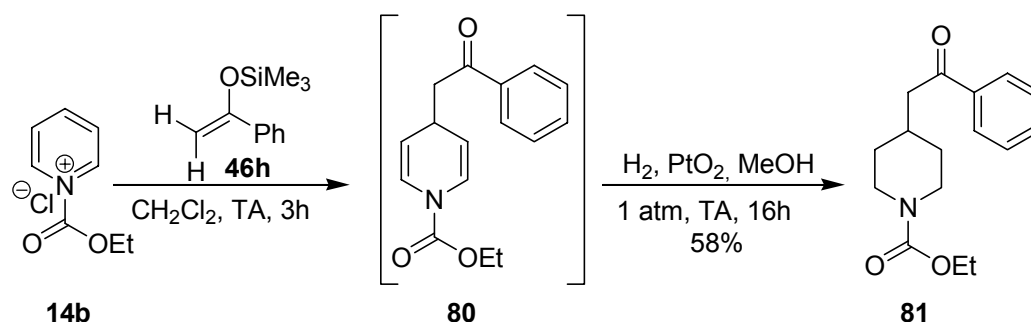
**Figura 11:** Seção do Espectro de HMQC do Composto **79**.

Como pode ser visto na figura 11, a seção do espectro de HMQC mostra que os dois hidrogênios em 4,24 ppm e os dois em 2,69 ppm, ambos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  N, estão relacionados com os dois carbonos  $\alpha$  N quimicamente equivalentes em 44,1 ppm. Da mesma forma, os dois hidrogênios em 1,50 ppm e os dois em 1,17 ppm, ambos referentes aos hidrogênios  $\beta$  N, estão relacionados com o mesmo sinal em 26,7 ppm referente aos dois carbonos  $\beta$  N quimicamente equivalentes. Isso demonstra a simetria do sistema comprovando assim que a adição do silil ceteno acetal **57** ao íon *N*-acilpiridínio **14b** seguida de hidrogenação catalítica levou à formação do produto 1,4-substituído. O sinal de hidrogênio em 1,75 ppm referente ao hidrogênio  $\gamma$  N está relacionado com o sinal em 43,7 ppm referente ao carbono  $\gamma$  N, este sinal de carbono por sua vez no espectro de APT aparece para baixo indicando tratar-se mesmo de um carbono ligado a um único hidrogênio.



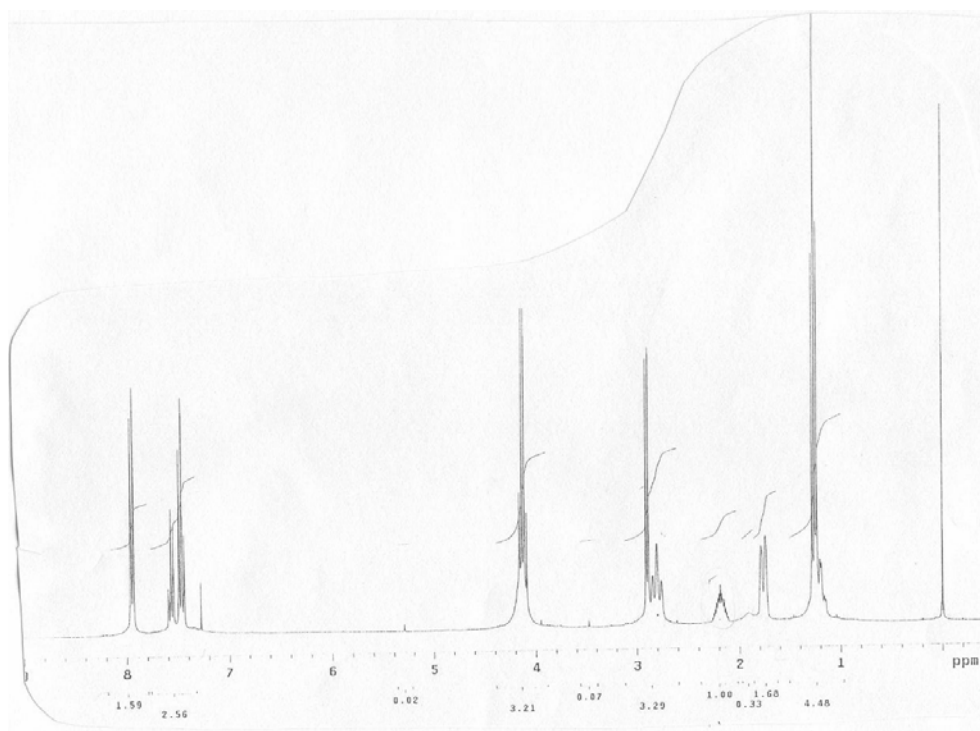
### 3.3 Adição do Silil Enol Éter Derivado da Acetofenona ao Íon *N*-acilpiridínio

Como o problema da instabilidade do produto *N*-acil-1,4-diidropiridínico havia sido contornado, partiu-se então para a adição do silil enol éter derivado da acetofenona **46h** ao íon *N*-acilpiridínio **14b** (Esquema 29), seguido de hidrogenação do intermediário **80** imediatamente após a adição do nucleófilo através da metodologia descrita anteriormente na qual é empregado o catalisador de Adams PtO<sub>2</sub>.



Esquema 29

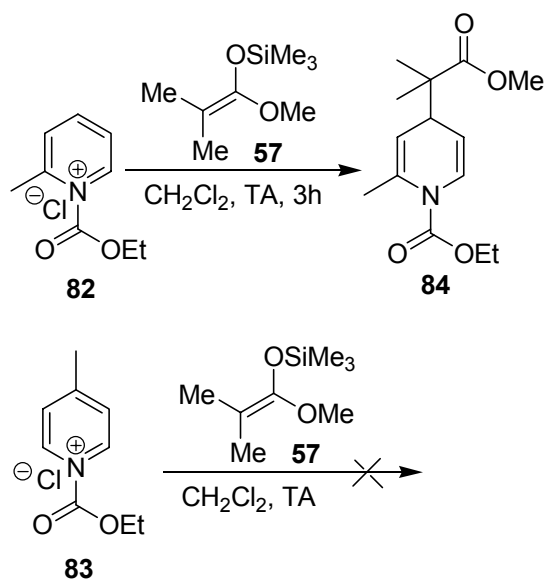
Observou-se que a reação de adição do silil enol éter **46h** derivado da acetofenona também se mostrou regioseletiva e após a hidrogenação catalítica levou à formação do produto **81** em 58% de rendimento como resultado da adição do nucleófilo à posição C-4 do íon *N*-acilpiridínio **14b**. Após purificação em coluna cromatográfica utilizando sílica-gel o produto **81** foi caracterizado por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A figura 12 mostra o espectro de RMN <sup>1</sup>H onde é possível verificar através do valor da integral que dois dos hidrogênios  $\alpha$  N estão sob o quarteto referente aos hidrogênios da etila em 4,12 ppm. O tripleto em 2,80 ppm é referente aos outros dois hidrogênios  $\alpha$  N. Os dois hidrogênios  $\alpha$  carbonila aparecem como um dubleto em 2,89 ppm. O hidrogênio  $\gamma$  N aparece como um multiplete em 2,18 ppm e os sinais em 1,76 e 1,19 ppm são referentes aos hidrogênios  $\beta$  N.



**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **81**.

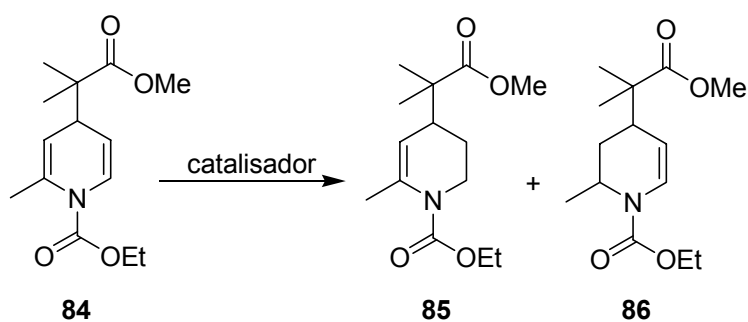
### 3.4 Adição dos Enolatos Sillados aos Íons *N*-acilpiridínio Derivados da 2-Picolina e 4-Picolina

A reação de adição do silil ceteno acetal **57** também foi realizada com os íons *N*-acilpiridínios **82** e **83** derivados da 2- e da 4-picolina respectivamente (Esquema 30). A reação com o íon *N*-acilpiridínio **82** derivado da 2-picolina foi realizada através do mesmo procedimento utilizado nas reações de adição dos nucleófilos descrito anteriormente, tanto para a geração do íon como para a adição do nucleófilo e também ocorreu de forma regioseletiva, levando à formação do produto *N*-acil-1,4-diidropiridínico **84**, resultado da adição do silil ceteno acetal à posição C-4 do íon *N*-acilpiridínio. A reação de adição do silil ceteno acetal ao íon *N*-acilpiridínio **83** derivado da 4-picolina nas mesmas condições não ocorreu.



Esquema 30

A seguir passamos à etapa de hidrogenação catalítica do composto **84** a fim de obtermos o produto reduzido. Para a reação de hidrogenação (Esquema 31), foram utilizados os mesmos catalisadores utilizados anteriormente, mas com algumas variações de pressão, no entanto, nenhuma das condições testadas levou ao produto da completa hidrogenação do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico 2,4-dissubstituído (tabela XI). Após as reações de hidrogenação, os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando sílica-gel e posteriormente caracterizados por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Esquema 31

**Tabela XI:** Reações de hidrogenação do composto **84**.

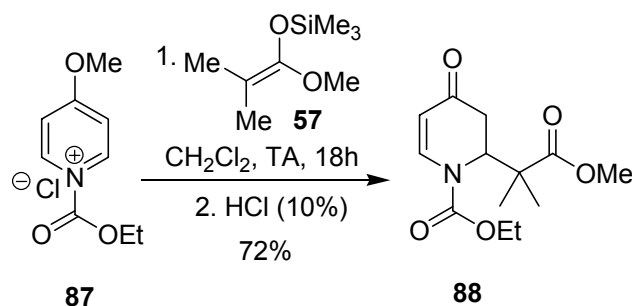
Entrada	Catalisador	Pressão (atm)	Rend. (%)	
			<b>85</b>	<b>86</b>
1	Rh	1	-	-
2	Rh	10	-	-
3	PtO <sub>2</sub>	1	-	-
4	PtO <sub>2</sub>	12,5	13	10
5	PtO <sub>2</sub>	37	18	8
6	PtO <sub>2</sub>	50	23	15

Como mostra a tabela XI, foram feitas duas tentativas de realizar a reação de hidrogenação com o catalisador de Rh. A primeira (entrada 1) reação foi realizada a pressão de uma atmosfera de hidrogênio e a segunda (entrada 2), a pressão de 10 atmosferas de hidrogênio, porém em nenhuma das duas observou-se formação de produto. A seguir tentou-se realizar a reação de hidrogenação utilizando o catalisador de Adams, PtO<sub>2</sub>. Na entrada 3, a reação foi realizada a pressão de 1atmosfera de hidrogênio, neste caso, não foi observada formação do produto de hidrogenação no entanto, após a purificação do produto por coluna cromatográfica foi possível isolar a *N*-acil-1,4-diidropiridina-2,4-dissubstituída **84**, o que não havia sido possível com a diidropiridina correspondente derivada da piridina em função de sua instabilidade. A seguir (entradas 4, 5 e 6) foram realizadas reações de hidrogenação com PtO<sub>2</sub> a pressão de 12,5, 37 e 50 atmosferas de hidrogênio, respectivamente. Em nenhum dos casos foi observada a formação do produto da hidrogenação completa do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico 2,4-dissubstituído, apenas misturas dos compostos **85** e **86**, produtos da hidrogenação parcial de **84**.

### 3.5 Adição dos Nucleófilos de Carbono Sililados aos Íons *N*-acilpiridínios Derivados da 4-metoxipiridina

Outra alternativa utilizada para tentar contornar o problema da instabilidade dos sistemas *N*-acil-1,4-diidropiridínicos foi a realização das reações de adição dos enolatos de carbono sililados, silil ceteno acetal **57** e silil enol éter **46h** derivado da

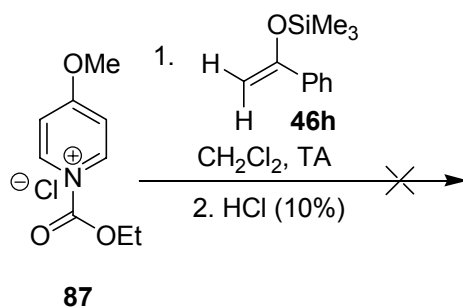
acetofenona, ao íon *N*-acilpiridínio **87** derivado da 4-metoxipiridina **72** (Esquema 32), a fim de produzir os sistemas *N*-acildiidropiridônicos mais estáveis.



**Esquema 32**

A geração do íon *N*-acilpiridínio **87** foi realizada através do mesmo procedimento descrito anteriormente para os íons *N*-acilpiridínios derivados da piridina, bem como a adição do silil ceteno acetal **57**. Após purificação e caracterização por espectroscopia de IV e de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , constatou-se a obtenção do produto **88** em 72% de rendimento. O composto **88** é resultado da adição do nucleófilo à posição C-2 do anel piridínico, o que já era esperado já que a posição C-4 do íon *N*-acilpiridínio **87** está bloqueada com o grupo metoxila. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **88** é possível verificar os sinais em 7,84 e 5,29 ppm relativos aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  N respectivamente, o sinal em 4,87 é referente ao hidrogênio alifático  $\alpha$  N. O sinal em 2,80 ppm é relativo aos dois hidrogênios alifáticos  $\beta$  N. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  pode se verificar o sinal em 191,1 ppm relativo ao carbono carbonílico, bem como os sinais em 143,2 e 107,8 ppm relativos aos carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  N, respectivamente. Esses deslocamentos são compatíveis com sistemas  $\beta$ -enaminocarbonílicos.

As tentativas de proceder a reação de adição do silil enol éter **46h** derivado da acetofenona ao íon *N*-acilpiridínio **87** nas mesmas condições não foram bem sucedidas (Esquema 33).

**Esquema 33**

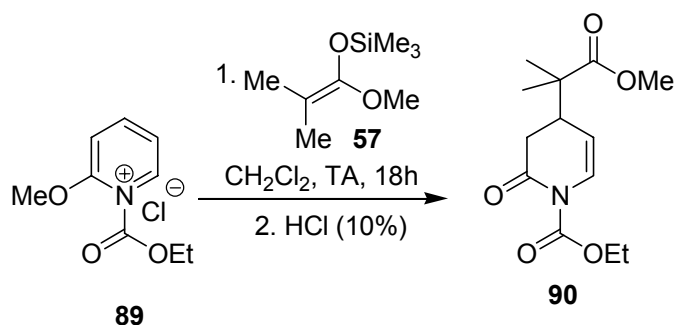
O acompanhamento da reação por CCD mostrou que após a adição do nucleófilo o mesmo não foi consumido, podendo ser observado até o final do tempo reacional, indicando assim não haver umidade no sistema, já que qualquer traço de umidade levaria à formação de ácido e conseqüente levaria à hidrólise do silil enol éter. Foi realizada ainda uma outra tentativa na qual foi utilizada a mesma metodologia de geração do íon e após a adição do nucleófilo, o meio reacional foi aquecido à temperatura de refluxo do cloreto de metileno. Novamente o consumo do silil enol éter não foi observado por CCD nem por CG, bem como não foi observada a formação do produto. Acredita-se que a razão para a reação não ter se processado seja a combinação de dois reagentes menos reativos do que piridina/silil ceteno acetal: o grupo metoxila no anel piridínico torna o anel mais rico em elétrons e por conseqüência, menos eletrofílico; já o silil enol éter **46h** derivado da acetofenona é menos nucleofílico que o silil ceteno acetal que possui grupos doando elétrons, enriquecendo a dupla ligação e tornando-a mais nucleofílica.

As reações de adição dos silil enol éteres **46c** e **46d** derivados da propiofenona e 3-pentanona, respectivamente, ao íon *N*-acilpiridínio **87** sob as mesmas condições também não se processaram.

### 3.6 Adição dos Enolatos Sililados aos Íons *N*-acilpiridínios Derivados da 2-Metoxipiridina

Com o intuito de formar novos sistemas *N*-acildiidropiridônicos, mais estáveis que os sistemas *N*-acil-1,4-diidropiridínicos estendemos o estudo das reações de adição dos nucleófilos de carbono sililados ao íon *N*-acilpiridínio **89** derivado da 2-Metoxipiridina **71** (Esquema 34).

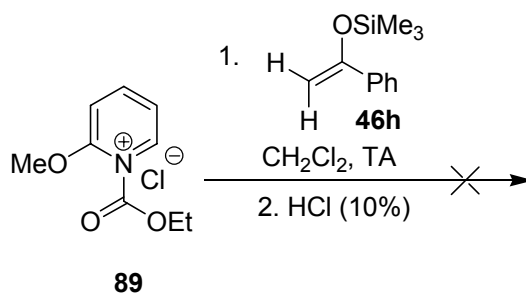
Inicialmente foi realizada a reação de adição do silil ceteno acetal **57** ao íon *N*-acilpiridínio **89**. A geração do íon **89** seguiu o procedimento descrito anteriormente, porém com maior tempo reacional para garantir a formação do cátion. Após a adição do silil ceteno acetal, o resíduo reacional foi purificado em sílica-gel. A caracterização do produto indicou a obtenção do composto **90**, produto da adição do nucleófilo à posição C-4 do anel piridínico.



**Esquema 34**

No espectro de HMQC do composto **90** é possível verificar os sinais relativos aos carbonos olefínicos do anel  $\alpha$  e  $\beta$  N em 126,6 e 108,4 ppm respectivamente, esses deslocamentos estão compatíveis com carbonos olefínicos, porém não são compatíveis com carbonos de uma dupla ligação de uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada o que caracterizaria a adição à posição C-2 do anel piridínico. Esses carbonos estão relacionados aos sinais relativos aos prótons em 6,93 e 5,18 ppm respectivamente também compatíveis com hidrogênios olefínicos e não de sistemas cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Em 2,87 ppm é possível ver o sinal relativo ao hidrogênio  $\gamma$  N compatível com hidrogênio alílico nesses sistemas, este sinal está relacionado ao núcleo de carbono cujo sinal está em 39,2 ppm.

Assim como ocorreu com o cátion derivado da 4-metoxipiridina, não obtivemos sucesso na tentativa de proceder a reação de adição do silil enol éter **46h** derivado da acetofenona ao cátion **89** sob as mesmas condições (Esquema 35).



### Esquema 35

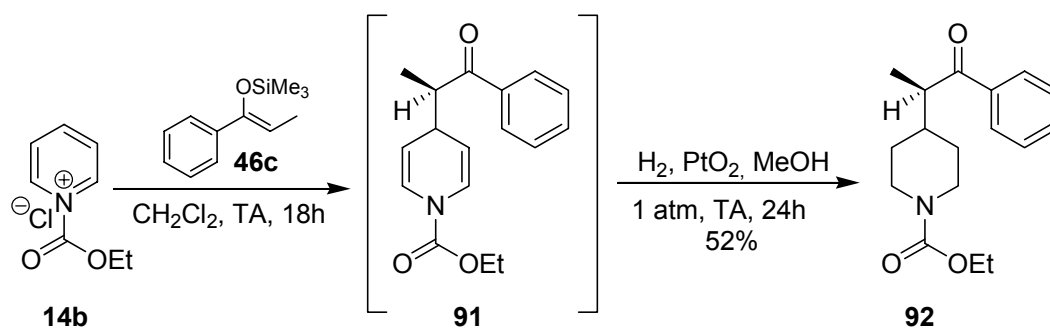
O acompanhamento por CCD e CG permitiu observar que o silil enol éter não foi consumido durante o tempo reacional, indicando assim não haver umidade no sistema. Novamente foi realizada uma reação na qual após a adição do nucleófilo o meio reacional foi aquecido à temperatura de refluxo do cloreto de metileno. Acompanhada por CCD e CG a reação não mostrou consumo do silil enol éter nem formação de produto. Novamente a explicação para que a reação não tenha se processado pode residir no fato de estarmos usando concomitantemente um silil enol éter menos nucleofílico e um cátion menos eletrofílico.

### 3.7 Adição dos Enolatos Sililados com Faces Enantiotópicas aos Íons *N*-acilpiridínios

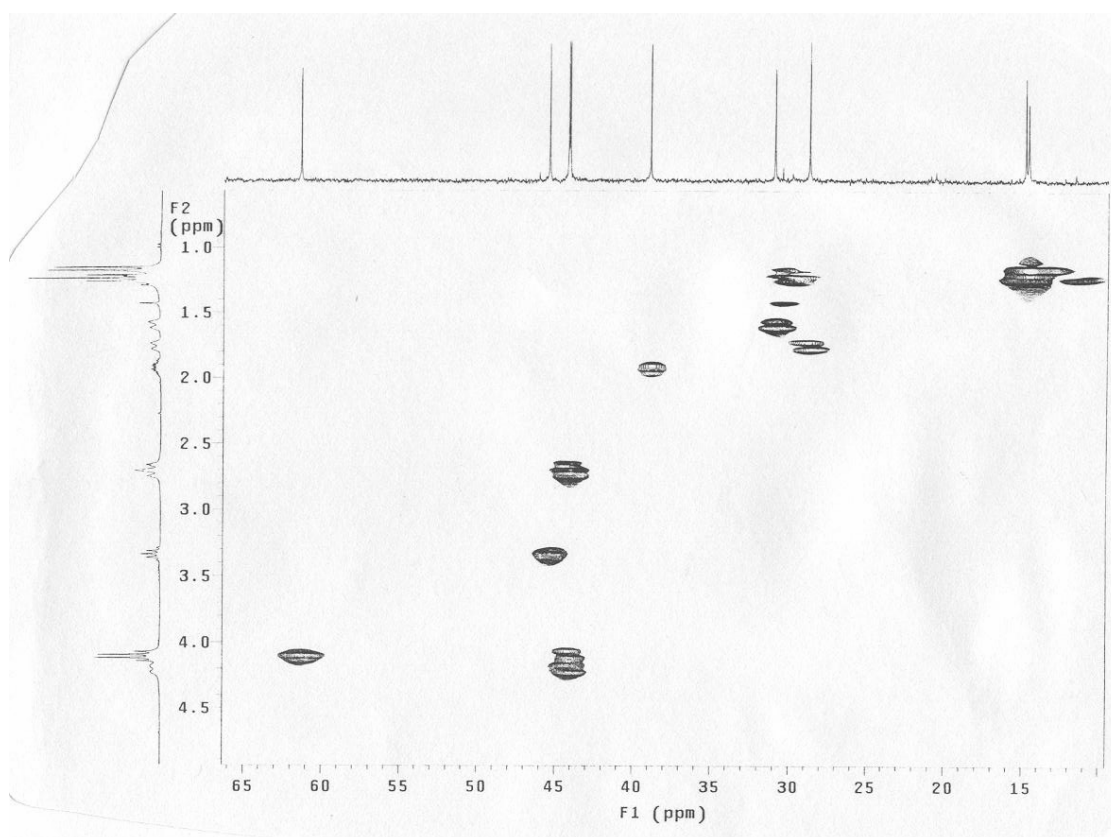
A segunda etapa do trabalho consistiu em aplicar a metodologia desenvolvida anteriormente na adição de enolatos sililados com faces enantiotópicas. Assim, para esta etapa, inicialmente utilizou-se como eletrófilo o íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina **14b** e como nucleófilos foram empregados os silil enol éteres derivados da propiofenona **46c**, da 3-pentanona **46d** e da cicloexanona **46e**. Em todas as reações a geração dos íons seguiu o procedimento descrito anteriormente e após as adições dos nucleófilos, os produtos, quando formados, foram imediatamente hidrogenados a fim de evitar possíveis reações de aromatização.

A tentativa de realizar a reação de adição do silil enol éter **46e** derivado da cicloexanona ao íon *N*-acilpiridínio não foi bem sucedida. A reação de adição do silil enol éter **46c** derivado da propiofenona ao íon *N*-acilpiridínio **14b** mostrou-se regioselectiva levando exclusivamente à formação do produto **92** resultado da adição do nucleófilo à posição C-4 do anel piridínico (Esquema 36).





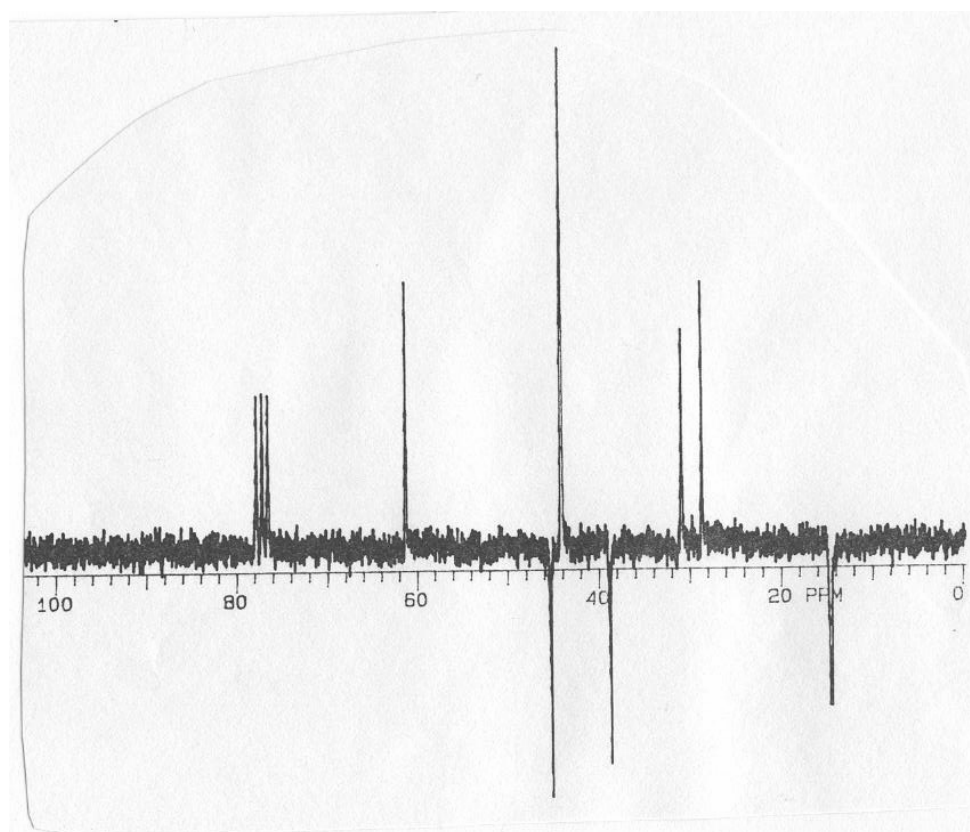
A *N*-acil-1,2-diidropiridina **91** não foi isolada, no entanto, a etapa de hidrogenação com óxido de platina em metanol a 1 atmosfera produziu o composto 4-substituído **92**, com 52% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. A caracterização foi feita por espectroscopia IV e de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além disso, para confirmar a regioseletividade da reação de adição foi realizado um experimento de HMQC como mostra a figura 13, onde pode ser observada a correlação heteronuclear entre os hidrogênios e carbonos.



**Figura 13:** Seção do espectro de HMQC do Composto **92**.

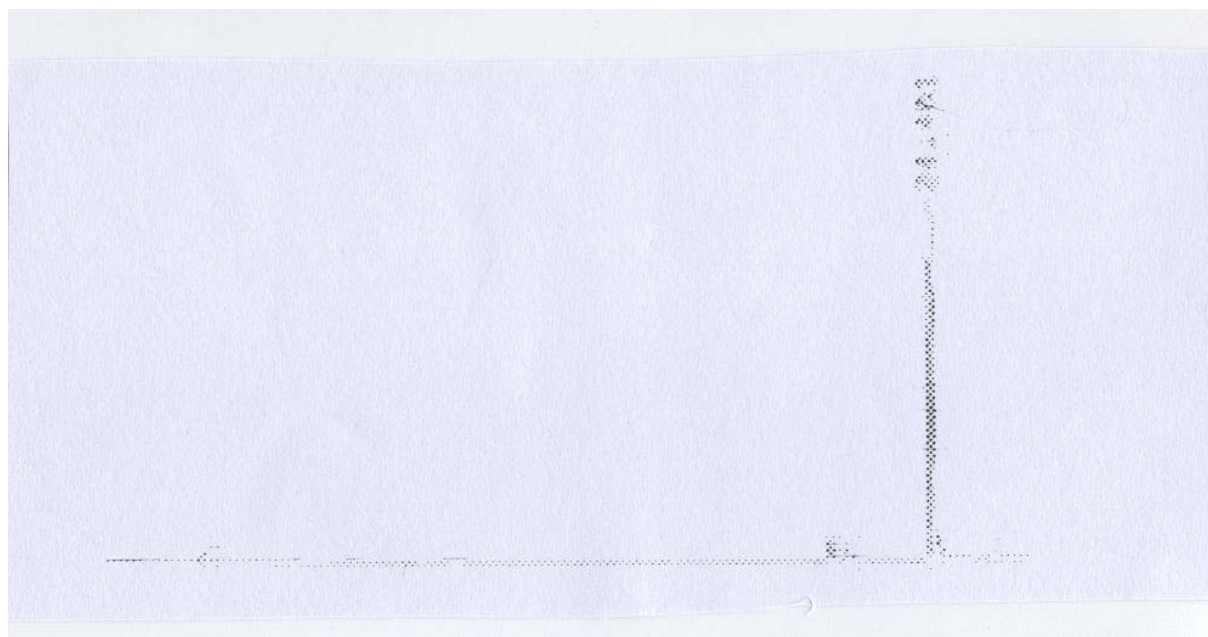
Como é possível verificar na figura 13 o sinal relativo a dois dos quatro hidrogênios  $\alpha$  N em 4,22 ppm e o sinal relativo aos outros dois hidrogênios  $\alpha$  N em 2,71 ppm estão relacionados ao mesmo sinal em 43,9 ppm referente aos dois carbonos equivalentes  $\alpha$  N. O sinal em 1,92 ppm referente ao hidrogênio  $\gamma$  N está relacionado ao sinal em 38,7 ppm relativo ao carbono  $\gamma$  N. Os sinais em 1,76 e 1,59 ppm referentes aos hidrogênios  $\beta$  N estão relacionados respectivamente aos sinais em 28,5 e 30,7 ppm relativos aos carbonos  $\beta$  N que neste caso aparecem separados.

Na figura 14 em que aparece uma seção do espectro de APT do composto **92**, é possível comprovar que o sinal em 43,9 ppm trata-se realmente de um carbono do tipo  $-\text{CH}_2-$ , bem como é possível comprovar também que o sinal em 38,7 ppm trata-se de um carbono do tipo  $-\text{CH}-$ .



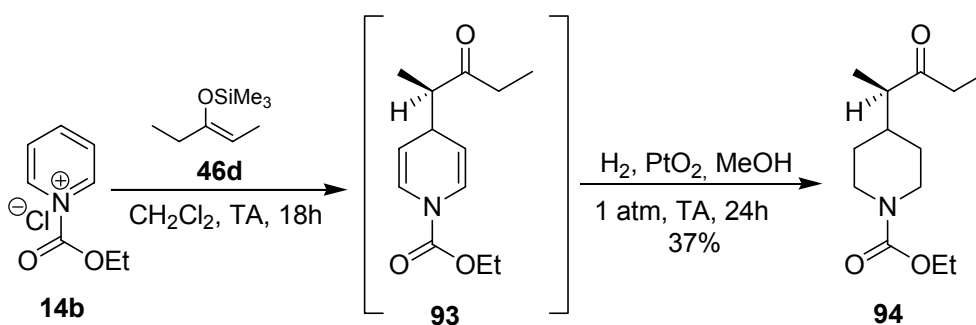
**Figura 14:** Seção do Espectro de APT do Composto **92**.

A figura 15 mostra uma seção do cromatograma do composto, onde se identifica um pico com tempo de retenção de 24,4 minutos referente ao produto **92**.



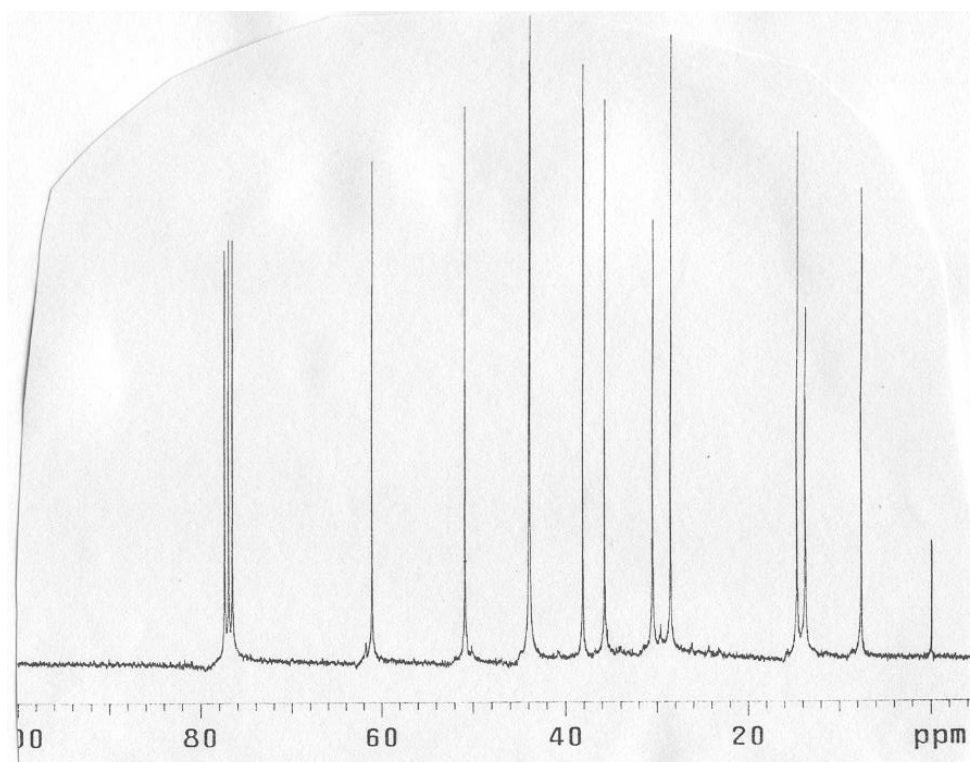
**Figura 15:** Seção do cromatograma do composto **92**.

Da mesma forma a adição do silil enol éter **46d** derivado da 3-pentanona ao íon *N*-acilpiridínio **14b** foi regioselectiva, levando à formação do intermediário 1,4-diidropiridínico **93** (Esquema 37) que, embora não tenha sido isolado, após hidrogenação com óxido de platina em metanol a 1 atmosfera originou exclusivamente o produto 4-substituído **94** em 37% de rendimento após purificação. O produto foi caracterizado por espectroscopia de IV e de RMN  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ .



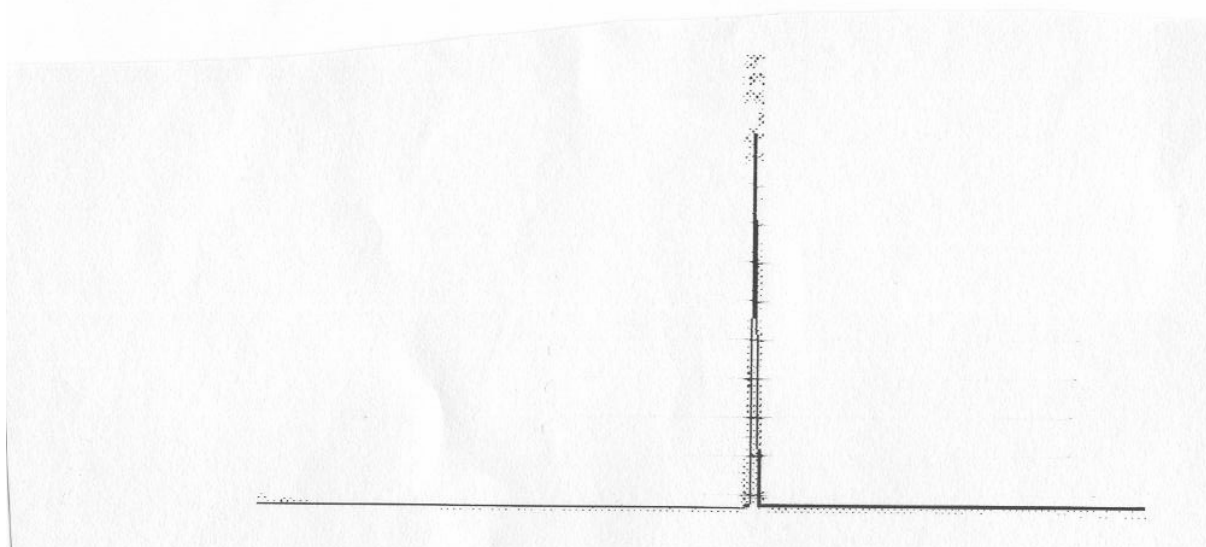
**Esquema 37**

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94** é possível observar o sinal relativo a dois dos quatro hidrogênios  $\alpha$  N em 4,20 ppm e o sinal relativo aos outros dois hidrogênios  $\alpha$  N em 2,71. O multiplete de 1,72 a 1,62 ppm é relativo ao hidrogênio  $\gamma$  N. Na figura 16 onde se pode observar uma seção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  na qual é possível verificar o sinal em 214,9 ppm relativo ao carbono carbonílico e em 155,3 ppm relativo ao carbono do carbamato. O sinal relativo ao carbono  $\alpha$  CO aparece em 50,8 ppm e em 43,9 e 43,8 ppm é possível verificar os sinais relativos aos carbonos  $\alpha$  N. O sinal em 38,1 ppm é referente ao carbono  $\gamma$  N e os sinais em 30,4 e 28,5 ppm referentes aos carbonos  $\beta$  N.



**Figura 16:** Seção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94**.

A figura 17 mostra uma seção do cromatograma do composto, onde se identifica um pico com tempo de retenção de 19,2 minutos referente ao produto **94**.



**Figura 17:** Seção do cromatograma do composto **94**.

### 3.8 Adição dos Enolatos de Silício com Faces Enantiotópicas aos Íons *N*-acilpiridínios Derivados da 2-Metoxipiridina e 4-Metoxipiridina

Com objetivo de averiguar a regio- e diastereosseletividade das reações de adição dos nucleófilos de carbono sililados com faces enantiotópicas a outros eletrófilos além do íon derivado da piridina, as reações foram realizadas com os íons *N*-acilpiridínios derivados da 2- e 4-Metoxipiridina.

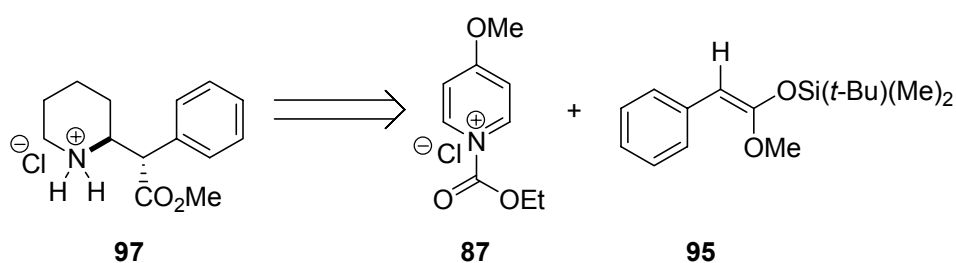
Inicialmente foi realizada a reação de adição do silil enol éter **46d** derivado da 3-pentanona ao íon *N*-acilpiridínio **87** derivado da 4-Metoxipiridina. A geração do íon foi realizada através do método já descrito, com o tempo para essa reação aumentado para três horas. Após a adição do silil enol éter **46d** a reação permaneceu sob agitação por 18 horas e foi acompanhada por CCD e CG. As análises mostraram não haver consumo do nucleófilo nem formação de produto.

Da mesma forma a reação foi realizada com o íon *N*-acilpiridínio **89** derivado da 2-Metoxipiridina. Novamente, através das análises de CCD e CG, não foi observado o consumo do silil enol éter **46d**, nem formação do produto de adição. Em ambos os casos o nucleófilo de silício **46d** utilizado é menos nucleofílico quando

comparado ao silil ceteno acetal, assim como os cátions derivados da 2- e da 4-metoxipiridina são menos eletrofílicos se comparados aos derivados da piridina, isso pode explicar o fato de as reações não terem se processado. Esses resultados não nos encorajaram a testar as reações de adição dos outros nucleófilos de carbono com faces enantiotópicas.

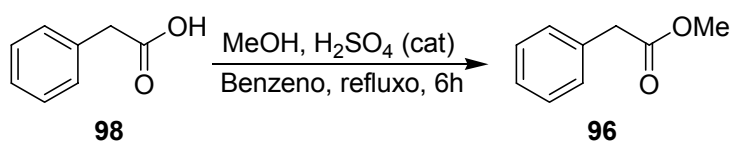
### 3.9 Tentativa de Síntese do (+/-)-Fenidato de Metila Através da Adição do Silil Ceteno Acetal Derivado do Éster Fenil-acetato de Metila

Na tentativa de aplicar a metodologia desenvolvida à síntese de um composto de interesse optou-se por investigar as reações de adição do Silil Ceteno Acetal **95**, derivado do éster fenil-acetato de metila **96** ao íon *N*-acilpiridínio **87** já estudado (Esquema 38). O composto de escolha foi o Metilfenidato **97** (conhecido comercialmente como *Ritalin*) que já teve uma metodologia sintética desenvolvida por nosso grupo de pesquisa<sup>54</sup>. O fármaco *Ritalin* é prescrito como estimulante do sistema nervoso indicado no tratamento da “Hiperatividade Infantil” em crianças e da narcolepsia e depressão em adultos<sup>55</sup>.



Esquema 38

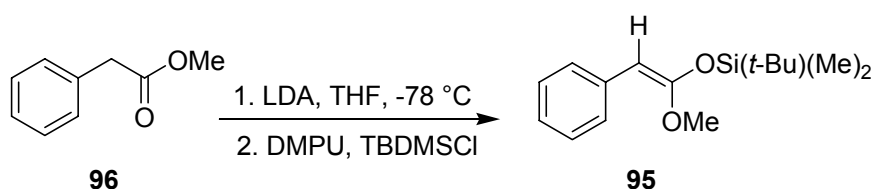
Para realização desse estudo, foi necessária a preparação do Silil Ceteno Acetal **95** derivado do éster fenil-acetato de metila **96** que, como mostra o esquema 39 foi sintetizado através da esterificação do ácido fenil-acético **98** em metanol catalisada por ácido e com remoção azeotrópica de água por meio de um Dean-Starck<sup>56</sup>. O éster **96** foi purificado por destilação a pressão reduzida e caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



### Esquema 39

Com o éster fenil-acetato de metila em mãos, partiu-se então para a síntese do silil ceteno acetal **95**. Inicialmente foi feita uma tentativa utilizando-se o mesmo método usado na preparação dos silil enol éteres **46c**, **46d**, **46e** e **46h**, no entanto o uso dessa metodologia não levou à formação do produto.

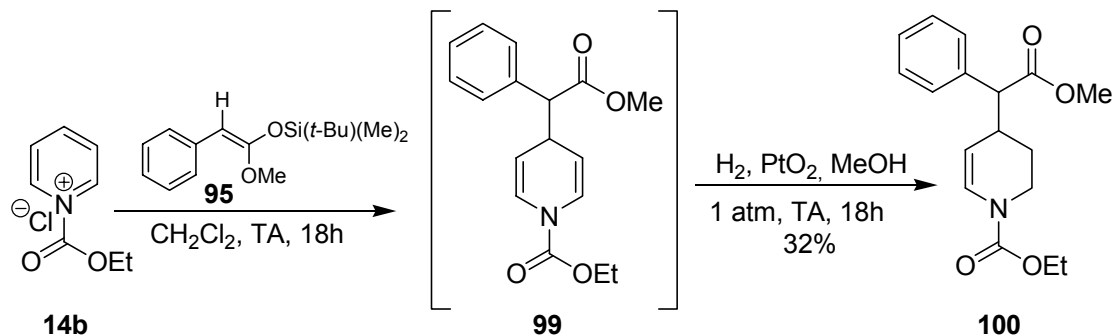
A seguir foi utilizado o método descrito por Jacobsen<sup>57</sup> que consiste na geração do enolato de lítio do éster fenil-acetato de metila através de seu tratamento com LDA, este método utiliza DMPU para o rompimento dos agregados formados pelo enolato e, além disso, utiliza como agente sililante cloreto de *t*-butildimetilsilila, TBDMSCl (Esquema 40). Com esse método, o silil ceteno acetal foi obtido com 65% de rendimento numa proporção de 60:40 dos isômeros *E/Z* respectivamente determinada por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H.



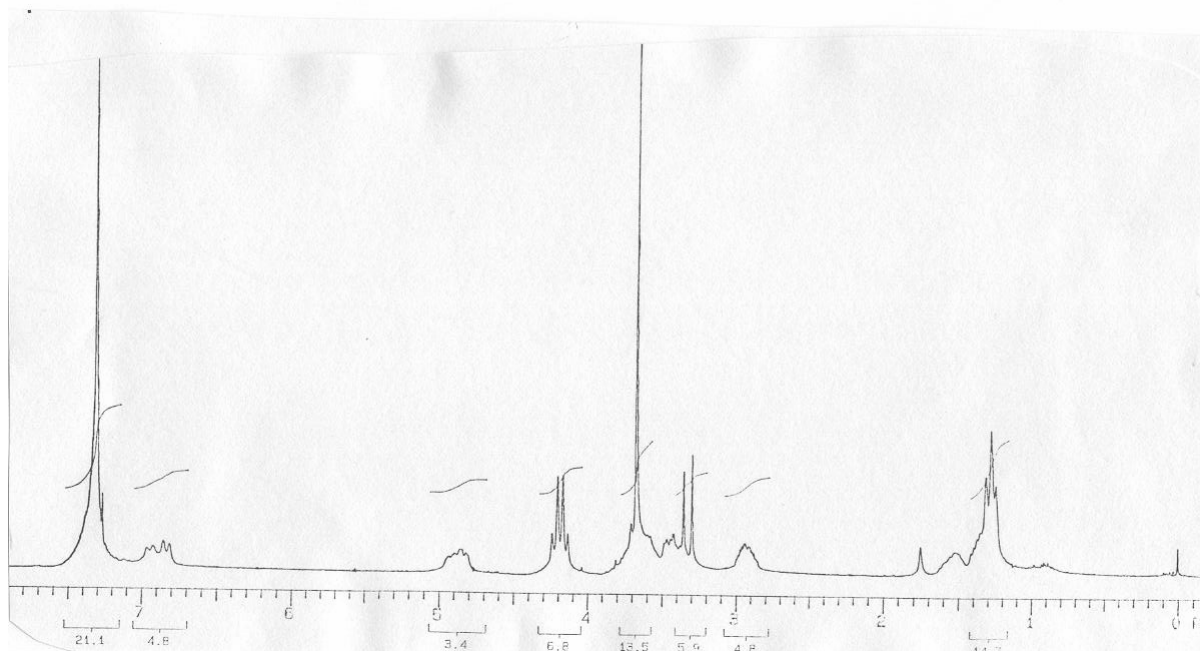
### Esquema 40

De posse do silil ceteno acetal derivado de éster fenil-acetato de metila, partiu-se para a realização das reações de adição desse nucleófilo aos íons *N*-acilpiridínios. Inicialmente foi realizada a reação de adição do silil ceteno acetal **95** ao íon *N*-acilpiridínio **14b** derivado da piridina (Esquema 41) a fim de comprovar a regioseletividade em favor do isômero 1,4. A geração do íon foi feita utilizando-se o procedimento usual. Após a adição do nucleófilo a reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por cerca de 18 horas. O produto de adição **99** foi imediatamente hidrogenado a fim de evitar a aromatização. A hidrogenação foi realizada com óxido de platina a 1 atmosfera de hidrogênio em metanol. Após

purificação e caracterização do produto por meio de espectroscopia IV e de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  constatou-se a formação do composto **100** produto de adição do nucleófilo à posição C-4 do anel piridínico e da hidrogenação parcial com 32% de rendimento.



A figura 18 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **100**, nele podem ser observados os sinais referentes aos dois hidrogênios olefínicos, o hidrogênio  $\alpha$  N em 6,85 ppm, e o hidrogênio  $\beta$  N em 4,67 ppm, comprovando assim a redução parcial do sistema *N*-acil-1,4-diidropiridínico.



**Figura 18:** Seção do Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **100**.



Posteriormente foi investigada a reação de adição do silil ceteno acetal **95** ao íon *N*-acilpiridínio **87** derivado da 4-metoxipiridina. A geração do íon *N*-acilpiridínio **87** foi realizada através do mesmo procedimento descrito anteriormente. Após a adição do silil ceteno acetal **95** a reação foi acompanhada por CCD e CG. Após 18 horas sob agitação magnética não foi observada formação de produto nem mesmo o consumo do silil ceteno acetal. O meio reacional foi então aquecido à temperatura de refluxo do cloreto de metileno e prosseguiu sob agitação por mais 6 horas. As análises de CCD e CG novamente não mostraram o aparecimento de produto nem consumo do silil ceteno acetal.

### 3.10 Estudo Espectroscópico dos Íons *N*-acilpiridínio

A fim de tentar explicar a regioseletividade das reações de adição dos nucleófilos sililados aos cátions *N*-acilpiridínios foram realizados alguns experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Este estudo consistiu no acompanhamento da reação de formação dos íons *N*-acilpiridínios.

Inicialmente foi realizada a obtenção do espectro da piridina, a seguir piridina foi adicionada a um tubo de ressonância contendo cloroformato de etila. As figuras 19 e 20 mostram respectivamente seções dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  da piridina e do cátion **14b**.

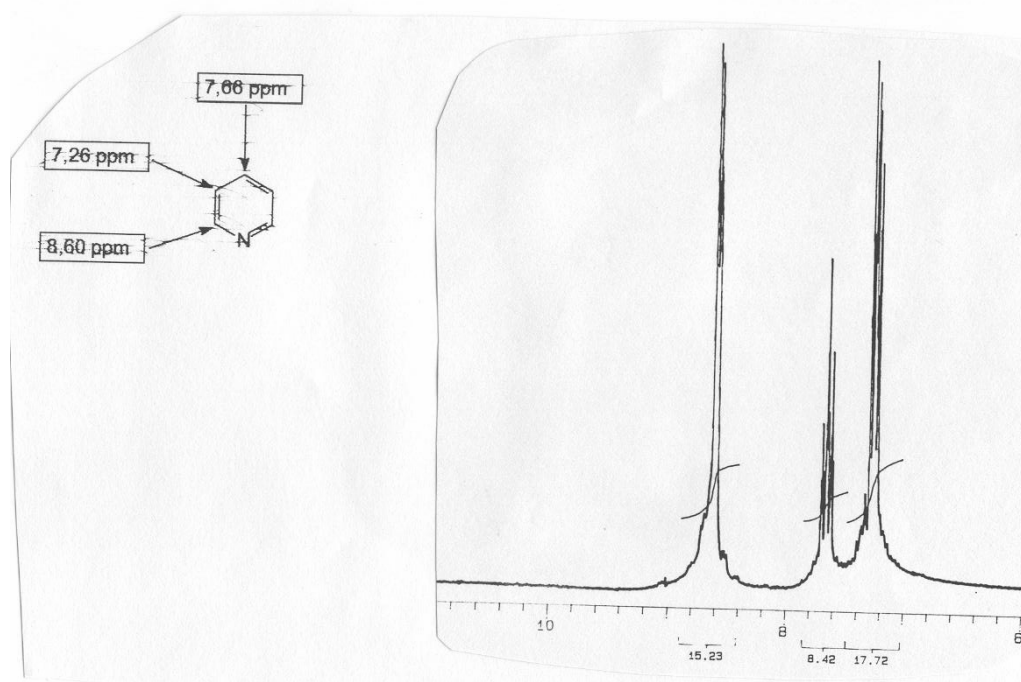
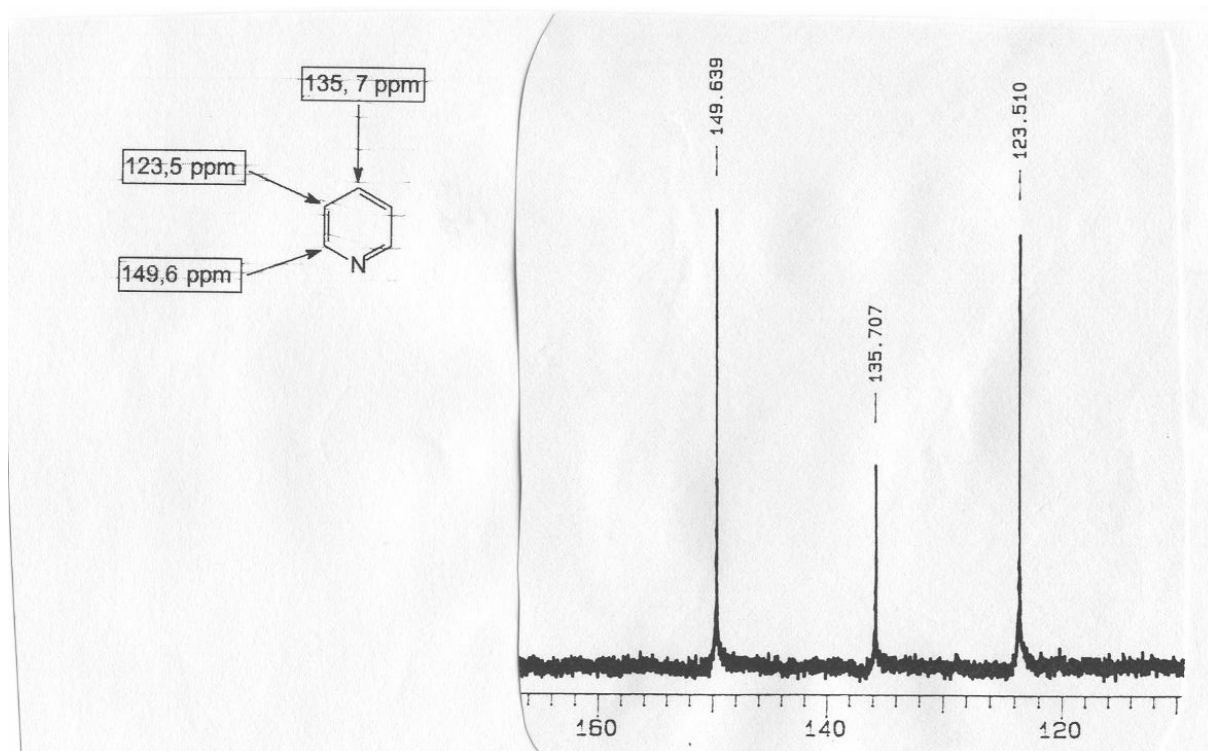
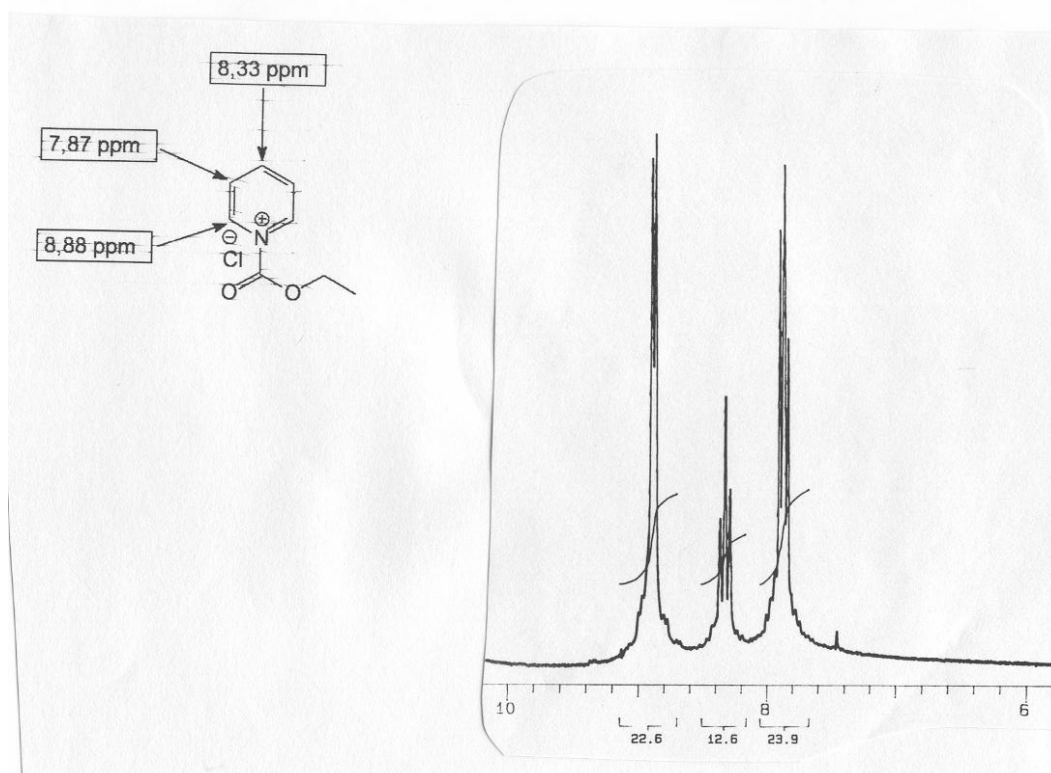


Figura 19: Seção do Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da piridina

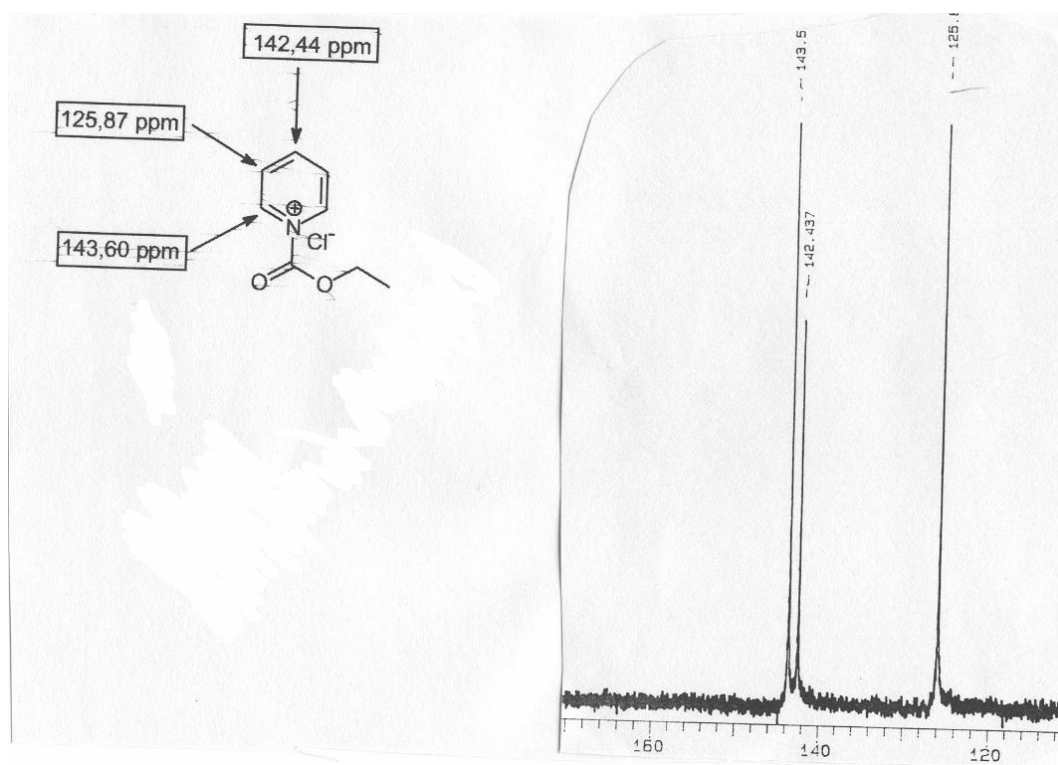


**Figura 20:** Seção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do Cátion *N*-acilpiridínio **14b**

As figuras 21 e 22 mostram seções dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  da piridina e do cátion *N*-acilpiridínio.



**Figura 21:** Seção do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da piridina



**Figura 22:** Seção do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do Cátion **14b**

Este estudo nos permitiu explicar a regioseletividade a favor dos isômeros 1,4 das reações de adição dos enolatos sililados aos íons *N*-acilpiridínios, pois como mostram os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , o carbono 4 do cátion *N*-acilpiridínio é o que sofre maior desblindagem ao formar o cátion indicando maior caráter eletrofílico e por conseqüência maior reatividade frente a adição de um nucleófilo de carbono sililado, que é um nucleófilo mole.

#### 4. Conclusões

O trabalho realizado permitiu concluir que os sistemas *N*-acil-1,4-diidropiridínicos mostraram-se relativamente instáveis tendo de ser imediatamente reduzidos após a reação de adição do nucleófilo. Entre os métodos de redução investigados, o que se mostrou mais eficiente para os produtos originados do íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina foi a hidrogenação catalítica com óxido de platina a 1 atmosfera. Com este método apenas não foi possível reduzir totalmente o produto da adição do silil ceteno acetal derivado do éster fenil acetato de metila ao íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina.

Este trabalho mostrou também que as reações de adição dos nucleófilos de carbono sililados são regiosseletivas. As reações de adição desses nucleófilos ao íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina levaram à formação exclusiva do produto de adição à posição C-4 do anel piridínico. A reação do silil ceteno acetal com a 2-picolina e com a 2-metoxipiridina também levou à formação exclusiva do produto de adição à posição C-4 do anel piridínico. Não houve reação entre os silil enol éteres e os íons *N*-acilpiridínios derivados da 2- e da 4-metoxipiridina. A reação entre o íon derivado da 4-metoxipiridina e o silil ceteno acetal derivado do éster fenil acetato de metila não se processou. A reação de adição do silil ceteno acetal ao íon *N*-acilpiridínio derivado da 4-metoxipiridina levou exclusivamente à formação do produto de adição à posição C-2 do anel piridínico. A reação entre o íon derivado da 2-metoxipiridina e o silil ceteno acetal derivado do éster fenil acetato de metila não se processou.

O estudo mostrou concordância com o trabalho de Akiba<sup>36</sup> com respeito às adições dos silil enóis éteres da propiofenona e da 3 pentanona ao íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina e cloroformato de etila. No entanto, para o caso da ciclohexanona a reação não se processou. No caso da adição do silil enol éter derivado da acetofenona ao íon *N*-acilpiridínio derivado da piridina e cloroformato de etila obtivemos exclusivamente o produto de adição 1,4- ao contrário de Akiba.

O estudo espectroscópico do cátion *N*-acilpiridínio derivado da piridina permitiu explicar a regiosseletividade a favor do isômero 1,4 da adição dos enolatos sililados a esse íon.

## 5. Parte Experimental

**5.1 Informações Gerais:** os compostos piridínicos utilizados foram obtidos comercialmente e destilados de  $\text{CaH}_2$ . Os agentes acilantes foram obtidos comercialmente e sempre destilados imediatamente antes da utilização. O nucleófilo silil ceteno acetal foi obtido comercialmente e utilizado sem purificação. Todos os solventes utilizados foram obtidos comercialmente. THF foi tratado com sulfato ferroso e KOH e posteriormente sêco com sódio.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi destilado de  $\text{CaH}_2$ . MeOH foi sêco com  $\text{Mg}^\circ/\text{I}_2$ . Com exceção do éster fenil-acetato de metila, todos os reagentes utilizados na preparação dos nucleófilos sililados foram obtidos comercialmente. Acetofenona, ciclohexanona, 3-pentanona e propiofenona foram destiladas de sulfato de magnésio anidro. Diisopropilamina e DMPU foram destiladas de  $\text{CaH}_2$  sempre imediatamente antes de sua utilização. O benzeno e o ácido fenil-acético utilizados na síntese do éster fenil acetato de metila foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação. Os nucleófilos sintetizados foram utilizados sem purificação. Com exceção da síntese do fenil-acetato de metila e das reações de hidrogenação, todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

O acompanhamento das reações foi realizado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) utilizando sílica gel. A visualização foi feita com lâmpada de luz UV e câmara de iodo. A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna com emprego de sílica gel Aldrich (60-230 mesh, 230-400 mesh) como adsorvente, os eluentes utilizados são indicados em cada caso.

As análises de RMN foram realizadas em aparelhos VARIAN VXR200 de 200 MHz e VARIAN YH300 de 300 MHz. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos a 4,7 e/ou 7,0 T e os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos a uma frequência de 50 MHz e/ou 75 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm (partes por milhão) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hz. Os valores de deslocamento químico têm como padrão interno o tetrametilsilano para as análises de RMN  $^1\text{H}$ , e clorofórmio deuterado para as análises de RMN  $^{13}\text{C}$ , com exceção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **78**, realizado a 60 °C, em que o padrão interno foi o  $\text{DMSO-}d_6$ . As amostras foram preparadas em tubos de 5mm de diâmetro interno. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  têm seus dados expressos como: deslocamento químico ( $\delta$ ),

multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto e m, multipletto), número relativo de hidrogênios e constante de acoplamento ( $J$ ), respectivamente.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro de Mattson Galaxy Series FT-IR3000 modelo 3020 com amostras preparadas em filme.

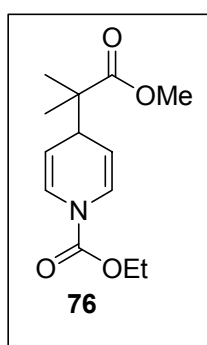
As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo SHIMADZU modelo CG-17A equipado com detector de ionização de chama (FID) utilizando-se uma coluna aquiral DB-1 de 15 m de comprimento, com 0,53 mm de diâmetro e 1,5  $\mu\text{m}$  de espessura.

**5.2 Procedimento Geral para a preparação dos Silil Enol Éteres derivado da acetofenona (46h), cicloexanona (46e) 3-pentanona (46d) e propiofenona (46c):** *n*-BuLi (11,3 mL, 18,15 mmol, 1,6M em hexano, 1,2 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução de diisopropilamina (2,3 mL, 16,5 mmol, 1,1 equiv) em THF anidro (40 mL) a 0 °C. O balão foi mantido a 0 °C por 30 minutos e então imerso em um banho de gelo sêco/etanol a -78 °C. A cetona foi então adicionada (15 mmol, 1 equiv) gota a gota por um período de aproximadamente 5 minutos. A mistura reacional permaneceu sob agitação a -78 °C por 60 minutos. Cloreto de trimetilsilano (2,0 mL, 16,5 mmol, 1.1 equiv) foi adicionado lentamente. O banho de gelo sêco/etanol foi retirado e a reação se processou por mais 90 minutos a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então vertida em um Becker contendo gelo, NaHCO<sub>3</sub> e hexano. Os extratos orgânicos foram separados e secos com sulfato de magnésio anidro. O excesso de solvente foi retirado por destilação em evaporador rotatório e seu resíduo sob vácuo. Os produtos brutos foram obtidos como misturas de silil enol éteres/cetona em proporções de 75/25 – 80/20 e em rendimentos de 90-98%.

**5.3 Procedimento geral para gerar os cátions *N*-acilpiridínios (14a, 14b, 82, 83, 86 e 87) e adição do nucleófilo:** A uma solução do composto piridínico (1,5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C e sob agitação, foram adicionados 1,3 mmol do agente acilante. A reação permaneceu sob agitação magnética por 3 horas. Após este período foram adicionados 4,5 mmol do nucleófilo de carbono sililado e o meio reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente entre 2 e 18 horas.

**5.4 Obtenção dos compostos 76 e 77:** Realizou-se o procedimento geral e após 3 horas o meio reacional foi tratado com uma solução de  $\text{NaHCO}_3$ , os extratos orgânicos separados e o solvente retirado por destilação em evaporador rotatório. O resíduo foi submetido à coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de Hex/AcOEt 20%. Da coluna foi isolado o produto aromatizado que não foi sintetizado durante a reação, mas formado da decomposição do produto **76** durante a extração. O produto **76** não pode ser isolado sendo obtido junto ao composto **77**, resultado da aromatização.

**Composto (76):**

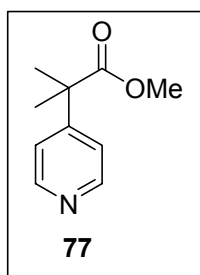


**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . **Massa Molecular:** 253,30. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,93 (m, 2H, CH-N); 4,76 (m, 2H, CH-CH-N); 4,24 (q,  $J$  6,4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,36 (t, 1H, CH-); 1,31 (t,  $J$  6,4 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,13 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ). **Espectro 1.**

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,0 (COO); 151,0 (N-COO); 124,4 (=CH-N); 105,7 (HC=CH-N); 62,3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 47,1 (CCO); 40,2 ( $\text{C}(\text{CH})_2\text{-N}$ ); 21,2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 14,7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). **Espectro 2.**

**Composto (77):**



**Fórmula Molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. **Massa Molecular:** 179,22. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (d, *J* 6,2, 2H, CH-N); 7,24 (d, *J* 6,2, 2H, CH-CH-N); 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,58 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO). **Espectro 3.**

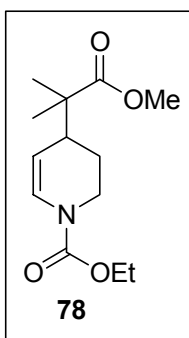
**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175,8 (C<sub>0</sub> éster); 149,8 (C<sub>Arom</sub>-N); 120,9 (C<sub>Arom</sub>); 52,4 (OCH<sub>3</sub>); 46,3 (CCO); 26,3 (CH<sub>3</sub>CO). **Espectro 4.**

**I. V.** (puro, ν = cm<sup>-1</sup>): 3057; 2949; 1747; 1732; 1682; 1649; 1418; 1371; 1237; 1035.

**5.5 Reação de redução do composto 76 com hidreto de trietilsilila em ácido tricloroacético:** A uma solução do produto **76** (0,253g, 1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a -40 °C (gelo seco/CCl<sub>4</sub>) foi adicionado hidreto de trietilsilano (0,63 mL, 4 mmol), seguido do ácido tricloroacético (1,63 g, 10 mmol) dissolvido em 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A mistura reacional permaneceu sob agitação a -40 °C por 4 horas e posteriormente foi tratada com uma mistura 1:1 de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e THF. Os extratos orgânicos foram separados e a fase foi extraída utilizando-se 2 vezes 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos orgânicos foram combinados e secos com sulfato de sódio anidro. Após purificação em coluna cromatográfica utilizando-se sílica-gel e 50% de Hex/AcOEt isolou-se o produto **76** e o **77** resultado de sua aromatização.

**5.6 Hidrogenação do composto 76 utilizando-se o Catalisador Rh/C:** Realizou-se o procedimento geral com 1 mmol do clorofornato de etila e após 3 horas a remoção do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi realizada através de evaporação utilizando bomba de vácuo com auxílio de septo e agulha hipodérmica, a fim de não permitir que o sistema entrasse em contato, em momento algum, com o ar atmosférico. O resíduo foi purgado com argônio e então dissolvido em metanol no interior de um reator em volta do qual foi improvisada uma redoma com um funil comum e um saco plástico para evitar o contato com o ar atmosférico. Uma ponta de espátula do catalisador de Ródio foi adicionada e o interior do reator foi submetido a uma pressão de 10 atm de hidrogênio. A reação se processou por 24 horas. O metanol foi então removido em evaporador rotatório e o resíduo da reação foi submetido à coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (40%) fornecendo 0,042 g (0,16 mmol, 16% de rendimento) do produto de hidrogenação parcial **78** e 0,083 g (0,32 mmol, 32% de rendimento) do produto de hidrogenação total **79**.

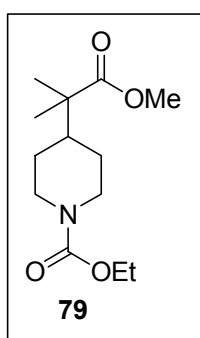


**Composto (78):**

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. **Massa Molecular:** 255,31. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **Presença de Rotâmeros:** δ 6,85 (m, 1H, CH-N); 4,67 (m, 1H, CH-CH-N); 4,18 (q, J 8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,04 (m, 1H, anel, CH-N); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,20 (m, 1H, anel, CH-N); 2,58 (m, 1H, anel, CH-C-C-N); 1,76-1,49 (m, 2H, anel, CH<sub>2</sub>-C-N); 1,28 (t, J 8 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,17 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)CO); 1,13 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO). **Espectro 5.**

**RMN <sup>13</sup>C e Espectro a 60 °C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **Presença de Rotâmeros:** δ 177,5 (COO); 153,4 (N-COO); 153,1 (N-COO); 126,3 (=CH-N); 125,8 (=CH-N); 106,1 (HC=CH-N); 106,0 (HC=CH-N); 61,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,6 (OCH<sub>3</sub>); 44,7 (CH<sub>2</sub>-N); 44,1 (CCO) 39,7 (CH-C-C-N); 39,5 (CH-C-C-N); 23,3 (CH<sub>2</sub>-C-N); 21,9 (CH<sub>3</sub>CO); 21,5 (CH<sub>3</sub>CO); 14,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Espectro 6 e 7** respectivamente.

**Composto (79):**

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. **Massa Molecular:** 257,33. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 4,11 (q, J 7,2, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 1,75 (m, 1H, CH-C-C-N); 1,50 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-C-N); 1,21 (t, J 7,2, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-N); 1,12 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO).

**Espectro 8.**

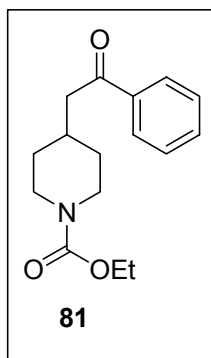
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,7 (COO); 155,2 (N-COO); 61,0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 45,0 (CCO); 44,1 ( $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$ ); 43,7 (CH-C-C-N); 26,7 ( $\text{CH}_2\text{-C-N}$ ); 21,8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 14,5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). **Espectro 9.**

**I. V.** (puro,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2985; 1660; 1436; 1378; 1327; 1266; 1147; 1067; 1017.

**5.7 Hidrogenação do composto 76 utilizando  $\text{PtO}_2$ :** Realizou-se o procedimento geral para 1 mmol do cloroformato de etila e após 3 horas o solvente foi trocado como no procedimento anterior e  $\text{PtO}_2$  (0,25 mmol aproximadamente) foi adicionado. O meio reacional foi submetido a uma pressão de 1 atmosfera de hidrogênio. Após 18 horas de reação o metanol foi removido por destilação em evaporador rotatório e a mistura resultante foi submetida à coluna cromatográfica com sílica-gel flash utilizando-se como eluente uma solução 20% de AcOEt em hexano fornecendo 170 mg (0,7 mmol, 70% de rendimento) do composto **79**.

**5.8 Preparação do Composto 81:** Foi realizado o procedimento geral com 0,5 mmol do cloroformato de etila e após 18 horas o solvente foi então removido com auxílio de bomba de vácuo sem que o meio reacional entrasse em contato com o ar atmosférico. O material resultante foi dissolvido em metanol e  $\text{PtO}_2$  (0,25 mmol aproximadamente) foi adicionado. O meio reacional foi colocado sob pressão de 1 atmosfera de hidrogênio e a reação se processou por 24 horas sob agitação a temperatura ambiente. O metanol foi removido em evaporador rotatório e a mistura resultante foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt 40%, o que levou à obtenção de 0,160 g (0,58 mmol, 58% de rendimento) do produto de hidrogenação total **81**.

**Composto (81):**



**Fórmula Molecular:**  $C_{16}H_{21}NO_3$ . **Massa Molecular:** 275,35. **Aspecto:** óleo incolor.

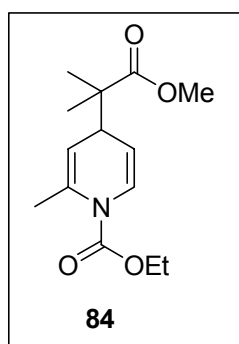
**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,97-7,49 (m, 5H,  $CH_{Arom}$ ); 4,12 (q,  $J$  4,2, 2H,  $OCH_2CH_3$ ) 4,12 (m, 2H,  $CH_2-N$ ); 2,89 (d, 2H,  $\alpha$  CO); 2,80 (t, 2H,  $CH_2-N$ ); 2,18 (m, 1H  $CH-C-C-N$ ); 1,76 (d, 2H,  $CH_2-C-N$ ); 1,25 (t,  $J$  4,2, 3H,  $OCH_2CH_3$ ); 1,19 (d, 2H,  $CH_2-C-N$ ). **Espectro 12.**

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  199,0 (CO); 155,4 (N-COO); 137,0 ( $C_{Arom}$ ); 133,0 ( $CH_{Arom}$ ); 128,5 ( $CH_{Arom}$ ); 127,9 ( $CH_{Arom}$ ); 61,1 ( $OCH_2CH_3$ ); 44,8 ( $CH-C-C-N$ ); 43,8 ( $CH_2-N$ ); 32,1 ( $CH_2CO$ ); 32,0 ( $CH_2-C-N$ ); 14,6 ( $OCH_2CH_3$ ). **Espectro 13.**

**I. V.** (puro,  $\nu = cm^{-1}$ ): 3065; 2985; 2934; 2862; 1685; 1595; 1429; 1371; 1284; 1194; 1085; 959.

**5.9 Hidrogenação do composto 84 utilizando-se um catalisador a base de Ródio:** Realizou-se o procedimento geral com 1 mmol do clorofornato de etila e após 18 horas o  $CH_2Cl_2$  foi removido por destilação com auxílio de bomba de vácuo sem que o meio reacional entrasse em contato com o ar atmosférico. O resíduo foi dissolvido em Metanol no interior de um reator. Uma ponta de espátula do catalisador de  $PtO_2$  foi adicionada e o interior do reator foi submetido a uma pressão de 12,5 atm. A reação se processou por 24 horas. O metanol foi então removido por destilação em evaporador rotatório e o material bruto da reação foi submetido a coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (10-40%) fornecendo 0,082 g (0,3 mmol) do produto **84** e 0,073 g (0,3 mmol, 30% de rendimento) do produto de hidrogenação parcial **85**.

**Composto (84):**



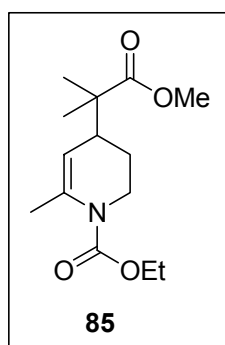
**Fórmula Molecular:**  $C_{14}H_{21}NO_4$ . **Massa Molecular:** 267,33. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98 (d, 1H, CH=CH-N); 4,84 (m, 1H, CH=CH-N); 4,66 (m, 1H, CH=CH-N); 4,20 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7 Hz); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,21 (t, 1H, CH-CH=CH-N); 2,18 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>); 1,30 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2); 1,11 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO); 1,10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO). **Espectro 14.**

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177,3 (COO); 151,9 (N-COO); 135,3 (CH=CH-N); 127,5 (CH=CH-N); 108,3 (CH=CH-N); 106,9 (CH=CH-N); 62,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,6 (OCH<sub>3</sub>); 47,1 (CCO); 41,3 (CH-CH=CH-N); 21,2 ((CH<sub>3</sub>)CO); 21,0 ((CH<sub>3</sub>)CO); 14,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Espectro 15.**

**I. V.** (puro,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2978; 2949; 1779; 1606; 1468; 1303; 1259; 1147; 983.

### Composto 85:



**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. **Massa Molecular:** 269,30. **Aspecto:** óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,67 (m, 1H, CH=CH-N); 4,15 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2 Hz); 4,09 (m, 1H, CH=CH-N); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,13 (m, 1H, CH-CH-N); 2,60 (m, 1H, CH-CH=CH-N); 2,09 (m, 3H, =C-CH<sub>3</sub>); 1,67-1,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,27 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2); 1,14 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO); 1,10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO). **Espectro 16.**

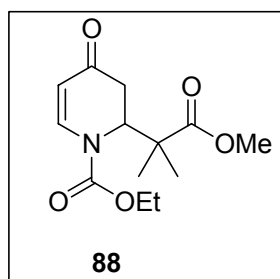
**RMN <sup>13</sup>C:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177,6 (COO); 154,0 (N-COO); 153,1 (N-COO); 137,0 (CH=CH-N); 111,2 (CH=CH-N); 61,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,5 (OCH<sub>3</sub>); 44,8 (CCO); (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 44,5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 41,2 (CH-CH=CH-N); 24,8 23,3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 22,3 (=C-CH<sub>3</sub>); 21,7 ((CH<sub>3</sub>)CO); 21,5 ((CH<sub>3</sub>)CO); 14,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Espectro 17.**

**I. V.** (puro,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2253; 2123; 1653; 1425; 1378; 1281; 1035; 999.

**5.10 Preparação do composto 88:** Realizou-se o procedimento geral com 0,75 mmol do cloroformato de etila e após 3 horas uma solução 10% de ácido clorídrico em água foi adicionada e a reação prosseguiu sob agitação a temperatura ambiente por mais 18 horas. Os extratos orgânicos foram então separados e a fase aquosa

passou por um processo de extração no qual se utilizou 3 vezes 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os extratos orgânicos foram combinados e sêcos com sulfato de magnésio anidro. O material resultante foi submetido a coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (10-20%) fornecendo 0,140 g (0,52 mmol, 70% de rendimento) do composto **88**.

### Composto 88:



**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . **Massa Molecular:** 269,30. **Aspecto:** óleo incolor.

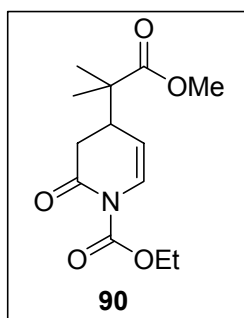
**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (d, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$ ,  $J$  8 Hz); 5,29 (d, 1H,  $=\text{CH}-\text{CO}$ ,  $J$  8 Hz); 4,87 (d, 1H,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$ ); 4,30 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7 Hz); 3,62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , ); 1,36 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7 Hz); 1,24 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{CO}$ ); 1,22 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{CO}$ ). **Espectro 18.**

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191,9 ( $\text{C}=\text{C}-\text{CO}$ ); 175,4 ( $\text{COO}$ ); 153,0 ( $\text{N}-\text{COO}$ ); 143,2 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$ ); 107,8 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$ ); 63,6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 58,1 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ ); 52,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 47,5 ( $\text{CCO}$ ); 37,3 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 23,5 ( $(\text{CH}_3)\text{CO}$ ); 22,3 ( $(\text{CH}_3)\text{CO}$ ); 14,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### Espectro 19.

**I. V.** (puro,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2971; 2942; 1729; 1671; 1609; 1472; 1320; 1266; 1136; 988.

**5.11 Preparação do Composto 90:** Realizou-se o procedimento geral com 0,75 mmol do cloroformato de etila e após 3 horas uma solução 10% de ácido clorídrico em água foi adicionada e a reação prosseguiu sob agitação a temperatura ambiente por mais 18 horas. Os extratos orgânicos foram então separados e a fase aquosa passou por um processo de extração no qual se utilizou 3 vezes 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os extratos orgânicos foram combinados e sêcos com sulfato de magnésio anidro. O material resultante foi submetido a coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (10-20%) fornecendo 0,140 g (0,5 mmol, 65% de rendimento) do composto **90**.

**Composto 90:**

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. **Massa Molecular:** 269,30. **Aspecto:** óleo incolor.

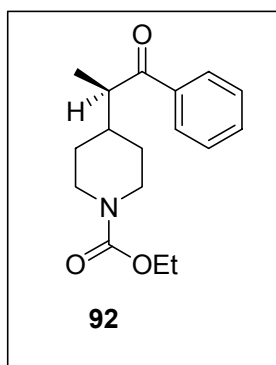
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (m, 1H, CH=CH-N); 5,18 (m, 1H, CH=CH-N); 4,34 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2 Hz); 2,87 (m, 1H, CH-CH=CH-N); 2,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,63 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2 Hz); 1,19 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO); 1,17 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CO). **Espectro 20.**

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176,3 (NCO); 168,2 (COO); 151,1 (N-COO); 126,6 (CH=CH-N); 108,4 (CH=CH-N); 63,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,8 (OCH<sub>3</sub>); 44,0 (CCO); 39,2 (CH-CH=CH-N); 35,7 (CH<sub>2</sub>CO); 22,0 ((CH<sub>3</sub>)CO); 21,3 ((CH<sub>3</sub>)CO); 13,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Espectro 21.**

**I. V.** (puro,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3057; 2985; 1775; 1725; 1508; 1425; 1262; 1136.

**5.12 Preparação do Composto 92:** Realizou-se o procedimento geral com 0,5 mmol do cloroformato de etila e após 18 horas sob agitação a temperatura ambiente. O solvente foi então removido por destilação com auxílio de bomba de vácuo sem que o meio reacional entrasse em contato com o ar atmosférico. O material resultante foi dissolvido em metanol e PtO<sub>2</sub> (0,25 mmol aproximadamente) foi adicionado. O meio reacional foi colocado sob pressão de 1 atmosfera de hidrogênio e a reação se processou por 24 horas sob agitação a temperatura ambiente. O metanol foi removido por destilação em evaporador rotatório e a mistura resultante foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (10-60%), o que levou à obtenção de 0,075 g (0,26 mmol, 52% de rendimento) do produto de hidrogenação total **92**.

**Composto 92:**

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. **Massa Molecular:** 289,37. **Aspecto:** óleo incolor.

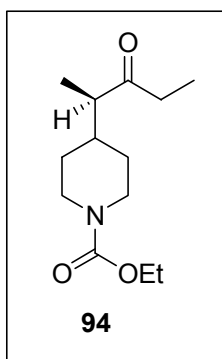
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96-7,43 (m, 5H, CH<sub>Arom</sub>); 4,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 4,11 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2 Hz); 3,33 (quinteto, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)CO, *J* 7,2 Hz); 2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N); 1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N); 1,76 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,24 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,2 Hz); 1,15 (d, 3H, CH<sub>3</sub>(CH)CO, *J* 7 Hz).

**Espectro 23.**

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 204,1 (CO); 155,4 (N-COO); 136,9 (C<sub>Arom</sub>); 133,0 (CH<sub>Arom</sub>); 128,7 (CH<sub>Arom</sub>); 128,1 (CH<sub>Arom</sub>); 61,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 45,2 (CH(CO)); 44,0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 43,9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 38,7 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 30,8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 28,6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 14,7 (CH<sub>3</sub>(CO)); 14,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Espectro 24.**

**I. V.** (puro, ν = cm<sup>-1</sup>): 2978; 2927; 2869; 1682; 1595; 1439; 1230; 908.

**5.13 Preparação do Composto 94:** Realizou-se o procedimento geral com 0,5 mmol do cloroformato de etila e após 18 horas sob agitação a temperatura ambiente. O solvente foi então removido por destilação com auxílio de bomba de vácuo sem que o meio reacional entrasse em contato com o ar atmosférico. O material resultante foi dissolvido em metanol e PtO<sub>2</sub> (0,25 mmol aproximadamente) foi adicionado. O meio reacional foi colocado sob pressão de 1 atmosfera de hidrogênio e a reação se processou por 24 horas sob agitação a temperatura ambiente. O metanol foi removido por destilação em evaporador rotatório e a mistura resultante foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se como eluente um gradiente de Hex/AcOEt (10-60%), o que levou à obtenção de 0,044 g (0,185 mmol, 37% de rendimento) do produto de hidrogenação total **94**.

**Composto 94:**

**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. **Massa Molecular:** 241,33. **Aspecto:** óleo incolor.

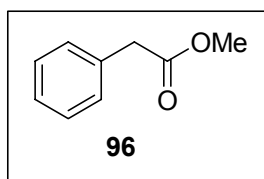
**RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 4,11 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 4,8 Hz); 2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2,48-2,33 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)CO); 2,48 (q, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)CO, *J* 7,3 Hz); 1,82-1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,72-1,62 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,55-1,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,24 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 4,8 Hz); 1,05 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7,3 Hz); 1,03 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CO)) . **Espectro 27.**

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 214,9 (CO); 155,3 (N-COO); 61,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 50,8 (CH(CO)); 43,9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 43,8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 38,1 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 35,7 (CH<sub>2</sub>(CO)); 30,4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 28,5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 14,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13,7 ((CH<sub>3</sub>(CO)); 7,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **Espectro 28.**

**I. V.** (puro, ν = cm<sup>-1</sup>): 2978; 2934; 1696; 1432; 1277; 1223; 1107; 970.

**5.14 Preparação do Fenil Acetato de Metila 96:** A uma mistura de ácido fenil acético (7,5 g, 55mmol), metanol (8,9 mL, 220 mmol) e benzeno (25 mL) foram adicionadas três gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi refluxada por 6 horas com remoção azeotrópica de água utilizando-se um Dean-Starck. A mistura foi neutralizada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, os extratos orgânicos separados, e a fase aquosa foi submetida a um processo de extração no qual se utilizou três vezes 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos orgânicos foram combinados e o solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório. O líquido remanescente foi destilado a pressão reduzida fornecendo 7,9 g (52,8 mmol, 96% de rendimento).



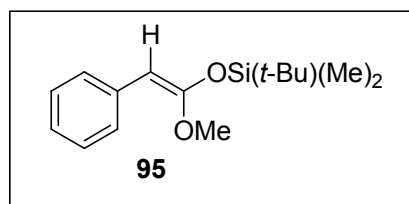
**Composto 96:**

**Fórmula Molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. **Massa Molecular:** 150,17. **Aspecto:** líquido incolor.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (s, 5H, CH<sub>Arom</sub>); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **Espectro 30.**

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,1 (COO); 133,6 (C<sub>Arom</sub>); 127,9 (CH<sub>Arom</sub>); 126,4 (CH<sub>Arom</sub>); 51,1 (CH<sub>2</sub>); 40,4 (OCH<sub>3</sub>). **Espectro 31.**

**5.15 Preparação do Silil Ceteno Acetal derivado do Éster Fenil Acetato de Metila 95:** *n*-BuLi (9,1 mL, 11 mmol, 1,2M em hexano, 1,1 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução de diisopropilamina (1,7 mL, 12, mmol, 1,2 equiv) em THF anidro (25 mL) a 0 °C. O balão foi mantido a 0 °C por 30 minutos e então imerso em um banho de gelo sêco/etanol a -78 °C. Fenil acetato de metila (1,4 mL, 10 mmol, 1,0 equiv) foi então adicionado gota a gota por um período de aproximadamente 5 minutos. A mistura reacional permaneceu sob agitação a -78 °C por 40 minutos. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU, 2 mL) foi então adicionada lentamente seguida pela adição de cloreto de *tert*-butildimetilsilano (1,8 g, 12 mmol, 1,2 equiv; dissolvido em 3 mL de THF). A mistura reacional permaneceu sob agitação a -78 °C por mais 30 minutos e então foi levada a temperatura ambiente, processando-se por um período adicional de 1 hora. A mistura reacional foi então vertida em um Becker contendo gelo, NaHCO<sub>3</sub> e pentano. Os extratos orgânicos foram separados e secos com sulfato de magnésio anidro. O excesso de solvente foi retirado por destilação em evaporador rotatório e seu resíduo sob vácuo. O produto foi obtido como uma mistura contendo fenilceteno metil *t*-butildimetilsilil acetal na proporção de 63:37 determinada pela análise de RMN <sup>1</sup>H. O silil ceteno acetal foi obtido como uma mistura de proporção percentual em relação aos seus isômeros E/Z determinada por cromatografia gasosa. O rendimento foi de 65%.

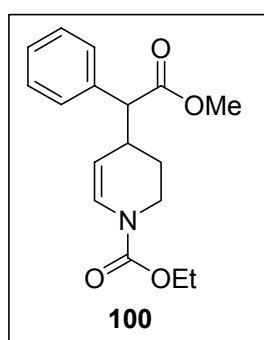
**Composto 95:**

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si. **Massa Molecular:** 264,43. **Aspecto:** óleo de coloração amarela clara.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,09 (m, 5H, CH<sub>Arom</sub>); 4,59 (s, 1H, HC=C); 4,49 (s, 1H, HC=C); 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 0,91 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,20 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,14 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **Espectro 32.**

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157,7 (C=CH); 136,9 (C<sub>Arom</sub>); 127,9 (CH<sub>Arom</sub>); 126,4 (CH<sub>Arom</sub>); 123,4 (CH<sub>Arom</sub>); 78,3 (C=CH); 54,9 (OCH<sub>3</sub>); 25,8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18,1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -3,9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **Espectro 33.**

**5.16 Preparação do Composto 100:** Realizou-se o procedimento geral com 1 mmol do cloroformato de etila e após 18 horas o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido por destilação com auxílio de bomba de vácuo sem que o material entrasse em contato com o ar atmosférico. O bruto da reação foi dissolvido em metanol e PtO<sub>2</sub> (0,25 mmol aproximadamente) foi adicionado e o meio reacional foi submetido a uma pressão de 1 atmosfera de hidrogênio. Após 18 horas de reação o metanol foi removido por destilação em evaporador rotatório e a mistura resultante foi submetida à coluna cromatográfica com sílica-gel flash utilizando-se como eluente uma solução 9% de AcOEt em hexano fornecendo 0,097 g (0,32 mmol, 32% de rendimento).

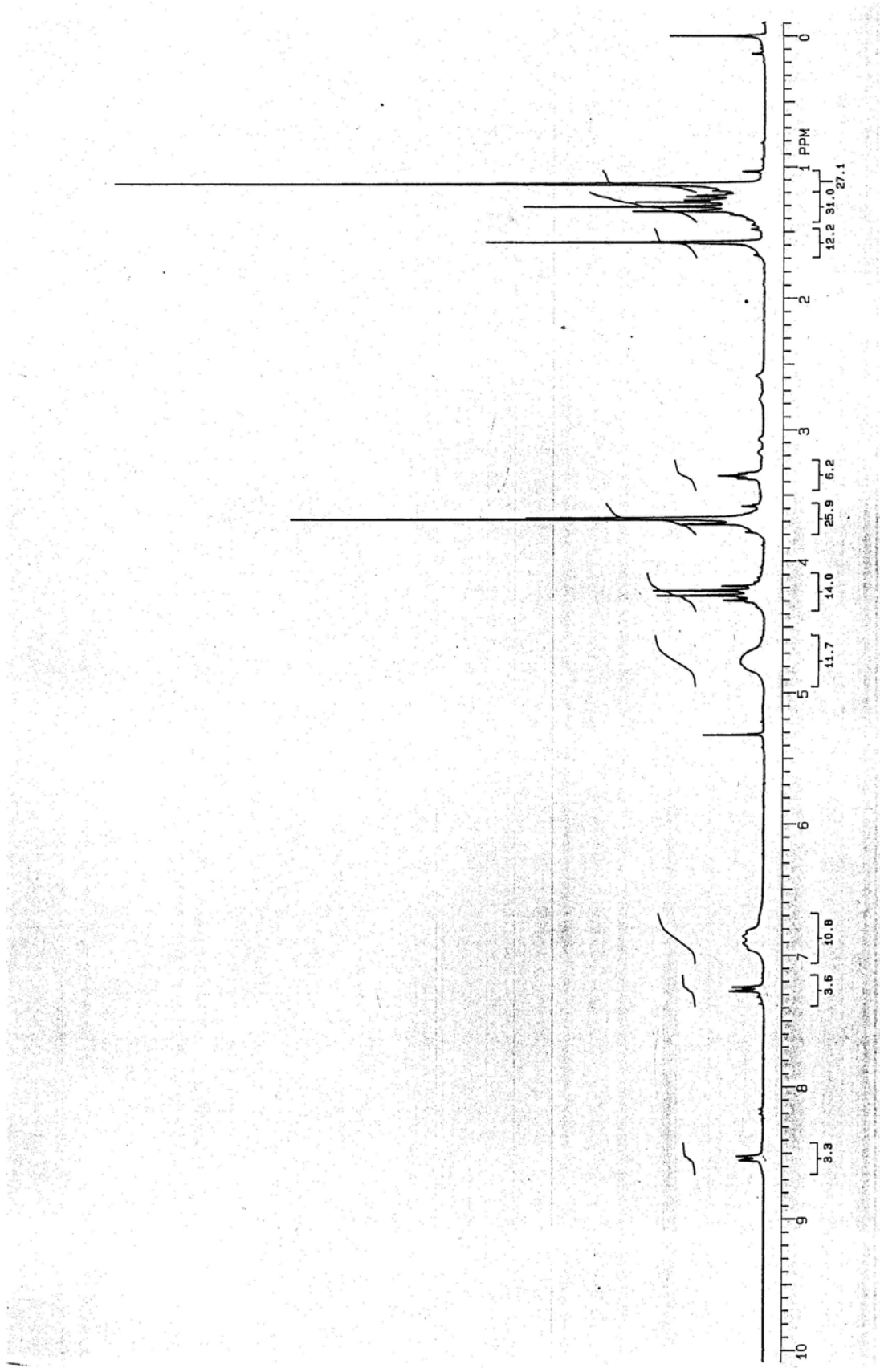
**Composto 100:**

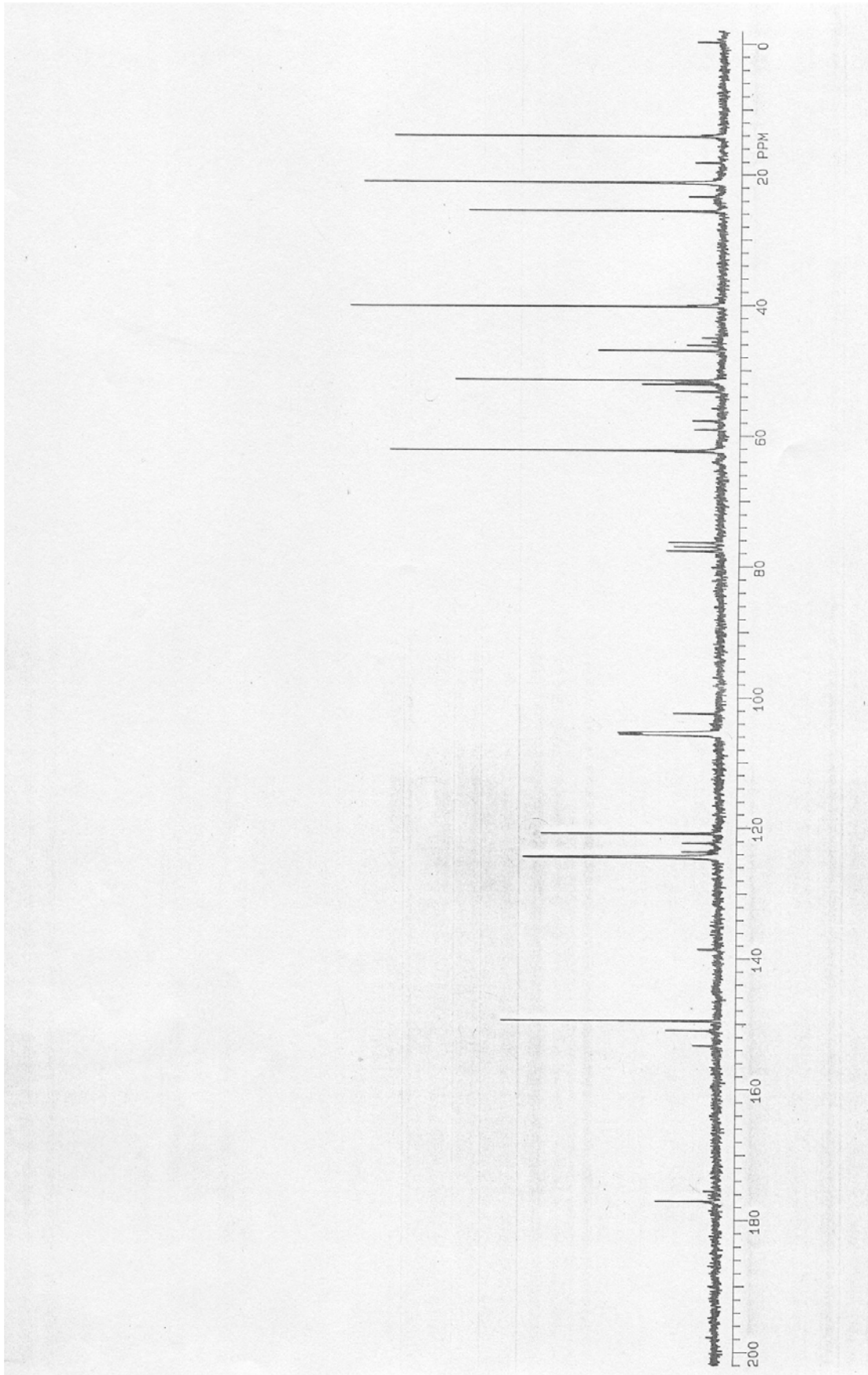
**Fórmula Molecular:**  $C_{17}H_{21}NO_4$ . **Massa Molecular:** 303,15. **Aspecto:** óleo incolor.

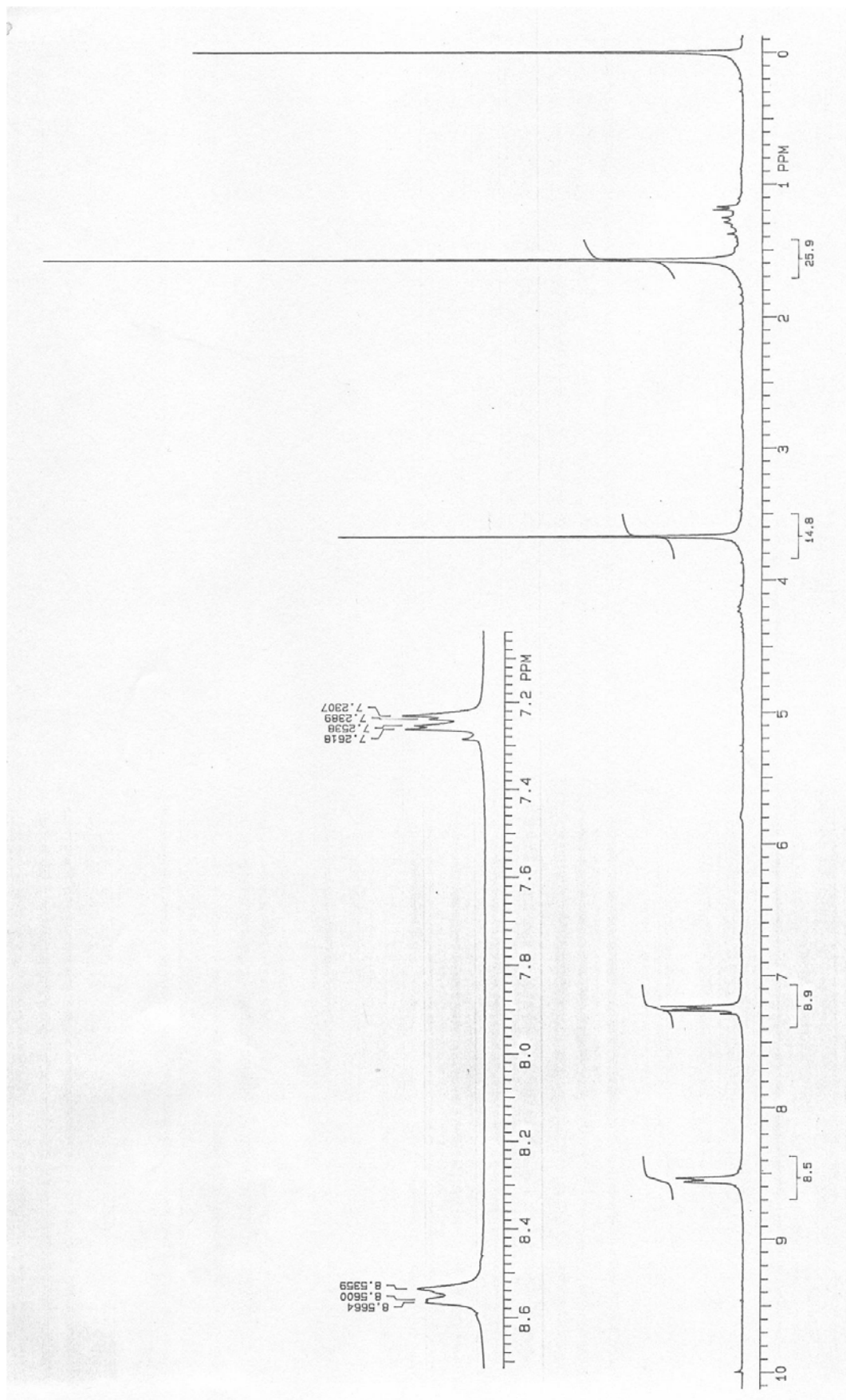
**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,30 (s, 5H,  $CH_{Arom}$ ); 6,96-6,81 (m, 1H,  $CH=CH-N$ ); 4,93-4,81 (m, 1H,  $CH=CH-N$ ); 4,18 (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ ,  $J$  7 Hz); 3,70-3,57 (m, 1H, anel,  $CH_2-CH_2-N$ ); 3,67 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,46-3,42 (m, 1H,  $CH_2-CH_2-N$ ); 3,92 (m, 1H,  $CH(CO)$ ); 3,00-2,82 (m, 1H,  $CH-CH=CH-N$ ); 1,65-1,41 (m, 2H, a  $CH_2-CH_2-N$ ); 1,28 (t, 3H,  $OCH_2CH_3$ ,  $J$  7 Hz). **Espectro 34.**

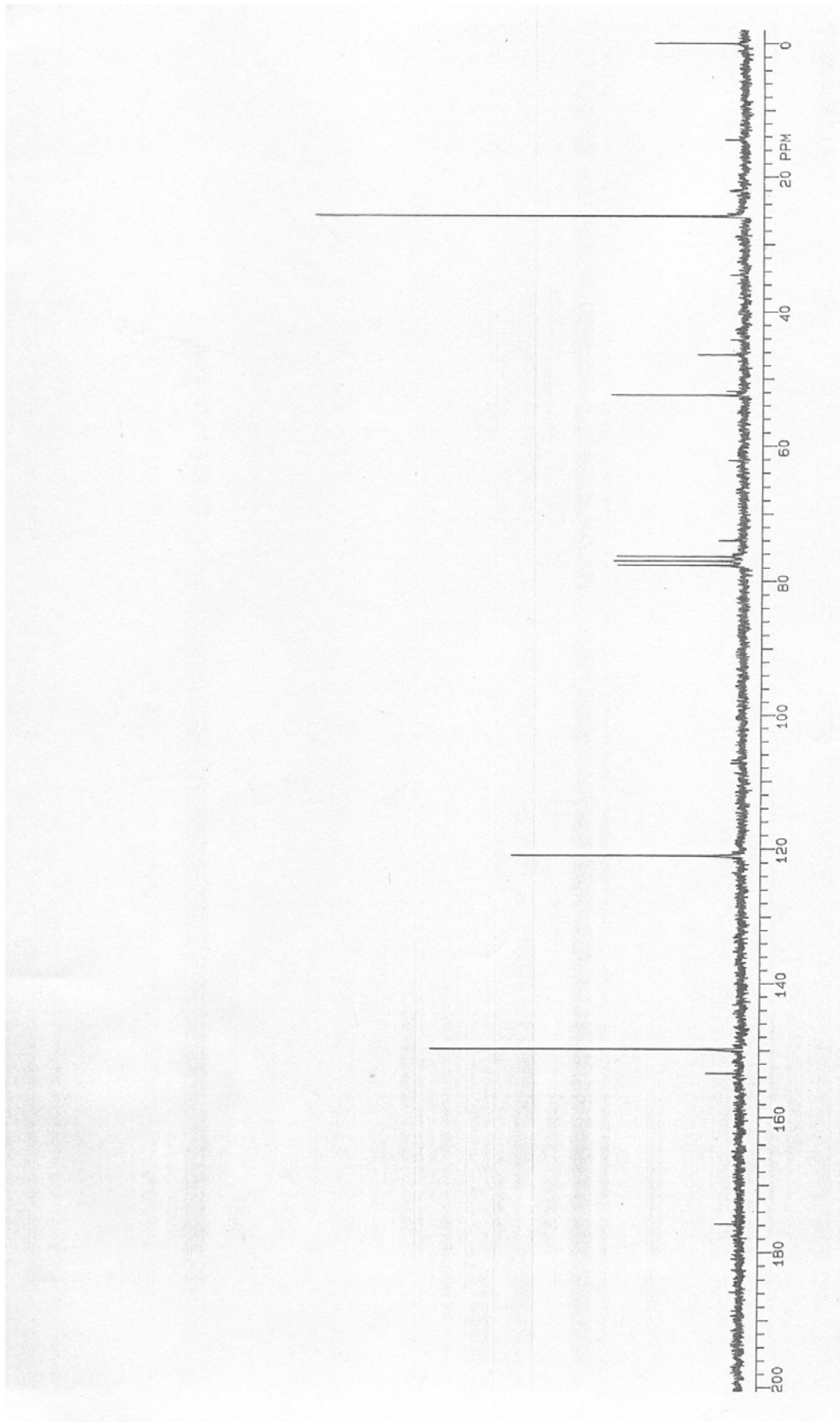
**RMN  $^{13}C$**  (50 MHz,  $CDCl_3$ ) **Presença de Rotâmeros:**  $\delta$  173,3 (COO); 153,4 (N-COO); 153,0 (N-COO); 136,8 ( $C_{Arom}$ ); 128,7 ( $CH_{Arom}$ ); 128,1 ( $CH_{Arom}$ ); 127,6 ( $CH_{Arom}$ ); 126,4 ( $CH=CH-N$ ); 125,7 ( $CH=CH-N$ ); 107,8 ( $CH=CH-N$ ); 107,2 ( $CH=CH-N$ ); 61,8 ( $OCH_2CH_3$ ); 57,0 ( $CH(CO)$ ); 51,9 ( $OCH_3$ ); 40,1 ( $CH_2-CH_2-N$ ); 35,0 ( $CH-CH=CH-N$ ); 24,9 ( $CH_2-CH_2-N$ ); 14,5 ( $OCH_2CH_3$ ). **Espectro 35.**

**Espectros**

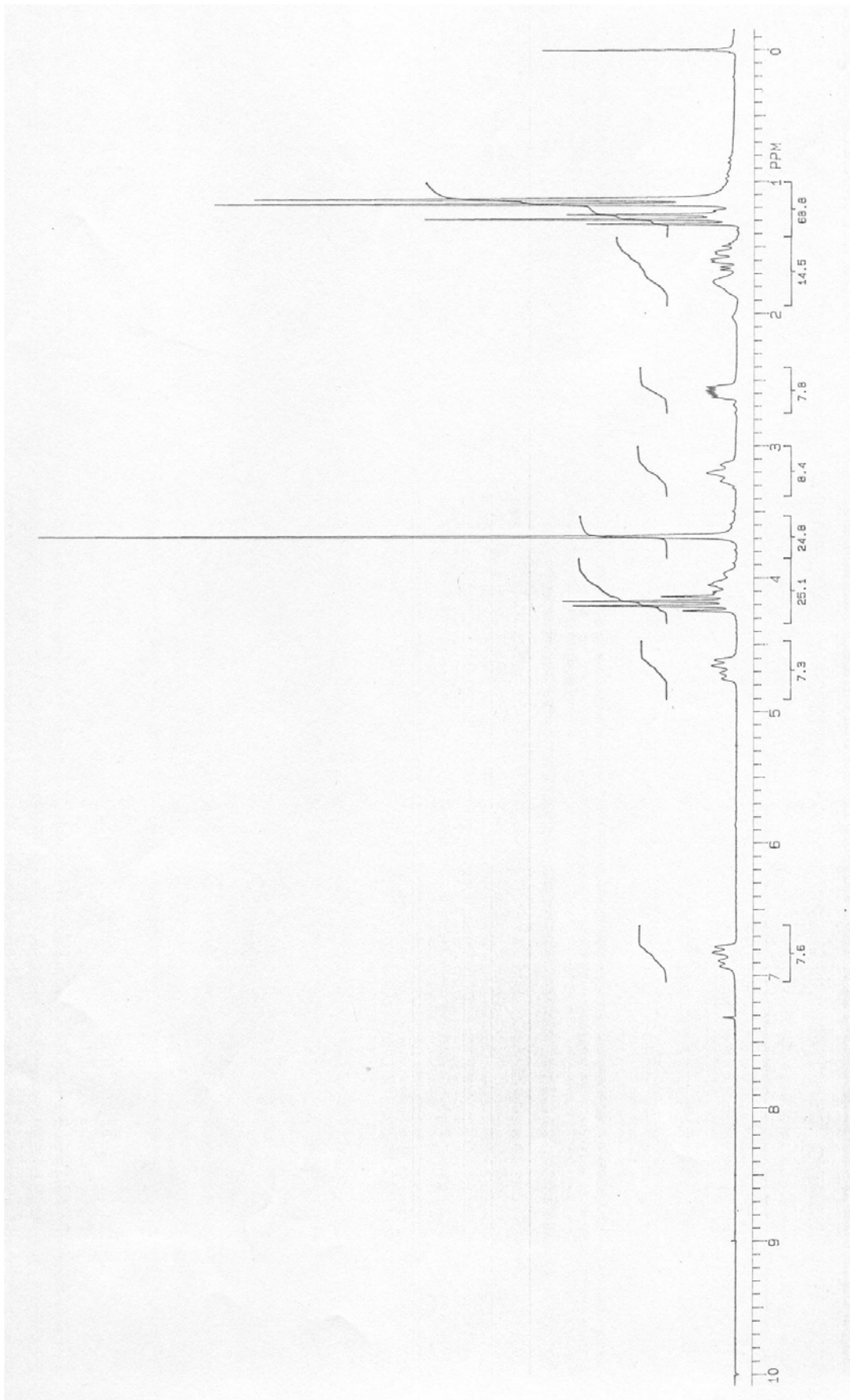


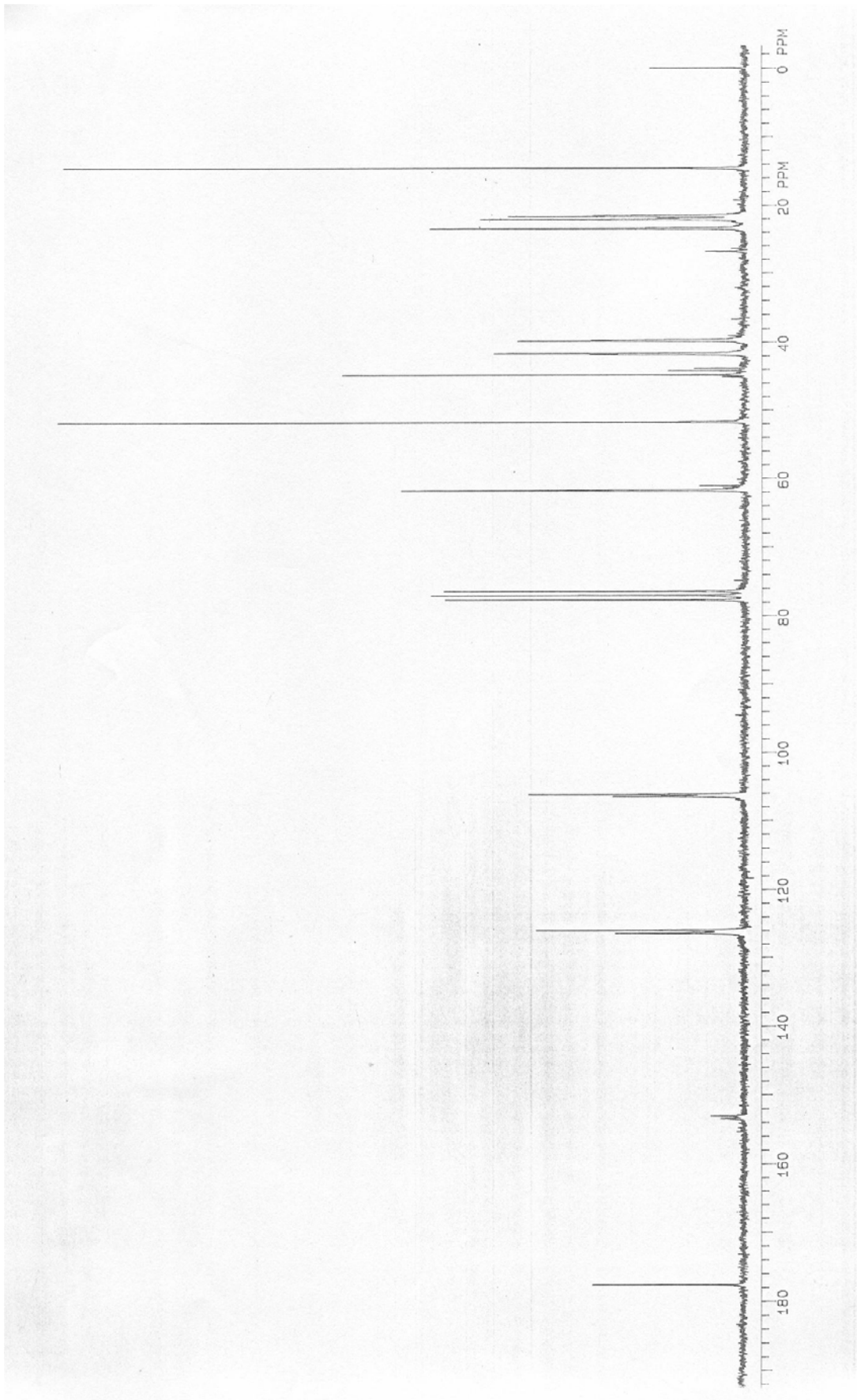


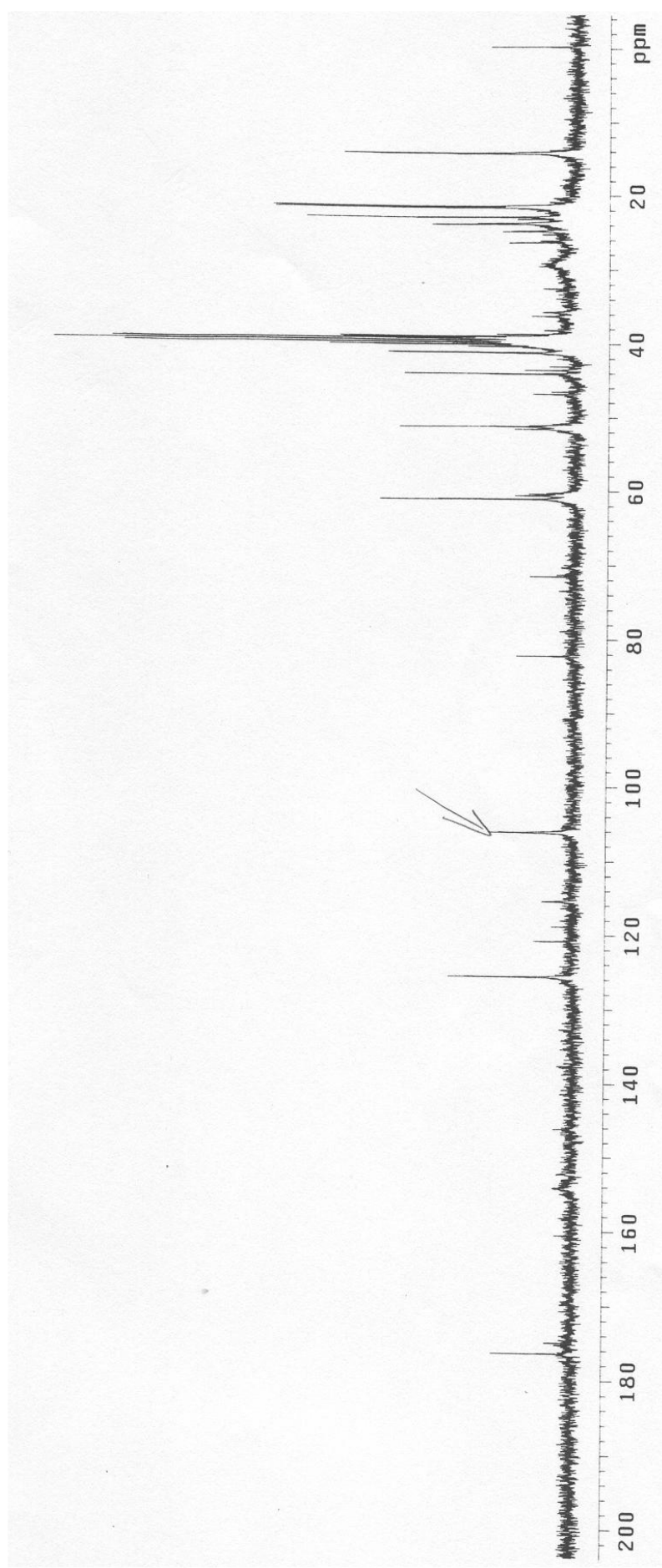




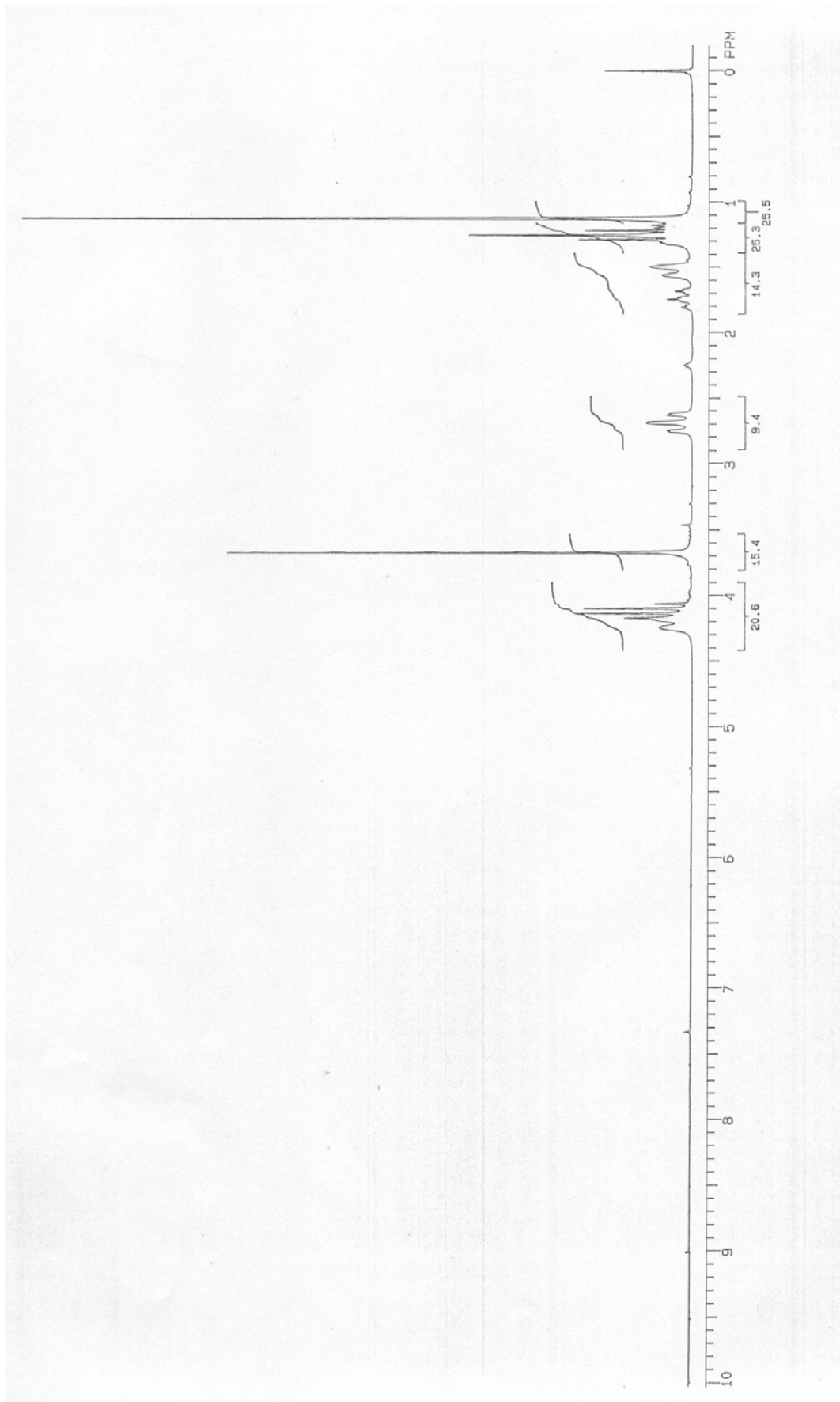


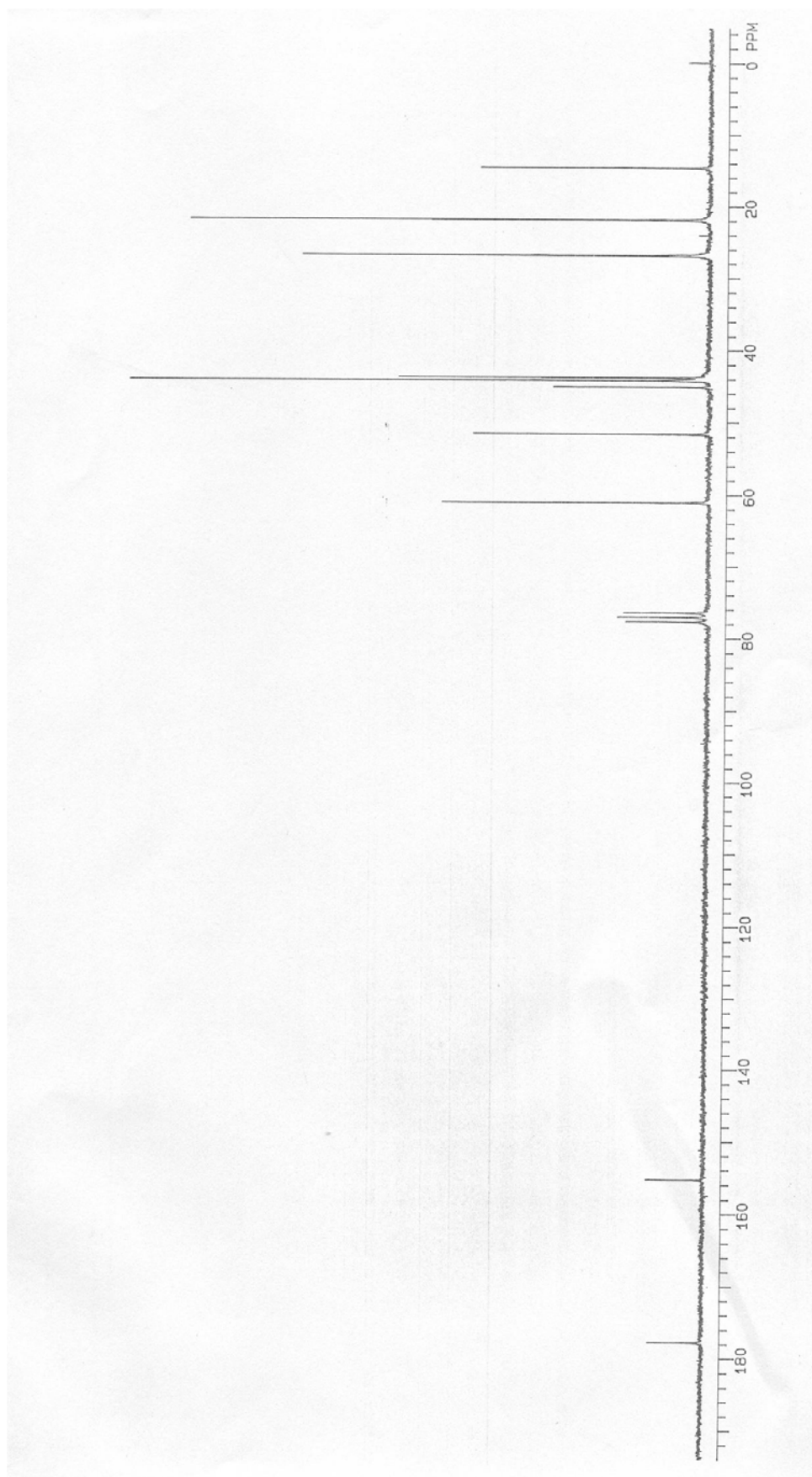




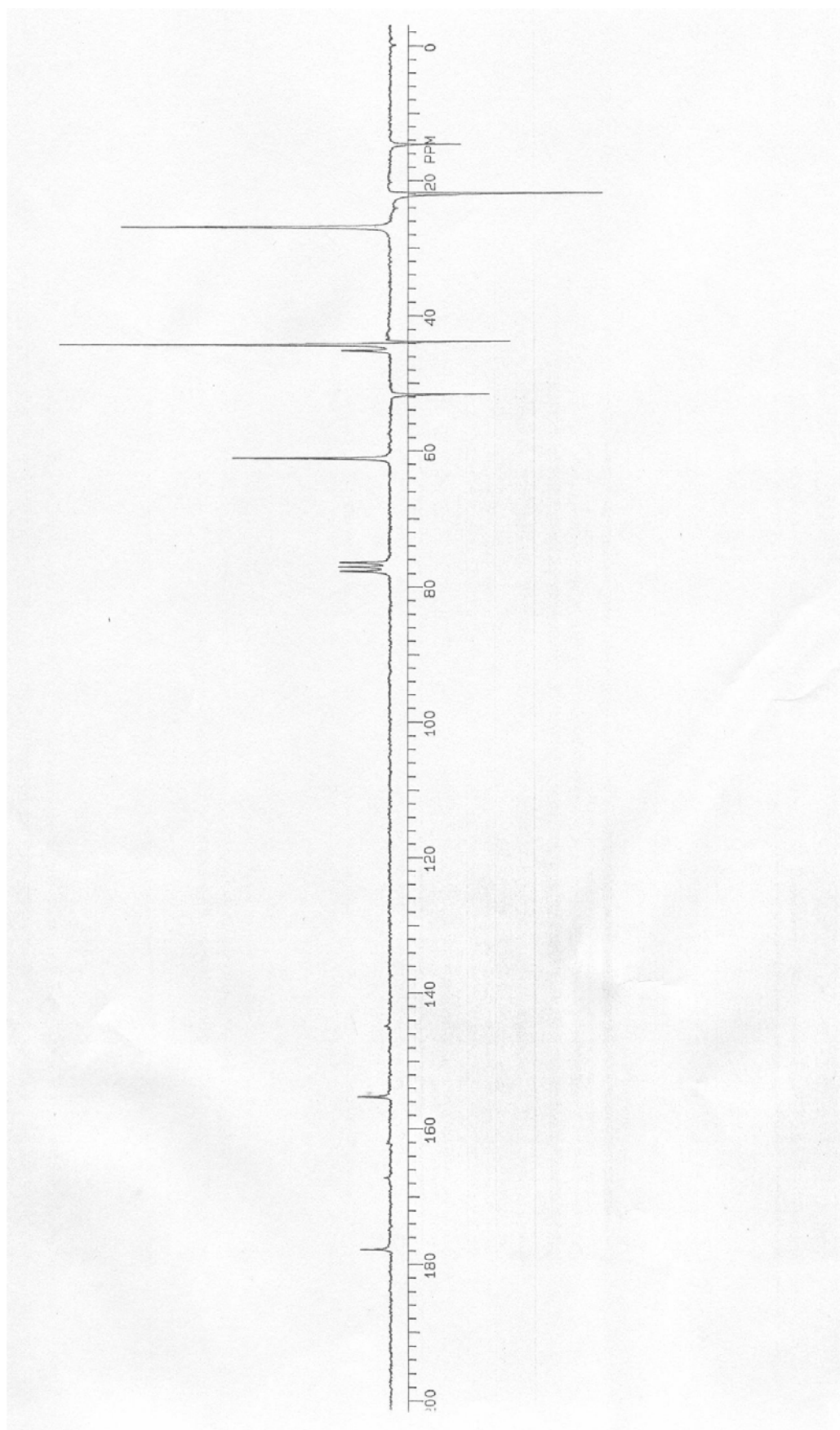


**Espectro 7:** RMN  $^{13}\text{C}$  a 60 °C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **78**.

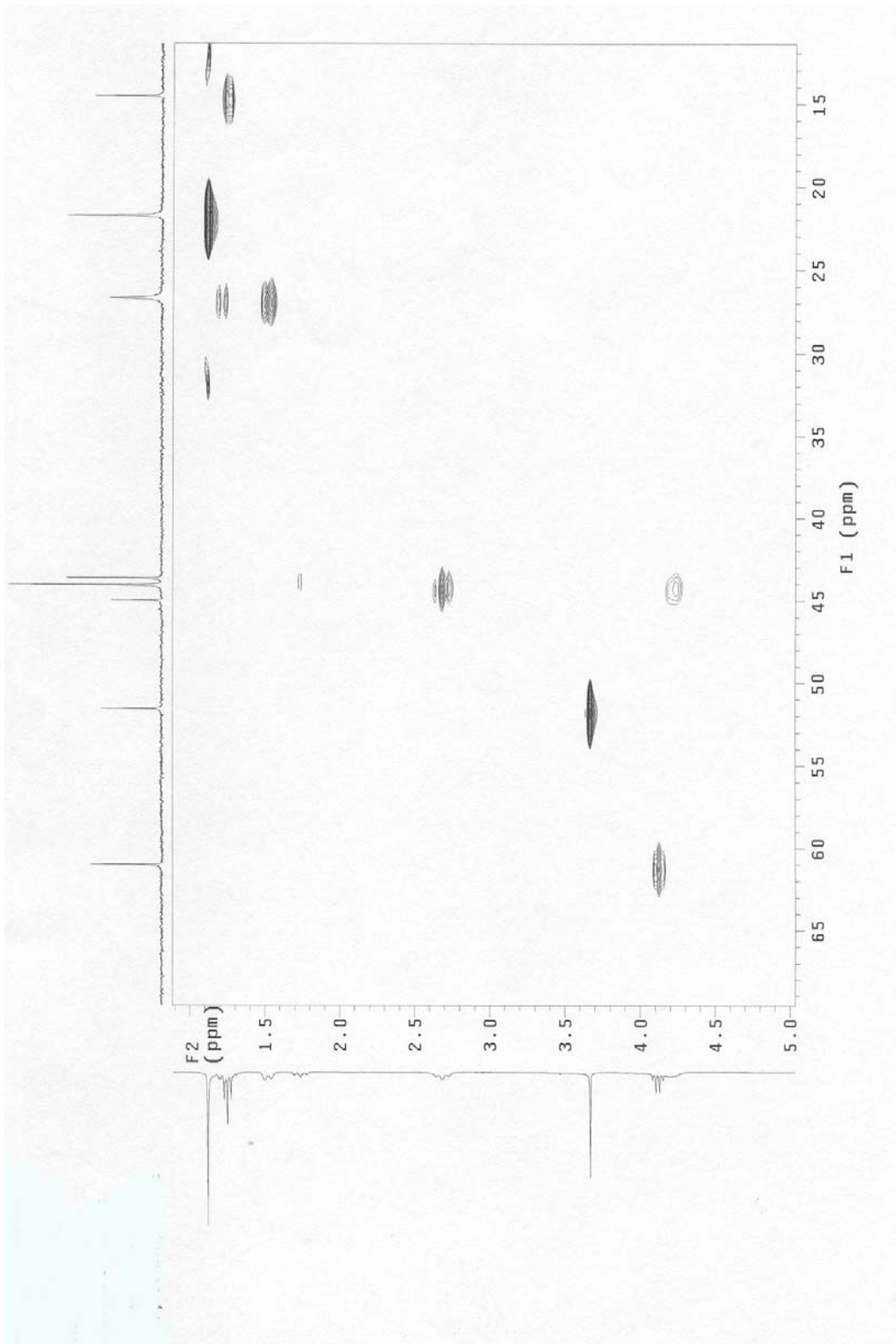


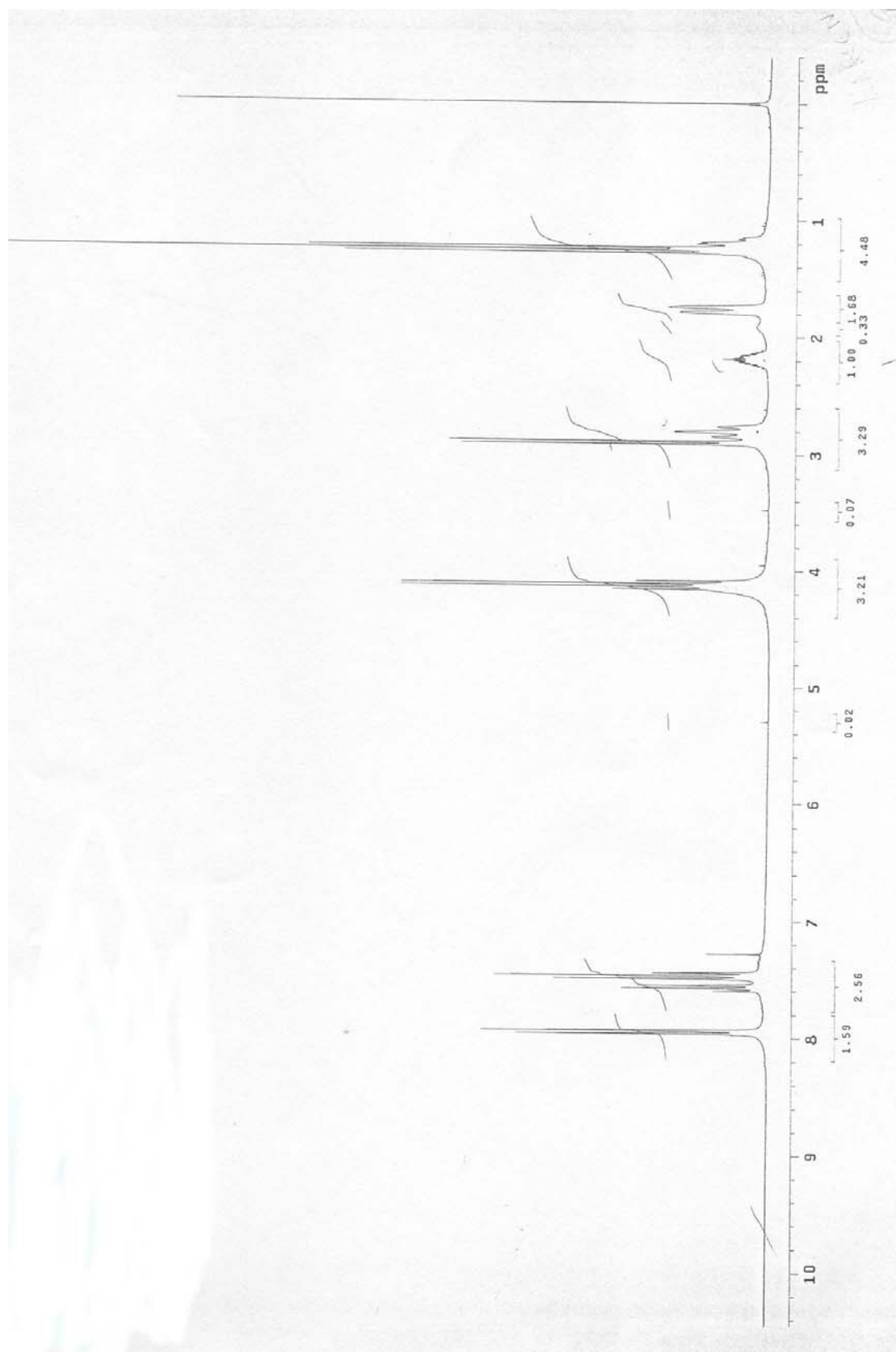


**Espectro 9:** RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **79**.



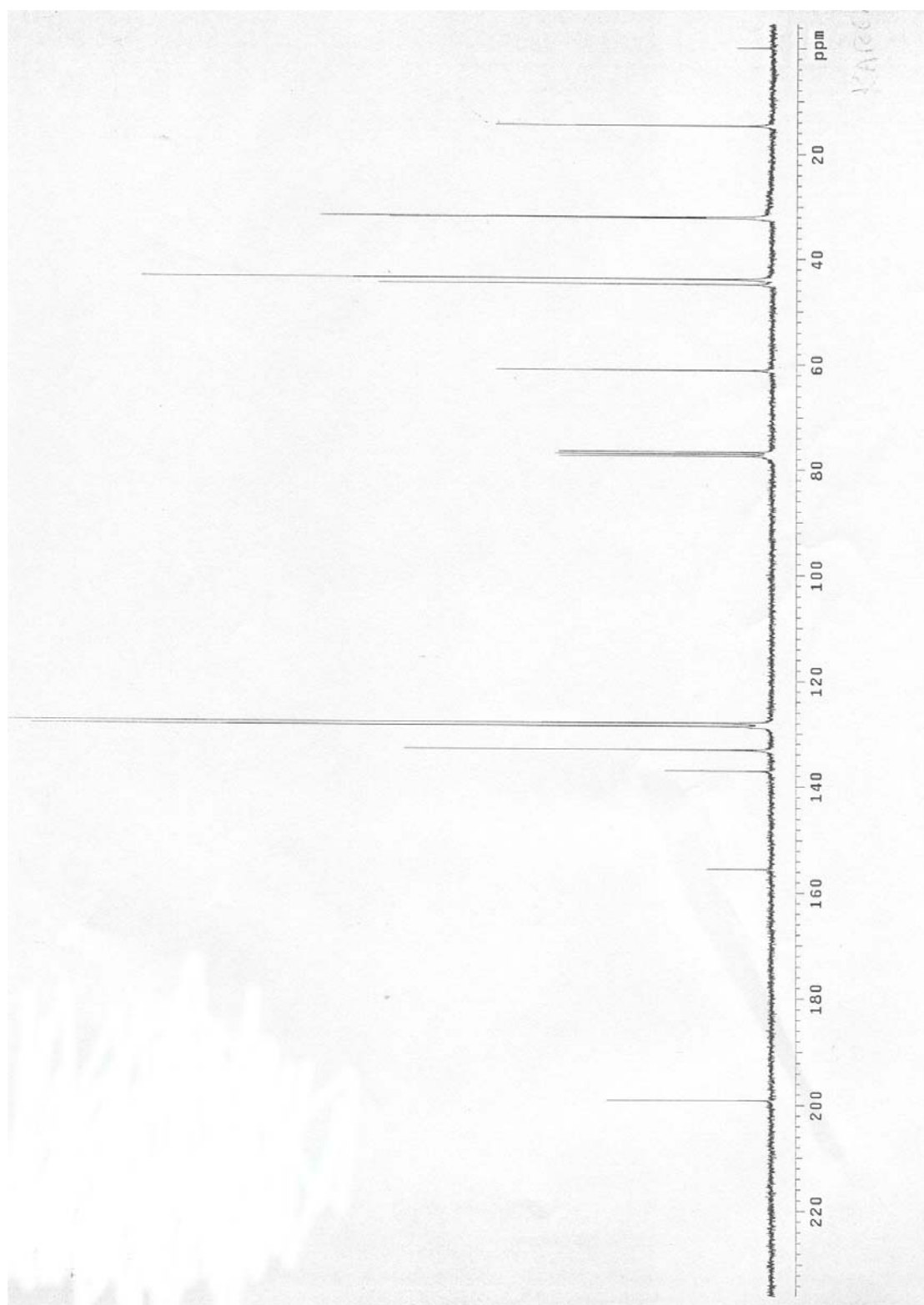
**Espectro 10:** APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **79**.



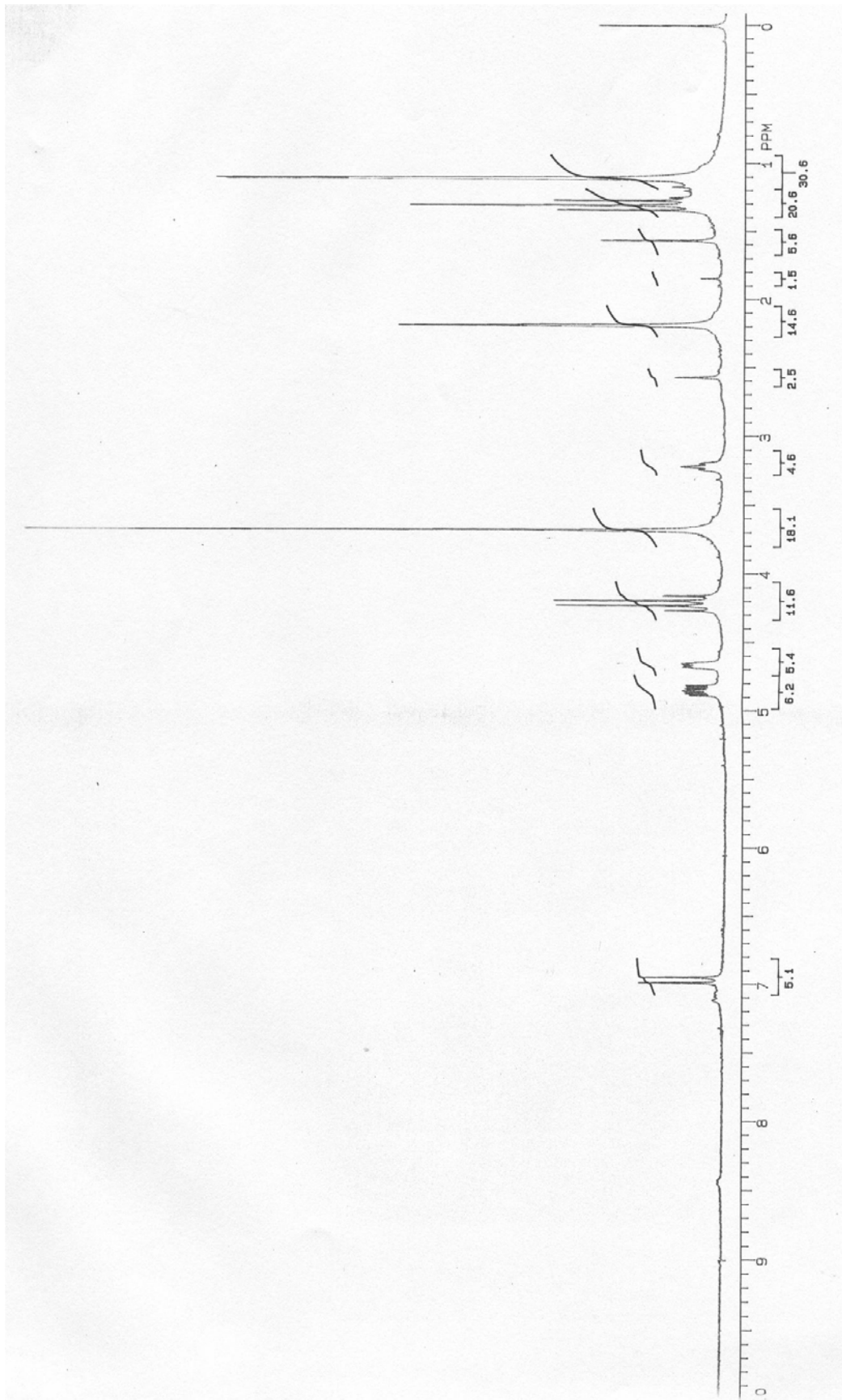


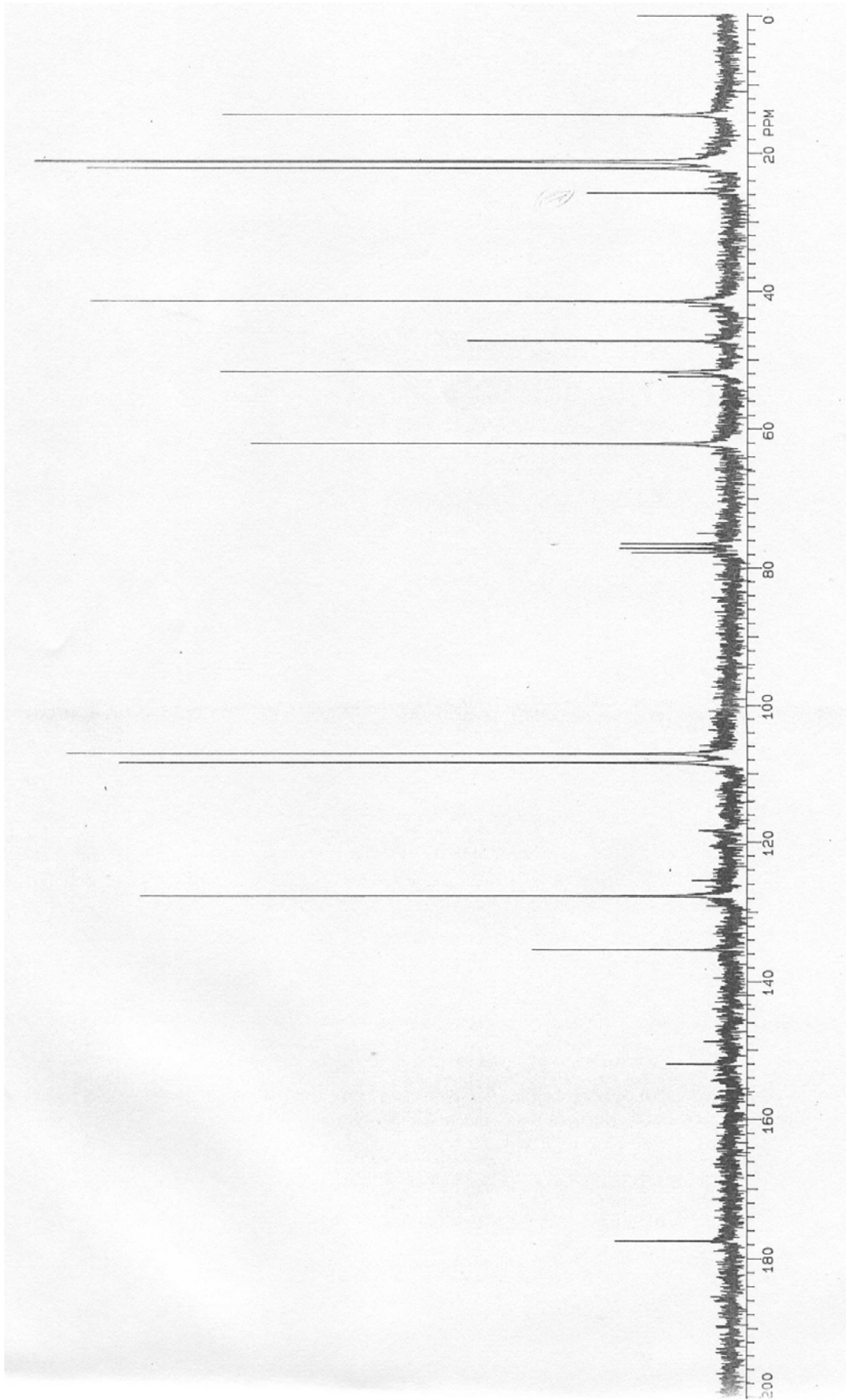
**Espectro 12:** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **81**.

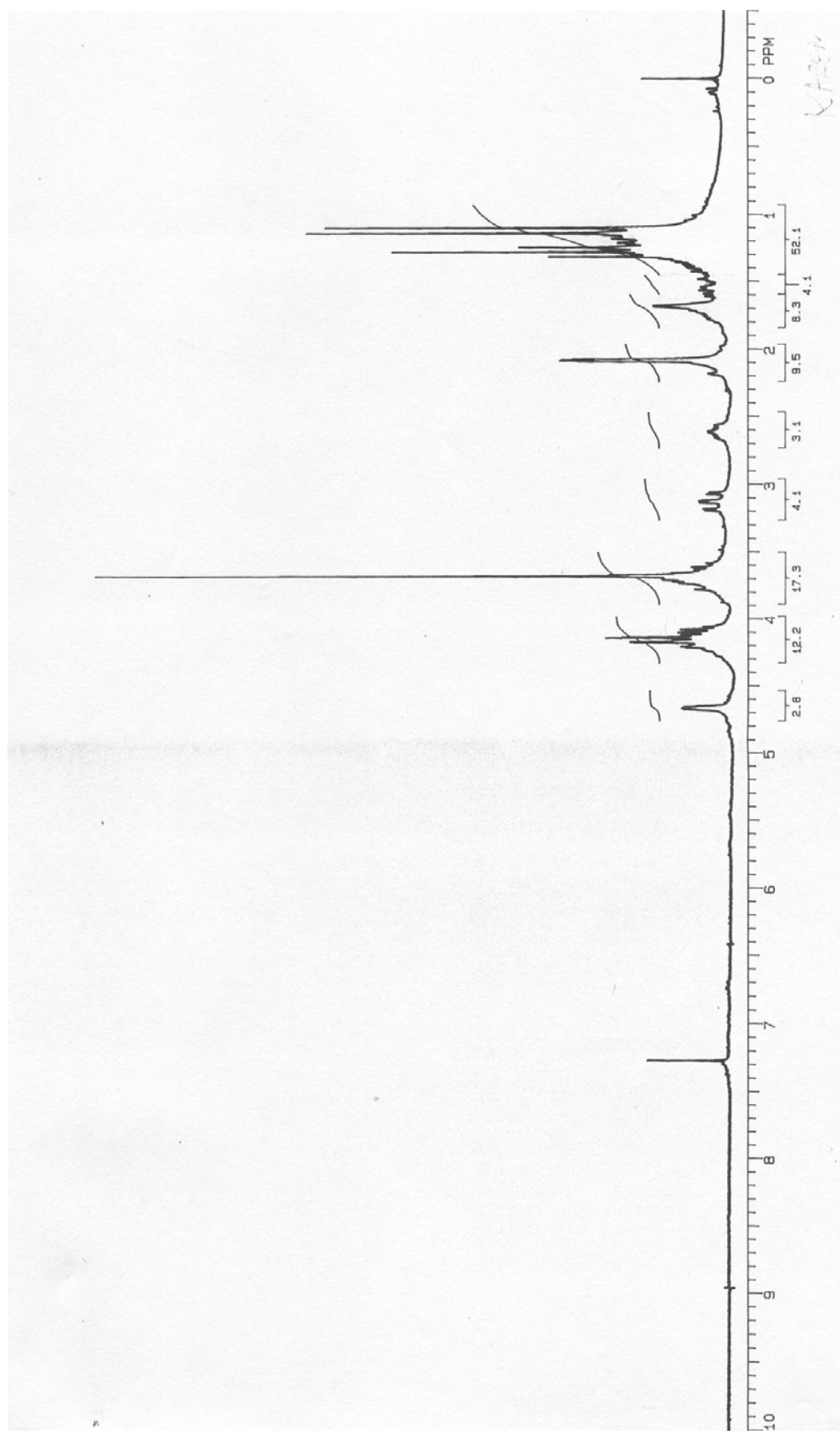




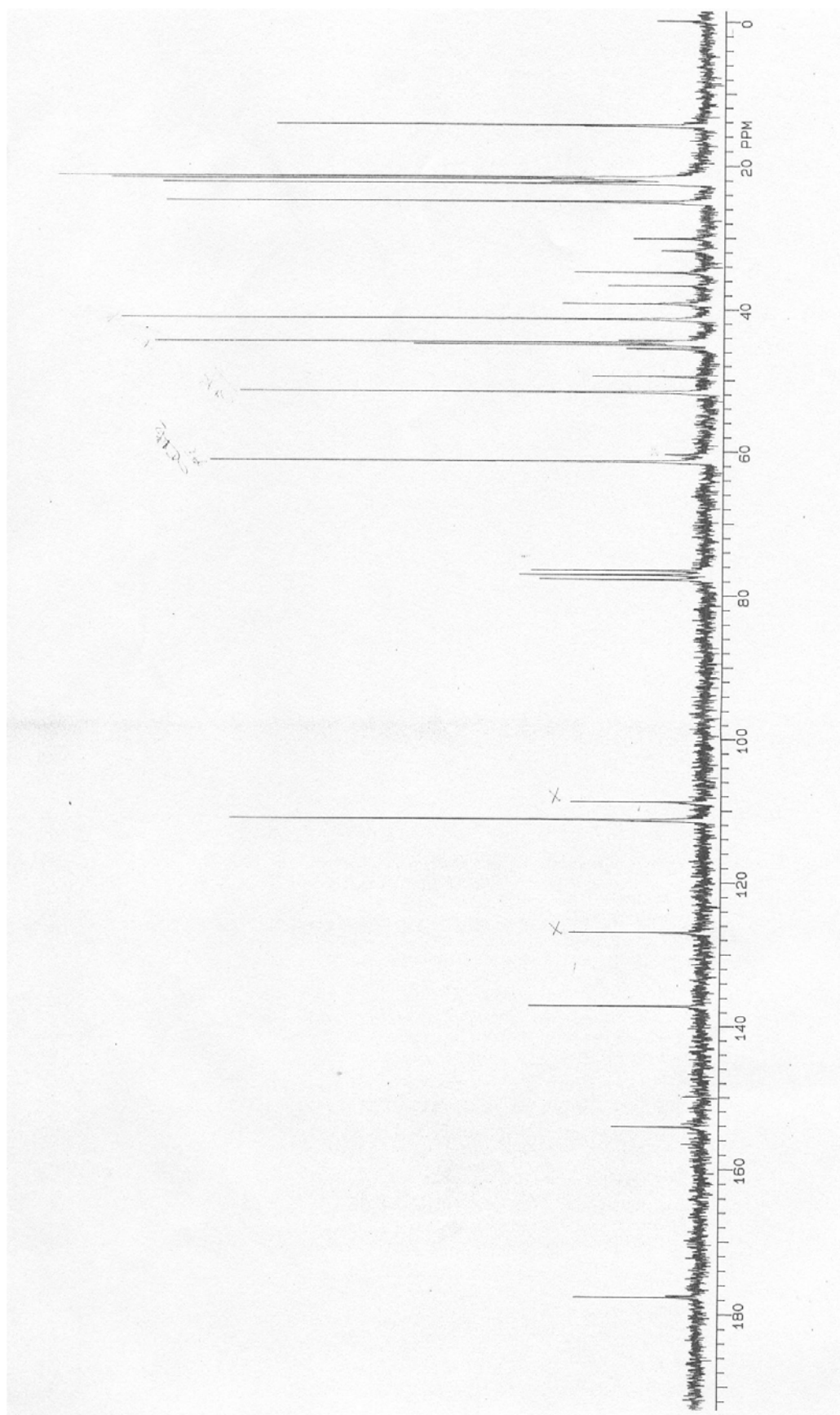
1 ,

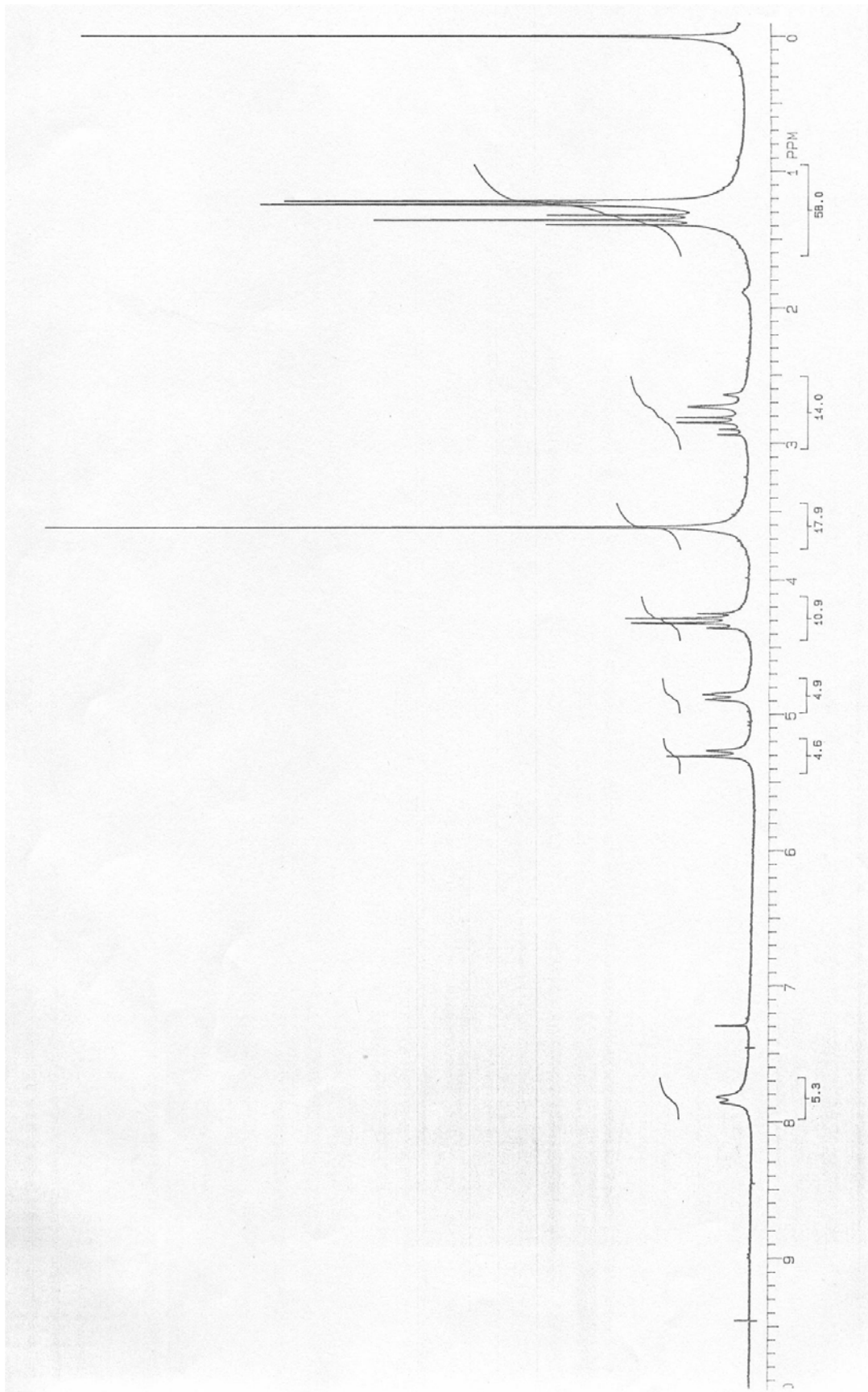


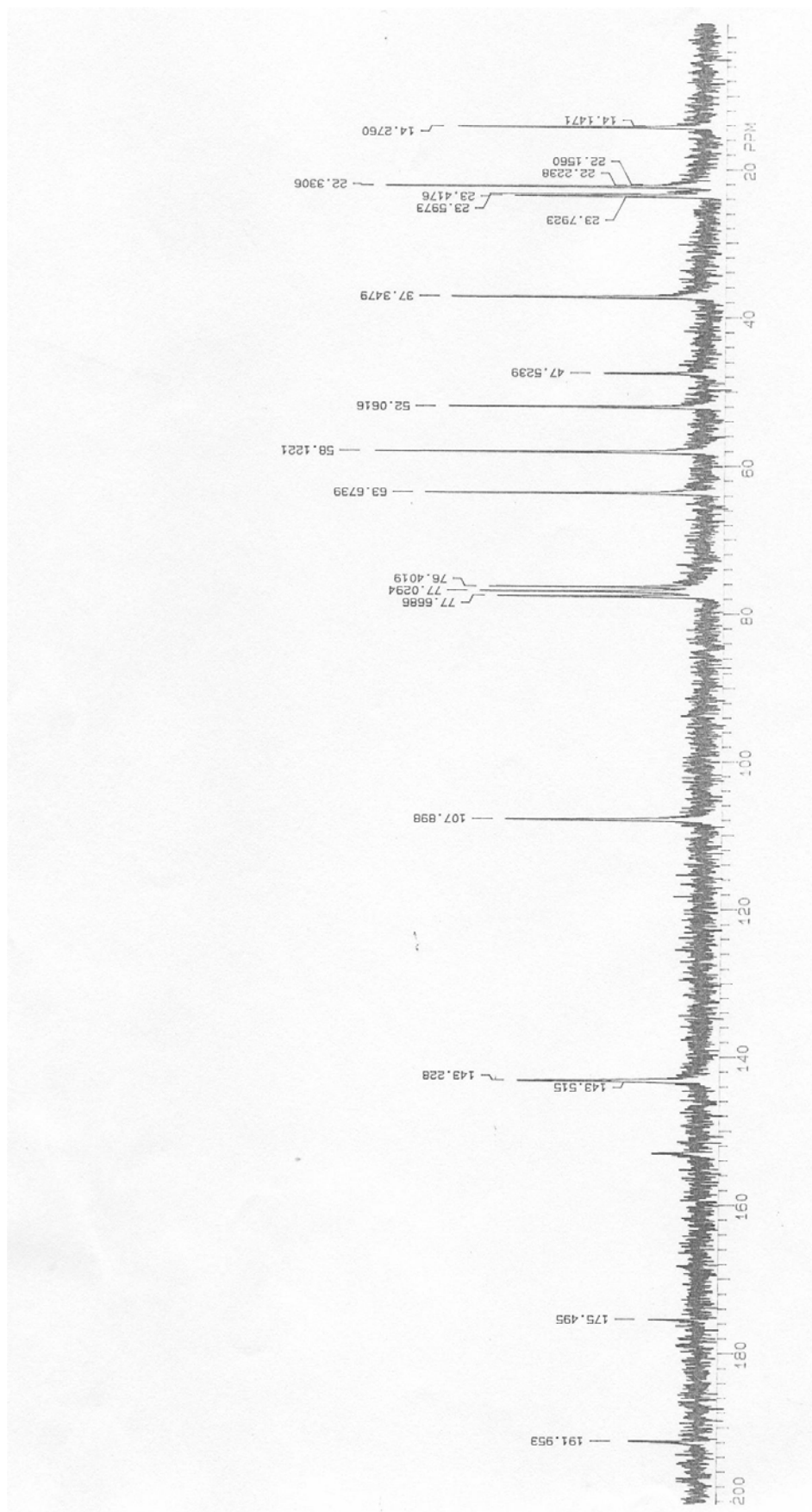




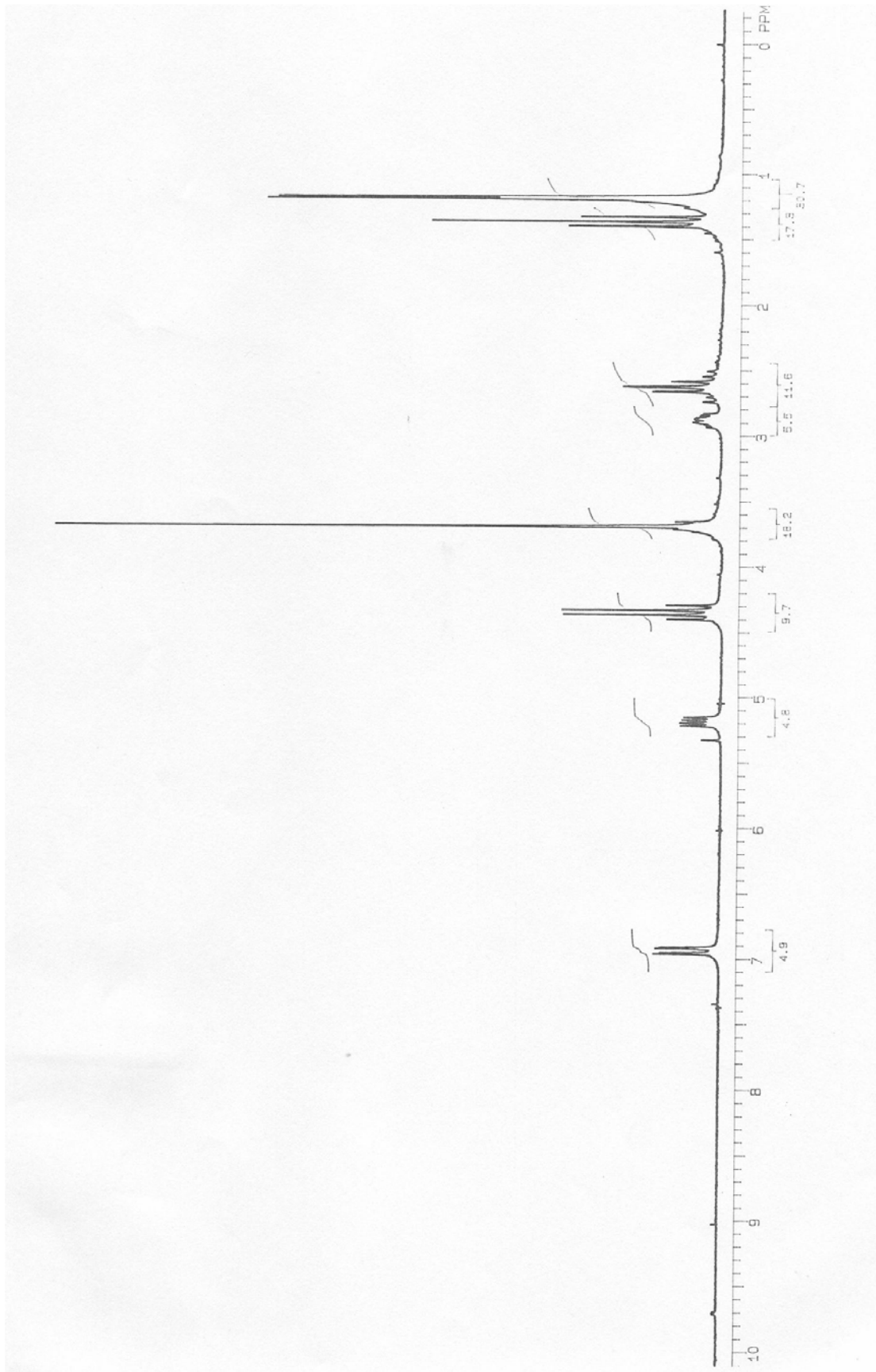
**Espectro 16:** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**.



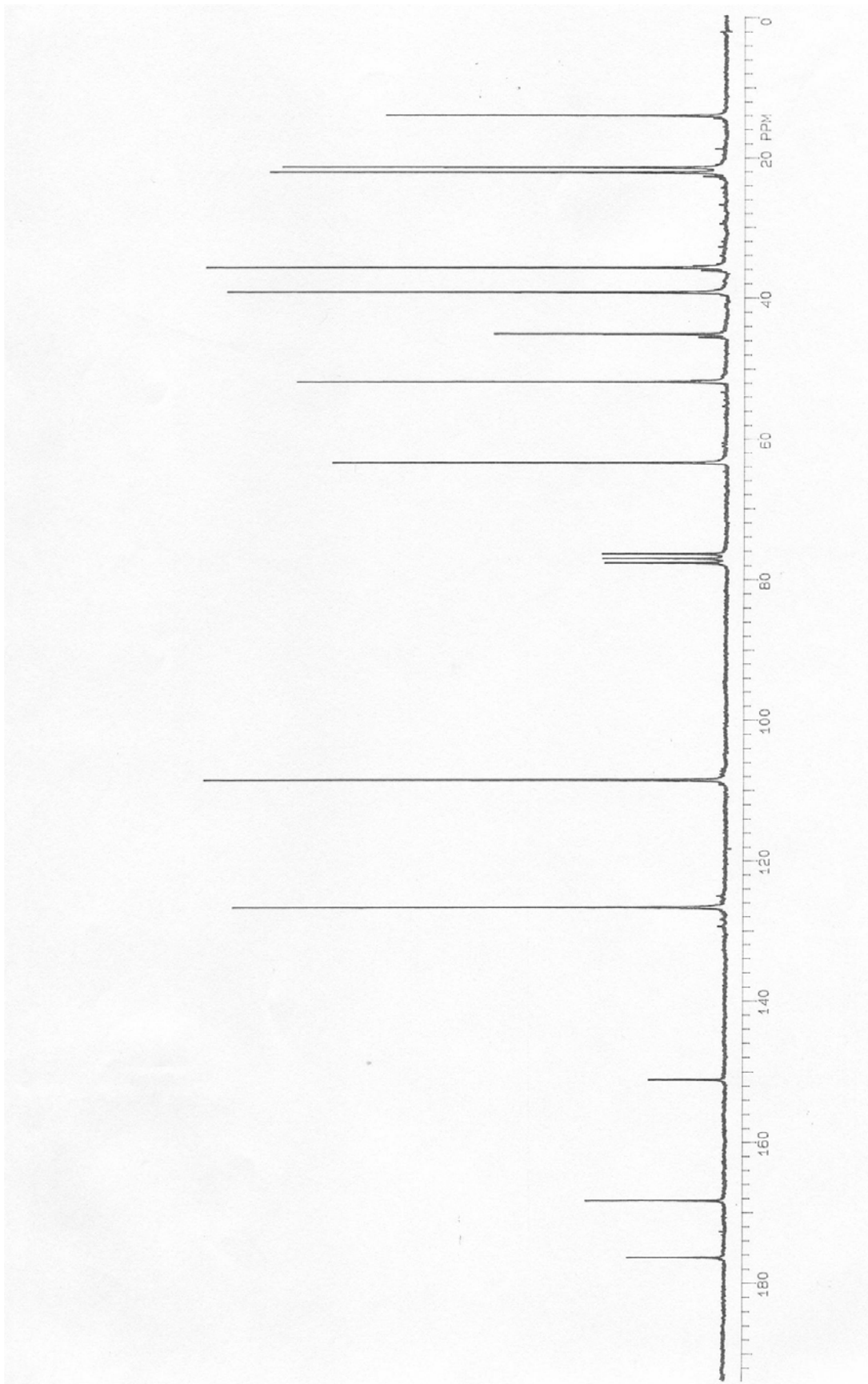


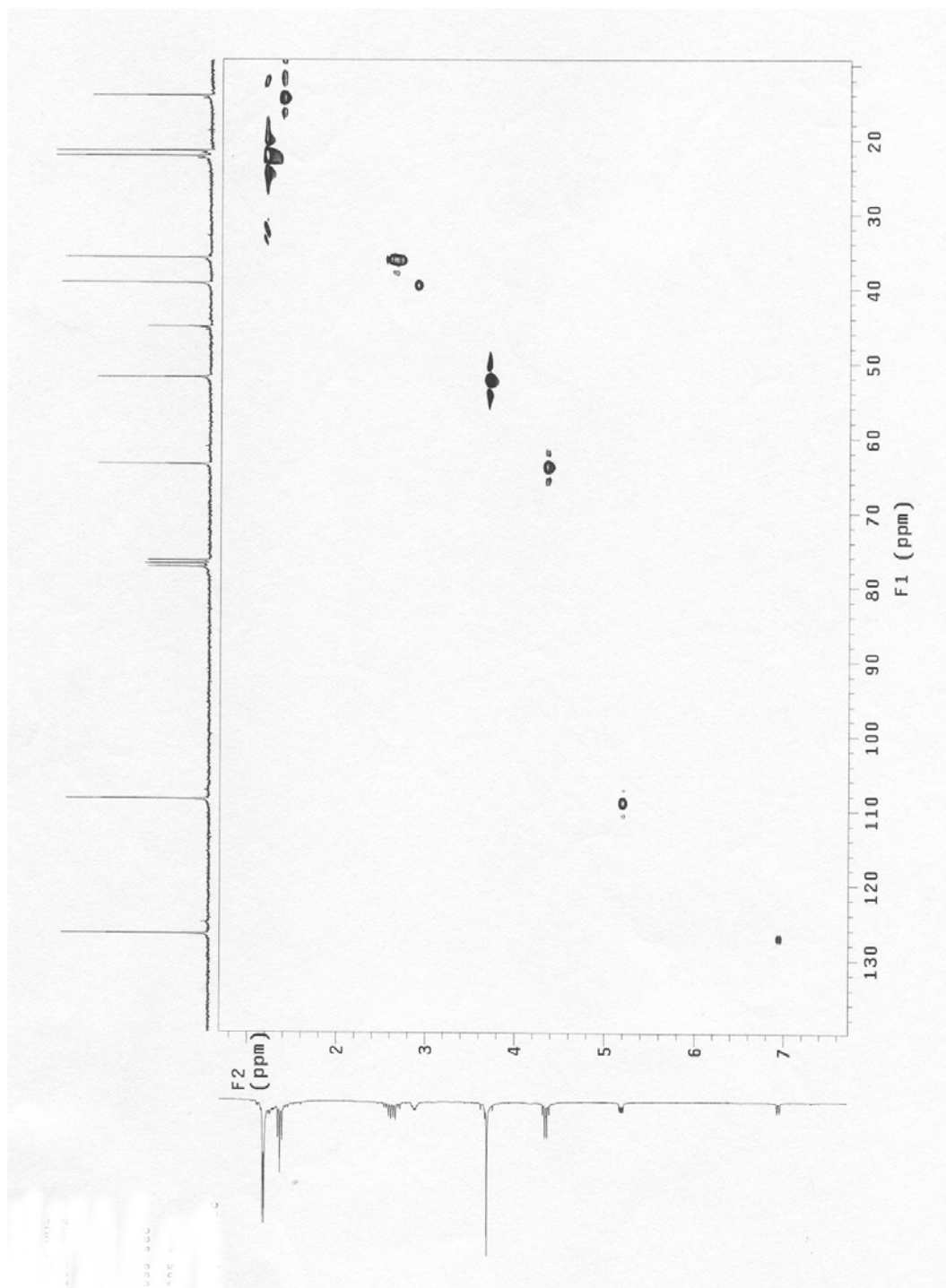


**Espectro 19: RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 88.**

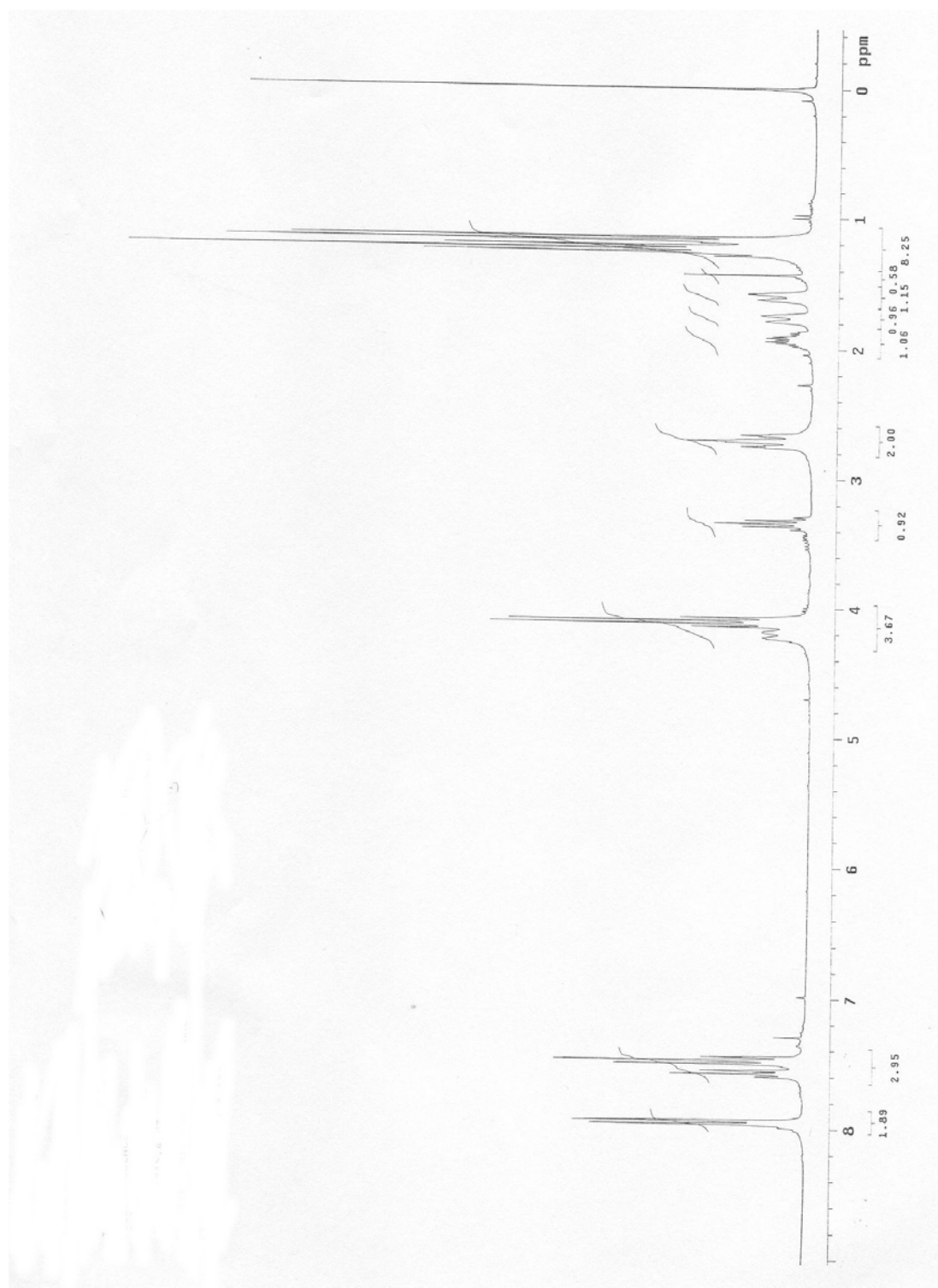




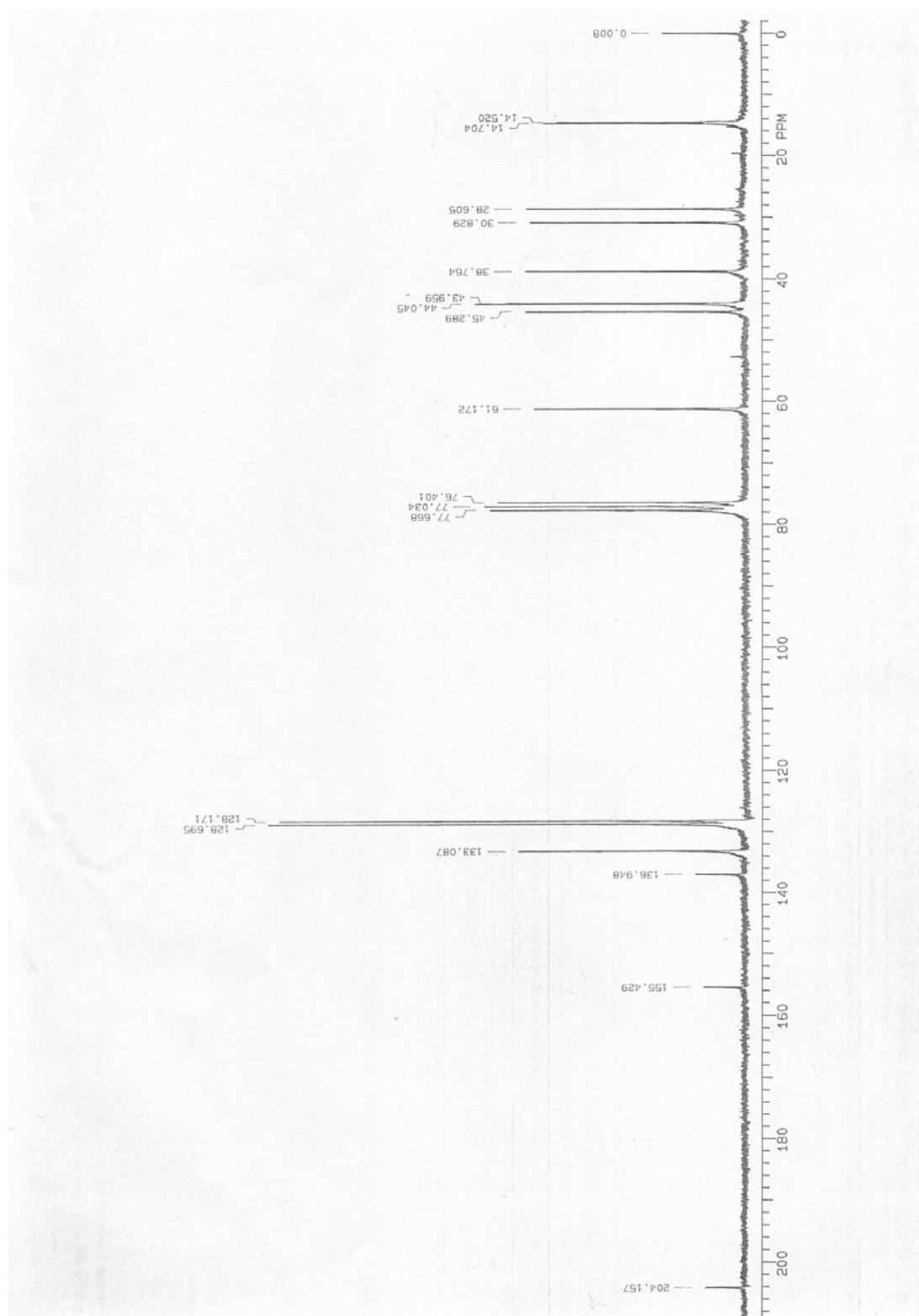




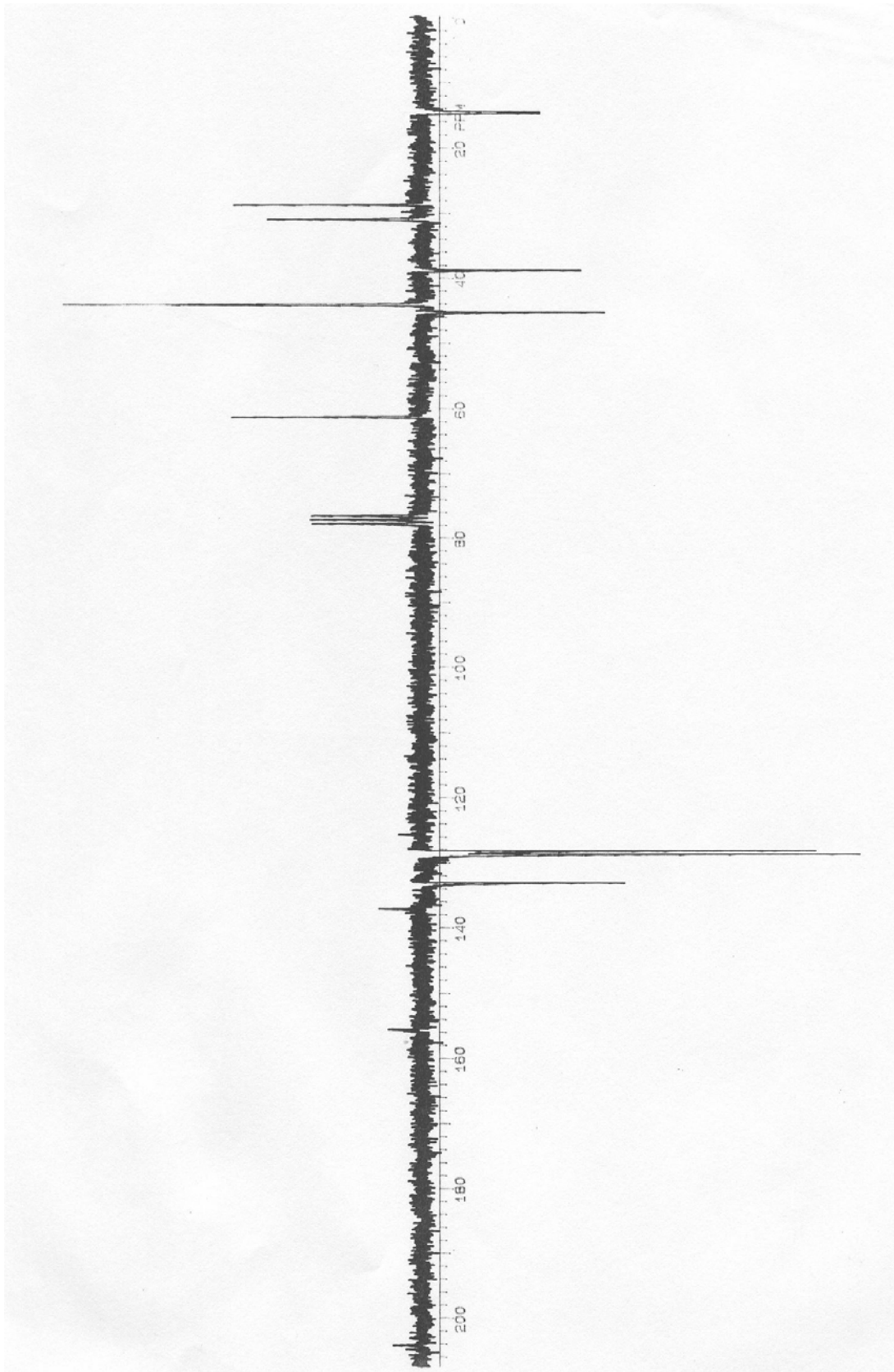
**Espectro 22:** HMQC (300 MHz, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **90**.

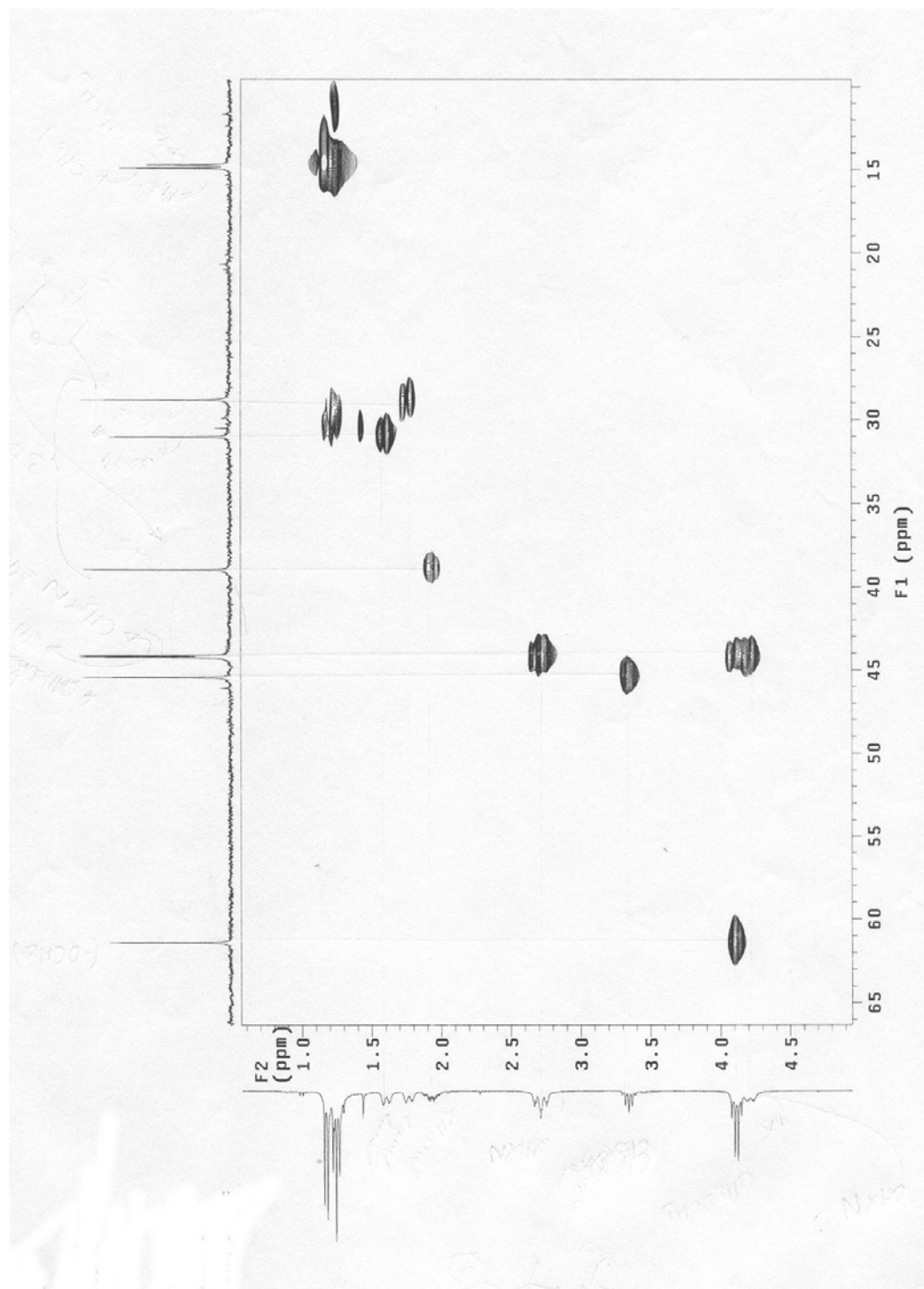


**Espectro 23:** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **92**.

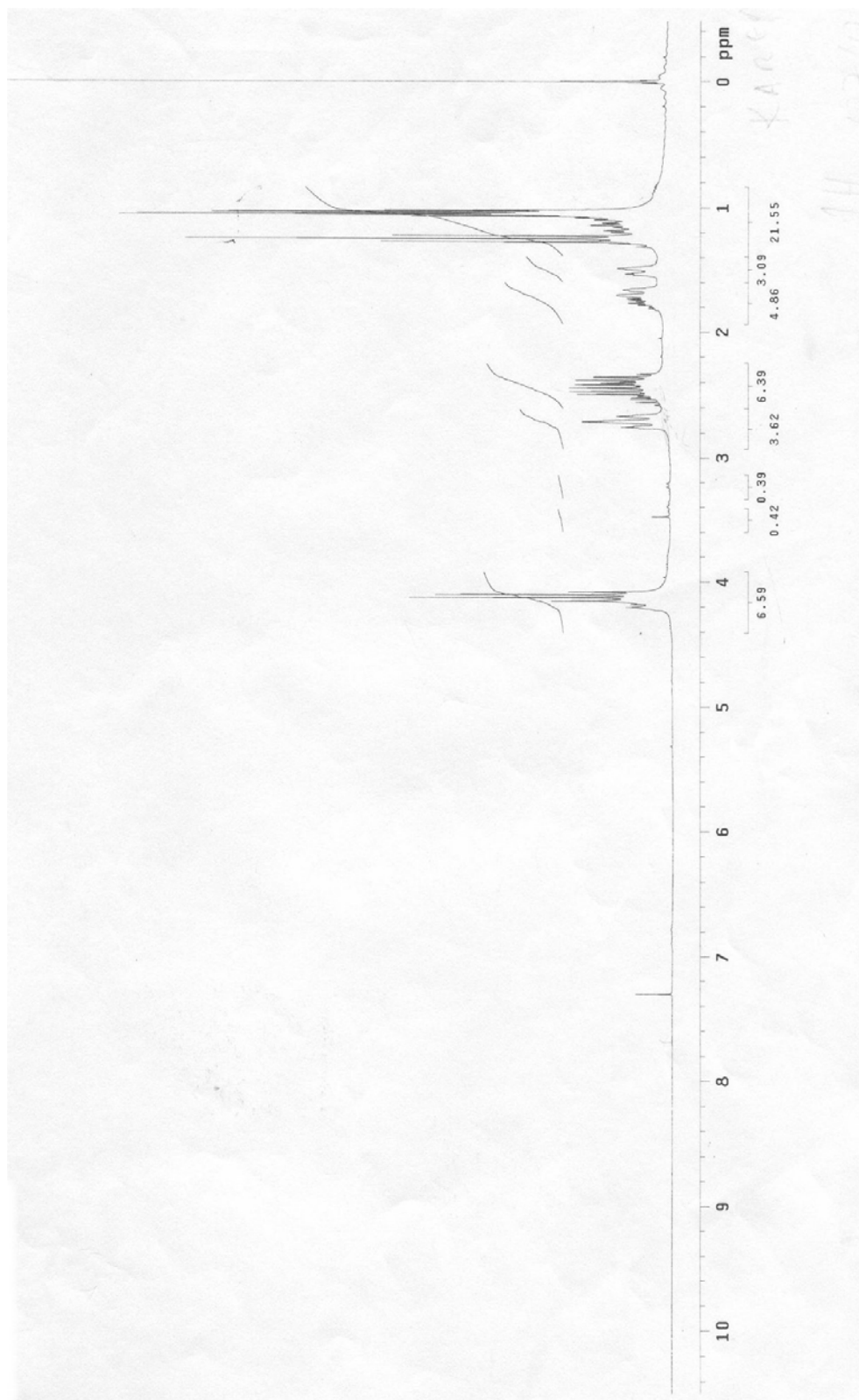


**Espectro 24:** RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **92**.

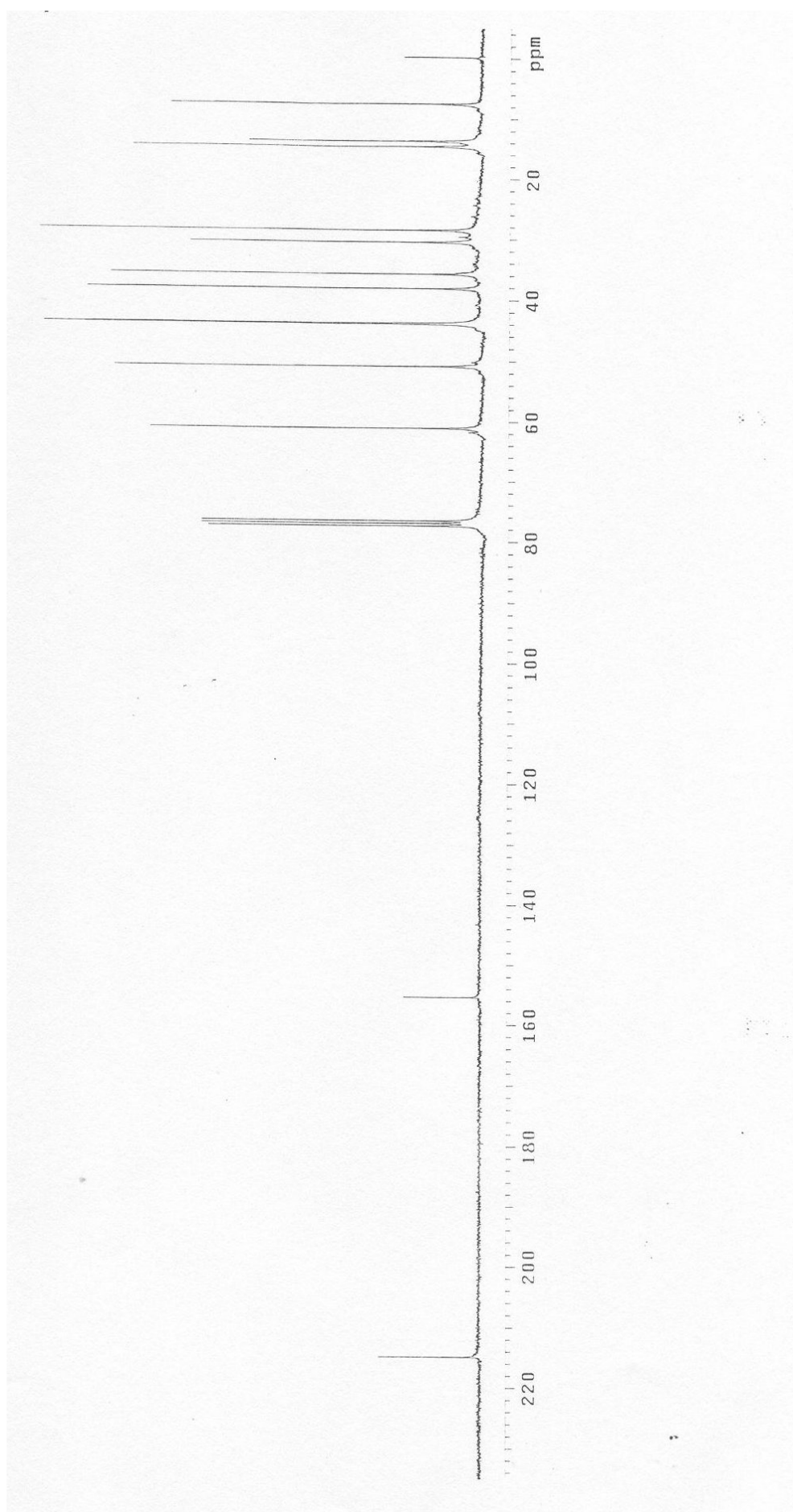




**Espectro 26:** HMQC (300 MHz, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **92**.

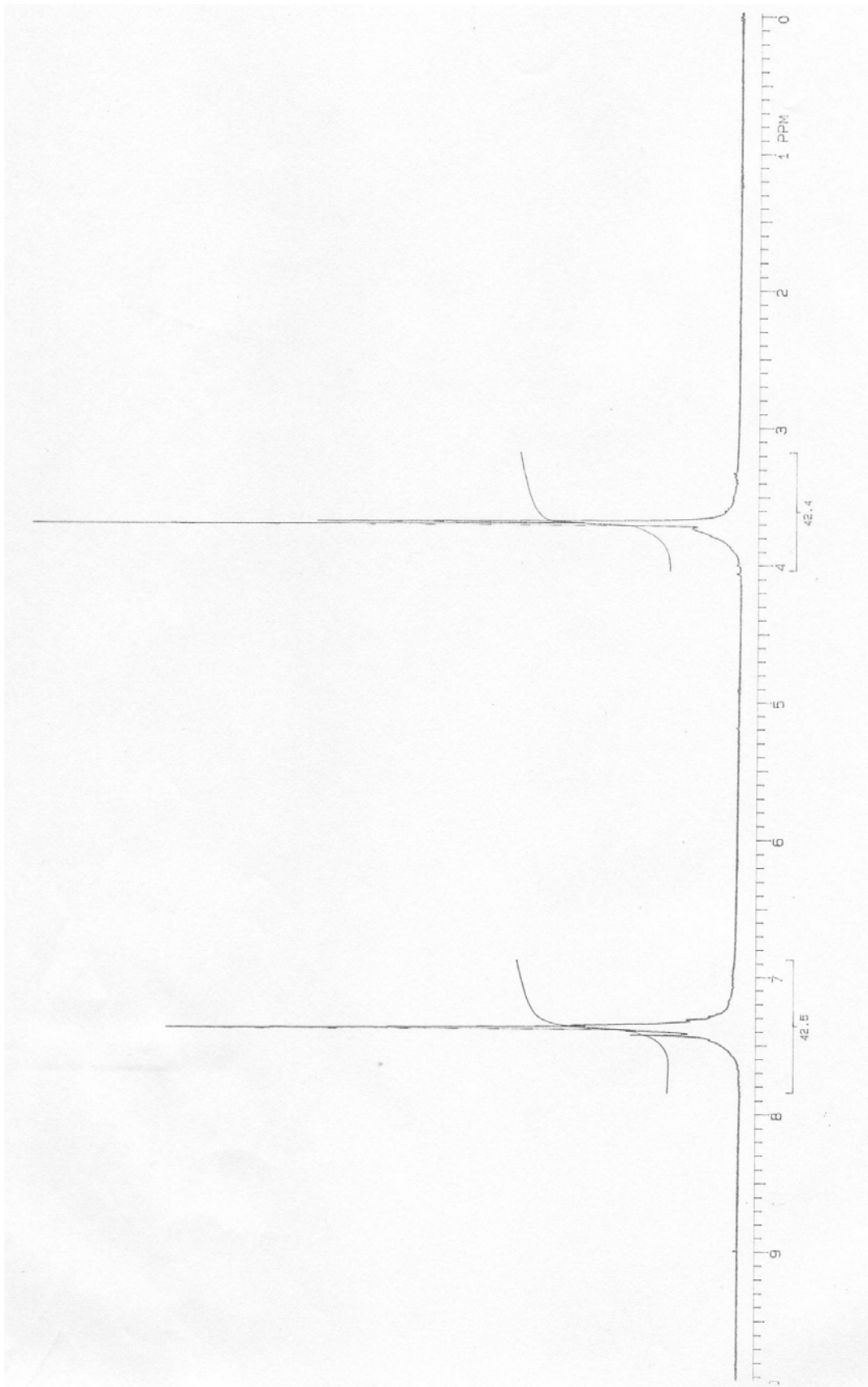


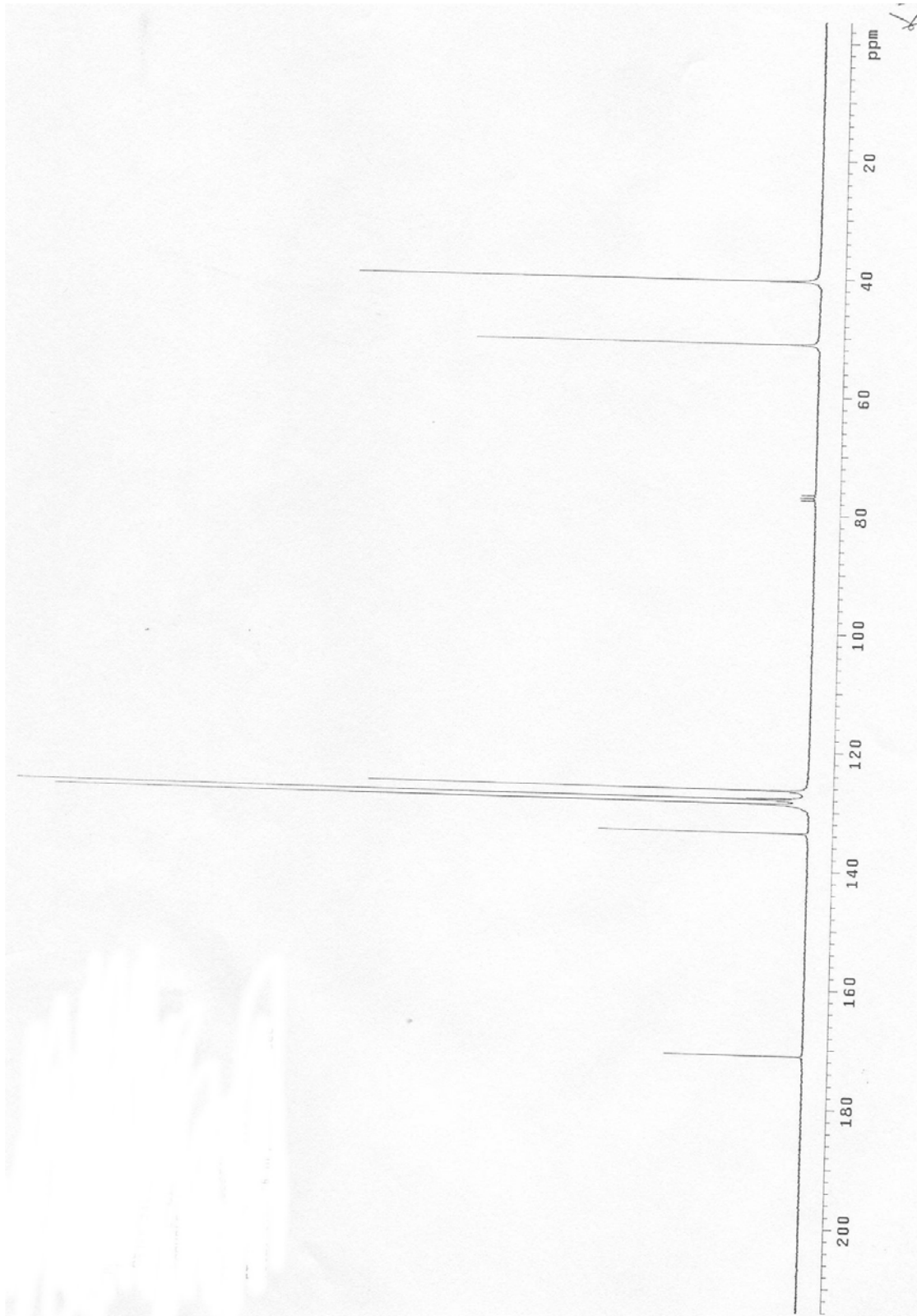
**Espectro 27:** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94**.

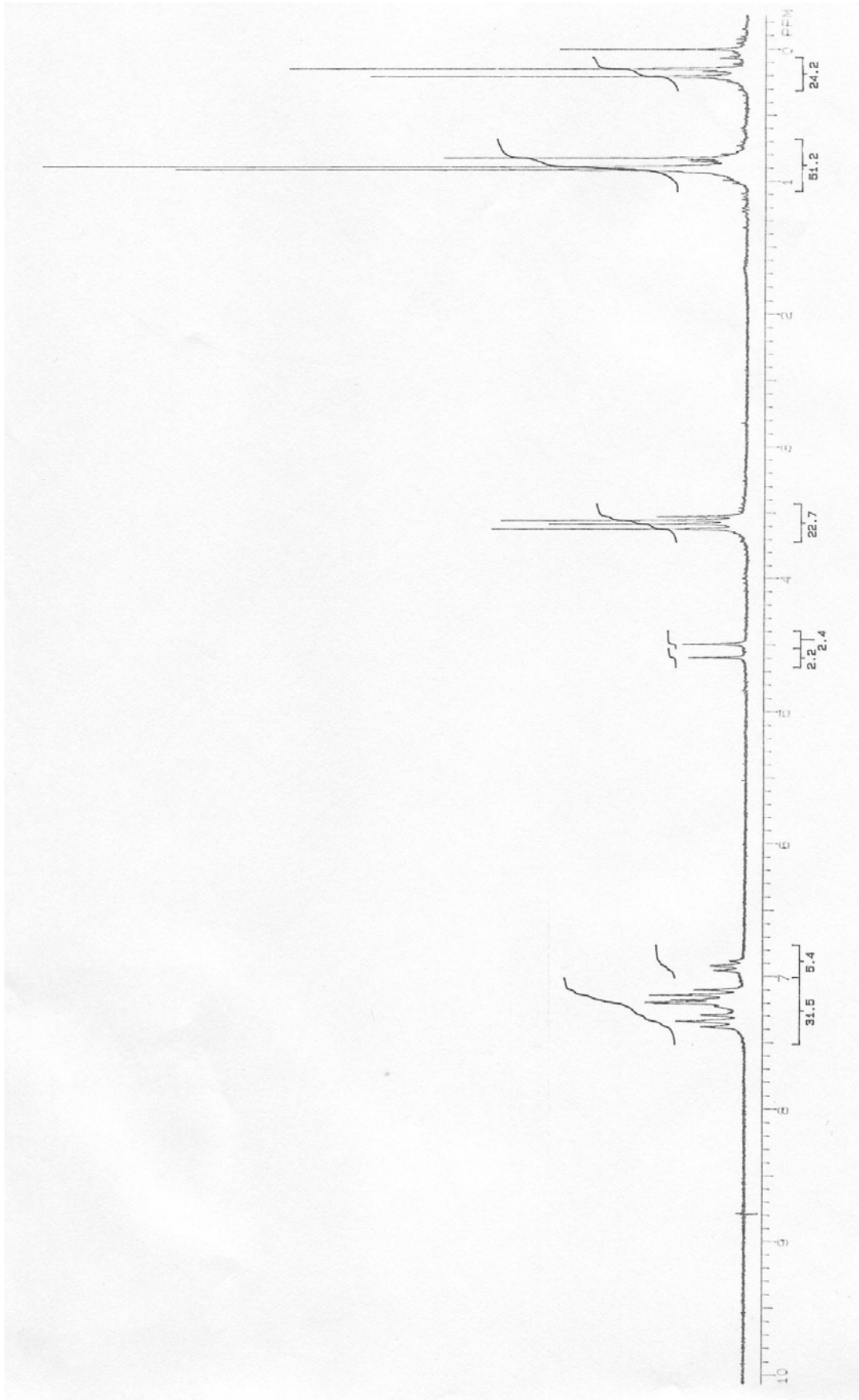


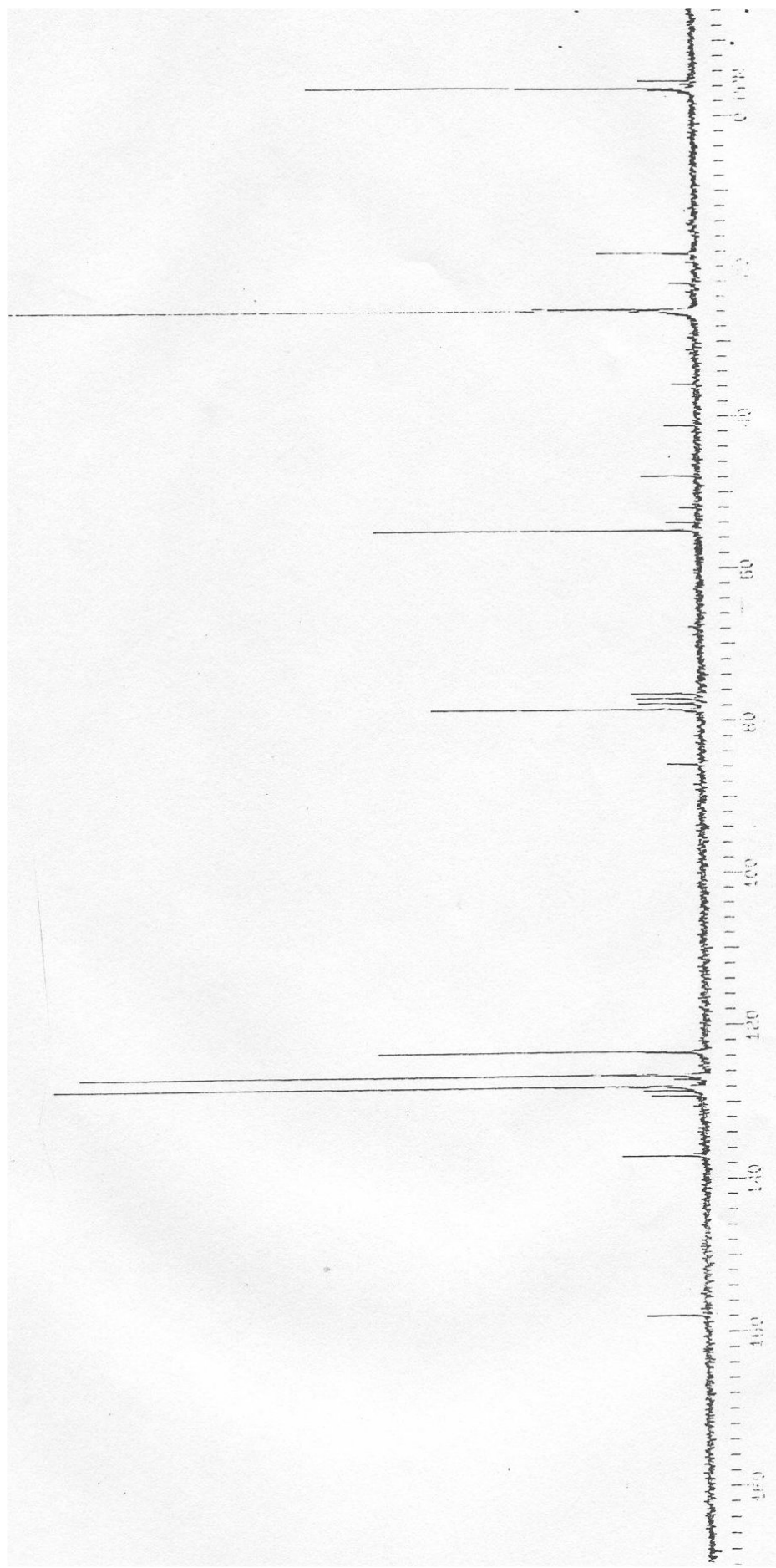
**Espectro 28:** RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94**.



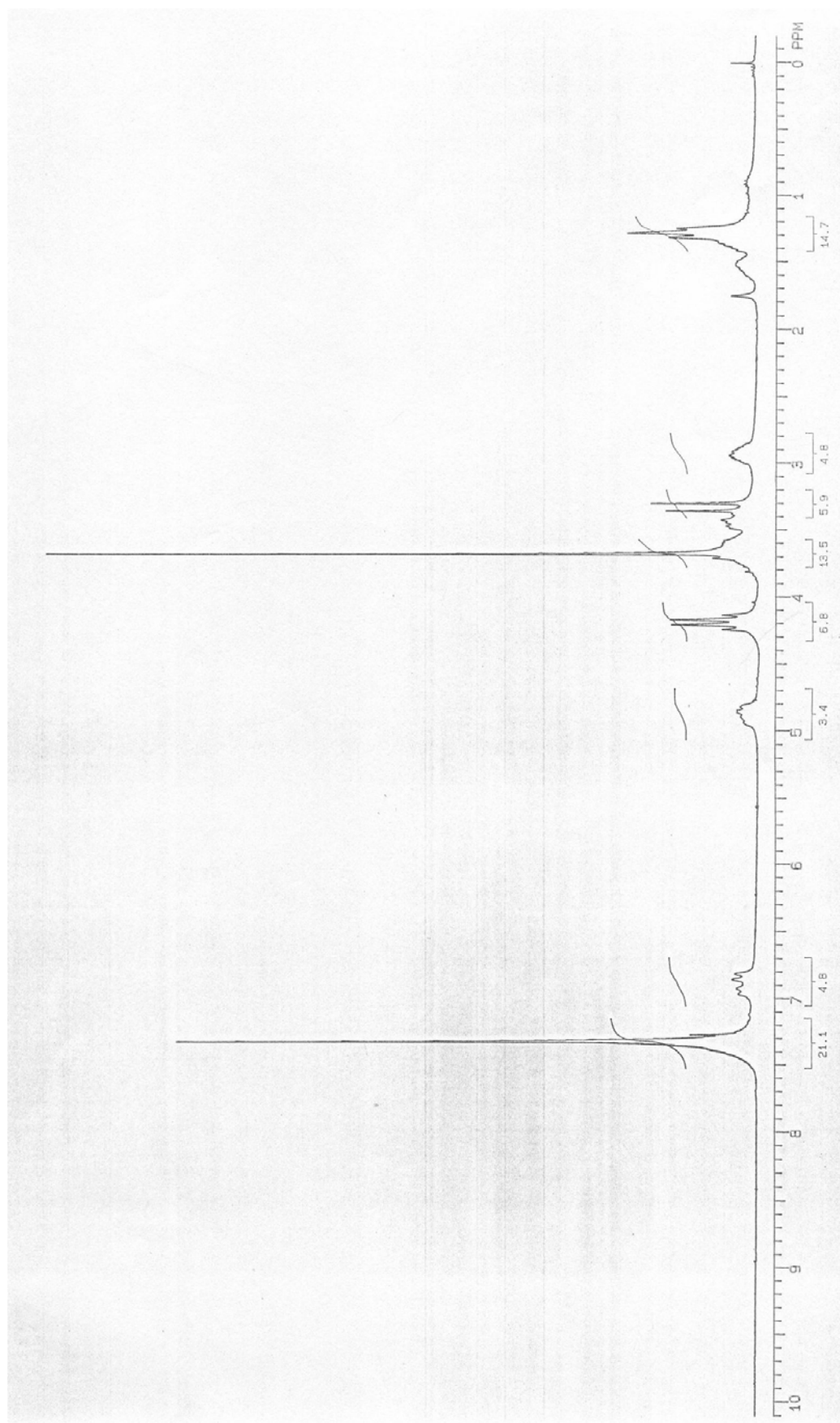




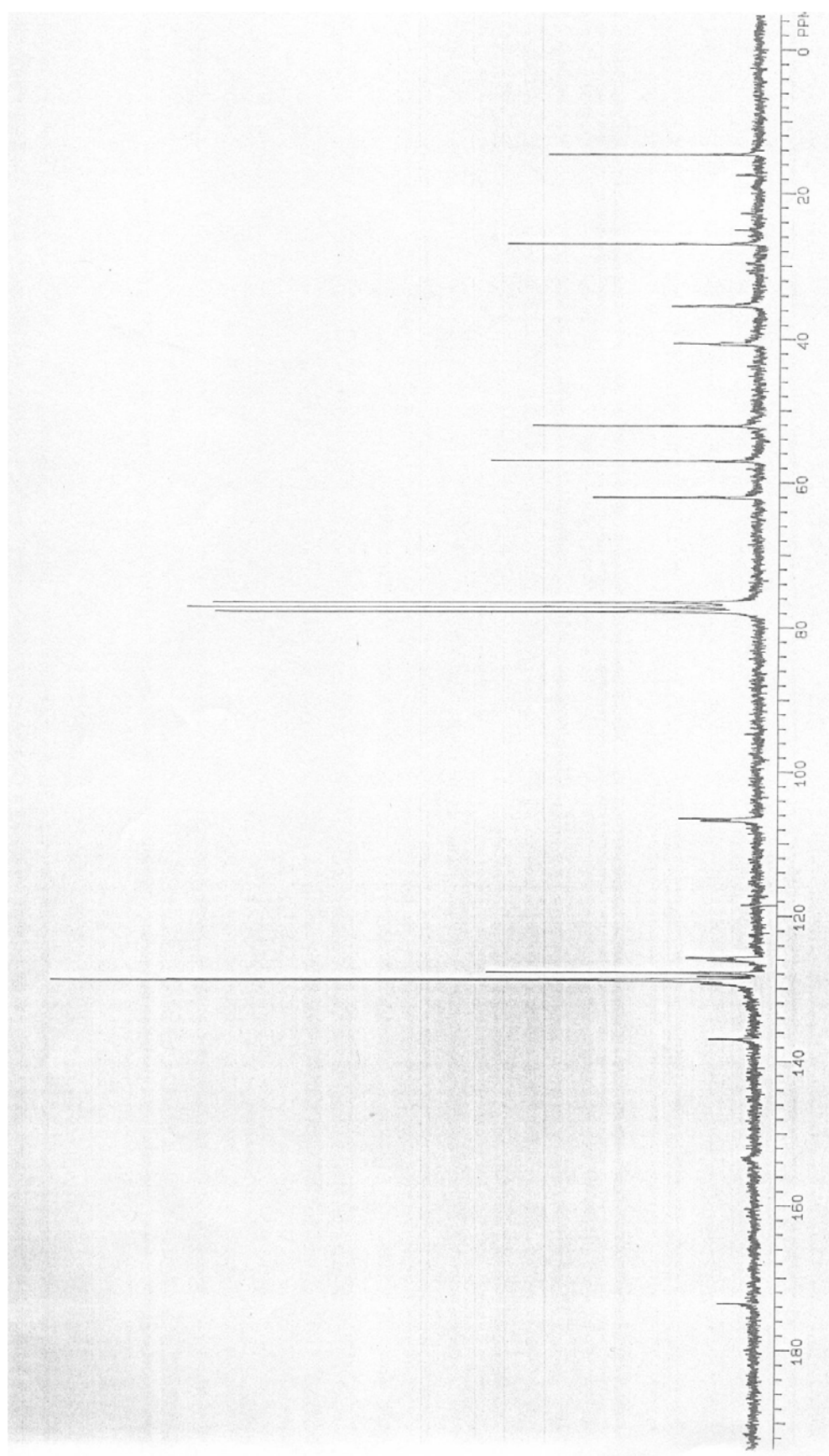




**Espectro 32:** RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **95**.



**Espectro 33:** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **100**.



**Espectro 34:** RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **100**.

## 6. Referências

1. Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
2. Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
3. Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett* , **1986**, *27*, 4549.
4. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett* , **1991**, *32*, 5697.
5. Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Grillo, T. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829.
6. Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1611.
7. Bosch, J.; Bennasar, M-L. *Synlett* **1995**, 587.
8. Bennasar, M-L.; Vidal, B.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3597.
9. Bennasar, M-L.; Zulaica, E.; Alonso, Y.; Mata, L.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2001**. 1166.
10. Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559.
11. Ohno, A.; Ushida, S. *Mechanistic Models of Asymmetric Reductions*; Springer: Heidelberg, 1986.
12. Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4719.
13. Comins, D. L.; Morgan, L. A. *Tetrahedron Lett* , **1991**, *32*, 5919.
14. Yamaguchi, R.; Hata, E – I.; Matsuki, T.; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2094.
15. Comins, D. L.; Brown, J. D., Foley, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7445.
16. Comins, D. L.; Hong, H. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5035.
17. Al – awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7732.
18. Albert, A. *Heterocyclic Chemistry, 2and ed.* The Athlone Press, London, **1968**, 303.
19. Sanders, M.; Gold, E. H. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1439.
20. Anderson, P. S.; Lyle, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 153.
21. Fowler, F. W. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1321.
22. Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 292.
23. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett* , **1991**, *41*, 5697.
24. Comins, D. L.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2506.
25. Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett* , **1986**, *27*, 2219.
26. Breitmaier, E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A practical Guide, 2and ed.* John Wiley and Sons, New York, **1992**, 205.

27. Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4315.
28. Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Kawanisi, M. *Chem. Lett.* **1984**, 1129.
29. Yamaguchi, R.; Moriyasu, M.; Yoshioka, M; Kawanisi, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3507.
30. Loh, T-P.; Lye, P-L.; Wang, R-B.; Sim, K-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7779.
31. Elihel
32. Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651.
33. Heathcock, C. H. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1984**, Vol 3, Chapter 2, 111-206.
34. Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4656.
35. Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 855.
36. Akiba, K.; Nishiara, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5269.
37. Akiba, K.; Nishiara, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3267.
38. Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303.
39. Yamada, S.; Saitoh, M.; Misono, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5853.
40. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *1*, 215.
41. Burgess, V. A.; Davies, S. G.; Skerlj, R. T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 299.
42. Breslow, A. W.; Czarnik, M.; Lauer, R.; Leppkes, J.; Zimmerman, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1969.
43. Tabushi, I.; Yamada, M.; Higashimura, H.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5545.
44. Jeffery, J. *Dehydrogenases Requiring Nicotinamide Coenzymes*, ed. J. Jeffery, Birkhauser Verlag Basel, Boston and Stuttgart, 1980, p. 85-125.
45. Tabushi, I.; Hamachi, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3363.
46. Combret, Y.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5237.
47. Janner, D. D.; Kharrat, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *113*, 2962.
48. Dugas, H.; Penney, C.; *Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action*, Springer-Verlag: New York, **1981**, p. 419-447.
49. Walsh, C. *Enzymatic Reaction Mechanisms*, W. H. Freeman and Co., San Francisco, **1979**; p. 777-827.
50. Sigman, D. S.; Hajdu, D. J. *In Bioorganic Chemistry*, ed. E. E. van Tamelen, Academic Press, New York, **1978**, Vol. 4, 385.



- 
51. Kill, R. J.; Widdowson, D. A. *In Bioorganic Chemistry*, ed. E. E. van Tamelen, Academic Press, New York, **1978**, Vol. 4, 239.
52. Ohno, A.; Yamamoto, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2041.
53. Lavilla, R.; Bernabeu, C.; Carranco, I.; Díaz, J-L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717.
54. Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. J. *Org. Chem*, **1980**, *45*, 1066.
55. Clauson, A. S.; Elliott, E. S.; Watson, B. D. *Annals Pharmacotherapy* **2004**, *38*, 508.
55. Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *24*, 2807.
56. Akiba, K.; Nishiara, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3267.
57. Russowsky, D.; Neto, B. A S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2923.
58. Froimowitz, M.; Patrick, K. S.; Cody, V. *Pharm. Res.*, **1995**, *12*, 1430.