

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Gustavo Henrique Ribeiro Viana

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DA VISCOSAMINA, DE ANÁLOGOS
OXIGENADOS E DE NOVOS SAIS DE PIRIDÍNIO QUIRAIS USANDO A
REAÇÃO DE ZINCKE

Belo Horizonte
2008

UFMG.713

T.305

GUSTAVO HENRIQUE RIBEIRO VIANA

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DA VISCOSAMINA, DE ANÁLOGOS
OXIGENADOS E DE NOVOS SAIS DE PIRIDÍNIO QUIRAIS USANDO A
REAÇÃO DE ZINCKE

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Belo Horizonte
2008

V614e
2008
T

Viana, Gustavo Henrique Ribeiro
Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke. Belo Horizonte: UFMG/ICEx/Química, 2008.
IV ; 168f.:il.

Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas
Tese UFMG/ICEX/Química

1- Química orgânica - teses 2- Viscosamina – síntese - teses 3-
Reação de Zincke - teses 4- Sais de Piridínio Quirais - teses
I- Orientador: Freitas, Rossimiriam Pereira II - Título

CDU: 043

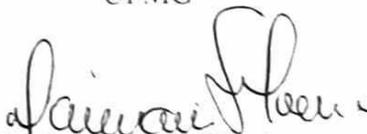


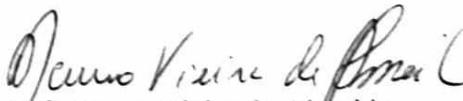
**"Estudos para a Síntese da Viscosamina, de Análogos Oxigenados e de Novos
Sais de Piridínio Quirais Usando a Reação de Zincke"**

Gustavo Henrique Ribeiro Viana

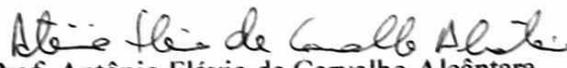
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Rossimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG


Prof. Damaris Silveira
UnB


Prof. Mauro Vieira de Almeida
UFJF


Prof. Ricardo José Alves
UFMG/FAFAR


Prof. Antônio Flávio de Carvalho Alcântara
UFMG

Belo Horizonte, 29 de agosto de 2008.

**Este trabalho foi realizado sob a orientação
da Professora Doutora ROSSIMIRIAM P.
DE FREITAS e colaboração da Professora
Doutora ROSEMEIRE BRONDI ALVES.**

Aos meus pais, **Alvimar e Alfredina**.

Pessoas cujos ensinamentos e companhia são indispensáveis. Vocês são para mim grandes exemplos de caráter, dedicação e amor. O apoio e incentivo constantes de vocês foram fundamentais durante todos os meus anos de estudo para a realização deste trabalho.

Às professoras **Rossimiriam** e **Rosemeire**, que, com sua competência e dedicação tornaram possível a execução deste trabalho. Quero registrar minha gratidão pela liberdade de trabalho proporcionada a mim, pelos ensinamentos transmitidos, pela amizade e convivência sempre harmoniosa durante todos esses anos. Obrigado também pelo acompanhamento, revisão e sugestões durante todas as etapas de produção desta tese que contribuíram para o seu aperfeiçoamento. Por tudo isso expresso o meu mais sincero agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Aline, pelo generoso amor e carinho que me dedica. Por toda a cumplicidade e convivência sempre agradável durante todos esses anos. Os seus aconselhamentos e palavras sempre de incentivo tornaram mais fáceis a jornada percorrida durante esses anos.

Agradeço ao Renato, meu irmão, pelo companheirismo de vários anos, pelo apoio constante e troca de idéias que contribuíram para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Agradeço às minhas amigas de laboratório, Angela e Flaviane que com sua competência e dedicação além de compartilharem seu conhecimento tornaram a rotina de trabalho mais agradável.

Agradeço ao meu amigo e colaborador Itamar Carolino, que com todo o seu bom humor tornou mais gratificante o dia-a-dia no trabalho.

Agradeço ao aluno de iniciação científica Daniel, que participou e auxiliou-me em inúmeras etapas decisivas deste trabalho.

Agradeço aos acadêmicos Leila, Marina e Diego pela amizade, convivência e descontração que tornaram o cotidiano mais agradável.

Quero deixar expressos os meus agradecimentos aos amigos Claiton e Leandro pela convivência sempre gratificante e interesse em me ajudar. Agradeço também à Mara e ao Inácio, pela amizade, por me darem inúmeras vezes o privilégio da troca de idéias e tentarem me auxiliar em diversos momentos deste trabalho.

Quero registrar, ainda, o meu mais sincero agradecimento a todos os amigos que fiz nesses anos no Departamento de Química: Luciana, Ildfonso, Alexandre, Erúzia e Clébio que procuraram me ajudar sempre que necessário.

Agradeço à professora Jaqueline Takahashi, por ter cedido gentilmente o seu laboratório e pelo auxílio prestado durante toda a realização dos ensaios biológicos.

Agradeço aos meus amigos, vários, dentre os quais destaco: Marcelo Lopes, Melina, Antônio Carlos, Graziely, Fernando, Marcelo Luiz, Aline, José Walter, Guilherme e Ubaldo que são grandes incentivadores de meu estudo e sempre me proporcionaram momentos de descontração e alegria.

Agradeço aos professores da pós-graduação, que tanto me têm auxiliado a aprender.

Por fim e especialmente, agradeço a todos os funcionários do Departamento de Química que contribuíram para a concretização deste trabalho, em especial às funcionárias da secretaria de pós-graduação: Paulete, Lilian e Kátia pelo profissionalismo, eficiência e disposição em ajudar a todos os alunos do Departamento de Química.

SUMÁRIO

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1- INTRODUÇÃO	1
1.1 - Sais de piridínio e a reação de Zincke	2
1.2 - Exemplos de aplicações dos sais de piridínio	6
1.3 - O uso de microondas em reações orgânicas	9
1.4 - A reação de Zincke na síntese de produtos naturais	11
1.5 - Viscosamina: um novo alcalóide macrocíclico de origem marinha	16
2 - PROPOSTA DE TRABALHO	25
2.1 - Proposta de síntese total do alcalóide marinho viscosamina	25
2.2 - Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia longa.....	29
2.3 - Síntese dos sais de piridínio quirais utilizando-se microondas.....	30
3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1 - Estudos para a síntese da viscosamina.....	32
3.1.1 - Síntese de 3-piridinopropanal (85)	32
3.1.2 - Síntese do brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (83)	34
3.1.3 - Síntese do brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (80).....	36
3.1.4 - Tentativas de síntese do 3-(14-azido-3-tetradecenil)piridina (86)	37
3.2 - Estudos para a síntese de análogos oxigenados da viscosamina.....	39
3.2.1 - Síntese do 12-bromododecan-1-ol (53).....	42
3.2.2 - Síntese do 12-azidododecan-1-ol (117)	42
3.2.3 - Síntese do metanosulfonato de 12-azidododecila (120).....	43
3.2.4 - Síntese da 3-[3-(12-azido-dodecanoxi)propil]piridina (121)	44
3.2.5 - Síntese da 3-[3-(12-amino-dodecanoxi)propil]piridina (122)	45
3.2.6 - Síntese da 3-[3-(12- <i>N-t</i> butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (129)	46
3.2.7 - Síntese do Cloreto de 1-[12[3-piridinopropoxi]dodecil]-3-(3-[12-(<i>N-t</i> - butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridínio (124)	46
3.2.8 - Síntese do macrociclo 114	48
3.3 - Síntese dos sais de piridínio quirais.....	49
3.3.1 - Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia longa	50

3.3.2 - Obtenção dos substratos eletrofílicos.....	50
3.3.3 - Obtenção dos éteres de 3-piridinopropanol.....	51
3.3.4 - Síntese dos sais de Zincke de cadeia longa.....	53
3.3.5 - Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia lateral longa.....	54
3.4 - Síntese de sais de piridínio em microondas.....	56
3.4.1 - Preparação de sais de Zincke em microondas sem o uso de solventes... 56	
3.4.2 - Síntese dos sais de piridínio quirais utilizando-se microondas	57
3.4.3 - Síntese dos sais de piridínio em 1-butanol.....	58
3.4.4 - Síntese dos sais de piridínio em água.....	58
3.5 - Atividade antibacteriana dos sais de Zincke.....	63
4 - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	67
4.1 - Metanosulfonato de <i>n</i> -octila (133c).....	67
4.2 - Demais compostos mesilados	68
4.3 - 3-(3-Octiloxipropil)piridina (135d).....	71
4.4 - Caracterização dos éteres 135a, 135b, 135c e 135e	73
4.5 - Cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-butoxipropil)piridínio (137a)	76
4.6 - Cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-pentoxipropil)piridínio (137b)	78
4.7 - Cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletíl)-3-(pentoxipropil)piridínio (138c)	80
4.8 - Sais de piridínio 138a, 138b, 138d e 138e	82
4.9 - Cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3,5-dimetilpiridínio (140).....	85
4.10 - Cloreto de (1'S)-(1'-feniletíl)-3,5-dimetilpiridínio (146)	87
4.11 - Compostos sintetizados que já constam na literatura	89
4.12 - 3-Piridinopropanal (85)	93
4.13 - 1-Azido-10-bromodecano (128)	95
4.14 - Brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (83)	97
4.15 - Brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (80).....	100
4.16 - 12-Bromododecan-1-ol (53)	103
4.17 - 12-Azidododecan-1-ol (117).....	105
4.18 - Metanosulfonato de 12-azidododecila (120)	106
4.19 - 3-(3-[12-azidododecanoxi]propil)piridina (121)	108
4.20 - 3-(3-[12-aminododecanoxi]propil)piridina (122).....	110
4.21 - 3-[3-(12- <i>N-t</i> -butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (129)	112
4.22 - Cloreto de 1-[12[3-piridinopropoxi]dodecil]-3-(3-[12-(<i>N-t</i> -butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil)piridínio (124).....	114
4.23 - Macrociclo 114.....	118

5 - CONCLUSÕES	123
6 - PARTE EXPERIMENTAL	125
6.1 - Métodos Gerais	125
6.2 - Descrição dos Experimentos de Síntese.....	126
6.2.1- I Parte- Síntese dos Sais de Piridínio	126
6.2.1.1 - Síntese dos Sais de Piridínio em microondas.....	126
6.2.1.1.1 - Determinação da potência do aparelho de microondas pela metodologia de Watkins (1983)	126
6.2.1.1.2 - Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3,5-dimetilpiridínio (140)	127
6.2.1.1.3 - Preparação dos sais de piridínio quirais	128
6.2.1.1.3.1 - Síntese do cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3-metilpiridínio (145)	129
6.2.1.1.3.2 - Síntese do cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3,5-dimetilpiridínio (146).....	131
6.2.1.1.3.3 - Síntese do cloreto (1'S)-1-(1'-feniletil)piridínio (147)	132
6.2.1.1.3.4 - Síntese do cloreto de (1'R)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-etilpiridínio (148)	133
6.2.1.1.3.5 - Síntese do cloreto de (1'R)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)piridínio (149)	134
6.2.1.1.3.6 - Síntese do cloreto de (1'R)-1-(1'-feniletil)-3-metilpiridínio (150)	135
6.2.1.1.3.7 - Síntese do cloreto de (1S)-(1-hidroximetil-2-feniletil)-3-metilpiridínio (151)	136
6.2.1.2 - Síntese dos Sais de Piridínio de cadeia longa.....	137
6.2.1.2.1 - Preparação dos compostos mesilados	137
6.2.1.2.1.1 - Metodologia Geral	137
6.2.1.2.1.1.1 - Síntese do metanosulfonato de 2-metil-heptila (133a) 137	
6.2.1.2.1.1.2 - Síntese do metanosulfonato de <i>n</i> -butila (133b).....	138
6.2.1.2.1.1.3 - Síntese do metanosulfonato de hexadecila (133d).....	138
6.2.1.2.1.1.4 - Síntese do metanosulfonato de <i>n</i> -octila (133c)	139
6.2.1.2.2 - Preparação dos éteres de 3-piridinopropanol	139
6.2.1.2.2.1 - Metodologia Geral	139
6.2.1.2.2.1.1 - Síntese da 3-(3-pentoxipropil)piridina (135a)	140
6.2.1.2.2.1.2 - Síntese da 3-(3-hexadeciloxipropil)piridina (135e)	140
6.2.1.2.2.1.3 - Síntese da 3-(3-butoxipropil)piridina (135c).....	141

6.2.1.2.2.1.4 - Síntese da 3-(3-[2-metil-heptiloxi]propil)piridina (135b)	141
6.2.1.2.2.1.5 - Síntese da 3-(3-octiloxipropil)piridina (135d)	142
6.2.1.2.3 - Preparação dos sais de Zincke de cadeia longa	142
6.2.1.2.3.1 - Metodologia Geral	142
6.2.1.2.3.1.1 - Síntese do cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-pentoxipropil)piridínio (137b)	143
6.2.1.2.3.1.2 - Síntese do cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-butoxipropil)piridínio (137a)	144
6.2.1.2.4 - Preparação dos sais de piridínio quirais de cadeia longa	145
6.2.1.2.4.1 - Metodologia Geral	145
6.2.1.2.4.1.1 - Síntese do cloreto de (1' <i>R</i>)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-(pentoxipropil)piridínio (138b)	145
6.2.1.2.4.1.2 - Síntese do cloreto de (1' <i>R</i>)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-(butoxipropil)piridínio (138a)	146
6.2.1.2.4.1.3 - Síntese do cloreto de (1' <i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-3-(pentoxipropil)piridínio (138c)	146
6.2.1.2.4.1.4 - Síntese do cloreto de (1' <i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-3-(hexadeciloxipropil)piridínio (138d)	147
6.2.1.2.4.1.5 - Síntese do cloreto de (1' <i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-3-(octiloxipropil)piridínio (138e)	148
6.2.2. - II Parte- Estudos para a Síntese da Viscosamina e seus Análogos	149
6.2.2.1 - Síntese da 3-piridinopropanal (85)	149
6.2.2.2 - Síntese do brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (83)	150
6.2.2.3 - Síntese do brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (80)	150
6.2.2.4 - Síntese do 1-azido-10-bromodecano (128)	151
6.2.2.5 - Síntese do 12-bromododecan-1-ol (53)	152
6.2.2.6 - Síntese do 12-azidododecan-1-ol (117)	152
6.2.2.7 - Síntese do metanosulfonato de 12-azidodecila (120)	153
6.2.2.8 - Síntese de 3-(3-[12-azidododecanoxi]propil)piridina (121)	154
6.2.2.9 - Síntese da 3-(3-[12-aminododecanoxi]propil)piridina (122)	155
6.2.2.10 - Síntese da 3-[3-(12- <i>N-t</i> -butóxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (129)	156
6.2.2.11 - Síntese do cloreto de 1-[12-[3-piridinopropanoxi]dodecil]- 3-(3-(12- <i>N-t</i> -butóxicarbonil)amino-dodecanoxi)propil]piridínio (124)	157
6.2.2.12 - Síntese do macrociclo (114)	158
6.2.3 - Determinações de concentração inibitória mínima (CIM)	159
6.2.3.1 - Preparação das soluções das amostras	159

6.2.3.2 - Preparação do meio de cultura BHI.....	160
6.2.3.3 - Preparação do inóculo bacteriano	160
6.2.3.4 - Preparação do meio de cultura.....	160
6.2.3.5 - Diluição das amostras	160
6.2.3.6 - Preparação dos padrões	160
6.2.3.7 - Inoculação e incubação.....	161
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	162

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Gerais

ATCC	- <i>American Type Culture Collection</i>
BHI	- <i>brain heart infusion</i>
CCD	- cromatografia em camada delgada
CLAE	- cromatografia líquida de alta eficiência
DIAD	- Azodicarboxilato de diisopropilamina
DMPU	- 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
DNP	- dinitrofenila
F. M.	- fórmula molecular
KHMDS	- hexametildisilazida de potássio
LDA	- diisopropilamideto de lítio
MCPBA	- ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
CIM	- Concentração Inibitória Mínima
MO	- microondas
qs	- quantidade suficiente
ϵ'	- constante dielétrica
ϵ''	- fator de perda dielétrica

ABREVIATURAS PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

COSY	- <i>CO</i> rrelation <i>S</i> pectroscop <i>Y</i>
d	- duplete
dd	- duplete duplo
DEPT	- <i>D</i> istortionless <i>E</i> nhancement by <i>P</i> olarization <i>T</i> ransfer
HMQC	- <i>H</i> eteronuclear <i>M</i> ultiple <i>Q</i> uantum <i>C</i> oherence
<i>J</i>	- constante de acoplamento escalar
m	- multiplete
pq	- pseudo-quinteto
psx	- pseudo-sexteto
RMN de ¹³ C	- Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN de ¹ H	- Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
q	- quarteto
qn	- quinteto
s	- simpleto
sl	- sinal largo
t	- tripleto
TMS	- tetrametilsilano
δ	- deslocamento químico

RESUMO

Este trabalho foi dividido em duas partes. A primeira parte trata da tentativa de síntese do alcalóide marinho viscosamina, um macrociclo de ocorrência natural, e de análogos oxigenados. A segunda parte trata da obtenção de sais de piridínio quirais inéditos.

A reação de Zincke foi a alternativa escolhida para a realização da etapa chave que levaria à síntese da viscosamina e de seus análogos oxigenados bem como para a introdução do estereocentro diretamente ligado ao nitrogênio nos sais de piridínio quirais.

Os estudos para a obtenção da viscosamina não levaram à síntese total deste alcalóide. Além das diversas dificuldades enfrentadas durante a tentativa para sua obtenção, sua síntese foi descrita pela primeira vez por outro grupo de pesquisa no decorrer do trabalho. Portanto, optou-se por realizar a síntese de análogos oxigenados inéditos desse composto. Destes estudos, Um macrociclo inédito oxigenado foi obtido com baixo rendimento. Durante as tentativas de síntese de análogos da viscosamina obteve-se um composto oxigenado inédito análogo ao alcalóide marinho teonalidina C.

Quanto à síntese dos sais de piridínio quirais, foi possível obter compostos inéditos com diferentes grupos alquila de cadeia longa ligados à posição 3 do anel piridínico. Conseguiu-se também demonstrar a viabilidade do uso de microondas tanto para a síntese de sais de Zincke na ausência de solvente quanto para a síntese de diversos sais de piridínio quirais já conhecidos usando 1-butanol ou água como solvente da reação. O uso da irradiação de microondas para a obtenção de compostos na ausência de solvente ou em meio aquoso representa um importante avanço no que se refere ao desenvolvimento de metodologias mais seguras, ecologicamente corretas e que consomem menos energia quando comparados aos métodos tradicionais de síntese.

Finalmente, foi avaliada pela primeira vez a atividade antimicrobiana de sais de Zincke. Dos onze sais testados nove deles apresentaram alguma atividade contra uma das bactérias testadas.

ABSTRACT

This work was divided into two parts. The first part deals with the attempt at the synthesis of the marine alkaloid viscosamine, a macrocycle of natural occurrence, and its oxygenated analogues. The second part deals with the synthesis of chiral pyridinium salts.

The Zincke's reaction was chosen to perform the key step that would lead to viscosamine and its oxygenated analogues; and for the introduction of the stereocenter directly linked to the ring nitrogen of chiral pyridinium salts.

The studies to obtain viscosamine did not lead to total synthesis of this alkaloid. In addition to the several difficulties encountered during the attempts to obtain this compound, its synthesis was described for the first time by another group during our research work. So it was decided to interrupt the viscosamine synthesis, and start the synthesis of new oxygenated analogues of this alkaloid. In this work a new oxygenated macrocycle was obtained in low yield. During our attempts of the synthesis of viscosamine analogues we obtained a new oxygenated analogue of marine alkaloid teonalidine C.

For the synthesis of chiral pyridinium salts, new compounds with different alkyl chains attached to position 3 of the pyridine ring were obtained. It was also shown that is possible to use microwaves for the synthesis of Zincke's salts in the absence of any solvent, and for the synthesis of several chiral pyridinium salts using 1-butanol or water as a solvent of the reaction. The use of microwaves irradiation to prepare compounds in the absence of solvent or the synthesis of molecules in water as described above, is very important regarding the development of safer and ecologically correct methodologies.

Finally, for the first time the antimicrobial activity of Zincke's salts was quantified. From the eleven salts tested at least nine of them showed activity against one of the bacteria tested.

1- INTRODUÇÃO

Os derivados piridínicos desempenham um papel muito significativo na química de heterociclos devido à sua abundância na natureza, versatilidade em transformações químicas e amplo espectro de atividades biológicas. Dentre esses derivados piridínicos, os sais piridínicos quaternários do tipo *N*-alquilpiridínios têm recebido grande atenção, especialmente na descoberta de novos fármacos, na síntese de produtos naturais e em aplicações diretas baseadas em suas propriedades químicas.

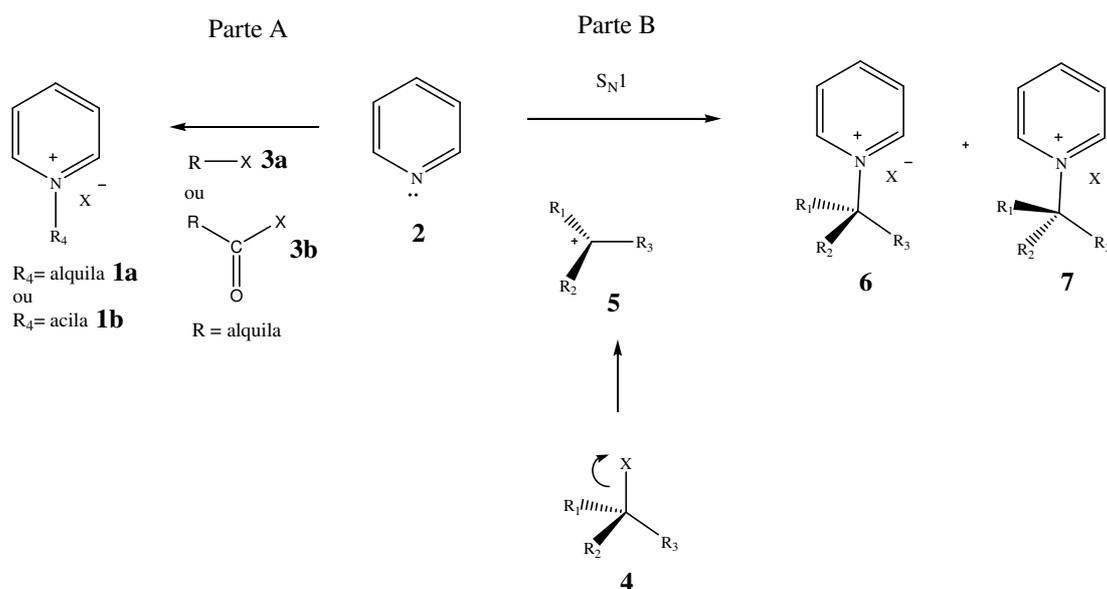
Neste trabalho será abordado o uso da reação de Zincke para a preparação desse tipo de sais piridínicos. A reação de Zincke é muito usada como método eficaz na preparação de sais de *N*-alquilpiridínio quirais contendo um estereocentro diretamente ligado ao nitrogênio e a sua vantagem é promover a reação em condições que não envolvem racemização. Além disso, a reação é uma ferramenta útil para a construção de macrociclos piridínicos que dificilmente poderiam ser obtidos por outros métodos de síntese em laboratório. Assim, serão descritos neste trabalho tanto a síntese de novos sais de piridínio quirais obtidos por reação de Zincke, quanto o uso desta reação em estudos para a preparação de um alcalóide macrocíclico marinho isolado em 2003, a viscosamina (VOLK, C. A.; KOCK, M, 2003), e de um análogo oxigenado.

Considerando-se também que a busca por fontes alternativas de energia para a realização de reações clássicas é constantemente pesquisada e que a realização de reações sob aquecimento em microondas vêm apresentando um crescimento considerável nos últimos anos (DALLINGER, D.; KAPPE, C. O.; 2007), este trabalho também abordará estudos para a aplicação deste tipo de aquecimento em algumas das reações envolvidas, principalmente nas etapas envolvendo a reação de Zincke.

Considerando os tópicos abordados, serão feitas nesta introdução algumas considerações em relação à reação de Zincke, incluindo o seu mecanismo e o seu potencial em síntese orgânica; à importância da irradiação de microondas para a realização de reações orgânicas e, finalmente, será realizada uma breve abordagem sobre alcalóides marinhos, a viscosamina e sobre o interesse na sua síntese.

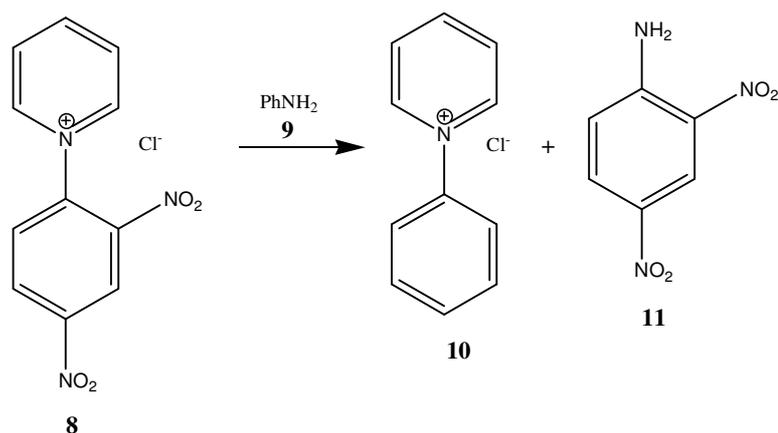
1.1 – Sais de piridínio e a reação de Zincke

O método clássico para a preparação de sais de *N*-alquilpiridínio **1a** ou *N*-acilpiridínio **1b** envolve o uso da piridina (**2**) (ou derivados substituídos) como nucleófilo e de haletos (ou triflatos) de alquila **3a** ou acila **3b**, respectivamente, como substratos eletrofílicos (Esquema I, parte A). A alquilação da piridina com haletos de alquila secundários e terciários normalmente resulta em rendimentos baixos uma vez que a reação de eliminação ocorre preferencialmente. Além do mais, quando a substituição ocorre em um átomo de carbono assimétrico do haleto de alquila **4**, um processo de racemização pode ocorrer (Esquema I, parte B). Portanto, essa estratégia para a preparação de sais de *N*-alquilpiridínios possui limitações, especialmente em síntese assimétrica (CHENG, W. C.; KURTH, M. J., 2002). Já a reação da piridina ou derivados com haletos de arila dificilmente ocorre, a menos que haja grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático ou que condições extremas de reações sejam utilizadas.



Esquema I – Alquilação clássica de piridinas: possibilidade de obtenção de mistura racêmica.

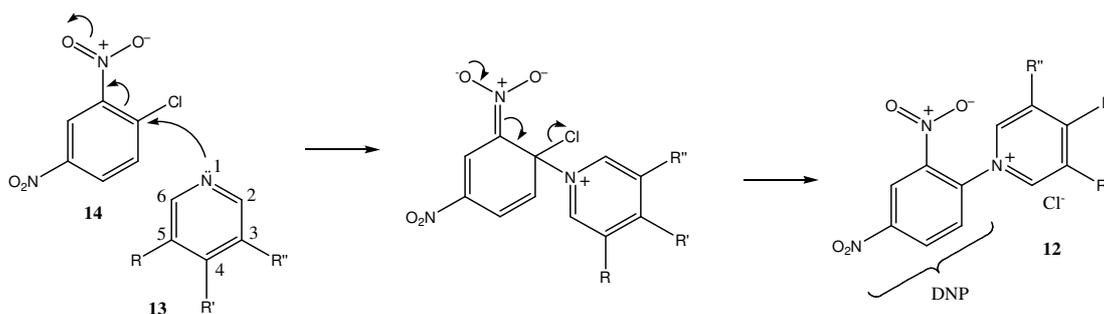
Em 1903, Zincke relatou que sais eletrofílicos como o cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio (**8**) sofriam abertura do anel na presença de aminas primárias nucleofílicas como a anilina (**9**), e que essa abertura era seguida de uma reciclagem para levar ao cloreto de 1-fenilpiridínio (**10**), composto que dificilmente seria preparado pela arilação da piridina com clorobenzeno (Esquema II) (KOST, A. N.; GROMOV, S. P.; SAGITULLIN, R. S., 1981).



Esquema II – Primeira síntese descrita utilizando-se a reação de Zincke.

Este método descoberto por Zincke pôde ser, ao longo do tempo, estendido e generalizado para várias aminas primárias e é conhecido hoje como reação de Zincke, a qual fornece um meio eficiente, geral e elegante para a preparação de sais de *N*-aril ou *N*-alquilpiridínios nos quais os grupos alquila podem ser primários, secundários ou terciários. Observa-se também a manutenção da atividade óptica quando aminas primárias quirais são usadas como nucleófilos. Essa constatação será explicada mais adiante no mecanismo da reação.

Os sais do tipo cloreto de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridínio **12** (Esquema III, página 4) são pré-requisitos para a reação e são genericamente conhecidos como sais de Zincke. Eles são obtidos através da reação de substituição nucleofílica aromática entre a piridina ou derivados piridínicos substituídos do tipo **13** e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (**14**). Inicialmente ocorre um ataque nucleofílico do derivado piridínico ao 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (**14**), conforme exemplificado no Esquema III (página 4). Em seguida há uma deslocalização de elétrons em direção ao grupo nitro. O retorno desse par de elétrons para restabelecer a aromaticidade do sistema promove a saída de cloreto como grupo abandonador. Dessa maneira é obtido o sal de Zincke **12**. Esta reação já foi intensamente estudada por vários grupos, dentre os quais se destacam os trabalhos de Kost, Gromov e Sagitullin (1981) e o de Marvell, Caple e Shahidi (1967 e 1970). O mecanismo e alguns aspectos importantes para a obtenção desses compostos estão resumidos no Esquema III (página 4).



Esquema III – Mecanismo geral para obtenção de um sal de Zincke e condições para obtê-los.

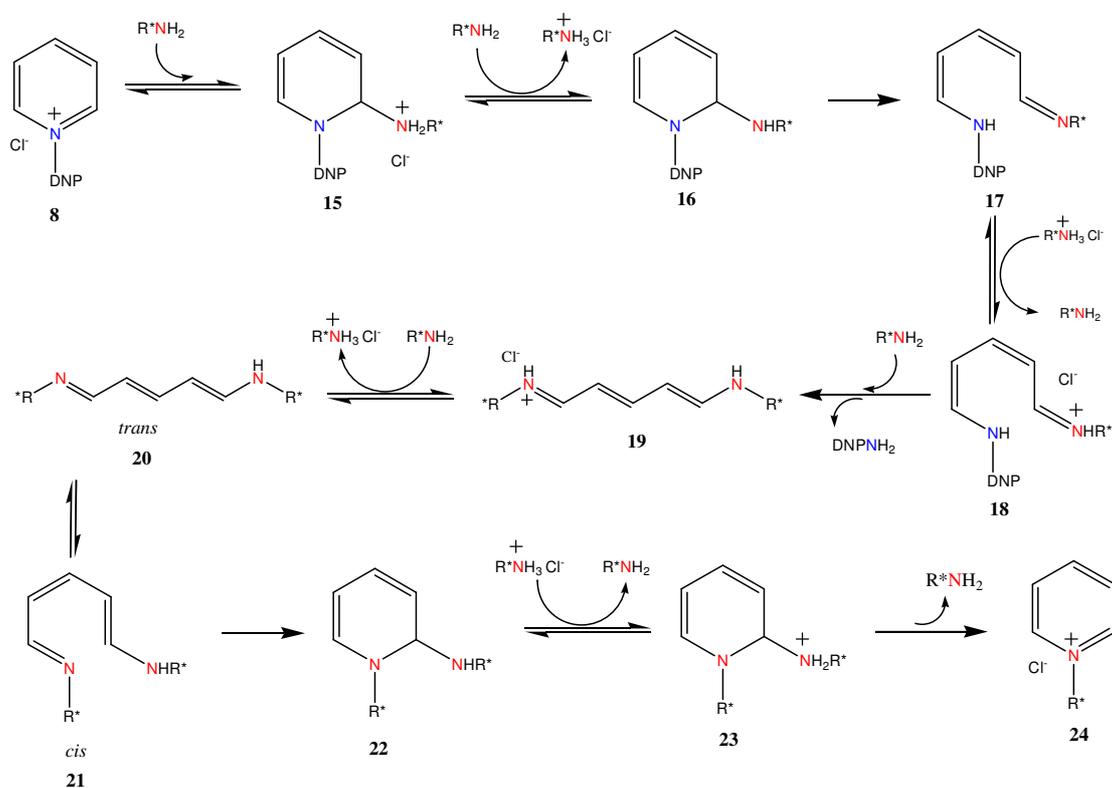
i) Piridinas 2 ou 6-substituídas geralmente não fornecem sais de Zincke pois são nucleófilos com elevado impedimento estérico; ii) Quando R ou R'' = Cl, F, CN, NO₂, COOH ou R' = Cl, Br, CN, NO₂, as piridinas são muito deficientes de elétrons para a obtenção de sais de Zincke; iii) O sal de Zincke é prontamente obtido se R ou R'' = Me, I, OH, OMe, NHAc, NMe₂, CONEt₂, CONH₂ ou R' = NHAc, NHPPh, OMe; iv) Quando R = Br, ou também R, R' ou R'' = COOEt, a reação somente ocorre a elevadas temperaturas.

As principais contribuições para a elucidação do mecanismo da reação de Zincke foram realizadas por Kost, Gromov e Sagitullin (1981). As etapas chave do mecanismo podem ser divididas em três estágios: I) abertura do anel, II) interconversão *cis/trans*, e III) fechamento do anel (Esquema IV, página 5).

Inicialmente, a reação do cloreto de 2,4-dinitrofenilpiridínio (**8**) com uma amina primária qualquer leva ao produto de adição **15** que, através de uma seqüência rápida de reações ácido-base com outros equivalentes de aminas primárias presentes no meio reagente, fornece os sais de dianil de cor vermelha intensa dos tipos **17** e **18** em equilíbrio. A seguir, um outro equivalente de amina primária presente no meio reagente realiza um novo ataque nucleofílico sobre o intermediário **18** provocando a saída da dinitrofenilânilina e a formação do intermediário **19**. Esse intermediário **19** formado encontra-se em equilíbrio com a sua forma não protonada **20**; conforme estudos realizados por espectroscopia no ultravioleta (MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I., 1967), mas na presença de outro equivalente de amina no meio, através de uma nova reação ácido-base, esse equilíbrio é deslocado a favor do intermediário **20**. Em seguida ocorre o processo de interconversão de **20** *trans* para **21** *cis* que é uma etapa fundamental que antecede o fechamento do anel. Através de uma série de protonações, conjugações e desprotonações, o rápido equilíbrio de configurações *cis* e *trans* do intermediário **21** é permitido embora a conformação *trans* seja a mais estável (MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I., 1970). No fechamento do anel ocorre um ataque conjugado do par de elétrons do nitrogênio do intermediário **21** ao carbono α no qual encontra-

se ligado o outro grupo amino levando assim ao intermediário **22**. Em seguida, o grupo amino presente no intermediário **22** abstrai um próton de alguma amina primária que se encontre protonada no meio reagente levando assim ao intermediário **23**. A etapa seguinte consiste no restabelecimento da aromaticidade com a saída do grupo amino, sendo então formado o sal de piridínio **24**.

Deve-se ressaltar que nessa reação ocorre uma troca de átomos de nitrogênio. O núcleo piridínico do produto final contém o nitrogênio da amina primária e a dinitroanilina liberada contém o nitrogênio que anteriormente pertencia à piridina. Portanto, nessa reação há envolvimento somente dos átomos de nitrogênio, mantendo-se intacta a ligação carbono-nitrogênio da amina primária. Sendo assim, caso sejam utilizadas aminas primárias quirais, o estereocentro permanecerá inalterado no final da reação e não haverá racemização.



Esquema IV – Etapas da reação de Zincke.

1.2 – Exemplos de aplicações dos sais de piridínio

Durante o mestrado, nós nos interessamos pela realização da reação de Zincke para obtenção de sais de piridínio quirais com potencial atividade antimicrobiana. A atividade antimicrobiana de sais quaternários de amônio já é conhecida há mais de 100 anos (PERNAK, J.; CHWALA, P., 2003). Além desta, existem inúmeras aplicações descritas na literatura para os compostos quaternários de amônio, dentre as quais se destacam: agentes acilantes (SCRIVEN, E. F. V., 1983), catalisadores de transferência de fase (LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L., 2000), inibidores de enzimas (PALIN *et al.*, 2002), iniciadores de polimerização catiônica (ATMACA, L.; ONEN, A.; YAGCI, Y., 2001), líquidos iônicos (WASSERSCHIED, P.; KEIM, W., 2000) e intermediários na síntese de substâncias nitrogenadas complexas (CARELLI *et al.*, 2000).

Recentemente, o grupo de Motoshima e colaboradores (2007) sintetizou uma série de sais de *N*-alquilpiridínios numa tentativa de se obter compostos baratos que pudessem ser utilizados como antimaláricos e que fossem análogos do composto PAM-86 **25** (Figura 1), que é ativo contra o *P. falciparum* e também foi sintetizado por esse mesmo grupo.

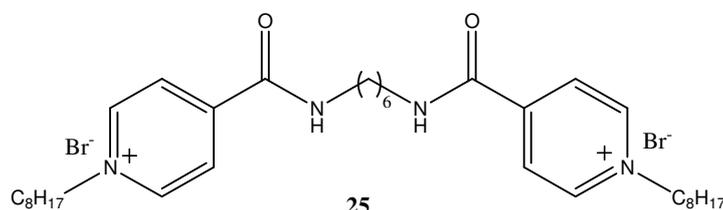
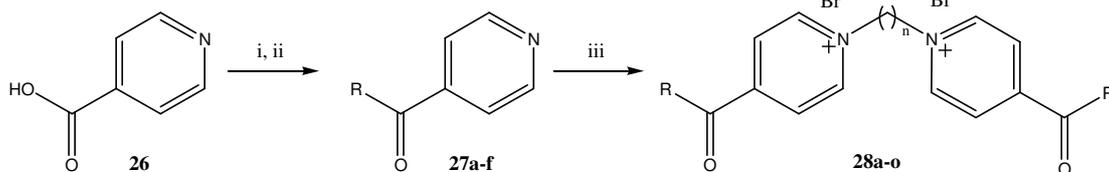


Figura 1 – PAM-86, um sal de piridínio com potente atividade antimalárica.

Esse grupo utilizou como material de partida o ácido isonicotínico (**26**), que foi tratado com cloreto de tionila para a sua transformação no cloreto de ácido correspondente. Em seguida reagiu-se o cloreto de ácido com uma série de aminas para obtenção das isonicotinamidas correspondentes **27a-f** (Esquema V). Finalmente, esses compostos foram tratados com diversos dibromoalcanos e assim, em duas etapas, foram obtidos os sais de piridínio **28a-o**, análogos ao PAM-86 **25**, com rendimentos variando entre 31 e 89%.



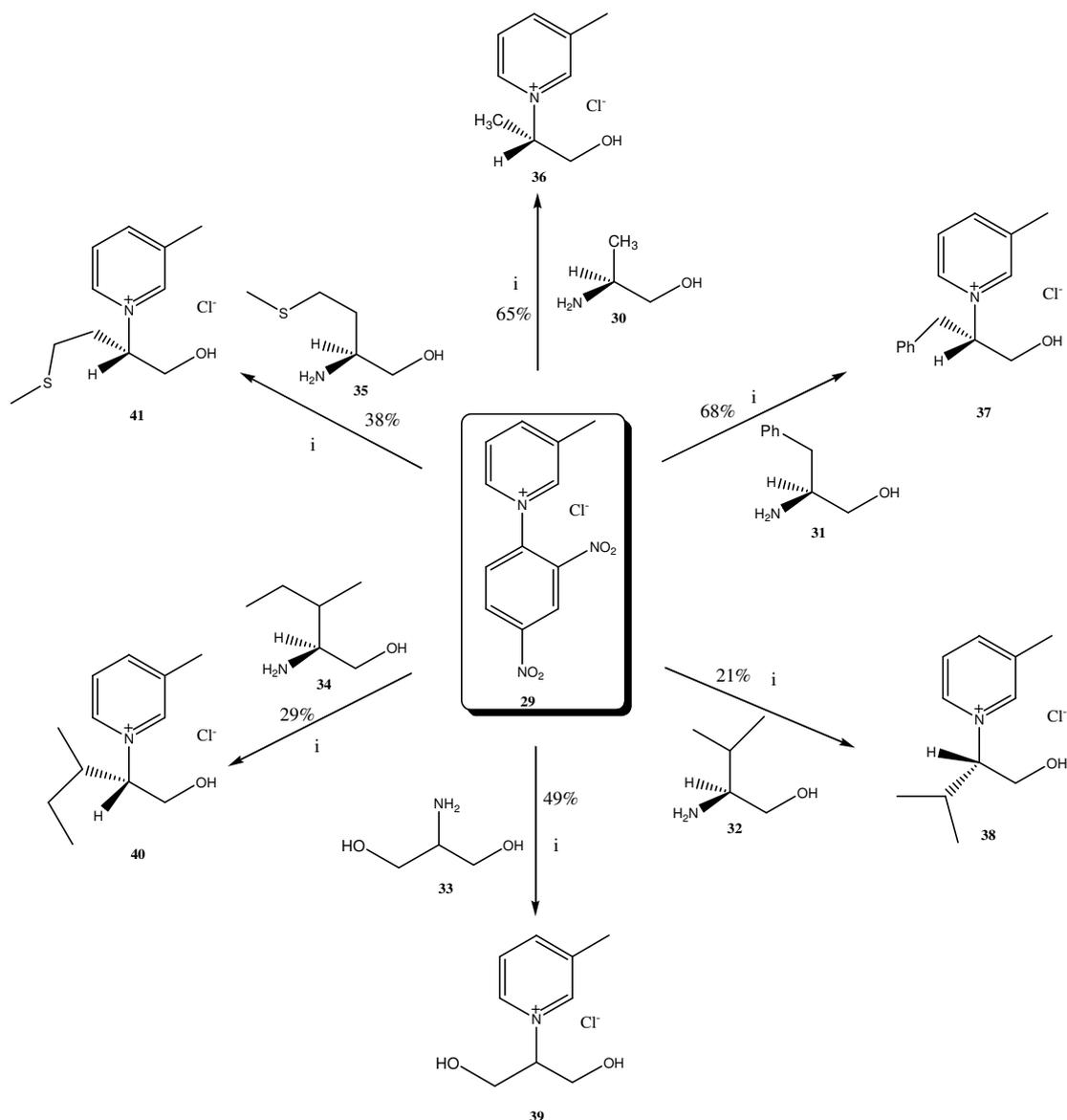
	R	Rendimento (%)		R	Rendimento (%)	n
27a	C ₄ H ₉ NH	73	28a	C ₄ H ₉ NH	48	6
27b	C ₆ H ₁₃ NH	49	28b	C ₄ H ₉ NH	80	8
27c	C ₈ H ₁₇ NH	39	28c	C ₄ H ₉ NH	89	10
27d	morfolina	22	28d	C ₄ H ₉ NH	72	12
27e	pirrol	30	28e	C ₆ H ₁₃ NH	52	6
27f	PhNH	64	28f	C ₆ H ₁₃ NH	67	8
			28g	C ₆ H ₁₃ NH	35	10
			28h	C ₆ H ₁₃ NH	72	12
			28i	C ₈ H ₁₇ NH	41	6
			28j	C ₈ H ₁₇ NH	51	8
			28k	C ₈ H ₁₇ NH	81	10
			28l	C ₈ H ₁₇ NH	65	12
			28m	morfolina	31	10
			28n	pirrol	33	10
			28o	PhNH	36	10

Reagentes e Condições: i) SOCl₂, DMF; ii) aminas, THF, 22-73%; iii) dibromoalcanos, DMF.

Esquema V – Síntese de sais de amônio quaternários com atividade antimalárica.

Esses compostos foram testados contra cepas de *P. falciparum* e observou-se que a maioria deles (exceto **28a**, **28m** e **28n**) exibiu atividade antiplasmodial. Estudos mais detalhados sobre o mecanismo de ação desses compostos ainda encontram-se sob investigação nesse grupo de pesquisa.

Em 2004, alguns sais de piridínio quirais sintetizados a partir do sal de Zincke **29** por Viana (2004) (Esquema VI, página 8) tiveram as suas propriedades antibacterianas avaliadas através do teste de difusão em ágar. Neste ensaio, além dos já referidos sais de piridínio, o sal de Zincke **29** utilizado como material de partida para a síntese desses compostos também foi testado quanto a sua atividade antibacteriana.



Reagentes e Condições: i) 1-butanol, refluxo por 15 h.

Esquema VI – Alguns sais de piridínio obtidos a partir do sal de Zincke **29**.

Após o término do teste, verificou-se que os halos de inibição formados pelos sais de piridínio sintetizados foram menores do que o padrão utilizado no teste, o antibiótico cloranfenicol (Tabela 1, página 9). Inesperadamente, o sal de Zincke **29** apresentou um halo de inibição semelhante ao do cloranfenicol contra as bactérias gram-positivas das espécies *S. aureus* e *S. pyogenes*, conforme os resultados registrados na Tabela 1 (página 9).

Tabela 1 – Resultados do teste de atividade antimicrobiana.

Diâmetro do halo de inibição de crescimento após 48 h (cm)*				
Substância	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. typhimurium</i>
37**	-	0,73 ± 0,27	0,67 ± 0,27	-
40**	-	1,07 ± 0,27	1,03 ± 0,27	-
41**	-	0,76 ± 0,27	-	-
29**	-	2,30 ± 0,47	2,03 ± 0,71	-
38**	-	-	-	-
36**	-	1,10 ± 0,47	-	-
39**	-	1,0 ± 0	-	-
Cloranfenicol***	2,6	2,5	2,0	3,6

Fonte: VIANA, 2004, p. 50-51.

* Média ± intervalo de confiança da média determinado pelo teste de Student a 99% de confiança (triplicata).

(-) ausência de atividade.

** 200 µg/disco

*** Cloranfenicol (controle positivo) foi ensaiado na concentração de 30 µg/disco.

Os sais de piridínio sintetizados não apresentaram atividades antimicrobianas significativas. Uma das possíveis causas pode ser o fato dos mesmos não conterem cadeias alquílicas longas. As cadeias longas parecem ser importantes para a atividade antimicrobiana de sais de piridínio (PERNAK, J. *et al.* 2001) devido às propriedades surfactantes dos compostos obtidos.

1.3 – O uso de microondas em reações orgânicas

As reações clássicas em sínteses orgânicas têm sido constantemente re-estudadas com a utilização de metodologias alternativas visando a diminuição dos custos, tempo e melhoria dos rendimentos das reações (CADDICK, S.; 1995). Nos últimos anos, a síntese de compostos orgânicos utilizando-se aquecimento por microondas apresentou um crescimento praticamente exponencial (HAYES, B. L.; 2002). Segundo dados de Dallinger e Kappe (2007) estima-se que até o presente momento mais de 3500 trabalhos já tenham sido publicados na área de síntese orgânica utilizando-se microondas como fonte alternativa de energia.

O uso das microondas em química iniciou-se nos anos 50 a princípio para aplicações bem simples como: remoção de enxofre do carvão, vulcanização da borracha, secagem de amostras, etc. A digestão de amostras por microondas tornou-se também nessa mesma época uma importante ferramenta analítica. Entretanto, foi somente no princípio da década de 80 que os efeitos da irradiação

por microondas começaram a ser explorados em síntese orgânica (HAYES, B. L.; 2002).

De modo geral, as reações conduzidas em microondas apresentam inúmeras vantagens sobre as reações convencionais: redução drástica do tempo de reação, aumento de rendimentos e pouca ou nenhuma formação de sub-produtos (GEDYE, R. *et al.* 1986 e GIGUERRE, R. J. *et al.* 1986). Estas vantagens propiciadas pelo uso de aquecimento em microondas não ficaram restritas somente ao campo da síntese orgânica e química medicinal, mas também encontraram uso em outras áreas tais como a síntese de polímeros, ciências de materiais, nanotecnologia e bioquímica (DALLINGER, D.; KAPPE, C. O.; 2007).

Nas últimas duas décadas observou-se uma crescente preocupação tanto por parte da comunidade científica como das indústrias em desenvolver métodos de síntese que sejam ecologicamente corretos. A prevenção ao desperdício de energia, a geração de uma menor quantidade de rejeitos, a abolição do uso de solventes ou a utilização de solventes mais seguros em reações químicas passou a ser o novo objetivo. Um estudo recente de Gronnow e colaboradores (2005) comparando a eficiência energética de uma síntese utilizando-se banho de óleo convencional (aquecimento por condução e convecção) e uma síntese realizada em microondas (aquecimento direto dos reagentes da reação) sugeriu que na maioria das transformações química houve economia significativa de energia (até 85 vezes) quando se utilizou o aquecimento por microondas.

No que se refere ao uso de solventes seguros e ecologicamente corretos, a água pode ser considerada sem dúvida alguma o solvente mais limpo disponível e sem impacto ambiental. No que diz respeito à sua segurança ela é atóxica, não inflamável e ainda conta com a vantagem de ser prontamente disponível e de baixo custo. Portanto, a água se tornou um solvente de grande interesse para a realização de reações orgânicas sendo utilizada como solvente ou co-solvente em reações.

A associação de microondas e água vem se tornando mais popular e a cada dia desperta mais interesse da comunidade científica devido a diversos trabalhos que surgiram demonstrando que uma grande variedade de reações orgânicas, em particular reações catalisadas por metais de transição, podem ser realizadas eficientemente e muito rapidamente sob essas condições (DALLINGER, D.; KAPPE, C. O.; 2007).

O uso de energia alternativa associado à solventes menos poluentes (frequentemente água) é tema da chamada “química verde” (do inglês “green chemistry”), a qual tem sido o objeto de estudo de vários grupos de pesquisa em todo o mundo. Apesar disso, ao nosso conhecimento, estudos para a realização da

conhecida reação de Zincke sob condições de química verde não são descritos na literatura.

1.4 - A reação de Zincke na síntese de produtos naturais

Produtos naturais contendo heterociclos nitrogenados de seis membros são abundantes na natureza e muitos exibem atividades biológicas interessantes. A reação de Zincke fornece uma alternativa eficiente e prática para a geração de sais quaternários de piridínio que possuam ou não centros estereogênicos ligados ao átomo de nitrogênio. Embora a reação de Zincke seja somente uma etapa da seqüência de síntese, ela freqüentemente desempenha um papel importante e fundamental. Os sais de piridínio obtidos através da reação de Zincke podem ser usados para fornecer importantes moléculas alvo ou precursores importantes de síntese (CHENG, W. C.; KURTH, M. J., 2002).

Marazano e colaboradores (1989) têm utilizado, durante vários anos, sais de piridínio quirais obtidos pela reação de Zincke, como materiais de partida para a síntese enantiosseletiva de vários alcalóides naturais (Figura 2, página 12). Em todos os casos, a presença de um indutor quiral no nitrogênio foi fundamental para a estereosseletividade de etapas chave na seqüência de síntese total.

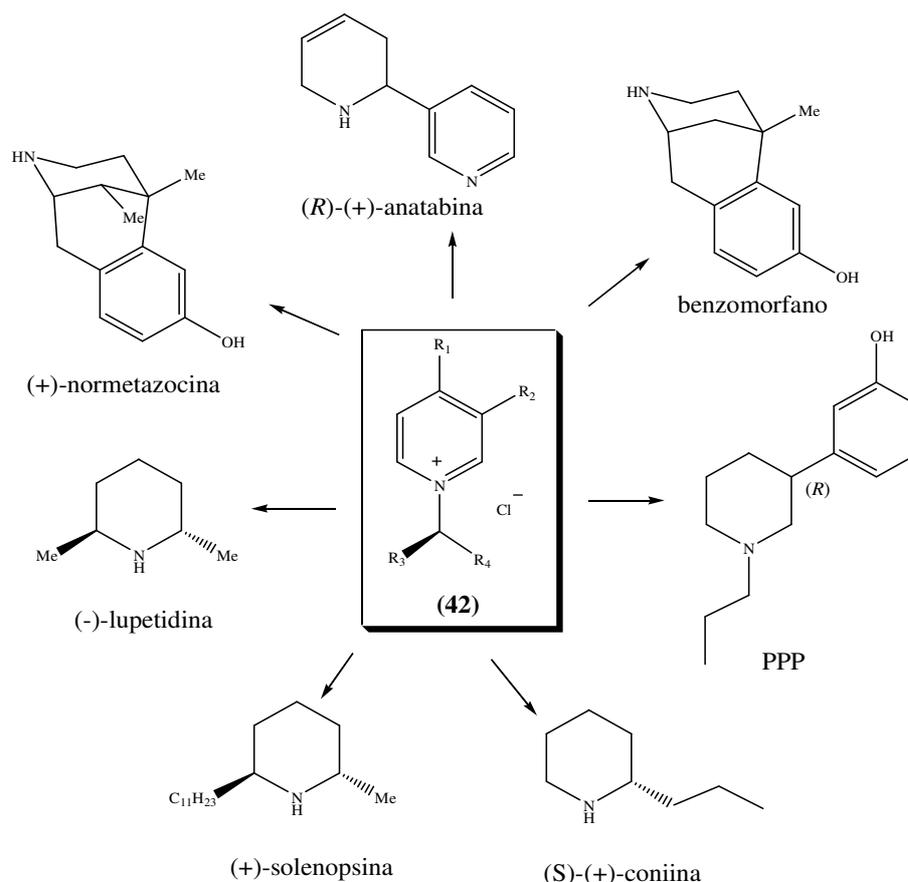


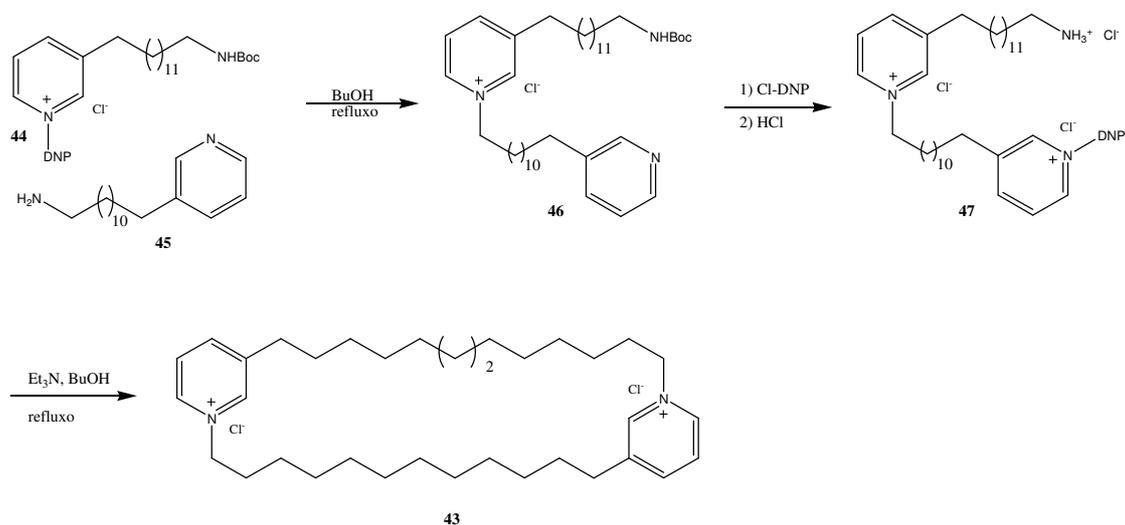
Figura 2 – Alcalóides sintetizados a partir de sais de piridínio quirais do tipo **42** segundo Marazano e colaboradores (1989).

Além do seu grande potencial em síntese assimétrica, quando se trata da síntese de macrociclos alquilpiridínicos de ocorrência natural, a reação de Zincke representa uma metodologia de grande utilidade. Apesar do método mais comum de formação de macrociclos bispiridínicos ser o deslocamento nucleofílico de triflatos ou haletos de alquila pela piridina, essa metodologia não é conveniente para a síntese de macrociclos com um número superior de núcleos piridínicos, pois podem ser obtidas misturas.

A reação de Zincke representa uma eficiente rota de síntese para a obtenção de macrociclos piridínicos, especialmente para a síntese de dímeros macrocíclicos assimétricos (dois comprimentos diferentes de cadeia alquílica no macrociclo dimérico piridínico).

Kaiser e colaboradores (1998), por exemplo, empregaram a reação de Zincke para realizar esse tipo de macrociclização e obter o alcalóide marinho ciclostelamina B (**43**) (Esquema VII, página 13). A partir de duas unidades 3-alquilpiridínicas (**44** e **45**, com diferentes comprimentos de cadeias laterais) realizou-

se, inicialmente, uma reação de Zincke para a obtenção do intermediário **46**. Em seguida, reagiu-se esse composto com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno para a formação de um novo sal de Zincke **47** e realizou-se a desproteção do grupo amino em meio ácido. A realização de uma segunda reação de Zincke, desta vez intramolecular, levou à obtenção do macrociclo **43** (ciclostelamina B) com rendimento de 20-25%.



Esquema VII – Síntese da ciclostelamina B.

Sob condições similares, o tetrâmero **48** e o octâmero **49** (Figura 3, página 14) foram sintetizados *via* reação de Zincke, embora com rendimentos modestos da ordem de 39 e 29%, respectivamente, a partir de intermediários do tipo **46**.

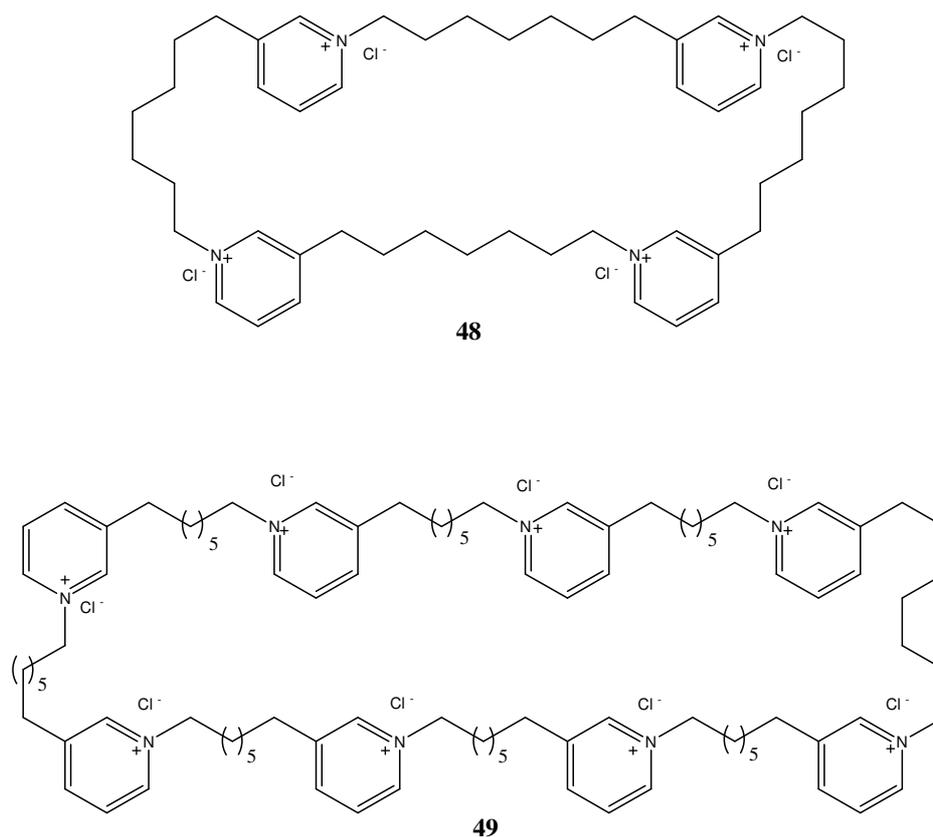


Figura 3 – Macrociclos com vários núcleos piridínicos obtidos via reação de Zincke.

Outro exemplo recente da aplicação da reação de Zincke, na síntese de um produto natural, foi relatado por Shorey, Lee e Baldwin (2007) na obtenção do alcalóide marinho viscosalina (**50**) (Figura 4) que foi isolado da esponja *Haliclona viscosa* (VOLK, C. A.; KÖCK, M., 2004).

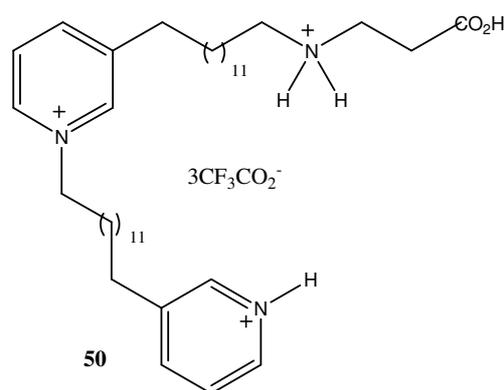
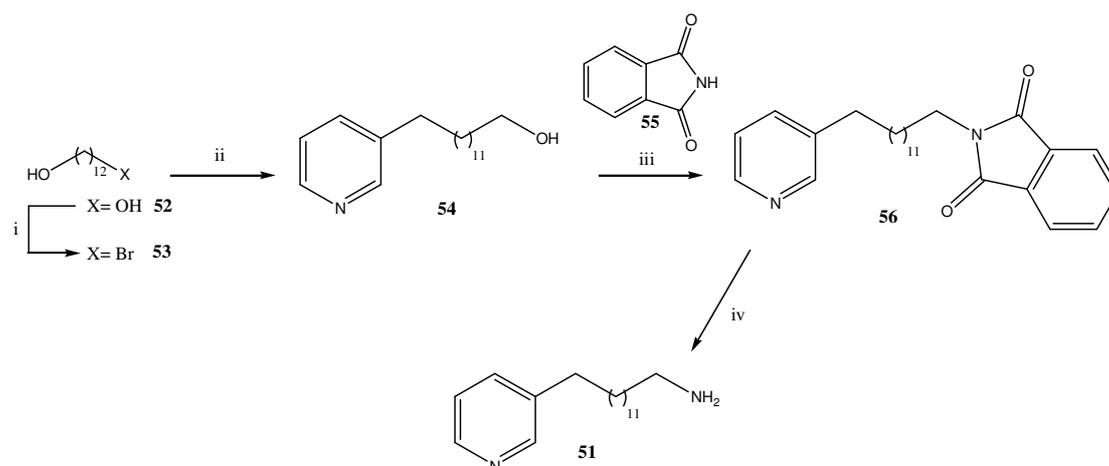


Figura 4 – Estrutura da viscosalina sintetizada por Shorey, Lee e Baldwin (2007).

A primeira parte dessa síntese (Esquema VIII, página 15) consistiu na preparação da subunidade fundamental desse alcalóide, a amina **51**. Ela foi preparada pela reação de monobromação do 1,12-dodecanodiol **52** com ácido

bromídrico levando assim à obtenção do bromoálcool **53** com 80% de rendimento. Este bromoálcool foi utilizado para estender a cadeia carbônica lateral da 3-picolina em 12 átomos de carbono. Assim, o tratamento da 3-picolina com LDA seguido da adição de **53** ao carbânion formado levou à obtenção da 3-(13-hidroxitridecil)piridina (**54**) com 69% de rendimento. Esse álcool **54** foi tratado com a ftalimida (**55**), o que levou ao composto **56** com 79% de rendimento. A remoção do grupo ftaloila pelo tratamento de **56** com hidrato de hidrazina, levou à obtenção da amina **51** com 96% de rendimento.



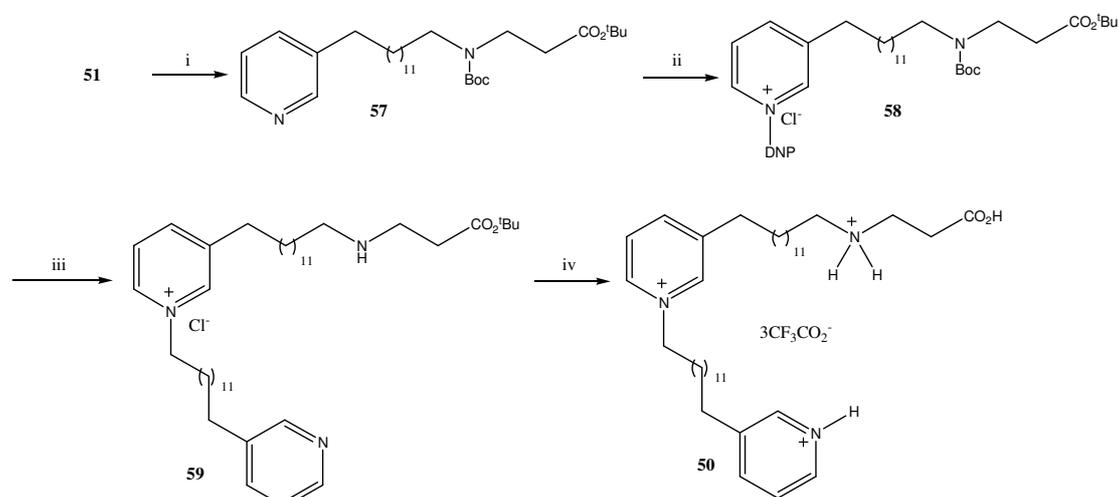
Reagentes e Rendimentos: i) HBr, tolueno, 80%; ii) 3-picolina, LDA, DMPU, THF, 69%; iii) Ph₃P, DIAD, 79%; iv) N₂H₄·H₂O, EtOH, 96%.

Esquema VIII – Primeira parte da síntese da viscosalina.

É interessante observar que a amina **51** obtida no esquema anterior e que será utilizada como subunidade para a síntese da viscosalina é também um produto natural conhecido como teonalidina C. Ele é um alcalóide marinho com atividade antineoplásica que já havia sido isolado por Kobayashi e colaboradores (1989) da esponja da espécie *Theonella swinhoei*.

Após a obtenção da subunidade fundamental da viscosalina (**50**), iniciou-se a segunda parte de sua síntese (Esquema IX, página 16). A amina **51**, obtida na primeira etapa da síntese foi tratada com acrilato de *t*-butila para formação da amina secundária correspondente que não foi isolada nem purificada. Em seguida, o bruto dessa reação foi tratado com dicarbonato de di-*t*-butila para a proteção do grupo amino na forma de *N*-carbamato. Dessa maneira o produto protegido **57** foi obtido com 85% de rendimento em duas etapas a partir da amina **51**. Esse intermediário de síntese foi então convertido no sal de Zincke **58**, com 89% de rendimento, pelo seu tratamento com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. A reação entre o sal de Zincke **58** e a

amina primária **51** levou à obtenção do sal de piridínio **59** com 61% de rendimento. Finalmente, realizou-se a desproteção do sal de piridínio **59** com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente e obteve-se dessa forma a viscosalina **50** com 99% de rendimento na última etapa.



Reagentes e Rendimentos: i) 1) acrilato de t-butila, 2) Boc_2O , 85%; ii) Cl-DNP, 89%; iii) amina **51**, 61%; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 99%.

Esquema IX – Segunda parte da síntese da viscosalina.

1.5 - Viscosamina: um novo alcalóide macrocíclico de origem marinha

Em meados dos anos 70, numerosos pesquisadores voltaram a sua atenção para a descoberta de novas substâncias naturais do meio marinho. Esperava-se descobrir moléculas novas, possuidoras de estruturas muito diferentes das existentes no meio terrestre. O objetivo dessa busca era explorar as eventuais propriedades biológicas desses compostos (GIL, L., 1995).

O resultado dessa pesquisa foi surpreendente, e a partir dos anos 90, a pesquisa de produtos naturais marinhos experimentou um crescimento acelerado. Essa velocidade de crescimento pode ser confirmada pela análise dos dados apresentados na Tabela 2, na qual se observa um incremento significativo do número médio de patentes depositadas por ano.

Tabela 2 - Número de patentes de produtos naturais marinhos depositadas entre 1969 e 2003, divididas por período de tempo

Período	Nº de patentes registradas	Média (patentes/ano)
1969-1995	200	7,4
1996-1999	68	20,4
1999-2003	67	15,8

Fonte: FRENZ; KOHL; KERR, 2004, p. 30.

Em se tratando de produtos de origem marinha, as esponjas (grupo filogenético que mais contribui para a identificação de novas substâncias) sempre despertaram o fascínio dos químicos devido à grande variedade de produtos naturais que estão presentes nesses organismos relativamente simples. Chama a atenção a toxicidade dos extratos dessas esponjas, para os quais diversos programas de triagem de atividades biológicas demonstraram propriedades citotóxicas, ictiotóxicas, antibacterianas, antifúngicas, neurotóxicas e tóxicas de forma geral (ALMEIDA, A. M. P.; BERLINCK, R. G. S.; 1997). Dentre os compostos isolados, são dignos de destaque os alcalóides marinhos, para os quais se verificou uma acentuada atividade citotóxica. Das mais de 300 patentes depositadas nos últimos 30 anos para produtos de origem marinha que possuíam alguma atividade anticancerígena, cerca de 33% deles eram alcalóides (FRENZ, J.L.; KOHL, A.C.; KERR, R.G.; 2004).

É importante ressaltar que alguns alcalóides marinhos como, por exemplo, a ecteinascidina 743 (**60**) (CARBONERO, R. G. *et al.* 2004) encontra-se em estágio avançado de testes clínicos para o tratamento de neoplasias (Figura 5).

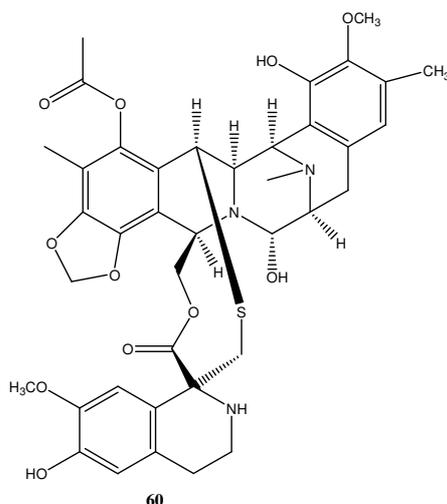


Figura 5 – Estrutura do alcalóide marinho ecteinascidina 743.

Os alcalóides marinhos isolados de esponjas da ordem Haplosclerida, em especial, possuem marcantes atividades citotóxicas. Esses compostos são classificados como “alcalóides 3-alquilpiridínicos”. Alguns exemplos desses compostos já foram apresentados anteriormente como: a ciclostelamina B (**48**) sintetizada por Kaiser e colaboradores (1998) (Esquema VII, página 13), a viscosalina (**50**) isolada por Volk e Köck (2004) (Figura 4, página 14) e a teonalidina C (**51**) identificada por Kobayashi e colaboradores (1989) (Esquema VIII, página 15).

Outro exemplo desses alcalóides é representado pela teonalidina A (**61**) (Figura 6). Este alcalóide foi isolado de uma esponja do gênero *Niphates* (KOBAYASHI, J. *et al.*; 1989) e para o mesmo existem até o momento cerca de 30 análogos descritos (RAO, A.V.R.; REDDY, G.R.; RAO, B.V., 1991). Ainda dentro dessa família de derivados do tipo 3-alkilpiridina, têm sido descritos alcalóides macrocíclicos bispiridínicos, como, por exemplo, as ciclostelaminas A-F (**62**), que foram isoladas de esponjas da espécie *Stella maxima*, coletadas na costa marítima japonesa (Figura 6).

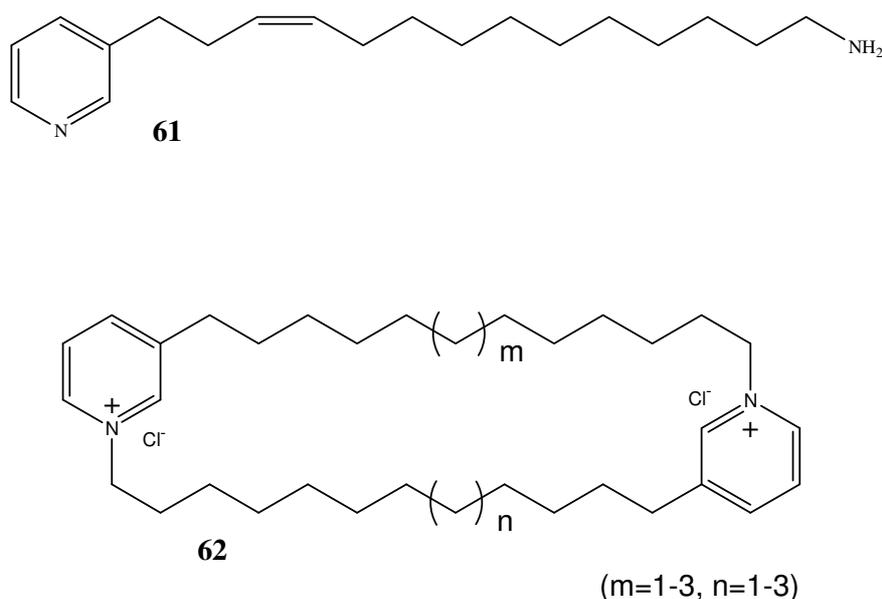


Figura 6 – Exemplos de alcalóides do tipo 3-alkilpiridínicos.

Sabe-se também que as esponjas do gênero *Haliclona* apresentam uma grande diversidade de alcalóides com o átomo de nitrogênio em um heterociclo. Muitos desses metabólitos secundários apresentam atividades biológicas. Exemplos de alcalóides já isolados desse gênero são a manzamina (**63**), haliclociclaminas A (**64**) e B (**65**) (CHARAN, R. D. *et al.*, 1996) (Figura 7, página 19), além de alcalóides 3-alkilpiridínicos, como por exemplo, a viscosalina (**50**) (Figura 4, página 14).

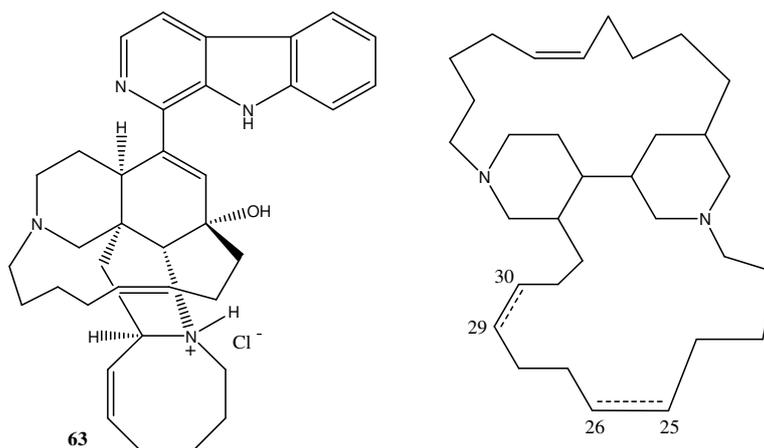
Haliclociclamina A **64**, $\Delta = 25, 26$ Haliclociclamina B **65**, $\Delta = 29, 30$

Figura 7 – Alcalóides marinhos manzamina e haliclociclaminas A e B isolados do gênero *Haliclona*.

Embora diversos compostos já tenham sido isolados de esponjas do gênero *Haliclona* a investigação química desses organismos tem sido focada essencialmente naqueles originários de águas tropicais e temperadas. Os estudos sobre a composição química desses organismos coletados em águas polares do Ártico ainda possuem pouca representatividade na literatura (VOLK, C. A.; KÖCK, M., 2004).

Em 2003, Volk e Kock isolaram um novo alcalóide trimérico do tipo 3-alquilpiridínico da esponja *Haliclona viscosa*, coletada no território norueguês de Svalbard no Ártico, que foi denominado viscosamina (**66**). Este alcalóide, representado na Figura 8 (página 20), é o primeiro exemplo de alcalóide natural trimérico isolado.

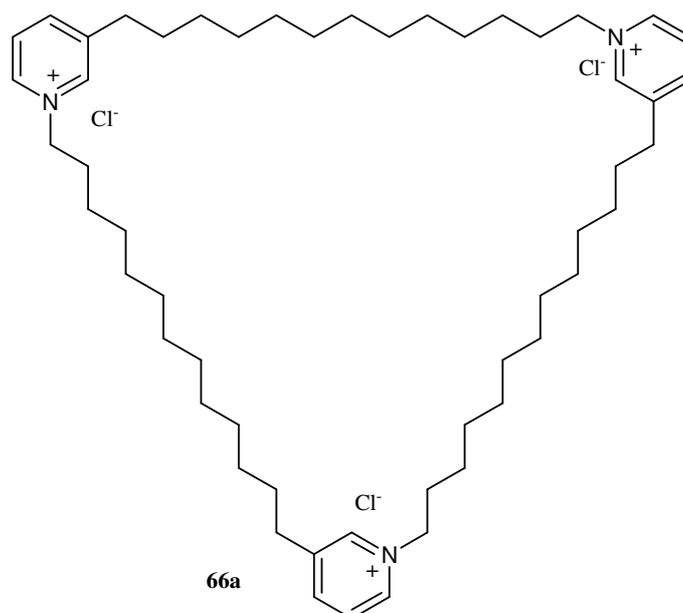


Figura 8 – Viscosamina: primeiro alcalóide do tipo 3-alkilpiridínico de ocorrência natural.

Não existem ainda estudos que descrevam propriedades biológicas para a viscosamina (**66**). Isto se deve, provavelmente, à pequena quantidade do composto que é extraído da esponja em questão: 4 mg a partir de 14,38 g de esponja.

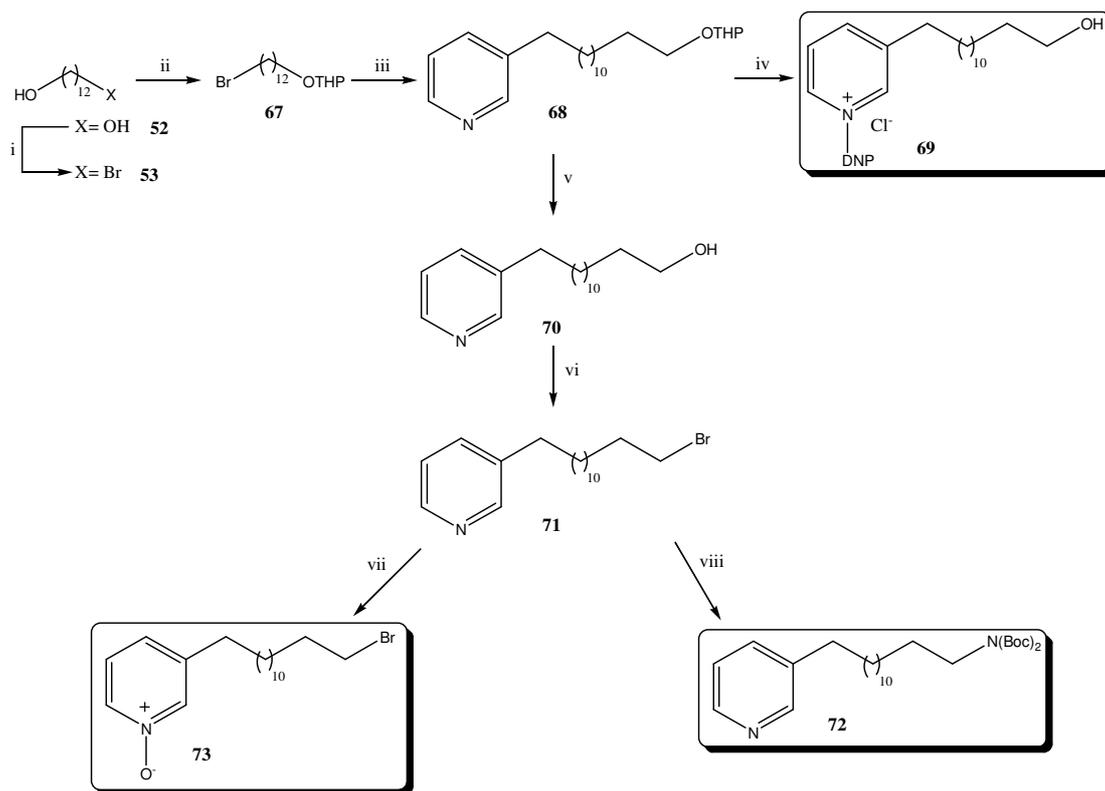
A síntese de macrociclos 3-alkilpiridínicos como a viscosamina (**66**) representa um desafio para os químicos sintéticos uma vez que existe na literatura uma escassez de descrições eficientes para a síntese de compostos desse tipo. Os relatos existentes que descrevem a síntese de macrociclos semelhantes a esse utilizando reações seletivas, como o caso da reação de Zincke, descreveram sínteses de compostos com um número par de anéis piridínicos como por exemplo, o dímero **43** (Esquema VII, página 13), o tetrâmero **48** e octâmero **49** (Figura 3, página 14), descritos por Kaiser e colaboradores, 1998. Outros autores (DAVIES-COLEMAN, M. T. *et al.*, 1993) que utilizaram métodos não seletivos, por exemplo, reações de substituição, obtiveram uma mistura de dímeros, trímeros e tetrâmeros de alcalóides 3-alkilpiridínicos na proporção 4:2:1.

Em resumo, as duas situações descritas anteriormente utilizam ou uma amina primária para a realização da reação de Zincke e assim realizar a etapa de macrociclização ou então uma reação de *N*-alkilação da piridina com algum substrato eletrofílico para se chegar ao composto desejado.

A proposta original do nosso trabalho de doutorado consistia em estudar a reação de Zincke para realizar a primeira síntese total do alcalóide marinho viscosamina (**66**). Entretanto, durante o decorrer do nosso trabalho experimental, a

síntese desse alcalóide foi descrita pelo mesmo grupo responsável pela sua identificação (TIMM, C.; KÖCK, M., 2006) utilizando-se um método de síntese que mesclava reação de Zincke com reações de *N*-alquilação. A síntese da viscosamina (**66**) será apresentada a seguir.

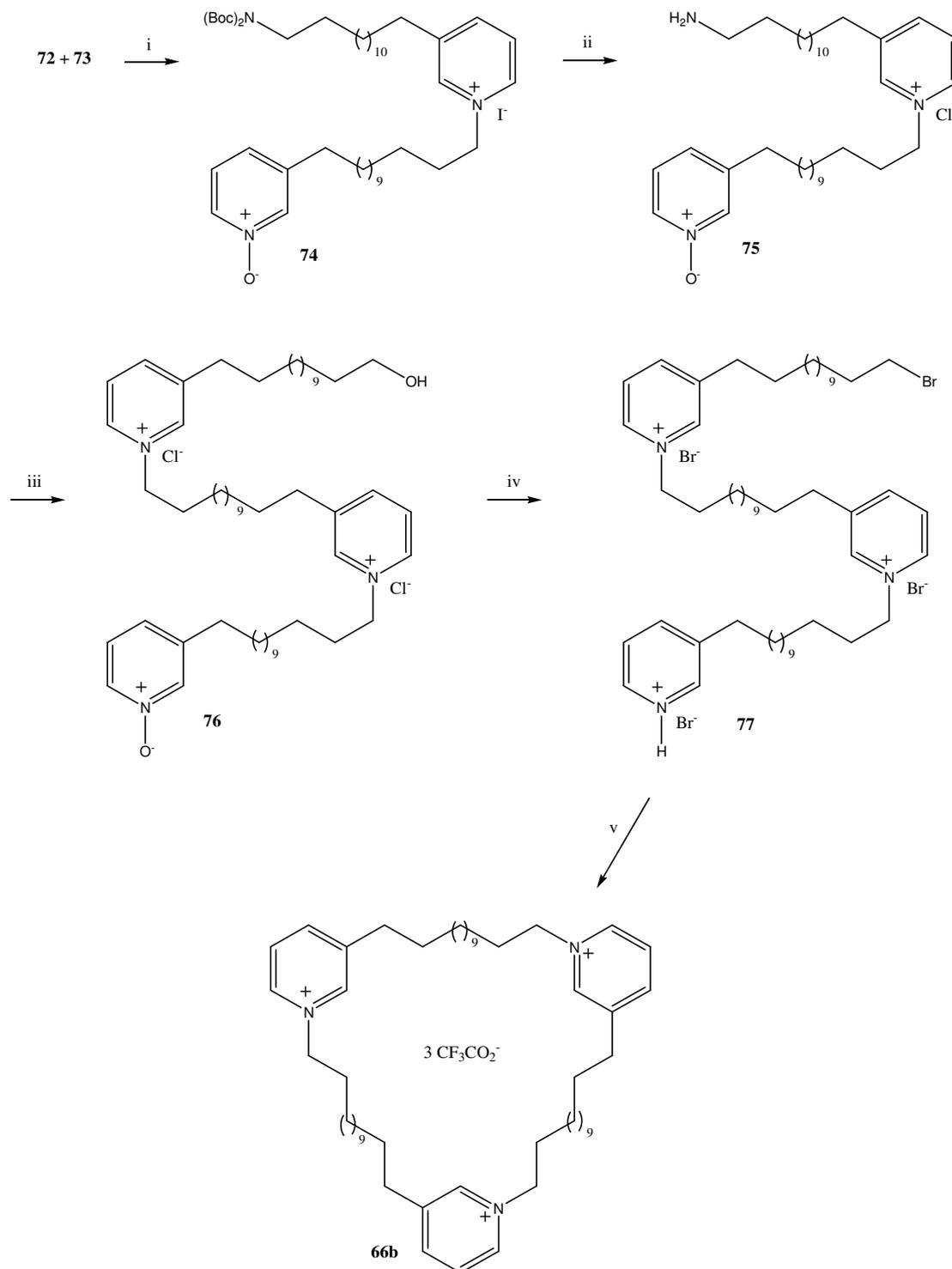
A primeira parte da síntese da viscosamina consistiu na obtenção dos três “blocos de construção” desse alcalóide. Utilizou-se como material de partida o 1,12-dodecanodiol (**52**) que foi submetido a uma reação de monobromação com HBr para a obtenção do bromoálcool **53**; em seguida esse composto teve a sua hidroxila protegida na forma de éter **67** pelo tratamento com diidropirano. A obtenção do composto **68** foi realizada pela adição da 3-picolina tratada com LDA ao substrato eletrofílico **67** obtido na etapa anterior (Esquema X, página 22). Em resumo, o composto **68** foi obtido a partir do 1,12-dodecanodiol em 3 etapas com rendimento global de 38% (GRUBE, A.; TIMM, C.; KÖCK, M., 2006). O derivado piridínico **68** foi tratado com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno e assim obteve-se o sal de Zincke **69**. O composto **68** foi ainda desprotegido com HCl para obtenção do álcool **70** que em seguida foi tratado com HBr para sua conversão no haleto correspondente **71**. Em seguida realizou-se a desprotonação do di-*t*-butiliminodicarboxilato com NaH em uma mistura de solventes THF/DMF anidro para a formação do amideto correspondente. Adicionou-se a essa preparação o haleto **71** que então, originou o composto *N*-protegido **72**. Esse mesmo haleto **71** ainda originou o *N*-óxido **73** pelo seu tratamento com MCPBA. Deve-se ressaltar que a conversão do haleto **71** no *N*-óxido correspondente foi realizada com o intuito de evitar reações indesejadas de ciclização intramolecular ou polimerização durante a síntese da viscosamina.



Reagentes e Rendimentos: i) HBr, tolueno, 60%; ii) DHP, TsOH, 90%; iii) 3-picolina, LDA, THF, 70%; vi) Cl-DNP, MeOH, 92%; v) HCl, 80%; vi) HBr, Na₂CO₃, 85%; vii) MCPBA, CH₂Cl₂, 92%; viii) NaH, NH(Boc)₂, THF/DMF, 85%.

Esquema X – Preparação dos “blocos de construção” da viscosamina.

Após a obtenção das três estruturas fundamentais para a obtenção da viscosamina a segunda parte da sua síntese (Esquema XI, página 23) foi a realização da reação de *N*-alquilação entre o *N*-óxido **73** e o composto protegido **72** na presença de quantidade catalítica de NaI, o que levou à obtenção do dímero **74** com 64% de rendimento. A desproteção do composto **74**, seguido da realização da reação de Zincke entre a amina desprotegida **75** com o sal de Zincke **69**, levou à obtenção do trímero **76** de cadeia aberta com um rendimento global de 69% em duas etapas. Finalmente, a ativação e desproteção do trímero **76** com PBr₃ levou à obtenção do composto **77** que não foi isolado. A reação de macroclicização foi então realizada em alta diluição, na presença de quantidade catalítica de NaI para acelerar a reação de *N*-alquilação, e a viscosamina (**66**) foi obtida dessa forma com 37% de rendimento após purificação em CLAE.



Reagentes e Rendimentos: i) NaI, 2-butanona, 64%; ii) AcCl, MeOH, 98%; iii) sal de Zincke **69**, 1-BuOH, Et₃N, 69%; iv) PBr₃, CHCl₃ (não isolado); v) NaI, 2-butanona, CF₃CO₂H, 29%.

Esquema XI – Síntese da viscosamina (TIMM, C.; KÖCK, M., 2006).

Em suma, a síntese da viscosamina (**66**) foi realizada em 10 etapas a partir da unidade piridínica **68**, com 8% de rendimento global.

Considerando-se que a pesquisa de substâncias de origem marinha é ainda um campo promissor e em expansão e que a obtenção de compostos semelhantes aos alcalóides 3-alquilpiridínicos tem atraído a atenção de vários grupos de pesquisa em todo o mundo, o trabalho foi continuado apesar do relato da primeira síntese total da viscosamina (**66**) ter surgido na literatura. Uma outra rota que propunha a síntese de análogos oxigenados da viscosamina (**66**) usando a mesma reação de Zincke como etapa chave foi então priorizada neste trabalho, como será visto em discussões posteriores nesse manuscrito.

2 – PROPOSTA DE TRABALHO

Como citado anteriormente, este trabalho foi idealizado objetivando-se explorar o emprego da reação de Zincke para a realização da primeira síntese total do alcalóide marinho viscosamina (Estrutura **66**, página 20).

Outro objetivo desse trabalho seria a obtenção de sais de piridínio contendo um estereocentro diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Nesse estágio o trabalho seria dividido em duas partes. A primeira delas seria a obtenção de sais de piridínio quirais do tipo **78** nos quais o grupo R fosse um grupo alquila de cadeia longa, conforme representado na Figura 9. A segunda delas seria estudar o efeito da irradiação de microondas, como fonte alternativa de energia ao aquecimento convencional, sobre o curso da reação de Zincke, tendo como objetivo a obtenção de sais de piridínio quirais.

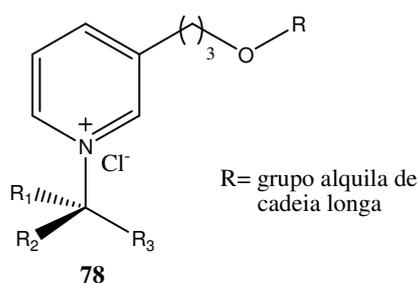


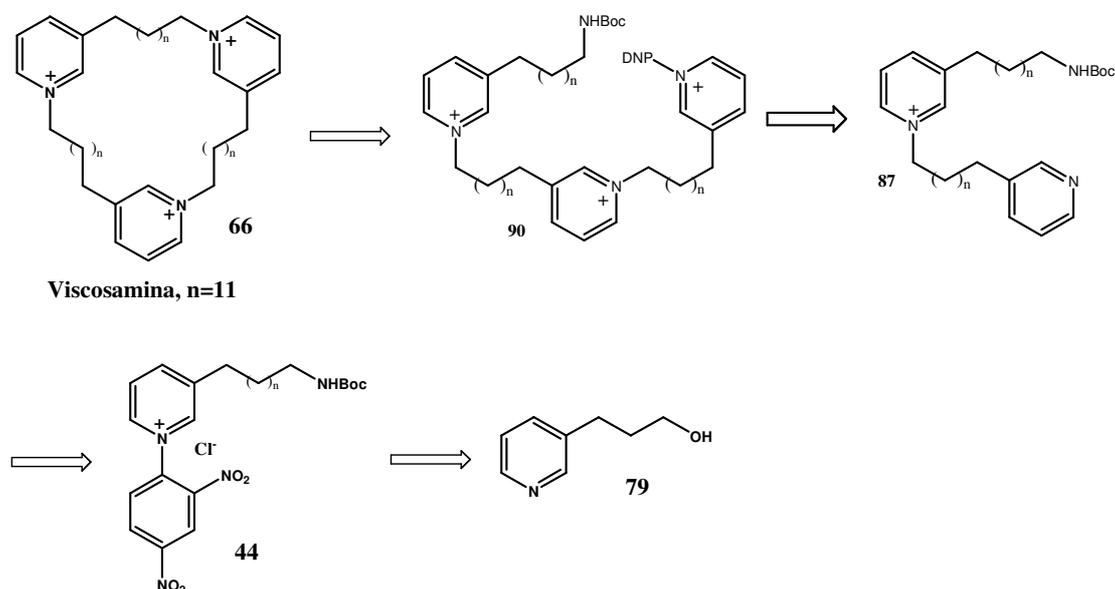
Figura 9 – Sais de piridínio quirais com grupo alquila de cadeia longa que se deseja obter nesse trabalho.

De acordo com o que havia sido mencionado na parte introdutória deste trabalho, os sais de piridínio despertam grande interesse, pois além de apresentarem ampla variedade de ações biológicas, são importantes intermediários em síntese.

2.1 – Proposta de síntese total do alcalóide marinho viscosamina

Conforme havia sido mencionado na introdução desse trabalho, um dos objetivos é a realização da síntese total do alcalóide marinho viscosamina. A análise retrossintética proposta para esse alcalóide encontra-se descrita, de maneira simplificada, no Esquema XII (página 26). O alcalóide trimérico **66** seria obtido a partir do trímero de cadeia aberta **90** que poderia ser obtido a partir do sal de

piridínio **87**. O composto **87** seria obtido a partir do sal de Zincke **44** que seria preparado a partir do 3-piridinopropanol **79**, comercialmente disponível.



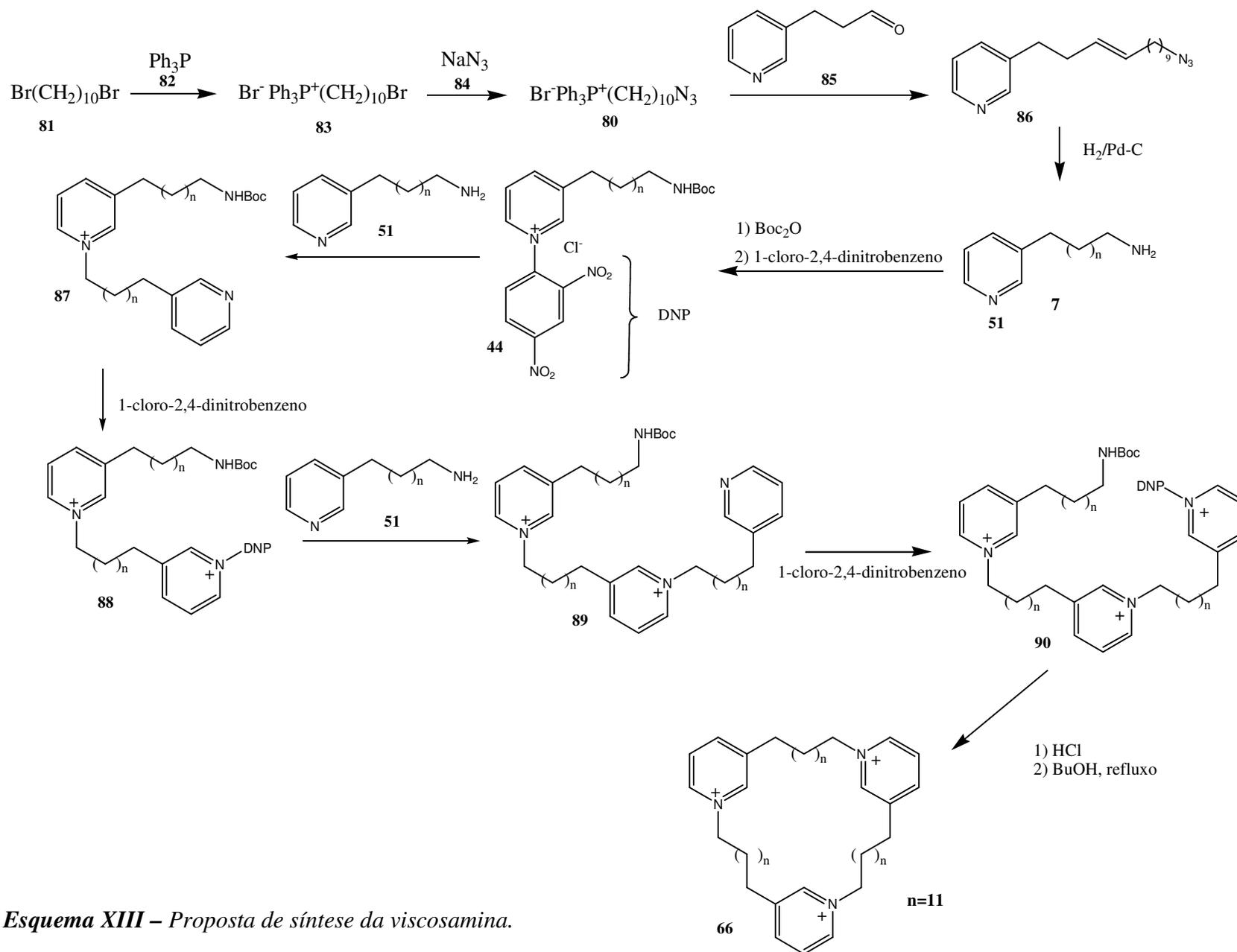
Esquema XII – Análise retróssintética simplificada do alcalóide viscosamina.

A síntese proposta para a viscosamina é apresentada no Esquema XIII (página 28). Como não existe um composto piridínico comercialmente disponível contendo o número de carbonos da cadeia lateral da viscosamina, a primeira etapa consistiria no alongamento da cadeia do 3-piridinopropanol (**79**). Este alongamento teria como etapa chave uma reação de Wittig. Para isso, seria necessário a síntese do sal de fosfônio chave **80**, que seria obtido a partir da reação entre o 1,10-dibromodecano (**81**) com a trifenilfosfina (**82**), o que produziria o sal de fosfônio **83**. Em seguida, a reação deste com azida de sódio (**84**) levaria ao brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (**80**). Esse composto é descrito na literatura em um trabalho de Rao, Reddy e Rao (1991).

Em seguida, conforme o observado na proposta de síntese (Esquema XIII), o aldeído **85** (que seria obtido através de uma oxidação de Swern a partir de 3-piridinopropanol (**79**) comercialmente disponível) teria a sua cadeia lateral estendida através de uma reação de Wittig com o brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (**80**).

O passo seguinte seria a realização de uma hidrogenação do alqueno resultante **86** levando assim à obtenção da amina **51**. A proteção desse grupo amino na forma de seu derivado carbamato e transformação do composto resultante no sal de Zincke **44**, faz-se necessária para que ocorra o acoplamento desta unidade com uma outra do tipo 3-alkilpiridínico representado pelo mesmo

composto **51**. Pela mesma seqüência descrita anteriormente seria possível a introdução de uma terceira unidade monomérica. A transformação do segundo núcleo piridínico de **87** no sal de Zincke correspondente **88**, possibilita a sua reação com a mesma amina primária **51** obtida no princípio da síntese. Seria obtido assim o composto com três núcleos piridínicos **89**. Finalmente, espera-se que a remoção do grupo protetor de **90** promova, espontaneamente, a macrociclicização e dessa maneira obtenha-se o alcalóide viscosamina (**66**).

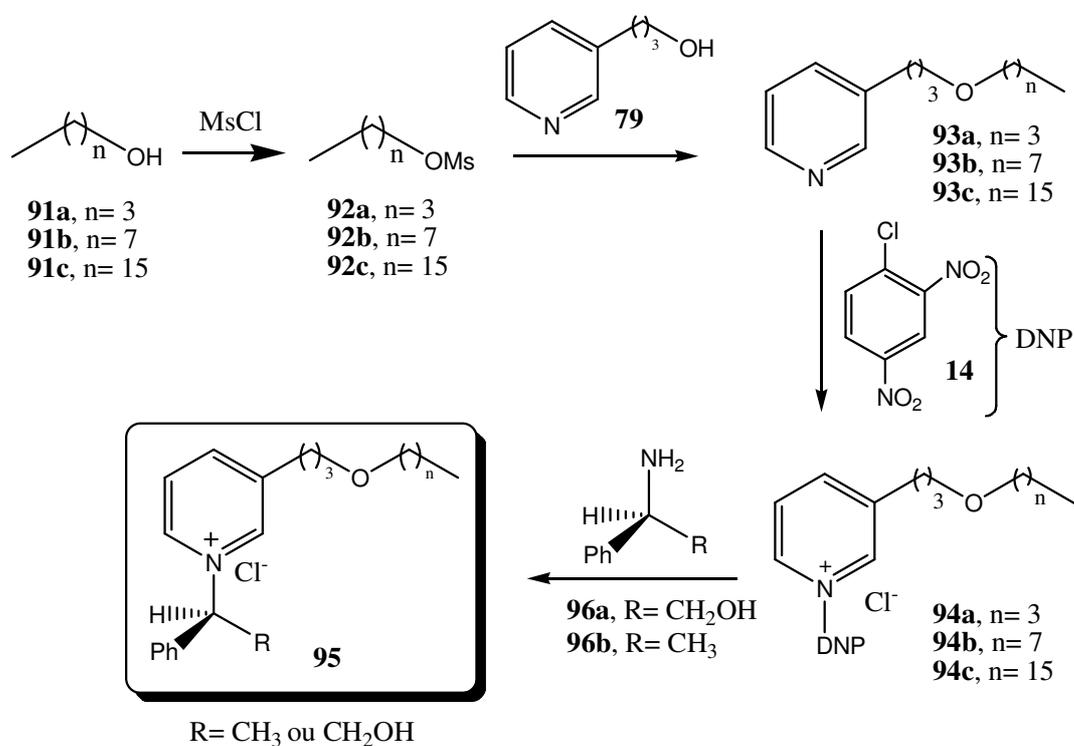


Esquema XIII – Proposta de síntese da viscosamina.

2.2 – Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia longa

A síntese dos sais de piridínio de cadeia longa utilizaria como material de partida a 3-piridinopropanol (**79**). A cadeia lateral desse derivado piridínico seria alongada utilizando-se a reação de eterificação de Williamson. Conforme se pode observar no Esquema XIV da proposta de síntese destes compostos, os substratos eletrofílicos utilizados seriam os produtos da reação de mesilação de álcoois comercialmente disponíveis [como por exemplo o 1-butanol (**91a**), o 1-octanol (**91b**) e o álcool cetílico (**91c**)]. Em seguida realizar-se-ia a reação de eterificação do derivado piridínico **79** com os substratos eletrofílicos **92a-c** obtidos na etapa anterior. A transformação desses éteres obtidos **93a-c** nos seus respectivos sais de Zincke **94a-c**, utilizando-se aquecimento convencional, possibilitaria então, a realização da última etapa que seria a reação de obtenção dos sais de piridínio do tipo **95**. Esses sais poderiam ser sintetizados através da reação entre os sais de Zincke do tipo **94a-c** e as amins primárias quirais comercialmente disponíveis no laboratório: o L-fenilglicinol (**96a**) e a (S)-(-)- α -metilbenzilamina (**96b**).

Obtidos dessa maneira, os produtos finais do tipo **95** poderiam então ser encaminhados para a avaliação de seu potencial biológico.



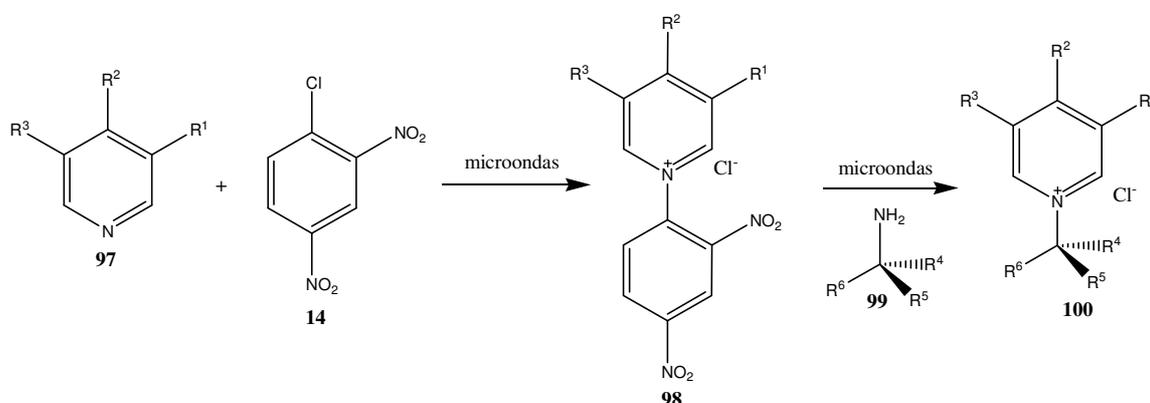
Esquema XIV – Proposta de síntese de sais de piridínio quirais de cadeia longa.

2.3 – Síntese dos sais de piridínio quirais utilizando-se microondas

Paralelamente às tentativas de síntese da viscosamina seria desenvolvido um estudo para a síntese de sais de piridínio quirais utilizando-se como fonte alternativa de energia a irradiação por microondas.

Como citado anteriormente, o uso de microondas como fonte de energia capaz de acelerar diversas reações orgânicas foi inicialmente demonstrado por Gedye e Giguere (1986). Desde então, o uso da irradiação por microondas tem crescido como um método de laboratório para acelerar reações (SOWMYA, S.; BALASUBRAMANIAN, K. K; 1994). Além do mais, reações realizadas em microondas apresentam vantagens sobre a metodologia convencional: redução considerável do tempo de reação, aumento de rendimentos dos produtos e em alguns casos são observados efeitos na quimio-, regio- e estereosseletividade das reações (CRUZ, P.; HOZ, A.; LANGA, F.; 1997).

Considerando-se a importância dos sais de piridínio em síntese assimétrica e a ausência de estudos para a reação de Zincke realizada por microondas seria tentada a obtenção desses compostos valendo-se desse método, conforme a proposta de síntese no Esquema XV.



Esquema XV – Proposta de síntese de sais de piridínio quirais utilizando-se microondas.

Considerando que Santos (2005) descreveu a síntese eficiente de sais de Zincke do tipo **98** utilizando-se microondas na ausência de solvente, pensou-se em utilizar esta fonte de aquecimento para obtenção dos sais de Zincke que seriam utilizados nesse trabalho. As reações entre o sal de Zincke do tipo **98** obtido na etapa anterior com aminas primárias quirais comercialmente disponíveis (L-fenilglicinol, (*R*) e (*S*) α -metilbenzilamina) seriam inicialmente realizadas utilizando-

se refluxo de 1-butanol como solvente e em seguida substituindo-se a fonte de aquecimento convencional por aquecimento em microondas. As reações realizadas sob aquecimento em microondas poderiam ser feitas utilizando-se como solvente tanto 1-butanol como água, uma vez que encontram-se na literatura diversos exemplos de reações realizadas em microondas que utilizam água como solvente (GELLIS, A.; BOUFATAH, N.; VANELLE, P.; 2006) por se tratar de um solvente ecologicamente correto e mais seguro de se trabalhar.

Os produtos finais do tipo **100** (Esquema XV, página 30) obtidos poderiam ter então os seus rendimentos e tempos de reação comparados com os produtos das mesmas reações realizadas sob aquecimento convencional.

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção será dividida em duas partes. Na primeira parte serão abordados os resultados obtidos para a tentativa de síntese do alcalóide natural marinho viscosamina e seus análogos. Na segunda parte serão descritos os resultados dos estudos para a síntese de sais de piridínio quirais inéditos contendo na posição 3 do núcleo piridínico uma cadeia longa (estes sais são potenciais agentes biológicos) e ainda a síntese de sais de piridínio quirais já conhecidos mas utilizando-se como fonte alternativa de energia a irradiação por microondas e em certos casos e etapas, água como solvente.

3.1 - Estudos para a síntese da viscosamina

3.1.1 - Síntese de 3-piridinopropanal (85)

De acordo com o Esquema XIII da proposta de trabalho (página 28), a primeira etapa para a síntese da viscosamina seria a oxidação de 3-piridinopropanol (79) ao seu aldeído correspondente 85.

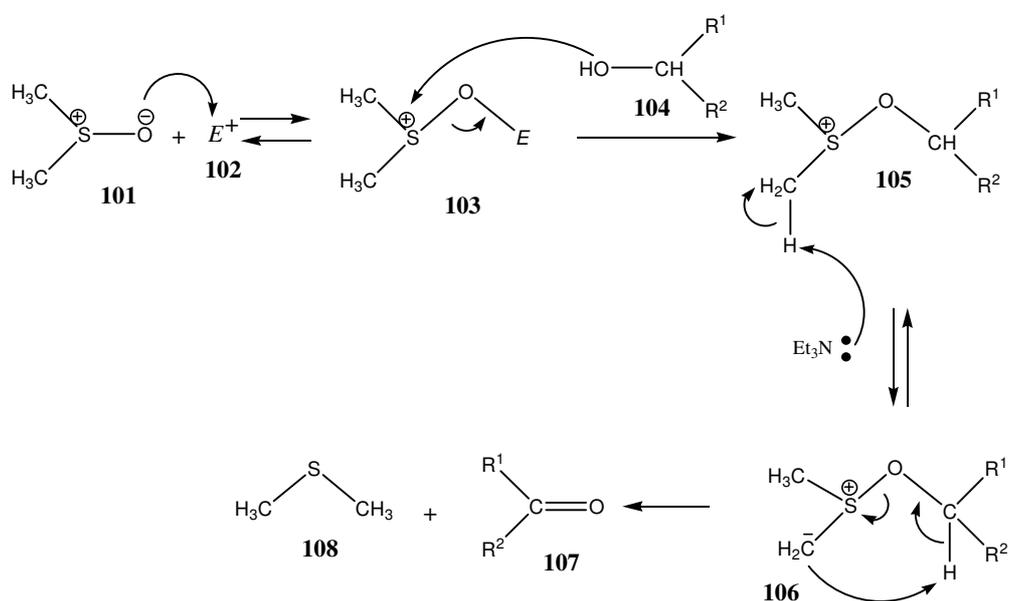
O método escolhido para a realização desta etapa foi a oxidação de Swern (MANCUSO, A. J.; SWERN, D., 1981). Uma característica dessa técnica é a sua capacidade de oxidar hidroxilas de maneira seletiva. Isto a torna especialmente atraente quando o composto alvo dessa reação possui outros grupos oxidáveis presentes, neste caso específico, o átomo de nitrogênio do núcleo piridínico. Os rendimentos descritos na literatura utilizando-se essa técnica para a síntese do composto desejado são elevados quando comparados aos outros métodos descritos para a obtenção desse mesmo aldeído. Por exemplo, o uso de tetra-acetato de chumbo (RATCLIFFE, S. J.; YOUNG, G. T.; STEIN, R. L., 1985) propicia rendimentos da ordem de 20%, o que inviabilizaria o uso deste método em uma primeira etapa de síntese total.

Outra característica interessante da reação de Swern é que se trata de um método de oxidação branda para álcoois, portanto, adequa-se perfeitamente à situação em questão, que é a conversão de um álcool primário a um aldeído.

Um dos reagentes que participam da oxidação do álcool é o dimetilsulfóxido 101 (DMSO). Para que a reação aconteça é necessário um ataque nucleofílico da hidroxila do álcool sobre o átomo de enxofre do dimetilsulfóxido. Entretanto, a presença de um par de elétrons sobre o enxofre não favorece a aproximação de um nucleófilo, apesar da presença de um orbital *d* vazio e a presença de uma carga

parcial positiva sobre o átomo de enxofre. Portanto, para que a reação aconteça, é necessário que o DMSO seja ativado. Já é sabido que a maioria das reações nas quais ocorre um ataque nucleofílico sobre o enxofre deste composto são precedidas por um ataque eletrofílico sobre o átomo de oxigênio. Os reagentes eletrofílicos **102** que são capazes de ativar o DMSO são, dentre outros: anidrido trifluoroacético, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, anidrido acético, etc.

Após a obtenção do dimetilsulfóxido ativado **103** sucede-se o ataque nucleofílico do álcool de interesse **104** sobre o átomo de enxofre levando à obtenção de um intermediário do tipo sal de dimetil alquilsulfônio **105** que, ao reagir com uma base presente no meio, por exemplo, a trietilamina, leva ao produto carbonílico **107** correspondente mais o sulfeto de dimetila **108** (Esquema XVI).



$E = \text{SOCl}_2, \text{Ac}_2\text{O}, (\text{COCl})_2, \text{etc}$

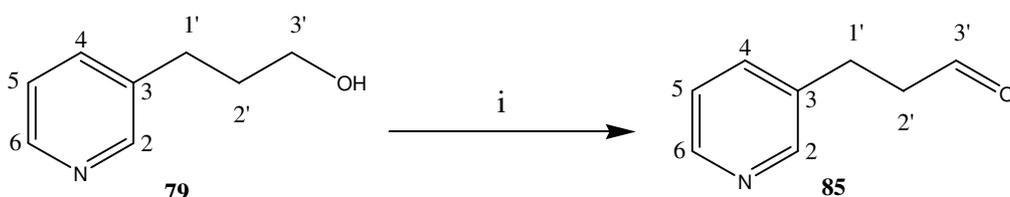
Esquema XVI - Mecanismo geral da oxidação de Swern (MANCUSO, A. J.; SWERN, D., 1981).

Para a ativação do dimetilsulfóxido optou-se, neste trabalho, pelo uso do cloreto de oxalila, que além de ser descrito na literatura como um dos melhores ativadores do DMSO, possui ainda a vantagem de fornecer produtos com rendimentos elevados e com a formação mínima de sub-produtos (MANCUSO, A. J.; SWERN, D., 1981).

Esta técnica mostrou-se adequada para a obtenção do produto desejado **85** (Esquema XVII, página 34). Entretanto, ao realizar-se a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica obteve-se uma mistura de diversos compostos. Pensou-se que poderia estar havendo decomposição do produto. Consultando-se posteriormente o trabalho desenvolvido por Maia e colaboradores (2004) ficou

confirmado que um composto análogo sintetizado era instável e decompunha-se ao entrar em contato com a sílica e ser cromatografado lentamente.

Na tentativa seguinte de se obter o aldeído **85**, o problema da instabilidade do composto em sílica foi facilmente contornado realizando-se uma cromatografia *flash* em coluna de sílica utilizando-se acetato de etila como eluente. Assim, o produto **85** foi obtido com 57% de rendimento (Esquema XVII).



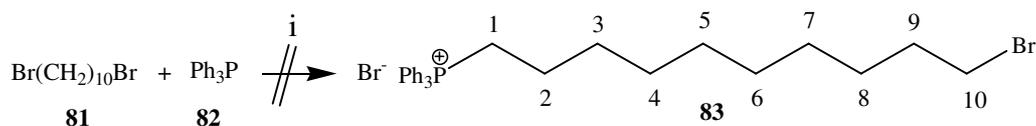
Reagentes e condições: i) DMSO, cloreto de oxalila, trietilamina, diclorometano, 25 min, rendimento: 57%.

Esquema XVII - Síntese da 3-piridinapropanal.

3.1.2 - Síntese do brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (83)

Dando continuidade ao processo de síntese da viscosamina, a etapa seguinte foi a tentativa de obtenção do sal de fosfônio **83** (Esquema XVIII).

A primeira tentativa de obtenção do sal de fosfônio **83** foi realizada seguindo-se um procedimento descrito por Rao, Reddy e Rao (1991) (Esquema XVIII) para a obtenção de sais de monofosfônio a partir de di-haletos de alquila. A metodologia descrita por esses pesquisadores consiste em uma reação entre o 1,10-dibromodecano (**81**) e a trifenilfosfina (**82**), em quantidades equimolares, utilizando-se como solvente benzeno, sob refluxo durante 36 horas. Realizou-se a reação conforme o descrito anteriormente, mas decorrido o prazo de 36 horas, verificou-se por CCD que havia sido obtida uma mistura de compostos. Após a realização de uma separação em coluna de sílica recuperou-se parte do reagente, especialmente trifenilfosfina, uma quantidade ínfima do produto **83** e verificou-se, por CCD, que o produto majoritário obtido era provavelmente aquele proveniente do ataque simultâneo da trifenilfosfina às posições 1 e 10 do 1,10-dibromodecano (**81**).



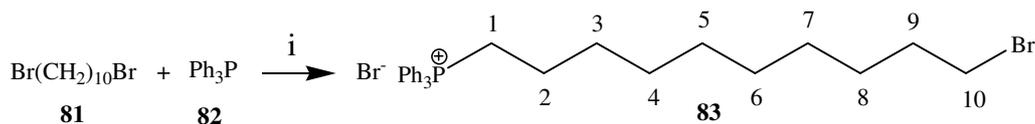
Reagentes e condições: i) Benzeno, refluxo, 36 h.

Esquema XVIII - Tentativa de síntese do brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio 83.

Tendo em vista a dificuldade enfrentada na tentativa anterior, métodos alternativos para a síntese do sal de fosfônio **83** foram pesquisados. Após algumas consultas à bibliografia especializada, encontrou-se um trabalho de Hill, Islan e Webb (1988) que descreve um método simples de preparo para sais de fosfônio que possuem cadeias metilênicas longas. Os autores desse trabalho fizeram as seguintes considerações sobre a síntese de sais de fosfônio a partir de di-haletos: o método que emprega o refluxo em benzeno para a obtenção de sais de mono fosfônio é eficiente quando o comprimento da cadeia metilênica é curto (2, 3 ou 4 grupos metilênicos). Nesta situação, à medida que o produto vai sendo formado ocorre a sua precipitação da solução. Entretanto, com o aumento do comprimento de cadeia metilênica - seis, oito ou mais grupos metilênicos - o mesmo já não acontece, e o sal de mono fosfônio obtido não precipita do meio apolar (por exemplo, benzeno ou tolueno) usado na reação. Não havendo a precipitação do produto torna-se possível um novo ataque da trifenilfosfina à outra posição do haleto, levando assim à obtenção do composto dissustituído.

O estudo anteriormente citado propõe então que a condição ideal para a obtenção de sais de mono fosfônio cujas cadeias metilênicas são longas é o aquecimento do dibromoalcano com trifenilfosfina (na proporção de 5:1) a 90° C por 5-6 horas sem o uso de qualquer solvente. À medida que o produto desejado vai sendo obtido ele se deposita como um sólido no fundo do frasco de reação. Ressalta-se ainda que o controle da temperatura e do tempo da reação são etapas críticas do processo. Temperaturas superiores a 90° C levam à dissustituição e reações por períodos inferiores a 5 horas levam à recuperação de quantidades substanciais de trifenilfosfina que não reage.

Seguindo-se então essa nova metodologia reagiram-se cinco equivalentes molares de 1,10-dibromodecano (**81**) com um equivalente molar de trifenilfosfina (**82**), na ausência de solvente, a 80-90° C durante 6 horas (Esquema XIX, página 36). Ao fim da reação observou-se a deposição de um resíduo oleoso amarelado no fundo do balão de reação. A realização de uma CCD desse resíduo evidenciou a presença dos sais de fosfônio di e monossustituídos, sendo esse último o produto majoritário. Esse material oleoso foi então cromatografado em coluna de sílica e obteve-se então o brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (**83**) com 67% de rendimento. É importante ressaltar que nessas reações, o excesso de di-haleto é facilmente recuperado lavando-se a reação com hexano antes de dar prosseguimento à etapa de purificação por cromatografia da mistura de sais de fosfônio. Dessa forma, o di-haleto recuperado pode ser reutilizado nas próximas reações.



Reagentes e condições: i) Aquecimento, 80 a 90° C, 6 h, rendimento: 67%.

Esquema XIX - Síntese do brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio.

3.1.3 - Síntese do brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (80)

Após a obtenção satisfatória do sal de fosfônio **83**, a próxima etapa da síntese consistiria na introdução de um grupo azido na posição 10 do sal de fosfônio **83**.

Apesar de ser uma reação aparentemente simples, por tratar-se de uma substituição nucleofílica bimolecular na qual o grupo azido atacaria a posição 10 do sal de fosfônio **83** com conseqüente saída de brometo como grupo abandonador, houve alguma dificuldade para a obtenção do produto desejado.

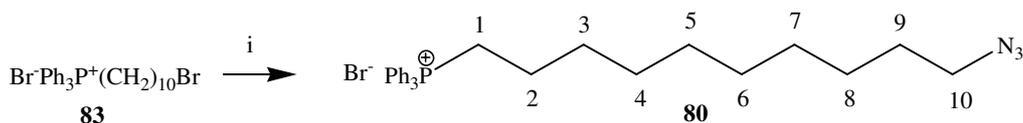
As primeiras tentativas realizadas foram feitas seguindo-se o procedimento descrito por dois grupos de pesquisa: o de Chhen, Vaultier e Carrié (1989) e o de Rao, Redy e Rao (1991) para substratos análogos. Ambos os grupos descrevem as seguintes condições de reação: o uso de um equivalente molar do sal de fosfônio para cada um equivalente e meio de azida de sódio (**84**), empregando-se como solvente uma mistura de água e etanol em iguais proporções sob refluxo durante 12 horas.

Realizando-se o procedimento descrito anteriormente, não se observou evolução alguma da reação. Optou-se então por tentar realizar uma troca de solvente. A mistura água/etanol foi substituída por DMF.

As tentativas de obtenção do produto empregando-se DMF mostraram-se infrutíferas. Algumas modificações ainda foram tentadas utilizando-se a DMF como solvente. A primeira delas foi dobrar o número de equivalentes molares de azida de sódio. Não se logrou êxito. Em seguida tentou-se variar o tempo de reação de 12 horas para 24 e em seguida para 36 horas. Em todas as situações o produto não foi obtido. Verificava-se sempre a obtenção de uma mistura complexa de produtos. Associou-se a formação dessa mistura complexa à decomposição do sal de fosfônio, uma vez que o refluxo em DMF emprega temperaturas elevadas.

Paralelamente a essas tentativas de substituição do solvente da reação, que não apresentaram êxito, foram sendo realizadas tentativas de síntese do composto desejado **80** (Esquema XX, página 37) empregando-se a técnica já descrita na literatura com algumas modificações. O brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (**80**) foi obtido a partir de **83** (Esquema XX), empregando-se como solvente água/etanol (na proporção 1:1), sob refluxo durante 12 horas e utilizando-se dois equivalentes molares

de azida de sódio (**84**) para cada equivalente molar do sal de fosfônio. Decorrido o tempo da reação realizou-se uma partição entre água/diclorometano e obteve-se o produto puro, na fase orgânica, com rendimento de 76% (Esquema XX). Aparentemente os problemas encontrados nas primeiras tentativas decorriam do fato de o composto **80** possuir o mesmo Rf do material de partida **83**, o que dificultou a interpretação dos primeiros resultados.



Reagentes e condições: i) NaN_3 (2 Eq), $\text{H}_2\text{O}/\text{Etanol}$ (1:1), refluxo, 12 h, rendimento: 76%.

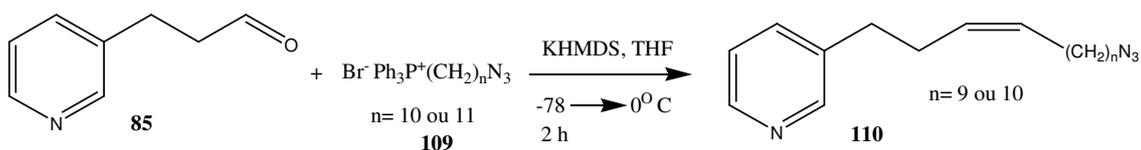
Esquema XX - Síntese do brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio.

3.1.4 - Tentativas de síntese do 3-(14-azido-3-tetradecenil)piridina (**86**)

De posse do aldeído **85** e do sal de fosfônio funcionalizado com o grupo azido **80** tentou-se acoplar, por meio da reação de Wittig, esses dois compostos. Apesar de existir a possibilidade de se obter uma mistura de isômeros (*Z*) e (*E*), a reação de Wittig tem a grande vantagem, sobre outras sínteses, de não oferecer ambigüidade sobre a localização da dupla ligação no produto e ser descrita em vários trabalhos como um método eficiente para formação de ligações carbono-carbono.

A primeira etapa dessa reação consiste na formação do ílideo de fósforo utilizando-se uma base forte. Em seguida adiciona-se o aldeído e após algum tempo obtém-se o alqueno como produto da reação.

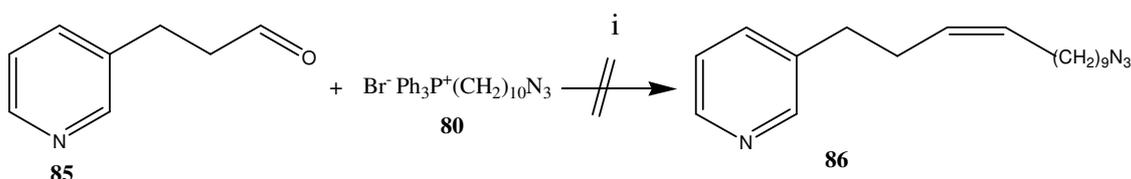
O trabalho de Rao, Reddy e Rao (1991) descreve a síntese de compostos análogos aos desejados pelo nosso grupo de pesquisa utilizando-se a reação de Wittig. Esses autores sugerem o uso do hexametildisilazida de potássio (KHMDS) como base para a formação do ílideo (Esquema XXI).



Esquema XXI - Reação de Wittig realizada por Rao, Reddy e Rao (1991).

Esses mesmos autores também realizaram reações de Wittig para a obtenção de outros ílideos análogos utilizando-se *n*-butil lítio como base. As principais

diferenças quando se utiliza essa base são: o tempo de reduzido de reação (40 minutos) e o emprego de uma temperatura mais elevada (-40 °C). Como a base KHMDS não se encontrava disponível em nosso laboratório optou-se por realizar uma adaptação da reação original e substituir-se o KHMDS por *n*-butil lítio que se encontrava disponível. Seguindo-se então as condições de reação para o uso do *n*-butil lítio foi realizada uma tentativa de obtenção do alqueno **86**, mas ao fim do procedimento verificou-se por CCDS que havia sido obtida uma mistura de diversos compostos. Tentativa de purificação por cromatografia em coluna de sílica levou à obtenção de diversas frações que foram analisadas por RMN de ¹H, nas quais se pôde constatar que o produto não havia sido formado pela ausência de sinais correspondentes à hidrogênios olefínicos. Mais algumas tentativas utilizando-se *n*-butil lítio foram realizadas, mas foram obtidos resultados igualmente desapontadores (Esquema XXII) (grande mistura de produtos observada por análise por RMN de ¹H do bruto da reação).



Reagentes e condições: i) *n*-BuLi, THF, -40 → 0 °C, 40 min.

Esquema XXII - Tentativa de obtenção do alqueno **86 utilizando-se *n*-BuLi.**

Essa rota de síntese foi abandonada quando se verificou em um trabalho de Harvey (1966) a existência de uma incompatibilidade entre azidas orgânicas **111** com os seguintes reagentes: íldeos de fósforo, reagentes de Grignard e carbânions **112**. Esse autor descreve que nesses três casos pode ocorrer um ataque nucleofílico na azida e é obtido imediatamente um intermediário triazo **113** que pode ser instável e se decompor em diversos outros produtos (Esquema XXIII). Isso poderia explicar, no nosso caso, a não formação do composto **86** e a observação de diversos compostos na placa cromatográfica no final da reação.



Esquema XXIII - Decomposição de azidas orgânicas.

A segunda razão para a interrupção da síntese da viscosamina (**66**) como inicialmente proposta foi a publicação, naquele momento, da primeira síntese para

esse alcalóide, realizada por Timm e Köck (2006). Em decorrência desses eventos optou-se por concentrar os esforços nas tentativas de síntese de análogos oxigenados inéditos da viscosamina.

3.2 - Estudos para a síntese de análogos oxigenados da viscosamina

Com a interrupção da síntese da viscosamina iniciou-se a nova proposta de síntese do análogo oxigenado da viscosamina **115** e do macrociclo dimérico **114** conforme o representado na Figura 10.

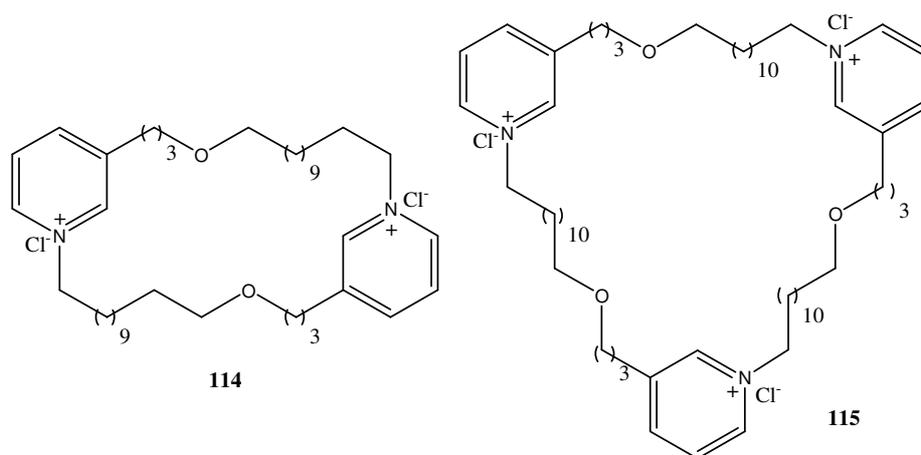
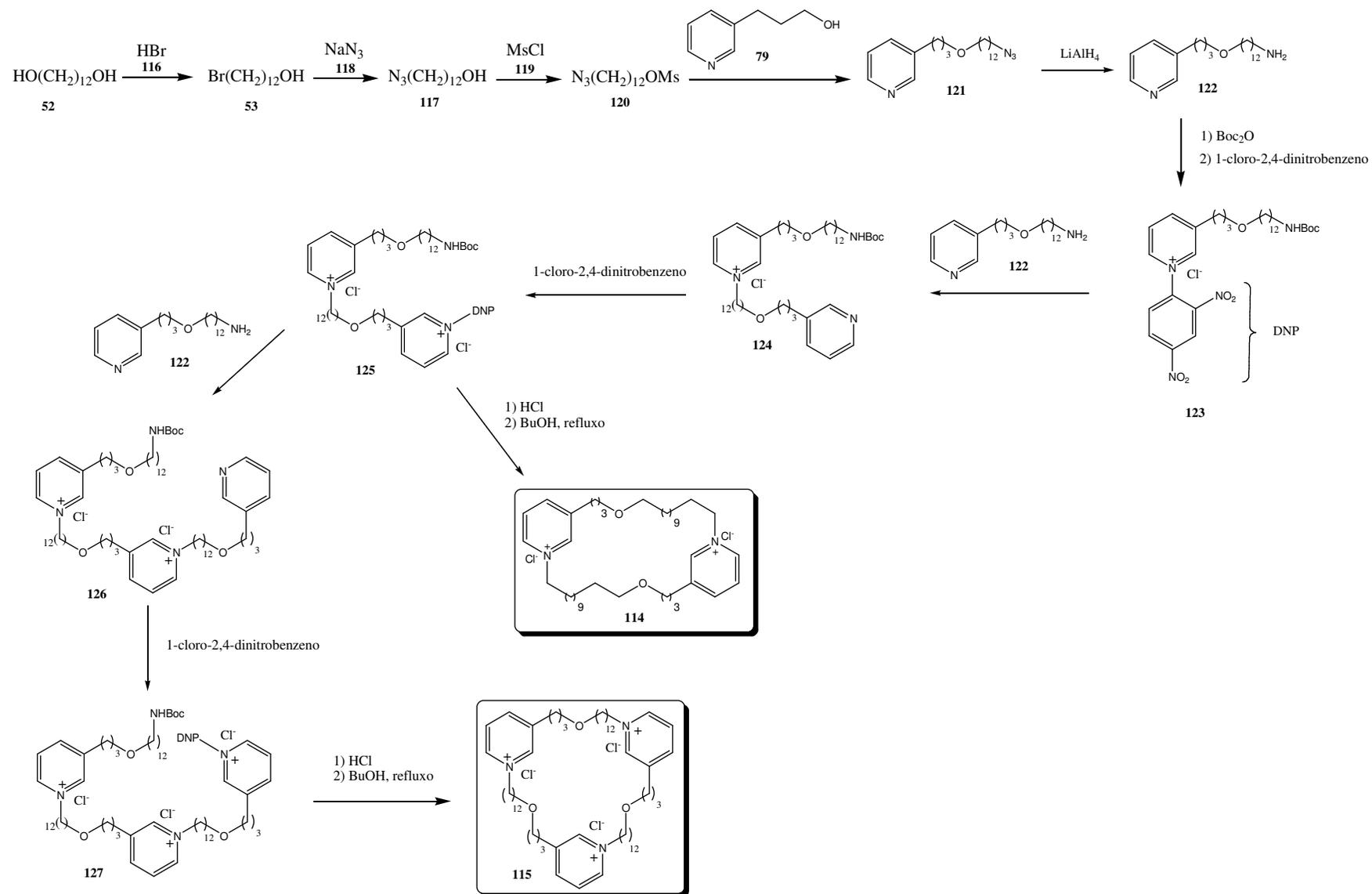


Figura 10 – Macrociclos do tipo 3-alkilpiridínicos.

Nessa nova proposta de síntese (Esquema XXIV) seria utilizado como material de partida o 1,12-dodecanodiol (**52**) comercialmente disponível. Numa primeira etapa, esse álcool seria então convertido no 12-bromododecan-1-ol (**53**) pelo tratamento com ácido bromídrico (**116**) e em seguida o átomo de bromo seria substituído por um grupo azido. O 12-azidododecan-1-ol (**117**) formado na etapa anterior seria, numa próxima etapa, mesilado e o produto **120** obtido na reação de mesilação seria empregado na eterificação do grupo hidroxila do 3-piridinopropanol (**79**). A seqüência consistiria na redução do grupo azido de **121** para formação da amina correspondente **122**, que seria protegida na forma de carbamato (N-Boc) e usada na síntese do sal de Zincke **123**. Em uma próxima etapa esse sal de Zincke deveria então reagir com a mesma amina **122** obtida anteriormente formando o sal de piridínio **124**. Este sal de piridínio **124** seria novamente tratado com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (**14**) para formação do sal de Zincke chave **125** para a reação de macrociclização. Finalmente, o composto **125** obtido da reação anterior teria seu grupo amino desprotegido e seria realizada uma reação de macrociclização envolvendo uma nova reação de Zincke para a obtenção do macrociclo dimérico **114**.

Na obtenção do trímero **115** deveriam-se realizar algumas etapas a mais para a introdução de mais um derivado piridínico na molécula, seguindo-se o mesmo raciocínio descrito anteriormente para a obtenção do dímero, conforme mostrado no Esquema XXIV (página 41).



Esquema XXIV - Proposta de síntese do análogo oxigenado da viscosamina 115 e do macrociclo dimérico 114.

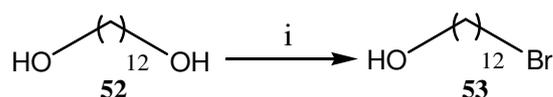
3.2.1 - Síntese do 12-bromododecan-1-ol (53)

A primeira etapa de síntese dos análogos oxigenados da viscosamina consistia na conversão do 1,12-dodecanodiol (**52**) em um haloálcool, o 12-bromododecan-1-ol (**53**).

O método escolhido para a realização dessa etapa foi o refluxo do álcool em questão com uma solução aquosa de ácido bromídrico 48%, utilizando-se tolueno como solvente. O balão de reação foi acoplado a um sistema extrator de água (aparelho de Dean-Stark) para que a água formada no meio fosse retirada e o equilíbrio da reação deslocado de modo a favorecer a formação do produto.

Esse método já havia sido empregado pelo grupo de Grube, Timm e Köck (2006) para a obtenção do mesmo composto e esses pesquisadores conseguiram obter um rendimento de 60% do produto desejado.

Aplicando-se esse mesmo procedimento, o 12-bromododecan-1-ol (**53**) foi obtido em nosso laboratório com 69% de rendimento (Esquema XXV). Acredita-se que o rendimento superior obtido em nosso grupo seja devido ao método de purificação escolhido. Enquanto o grupo de Grube, Timm e Köck (2006) isola o produto por destilação em um sistema Kugelrohr, nosso grupo optou por realizar a purificação do composto por cromatografia *flash* seguindo-se o procedimento descrito por Still, Kahn e Mitra (1978). A escolha desse método pode ter minimizado as perdas de produto da reação durante a sua purificação.



Reagentes e condições: i) HBr (48%), tolueno, refluxo, 16h, rendimento: 69%.

Esquema XXV - Síntese do 12-bromododecan-1-ol 53.

3.2.2 - Síntese do 12-azidododecan-1-ol (117)

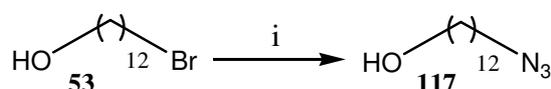
Após a obtenção satisfatória do composto **53**, a próxima etapa consistiria na introdução de um grupo azido na posição 12 do haloálcool **53**.

Durante as tentativas de síntese da viscosamina já haviam sido testadas duas reações com esse propósito. A primeira delas, na síntese do 1-azido-10-bromodecano (**128**), utilizava azida de sódio e acetona como solvente sob refluxo durante 12 horas e levava ao produto desejado com 60% de rendimento; o segundo método, empregado na síntese do brometo de (10-azidododecil)trifenilfosfônio (**80**), utilizava azida de sódio

em um sistema água/etanol sob refluxo durante 12 horas e levava ao produto com 76% de rendimento. Deve-se ressaltar que embora esses métodos forneçam rendimentos razoáveis, eles são relativamente demorados e necessitam de uma etapa de purificação por coluna cromatográfica do produto obtido.

Pesquisou-se, portanto, um método mais eficiente de se introduzir o grupo azido na molécula desejada. Um trabalho de Alvarez e Alvarez (1997) descreve a realização dessa reação de substituição com diversos haletos para a obtenção de várias azidas orgânicas, à temperatura ambiente, com alto grau de pureza e com rendimentos elevados, utilizando-se como reagente uma solução de azida de sódio (0,5 mol/L) em DMSO na proporção de 1,1 equivalente molar para cada equivalente do haleto.

A aplicação desse método ao 12-bromo-decan-1-ol (**53**), levou à obtenção da azida orgânica correspondente **117** com 98% de rendimento em apenas 2,5 horas de reação à temperatura ambiente (Esquema XXVI). Não foi necessária a realização de coluna cromatográfica para o isolamento do produto uma vez que ele foi obtido facilmente com alto grau de pureza no final da reação após uma extração DMSO/H₂O/éter etílico.



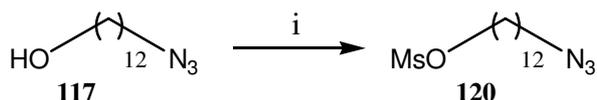
Reagentes e condições: i) NaN₃ (0,5 mol/L em DMSO), temp. ambiente, 2,5h, rendimento: 98%.

Esquema XXVI - Síntese do 12-azido-dodecan-1-ol.

3.2.3 - Síntese do metanosulfonato de 12-azidododecila (**120**)

De posse da azida orgânica **117** obtida na etapa anterior, o próximo passo seria a mesilação da hidroxila existente em sua estrutura. Para tanto se seguiu o mesmo procedimento descrito por Viana (2004) para a realização da mesilação do álcool cetílico (**91c**).

O composto **117** foi solubilizado em diclorometano e acrescido de cloreto de mesila e trietilamina. O sistema foi deixado sob agitação magnética durante 3 horas à temperatura ambiente e o produto **120** foi obtido como um óleo amarelo com rendimento quantitativo (Esquema XXVII, página 44).



Reagentes e condições: i) MsCl, Et₃N, diclorometano, 3h, rendimento: 100%.

Esquema XXVII - Síntese do metanosulfonato de 12-azidododecila.

3.2.4 - Síntese da 3-[3-(12-azidododecanoxi)propil]piridina (121)

De posse do composto mesilado **120** e do 3-piridinopropanol (**79**) comercial tentou-se acoplar, inicialmente, esses dois compostos por meio da reação clássica de eterificação de Williamson.

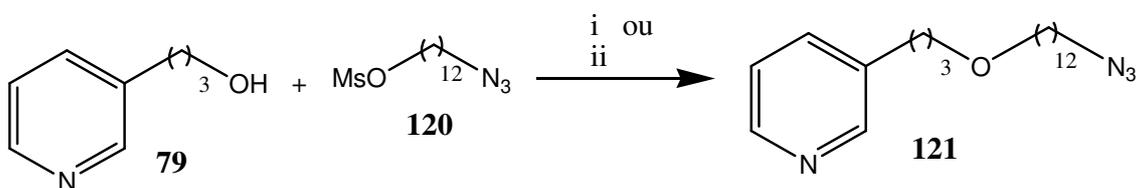
Utilizou-se como base o hidreto de sódio, em THF anidro, para a formação do alcóxido do derivado piridínico e em seguida adicionou-se o substrato eletrofílico **120** com a finalidade de obter-se o produto desejado **121** (Esquema XXVIII, página 45). O alcóxido e o substrato eletrofílico foram usados em quantidades equimolares. A reação não ocorreu conforme o esperado. No término da reação observou-se por CCD a formação de inúmeros produtos e após a realização da cromatografia em coluna conseguiu-se isolar uma pequena quantidade do produto desejado com rendimento de apenas 10%, conforme o Esquema XXVIII, o que inviabilizaria o prosseguimento da síntese tendo em vista que ainda deveriam ser realizadas diversas etapas até se chegar ao produto final.

Em uma nova tentativa de realizar a reação de eterificação aumentou-se a proporção molar do substrato eletrofílico para 2,5 equivalentes. Os resultados obtidos no final da reação foram igualmente desapontadores. Recuperou-se grande parte do derivado piridínico (**79**), observou-se a formação de uma quantidade mínima de produto **121** e novamente foram observados por placa cromatográfica diversos produtos de decomposição.

Os fracassos observados nas tentativas anteriores motivaram-nos a buscar um método alternativo para a realização dessa reação de modo que o produto desejado fosse obtido com maior rendimento.

Nesse novo contexto, o trabalho de Lisboa (2007) descreve a síntese de diversos éteres utilizando-se a catálise de transferência de fase. Nessa técnica os reagentes encontram-se em fases diferentes e por intermédio de um catalisador (no caso em questão, o brometo de tetrabutilamônio) ocorre a interação entre os dois reagentes. Normalmente, nesse tipo de reação observa-se a formação de poucos subprodutos e o isolamento do produto desejado é feito usualmente em uma das fases do sistema.

Seguindo-se então esse novo procedimento, substituiu-se o hidreto de sódio por uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50% p/v) para a formação do alcóxido, e o solvente orgânico THF anidro foi substituído por éter etílico. Utilizou-se como catalisador o brometo de tetrabutilamônio e a reação foi realizada à temperatura ambiente sob agitação vigorosa para promover o contato entre a fase aquosa e a fase orgânica. Conforme se pode observar no Esquema XXVIII o éter desejado **121** foi obtido empregando-se esse novo método com 63% de rendimento após 72 horas de reação. É importante ressaltar que neste novo método não se observou a formação de grande quantidade de subprodutos.



Reagentes e condições: i) NaH, THF, 48h, rendimento: 10%.

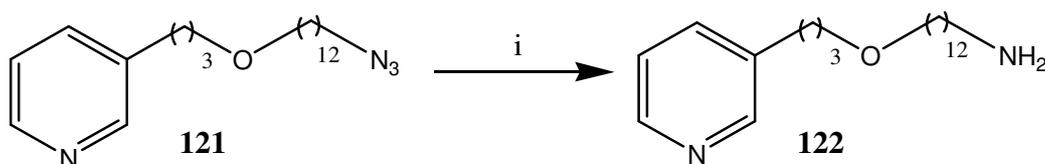
ii) NaOH, Bu₄N⁺Br⁻, água/éter etílico, 72h, rendimento: 63%.

Esquema XXVIII - Síntese da 3-[3-(12-azidododecanoxi)propil]piridina (121**).**

3.2.5 - Síntese da 3-[3-(12-aminododecanoxi)propil]piridina (**122**)

Com a obtenção do éter **121** na etapa anterior a próxima reação a ser realizada seria a redução do grupo azido a amino. Para tanto optou-se pelo método que já havia sido utilizado em nosso grupo de pesquisa por Hilário (2006), e que consiste na preparação de uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio em THF anidro na qual adiciona-se lentamente uma solução do composto que se deseja reduzir também solubilizado no mesmo solvente da reação.

Seguindo-se o procedimento descrito anteriormente conseguiu-se obter a amina **122** com 72% de rendimento após 5 horas de reação à temperatura ambiente, conforme mostrado no Esquema XXIX.



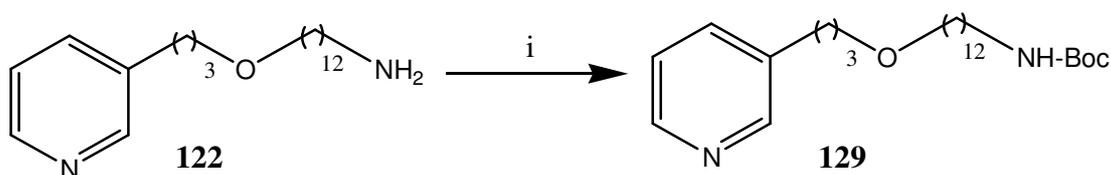
Reagentes e condições: i) LiAlH₄, THF, temp. ambiente, 5h, rendimento: 72%.

Esquema XXIX - Síntese do da 3-[3-(12-aminododecanoxi)propil]piridina (122**).**

É importante ressaltar que o composto **122**, intermediário de síntese dos análogos oxigenados da viscosamina (**66**), é um análogo de outro alcalóide marinho: a teonalidina C (**51**) (Esquema VIII, página 15).

3.2.6 - Síntese da 3-[3-(12-*N*-*t*-butóxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (**129**)

A proteção da amina **122** obtida anteriormente na forma de carbamato (N-Boc) foi feita seguindo-se o procedimento de Marazano e colaboradores (KAISER, A. *et al.*, 1998). A escolha deste grupo protetor foi baseada na facilidade com que se pode realizar a reação de proteção, tanto em meio aquoso como em meio anidro; na sua estabilidade diante um grande número de nucleófilos e bases e, pela facilidade com que se realiza a reação de desproteção em condições brandas. Isto é, em meio ácido, à temperatura ambiente com rendimentos elevados (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., 1991). A reação de proteção foi realizada facilmente por tratamento da amina **122** com dicarbonato de di-*t*-butila em diclorometano. Obteve-se assim o produto protegido **129** com rendimento de 75% (Esquema XXX).



Reagentes e condições: i) Boc₂O, diclorometano, temp. ambiente, 2,5h, rendimento: 75%.

Esquema XXX - Síntese da 3-(3-[12-*N*-*t*-butoxicarbonildodecanoxi]propil)piridina.

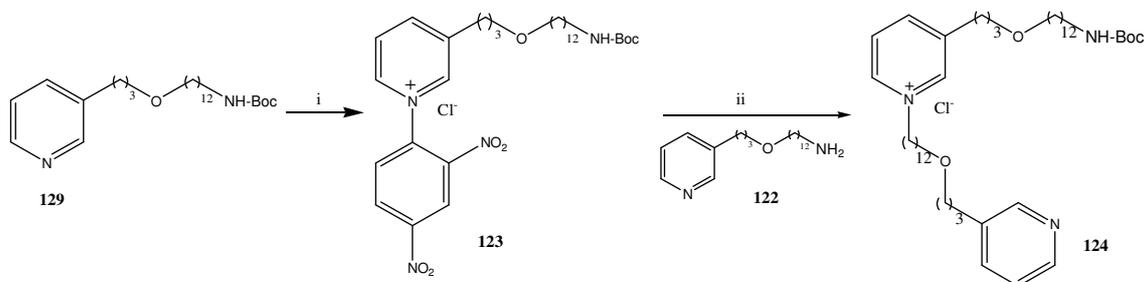
3.2.7 - Síntese do cloreto de 1-[12[3-piridinopropoxi]dodecil]-3-(3-[12-(*N*-*t*-butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil)piridínio (**124**)

Uma vez que foram realizadas todas as modificações necessárias na cadeia lateral do derivado piridínico **129**, iniciou-se a tentativa de conversão desse composto no seu respectivo sal de Zincke **123**. Seguindo-se novamente o procedimento descrito por Marazano e colaboradores (KAISER, A. *et al.*, 1998) para a síntese de sais de Zincke que possuem um grupo alquila de cadeia longa, o composto desejado **123** foi sintetizado pela reação entre o derivado piridínico **129** e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, em metanol, sob refluxo por 72 horas (Esquema XXXI, página 47). Após esse prazo não era mais perceptível a evolução da reação por CCD e realizou-se a sua elaboração. Deve-se ressaltar que o produto obtido era bastante polar e de difícil

separação em coluna de sílica. Tentou-se, portanto, realizar a sua purificação em uma coluna cromatográfica de alumina neutra. Logo no princípio do processo de eluição observou-se o surgimento de uma cor vermelha intensa (indício de abertura do anel piperídínico), o desaparecimento do produto nas frações retiradas da coluna e o aparecimento de diversos outros compostos que eram inexistentes antes do início do processo de purificação.

Diante desse novo problema, optou-se então em realizar somente uma filtração rápida em sílica do resíduo da reação para se obter o composto **123** em seu estado bruto (Esquema XXXI). Uma pequena alíquota do material obtido na filtração foi enviada para análise de RMN e embora tenha sido observada a presença de sinais característicos do sal de Zincke **123**, era evidente que o produto não estava puro, pois foi constatada a presença de vários outros sinais que não pertenciam à molécula.

Dessa forma, ficou estabelecido que os sais de Zincke obtidos desse ponto em diante da nova proposta de síntese de análogos oxigenados da viscosamina não seriam purificados exaustivamente. Realizar-se-ia somente uma rápida filtração da reação e tentar-se-ia caracterizar os sais de piridínio provenientes desses compostos. Com o resíduo obtido da filtração da reação anterior foi iniciada a síntese do sal de piridínio **124**. O resíduo da filtração contendo o sal de Zincke **123** foi solubilizado em 1-butanol a 100 °C e a essa solução adicionou-se a amina **122** que havia sido obtida nas etapas anteriores da presente síntese, conforme o Esquema XXXI



Reagentes e condições: i) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, refluxo, 72h (não isolado).

ii) 1-butanol, refluxo, 2,5h, rendimento: 36%.

Esquema XXXI - Síntese do sal de piridínio 124.

Terminada a sua adição, a temperatura do sistema foi elevada para 120 °C e o mesmo permaneceu sob refluxo. A evolução da reação foi acompanhada por CCD e realizou-se a sua interrupção após 2,5 horas. Observou-se que os valores de Rf do material de partida e do sal de piridínio obtido eram muito próximos, sendo o produto final ligeiramente mais apolar. Dessa forma, a purificação do sal de piridínio foi realizada seguindo-se o procedimento descrito por Gil (1995) para compostos

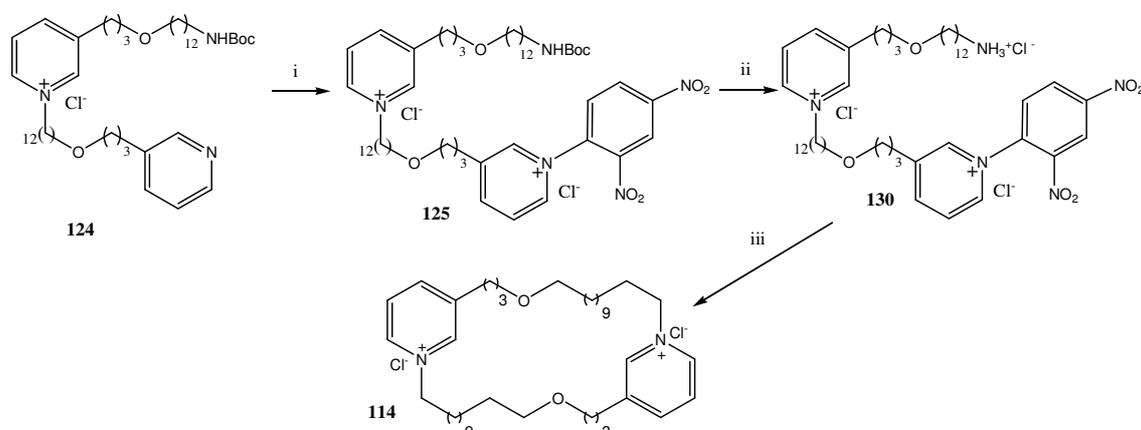
semelhantes obtidos em seu trabalho. Realizou-se uma coluna cromatográfica em alumina neutra, sem a aplicação de pressão e aumentando-se lentamente a polaridade do eluente, de 2 em 2%. Dessa maneira o composto **124** foi obtido com 36% de rendimento a partir de 2,0 g do composto **129**, em duas etapas.

3.2.8 - Síntese do macrociclo **114**

Após a obtenção do sal de piridínio **124**, a etapa seguinte consistia em sua conversão no correspondente sal de Zincke **125**. Essa reação foi então realizada, de modo semelhante ao descrito na seção anterior e o produto formado não foi isolado. No final da reação eliminou-se o solvente e o resíduo obtido foi filtrado em sílica (Esquema XXXII).

As duas últimas etapas para a obtenção do primeiro macrociclo **114** (Esquema XXIV - página 41) consistiam na desproteção do grupo amino de **125** e em seguida na realização da reação intramolecular de macrociclização. Estas duas últimas etapas foram realizadas seguindo-se os procedimentos de Marazano e colaboradores (KAISER, A. *et al.*, 1998).

Inicialmente, o resíduo obtido na síntese do sal de Zincke **125** foi solubilizado em diclorometano, a 0 °C, e em seguida borbulhou-se cloreto de hidrogênio nessa solução (Esquema XXXII). A reação foi monitorada por CCD e após 5 minutos observou-se o consumo do material de partida e o surgimento de um produto muito polar. A reação foi interrompida, o solvente destilado e o resíduo obtido foi utilizado sem nenhum tratamento prévio na última etapa. A não realização de uma elaboração justifica-se pela elevada polaridade do produto. Portanto, utilizou-se o produto bruto desta reação para a realização da etapa de macrociclização.



Reagentes e condições: i) 1-cloro-2,4-dinitrobenzo, MeOH, refluxo, 72h (não isolado).

ii) HCl, diclorometano, 0 °C → temp. ambiente, 5 min (não isolado).

iii) 1-butanol, Et₃N, refluxo, 1h, rendimento: 2%

Esquema XXXII - Síntese do macrociclo **114.**

A etapa de macrociclicização foi realizada gotejando-se, em um balão com 49 mL de 1-butanol sob refluxo, uma solução do cloridrato **130** (0,1 mmol/mL) em 1-butanol e trietilamina (0,47 mmol/mL) também em 1-butanol, simultaneamente, durante cerca de uma hora. Após a adição completa dos reagentes adicionou-se à reação uma quantidade adicional de trietilamina de 3,14 mmol.

A trietilamina foi empregada como a base para a abstração de um próton do cloridrato **130** gerando dessa forma uma amina primária *in situ*. Esperava-se nestas condições o favorecimento da reação intramolecular, devido à alta diluição do meio, e a formação do macrociclo **114** (Esquema XXXII, página 47).

Observou-se logo no princípio da reação o surgimento de uma cor vermelha tão logo as primeiras gotas de trietilamina foram adicionadas. Isso era um bom indício da formação dos sais de dianil na reação de Zincke que estava sendo realizada.

Terminada a adição completa dos dois reagentes, o sistema permaneceu sob refluxo durante mais 10 minutos e o solvente foi então destilado.

Realizou-se uma coluna cromatográfica em alumina neutra do resíduo da reação aumentando-se a polaridade do eluente (diclorometano/metanol) gradativamente de 0,5 em 0,5 %. O produto desejado de macrociclicização **114** foi isolado em pequena quantidade, cerca de 9 mg, em uma das frações, o que correspondente ao rendimento de 2% em uma síntese de 3 etapas a partir de 0,5 g do composto **124**. As frações de maior massa foram analisadas por RMN e verificou-se tratar de uma mistura de dímeros, trímeros e análogos superiores de cadeia aberta, como aqueles representados no Esquema XXIV (página 41).

Não houve tempo hábil para a otimização desta reação de macrociclicização, que só foi realizada uma única vez. Da mesma forma, devido à pequena quantidade do composto **114** disponível no laboratório nesta fase final de trabalho, não foi possível a realização das etapas adicionais para a síntese do trímero **115**. Entretanto, a obtenção do produto **114** mostra que o método é viável para a obtenção de produtos cíclicos análogos oxigenados da viscosamina. Esses estudos serão continuados no nosso grupo de pesquisa.

3.3 - Síntese dos sais de piridínio quirais

Conforme mencionado no princípio desta discussão, a segunda parte deste trabalho descreveria a síntese de sais de piridínio quirais utilizando-se a reação de Zincke. A síntese desses compostos foi dividida em dois grupos. No primeiro deles foi descrita a síntese de sais de piridínio inéditos contendo na posição 3 do núcleo piridínico uma cadeia longa (estes sais são potenciais agentes biológicos) utilizando-

se aquecimento convencional. E no segundo grupo empregou-se como fonte alternativa de energia a irradiação por microondas para a obtenção dos sais de piridínio. A motivação para a realização desses estudos foi a grande versatilidade de aplicações desses compostos, conforme o abordado na introdução deste trabalho e a necessidade permanente de se descobrir métodos mais eficientes, limpos e rápidos de síntese orgânica no que se refere ao uso das microondas.

3.3.1 - Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia longa

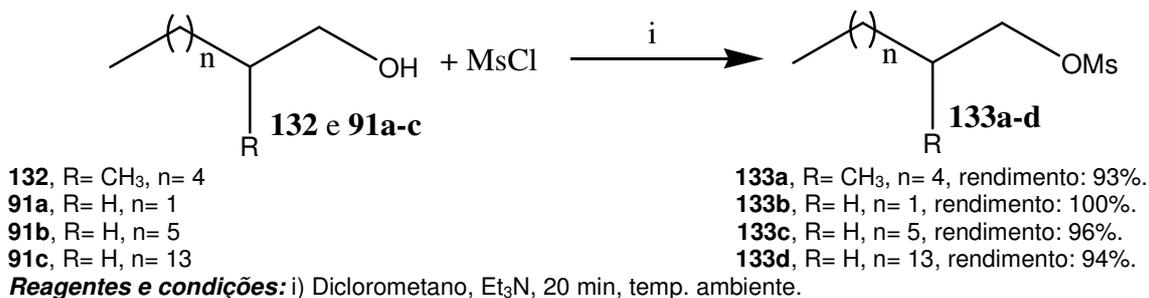
A obtenção de sais de piridínio de cadeia longa foi realizada neste trabalho em mais de uma etapa e, quando necessário, utilizou-se aquecimento convencional para a realização das reações. Como previsto na proposta de trabalho (Esquema XIV, página 28), as cadeias longas foram obtidas pela eterificação da hidroxila presente no grupo *n*-propila do 3-piridinopropanol (**79**) com diversos substratos eletrofílicos através da reação de eterificação de Willianson. Em seguida foram sintetizados os respectivos sais de Zincke e a partir deles foram obtidos os sais de piridínio quirais utilizando-se aminas primárias quirais comercialmente disponíveis no laboratório: o L-fenilglicinol (**96a**) e a (*S*)-(-)- α -metilbenzilamina (**96b**).

3.3.2 - Obtenção dos substratos eletrofílicos

Conforme o Esquema XIV da proposta de trabalho (página 29), para a obtenção dos sais de piridínio quirais de cadeia longa a primeira etapa da síntese consistiria na obtenção dos substratos eletrofílicos que em seguida seriam utilizados no alongamento da cadeia *n*-propila do 3-piridinopropanol (**79**).

Os substratos eletrofílicos empregados foram o 1-iodopentano (**131**) comercialmente disponível e os produtos de reações de mesilação de álcoois com diferentes comprimentos de cadeia carbônica comercialmente disponíveis em nosso laboratório. Os álcoois selecionados foram: o 2-metil-heptanol (**132**), o 1-butanol (**91a**), o 1-octanol (**91b**) e o 1-hexadecanol (**91c**).

Conforme se pode observar no Esquema XXXIII (página 51), todos os produtos **133a-d** foram obtidos satisfatoriamente com rendimentos elevados. As reações de mesilação foram limpas, rápidas, de fácil elaboração e purificação.

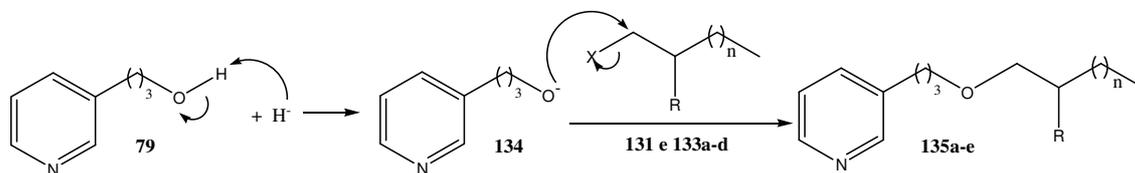


Esquema XXXIII - Síntese dos compostos mesilados.

3.3.3 - Obtenção dos éteres de 3-piridinopropanol

Após a obtenção dos substratos eletrofílicos deu-se início às tentativas de alongamento de cadeia do 3-piridinopropanol (**79**).

O método de síntese escolhido para o aumento do comprimento da cadeia carbônica foi a eterificação de Williamson. Nesse método emprega-se uma base forte, freqüentemente um hidreto, que é capaz de abstrair um próton de uma hidroxila de um álcool presente no meio gerando assim um alcóxido **134**. Esse alcóxido formado reage então com algum substrato eletrofílico que é adicionado à reação levando assim à formação do éter **135a-e** desejado, conforme representado no Esquema XXXIV.



131, R= H, n= 2, X= I
133a, R= CH₃, n= 4, X= OMs
133b-d, R= H, n= 1, n= 5 ou 13, X= OMs

Esquema XXXIV - Mecanismo geral de eterificação de Williamson.

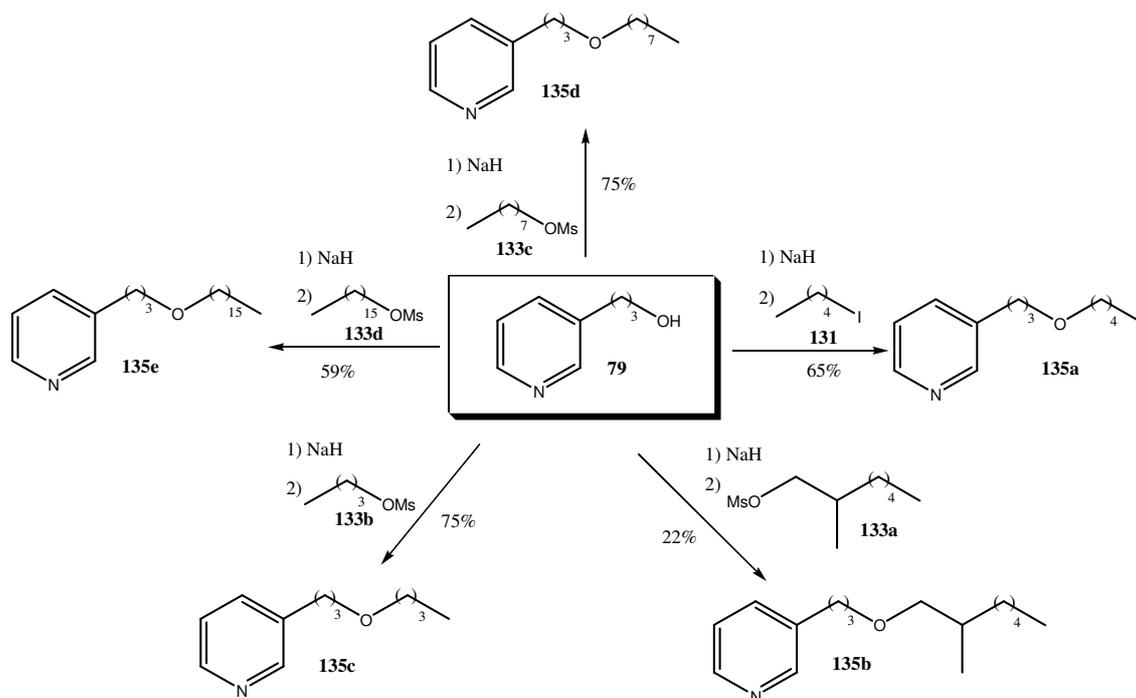
As primeiras tentativas de síntese dos éteres foram realizadas utilizando-se proporções equimolares de hidreto de sódio e 3-piridinopropanol (**79**), aguardando-se um intervalo de 10 minutos antes da adição do substrato eletrofílico para garantir a formação do alcóxido. Os rendimentos após 48 horas de reação foram desapontadores e não ultrapassaram 10% de rendimento.

Visando-se contornar o problema dos baixos rendimentos da reação, a primeira tentativa realizada foi iniciar um aumento gradativo da proporção molar de hidreto de sódio em relação ao 3-piridinopropanol (**79**). Estabeleceu-se, após vários testes, que o uso de 5 equivalentes molares de hidreto de sódio associado a um maior intervalo de

tempo para a formação do alcóxido seria suficiente para ocasionar um aumento substancial na quantidade de produto isolado, chegando-se até a um patamar de cerca de 40% de rendimento. Passou-se então a deixar que o álcool e o hidreto de sódio **136** reagissem durante 30 minutos antes de se realizar a adição do substrato eletrofílico.

Entretanto, embora tenha sido obtida uma melhora sensível no rendimento da eterificação, ainda era possível visualizar através de CCD que no final da reação havia a presença de grandes quantidades de 3-piridinopropanol não consumida e a ausência completa do substrato eletrofílico.

A segunda modificação introduzida na reação vislumbrando melhorar ainda mais os rendimentos foi aumentar a proporção molar do substrato eletrofílico utilizado de 1 para 3 equivalentes molares. Com essa última modificação foi possível obter os éteres **135a-e** com rendimentos que variaram de 22 a 75% conforme representado no Esquema XXXV.



Reagentes e condições: THF, 48 h, temp. ambiente.

Esquema XXXV - Síntese dos éteres derivados do 3-piridinopropanol (79**).**

Nas tentativas de síntese do éter **135b**, proveniente da reação entre o 3-piridinopropanol (**79**) e o metanosulfonato de 2-metil-heptila (**133a**) (Esquema XXXV) não foram obtidos bons rendimentos. Inicialmente a reação foi realizada à temperatura ambiente respeitando-se todas as modificações que foram descritas anteriormente e que funcionaram bem para a obtenção dos quatro primeiros éteres descritos acima.

Acompanhando-se a reação, através de CCD, observava-se sempre a presença de grande quantidade do derivado piridínico e o desaparecimento do substrato eletrofílico ao longo da reação. Pensou-se então que por se tratar de um substrato eletrofílico com uma ramificação próxima ao do centro de ataque do nucleófilo poderia estar ocorrendo uma competição entre as reações de substituição nucleofílica e a reação de eliminação. Sabe-se que as reações de eliminação são menos favorecidas a baixas temperaturas e num esforço de obtenção do produto desejado planejou-se então reduzir a temperatura da reação numa tentativa de favorecer a reação de substituição. Portanto, o substrato eletrofílico foi adicionado ao alcóxido a baixa temperatura, utilizando-se para isso um banho de gelo. Ao final da reação conseguiu-se isolar o éter **135b** com 22% de rendimento. A reação foi repetida mais algumas vezes variando-se a quantidade de reagente empregada bem como o tempo de permanência da reação a baixa temperatura e os rendimentos obtidos foram da mesma ordem de grandeza da tentativa anterior. Como a quantidade de produto isolada foi pequena e a rota de síntese ainda envolveria mais etapas subseqüentes, optou-se por não se utilizar o éter **135b** uma vez que os demais éteres foram obtidos com rendimentos superiores.

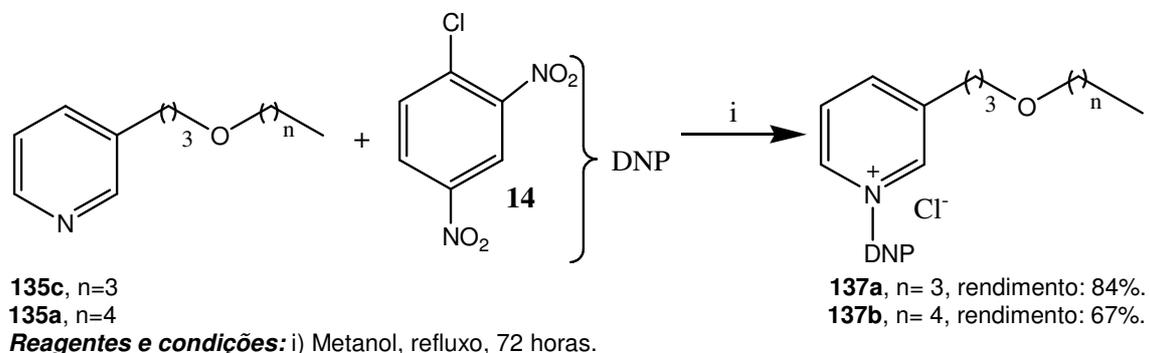
3.3.4 - Síntese dos sais de Zincke de cadeia longa

Os sais de Zincke de cadeia longa foram sintetizados seguindo-se o procedimento descrito por Marazano e colaboradores (KAISER, A. *et al.*, 1998). Esse procedimento consistiu em se refluxar os derivados piridínicos obtidos na etapa anterior com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno em metanol durante 72 horas. Ainda segundo a técnica descrita por esse mesmo grupo, ao término da reação o metanol deveria ser eliminado, o resíduo obtido solubilizado em água, extraído com éter etílico e em seguida com acetato de etila. A destilação da fase aquosa deveria fornecer o produto puro.

O procedimento descrito anteriormente mostrou-se satisfatório para a síntese dos sais de Zincke **137a-d** e para o isolamento dos sais de Zincke **137a** e **137b** que possuem a cadeia ligada à posição 3 do derivado piridínico mais curta, isto é, com até 5 átomos de carbono. Quando se tentou aplicar essa mesma técnica de elaboração para os compostos com cadeias mais longas de C-8 e C-16 ligados ao átomo de oxigênio obtinha-se a formação de uma emulsão. Esse problema foi contornado alterando-se o procedimento descrito na literatura. Para esses últimos dois compostos descritos anteriormente bastaria eliminar o metanol da reação e em seguida realizar uma filtração rápida em sílica do resíduo obtido para a obtenção do produto bruto. Não se preocupou nesse ponto do trabalho em purificar esses últimos dois compostos uma

vez que eles ainda seriam utilizados para a obtenção de sais de piridínio. Optou-se, portanto, em se isolar somente os seus respectivos produtos finais.

No Esquema XXXVI encontram-se os rendimentos obtidos para os compostos sintetizados nessa etapa.



Esquema XXXVI - Síntese dos sais de Zincke de cadeia longa.

3.3.5 - Síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia lateral longa

Após a obtenção, na etapa anterior, dos sais de Zincke, a etapa subsequente consistiria na síntese dos sais de piridínio quirais de cadeia longa a partir desses compostos.

Inicialmente, seguiu-se o procedimento descrito por Marazano e colaboradores (GENISSON, Y. *et al.*, 1992) na tentativa de obtenção dos sais de piridínio desejados. O procedimento original descrito pelo referido grupo consiste em se refluxar o sal de Zincke com uma amina primária em quantidades equimolares durante 15 horas em 1-butanol e em seguida eliminar o solvente da reação e realizar uma extração do resíduo obtido com água/acetato de etila para se obter o produto.

Logo nas primeiras tentativas de síntese seguindo-se o procedimento descrito acima ficou evidenciado através de CCD que somente 15 horas de reação não seriam suficientes para consumir todo o material de partida. Permitiu-se então que o sistema continuasse sob refluxo e verificou-se que após 72 horas de reação não havia mais evolução perceptível da mesma.

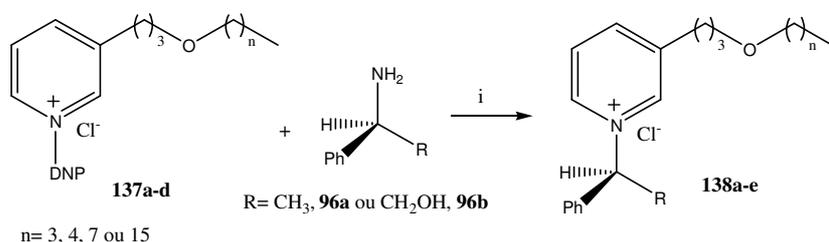
A elaboração da reação foi também modificada. Imediatamente na primeira tentativa de se realizar uma extração em água/acetato de etila do produto verificou-se a formação de uma emulsão de difícil separação. Como um problema semelhante já havia sido constatado na etapa de elaboração dos sais de Zincke **137c** e **137d**, optou-se então por destilar sob pressão reduzida o solvente da reação e cromatografar em coluna de sílica o resíduo obtido isolando assim os compostos desejados.

Embora tenham sido introduzidas essas duas alterações ao método de síntese original, os rendimentos obtidos não foram altos. Atribui-se a isso dois motivos, o

primeiro deles deve-se à reação incompleta que ocorreu em todos os casos, com recuperação no final da reação de parte do sal de Zincke e da amina primária quiral utilizados. O segundo motivo foi a dificuldade em se separar o produto dos materiais de partida durante a realização da cromatografia de coluna. Tanto os produtos como os materiais de partida possuem valores de R_f muito próximos e mesmo realizando-se as colunas cromatográficas lentamente, com uma quantidade adicional de sílica e sem aplicação de pressão a etapa de purificação foi de difícil realização.

Dessa maneira foram sintetizados os sais de piridínio **138a-e** de cadeia longa com rendimentos variando de 23 a 74% conforme representado na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 - Síntese dos sais de piridínio de cadeia longa



Reagentes e condições: i) 1-BuOH, refluxo, 72 horas.

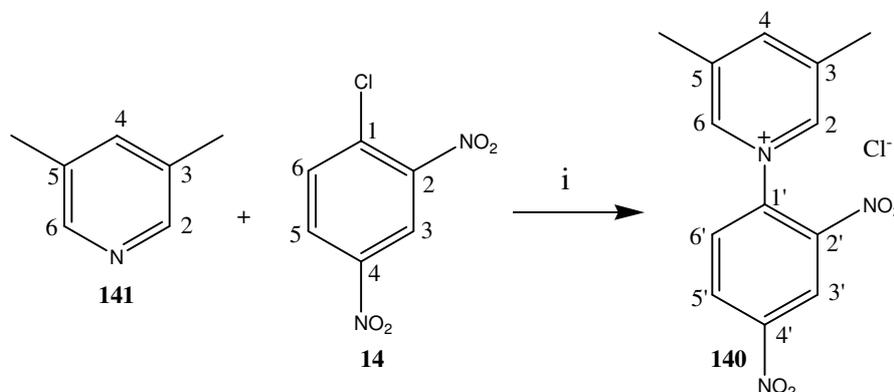
Produto	Rendimento (%)
<p style="text-align: center;">138a</p>	74
<p style="text-align: center;">138b</p>	31
<p style="text-align: center;">138c</p>	33
<p style="text-align: center;">138d</p>	23
<p style="text-align: center;">138e</p>	43

3.4 - Síntese de sais de piridínio em microondas

3.4.1 - Preparação de sais de Zincke em microondas sem o uso de solventes

Conforme o Esquema XV (página 30) da proposta de trabalho, a primeira etapa da síntese dos sais de piridínio quirais consiste na obtenção de um sal altamente eletrofílico denominado sal de Zincke.

Como o derivado piridínico escolhido, a 3,5-lutidina **141**, era uma substância líquida não foi necessário o uso de solvente. Simplesmente misturou-se o derivado piridínico com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (**14**) (sólido de baixo ponto de fusão) em um frasco aberto. Em seguida a mistura reagente foi então irradiada por 10 minutos com microondas e obteve-se o sal de Zincke **140** desejado com rendimento de 97%, conforme o Esquema XXXVII.



Reagentes e condições: i) Microondas, potência de 300W, 10min, rendimento: 97%.

Esquema XXXVII - Síntese do sal de Zincke **140** utilizando-se microondas.

O método comumente descrito para a obtenção desse tipo de composto descrito por Genisson e colaboradores (1992) utiliza acetona como solvente, sob refluxo por cerca de 15 horas. Entretanto, aproveitando-se o conhecimento acumulado por Santos (2005) realizou-se a síntese do sal de Zincke **140** (Esquema XXXVII) sob irradiação com microondas, sem emprego de solvente o que representa uma grande vantagem em relação ao método tradicional por tratar-se de um processo de química limpa.

Além do sal de Zincke **140** sintetizado, mais outros três sais de Zincke **29**, **8** e **142** (Figura 11) foram utilizados no estudo da síntese dos sais de piridínio quirais empregando-se microondas. Amostras desses três sais de Zincke foram cedidas por Santos (2005), cuja obtenção e caracterização estão descritas detalhadamente em seu trabalho, e foram sintetizadas pelo mesmo processo descrito anteriormente.

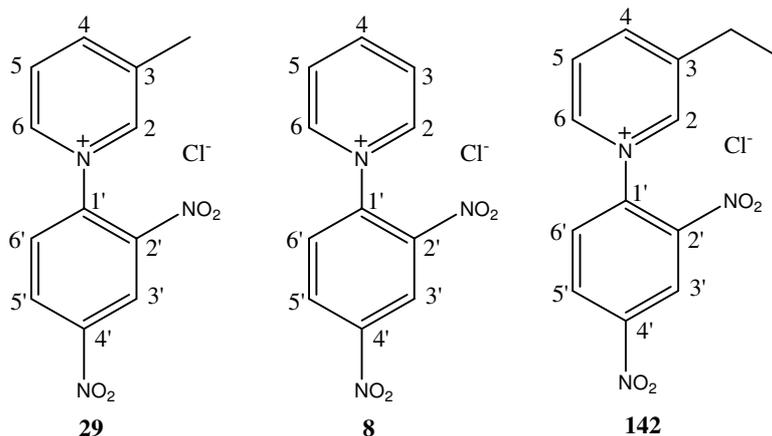


Figura 11 - Sais de Zincke sintetizados por Santos (2005).

3.4.2 - Síntese dos sais de piridínio quirais utilizando-se microondas

Para o estudo da síntese dos sais de piridínio quirais utilizando-se as microondas (Tabela 4, página 60) foram utilizados os sais de Zincke **140**, **29**, **8** e **142**, as aminas primárias quirais *S*-(-)- α -metilbenzilamina (**96b**), *R*-(+)- α -metilbenzilamina (**143**), L-fenilglicinol (**96a**) disponíveis comercialmente e o L-fenilalaninol (**144**) disponível no laboratório que havia sido obtido no trabalho de Viana (2004) a partir da redução da L-fenilalanina com hidreto de lítio e alumínio.

O estudo da síntese desses compostos em microondas foi dividido em duas partes. Na primeira delas realizou-se a síntese dos sais de piridínio sob irradiação de microondas utilizando-se 1-butanol como solvente. Na segunda parte do estudo avaliou-se a viabilidade de realizar-se a reação de Zincke em meio aquoso.

As reações foram conduzidas em um forno de microondas doméstico adaptado. Esse forno de microondas foi perfurado no topo para acomodar um condensador de refluxo e o seu prato giratório foi desligado (Figura 12).



Figura 12 - Adaptações realizadas no forno de microondas doméstico.

3.4.3 - Síntese dos sais de piridínio em 1-butanol

Conforme havia sido mencionado anteriormente, na primeira parte do estudo utilizou-se 1-butanol como solvente da reação por ser um álcool de alta constante dielétrica e elevado ponto de ebulição.

O sal de Zincke escolhido foi então misturado à amina primária quirál e irradiado por microondas numa potência de cerca de 300W. O frasco da reação permaneceu durante todo o decorrer do processo acoplado ao sistema de refluxo adaptado. O aquecimento foi realizado em intervalos regulares de um em um minuto, até o tempo total de 10 minutos. O produto é obtido no final da reação realizando-se uma partição entre acetato de etila/água, sendo o produto isolado na fase aquosa após a sua eliminação sob pressão reduzida.

Na Tabela 4 (página 60) podem ser comparados os rendimentos obtidos pelo método de aquecimento convencional (Método A) (GIL, L., 1995 e SANTOS, D. C., 2002) e pelo método de aquecimento por microondas (Método B) bem como a localização da caracterização estrutural de cada um dos compostos.

Comparando-se os rendimentos obtidos pelos dois métodos percebe-se que para todos os compostos obtidos pelo aquecimento com microondas (Método B) os rendimentos das reações foram semelhantes, exceto para o sal de piridínio **149** que apresentou uma redução de rendimento quando se utilizou o aquecimento por microondas. Também se constatou uma redução drástica no tempo de reação: de 15 horas no método convencional para somente 10 minutos no aquecimento por microondas (VIANA, G. H. R. *et al.* 2005).

3.4.4 - Síntese dos sais de piridínio em água

Após a síntese dos sais de piridínio quirais em 1-butanol utilizando-se os métodos A e B passou-se a considerar a possibilidade de realizar a síntese desses compostos sob irradiação de microondas substituindo-se o solvente orgânico 1-butanol por água (Método C). A utilização do meio aquoso para a realização de reações orgânicas é desejável por se tratar de um procedimento de química verde, considerado ecologicamente correto, sustentável e que dentre outras vantagens leva a uma menor geração de rejeitos. Além do mais, muitas vezes, as reações realizadas em meio aquoso são em sua grande maioria mais limpas e seguras de serem realizadas.

O procedimento adotado foi semelhante ao descrito para a síntese dos sais de piridínio utilizando-se 1-butanol. Os reagentes foram irradiados com microondas a

cerca de 300 W durante 10 minutos (em intervalos de um em um minuto) seguido de lavagens da fase aquosa com acetato de etila (VIANA, G. H. R. *et al.* 2008).

Na Tabela 4 podem ser comparados os rendimentos dos sais de piridínio sintetizados empregando-se os três diferentes métodos (A, B e C).

Comparando-se os rendimentos obtidos para a reação em meio aquoso com aqueles obtidos quando se realizou a reação pelo método A ou com o método B, observa-se uma redução do rendimento em todas as situações e para o composto **148** foram obtidos apenas traços.

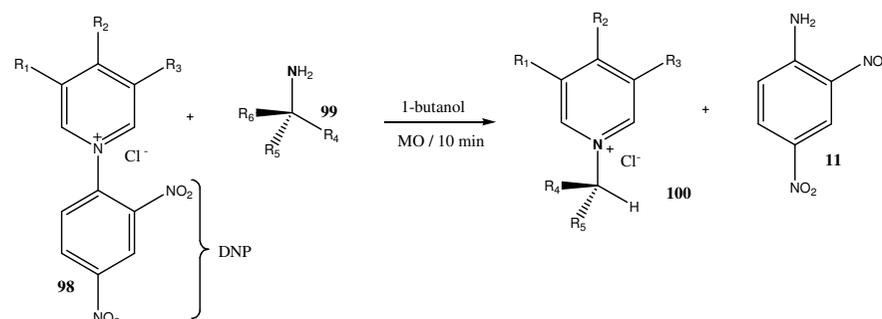
Ainda em relação ao sal de piridínio **148** foram realizadas inúmeras outras tentativas de sua obtenção em maior quantidade variando-se as condições experimentais. Foram realizadas alterações tanto na potência de irradiação quanto no tempo da reação. Embora se tenha realizado a combinação do emprego de diversos valores de potência (inferiores ou superiores a 300 W) com a interrupção da reação em intervalos diferentes de 3, 5 ou 8 minutos, todas essas tentativas não possibilitaram o isolamento do composto **148** em quantidades apreciáveis. Parece haver alguma influência do solvente aquoso na formação do produto desejado.

Entretanto, deve-se ressaltar que embora os rendimentos tenham sido reduzidos, as reações realizadas em água foram mais limpas e fáceis de serem purificadas do que aquelas em que foram utilizados os métodos A ou B. Quando as reações eram realizadas em meio aquoso observava-se sempre uma menor formação de subprodutos e, portanto, o processo de purificação era realizado mais facilmente do que quando se utilizou os métodos A ou B, cujos rendimentos eram sempre significativamente superiores.

Diante dos resultados expostos, pode-se inferir a respeito da reação de Zincke que a escolha do método de aquecimento bem como do solvente da reação exercem um claro efeito sobre o rendimento do produto formado e ainda são determinantes para a formação ou não de um determinado composto. Esses novos dados permitiram agregar maior conhecimento sobre os fatores que influenciam uma reação antiga e já considerada bastante estudada.

Tabela 4 - Rendimento e caracterização dos sais de piridínio obtidos

(continua)



Reação	Sal de Zincke	Amina	Sal de piridínio obtido	Método A (%)	Método B (%)	Método C (%)	Caracterização
1				85	98	63	Espectro de RMN de ^1H (Figura 27, p. 90).
2				80 *	98	41	Espectro de RMN de ^1H (Figura 25, p. 88). Espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26, p. 89)

* Utilizando-se diclorometano como solvente.

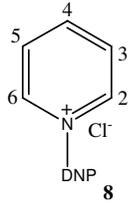
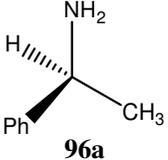
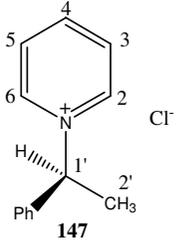
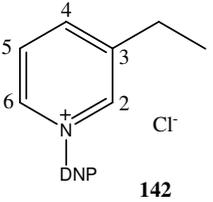
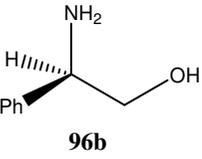
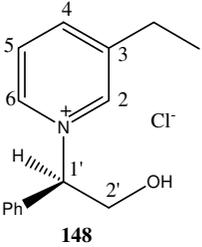
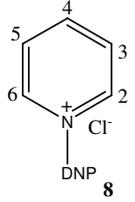
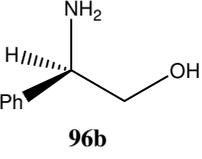
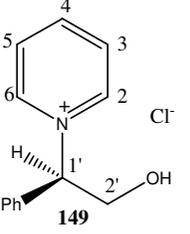
Método A: 1-butanol / aquecimento convencional (GIL, L., 1995 e SANTOS, D. C., 2002)

Método B: 1-butanol / irradiação de microondas

Método C: Água / irradiação de microondas

Tabela 4 - Rendimento e caracterização dos sais de piridínio obtidos

(continua)

Reação	Sal de Zincke	Amina	Sal de piridínio obtido	Método A (%)	Método B (%)	Método C (%)	Caracterização
3				92	93	69	Espectro de RMN de ^1H (Figura 28, p. 91).
4				83	86	traços	Espectro de RMN de ^1H (Figura 29, p. 91).
5				79	67	52	Espectro de RMN de ^1H (Figura 30, p. 92).

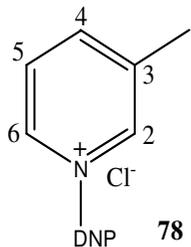
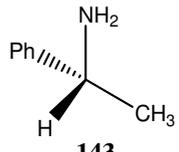
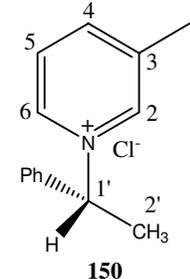
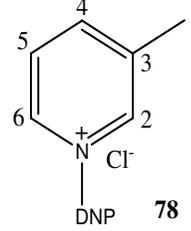
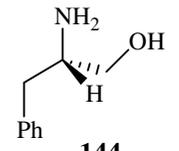
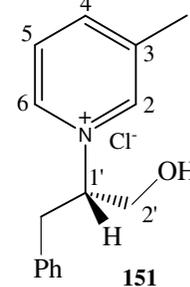
Método A: 1-butanol / aquecimento convencional (GIL, L., 1995 e SANTOS, D. C., 2002)

Método B: 1-butanol / irradiação de microondas

Método C: Água / irradiação de microondas

Tabela 4 - Rendimento e caracterização dos sais de piridínio obtidos

(conclusão)

Reação	Sal de Zincke	Amina	Sal de piridínio obtido	Método A (%)	Método B (%)	Método C (%)	Caracterização
6	 <p>78</p>	 <p>143</p>	 <p>150</p>	100	100	85	Espectro de RMN de ^1H (Figura 27, p. 90).
7	 <p>78</p>	 <p>144</p>	 <p>151</p>	68	72	56	Espectro de RMN de ^1H (Figura 91, p. 32).

Método A: 1-butanol / aquecimento convencional (GIL, L., 1995 e SANTOS, D. C., 2002)

Método B: 1-butanol / irradiação de microondas

Método C: Água / irradiação de microondas

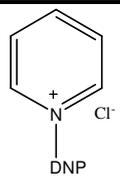
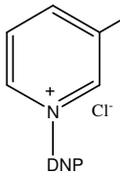
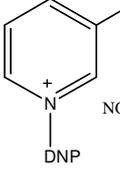
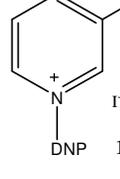
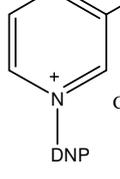
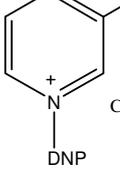
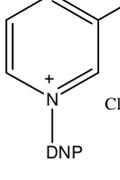
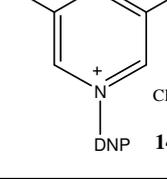
3.5 - Atividade antibacteriana dos sais de Zincke

Apesar dos sais de Zincke serem compostos já conhecidos há bastante tempo e muito utilizados em síntese orgânica eles nunca tiveram, ao nosso conhecimento, suas propriedades antibacterianas avaliadas. O trabalho de Viana (2004) descreveu, de maneira qualitativa, através de testes de difusão em disco que um composto do tipo sal de Zincke apresentava atividade antibacteriana significativa contra bactérias *gram*-positivas. Baseado neste resultado, Santos (2005) sintetizou diversos sais de Zincke que também apresentaram diferentes graus de atividade antimicrobiana contra bactérias *gram*-positivas nos testes de difusão em disco.

Nesse trabalho optou-se então por realizar um estudo mais aprofundado e mensurar a atividade desses compostos através da realização de um teste de concentração inibitória mínima (CIM) contra duas espécies de bactérias patogênicas *gram*-positivas: *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Esses microrganismos são do tipo *American Type Culture Collection* (ATCC), possuem seus fatores de sensibilidade e resistência bem conhecidos e por isso são utilizados para a pesquisa. Esse teste foi realizado em colaboração e sob a supervisão da professora Dra. Jaqueline Takahashi. A avaliação destes sais de Zincke foi efetuada para que obtivéssemos dados mais completos de atividade antimicrobiana para que os mesmos pudessem ser publicados.

Os testes de diluição empregam antibióticos (ou compostos para os quais se deseja avaliar a atividade antimicrobiana) em concentrações com diluições seriadas em meio ágar sólido ou caldo contendo uma cultura do microrganismo que está sendo testado. A menor concentração do agente capaz de impedir um crescimento visível depois de 18 a 24 horas de incubação é conhecida como concentração inibitória mínima (CIM) (LUCAS, E. M. F. 2007). Os valores de CIM encontrados para os sais de Zincke testados estão expressos na Tabela 5.

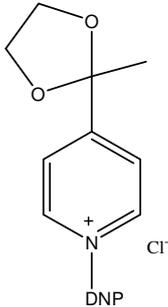
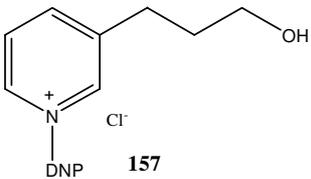
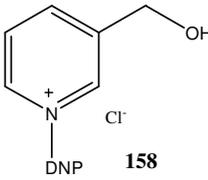
Tabela 5 - Valores de CIM para diferentes sais de Zincke (continua)

Teste	Composto	CIM (mmol.L ⁻¹)	
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>
1	 8	0,888	1,770
2	 28	0,845	1,690
3*	 152	1,550	0,776
4*	 153	0,646	0,646
5*	 154	0,951	0,476
6*	 155	-	1,570
7	 142	-	0,807
8	 140	-	1,610

* Compostos obtidos por Santos (2005)

(-) ausência de atividade

Tabela 5 - Valores de CIM para diferentes sais de Zincke (conclusão)

Teste	Composto	CIM (mmol.L ⁻¹)	
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>
9*		-	-
10*		-	-
11*		1,810	1,810
12	Cloranfenicol	0,104	0,013

* Compostos obtidos por Santos (2005)

(-) ausência de atividade

O sal de Zincke **8**, teste 1 da Tabela 5, apresentou atividade antibacteriana contra a espécie de bactéria *S. aureus* em concentração mais elevada do que o antibiótico comercialmente disponível, o cloranfenicol, que foi utilizado como padrão no teste realizado. Em seguida verificou-se o efeito da presença de substituintes no núcleo piridínico e o efeito da troca de contra-íon dos sais sobre a atividade antibacteriana desses compostos. A introdução de um grupo metila na posição 3 do anel piridínico (composto **28**, teste 2) provocou uma redução modesta no valor de CIM quando comparado ao sal de Zincke **8** (teste 1). No entanto, quando se realizou a troca de contra-íon foram verificadas alterações mais significativas nos valores de inibição de crescimento bacteriano. Para uma série de sais com diferentes contra-íons, compostos **28**, **152**, **153**, **154**, **155** (testes 2, 3, 4, 5 e 6 respectivamente) verificou-se a seguinte ordem crescente nos valores de CIM: $I^- < Cl^- < C_{12}H_{25}OSO_3^- < NO_3^-$. O sal de Zincke cujo contra-íon foi trocado por acetato (teste 6) mostrou-se desprovido de atividade contra *S. aureus*. Para os demais sais de Zincke **142**, **140**, **156** e **157** (testes 7, 8, 9 e 10 da Tabela 5) ficou constatada a ausência de atividade contra *S. aureus*

nas condições empregadas nesse teste. Para esses compostos, a presença de cadeias metilênicas maiores ligadas à posição 3 do núcleo piridínico (composto **142** e **156**), a presença de mais de um substituinte no anel piridínico (composto **140**) e a substituição da posição 4 do núcleo piridínico (composto **97**) não levaram à obtenção de atividade antibacteriana.

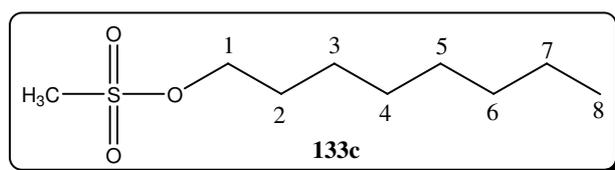
No teste contra a espécie de bactéria *S. pyogenes* verificou-se, inicialmente, de maneira análoga ao teste contra *S. aureus*, que a presença de um substituinte na posição 3 do núcleo piridínico (composto **28**, teste 2 da Tabela 5) em relação ao composto não substituído **8** reduziu de maneira discreta o valor de CIM. A presença de mais de um substituinte no núcleo piridínico (um grupo metila nas posições 3 e 5) no composto **140** (teste 8) também alterou muito pouco o valor de CIM em relação aos compostos que possuem somente um grupo metila. Para o composto **142** (teste 7) aumentou-se o comprimento da cadeia carbônica do substituinte da posição 3 do núcleo piridínico da ordem de um átomo de carbono em relação ao composto **28** (teste 2) e o valor de CIM foi reduzido à metade. Para uma série de sais contendo diferentes contra-íons (testes 2, 3, 4, 5 e 6 da Tabela 5) verificou-se a seguinte ordem crescente para os valores de CIM: $C_{12}H_{25}OSO_3^- < I^- < NO_3^- < CH_3COO^- < Cl^-$. Finalmente, os compostos **156** e **157** (testes 9 e 10, respectivamente) mostraram-se desprovidos de atividade. A presença de um substituinte na posição 4 do anel piridínico e a presença de uma cadeia carbônica longa funcionalizada na extremidade com uma hidroxila não foram eficientes para promover atividade antibacteriana.

Nesse teste verificou-se que a presença de diferentes contra-íons e de diferentes substituintes no núcleo piridínico do sal de Zincke são capazes de influenciar de maneira significativa a atividade antibacteriana desses compostos. Embora nenhuma das modificações realizadas tenha sido capaz de produzir valores de CIM tão baixo quanto aos observados para o cloranfenicol para as bactérias testadas, verificou-se que os sais de Zincke (que tiveram suas propriedades biológicas negligenciadas durante muito tempo) ainda possuem potencial a ser explorado que necessita da realização de maiores estudos.

4 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

IMPORTANTE: Em alguns casos, a numeração adotada para os átomos nas estruturas não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter os seus dados de RMN comparados, quando necessário.

4.1 – Metanosulfonato de *n*-octila (133c)



O composto **133c** já havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de Iraj, Memarian e Bahrami (2005), e seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão disponíveis na literatura. Portanto, uma discussão espectral detalhada para o mesmo não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dessa substância obtida no nosso trabalho estão apresentados nas Figuras 13 e 14, com as devidas atribuições dos sinais, pois os mesmos foram muito úteis na interpretação dos espectros obtidos dos derivados correspondentes.

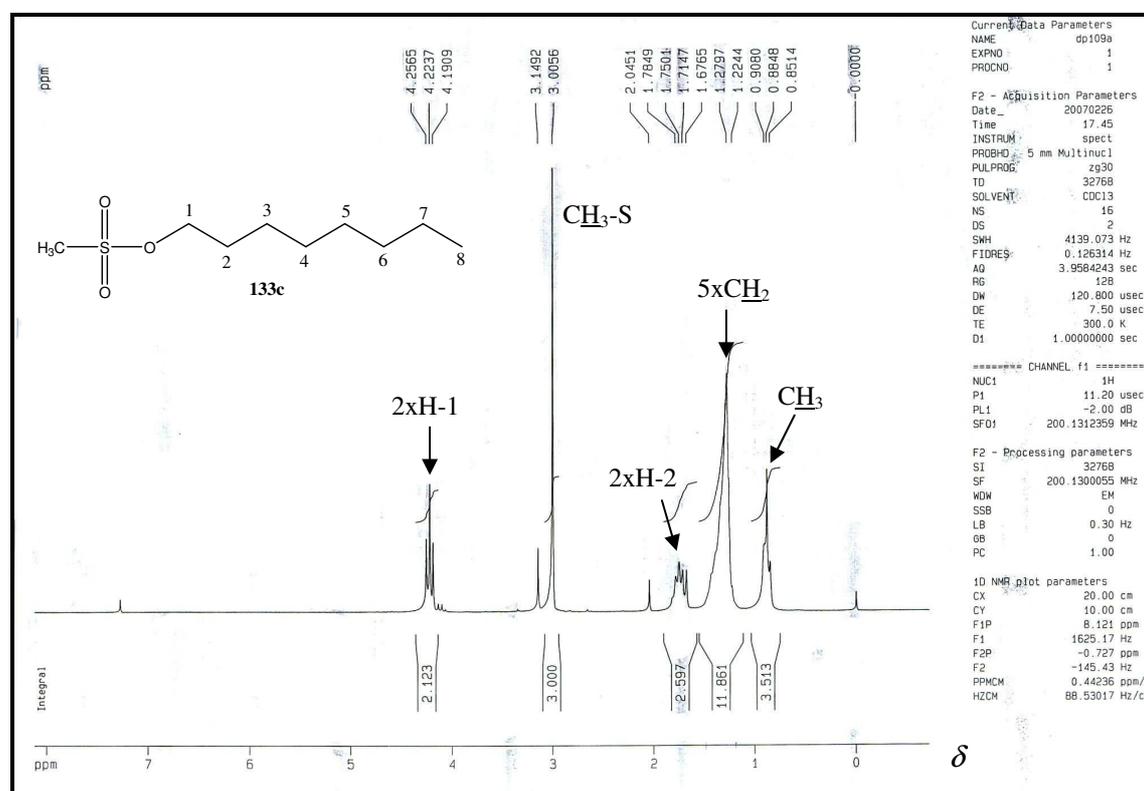


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H do composto **133c** (200 MHz, CDCl_3).

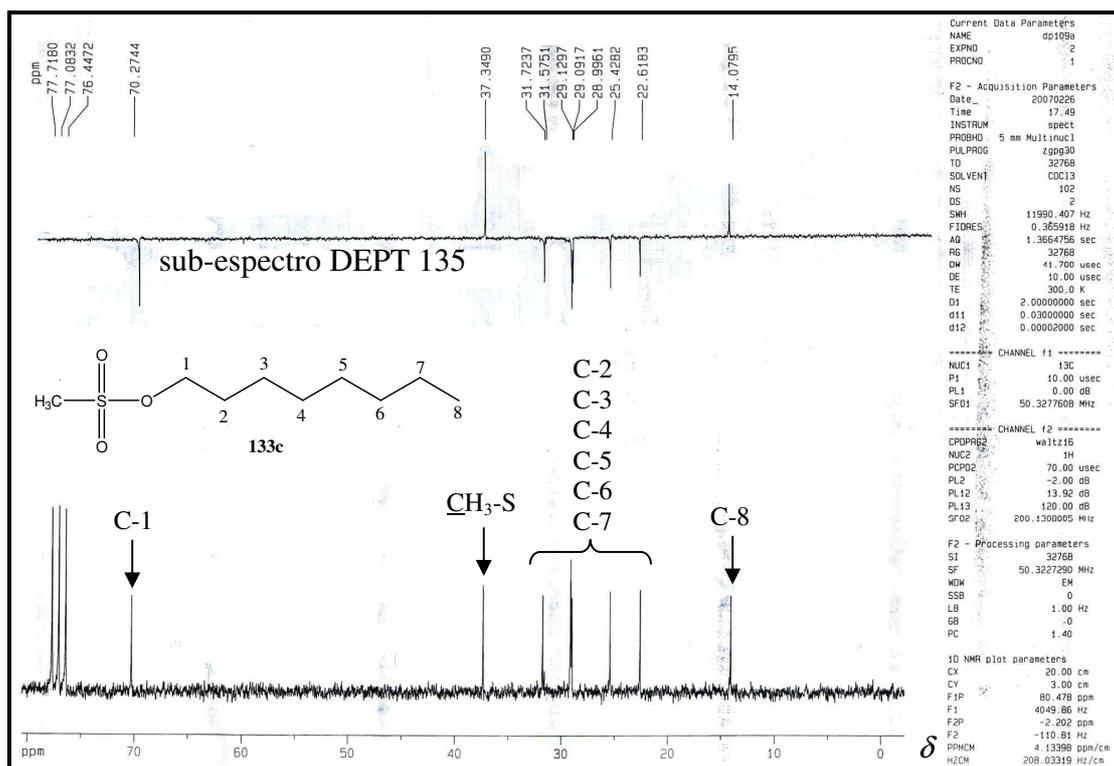
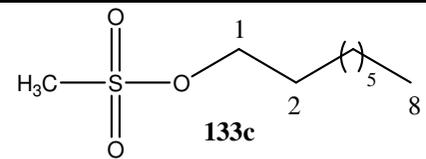
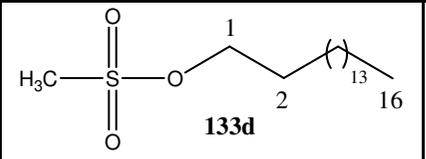
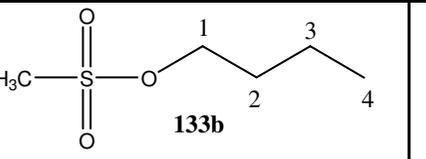
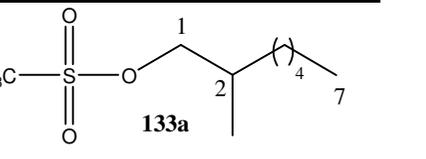


Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **133c** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.2 - Demais compostos mesilados

Os compostos mesilados **133a**, **133b** e **133d**, análogos a **133c**, possuem sinais de RMN de ^1H e ^{13}C muito similares e os dados para estes compostos encontram-se compilados nas Tabela 6 e 7.

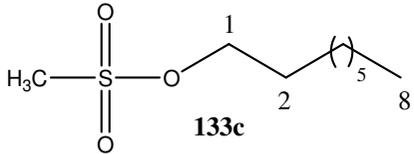
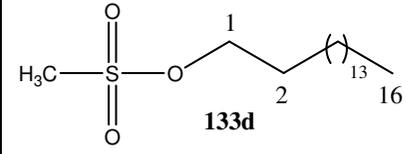
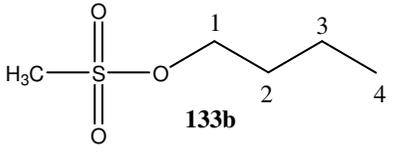
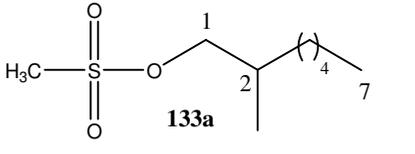
Tabela 6 - Dados de RMN de ^1H dos compostos mesilados 133a, 133b, 133c e 133d

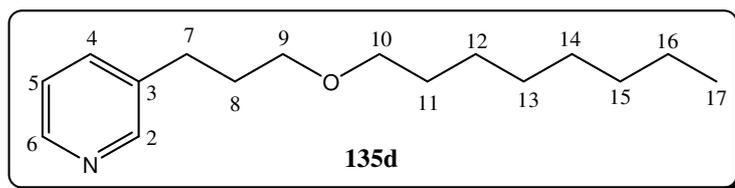
	 133c			 133d			 133b			 133a		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	4,22	t	6,56	4,22	t	6,56	4,23	t	6,51	4,14	d	5,76
2	1,75	pq*	-	1,61-1,78	m	-	1,74	pq*	-	-	-	-
CH ₃ em 2 e 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,87-0,96	m	-
S-CH ₃	3,00	s	-	3,00	s	-	3,00	s	-	3,00	s	-
CH ₃ terminal	0,88	t	6,68	0,88	t	6,60	0,94	t	7,27	-	-	-
3 a 7	1,13-1,49	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 a 15	-	-	-	1,25	sl	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	1,44	sx**	7,62	-	-	-
2 a 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,31-1,50	m	-

* pq: pseudo-quinteto

**sx: sexteto

Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C dos compostos mesilados 133a, 133b, 133c e 133d

	 133c		 133d		 133b		 133a	
Carbono	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo
1	70,27	CH ₂	70,15	CH ₂	69,86	CH ₂	72,07	CH ₂
2	-	-	-	-	-	-	39,07	CH
S-CH ₃	37,34	-	37,30	-	37,13	-	37,03	-
CH ₃ terminal	14,07	-	14,05	-	13,30	-	10,71	-
CH ₃ em 2	-	-	-	-	-	-	13,88	-
2 a 7	22,61; 25,42; 28,99; 29,09; 29,12; 31,72	CH ₂	-	-	-	-	-	-
2 a 15	-	-	22,63; 25,37; 28,98; 29,08; 29,30; 29,37; 29,46; 29,63; 31,87	CH ₂	-	-	-	-
2 e 3	-	-	-	-	18,51 e 30,91	CH ₂	-	-
3 a 6	-	-	-	-	-	-	22,75; 23,15; 28,65; 29,74	CH ₂

4.3 - 3-(3-octiloxipropil)piridina (135d)

A atribuição dos sinais de RMN de ^1H do composto **135d** foi auxiliada pela comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida, o 3-piridinopropanol **79** (Figura 15, página 72).

O espectro de RMN de ^1H (Figura 16, página 72) do composto **135d** apresentou um tripleto em δ 0,88 ($J= 6,64$ Hz) que foi atribuído aos hidrogênios metílicos. O multiplete entre δ 1,20-1,42 (10H) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos presentes de C-12 a C-16. Os dois pseudo quintetos em δ 1,57 e 1,88, ambos com valor de integração igual a dois, foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-11 e H-8, respectivamente. A presença de um tripleto em δ 2,70 ($J= 8,00$ Hz) foi atribuída aos átomos de hidrogênio H-7 e o multiplete mais desprotegido entre δ 3,35 e 3,45 (4H) foi associado aos hidrogênios metilênicos ligados a oxigênio H-9 e H-10.

O núcleo piridínico foi facilmente identificado pelos seus valores característicos. Assim, o multiplete entre δ 7,16-7,28 foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-5, o duplete em δ 7,51 ($J= 7,75$ Hz) foi atribuído ao sinal de H-4 e o multiplete, cujo valor de integração foi igual a dois, compreendido entre δ 8,42-8,46, foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-2 e H-6.

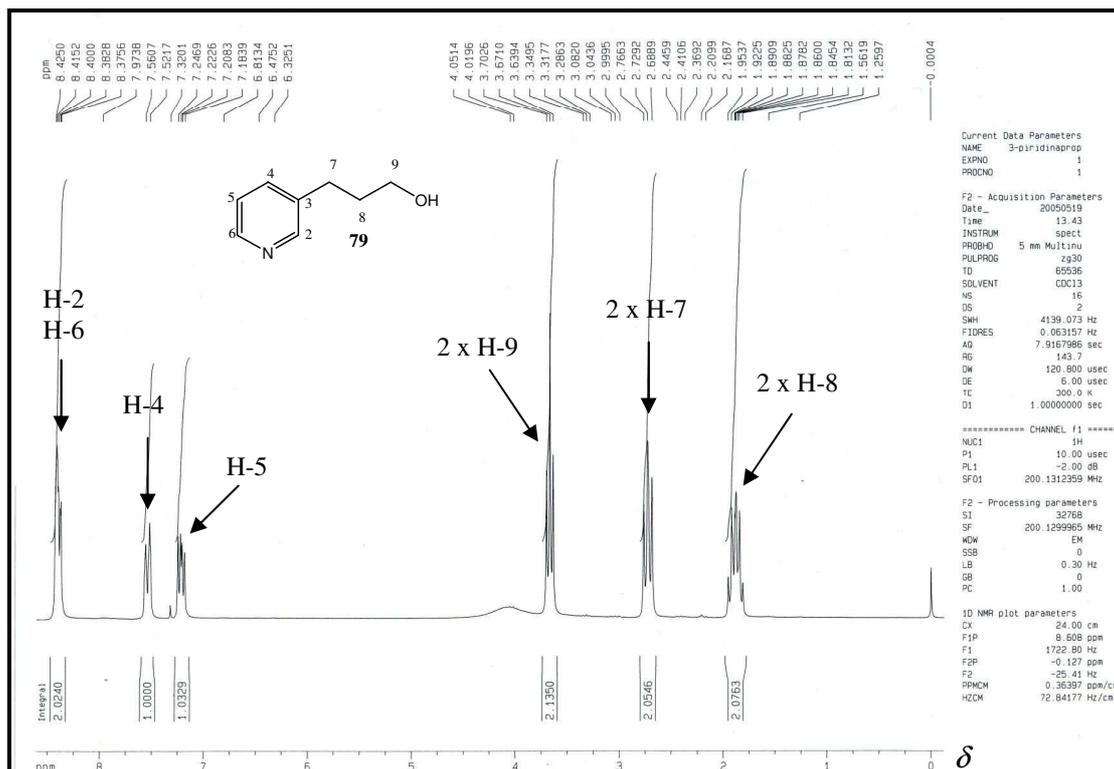


Figura 15 – Espectro de RMN de ¹H do 3-piridinopropanol **79** (200 MHz, CDCl₃).

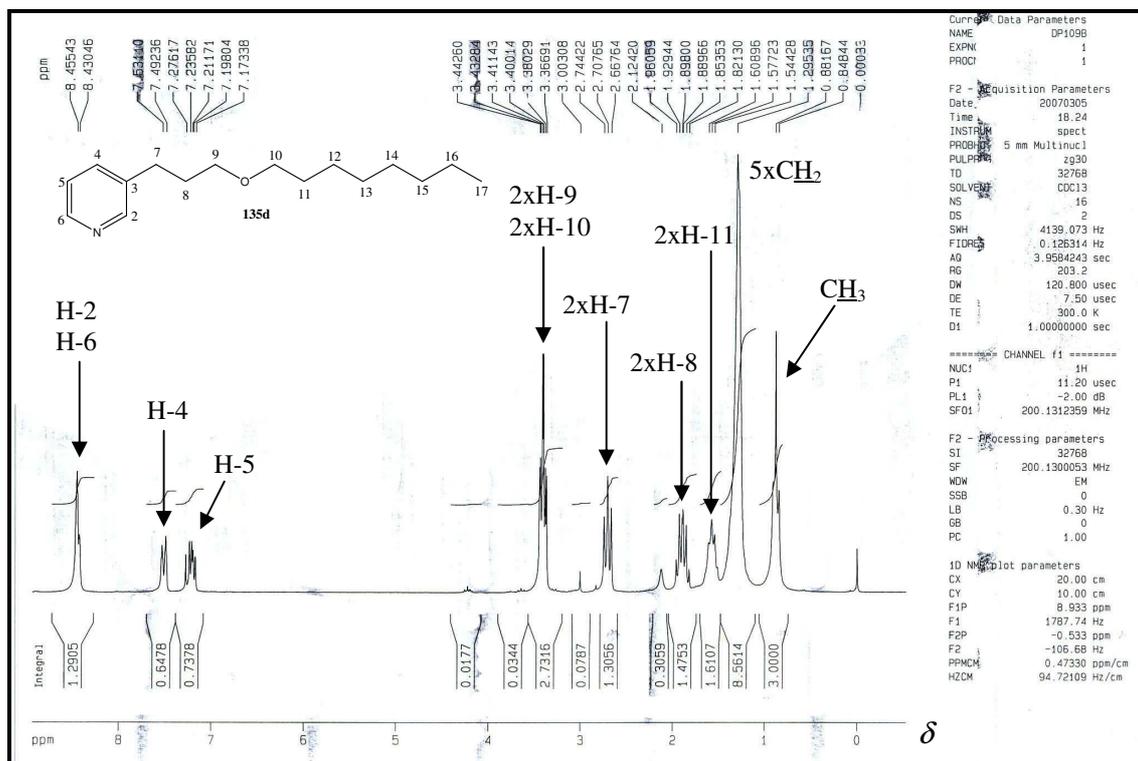


Figura 16 – Espectro de RMN de ¹H da 3-(3-octiloxipropil)-piridina **135d** (200 MHz, CDCl₃).

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 17, página 73) observou-se a presença de dois sinais em δ 69,31 e 71,00 que foram facilmente atribuídos aos carbonos C-9 e

C-10, ligados a átomos de oxigênio. Os diversos sinais presentes entre δ 22,56 e 31,74 foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-7, C-8 e C-11 a C-16. Os demais sinais estão de acordo com a estrutura proposta para o éter **135d** e as atribuições encontram-se na Figura 17.

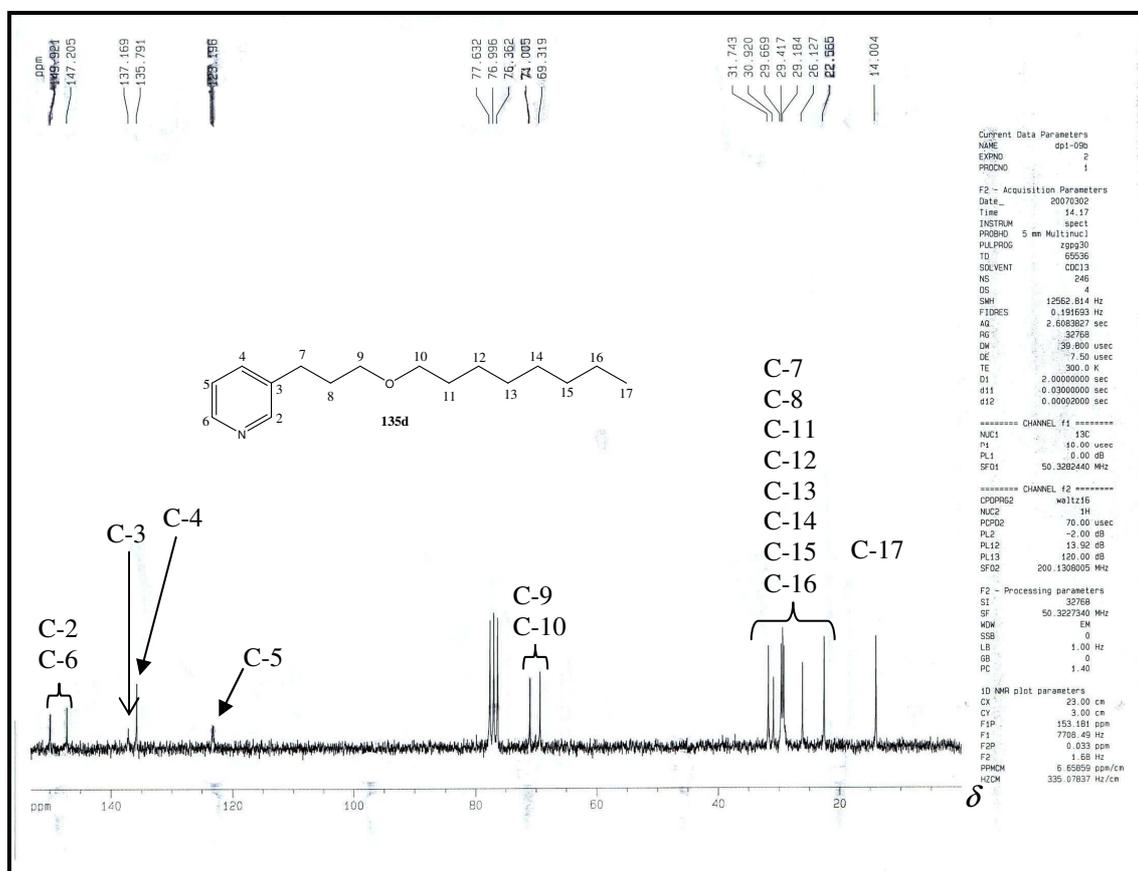


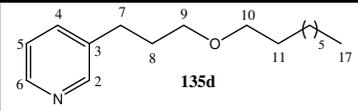
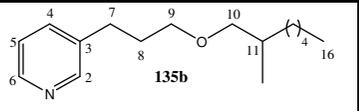
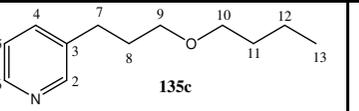
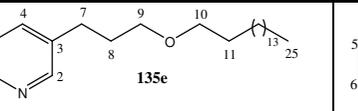
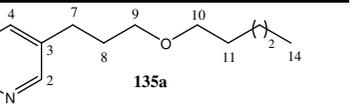
Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **135d** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.4 - Caracterização dos éteres **135a**, **135b**, **135c** e **135e**

Os demais éteres sintetizados **135a**, **135b**, **135c** e **135e** foram caracterizados, de forma análoga ao composto **135d** descrito anteriormente, por seus espectros de ressonância magnética nuclear.

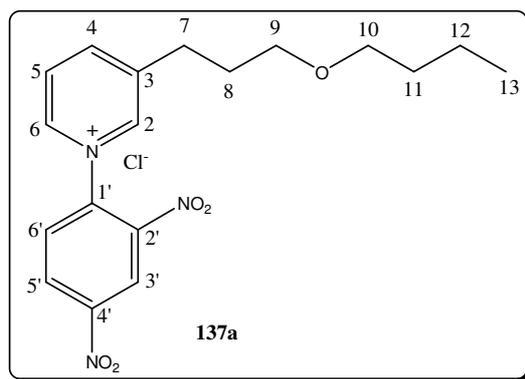
Foram observadas pequenas diferenças nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos éteres **135a**, **135b**, **135c** e **135e** quando comparados com os espectros do composto **135d** (Figuras 16 e 17, páginas 72 e 73, respectivamente), descrito anteriormente. A comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C desses éteres **135a**, **135b**, **135c** e **135e** com éter **135d** encontram-se descritos nas Tabelas 8 e 9 (páginas 74 e 75).

Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H dos éteres 135a, 135b, 135c, 135d e 135e

															
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
7	2,70	t	8,00	2,70	t	8,01	2,70	t	8,06	2,70	t	8,02	2,70	t	7,90
8	1,88	pq*	-	1,88	pq*	-	1,88	pq*	-	1,89	pq*	-	1,88	pq*	-
9 e 10	3,35-3,45	m	-	-	-	-	3,36-3,45	m	-	3,35-3,45	m	-	3,36-3,44	m	-
9	-	-	-	3,39	t	6,61	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	3,28	d	5,71	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1,57	pq*	-	-	-	-	1,56	pq*	-	1,57	pq*	-	1,58	pq*	-
CH ₃ terminal	0,88	t	6,64	-	-	-	0,93	t	7,18	0,87	t	6,34	0,90	t	5,90
CH ₃ em 11 e 16	-	-	-	0,83-0,93	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	7,51	d	7,75	7,50	d	7,26	7,50	d	7,79	7,51	d	7,56	7,51	d	7,70
5	7,16-7,28	m	-	7,15-7,30	m	-	7,16-7,30	m	-	7,16-7,27	m	-	7,17-7,28	m	-
2 e 6	8,42-8,46	m	-	8,41-8,47	m	-	8,41-8,47	m	-	8,40-8,46	m	-	8,42-8,45	m	-
12 a 16	1,20-1,42	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11 a 15	-	-	-	1,25-1,52	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	1,38	pq*	-	-	-	-	-	-	-
12 a 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,16-1,52	m	-	-	-	-
12 e 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,10-1,40	m	-

* pq: pseudo-quinteto

4.5 - Cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-butoxipropil)piridínio (137a)



A interpretação do espectro de RMN de ^1H do composto **137a** foi realizada por comparação com compostos semelhantes descritos anteriormente em outros trabalhos do nosso grupo de pesquisa (VIANA, G. H. R., 2004 e SANTOS, I. C., 2005). Em relação ao material de partida, o composto **135c** (Tabela 8), as principais alterações observadas no espectro foram a presença de sinais na região de aromáticos referentes ao grupo dinitrofenila que sugerem a formação do composto desejado (Figura 18, página 77). Foram inferidas desse modo as seguintes atribuições: um multiplete entre δ 8,18-8,32 ao sinal dos hidrogênios H-5 e H-6', um duplete em δ 8,80 ($J= 8,00$ Hz) ao sinal do hidrogênio H-4, um outro multiplete entre δ 8,94-9,01 foi atribuído ao sinal dos hidrogênios H-5', H-2 e H-6 e um simpleto em δ 9,37 foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-3'. Os demais sinais encontram-se em conformidade com a estrutura da molécula e as suas atribuições estão na Figura 18 (página 77).

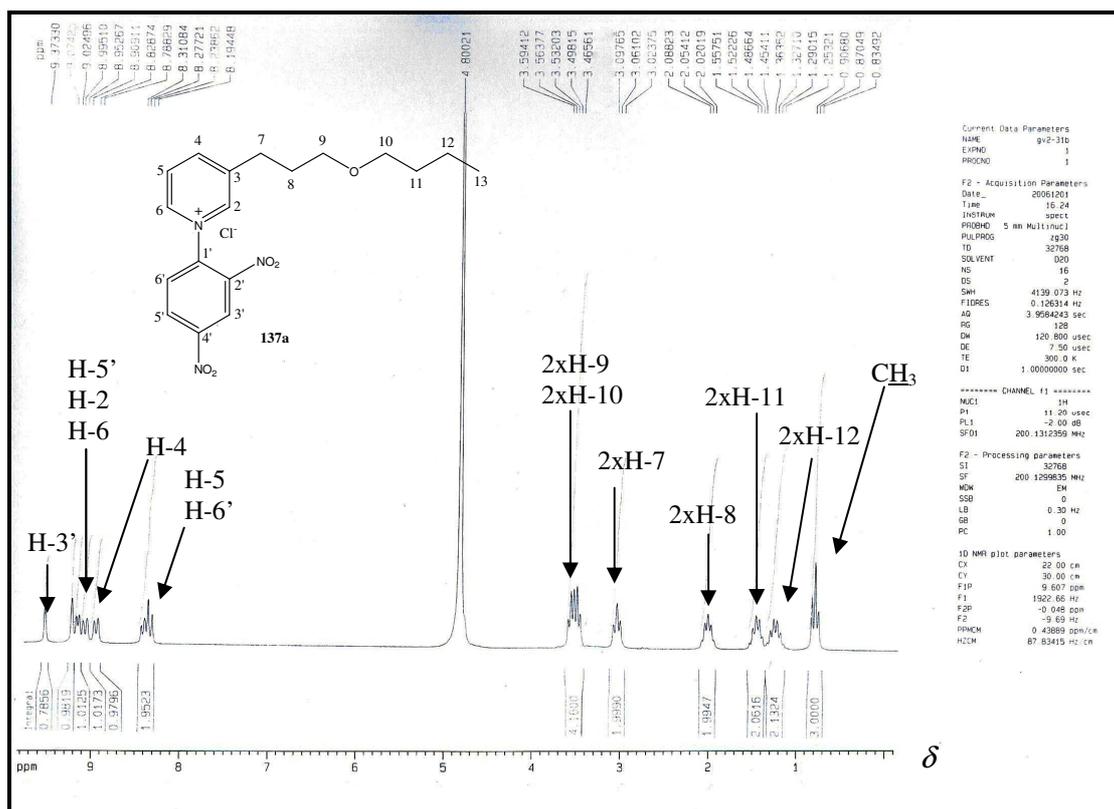


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H do sal de Zincke **137a** (200 MHz, D_2O).

A atribuição dos sinais do espectro de RMN de ^{13}C foi auxiliada pelo sub-espectro DEPT 135 e por comparação com compostos análogos de Viana (2004) e Santos (2005).

Novamente, as principais alterações observadas no espectro de ^{13}C em relação ao material de partida **135c** (Tabela 9) foram o surgimento de sinais na região de aromáticos referentes ao grupo dinitrofenila. Os sinais dos carbonos não hidrogenados foram determinados pela interpretação do sub-espectro DEPT 135 (Figura 19, página 78). Desse modo foram atribuídos os seguintes sinais: δ 122,58 (C-3'); δ 127,89 (C-5); δ 130,51 (C-5' ou C-6'); δ 130,95 (C-6' ou C-5'); δ 138,60 (C-1' e C-3); δ 142,91 (C-2 ou C-6); δ 143,82 (C-2' ou C-4'); δ 144,31 (C-6 ou C-2); δ 149,13 (C-4) e δ 149,48 (C-4' ou C-2'). As demais atribuições foram realizadas por comparação com os trabalhos já mencionados anteriormente e estão de acordo com a estrutura da molécula.

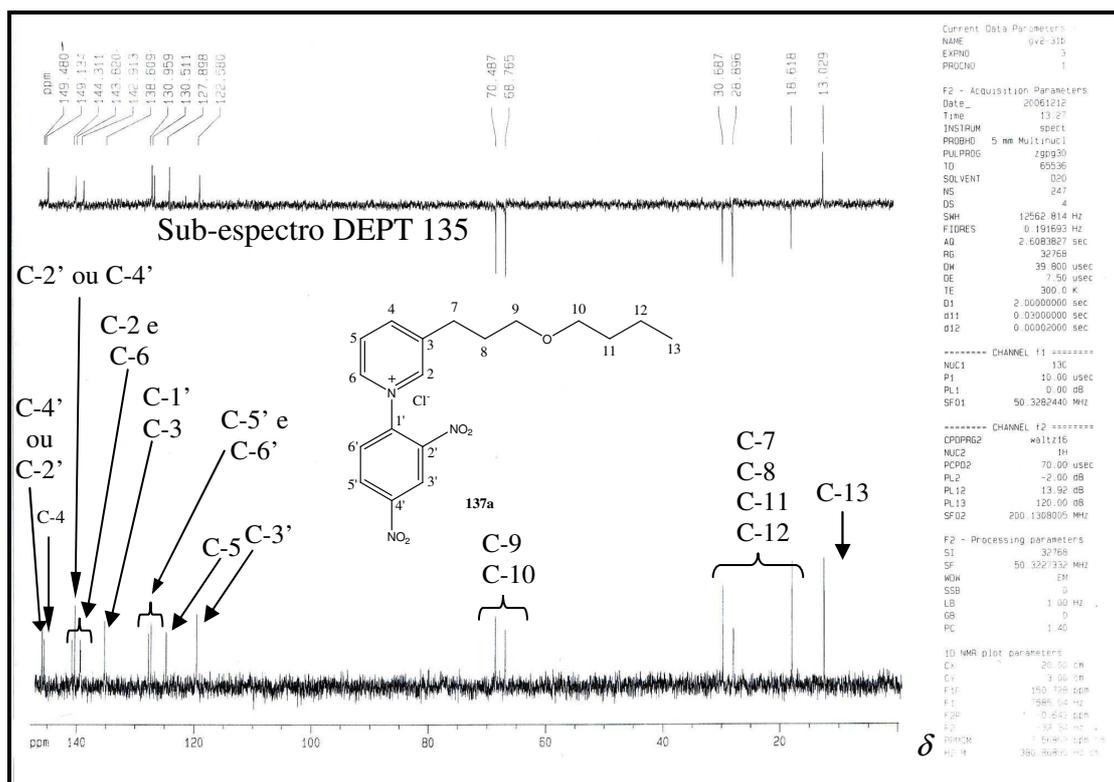
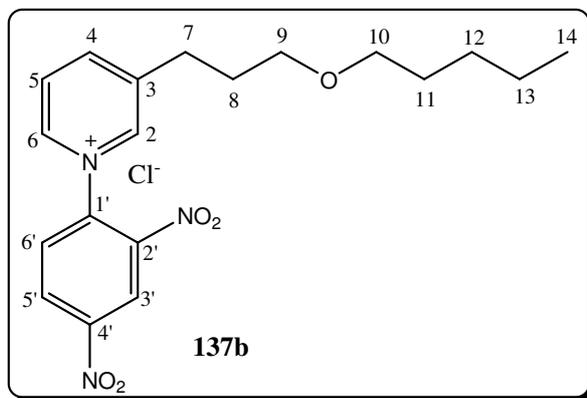


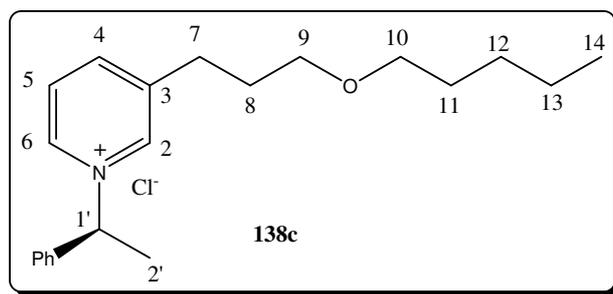
Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do sal de Zincke **137a** (50,32 MHz, D_2O).

4.6 - Cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-pentoxipropil)piridínio (**137b**)



O sal de Zincke **137b** sintetizado apresenta uma grande semelhança com o composto descrito anteriormente, e a atribuição de seus sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C baseou-se em um raciocínio idêntico ao descrito na seção anterior. Portanto, não será realizada novamente uma discussão exaustiva de seus espectros de ressonância magnética nuclear. Nas figuras 20 e 21 podem ser observados os espectros de hidrogênio e carbono desse composto com as atribuições devidas de seus sinais.

4.7 - Cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3-(pentoxipropil)piridínio (138c)



O núcleo piridínico do composto **138c** foi identificado pelos sinais: um duplete em δ 8,25 (7,73 Hz) que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-4, um tripleto em δ 8,08 (7,79 Hz) que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-5 e dois sinais mais desprotegidos: um simpleto em δ 9,37 e um duplete em δ 9,52 ($J= 5,77$ Hz), ambos integrando para um hidrogênio, que foram atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-6, respectivamente.

Outros sinais que merecem ser destacados por estarem ausentes no espectro de RMN de ^1H do material de partida (Figura 20, página 79) e são bons indícios da formação do produto desejado são: um duplete em δ 2,13 ($J= 7,00$ Hz, 3H) que foi atribuído ao sinal dos hidrogênios metílicos em H-2', o sinal de um quarteto mais desprotegido em δ 6,89 ($J= 7,00$ Hz, 1H) que foi atribuído ao sinal do grupo CH em H-1' ligado diretamente ao átomo de nitrogênio carregado positivamente e, finalmente, dois multipletos localizados na região de hidrogênios aromáticos em δ 7,37-7,42 e 7,62-7,67 (5H) que foram atribuídos aos sinais dos hidrogênios do grupo fenila.

Os demais sinais estão de acordo com a estrutura esperada para o composto e encontram-se atribuídos na Figura 22 (página 81).

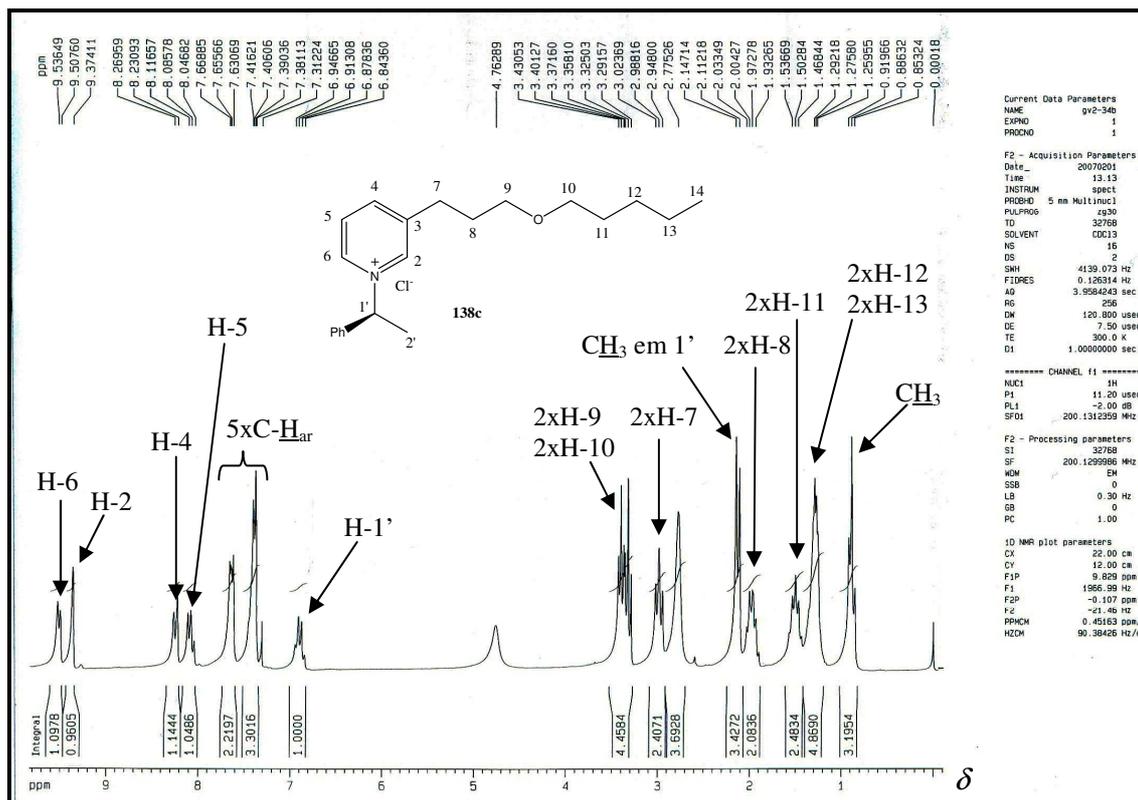


Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H do sal de piridínio **138c** (200 MHz, CDCl_3).

A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C foram auxiliadas pelo sub-espectro DEPT 135. O sinal em δ 20,88 foi atribuído ao átomo de carbono metílico C-2'. O surgimento em relação ao material de partida (Figura 21, página 79) de um sinal em δ 69,86 foi atribuído ao átomo de carbono C-1'. Também em relação ao material de partida observou-se o surgimento de sinais em δ 127,72; 129,46; 129,76 e 136,67 que foram prontamente atribuídos aos sinais do grupo fenila presente no composto. Os demais sinais estavam de acordo com a estrutura esperada para a molécula sintetizada e estão atribuídos na Figura 23.

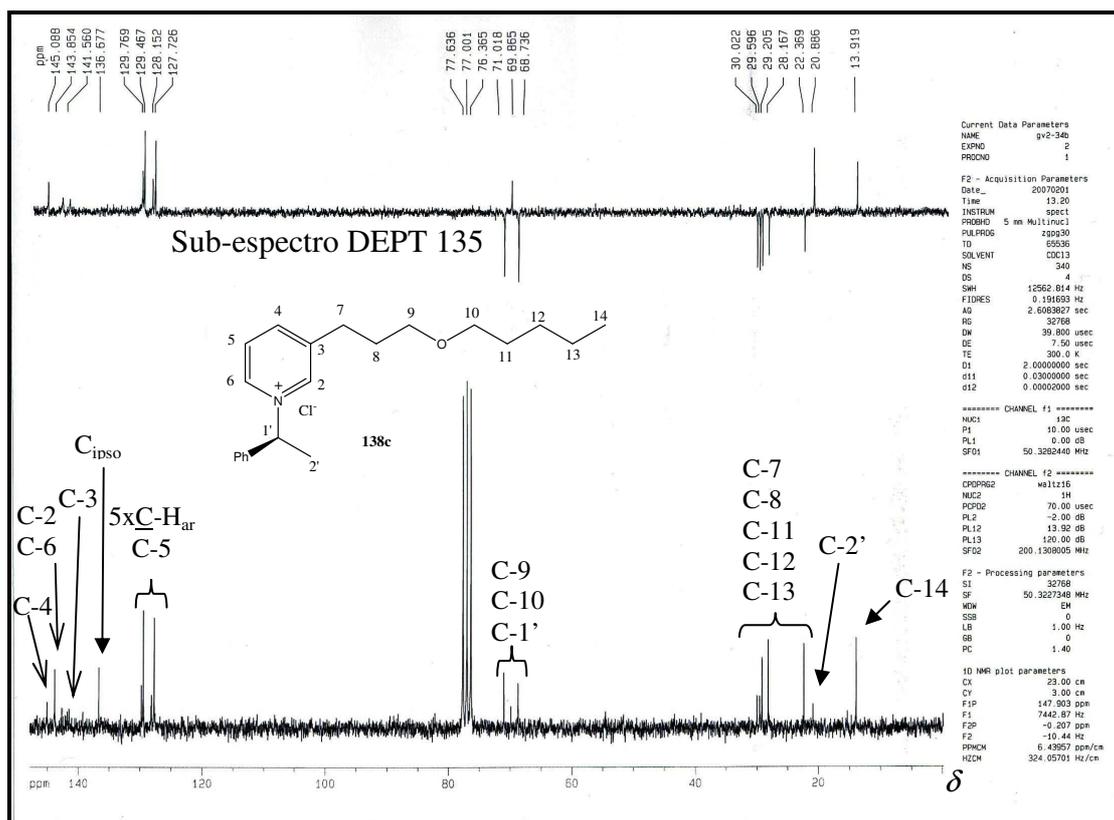
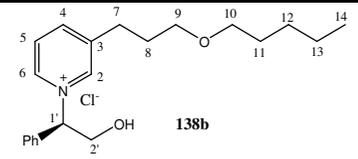
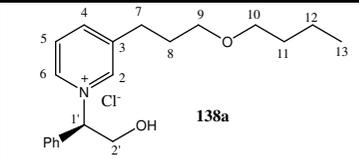
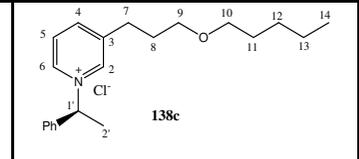
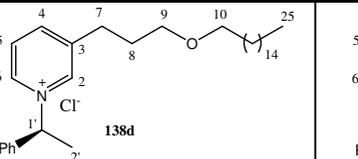
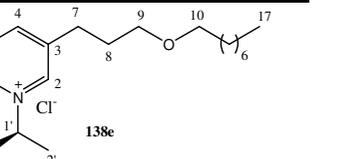


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **138c** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.8 - Sais de piridínio 138a, 138b, 138d e 138e

Os demais sais de piridínio possuem estruturas muito semelhantes ao do composto **138c** descrito anteriormente e, portanto, as suas elucidações estruturais seguem uma lógica similar. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C desses compostos encontram-se descritos nas Tabelas 10 e 11 (páginas 83 e 84), respectivamente, comparados com o do composto **138c** descrito na seção anterior.

Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H dos sais de piridínio 138a, 138b, 138c, 138d e 138e

															
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J(Hz)	δ (ppm)	M	J(Hz)	δ (ppm)	M	J(Hz)	δ (ppm)	M	J(Hz)	δ (ppm)	M	J(Hz)
CH ₃ terminal	0,88	t	6,56	0,89	t	7,02	0,88	t	6,62	0,87	t	5,92	0,87	t	6,64
7	2,93	t	8,02	2,94	t	8,61	2,98	t	8,03	2,98	t	7,99	2,99	t	7,60
8	1,80-2,00	m	-	1,93	pq*	-	1,97	pq*	-	1,97	pq*	-	1,96	pq*	-
9 e 10	3,20-3,70	m	-	3,28-3,42	m	-	3,28 -3,44	m	-	3,28 -3,43	m	-	3,28-3,48	m	-
2'	4,30-4,65	m	-	4,37-4,58	m	-	2,13	d	6,99	2,12	d	6,67	2,12	d	4,40
1'	6,40-6,60	m	-	6,52	dd	8,74; 4,28	6,89	q	6,95	6,98	q	6,38	6,82-7,00	m	-
4	8,22	d	7,56	8,22	d	7,66	8,25	d	7,73	8,22	d	7,57	8,23	d	7,40
5	7,90-8,10	m	-	7,99	t	7,80	8,08	t	7,79	8,03	t	7,00	8,02-8,14	m	-
11	1,41-1,70	m	-	1,48	pq*	-	1,50	pq*	-	1,40-1,65	m	-	1,42-1,58	m	-
aromáticos	7,40-7,70	m	-	7,39-7,53	m	-	7,37-7,67	m	-	7,39-7,67	m	-	7,34- 7,72	m	-
2	-	-	-	8,99	s	-	9,37	s	-	9,38	s	-	-	-	-
6	-	-	-	9,20	d	5,78	9,52	d	5,77	9,55	d	5,93	-	-	-
2 e 6	9,00	sl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,40- 9,60	m	-
12 e 13	1,26-1,40	m	-	-	-	-	1,25-1,30	m	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	1,30	psx**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12 a 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,20-1,40	m	-	-	-	-
12 a 16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,16-1,40	m	-

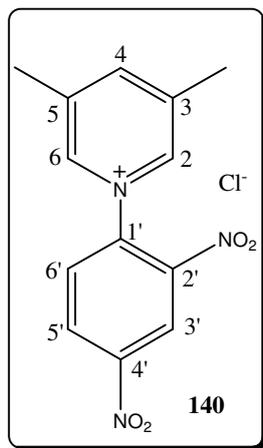
* pq: pseudo-quinteto

**psx: pseudo-sexteto

Tabela 11 - Dados de RMN de ^{13}C dos sais de piridínio 138a, 138b, 138c, 138d e 138e

Carbono	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo	δ (ppm)	Tipo
CH ₃ terminal	13,84	-	13,80	-	13,91	-	14,05	-	13,96	-
1'	75,47	CH	75,56	CH	69,86	CH	68,80	CH	69,81	CH
2'	62,16	CH ₂	62,31	CH ₂	20,88	CH ₃	21,02	CH ₃	20,86	CH ₃
9 e 10	68,60; 70,88	CH ₂	68,67; 70,67	CH ₂	68,73; 71,01	CH ₂	68,71; 71,12	CH ₂	68,70; 70,01	CH ₂
3	143,18	C	143,31	C	143,85	C	143,92	C	143,84	C
4	145,17	CH	145,20	CH	145,08	CH	144,97	CH	144,97	CH
5	127,57	CH	127,56	CH	128,15	CH	127,99	CH	128,07	CH
2 e 6	142,13; 143,18	CH	142,19; 143,31	CH	141,56; 143,85	CH	141,64; 142,87	CH	141,54; 143,84	CH
aromáticos	128,17; 129,42; 129,88	CH	128,25; 129,53; 130,00	CH	127,72; 129,46; 129,76	CH	127,81; 129,54; 129,87	CH	127,71; 129,42; 129,72	CH
<i>ipso</i>	133,56	C	133,57	C	136,67	C	136,61	C	136,60	C
7,8 e 11 a 13	22,28; 28,08; 29,12; 29,43; 29,85	CH ₂	-	-	22,36; 28,16; 29,20; 29,59; 30,02	CH ₂	-	-	-	-
7, 8 e 11,12	-	-	19,20; 29,56; 29,93; 31,60	CH ₂	-	-	-	-	-	-
7, 8 e 11 a 24	-	-	-	-	-	-	22,61; 26,09; 29,28; 29,43; 29,58; 29,62; 30,06; 31,84	CH ₂	-	-
7, 8 e 11 a 16	-	-	-	-	-	-	-	-	22,50; 26,00; 29,03; 29,29; 29,53; 30,01; 31,67	CH ₂

4.9 - Cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3,5-dimetilpiridínio (140)



Embora o sal de Zincke **140** já tenha sido sintetizado por Genisson e colaboradores (1992) será apresentada nessa seção uma descrição dos espectros de RMN desse composto uma vez que no trabalho mencionado anteriormente não se encontra descrita a caracterização desse sal.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 23, página 86) do sal de Zincke **140** apresentou um simpleto em δ 2,61 que, pelo valor de integração igual a seis, foi atribuído ao sinal dos hidrogênios metílicos nas posições 3 e 5. Em δ 8,17 observou-se um duplete ($J=8,72$ Hz) que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-6' por comparação com os dados de RMN de ^1H de sais de Zincke anteriormente obtidos (VIANA, G. H. R., 2004 e SANTOS, I. C., 2005). O simpleto em δ 8,57 foi facilmente atribuído ao sinal do hidrogênio H-4. A presença de um simpleto mais desprotegido integrando para dois hidrogênios em δ 8,82 foi atribuída ao sinal dos hidrogênios piridínicos H-2 e H-6. Observou-se um duplete duplo em δ 8,91 ($J= 8,72$ Hz e $J= 2,30$ Hz) que foi prontamente atribuído ao sinal do hidrogênio H-5' e finalmente o duplete observado em δ 9,35 ($J= 2,30$ Hz) foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-3'.

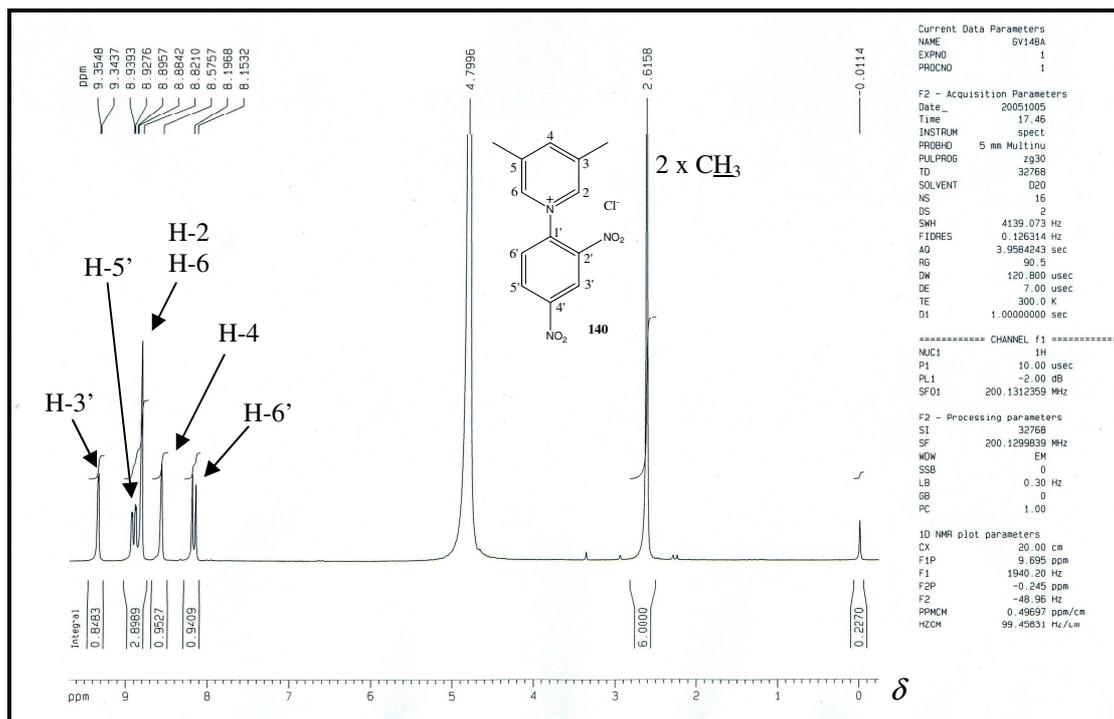


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H do sal de Zincke **140** (200 MHz, D_2O).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24, página 87) foram atribuídos com o auxílio do sub-espectro DEPT 135 (Figura 24, página 87) e por comparação com compostos análogos descritos no trabalho de Santos (2005). O sinal em δ 17,56 foi prontamente atribuído aos grupos metila ligados às posições 3 e 5 do núcleo piridínico. A interpretação do sub-espectro DEPT 135 possibilitou determinar os sinais referentes aos átomos de carbono não hidrogenados. Assim sendo, foram inferidas as seguintes atribuições: δ 138,72 (C-1'); 139,59 (C-3 e C-5); 142,91 (C-2' ou C-4') e 149,43 (C-4' ou C-2'). As demais atribuições foram realizadas por comparação com o trabalho já citado anteriormente e estão de acordo com a estrutura da molécula.

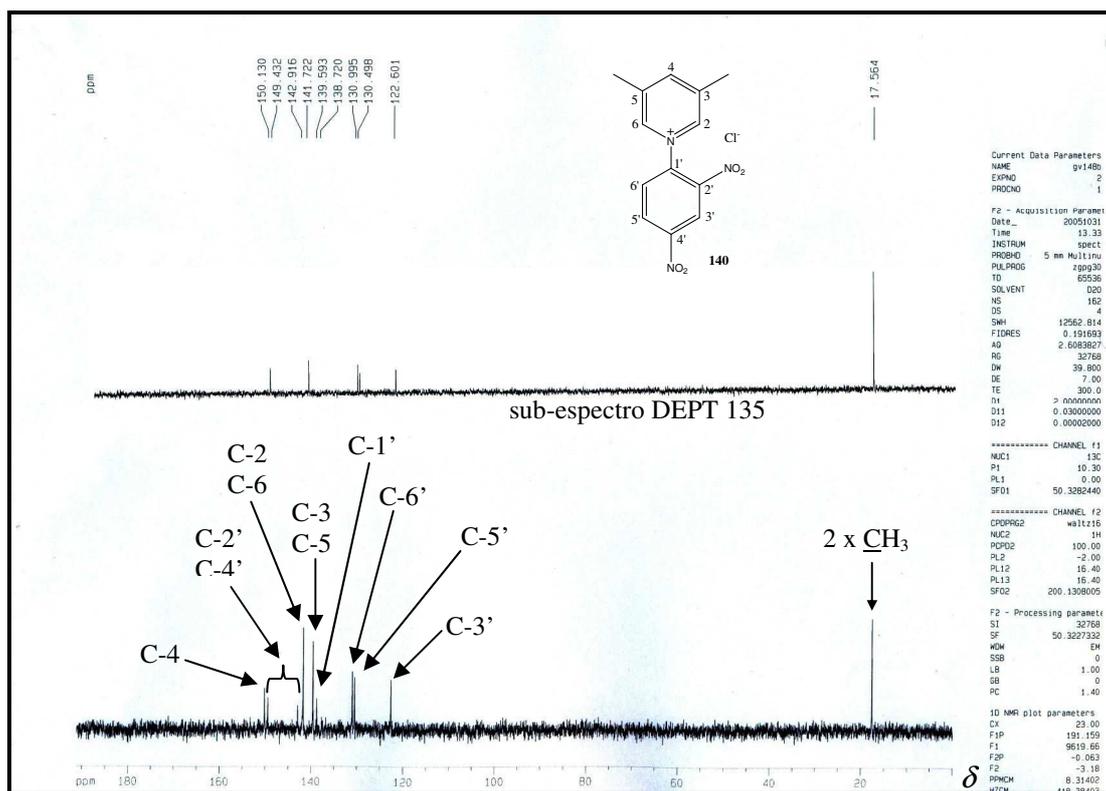
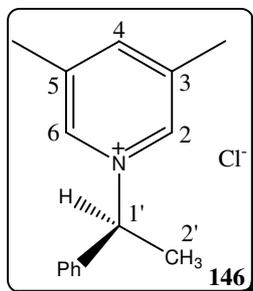


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do sal de Zincke **140** (50,32 MHz, D_2O).

4.10 - Cloreto de (1'S)-(1'-feniletil)-3,5-dimetilpiridínio (**146**)



De forma semelhante ao sal de Zincke **140**, o sal de piridínio **146** também já havia sido sintetizado por Genisson e colaboradores (1992). No entanto, também estão ausentes no referido trabalho os dados de RMN desse composto. Portanto, eles serão apresentados nessa seção.

O núcleo piridínico foi facilmente identificado pelo simpleto em $\delta 2,42$ (6H) que foi atribuído aos hidrogênios metílicos ligados às posições 3 e 5 do anel, pelo simpleto em $\delta 8,11$ que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-4 e pelo sinal largo entre $\delta 8,50$ - $8,75$, atribuído aos hidrogênios H-2 e H-6 (Figura 25, página 88).

Os demais sinais observados são oriundos da amina primária empregada para obtenção deste sal de piridínio. O duplete em $\delta 2,02$ ($J = 7,00$ Hz) foi atribuído aos

hidrogênios metílicos ligados à posição 1'. Observou-se um quarteto em δ 5,98 ($J=7,00$ Hz) que foi atribuído ao sinal de H-1' e finalmente o multipletto localizado entre δ 7,37-7,50 foi atribuído aos hidrogênios aromáticos do grupo fenila ligado ao estereocentro.

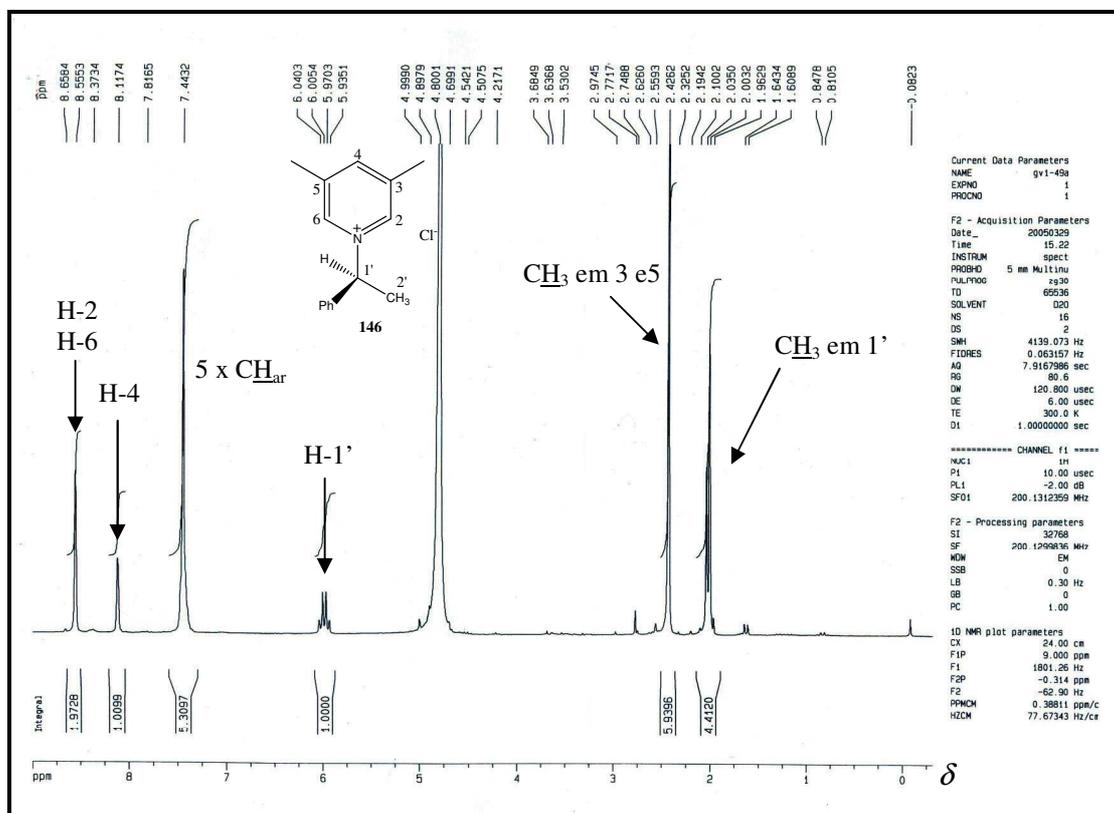


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H do sal de piridínio **146** (200 MHz, D_2O).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C foram atribuídos com o auxílio do sub-espectro DEPT 135 (Figura 26, página 89). O sinal em δ 20,06 foi atribuído ao átomo de carbono C-2'. A presença de um sinal mais desprotegido em δ 70,62 foi atribuído ao átomo de carbono C-1' que se encontra ligado diretamente ao átomo de nitrogênio carregado positivamente. Os sinais observados em δ 139,67 (C-3 e C-5) e em δ 137,51 (C_{ipso}) foram devidamente atribuídos após não serem observados no sub-espectro DEPT 135. Os demais sinais estavam de acordo com a estrutura esperada para a molécula sintetizada e estão atribuídos na Figura 26 (página 89).

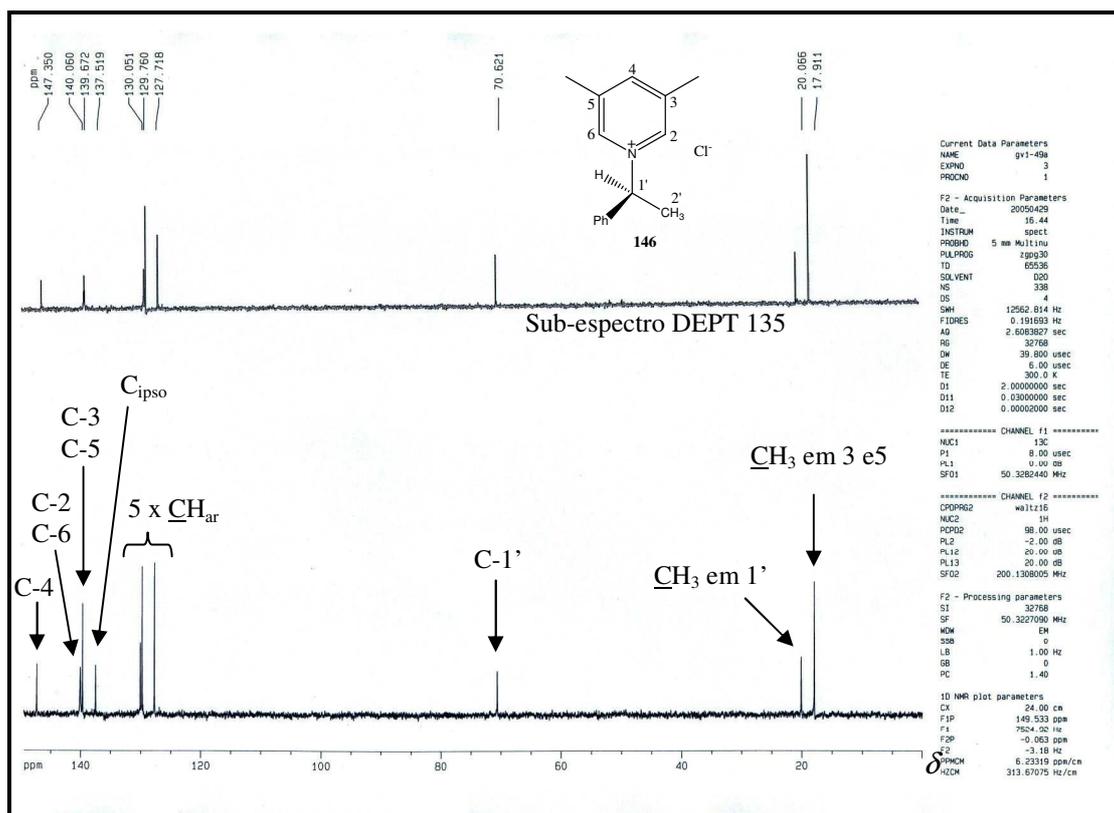


Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do sal de piridínio **146** (50,32 MHz, D_2O).

4.11 - Compostos sintetizados que já constam na literatura

Os sais de piridínio **145**, **147**, **148**, **149**, **150** e **151** já haviam sido sintetizados anteriormente em outros trabalhos e seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão disponíveis na literatura (GIL, L., 1995, SANTOS, D. C., 2002, VIANA, G. H. R., 2004 e DIEZ, A. *et al.* 1991). Portanto, uma discussão espectral detalhada não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H dessas substâncias obtidas no trabalho aqui apresentado estão mostrados nas Figuras 27 a 31 (páginas 90 a 92), com as devidas atribuições dos sinais.

Para os compostos **145** e **150** que são um par de enantiômeros e, portanto, possuem espectros de RMN semelhantes, será mostrado somente o espectro do composto **145**.

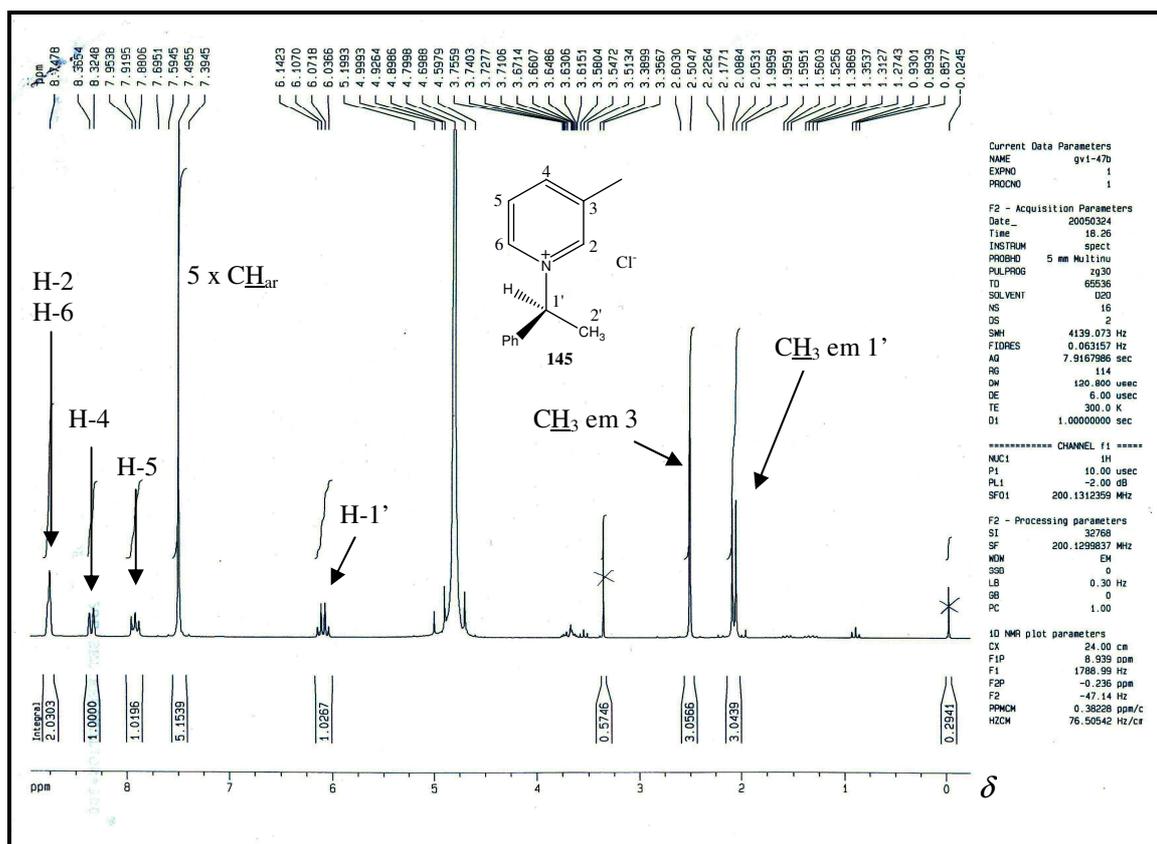
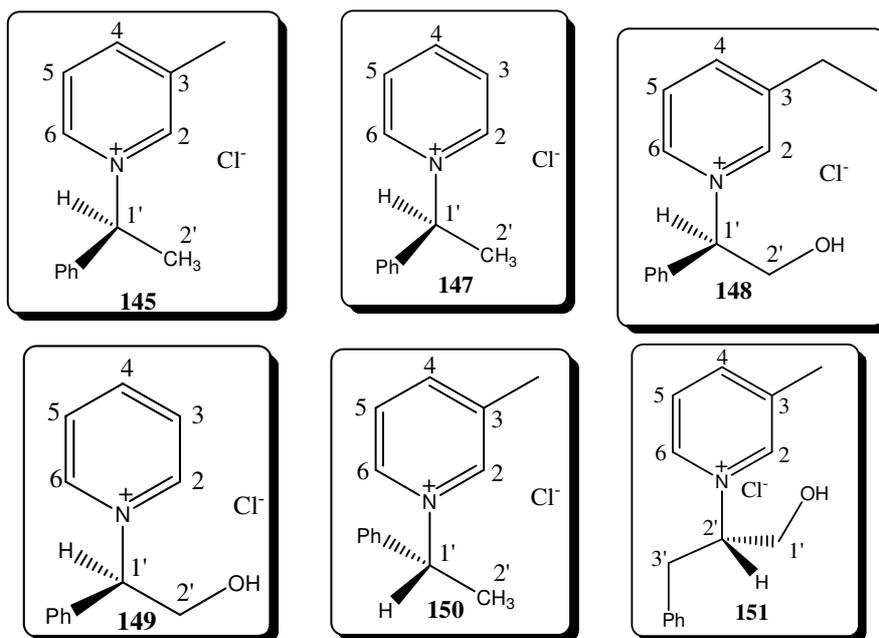


Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H do sal de piridínio **145** (200 MHz, D_2O).

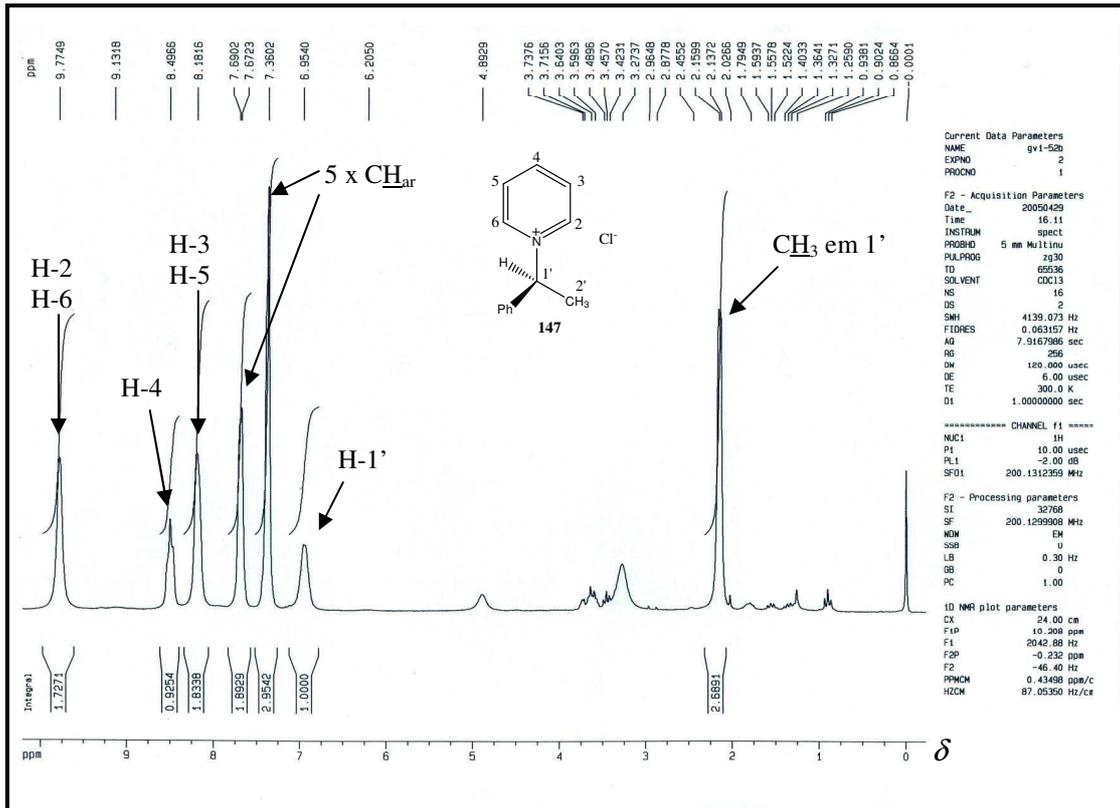


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H do sal de piridínio **147** (200 MHz, CDCl_3).

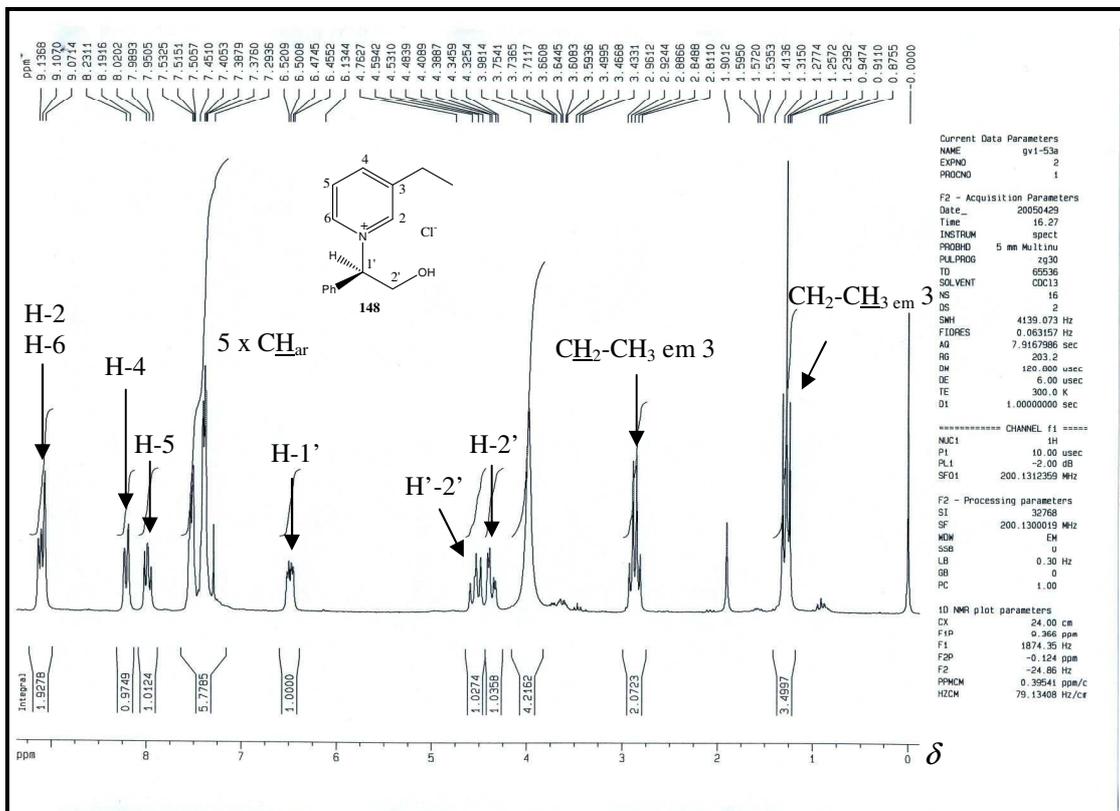


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H do sal de piridínio **148** (200 MHz, CDCl_3).

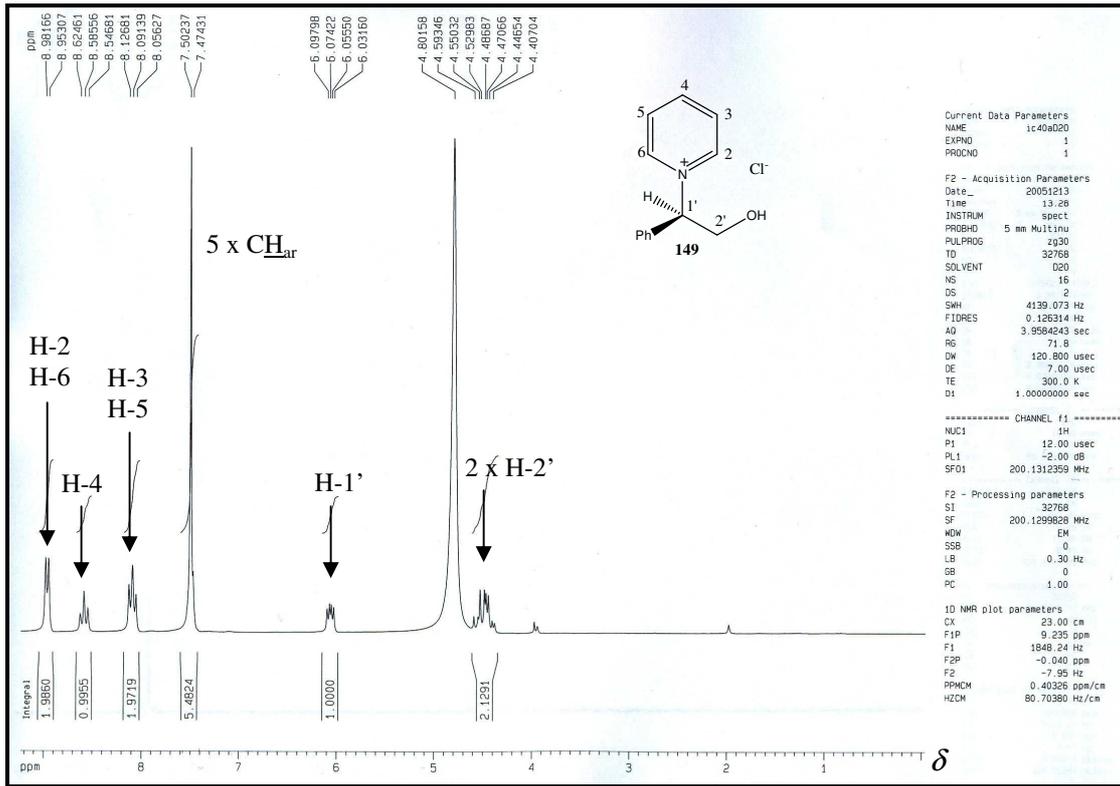


Figura 30 – Espectro de RMN de ¹H do sal de piridínio **149** (200 MHz, D₂O).

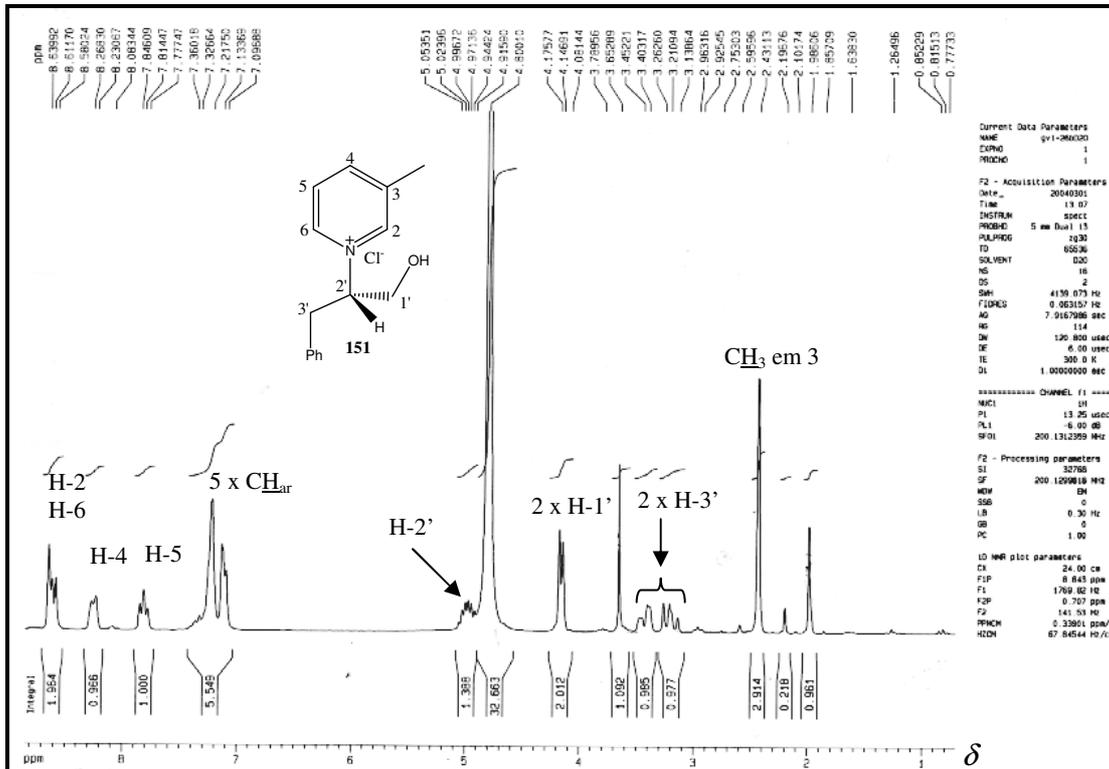
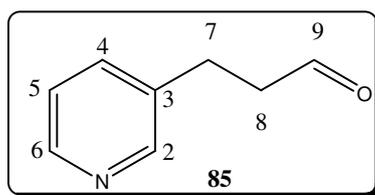


Figura 31 – Espectro de RMN de ¹H do sal de piridínio **151** (200 MHz, D₂O).

4.12 - 3-piridinopropanal (85)



O núcleo piridínico foi facilmente identificado pelos seus valores característicos de deslocamentos químicos e pela comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida comercial, o 3-piridinopropanol (Figura 15, página 72). Assim, o multipletto entre δ 7,19-7,28 foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-5, o dupletto ($J=7,80$ Hz) em δ 7,53 foi atribuído ao sinal de H-4 e o multipletto, cujo valor de integração foi igual a dois, compreendido entre δ 8,44-8,47 foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-2 e H-6 (Figura 32, página 94).

Em se tratando da cadeia ligada à posição 3 do núcleo piridínico, foram observados um triplete em δ 2,82 ($J=6,50$) que foi atribuído ao sinal dos dois hidrogênios H-7; um outro triplete observado em δ 2,96 ($J=6,50$ Hz) foi atribuído ao sinal dos dois hidrogênios α carbonílicos H-8 e finalmente o simpleto em δ 9,83, região característica de hidrogênios de aldeídos, cujo valor de integração foi igual a um, foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-9.

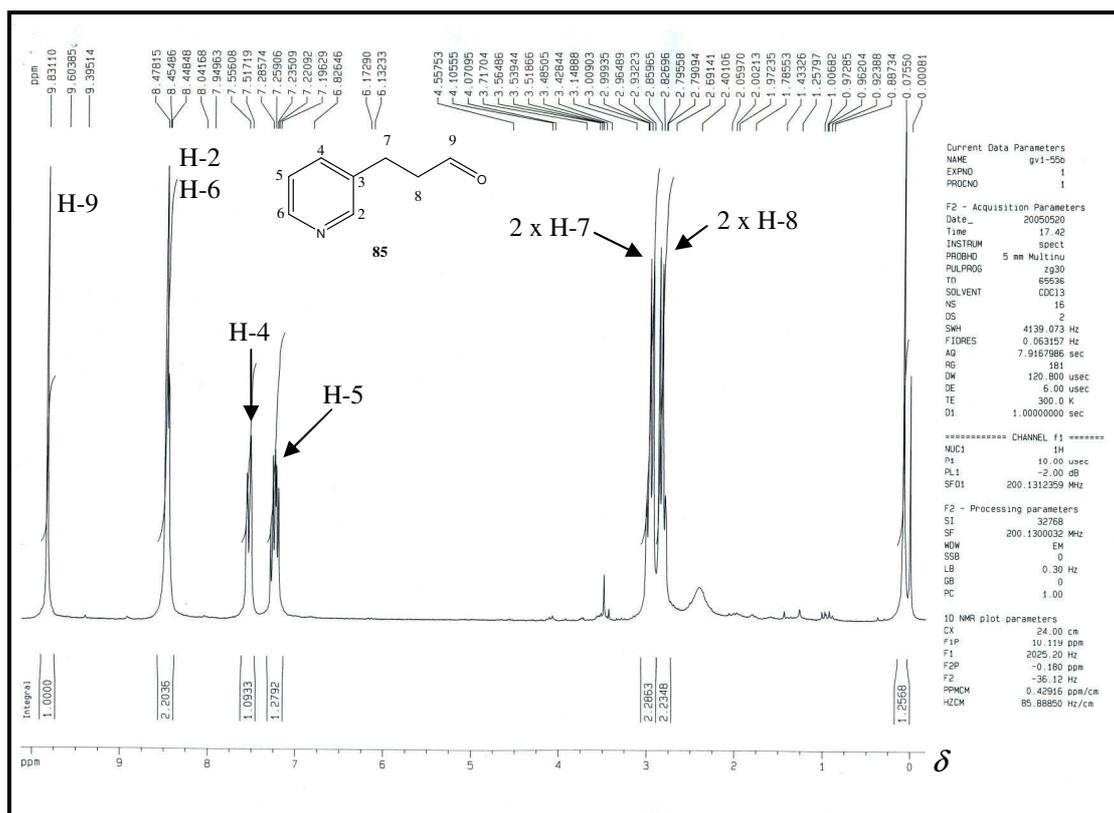


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H do composto **85** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 33), observou-se o surgimento de um sinal em δ 200,49 que foi atribuído ao carbono C-9 e é um sinal com deslocamento químico característico de carbonila de aldeídos. Os sinais que foram observados em δ 25,16 e 44,78 foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-8 e C-7, respectivamente, que se encontram ligados à posição 3 do núcleo piridínico. Tudo isto são fortes evidências da formação do aldeído desejado. Os demais sinais estão de acordo com o esperado e as demais atribuições encontram-se na Figura 33.

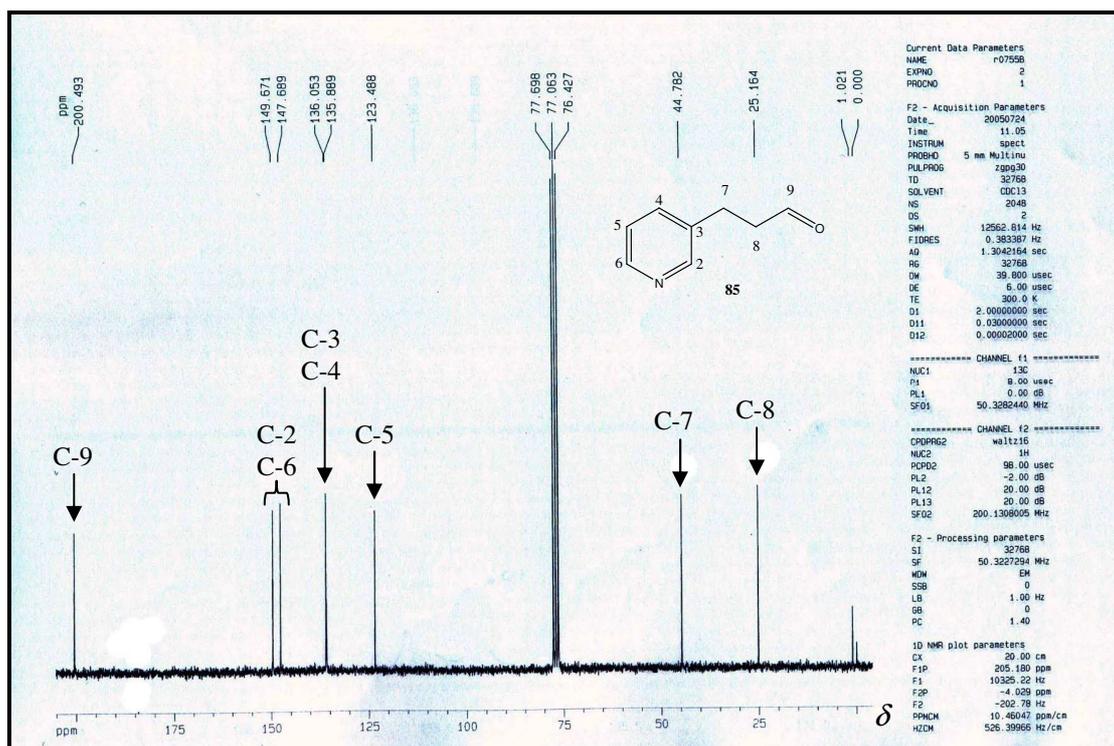
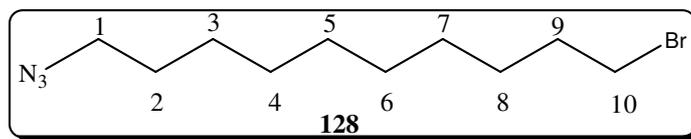


Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.13 - 1-azido-10-bromodecano (128)



A interpretação do espectro do composto **128** (Figura 35, página 96) foi realizada com o auxílio do espectro de RMN de ^1H do material de partida comercial (1,10-dibromodecano) (Figura 34, página 96). No espectro do composto **128** observou-se um tripleto em δ 3,40 ($J = 6,82$ Hz) que foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-10 adjacentes ao átomo de bromo; o surgimento de um tripleto em δ 3,25 ($J = 6,89$ Hz) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-1 que estão adjacentes ao grupo azida (Figura 35, página 96). A presença de um quinteto em δ 1,85 ($J = 6,98$ Hz) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-9 e um multipletto que surgiu entre δ 1,52-1,63 (2H) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-2. Finalmente, a presença de um multipletto entre δ 1,22-1,55 (12H) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios metilênicos restantes: H-3; H-4; H-5; H-6; H-7 e H-8.

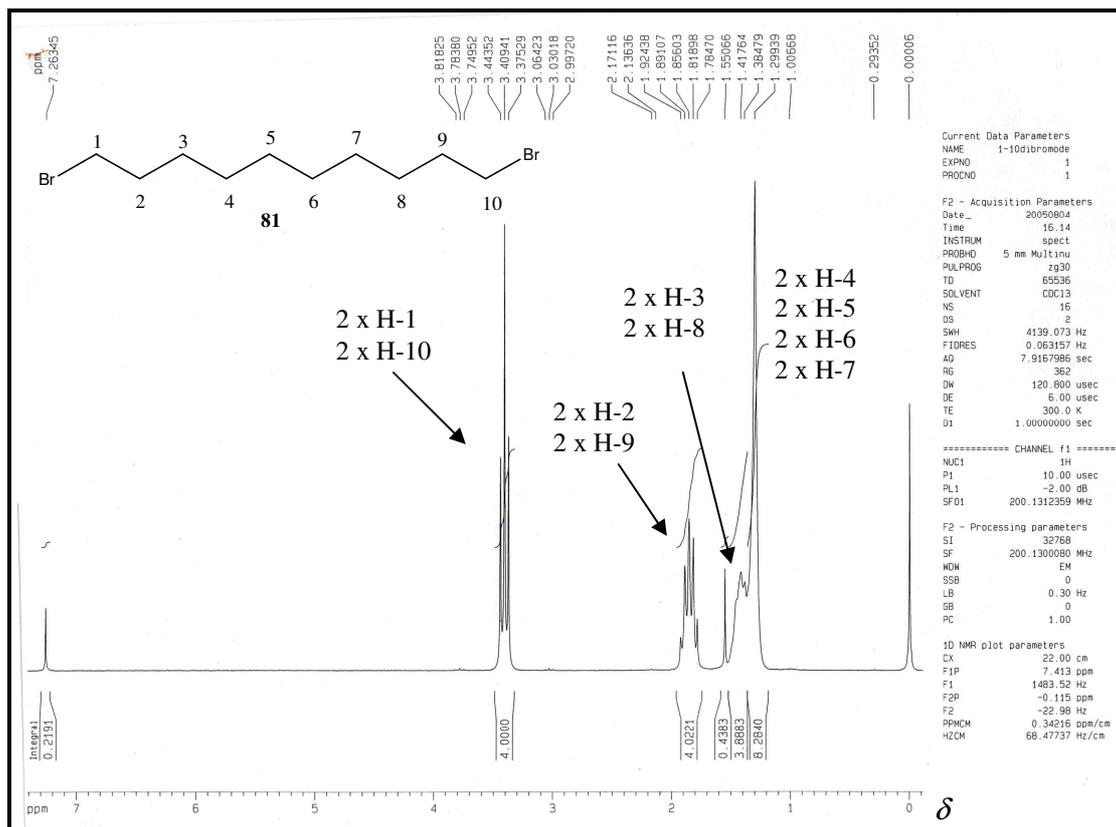


Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H do 1,10-dibromodecano (200 MHz, CDCl_3).

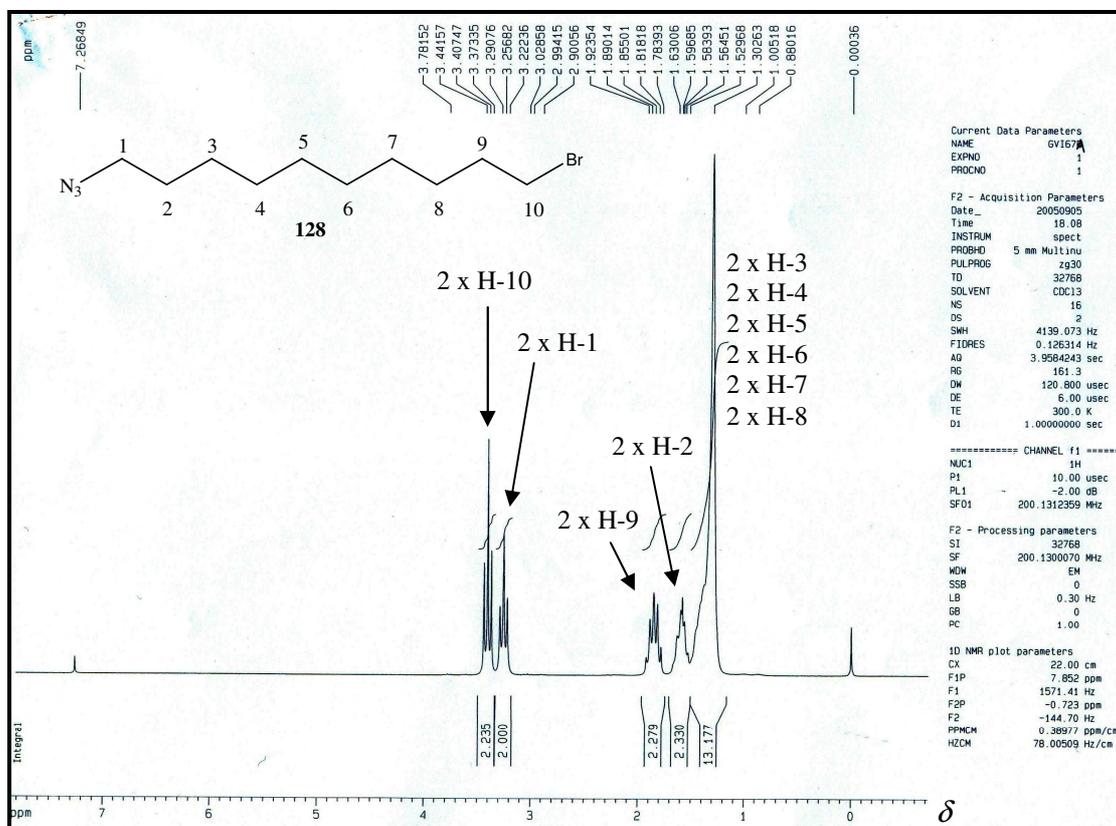


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H do composto **128** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de ^{13}C (Figura 36) o mais importante de se observar é o surgimento de um sinal em $\delta 51,65$ que foi atribuído ao carbono C-1 que se encontra ligado ao grupo azida e a presença de um sinal em $\delta 34,18$ que foi atribuído ao carbono C-10 ligado ao átomo de bromo. Ressalta-se que esses dois sinais referentes aos carbonos localizados na extremidade da cadeia carbônica serão importantes na interpretação dos espectros dos derivados obtidos na seqüência proposta.

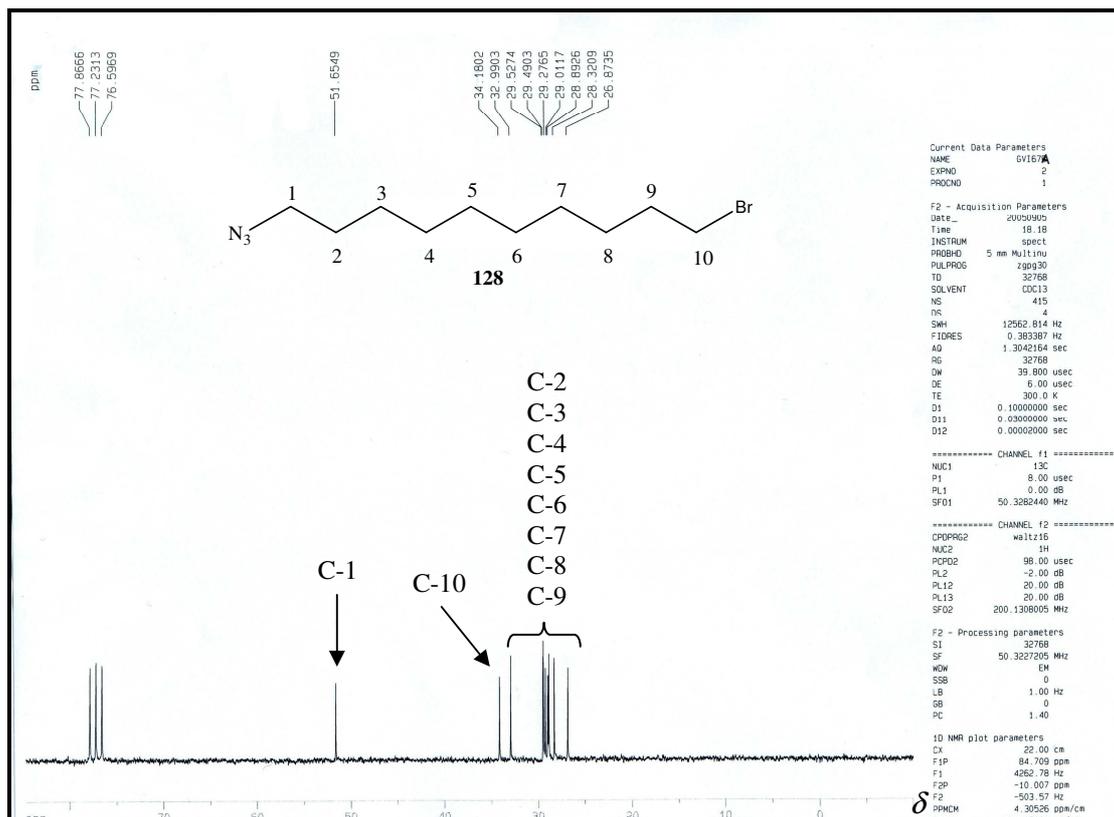
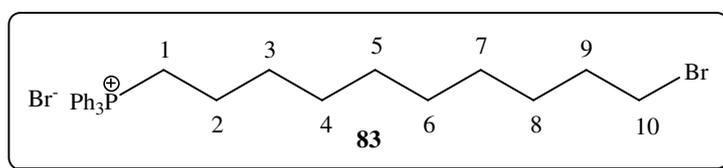


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **128** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.14 - Brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (**83**)



As atribuições dos sinais de RMN de ^1H (Figura 37, página 98) e de ^{13}C (Figura 39, página 100) do composto **83** foram auxiliadas pelo mapa de contornos COSY (Figura 38, página 99) e pela comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida (1,10-dibromodecano).

A presença de um multipletto entre δ 7,69-7,87 (15H) foi prontamente atribuída aos sinais dos hidrogênios aromáticos dos grupos fenila ligados ao átomo de fósforo.

Já o multipletto entre δ 3,54-3,79 corresponde aos sinais dos hidrogênios H-1 que se encontram mais desprotegidos por estarem ligados ao átomo de fósforo carregado positivamente. Em seguida, observou-se um tripuleto em δ 3,39 ($J= 6,78$ Hz) que foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-10 por comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida.

O quinteto observado em δ 1,81 ($J= 6,89$ Hz) foi atribuído aos sinais do hidrogênio H-9 devido à presença de um sinal de correlação dos sinais de H-10 x H-9 no mapa de contornos COSY. O sinal dos hidrogênios H-2 (um multipletto entre δ 1,50-1,68) também pôde ser atribuído com auxílio do sinal de correlação entre H-1 x H-2.

O sinal dos hidrogênios H-3 também foi atribuído ao multipletto entre δ 1,50-1,68, já que o valor de integração foi igual a quatro. O multipletto entre δ 1,10-1,46 (10H) foi atribuído ao sinal dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 e H-8.

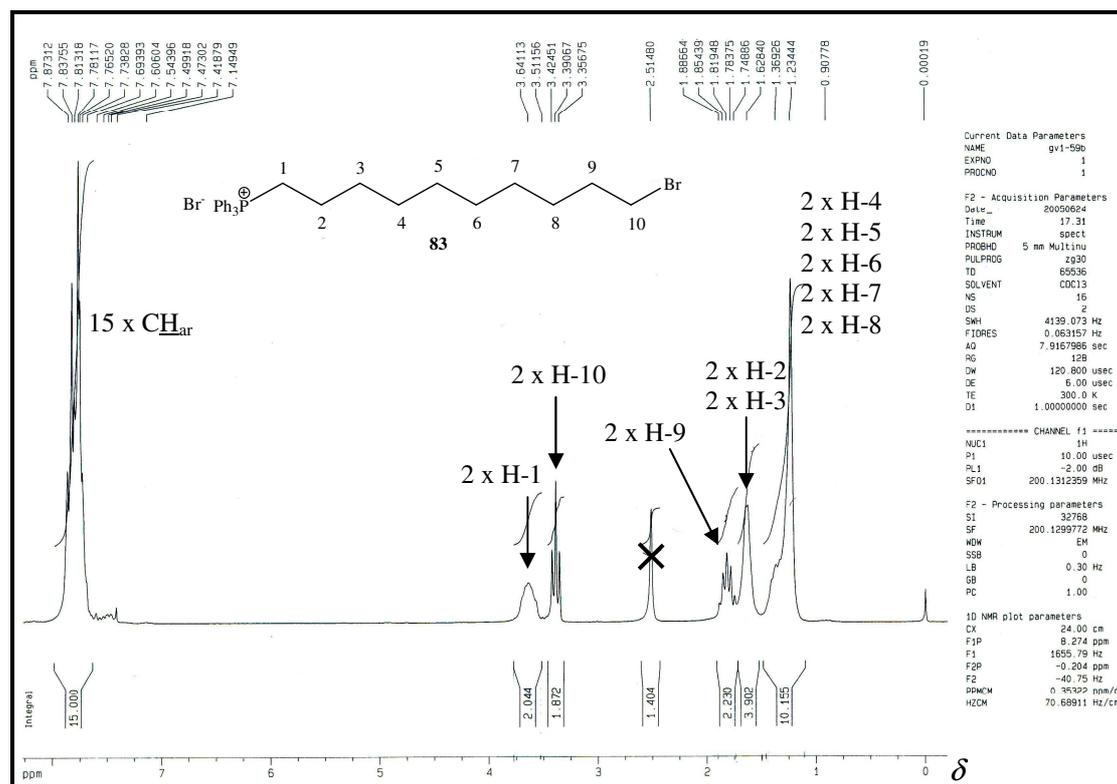


Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H do composto **83** (200 MHz, CDCl_3).

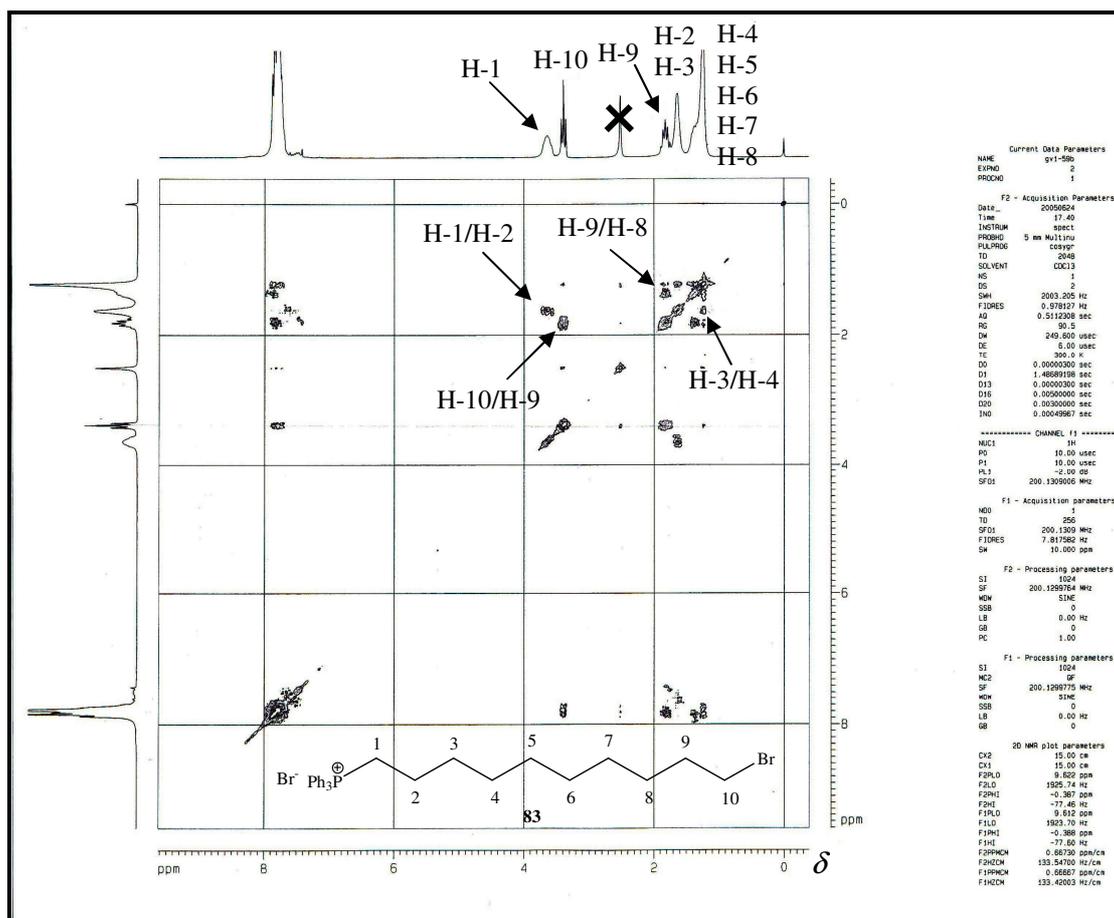


Figura 38 – Mapa de contornos COSY de **83** (200 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C está de acordo com o composto obtido. Nele, os sinais mais relevantes a serem descritos são os seguintes: aquele em δ 33,87 que foi atribuído ao átomo de carbono ligado ao átomo de bromo, C-10; um duplete em δ 117,77 ($J_f = 85,10$ Hz) devido ao acoplamento entre os núcleos de ¹³C e ³¹P que foi atribuído ao átomo de carbono C-1 e os sinais dos carbonos dos grupos aromáticos compreendidos entre δ 130,06 - 134,78.

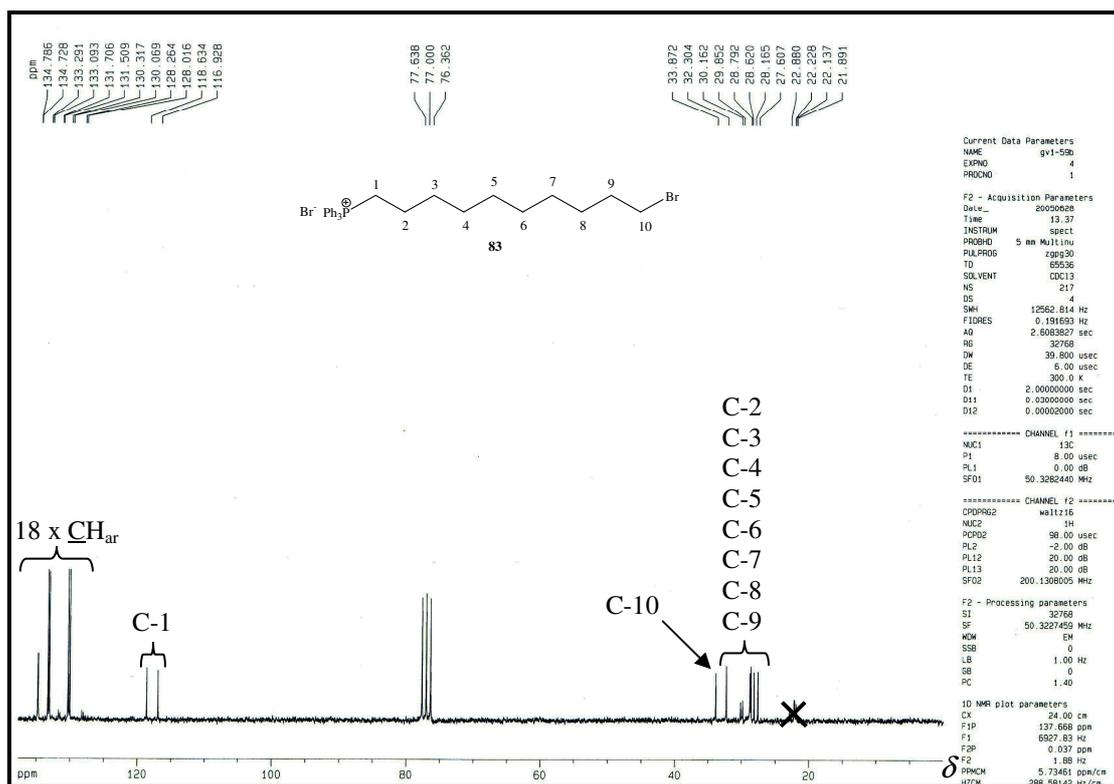
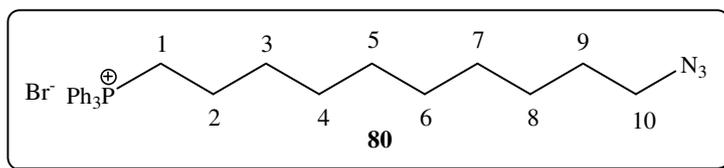


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **83** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.15 - Brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (**80**)



No espectro na região do infravermelho de **80** (Figura 41, página 101) observou-se que, em relação ao espectro do material de partida **83** (Figura 40, página 101), as principais diferenças que são dignas de nota foram o surgimento de uma banda na região de 2050 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo – N_3 e o aparecimento de uma banda compreendida entre $1340\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ que foi atribuída ao estiramento simétrico do grupo – N_3 . O surgimento dessas duas bandas são indícios da formação do composto desejado. As demais bandas do espectro são semelhantes ao espectro do material de partida.

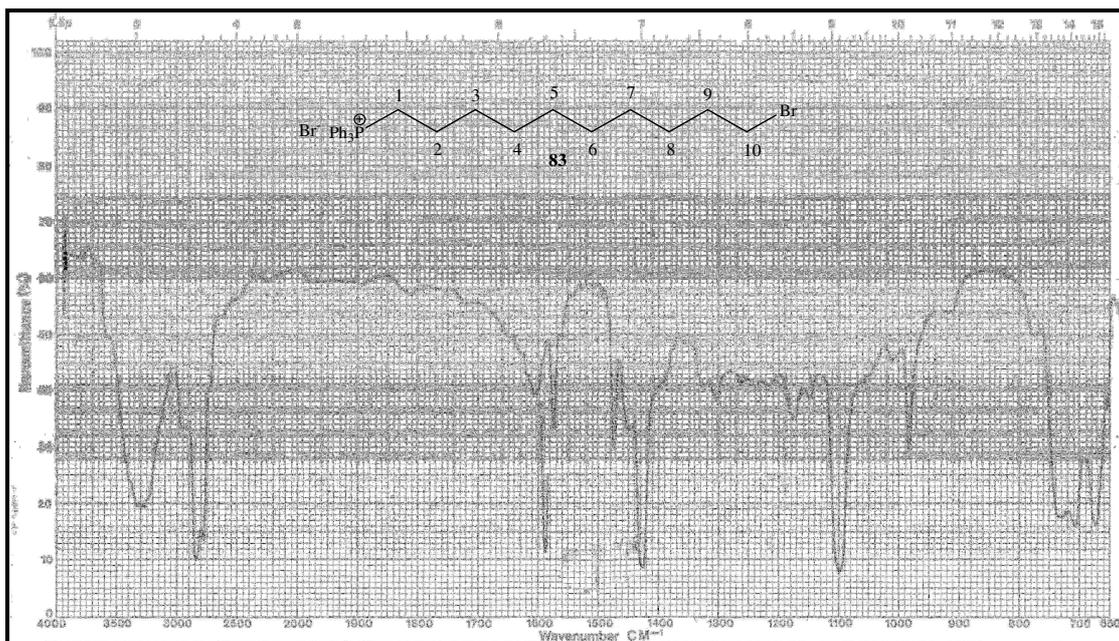


Figura 40 – Espectro no infravermelho do material de partida **83** em NaCl.

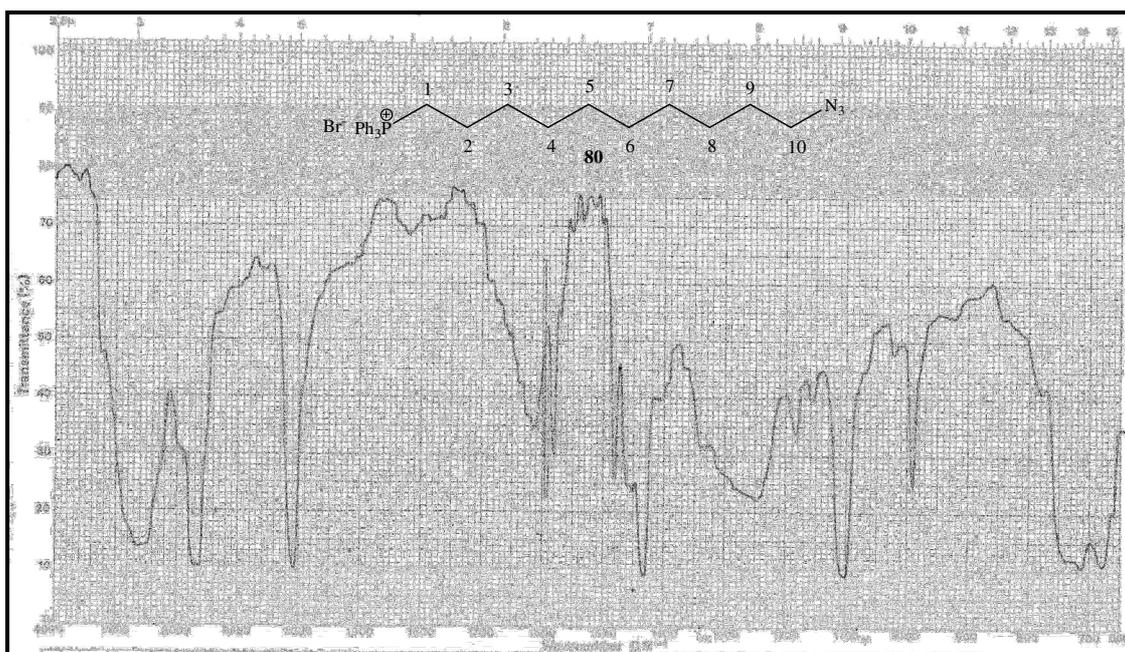


Figura 41 – Espectro no infravermelho de **80** em NaCl.

Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 42, página 102), por comparação com o material de partida utilizado e com o composto **128** sintetizado, realizou-se a atribuição de todos os sinais presentes no espectro, bem como os sinais de RMN de ^{13}C . Observou-se um multipletto entre δ 1,10-1,40 (10H) que, de maneira análoga ao material de partida, foi atribuído aos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 e H-8. A observação de um outro multipletto entre δ 1,50-1,80 (3H) foi relacionada aos sinais dos hidrogênios H-2, H-3 e H-9.

Um tripleto observado em δ 3,23 ($J= 6,88$ Hz) foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-10. O valor de deslocamento químico observado neste caso é muito semelhante ao observado para o composto **128**. A presença de um multiplete entre δ 3,55-3,79 foi atribuída aos sinais dos hidrogênios H-1, que se encontram mais desprotegidos por estarem ligados a um átomo de fósforo com carga positiva.

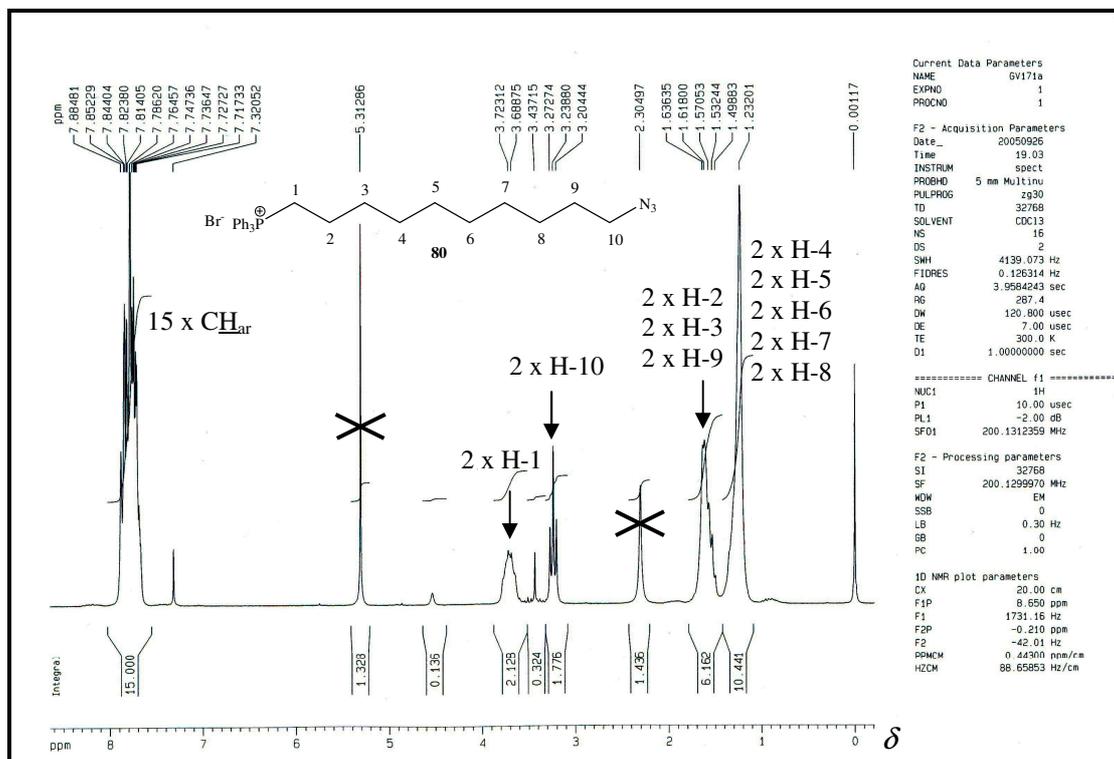


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H do composto **80** (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais observados no espectro de ^{13}C (Figura 43, página 103) são muito semelhantes aos observados no espectro do material de partida **83** (Figura 39, página 100). A principal diferença que deve ser ressaltada é o desaparecimento do sinal em δ 33,87 ($\text{CH}_2\text{-Br}$) e o surgimento de um sinal em δ 51,52 que foi atribuído ao sinal do carbono C-10 que agora se encontra ligado ao grupo azida. Um indício que reforça a hipótese de que o sinal em δ 51,52 é de um átomo de carbono ligado a um grupo azida foi a comparação do espectro de ^{13}C deste composto com o espectro de ^{13}C do composto **128** sintetizado (Figura 36, página 97).

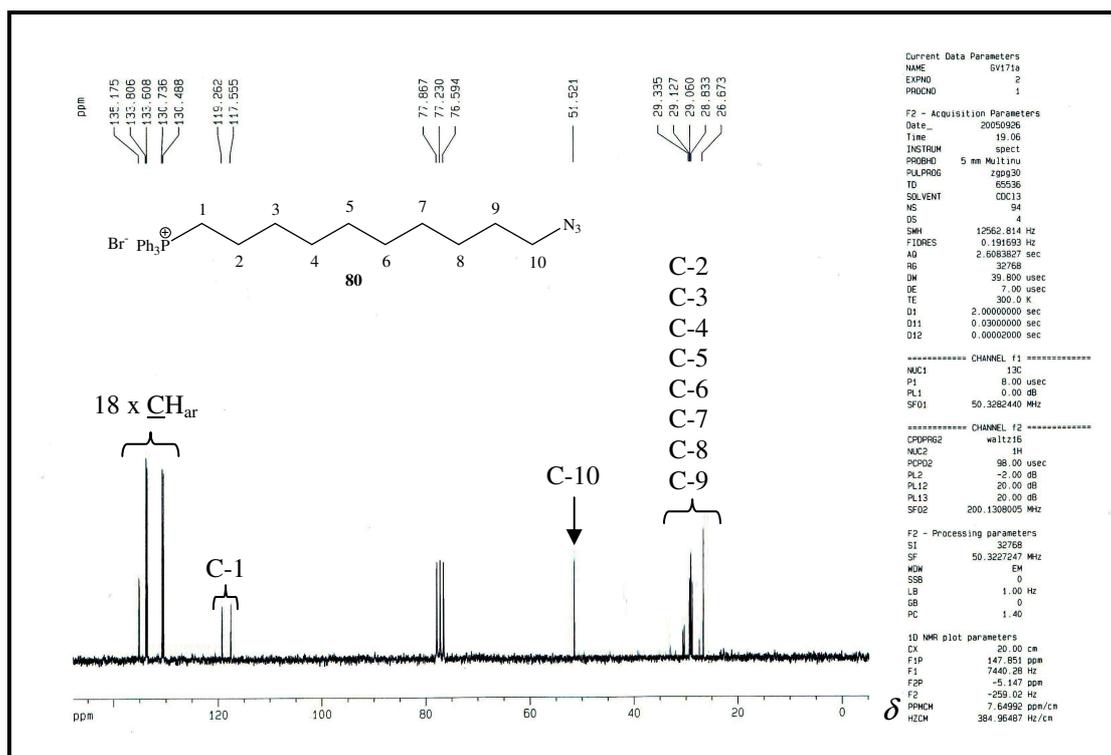
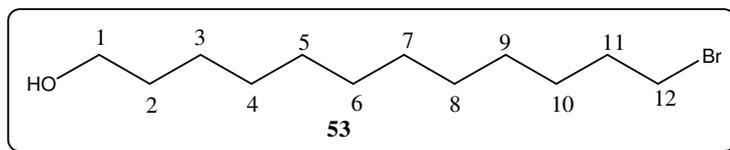


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **80** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.16 - 12-bromododecan-1-ol (**53**)



O composto **53** já havia sido sintetizado anteriormente no trabalho de Grube, Timm e Köck (2006) e seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão disponíveis na literatura. Portanto, uma discussão espectral detalhada não será apresentada aqui. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dessa substância obtida no trabalho aqui apresentado estão mostrados nas Figuras 44 e 45, com as devidas atribuições dos sinais.

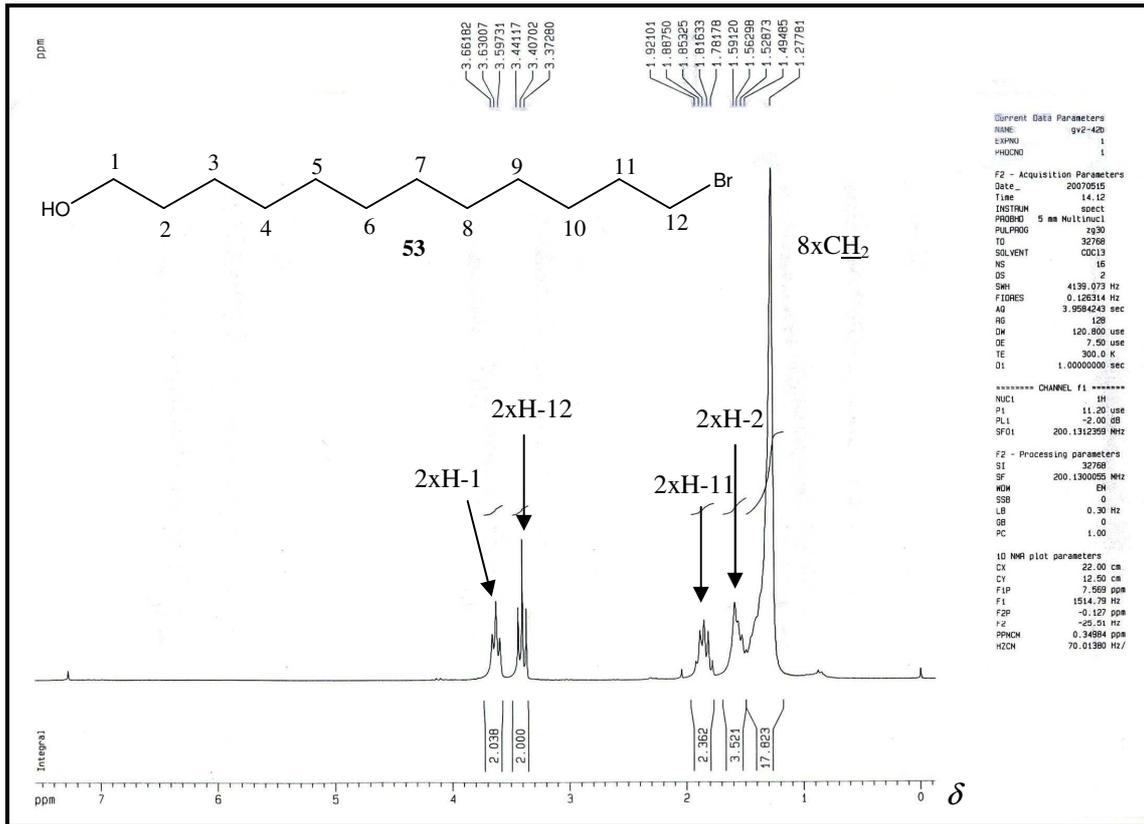


Figura 44 – Espectro de RMN de 1H do composto **53** (200 MHz, $CDCl_3$).

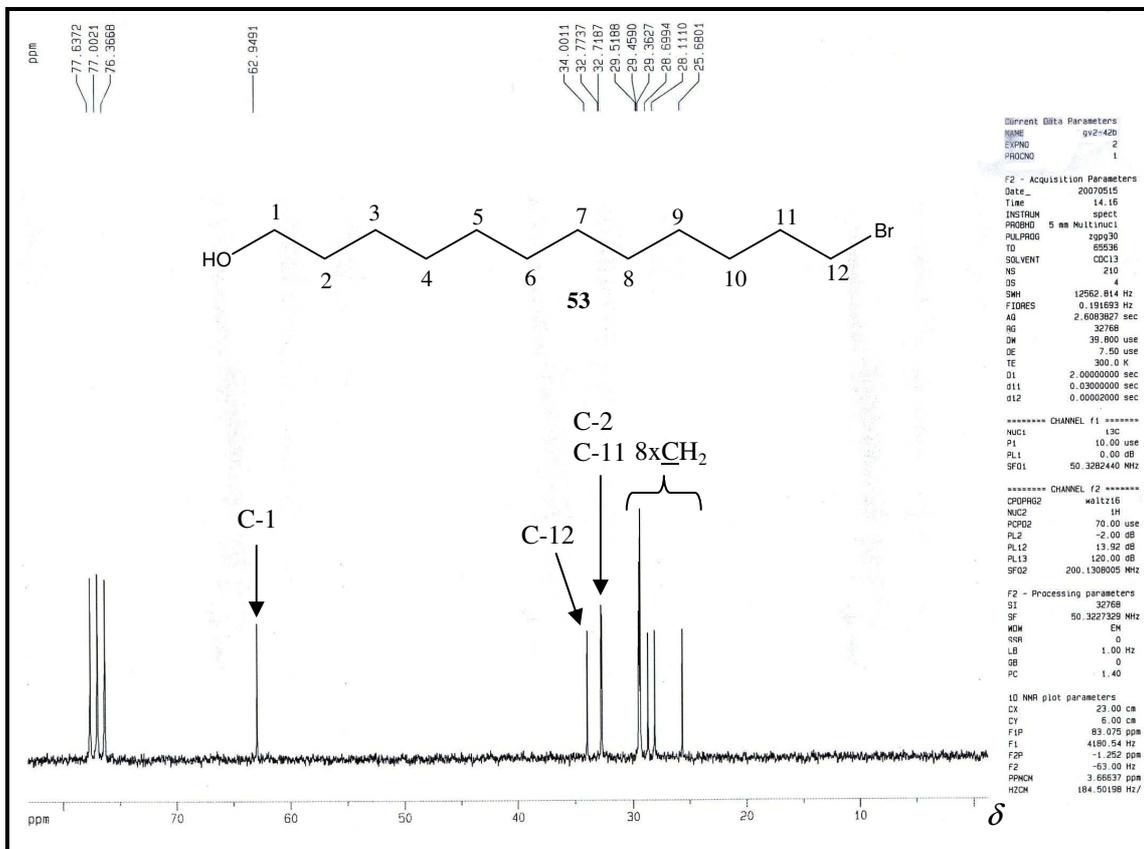
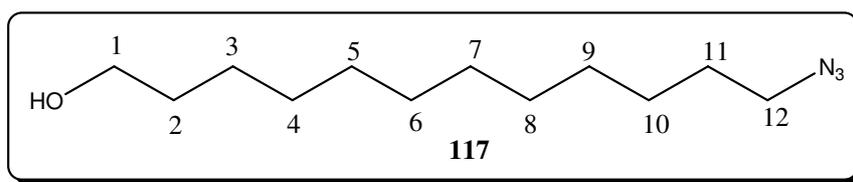


Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **53** (50,32 MHz, $CDCl_3$).

4.17 - 12-azidododecan-1-ol (117)



A síntese e caracterização por RMN do composto **117** encontram-se descritas no trabalho de Yoshimi e colaboradores (2005). Portanto, serão aqui apresentados somente os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 46 e 47) com as devidas atribuições de sinais para esse composto que foi obtido durante a realização desse trabalho.

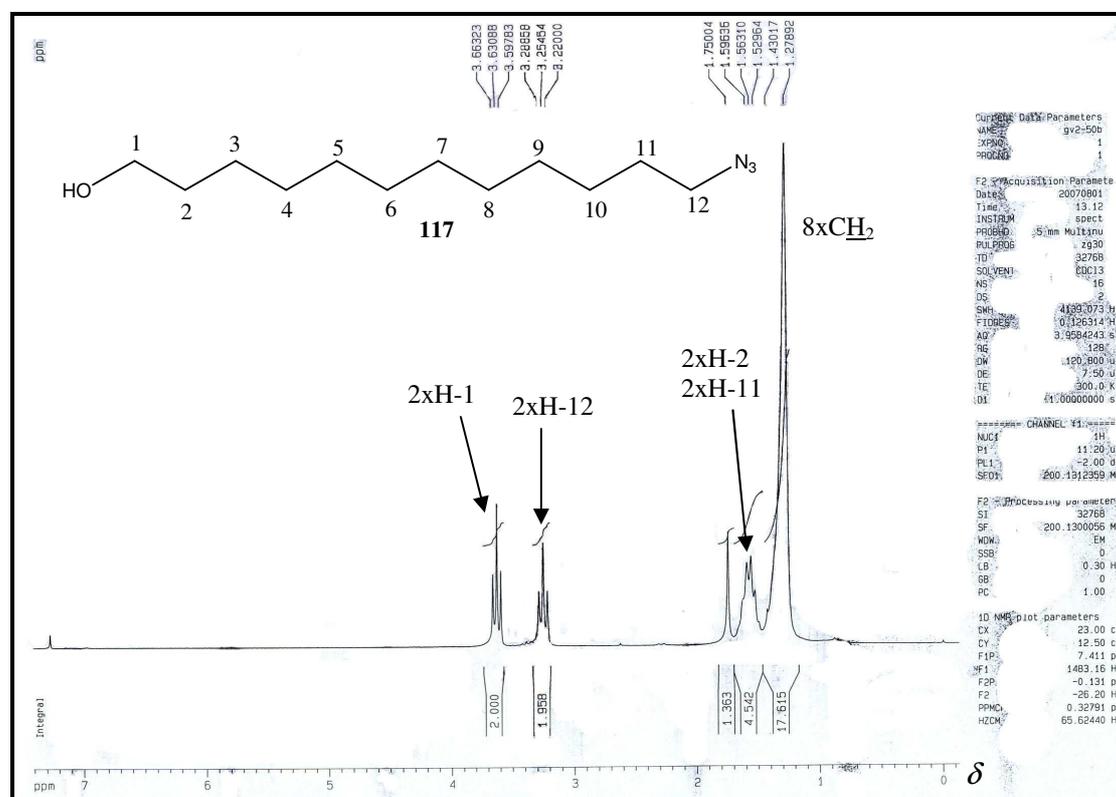


Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H do composto **117** (200 MHz, CDCl_3).

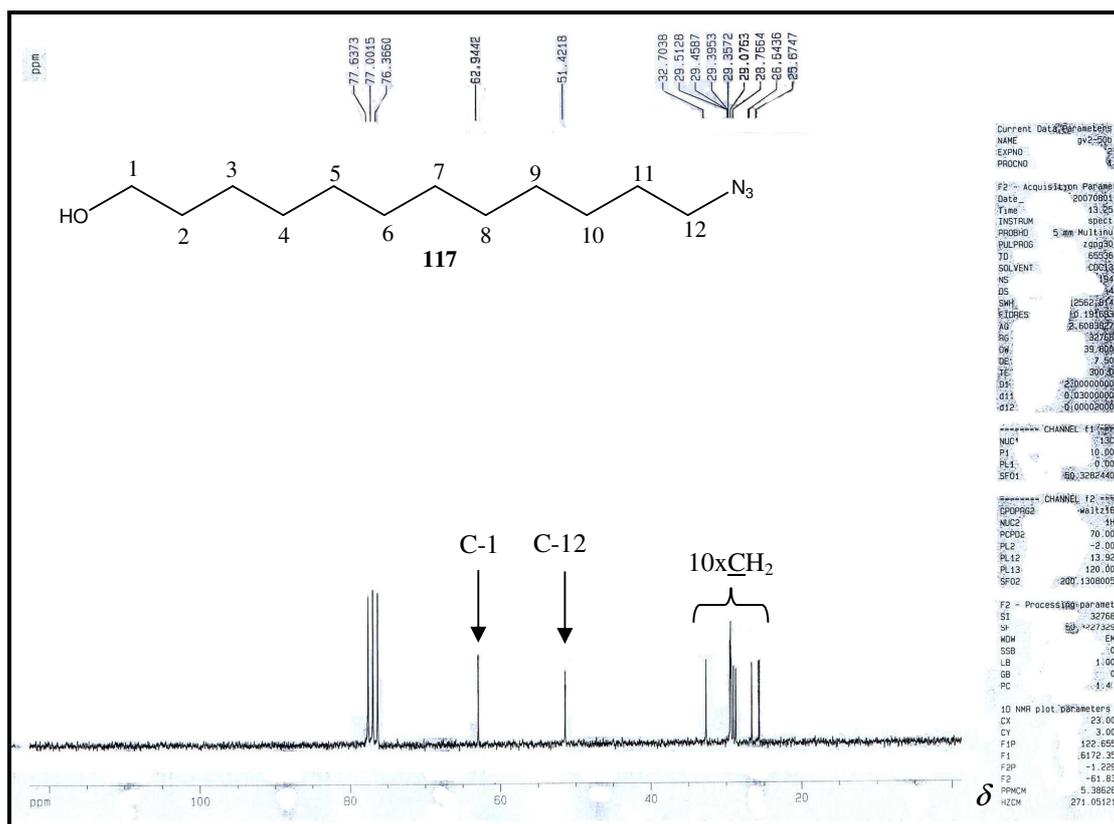
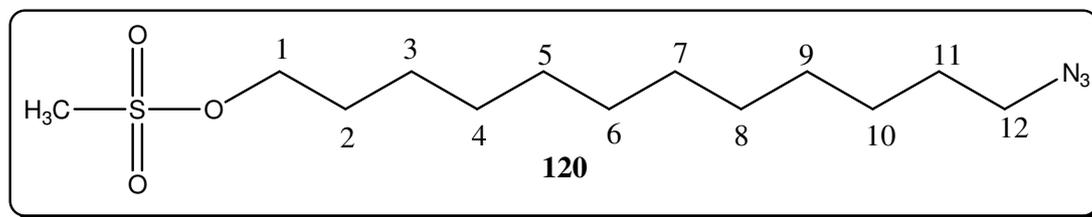


Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **117** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.18 - Metanosulfonato de 12-azidododecila (**120**)



A atribuição dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **120** sintetizado foi realizada por meio da comparação dos dados espectrais obtidos para o seu precursor, o composto **117**.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^1H são muito semelhantes aos observados no espectro do material de partida **117** (Figura 46, página 105). Merecem destaque os seguintes sinais: o surgimento de um simpleto em δ 3,00 referente a um grupo metila ligado ao enxofre do grupo mesila e um tripleto em δ 4,22 ($J=6,52$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos em H-1 (Figura 48, página 107).

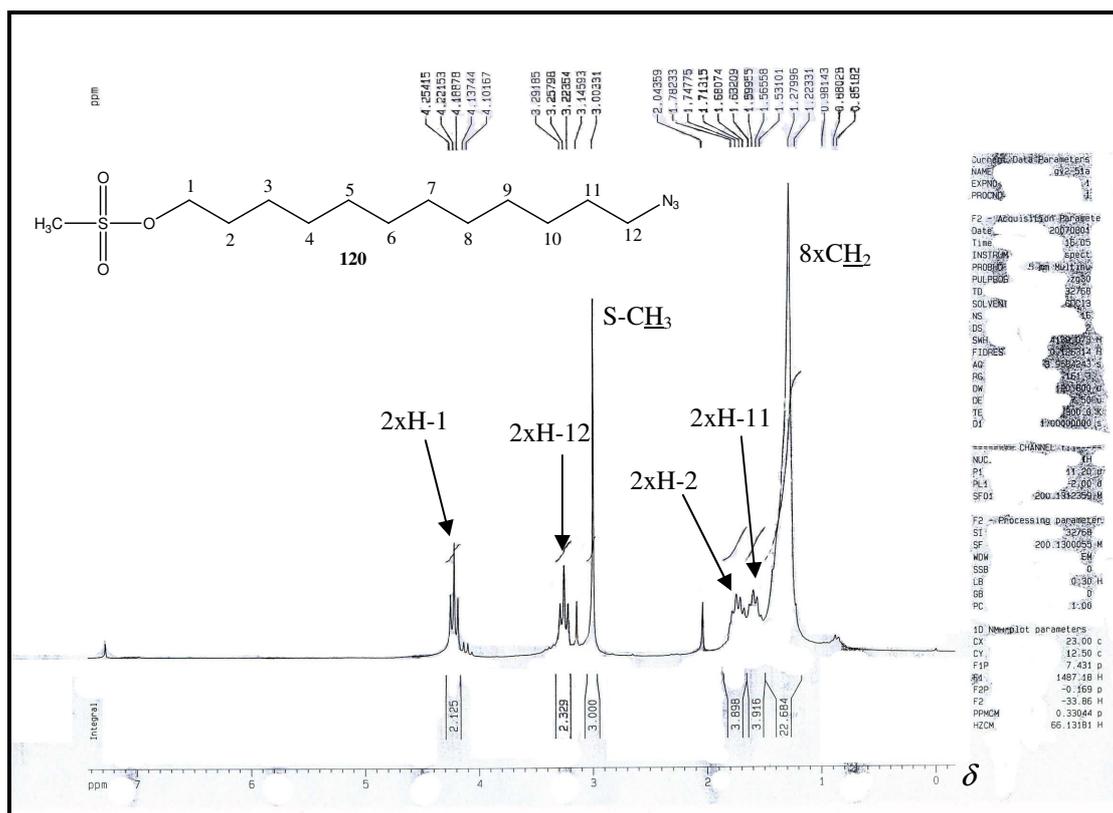


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H do composto **120** (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais observados no espectro de ^{13}C (Figura 48, página 108) são muito semelhantes aos observados no espectro do material de partida **117** (Figura 47, página 106). Merecem destaque o surgimento de um sinal em δ 37,26 que foi prontamente atribuído ao grupo metila ligado ao átomo de enxofre e o sinal de C-1 em δ 70,15 que se tornou mais desprotegido em relação ao mesmo sinal presente no material de partida **117** (Figura 47, página 106) .

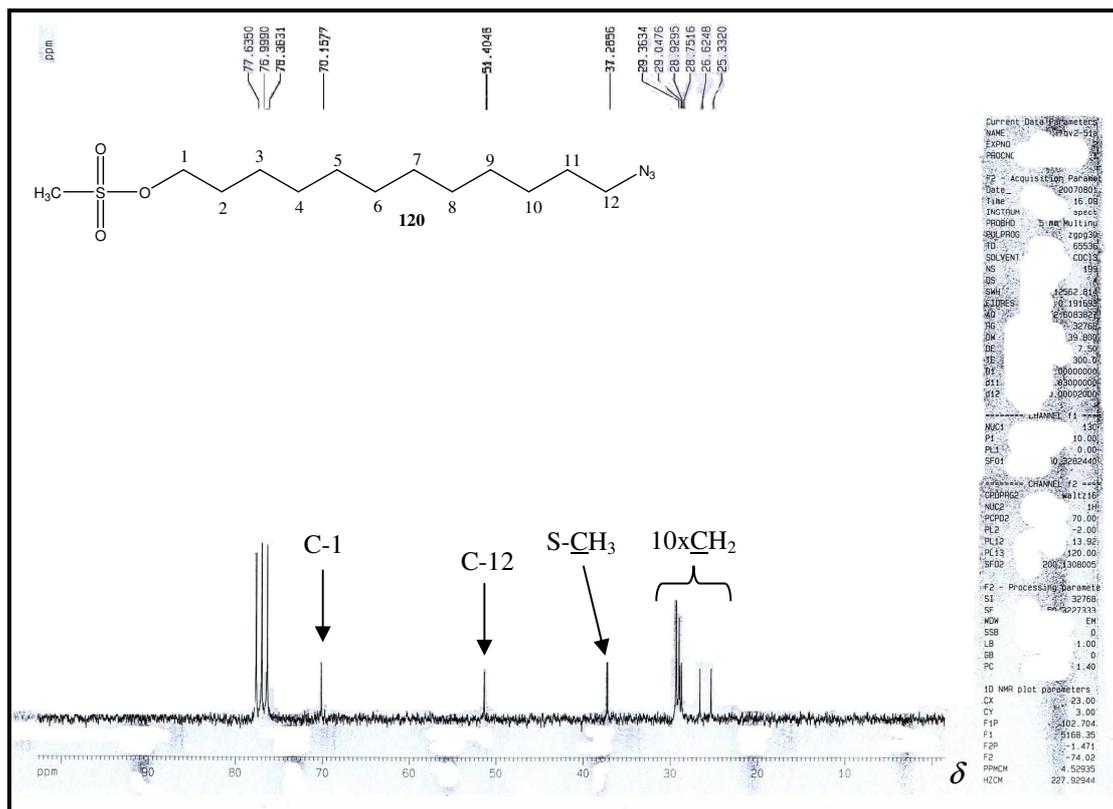
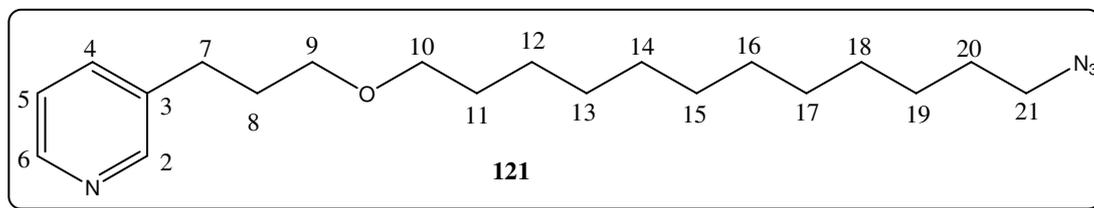


Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **120** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.19 - 3-(3-[12-azidododecanoxi]propil)piridina (**121**)



O núcleo piridínico foi facilmente identificado pelo multipeto entre δ 7,16-7,23 que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-5, pelo duplete em δ 7,50 ($J=7,74$ Hz) que foi atribuído ao sinal de H-4 e pelo multipeto entre δ 8,40-8,55, atribuído aos hidrogênios H-2 e H-6 (Figura 49, página 109). O tripleto em δ 3,24 ($J= 6,90$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-21 e um multipeto compreendido entre δ 1,80-1,96 foi atribuído ao sinal dos hidrogênios H-8.

Em relação à cadeia lateral na posição 3-piridínica, várias atribuições puderam ser feitas por comparação direta com os materiais de partida **79** e **120** (Figuras 15 e 48, páginas 72 e 107). Assim, o tripleto observado em δ 2,70 ($J= 8,01$ Hz) foi atribuído ao sinal de H-7; o multipeto compreendido entre δ 3,31-3,44 foi atribuído

aos sinais de H-9 e H-10 e a presença de um multipletto entre δ 1,20-1,45 (20H) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos de C-11 a C-20.

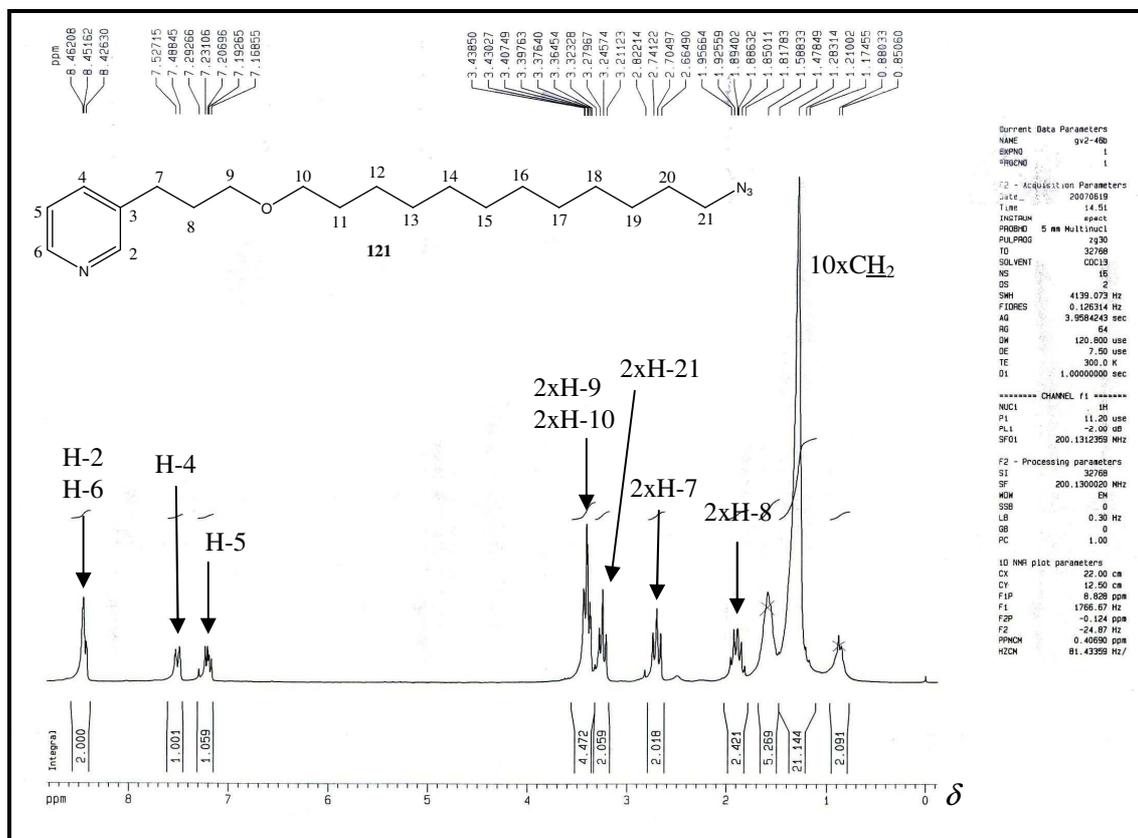


Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H do composto **121** (200 MHz, CDCl_3).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C foram atribuídos com o auxílio do sub-espectro DEPT 135 (Figura 50, página 110). O sinal em δ 51,35 foi atribuído ao átomo de carbono C-21 que se encontra ligado diretamente ao grupo azido. Os sinais em δ 69,29 e 70,96, por serem característicos, foram atribuídos aos átomos de carbono C-9 e C-10 ligados diretamente ao átomo de oxigênio. Os demais átomos de carbono da cadeia ligados a hidrogênios metilênicos ($12\times\text{CH}_2$) encontram-se muito próximos uns dos outros (entre δ 22,58 e 31,81) e não foram atribuídos individualmente. O sinal de C-3 foi atribuído após não observar-se a sua presença no sub-espectro DEPT 135. Os demais sinais estavam de acordo com a estrutura esperada para o composto sintetizado e encontram-se atribuídos na Figura 50 (página 110).

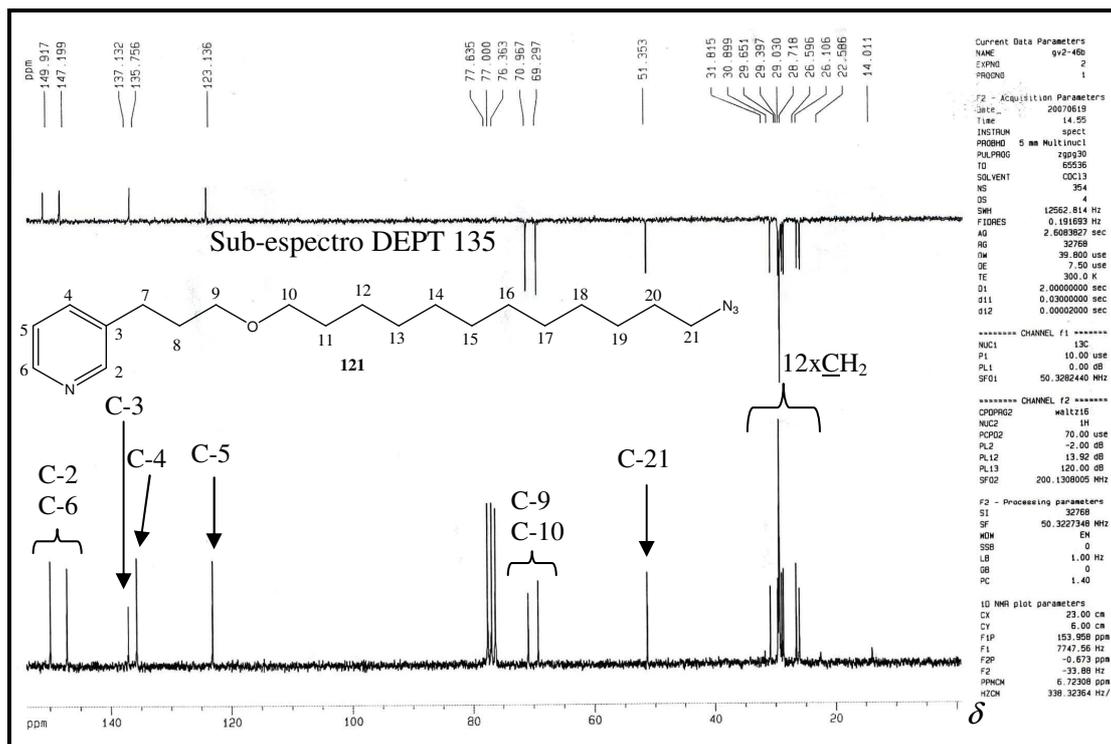
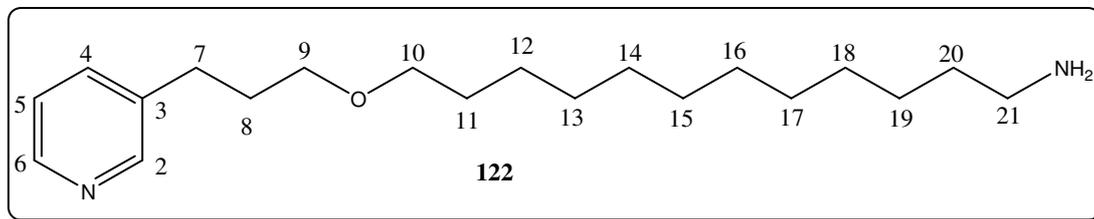


Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **121** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.20 - 3-(3-[12-aminododecanoxi]propil)piridina (**122**)



O espectro de RMN de ^1H do composto sintetizado **122**, apresenta grande semelhança com o seu material de partida, o composto **121** (Figura 49, página 109) e, portanto, a atribuição dos sinais foi realizada por comparação direta dos espectros desses dois compostos.

Merece destaque o surgimento de um simpleto largo em δ 2,21 que desaparece após a adição de uma gota de D_2O e que foi atribuído aos hidrogênios do grupo NH_2 . A presença desse sinal é um indício da formação do produto desejado. E também merece destaque um multipeto entre δ 2,60-2,75 que foi atribuído aos sinais dos hidrogênios metilênicos H-7 e H-21. Os demais sinais estão de acordo com o esperado para o composto sintetizado e encontram-se atribuídos na Figura 51 (página 111).

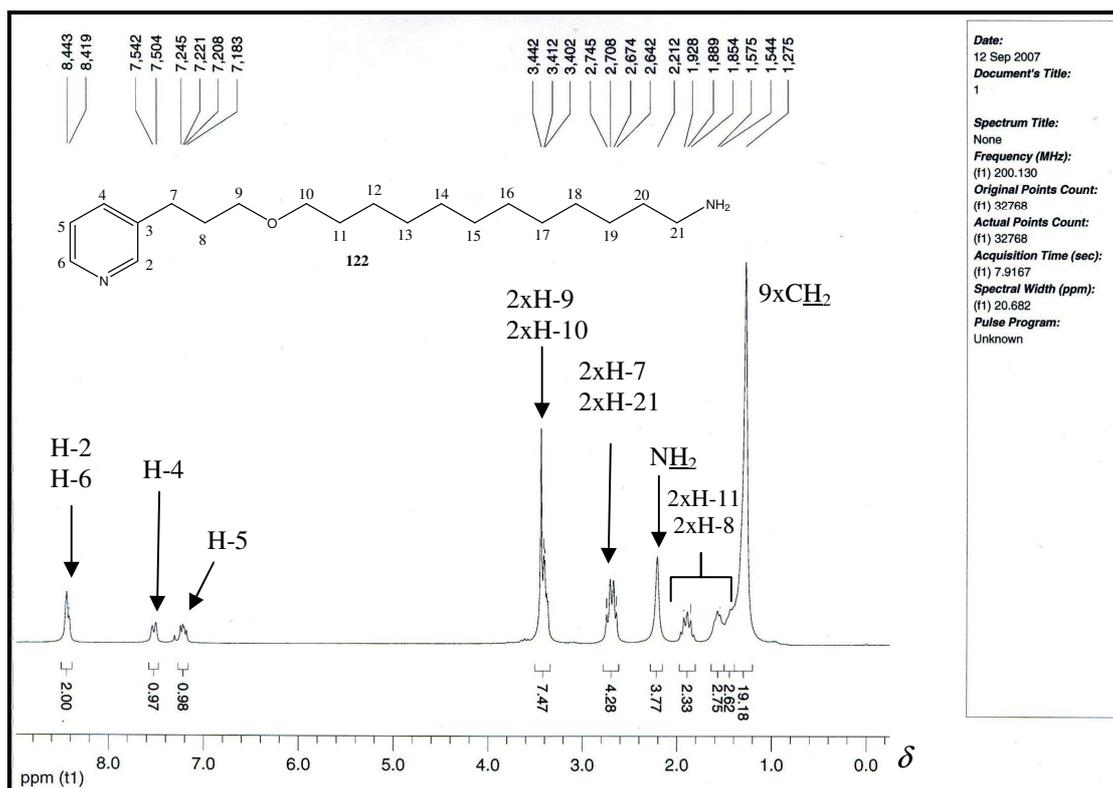


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H do composto **122** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **122** também guarda uma grande semelhança com a de seu material de partida **121** (Figura 50, página 110). As atribuições dos sinais foram realizadas por comparação dos espectros desses dois compostos.

Observou-se uma mudança de deslocamento químico do átomo de carbono C-21 de δ 51,35, quando esse se encontrava ligado ao grupo azido, para δ 41,81 quando esse se encontra ligado a um grupo amino.

Os demais sinais estavam de acordo com a estrutura esperada para o composto sintetizado e encontram-se atribuídos na Figura 52 (página 112).

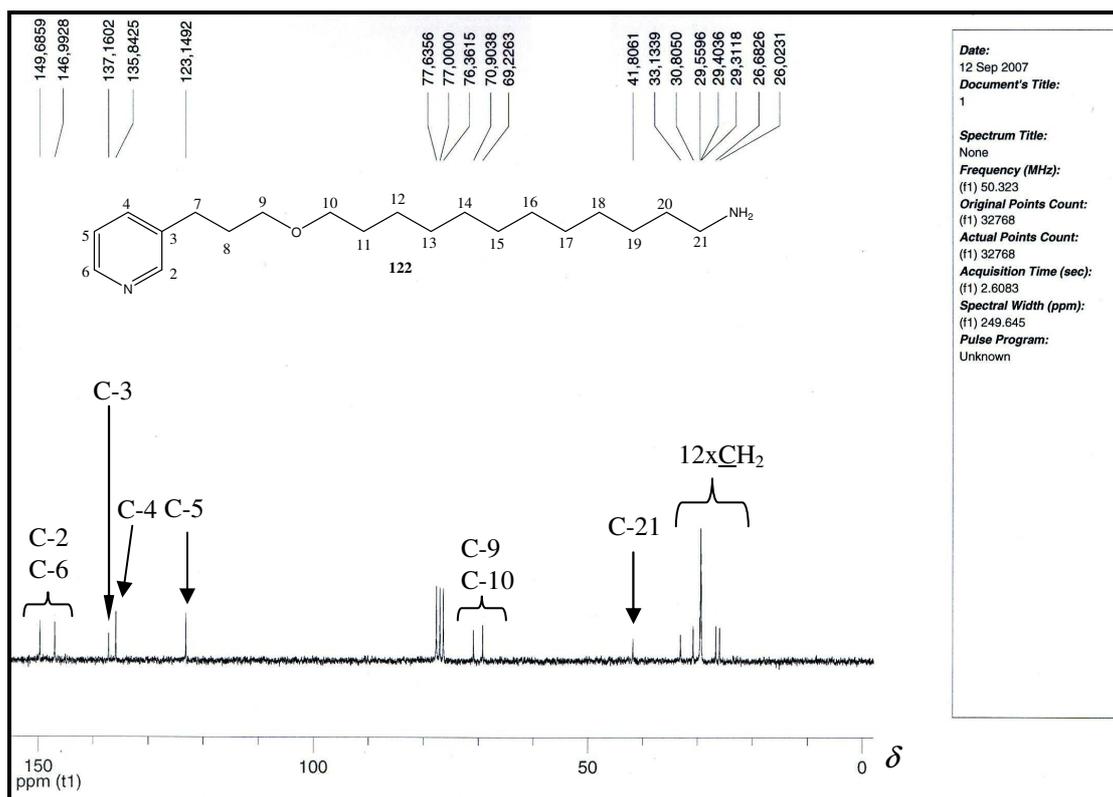
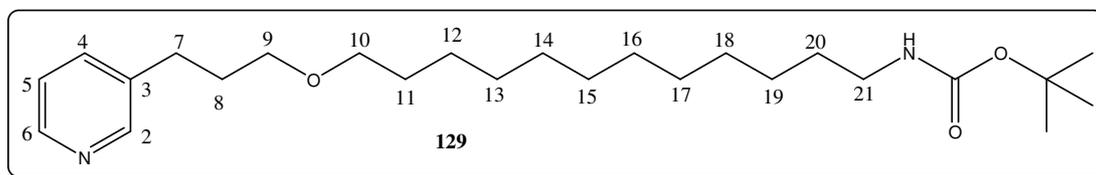


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **122** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.21 - 3-[3-(12-N-*t*-butóxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (**129**)



Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 53, página 113), e por comparação com o material de partida utilizado **122**, realizou-se a atribuição de todos os sinais presentes no espectro, bem como os sinais de RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de um simpleto em δ 1,44 (9H) que foi atribuído aos três grupos metila do grupo protetor N-Boc, o que confirma a obtenção do produto. A presença de um quarteto em δ 3,10 ($J= 6,40$ Hz) foi atribuída aos hidrogênios metilênicos H-21.

Os demais sinais estavam de acordo com a estrutura esperada para o composto sintetizado e encontram-se atribuídos na Figura 53 (página 113).

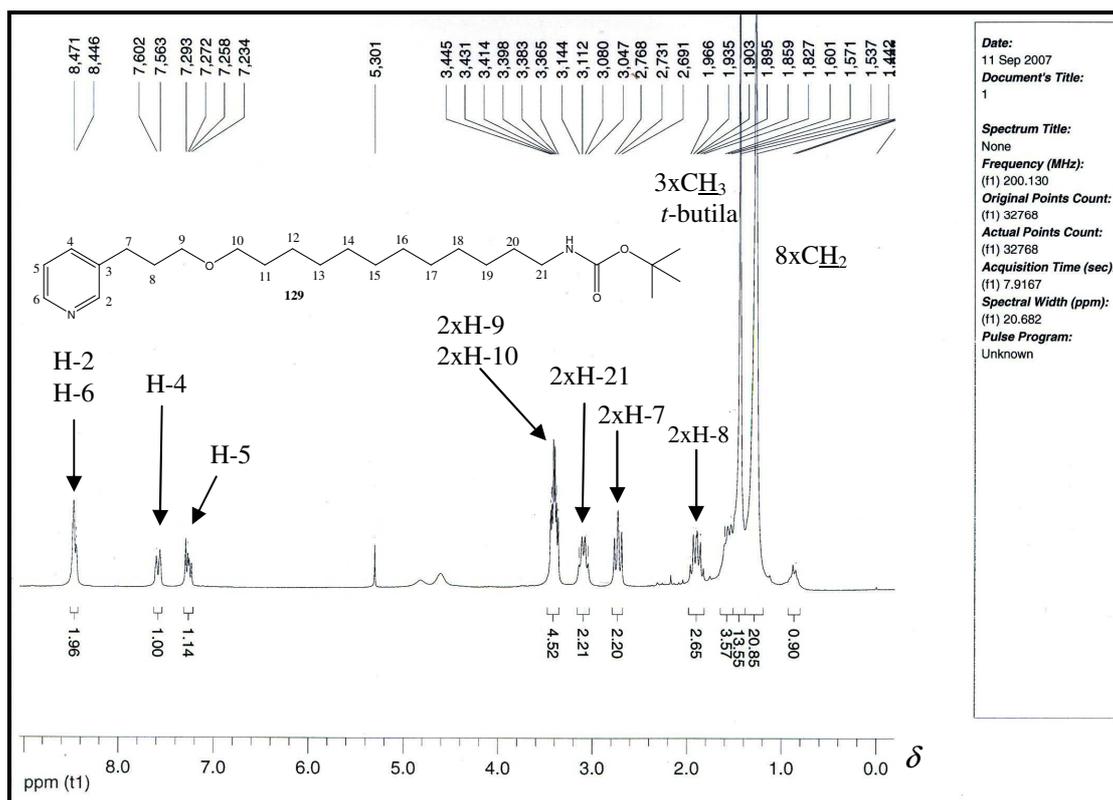


Figura 53 – Espectro de RMN de ¹H do composto **129** (200 MHz, CDCl₃).

Os sinais do espectro de RMN de ¹³C do composto **129** (Figura 54, página 114) foram atribuídos com o auxílio do sub-espectro DEPT 135 e por comparação com o espectro de seu precursor **122** (Figura 52, página 112). A interpretação do sub-espectro DEPT 135 possibilitou determinar os sinais referentes aos átomos de carbono de C-3 do núcleo piridínico em δ 137,68 e do grupo carbonila em δ 155,94 que estavam ausentes e também dos três grupos metila do grupo protetor Boc em δ 28,35.

As demais atribuições foram realizadas por comparação com os espectros de seus precursores de síntese e estão de acordo com a estrutura da molécula.

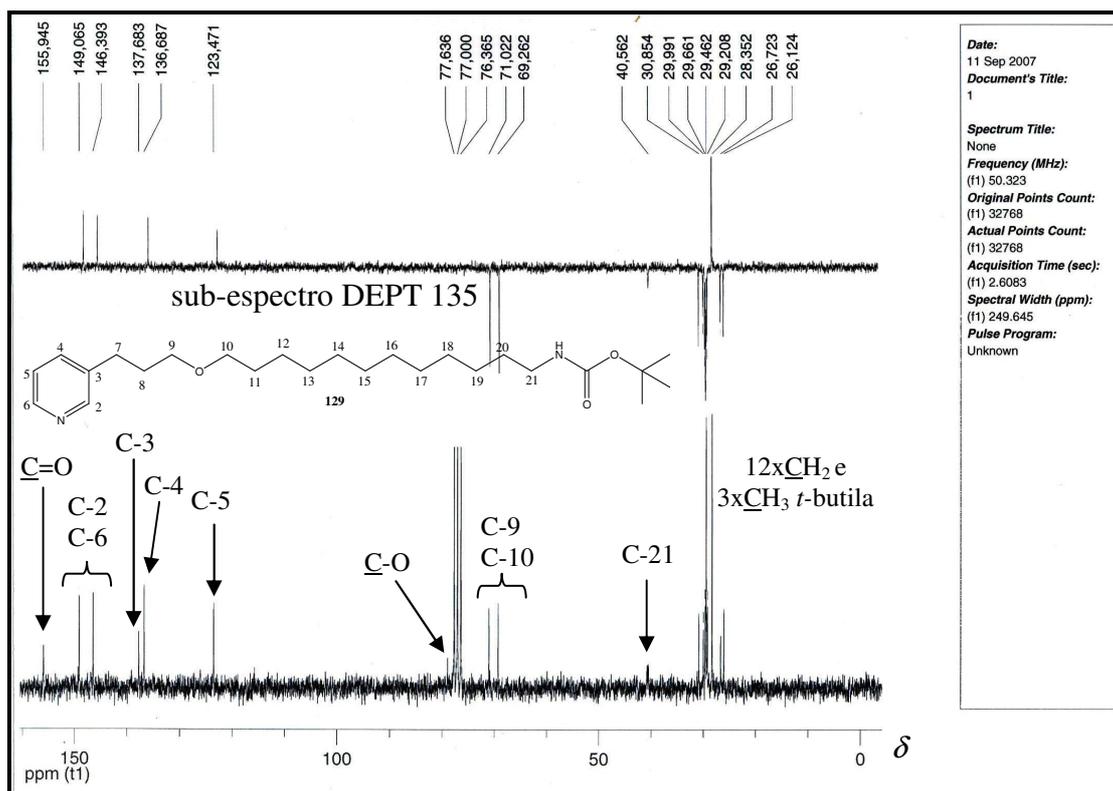
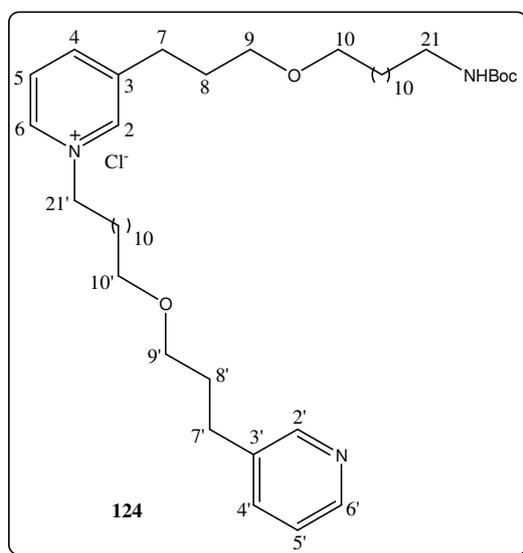


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **129** (50,32 MHz, CDCl_3).

4.22 - Cloreto de 1-[12[3-piridinopropoxi]dodecil]-3-(3-[12-(*N*-*t*-butoxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil)piridínio (**124**)



A atribuição dos sinais de RMN de ^1H (Figura 55, página 116) e de ^{13}C (Figura 57, página 117) do composto **124**, foi auxiliada pelo sub-espectro DEPT 135 (Figura 57, página 117), pelo mapa de contornos HMQC (Figura 56, página 116) e pela

comparação com os dados espectrais do material de partida **123** (Figuras 53 e 54, páginas 113 e 114).

A presença de um multiplete entre δ 1,20-1,40 (20H) foi prontamente atribuída aos hidrogênios metilênicos de H-11 a H-20 e de H-11' a H-20'.

O simpleto em δ 1,42 foi atribuído ao sinal dos átomos de hidrogênio dos três grupos metila do grupo *t*-butila. Os sinais de H-8/H-8'; e H-7/ H-7' foram observados em δ 1,80-2,05 e 2,73 como um multiplete e um tripleto ($J= 7,99$ Hz), respectivamente. A presença de um quarteto em δ 2,48 ($J= 2,48$ Hz) foi atribuída ao sinal dos hidrogênios metilênicos H-21 adjacentes ao átomo de nitrogênio do carbamato N-Boc.

O multiplete entre δ 3,36-3,66 foi associado aos sinais dos átomos de hidrogênio H-9, H-10, H-9' e H-10' que se encontram adjacentes aos átomos de oxigênio existentes no composto. Um tripleto mais desprotegido em δ 4,60 ($J= 7,48$ Hz) foi associado ao sinal dos hidrogênios metilênicos H-21' que se encontram ligados ao átomo de nitrogênio carregado com carga positiva.

O mapa de contornos HMQC (Figura 56, página 117) foi utilizado para realizar a atribuição dos sinais dos átomos de hidrogênio do núcleo piridínico. Assim, o multiplete observado entre δ 7,35-7,40 foi atribuído ao sinal do hidrogênio H-5' devido ao sinal de correlação com o carbono C-5' (δ 125,30) que apresenta um deslocamento químico semelhante ao do composto **123**, seu material de partida (Figura 53, página 113). De modo semelhante ao descrito anteriormente, foram atribuídos os sinais de H-4/H-4' e C-4/C-4'; H-5 e C-5; H-2' e C-2'; H-6' e C-6'; H-6 e C-6; e H-2 e C-2.

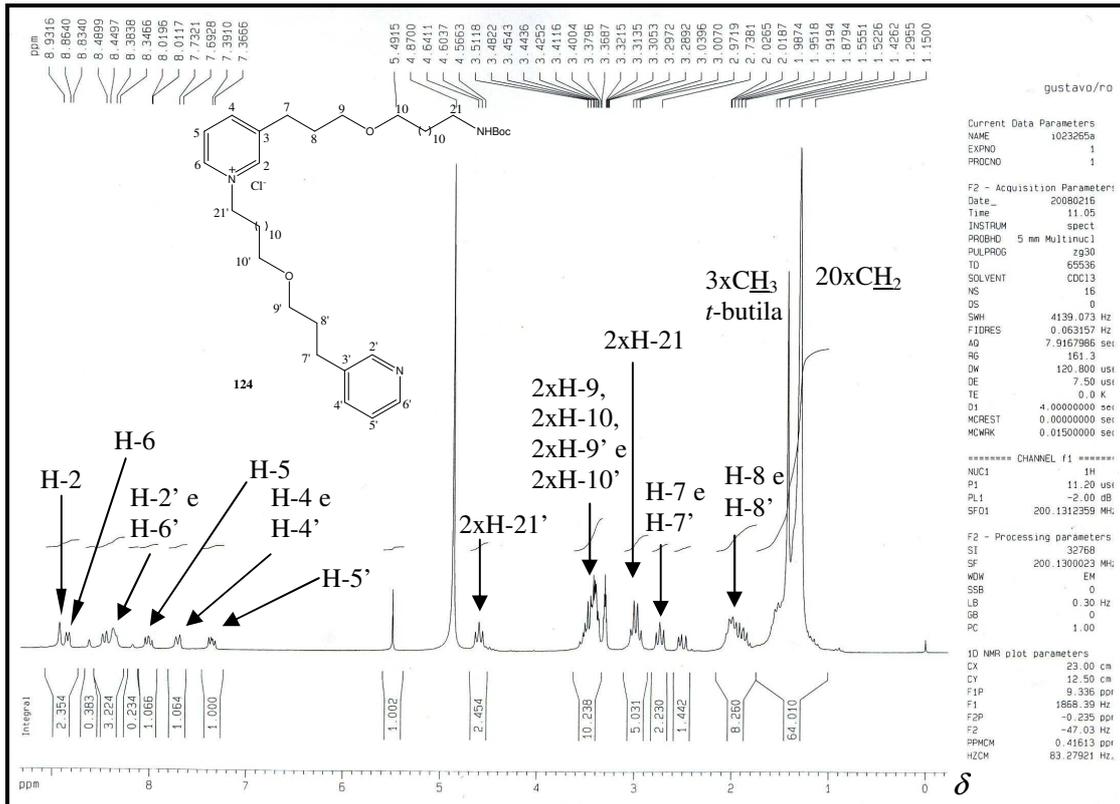


Figura 55 – Espectro de RMN de ¹H do composto **124** (200 MHz, CD₃OD).

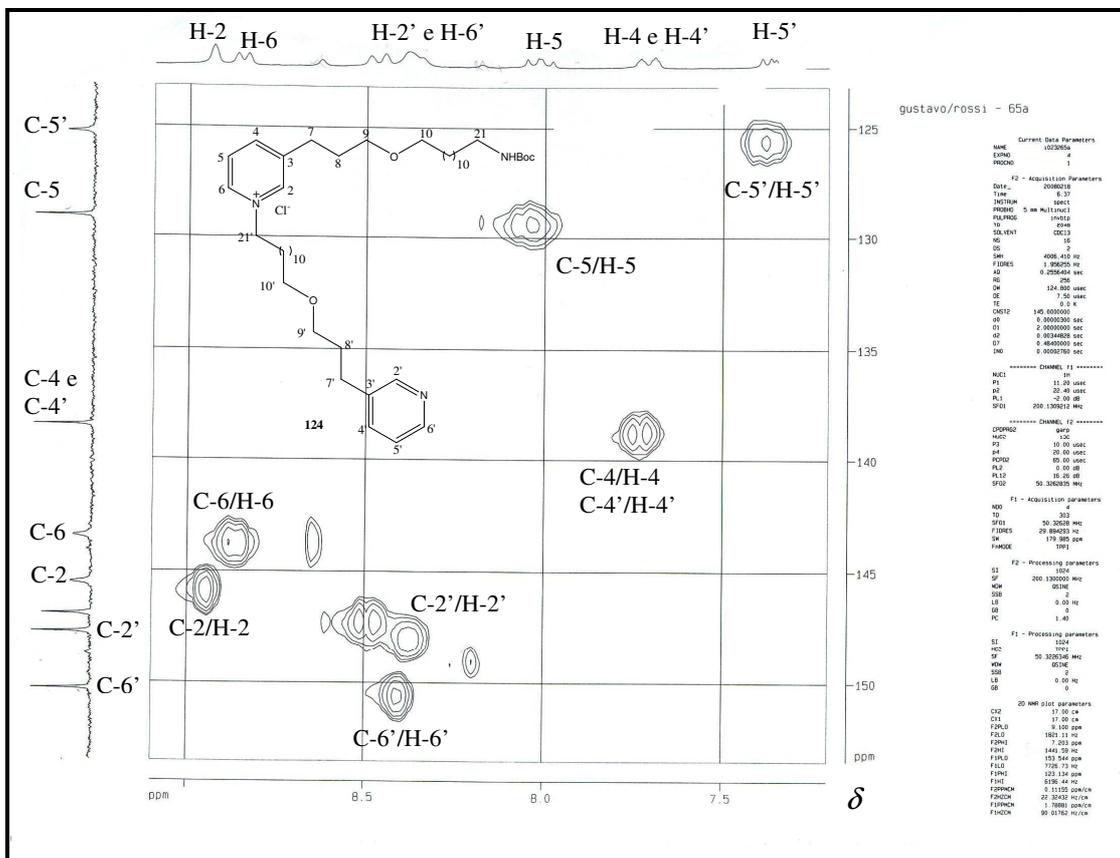


Figura 56 – Expansão do mapa de contornos HMQC de **124** (200 MHz, CD₃OD).

O espectro de RMN de ^{13}C está de acordo com o composto obtido. Nele, os sinais mais relevantes a serem descritos são os seguintes: o sinal dos grupos metila do *t*-butila em δ 28,97 determinados com auxílio do sub-espectro DEPT-135, os sinais de C-21 e C-21' em δ 41,54 e 63,12, respectivamente; os sinais de quatro átomos de carbono ligados diretamente a átomos de oxigênio C-9, C-9', C-10 e C-10' e, finalmente, os sinais de C-3', C-3 e do átomo de carbono de carbonila do grupo protetor Boc em δ 139,81; 145,56 e 158,66 respectivamente, que não foram observados no sub-espectro DEPT 135.

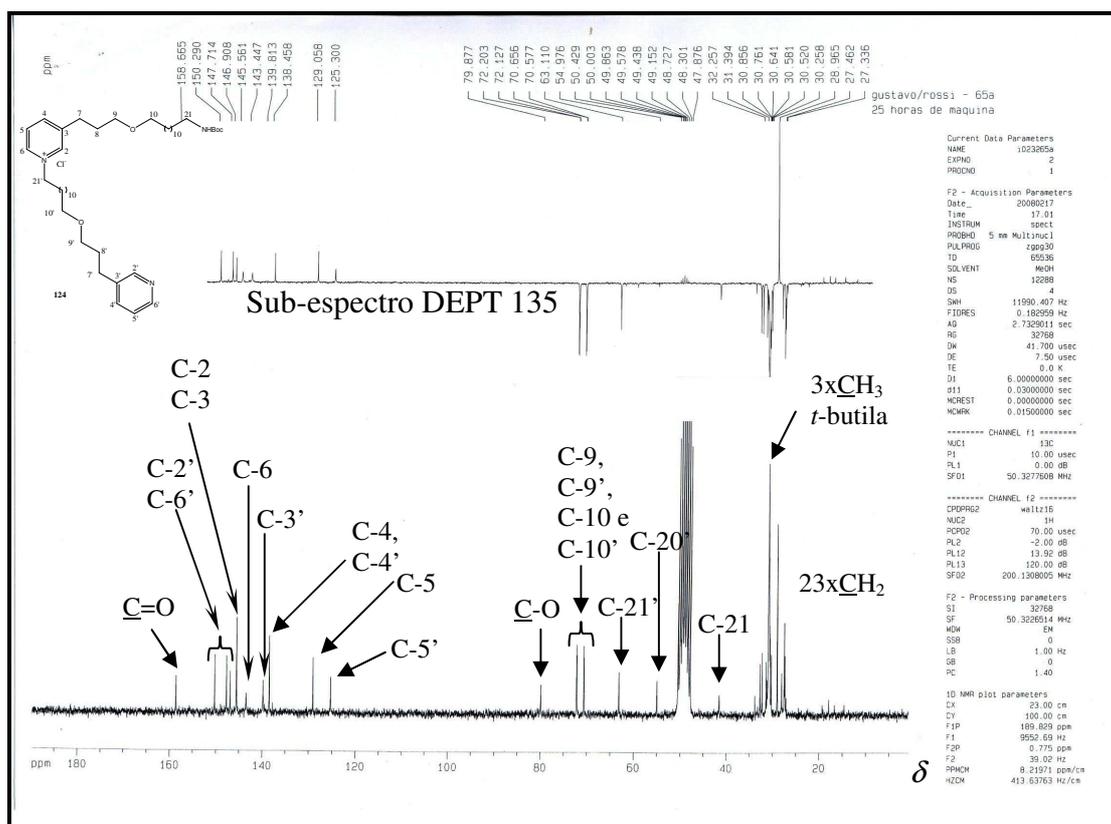
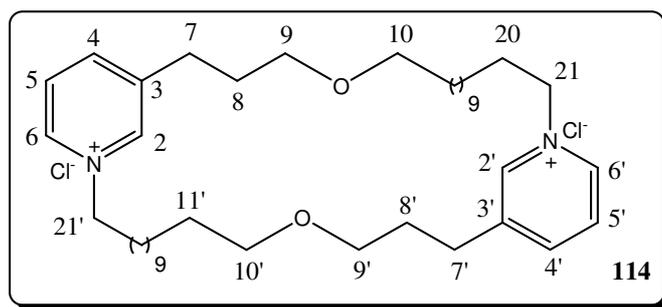


Figura 57 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 124 (50,32 MHz, CD_3OD).

4.23 - Macrociclo 114



A atribuição proposta para os sinais de RMN de ^1H (Figura 58, página 119) e de ^{13}C (Figura 61, página 121) do macrociclo **114**, foi auxiliada pelo sub-espectro DEPT 135 (Figura 61, página 121), pelos mapas de contornos HMQC (Figura 59 e 62, páginas 119 e 122) e pela comparação com os dados espectrais do material de partida **124** (Figuras 55 e 57, páginas 116 e 117).

O multipletto compreendido entre δ 1,29-1,37 (16H) foi atribuído ao sinal dos hidrogênios metilênicos de H-12 a H-19 e de H-12' a H-19'. Um outro multipletto compreendido entre δ 1,50-1,80 foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-11 e H-11'.

Um multipletto entre δ 1,85-1,92 foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-8 e H-8' por comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida (Figura 55, página 116).

A presença de um multipletto entre δ 3,39-3,50 foi associada aos sinais dos átomos de hidrogênio H-9, H-10, H-9' e H-10' que estão adjacentes aos átomos de oxigênio existentes no composto, e aos sinais de H-20 e H-20'. Estes últimos foram atribuídos por meio do mapa de contornos HMQC (Figura 59, página 119) no qual se pode observar uma mancha de correlação com C-20 e C-20' em δ 53,77.

Os sinais dos átomos de hidrogênio ligados ao núcleo piridínico foram atribuídos da seguinte maneira: o tripleto em δ 7,35 ($J= 7,40$ Hz) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-5 e H-5'; o dupletto em δ 7,70 ($J= 7,73$ Hz) foi associado aos sinais dos hidrogênios H-4 e H-4'; o dupletto em δ 8,35 ($J= 3,75$ Hz) foi atribuído aos sinais dos hidrogênios H-6 e H-6' e, finalmente o simpleto em δ 8,38 foi atribuído aos sinais de H-2 e H-2'.

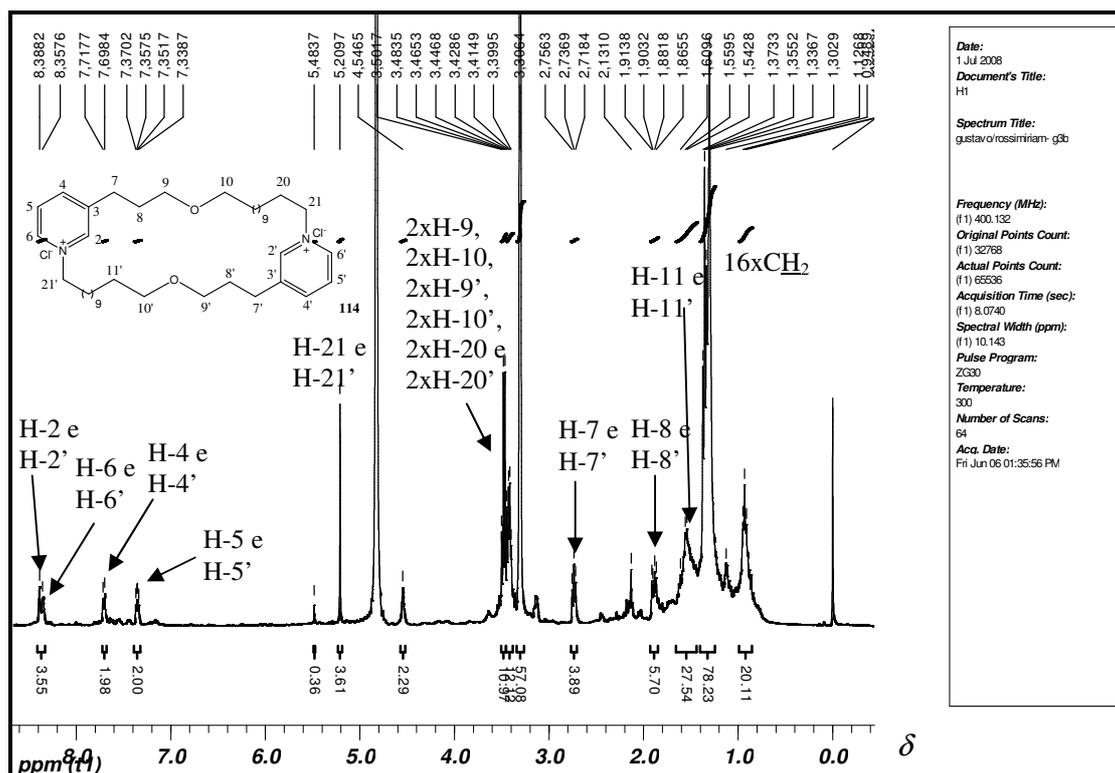


Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H do composto **114** (400 MHz, CD_3OD).

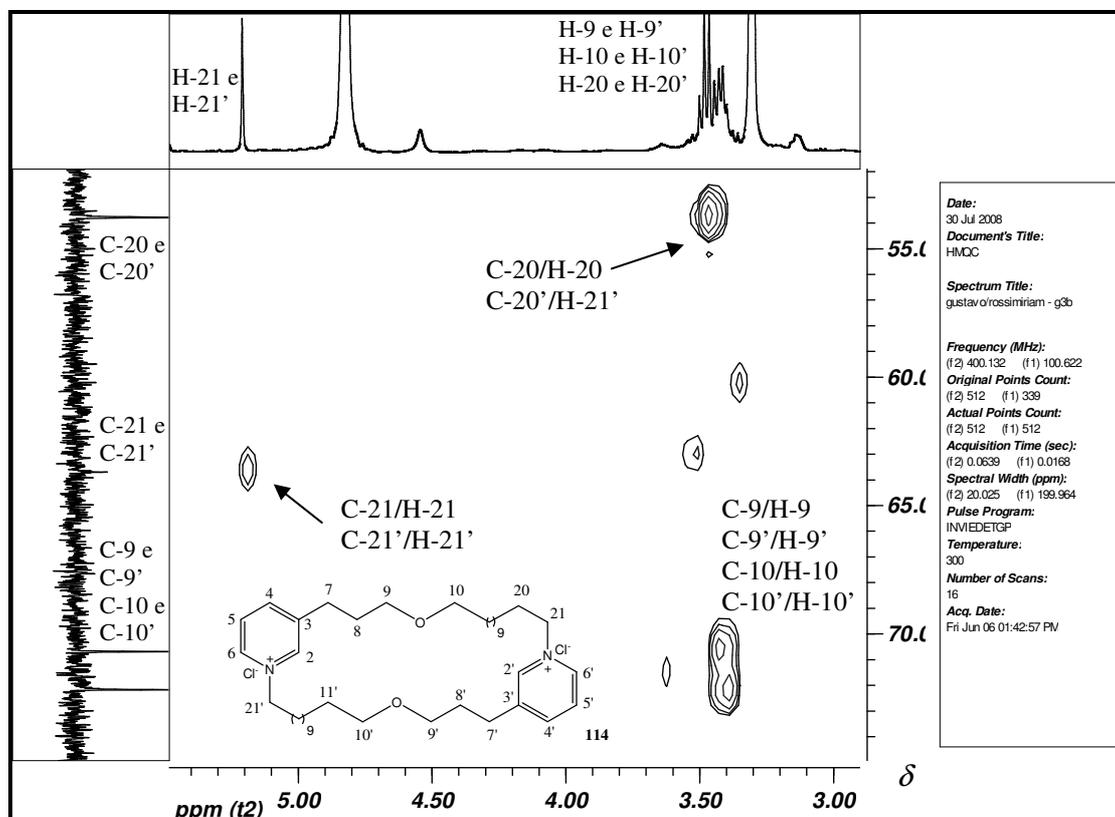


Figura 59 - Expansão do mapa de contornos HMOC de **114** (400 MHz, CD_3OD).

Os sinais dos hidrogênios H-21 e H-21' bem como os sinais dos carbonos C-21 e C-21' também foram identificados utilizando-se o mapa de contornos HMQC (Figura 59, página 119), no qual se pode observar a presença de uma mancha de correlação entre C-21 e C-21' com o sinal dos hidrogênios H-21 e H-21' em δ 5,20.

Ainda a respeito desses sinais, tinha-se conhecimento desde o trabalho de Gil (1995) que em macrociclos desse tipo os sinais dos núcleos de hidrogênio poderiam apresentar diferentes valores de deslocamentos químicos quando colocados em solventes diferentes. Então, realizou-se a troca do solvente da amostra (CD₃OD por CDCl₃) e verificou-se que o sinal de H-21 e H-21' tornou-se mais desblindado, conforme o ilustrado pela Figura 60. O composto **114** é muito pouco solúvel em clorofórmio, o que justifica a qualidade dos sinais obtidos.

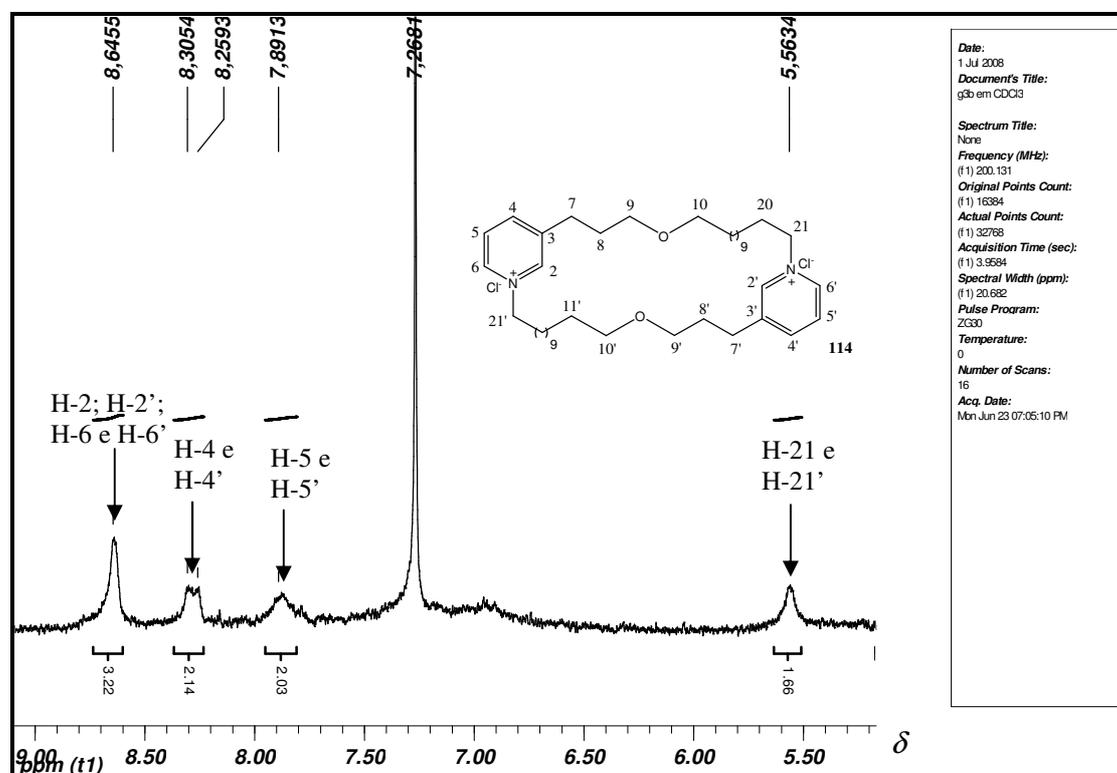


Figura 60 - Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **114** (200 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C (Figura 61, página 121) está em conformidade com o composto obtido. Destacam-se como mais relevantes os sinais em δ 70,67 e 72,15 que foram atribuídos aos sinais dos quatro átomos de carbono ligados diretamente ao átomo de oxigênio C-9, C-9', C-10 e C-10'. As demais atribuições encontram-se na Figura 61 (página 121).

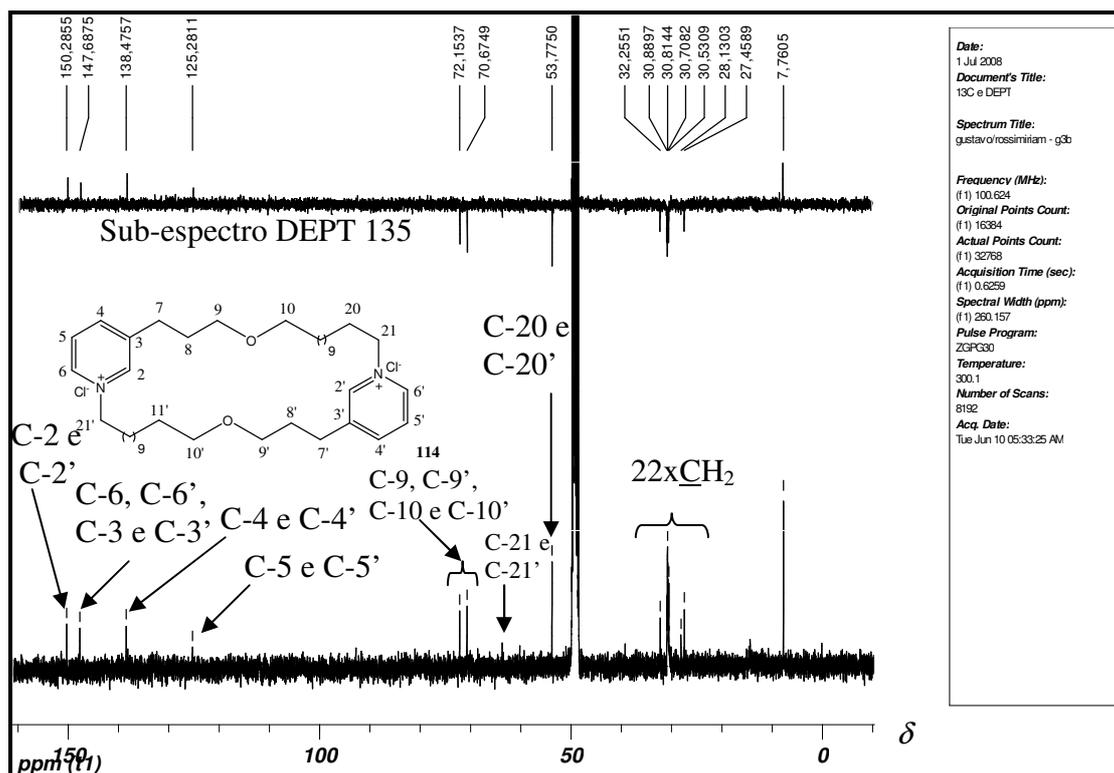


Figura 61 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **114** (100 MHz, CD_3OD).

Os sinais referentes aos átomos de carbono do núcleo piridínico foram atribuídos com o auxílio do mapa de cortornos heteronucleares HMQC (Figura 62, página 122). Nele é possível observar uma mancha de correlação entre o tripleto em $\delta 7,35$ (H-5 e H-5') com os sinais dos átomos de carbono C-5 e C-5' em $\delta 125,28$. De forma análoga ao descrito anteriormente também foram atribuídos os demais sinais de H-4/H-4' e C-4/C-4'; H-6/H-6' e C-6/C-6' e H-2/H-2' e C-2/C-2'.

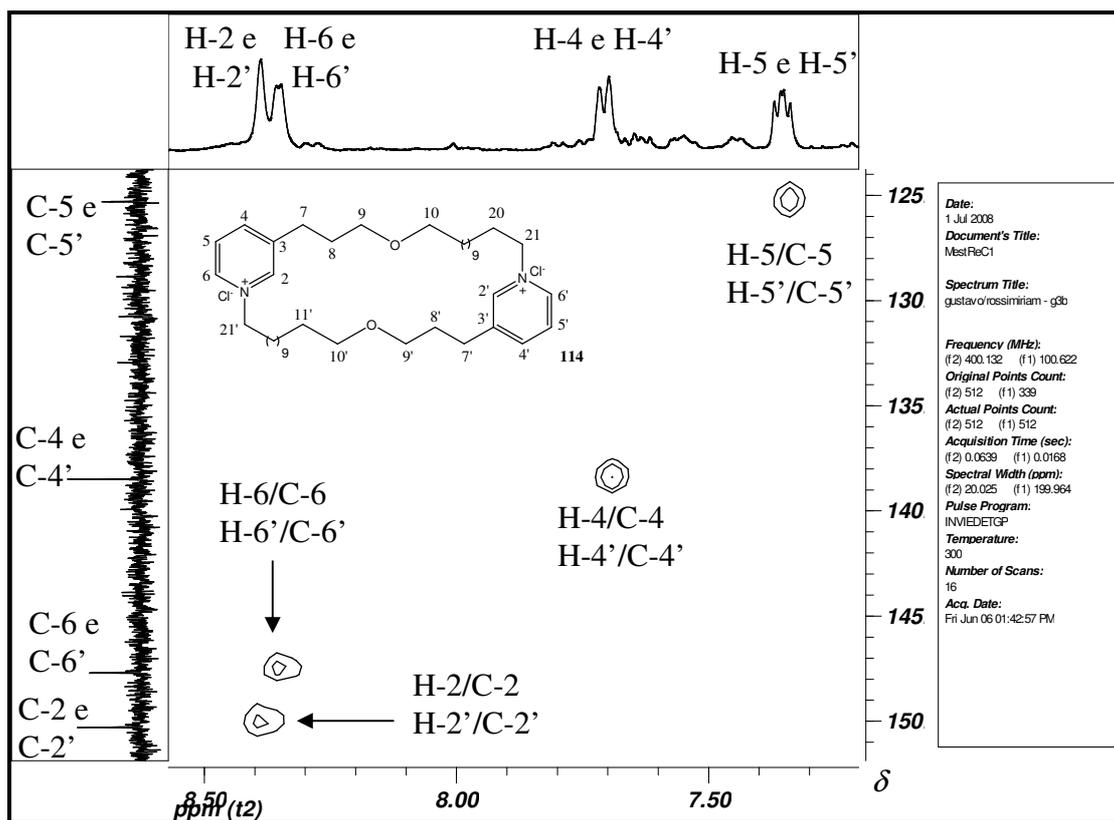


Figura 62 – Expansão do mapa de contornos HMQC de **114** (400 MHz, CD₃OD).

5 – CONCLUSÕES

Sobre a primeira parte desse trabalho, na qual foram abordadas as tentativas de síntese da viscosamina (**66**) (página 20) e de seus análogos oxigenados **114** e **115** (página 40), as principais conclusões obtidas são:

- ❖ A síntese total do alcalóide marinho viscosamina (**66**) (página 20), objetivo primordial desse trabalho, não foi realizada. Verificou-se durante a execução da rota de síntese proposta inicialmente uma grande dificuldade para obtenção do intermediário chave **86** (página 27) que era fundamental para a continuidade de toda a seqüência de síntese desse alcalóide. A primeira síntese total desse alcalóide foi publicada por um outro grupo de pesquisa durante a realização dos nossos trabalhos.
- ❖ A reação de Wittig que havia sido selecionada para a síntese da molécula chave **86** (página 27) para toda a seqüência de síntese da viscosamina (**66**) (página 20) não foi viável para a formação da ligação dupla carbono-carbono entre o brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (**80**) (página 27) e do 3-piridinopropanal (**79**) (página 26) devido a uma provável incompatibilidade entre os dois reagentes que levava sempre à formação de diversos produtos de decomposição.
- ❖ Durante a síntese dos análogos oxigenados da viscosamina obteve-se o composto **122** (página 44) que é um análogo oxigenado do alcalóide marinho teonalidina C (**51**) (página 15). Em relação aos macrociclos oxigenados planejados obteve-se somente o composto **114** (página 40) com 2% de rendimento em três etapas a partir do composto **124** (página 40) utilizando-se a reação de Zincke como etapa chave para a reação de macrociclização.
- ❖ O análogo oxigenado da viscosamina, o macrociclo **115** (página 40) não foi sintetizado devido à falta de tempo hábil para a execução de sua síntese.
- ❖ Nesta parte do trabalho foram sintetizadas e caracterizadas 12 substâncias, sendo 7 inéditas.

Na segunda parte desse trabalho na qual foram descritas as tentativas de síntese de novos sais de piridínio quirais destacam-se as principais conclusões:

- ❖ Foram obtidos cinco sais de piridínio quirais de cadeia longa, **138a-e** (página 54), sendo todos esses compostos inéditos na literatura. Esses sais foram sintetizados por meio de reações de *O*-alquilação de 3-piridinopropanol utilizando-se a reação clássica de eterificação de Williamson. Os derivados piridínicos obtidos foram convertidos em seus respectivos sais de piridínio quirais através da reação de Zincke utilizando aquecimento convencional e os produtos foram obtidos com rendimentos variando de 23 a 74%. Os ensaios de inibição enzimática e atividade antimicrobiana que estavam programados para esses compostos não foram concluídos em tempo hábil para constarem nesse trabalho.
- ❖ A utilização das microondas para a obtenção de sais de Zincke e piridínio quirais revelou-se muito eficiente, consolidando-se como uma metodologia de síntese simples e rápida. Foi possível realizar a síntese do sal de Zincke **140** (página 56) sem o uso de qualquer solvente com rendimento elevado. Conseguiu-se também sintetizar a maioria dos sais de piridínio (**145 a 151**) (páginas 60 a 62) utilizando-se como solvente da reação tanto o 1-butanol como a água.
- ❖ O uso de microondas para a síntese de sais de Zincke sem solvente e a síntese de sais de piridínio em água representa um grande avanço em termos de metodologia sintética por se tratar de um processo ecologicamente correto.
- ❖ Em geral, quando foram sintetizados em microondas, os rendimentos dos sais de piridínio foram semelhantes àqueles observados quando se utilizou o método de aquecimento convencional.
- ❖ Finalmente, neste trabalho conseguiu-se mensurar pela primeira vez a atividade antimicrobiana dos sais de Zincke. Embora esses compostos não tenham apresentado atividade superior ao do antibiótico cloranfenicol como controle positivo no teste, esses resultados foram descritos pela primeira vez. O teste de concentração inibitória mínima realizado para esses compostos contra bactérias *gram*-positivas nos permitiu estabelecer, ainda que de maneira preliminar, quais modificações moleculares influenciam a atividade antimicrobiana desses compostos de maneira mais significativa. Do total de onze sais de Zincke testados, nove apresentaram atividade contra pelo menos uma das bactérias testadas.
- ❖ Nesta parte do trabalho foram sintetizadas e caracterizadas 23 substâncias, sendo 13 inéditas.

6 - PARTE EXPERIMENTAL

6.1 - Métodos Gerais

O aparelho de microondas utilizado foi o General Electric Multi-function, modelo JEI 1145 AWA, alimentação 120V/60Mz, com frequência das microondas 2450 MHz. O referido aparelho de microondas foi adaptado para reações em laboratório conforme os procedimentos descritos por Pecoraro e colaboradores (1997), o que resultou no aparelho mostrado na Figura 12, página 57.

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho *Mettler FP82HT Central Processor* acoplado ao aparelho *Mettler FP82HT Hot Stage* e ao microscópio *Olympus CH-2* (Departamento de Química, UFMG) e não foram corrigidas.

Os espectros na região do Infravermelho foram registrados no aparelho *Mattson Instruments Galaxy 3000* (Departamento de Química, UFMG). As amostras sólidas foram analisadas em pastilhas de KBr e as oleosas em filmes (Janela de NaCl).

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram registrados em espectrômetro BRUKER *AVANCE DPX/200* e *DRX/400* (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Para a CCD foi utilizada sílica gel 60 G *Merck* sobre lâmina de vidro. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm. Utilizaram-se como reveladores: vapor de iodo (eficiente para a maioria dos compostos sintetizados) e ninhidrina (necessária para a revelação de aminoácidos e aminoálcoois). Esta última foi preparada de acordo com o procedimento descrito por (Merck A.G.), e consiste em uma solução contendo: 0,2-0,3 g de ninhidrina, 95 mL de metanol e 5 mL de colina. Para CCS foi utilizada sílica gel (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) *Merck*.

Os valores de poder rotatório específico foram medidos em polarímetro *Perkin-Elmer 341* (589 nm) (Departamento de Química, UFMG).

O cloreto de hidrogênio foi preparado pela adição lenta de ácido sulfúrico sobre cloreto de sódio. O cloreto de hidrogênio gerado foi borbulhado em ácido sulfúrico antes de sua adição à reação para a remoção de qualquer vestígio de umidade.

Os solventes puros e/ou anidros utilizados foram preparados segundo procedimentos descritos por Perrin, Armarego e Perrin, 1980.

6.2 - Descrição dos Experimentos de Síntese

6.2.1- I Parte- Síntese dos Sais de Piridínio

6.2.1.1 – Síntese dos Sais de Piridínio em microondas

6.2.1.1.1 – Determinação da potência do aparelho de microondas pela metodologia de Watkins (1983)

A padronização da potência do forno de microondas é necessária uma vez que segundo relatos da literatura (BARBOZA *et al.*, 2001) a potência anunciada pelo fabricante nem sempre condiz com a que é realmente obtida na prática.

A quantidade de calor Q (energia) trocada por uma substância de massa m , quando a sua temperatura varia de $(\theta_f - \theta_i)$, pode ser calculada pela expressão $Q = m.c.(\theta_f - \theta_i)$ onde m é a massa da substância (medida em kilogramas); c é o calor específico da substância [medido em $J/(Kg.K)$] e traduz o fato de que as substâncias têm diferentes capacidades de receber ou ceder energia térmica, sob a forma de calor; $(\theta_f - \theta_i)$ é a diferença entre a temperatura final θ_f ; e a inicial θ_i , da substância.

Admitindo-se que toda a energia elétrica E (em joules, J) consumida pelo forno é convertida em microondas e transferida para a substância sob a forma de calor Q (em joules, J) teremos que $E = Q$. Se o tempo de funcionamento do forno durante o experimento é Δt , a potência elétrica P (em Watts, W), desenvolvida pelo aparelho é calculada por:

$$P = E / \Delta t$$

$$P = Q / \Delta t = m.c.(\theta_f - \theta_i) / \Delta t$$

A determinação da potência do forno pode ser feita pela medida da elevação da temperatura de uma determinada quantidade de água sob aquecimento por um tempo estabelecido (WATKINS, 1983). Assim, em um béquer de 2 L foi colocado 1 L de água (medido em um balão volumétrico de 1 L). O aquecimento foi realizado em triplicata por 120 s, nas potências programadas de 20, 40, 50, 60, 80 e 100%. A determinação da temperatura foi realizada após breve agitação e a partir destes dados construiu-se a Tabela a seguir.

Tabela 4 – Cálculo da potência do forno de microondas

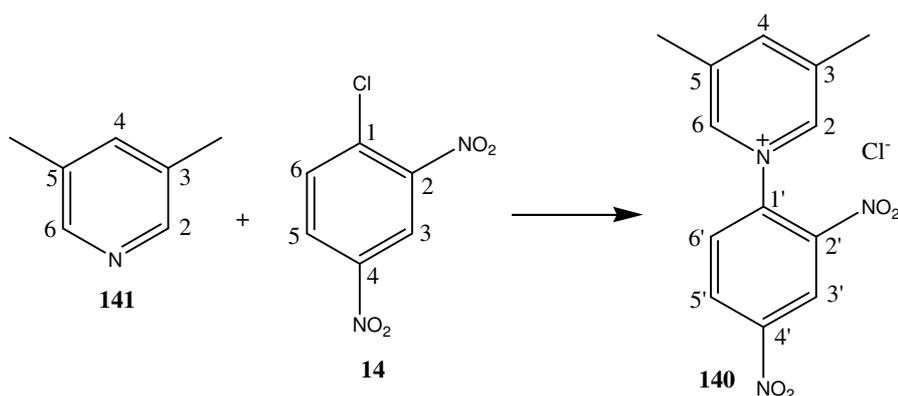
Potência programada	Massa (Kg)	θ_i (°C)	θ_f (°C)	$\theta_f - \theta_i$ (°C)	Δt (s)	Potência calculada (W) *
100	1,0	22,0	39,0	17	120	592,79
80	1,0	22,0	34,0	12	120	418,44 (70,5%)
60	1,0	22,0	31,5	9,5	120	331,26 (55,8%)
50	1,0	22,0	30,5	8,5	120	296,40 (50,0%)
40	1,0	22,0	28,5	6,5	120	226,65 (38,2%)
20	1,0	22,0	25,5	3,5	120	122,05 (20,6%)

* Os valores entre parênteses correspondem às porcentagens da potência máxima calculada

Pelos resultados obtidos, pode-se observar que o valor obtido na medida da potência máxima programada (100) foi de aproximadamente 600 W, e que, apesar deste valor estar dentro da faixa de potência típica de fornos microondas domésticos, é um valor consideravelmente inferior àquele fornecido pelo fabricante do forno (900 W).

Neste trabalho, quando foram realizadas reações envolvendo microondas como fonte de energia utilizou-se 50% da potência máxima do forno de microondas, ou seja, utilizou-se a potência correspondente a aproximadamente 300 W.

6.2.1.1.2 - Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3,5-dimetilpiridínio (140)



Uma mistura de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,458 g, 2,26 mmol) e 3,5-lutidina **141** (0,26 mL, 2,26 mmol) contida em um balão de 50 mL colocado em um béquer como suporte foi submetida à irradiação de microondas numa potência de aproximadamente 300W, em intervalos de 30 segundos até completar um tempo total de 3 minutos. Ressalta-se que o frasco de reação permaneceu aberto durante todo o procedimento. Ao fim do processo deixou-se a mistura reagente atingir a temperatura ambiente,

adicionaram-se 30 mL de acetona e filtrou-se esta mistura. O material retido no filtro foi secado à temperatura ambiente levando assim à obtenção do sal de Zincke **140** (0,679 g, 2,19 mmol, 97% de rendimento), que foi obtido como um sólido de cor marrom.

F.M.: C₁₃H₁₂ClN₃O₄

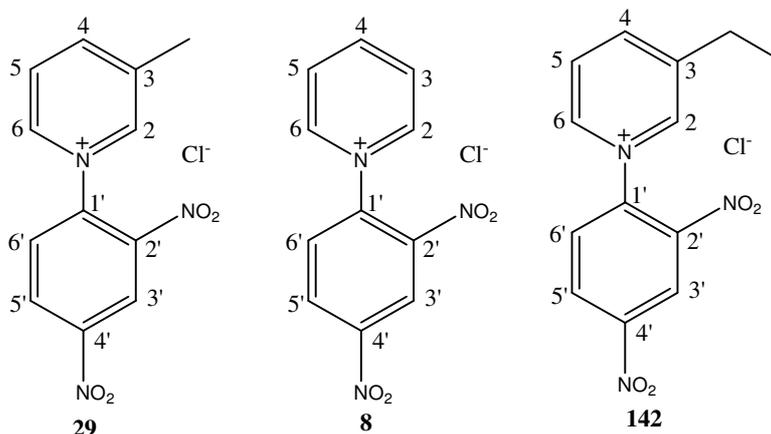
M.M.: 309,71 g.mol⁻¹

P.F.: 206,3 - 207,6 °C

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 2,61 (s, 6H, CH₃ em 3 e 5); 8,17 (d, J= 8,72 Hz, 1H, H-6'); 8,57 (s, 1H, H-4); 8,82 (s, 2H, H-2 e H-6); 8,91 (dd, J= 8,72 Hz, J= 2,30 Hz, 1H, H-5'); 9,35 (d, J= 2,30 Hz, 1H, H-3').

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 17,56 (CH₃ em 3 e 5); 122,60 (C-3'); 130,49 (C-5'); 130,99 (C-6'); 138,72 (C-1'); 139,59 (C-3 e C-5); 141,72 (C-2 e C-6); 141,91 (C-2' ou C-4'); 149,43 (C-4' ou C-2'); 150,13 (C-4).

Importante: Os sais de Zincke **29**, **8** e **142** empregados para a síntese de alguns sais de piridínio quirais descritos nesta seção não terão a sua síntese explicitada. Para a realização deste trabalho amostras desses sais foram cedidas por Santos (2005) cujo trabalho descreve de maneira detalhada a síntese e caracterização desses compostos.



6.2.1.1.3 - Preparação dos sais de piridínio quirais

Método A (Método tradicional)

A uma suspensão do sal de Zincke em 1-butanol adiciona-se a amina primária e esta mistura é mantida sob agitação magnética e refluxo durante 15 horas a 115 °C. O

solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo solubilizado em água destilada (neste resíduo resta um sólido marrom eliminado por filtração). A solução é alcalinizada com hidróxido de amônio até pH 10. Em seguida essa solução é lavada com três porções de 15 mL de acetato de etila e a fase orgânica é desprezada. A fase aquosa é destilada sob pressão reduzida fornecendo assim o produto.

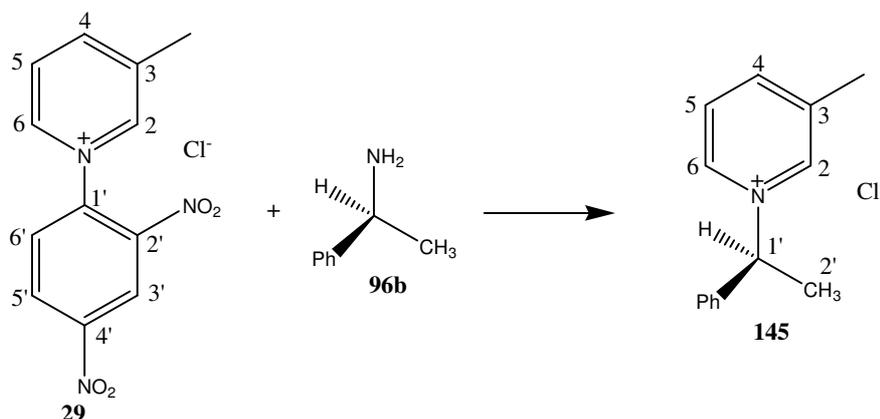
Método B (Reação em microondas com 1-butanol)

A uma suspensão do sal de Zincke em 1-butanol, em um balão de fundo redondo de 50 mL, adiciona-se a amina primária. O balão é então colocado no sistema de refluxo no aparelho de microondas adaptado e a preparação é irradiada por microondas numa potência de cerca de 300W em intervalos de 1 em 1 minuto até completar-se um total de 10 minutos. Os procedimentos de elaboração dos sais de piridínio obtidos por esse método são idênticos aos descritos no Método A (método tradicional).

Método C (Reação em microondas com água)

O procedimento de obtenção dos sais de piridínio quirais por esse método é semelhante ao descrito no Método B, entretanto o solvente 1-butanol foi substituído por água destilada.

6.2.1.1.3.1 - Síntese do cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3-metilpiridínio (145)



Na síntese de **145**, quando foi empregado o método B, foram usados o sal de Zincke **29** (0,200 g, 0,68 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,082 g, 0,68 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/1, 1/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **145** (0,157 g, 0,67 mmol, 98% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 32,3 (c 1,05, CH₃OH)

Na síntese de **145**, quando foi empregado o método A, foram utilizados o sal de Zincke **29** (0,633 g, 2,14 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,259 g, 2,14 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/1, 1/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **145** (0,425 g, 1,82 mmol, 85% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 25,9 (c 1,20, CH₃OH)

Empregando-se o método C, na síntese de **145**, foram utilizados o sal de Zincke **29** (0,200 g, 0,68 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,082 g, 0,68 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **145** (0,100 g, 0,42 mmol, 63% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ -29,3 (c 1,10, CH₃OH)

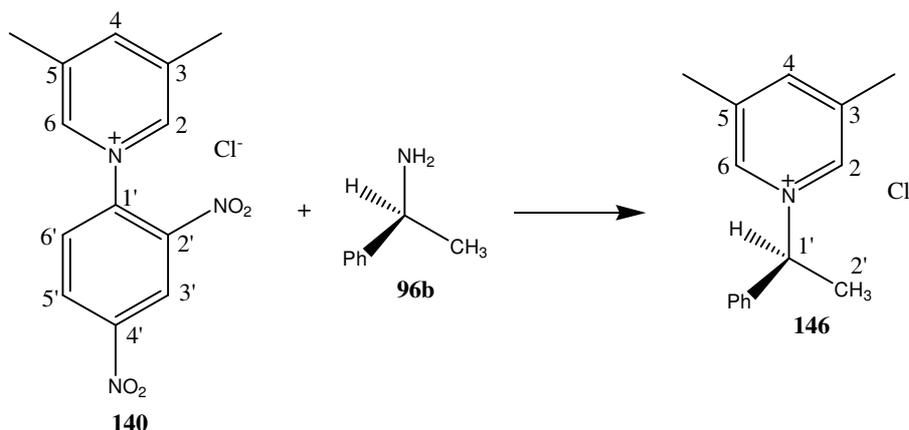
F.M.: C₁₄H₁₆ClN

M.M.: 233,74 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ : 2,07 (d, J = 7,00 Hz, 3H, CH₃ em 1'); 2,50 (s, 3H, CH₃ em 3); 6,08 (q, J = 7,06 Hz, 1H, H-1'); 7,37-7,56 (m, 5H, 5x C-H_{ar}); 7,91 (t, J = 7,80 Hz, 1H, H-5); 8,34 (d, J = 8,10 Hz, 1H, H-4); 8,63–8,83(m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ : 18,09 (CH₃ em 3); 20,00 (CH₃ em 1'); 70,89 (C-1'); 127,82 (C-5); 128,00, 129,82, 130,17 (5 x C-H_{ar}); 137,37 (C_{ipso}); 140,62 (C-3 e C-6); 142,84 (C-2); 146,85 (C-4).

6.2.1.1.3.2 - Síntese do cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3,5-dimetilpiridínio (146)



Na síntese de **146**, quando se empregou o método B, foram utilizados o sal de Zincke **140** (0,200 g, 0,65 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,078 g, 0,65 mmol) em 10 mL de 1-butanol. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/1, 1/100). Obteve-se o produto **146** (0,156 g, 0,63 mmol, 98% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 29,9 (*c* 1,11, CH₃CH₂OH)

Observação: Quando se realizou a síntese desse composto empregando-se o método de aquecimento convencional, seguiu-se o procedimento de Genisson e colaboradores (1992) que preconiza a substituição do 1-butanol por diclorometano. As demais condições de reação permaneceram inalteradas, isto é, 15 horas de reação sob refluxo. Foram utilizados o sal de Zincke **140** (0,200 g, 0,65 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,078 g, 0,65 mmol) em 15 mL de diclorometano. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/1, 1/100). Obteve-se o produto **146** (0,127 g, 0,51 mmol, 80% de rendimento), como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 35,2 (*c* 1,09, CH₃CH₂OH)

Empregando-se o método C, na obtenção de **146**, foram utilizados o sal de Zincke **140** (0,050 g, 0,16 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,019 g, 0,16 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica (eluente:

acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **146** (0,016 g, 0,065 mmol, 41% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ -22,0 (*c* 0,5, CH₃CH₂OH)

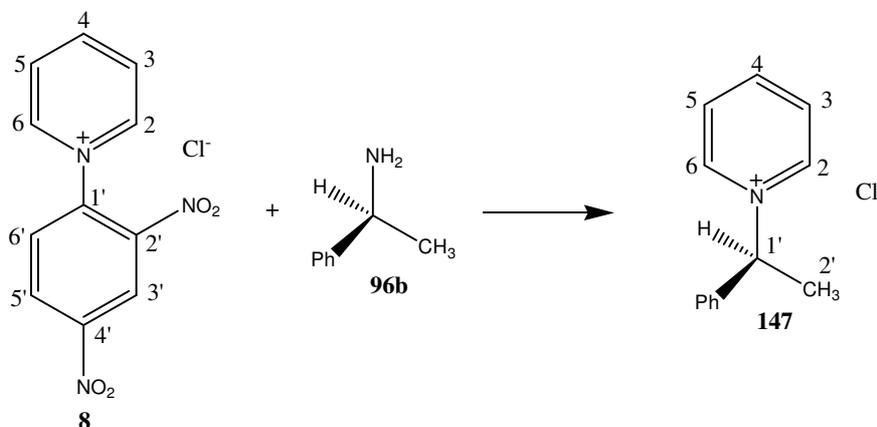
F.M.: C₁₅H₁₈ClN

M.M.: 247,76 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 2,02 (d, *J*= 7,00 Hz, 3H, CH₃ em 1'); 2,42 (s, 6H, CH₃ em 3 e 5); 5,98 (q, *J*= 7,00 Hz, 1H, H-1'); 7,37-7,50 (m, 5H, 5 x C-H_{ar}); 8,11 (s, 1H, H-4); 8,50-8,75 (sl, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 17,91 (CH₃ em 3 e 5); 20,06 (CH₃ em 1'); 70,62 (C-1'); 127,71; 129,76; 130,05 (5 x C-H_{ar}); 137,51 (C_{ipso}); 139,67 (C-3 e C-5); 140,06 (C-2 e C-6); 147,35 (C-4).

6.2.1.1.3.3 - Síntese do Cloreto (1'*S*)-1-(1'-feniletil)piridínio (147)



Quando foi empregado o método B, na síntese de **147**, foram usados o sal de Zincke **8** (0,200 g, 0,71 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,086 g, 0,71 mmol) em 10 mL de 1-butanol. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 98/2, 96/4, 94/6, 92/8, 1/100). Obteve-se o produto **147** (0,145 g, 0,66 mmol, 93% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 29,7 (*c* 1,10, CH₃CH₂OH)

Empregando-se o método C, na obtenção de **147**, foram utilizados o sal de Zincke **8** (0,200 g, 0,71 mmol) e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,086 g, 0,71 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **147** (0,108 g, 0,49 mmol, 69% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ -17,8 (*c* 1,00, CH₃CH₂OH)

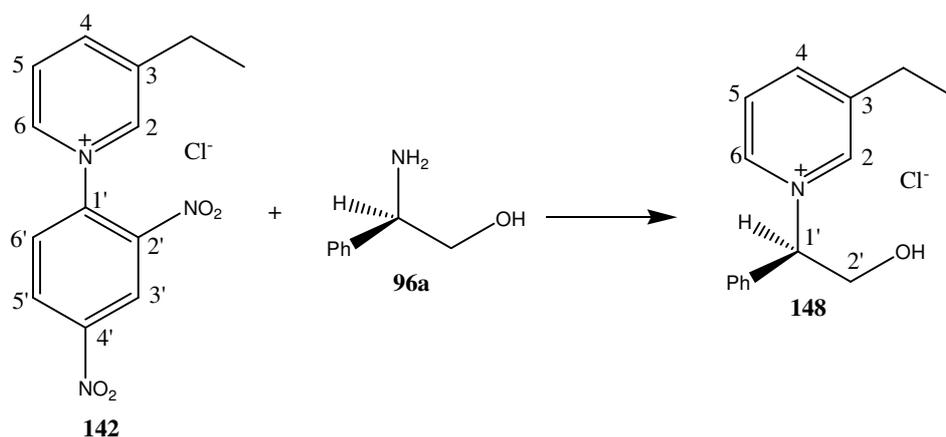
F.M.: C₁₃H₁₄ClN

M.M.: 219,71 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ : 2,14 (d, *J*= 4,50 Hz, 3H, CH₃ em 1'); 6,79-7,00 (m, 1H, H-1'); 7,36-7,69 (m, 5H, 5 x C-H_{ar}); 8,06-8,25 (m, 2H, H-3 e H-5); 8,42-8,62 (m, 1H, H-4); 9,67-9,89 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ : 20,79 (CH₃ em 1'); 69,94 (C-1'); 127,67; 128,57; 129,40 (5 x C-H_{ar}); 129,75 (C-3 e C-5); 136,53 (C_{ipso}); 143,84 (C-4); 145,20 (C-2 e C-6).

6.2.1.1.3.4 - Síntese do Cloreto de (1'*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-etilpiridínio (148)



Quando foi empregado o método B, na síntese de **148**, foram usados o sal de Zincke **142** (0,202 g, 0,65 mmol) e o L-fenilglicinol **96a** (0,089 g, 0,65 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: diclorometano/metanol 100/1, 96/4, 92/8, 83/17, 62/38, 1/100). A eliminação do

solvente forneceu o produto **148** (0,147 g, 0,56 mmol, 86% de rendimento) como um óleo de cor marrom.

$[\alpha]_D^{25}$ - 62,3 (*c* 0,83, CHCl₃)

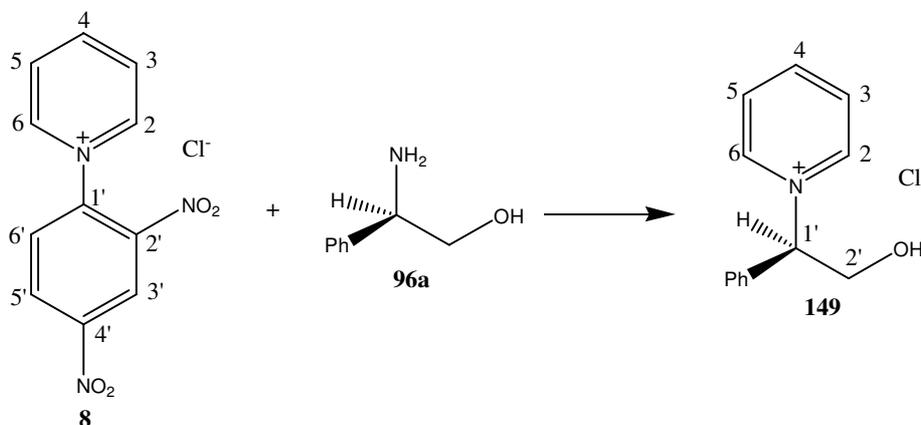
F.M.: C₁₅H₁₈ClNO

M.M.: 263,76 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (t, *J*= 7,60 Hz, 3H, CH₂-CH₃ em 3); 2,87 (q, *J*= 7,60 Hz, 2H, CH₂-CH₃ em 3); 4,37 (dd, *J*=12,70 Hz, *J*= 4,10 Hz, 1H, H-2'); 4,48-4,59 (m, 1H, H'-2'); 6,48 (dd, *J*= 9,10 Hz, *J*= 3,8 Hz, 1H, H-1'); 7,29-7,53 (m, 5H, 5 x C-H_{ar}); 7,98 (t, *J*= 7,70 Hz, 1H, H-5); 8,21 (d, *J*= 7,90 Hz, H-4); 9,07-9,13 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ: 14,14 (CH₂-CH₃ em 3); 25,90 (CH₂-CH₃ em 3); 62,27 (C-2'); 75,63 (C-1'); 127,71 (C-5); 128,30; 129,54; 129,99 (5 x C-H_{ar}); 133,67 (C_{ipso}); 141,84 (C-6); 143,14 (C-2); 144,60 (C-4); 144,88 (C-3).

6.2.1.1.3.5 - Síntese do Cloreto de (1'*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)piridínio (149)



Quando foi empregado o método B, na síntese de **149**, foram usados o sal de Zincke **8** (0,493 g, 1,75 mmol) e o L-fenilglicinol **96a** (0,240 g, 1,75 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 96/4, 92/8, 83/17, 62/38, 1/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **149** (0,277 g, 1,17 mmol, 67% de rendimento) como um óleo amarelo.

$[\alpha]_D^{25}$ - 55,2 (*c* 0,80, CH₃CH₂OH)

$[\alpha]_D^{25}$ - 53,4 (c 2,95, CH₃OH)

Empregando-se o método C, na síntese de **149**, foram utilizados o sal de Zincke **8** (0,200 g, 0,71 mmol) e o L-fenilglicinol **96a** (0,097 g, 0,71 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **149** (0,108 g, 0,49 mmol, 52% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ - 45,8 (c 1,18, CH₃CH₂OH)

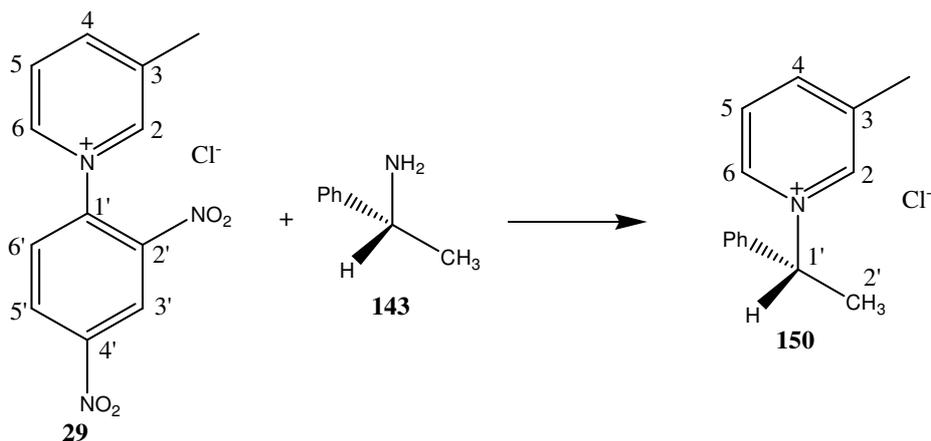
F.M.: C₁₃H₁₄ClNO

M.M.: 235,71 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 4,40-4,59 (m, 2H, 2 x H-2'); 6,06 (dd, *J*= 4,75 Hz, *J*= 8,49 Hz, 1H, H-1'); 7,40-7,60 (m, 5H, 5 x CH_{ar}); 8,09 (t, *J*=7,02 Hz, 2H, H-3 e H-5); 8,58 (t, *J*=7,75 Hz, 1H, H-4); 8,97 (d, *J*=5,72 Hz, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 61,95 (C-2'); 75,59 (C-1'); 128,15; 128,42; 129,65 (5 x CH_{ar}); 130,33 (C-3 e C-5); 132,96 (C_{ipso}); 143,61 (C-4); 146,54 (C-2 e C-6).

6.2.1.1.3.6 - Síntese do Cloreto de (1'*R*)-1-(1'-feniletíl)-3-metilpiridínio (150)



Quando foi empregado o método C, na obtenção de **150**, foram usados o sal de Zincke **29** (0,242 g, 0,82 mmol) e *R*-(+)- α -metilbenzilamina **143** (0,100 g, 0,82 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica

(eluente: acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **150** (0,108 g, 0,49 mmol, 85% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25} + 36,4$ (c 1,13, CH₃OH)

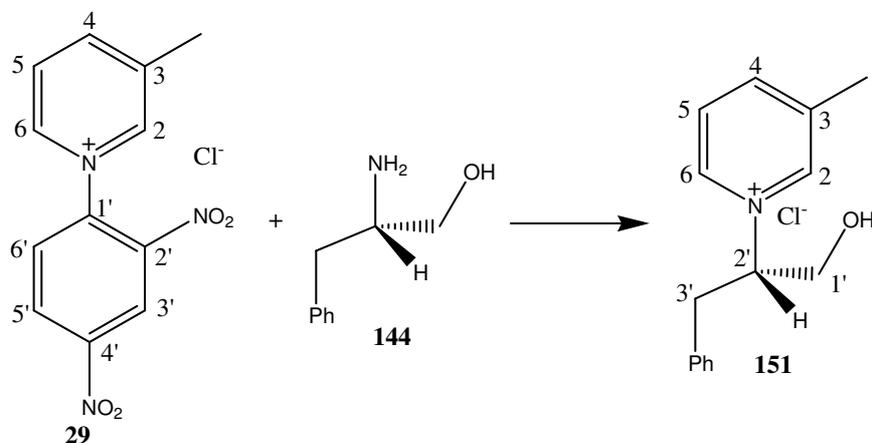
F.M.: C₁₄H₁₆ClN

M.M.: 233,74 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 2,07 (d, *J* = 7,00 Hz, 3H, CH₃ em 1'); 2,50 (s, 3H, CH₃ em 3); 6,08 (q, *J* = 7,06 Hz, 1H, H-1'); 7,37-7,56 (m, 5H, 5x C-H_{ar}); 7,91 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H, H-5); 8,34 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H, H-4); 8,63-8,83(m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 18,09 (CH₃ em 3); 20,00 (CH₃ em 1'); 70,89 (C-1'); 127,82 (C-5); 128,00, 129,82, 130,17 (5 x C-H_{ar}); 137,37 (C_{ipso}); 140,62 (C-3 e C-6); 142,84 (C-2); 146,85 (C-4).

6.2.1.1.3.7 - Síntese do Cloreto de (1S)-(1-hdroximetil-2-feniletil)-3-metilpiridínio (151)



Quando foi empregado o método C, na obtenção de **151**, foram usados o sal de Zincke **29** (0,200 g, 0,67 mmol) e L-fenilalaninol **144** (0,100 g, 0,67 mmol) em 10 mL de água destilada. Obteve-se um resíduo que foi cromatografado em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 100/0, 0/100). A eliminação do solvente forneceu o produto **151** (0,100 g, 0,37 mmol, 56% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25} - 15,6$ (c 1,05, CH₃OH)

F.M.: C₁₅H₁₈ClNO

M.M.: 263,76 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 2,43 (s, 3H, CH₃ em 3); 3,13-3,45 (m, 2H, 2 x H-3'); 4,16 (d, J= 5,70 Hz, 2H, 2 x H-1'); 4,91-5,05 (m, 1H, H-2'); 7,09-7,36 (m, 5H, 5 x C-H_{ar}); 7,81 (t, J= 7,40 Hz, 1H, H-5); 8,25 (d, J= 7,50 Hz, 1H, H-4); 8,58-8,63 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 18,04 (CH₃ em 3); 36,87 (C-3'); 62,95 (C-1'); 75,79 (C-2'); 127,85 (C-5); 129,24; 129,39 (5 x C-H_{ar}); 135,35 (C_{ipso}); 140,43 (C-3); 140,79 (C-6); 143,00 (C-2); 147,21 (C-4).

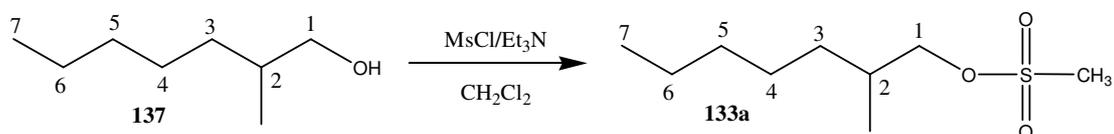
6.2.1.2 – Síntese dos sais de piridínio de cadeia longa

6.2.1.2.1 - Preparação dos compostos mesilados

6.2.1.2.1.1 - Metodologia Geral

A uma solução do álcool em diclorometano, mantida a 0 °C, acrescentam-se cloreto de mesila e trietilamina. Deixa-se a mistura reagente sob agitação magnética durante 20 minutos. Após esse intervalo de tempo a mistura é vertida sobre gelo picado e em seguida extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida destilada sob pressão reduzida fornecendo assim o produto.

6.2.1.2.1.1.1 - Síntese do metanosulfonato de 2-metil-heptila (133a)



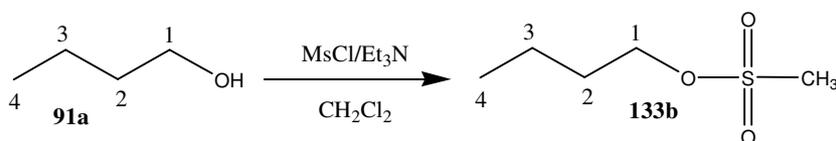
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.1.1) foram colocados para reagir o 2-metil heptanol **137** (0,626 g, 4,81 mmol) que foi solubilizado em 10 mL de diclorometano, o cloreto de mesila (1,100 g, 9,61 mmol) e a trietilamina (1,947 g, 19,24 mmol). O resíduo obtido após a elaboração foi cromatografado em sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **133a** (0,932 g, 4,47 mmol, 93% de rendimento) como um óleo incolor.

F.M.: C₉H₂₀O₃S

M.M.: 208,11 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 6 e 7, páginas 69 e 70.

6.2.1.2.1.1.2- Síntese do metanosulfonato de *n*-butila (133b)



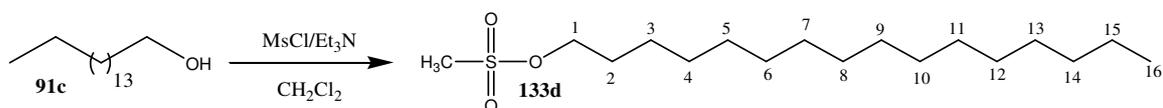
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.1.1, página 137) foram colocados para reagir o 1-butanol **91a** (0,480 g, 6,48 mmol) que foi solubilizado em 10 mL de diclorometano, o cloreto de mesila (1,100 g, 9,61 mmol) e a trietilamina (1,947 g, 19,24 mmol). O resíduo obtido após a elaboração foi cromatografado em sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **133b** (1,000 g, 6,480 mmol, 100% de rendimento) como um óleo incolor.

F.M.: C₅H₁₂O₃S

M.M.: 152,05 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 6 e 7, páginas 69 e 70.

6.2.1.2.1.1.3 - Síntese do metanosulfonato de hexadecila (133d)



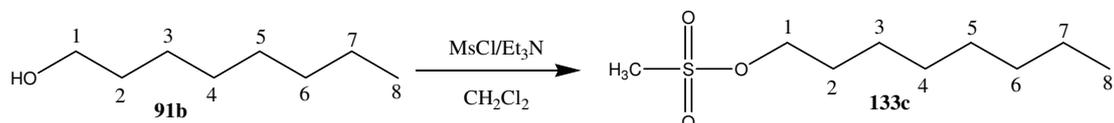
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.1.1, página 137) foram colocados para reagir o 1-hexadecanol **91c** (2,000 g, 8,24 mmol) que foi solubilizado em 10 mL de diclorometano, o cloreto de mesila (1,100 g, 9,61 mmol) e a trietilamina (1,947 g, 19,24 mmol). O resíduo obtido após a elaboração foi cromatografado em sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **133d** (2,472 g, 7,714 mmol, 94% de rendimento) como um sólido branco.

F.M.: C₁₇H₃₆O₃S

M.M.: 320,53 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 6 e 7, páginas 69 e 70.

6.2.1.2.1.4 - Síntese do metanosulfonato de *n*-octila (133c)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.1.1, página 137) foram colocados para reagir o 1-octanol **91b** (2,000 g, 15,36 mmol) que foi solubilizado em 30 mL de diclorometano, o cloreto de mesila (1,100 g, 9,61 mmol) e a trietilamina (1,947 g, 19,24 mmol). O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 70:30, revelador: anisaldeído/ácido sulfúrico). O resíduo obtido após a elaboração foi cromatografado em sílica (eluente: hexano/acetato de etila 70:30). A eliminação do solvente forneceu o produto **133c** (3,077 g, 14,773 mmol, 96% de rendimento) como um óleo amarelo.

F.M.: C₉H₂₀O₃S

M.M.: 208,11 g.mol⁻¹

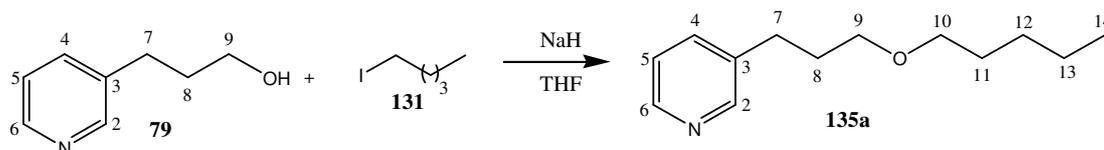
RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 6 e 7, páginas 69 e 70.

6.2.1.2.2 - Preparação dos éteres de 3-piridinopropanol

6.2.1.2.2.1 - Metodologia Geral

Em um balão de 50 mL contendo uma suspensão de hidreto de sódio em THF anidro, mantida a 0 °C, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, adiciona-se uma solução de 3-piridinopropanol em THF anidro e deixa-se a mistura reagente reagir durante cerca de 30 minutos. Retira-se o banho de gelo e em seguida adiciona-se, gota a gota, a solução do substrato eletrofílico solubilizado em THF anidro. Após 48 horas de reação adiciona-se metanol à mistura reagente e destila-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo do balão é então extraído com diclorometano/água. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida destilada sob pressão reduzida fornecendo assim o produto.

6.2.1.2.2.1.1 - Síntese da 3-(3-pentoxipropil)piridina (135a)



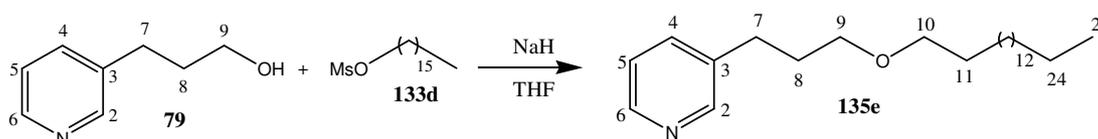
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.2.1, página 136) foram colocados para reagir uma suspensão de hidreto de sódio (0,350 g, 14,58 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, 3-piridinopropanol **79** (0,400 g, 2,92 mmol) dissolvida em 2,5 mL de THF anidro e 1-iodopentano **131** (1,733 g, 8,75 mmol) dissolvido em 2,5 mL de THF anidro. O resíduo obtido após a elaboração foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 70:30). A eliminação do solvente forneceu o produto **135a** (0,394 g, 1,90 mmol, 65% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₃H₂₁NO

M.M.: 217,16 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9, páginas 74 e 75.

6.2.1.2.2.1.2 - Síntese da 3-(3-hexadeciloxipropil)piridina (135e)



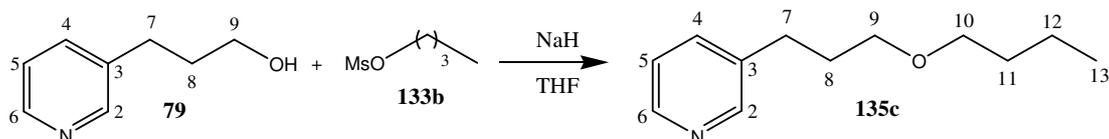
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.2.1, página 136) foram colocados para reagir uma suspensão de hidreto de sódio (0,350 g, 14,58 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, 3-piridinopropanol **79** (0,400 g, 2,92 mmol) dissolvida em 2,5 mL de THF anidro e metanosulfonato de hexadecila **133d** (2,803 g, 8,75 mmol) dissolvido em 2,5 mL de THF anidro. O resíduo obtido após a elaboração da reação foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **135e** (0,620 g, 1,72 mmol, 59% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₂₄H₄₃NO

M.M.: 361,33 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9, páginas 74 e 75.

6.2.1.2.2.1.3 - Síntese da 3-(3-butoxi)propil)piridina (135c)



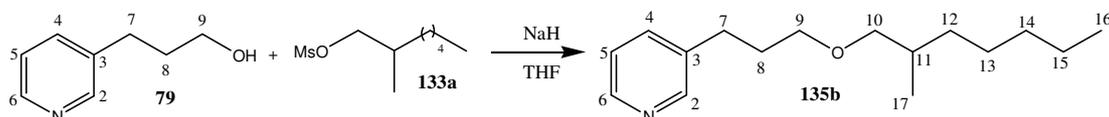
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.2.1, página 136) foram colocados para reagir uma suspensão de hidreto de sódio (0,174 g, 7,25 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, 3-piridinopropanol **79** (0,200 g, 1,45 mmol) dissolvida em 2,5 mL de THF anidro e metanosulfonato de *n*-butila **133b** (0,665 g, 4,37 mmol) dissolvido em 2,5 mL de THF anidro. O resíduo obtido após a elaboração da reação foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **135c** (0,211 g, 1,09 mmol, 75% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₂H₁₉NO

M.M.: 193,15 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9, páginas 74 e 75.

6.2.1.2.2.1.4 - Síntese da 3-(3-[2-metil-heptiloxi]propil)piridina (135b)



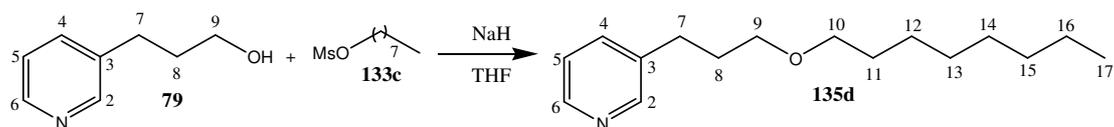
Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.2.1, página 136) foram colocados para reagir uma suspensão de hidreto de sódio (0,175 g, 7,29 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, 3-piridinopropanol **79** (0,200 g, 1,45 mmol) dissolvida em 2,5 mL de THF anidro e metanosulfonato de 2-metil-heptila **133a** (0,910 g, 4,37 mmol) dissolvido em 2,5 mL de THF anidro. O resíduo obtido após a elaboração da reação foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 0:100, 90:10, 85:15, 80:20 e 75:25). A eliminação do solvente forneceu o produto **135b** (0,080 g, 0,32 mmol, 22% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₆H₂₇NO

M.M.: 249,21 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9, páginas 74 e 75.

6.2.1.2.2.1.5 - Síntese da 3-(3-octiloxipropil)piridina (135d)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.2.1, página 136) foram colocados para reagir uma suspensão de hidreto de sódio (0,350 g, 14,58 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, 3-piridinopropanol **79** (0,400 g, 2,92 mmol) dissolvida em 2,5 mL de THF anidro e metanosulfonato de *n*-octila **133c** (1,820 g, 8,74 mmol) dissolvido em 2,5 mL de THF anidro. O resíduo obtido após a elaboração da reação foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80:20). A eliminação do solvente forneceu o produto **135d** (0,548 g, 2,20 mmol, 75% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₆H₂₇NO

M.M.: 249,21 g.mol⁻¹

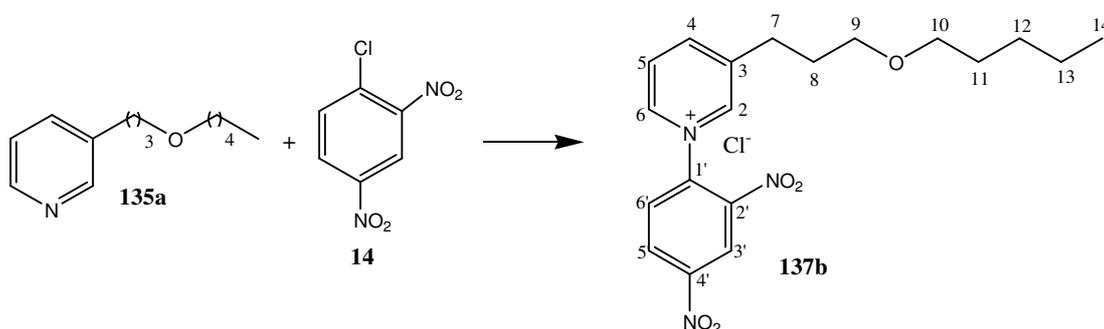
RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9, páginas 74 e 75.

6.2.1.2.3 - Preparação dos sais de Zincke de cadeia longa

6.2.1.2.3.1 - Metodologia Geral

A uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno em metanol, adiciona-se o derivado piridínico e esta é mantida sob agitação magnética e refluxo durante 72 horas. Decorrido esse intervalo de tempo o solvente da reação é destilado sob pressão reduzida e o resíduo do balão é solubilizado em água destilada. A fase aquosa é então extraída duas vezes com éter etílico e em seguida extraída mais duas vezes com acetato de etila. A destilação da fase aquosa, sob pressão reduzida, conduz ao sal de Zincke.

6.2.1.2.3.1.1 - Síntese do cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-pentoxipropil)piridínio (137b)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.3.1, página 139) foram colocados para reagir a 3-(3-pentoxipropil)piridina **135a** (0,394 g, 1,90 mmol) e uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,770 g, 3,80 mmol) solubilizado em 20 mL de metanol. Após a elaboração da reação a fase aquosa foi destilada sob pressão reduzida fornecendo assim o produto **137b** (0,522 g, 1,27 mmol, 67% de rendimento) como um óleo de cor marrom.

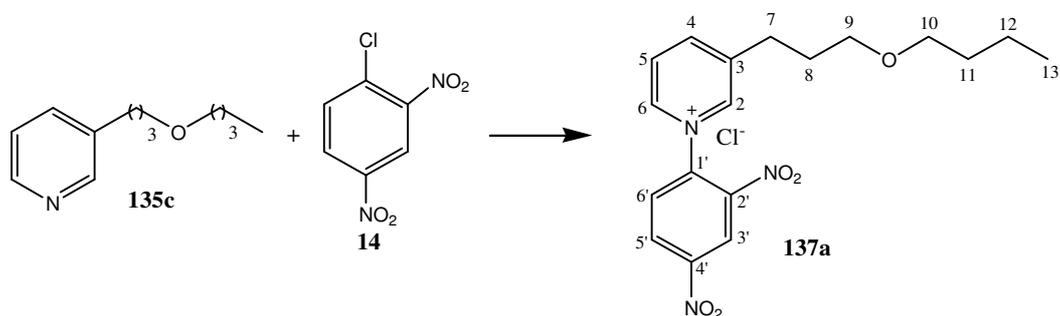
F.M.: C₁₉H₂₄ClN₃O₅

M.M.: 409,14 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 0,84 (t, *J*=5,70 Hz, 3H, CH₃ em 14); 1,20-1,37 (m, 4H, 2xH-13 e 2xH-14); 1,45-1,62 (m, 2H, 2xH-11); 2,05 (pseudo quinteto, 2H, 2xH-8); 3,05 (t, *J*=7,30 Hz, 2H, 2xH-7); 3,40-3,60 (m, 4H, 2xH-9 e 2xH-10); 8,17-8,33 (m, 2H, H-5 e H-6'); 8,80 (d, *J*= 8,00 Hz, 1H, H-4); 8,89-9,07 (m, 3H, H-5', H-2 e H-6); 9,37 (s, 1H, H-3').

RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 13,21 (C-14); 21,70; 27,54; 28,24; 28,87 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13); 68,73 e 70,78 (C-9 e C-10); 122,59 (C-3'); 127,91 (C-5); 130,53 (C-5' ou C-6'); 130,97 (C-6' ou C-5'); 138,61 (C-1' e C-3); 142,80 (C-2 ou C-6); 143,83 (C-2' ou C-4'); 144,32 (C-6 ou C-2); 149,15 (C-4); 149,49 (C-4' ou C-2').

6.2.1.2.3.1.2 - Síntese do cloreto de 1-(2', 4'-dinitrofenil)-3-(3-butoxipropil)piridínio (137a)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.3.1, página 139) foram colocados para reagir a 3-(3-butoxipropil)piridina **135c** (0,211 g, 1,09 mmol) e uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,441 g, 2,18 mmol) solubilizado em 20 mL de metanol. Após a elaboração da reação a fase aquosa foi destilada sob pressão reduzida fornecendo assim o produto **137a** (0,340 g, 0,86 mmol, 84% de rendimento) como um óleo de cor marrom.

F.M.: C₁₈H₂₂ClN₃O₅

M.M.: 395,13 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O) δ: 0,87 (t, *J*=7,11 Hz, 3H, CH₃ em 12); 1,30 (pseudo sexteto, 2H, 2xH-12); 1,52 (pseudo quinteto, 2H, 2xH-11); 2,05 (pseudo quinteto, 2H, 2xH-8); 3,05 (t, *J*=7,45 Hz, 2H, 2xH-7); 3,45-3,60 (m, 4H, 2xH-9 e 2xH-10); 8,18-8,32 (m, 2H, H-5, H-6'); 8,80 (d, *J*= 8,00 Hz, 1H, H-4); 8,94-9,01 (m, 3H, H-5', H-2 e H-6); 9,37 (s, 1H, H-3').

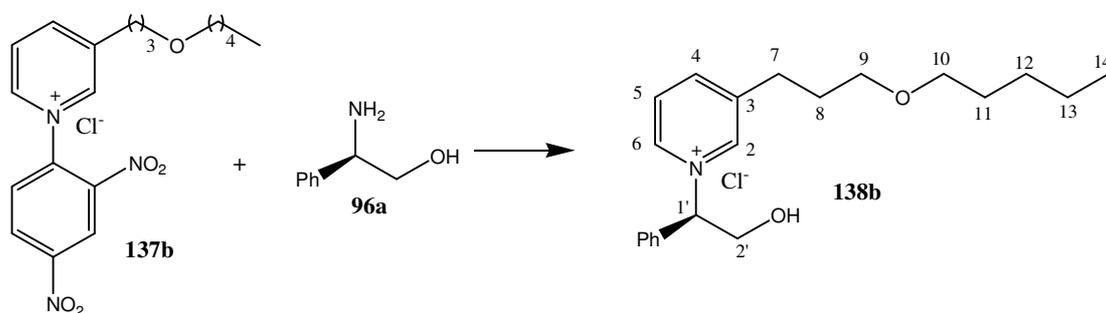
RMN de ¹³C (50,32 MHz, D₂O) δ: 13,02 (C-13); 18,61; 28,89; 30,68 (C-7, C-8, C-11 e C-12); 68,76 e 70,48 (C-9 e C-10); 122,58 (C-3'); 127,89 (C-5); 130,51 (C-5' ou C-6'); 130,95 (C-6' ou C-5'); 138,60 (C-1' e C-3); 142,91 (C-2 ou C-6); 143,82 (C-2' ou C-4'); 144,31 (C-6 ou C-2); 149,13 (C-4); 149,48 (C-4' ou C-2').

6.2.1.2.4 - Preparação dos sais de piridínio quirais de cadeia longa

6.2.1.2.4.1 - Metodologia Geral

A uma solução do sal de Zincke em 1-butanol adiciona-se a amina primária quiral. A solução é mantida sob agitação magnética e refluxo durante 72 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida fornecendo assim um resíduo. Este material é cromatografado em coluna de sílica fornecendo dessa maneira o produto.

6.2.1.2.4.1.1 - Síntese do Cloreto de (1'*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-(pentoxipropil)piridínio (138b)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.4.1) foram colocados para reagir o sal de Zincke **137b** (0,150 g, 0,37 mmol) e o L-fenilglicinol **96a** (0,050 g, 0,37 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Após a elaboração obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 98/2, 95/5, 1/100). A eliminação do solvente sob pressão reduzida forneceu o produto **138b** (0,043 g, 0,114 mmol, 31% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

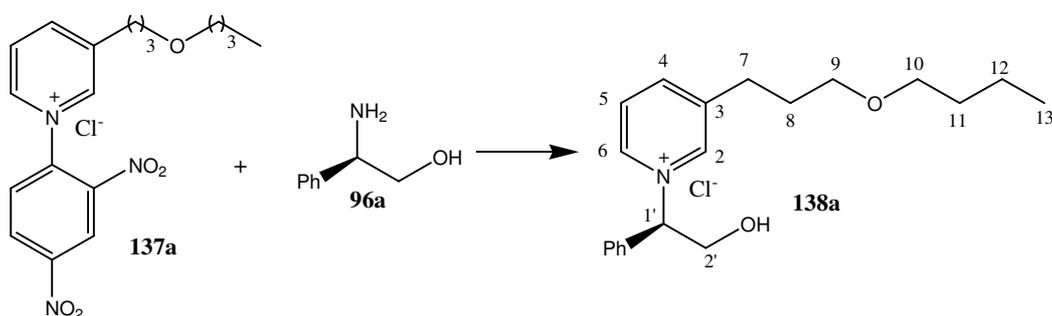
$[\alpha]_D^{25}$ - 43,7 (*c* 1,07, CH₃CH₂OH)

F.M.: C₂₁H₃₀ClNO₂

M.M.: 363,20 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 10 e 11, páginas 83 e 84.

6.2.1.2.4.1.2 - Síntese do Cloreto de (1'*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3-(butóxipropil)piridínio (138a)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.4.1, página 142) foram colocados para reagir o sal de Zincke **137a** (0,150 g, 0,38 mmol) e o L-fenilglicinol **96a** (0,052 g, 0,38 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Após a elaboração obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 98/2, 95/5, 90/10, 80/20, 70/30). A eliminação do solvente sob pressão reduzida forneceu o produto **138a** (0,102 g, 0,28 mmol, 74% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

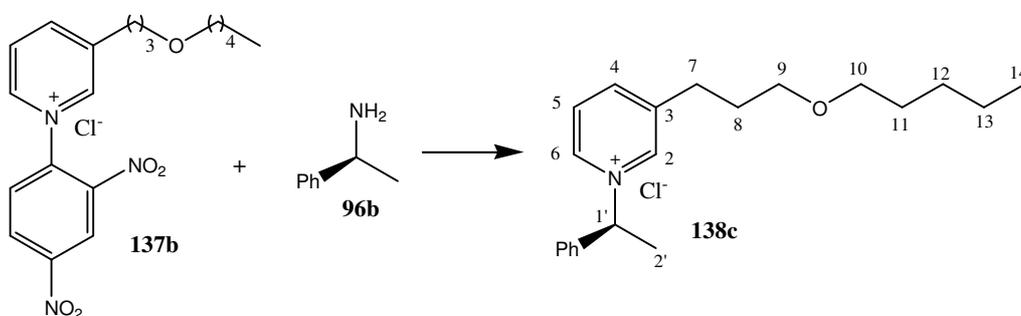
$[\alpha]_D^{25}$ - 38,4 (*c* 1,03, CH₃CH₂OH)

F.M.: C₂₀H₂₈ClNO₂

M.M.: 349,18 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 10 e 11, páginas 83 e 84.

6.2.1.2.4.1.3 - Síntese do Cloreto de (1'*S*)-1-(1'-feniletil)-3-(pentoxipropil)piridínio (138c)



Seguindo a metodologia geral (Item 6.2.1.2.4.1, página 142) foram colocados para reagir o sal de Zincke **137b** (0,100 g, 0,24 mmol) e a S-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,029 g, 0,24 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Após a elaboração obteve-se um resíduo

que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 98/2, 95/5, 90/10, 80/20, 70/30). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **138c** (0,097 g, 0,28 mmol, 33% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

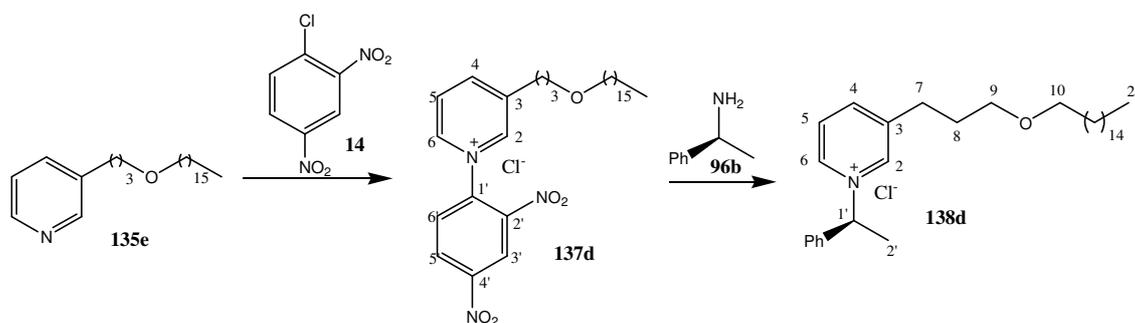
$[\alpha]_D^{25} - 1,2$ (c 1,10, CH₃CH₂OH)

F.M.: C₂₁H₃₀ClNO

M.M.: 347,20 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 10 e 11, páginas 83 e 84.

6.2.1.2.4.1.4 - Síntese do Cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3-(hexadeciloxipropil)piridínio (138d)



Para a síntese do sal de Zincke **137d**, que não foi isolado, foram utilizados a 3-(3-hexadeciloxipropil)-piridina **135e** (0,481 g, 1,33 mmol) e uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,539 g, 2,66 mmol) solubilizado em 15 mL de metanol. Após 72 horas o solvente da reação foi destilado e o resíduo obtido foi filtrado rapidamente em sílica (eluente: diclorometano/metanol 90/10). A eliminação do solvente sob pressão reduzida forneceu um material oleoso de cor marrom que foi utilizado para a realização da etapa seguinte.

Na síntese do sal de piridínio **138d** foram utilizados 0,100 g do material isolado na etapa anterior e a *S*-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,022 g, 0,18 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Após a elaboração obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 100/1, 99/1, 98/2, 97/3, 96/4, 95/5). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **138d** (0,021 g, 0,042 mmol, 23% de rendimento) em duas etapas a partir do composto **135e** como um óleo amarelo.

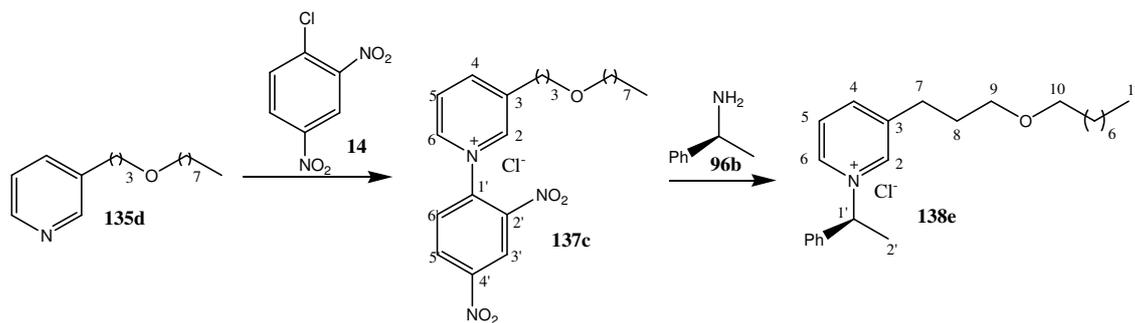
$[\alpha]_D^{25} + 0,1$ (c 1,05, CH₃CH₂OH)

F.M.: C₃₂H₅₂ClNO

M.M.: 501,37 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 10 e 11, páginas 83 e 84.

6.2.1.2.4.1.5 - Síntese do Cloreto de (1'S)-1-(1'-feniletil)-3-(octiloxipropil)piridínio (138e)



Para a síntese do sal de Zincke **137c**, que não foi isolado, foram utilizados a 3-(3-octóxi-propil)-piridina **135d** (0,383 g, 1,54 mmol) e uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,662 g, 3,08 mmol) solubilizado em 15 mL de metanol. Após 72 horas o solvente da reação foi eliminado e o resíduo obtido foi filtrado rapidamente em sílica (eluente: clorofórmio/metanol 50/50). A destilação do solvente sob pressão reduzida forneceu um material oleoso de cor marrom que foi utilizado para a realização da etapa seguinte.

Na síntese do sal de piridínio **138e** foram utilizados 0,200 g do material isolado na etapa anterior e a S-(-)- α -metilbenzilamina **96b** (0,054 g, 0,44 mmol) em 10 mL de 1-butanol. Após a elaboração obteve-se um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (clorofórmio/metanol 100/1, 99/1, 98/2, 97/3, 96/4, 95/5). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **138e** (0,075 g, 0,19 mmol, 44% de rendimento) em duas etapas a partir do composto **135d** como um óleo de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25} - 1,7$ (c 0,99, CH₃CH₂OH)

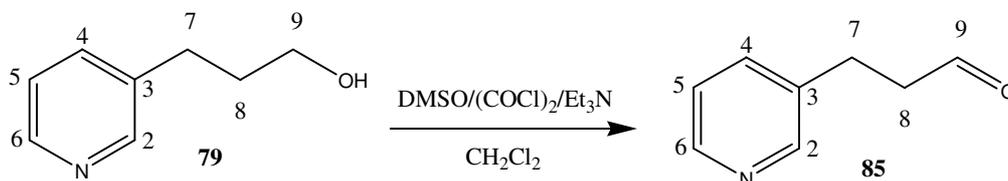
F.M.: C₂₄H₃₆ClNO

M.M.: 389,25 g.mol⁻¹

RMN de ¹H e ¹³C : Os dados encontram-se nas Tabelas 10 e 11, páginas 83 e 84.

6.2.2. - II Parte- Estudos para a Síntese da Viscosamina e seus Análogos

6.2.2.1 - Síntese de 3-piridinopropanal (**85**)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 10 mL de diclorometano seco e o cloreto de oxalila (3,00 g, 24,06 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, a - 60 °C. Em seguida adicionou-se lentamente o DMSO (3,80 g, 48,12 mmol) em 5,0 mL de diclorometano seco. A mistura foi mantida sob agitação magnética durante 10 minutos a - 60 °C. Após esse tempo foi adicionada o 3-piridinopropanol **79** (1,5 g, 10,93 mmol) dissolvida em 5,0 mL de diclorometano seco. Após 15 minutos sob agitação da mistura reagente, foi adicionada a trietilamina (5,50g, 54,67 mmol). Deixou-se a preparação atingir a temperatura ambiente e em seguida a mesma foi lavada com água saturada com NaCl e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro. A destilação sob pressão reduzida da fase orgânica levou à obtenção de um material oleoso que foi submetido a uma cromatografia “flash” em sílica (eluente: acetato de etila). A eliminação do solvente forneceu o produto **85** (0,841g, 6,23 mmol, 57% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

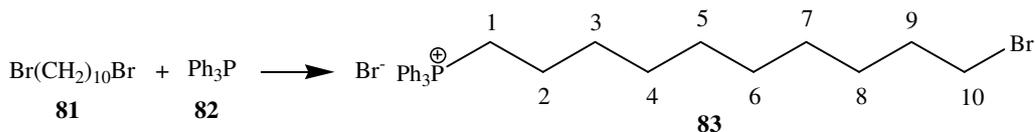
F.M.: C₈H₉NO

M.M.: 135,16 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,82 (t, *J*= 6,50 Hz, 2H, 2 x H-8); 2,96 (t, *J*= 6,50 Hz, 2H, 2 x H-7); 7,19-7,28 (m, 1H, H-5); 7,53 (d, *J*= 7,80 Hz, 1H, H-4); 8,44-8,47 (m, 2H, H-2 e H-6); 9,83 (s, 1H, H-9).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ: 25,16 (C-8); 44,78 (C-7); 123,48 (C-5); 135,88 (C-3); 136,05 (C-4); 147,68; 149,67 (C-2 e C-6); 200,49 (C-9).

6.2.2.2 - Síntese do Brometo de (10-bromodecil)trifenilfosfônio (83)



Em um balão de 50 mL foram adicionados o 1,10-dibromodecano **81** (0,250 g, 0,83 mmol) e a trifenilfosfina **82** (0,044 g, 0,17 mmol). A mistura reagente permaneceu sob agitação magnética e aquecimento numa temperatura compreendida entre 80 e 90 °C durante 6 horas. Em seguida a reação foi lavada com hexano para recuperação do excesso de 1,10-dibromodecano empregado. O resíduo amarelo oleoso que permaneceu no fundo do balão foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: diclorometano/metanol 97/3). A eliminação do solvente levou à obtenção do produto **83** (0,064 g, 0,11 mmol, 67% de rendimento) como um óleo amarelo.

F.M.: C₂₈H₃₅Br₂P

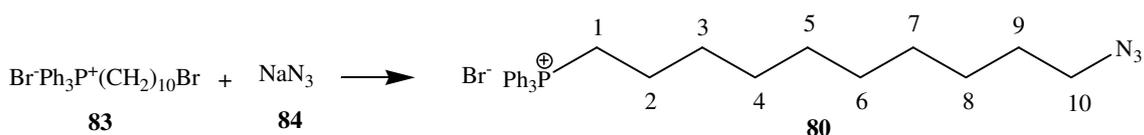
M.M.: 562,36 g.mol⁻¹

IV (ν̄, cm⁻¹, NaCl): 2850 (ν_{s,as} -CH₂-); 1430 (δ_s -CH₂-)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,10-1,46 (m, 10H, 2 x H-4, 2 x H-5, 2 x H-6, 2 x H-7, 2 x H-8); 1,50-1,68 (m, 4H, 2 x H-2 e 2 x H-3); 1,81 (pseudo quinteto, 2H, 2 x H-9); 3,39 (t, J= 6,78 Hz, 2H, 2 x H-10); 3,54-3,79 (m, 2H, 2 x H-1); 7,69-7,87 (m, 15H, 15 x C-H_{ar}).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ: 27,60; 28,16; 28,62; 28,79; 29,85; 30,16; 32,30 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9); 33,87 (C-10); 117,77 (d, J_I= 85,10 Hz, C-1); 130,06; 130,31; 133,09; 133,29; 134,72; 134,78 (18 x C-H_{ar}).

6.2.2.3 - Síntese do Brometo de (10-azidodecil)trifenilfosfônio (80)



Em um balão contendo 10 mL de solução etanol/água (1:1) foram solubilizados o sal de fosfônio **83** (0,050 g, 0,09 mmol) e a azida de sódio **84** (0,012 g, 0,18 mmol). A

mistura permaneceu sob agitação magnética e refluxo durante 12 horas. Ao fim da reação realizou-se uma extração do meio reagente com diclorometano. A fase orgânica foi destilada sob pressão reduzida conduzindo ao produto **80** (0,36 g, 0,07 mmol, 76% de rendimento) como um óleo amarelo.

F.M.: C₂₈H₃₅BrN₃P

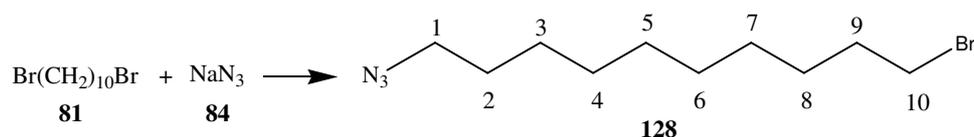
M.M.: 524,48 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, NaCl): 2850 ($\nu_{s,as}$ -CH₂-); 2050 (ν_{as} -N=N=N); 1430 (δ_s -CH₂-); 1340-1200 (ν_s -N=N=N).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,10-1,40 (m, 10H, 2 x H-4, 2 x H-5, 2 x H-6, 2 x H-7, 2 x H-8); 1,50-1,80 (m, 6H, 2 x H-2, 2 x H-3 e 2 x H-9); 3,23 (t, J = 6,88 Hz, 2H, 2 x H-10); 3,55-3,79 (m, 2H, 2 x H-1); 7,68-7,86 (m, 15H, 15 x C-H_{ar}).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ : 26,67; 28,83; 29,06; 29,12; 29,33 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9); 51,52 (C-10); 118,40 (d, J_f = 85,35 Hz, C-1); 130,48; 130,73; 133,60; 133,80; 135,17 (18 x C-H_{ar}).

6.2.2.4 - Síntese do 1-azido-10-bromodecano (**128**)



Em um balão contendo 15 mL de acetona acrescentaram-se o 1,10-dibromodecano **81** (0,100 g, 0,33 mmol) e a azida de sódio **84** (0,022 g, 0,33 mmol). O sistema permaneceu sob agitação magnética e refluxo durante 12 horas. O final da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano). Ao fim da reação o solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano). A eliminação do solvente conduziu ao produto **128** (0,052 g, 0,19 mmol, 60% de rendimento).

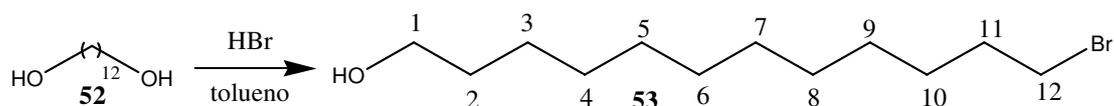
F.M.: C₁₀H₂₀BrN₃

M.M.: 262,19 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,55 (m, 12H, H-3 a H-8); 1,52-1,63 (m, 2H, 2 x H-2); 1,85 (pseudo quinteto, 2H, 2 x H-9); 3,25 (t, $J = 6,89$ Hz, 2H, 2 x H-1); 3,40 (t, $J = 6,82$ Hz, 2H, 2 x H-10)

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ : 26,87; 28,32; 28,89; 29,01; 29,27; 29,49; 29,52; 32,99 (C-2 a C-9); 34,18 (C-10); 51,65 (C-1).

6.2.2.5 - Síntese do 12-bromododecan-1-ol (**53**)



Em um balão contendo uma suspensão de 1,12-dodecanodiol **52** (1,5 g, 7,41 mmol) em 10 mL de tolueno, conectado a um sistema extrator de água (aparelho de Dean-Stark) e a um condensador, foi acrescentado o ácido bromídrico (0,66 g, 8,15 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 16 horas. A destilação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu um resíduo que foi cromatografado em coluna “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **53** (1,352 g, 5,09 mmol, 69% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

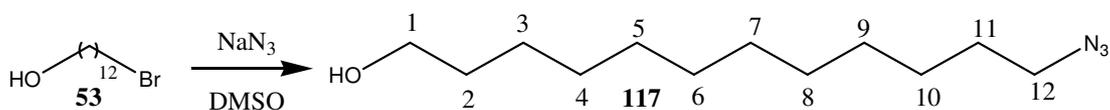
F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BrO}$

M.M.: 264,11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,45 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,50-1,62 (m, 2H, 2xH-2); 1,85 (pseudo-quinteto, 2H, 2xH-11); 3,11 (t, $J = 6,84$ Hz, 2H, 2xH-12); 3,63 (t, $J = 6,55$ Hz, 2H, 2xH-1).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ : 25,68; 28,11; 28,69; 29,36; 29,45; 29,51 ($8\times\text{CH}_2$, C-3 a C-10); 32,71 e 32,77 (C-2 e C-11); 34,00 (C-12); 62,94 (C-1).

6.2.2.6 - Síntese do 12-azidododecan-1-ol (**117**)



Inicialmente preparou-se uma solução estoque 0,5 mol.L⁻¹ de azida de sódio em DMSO agitando-se vigorosamente a azida de sódio em DMSO durante 24 horas a 25 °C.

Em um balão contendo 12-bromo-dodecan-1-ol **53** (5,271 g, 19,87 mmol), adicionaram-se 43,74 mL (21,87 mmol) da solução estoque de azida de sódio. A solução resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 80/20 revelador: iodo). Após 2,5 horas a reação foi finalizada acrescentando-se água. A mistura foi então extraída com éter etílico (3 vezes) e as fases etéreas reunidas foram lavadas com água destilada (2 vezes) e uma vez com solução aquosa saturada com cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **117** (4,424 g, 19,46 mmol, 98% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

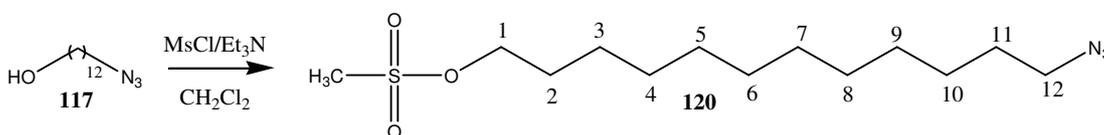
F.M.: C₁₂H₂₅N₃O

M.M.: 227,23 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,56 (pseudo-quinteto, 4H, 2xH-2 e 2xH-11); 3,25 (t, *J*=6,91 Hz, 2H, 2xH-12); 3,63 (t, *J*= 6,61 Hz, 2H, 2xH-1).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ: 25,67; 26,64; 28,76; 29,07; 29,35; 29,39; 29,45; 29,51; 32,70 (10xCH₂, C-2 a C-11); 51,42 (C-12); 62,94 (C-1).

6.2.2.7 - Síntese do metanosulfonato de 12-azidodecila (**120**)



A uma solução de 12-azido-dodecan-1-ol **117** (4,424 g, 19,46 mmol) em diclorometano a 0 °C acrescentaram-se cloreto de mesila (4,458 g, 38,92 mmol) e trietilamina (7,887 g, 77,84 mmol). Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética durante 3 horas. Após esse intervalo de tempo a mistura foi vertida sobre gelo picado e em seguida extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio

anidro, filtrada e em seguida destilada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica empregando-se como eluente hexano/acetato de etila 80/20. A eliminação do solvente forneceu o produto **120** (5,942 g, 19,46 mmol, 100% de rendimento) como um óleo amarelo.

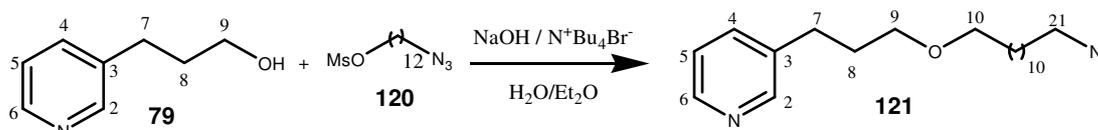
F.M.: C₁₃H₂₇N₃O₃S

M.M.: 305,38 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,20-1,45 (m, 16H, H-3 a H-10); 1,50-1,63 (m, 2H, 2xH-11); 1,68-1,78 (m, 2H, 2xH-2); 3,00 (s, 3H, CH₃-S); 3,25 (t, J= 6,89 Hz, 2H, 2xH-12); 4,22 (t, J=6,52 Hz, 2H, 2xH-1).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃) δ: 25,33; 26,62; 28,75; 28,92; 29,04; 29,36 (10xCH₂, C-2 a C-11); 37,26 (CH₃-S); 51,40 (C-12); 70,15 (C-1).

6.2.2.8 - Síntese de 3-(3-[12-azidododecanoxi]propil)piridina (**121**)



Em um balão foram adicionados o 3-piridinopropanol **79** (0,300 g, 2,19 mmol), o 12-azido-dodecanoato de mesila **120** (0,650 g, 2,13 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,229 g, 0,71 mmol), 10,0 mL de éter etílico e 5,0 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (50% p/v). A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente. Após 72 horas o final da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 80/20 revelador: iodo). A elaboração da reação foi realizada extraindo-se a mistura reagente com éter etílico (3 vezes). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **121** (0,469 g, 1,35 mmol, 63% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

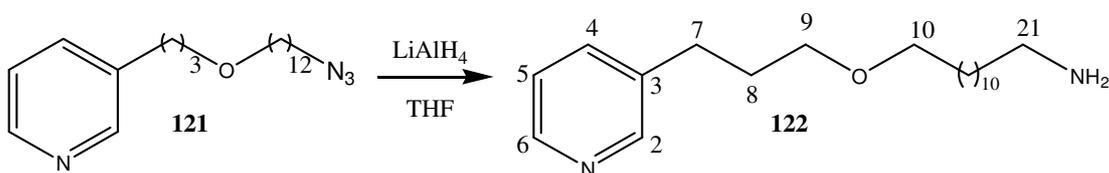
F.M.: C₂₀H₃₄N₄O

M.M.: 346,56 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,45 (m, 20H, H-11 a H-20); 1,80-1,96 (m, 2H, 2xH-8); 2,70 (t, $J= 8,01$ Hz, 2H, 2xH-7); 3,24 (t, $J= 6,90$ Hz, 2H, 2xH-21); 3,31-3,44 (m, 4H, 2xH-9 e 2xH-10); 7,16-7,23 (m, 1H, H-5); 7,50 (d, $J=7,74$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,55 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ : 22,58; 26,20; 26,59; 28,71; 29,03; 29,39; 29,65; 30,89; 31,81 (12x C_2 , C-7, C-8 e C-11 a C-20); 51,35 (C-21); 69,29 e 70,96 (C-9 e C-10); 123,13 (C-5); 135,75 (C-4); 137,13 (C-3); 147,19 e 149,91 (C-2 e C-6).

6.2.2.9 - Síntese da 3-(3-[12-aminododecanoxi]propil)piridina (**122**)



A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (0,087 g, 2,31 mmol) em 5,0 mL de THF anidro, mantido sob agitação magnética e em banho de gelo, adicionou-se lentamente uma solução do composto **121** (0,400 g, 1,15 mmol) em 5,0 mL de THF anidro. Após o término da adição removeu-se o banho de gelo e a reação foi mantida sob agitação durante 5 horas. Em seguida adicionaram-se, lentamente, à mistura 30 mL de solução saturada de sal de Rochelle. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética até que a mesma se tornasse límpida. Realizou-se em seguida a sua extração com diclorometano. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. A remoção do solvente sob pressão reduzida, seguida da cromatografia do resíduo obtido em sílica (eluente: diclorometano/metanol 100/0, 90/10 e 80/20), levou ao produto **122** (0,265 g, 0,83 mmol, 72% de rendimento) como um óleo amarelo.

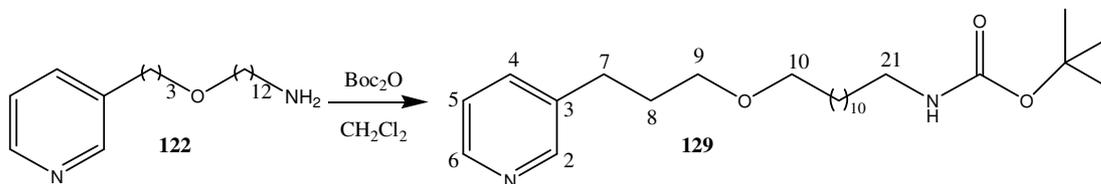
F.M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$

M.M.: 320,56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,50 (m, 18H, H-12 a H-20); 1,50-1,60 (m, 2H, 2xH-11); 1,88 (pseudo quinteto, 2H, 2xH-8); 2,21 (sl, 2H, 2x NH_2 , desaparece com D_2O); 2,60-2,75 (m, 4H, 2xH-7 e 2xH-21); 2,40-2,45 (m, 4H, 2xH-9 e 2xH-10); 7,17-7,25 (m, 1H, H-5); 7,52 (d, $J= 7,60$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,45 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ : 26,02; 26,68; 29,31; 29,40; 29,55; 30,80; 33,13 (12x CH_2 , C-7, C-8, C-11 a C-20); 41,81 (C-21); 69,22 e 70,90 (C-9 e C-10); 123,14 (C-5); 135,84 (C-4); 137,16 (C-3); 146,99 e 149,68 (C-2 e C-6).

6.2.2.10 - Síntese da 3-[3-(12-*N*-*t*-butóxicarbonil)amino-dodecanoxi]propil]piridina (**129**)



A uma solução da amina **122** (0,542 g, 1,69 mmol) em 10 mL diclorometano em um banho de gelo adicionou-se uma solução de dicarbonato de di-*t*-butila (0,738 g, 3,38 mmol) em diclorometano. Após 10 minutos o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: acetato de etila; revelador: iodo). O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo um resíduo que foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: acetato de etila). O produto **129** (0,532 g, 1,26 mmol, 75% de rendimento) foi obtido na forma de um óleo amarelo.

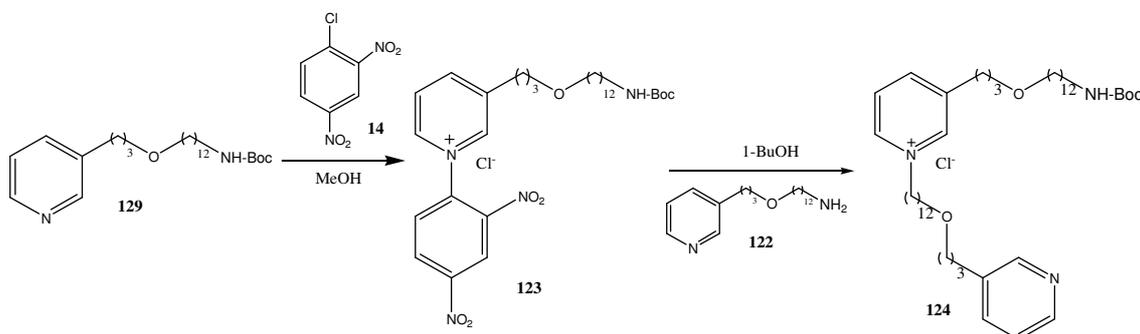
F.M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M.: $420,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,37 (m, 16H, H-12 a H-19); 1,44 (s, 9H, 3x CH_3 *t*-butila); 1,50-1,61 (m, 4H, 2xH-11 e 2xH-20), 1,89 (pseudo quinteto, 2H, 2xH-8); 2,73 (t, $J = 8,00 \text{ Hz}$, 2H, 2xH-7); 3,10 (q, $J = 6,40 \text{ Hz}$, 2H, 2xH-21); 3,35-3,45 (m, 4H, 2xH-9 e 2xH-10); 7,27 (t, $J = 7,60 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 7,58 (d, $J = 7,80 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 8,43-8,50 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ : 26,12; 26,72; 29,20; 29,40; 29,46; 29,99; 30,85 (12x CH_2 , C-7, C-8, C-11 a C-20); 28,35 (3x CH_3 *t*-butila); 40,56 (C-21); 69,26; 71,02 (C-9 e C-10); 79,72 (C-O) 123,47 (C-5); 136,68 (C-4); 137,68 (C-3); 146,39 e 149,06 (C-2 e C-6); 155,94 (C=O).

6.2.2.11 - Síntese do Cloreto de 1-[12-[3-piridinopropanoxi]dodecil]- 3-(3-(12-*N*-*t*-butóxicarbonil)amino-dodecanoxi)propil)piridínio (124)



Em um balão contendo uma solução do composto **129** (2,000 g, 4,76 mmol), em metanol, adicionou-se o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (1,930 g, 9,51 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética e refluxo vigoroso durante 72 horas. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi filtrado rapidamente em sílica (eluente: acetato de etila seguido de diclorometano/metanol 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu um resíduo castanho oleoso **123** que foi utilizado diretamente para a realização da etapa seguinte.

Um balão contendo 1,137 g do material **123** obtido na etapa anterior, solubilizado em 1-butanol, foi colocado em um banho de óleo a 100°C. Acrescentou-se em seguida uma solução da amina **122** (0,743 g, 2,32 mmol) solubilizada em 1-butanol. Após o término da adição a temperatura foi elevada até o refluxo do solvente e deixou-se por 2,5 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cromatografado em coluna de alumina (eluente: diclorometano/metanol 100/0, 98/2, 96/4, 94/6, 92/8, 90/10). A eliminação do solvente sob pressão reduzida, forneceu em duas etapas o produto **124** (1,301 g, 1,71 mmol, 36% de rendimento) como um óleo castanho, a partir de 2,0 gramas do composto **129**.

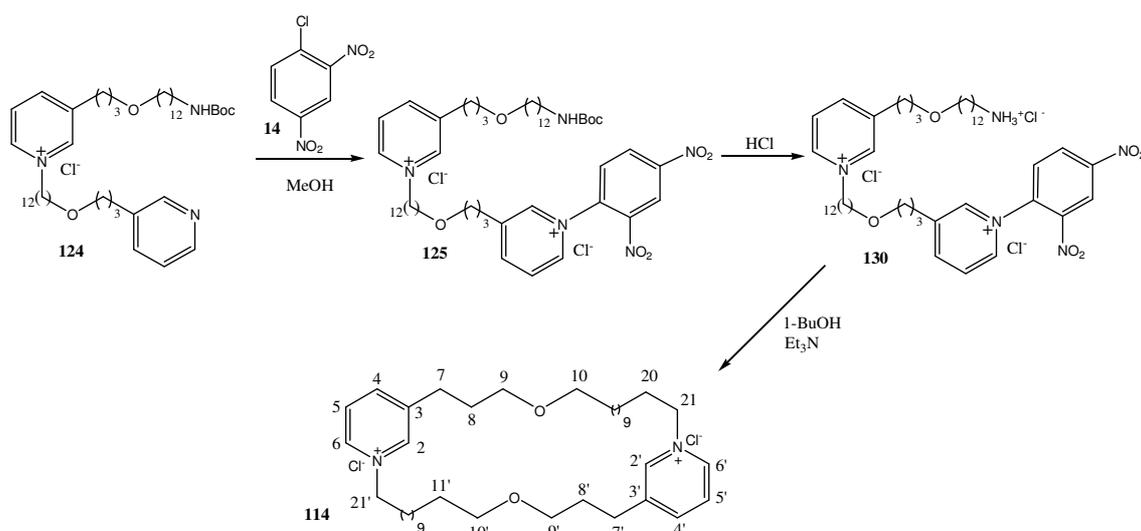
F.M.: C₄₅H₇₈ClN₃O₄

M.M.: 760,67 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ: 1,20-1,40 (m, 20xCH₂, H-11 a H-20 e de H-11' a H-20'); 1,42 (s, 9H, 3xCH₃ *t*-butila); 1,80-2,05 (m, 4H, 2xH-8 e 2xH-8'); 2,73 (t, *J*=7,99 Hz, 4H, 2xH-7 e 2xH-7'); 2,98 (q, *J*= 7,49 Hz, 2H, 2xH-21); 3,36-3,66 (m, 8H, 2xH-9, 2xH-10, 2xH-9', 2xH-10'); 4,60 (t, *J*= 7,48 Hz, 2H, 2xH-21'); 7,35-7,40 (m, 1H, H-5'); 7,68-7,74 (m, 2H, H-4 e H-4'); 7,97-8,06 (m, 1H, H-5); 8,33-8,39 (m, 2H, H-2' e H-6'); 8,84 (d, *J*= 5,99 Hz, 1H, H-6); 8,91 (sl, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CD_3OD) δ : 27,09; 27,33; 27,46; 28,01; 30,25; 30,53; 30,57; 30,63; 30,75; 30,79; 30,84; 30,94; 30,97; 31,16; 31,39; 32,25; 32,67 ($23\times\text{CH}_2$, C-7, C-7', C-8, C-8', C-11 a C-20 e C-11' a C-19'); 28,97 ($3\times\text{CH}_3$ *t*-butila); 41,54 (C-21); 54,97 (C-20'); 63,12 (C-21'); 70,58; 70,66; 72,13; 72,21 (C-9, C-9', C-10, C-10'); 79,87 (C=O) 125,30 (C-5'); 129,05 (C-5); 138,45 (C-4 e C-4'); 139,81 (C-3'); 143,44 (C-6); 145,56 (C-2 e C-3); 147,71 (C-2' ou C-6'); 150,29 (C-6' ou C-2'); 158,66 (C=O).

6.2.2.12 - Síntese do macrociclo **114**



Em um balão contendo uma solução do composto **124** (0,500 g, 0,66 mmol), em metanol, adicionou-se o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **14** (0,265 g, 1,31 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética e refluxo vigoroso durante 72 horas. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cromatografado em sílica (eluente: diclorometano/metanol 100/0 e 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu 0,477 g de um óleo castanho (resíduo bruto de **125**) que foi utilizado para a realização da etapa seguinte.

A reação de desproteção de **125** foi realizada em um balão de 50 mL imerso em um banho de gelo no qual acrescentou-se os 0,477 g de material oleoso **125** obtido na etapa anterior dissolvidos em cerca de 25 mL de diclorometano. Borbulhou-se nesse sistema cloreto de hidrogênio durante 5 minutos. Decorrido esse tempo removeu-se o banho de gelo e aguardaram-se 30 minutos para que o sistema atingisse a temperatura ambiente. O solvente da reação foi então removido, sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi utilizado sem nenhum tratamento prévio para a realização da etapa da última etapa.

Em um balão contendo 49 mL de 1-butanol sob refluxo adicionaram-se, gota-a-gota e simultaneamente durante cerca de 1 hora, uma solução do cloridrato **130** (0,49 mmol) em 1-butanol (4,9 mL) e uma solução de trietilamina (0,334 g, 2,28 mmol) em 1-butanol (4,85 mL). Após a adição completa dos reagentes adicionou-se à reação uma quantidade adicional de trietilamina (0,460 g, 3,14 mmol) e deixou-se o sistema sob refluxo durante 10 minutos. Eliminou-se o solvente da reação sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em alumina neutra aumentando-se a polaridade do eluente de 0,5 em 0,5% (Eluente: Diclorometano/metanol 100/0 até 98/2). A remoção do solvente forneceu o produto **114** (0,009 g, 0,013 mmol, 2% de rendimento) como um óleo amarelo, a partir de 0,5 grama do composto **124**.

F.M.: C₄₀H₆₈Cl₂N₂O₂

M.M.: 679,89 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,29-1,37 (m, 16xCH₂, H-12 a H-19 e H-12' a H-19'); 1,50-1,80 (m, 4H, 2xH-11 e 2xH-11'); 1,85-1,92 (m, 4H, 2xH-8 e 2xH-8'); 2,73 (t, *J*= 7,74 Hz, 4H, 2xH-7 e 2xH-7'); 3,39-3,50 (m, 8H, 2xH-9, 2xH-10, 2xH-9' e 2xH-10'); 5,20 (H-21 e H-21'); 7,35 (t, *J*= 7,40 Hz, 2H, H-5 e H-5'); 7,70 (d, *J*= 7,73 Hz, 2H, H-4 e H-4'); 8,35 (d, *J*= 3,75 Hz, 2H, H-6 e H-6'); 8,38 (s, 2H, H-2 e H-2').

RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ: 27,45; 28,12; 30,52; 30,70; 30,81; 30,92 (C-7, C-8, C-7', C-8', C-11 a C-19 e C-11' a C-19'); 53,77 (C-20 e C-20'); 63,69 (C-21 e C-21'); 70,67 e 72,15 (C-9, C-10, C-9' e C-10'); 125,28 (C-5 e C-5'); 138,48 (C-4 e C-4'); 147,69 (C-3; C-3'; C-6 e C-6'); 150,29 (C-2 e C-2').

6.2.3 - Determinações de concentração inibitória mínima (CIM)

O teste de concentração inibitória mínima (CIM) foi realizado para determinar a menor concentração na qual a substância apresenta a propriedade de inibir o crescimento microbiano. Foram testados, em duplicata, os sais de Zinke **8**, **28**, **152**, **153**, **154**, **155**, **142**, **140**, **156**, **157** e **158**. Utilizou-se como referência o antibiótico cloranfenicol que é comercialmente disponível.

6.2.3.1 - Preparação das soluções das amostras

A solução estoque foi preparada de maneira que fosse obtida uma concentração igual 1,0 mg da substância a ser testada em cada 1,0 mL de água esterilizada.

6.2.3.2 - Preparação do meio de cultura BHI

BHI (*Brain heart infusion*) 37,0 g/L

Água destilada qs

O meio de cultura BHI foi dissolvido em água destilada a quente e a solução obtida foi transferida para um erlenmeyer tampado adequadamente com um chumaço de algodão e gaze e esterilizado em autoclave a 121°C durante 15 minutos.

6.2.3.3 - Preparação do inóculo bacteriano

Um dia antes do ensaio biológico, cepas bacterianas foram inoculadas em tubos contendo 2,0 mL de meio BHI que foram posteriormente incubados em estufa a 37 °C durante 18 horas.

A concentração do inóculo bacteriano foi ajustada pela escala de McFarland (consiste de uma mistura contendo 0,5 mL da solução aquosa de BaCl₂ 1,175% p/v e 99,5 mL da solução 0,18 mol/L de H₂SO₄). A turbidez desta solução foi comparada visualmente com a turbidez do inóculo que foi diluído com solução salina esterilizada até atingir a mesma turbidez do padrão.

6.2.3.4 - Preparação do meio de cultura

Para cada composto a ser testado foram preparados 10 tubos de ensaio contendo cada um deles 1,0 mL de meio de cultura BHI e, em seguida, foram etiquetados de T1 à T10.

6.2.3.5 - Diluição das amostras

Transferiu-se 1,0 mL da **solução amostra** para o tubo T1. Este sistema foi homogeneizado e dele foi retirado 1,0 mL de solução que foi transferido para T2. Após homogeneizar o sistema contido em T2, 1,0 mL deste foi transferido para T3. Este procedimento foi repetido sucessivamente até T10, do qual 1,0 mL foi desprezado. Deste modo, as massas da substância testadas nos tubos T1 a T10 foram respectivamente: 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 e 1µg.

6.2.3.6 - Preparação dos padrões

Para cada espécie bacteriana testada preparam-se 2 tubos contendo 1,0 mL da solução de BHI. Para o controle positivo adiciona-se, a um dos tubos, 1 gota de solução de cloranfenicol 30µg /mL (1,5µg) e, para o controle negativo, nada é adicionado ao tubo.

6.2.3.7 - Inoculação e incubação

Foram adicionados 100 μ L do inóculo bacteriano a cada um dos tubos, T1 a T10, e aos tubos padrão de falso positivo e de falso negativo. A incubação foi efetuada em estufa a 37°C por 24 h. Após esse tempo verificou-se para cada série de 10 tubos de ensaio qual a menor concentração na qual não se observou o crescimento bacteriano (o que é observado facilmente pela ausência de turvação no meio) e determinou-se assim o valor do CIM. Os resultados foram apresentados na Tabela 3 (páginas 37 e 38).

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A. M. P.; BERLINCK, R. G. S. Alcalóides alquilpiridínicos de esponjas marinhas. *Quím. Nova*, v. 20, n. 2, p. 170-185, 1997.

ALVAREZ, S. G; ALVAREZ, M. T. A practical procedure for the synthesis of alkyl azides at ambiente temperature in dimethyl sulfoxide in high purity and yield. *Synthesis*, v. 4, p. 413-414, 1997.

ATMACA, L.; ONEN, A.; YAGCI, Y. Allyloxy isoquinolinium salts as initiators for cationic polymerization. *Eur. Polym. J.*, v. 37, p. 677-682, 2001.

BALDWIN, J.E. *et al.* An approach to the manzamine alkaloids modelled on a biogenetic theory. *Tetrahedron*, v. 53, n. 6, p.2271-2290, 1997.

BARBOZA, A. C. R. N. *et al.* Aquecimento em forno de microondas / desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. *Quím. Nova*, v. 24, n. 6, p. 901-904, 2001.

CADDICK, S. Microwave assisted organic reactions. *Tetrahedron*, v. 51, n. 38, p. 10403-10432, 1995.

CARBONERO, R. G. *et al.* Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, v. 22, n. 8, p.1480-1490, 2004.

CARELLI, V. *et al.* On the structure of intermediate adducts arising from dithionite reduction of pyridinium salts: a novel class of derivatives of the parent sulfinic acid. *Tetrahedron Lett.*, v. 41, p. 1235-1240, 2000.

CHARAN, R. D. *et al.* Haliclonaclamines A and B, Cytotoxic Alkaloids from the Tropical Marine Sponge *Haliclona* sp. *Tetrahedron*, v. 52, n. 27, p. 9111-9120, 1996.

CHENG, W. C.; KURTH, M. J. The Zincke reaction, a review. *Org. Prep. Proced. Int.*, v. 34, p. 585-608, 2002.

CHHEN, A.; VAUTIER, M.; CARRIÉ, R. Stereospecific synthesis of Z olefins bearing an ω -azido group. *Tetrahedron Lett.*, v. 30, n. 37, p. 4953-4956, 1989.

CRUZ, P.; HOZ, A.; LANGA, F. Cycloadditions to [60]fullerene using microwave irradiation: A convenient and expeditious procedure. *Tetrahedron*, v. 53, n. 7, p. 2599-2608, 1997.

DALLINGER, D.; KAPPE, C. O. Microwave-assisted synthesis in water as solvent. *Chem. Rev.*, v. 107, p. 2563-2591, 2007.

DAVIES-COLEMAN, M. T. *et al.* A New EGF-Active Polymeric Pyridinium Alkaloid from the Sponge *Callyspongia fibrosa*. *J. Org. Chem.*, v. 58, p. 5925-5930, 1993.

DIEZ, A. *et al.* Preparation of new chiral piperidine epoxides. *Heterocycles*, v. 32, n. 11, p. 2139-2149, 1991.

EDA, M.; KURTH, M. J. Solid-phase zincke route to pyridinium, tetrahydropyridine, and piperidine derivatives: vesamicol analogs. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 2063-2068, 2001.

FRENZ, J.L.; KOHL, A.C.; KERR, R.G. Marine natural products as therapeutic agents: part 2. *Expert Opin. Ther. Pat.*, v.14, n.1, p.17-33, 2004.

GEDYE, R. *et al.* The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* v. 27, n. 3, p. 279-282, 1986.

GELLIS, A.; BOUFATAH, N.; VANELLE, P. Rapid microwave-promoted synthesis of new sulfonylmethylbenzothiazoles in water. *Green Chem.*, v. 8, p. 483-487, 2006.

GENISSON, Y. *et al.* Zincke's reaction with chiral primary amines: a practical entry to pyridinium salts of interest in asymmetric synthesis. *Synlett*, p. 431-434, 1992.

GIGUERE, R. J. *et al.* Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, v. 27, n. 41, p. 4945-4948, 1986.

GIL, L., tese de doutorado: "Synthèses stéréosélectives de pipéridines polyoxigénées à partir de sels de pyridinium chiraux. Études de réactions modèles pour la synthèse biomimétique d'alcaloïdes marins", Orsay, França, 1995.

GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1991, 496 p.

GRONNOW, M. J. *et al.* Energy Efficiency in Chemical Reactions: A Comparative Study of Different Reaction Techniques. *Org. Process. Res. Dev.* v. 9, p. 516-518, 2005.

GRUBE, A.; TIMM, C.; KÖCK, M. Synthesis and mass spectrometric analysis of cyclostelletamines H, I, K and L. *Eur. J. Org. Chem.*, v. 5, p.1285-1295, 2006.

HARVEY, G. R. The reactions of phosphorus compounds XII. A new synthesis of 1,2,3-triazoles and diazo esters from phosphorus ylids and azides. *J. Org. Chem.*, v. 31, p. 1587-1590, 1966.

HAYES, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the speed of light*. Matthews: CEM Publishing, 2002, 295 p.

HILÁRIO, F. F. *Síntese de novas piperidinas funcionalizadas via abertura regioselectiva de epóxidos*. 2006. 133 p. Dissertação (Mestrado em ciências – Química) - Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

HILL, W. E.; ISLAM, M. Q.; WEBB, T. R. Unsymmetrical biphosphorus compounds. Routes to the successful preparation of $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2$ ($n= 6, 8$; R= Me, Et). *Inorg. Chim. Acta*, v. 146, p. 111-114, 1988.

IRAJ, M-B; MEMARIAN, H. R; BAHRAMI, K. 3-Carboxypyridinium chlorochromate – aluminium chloride — An efficient and inexpensive reagent system for the selective oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones in solution and under microwave irradiation. *Can. J. Chem.*, v. 83, p. 115-121, 2005.

KAISER, A. *et al.* Selective entry to the dimeric or oligomeric pyridinium sponge macrocycles via aminopentadienal derivatives. Possible biogenetic relevance with manzamine alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 120, p. 8026-8034, 1998.

KOBAYASHI, J. *et al.* Theonelladins A-D, novel antineoplastic pyridine alkaloids from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhoei*. *Tetrahedron Lett.*, v.30, n. 36, p.4833-4836, 1989.

KOST, A. N.; GROMOV, S. P.; SAGITULLIN, R.S. Pyridine ring nucleophilic recyclizations. *Tetrahedron*, v. 37, n. 20, p. 3423-3454, 1981.

LISBOA, M. P. *Síntese de análogos de 3-O-(undec-10-en-1-il)-D-glicose e investigação de sua atividade antiplasmodial*. 2007. 185 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

LUCAS, E. M. F. *Bioprospeção de extratos fúngicos visando o isolamento de substâncias bioativas*. 2007. 208 p. Tese (Doutorado em Ciências – Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

LUCHESE, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de Transferência de Fase. *Quím. Nova*, v. 23, n. 5, p. 641-652, 2000.

MAIA, A. A. *Estudos para a síntese total de alcalóides: obtenção de sub-unidades estruturais das substâncias naturais catarantina e upenamida*. 2004. 206 f. Dissertação (Doutor em ciências – Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

MANCUSO, A. J.; SWERN, D. Activated dimethyl sulfoxide: useful reagents for synthesis. *Synthesis*, p. 165-185, 1981.

MANN, J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. *Nat. Rev.*, v.2, p.143-147, 2002.

MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I. Formation of phenylpyridinium chloride from 5-anilino-N-phenyl-2,4-pentadienylideniminium chloride. Kinetics in basic media. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 92, n. 19, 5641-5645, 1970.

MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I. Mechanism of the formation of phenilpyridinium chloride from 1,7-diphenyl-1,7-diazahepta-1,3,5-triene. *Tetrahedron Lett.*, v. 8, n. 3, p. 277-280, 1967.

MEHMANDOUST, M.; MARAZANO, C.; DAS, B. C. A stereoselective route to enantiomeric 2-alkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 1185-1187, 1989.

MOTOSHIMA, K. *et al.* Antimalarial cation-dimers synthesized in two steps from an inexpensive starting material, isonicotinic acid. *Chem. Med. Chem.*, v. 2, p. 1527-1532, 2007.

PALIN, R. *et al.* Novel piperidinium and pyridinium agents as water-soluble acetylcholinesterase inhibitors for the reversal of neuromuscular blockade. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 12, p. 2569-2572, 2002.

PERNAK, J. *et al.* Synthesis and anti-microbial activities of some pyridinium salts with alkoxyethyl hydrophobic group. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 36, p. 899-907, 2001.

PERNAK, J.; CHWALA, P. Synthesis and anti-microbial activities of choline-like quaternary ammonium chlorides. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 38, p. 1035-1042, 2003.

PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 2 ed. Oxford: Pergamon Press, 1980.

RAO, A.V. R.; REDDY, G.R.; RAO, B. V. Stereoselective synthesis of Theonalladins A-D, *J. Org. Chem.*, v. 56, p.4545-4547, 1991.

RATCLIFFE, S. J.; YOUNG, G. T.; STEIN, R. L. Amino acids and peptides. Part 49. 2-amino-4-(3-pyridil)butyric acid and related peptides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, v. 8, p. 1767-1771, 1985.

SANTOS, D. C. *Síntese de sub-unidades estruturais presentes em alcalóides a partir de sais de piridínio quirais*. 2002. 283 f. Tese (Doutorado em ciências – Química) - Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

SANTOS, I.C. *Estudos para o emprego de microondas na reação de Zincke: síntese de sais de piridínio com potencial atividade biológica*. 2005. 158 f. Dissertação (Mestre em ciências – Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

SCRIVEN, E. F. V. 4-Dialkylaminopyridines: super acylation and alkylation catalysts. *Chem. Soc. Rev.*, n. 12, p. 129-161, 1983.

SHOREY, B. J.; LEE, V.; BALDWIN, J. E. Synthesis of the Arctic sponge alkaloid viscosaline and the marine sponge alkaloid theonelladin C. *Tetrahedron*, v. 63, p. 5587-5592, 2007.

SOWMYA, S.; BALASUBRAMANIAN, K. K. Microwave induced Ferrier rearrangement. *Synth. Commun.*, n. 24, p. 2097-2101, 1994.

STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.*, v. 43, p. 2923-2925, 1978.

TIMM, C.; KÖCK, M. First total synthesis of the marine natural product Viscosamine. *Synthesis*, v. 15, p. 2580-2584, 2006.

VIANA, G. H. R. *et al.* Microwave-promoted synthesis of chiral pyridinium salts. *Tetrahedron Lett.*, v. 46, p. 7773-7776, 2005.

VIANA, G. H. R. *et al.* Rapid microwave-promoted solvent free synthesis of Zincke's salts and their conversion into chiral pyridinium salts in water. *Lett. Org. Chem.*, v. 5, n. 5, p. 396-398, 2008.

VIANA, G. H. R. *Síntese de novos sais de amônio quaternário quirais com potencial atividade antimicrobiana*. 2004. 128 p. Dissertação (Mestrado em ciências – Química) - Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

VOLK, C. A.; KÖCK, M. Viscosaline: new 3-alkyl pyridinium alkaloid from the Arctic sponge *Haliclona viscosa*. *Org. Biomol. Chem.* v. 2, p. 1827-1830, 2004.

VOLK, C. A.; KOCK, M. Viscosamine: the first naturally occurring trimeric 3-alkyl pyridinium alkaloid, *Org. Lett.*, v. 5, p. 3567-3569, 2003.

YOSHIMI, M. *et al.* Efficient Sialylation on Azidododecyl Lactosides by Using B16 Melanoma Cells *Chem. Biodiversity*, v. 2, p.1063-1078, 2005.

WASSERSCHEID, P.; KEIM, W. Ionic Liquids - New "Solutions" for Transition Metal Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 39, p. 3772-3789, 2000.

WATKINS, K. W.; Heating in microwave ovens: an example of dipole moments in actions. *J. Chem. Educ.*, v.60, p.1043, 1983.