

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química**

Laureana Fonseca Lanna Marinho

**“SÍNTESE DE NOVAS AZOCINAS DIVERSAMENTE
FUNCIONALIZADAS”**

**Belo Horizonte
2013**

**UFMG/ ICEx/ DQ 947^a
D 524^a**

Laureana Fonseca Lanna Marinho

**“SÍNTESE DE NOVAS AZOCINAS DIVERSAMENTE
FUNCIONALIZADAS”**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Química – Química Orgânica

**Belo Horizonte
2013**

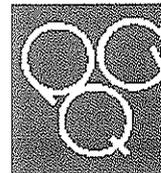
M337s Marinho, Laureana Fonseca Lanna
2013 Síntese de novas azocinas diversamente
D funcionalizadas / Laureana Fonseca Lanna Marinho.
 2013.
 110 f. : il.

Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.
Coorientadora: Rosemeire Brondi Alves.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Compostos orgânicos
- Teses 3. Mecanismos de reações orgânicas - Teses 4.
Piridina - Derivados - Teses I. Freitas, Rossimiriam
Pereira de, Orientadora II. Alves, Rosemeire Brondi,
Coorientadora III. Título.

CDU 043

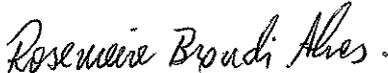


"Síntese de Novas Azocinas Diversamente Funcionalizadas"

Laureana Fonseca Lanna

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Rosimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG


Profa. Rosemeire Brondi Alves - Co-Orientadora
UFMG


Prof. Tiago Antônio da Silva Brandão
UFMG


Prof. Farbas Magalhães Resende
UFMG

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2013.

**Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora
Rossimiriam Pereira de Freitas (UFMG) e co-orientação da
Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves (UFMG).**

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar vida e saúde para lutar pelos meus sonhos e por permitir me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Às professoras Rossimiriam e Rosemeire que com amizade e competência me orientaram e estimularam a realizar este trabalho.

Aos meus pais pelo amor incondicional e pela dedicação contínua à vida familiar.

Às minhas irmãs Laiana e Ladymara e ao meu irmão João Pedro pelo apoio, amizade e incentivo.

Ao meu esposo Reinaldo pela compreensão nos momentos de ausência e por acreditar no meu crescimento intelectual e pessoal fazendo o meu esforço valer a pena.

Aos colegas de laboratório que compartilharam comigo momentos de estudo, trabalho e alegria durante esses anos de convivência.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química – ICEX – UFMG, pela colaboração e ajuda durante a realização deste trabalho.

Ao CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

Enfim, agradeço à todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Azocinas.....	1
1.2 – Reações “click”.....	7
2 – OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO.....	9
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1 – Parte I: Obtenção das azocinas quirais a partir dos sais de piridínio quirais.....	12
3.2 – Parte II: Tentativas para a otimização da reação de formação de imínios.....	38
3.3 – Parte III: Síntese de azocinas triazólicas a partir dos imínios aquirais.....	44
3.4 – Parte IV: Testes preliminares sobre a atividade biológica dos derivados azocínicos.....	81
4 – PARTE EXPERIMENTAL.....	82
4.1 – Métodos gerais.....	82
4.2 – Descrição dos experimentos.....	83
4.2.1 - Síntese das azocinas aquirais.....	83
4.2.1.1–Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 111.....	83
4.2.1.2–Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 113.....	85
4.2.1.3–Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-azido-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 114...	87

4.2.2–Síntese do alcino 117 : 3-[3-(2-propin-1-iloxi)propil]-piridina.....	88
4.2.3–Procedimento geral para a síntese dos derivados triazólicos 118 , 119 , 121 e 123	89
4.2.3.1–1-Benzil-5-metil-6-(4-((3-(piridin-3-il)propoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila 118	90
4.2.3.2–1-Benzil-6-(4-(etoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metil-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila 119	91
4.2.3.3–1-Benzil-5-metil-6-(4-((3-(quinolin-8-iloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila 121	92
4.2.3.1–1-Benzil-6-(4-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metil-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila 123	93
4.2.4 - Síntese das azocinas quirais.....	94
4.2.4.1–Síntese da (1'S, 6R)-3-carboetoxi-1-(1'-feniletil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 64a e Síntese da (1'S, 6S)-3-carboetoxi-1-(1'-feniletil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 64b	94
4.2.4.2-(1'R, 6S)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 65a e (1'R, 6R)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 65b	97
4.2.4.3-(1'R, 6R)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 65a ou (1'R, 6S)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 65b	98
4.2.4.4-(1'R, 6R)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 103a e (1'R, 6S)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina 103b	99
5 – CONCLUSÕES	101
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

ANEXO I – Espectros

ANEXO II – Trabalho apresentado em congresso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Azocina completamente insaturada 1 e algumas azocinas que apresentam atividades biológicas.....	2
Figura 2:	Simetria dos orbitais HOMO e LUMO nas cicloadições [2+2] pericíclicas.....	20
Figura 3:	Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros 65a-b (200 MHz, CDCl_3)....	22
Figura 4:	Cromatograma obtido da mistura de diastereoisômeros 65a-b	22
Figura 5:	Cromatograma do sólido obtido após recristalização de 65a-b	23
Figura 6:	Espectro de Massas do sólido obtido após recristalização de 65a-b	23
Figura 7:	Espectro de absorção na região do IV do composto 65 (ATR).....	24
Figura 8:	Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (200 MHz, CDCl_3).....	25
Figura 9:	Expansão do mapa de contornos COSY do composto 65 (200 MHz, CDCl_3).....	25
Figura 10:	Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (50 MHz, CDCl_3).....	26
Figura 11:	Figura 11: Sub-espectro DEPT 135 do composto 65 (50 MHz, CDCl_3).....	27
Figura 12:	Expansão do mapa de contornos HMQC do composto 65 (200 MHz, CDCl_3).....	27
Figura 13:	Expansão do mapa de contorno HMBC do composto 65 (200 MHz, CDCl_3).....	28
Figura 14:	Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros 64a-b (200 MHz, CDCl_3)....	29
Figura 15:	Cromatograma obtido da mistura de diastereoisômeros 64a-b	30
Figura 16:	Espectro de Massas da mistura de diastereoisômeros 64a-b	30
Figura 17:	Cromatograma obtido do bruto da reação de adição nucleofílica de tiofenolato de sódio ao imínio 68	32
Figura 18:	Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros 103a-b (400 MHz, CDCl_3)..	33
Figura 19:	Expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura 103a-b (400 MHz, CDCl_3).....	35
Figura 20:	Expansão do mapa de contornos COSY da mistura 103a-b (400 MHz, CDCl_3).....	35
Figura 21:	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica 103a-b (100 MHz, CDCl_3)....	36
Figura 22:	Sub-espectro DEPT 135 da mistura 103a-b , (100 MHz, CDCl_3).....	37
Figura 23:	Expansão do mapa de contornos HMQC da mistura 103a-b (400 MHz, CDCl_3).....	37
Figura 24:	Expansão do mapa de contornos HMBC da mistura 103a-b (400 MHz, CDCl_3).....	38

Figura 25:	Espectro de RMN de ^1H da azocina aquiral 111 (200 MHz, CDCl_3).....	41
Figura 26:	Mapa de contornos COSY da azocina aquiral 111 (200 MHz, CDCl_3).....	41
Figura 27:	Espectro de RMN de ^{13}C da azocina aquiral 111 (50 MHz, CDCl_3).....	43
Figura 28:	Sub-espectro DEPT 135 da azocina aquiral 111 (50 MHz, CDCl_3).....	43
Figura 29:	Espectro de absorção na região no IV do derivado sulfurado 113 (ATR).....	45
Figura 30:	Espectro de RMN de ^1H do derivado sulfurado 113 (200 MHz, CDCl_3).....	46
Figura 31:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado sulfurado 113 (50 MHz, CDCl_3).....	47
Figura 32:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado sulfurado 113 (50 MHz, CDCl_3).....	47
Figura 33:	Espectro de absorção na região no IV do derivado 6-azido 114 (ATR).....	48
Figura 34:	Espectro de RMN de ^1H do derivado 6-azido 114 (200 MHz, CDCl_3).....	49
Figura 35:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 6-azido 114 (50 MHz, CDCl_3).....	50
Figura 36:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado 6-azido 114 (50 MHz, CDCl_3).....	50
Figura 37:	Espectro de RMN de ^1H do alcino 117 (200 MHz, CDCl_3).....	52
Figura 38:	Espectro de RMN de ^{13}C do alcino 117 (50 MHz, CDCl_3).....	53
Figura 39:	Sub-espectro DEPT 135 do alcino 117 (50 MHz, CDCl_3).....	53
Figura 40:	Espectro de absorção na região do IV do derivado triazólico 118 (ATR).....	55
Figura 41:	Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico 118 (400 MHz, CDCl_3).....	56
Figura 42:	Mapa de contornos COSY do derivado triazólico 118 (400 MHz, CDCl_3).....	57
Figura 43:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico 118 (100 MHz, CDCl_3).....	58
Figura 44:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico 118 (100 MHz, CDCl_3).....	58
Figura 45:	Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado triazólico 118 (400 MHz, CDCl_3).....	59
Figura 46:	Mapa de contornos HMBC do derivado triazólico 118 (400 MHz, CDCl_3).....	60
Figura 47:	Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico 119 (ATR).....	62
Figura 48:	Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico 119 (400 MHz, CDCl_3).....	63
Figura 49:	Mapa de contornos COSY do derivado triazólico 119 (400 MHz, CDCl_3).....	64

Figura 50:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico 119 (100 MHz, CDCl_3).....	65
Figura 51:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico 119 (100 MHz, CDCl_3).....	65
Figura 52:	Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado triazólico 119 (400 MHz, CDCl_3).....	66
Figura 53:	Mapa de contornos HMBC do derivado triazólico 119 (400 MHz, CDCl_3).....	67
Figura 54:	Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico 121 (ATR).....	68
Figura 55:	Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico 121 (200 MHz, CDCl_3).....	69
Figura 56:	Expansão do mapa de contornos COSY do derivado triazólico 121 (200 MHz, CDCl_3).....	70
Figura 57:	Expansão do mapa de contornos COSY do derivado triazólico 121 (200 MHz, CDCl_3).....	70
Figura 58:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico 121 (50 MHz, CDCl_3).....	71
Figura 59:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico 121 (50 MHz, CDCl_3).....	72
Figura 60:	Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico 123 (ATR).....	73
Figura 61:	Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico 123 (200 MHz, CDCl_3).....	74
Figura 62:	Mapa de contornos COSY do derivado triazólico 123 (200 MHz, CDCl_3).....	74
Figura 63:	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado “click” 123 (50 MHz, CDCl_3).....	75
Figura 64:	Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico 123 (50 MHz, CDCl_3).....	76

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Síntese de azocinas a partir da reação de adição de Michael à alcinos.....	3
Esquema 2:	Obtenção de derivados azocínicos do tipo 13 a partir da reação de adição de Michael.....	3
Esquema 3:	Obtenção da azocina 18 a partir da reação de Heck intramolecular. Condições: (i) acetona, K ₂ CO ₃ , NaI, 3,5 h, refluxo. (ii) Pd(OAc) ₂ , TBAB, KOAc, DMF, atmosfera de N ₂ , 90°C, 6 h.....	4
Esquema 4:	Síntese de derivados indoloazocínicos através da reação de carbociclização de alcinos.....	5
Esquema 5:	Síntese de derivados azocínicos através da reação de ciclização intramolecular radicalar.....	5
Esquema 6:	Obtenção da azocina 32 a partir da reação de ciclização intramolecular radicalar de 31 . Condições: <i>t</i> -butanol seco, tiofenol, peróxido de benzoíla, refluxo, 2 h.....	6
Esquema 7:	Síntese de azocinas a partir de sais de piridínio.....	6
Esquema 8:	Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.....	7
Esquema 9:	A reação “click” ou CuAAC.....	8
Esquema 10:	Síntese de azocinas a partir de sais de piridínio.....	9
Esquema 11:	Plano de síntese das tetra-hidroazocinas 64a-b e 65a-b	10
Esquema 12:	Formação dos imínios 67 e 68 e a diastereosseletividade da adição de nucleófilos.....	11
Esquema 13:	Síntese de sais de piridínio quirais usando o sal de Zincke 48	13
Esquema 14:	Mecanismo proposto para a reação de Zincke.....	14
Esquema 15:	Obtenção das tetra-hidropiridinas 53 e 54 a partir da redução dos sais de piridínio quirais 51 e 52	15
Esquema 16:	Mecanismo de redução dos sais de piridínio 51 e 52 às tetra-hidropiridinas 53 e 54	15
Esquema 17:	Obtenção da tetra-hidropiridina metilada 55 por reação de <i>O</i> -alquilação clássica.....	16
Esquema 18:	Obtenção da tetra-hidropiridina metilada 55 por reação de <i>O</i> -alquilação através da catálise <i>via</i> transferência de fase.....	17
Esquema 19:	Mecanismo de oxidação das tetra-hidropiridinas 53 e 55 aos <i>N</i> -óxidos 56 e 57 ...	17

Esquema 20:	Mecanismo da eliminação de Cope para derivados do tipo <i>N</i> -óxidos	17
Esquema 21:	Formação dos sais 5,6-di-hidropiridínico 58 e 59 a partir dos <i>N</i> -óxidos 56 e 57	18
Esquema 22:	Mecanismo proposto para a formação de 58 e 59	18
Esquema 23:	Mecanismo da reação de formação das tetra-hidropiridinas 60a-b e 61a-b	19
Esquema 24:	Formação das oxazolidinas 96a-b	19
Esquema 25:	Mecanismo proposto para obtenção das tetra-hidroazocinas 64a-b e 65a-b	20
Esquema 26:	Mecanismo de formação dos sais di-hidroazocínico (imínio).....	31
Esquema 27:	Estudo da regioseletividade da adição de nucleófilos ao imínio aquiral 99	31
Esquema 28:	Adições nucleofílicas ao imínio 68 realizadas.....	32
Esquema 29:	Síntese da tetra-hidroazocina aquiral 111	39
Esquema 30:	Tentativas de formação de imínios aquirais a partir da sua reação com alguns ácidos.....	44
Esquema 31:	Obtenção das tetra-hidroazocinas 113 e 114	45
Esquema 32:	Obtenção do alcino 117	51
Esquema 33:	Reação “click” entre o derivado 6-azido 114 e o alcino 117	54
Esquema 34:	Síntese do alcino 120 através da catalise <i>via</i> transferência de fase.....	62
Esquema 35:	Proposta do mecanismo da reação “click”	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Derivados triazólicos obtidos a partir das reações “click”.....	61
Tabela 2:	Comparação dos dados de RMN de ^1H dos compostos 114 , 118 , 119 , 121 e 123 (CDCl_3).....	78
Tabela 3:	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 114 , 118 , 119 , 121 e 123 (CDCl_3).....	79
Tabela 4:	Resultados dos testes de inibição de colinesterases de derivados azocínicos.....	81

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

α	alfa
arom.	aromático
AChE	acetilcolinesterase
ATR	refletância total atenuada (attenuated total reflectance)
β	beta
Bn	benzila
CCD	cromatografia em camada delgada
CCD	cromatografia em camada delgada de sílica
CG	cromatografia gasosa
CG-MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa
COSY	espectroscopia de correlação (correlated spectroscopy)
CuAAC	cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos terminais catalisada por cobre (I)
δ	deslocamento químico
Δ	aquecimento
d	duplete
dd	duplete duplo
DEPT 135	intensificação sem distorção por transferência de polarização (distortionless enhancement by polarization transfer)
DMC	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
DNP	2,4-dinitrofenila
e.d.	excesso diastereoisomérico
eeAChE	acetilcolinesterase de <i>Electrophorus electricus</i>
eq	equivalente
eqBChE	butirilcolinesterase equina
EDTA	ácido etileno diamino tetra- acético
F. F.	faixa de fusão
F. M.	fórmula molecular
HMQC	coerência heteronuclear de múltiplo quanta (heteronuclear multiple quantum coherence)
HMBC	correlação heteronuclear a múltiplas ligações (heteronuclear multiple bond correlation)
HOMO	orbital molecular ocupado mais alto (highest occupied molecular orbital)

IC ₅₀	concentração necessária para inibir 50% da atividade enzimática (half maximal inhibitory concentration)
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
LUMO	orbital molecular não ocupado mais baixo (lowest unoccupied molecular orbital)
M	multiplicidade
M.M.	massa molar
m	multiplete
Me	metil
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
min.	minutos
m/z	Relação massa carga
NI	não inibe
$\bar{\nu}$	número de onda
ν	deformação axial
p.	página
Ph	fenila
ppm	partes por milhão
PSTA	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
π	orbital molecular ligante
π^*	orbital molecular anti-ligante
p/v	peso por volume
q	quarteto
RMN	ressonância magnética nuclear
rt	temperatura ambiente (room temperature)
s	simpleto
SD	desvio padrão
sl	simpleto largo
S _N	substituição nucleofílica
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	brometo de tetrabutilamônio
THF	tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano

Ts

tosila

°C

graus Celsius

RESUMO

A apresentação desta dissertação está dividida em quatro partes.

A primeira parte trata da síntese de azocinas (ciclos nitrogenados de oito membros) quirais utilizando-se como estratégia uma reação de cicloadição [2+2] entre tetra-hidropiridinas (THPs) quirais e o propiolato de etila. As THPs foram sinterizadas a partir de sais de pirídínio quirais, obtidos via reação de Zincke. Foram obtidas por esta metodologia azocinas com diferentes grupos indutores quirais diretamente ligados ao átomo de nitrogênio. Estas azocinas foram convertidas nos seus respectivos sais de imínio por tratamento com ácido metanossulfônico. Estudos sobre a diastereosseletividade da adição de diversos nucleófilos a estes imínios foram realizados.

A segunda parte deste trabalho trata das tentativas de se otimizar a reação para formação de íons imínios a partir das azocinas aquirais. Os íons imínios aquirais formados nesses estudos modelo de otimização foram tratados com diferentes nucleófilos (azida de sódio e tiofenolato de sódio) sendo obtidos e caracterizados produtos inéditos de adição.

A terceira parte apresenta a síntese de derivados triazólicos inéditos de azocinas aquirais, obtidos via reação de cicloadição do tipo “click” (reação entre alcinos e azidas orgânicas catalisada por cobre) entre uma 6-azido-azocina e alcinos comerciais ou preparados via reações clássicas de química orgânica. Foram assim obtidos quatro derivados triazólicos azocínicos inéditos.

Finalmente, são apresentados alguns resultados preliminares de algumas azocinas obtidas neste trabalho como potenciais inibidores de enzimas do tipo colinesterases. Os derivados azocínicos testados não inibiram a enzima acetilcolinesterase (AChE), inibição esta reconhecida como uma das principais abordagens para o tratamento da doença de Alzheimer.

ABSTRACT

This work is divided into four parts.

The first part presents the synthesis of chiral azocines (eight-membered nitrogen heterocycles) by a cycloaddition [2 +2] between tetrahydropyridines (THPs) and ethyl propiolate. The chiral THPs were synthesized from chiral pyridinium salts, which were obtained through Zincke reaction. This strategy gave chiral azocines containing a chiral inductor directly linked to the nitrogen atom. These azocine derivatives were converted in their respective iminium salts by treatment with methanesulfonic acid. These salts were used for studies of regioselectivity in nucleophilic addition reactions.

The second part of this dissertation shows the attempts to optimize the reaction of iminium ions formation of from achiral azocines as well as the use of these compounds to obtain new products. The iminium salts synthesized were treated with different nucleophiles (sodium azide and sodium phenolate) to produce some new addition products.

The third part describes the synthesis of novel achiral azocine triazole derivatives using a "click" reaction between an 6-azide-azocine and commercial or synthesized alkynes. In this part, four new triazole azocine compounds were obtained.

Finally, some preliminary results on the effect of obtained azocines as inhibitors of cholinesterases are presented. The azocine derivatives were tested and did not inhibit the acetylcholinesterase enzyme (AChE), known as an important approach to treat patients with Alzheimer's disease.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - Azocinas

As azocinas são heterociclos de oito membros contendo um átomo de nitrogênio. Quando estão completamente insaturadas (**1**, Figura 1, página 2) são análogas heterocíclicas do ciclo-octatetraeno. Porém, as azocinas do tipo **1** são muito instáveis, sendo mais comum encontrá-las substituídas e completamente ou parcialmente reduzidas, originado as di-, tetra-, hexa- ou octa-hidroazocinas (EVANS; HOLMES, 1991; SUTHARCHANADEVI; MURUGAN, 1996).

As azocinas e seus derivados diversamente funcionalizados são subunidades comuns de muitas estruturas complexas que apresentam diversas atividades biológicas (Figura 1, página 2). Por exemplo, a manzamina A (**2**), um importante alcaloide isolado de esponjas marinhas, apresenta atividade antimalárica mais eficaz do que a maioria dos fármacos disponíveis atualmente (SAYED *et al.*, 2001). Alguns outros membros da classe das manzaminas demonstraram atividade contra AIDS e doenças infecciosas, incluindo tuberculose e toxoplasmose (WINKLER *et al.*, 2006). Outro alcaloide marinho, a nakadomarin A (**3**) possui atividades citotóxica e antimicrobiana (KOBAYASHI *et al.*, 1997; KOBAYASHI *et al.*, 1999). O composto sintético do tipo **4**, um derivado tetra-hidroazocínico indólico (THA[4,5-*b*]I), demonstrou atividade inibidora da acetilcolinesterase (AChE) *in vitro* de potência moderada, apresentando um IC₅₀ de 8,7 µM (VOSKRESSENSKY *et al.*, 2004). A inibição da acetilcolinesterase (AChE) é reconhecida como uma das principais abordagens farmacológicas para o tratamento de doença de Alzheimer (CARREIRAS; MARCO, 2004; O'NEILL, 2005). Azocinas sintéticas, tais como a benzofuranoazocina **5**, possuem atividade importante no sistema nervoso central (TADIC *et al.*, 2003).

As azocinas também agem antitussígenos, descongestionantes nasais, anti-hipertensivos e analgésicos (EVANS; HOLMES, 1991). Mais recentemente, tem sido relatado outras atividades biológicas terapêuticas dos derivados azocínicos, tais como prevenção de distúrbios urinários (KHALIFAN, 2004) e inibição da 17-β-hidroxiesteroide desidrogenase (WAEHAELAE *et al.*, 2005).

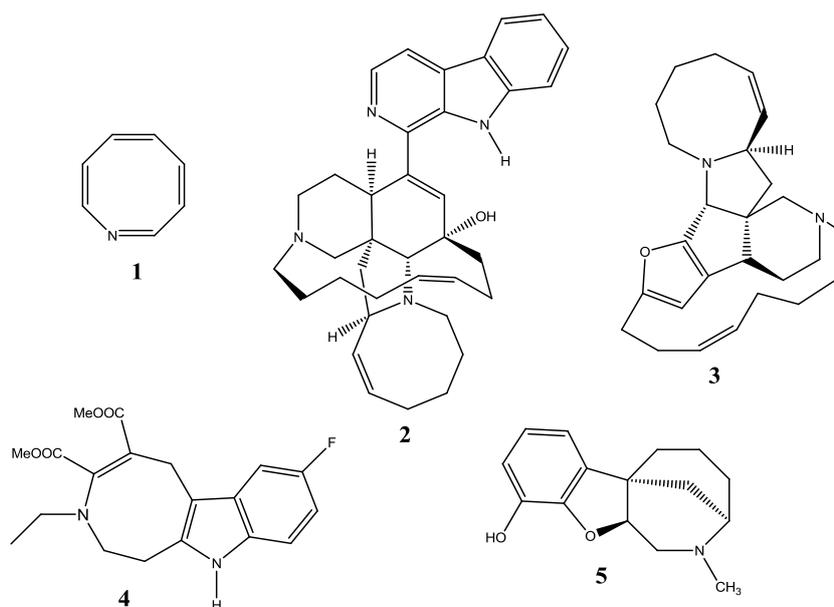
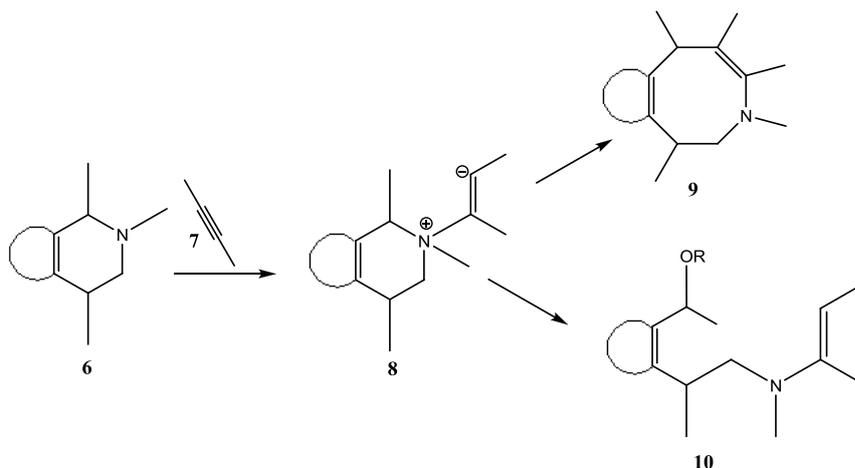


Figura 1: Azocina completamente insaturada **1** e algumas azocinas que apresentam atividades biológicas.

Devido à presença de núcleos azocínicos em várias moléculas bioativas é desejável estabelecer metodologias gerais para a síntese dos mesmos, principalmente na sua forma funcionalizada e enantiomericamente pura (GIL *et al.*, 2000). O desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes para a obtenção deste tipo de heterociclo é um desafio para os químicos orgânicos, principalmente devido aos fatores entrópicos e entálpicos desfavoráveis para a formação de anéis de tamanho médio (EVANS; HOLMES, 1991). Assim, novas estratégias para a obtenção de azocinas têm sido continuamente buscadas e descritas na literatura (TRINDADE *et al.*, 2005).

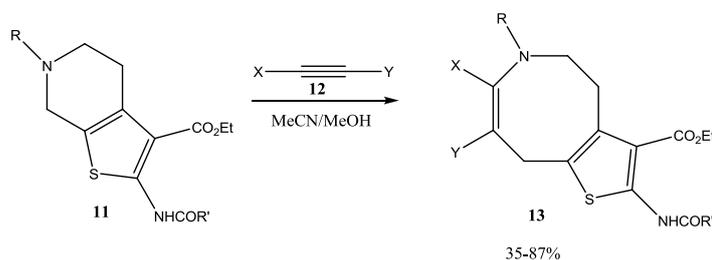
O uso de métodos tradicionais de síntese orgânica para a obtenção das azocinas não é muito comum, sendo os existentes muito específicos e limitados (EVANS; HOLMES, 1991). Uma das metodologias mais recentes descrita para a obtenção de azocinas envolve, inicialmente, uma adição de Michael (VOSKRESSENSKY *et al.*, 2006). Na reação de Michael (Esquema 1, página 3) ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio terciário de uma piperidina do tipo **6** à tripla ligação de alcinos ativados (representados por **7**), seguida por uma reação de substituição nucleofílica (S_N) intramolecular no zwitterion intermediário. Na verdade, o zwitterion **8** sofre transformações que podem ocorrer por dois caminhos diferentes, que são controlados pela reatividade do centro aniônico, pelo efeito eletrônico dos substituintes e pela natureza do solvente. Os produtos finais dessas reações podem ser derivados azocínicos do tipo **9** ou derivados cíclicos

alcóxi-alkil substituídos do tipo **10**. Em alguns casos, ocorrem misturas de derivados azocínicos e derivados cíclicos alcóxi-alkil substituídos em diferentes proporções.



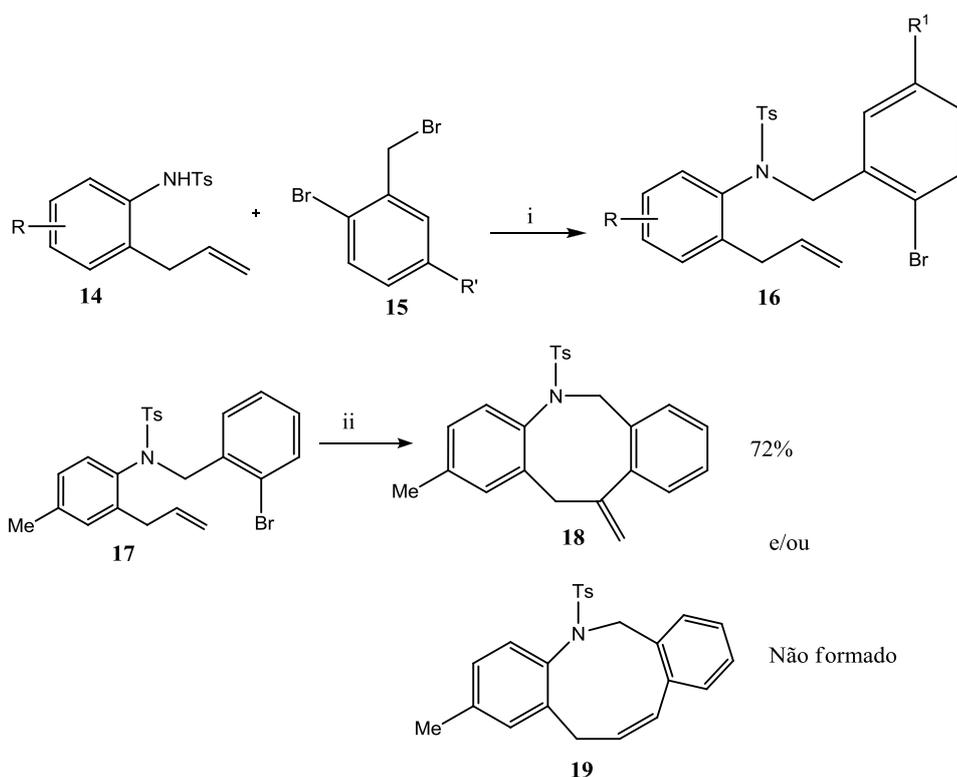
Esquema 1: Síntese de azocinas a partir da reação de adição de Michael à alcinos.

Usando esta metodologia, 2-acetilaminotetra-hidrotieno[2,3-*c*]piridinas do tipo **11** (Esquema 2) foram efetivamente convertidas em derivados azocínicos do tipo **13**, sob a ação de alcinos ativados do tipo **12**, tanto em metanol quanto em acetonitrila (VOSKRESSENSKY *et al.*, 2010).



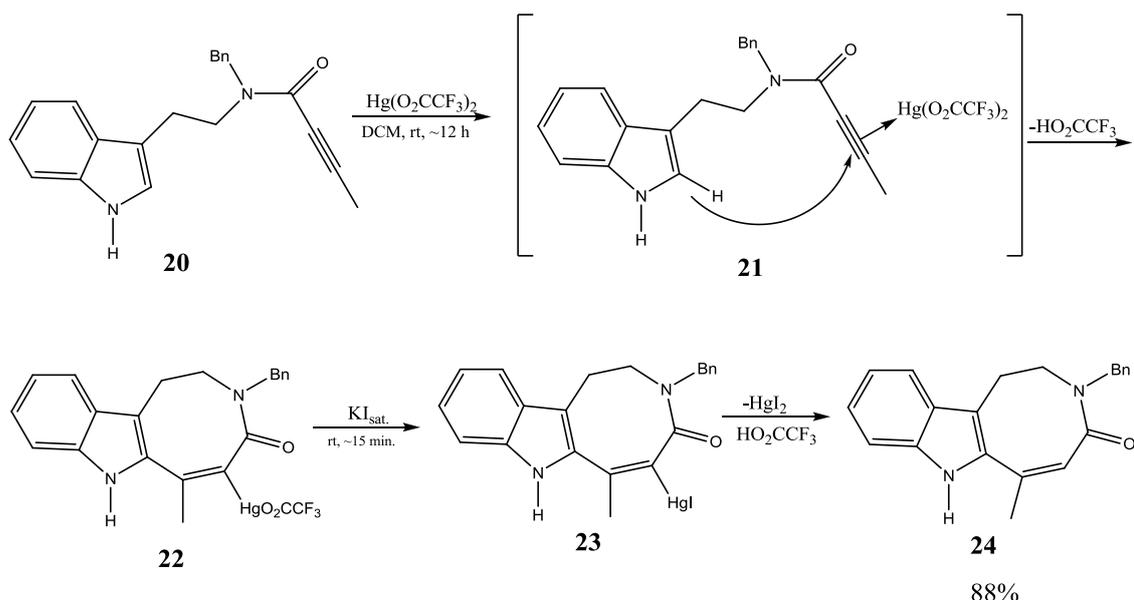
Esquema 2: Obtenção de derivados azocínicos do tipo **13** a partir da reação de adição de Michael (VOSKRESSENSKY *et al.*, 2010).

Entre os vários protocolos sintéticos para a síntese de azocinas, a reação de Heck intramolecular catalisada por paládio tem sido uma técnica muito usada, devido à excelente tolerância dos grupos funcionais e à alta estereosseletividade (MAJUMDAR *et al.*, 2009). No exemplo relatado (Esquema 3, página 4), os precursores do tipo **16**, usados na reação intramolecular de Heck, foram preparados a partir da reação entre derivados da *C*-alilanilina (**14**) e derivados do brometo de 2-bromobenzila (**15**), em condições de Finkelstein (GAZITH; NOYS, 1955; GARDNER; NOYS, 1961). Em um caso específico, a reação de Heck intramolecular foi conduzida com o substrato **17** pela formação de um sistema bifásico na presença de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, KOAc e TBAB em DMF seco sob atmosfera de N_2 por 6 horas. O anel de oito membros, produto *exo*-Heck **18**, foi obtido com 72% de rendimento, sem contaminação do produto *endo*-Heck **19**.



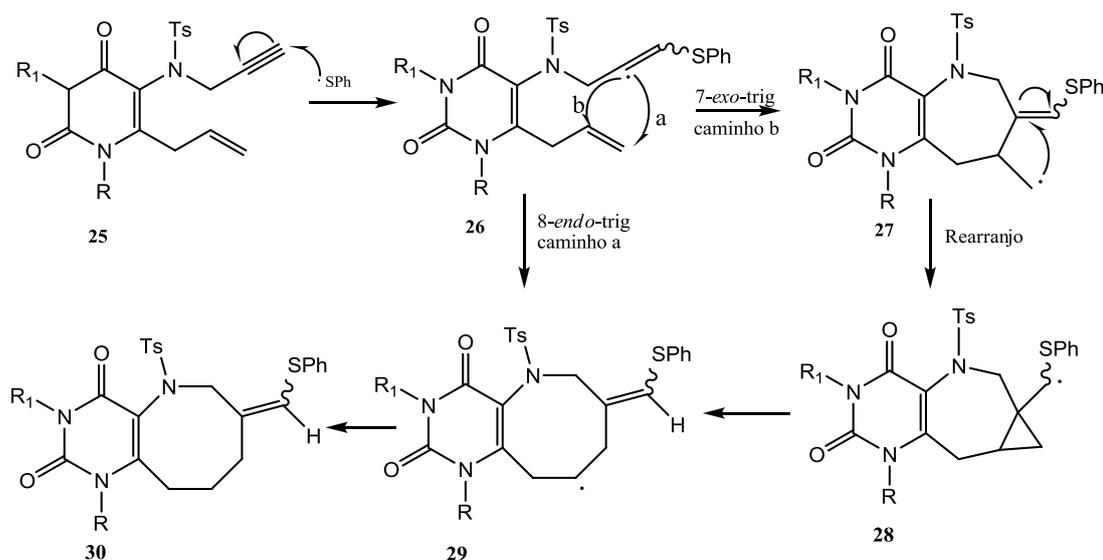
Esquema 3: Obtenção da azocina **18** a partir da reação de Heck intramolecular. Condições: (i) acetona, K_2CO_3 , NaI, 3,5 h, refluxo. (ii) $Pd(OAc)_2$, TBAB, KOAc, DMF, atmosfera de N_2 , $90^\circ C$, 6 h (MAJUMDAR *et al.*, 2009).

Outro método mais recente relatado para a obtenção de azocinas trata da reação de carbociclicação intramolecular de alcinos catalisada por $Hg(O_2CCF_3)_2$, utilizando micro-ondas (DONETS *et al.*, 2009). Esse método foi utilizado com sucesso na síntese do núcleo indoloazocínico do tipo **24** (Esquema 4, página 5). Nesse método, a amida **20** sofre reação de ciclização após tratamento com quantidades estequiométricas de $Hg(O_2CCF_3)_2$. Aparentemente, esta carbociclicação procede através dos intermediários **22** e **23**, este último resultando de **22** após troca iônica (BATES; JONES, 1978; LAROCK; HARRISON, 1984). No entanto, o iodomercurato **23** não é isolado devido à rápida desmercuração em meio aquoso. Assim, há a formação do derivado indoloazocínico **24** com 88% de rendimento.



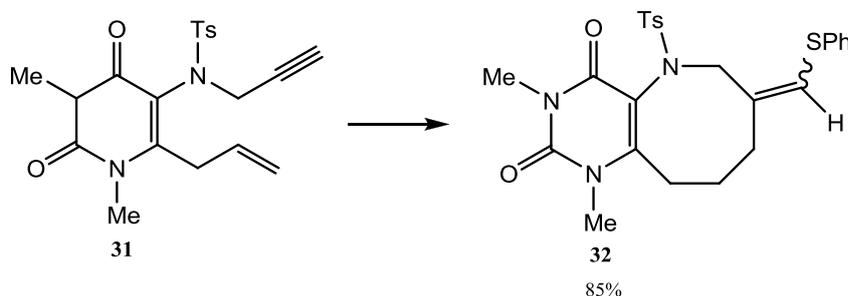
Esquema 4: Síntese de derivados indoloazocínicos através da reação de carbociclação de alcinos (DONETS *et al.*, 2009).

Reações radiculares não são muito utilizadas nas sínteses de azocinas. Em 2010, foi relatado pela primeira vez um método para obtenção de azocinas *via* reação de ciclização radicalar intramolecular utilizando um radical originado do tiofenol (MAJUMDAR *et al.*, 2010). Assim, o radical fenilsulfanila (Esquema 5), gerado a partir da reação do tiofenol com peróxido de benzofila, reage com o enino **25** para formar o radical vinila **26**. Este radical vinila sofre uma ciclização intramolecular 8-*endo*-trig (caminho a) com o alceno adjacente para formar o intermediário hipotético **29** que abstrai um próton proveniente do tiofenol, levando ao derivado azocínico **30**. Um caminho alternativo (caminho b), leva à formação do mesmo derivado azocínico **30**, porém por uma ciclização intramolecular 7-*exo*-trig.



Esquema 5: Síntese de derivados azocínicos através da reação de ciclização intramolecular radicalar (MAJUMDAR *et al.*, 2010).

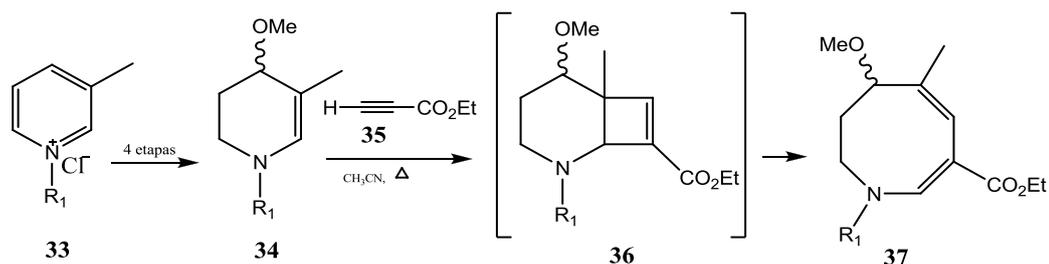
Como exemplo específico de reação de ciclização intramolecular radicalar, tem-se a reação do enino **31** (Esquema 6), na presença de tiofenol, peróxido de benzoíla e refluxo em *t*-butanol seco durante duas horas, levando à formação do produto **32**, com um rendimento de 85%.



Esquema 6: Obtenção da azocina **32** a partir da reação de ciclização intramolecular radicalar de **31**. Condições: *t*-butanol seco, tiofenol, peróxido de benzoíla, refluxo, 2 h (MAJUMDAR *et al.*, 2010).

Várias outras estratégias para obtenção de derivados azocínicos foram descritas recentemente na literatura tais como: seqüência de rearranjo aza-retro-Claisen e aza-Wittig (BOECKMAN *et al.*, 2010), reação de cicloadição [4+2+2] enantiosseletiva catalisada por ródio (YU *et al.*, 2009), transformação de acetatos de Baylis-Hillman seguindo a seqüência alquilação, redução e ciclização (BASAVIAIAH; ARAVINDU, 2007; BASAVIAIAH *et al.*, 2003). Há ainda estratégias mais antigas relatadas nos artigos de Perlmutter e Trattner (PERLMUTTER; TRATTNER, 1982) e de Evans e Holmes (EVANS; HOLMES, 1991) que tratam da síntese de azocinas a partir de reações de substituição nucleofílica intramolecular.

A estratégia utilizada por nosso grupo pesquisa (GIL *et al.*, 2000) para a síntese de derivados azocínicos diversamente funcionalizados envolve o uso de reações de cicloadição [2+2] entre 1,4,5,6-tetra-hidropiridinas do tipo **34** (Esquema 7) e um derivado acetilênico como o propiolato de etila **35**, com a formação de um anel ciclobutênico do tipo **36** que sofre posteriormente uma abertura eletrocíclica espontânea levando ao composto nitrogenado de oito membros do tipo **37**. A importância dessa metodologia é que normalmente espécies do tipo **34** são muito difíceis de serem obtidas, pois são muito básicas e de difícil isolamento. Além disso, o método permite a síntese de ciclos nitrogenados diversamente funcionalizados.

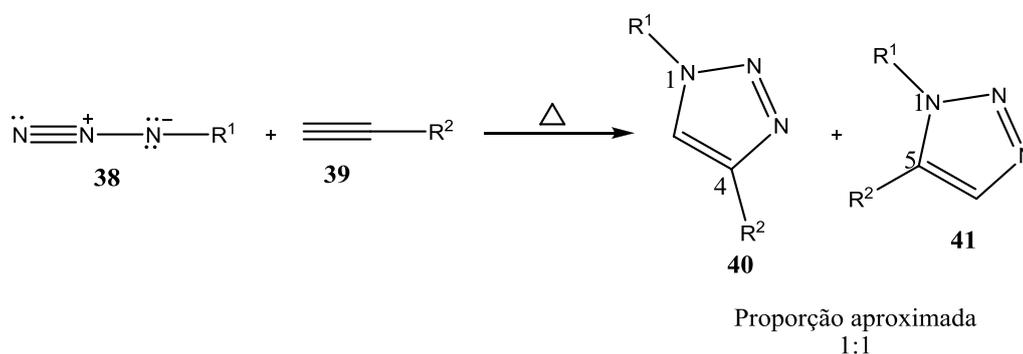


Esquema 7: Síntese de azocinas a partir de sais de piridínio (GIL *et al.*, 2000).

1.2 – Reações “click”

Em 2001, com o intuito de incentivar a realização de reações simples em laboratórios de química para a obtenção de novos produtos, K. Barry Sharpless introduziu o conceito da química “click” na ciência contemporânea. Segundo Sharpless, a química “click” corresponde à química das reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, seriam capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples e com altos rendimentos, sendo por isso de grande aplicabilidade (KOLB *et al.*, 2001). Segundo Sharpless, as reações “click” devem ser rápidas, estereoespecíficas, produzir sub-produtos inofensivos (que podem ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia), devem ser executadas sem solventes ou em solventes atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção e não necessitar, por exemplo, de cuidados especiais (o processo deve ser, idealmente, insensível a oxigênio e água). Dessa maneira, devido à facilidade e praticidade de execução das reações “click”, seria possível conectar compostos com variados grupos funcionais, levando à formação rápida e eficiente de inúmeras substâncias que poderiam vir a apresentar diversas aplicações (FREITAS *et al.*, 2011).

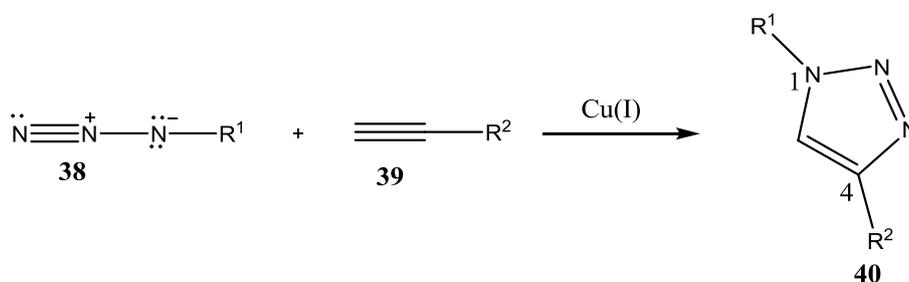
Em condições clássicas, originalmente usadas por Michael em 1893 (MICHAEL, 1893) e aplicadas por Huisgen em 1967 (HUISGEN, 1967), anéis triazólicos podem ser obtidos a partir da cicloadição térmica 1,3-dipolar entre azidas orgânicas **38** e alcinos terminais ou internos **39**. Porém, esta reação concertada apresenta vários problemas, incluindo a necessidade de longos tempos de reação e de altas temperaturas, baixos rendimentos, e ainda, leva à formação de uma mistura de regioisômeros 1,5 e 1,4-dissubstituídos **40** e **41** quando alcinos assimétricos estão envolvidos (Esquema 8) (FREITAS *et al.*, 2011).



Esquema 8: Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.

A mesma reação entre alcinos e azidas, quando catalisada por cobre Cu(I), leva à formação apenas de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **40** (Esquema 9, página 8). A descoberta da importância do cobre na reação revolucionou o seu uso. Esta descoberta adveio de estudos

realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal (TORNØE *et al.*, 2002) e de Sharpless (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) que mostraram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de cicloadição 1-3-dipolar de forma surpreendente, com um aumento na taxa de velocidade na ordem de sete vezes. Em relação ao método clássico de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, a reação de cicloadição entre azidas orgânicas do tipo **38** e alcinos do tipo **39** catalisada por cobre (I) (CuAAC), utiliza condições muito mais brandas, resulta em rendimentos muito altos, é de fácil elaboração e leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído **40** (TORNØE *et al.*, 2002; ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; MOSES; MOORHOUSE, 2007; TRON *et al.*, 2008; MELDAL; TORNØE, 2008). A natureza inerte das funções azida e alcino em diversas condições de reação, incluindo ambientes aquosos, e a facilidade da preparação destes compostos em laboratório, incentivam a execução da síntese de anéis triazólicos via reação “click”, CuAAC (BOCK *et al.*, 2006; HEIN; FOKIN, 2010; ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010).



Esquema 9: A reação “click” ou CuAAC.

Apesar da natureza inerte das azidas sob as condições citadas anteriormente, não deve ser negligenciada ou mesmo desconsiderada o fato de algumas azidas serem explosivas. Existem ainda, azidas que na prática se revelaram não serem reativas, mas que podem se decompor em condições inexplicáveis de modo que na manipulação destas sempre são necessários cuidados especiais (BRÄSE *et al.*, 2005).

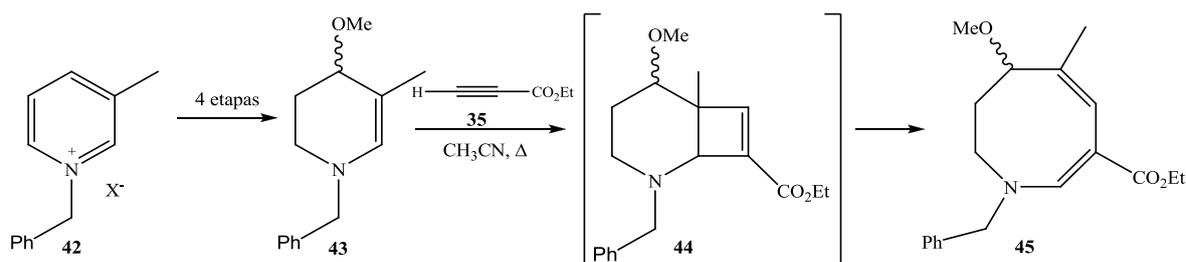
O grande aumento do uso desta reação em várias áreas de pesquisa, além da síntese orgânica, é um indicador claro do seu amplo potencial de aplicação.

2 – OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO

São objetivos deste trabalho:

- A síntese de sais de piridínio quirais contendo um estereocentro diretamente ligado ao nitrogênio, utilizando-se a reação de Zincke;
- O uso dos sais de piridínio quirais como materiais de partida para a síntese de sistemas azocínicos quirais diversamente funcionalizados;
- A realização de estudos da diastereosseletividade de adições nucleofílicas de reagentes de Grignard a sais de imínio quirais derivados de azocinas quirais;
- A otimização das condições da reação de formação de sais de imínio, utilizando-se como materiais de partida azocinas aquirais;
- A utilização da reação de cicloadição “click” entre derivados azocínicos aquirais (azidas) e alcinos comerciais e sintéticos;
- A avaliação da atividade biológica dos novos derivados azocínicos obtidos.

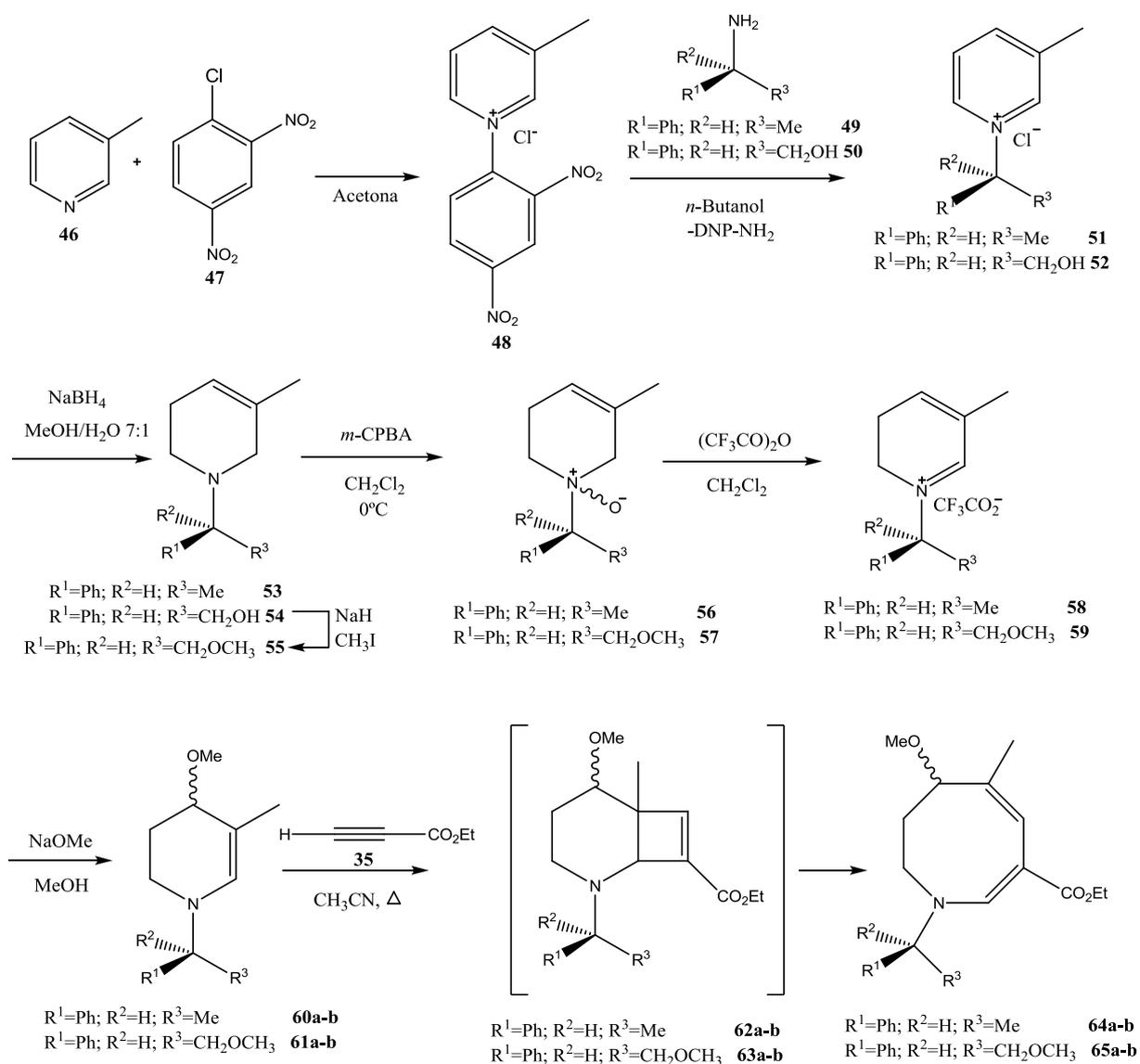
No grupo de pesquisa no qual o projeto foi realizado, a síntese de tetra-hidroazocinas do tipo **45** (Esquema 10) foi desenvolvida como metodologia geral alguns anos atrás (GIL *et al.*, 2000; TRINDADE *et al.*, 2005). A síntese envolve a transformação de sais de piridínio do tipo **42** em 1,4,5,6-tetra-hidropiridinas do tipo **43** que, ao reagirem com propiolato de etila **35** através de uma reação de cicloadição [2+2], levam a intermediários do tipo ciclobuteno **44**, que sofrem espontaneamente abertura eletrocíclica com expansão de anel e formação de azocinas do tipo **45**.



Esquema 10: Síntese de azocinas a partir de sais de piridínio.

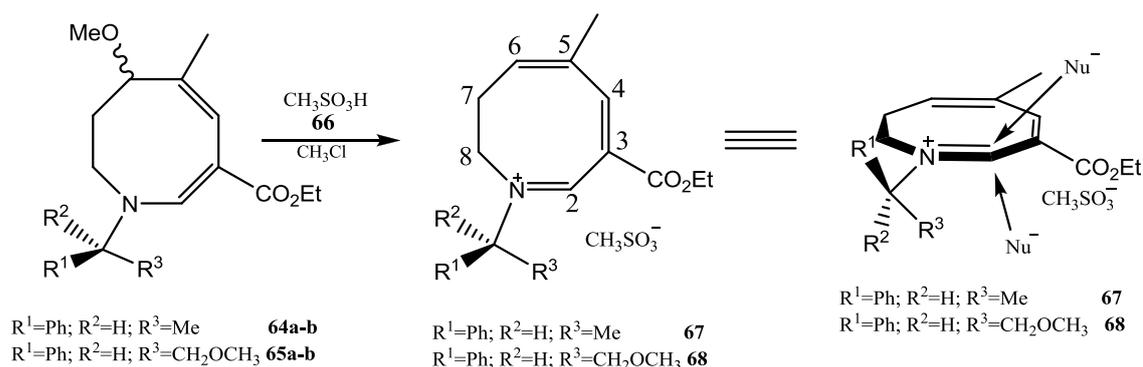
Dessa maneira, conforme anteriormente apresentado, um dos objetivos deste trabalho foi explorar essa metodologia em série quiral, ou seja, usando como materiais de partida os sais de piridínio quirais **51** e **52** (Esquema 11, Página 10) para se obterem as azocinas quirais **64a-b** e **65a-b**, contendo um estereocentro diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Assim, a reação da picolina comercial **46** com o 2,4-dinitroclorobenzeno **47** levaria ao sal de Zincke **48** que, ao reagir com as aminas assimétricas comerciais (*S*)-(-)-metilbenzilamina **49** e (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **50**

formaria os sais quirais **51** e **52** respectivamente, através da reação de Zincke. A redução dos sais **51** e **52** com boro-hidreto de sódio na presença de solvente prótico levaria à formação das tetra-hidropiridinas **53** e **55** (esta última obtida por eterificação de **54**), que, ao serem tratadas com ácido *meta*-cloroperbenzóico a baixa temperatura (para evitar epoxidação da dupla ligação) produziriam os *N*-óxidos correspondentes **56** e **57**. O tratamento destes com anidrido trifluoroacético conduziria aos sais 5,6-diidropiridínicos **58** e **59**, em uma reação conhecida como reação de Polonovski-Potier (GRIERSON *et al.*, 1980). A reação destes últimos com metóxido de sódio conduziria aos compostos do tipo 1,4,5,6-tetra-hidropiridina **60a-b** e **61a-b** que, em refluxo de acetonitrila e tratamento com propiolato de etila comercial **35**, levariam às azocinas **64a-b** e **65a-b**, respectivamente. Os mecanismos das reações de Zincke e de Polonovski-Potier serão abordados na discussão dos resultados.



Esquema 11: Plano de síntese das tetra-hidroazocinas **64a-b** e **65a-b**.

Em seguida, estudos para a transformação das tetra-hidroazocinas **64a-b** e **65a-b** nos correspondentes imínios quirais **67** e **68** seriam efetuados (Esquema 12). Assim, o tratamento das azocinas **64a-b** e **65a-b** com um equivalente molar de ácido metanossulfônico **66**, por exemplo, poderia conduzir aos imínios quirais **67** e **68**, respectivamente, através da protonação do grupo metoxila e saída de metanol. Nosso grupo de pesquisa (TRINDADE *et al.*, 2005) realizou anteriormente estudos sobre a regioseletividade da adição de diferentes nucleófilos aos sais de imínio aquirais, sendo que nucleófilos moles/macios adicionam-se preferencialmente na posição 6 e nucleófilos duros na posição 2. O interesse principal deste trabalho seria na reação de imínios quirais com reagentes de Grignard (RMgBr) para que a adição se fizesse na posição 2. Desta forma, a proximidade com o indutor quiral provavelmente resultaria em reações de adição diastereosseletivas, sendo o estudo desta etapa um dos principais objetivos metodológicos deste trabalho. A influência do oxigênio no indutor quiral (possibilidade de complexação com o reagente organometálico) na diastereosseletividade da reação seria avaliada, bem como a influência estérica dos vários grupos alquilas presentes nos reagentes de Grignard no estado de transição que levaria aos possíveis diastereoisômeros.



Esquema 12: Formação dos imínios **67** e **68** e a diastereosseletividade da adição de nucleófilos.

Estudos para otimizar a reação de formação dos imínios, conforme anteriormente descrita (Esquema 12), seria realizada utilizando para isso azocinas aquirais (obtidas a partir de reagentes de menor custo e mais facilmente disponíveis no laboratório) e variados ácidos.

A reação “click”, amplamente utilizada em laboratórios de química do mundo todo, seria testada utilizando-se derivados azocínicos aquirais sob a forma de azida e alcinos comerciais e sintéticos.

Todos os compostos sintetizados seriam caracterizados pelas técnicas espectrométricas usuais (RMN de 1H e ^{13}C , IV, EM, etc). Além disso, todos os compostos sintetizados seriam avaliados em relação à possíveis aplicações na área biomédica.

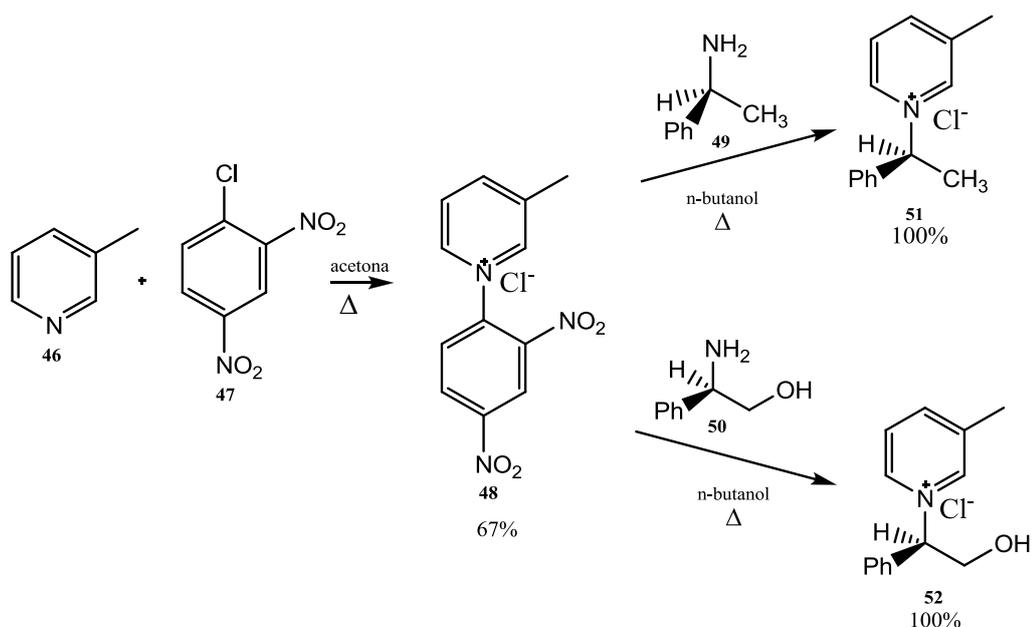
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, um dos objetivos deste trabalho era o estudo da diastereosseletividade da adição de reagentes de Grignard (nucleófilos duros) aos íons imínios derivados de azocinas quirais, que possuem um estereocentro diretamente ligado ao átomo de nitrogênio (Esquema 12, página 11). Variou-se a natureza do grupo indutor quiral diretamente ligado ao átomo de nitrogênio (oxigenado e não oxigenado) para se avaliar o efeito dos centros quirais na diastereosseletividade da adição de nucleófilos duros a esses sais de imínio, que ocorrem preferencialmente na posição 2 (TRINDADE *et al.*, 2005).

A primeira parte da discussão deste trabalho tratará da síntese das azocinas quirais **64a-b** e **65a-b** (Esquema 11, página 10) e das tentativas de adição diastereosseletivas. A segunda parte discorrerá sobre as tentativas para se otimizar a reação de formação dos imínios do tipo **67** e **68** (Esquema 12, página 11). A terceira parte relatará a síntese de novos derivados triazólicos de azocinas aquirais para a obtenção de novas moléculas potencialmente bioativas. Finalmente, alguns resultados preliminares sobre o efeito de algumas azocinas obtidas como inibidores de acetilcolinesterase serão apresentados.

3.1 – Parte I: Obtenção das azocinas quirais a partir dos sais de piridínio quirais

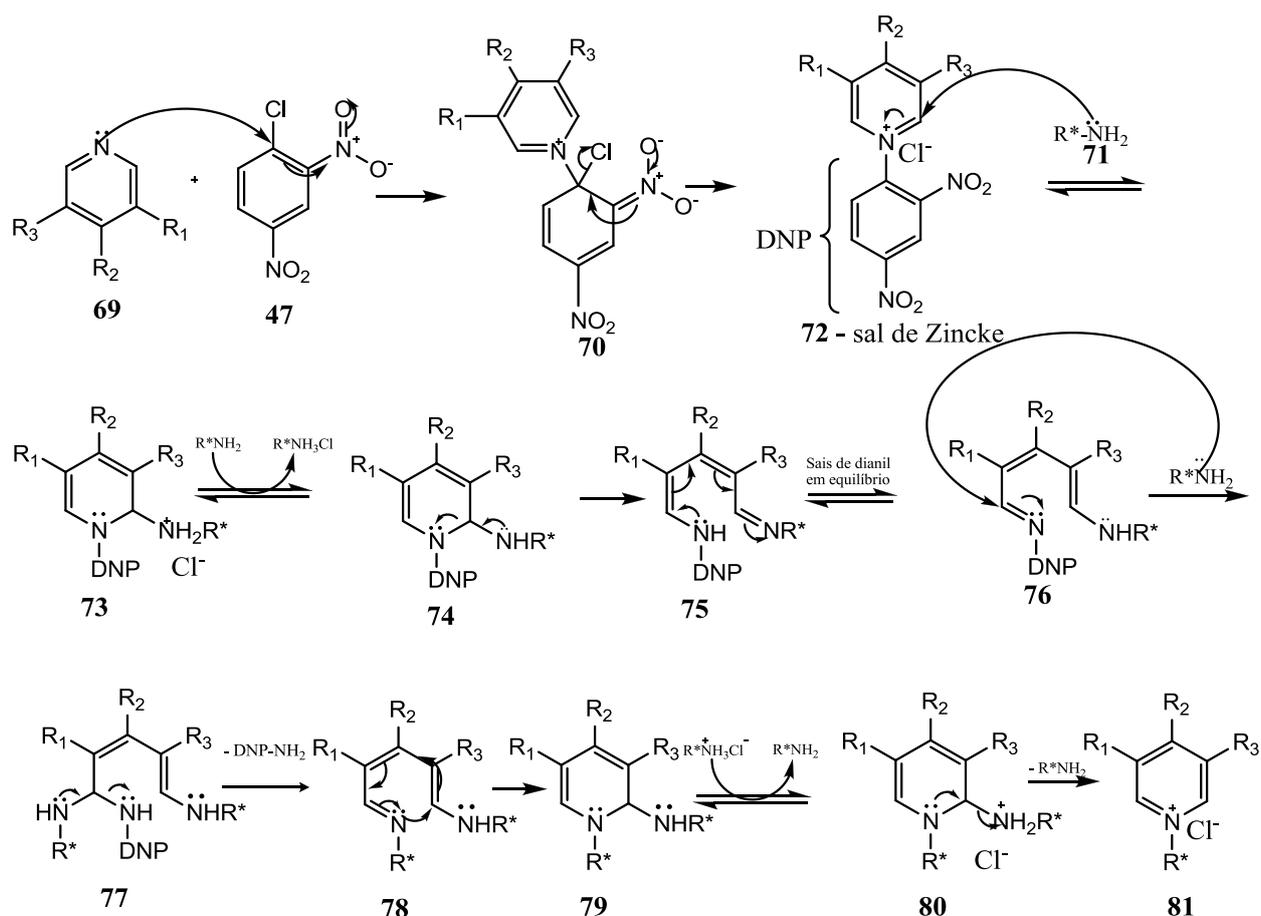
Conforme representado na proposta de trabalho (Esquema 11, página 10), a primeira etapa da sequência de síntese das azocinas quirais consistiu na obtenção dos sais de piridínio quirais **51** e **52**. Para isso, inicialmente reagiu-se a 3-metilpiridina comercial **46** com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **47** em acetona sob refluxo (GIL, 1995; SANTOS, 2003), o que levou ao sal **48**, com 67% de rendimento (Esquema 13, página 13). Esses sais, do tipo 2,4 dinitrofenilpiridínicos, são conhecidos como sais de Zincke e são, de forma geral, facilmente removidos do meio reagente por filtração, uma vez que eles são insolúveis em acetona e apresentam pureza suficiente para serem utilizados na obtenção dos sais de piridínio quirais. A reação do sal de Zincke **48** com as aminas assimétricas comerciais (S)-(-)-metilbenzilamina **49** e (R)-(-)-2-fenilglicinol **50** levou à formação dos sais quirais **51** e **52** com rendimentos quantitativos.



Esquema 13: Síntese de sais de piridínio quirais usando o sal de Zincke **48**.

Essa reação de formação de sais de piridínio quirais a partir de sais de Zincke e de aminas primárias quirais é conhecida como reação de Zincke e é extremamente usada em nossos laboratórios (VIANA *et al.*, 2005), pois possibilita a síntese de sais quirais contendo um estereocentro diretamente ligado ao nitrogênio sem risco de racemização.

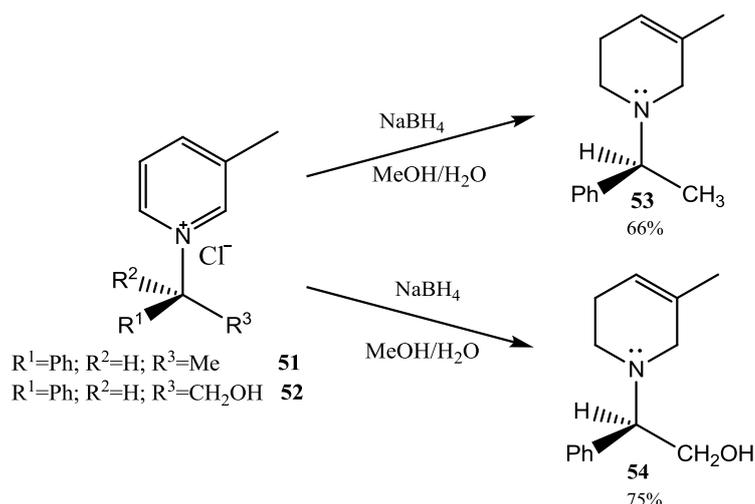
O mecanismo proposto para esta reação é complexo (Esquema 14, página 14). Ele inicia no ataque nucleofílico da piridina ou de um derivado piridínico do tipo **69** no 1-cloro-2,4-dinitrobenzene **47**, formando o sal de Zincke **72**, uma espécie bastante eletrofílica. Este sal pode sofrer o ataque de uma amina primária **71** na posição 2 ou 6 da piridina e, após a abertura do anel, fornece os sais de dianil (**75** e **76**), de coloração vermelha. O fechamento do anel (etapa lenta da reação) resulta nos sais de piridínio quirais do tipo **81** (CHENG; HURTH, 2002; KOST *et al.*, 1981). Como se observa no mecanismo proposto, em nenhum momento ocorre ruptura da ligação nitrogênio-carbono quiral, levando então a retenção de configuração da amina primária utilizada.



Esquema 14: Mecanismo proposto para a reação de Zincke.

A formação deste tipo de sal na sua forma enantiomericamente pura não seria possível, por exemplo, usando uma reação de substituição clássica entre a piridina ou derivado e um haleto de alquila, uma vez que existe grande risco de racemização total ou parcial quando se utilizam substratos eletrofílicos secundários ou terciários.

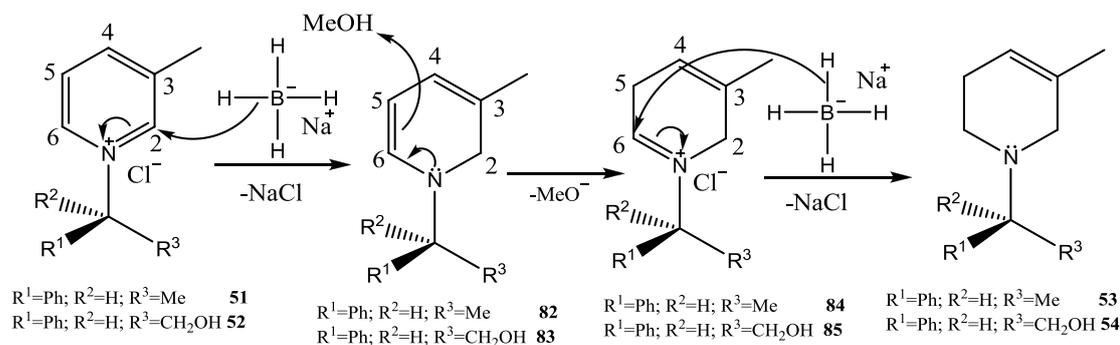
A segunda parte da sequência (Esquema 11, página 10) envolveu a redução dos sais de piridínio **51** e **52**, levando à formação das tetra-hidropiridinas **53** e **54** correspondentes (Esquema 15, página 15).



Esquema 15: Obtenção das tetra-hidropiridinas **53** e **54** a partir da redução dos sais de piridínio quirais **51** e **52**.

A reação foi realizada nas condições relatadas por GIL (1995) (GRIERSON *et al.*, 1980; SANTOS *et al.*, 2001), utilizando boro-hidreto de sódio em uma mistura de metanol/água 7:1, sob refluxo por duas horas. Como os produtos reduzidos são mais facilmente purificados por cromatografia em coluna de sílica, os sais de piridínio foram utilizados sem purificação prévia. As tetra-hidropiridinas **53** e **54** foram obtidas com rendimentos de 66 e 75%, respectivamente, após purificação em cromatografia em coluna de sílica (Esquema 15). Os espectros de RMN de ^1H para os compostos **53** e **54** são apresentados no anexo I (Figuras 1 e 2) e as atribuições foram feitas por comparação com os trabalhos de Trindade para os mesmos compostos (TRINDADE, 2005).

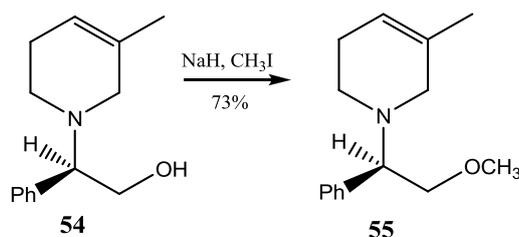
O mecanismo para a reação de redução dos sais de piridínio quirais é apresentado no Esquema 16. A reação do boro-hidreto de sódio, um doador de hidretos, com os sais se processa primeiramente na posição 2, altamente eletrofílica, do anel piridínico, formando as enaminas **82** e **83**. Em solvente prótico, as mesmas podem formar os sais do tipo 2,5-di-hidropiridínio **84** e **85**, que novamente são atacados na posição 6, produzindo como produtos majoritários os alcenos mais substituídos.



Esquema 16: Mecanismo de redução dos sais de piridínio **51** e **52** às tetra-hidropiridinas **53** e **54**.

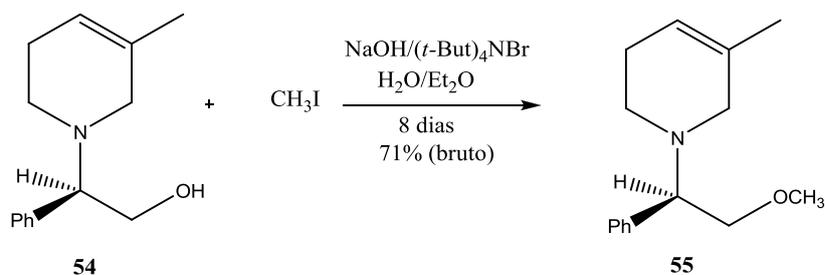
Em estudos anteriores, Gil demonstrou que é necessário proteger a hidroxila do grupo indutor quiral da tetra-hidropiridina **54** antes de proceder à próxima etapa (oxidação pela ação do ácido *m*-cloroperbenzóico), evitando-se assim reações indesejadas durante a obtenção das tetra-hidroazocinas (GIL, 1995).

Para a proteção do álcool do grupo indutor quiral da tetra-hidropiridina **54**, realizou-se uma reação de *O*-alquilação clássica, que envolve a formação de alcóxidos através da reação dos álcoois com bases fortes e, a reação destes alcóxidos com haletos de alquila *via* mecanismo S_N2 (Esquema 11, página 10) (MARCH, 1995). Desta maneira, a tetra-hidropiridina **55** foi obtida a partir da tetra-hidropiridina **54** (Esquema 17), pelo tratamento desta com hidreto de sódio, seguida de adição de iodeto de metila. O éter metílico **55** foi obtido com rendimento de 73%. O espectro de RMN de ¹H para o composto **55** é apresentado no anexo I (Figura 3) e as atribuições foram feitas por comparação com os trabalhos de Trindade para o mesmo composto (TRINDADE, 2005).



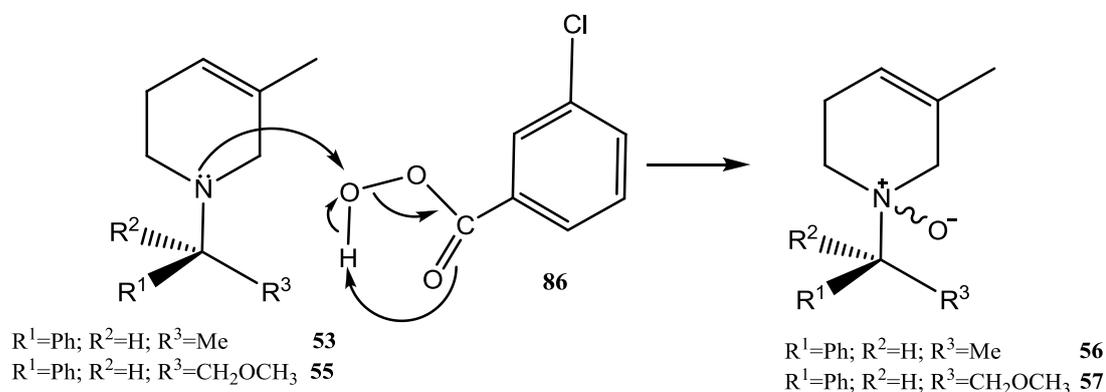
Esquema 17: Obtenção da tetra-hidropiridina metilada **55** por reação de *O*-alquilação clássica.

As reações envolvendo hidretos são trabalhosas uma vez que é necessário o uso de solvente anidro e atmosfera isenta de umidade. Outra importante metodologia de *O*-alquilação empregada para a síntese de éteres envolve o uso de hidróxidos de metais alcalinos e catálise *via* transferência de fase. Esse tipo de reação apresenta como vantagens o uso de solventes sem tratamento prévio, a substituição de bases fortes, como o hidreto de sódio, pelo hidróxido de sódio e a obtenção de produtos em altos rendimentos (BINATTI, 2005). Com base nestas vantagens e devido ao fato de essa metodologia ser largamente utilizada por nosso grupo de pesquisa, decidiu-se testá-la na proteção do álcool do grupo indutor quiral da tetra-hidropiridina **54** (Esquema 18, página 17). Porém, neste caso, as vantagens descritas para a eterificação através da catálise *via* transferência de fase não superaram o método clássico, uma vez que o tempo para a ocorrência da reação foi longo (8 dias) e o rendimento de 71% (bruto), foi inferior ao anteriormente obtido (73% após purificação em cromatografia em coluna de sílica e duas horas de reação).



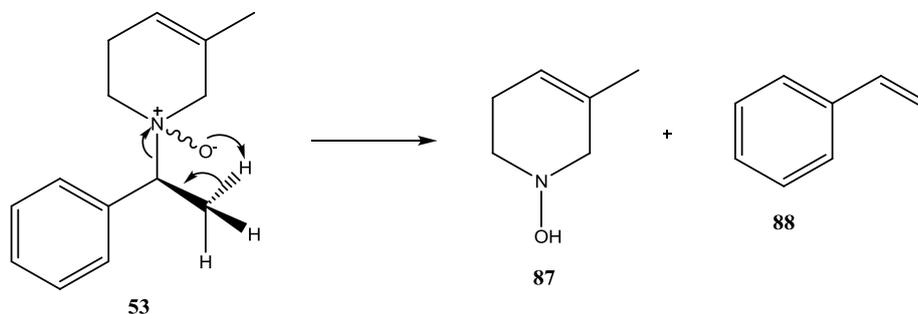
Esquema 18: Obtenção da tetra-hidropiridina metilada **55** por reação de *O*-alquilação através da catálise *via* transferência de fase.

Na etapa seguinte, as tetra-hidropirinas **53** e **55** foram oxidadas aos *N*-óxidos correspondentes pela ação do ácido *m*-cloroperbenzóico **86**, a 0°, em diclorometano (Esquema 19). A baixa temperatura foi utilizada para evitar uma possível epoxidação da dupla ligação.



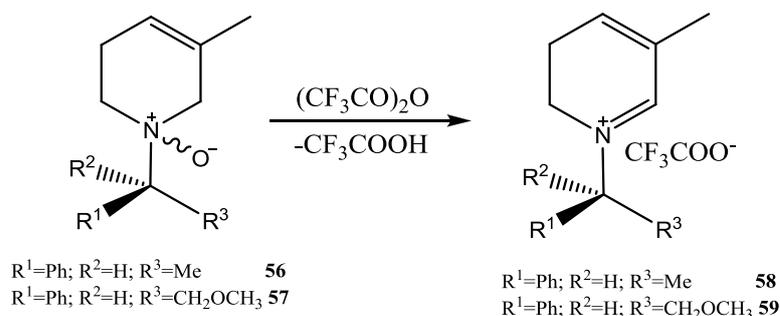
Esquema 19: Mecanismo de oxidação das tetra-hidropiridinas **53** e **55** aos *N*-óxidos **56** e **57**.

A reação é facilmente acompanhada por CCD. Após filtração em alumina neutra e rápida destilação do solvente sob pressão reduzida, foram obtidos os derivados *N*-óxidos **56** e **57**, que foram imediatamente submetidos à reação seguinte, uma vez que são passíveis de sofrer eliminação de Cope como exemplificado no Esquema 20.



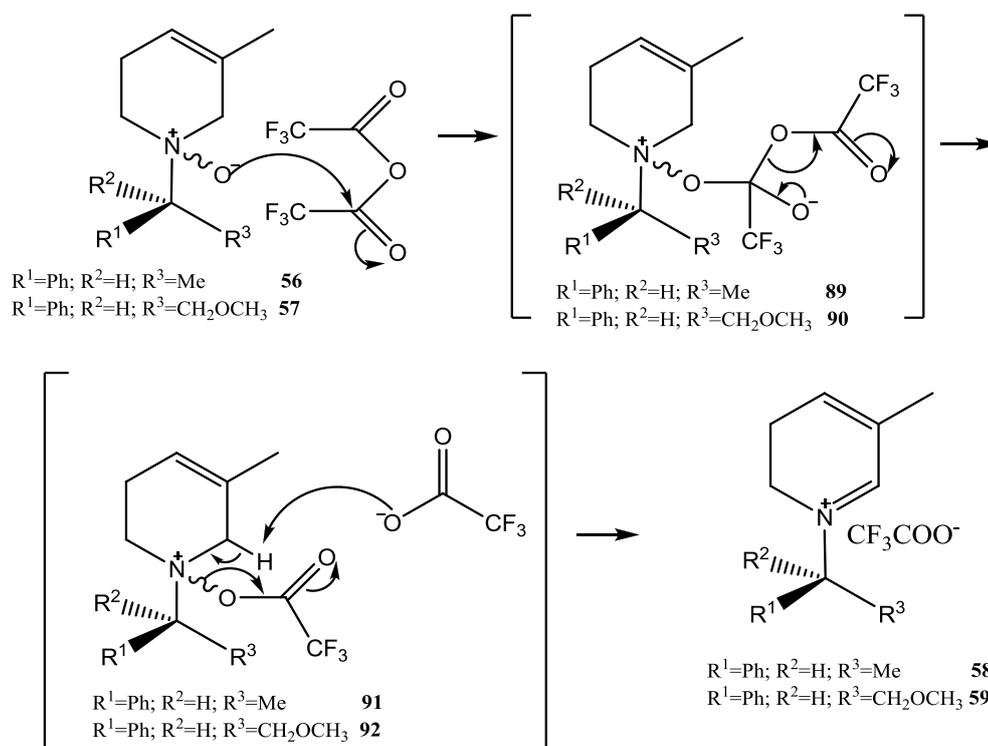
Esquema 20: Mecanismo da eliminação de Cope para derivados do tipo *N*-óxidos.

Na etapa seguinte, os *N*-óxidos **56** e **57** foram convertidos nos sais di-hidropiridínicos **58** e **59** (Esquema 21, página 18) sob as condições da reação de Polonovski-Potier (GRIERSON *et al.*, 1980).



Esquema 21: Formação dos sais 5,6-di-hidropiridínico **58** e **59** a partir dos *N*-óxidos **56** e **57**.

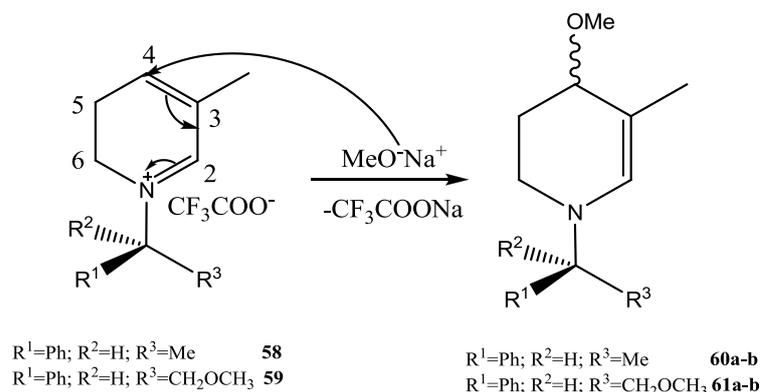
O Esquema 22 mostra o mecanismo desta reação, no qual os *N*-óxidos **56** e **57** reagem com anidrido trifluoroacético à temperatura ambiente, formando os intermediários instáveis **89** e **90**, ocorrendo em seguida, a eliminação do ânion trifluoroacetato. Apesar de fracamente básico, esse ânion é capaz de retirar o hidrogênio ácido α ao nitrogênio nas estruturas **91** e **92**, o que leva à liberação de um novo ânion trifluoroacetato, formando os sais di-hidropiridínicos **58** e **59**.



Esquema 22: Mecanismo proposto para a formação de **58** e **59**.

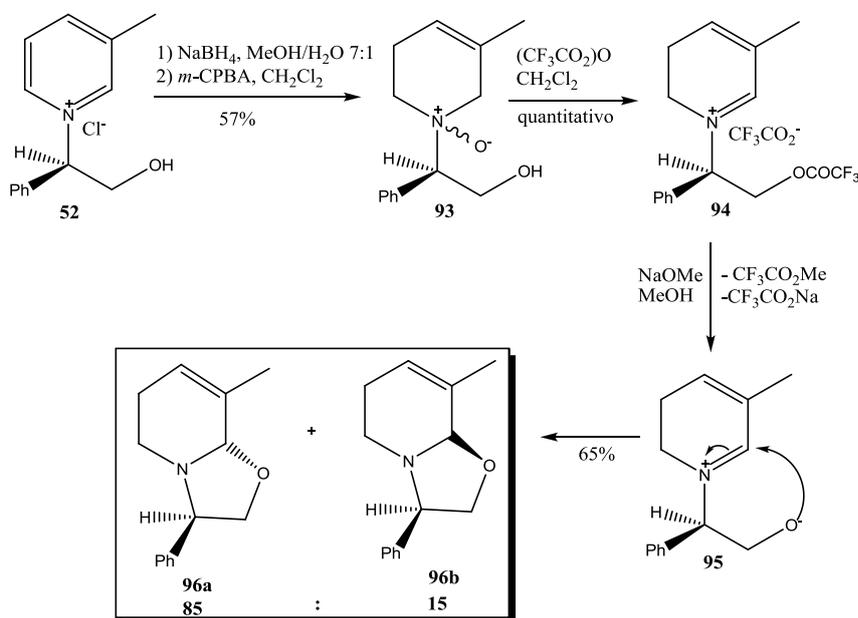
Os sais di-hidropiridínicos **58** e **59** formados são muito instáveis e após destilação sob pressão reduzida, foram imediatamente submetidos à reação com solução de metóxido de sódio em metanol, à temperatura ambiente (Gil *et al.*, 1995), conforme mostrado no Esquema 23 (página 19). O ataque do ânion metóxido na posição 4 do anel di-hidropiridínico levou à formação das misturas de diastereoisômeros **60a-b** e **61a-b** uma vez que o íon metóxido pode atacar pelas duas faces do anel. Nas primeiras vezes em que essa reação foi realizada, utilizou-se uma solução de metóxido de sódio comercial parcialmente dissolvido em metanol. A fim de melhorar o

rendimento desta etapa, passou-se a gerar o ânion metóxido *in situ*, através da reação entre sódio metálico e metanol. Dessa maneira, o rendimento bruto dessa etapa aumentou de 64 para 83%.



Esquema 23: Mecanismo da reação de formação das tetra-hidropiridinas **60a-b** e **61a-b**.

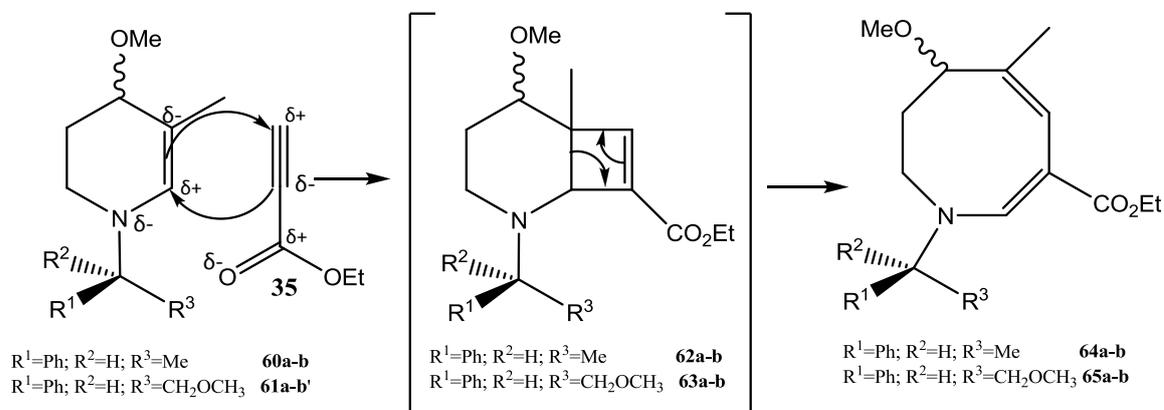
Como citado anteriormente, a proteção do álcool do grupo indutor quiral da tetra-hidropiridina **54** é necessária para se evitar reações indesejáveis. A presença de um grupo hidroxila livre nesta posição, durante a reação de Polonovski-Potier, leva à formação de oxazolidinas (Esquema 24). O grupo hidroxila livre pode ser também trifluoroacetilado formando o sal 5,6-di-hidropiridínico **94** ao invés do sal 5,6-di-hidropiridínico do tipo **59** (Esquema 22, página 18). O tratamento do sal 5,6-di-hidropiridínico **94** com o ânion metóxido leva à liberação do alcóxido **95** que ataca o núcleo eletrofílico, levando à formação das oxazolidinas **96a** e **96b**.



Esquema 24: Formação das oxazolidinas **96a-b** (GIL, 1995).

Na última etapa para obtenção das tetra-hidroazocinas (Esquema 11, página 10), as tetra-hidropiridinas metoxiladas **60a-b** e **61a-b** foram aquecidas a 82°C (refluxo de acetonitrila), em presença de propiolato de etila **35**, durante duas horas e trinta minutos. Nesta etapa, ocorre a

reação de cicloadição [2+2], formando os intermediários ciclobutenos **62a-b** e **63a-b** (Esquema 25) que, pelas condições do meio e instabilidade, sofrem abertura eletrocíclica do anel para formar as tetra-hidroazocinas **64a-b** e **65a-b**, sob a forma também de mistura diastereoisomérica com rendimentos de 34 e 38%, respectivamente, a partir das tetra-hidropiridinas **53** e **55** (4 etapas). (WEINSTEIN *et al.*, 1980; GIL *et al.*, 2000).



Esquema 25: Mecanismo proposto para a obtenção das tetra-hidroazocinas **64a-b** e **65a-b**.

As cicloadições do tipo [2+2] são exemplos de reações pericíclicas que são em geral favorecidas por via fotoquímica, mas desfavorecidas por via térmica (Figura 2) (CAREY; SUNDBERG, 1990). Para a formação das novas ligações é necessário que o HOMO de um dos reagentes e o LUMO do outro apresentem a mesma simetria dos orbitais envolvidos na formação das novas ligações. Essa simetria é alcançada, na cicloadição fotoquímica, por irradiação do meio, na qual um dos elétrons do HOMO de um dos reagentes alcança um orbital π anti-ligante e é capaz de interagir com o orbital π anti-ligante do LUMO do outro reagente (simetria permitida). Já na cicloadição térmica, o HOMO de um dos reagentes será o orbital ligante, de simetria diferente do LUMO do outro reagente (simetria proibida).

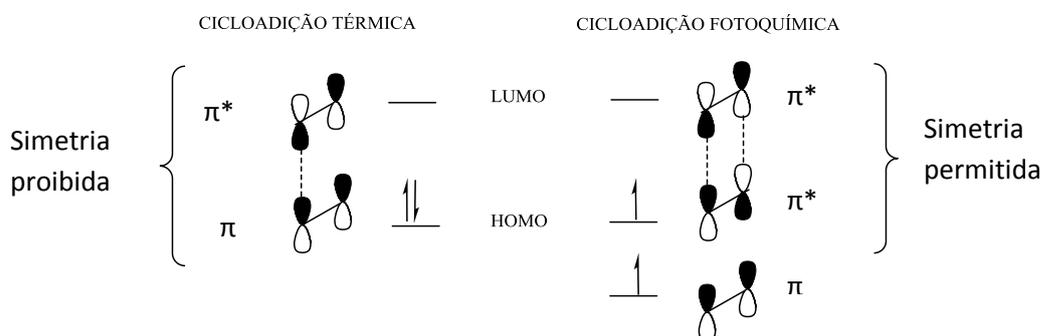


Figura 2: Simetria dos orbitais HOMO e LUMO nas cicloadições [2+2] pericíclicas.

Entretanto, são descritas na literatura várias reações realizadas sob condições térmicas e que parecem se assemelhar a reações de cicloadição [2+2] (ACHESON *et al.*, 1974;

LALLEMAND *et al.*, 1995; PAQUETTE; KAKIHANA, 1968; WEINSTEIN *et al.*, 1980). Aparentemente, tais reações envolvem intermediários iônicos, não sendo, portanto, concertadas. No caso específico da reação entre as tetra-hidropiridinas **60a-b** e **61a-b** e o propiolato de etila **35** (Esquema 25, página 20), a primeira parece se comportar como uma enamina, com ligações polarizadas e que favorecem a sua ligação com o propiolato de etila **35**. Este fato também explica a elevada regioseletividade observada nesta reação.

Como citado anteriormente, as tetra-hidroazocinas quirais **64a-b** e **65a-b** foram obtidas como misturas diastereoisoméricas. Na Figura 3 (página 22), têm-se o espectro de RMN de ^1H obtido para a mistura dos diastereoisômeros **65a-b**, no qual se observa grande parte dos sinais duplicados, sendo que a proporção entre os diastereoisômeros é de aproximadamente 1:1, conforme verificado pelo sinal atribuído a H-2. A proporção entre os diastereoisômeros foi também confirmada pela cromatografia à gás da mistura, observando-se a proporção de 45:55 (Figura 4, página 22).

A atribuição dos sinais de ressonância presentes no espectro de RMN de ^1H da tetra-hidroazocina **65a-b** foi realizada por comparação com os resultados obtidos por Trindade (TRINDADE, 2005) para a mistura diastereoisomérica destes mesmos compostos. Os sinais que merecem destaque são aqueles que aparecem duplicados e com valores de deslocamentos diferentes, e desta maneira, confirmam a presença dos dois diastereoisômeros. Entre eles, tem-se os dois simpletos em δ 7,66 ppm e δ 7,73 ppm que correspondem aos hidrogênios H-2; dois simpletos em δ 6,25 ppm e δ 6,28 ppm que correspondem aos hidrogênios do tipo H-4; os dois dupletos duplos em δ 4,35 e δ 4,51 ($J = 5,4$ e $8,2$ Hz; $J = 6,2$ e $7,6$ Hz) que correspondem aos hidrogênios do tipo H-1'. Foram também observados sinais (simpletos) duplicados de hidrogênios dos grupos metoxila em δ 3,24 ppm e δ 3,25 ppm, atribuídos a CH_3O em 6, e em δ 3,41 ppm e δ 3,46 ppm, atribuídos a CH_3O em 2'. Os demais sinais aparecem com um valor de integral duplicado, pois apresentam os sinais dos hidrogênios dos dois diastereoisômeros superpostos. Dessa maneira, tem-se H-6 (multipletos em δ 4,05-4,27 ppm), H-7 e H'-7 (dois multipletos em δ 0,92-1,03 ppm e em δ 1,37-1,56), H'-8 e H-8 (dois multipletos, entre δ 2,82-3,00 ppm e δ 3,54-3,70 ppm). Em δ 1,28 ppm foi observado um tripleto com constante de acoplamento de 7,0 Hz, que foi atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo éster dos dois diastereoisômeros. Os sinais dos hidrogênios metilênicos do grupo éster foram atribuídos ao multipletos entre δ 4,05-4,27 ppm, juntamente com o sinal de H-6 para os dois diastereoisômeros. Em δ 1,62, tem-se um simpleto, atribuído a CH_3 em 5 dos dois diastereoisômeros. O multipletos entre δ 3,77-3,90 corresponde aos H-2' do grupo indutor quiral. Finalizando, tem-se os

hidrogênios aromáticos dos dois diastereoisômeros que aparecem como um multipletto entre δ 7,27-7,38 ppm,

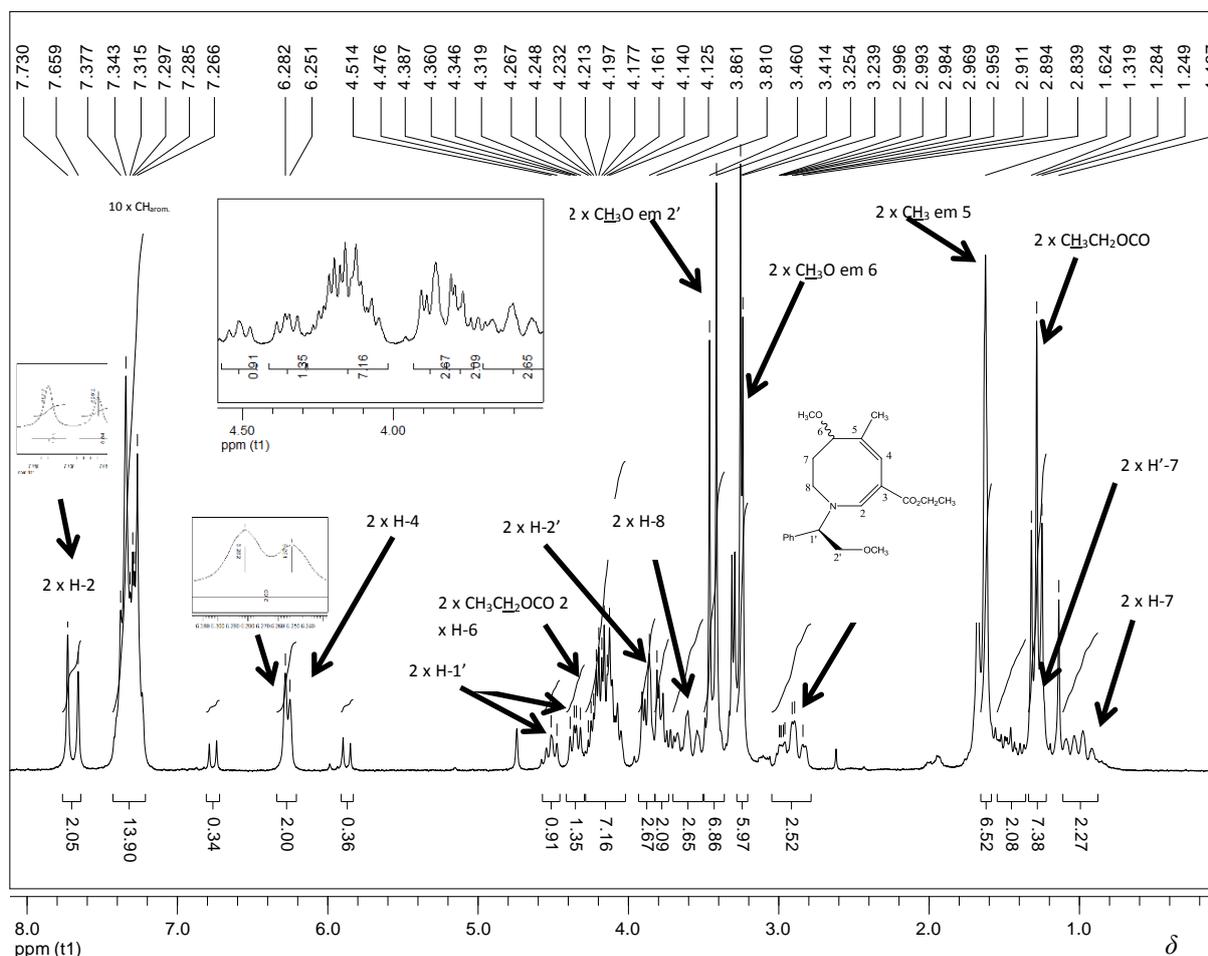


Figura 3: Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros **65a-b** (200 MHz, CDCl_3).

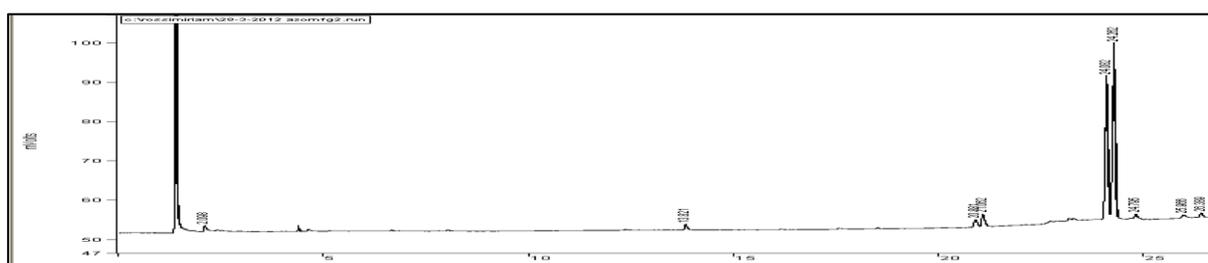


Figura 4: Cromatograma obtido da mistura de diastereoisômeros **65a-b**.

A separação dos componentes destas misturas se mostrou extremamente difícil. Conforme observado no projeto de síntese proposto no Esquema 12 (página 11), a etapa seguinte envolveria o desaparecimento do estereocentro no carbono 6 dessas tetra-hidroazocinas, por isso não houve a preocupação com a separação dos diastereoisômeros. Entretanto, durante o processo de purificação da mistura diastereoisomérica **65a-b** por cromatografia em coluna, observou-se a formação de cristais em algumas frações. Assim, tentou-se a recristalização da mistura com diversos solventes, sendo a mistura éter etílico e hexano a que se revelou mais eficiente, levando

à obtenção de um dos diastereoisômeros **65** (**65a** ou **65b**), sob a forma de cristais brancos, porém em pequena quantidade. Assim, foi possível a caracterização de um dos diastereoisômeros **65** através das análises de CG-MS, RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia na região do IV.

O cromatograma obtido para o cristal (Figura 5) apresentou um único pico. O espectro de massas (Figura 6) apresentou o pico referente ao pico do íon molecular (m/z 359) com abundância relativa de 20%.

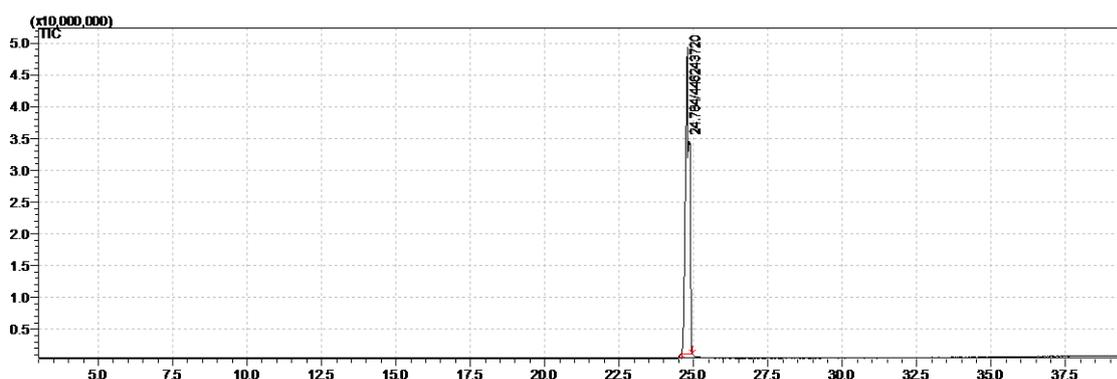


Figura 5: Cromatograma do sólido obtido após recristalização de **65a-b**.



Figura 6: Espectro de Massas do sólido obtido após recristalização de **65a-b**.

No espectro no infravermelho do composto **65** (Figura 7, página 24) observam-se, assim como para as outras azocinas obtidas neste trabalho, as bandas de absorção referentes ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ do éster (1666 cm^{-1}) conjugada à ligação $\text{C}=\text{C}$ (1592 cm^{-1}) presente no anel azocínico. Além dessas bandas, têm-se os estiramentos da ligação $\text{C}-\text{H}$ alifático entre 2980 cm^{-1} e 2814 cm^{-1} , dobramento do grupo CH_2 em 1426 cm^{-1} e do grupo CH_3 em 1361 cm^{-1} e os estiramentos da ligação $\text{C}-\text{O}$ de éster e $\text{C}-\text{O}$ de éter em 1288 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1096 cm^{-1} e em 1083 cm^{-1} . As bandas de absorção em 765 cm^{-1} e 698 cm^{-1} sugerem a presença de anel aromático monossustituído.

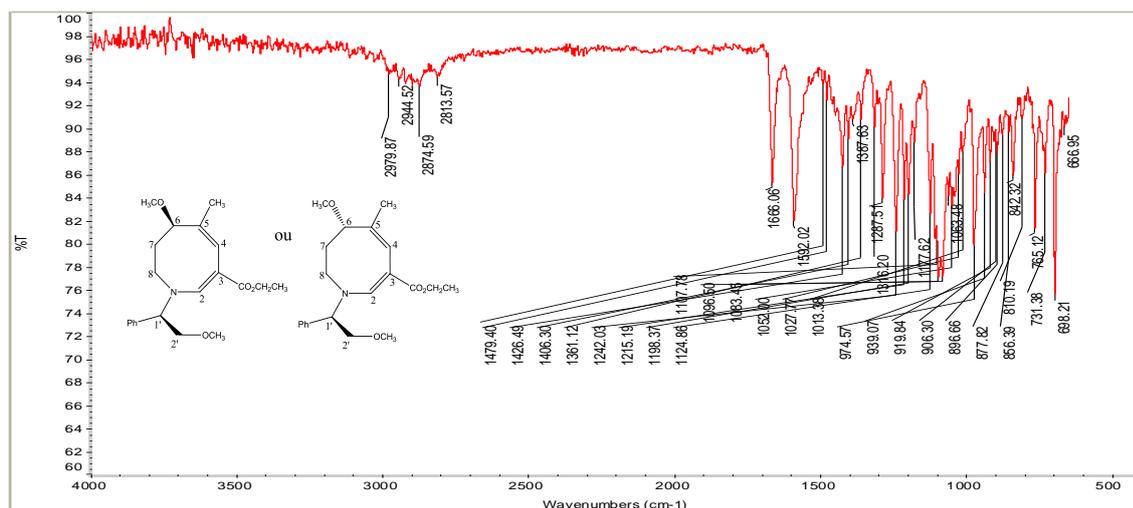


Figura 7: Espectro de absorção na região do IV do composto **65** (ATR).

Apesar de uma comparação direta entre os espectros de RMN de ^1H do diastereoisômero **65** (Figura 8, página 25) com o espectro de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica das tetra-hidroazocinas **65a-b** (Figura 3, página 22) permitir a atribuição de todos os sinais, optou-se pela realização de um estudo detalhado dos espectros de RMN obtidos (além de RMN de ^1H , obtiveram-se RMN de ^{13}C , DEPT 135, mapas de contornos COSY, HMQC e HMBC). Dessa maneira foi possível confirmar as atribuições anteriormente realizadas por Trindade (TRINDADE 2005) e caracterizar o diastereoisômero obtido.

Os sinais característicos do anel azocínico estão atribuídos na Figura 8 (página 25). Os demais sinais referem-se aos hidrogênios do grupo indutor quiral ligado ao anel azocínico. São eles: um simpleto em δ 3,46 ppm (3 H) referente aos hidrogênios do grupo metoxila em 2', um multipletto entre δ 3,81-3,96 ppm (2 H) referente aos hidrogênios metílicos em 2' e um triplete em δ 4,51 ppm ($J = 7,0$ Hz, 1 H) referente ao hidrogênio em 1'. Os hidrogênios do grupo fenila em 1' aparecem como um multipletto entre δ 7,23-7,57 ppm (5 H).

Por meio da análise do mapa de contornos homonuclear COSY (Figura 9, página 25) confirmaram-se as atribuições anteriormente realizadas para os sinais de ressonância dos hidrogênios do composto **65**, porém não foi possível diferenciar os dois simpletos referentes aos hidrogênios das metoxilas em 2' e em 6. A diferenciação desses dois sinais foi possível após a análise do mapa de contornos heteronuclear HMBC (Figura 13, página 28).

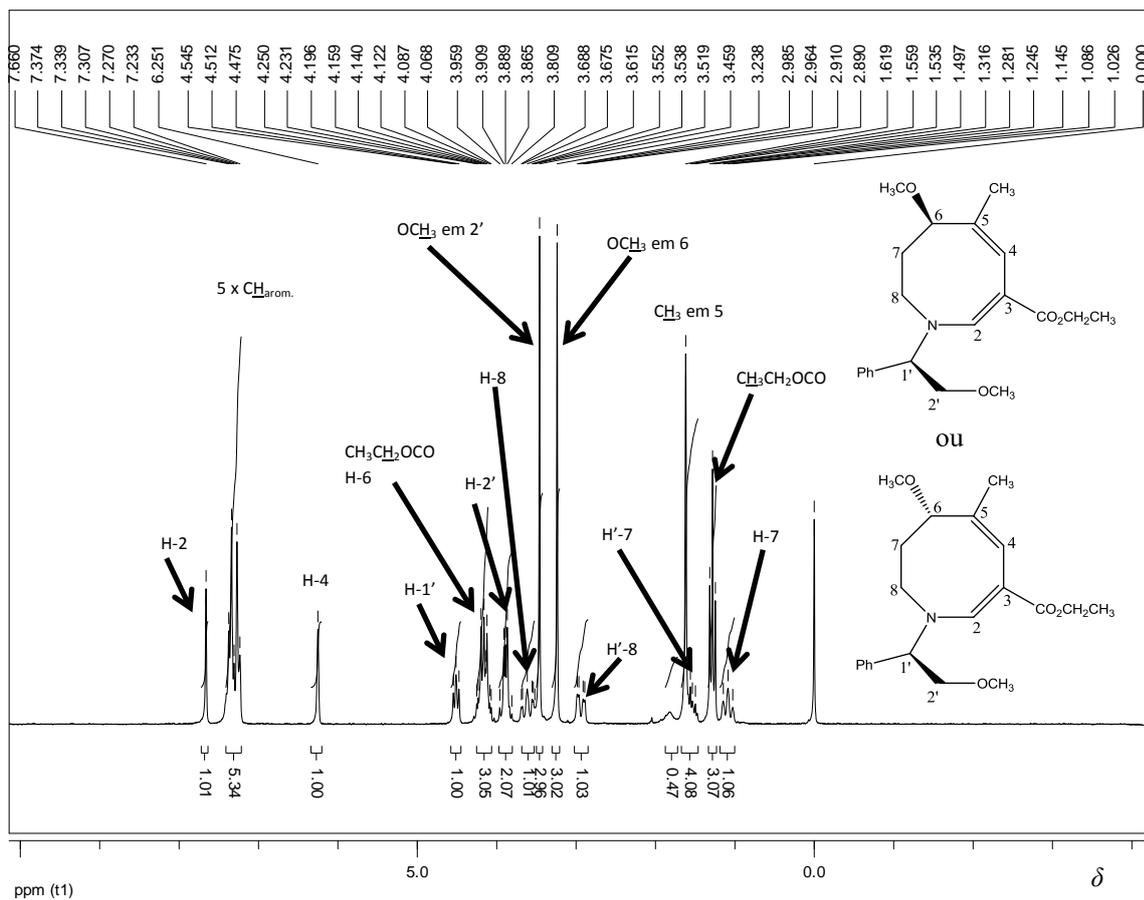


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto **65** (200 MHz, CDCl_3).

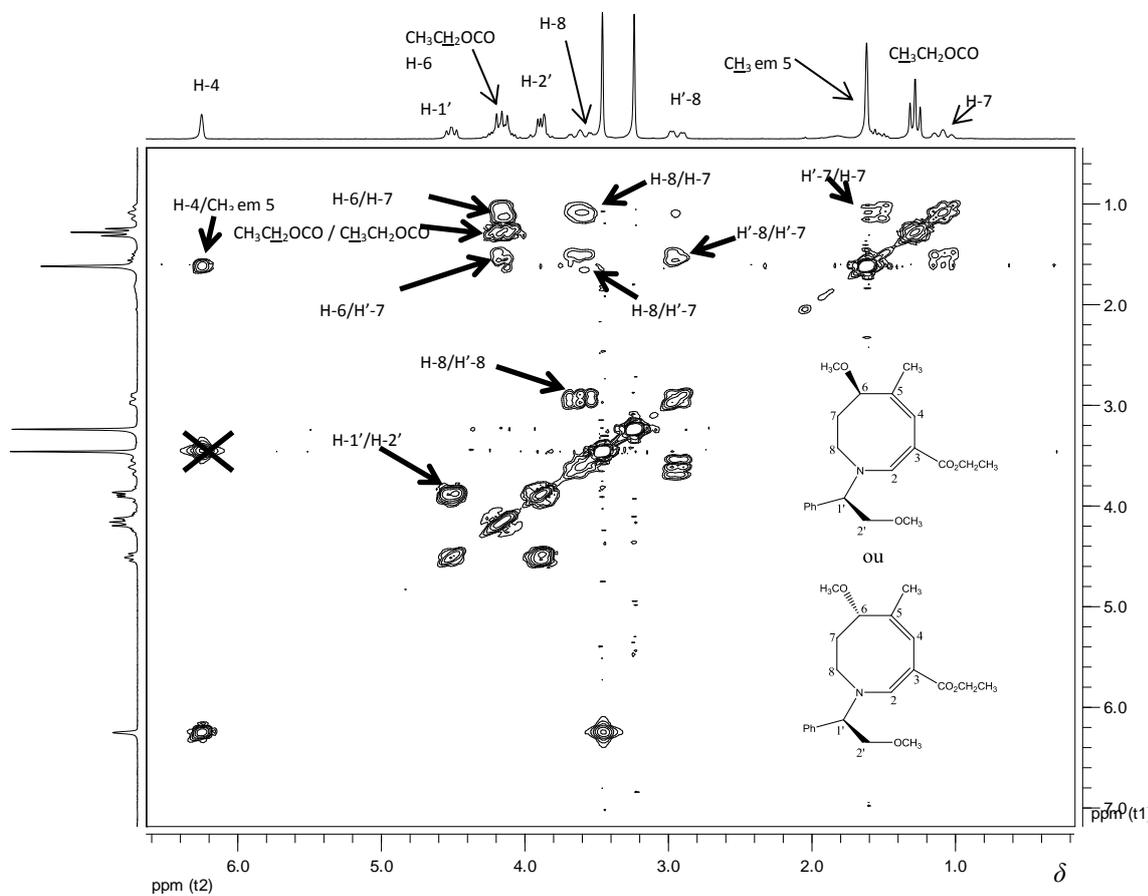


Figura 9: Expansão do mapa de contornos COSY do composto **65** (200 MHz, CDCl_3).

Utilizando-se o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10), juntamente com o sub-espectro DEPT 135 (Figura 11, página 27) e o mapa de contornos heteronuclear HMQC (Figura 12, página 27), foi possível confirmar as atribuições feitas para os carbonos hidrogenados exceto aquelas referentes aos carbonos das metoxilas em 2' e em 6.

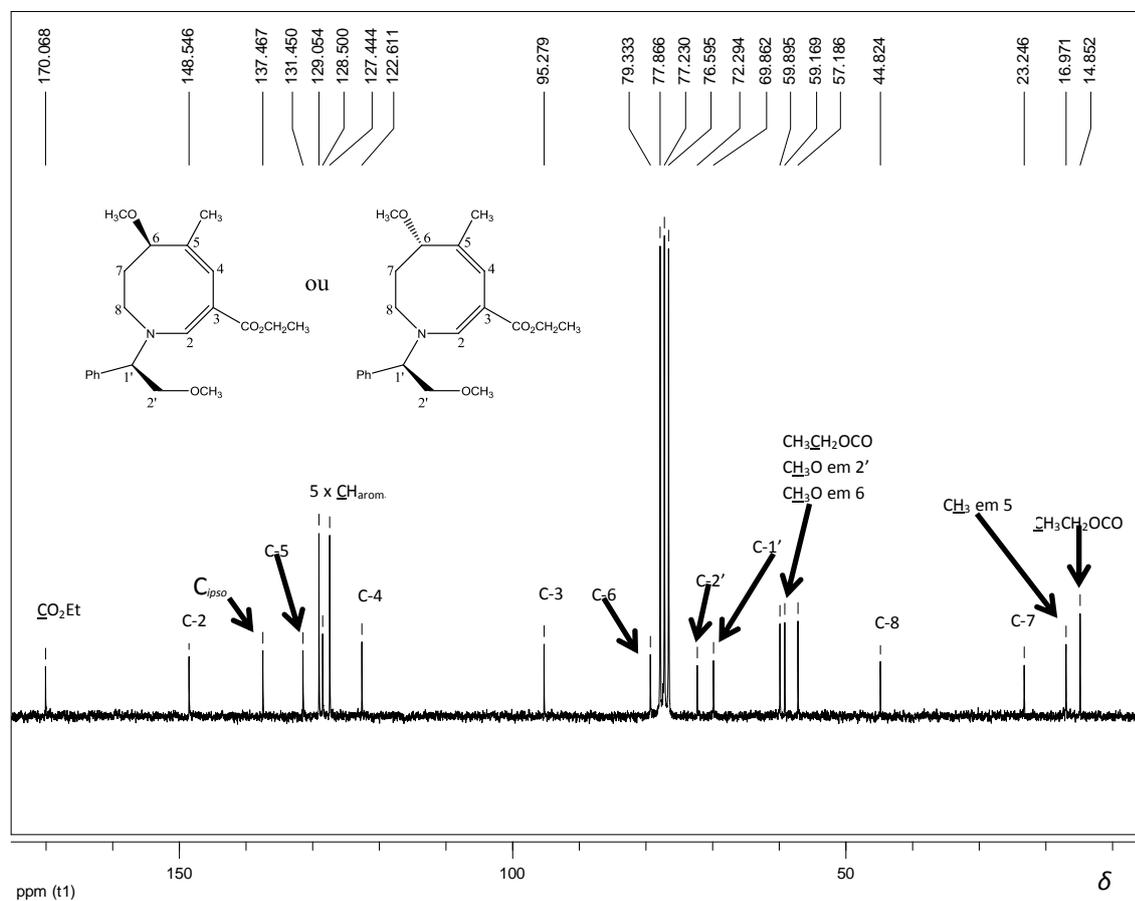


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **65** (50 MHz, CDCl_3).

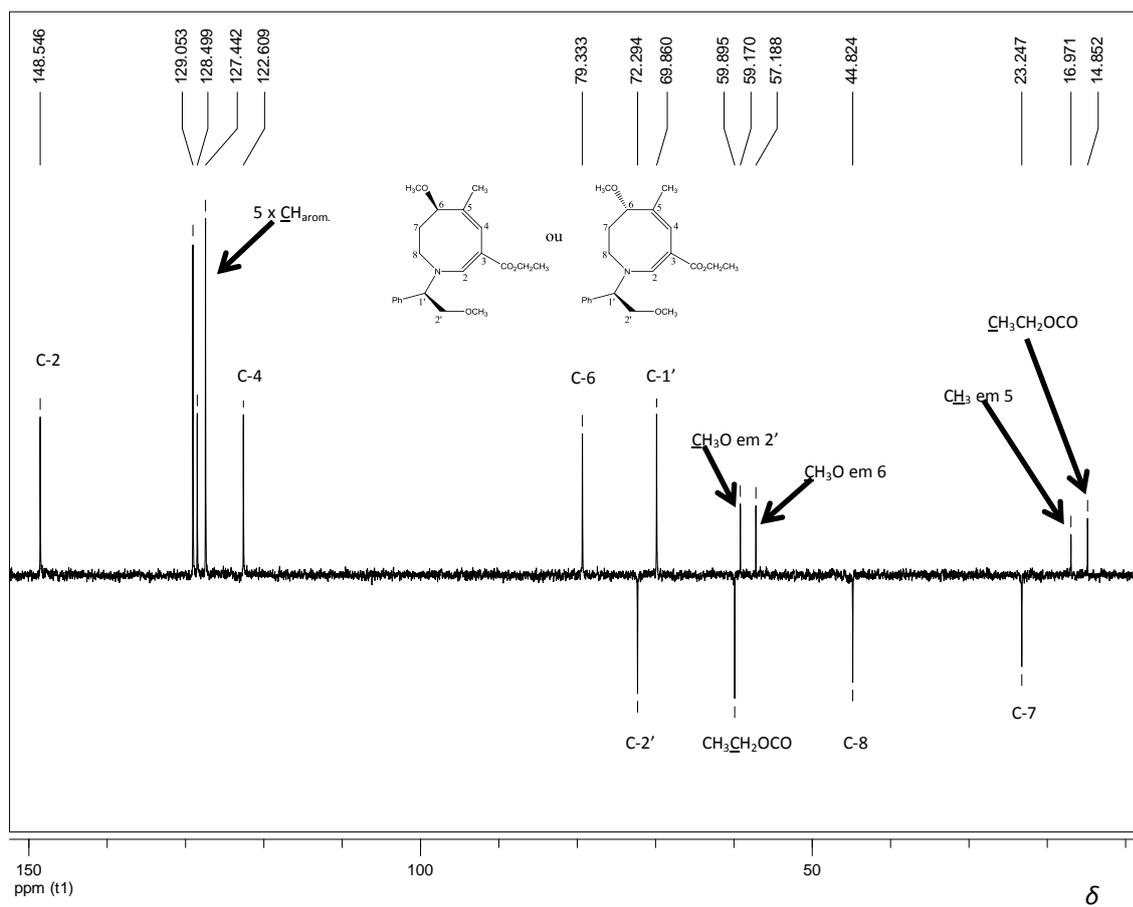


Figura 11: Sub-espectro DEPT 135 do composto **65** (50 MHz, CDCl_3).

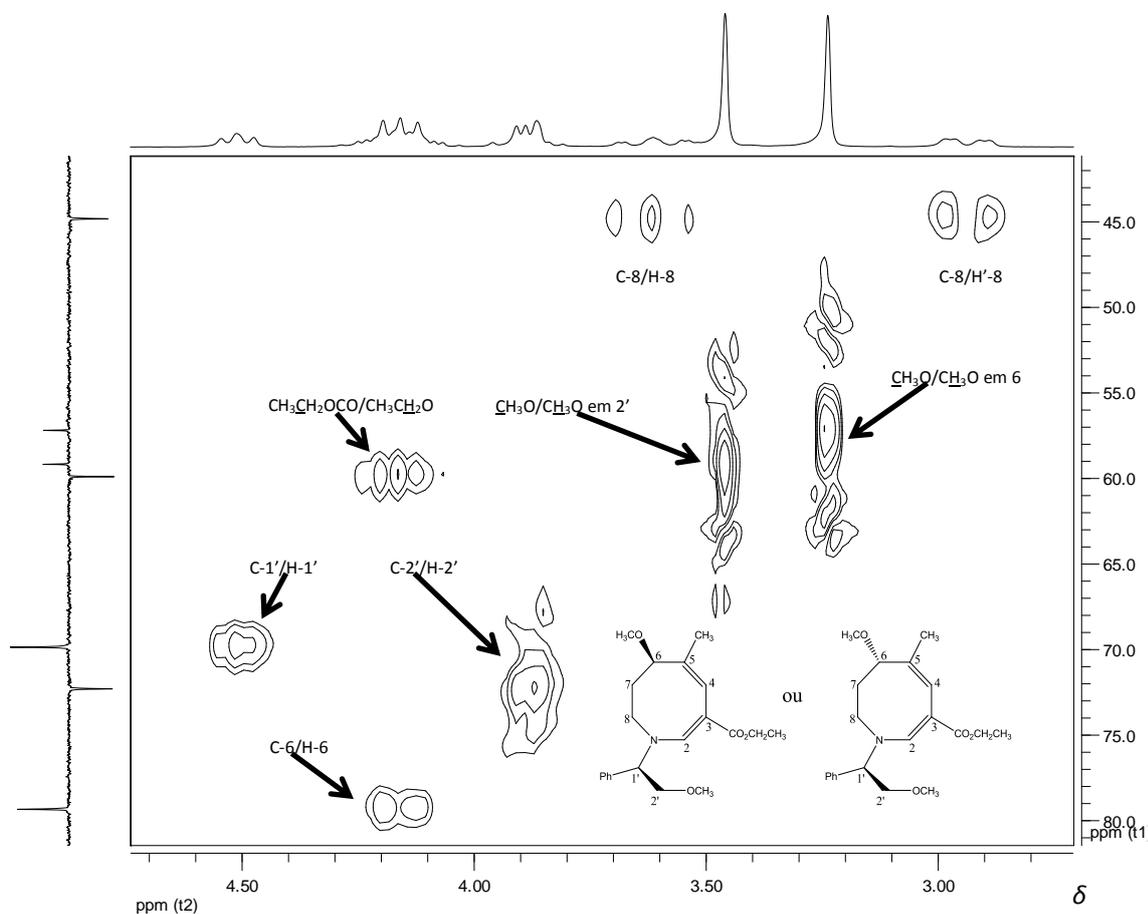


Figura 12: Expansão do mapa de contornos HMQC do composto **65** (200 MHz, CDCl_3).

Finalmente, após a análise do mapa de contornos HMBC, foi possível diferenciar os hidrogênios das duas metoxilas. Foram obtidas correlações entre C-2'/OCH₃ em 2' e entre C-6/OCH₃ em 6 conforme destacado na Figura 13. Dessa maneira foi possível a diferenciação das metoxilas e a determinação dos sinais de seus carbonos no mapa de contornos HMQC (página 27). Ainda utilizando o mapa de contornos heteronuclear HMBC foi possível a diferenciação dos carbonos não hidrogenados C-5 e C_{ipso}.

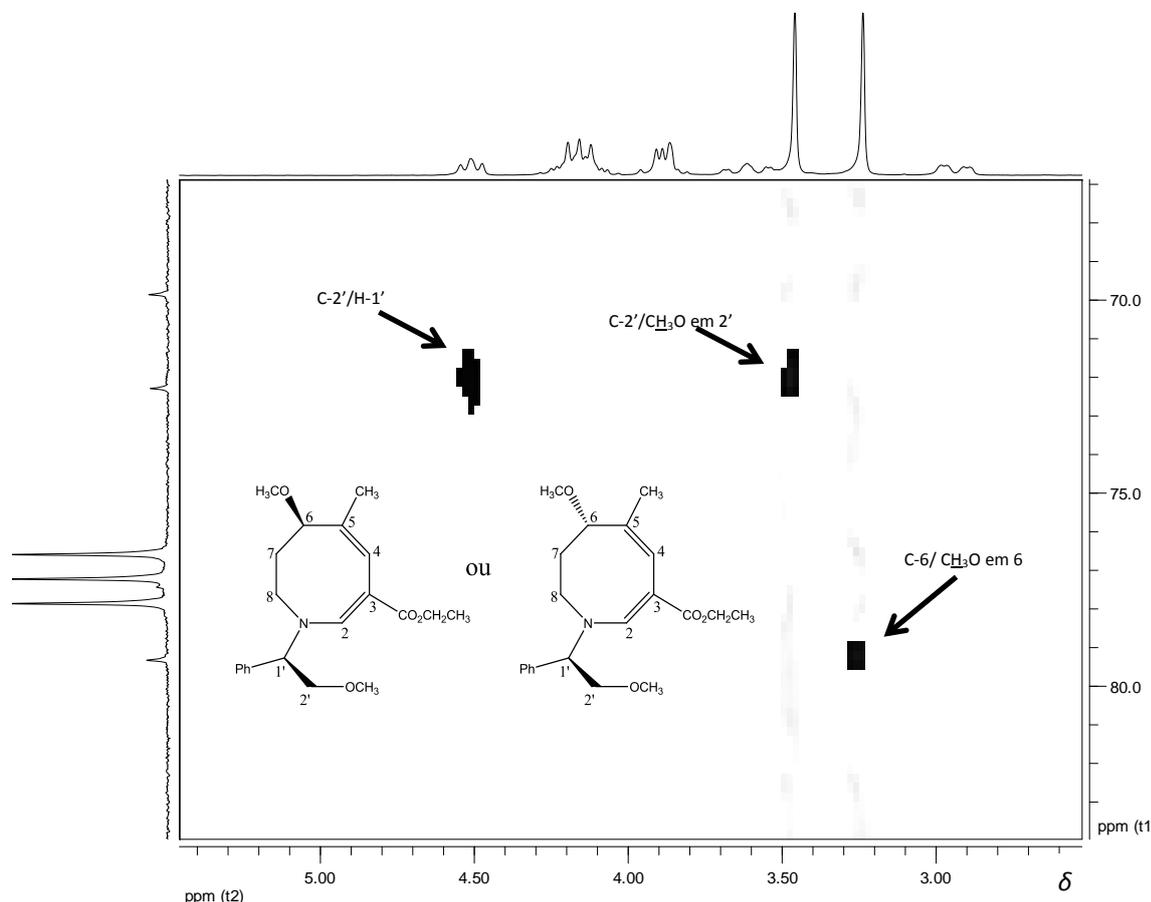


Figura 13: Expansão do mapa de contorno HMBC do composto **65** (200 MHz, CDCl₃).

Devido à pequena massa obtida durante o processo de recristalização da mistura diastereoisomérica das tetra-hidroazocinas **65a-b**, não foi possível utilizar os cristais puros, que correspondem a apenas um diastereoisômero, para a etapa da adição nucleofílica.

Como anteriormente relatado, as tetra-hidroazocinas **64a-b** também foram obtidas como mistura diastereoisomérica. A atribuição dos sinais de ressonância presentes no espectro de RMN de ¹H da mistura também foi realizada por comparação com os resultados anteriormente obtidos por Trindade para a mesma mistura diastereoisomérica (TRINDADE, 2005). Na Figura 14 (página 29), têm-se o espectro de RMN de ¹H obtido para a mistura, no qual se observam dois simpletos em δ 7,71 ppm e em δ 7,77 ppm atribuídos aos hidrogênios do tipo H-2 dos dois diastereoisômeros, mostrando que a proporção entre os mesmos é de 1:1. Outro sinal que

apareceu duplicado, com valores de deslocamentos químicos diferentes para os dois diastereoisômeros, foi aquele atribuído aos hidrogênios do tipo H-1'. Assim, os dois quartetos parcialmente sobrepostos em δ 4,41 ppm e em δ 4,52 ppm ($J = 6,8$ Hz) foram atribuídos ao H-1'. Além destes, os hidrogênios do grupo metoxila em C-6 apareceram como dois simpletos superpostos em δ 3,23 e 3,25 ppm. Os demais sinais aparecem com valores de integral duplicados, já que nestes casos, os sinais dos hidrogênios dos dois diastereoisômeros apresentam mesmo valor ou valores próximos de deslocamento químico. O sinal atribuído a H-4 aparece como um simpleto largo em δ 6,27 ppm correspondendo aos hidrogênios dos dois diastereoisômeros. Os hidrogênios H'-8 e H-8 aparecem como dois multipletos, entre δ 2,84-2,98 ppm e δ 3,47-3,60 ppm. Os sinais característicos dos hidrogênios metílicos do grupo éster em 3 foram identificados como dois tripletos superpostos em δ 1,29 ppm ($J = 7,0$ Hz) sobreposto ao hidrogênio H'-7 dos dois isômeros. Os hidrogênios metilênicos do grupo éster em 3 aparecem sob a forma de um multipeto entre δ 3,98-4,26 ppm sobreposto ao sinal do hidrogênio H-6 dos dois isômeros. O multipeto entre δ 0,86-0,95 ppm foi atribuído ao outro hidrogênio H-7 dos dois isômeros. Os demais sinais foram atribuídos aos hidrogênios do indutor quiral. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo fenila dos dois isômeros aparecem como um multipeto entre δ 7,27-7,34 ppm. O sinal atribuído aos hidrogênios do grupo metila em 1' aparece sobreposto ao sinal dos hidrogênios do grupo metila em 5 como um multipeto entre δ 1,61-1,68 ppm.

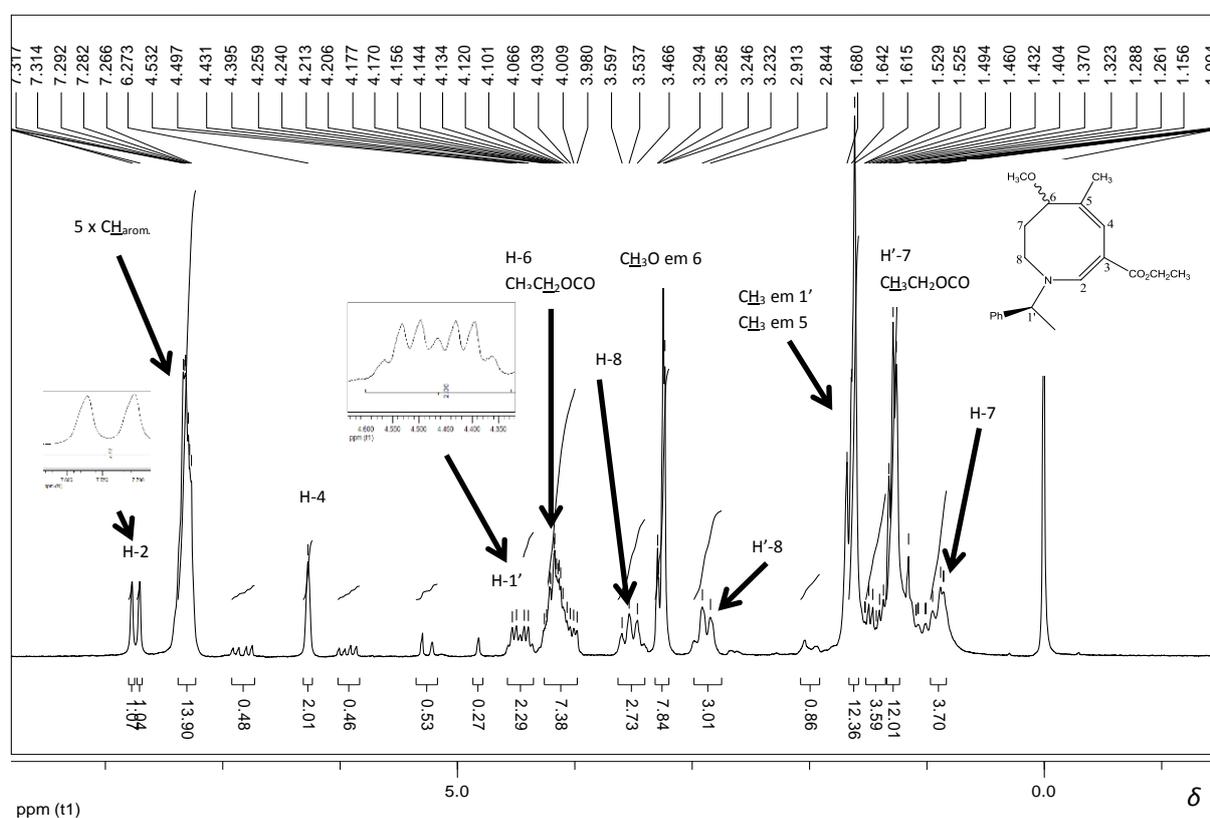


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros **64a-b** (200 MHz, CDCl_3).

Várias tentativas de purificação da mistura diastereoisomérica incluindo recristalização e sucessivas colunas de cromatografia revelaram-se infrutíferas para a separação dos dois diastereoisômeros bem como da impureza cujos sinais aparecem entre δ 6,01-5,86 e δ 6,75-6,91 ppm (e que não aparecem em CCD em diversos eluentes utilizados).

O cromatograma da mistura diastereoisomérica de **64a-b**, não mostrou a presença de dois picos com tempos de retenção diferentes, conforme observado para a mistura diastereoisomérica **65a-b** (Figura 4, página 22). No cromatograma da Figura 15 aparece apenas um pico, que de acordo com o espectro de massas (Figura 16), corresponde à mistura diastereoisomérica das tetra-hidroazocinas **64a-b**, devido à presença do pico do íon molecular (m/z 329). É possível que os dois diastereoisômeros tenham tempos de retenção muito próximos, não sendo separados sob as condições de análise. O espectro de RMN de ^1H dessa mistura diastereoisomérica (Figura 14, página 29) revela que os hidrogênios apresentam deslocamentos muito próximos, com a maioria dos sinais sobrepostos, exceto aquele referente a H-2, que nitidamente mostra a presença de diastereoisômeros. Como não é essencial a separação dos diastereoisômeros nesta fase e devido à exiguidade de tempo, a otimização dos experimentos de cromatografia gasosa não foi realizada.

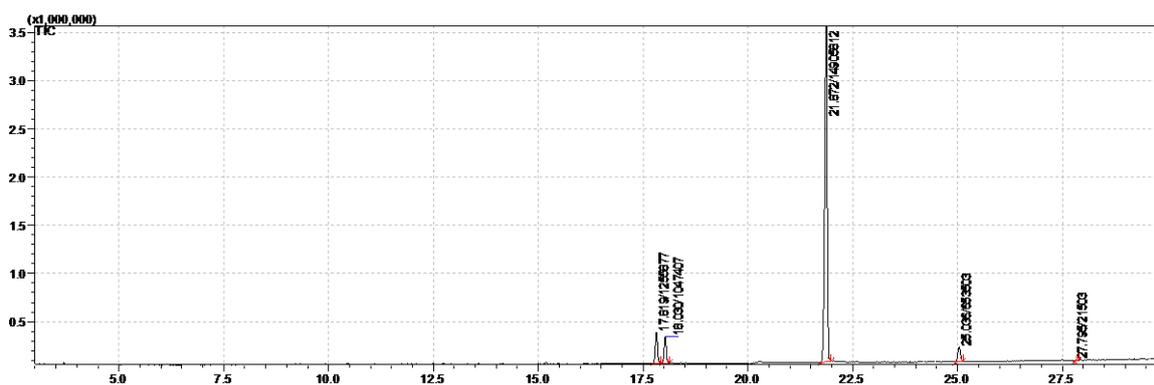


Figura 15: Cromatograma obtido da mistura de diastereoisômeros **64a-b**.

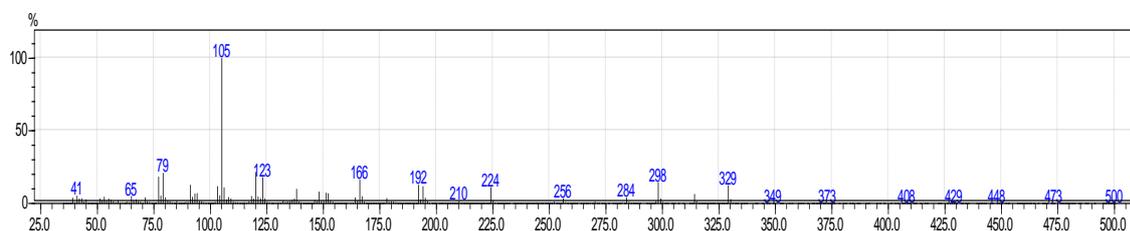
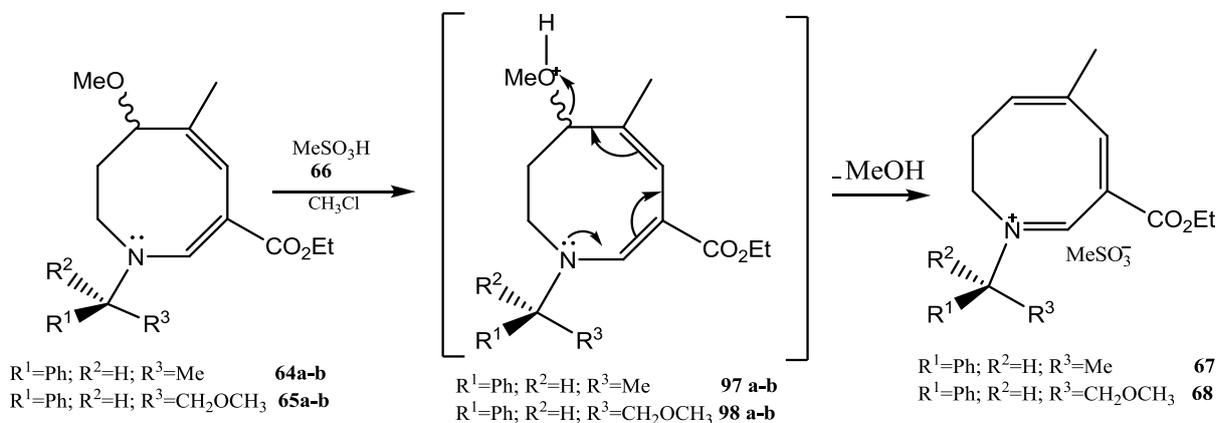


Figura 16: Espectro de Massas da mistura de diastereoisômeros **64a-b**.

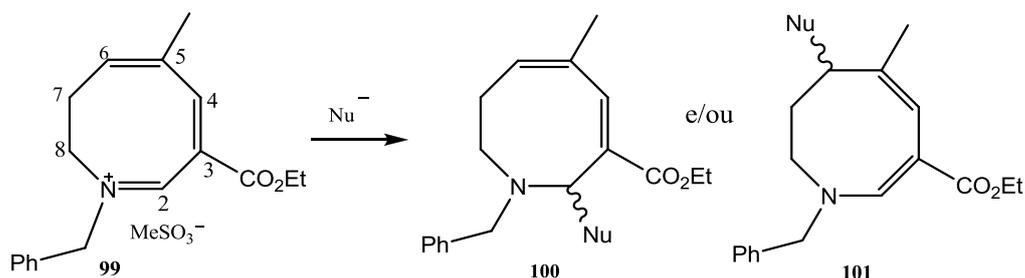
Conforme descrito no plano de trabalho, o tratamento das azocinas com um equivalente molar de ácido metanossulfônico pode conduzir aos imínios correspondentes **67** e **68**, através da protonação do grupo metoxila na posição 6 do anel azocínico, ocorrendo migração do par de elétrons livres do nitrogênio, conjugados com as ligações duplas presentes no anel com a

concomitante saída de metanol, para a formação do sal di-hidroazocínico, como mostrado no Esquema 26. Observa-se o desaparecimento do centro quiral no carbono 6, não havendo por isso a necessidade de separar estes diastereoisômeros para a etapa da adição nucleofílica que, como anteriormente comentado, mostrou-se extremamente difícil.



Esquema 26: Mecanismo de formação dos sais di-hidroazocínico (imínio).

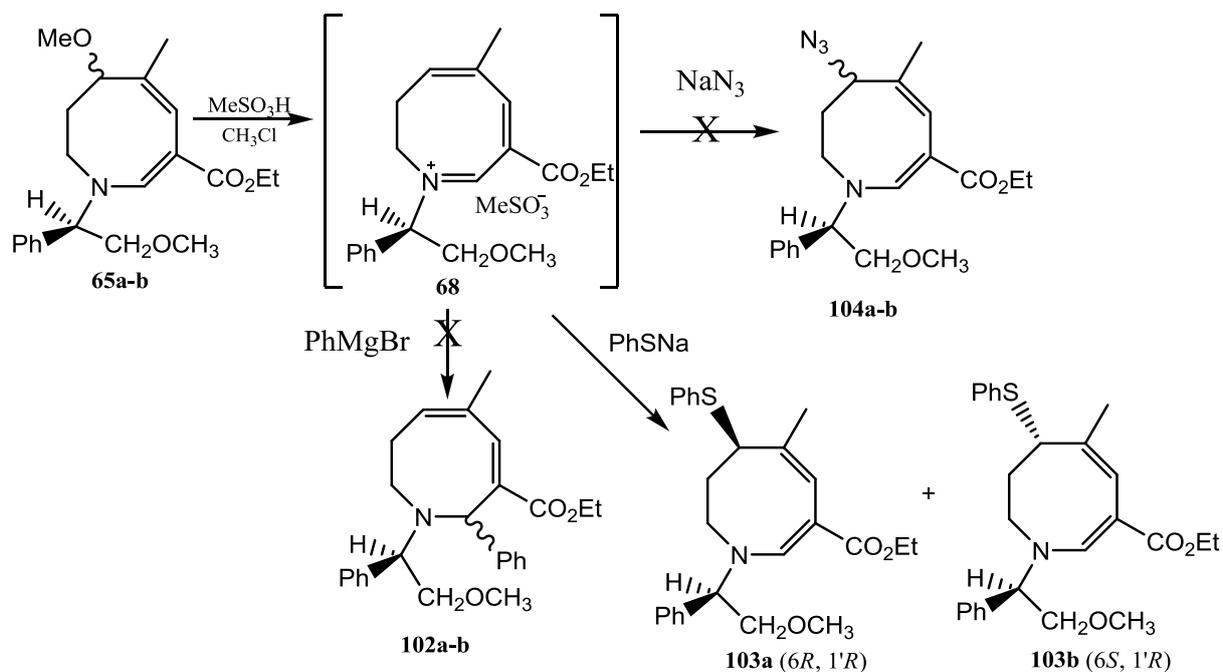
Estudos anteriores (TRINDADE, 2005) sobre a regioseletividade da adição de nucleófilos ao derivado imínio aquiral **99** mostraram que nucleófilos moles/macios adicionam-se preferencialmente na posição 6 e nucleófilos duros na posição 2 (Esquema 27).



Esquema 27: Regioseletividade da adição de nucleófilos ao imínio aquiral **99**.

Normalmente, a formação do imínio é descrita como imediata e pode ser acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica ou por RMN de ¹H (GIL, 1995). O imínio não é isolado sendo que, no estudo aqui realizado, o mesmo foi imediatamente tratado com diferentes nucleófilos (duros e macios) para o estudo da influência do grupo indutor quiral ligado ao nitrogênio na diastereosseletividade da adição (Esquema 12, página 11).

A mistura diastereoisomérica das azocinas quirais **65a-b** foi submetida à reação para formação do imínio **68** seguida da adição dos nucleófilos brometo de fenilmagnésio ou tiofenolato de sódio ou azida de sódio (Esquema 28, página 32). Das tentativas de adições nucleofílicas ao imínio **68**, apenas a adição do tiofenolato de sódio levou à formação de produtos que puderam ser purificados e caracterizados.



Esquema 28: Adições nucleofílicas ao imínio **68** realizadas.

A Figura 17 apresenta o cromatograma do bruto obtido a partir da reação de adição nucleofílica de tiofenolato de sódio ao imínio quiral **68**. Nele, observa-se a presença de dois picos mais intensos com tempos de retenção de 24,768 e 24,960 minutos, correspondentes à mistura de diastereoisômeros **103a-b**, obtida na proporção de 45:55.

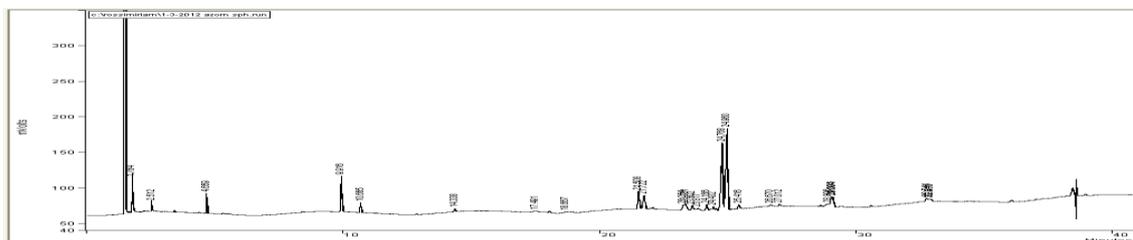


Figura 17: Cromatograma obtido do bruto da reação de adição nucleofílica de tiofenolato de sódio ao imínio **68**.

A adição nucleofílica do tiofenolato ocorreu, como esperado para um nucleófilo macio, majoritariamente na posição 6 do imínio **68**. Como a adição ocorreu a um carbono afastado do grupo indutor quiral, houve uma discreta diastereosseletividade (45:55), obtendo-se um excesso diastereoisomérico de 10% (Esquema 28).

A mistura de diastereoisômeros **103a-b** foi, após purificação em cromatografia em coluna, devidamente caracterizada através da análise dos espectros RMN de ^1H , ^{13}C , sub-espectro DEPT 135, mapas de contornos COSY, HMQC e HMBC, usando-se também da comparação com os espectros de RMN do material de partida, ou seja a mistura diastereoisomérica **65a-b**, ou ainda mais simplificadamente, com os espectros do composto **65** (um só diastereoisômero). O

rendimento desta reação foi de 15% a partir da mistura diastereoisomérica das tetra-hidroazocinas **65a-b**.

Ao se comparar o espectro de RMN de ^1H obtido para a mistura **103a-b** (Figura 18) com o espectro obtido para o composto **65** (Figura 8, página 25), observa-se principalmente a ausência do sinal referente aos hidrogênios do grupo metoxila em C-6 (δ 3,24 ppm) que foi substituído pelo grupo tiofenolato. Além disso, o multiplete entre δ 7,10-7,34 ppm, referente aos hidrogênios aromáticos, apresenta um valor da integral próximo de 23, confirmando a presença de dois grupos fenila (20 H) dos dois diastereoisômeros. Os outros sinais são muito parecidos nos dois espectros, o que facilitou as demais atribuições.

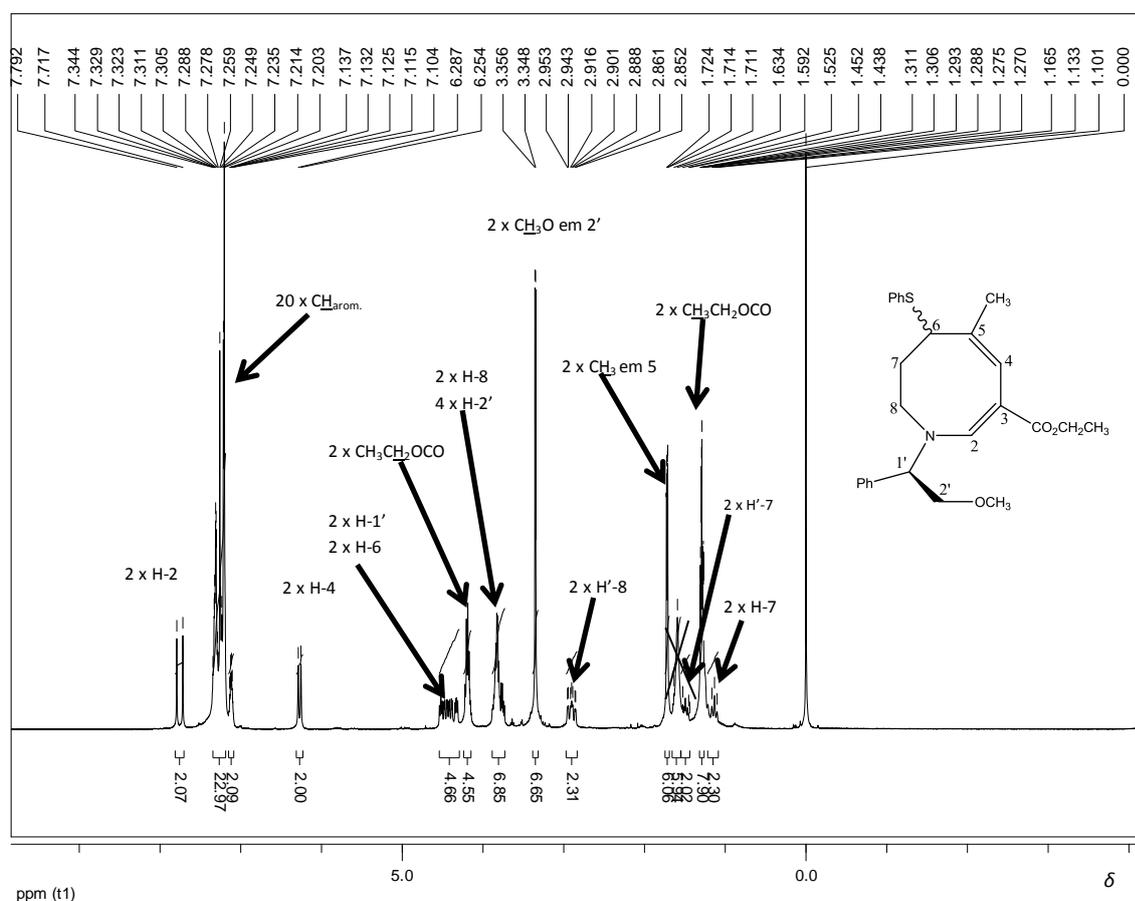


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H da mistura de diastereoisômeros **103a-b** (400 MHz, CDCl_3).

Observando-se o espectro de RMN de ^1H da mistura de **103a-b**, grande parte dos sinais apresentam-se duplicados em proporções similares ou sobrepostos, confirmando a formação dos diastereoisômeros na proporção aproximada de 1:1. Os sinais dos hidrogênios olefínicos H-2 e H-4 aparecem duplicados em δ 7,72 e 7,79 ppm (dois simpletos) e δ 6,25 e 6,29 ppm (dois simpletos), respectivamente. Os dois simpletos superpostos em δ 3,35 e 3,36 ppm foram atribuídos aos hidrogênios do grupo metila em 2'. Em δ 1,288 e 1,293 ppm tem-se dois tripletos ($J = 7,2$ Hz) também superpostos atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo éster em 3. Os

hidrogênios do grupo metila em 5 apresentam-se como dois dupletos ($J = 1,2$ Hz) em δ 1,71 e 1,73 ppm, devido ao acoplamento alílico com H-4 (PAVIA *et al.*, 2010). O multipletto entre δ 2,85-2,95 ppm foi atribuído ao H'-8 dos dois diastereoisômeros.

A Figura 19 (página 35) apresenta a expansão da região do espectro de RMN de ^1H entre δ 3,73-4,54 ppm. O destaque desta expansão é a presença dos dupletos duplos atribuídos aos hidrogênios H-1' e H-6 dos dois diastereoisômeros. Através do mapa de contornos homonuclear COSY (Figura 20, página 35) foi possível definir que os dupletos duplos em δ 4,33 ($J = 5,2$ e $8,0$ Hz) e em δ 4,52 ppm ($J = 6,0$ e $7,6$ Hz) referem-se aos hidrogênios H-1' dos dois diastereoisômeros. Então, os outros dois dupletos duplos, um em δ 4,40 ($J = 4,0$ e $12,8$ Hz) e o outro em δ 4,46 ppm ($J = 4,0$ e $12,8$ Hz), referem-se aos hidrogênios H-6 dos dois diastereoisômeros. Ainda na expansão, tem-se os multipletos entre δ 3,73-3,88 ppm e entre δ 4,16-4,22 ppm que foram atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios H-2' juntamente com o hidrogênio H-8 (6 H, dois diastereoisômeros) e os hidrogênios metilênicos do grupo éster em 3 (4 H, dois diastereoisômeros). Os sinais atribuídos aos hidrogênios H-7 apresentam deslocamentos diferentes para os dois diastereoisômeros sendo um deles um multipletto entre δ 1,10-1,17 ppm e o outro, parcialmente sobreposto aos tripletos referentes aos hidrogênios do grupo éster em 3, um multipletto entre δ 1,21-1,31 ppm. O mesmo ocorreu para os hidrogênios H'-7 (dois multipletos entre δ 1,45-1,54 ppm e δ 1,54-1,64 ppm).

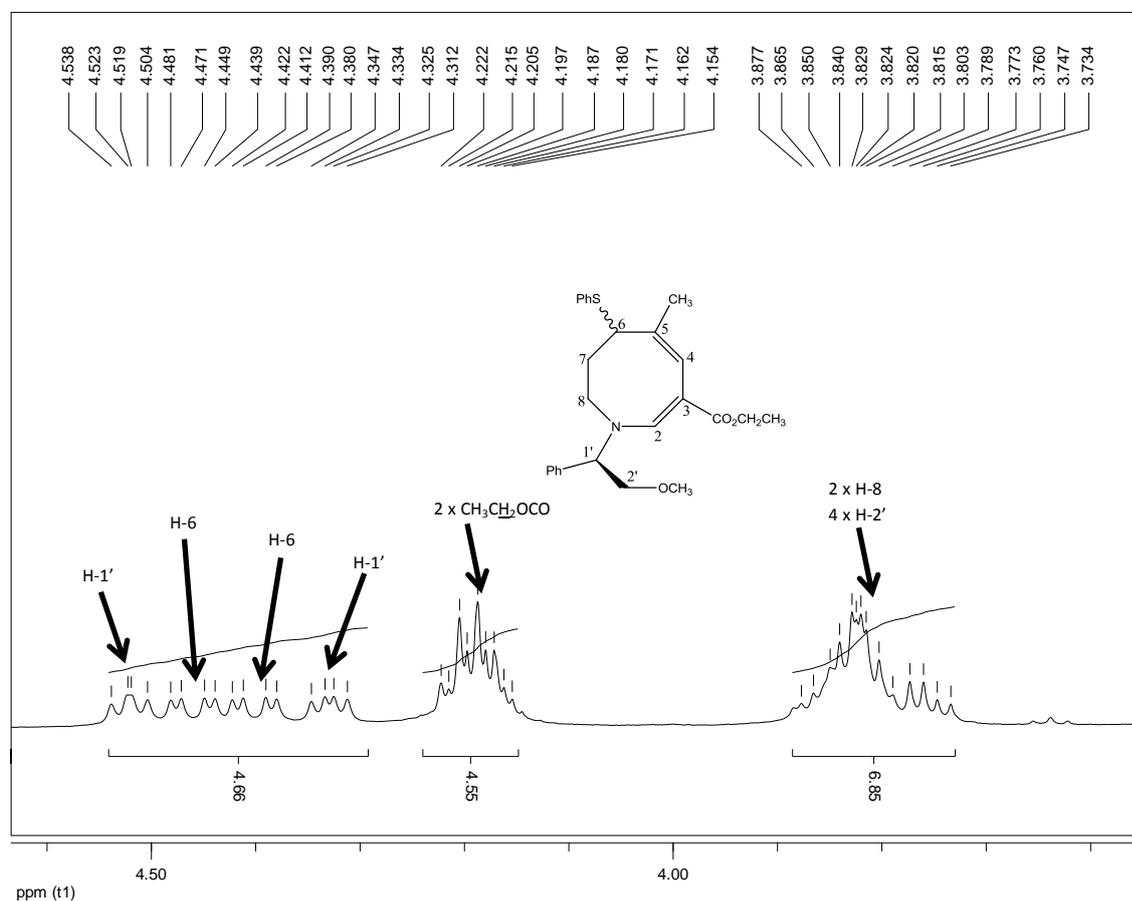


Figura 19: Expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura **103a-b** (400 MHz, CDCl_3).

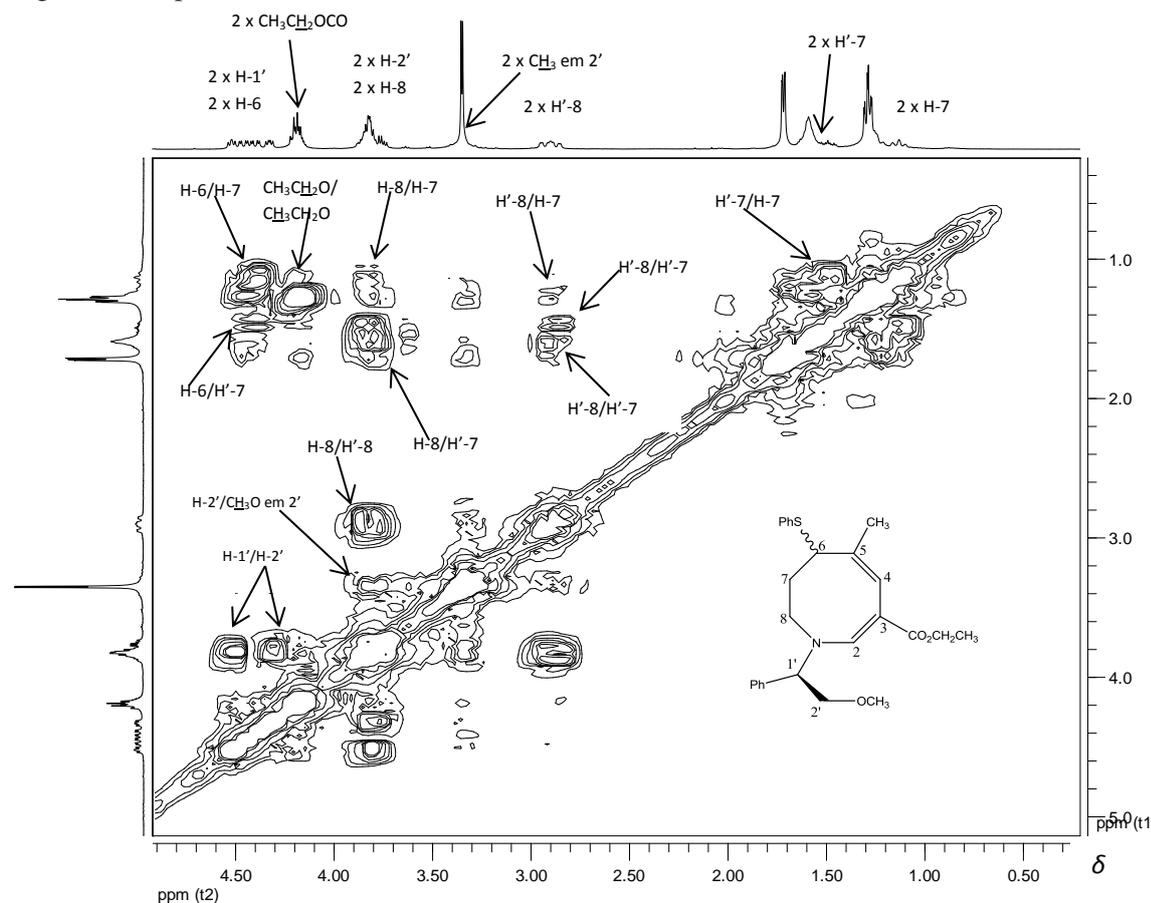


Figura 20: Expansão do mapa de contornos COSY da mistura **103a-b** (400 MHz, CDCl_3).

Assim como no espectro de RMN de ^1H , o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) da mistura de diastereoisômeros **103a-b** apresentou grande parte dos sinais duplicados ou sobrepostos. No entanto, com o auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 23, página 37) e do DEPT 135 (Figura 22, página 37), foi possível a atribuição dos sinais dos carbonos hidrogenados. No espectro de RMN de ^{13}C da mistura de diastereoisômeros **103a-b** foram observados sinais entre δ 125,40 e 129,11 ppm, que foram atribuídos aos 20 carbonos aromáticos hidrogenados dos dois diastereoisômeros. Como esperado, o sinal referente ao C-6 apresentou um menor deslocamento (δ 46,12 e 46,52 ppm, dois diastereoisômeros) pois, neste composto, o carbono está ligado ao enxofre e não ao oxigênio (δ 79,14 ppm) como no material de partida. Além disso, observa-se a ausência do sinal em δ 57,19 ppm referente ao carbono da metoxila em 6, grupo que foi substituído pelo tiofenolato. As demais atribuições encontram-se na Figura 21.

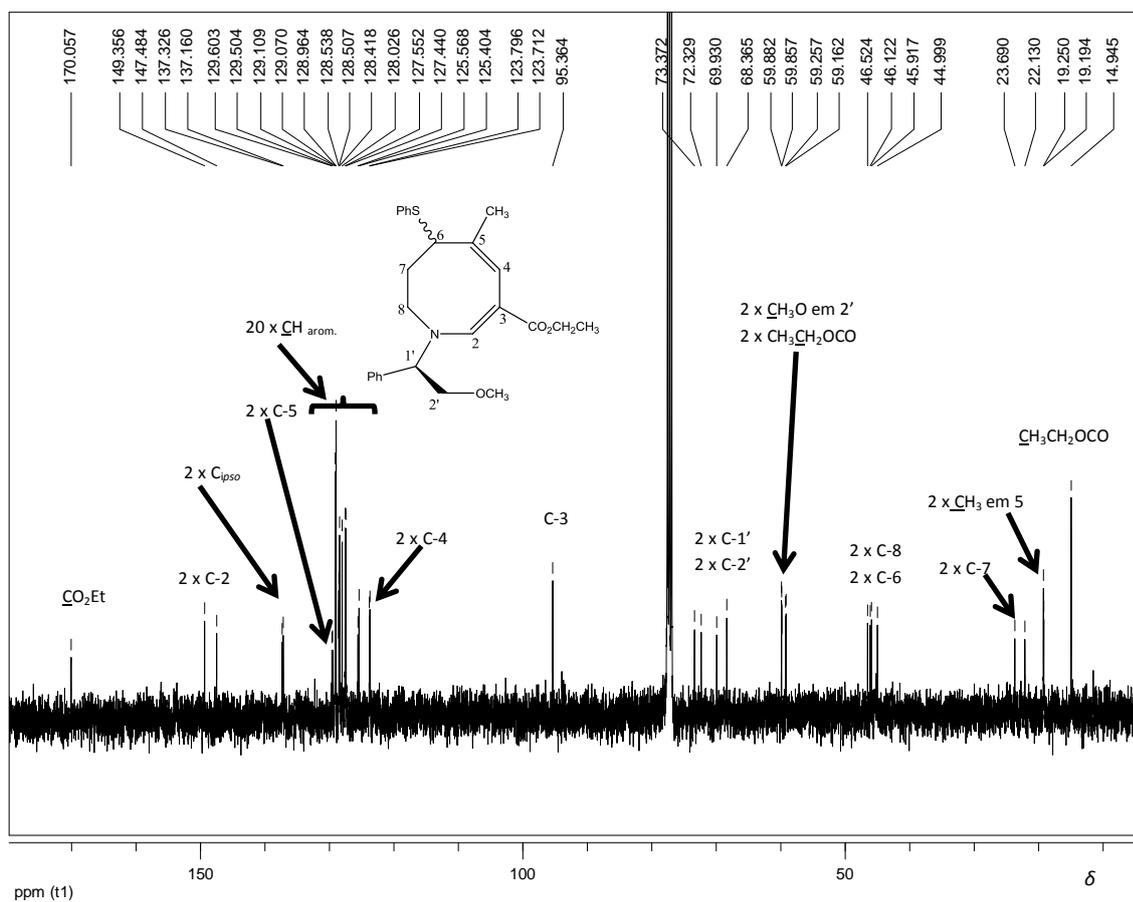


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica **103a-b** (100 MHz, $CDCl_3$).

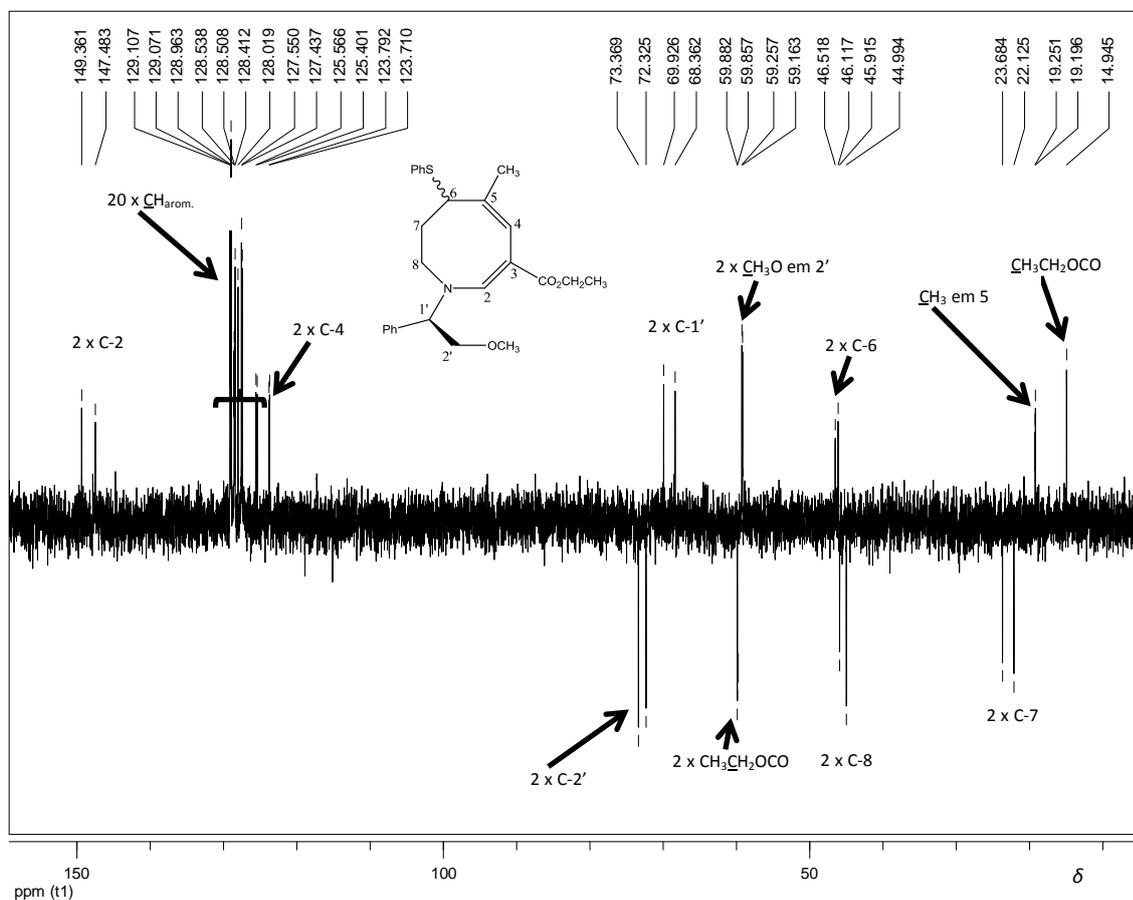


Figura 22: Sub-espectro DEPT 135 da mistura **103a-b**, (100 MHz, $CDCl_3$).

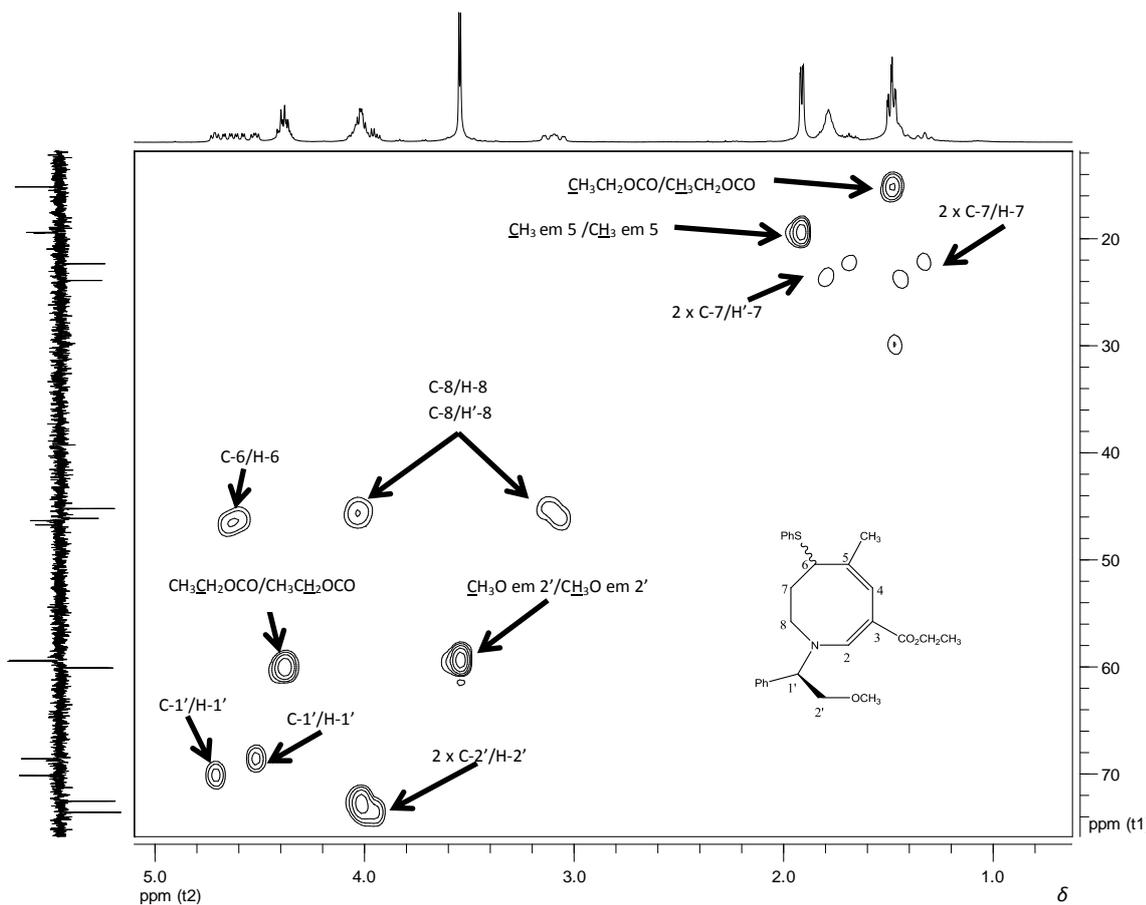


Figura 23: Expansão do mapa de contornos HMBC da mistura **103a-b** (400 MHz, CDCl_3).

Através da análise do mapa de contornos HMBC (Figura 24) foi possível diferenciar os sinais dos carbonos não hidrogenados C-5 e C_{ipso} pelas correlações entre $C_{ipso}/H-1'$ e C-5/ CH_3 em 5, além de confirmar as atribuições realizadas para os carbonos hidrogenados.

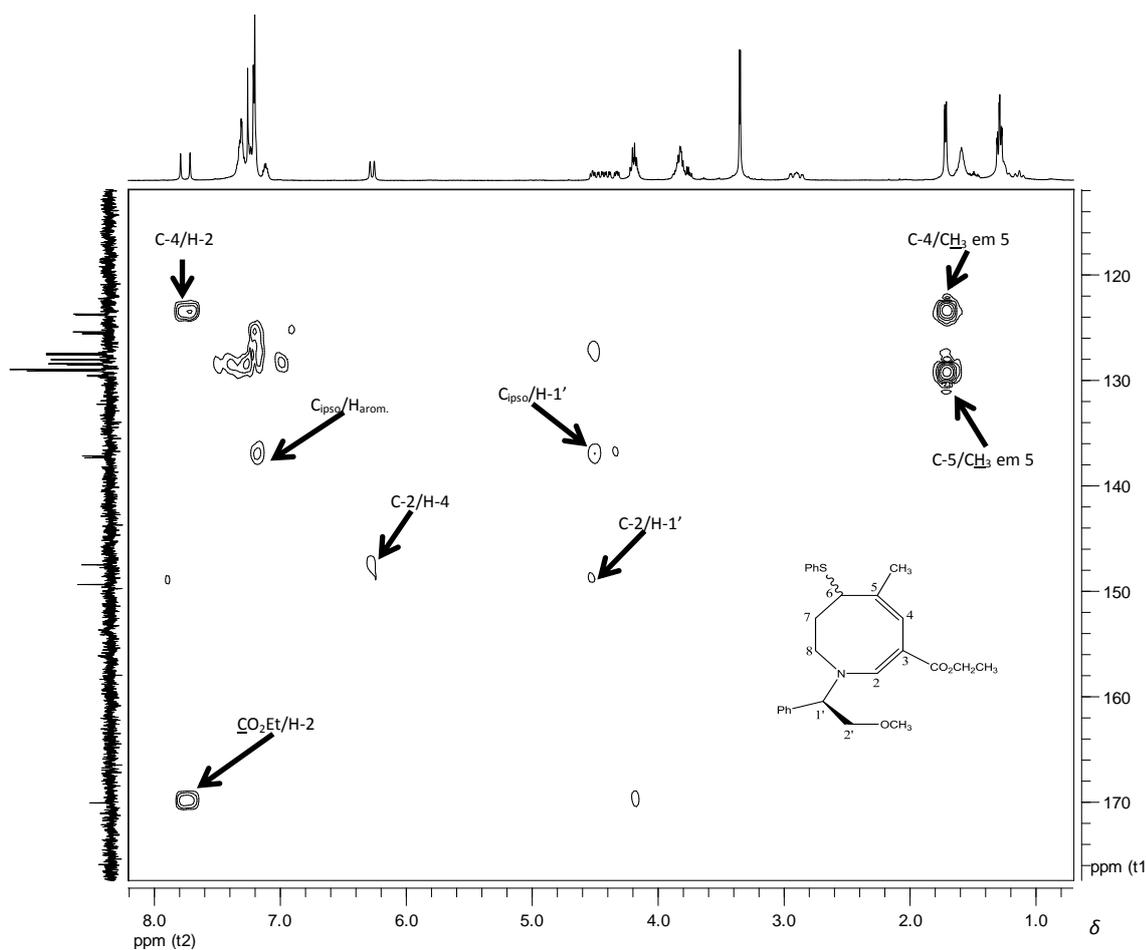


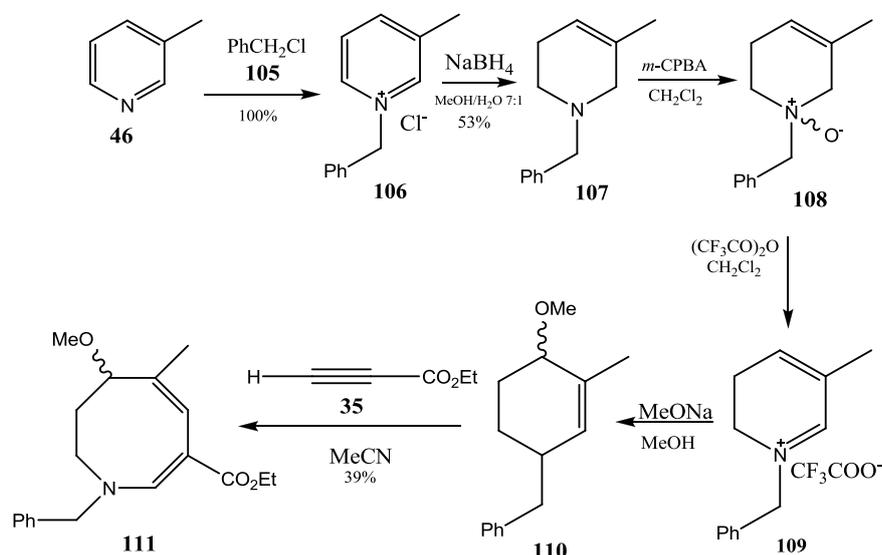
Figura 24: Expansão do mapa de contornos HMBC da mistura **103a-b** (400 MHz, CDCl₃).

As análises dos cromatogramas dos brutos da reação obtidos das adições nucleofílicas de brometo de fenilmagnésio e azida de sódio ao imínio **68** realizadas sugerem que as reações de adição nucleofílica ocorreram. Porém, a purificação da mistura reagente por cromatografia em coluna mostrou-se ineficaz devido à grande quantidade de impurezas e à pequena massa da mistura diastereoisomérica presente. Sendo assim, foi possível a caracterização apenas da mistura diastereoisomérica **103a-b**.

3. 2 – Parte II: Tentativas para a otimização da reação de formação de imínios

No trabalho aqui apresentado muitos problemas foram encontrados tanto para a obtenção dos imínios resultantes das azocinas quirais quanto para a adição de nucleófilos a estes. Observou-se, por exemplo, que normalmente era necessária a adição de mais de um equivalente de ácido metanossulfônico (geralmente 5,0), e que o tempo necessário para a formação do imínio variava muito, chegando a uma hora e trinta minutos em alguns casos. Especulou-se que a não formação imediata do imínio poderia estar associada, por exemplo, à força do ácido utilizado para a protonação do grupo metoxila do carbono 6, ou à condições de equilíbrio que deveriam ser melhor elucidadas.

Como citado anteriormente, a formação do imínio pode ser acompanhada em um experimento simples de RMN de ^1H : faz-se inicialmente o espectro da azocina, em seguida adiciona-se ao tubo ácido metanossulfônico e observa-se o desaparecimento do sinal dos hidrogênios do grupo metoxila na posição 6 (δ 3,24 ppm, simpleto) e o aparecimento de outros dois simpletos (δ 2,96 ppm, referente aos hidrogênios metílicos do ânion metanossulfonato CH_3SO_3^- e outro em δ 3,55 ppm, referente aos hidrogênio metílicos do CH_3OH formado). Alternativamente, a reação pode ser acompanhada por CCD, uma vez que a mancha correspondente ao imínio formado fica na base da placa. Entretanto, quando começou-se a observar que eram necessárias adições de mais do que um equivalente de ácido para se formar o imínio, suspeitou-se que isso pudesse estar diretamente relacionado com o insucesso das adições nucleofílicas. Se um grande excesso de ácido precisava ser adicionado para deslocar o equilíbrio, no final da reação isso seria um problema, pois o excesso de ácido destruiria, por exemplo, grande parte do reagente de Grignard durante a etapa de adição. Como os materiais de partida, as tetra-hidroazocinas quirais **64a-b** e **65a-b**, são obtidos a partir de reagentes caros, decidiu-se utilizar uma tetra-hidroazocina aquiral, que pode ser obtida a partir de reagentes de menor custo e mais facilmente disponíveis no laboratório, para então realizar um estudo modelo para otimização desta etapa. Assim, seguindo-se a mesma sequência para a obtenção das azocinas quirais, realizou-se a síntese da azocina aquiral **111** (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese da tetra-hidroazocina aquiral **111**.

O sal de piridínio aquiral **106** foi preparado por tratamento da 3-metilpiridina **46** com cloreto de benzila **105** sob aquecimento (90°C), com rendimento quantitativo. Posterior redução do sal de piridínio **106** com borohidreto de sódio levou à obtenção da respectiva tetra-hidropiridina **107** com rendimento de 53%. A conversão da 1,2,5,6-tetra-hidropiridina **107** na 1,4,5,6-tetra-hidropiridina **110** foi então realizada em três etapas que já foram discutidas na

apresentação do método sintético das 1,4,5,6-tetra-hidropiridinas **60a-b** e **61a-b** (Esquema 11, página 10). As etapas envolvem conversão ao respectivo derivado *N*-óxido **108** por tratamento com ácido *m*-cloroperbenzóico, tratamento do mesmo com anidrido trifluoroacético (reação de Polonovski-Potier) para a obtenção do sal 5,6-di-hidropiridínico **109** e, por fim, adição conjugada de metóxido de sódio a este, com formação da 1,4,5,6-tetra-hidropiridina **110**. Após aquecimento da 1,4,5,6-tetra-hidropiridina **110** (refluxo de acetonitrila), em presença de propiolato de etila **35**, ocorreu a reação de cicloadição [2+2] com expansão do anel, para formar a tetra-hidroazocina aquiral **111** com 39% de rendimento a partir de **107**.

A caracterização do composto **111** foi feita por comparação direta dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos neste trabalho com os resultados obtidos anteriormente por Gil (GIL, 1995) para o mesmo composto. O detalhamento da análise do espectro será apresentado aqui, pois serviu como base para a interpretação dos espectros obtidos para as substâncias inéditas produzidas neste trabalho e que serão posteriormente descritas.

O espectro de RMN de ^1H da substância **111** obtida é mostrado na Figura 25 (página 41). Nele, alguns sinais são facilmente atribuídos, seja pelo valor do deslocamento químico, seja pela multiplicidade característica e/ou pelos valores das integrais obtidos. Assim, foi possível atribuir facilmente os sinais referentes aos hidrogênios metílicos do grupo éster em δ 1,29 ppm (triplete, 3H), ao grupo metila em C-5 em δ 1,64 ppm (simpleto, 3H) e ao grupo metoxila em δ 3,24 ppm (simpleto, 3H). O sinal relativo aos hidrogênios aromáticos também é característico e aparece como um multiplete integrando para cinco hidrogênios entre δ 7,23-7,37 ppm. Os sinais dos hidrogênios olefínicos aparecem em região característica sendo o H-2 mais desblindado (δ 7,61 ppm, simpleto, 1H) que H-4 (δ 6,28 ppm, simpleto, 1H) devido à proximidade do primeiro ao átomo de nitrogênio eletronegativo.

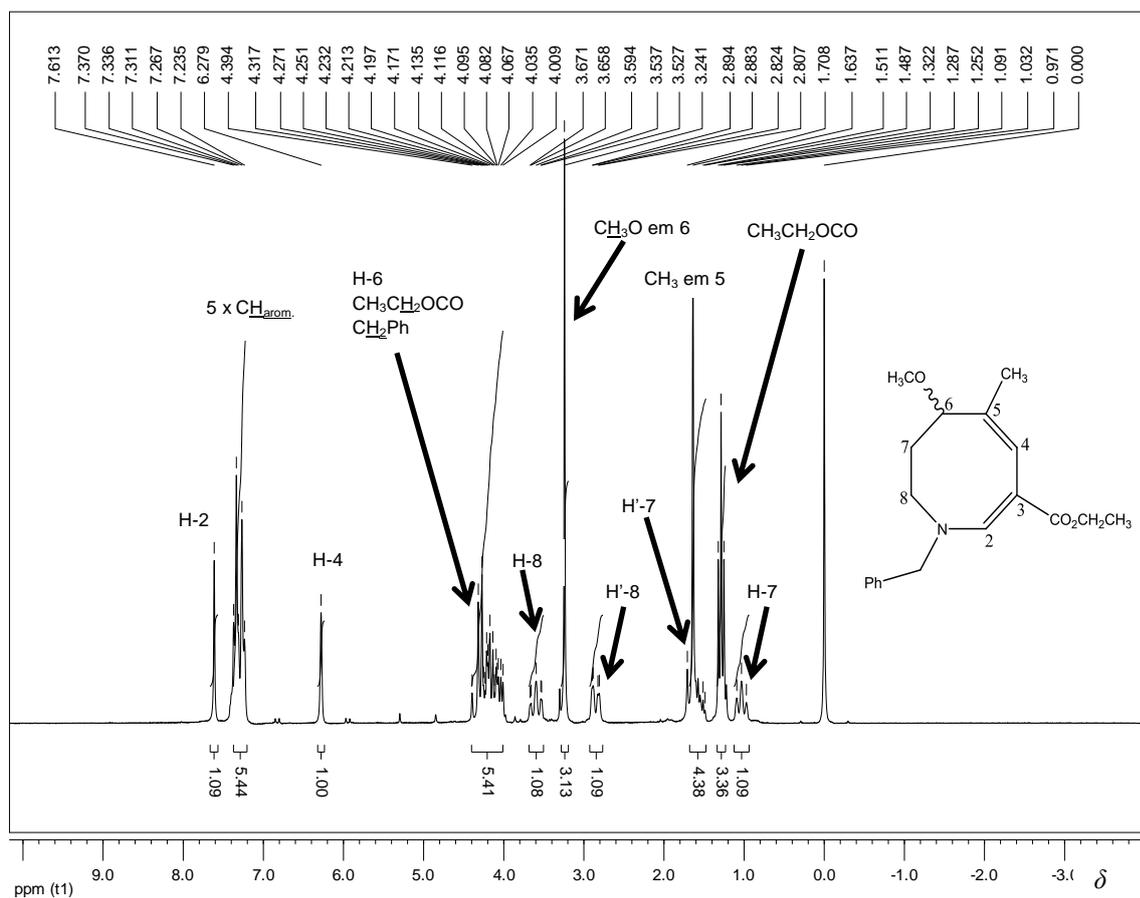


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H da azocina aquiral **111** (200 MHz, CDCl_3).

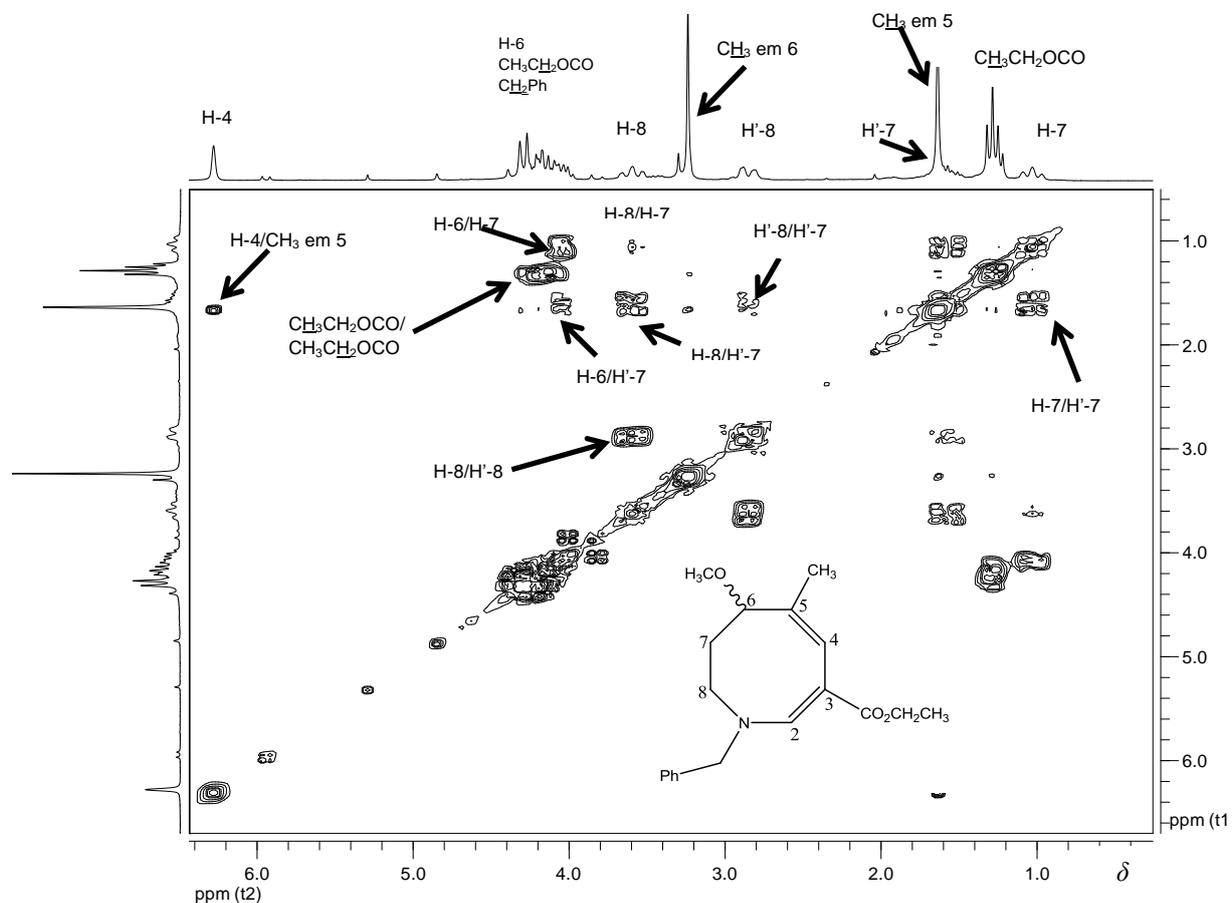


Figura 26: Mapa de contornos COSY da azocina aquiral **111** (200 MHz, CDCl_3).

No mapa de contornos COSY (Figura 26, Página 41) da substância **111**, observa-se que os sinais referentes aos dois hidrogênios H-8 aparecem com deslocamentos químicos diferentes (são hidrogênios diastereotópicos) e estão mais afastados do TMS que os sinais relativos aos hidrogênios H-7. Todos esses sinais estão indicados na Figura 25 (página 41). Finalmente, o multipletto na região de δ 4,01-4,39 ppm integra para cinco hidrogênios e deve, portanto, corresponder aos sinais dos hidrogênios metilênicos do grupo éster em C-3 (comprovado pelo mapa de contornos COSY), aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila e ao hidrogênio em C-6.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C , juntamente com o sub-espectro DEPT 135 e a comparação com as atribuições realizadas para este composto por Gil (GIL, 1995), permitiu determinar todos os sinais de carbono conforme mostrado nas Figuras 27 e 28 (página 43). Ao se comparar o sub-espectro DEPT 135 com o espectro de RMN de ^{13}C , observa-se a ausência dos carbonos não hidrogenados, num total de quatro carbonos. O sinal em δ 169,98 ppm corresponde ao carbono carbonílico do grupo éster em C-3. Em δ 136,69 ppm, têm-se o C_{ipso} do grupo fenila. Em δ 131,41 ppm, está o sinal referente a C-5. O sinal atribuído a C-3 aparece em δ 95,28 ppm. Observa-se pelo sub-espectro DEPT 135, a presença de quatro sinais referentes a carbonos metilênicos. O sinal referente ao C-7 aparece em δ 21,17 ppm, mais próximo do TMS que C-8, cujo sinal aparece em δ 45,04 ppm pois, neste caso, C-8 está diretamente ligado ao nitrogênio do anel azocínico. O carbono metilênico do grupo éster, aparece em δ 61,58 ppm, próximo ao carbono benzílico, em δ 59,91 ppm. Ainda, se observando o sub-espectro DEPT 135, têm-se seis sinais referentes a carbonos metílicos e/ou metilenos além dos cinco carbonos do grupo fenila em δ 127,85 (2 carbonos), 128,27 e 129,01 ppm (2 carbonos). Destes, três sinais são referentes a carbonos metílicos e os outros três referem-se aos metilenos. Os sinais mais afastados do TMS, referem-se aos carbonos olefínicos C-2 (δ 149,10 ppm) e C-4 (δ 122,47 ppm). O carbono metílico do grupo éster em 3 aparece em δ 14,83 ppm. Já o carbono do grupo metila em 5, aparece em δ 16,92 ppm. Os demais sinais, um em δ 57,17 ppm e outro em δ 79,28 ppm, devem corresponder, respectivamente, ao carbono da metoxila em 6 e ao C-6.

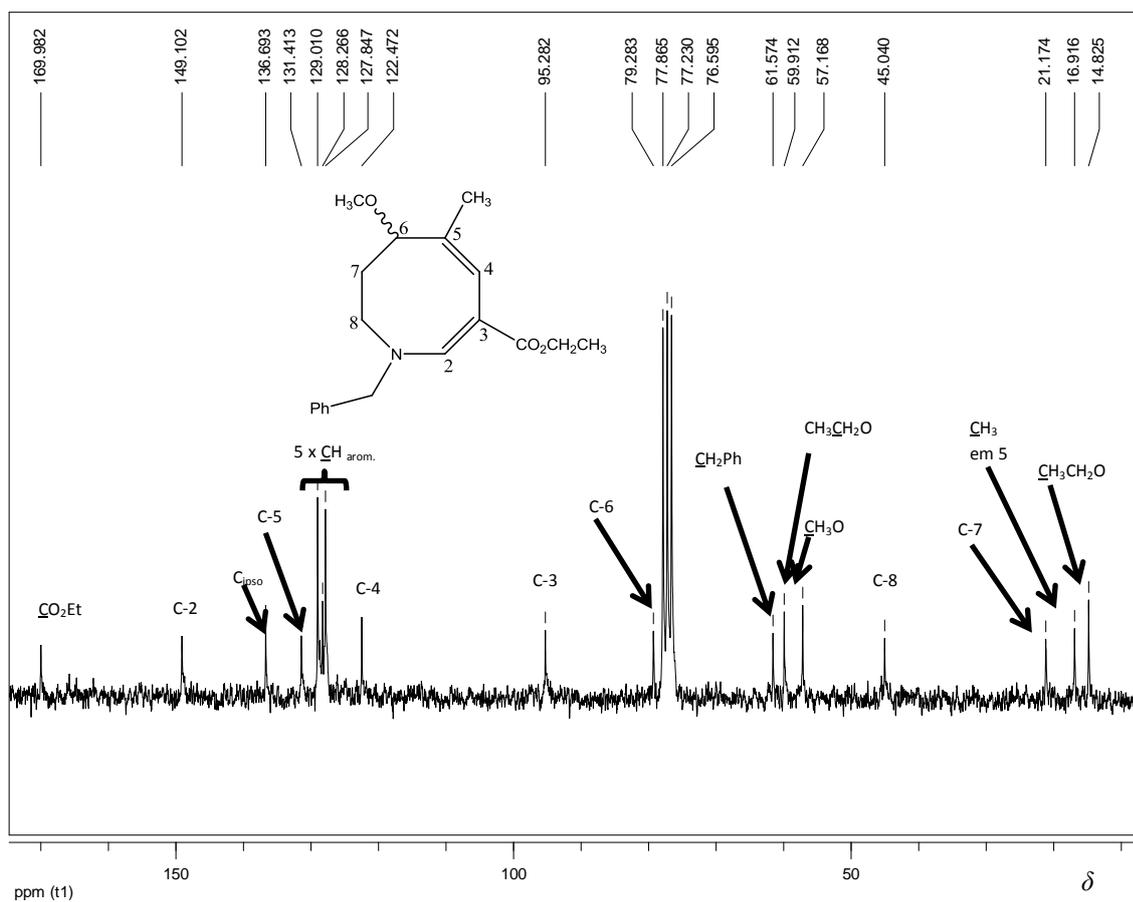


Figura 27: Espectro de RMN de ¹³C da azocina aquiral **111** (50 MHz, CDCl₃).

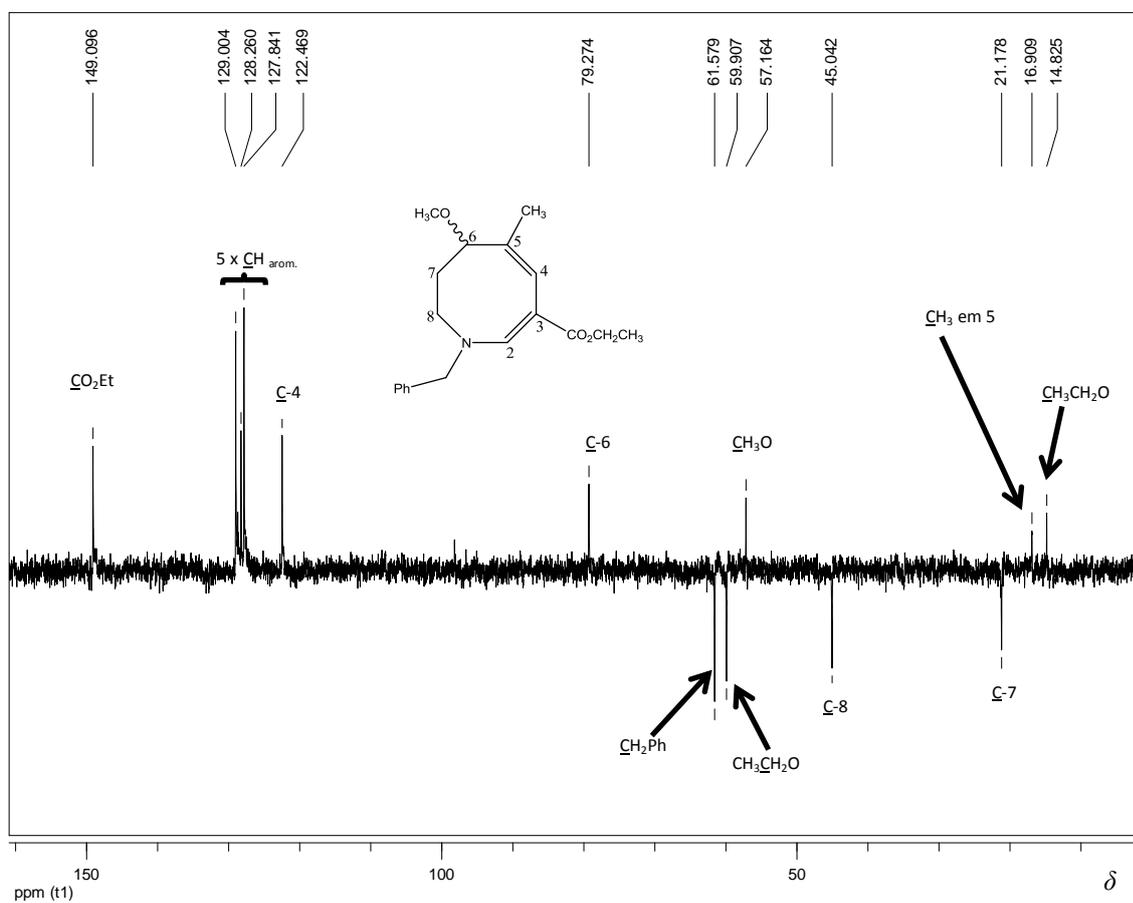
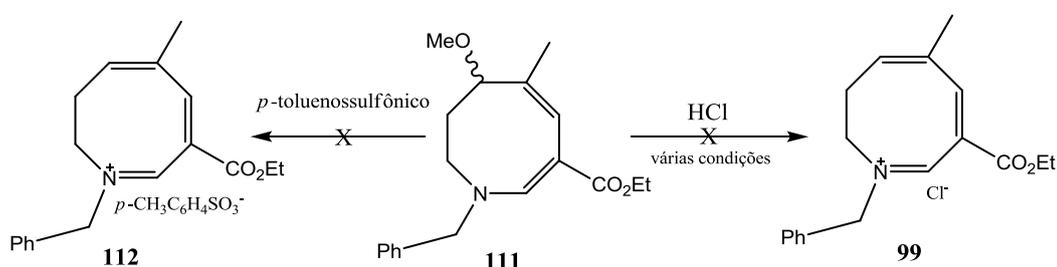


Figura 28: Sub-espectro DEPT 135 da azocina aquiral **111** (50 MHz, CDCl₃).

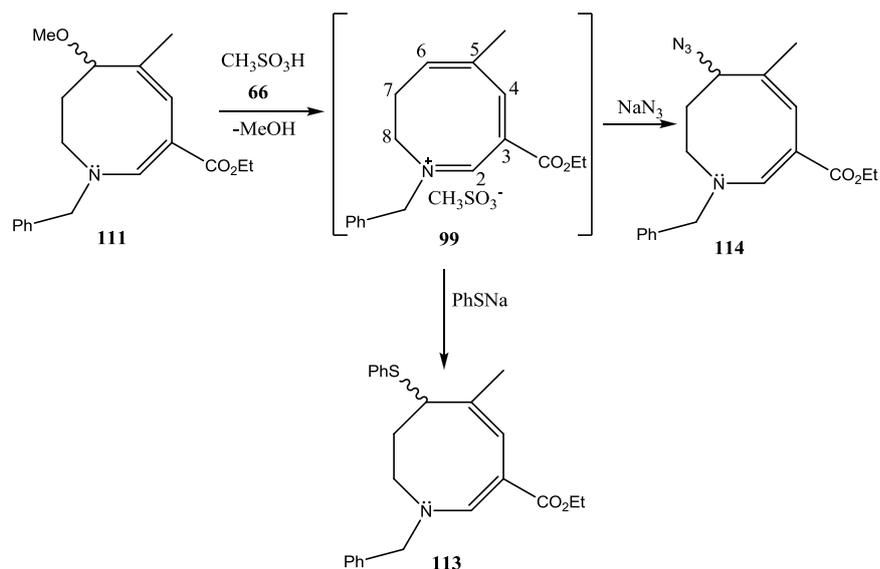
A partir do composto **111**, várias tentativas foram feitas para tentar otimizar a etapa de formação do imínio **99** (Esquema 30): a) adição de solução etérea 0,64 mol/L de ácido clorídrico recém preparada pelo borbulhamento de cloreto de hidrogênio (produzido por reação entre ácido clorídrico concentrado e cloreto de cálcio); b) borbulhamento direto de cloreto de hidrogênio gasoso na solução contendo a azocina; c) uso de ácido *p*-toluenossulfônico, mais forte que o metanossulfônico, em vários solventes em que o mesmo foi solúvel. Entretanto, nenhuma dessas tentativas resultou na conversão total da azocina em imínio. No caso do ácido *p*-toluenossulfônico foram necessários 12, 5 equivalentes de ácido para o término da reação. Optou-se assim, depois destes estudos, retornar ao uso do ácido metanossulfônico destilado (5,0 eq) para a etapa de formação do imínio e uso de excesso de nucleófilos na etapa de adição. Dessa maneira, reagiu-se a azocina aquiral **111** com ácido metanossulfônico **66**, ocorrendo formação do imínio **99** (Esquema 31, página 45).



Esquema 30: Tentativas de formação de imínios aquirais a partir da sua reação com alguns ácidos.

3. 3 – Parte III: Síntese de azocinas triazólicas a partir dos imínios aquirais

Para utilizar os imínios formados nestes estudos de otimização, reações de adição destes com variados nucleófilos foram realizadas. Nestas reações (Esquema 31, página 45) foram obtidos os compostos **113** e **114**, quando se utilizaram tiofenolato de sódio e azida de sódio como nucleófilos, respectivamente. Os produtos inéditos **113** e **114** são análogos àqueles obtidos por Trindade (TRINDADE, 2005), porém com um grupo metila em C-5 ao invés de um grupo etila e foram obtidos com rendimentos de 45 e 49%, respectivamente, a partir da azocina aquiral **111**.



Esquema 31: Obtenção das tetra-hidroazocinas **113** e **114**.

A obtenção do derivado sulfurado **113** foi confirmada pela análise de seus espectros na região do IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C , além do sub-espectro DEPT 135 e pela comparação com resultados obtidos por Trindade (TRINDADE, 2005).

No espectro no infravermelho do composto **113** (Figura 29), observam-se, além de outras bandas de absorção, aquelas referentes ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ do éster conjugada à ligação $\text{C}=\text{C}$ presente no anel azocínico. Como consequência, tem-se duas bandas de absorção: uma em 1678 cm^{-1} e outra em 1578 cm^{-1} . Além dessas bandas, tem-se: estiramento da ligação $\text{C}-\text{H}$ alifático em 3363 cm^{-1} e em 2935 cm^{-1} ; dobramento do grupo CH_2 em 1439 cm^{-1} e do grupo CH_3 em 1361 cm^{-1} ; estiramento da ligação $\text{C}-\text{O}$ do éster 1210 cm^{-1} e 1125 cm^{-1} ; estiramento da ligação $\text{C}-\text{N}$ em 1041 cm^{-1} . As bandas de absorção em 732 cm^{-1} e 689 cm^{-1} sugerem a presença de anel aromático monossustituído.

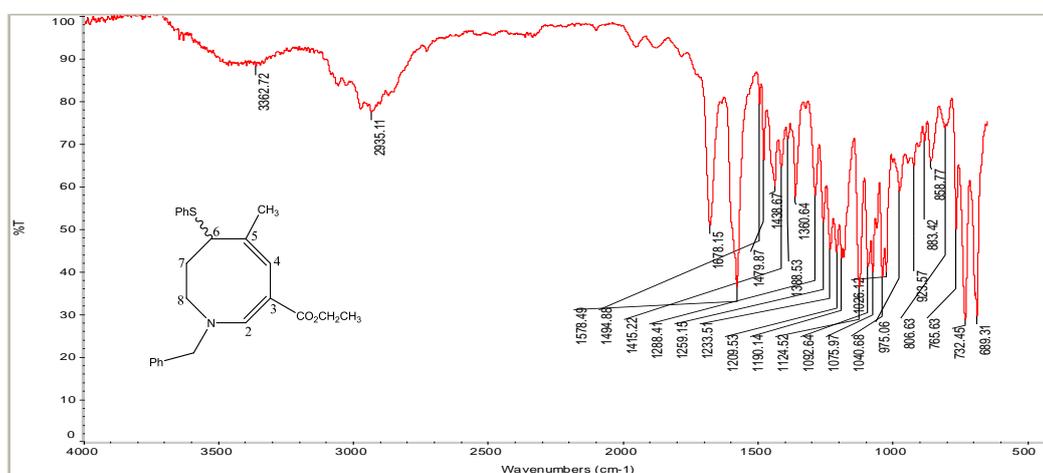


Figura 29: Espectro de absorção na região no IV do derivado sulfurado **113** (ATR).

Ao se comparar o espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **113** (Figura 30) com o espectro obtido para o composto **111** (Figura 25, página 41), que é o material de partida para a formação de **113**, observa-se principalmente a ausência do sinal referente aos hidrogênios do grupo metoxila em C-6 (δ 3,24 ppm). Além disso, o multipeto entre δ 7,15-7,33 ppm, referente aos hidrogênios aromáticos, apresenta um valor da integral correspondente a 10 hidrogênios, confirmando a presença de dois grupos fenila. Ademais, os perfis dos dois espectros são muito parecidos, o que permitiu as demais atribuições de sinais.

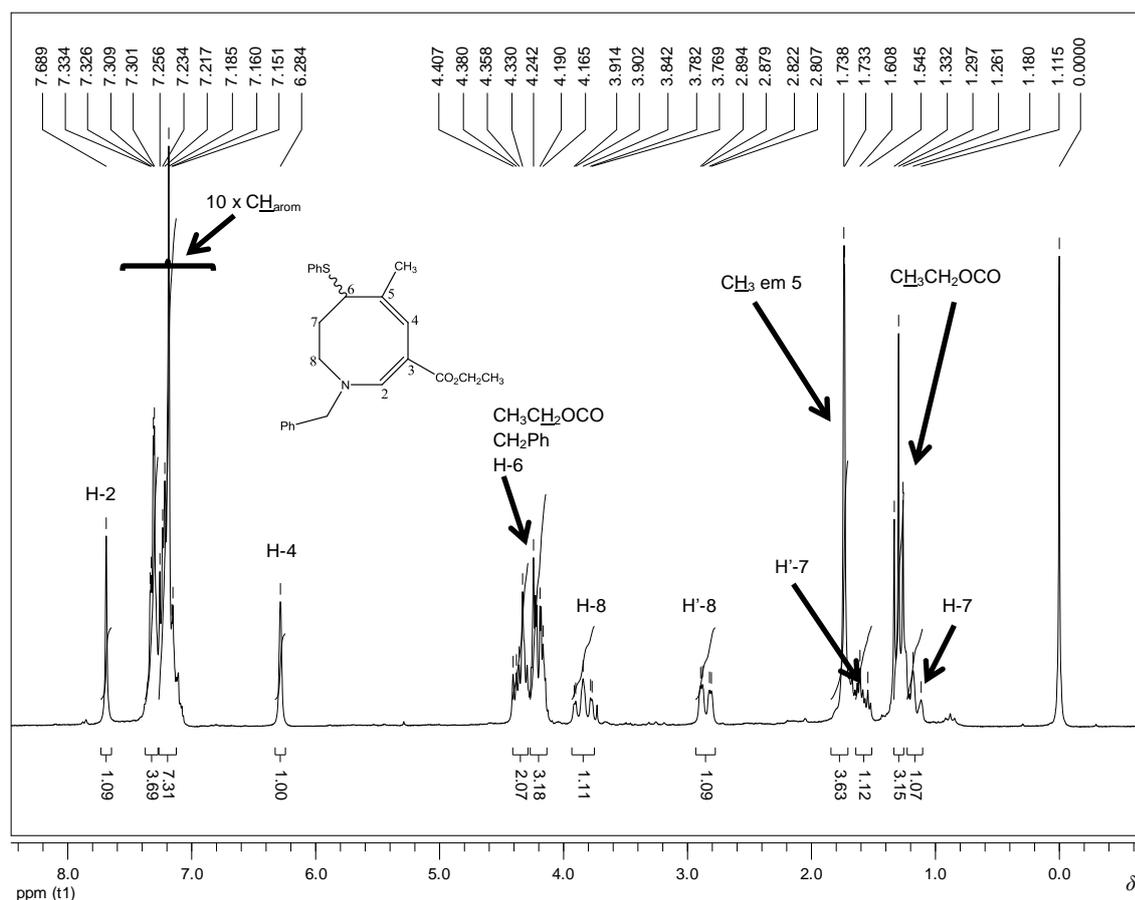


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do derivado sulfurado **113** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C de **113** (Figura 31, página 47) foram observados sinais entre δ 125,48 e 129,06 ppm, que foram atribuídos aos 10 carbonos aromáticos hidrogenados. Os sinais em δ 136,51 e 137,16 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos não hidrogenados dos dois grupos fenila. Como esperado, o sinal referente ao carbono 6 apresentou um menor deslocamento (δ 46,24 ppm) pois, neste composto, o carbono está ligado ao enxofre e não ao oxigênio (δ 79,28 ppm) como no material de partida. Além disso, observa-se a ausência do sinal em δ 57,17 ppm referente ao carbono da metoxila. As demais atribuições foram realizadas por comparação com os espectros do composto **111** (Figura 27, página 43) e o análogo obtido por Trindade (TRINDADE, 2005).

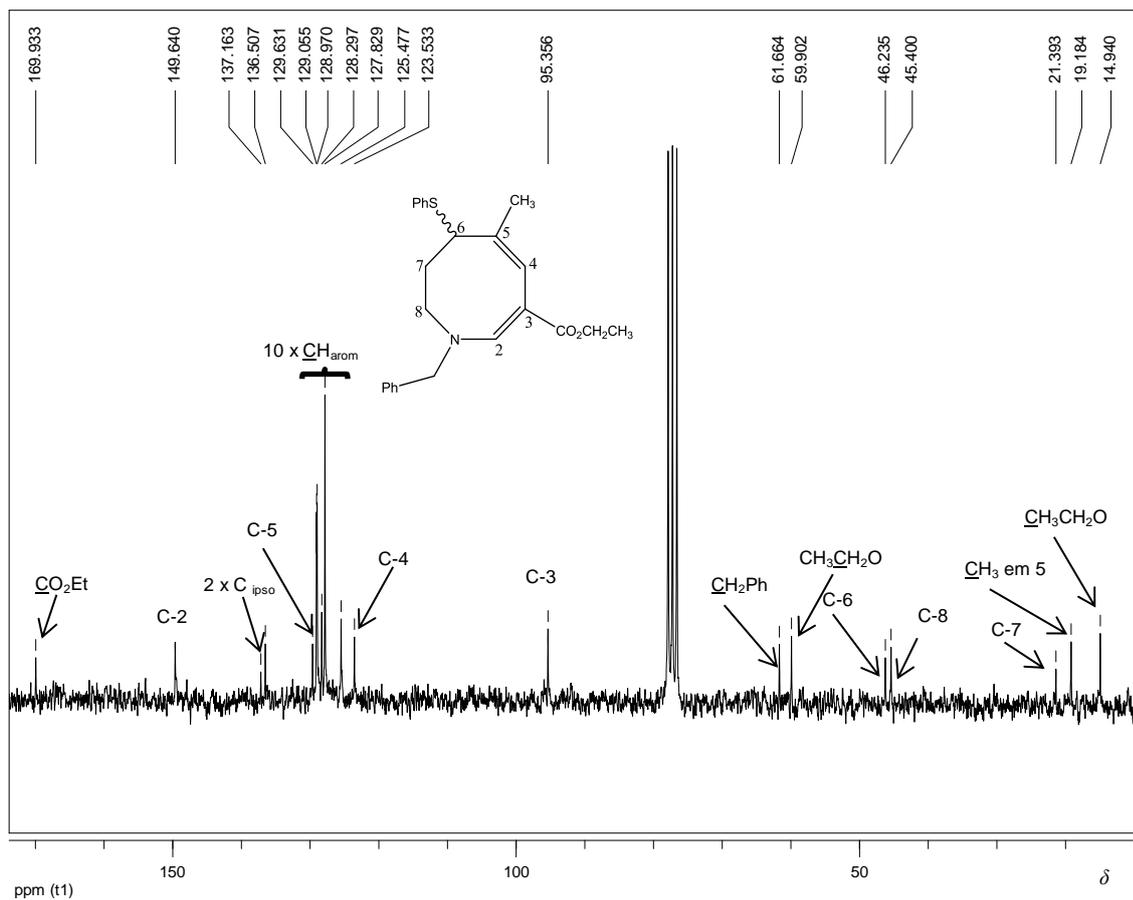


Figura 31: Espectro de RMN de ¹³C do derivado sulfurado **113** (50 MHz, CDCl₃).

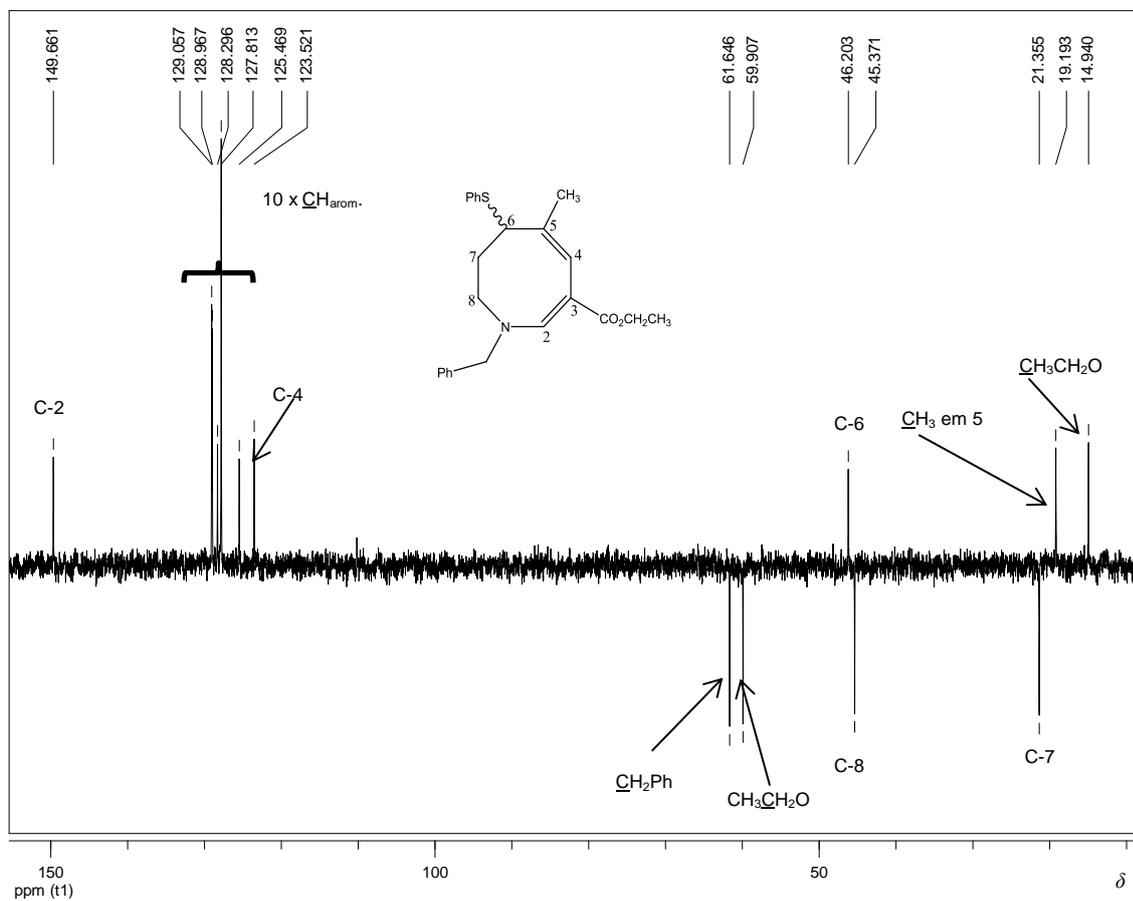


Figura 32: Sub-espectro DEPT 135 do derivado sulfurado **113** (50 MHz, CDCl₃).

A formação do derivado 6-azido **114** foi confirmada pela análise de seus espectros na região no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C , através do sub-espectro DEPT 135 e pela comparação com resultados obtidos por Trindade (TRINDADE, 2005).

No espectro no infravermelho do composto **114** observam-se, além das bandas anteriormente relatadas para o composto **113**, uma banda de absorção (forte) em 2094 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ (grupo azido), sugerindo a obtenção do composto.

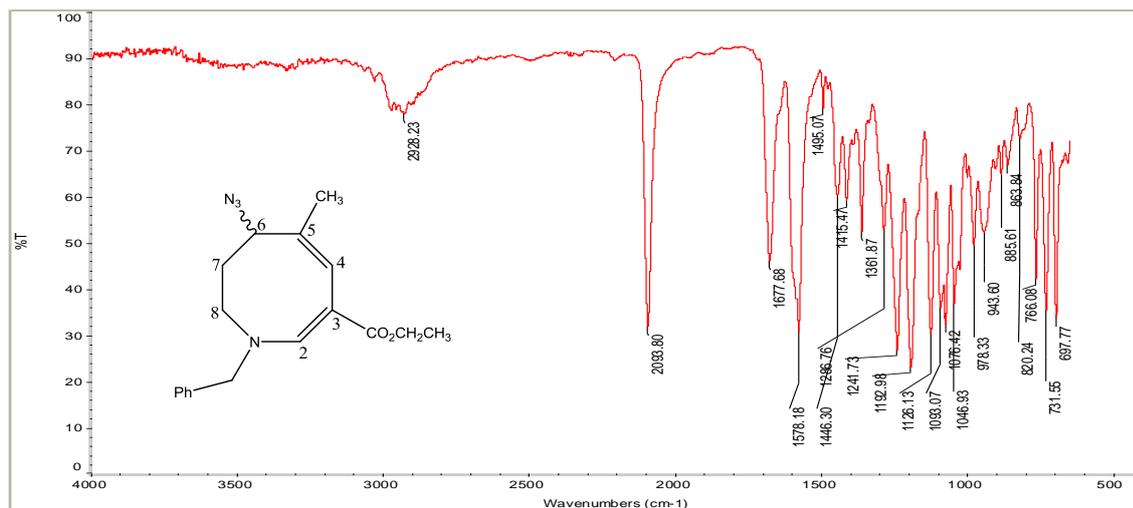


Figura 33: Espectro de absorção na região no IV do derivado 6-azido **114** (ATR).

Observa-se a semelhança entre os espectros de RMN de ^1H dos compostos **114** (Figura 34, página 49) e **111** (Figura 25, página 41). Nota-se no espectro do primeiro a ausência do sinal referente aos hidrogênios da metoxila em C-6 (δ 3,24 ppm) que foi substituído pelo grupo azido. O multipeto entre δ 4,14-4,47 ppm (referente aos sinais dos hidrogênios metilênicos do grupo éster em C-3, aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila e ao hidrogênio em C-6) tem um aspecto diferente daquele do espectro do composto **111**, com destaque para o duplete duplo em δ 4,43 ppm ($^3J = 4,9\text{ Hz}$ e $12,1\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio em C-6. As demais atribuições foram realizadas por comparação entre os espectros dos compostos **114** e **111**.

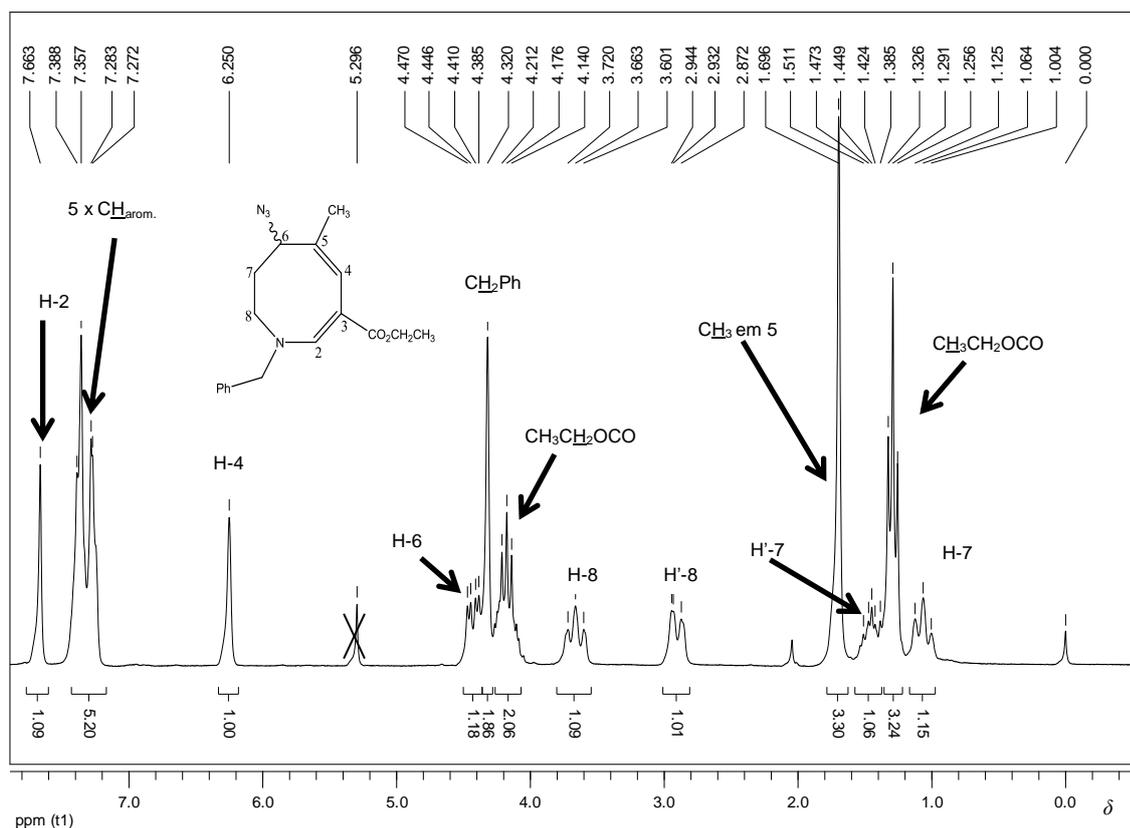


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H do derivado 6-azido **114** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (Figura 35, página 50) não se observa a presença do sinal do carbono do grupo metoxila, em δ 57,17 ppm, presente no espectro do material de partida **111** (Figura 27, página 43). É possível notar um menor valor do deslocamento químico (δ = 61,60 ppm) do sinal referente ao carbono 6 em relação ao material de partida (δ = 79,28 ppm), pois no composto **114** esse carbono está ligado a um átomo de nitrogênio e não a um átomo de oxigênio. Com o auxílio do sub-espectro DEPT 135 (Figura 36, página 50) foi possível confirmar a formação do composto **114**, já que todas as atribuições puderam ser comparadas com aquela realizada para o análogo obtido por Trindade (TRINDADE, 2005).

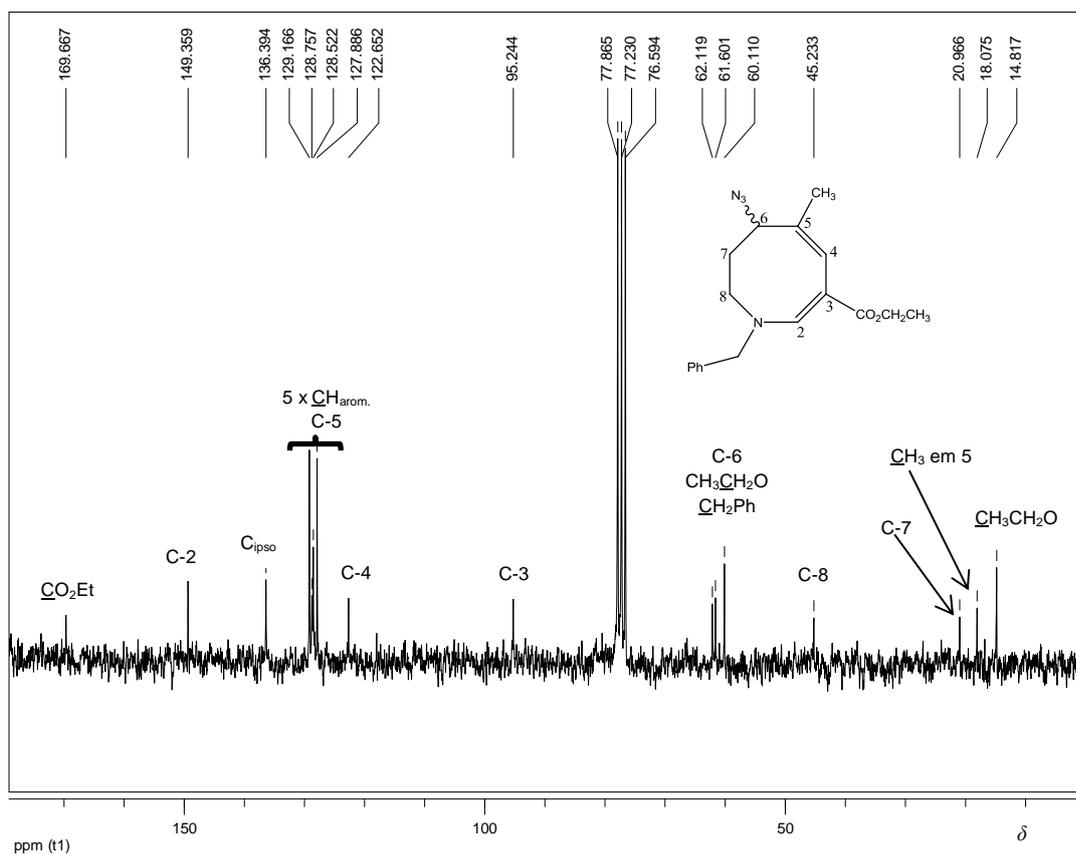


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 6-azido **114** (50 MHz, CDCl_3).

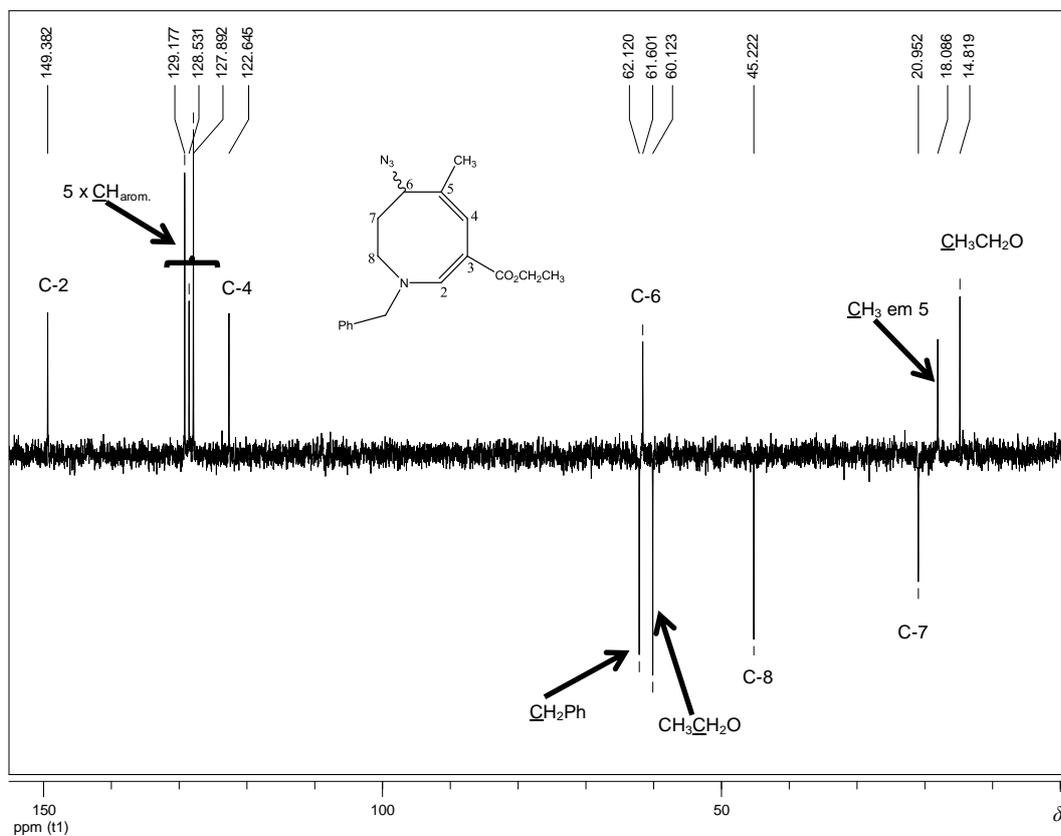
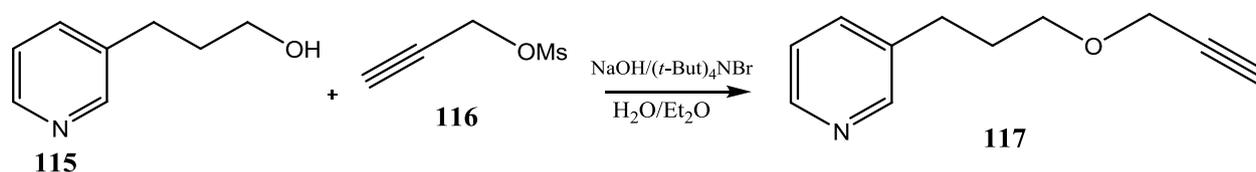


Figura 36: Sub-espectro DEPT 135 do derivado 6-azido **114** (50 MHz, CDCl_3).

Nesta etapa do trabalho e considerando as dificuldades encontradas na síntese das azocinas quirais, decidiu-se explorar o potencial químico do derivado 6-azido **114** da azocina aquiral, o qual poderia ser um material de partida interessante para a reação “click”. Como citado na introdução deste trabalho (Esquema 9, página 8), esta reação, muito utilizada por químicos contemporâneos, é uma cicloadição entre um alcino e uma azida catalisada por cobre (I) que leva à formação de derivados triazólicos estáveis. Para testar a aplicabilidade do derivado 6-azido **114** na reação “click”, decidiu-se fazer a reação entre o mesmo e o alcino **117**, derivado da 3-piridinapropanol comercial (Esquema 32). O alcino **117** foi obtido a partir da eterificação da 3-piridinapropanol comercial **115** com o álcool propargílico mesilado **116** através da catálise *via* transferência de fase. Após purificação em cromatografia em coluna de sílica, o alcino **117** foi obtido com um rendimento de 43% (Esquema 32).



Esquema 32: Obtenção do alcino **117**.

A formação do alcino **117** foi confirmada pela análise de seus espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e pelo sub-espectro DEPT 135. A análise do espectro de RMN de ¹H do composto **117** (Figura 37, página 52) mostra a presença de sinais de ressonância na região dos hidrogênios aromáticos que foram atribuídos aos hidrogênios do núcleo piridínico por comparação direta com os deslocamentos químicos esperados para a piridina (SILVERSTEIN *et al.*, 2007). Assim, o multipletto entre δ 7,17-7,24 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-9'. O dupletto em δ 7,52 ppm (³*J*_{orto} = 7,6 Hz) corresponde a H-11'. Os hidrogênios H-8' e H-10', mais desblindados devido à proximidade ao átomo de nitrogênio do núcleo piridínico, foram atribuídos ao multipletto entre δ 8,43-8,46 ppm.

Entre os hidrogênios da cadeia lateral, aqueles referentes à H-3' e H-4' devem ser os mais desblindados, visto que estão ligados a um átomo eletronegativo. Assim, o dupletto em δ 4,15 ppm (2H, ⁴*J* = 2,4 Hz) foi atribuído aos hidrogênios H-3' por estarem acoplados ao sinal de H-1' (um triplete) (PAVIA *et al.*, 2010). O triplete em δ 2,45 ppm (1H, ⁴*J* = 2,4 Hz) corresponde ao hidrogênio acetilênico H-1'. O triplete em δ 3,53 ppm (2H, ³*J* = 6,2 Hz) corresponde aos hidrogênios H-4', mais desprotegidos que os hidrogênios H-6' (o efeito de desblindagem do anel aromático é menor do que o de um oxigênio) cujo sinal aparece sob a forma de um triplete em δ

2,72 ppm (2H, $^3J = 7,7$ Hz). O multipeto entre δ 1,85-1,99 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-5' (2H) pela multiplicidade apresentada.

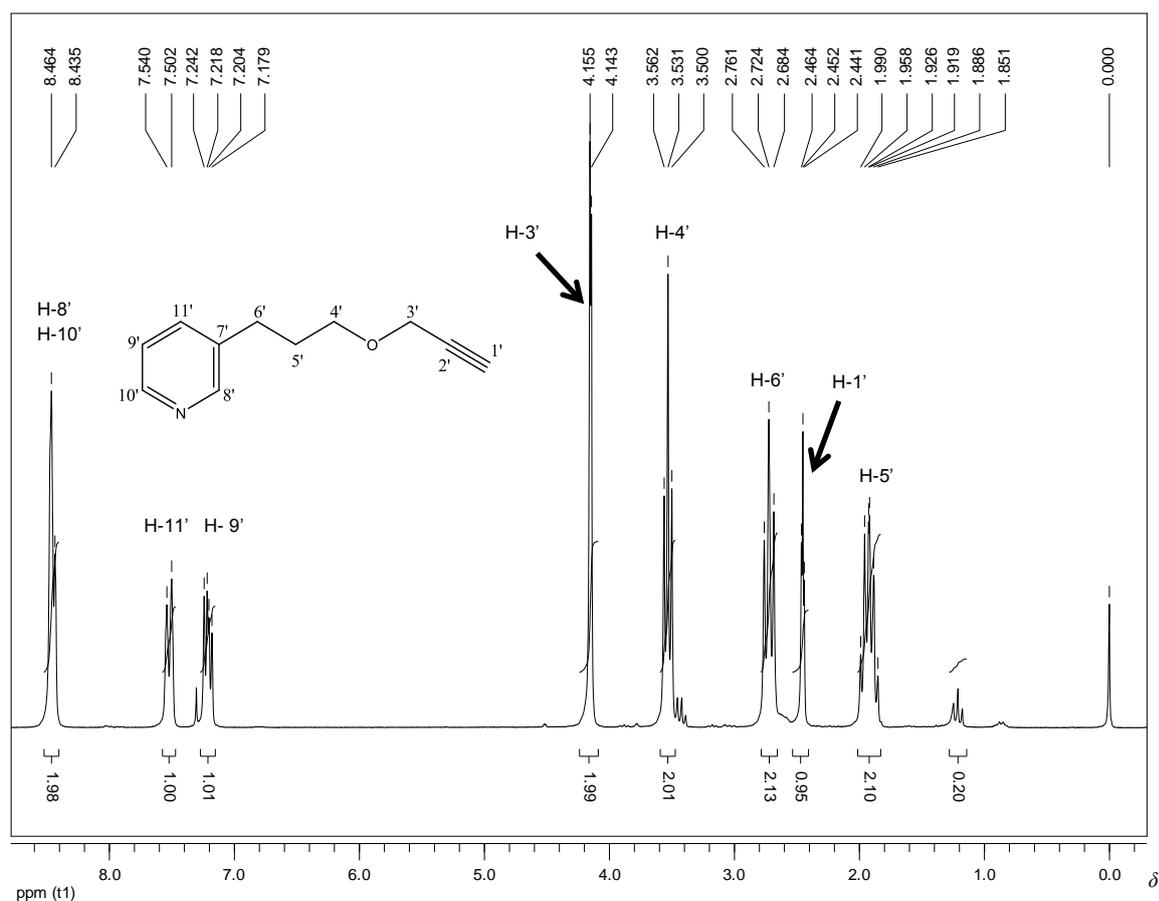


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do alcino **117** (200 MHz, CDCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 38, página 53) foi realizada juntamente com a do sub-espectro DEPT 135 (Figura 39, página 53) e por comparação com os deslocamentos esperados para os carbonos da piridina (SILVERSTEIN *et al.*, 2007). Os sinais dos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', dos oxigenados C-3' e C-4' e dos metilênicos C-6' e C-5' foram atribuídos com base no mapa de contornos HMQC do derivado triazólico **118** (discussão nas páginas 59 e 60). Dessa maneira, todos os sinais do espectro de RMN de ^{13}C e do sub-espectro DEPT 135 estão de acordo com a estrutura esperada para a molécula sintetizada e estão atribuídos nas Figuras 38 e 39 (página 53).

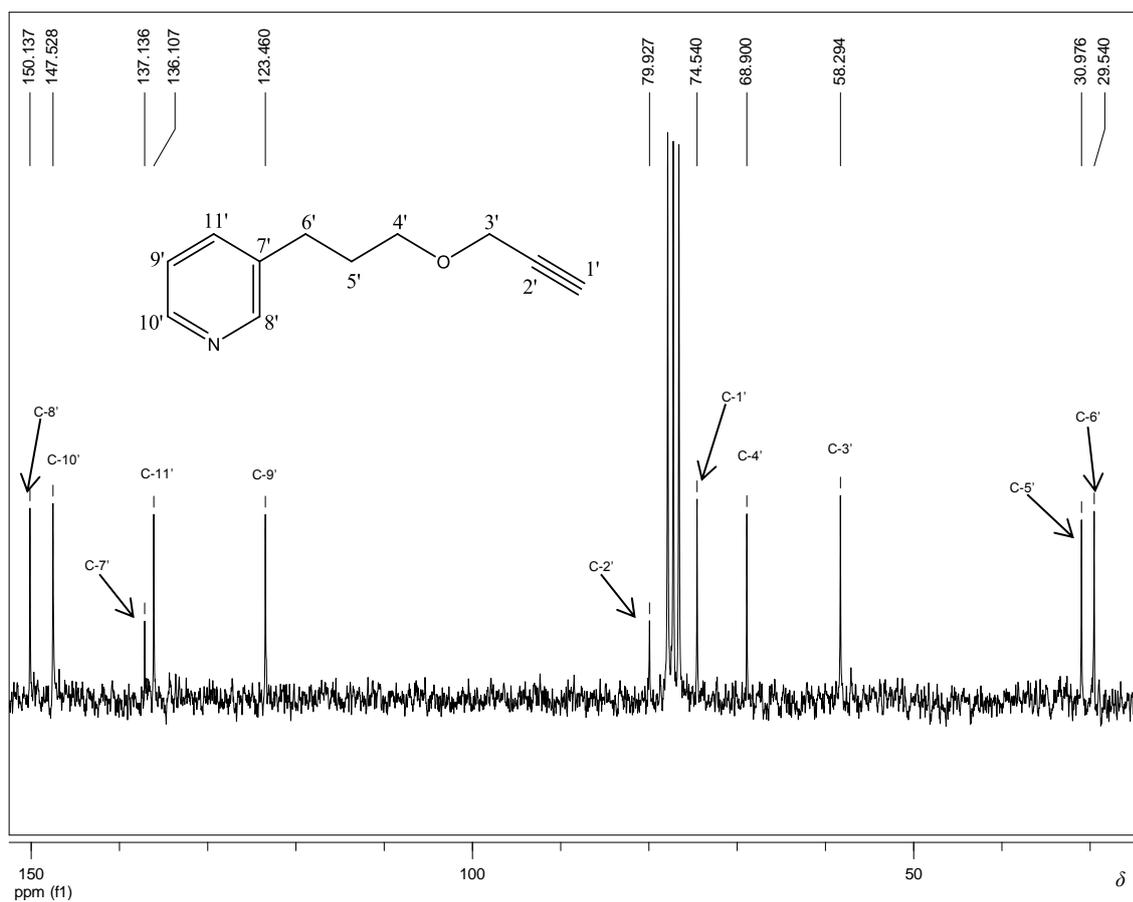


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do alcino **117** (50 MHz, CDCl_3).

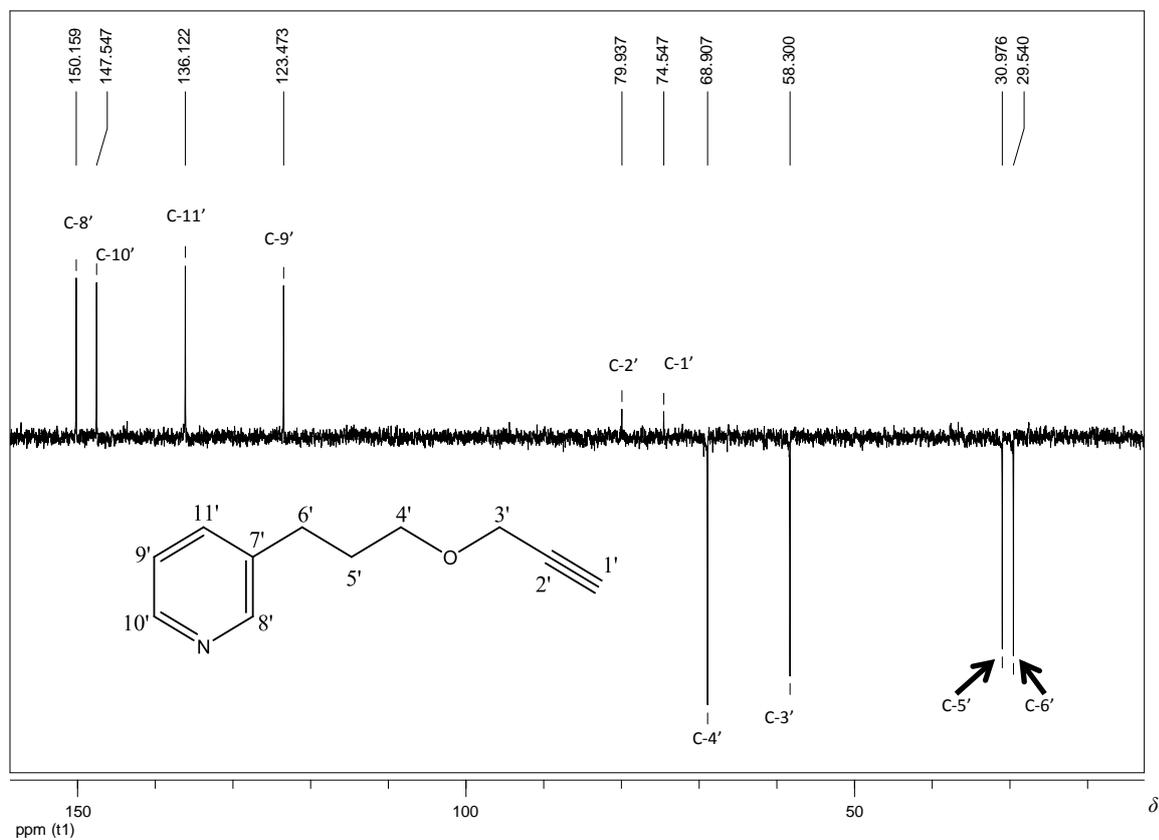
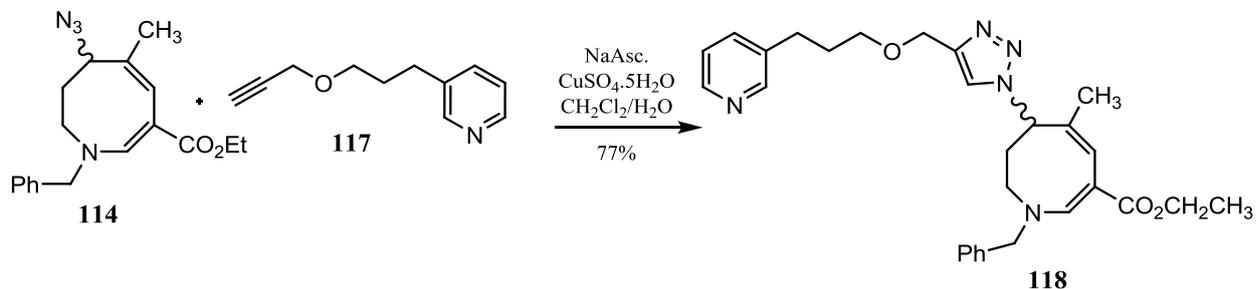


Figura 39: Sub-espectro DEPT 135 do alcino **117** (50 MHz, CDCl_3).

A reação entre 1 equivalente do derivado 6-azido **114** com 1 equivalente do alcino **117** sob condições de reação “click” (Tabela 1, página 61), levou à formação do derivado triazólico **118** (Esquema 33). Após purificação em cromatografia em coluna de sílica, o derivado triazólico **118** foi obtido com 77% de rendimento.



Esquema 33: Reação “click” entre o derivado 6-azido **114** e o alcino **117**.

A formação de **118** foi confirmada pela análise de seus espectros na região do IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C , sub-espectro DEPT 135, mapas de contornos COSY, HMQC e HMBC, além da comparação com os espectros dos materiais de partida **114** e **117**.

No espectro no infravermelho do composto **118** (Figura 40, página 55), observam-se bandas de absorção em 2935 e 2880 cm^{-1} , características de estiramento de ligação C-H alifático. Observam-se também, as bandas de absorção da carbonila do grupo éster conjugada com a ligação dupla do anel azocínico em 1676 e 1578 cm^{-1} , os dobramentos dos grupos CH_2 em 1445 cm^{-1} e CH_3 em 1362 cm^{-1} e os estiramentos das ligações C-O de éster e éter, que ocorrem na mesma faixa de absorção, em 1254, 1194, 1128, 1077 e 1027 cm^{-1} . Devido à presença de grupos aromáticos diferentes na estrutura do composto **118** (grupo fenila e piridínico), o padrão de absorção é diferente daquele do material de partida (composto **114**), aparecendo bandas de absorção em 727, 714 e 699 cm^{-1} . Nota-se ainda o desaparecimento da banda de absorção (forte) em 2094 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ (grupo azido) e presente no espectro no IV de **114** (Figura 33, página 48).

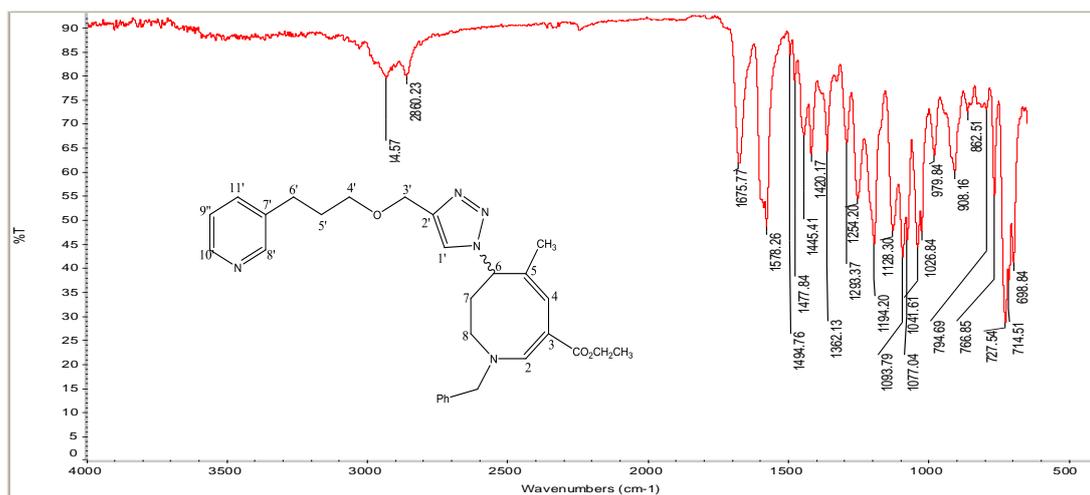


Figura 40: Espectro de absorção na região do IV do derivado triazólico **118** (ATR).

Quando se comparam os espectros de RMN de ^1H dos compostos **118** (Figura 41, página 56) e **114** (Figura 34, página 49), observam-se algumas mudanças marcantes que indicam a formação do composto **118**. Os sinais referentes aos hidrogênios H-7 do anel azocínico, no espectro do composto **118**, sofreram um deslocamento químico em relação ao seu material de partida **114**, devido à formação do anel triazólico. O sinal de H-7 no composto **114** apresenta um deslocamento químico entre δ 1,00-1,13 ppm e no composto **118** entre δ 2,04-2,10 ppm. O H'-7 no composto **114** apresenta um deslocamento de químico entre δ 1,39-1,51 ppm e no composto **118** entre δ 1,88-1,98 ppm. O deslocamento de H-7 foi maior que o deslocamento de H'-7 sugerindo que a conformação do anel azocínico é alterada pela formação do anel triazólico.

O simpleto referente ao grupo metila (3H) no carbono 5 do anel azocínico também sofreu uma alteração considerável no valor de seu deslocamento químico, de δ 1,70 ppm no composto **114** para δ 1,33 ppm no composto **118**, sugerindo a existência de um forte efeito eletrônico de compressão estérica.

É importante ressaltar que o sinal referente ao hidrogênio H-6 do anel azocínico presente no composto **118**, apresentou uma mudança considerável: observa-se que o duplete duplo sofreu um grande deslocamento de δ 4,43 ppm no espectro do composto **114** para δ 5,43 ppm ($^3J = 4,6$ Hz e 12,6 Hz) no espectro do composto **118**. Isso demonstra que a formação do anel triazólico desprotege o núcleo H-6.

Os demais sinais dos hidrogênios do núcleo azocínico sofreram pouca variação em relação à azida de partida **114** e suas atribuições estão mostradas na Figura 41 (página 56).

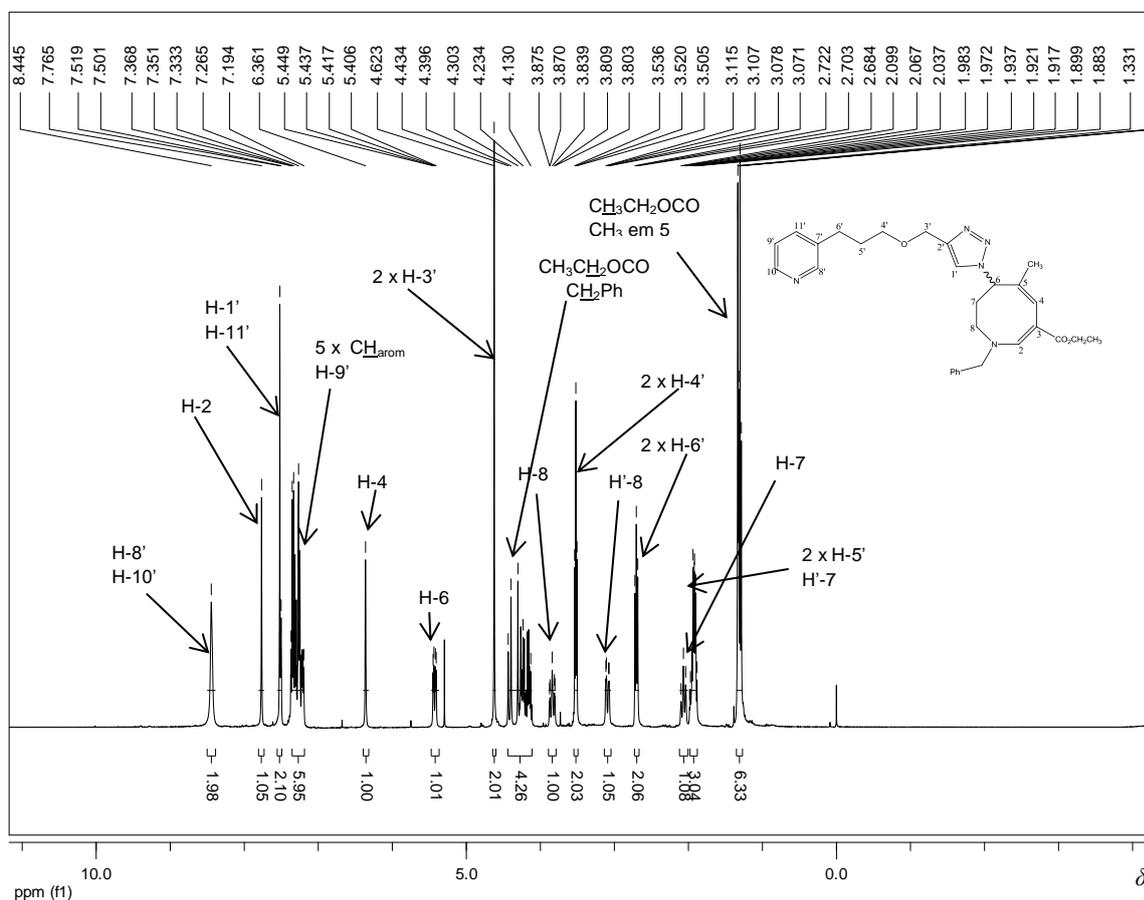


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico **118** (400 MHz, CDCl_3).

A elucidação final e confirmação da formação do composto triazólico **118** foi feita a partir da comparação do espectro de RMN de ^1H desse composto com o alcino **117** (Figura 37, página 52). Observa-se que os sinais dos hidrogênios da cadeia lateral e dos hidrogênios aromáticos do núcleo piridínico não sofreram alterações de deslocamento químico em relação ao alcino de origem, sendo facilmente identificados no espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico **118**. O mais importante foi que o sinal referente ao hidrogênio acetilênico não aparece no espectro de RMN de ^1H do composto **118**, indicando a ocorrência da reação “click” e a formação do anel triazólico. Assim, o hidrogênio 1' sendo mais desblindado no composto **118** que no seu precursor **117**, aparece sobreposto ao sinal correspondente ao hidrogênio 11', em δ 7,53 ppm (confirmado após análise dos mapas de contornos HMQC e HMBC, páginas 59 e 60). Além disso, houve um maior deslocamento do sinal correspondente aos hidrogênios em 3' (simpleto) que agora se encontra em δ 4,62 ppm e não em δ 4,15 ppm como no alcino de partida.

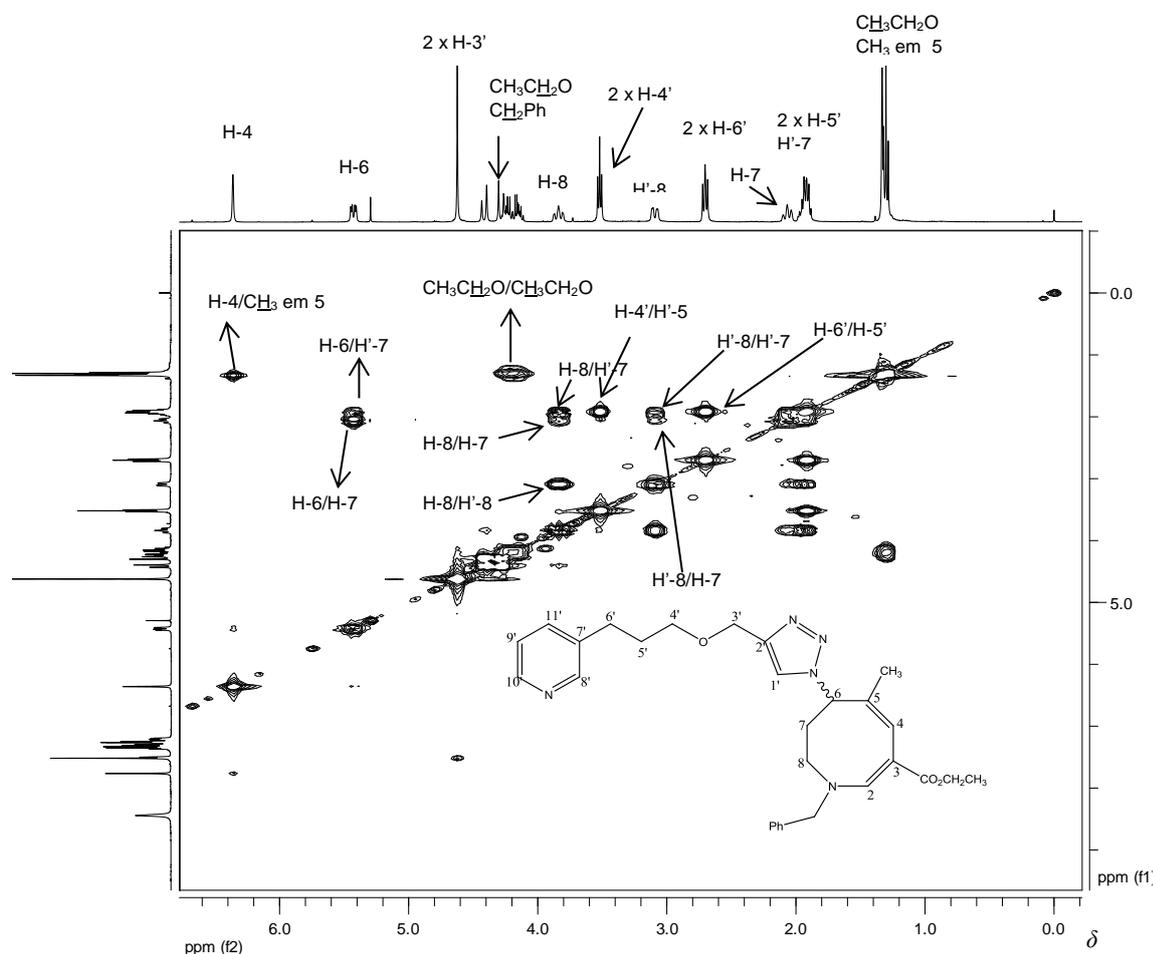


Figura 42: Mapa de contornos COSY do derivado triazólico **118** (400 MHz, CDCl_3).

A atribuição aos sinais de ressonância dos carbonos do composto **118** foi feita através da comparação de seus espectros de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 (Figuras 43 e 44, Página 58) com os espectros dos seus respectivos materiais de partida, os compostos **114** (Figura 35, página 50) e **117** (Figura 38, página 53). A análise dos mapas de contornos HMQC (Figura 45, página 59) e HMBC (Figura 46, página 60) foi imprescindível para determinação de todos os sinais de ressonância dos carbonos do composto **118**.

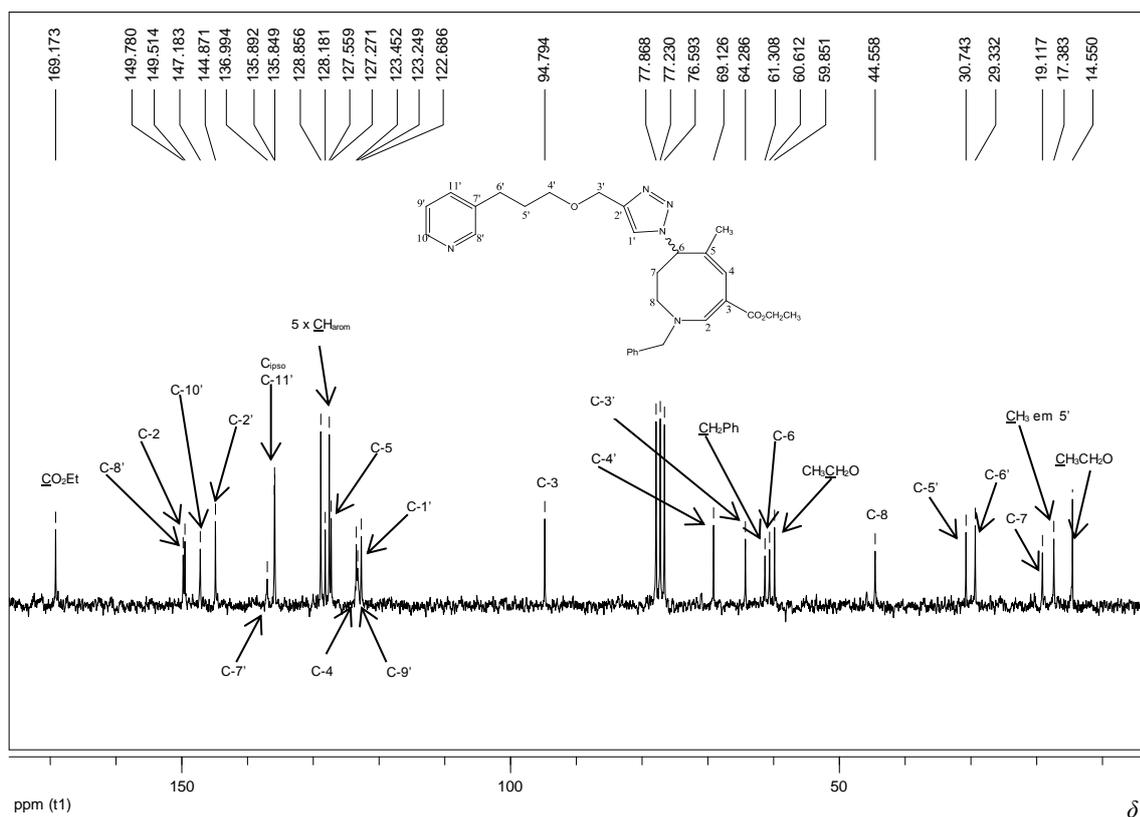


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico **118** (100 MHz, CDCl_3).

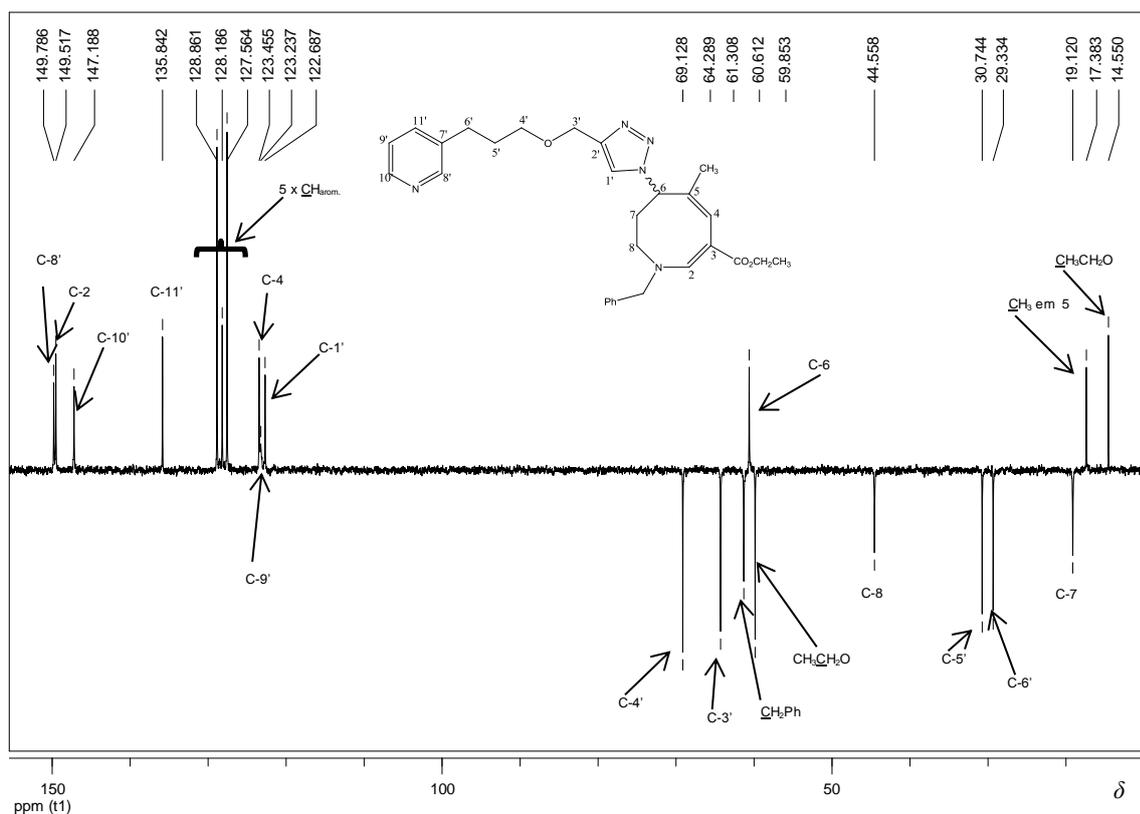


Figura 44: Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico **118** (100 MHz, CDCl_3).

Quando se comparam os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **118** e **114**, identificam-se os sinais de ressonância correspondentes aos carbonos do anel azocínico do

composto **118**, já que os mesmos apresentam um deslocamento semelhante aos carbonos do anel azocínico do seu material de partida, o composto **114**. Ao se comparar os espectros dos compostos **118** e **117**, também é possível identificar sinais de ressonância provenientes dos carbonos do alcino **117**. Dentre esses sinais, vale destacar o deslocamento dos carbonos C-3' e C-4' de δ 58,29 ppm e δ 68,90 ppm no espectro de RMN de ^{13}C do composto **117** (Figura 38, página 53) para respectivamente, δ 64,29 ppm e δ 69,13 ppm no espectro do composto **118**. Esse deslocamento sugere a influência do anel triazólico na desproteção desses carbonos. Porém, a mudança que indica a ocorrência da reação “click” é o desaparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos C-1' (δ 74,54 ppm) e C-2' (δ 79,93 ppm) presentes no espectro de RMN ^{13}C do alcino **117**. Os sinais referentes a esses carbonos são drasticamente deslocados para, respectivamente, δ 122,69 ppm e δ 144,87 ppm no espectro de RMN de ^{13}C do composto **118**, como resultado da formação do anel triazólico.

Através do mapa de contornos HMQC (Figura 45) foi possível confirmar as atribuições feitas para os carbonos hidrogenados, porém foi necessário o uso do mapa de contornos HMBC (Figura 46, página 60) para se confirmar os assinalamentos dos sinais correspondentes aos carbonos C-1', C-11', C-8' e C10'. Utilizando o mapa de contornos HMBC, também foi possível atribuir os sinais aos carbonos não hidrogenados.

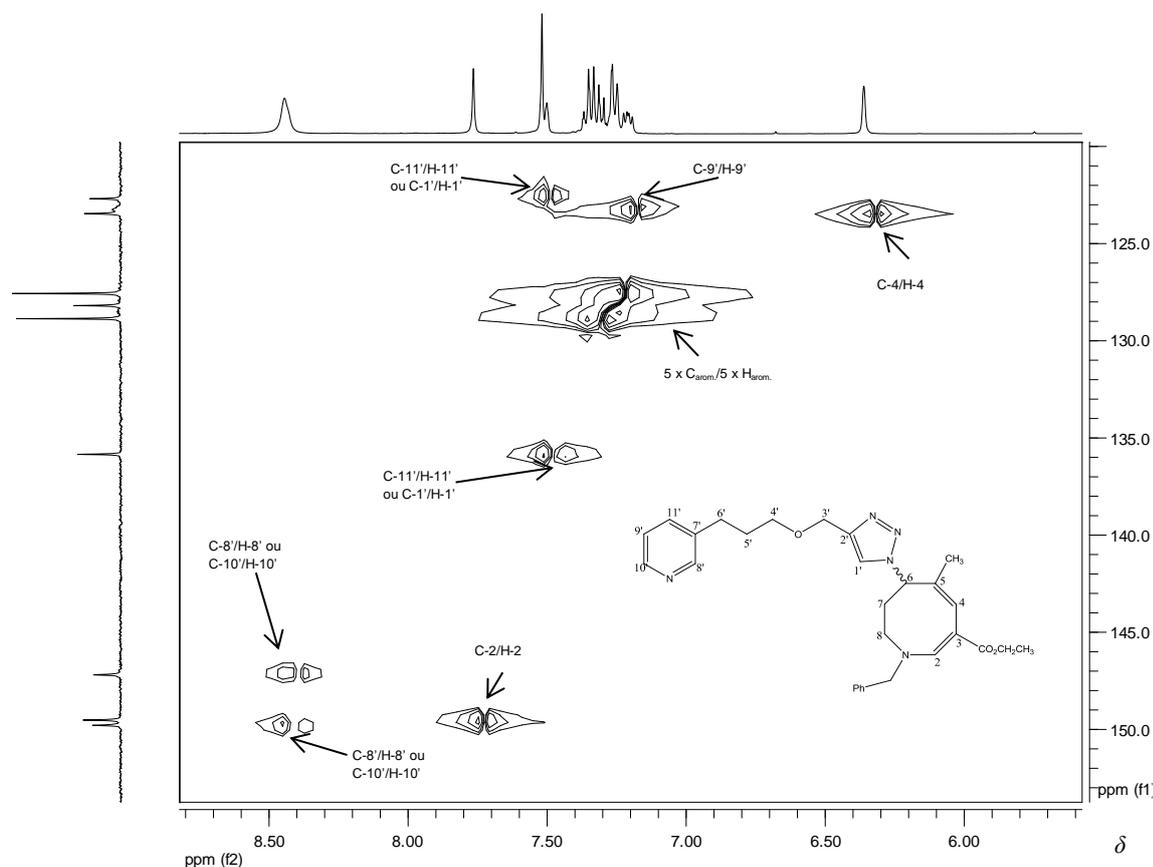


Figura 45: Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado triazólico **118** (400 MHz, CDCl_3).

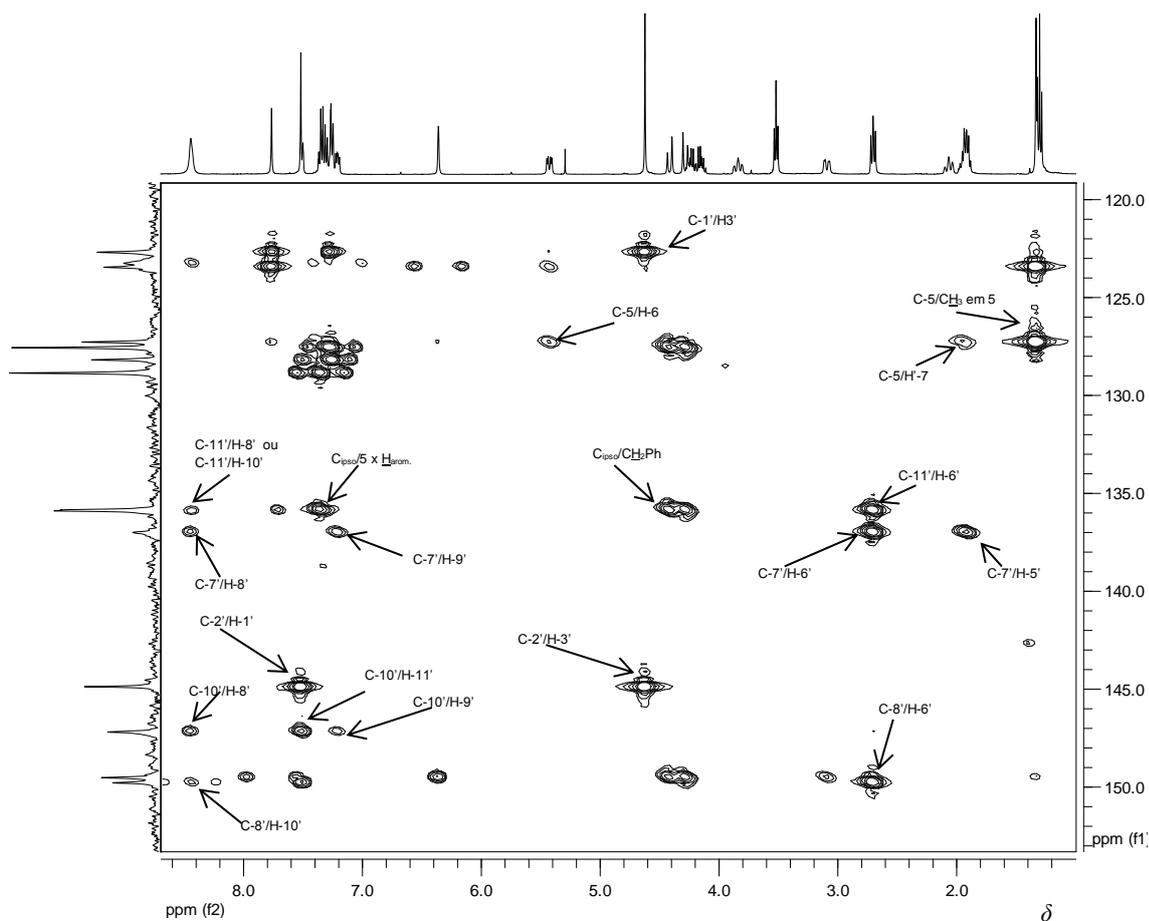
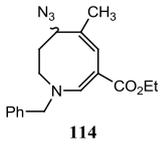
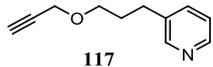
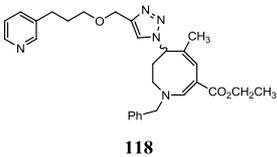
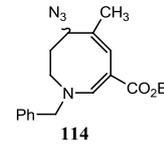
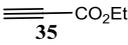
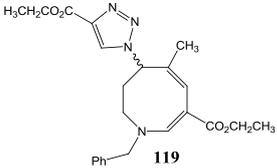
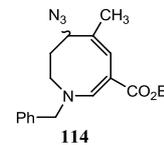
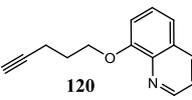
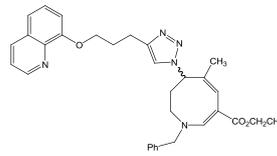
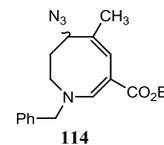
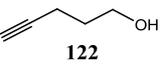
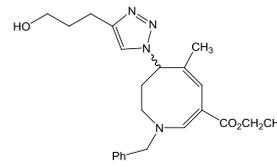


Figura 46: Mapa de contornos HMBC do derivado triazólico **118** (400 MHz, CDCl_3).

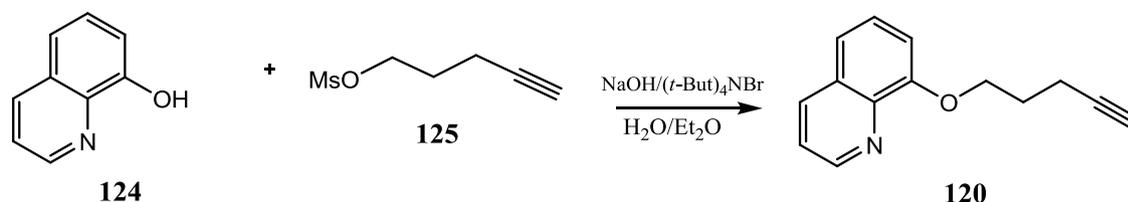
Como o derivado 6-azido **114** da azocina aquiral mostrou-se um substrato favorável para a ocorrência da reação “click”, outros alcinos foram utilizados para a obtenção de novos derivados triazólicos, conforme mostrado na Tabela 1 (página 61).

Tabela 1: Derivados triazólicos obtidos a partir das reações “click”

Azida	Alcino	Derivado triazólico	Condições	Tempo de reação	Rendimento
 114	 117	 118	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato de sódio CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O t.a.	3h	77
 114	 35	 119	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato de sódio CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O t.a.	4h	93
 114	 120	 121	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato de sódio CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O t.a.	3h	70
 114	 122	 123	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato de sódio CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O Δ (42°C)	3h	26

Conforme se observa na Tabela 1, para a obtenção do derivado triazólico **123**, foi necessário um aquecimento suave. Isso pode estar associado à solubilidade do alcino **122** que neste caso, parece mais solúvel na fase aquosa que na fase orgânica, dificultando a ocorrência da reação o que justificaria o baixo rendimento da mesma, de apenas 26%.

Os alcinos utilizados na reação “click” podem ser comerciais, como o propiolato de etila **35** e o pentinol **122**, ou podem ter sua estrutura modificada a partir de reações clássicas da química orgânica, como no caso dos alcinos **117** e **120**. Assim como o alcino **117**, o alcino **120** também foi obtido a partir da eterificação através da catálise *via* transferência de fase, entre a quinolina **124** e o pentinol mesilado **125**. O alcino **120** foi obtido e caracterizado por Freitas (FREITAS, 2012) com rendimento de 88% (Esquema 34).



Esquema 34: Síntese do alcino **120** através da catálise *via* transferência de fase (FREITAS, 2012).

Assim como **118**, os derivados triazólicos inéditos **119**, **121** e **123** obtidos foram devidamente caracterizados através das análises de seus espectros obtidos na região do IV e pela RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro no infravermelho do composto **119** (Figura 47), observam-se, além das bandas anteriormente relatadas para o composto **114**, a presença de mais uma banda de absorção, em 1721 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$, atribuída a presença de mais um grupo éster no composto **119**. A carbonila do grupo éster em 2' apresenta maior caráter de ligação dupla que a carbonila do grupo éster em 3 pois os elétrons da ligação $\text{C}=\text{C}$ estão comprometidos com o sistema de ressonância do anel triazólico. Por isso, essa carbonila absorve em uma frequência maior. Já a carbonila do grupo éster em 3, apresenta maior caráter de ligação simples pois neste caso, as ligações duplas do anel azocínico estão conjugadas com a carbonila em questão que levam às estruturas de ressonância na qual predominam a ligação da carbonila com caráter de ligação simples. Por isso, a absorção neste caso ocorre em uma frequência menor.

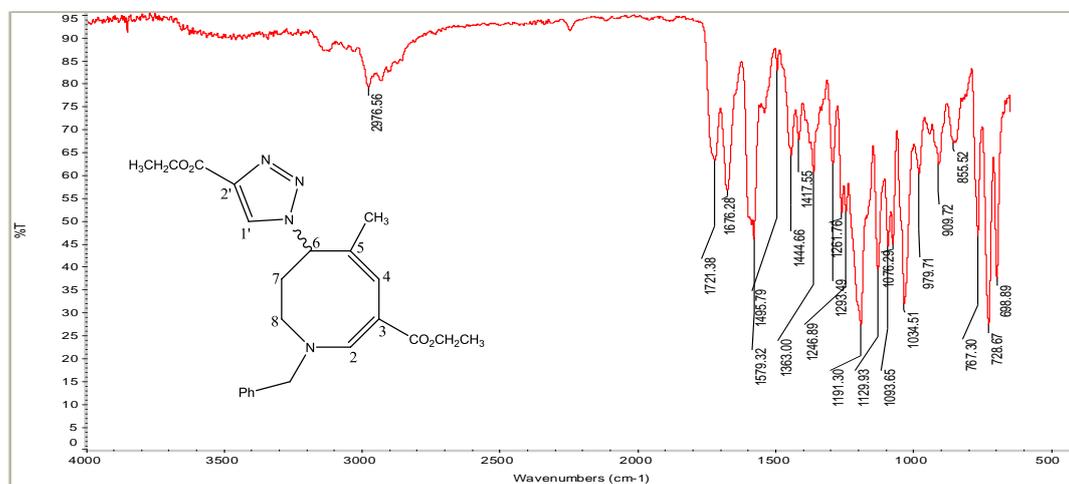


Figura 47: Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico **119** (ATR).

Ao se comparar os espectros de RMN de ^1H dos compostos **119** (Figura 48) e **114** (Figura 34, página 49), observa-se a presença de um simpleto em δ 8,08 ppm, que não é observada no espectro do composto **114**, tendo sido esse sinal atribuído à ressonância do hidrogênio aromático ligado ao carbono 1' do anel triazólico formado. Os sinais dos hidrogênios do novo grupo éster introduzido também são facilmente localizados em δ 1,40 ppm (triplete, $^3J = 7,2$ Hz, 3H) e no multipletto entre δ 4,11-4,44 ppm.

Assim como ocorreu para o composto derivado triazólico **118** (discussão na página 55) os sinais dos hidrogênios H-7 (δ 2,00-2,06 ppm, H-7 e δ 1,83-1,92 ppm, H'-7), do grupo metila em C-5 (δ 1,34 ppm) e de H-6 (δ 5,50 ppm) do anel azocínico sofreram uma variação de deslocamento químico considerável em relação a azida de partida **114** sendo que os deslocamentos químicos desses hidrogênios apresentam valores semelhantes àqueles encontrados no espectro do derivado triazólico **118**.

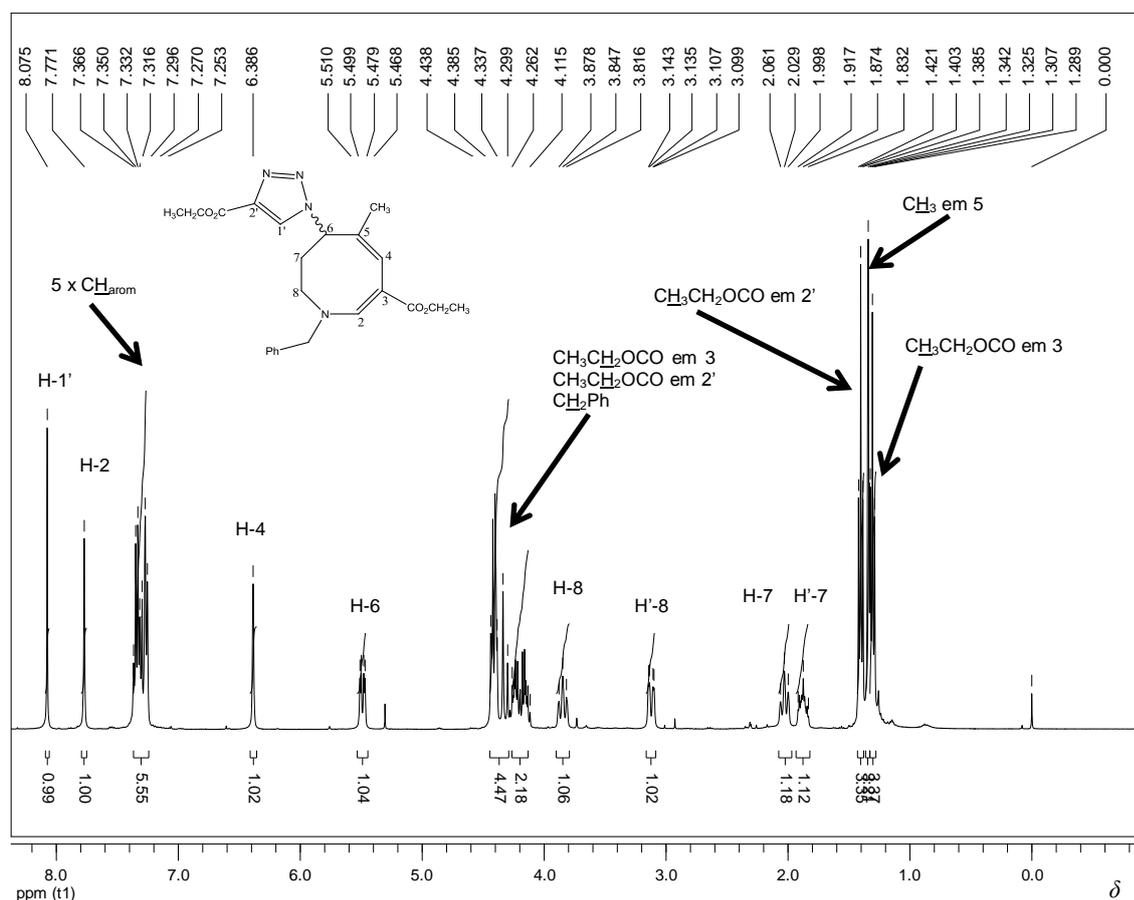


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico **119** (400 MHz, CDCl_3).

Para diferenciar os hidrogênios metílicos e os hidrogênios metilênicos provenientes dos grupos ésteres dos carbonos 3 e 2', comparou-se os deslocamentos desses sinais com aqueles presentes no espectro de RMN de ^1H do composto **114** e foram utilizados os mapas de contornos COSY (Figura 49, página 64) e HMBC (Figura 53, página 67).

Os demais sinais do espectro de RMN de ^1H do composto **119** foram atribuídos por comparação aos sinais obtidos para o espectro de RMN de ^1H do composto **114**.

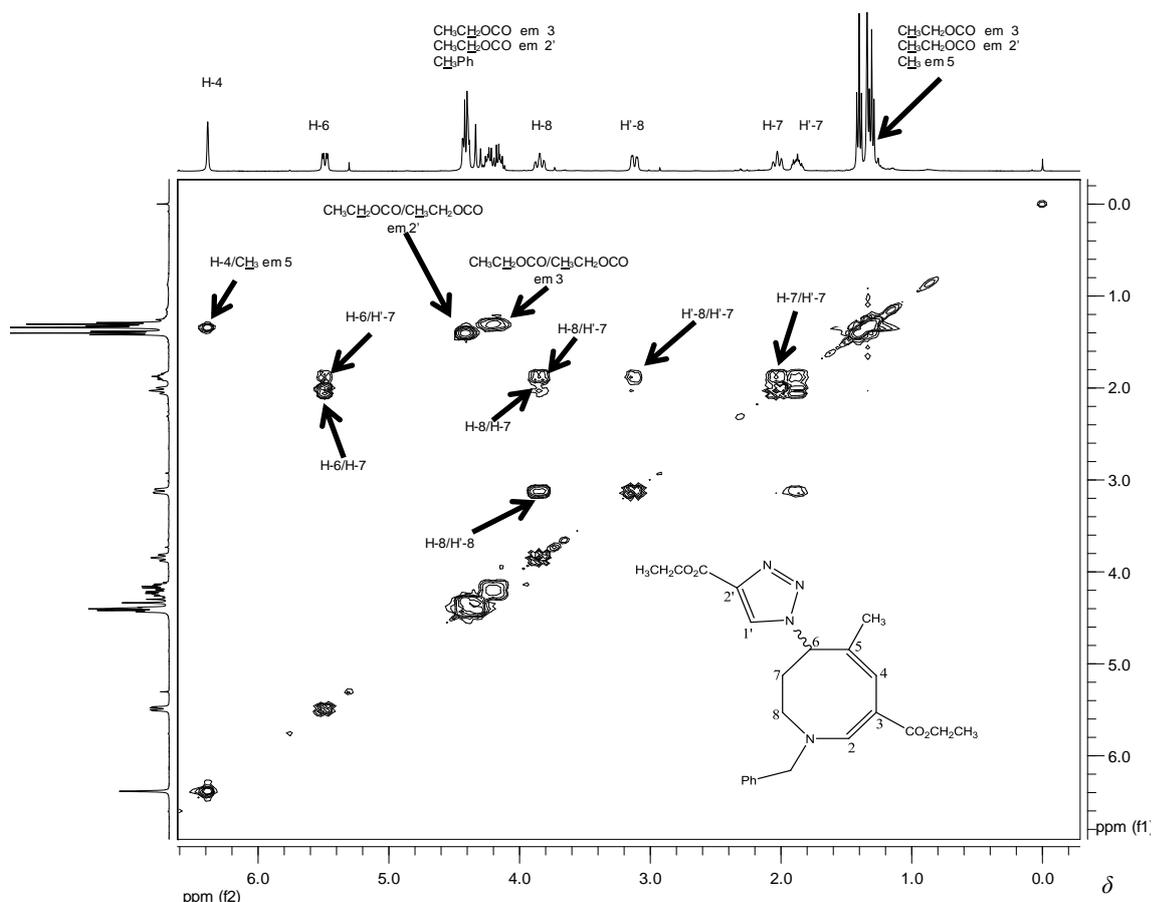


Figura 49: Mapa de contornos COSY do derivado triazólico **119** (400 MHz, CDCl_3).

As atribuições aos sinais dos carbonos do composto **119** (Figura 50, página 65) foram feitas com a ajuda do sub-espectro DEPT 135 (Figura 51, página 65) e por comparação com as atribuições anteriormente feitas para o composto **114** (Figura 35, página 50) que é o material de partida para a formação do mesmo. O principal destaque é o aparecimento dos sinais de ressonância em δ 14,4 ppm e em δ 61,35 ppm, atribuídos, respectivamente, aos carbonos metílico e metilênico do grupo éster no carbono 2' do anel triazólico, proveniente do composto **114**.

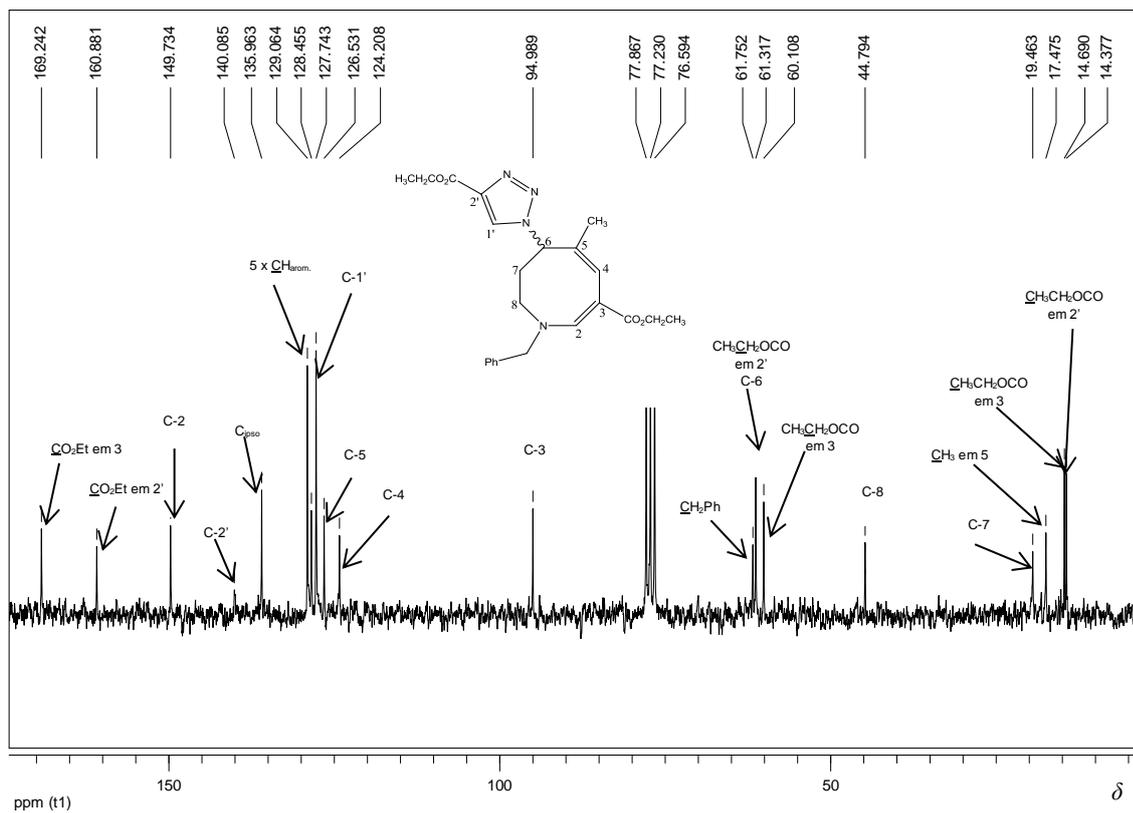


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico **119** (100 MHz, CDCl_3).

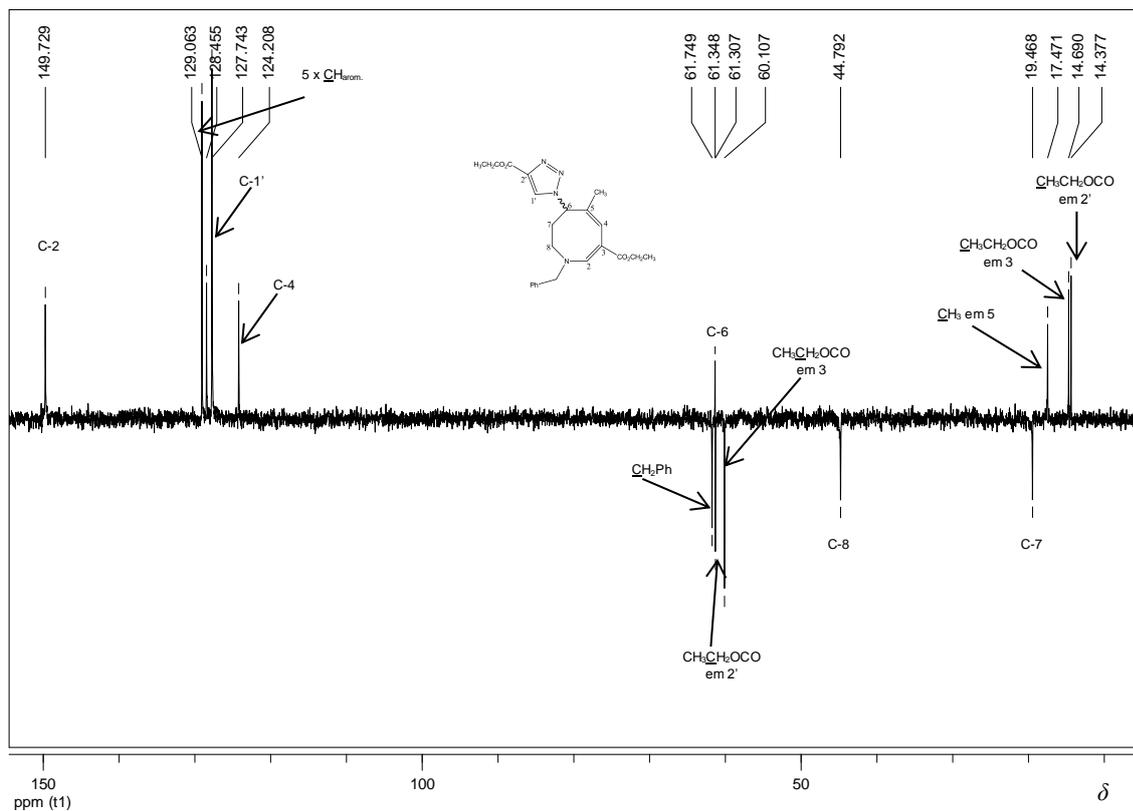


Figura 51: Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico **119** (100 MHz, CDCl_3).

Observa-se o aparecimento do sinal em δ 127,74 ppm que foi atribuído ao carbono 1' do anel triazólico, com base no mapa de contornos HMQC (Figura 52) no qual se observa uma correlação entre o sinal de H-1' (aromático) e o sinal de ressonância do carbono em δ 127,74 ppm, sobreposto aos sinais dos carbonos aromáticos. Em δ 140,09 ppm observa-se um outro sinal atribuído ao carbono 2' do anel triazólico (não hydrogenado) que corresponde a um sinal pouco intenso, devidamente elucidado com o auxílio do mapa de contornos heteronuclear HMBC (Figura 53, Página 67), que mostra uma correlação entre C-2' e H-1'. O sinal do carbono carbonílico do grupo éster em 2' aparece de forma característica em δ 160,88 ppm. Utilizando também o mapa de contornos heteronuclear HMBC, atribuiu-se o carbono 5 do anel azocínico ao sinal em δ 126,53 ppm e o carbono *ipso* do grupo fenila ao sinal em δ 135,96 ppm.

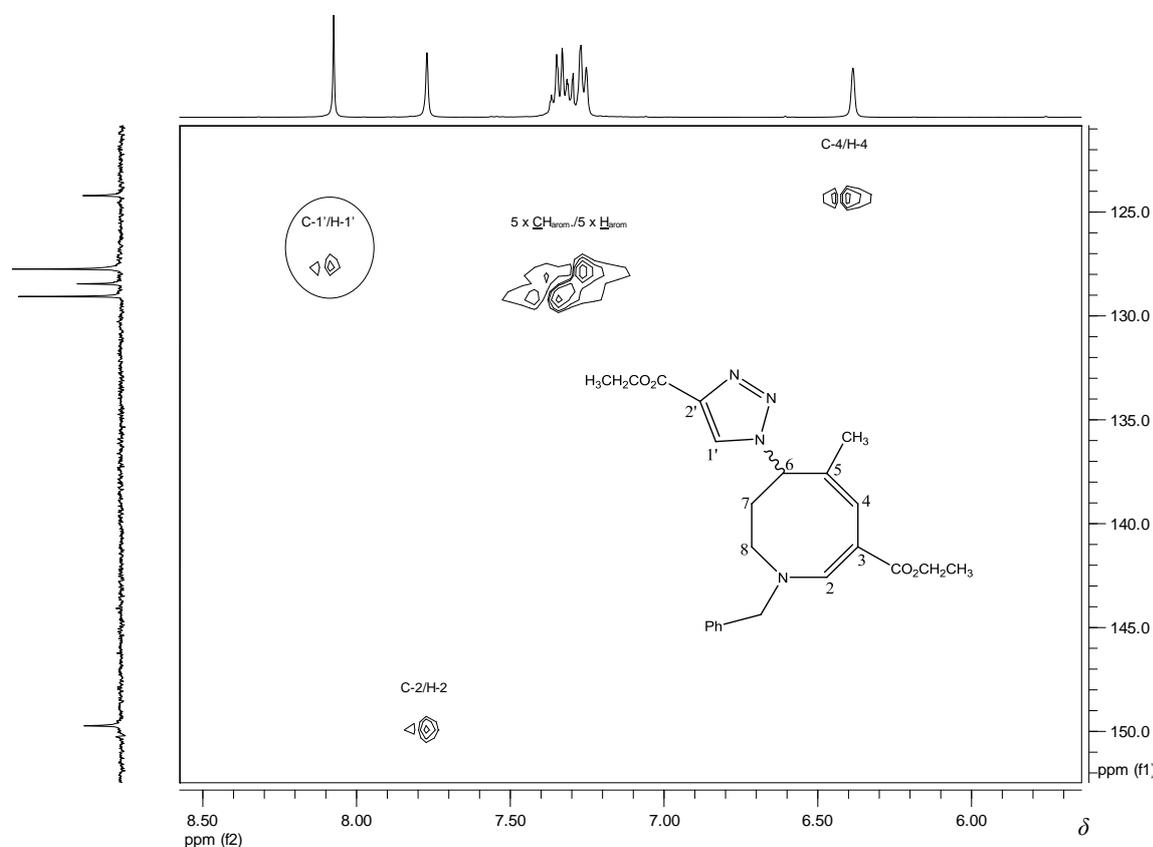


Figura 52: Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado triazólico **119** (400 MHz, CDCl_3).

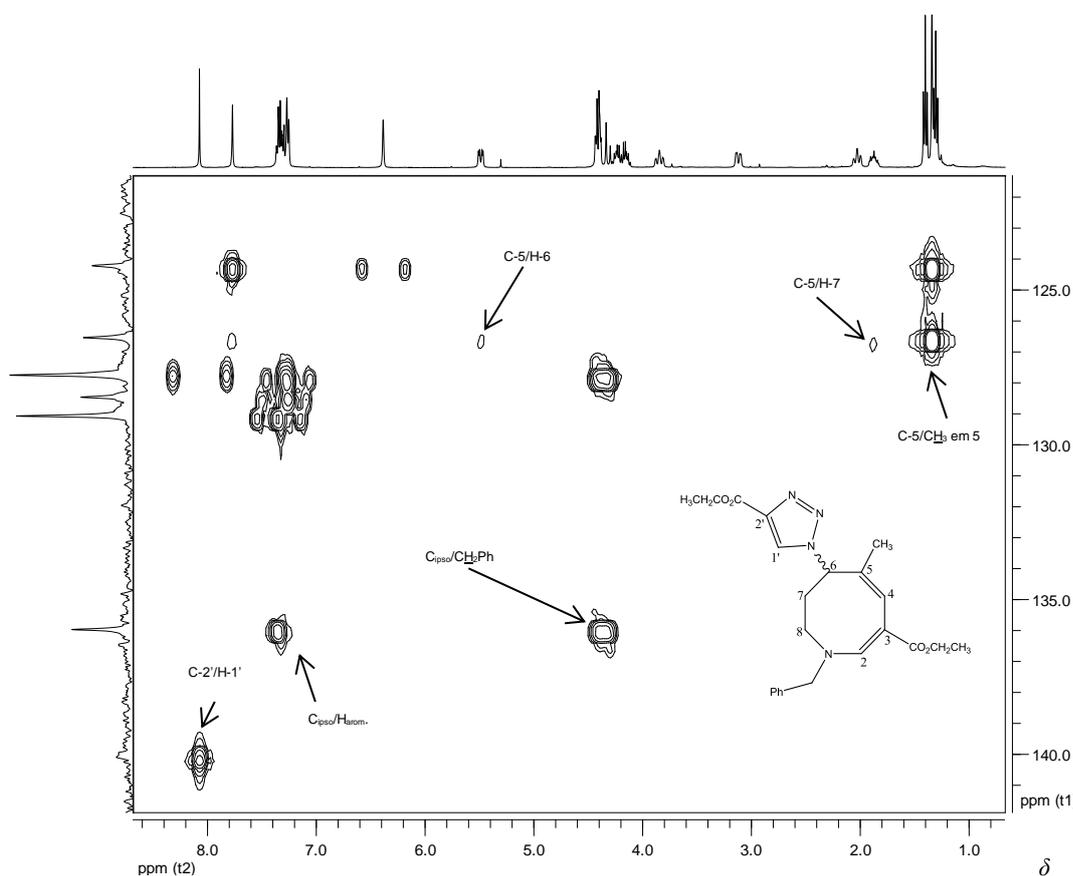


Figura 53: Mapa de contornos HMBC do derivado triazólico **119** (400 MHz, CDCl₃).

A formação do composto **121** também foi confirmada pela análise de seus espectros na região do IV, de RMN ¹H e de ¹³C. No espectro de infravermelho do composto **121** (Figura 54, página 68), observam-se as bandas de absorção em 2971 cm⁻¹ característica de estiramento de ligação C-H alifático, em 1666 e 1599 cm⁻¹ referente à ligação C=O do grupo éster conjugado à ligação C=C do anel azocínico. Observam-se também, estiramentos de ligações C=C do anel aromático em 1582 e 1500 cm⁻¹, dobramentos dos grupos CH₂ e CH₃ em, respectivamente, 1441 e 1362 cm⁻¹, estiramentos das ligações C-O de éster e éter arílico em 1255, 1215, 1108 e 1077 cm⁻¹. Devido à presença de grupos aromáticos diferentes na estrutura do composto **121** (grupo fenila e quinolínico), o padrão de absorção é diferente daquele do material de partida (composto **114**), aparecendo bandas de absorção em 727 e 666 cm⁻¹.

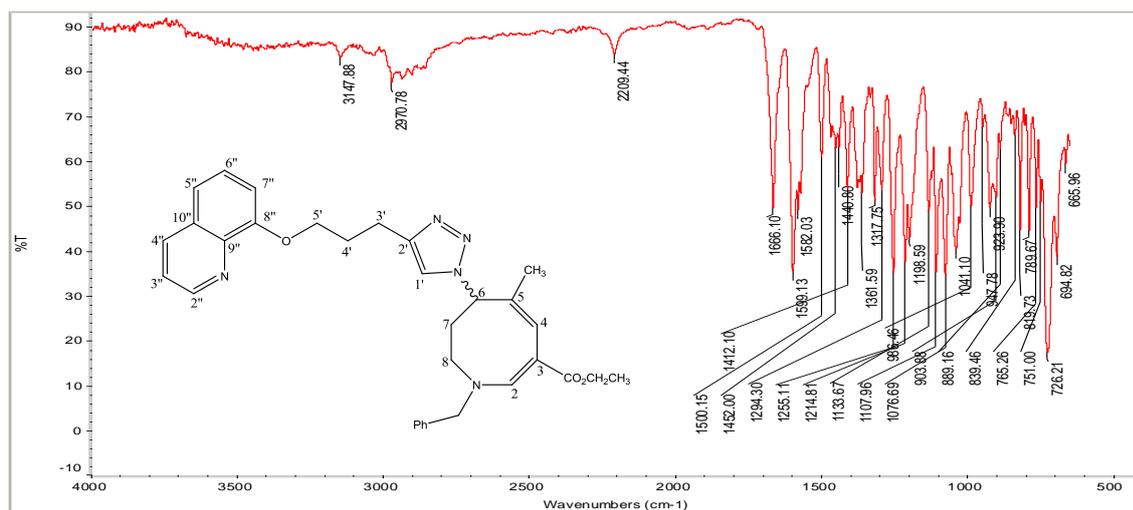


Figura 54: Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico **121** (ATR).

Para identificar os sinais dos hidrogênios provenientes do núcleo azocínico foi necessária a comparação do espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico **121** (Figura 55, página 69) com o espectro do composto **114** (Figura 34, página 49), que é um dos materiais de partida para a obtenção de **121**. Também foi necessária a comparação com os espectros de RMN de ^1H dos derivados triazólicos **118** (Figura 41, página 56) e **119** (Figura 48, página 63), devido à semelhança dos deslocamentos de alguns sinais do núcleo azocínico após a reação “click”. Os H-7 do anel azocínico aparecem sob a forma de um multipeto entre δ 1,83-2,08 ppm, semelhante aos deslocamentos encontrados para esses hidrogênios nos derivados da reação “click”. Também se observa o deslocamento do sinal referente aos hidrogênios do grupo metila do carbono 5 do anel azocínico que aparece em δ 1,30 ppm, sobreposto aos hidrogênios metílicos do grupo éster em 3. O hidrogênio ligado ao carbono 6 do anel azocínico foi identificado pelo característico dupeto duplo em δ 5,37 ppm ($^3J = 4,8$ Hz e 11,8 Hz). Os demais sinais de ressonância correspondentes aos hidrogênios do anel azocínico foram identificados por comparação direta com os sinais presentes no espectro de RMN de ^1H do composto **114** e estão atribuídos na Figura 55 (página 69).

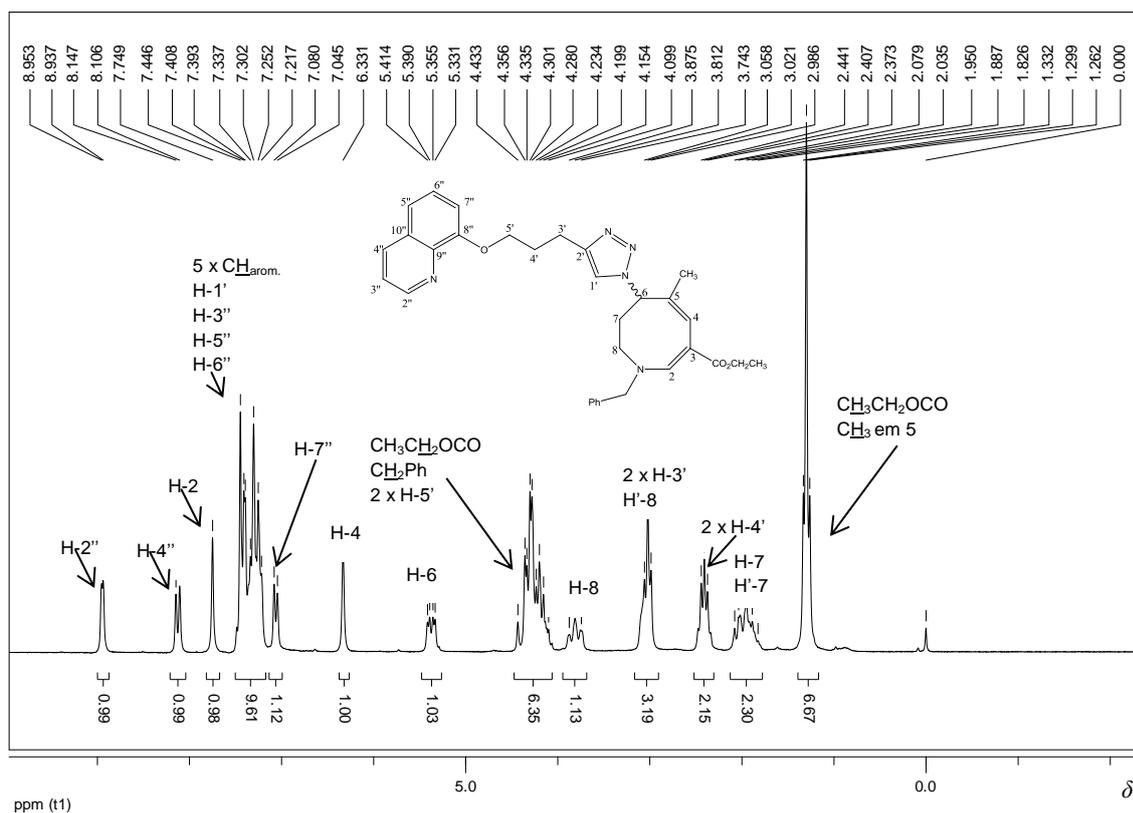


Figura 55: Espectro de RMN de ¹H do derivado triazólico **121** (200 MHz, CDCl₃).

Ao se compararem os espectros de RMN de ¹H do derivado triazólico **121** com o alcino quinolínico de partida (Figura 4, anexo I), facilmente identificam-se os sinais referentes aos hidrogênios do núcleo quinolínico, sejam aqueles da cadeia lateral ou aqueles ligados diretamente aos anéis aromáticos. A grande diferença entre esses dois espectros, refere-se à ausência do sinal referente ao hidrogênio acetilênico H-1' em δ 1,99 ppm do alcino quinolínico; após a ocorrência da reação “click” o H-1' encontra-se bastante desblindado devido à formação do anel triazólico. Assim, no espectro do derivado **121**, o H-1' do anel triazólico aparece no multipeto entre δ 7,22-7,45 ppm, sobreposto aos sinais dos hidrogênios aromáticos como anteriormente observado para outros derivados da reação “click”.

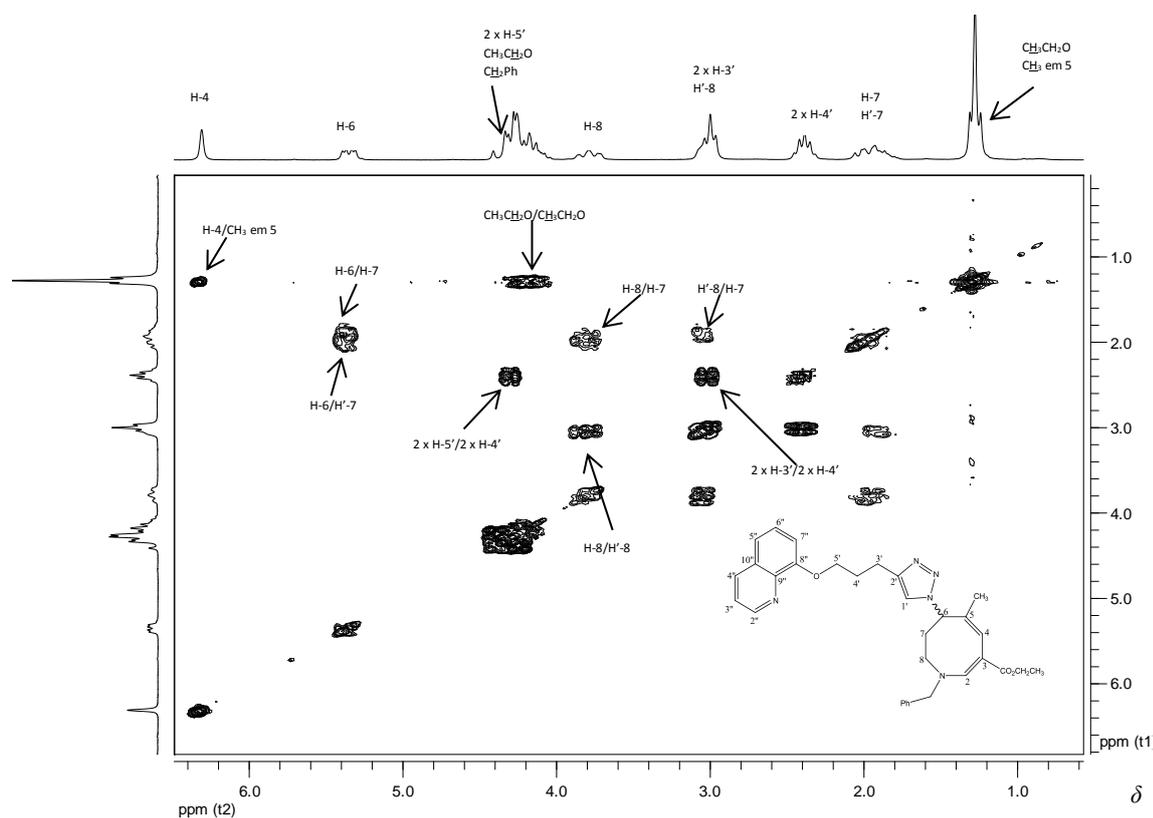


Figura 56: Expansão do mapa de contornos COSY do derivado triazólico **121** (200 MHz, CDCl_3).

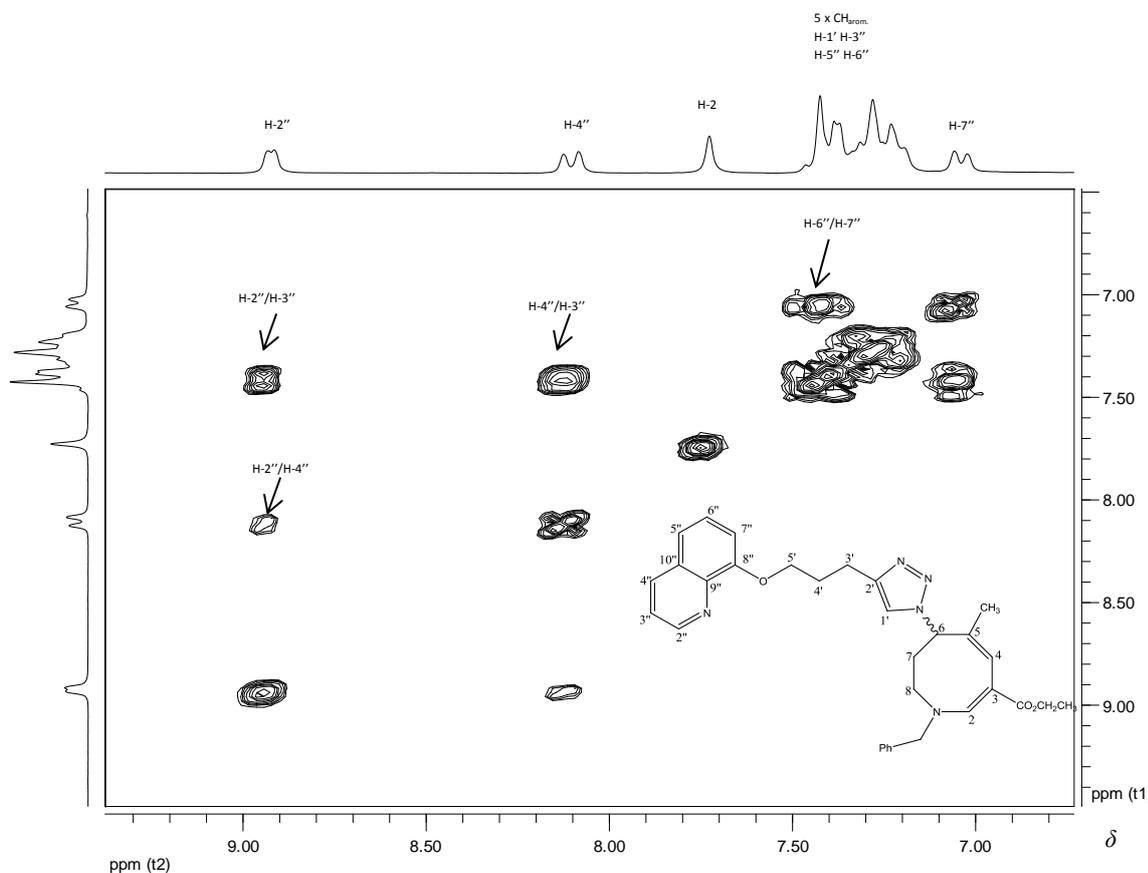


Figura 57: Expansão do mapa de contornos COSY do derivado triazólico **121** (200 MHz, CDCl_3).

Observa-se que os carbonos referentes ao anel azocínico não sofrem alterações significativas no valor do deslocamento sendo, por isso, atribuídos por comparação direta com o espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (Figura 35, página 50). Ao se compararem os espectros de RMN de ^{13}C do derivado triazólico **121** (Figura 58) com o alcino quinolínico (Figura 5, anexo I), observa-se que os sinais referentes aos carbonos acetilênicos do alcino quinolínico, C-1' em δ 69,12 ppm e C-2' em δ 83,63 ppm, ficam mais distantes do TMS após a formação do anel triazólico, e sofrem um grande deslocamento, aparecendo respectivamente em δ 121,67 ou 121,74 ppm (junto do sinal atribuído a C-3'' do alcino quinolínico) e em δ 147,22 ppm no espectro de ^{13}C do derivado triazólico **121**. Os valores desses sinais atribuídos aos carbonos do anel triazólico estão próximos àqueles obtidos para os derivados **118** e **119** da reação “click”. Além disso, o sinal referente a C-3' no espectro de RMN de ^{13}C do alcino quinolínico, que aparece em δ 15,51 ppm, sofre um deslocamento considerável para δ 22,49 ppm no espectro de RMN de ^{13}C do derivado **121**. Isso demonstra que a formação do anel triazólico desprotege o C-3', vizinho ao anel triazólico. A atribuição dos demais sinais que correspondem aos carbonos do alcino quinolínico foi feita por comparação direta com os sinais do espectro de RMN de ^{13}C obtido por Freitas (FREITAS, 2012).

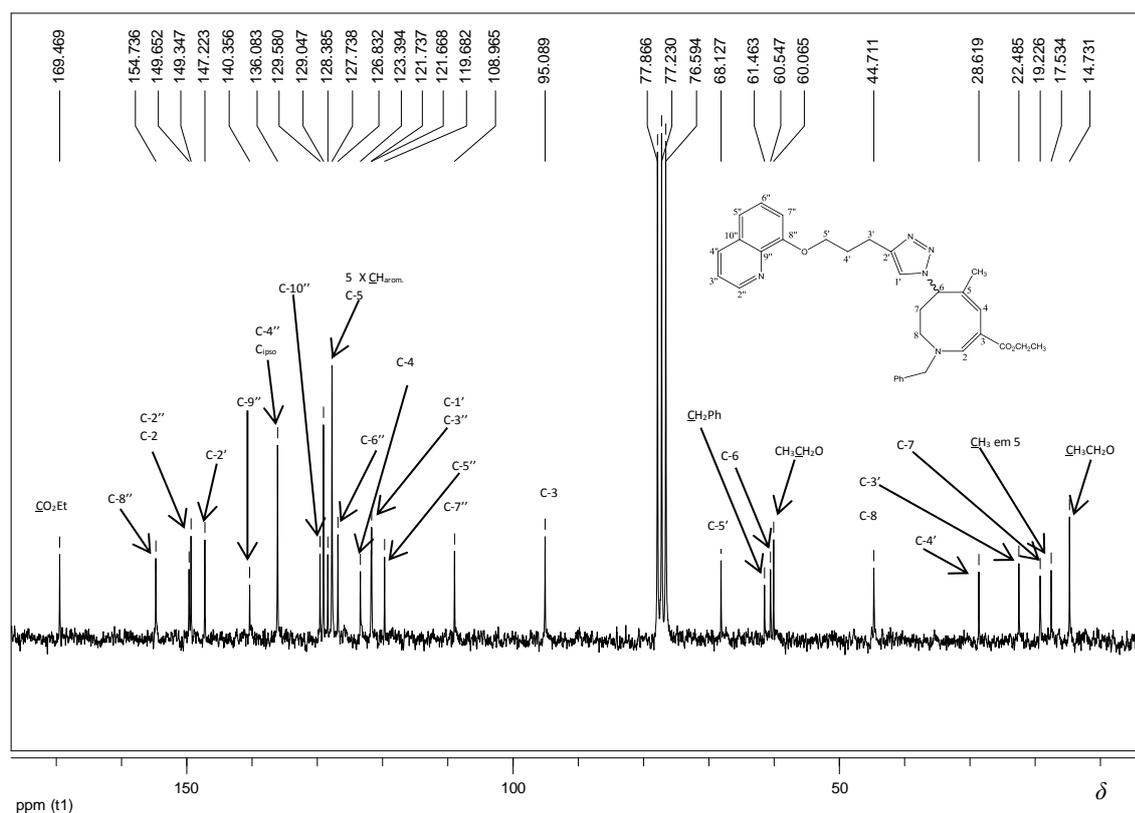


Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado triazólico **121** (50 MHz, CDCl_3).

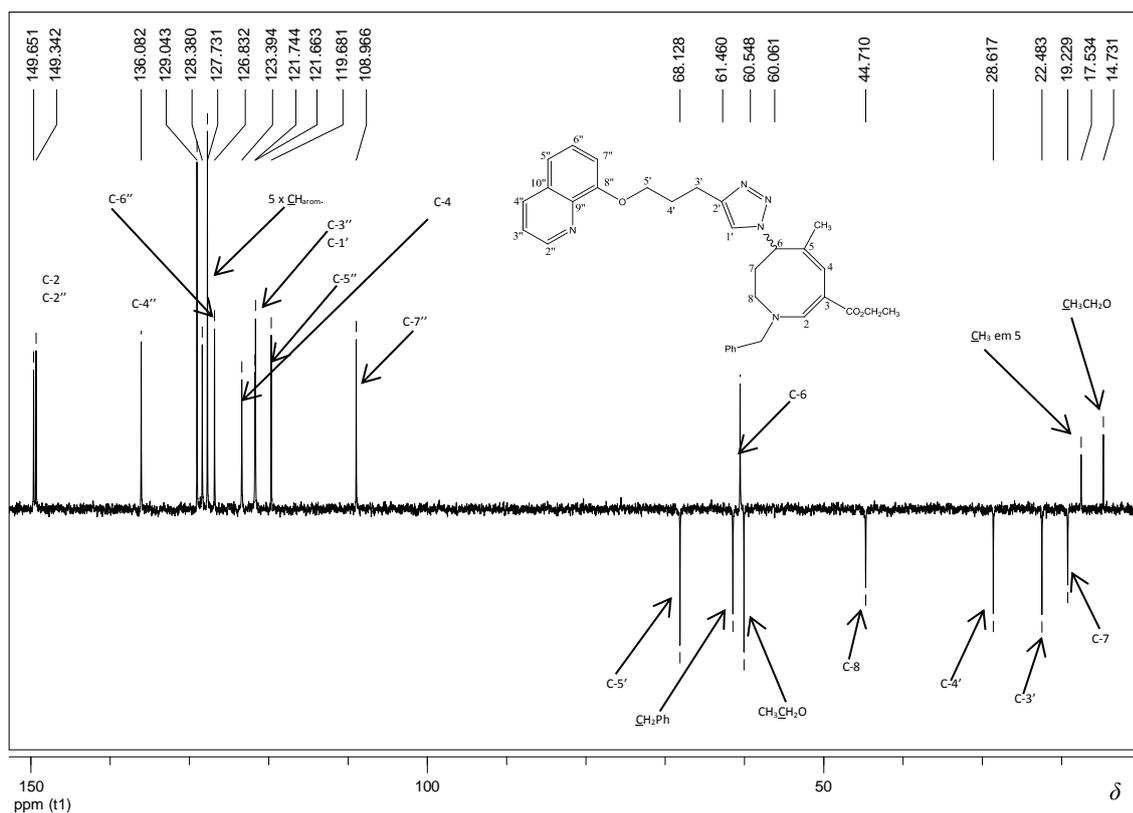


Figura 59: Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico **121** (50 MHz, CDCl_3).

Finalmente, a formação de **123** foi confirmada pela análise de seus espectros na região no IV, de RMN ^1H , de ^{13}C , por sua comparação com o material de partida **114** e também com os derivados da reação “click” **118**, **119** e **121**. No espectro de infravermelho do composto **123** (Figura 60, página 73), a banda de absorção larga em 3390 cm^{-1} está associada ao estiramento da ligação O-H. A banda de absorção em 2929 cm^{-1} é característica de estiramento de ligação C-H alifático. Além dessas bandas, têm-se aquelas referentes a C=O do éster conjugada com C=C do anel azocínico em 1672 e 1578 cm^{-1} , os dobramentos dos grupos CH_2 em 1444 e 1418 cm^{-1} e CH_3 em 1362 cm^{-1} . Em 1256 , 1195 , 1128 e em 1044 têm-se os estiramentos da ligação C-O de éster e álcool. O padrão de anel aromático monossustituído é confirmado pelas bandas de absorção características em 729 e 699 cm^{-1} .

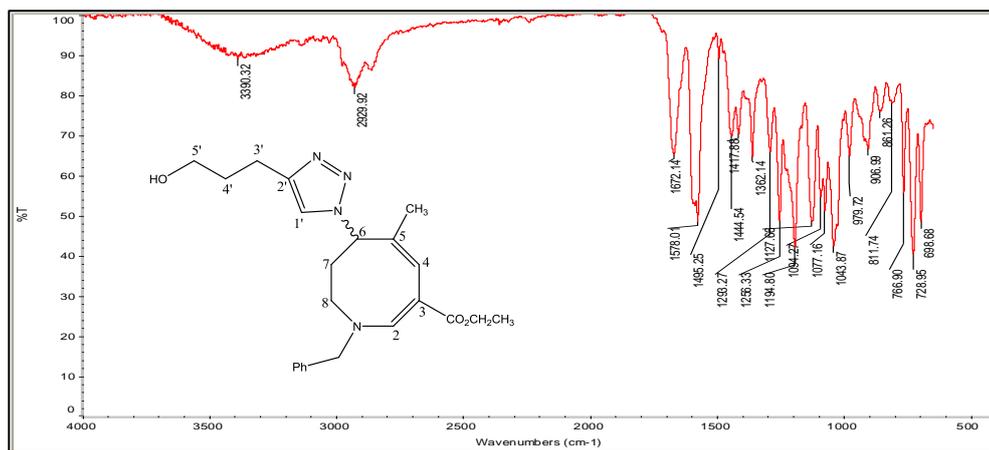


Figura 60: Espectro de absorção na região no IV do derivado triazólico **123** (ATR).

Para analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **123** (Figura 61, página 74), deve-se compará-lo tanto ao espectro de RMN de ^1H do composto **114** (Figura 34, página 49), que é o material de partida para a formação de **123**, quanto aos espectros de RMN de ^1H dos compostos **118**, **119** e **121**, que foram obtidos através da reação “click”, a mesma a que foi submetida o composto **123**. Assim, algumas semelhanças são observadas entre os espectros de RMN de ^1H dos derivados triazólicos e o espectro de RMN de ^1H do composto **123**. Essas semelhanças referem-se aos deslocamentos descritos para os H-7 (δ 2,04-1,88 ppm, H-7 e H'-7), os hidrogênios do grupo metila em C-5 (δ 1,31 ppm) e o duplete duplo em δ 5,37 ppm ($^3J = 4,6$ Hz e 11,6 Hz) correspondente ao H-6 do anel azocínico.

Quando se compara o espectro de RMN de ^1H do composto **123** com o espectro de RMN de ^1H do composto **114**, observa-se a presença dos sinais característicos do núcleo azocínico já atribuídos na Figura 61 (página 74). Acrescentando-se aos dados anteriormente descritos para o composto **123**, a confirmação da formação deste ocorre pelo aparecimento de sinais referentes aos hidrogênios provenientes do esqueleto do pent-4-in-1-ol que foi o alcino ligado à azida **114** neste caso. Assim, observam-se a presença de dois tripletos em δ 2,82 ppm ($^3J = 7,2$ Hz, 2 H) e em δ 3,68 ppm ($^3J = 5,9$ Hz, 2 H) atribuídos, respectivamente, aos H-3' e H-5' parcialmente sobreposto ao H-8 do anel azocínico. O multipletto entre δ 1,88-2,04 ppm foi atribuído aos H-4' (sobrepostos aos sinais de H-7 e H'-7 do anel azocínico). Ainda foi possível atribuir ao sinal largo entre δ 3,33-3,35 ppm (integral relativa à proporção de um hidrogênio), o hidrogênio da hidroxila. A localização do sinal do hidrogênio ligado ao anel triazólico foi feita com base em valores de deslocamento encontrados para os compostos semelhantes e pelo valor da integral dos hidrogênios do grupo fenila (multipletto entre δ 7,24-7,33 ppm) que apresentou proporção de 6 hidrogênios. Ou seja, atribuiu-se juntamente com os hidrogênios do grupo fenila (5 H), o hidrogênio ligado ao carbono 1' do anel triazólico (1 H).

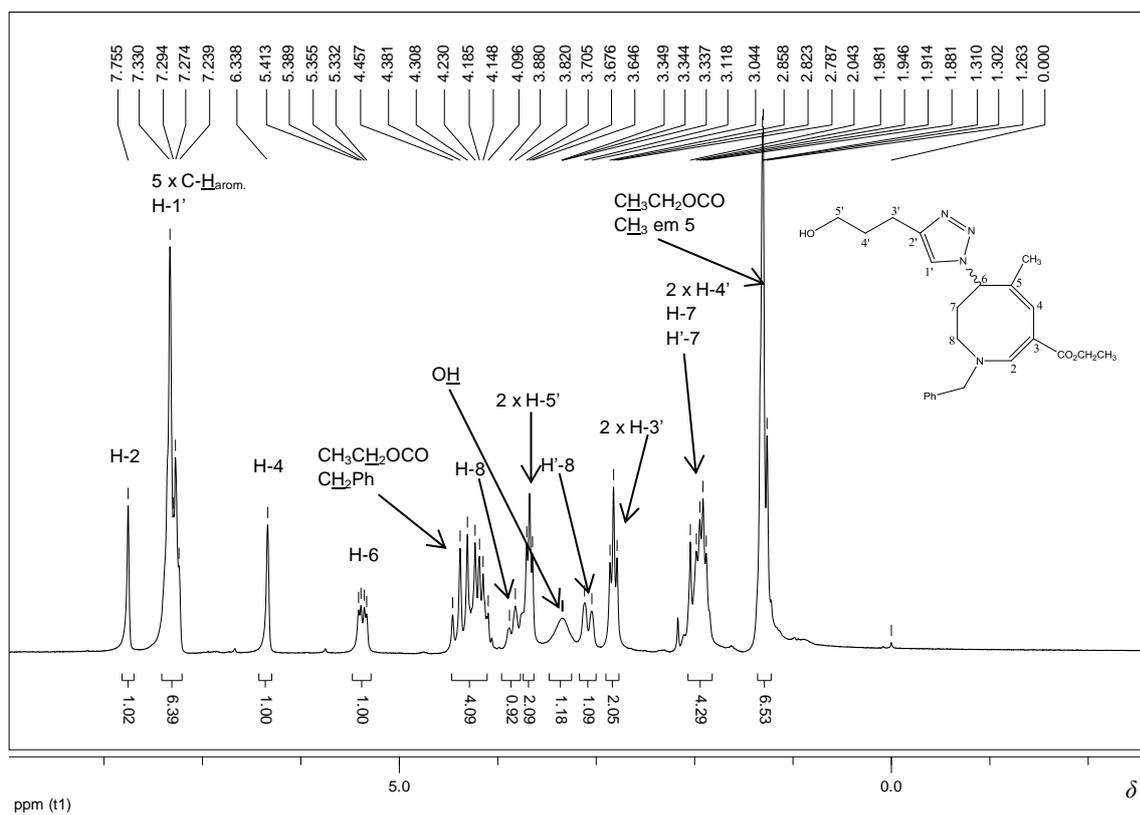


Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do derivado triazólico **123** (200 MHz, CDCl_3).

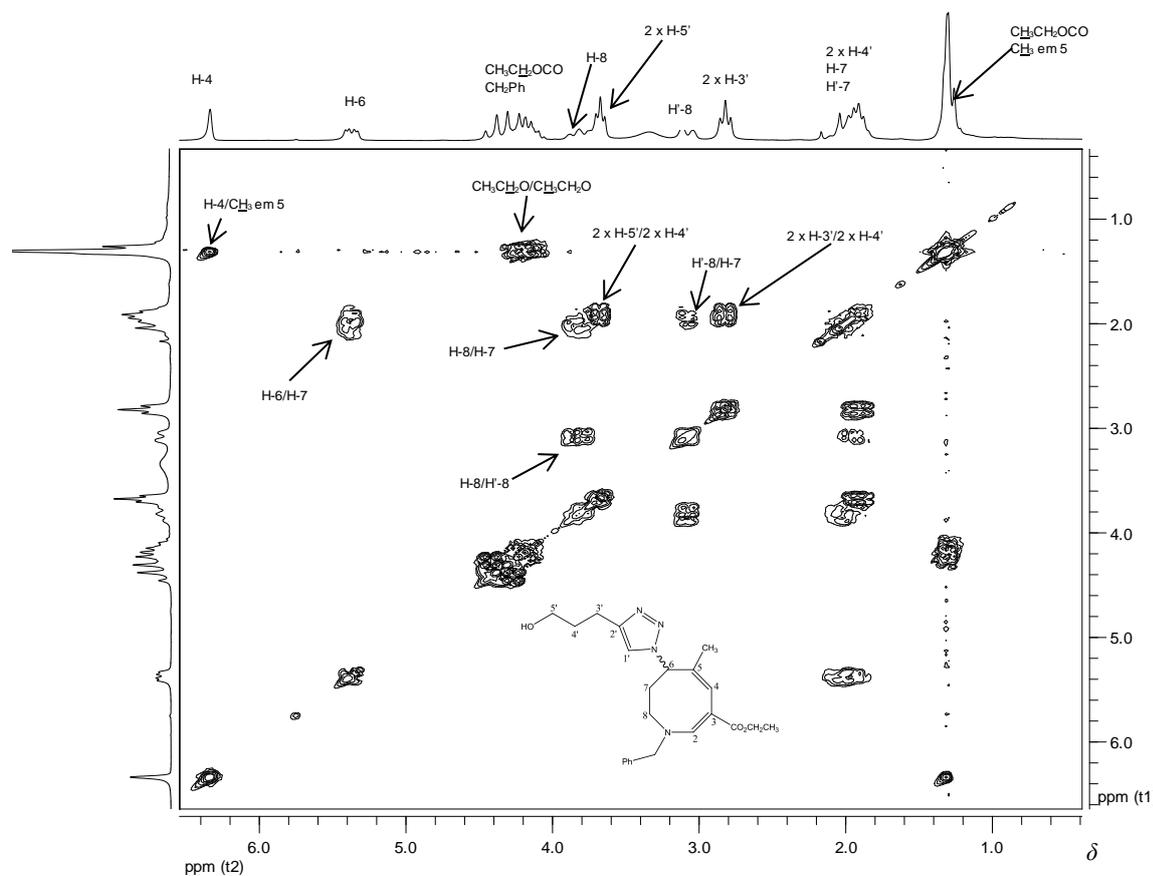


Figura 62: Mapa de contornos COSY do derivado triazólico **123** (200 MHz, CDCl_3).

As atribuições aos sinais de ressonância dos carbonos do composto **123** (Figura 63) foram feitas com a ajuda do DEPT 135 (Figura 64, página 76) e as atribuições anteriormente feitas para os compostos **114** (Figura 35, página 50) e os derivados triazólicos. Observa-se que os sinais do anel azocínico praticamente não sofrem deslocamento e foram identificados com base no espectro de RMN de ^{13}C do composto **114**. Uma vez identificados os sinais referentes aos carbonos do anel azocínico, os demais foram atribuídos aos carbonos do esqueleto do pent-4-in-1-ol como três metilenos em δ 22,08 ppm (C-3'), δ 32,13 ppm (C-4'), δ 61,54 ppm (C-5') e os sinais referentes aos carbonos hidrogenado e não hidrogenado do anel triazólico correspondem, respectivamente, a δ 121,52 ppm e δ 147,49 ppm por comparação com o espectro de RMN de ^{13}C de derivados triazólicos obtidos por Borgati (BORGATI, 2012) derivados do pent-4-in-1-ol.

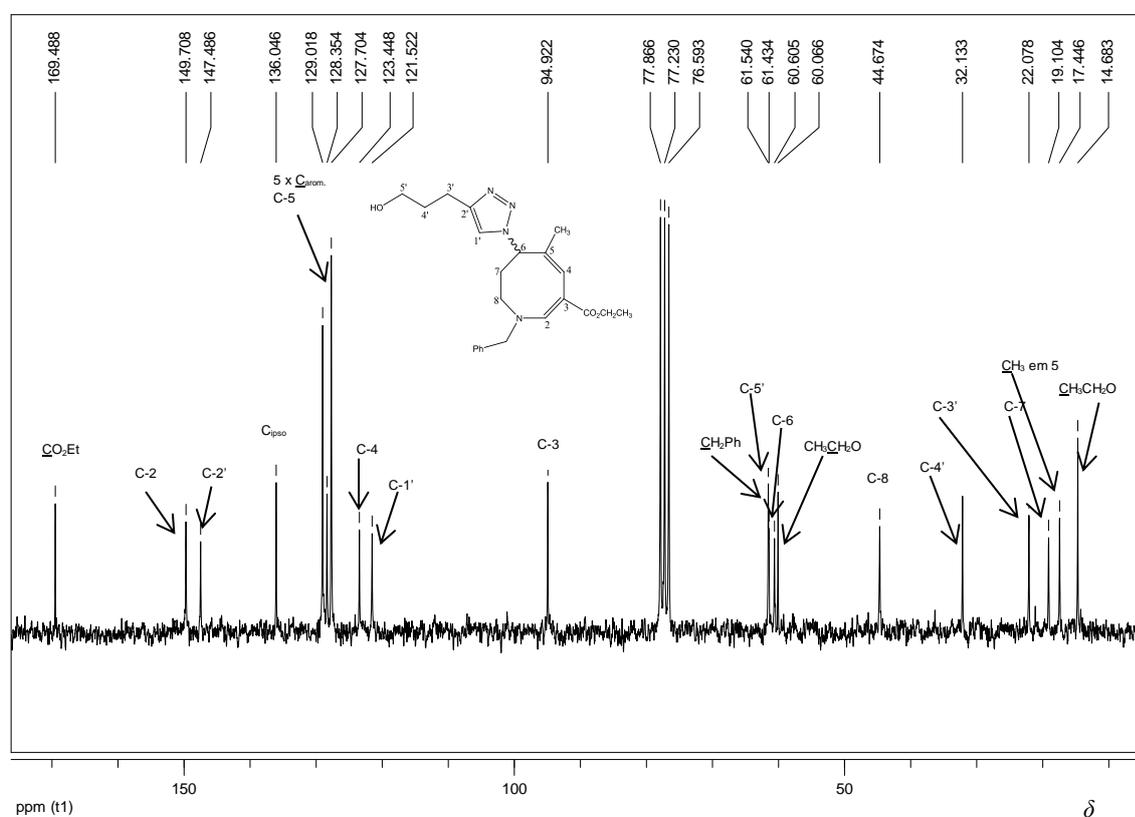


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado “click” **123** (50 MHz, CDCl_3).

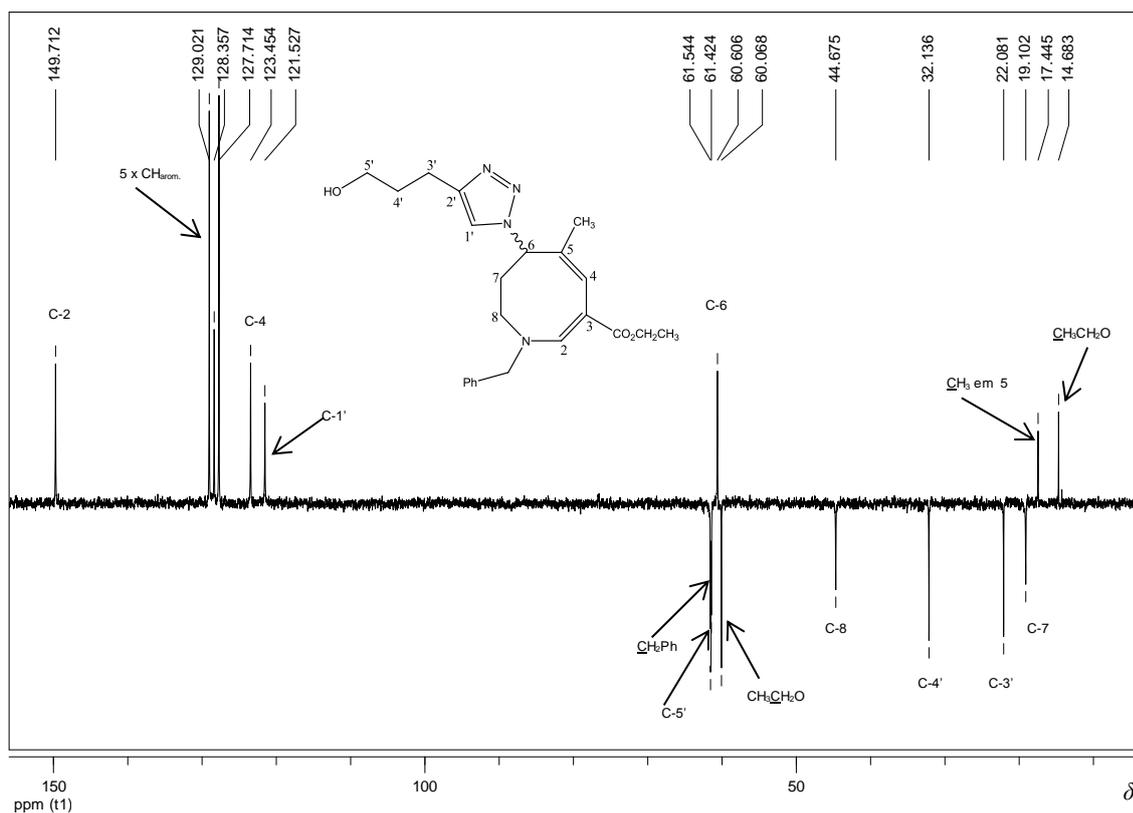
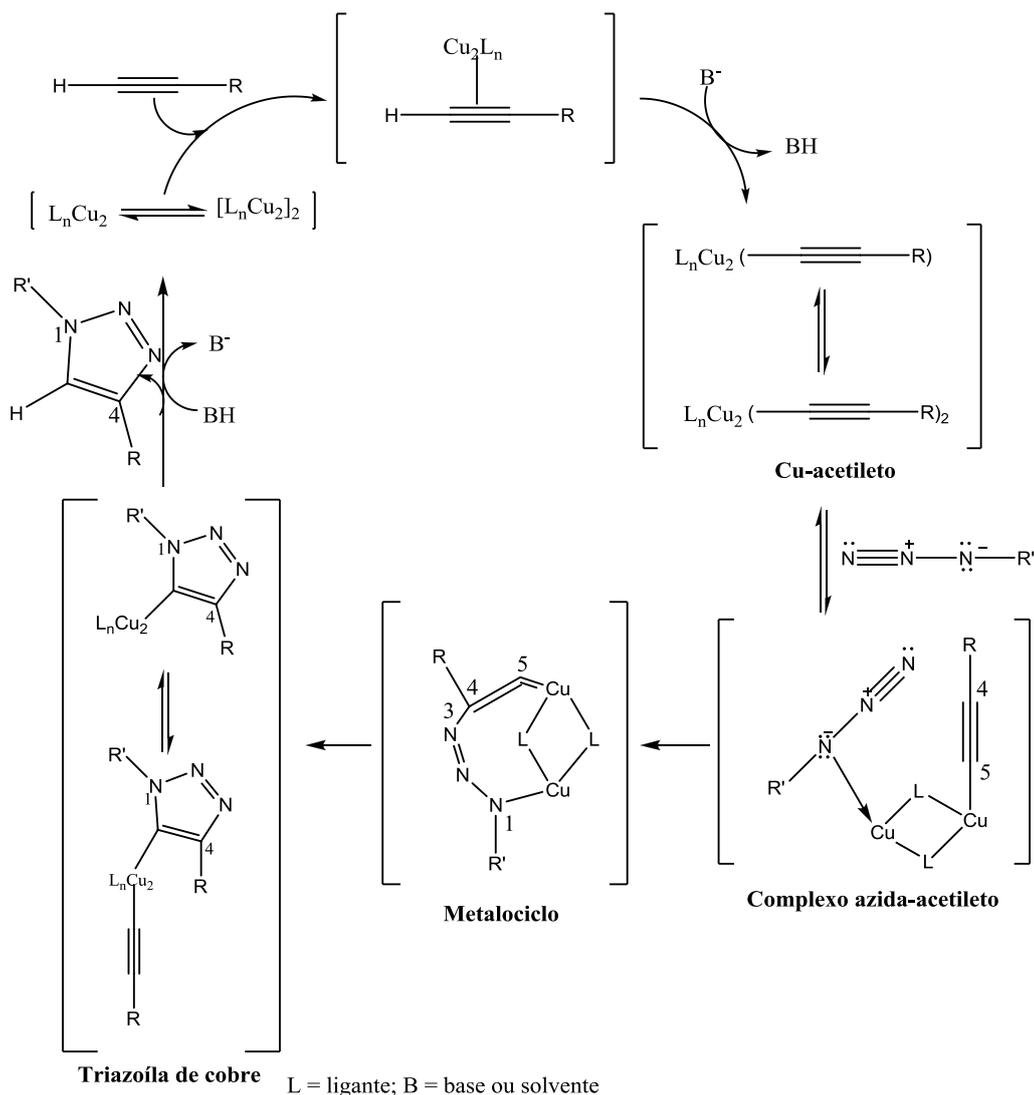


Figura 64: Sub-espectro DEPT 135 do derivado triazólico **123** (50 MHz, CDCl_3).

Apesar da reação “click” ser de fácil execução para a rotina de um laboratório de Química Orgânica, seu mecanismo ainda não foi totalmente elucidado. Existem algumas propostas que justificam a ocorrência desta reação. A proposta mecanística mais aceita está mostrada no Esquema 35 (página 77). A primeira etapa é a formação de um complexo de Cu(I) com o alcino (RODINOV *et al.*, 2005). Com a formação deste complexo o valor de pK_a do alcino terminal é reduzido para próximo de 9,8 o que possibilita a desprotonação em um meio aquoso sem a necessidade de se adicionar base (HIMO *et al.*, 2005). A segunda etapa é a coordenação do Cu(I) com a azida orgânica. Esse novo complexo pode ser representado pela coordenação de um ou mais átomos de cobre entre o acetileno e a azida (RODINOV *et al.*, 2005; BOCK *et al.*, 2006). Nesse intermediário o cobre tem um efeito sinérgico, pois torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono β -vinilidênico do alcino mais nucleofílico, o que favorece a formação do intermediário cíclico contendo um átomo de cobre, um metalociclo. Esta etapa é endotérmica e define a regioseletividade da reação, pois possui energia de ativação de 15 kJ/mol, que é menor que a energia de ativação para a reação não catalisada, 26 kJ/mol. Esta diferença entre as energias de ativação também explica o grande aumento de velocidade em relação à reação não catalisada (MELDAL; TORNØE, 2008). Em seguida estabelece-se uma ligação efetiva entre o nitrogênio terminal da azida e o acetileno formando o triazolídio. Este é

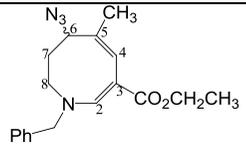
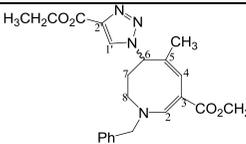
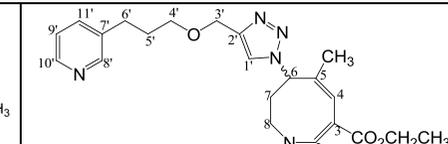
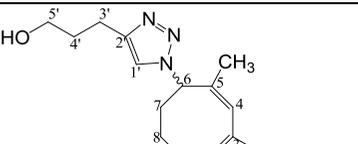
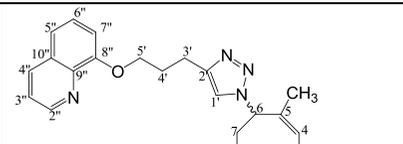
hidrolisado formando o triazol 1,4-dissubstituído e regenerando o catalisador (HIMO *et al.*, 2005).



Esquema 35: Proposta do mecanismo da reação “click” (Adaptada de FREITAS *et al.*, 2011).

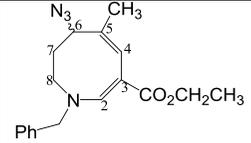
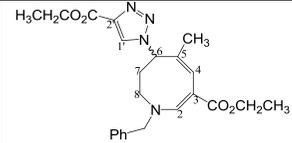
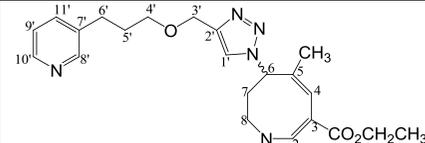
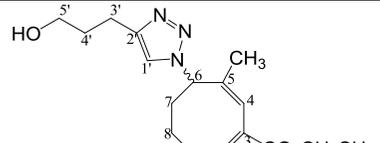
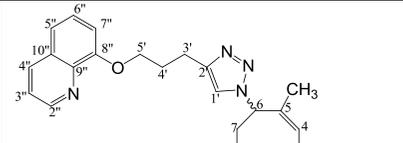
As tabelas 2 e 3 (páginas 78, 79 e 80) apresentam os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para os derivados triazólicos inéditos obtidos.

Tabela 2: Comparação dos dados de RMN de ^1H dos compostos **114**, **118**, **119**, **121** e **123** (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz)				
					
H-2	7,66; s	7,77; s	7,77; s	7,76; s	7,75; s
H-4	6,25; s	6,39; s	6,36; s	6,34; s	6,33; s
H-6	4,43; dd; <i>J</i> = 4,9 e 12,1	5,50; dd; <i>J</i> = 4,4 e 12,4	5,43; dd; <i>J</i> = 4,6 e 12,6	5,37; dd; <i>J</i> = 4,6 e 11,6	5,37; dd; <i>J</i> = 4,8 e 11,8
H-7	1,00-1,13; m	2,00-2,06; m	2,04-2,10; m	1,88-2,04; m	1,83-2,08; m
H ⁷ -7	1,39-1,53; m	1,83-1,92; m	1,88-1,98; m	1,88-2,04; m	1,83-2,08; m
H-8	3,60-3,72; m	3,82-3,88; m	3,80-3,88; m	3,79-3,88; m	3,74-3,88; m
H ⁷ -8	2,87-2,94; m	3,10-3,14; m	3,07-3,12; m	3,04-3,12; m	2,99-3,06; m
CO ₂ CH ₂ CH ₃ em 3	1,29; t; <i>J</i> = 7,0	1,31; t; <i>J</i> = 7,2	1,30; t; <i>J</i> = 4,6	1,30; m	1,30; m
CO ₂ CH ₂ CH ₃ em 3	4,09-4,27; m	4,12-4,26; m	4,13-4,23; m	4,10-4,46; m	4,10-4,43; m
CH ₃ em 5	1,70; s	1,34; s	1,33; s	1,31; m	1,30; m
CH ₂ Ph	4,32; s	4,26-4,44; m	4,27-4,34; m	4,10-4,46; m	4,10-4,43;
CH _{arom.}	7,27-7,39; m	7,25-7,37; m	7,19-7,37; m	7,24-7,33; m	7,22-7,49; m
H-1 ⁷		8,08; s	7,53; s	7,24-7,33; m	7,22-7,49; m
CO ₂ CH ₂ CH ₃ em 2 ⁷		1,40; t; <i>J</i> = 7,2			
CO ₂ CH ₂ CH ₃ em 2 ⁷		4,26-4,44; m			
H-3 ⁷			4,62; s	2,82; t; <i>J</i> = 7,2	3,02; m
H-4 ⁷			3,52; t; <i>J</i> = 6,2	1,88-2,04; m	2,41; q; <i>J</i> = 6,8
H-5 ⁷			1,88-1,98; m	3,68; t; <i>J</i> = 5,9	4,10-4,43; m
H-6 ⁷			2,70; t; <i>J</i> = 7,6		
H-8 ⁷			8,45; sl		
H-9 ⁷			7,19-7,37; m		

H-10'			8,45; sl		
H-11'			7,53; d; $J = 7,2$		
H-2''					8,92; d; $J = 3,0$
H-3''					7,22-7,49; m
H-4''					8,11; d; $J = 8,0$
H-5''					7,22-7,49; m
H-6''					7,22-7,49; m
H-7''					7,04; d; $J = 7,0$

Tabela 3: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **114**, **118**, **119**, **121** e **123** (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm)				
					
C-2	149,36	149,72	149,51	149,71	149,35
C-3	95,24	94,99	94,79	94,92	95,09
C-4	122,65	124,21	123,45	123,45	123,39
C-5	128,76	126,53	127,27	127,70	128,39
C-6	61,60	61,35	60,61	60,60	60,55
C-7	20,97	19,46	19,12	19,10	19,23
C-8	45,23	44,79	44,59	44,67	44,71
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ em 3	14,82	14,69	14,55	14,68	14,73
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ em 3	60,11	60,11	59,85	60,07	60,06

Continuação: ^{13}C δ (ppm)

$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ em 5	18,08	17,48	17,38	17,45	17,53
$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$	62,12	61,75	61,31	61,54	61,46
$\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom.}}$	127,89 (2), 128,52, 129,18 (2)	127,74 (2), 128,45, 129,06 (2)	127,56 (2), 128,18, 128,86 (2)	127,70 (2), 128,35, 128,02 (2)	127,74 (2), 128,39, 129,05 (2)
C_{ipso}	136,39	135,96	135,89	136,05	136,08
$\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ em 3'	169,67	169,24	169,17	169,49	169,47
$\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ em 2'		160,88			
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ em 2'		14,38			
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ em 2'		61,35			
C-1'		127,74	122,69	121,52	121,67
C-2'		140,08	144,87	147,49	147,22
C-3'			64,29	32,14	22,49
C-4'			69,13	19,10	28,62
C-5'			30,74	61,42	68,13
C-6'			29,33		
C-7'			136,99		
C-8'			149,78		
C-9'			123,25		
C-10'			147,18		
C-11'			135,85		
C-2''					149,65
C-3''					121,74
C-4''					136,08
C-5''					119,68
C-6''					126,83
C-7''					108,97
C-8''					157,74
C-9''					140,36
C-10''					129,58

3.4 – Parte IV: Testes preliminares sobre a atividade biológica dos derivados azocínicos

Entre as diversas atividades biológicas apresentadas pelas azocinas, recentemente, destaca-se a inibição da acetilcolinesterase *in vitro* (VOSKRESSENSKY *et al.*, 2004), uma das principais abordagens farmacológicas para o tratamento da doença de Alzheimer. Dessa maneira, alguns derivados azocínicos obtidos neste trabalho foram submetidos à testes de inibição de enzimas colinesterases (Tabela 4), usando como controle positivo a tacrina, uma substância com comprovada atividade inibidora da acetilcolinesterase (HAREL *et al.*, 1993).

Tabela 4: Resultados dos testes de inibição de colinesterases de derivados azocínicos

Derivado azocínico	enzima		enzima	
	eeAChE	SD*	eqBChE	SD*
tacrina	$2,87 \times 10^{-9}$ M	$1,45 \times 10^{-9}$	$5,31 \times 10^{-9}$ M	$1,29 \times 10^{-9}$
64a-b	NI		20% de inibição a 200 μ M	
65a-b	NI		10% de inibição a 100 μ M	
65a ou 65b	NI		não inibe até 100 μ M	
103a-b	NI		35% de inibição a 10 μ M	
111	NI**		21% de inibição a 90 μ M	
113	NI		não inibe até 100 μ M	
114	NI		não inibe até 100 μ M	
118	NI		25% de inibição a 100 μ M	

*SD: Desvio padrão; **Não inibe na faixa de concentrações e condições experimentais avaliadas.

Os testes foram realizados em colaboração com o grupo do Professor Ângelo de Fátima e foram realizados pelo doutorando Roney de Aquino. Os compostos foram avaliados quanto à inibição das enzimas acetilcolinesterase de *Electrophorus electricus* e butirilcolinesterase equina, seguindo a metodologia descrita por Ellman e colaboradores (ELLMAN *et al.*, 1961). Como se observa na Tabela 4, os compostos precisam ser melhorados quanto a sua capacidade inibitória, especialmente em relação à acetilcolinesterase já que, mesmo de forma tímida, algumas azocinas sugerem atividade preferencial para a enzima butirilcolinesterase.

4 – PARTE EXPERIMENTAL

4.1 – Métodos gerais

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro NICOLET 380 FT-IR (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram registrados nos aparelhos Bruker Avance DPX-200 e DRX-400 (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna utilizou-se o tetrametilsilano (TMS).

As análises de cromatografia gasosa foram feitas no cromatógrafo HEWLETT 5890 PACKARD SERIES II Gas Chromatograph e no cromatógrafo à gas acoplado com espectro de massas CGMS-QP2010 Ultra SHIMADZU. Coluna BP 130 m x 0,25 mm, temperatura da coluna 160° (1 min.), 3°C/min até 270°C, injetor 280°C, Split 1/50, detector FID: 270°C, gás de arraste $\text{H}_{2(g)}$ a 2 mL/min, volume de injeção 2 μL , concentração da amostra 1,0% em diclorometano (Departamento de Química, UFMG).

As faixas de fusão foram determinadas no aparelho GEHAKA PF1500 (Departamento de Química, UFMG) e não foram corrigidas.

Para cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS) foi utilizada sílica gel 60 G Merck sobre lâmina de vidro, com espessura de camada de sílica de 0,25 mm. Utilizou-se como revelador iodo sólido da Merck.

Para cromatografia em coluna foram utilizadas sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) da Merck e alumina neutra (óxido de alumínio) da Merck.

Purificação e dosagem de solventes e reagentes:

- *Secagem do tetra-hidrofurano*: O reagente comercial foi tratado com hidreto de cálcio, mantido sob refluxo e agitação por 2 horas e, em seguida, destilado. O destilado foi mantido sob refluxo na presença de sódio metálico e benzofenona até o aparecimento de uma solução de coloração azul. No momento do uso, destilou-se a quantidade necessária (MAIA, 2000).

- *Doseamento do ácido m-cloroperbenzóico*: A uma alíquota de cerca de 0,1 g de m-CPBA, exatamente pesado, adicionaram-se 50 mL de água, 1 g de iodeto de potássio, 5 mL de clorofórmio e 5 mL de ácido acético glacial. Titulou-se com solução aquosa de tiosulfato de

sódio 0,1 mol/L. Cada mL de solução de tiosulfato de sódio 0,1 mol/L reagem com 8,6285 mg de *m*-CPBA (SILVA, 1998).

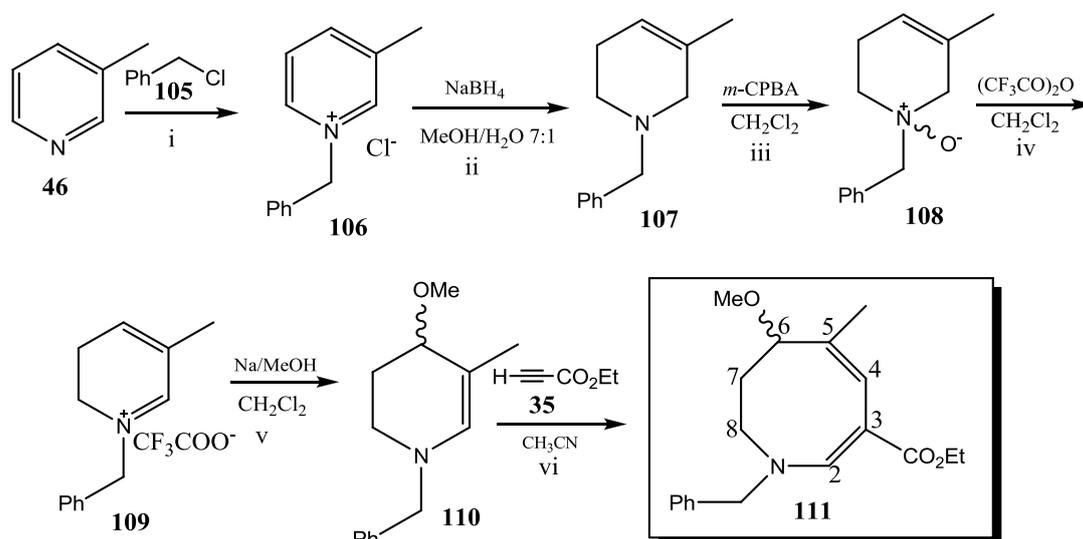
- *Destilação do ácido metanossulfônico*: O ácido metanossulfônico foi destilado sob pressão reduzida a 120°C em um aparato de destilação Kugelrohr.

4.2 – Descrição dos experimentos

4.2.1 - Síntese das azocinas aquirais

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.

4.2.1.1 – Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **111**



A um balão contendo a metil-piridina **46** (2,00 g; 2,1 mL; 21,5 mmol) adicionou-se o cloreto de benzila **105** (2,99 g; 2,74 mL; 23,6 mmol) (Etapa i). Esta mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 90°C durante 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado e o término da reação foi confirmado por cromatografia em camada delgada (eluente: hexano:acetato de etila 8:2; revelador: vapor de iodo). O produto **106** foi obtido (3,95 g; 21,5 mmol; 100% de rendimento) sob a forma de um sólido marrom e submetido à próxima etapa (Etapa ii) sem purificação prévia.

A uma solução de **106** (3,95 g; 21,5 mmol) em uma mistura de metanol/água 7:1 (24 mL) foi adicionado, lentamente, boro-hidreto de sódio (2,03 g; 53,7 mmol). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 2 horas (final da reação verificado por cromatografia em camada delgada de sílica: eluente:

hexano/acetato de etila 1:1; revelador: vapor de iodo). Destilou-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 porções de 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas no rotavapor. Foi obtida uma goma marrom (3,47 g), que foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 90:10, 85:15, 80:20, 92:8, 75:25, 70:30, 65:35). A tetra-hidropiridina **107** foi assim obtida (2,11g; 53% de rendimento), na forma de um óleo amarelado.

Após a obtenção de **107**, iniciou-se uma sequência de quatro etapas (Etapas iii – vi) até a obtenção da tetra-hidroazocina **111**. A uma solução de **107** (0,5628 g; 3,01 mmol) em diclorometano (10 mL), mantida sob agitação magnética e em banho de gelo a 0°C (Etapa iii), foi lentamente adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico previamente titulado (0,7779 g; 4,51 mmol), deixando-se a reação se processar por 15 minutos. Após este tempo, todo o conteúdo do balão foi transferido para uma coluna cromatográfica de alumina neutra, utilizando como eluente diclorometano/metanol 100:0, 98:2 e 96:4 (100 mL cada). Os solventes utilizados como eluentes foram previamente resfriados em um banho de gelo e as frações recolhidas também mantidas em banho de gelo. Após análise das frações por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: diclorometano/metanol 96:4; revelador: vapor de iodo), reuniram-se as frações contendo o derivado *N*-óxido **108** e o solvente foi rapidamente destilado sob pressão reduzida.

Em seguida, o resíduo da reação contendo o *N*-óxido **108** foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e foi adicionado anidrido trifluoroacético (1,27 mL; 1,8875 g; 2,90 mmol) (Etapa iv). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 minutos. Decorrido este tempo, o solvente foi rapidamente e completamente eliminado sob pressão reduzida, obtendo-se resíduo contendo o sal **109**, que foi então novamente dissolvido em diclorometano (8 mL).

Adicionou-se a esse sistema uma solução de metóxido de sódio em metanol preparada através da reação entre sódio metálico (1,3773 g; 59,91 mmol) e metanol (30 mL) (Etapa v). Deixou-se a reação se processar por 30 minutos à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Após este tempo, o solvente foi destilado e o resíduo extraído, utilizando-se água destilada (20 mL) e uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 (5 porções de 10 mL). As fases orgânicas reunidas, foram secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas.

Obteve-se um resíduo contendo o composto metoxilado **110**, que foi então dissolvido em 10 mL de acetonitrila. À solução resultante foi adicionado 1,5 mL (1,4693 g; 14,98 mmol) de

propiolato de etila **35** (Etapa vi). Este sistema foi mantido sob refluxo e agitação magnética por 2:30 h. O término da reação foi confirmado por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; revelador: vapor de iodo). O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 97,5:2,5, 95:5, 92,5:7,5, 90:10, 85:15, 80:20). Foram obtidos 0,3711 g (1,18 mmol; 39% de rendimento) da tetra-hidroazocina **111**, na forma de cristais levemente amarelados.

Rendimento: 39% (a partir de **107**)

F.M.: C₁₉H₂₅NO₃

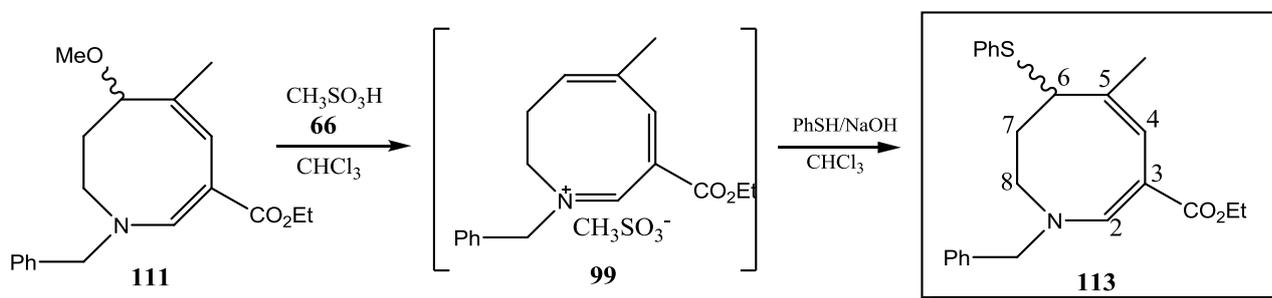
M.M.: 315,41 g/mol

F.F.: 104,8-106,2 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 25, Página 41): 0,97-1,09 (m, 1 H, H-7); 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H, CH₃CH₂OCO); 1,49-1,71 (m, 1 H, H'-7); 1,64 (s, 3 H, CH₃ em 5); 2,81-2,89 (m, 1 H, H'-8); 3,24 (s, 3 H, CH₃O); 3,53-3,67 (m, 1 H, H-8); 4,01-4,39 (m, 5 H, H-6, CH₃CH₂OCO, CH₂Ph); 6,28 (s, 1 H, H-4); 7,23-7,37 (m, 5 H, 5 x CH do Ph); 7,61 (s, 1 H, H-2).

RMN de ¹³C (50,3 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 27, Página 43): 14,83 (CH₃CH₂OCO); 16,92 (CH₃ em 5); 21,17 (C-7); 45,04 (C-8); 57,17 (CH₃O); 59,91 (CH₃CH₂OCO); 61,57(CH₂Ph); 79,28 (C-6); 95,28 (C-3); 122,47 (C-4); 127,85, 128,27, 129,01 (5 x CH do Ph); 131,41 (C-5); 136,69 (C_{ipso} do Ph); 149,10 (C-2); 169,98 (CO₂Et).

4.2.1.2 – Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **113**



A uma solução da tetra-hidroazocina **111** (58,7 mg; 0,19 mmol) em clorofórmio (1 mL) foi adicionado ácido metanossulfônico **66** (89,4 mg; 60 μL; 0,93 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos. A formação do sal de imínio **99** foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; revelador: vapor de iodo). Após a

formação do sal de imínio **99**, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após dissolução do resíduo em clorofórmio (1 mL), a mistura foi resfriada a 0°C e foi rapidamente adicionada uma solução de feniltiolato de sódio [preparada pela mistura de 115 µL (1,12 mmol) de tiofenol e 1,12 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L]. O sistema bifásico foi agitado vigorosamente a temperatura ambiente por uma hora, quando foi adicionada uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 10% p/v (5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com três alíquotas (15 mL) de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de hidróxido de sódio 1 mol/L (15 mL) e, finalmente, água (20 mL). A solução orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada, fornecendo um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 90:10 e 80:20, porções de 50 mL). As frações contendo o produto foram reunidas, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. A tetra-hidroazocina **113** (32,6 mg; 0,08 mmol) foi obtida como um óleo amarelado.

Rendimento: 45%

F.M.: C₂₄H₂₇NO₂S

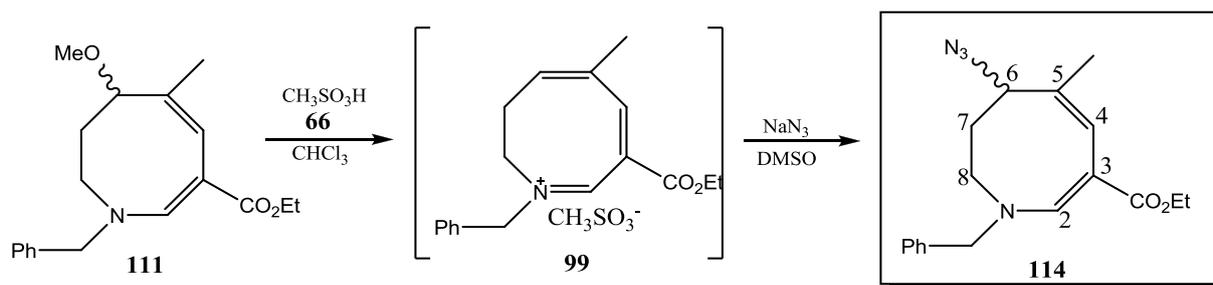
M.M.: 393,54 g/mol

IV (cm⁻¹) (Figura 29, Página 45): 3363 e 2935 (v C-H alifático); 1678 e 1579 (v C=O conjugada C=C); 1439 (dobramento CH₂); 1361 (dobramento CH₃); 1210 e 1125 (v C-O); 1041 (v C-N); 732 e 689.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 30, Página 46): 1,12-1,24 (m, 1 H, H-7); 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H, CH₃CH₂OCO); 1,54-1,67 (m, 1 H, H'-7); 1,74 (s, 3 H, CH₃ em 5); 2,81-2,89 (m, 1 H, H'-8); 3,77-3,91 (m, 1 H, H-8); 4,17-4,41 (m, 5 H, H-6, CH₃CH₂OCO, CH₂Ph); 6,28 (s, 1 H, H-4); 7,15-7,33 (m, 10 H, 10 x CH do Ph); 7,69 (s, 1 H, H-2).

RMN de ¹³C (50,3 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 31, Página 47): 14,94 (CH₃CH₂OCO); 19,18 (CH₃ em 5); 21,39 (C-7); 45,40 (C-8); 46,24 (C-6); 59,90 (CH₃CH₂OCO); 61,66 (CH₂Ph); 95,36 (C-3); 123,54 (C-4); 125,48, 127,83, 128,30, 128,07, 129,06 (10 x CH do Ph); 129,63 (C-5); 136,51 e 137,16 (2 x C_{ipso} do Ph); 149,64 (C-2); 169,93 (CO₂Et).

4.2.1.3 – Síntese da (±)-1-Benzil-3-carboetoxi-5-metil-6-azido-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **114**



O sal de imínio **99** foi preparado pelo procedimento descrito no item 4.2.1.2 (Página 85), utilizando a tetra-hidroazocina **111** (56,1 mg; 0,18 mmol), clorofórmio (1 mL) e ácido metanossulfônico **66** (42,7 mg; 29 μL ; 0,44 mmol). Após a comprovação da formação do sal de imínio **99** por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2, revelador: vapor de iodo), uma solução de azida de sódio (115,7 mg; 1,78 mmol) em dimetilsulfóxido (3,5 mL) foi adicionada à mistura, que foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por três horas. Após este período, foi adicionada água destilada (20 mL) e a mistura foi basificada com solução aquosa de carbonato de sódio 10% p/v e extraída com clorofórmio (4 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 90:10 e 80:20, porções de 50 mL), a tetra-hidroazocina **114** foi obtida como um óleo amarelado (28,4 mg; 0,09 mmol).

Rendimento: 49%

F.M.: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

M.M.: 326,39 g/mol

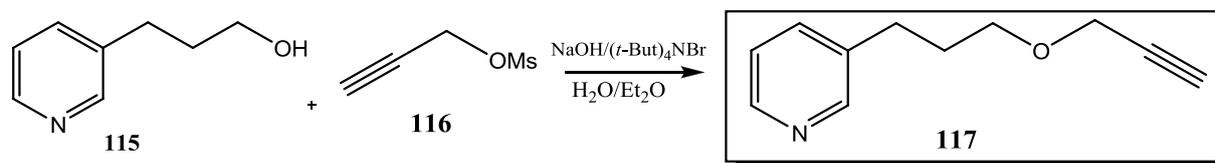
IV (cm^{-1}) (Figura 33, Página 48): 2928,23 (v C-H alifático); 2094 (v $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$); 1678 e 1579 (v C=O conjugada C=C); 1446 (dobramento CH_2); 1362 (dobramento CH_3); 1242 e 1193 (v C-O); 1047 (v C-N); 732 e 698.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 34, Página 49): 1,00-1,13 (m, 1 H, H-7); 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 1,39-1,53 (m, 1 H, H'-7); 1,70 (s, 3 H, CH_3 em 5); 2,87-2,94 (m, 1 H, H'-8); 3,60-3,72 (m, 1 H, H-8); 4,43 (dd, $J = 4,9$ e 12,1 Hz, 1 H, H-6); 4,09-4,27 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 4,32 (s, 2 H, CH_2Ph); 6,25 (s, 1 H, H-4); 7,27-7,39 (m, 5 H, 5 x CH do Ph); 7,66 (s, 1 H, H-2).

RMN de ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 35, Página 50): 14,82 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 18,08 (CH_3 em 5); 20,97 (C-7); 45,23 (C-8); 61,60 (C-6); 60,11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 62,12 (CH_2Ph); 95,24

(C-3); 122,65 (C-4); 127,89, 128,52 e 129,18 (5 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ do Ph); 128,76 (C-5); 136,39 (C_{ipso} do Ph); 149,36 (C-2); 169,67 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$).

4.2.2 – Síntese do alcino **117**: 3-[3-(2-propin-1-iloxi)propil]-piridina



Em um balão foram adicionados o 3-(3-hidroxipropil)-piridina **115** (200 mg; 0,19 mL; 1,46 mmol), o mesilado do álcool propargílico **116** (188,4 mg; 1,41 mmol), brometo de tetrabutilamônio (152,6 mg, 0,47 mmol), 15 mL de éter etílico e 5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (50% p/V). A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa à temperatura ambiente durante 72 horas. O término da reação foi confirmado por cromatografia em camada delgada (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). A mistura reagente foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado a partir de cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 90:10, 80:20, 70:30 e 60:40). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **117** (116,4 mg, 8,44 mmol) como um líquido marrom escuro.

Rendimento: 46%

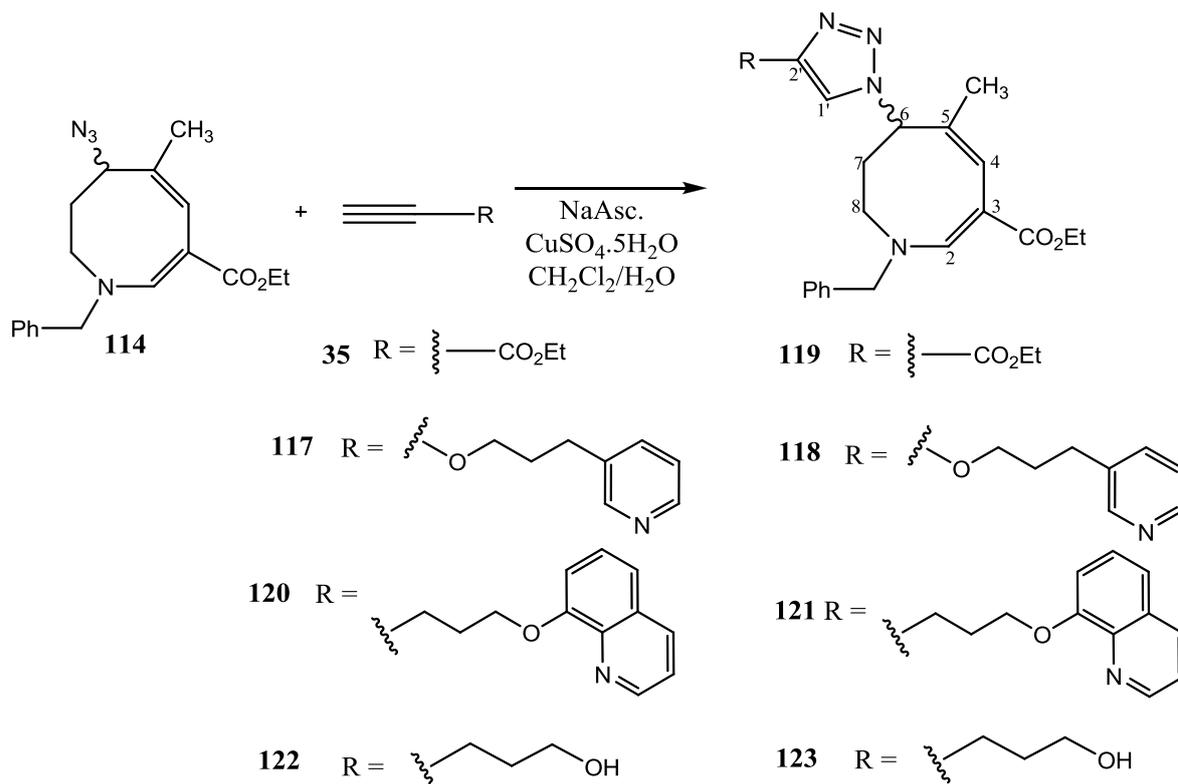
F.M.: C₁₁H₁₃NO

M.M.: 175,23 g/mol

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 37, Página 52): 1,85-1,99 (m, 2H, H-5'); 2,45 (t, ⁴*J* = 2,4 Hz, 1 H, H-1'); 2,72 (t, ³*J* = 7,7 Hz, 1 H, H-6'); 3,53 (t, ³*J* = 6,2 Hz, 1 H, H-4'); 4,15 (d, ⁴*J* = 2,4 Hz, 2 H, H-3'); 7,17-7,24 (m, 1 H, H-9'); 7,52 (d, ³*J* = 7,6 Hz, 1 H, H-11'); 8,43-8,46 (m, 2 H, H-8' e H-10').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 38, Página 53): 29,54 (C-6'); 30,98 (C-5'); 58,29 (C-3'); 68,90 (C-4'); 74,54 (C-1'); 79,93 (C-2'); 123,46 (C-9'); 136,11 (C-11'); 137,14 (C-7'); 147,53 (C-10'); 150,14 (C-8').

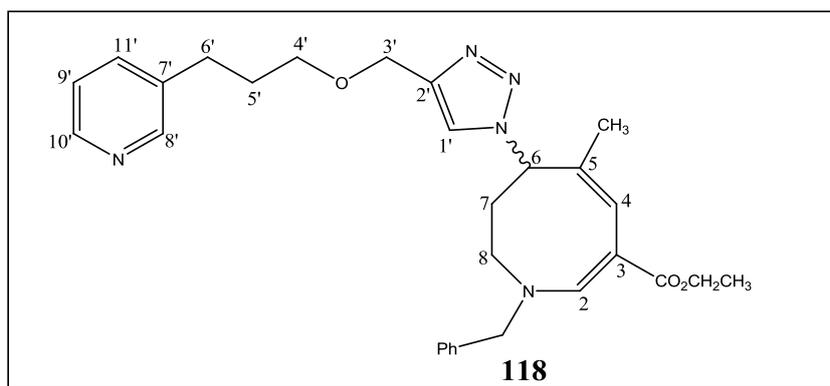
4.2.3 – Procedimento geral para a síntese dos derivados triazólicos 118, 119, 121 e 123



Em um balão de 5 mL foram adicionados o alcino (**35**, **117**, **120** ou **122**), (1,00 eq.), a tetra-hidroazocina **114** (1,00 eq.) e 1 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados sulfato de cobre penta-hidratado (0,20 eq.), ascorbato de sódio (0,40 eq.) e 1 mL de água. Deixou-se a reação sob agitação vigorosa por, em média, três horas, à temperatura ambiente (utilizou-se um leve aquecimento na reação com o alcino **122**).

A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente: acetato de etila, revelador: vapor de iodo). Após este período, foi adicionada água destilada (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas (2 x 5 mL) com uma mistura formada por uma solução EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, misturadas na proporção de 1:1. Essa extração adicional foi necessária para se eliminar o $Cu(II)$ residual que, por ser paramagnético, alarga os sinais nos espectros de RMN. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 30:70 com aumento na proporção de acetato de etila de 10 em 10% até acetato de etila puro), os derivados triazólicos **118**, **119**, **121** e **123**, foram obtidos com rendimentos que variaram entre 26 a 93%.

4.2.3.1 - 1-Benzil-5-metil-6-(4-((3-(piridin-3-il)propoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila **118**



Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 4.2.3 (página 89), para a obtenção do derivado triazólico **118**, foram usados o alcino **117** (81,7 mg; 0,47 mmol), a tetra-hidroazocina **114** (153,8 mg; 0,47 mmol), diclorometano (1 mL), sulfato de cobre penta-hidratado (23,3 mg; 0,093 mmol), ascorbato de sódio (37,0 mg; 0,187 mmol) e a reação se processou em quatro horas, à temperatura ambiente. Após elaboração, obteve-se o derivado triazólico **118** puro (183,6 mg; 0,366 mmol).

Rendimento: 78%

F.M.: C₂₉H₃₅N₅O₃

M.M.: 501,62 g/mol

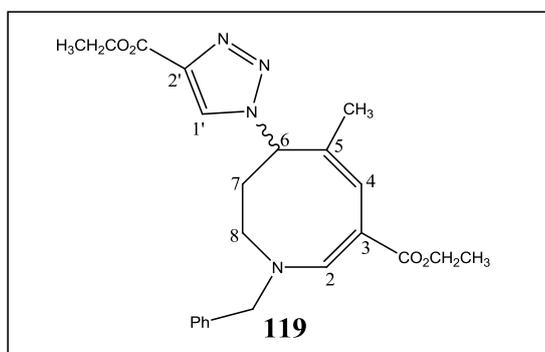
IV (cm⁻¹) (Figura 40, Página 55): 2935 e 2880 (ν C-H alifático); 1676 e 1578 (ν C=O conjugada C=C); 1445 (dobramento CH₂); 1362 (dobramento CH₃); 1254, 1194, 1128, 1077 e 1027 (ν C-O de éster e éter); 728, 715 e 699.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 41, Página 56): 1,30 (t, *J* = 4,6 Hz, 3 H, CH₃CH₂OCO); 1,33 (s, 3 H, CH₃ em 5); 1,88-1,98 (m, 3 H, H⁷-7 e H-5'); 2,04-2,10 (m, 1 H, H-7); 2,70 (t, *J* = 7,6, 2 H, H-6'); 3,07-3,12 (m, 1 H, H⁷-8); 3,52 (t, *J* = 6,2, 2 H, H-4'); 3,80-3,88 (m, 1 H, H-8); 4,13-4,23 (m, 2 H, CH₃CH₂OCO); 4,27-4,34 (m, 2 H, CH₂Ph); 4,62 (s, 2 H, H-3'); 5,43 (dd, *J* = 4,6 e 12,6 Hz, 1 H, H-6); 6,36 (s, 1 H, H-4); 7,19-7,37 (m, 6 H, 5 x CH do Ph e H-9'); 7,44-7,59 (m, 2 H, H-1' e H-11'); 7,77 (s, 1 H, H-2); 8,37-8,52 (m, 2 H, H-8' e H-10').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 43, Página 58): 14,55 (CH₃CH₂OCO); 17,38 (CH₃ em 5); 19,12 (C-7); 29,33 (C-6'); 30,74 (C-5'); 44,59 (C-8); 59,85 (CH₃CH₂OCO); 60,61 (C-6); 61,31 (CH₂Ph); 64,29 (C-3'); 69,13 (C-4'); 94,79 (C-3); 122,69 (C-1'); 123,25 (C-9');

123,45 (C-4); 127,27 (C-5); 127,56, 128,18 e 128,86 (5 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ do Ph); 135,85 (C-11'); 135, 89 (C_{ipso} do Ph); 136,99 (C-7'); 144,87 (C-2'); 147,18 (C-10'); 149,51 (C-2); 149,78 (C-8'); 169,17 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$).

4.2.3.2 – 1-Benzil-6-(4-(etoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metil-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila **119**



Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 4.2.3 (página 89), para a obtenção do derivado triazólico **119**, foram usados o alcino **35** (23,8 mg; 24,6 μL ; 0,24 mmol), a tetra-hidroazocina **114** (80 mg; 0,25 mmol), diclorometano (1 mL), sulfato de cobre penta-hidratado (12,1 mg; 0,049 mmol), ascorbato de sódio (19,3 mg; 0,097 mmol) e a reação se processou em quatro horas, à temperatura ambiente. Após elaboração, obteve-se o derivado triazólico **119** puro (96,1 mg; 0,23 mmol).

Rendimento: 92%

F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$

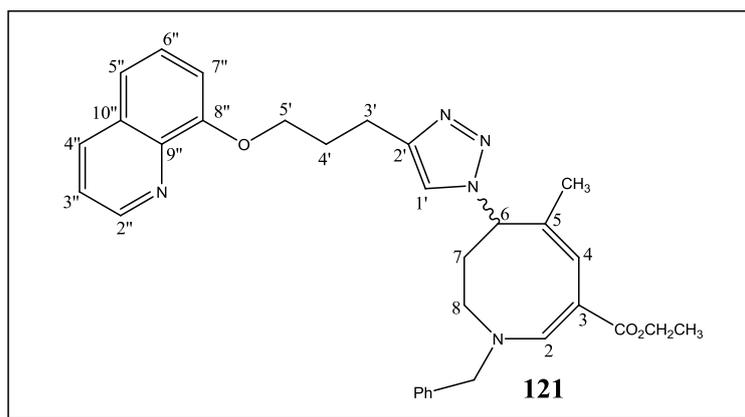
M.M.: 424,49 g/mol

IV (cm^{-1}) (Figura 47, Página 62): 2977 (v C-H alifático); 1721 (v C=O em 2'); 1676 e 1579 (v C=O em 3 conjugada C=C); 1445 (dobramento CH_2); 1360 (dobramento CH_3); 1191 (v C-O); 1034 (v C-N); 729 e 699.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 48, Página 63): 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 1,34 (s, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ em 5); 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 2'); 1,83-1,92 (m, 1 H, H'-7); 2,00-2,06 (m, 1 H, H-7); 3,10-3,14 (m, 1 H, H'-8); 3,82-3,88 (m, 1 H, H-8); 4,12-4,26 (m, 2 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 4,26-4,44 (m, 4 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ e $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 2'); 5,50 (dd, $J = 4,0$ e 12,4 Hz, 1 H, H-6); 6,39 (s, 1 H, H-4); 7,25-7,37 (m, 5 H, 5 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ do Ph); 7,77 (s, 1 H, H-2); 8,08 (s, 1 H, H-1').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 50, Página 65): 14,38 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 2'); 14,69 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 17,48 (CH_3 em 5); 19,46 (C-7); 44,79 (C-8); 61,35 (C-6); 60,11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 61,35 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 2'); (61,75 (CH_2Ph); 94,99 (C-3); 124,21 (C-4); 127,74 (C-1'); 127,74, 128,45 e 129,06 (5 x CH do Ph); 126,53 (C-5); 135,96 (C_{ipso} do Ph); 140,08 (C-2'); 149,72 (C-2); 160,88 (CO_2Et em 2'); 169,24 (CO_2Et em 3).

4.2.3.3 - 1-Benzil-5-metil-6-(4-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6,7,8-tetrahidroazocina-3-carboxilato de etila **121**



Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 4.2.3 (página 89), para a obtenção do derivado triazólico **121**, foram usados o alcino **117** (27,8 mg; 0,13 mmol), a tetra-hidroazocina **114** (43,4 mg; 0,21 mmol), diclorometano (1 mL), sulfato de cobre penta-hidratado (6,6 mg; 0,026 mmol), ascorbato de sódio (10,4 mg; 0,053 mmol) e a reação se processou em três horas, à temperatura ambiente. Após elaboração, obteve-se o derivado triazólico **121** sob a forma de sólido branco (49,8 mg; 0,091 mmol).

Rendimento: 70%

F.M.: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$

M.M.: 537,65 g/mol

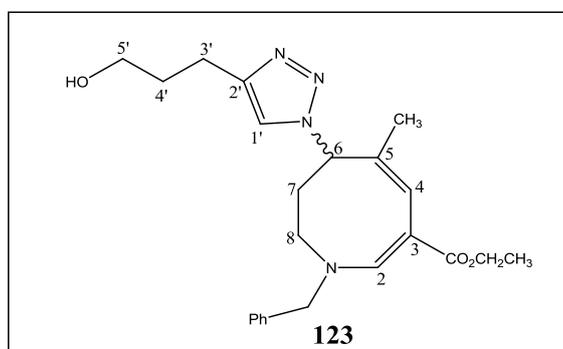
IV (cm^{-1}) (Figura 54, Página 68): 3148, 2971 e 2209 (v C-H alifático); 1666 e 1599 (v C=O conjugada C=C); 1582 e 1500 (v C=C); 1445 (dobramento CH_2); 1362 (dobramento CH_3); 1255, 1215, 1108 e 1077 (v C-O); 726, 695 e 666.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 55, Página 69): 1,30 (m, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 1,30 (m, CH_3 em 5); 1,83-2,08 (m, 2 H, H'-7 e H-7); 2,41 (q, $J = 6,8$ Hz, 2 H, H-4'); 3,02 (m, 2 H, H-3'); 2,99-3,06 (m, 1 H, H'-8); 3,74-3,88 (m, 1 H, H-8); 4,10-4,43 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3, CH_2Ph e H-5'); 5,37 (dd, $J = 4,8$ e 11,8 Hz, 1 H, H-6); 6,33 (s, 1 H, H-4); 7,04 (d, $^3J = 7,0$

Hz, 1 H, H-7''); 7,22-7,49 (m, 9 H, H-1', H-3'', H-5'', H-6'' e 5 x CH do Ph); 7,75 (s, 1 H, H-2); 8,11 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1 H, H-4''); 8,92 (d, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, H-2'').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 58, Página 71): 14,73 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 17,53 (CH_3 em 5); 19,23 (C-7); 22,49 (C-3'); 28,62 (C-4'); 44,71 (C-8); 60,06 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3); 60,55 (C-6); 61,46 (CH_2Ph); 68,13 (C-5'); 95,09 (C-3); 108,97 (C-7''); 119,68 (C-5''); 121,67 (C-1'); 121,74 (C-3''); 123,39 (C-4); 126,83 (C-6''); 127,74, 128,39 e 129,05 (5 x CH do Ph); 128,39 (C-5); 129,58 (C-10''); 136,08 (C_{ipso} do Ph e C-4''); 140,36 (C-9''); 147,22 (C-2'); 149,35 (C-2); 149,65 (C-2''); 157,74 (C-8''); 169,47 (CO_2Et em 3).

4.2.3.4 - 1-Benzil-6-(4-(3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metil-1,6,7,8-tetra-hidroazocina-3-carboxilato de etila **123**



Seguindo-se o procedimento geral descrito no item 4.2.3 (página 89), para a obtenção do derivado triazólico **123**, foram usados o alcino **122** (17,4 mg; 19 μL ; 0,21 mmol), a tetra-hidroazocina **114** (68,3 mg; 0,21 mmol), diclorometano (1 mL), sulfato de cobre penta-hidratado (20,7 mg; 0,083 mmol), ascorbato de sódio (32,9 mg; 0,166 mmol) e a reação se processou em três horas, sob um aquecimento suave (42°C). Após elaboração, obteve-se o derivado triazólico **123** puro (22,2 mg; 0,054 mmol).

Rendimento: 26%

F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$

M.M.: 410,51 g/mol

IV (cm^{-1}) (Figura 60, Página 73): 3390 (v O-H); 2930 (v C-H alifático); 1672 e 1578 (v C=O conjugada C=C); 1445 (dobramento CH_2); 1362 (dobramento CH_3); 1256, 1195 e 1128 (v C-O de éster e éter); 1044 (v C-N); 729 e 699.

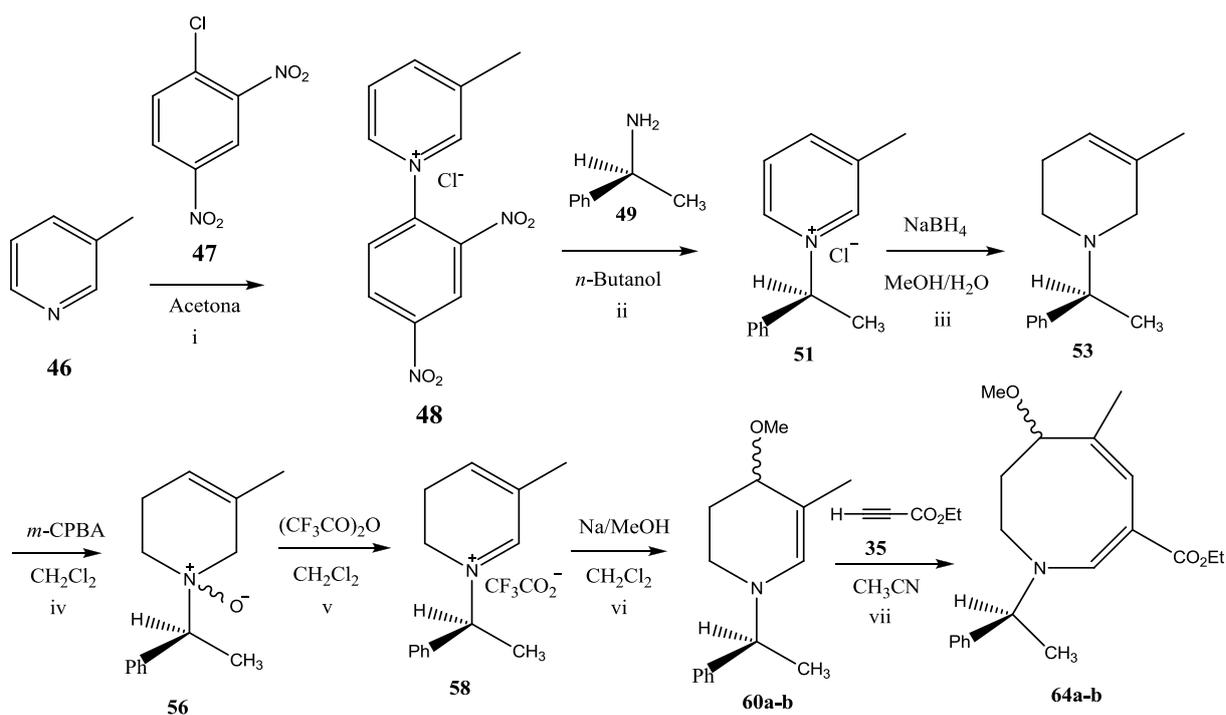
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 61, Página 74): 1,20-1,41 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ em 3 e CH_3 em 5); 1,88-2,04 (m, 4 H, H'-7, H-7 e H-4'); 2,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H,

H-3'); 3,04-3,12 (m, 1 H, H'-8); 3,33-3,5 (m, 1 H, OH); 3,68 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H, H-5'); 3,79-3,88 (m, 1 H, H-8); 4,10-4,46 (m, 4 H, CH₃CH₂OCO em 3 e CH₂Ph); 5,37 (dd, $J = 4,6$ e 11,6 Hz, 1 H, H-6); 6,34 (s, 1 H, H-4); 7,24-7,33 (m, 6 H, H-1' e 5 x CH do Ph); 7,76 (s, 1 H, H-2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 63, Página 75): 14,68 (CH₃CH₂OCO em 3); 17,45 (CH₃ em 5); 19,10 (C-7); 19,10 (C-4'); 32,14 (C-3'); 44,67 (C-8); 60,07 (CH₃CH₂OCO em 3); 60,60 (C-6); 61,42 (C-5'); 61,54 (CH₂Ph); 94,92 (C-3); 121,52 (C-1'); 123,45 (C-4); 127,70 (C-5); 127,70, 128,35 e 128,02 (5 x CH do Ph); 136,05 (C_{ipso} do Ph); 147,49 (C-2'); 149,71 (C-2); 169,49 (CO₂Et em 3).

4.2.4 - Síntese das azocinas quirais

4.2.4.1 - Síntese da (1'S, 6R)-3-carboetoxi-1-(1'-feniletil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetrahidroazocina **64a e da (1'S, 6S)-3-carboetoxi-1-(1'-feniletil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetrahidroazocina **64b****



A uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **47** (6,551 g; 0,032 mol) em acetona (30 mL) adicionou-se 3-metilpiridina **46** (3,000 g; 3,13 mL; 0,032 mol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 15 horas (Etapa i). Após resfriamento, o sal de Zincke, que é insolúvel na mistura reagente, foi filtrado e secado sob vácuo obtendo-se um sólido branco (6,0348 mg; 0,020 mol; 67% de rendimento).

A uma solução de (S)-(-)-1-feniletilamina **49** (1,3524 g; 1,44 mL; 11,16 mmol) em 40 mL de *n*-butanol, adicionou-se o cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-metilpiridínio **48** (3,000 g; 10,14

mmol). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação magnética a 115°C por 15 horas (Etapa ii). Em seguida, o solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo marrom foi submetido à extração com água destilada (porções de 10 mL), até completa extração do sal de piridínio. As porções aquosas foram reunidas e alcalinizadas com hidróxido de amônio. Em seguida, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3 porções de 10 mL). As fases orgânicas foram desprezadas e a água removida sob pressão reduzida. Foram assim obtidos 2,369 g (10,14 mmol) do sal de piridínio quiral **51** (100% de rendimento), como um líquido amarelado (elevada higroscopia), que foi utilizado para a reação subsequente.

A uma solução de **51** (4,4978 g; 19,24 mmol) em uma mistura de metanol/água 7:1 (54 mL) foi adicionado, lentamente, boro-hidreto de sódio (1,8198 g; 48,11 mmol). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 2 horas (final da reação verificado por cromatografia em camada delgada de sílica: eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: vapor de iodo). Destilou-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 porções de 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas no rotavapor. Foi obtida uma goma marrom (2997,1 mg), que foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 99:1, 98:2, 97:3, 95:5, 80:20). A tetra-hidropiridina **53** foi assim obtida (2,5536 mg; 12,69 mmol; 66% de rendimento), na forma de um óleo amarelado (Etapa iii).

Após a obtenção de **53**, iniciou-se uma sequência de quatro etapas (Etapas iv – vii) até a obtenção das tetra-hidroazocinas **64a-b** sob a forma de mistura diastereoisomérica. A uma solução de **53** (0,8624 g; 4,28 mmol) em diclorometano (10 mL), mantida sob agitação magnética e em banho de gelo a 0°C (Etapa iv), foi lentamente adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico previamente titulado (1,1086 g; 6,42 mmol), deixando-se a reação se processar por 15 minutos. Após este tempo, todo o conteúdo do balão foi transferido para uma coluna cromatográfica de alumina neutra, utilizando como eluentes diclorometano/metanol 100:0, 98:2 e 96:4 (100 mL cada). Os solventes utilizados como eluentes foram previamente resfriados em um banho de gelo e as frações recolhidas mantidas em banho de gelo. Após análise das frações por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: diclorometano/metanol 96:4; revelador: vapor de iodo), reuniram-se as frações contendo o derivado *N*-óxido **56** correspondente e o solvente foi rapidamente destilado sob pressão reduzida.

Em seguida, o produto *N*-óxido **56** foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e foi adicionado anidrido trifluoroacético (2,6981 g; 1,82 mL; 12,85 mmol) (Etapa v). A mistura foi

mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 minutos. Decorrido este tempo, o solvente foi rapidamente e completamente eliminado sob pressão reduzida, obtendo-se o sal **58**, que foi então novamente dissolvido em diclorometano (8 mL).

Adicionou-se a esse sistema uma solução foi de metóxido de sódio em metanol preparada através da reação entre sódio metálico (1,9710 g; 85,74 mmol) e metanol (60 mL) (Etapa vi). Deixou-se a reação se processar por 30 minutos à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Após este tempo, o solvente foi destilado e o resíduo extraído, utilizando-se água destilada (20 mL) e uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 (5 porções de 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas.

Obteve-se um resíduo contendo os compostos metoxilados **60a-b**, que foram então dissolvidos em 16 mL de acetonitrila. À solução resultante foi adicionado 2,2 mL (2,1026 g; 21,42 mmol) de propiolato de etila **35** (Etapa vii). Este sistema foi mantido sob refluxo e agitação magnética por 2:30 h. O término da reação foi confirmado por cromatografia em camada delgada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; revelador: vapor de iodo). O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 100:0, 97,5:2,5, 95:5, 92,5:7,5, 90:10, 85:15). Foram obtidos 0,4809 g (1,46 mmol; 34% de rendimento a partir de **53**) das tetra-hidroazocinas **64a** e **64 b**, na forma de uma mistura de diastereoisômeros.

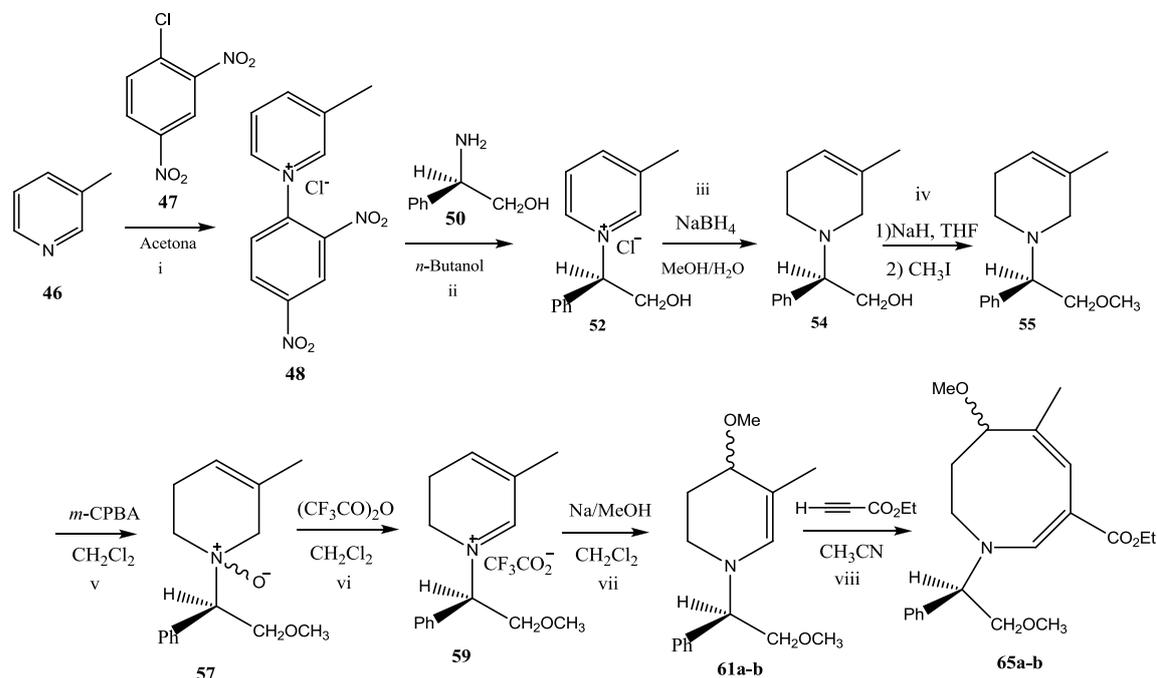
Rendimento: 34% (a partir de **53**)

F.M.: C₂₀H₂₇NO₃

M.M.: 329,43 g/mol

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 14, Página 29): 0,79-0,95 (m, 2 H, H-7, 2 diastereoisômeros); 1,12-1,40 (m, 2 H, H'-7, 2 diastereoisômeros); 1,28, 1,29 (2t, *J* = 6,4 e 6,3 Hz, 6 H, CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 1,61-1,68 (m, 12 H, CH₃ em 5, CH₃ em 1', 2 diastereoisômeros); 2,83-2,91 (m, 2 H, H'-8, 2 diastereoisômeros); 3,23, 3,25 (2 s, 6 H, CH₃O em 6, 2 diastereoisômeros); 3,45-3,61 (m, 2 H, H-8, 2 diastereoisômeros); 3,98-4,27 (m, 6 H, H-6 e CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 4,41, 4,52 (2q, *J* = 6,9 e 7,0 Hz m, 2 H, H-1', 2 diastereoisômeros); 6,268-6,274 (m, 2 H, H-4, 2 diastereoisômeros); 7,27-7,40 (m, 10 H, 10 x CH do Ph, 2 diastereoisômeros); 7,71, 7,77 (2 s, 2 H, H-2, 2 diastereoisômeros).

4.2.4.2 - (*1'R*, *6S*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **65a** e (*1'R*, *6R*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **65b**



O sal de piridínio quirál **52** foi obtido pelo mesmo procedimento de síntese do sal de piridínio **51** (Item 4.2.4.1, Página 98). Foram utilizados 4,00 g (13,53 mmol) do sal de Zincke **48** [**48** foi preparado pela reação entre a 3-metilpiridina **46** e 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **47** conforme dados do item 4.2.4.1 (Etapa i)] e 2,04 g (14,88 mmol) de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **50** (Etapa ii). Foram obtidos 3,31 g de **52** (98% de rendimento bruto).

A síntese da tetra-hidropiridina **54** foi realizada pelo mesmo procedimento descrito para a obtenção de **53** (Item 4.2.4.1, Página 99). Foram utilizados 4,000 g (16,02 mmol) de **52**, 1,5132 g (40,00 mmol) de boro-hidreto de sódio e 50 mL de uma mistura de metanol/água 7:1. Após elaboração, foram obtidos 3,2952 g de um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano:acetato de etila 1:1). Foram obtidos 2,6024 g (11,98 mmol; 74% de rendimento) da tetra-hidropiridina **54**, como um óleo amarelado (Etapa iii).

À solução da tetra-hidropiridina **54** (1,0563 g; 4,86 mmol) em THF anidro (25 mL), sob agitação magnética e em um banho de água, foi lentamente adicionado hidreto de sódio (0,3500 g; 14,58 mmol), deixando-se a reação se processar durante 5 minutos. Após este tempo, adicionou-se iodeto de metila (2,0698 mg; 0,91 mL; 14,58 mmol). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; revelador: vapor de iodo) e depois de duas horas, observou-se o fim da mesma (Etapa iv). A mistura reagente foi vertida em um funil de separação contendo água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 15 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secadas com sulfato de sódio

anidro. O solvente foi destilado à vácuo e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Obteve-se o produto desejado **55** (0,7707 g; 3,33 mmol; 69% de rendimento) como um óleo alaranjado.

Após a obtenção de **55**, iniciou-se uma sequência de quatro etapas conforme descrito no item 4.2.4.1, (páginas 99 e 100, Etapas v – viii) até a obtenção da tetra-hidroazocina **65a-b** sob a forma de mistura diastereoisomérica. Partindo-se de 0,3673 g (1,0 mmol) da tetra-hidropiridina **55**, foram obtidos 0,2181 mg (0,68 mmol) das tetra-hidroazocinas **65a** e **65b**, na forma de uma mistura de diastereoisômeros (38% de rendimento a partir de **55**).

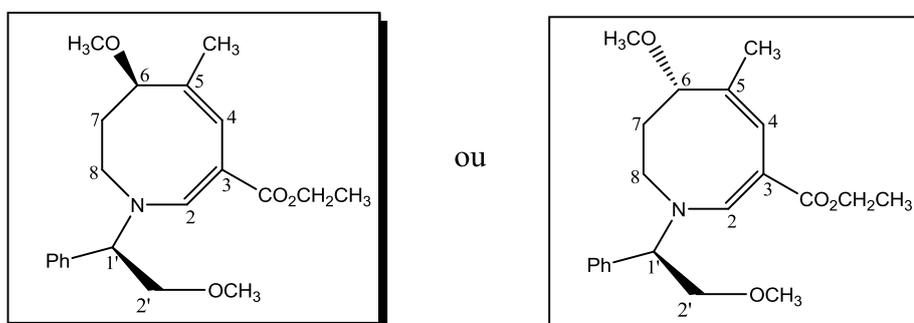
Rendimento: 38% (a partir de **55**)

F.M.: C₂₁H₂₉NO₄

M.M.: 359,46 g/mol

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 3, Página 22): 0,92-1,03 (m, 2 H, H-7, 2 diastereoisômeros); 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H, CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 1,37-1,56 (m, 2 H, H'-7, 2 diastereoisômeros); 1,62 (s, 6 H, CH₃ em 5, 2 diastereoisômeros); 2,82-3,00 (m, 2 H, H'-8, 2 diastereoisômeros); 3,24, 3,25 (2 s, 6 H, CH₃O em 6, 2 diastereoisômeros); 3,41, 3,46 (2 s, 6 H, CH₃O em 2', 2 diastereoisômeros); 3,54-3,70 (m, 2 H, H-8, 2 diastereoisômeros); 3,77-3,90 (m, 4 H, H-2', 2 diastereoisômeros); 4,05-4,27 (m, 6 H, H-6 e CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 4,35, 4,53 (2 dd, $J = 5,4$ e $8,2$ Hz e $J = 7,1$ e $13,3$ Hz, 2 H, H-1', 2 diastereoisômeros); 6,25-6,28 (m, 2 H, H-4, 2 diastereoisômeros); 7,27-7,38 (m, 10 H, 10 x CH do Ph, 2 diastereoisômeros); 7,66, 7,73 (2 s, 2 H, H-2, 2 diastereoisômeros).

4.2.4.3 - (*1'R*, *6R*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **65a** ou (*1'R*, *6S*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-metoxi-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **65b**



O diastereoisômero **65a** ou **65b** foi obtido sob a forma de cristais brancos, após a recristalização da mistura de diastereoisômeros **65a,b** em éter etílico e hexano.

F.M.: C₂₁H₂₉NO₄

M.M.: 359,46 g/mol

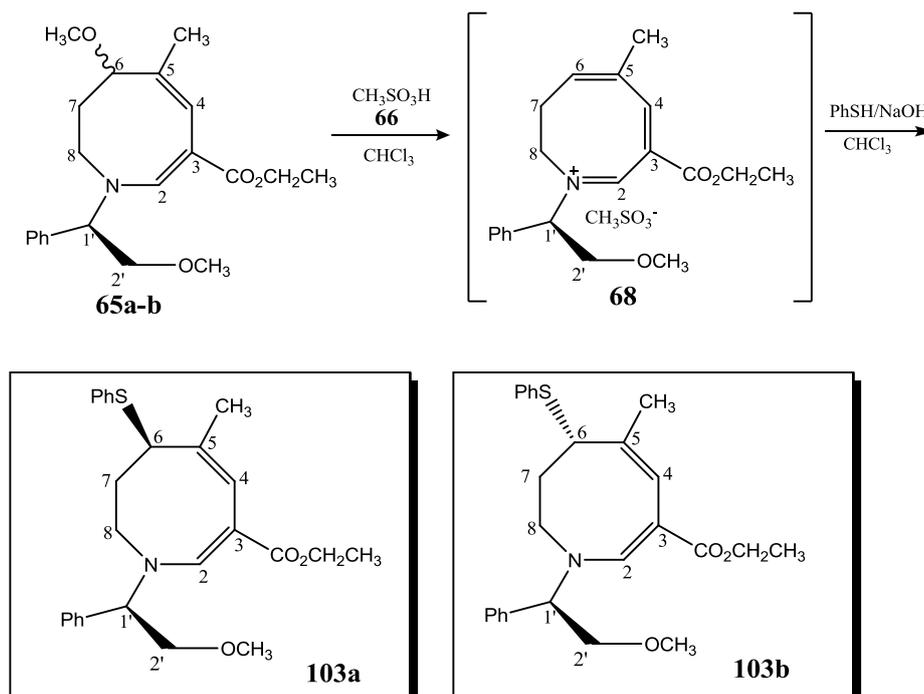
F.F.: 131,6-132,4 °C

IV (cm⁻¹) (Figura 7, Página 24): 2980 e 2814 (v C-H alifático); 1666 e 1592 (v C=O conjugada C=C); 1426 (dobramento CH₂); 1361 (dobramento CH₃); 1288, 1242, 1096 e 1083 (v C-O de éster e éter); 765 e 698.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 8, Página 25): 1,03-1,15 (m, 1 H, H-7); 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H, CH₃CH₂OCO em 3); 147-1,62 (m, 4 H, CH₃ em 5 e H⁷-7); 2,89-2,99 (m, 1 H, H⁸-8); 3,23 (s, 3 H, CH₃O em 6); 3,46 (s, 3 H, CH₃O em 2'); 3,54-3,69 (m, H, H-8); 3,81-3,96 (m, 2 H, H-2'); 4,29-4,07 (m, 3 H, H-6 e CH₃CH₂OCO em 3); 4,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H, H-1'); 6,25 (s, 1 H, H-4); 7,23-7,37 (m, 5 H, 5 x CH do Ph); 7,66 (2 s, 1 H, H-2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 10, Página 26): 14,85 (CH₃CH₂OCO em 3); 16,97 (CH₃ em 5); 23,25 (C-7); 44,82 (C-8); 57,19 (CH₃O em 6); 59,17 (CH₃O em 2'); 59,89 (CH₃CH₂OCO em 3); 69,86 (C-1'); 72,29 (C-2'); 79,33 (C-6); 95,23 (C-3); 122,61 (C-4); 127,44, 128,50 e 129,04 (5 x CH do Ph); 131,45 (C-5); 158,55 (C-2); 170,07 (CO₂Et em 3).

4.2.4.4 – (*1'R*, *6R*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **103a** e (*1'R*, *6S*)-3-Carboetoxi-1-(1'-fenil-2'-metoxietil)-5-metil-6-feniltio-1,6,7,8-tetra-hidroazocina **103b**



Seguiu-se o mesmo procedimento de síntese da tetra-hidroazocina **113** (Item 4.2.1.2, Página 85), partindo-se de 31,1 mg (0,087 mmol) de **65a-b** e 33,26 mg (22,45 μ L; 0,346 mmol) de ácido metanossulfônico **66** e 5 mL de clorofórmio. Após a formação do imínio **68**, a mistura foi resfriada a 0°C e foi rapidamente adicionada uma solução de feniltiolato de sódio [preparada pela mistura de 57,18 mg (53,3 μ L; 0,519 mmol) de tiofenol e 0,52 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L]. Após purificação em cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano:acetato de etila 100:0, 90:10 e 80:20) foram obtidos 5,7 mg (0,013 mmol) das tetra-hidroazocinas **103a** e **103b**, na forma de uma mistura de diastereoisômeros.

Rendimento: 15% (a partir de **65a-b**)

F.M.: C₂₆H₃₁NO₃S

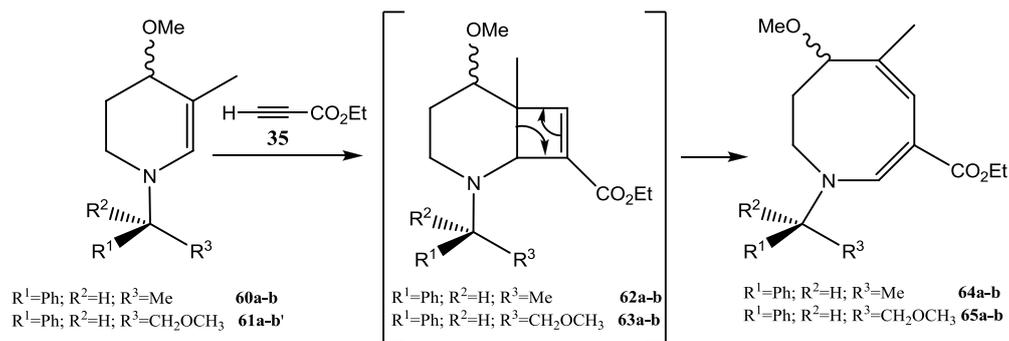
M.M.: 437,59 g/mol

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 18, Página 33): 1,10-1,17 (m, 1 H, H-7, 1 diastereoisômero); 1,21-1,31 (m, 1 H, H-7, 1 diastereoisômero); 1,288, 1,293 (2t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 1,45-1,54 (m, 1 H, H'-7, 1 diastereoisômero); 1,54-1,61 (m, 1 H, H'-7, 1 diastereoisômero); 1,71, 1,73 (2d, $J = 1,2$ Hz 6 H, CH₃ em 5, 2 diastereoisômeros); 2,85-2,95 (m, 2 H, H'-8, 2 diastereoisômeros); 3,347, 3,355 (2 s, 6 H, CH₃O em 2', 2 diastereoisômeros); 3,73-3,88 (m, 6 H, H-8 e 2 x 2 H-2', 2 diastereoisômeros); 4,16-4,22 (m, 4 H, CH₃CH₂OCO em 3, 2 diastereoisômeros); 4,33, 4,52 (2 dd, $J = 5,2$ e 8,0 Hz, $J = 4,52$ e 7,6 Hz, 2 H, H-1', 2 diastereoisômeros); 4,40, 4,46 (2 dd, $J = 4,0$ e 12,8 Hz, 2 H, H-6, 2 diastereoisômeros); 6,25-6,29 (m, 2 H, H-4, 2 diastereoisômeros); 7,10-7,32 (m, 20 H, 10 x CH do Ph, 2 diastereoisômeros); 7,72, 7,79 (2 s, 2 H, H-2, 2 diastereoisômeros).

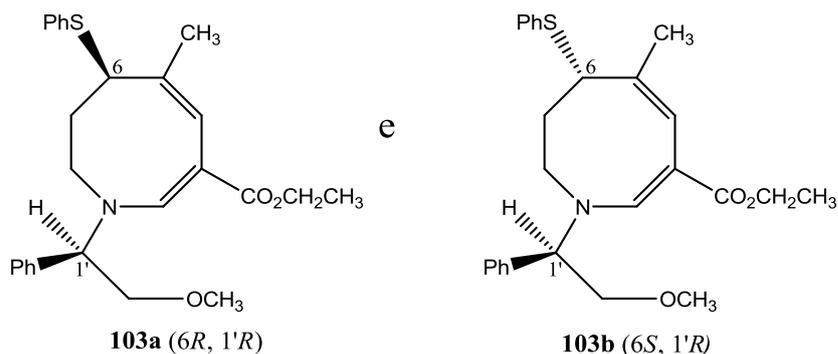
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 21, Página 36): 14,95 (CH₃CH₂OCO em 3); 19,19, 19,25 (CH₃ em 5); 22,13, 23,69 (C-7); 44,99, 45,92 (C-8); 46,12, 46,52 (C-6); 59,16, 59,26 (CH₃O em 2'); 59,87, 59,88 (CH₃CH₂OCO em 3); 69,36, 69,93 (C-1'); 72,33, 73,37 (C-2'); 95,36 (C-3); 123,71, 123,79 (C-4); 125,40, 125,58, 127,44, 127,55, 128,02, 128,41, 128,51, 128,54, 128,97, 129,07, 129,11 (10 x CH do Ph); 129,50, 129,60 (C-5); 137,36, 137,16 (C_{ipso}); 149,36, 147,48 (C-2); 170,06 (CO₂Et em 3).

5 – CONCLUSÕES

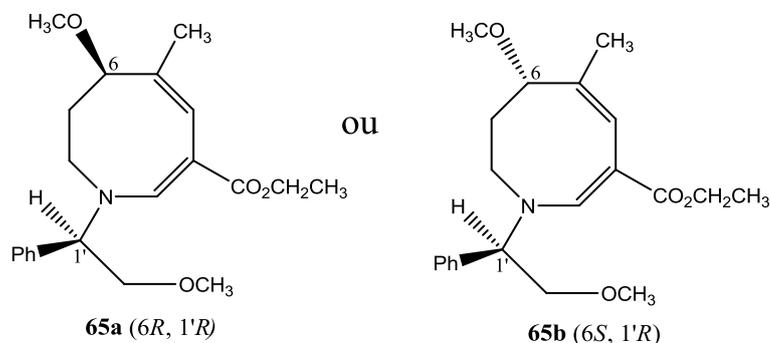
- Utilizando-se como estratégia a cicloadição [2+2] entre as tetra-hidropiridinas metoxiladas quirais **60a-b** e **61a-b** e propiolato de etila **35**, foram sintetizados derivados azocínicos quirais **64a-b** e **65a-b**, com rendimentos de 34% e 38%, respectivamente, numa sequência de quatro etapas a partir das tetra-hidropiridinas quirais **53** e **55**.



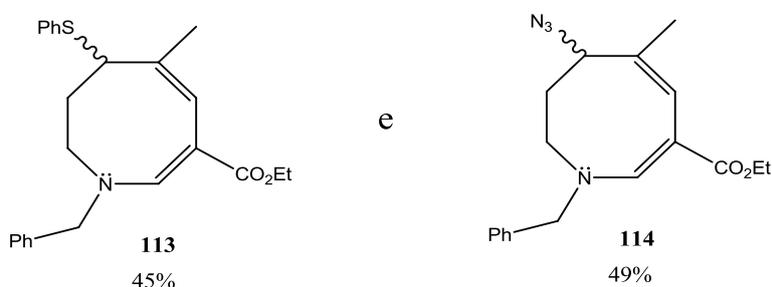
- Devido às dificuldades de purificação do material de partida (as tetra-hidroazocinas quirais), de formação do imínio quiral e de purificação dos brutos obtidos após as adições nucleofílicas, como resultado dos estudos da diastereosseletividade, foram obtidos apenas os diastereoisômeros inéditos **103a-b** com um rendimento de 15%. Nesse caso, devido à distância entre o grupo indutor quiral e a posição de ataque do nucleófilo (posição 6, nucleófilo macio), houve pequena diastereosseletividade (e.d. 10%).



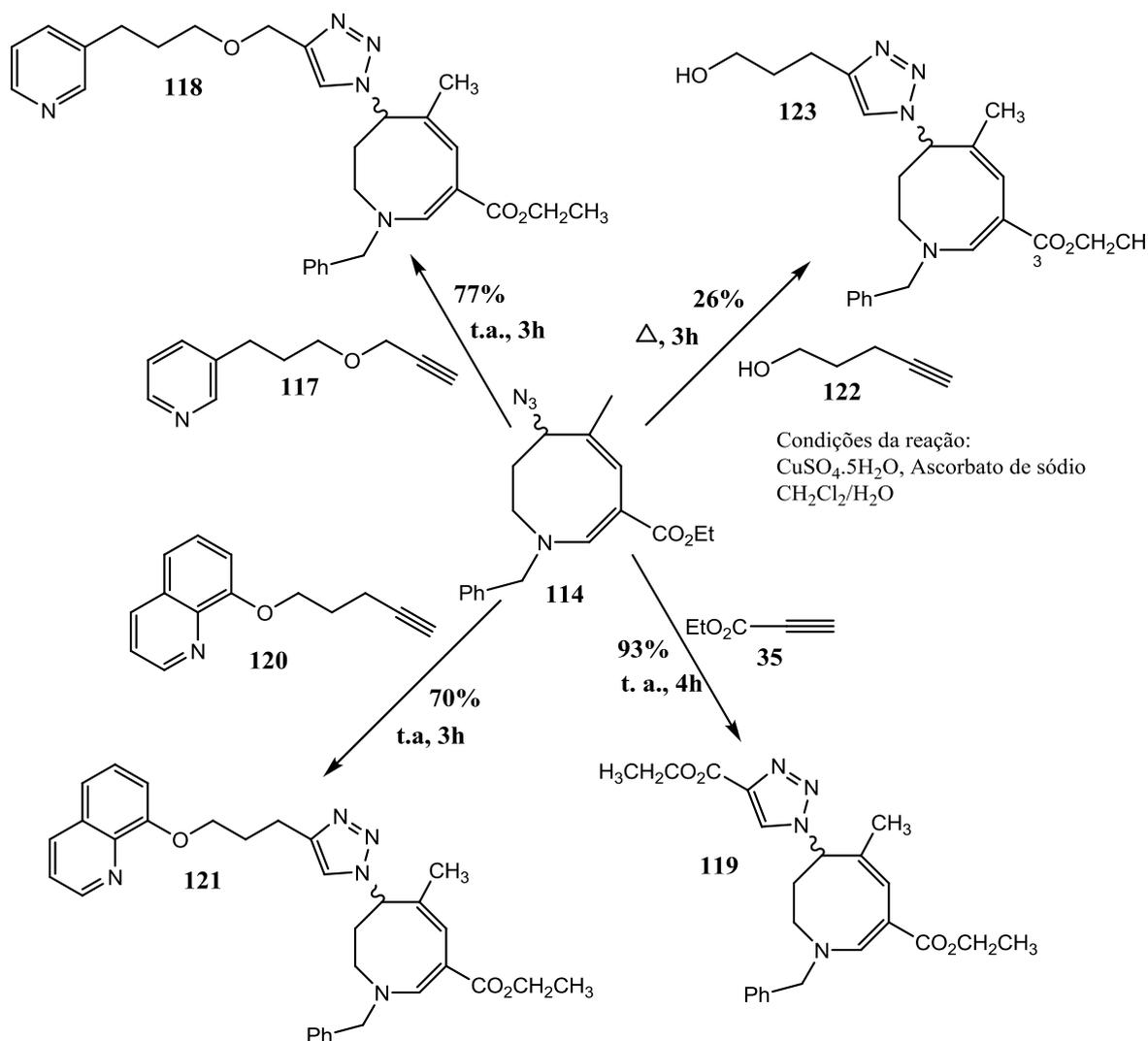
- Durante o processo de purificação das tetra-hidroazocinas **65a-b** em cromatografia em coluna, houve a separação de um dos diastereoisômeros sob a forma de um cristal. Este diastereoisômero, **65a** ou **65b**, foi devidamente caracterizado a partir de técnicas de IV, CG-MS e RMN de ^1H e ^{13}C .



- Na tentativa de avançar nos estudos referentes à diastereosseletividade das adições nucleofílicas aos sais de imínio quirais, decidiu-se otimizar a etapa de formação do imínio. Utilizou-se nesses estudos azocinas aquirais que são materiais de partida mais baratos e mais facilmente obtidos em laboratório em relação às azocinas quirais. A reação de formação dos imínios aquirais **99** foi testada com alguns ácidos (HCl, em várias condições e PSTA). Porém, os resultados apresentados por essas reações não superaram a ação do ácido metanossulfônico, originalmente utilizado nessa reação.
- Foram realizadas reações de adição nucleofílica aos imínios aquirais **99** formados, obtendo-se os produtos inéditos **113** e **114** análogos aos anteriormente obtidos por Trindade (TRINDADE, 2005), porém com um grupo metila em 5 ao invés de um grupo etila.



- O produto **114** (azida orgânica) mostrou-se um ótimo material de partida para a reação “click”, que é uma cicloadição entre uma azida e um alcino, catalisada por Cu(I). Dessa maneira, foram obtidos quatro derivados azocínicos triazólicos inéditos, com bons rendimentos, utilizando-se a azida **114** e variados alcinos (comerciais e sintéticos), comprovando-se assim, a facilidade e a praticidade de execução das reações “click”.



- As azocinas quirais (**64a-b**, **65a-b**, **65a** ou **65b** e **103a-b**), aquirais (**111**, **113** e **114**) e o derivado triazólico **118**, foram submetidos a testes biológicos para a avaliação destes quanto à inibição das enzimas colinesterases (AChE e BuChE). Os compostos testados não demonstraram inibição das enzimas AChE e apresentaram uma discreta inibição das enzimas BuChE. A partir desses resultados, conclui-se que é necessário melhorar a capacidade inibitória dos compostos testados, especialmente em relação à AChE.

5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHESON, R. M.; PAGLIETTI, G.; TASKER, P. A. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part LVI. Formation of 1,2-dihydroazocines from 1,2-dihydropyridines with dimethyl acetylenedicarboxylate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. I*, p. 2496-2500, **1974**.

ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V. L.; GOMES, A. S.; FIELD, R. A.; CARVALHO, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) ‘click chemistry’ in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron*, v. 66, p. 9475-9492, **2010**.

BASAVAI AH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in the Baylis-Hillman reaction and applications. *Chemical Review*, v. 103, p. 811-891, **2003**.

BASAVAI AH, D; ARAVINDU, K. The Baylis-Hillman acetates as a valuable source of one-pot multistep synthesis: a facile synthesis of functionalized tri-/tetracyclic frameworks containing azocine moiety. *Organic Letters*, v. 9, p. 2453-2456, **2007**.

BATES, D. K.; JONES, M. C. Acid catalysis of the Claisen rearrangement. 2. Formation of the benzofurobenzopyron and benzofuro[3,2-b]benzofuran skeletons from 1,4-bis(aryloxy)-2-butyne, *Journal of Organic Chemistry*, v. 43, p. 3856-3861, **1978**.

BRÄSE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. Organic Azides: an exploding diversity of a unique class of compounds, *Angewandte Chemie*, v. 44, p. 5188-5240, **2005**.

BINATTI, Ildefonso. *Síntese de macrolactona derivada de alfa-D-galactose e tentativas de síntese de macrolatona e macrolactmas derivadas de D-glicose, por carbociclização radicalar*, Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2005**.

BOCK, V. D.; HIEMSTRA, H.; VAN MAARSEVEEN, J. H. Cu¹-catalysed alkyne-azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 1, p. 51-68, **2006**.

BOECKMAN, R. K.; GENUBG, N. E.; CHEN, K.; RYDER, T. R. Synthetic and mechanistic studies of the aza-retro-Claisen rearrangement. A facile route to medium ring nitrogen heterocycles, *Organic Letters*, vol. 12, p. 1628-1631, **2010**.

- BORGATI, Thiago Freitas. *Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis*, Exame de Qualificação (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2012**.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3th ed. New York: Plenum Press, 801 p. (v. 2), **1991**.
- CARREIRAS, M. C.; MARCO, J. L. Recent approaches to novel anti-Alzheimer therapy, *Current Pharmaceutical Design*, v. 10, p. 3167-3175, **2004**.
- CHENG, W.-C.; KURTH, M. J. The Zincke reaction. A review. *Organic Preparations and Procedures International*, v. 34, p. 585-608, **2002**;
- DONETS, P. A.; HECKE, K. V.; MEERVELT, L. V.; VAN DER EYCKEN, E. V.; Efficient synthesis of the Indoloazocines framework via intramolecular alkyne carbocyclization, *Organic Letters*, v. 11, p. 3618-3621, **2009**.
- ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V.; FEATHERSTONE, Jr.; FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholines terase activity, *Biochemical Pharmacology*, v. 7, p. 88-95, **1961**.
- EVANS, P. A.; HOLMES, A. B.; Medium ring nitrogen heterocycles, *Tetrahedron*, v. 47, p. 9131-9166, **1991**.
- FREITAS, Rossimiriam Pereira de. *Síntese de análogos da lincomicina e estudos para a síntese total de taxóides: síntese de uma unidade construtora para o ciclo A do taxol*, Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **1994**.
- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, p. 1791-1804, **2011**.
- FREITAS, Luiza Baptista de Oliveira. *Síntese de 1,2,3-triazóis derivados da 8-hidroxiquinolina e do ácido nicotínico com potencial atividade biológica*, Exame de Qualificação (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2012**.
- GAZITH, M.; NOYS, R. M. Kinetics of the thermal and photochemical exchange between benzyl iodide and iodine, *Journal of the American Chemical Society*, v. 77, p. 6091-6098, **1955**.

GARDNER, I. J.; NOYS, R. M. Effects of substituents on the radical exchange reaction between benzyl iodide and iodine, *Journal of the American Chemical Society*, v. 83, p. 2049-, **1961**.

GIL, Laurent. *Synthèses stéréosélectives de pipéridines polyoxygénées à partir de sels de pyridinium chiraux. Etudes de réactions modèles pour la synthèse biomimétique d'alcaloïdes marins*. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de Paris-Sud, Orsay, França, **1995**.

GIL, L.; FREITAS GIL, R. P.; SANTOS, D. C.; MARAZANO, C.; An access to some functionalized azocine derivatives, *Tetrahedron Lett*, v. 41, p. 6067-6069, **2000**.

GIL, L.; GATEAU-OLESKER, A.; MARAZANO, C.; DAS, B. C. 3-Alkyl 1,6-dihydropyridines from 3-alkyl 5,6-dihydro-pyridinium salts. Implications in the biosynthesis of some macrocyclic marine alkaloids. *Tetrahedron Letters*, v. 36, n. 5, p. 707-710, **1995**.

GRIERSON, D. S.; HARRIS, M.; HUSSON, H. -P.; Synthesis and chemistry of 5,6-dihydropyridinium salt adducts. Synthons for general electrophilic and nucleophilic substitution of the piperidine ring system. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 102, p. 1064-1082, **1980**.

HAREL, M.; SCHALK, I.; EHRET-SABATIER, L.; BOUET, F.; GOELDNER, M., HIRTH, C.; AXELSEN, P. H.; SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, v. 90, p. 9031-9035, **1993**.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, v. 39, p. 1302-1315, **2010**.

HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, p. 210-216, **2005**.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MOEBIUS, L. 1-3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen, *Chemische Berichte*, v. 100, p. 2494-2507, **1967**.

KHALIFAN, R.; Inhibitors of post-amadori advanced glycation end products, *Chemical Abstracts*, v. 140, p. 229478, **2004**.

KOBAYASHI, J.; WATANABE, D.; KAWASAKI, N.; TSUDA, M.; Nakadomarin A, a novel hexacyclic Manzamine-related alkaloid from *Amphimedon* sponge, *Journal Organic Chemistry*, v. 62, p. 9236, **1997**.

KOBAYASHI, J.; TSUDA, M.; ISHIBASHI, M. Bioactive products from marine micro- and macro-organism, *Pure and Applied Chemistry*, v. 71, p. 1123-1126, **1999**.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Diverse chemical function from a few good reactions, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, v. 40, p. 2004-2021, **2001**.

KOST, A. N.; GROMOV, S. P.; SAGITULIN, R. S. Pyridine ring nucleophilic recyclizations. *Tetrahedron*, v. 37, p. 3426-3454, **1981**.

LALLEMAND, M.C.; CHIADMI, M.; TOMAS, A.; KUNESCH, N.; HUSSON, H.P.; Synthesis of tetrahydroazocines by [2+2] thermal cycloaddition to latent 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, v. 36, p. 2053-2056, **1995**.

LAROCK; R. C.; HARRISON, L. W. Mercury in organic chemistry. 26. Synthesis of heterocycles via intramolecular solvomercuration of aryl acetylenes, *Journal of the American Chemical Society*, v. 106, p. 4218-4227, **1984**.

MAIA, Alessandra Alves. *Síntese de isoquinuclidinas funcionalizadas: estudo para a obtenção de alcaloides naturais de importância biológica*. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2000**.

MAJUMDAR, K. C.; CHATTOPADHYAY, B.; SAMANTA, S. Synthesis of highly substituted dibenzoazocine derivatives by the aza-Claisen rearrangement and intramolecular Heck reaction via 8-*exo-trig* mode of cyclization, *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 3178-3181, **2009**.

MAJUMDAR, K. C.; MONDAL, S., GHOSH, D. An easy access to pyrimidine-fused azocine derivatives by thiophenol-mediated radical cyclization via 8-*endo-trig* mode, *Tetrahedron Letters*, v. 54, p. 348-350, **2010**.

MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structures*. 4th ed., New York: John Wiley & Sons, 1495 p. **1992**.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, v. 108, p. 2952-3015, **2008**.

MICHAEL, A. Ueber die Einwirkung von diazobenzolimid auf Acetylen dicarbonsäuremethylester, *J. Prakt. Chem.*, v. 43, p. 94, **1893**.

MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, v. 36, p. 1249-1262, **2007**.

O'NEILL, M. F. Difficult times for Alzheimer's treatments, *Drug Discovery Today*, v. 10, p. 1333-1335, **2005**.

PAQUETTE, L. A.; KAKIHANA, T. The azacyclooctatetraene (azocine) system *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, n. 14, p. 3897-3898, **1968**.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*, 4ª ed., São Paulo, Ed. Cengage Learning, 700 p., **2010**.

PERLMUTTER, H. D.; TRATTNER, R. B. Azocines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 31, p. 115-167, **1982**.

RODINOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. Mechanism of the ligand-free Cu^I-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, p. 2210-2215, **2005**.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, p. 2596-2599, **2002**.

SANTOS, Daniela Cristina dos. *Síntese de sub-unidades estruturais presentes em alcalóides a partir de sais de piridínio quirais*. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2003**.

SANTOS, D. C.; FREITAS GIL, R. P.; GIL, L.; MARAZANO, C. An enantioselective synthesis of isoquinuclidines from 3-substituted chiral pyridinium salts. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 6109-6111, **2001**.

SAYED, E.; KELLY, M.; KARA, U.; ANG, K.; KATSUYAMA, I.; DUNBAR, D.; KHAN, A.; HAMANN, M. New manzamine alkaloids with potent activity against infectious diseases, *Journal of the American Chemical Society*, v. 123, p. 1804-1808, **2001**.

SILVA, Thaís Horta Álvares da. *Tentativas de síntese de 4-quinolinocarbinolaminas potencialmente antimaláricas e modelagem molecular de quinina, quinidina, epiquinina, epiquinidina e 4-quinolinocarbinolaminas por métodos semi-empíricos e de mecânica molecular*. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **1998**.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7ª ed., Rio de Janeiro, Ed. LTC, 490 p., **2007**.

SUTHARCHANADEVI; M.; MURUGAN, R. Eight-membered rings with one nitrogen atom. In: KATRITZKY, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Oxford: Pergamon Press, v. 9, p. 403-428, **1996**.

TADIC, D.; LINDERS, J. T. M.; FLIPPEN-ANDERSON, J. L.; JACOBSON, A. E.; RICE, K. C. Probes for narcotic receptor mediated phenomena. Part 31: Synthesis of *rac*-(3*R*,6*aS*,11*aS*)-2-methyl-1,3,4,5,6,11*a*-hexahydro-2*H*-3,6*a*-methanobenzofuro[2,3-*c*]azocine-10-ol and azocine-8-ol, the *ortho-c* and *para-c* oxide-bridged phenylmorphans isomers. *Tetrahedron*, v. 59, p. 4603-4614, **2003**.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 67, p. 3057-3064, **2002**.

TRINDADE, A. C. L. B.; SANTOS, D. C.; GIL, L.; MARAZANO, C.; GIL, R. P. F.; Synthesis of new azocine derivatives and their functionalization by nucleophilic addition to their iminium salts. *European Journal of Organic Chemistry*. v. 2005, p. 1052-1057, **2005**.

TRINDADE, Ângela Cristina Leal Badaró. *Síntese de novos sais de piridínio quirais e seu uso na obtenção de sistemas isoquinuclidínicos e azocinas quirais*. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, **2005**.

TRON, G. C.; PIRALI, T.; BILLINGTON, R. A.; CANONICO, P. L.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews*, v. 28, p. 278-308, **2008**.

VIANA, G. H. R.; SANTOS, I. C.; ALVES, R. B.; GIL, L.; MARAZANO, C.; GIL, R. P. F. Microwave-promoted synthesis of chiral pyridinium salts. *Tetrahedron Letters*, v. 46, n. 45, p. 7773-7776, **2005**.

VOSKRESSENSKY, L. G.; BORISOVA, T. N.; KULIKOVA, L. N.; VARLAMOV, A. V.; CATTO, M.; ALTOMARE, C.; CAROTTI, A.; Tandem cleavage of hydrogenated β - and γ -carbolines-New practical synthesis of tetrahydroazocino [4,5-*b*]indoles and tetrahydroazocino [5,4-*b*]indoles showing acetylcholinesterase inhibitory activity. *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2004, p. 3128-3135, **2004**.

VOSKRESSENSKY, L. G.; BORISOVA, T. N.; LISTRATOVA, A. V.; KULIKOVA, L. N.; TITOV, A. A.; VARLAMOV, A. V. Tandem enlargement of the tetrahydropyridine ring in 1-aryl-tetrahydroisoquinolines using activated alkynes—a new and effective synthesis of benzoazocines, *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 4585-4589, **2006**.

VOSKRESSENSKY, L. G.; KOVALEVA, S. A.; BORISOVA, T. N.; LISTRATOVA, A. V.; ERESKO, A. B.; TOLKUNOV, V. S.; TOLKUNOV, S. V.; VARLAMOV, A. V.; Tandem transformations of tetrahydrobenzothieno [2,3-*c*]pyridines in the presence of activated alkynes, *Tetrahedron*, vol. 66, p. 9424-9430, **2010**.

WAEHAELAE, K.; LILIENKAMPF, A.; ALHO, S.; HUHTINEN, K.; JOHANSSON, N.; KOSKIMIES, P.; VIHKO, K. Thiophenepyrimidinones as 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors, *Chemical Abstracts*, v. 142, p. 74590, **2005**.

WEINSTEIN, B.; LIN, L.-C. C.; FOWLER, F. W. Cycloaddition reactions of *N*-methyl-1,2-dihydropyridine. *Journal of the Organic Chemistry*, v. 45, p. 1657-1661, **1980**.

WINKLER, J. D.; LONDREGAN, A. T.; HAMANN, M. T.; Antimalarial activity of a new family of analogues of Manzamine A, *Organic Letters*, v. 8, p. 2591-2594, **2006**.

YU, R. T.; FRIEDMAN, R. K.; ROVIS, T.; Enantioselective Rhodium-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition of Dienyl Isocyanates for the Synthesis of Bicyclic Azocine Rings, *Journal of the American Chemical Society*, v. 131, p. 13250-13251, **2009**.

Anexo I

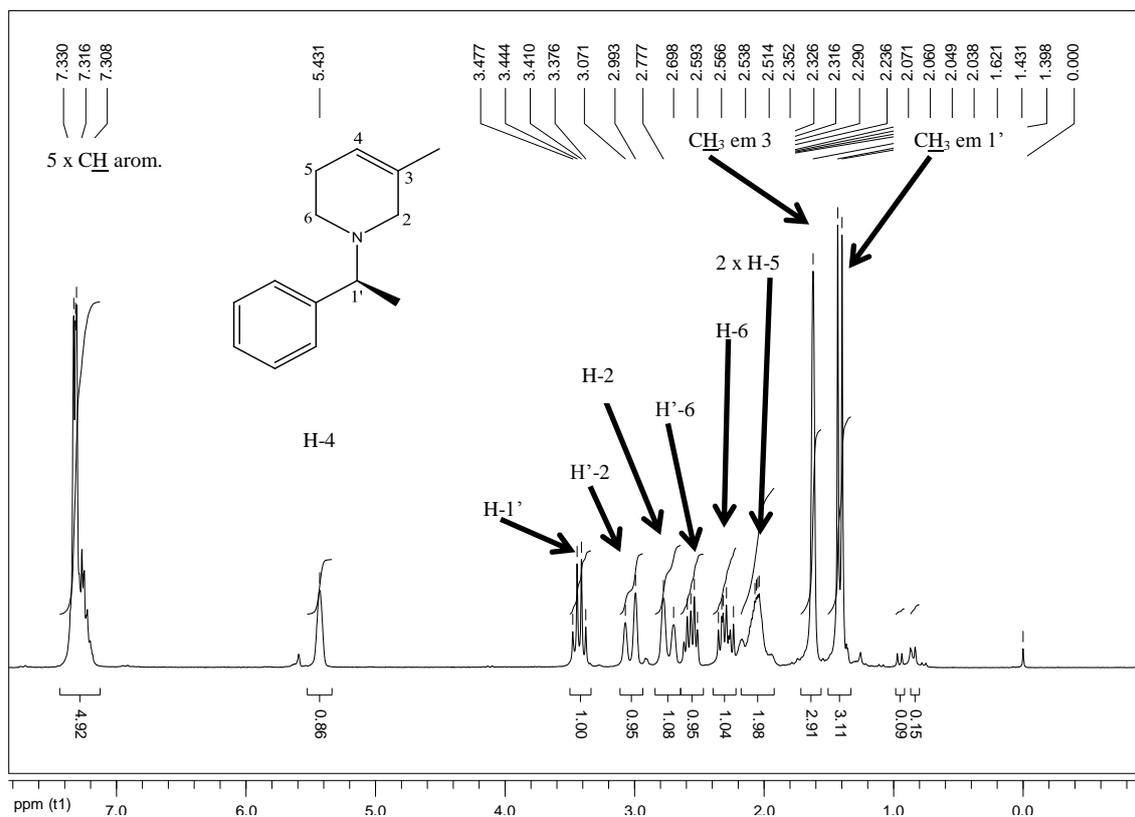


Figura 1: Espectro de RMN de ¹H do composto **53** (200 MHz, CDCl₃).

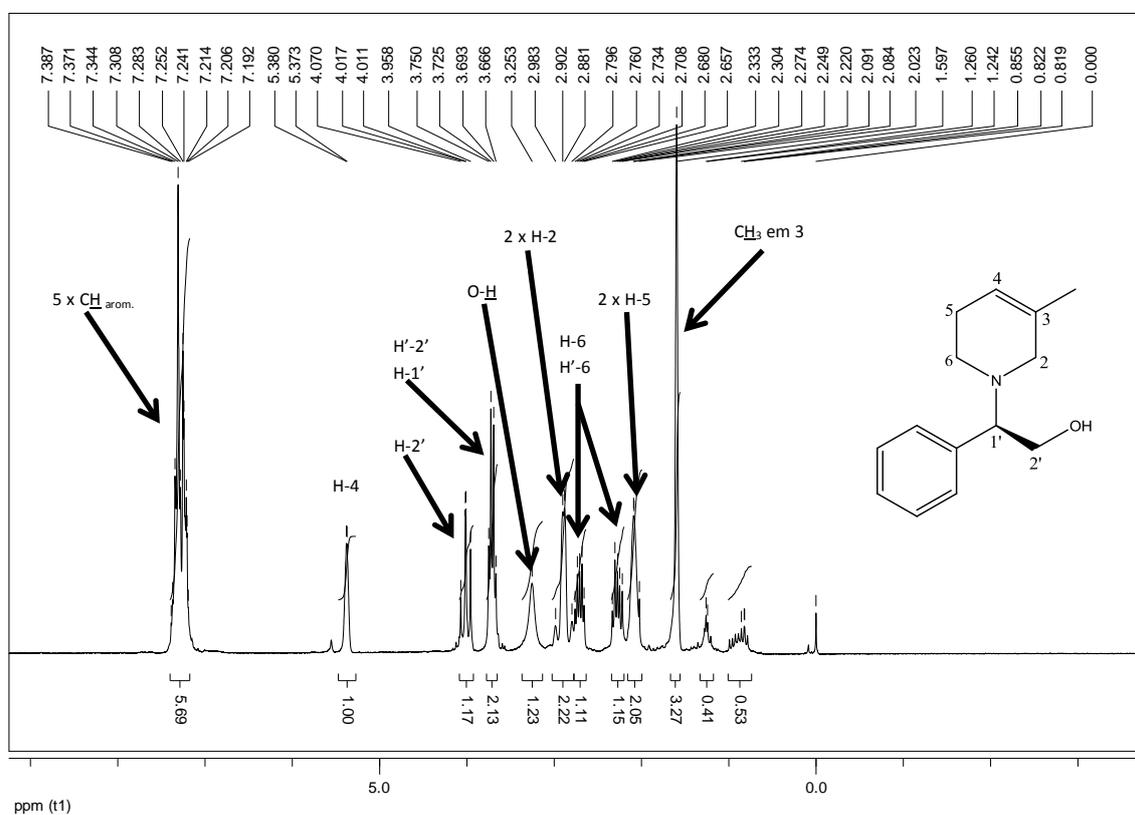


Figura 2: Espectro de RMN de ¹H do composto **54** (200 MHz, CDCl₃).

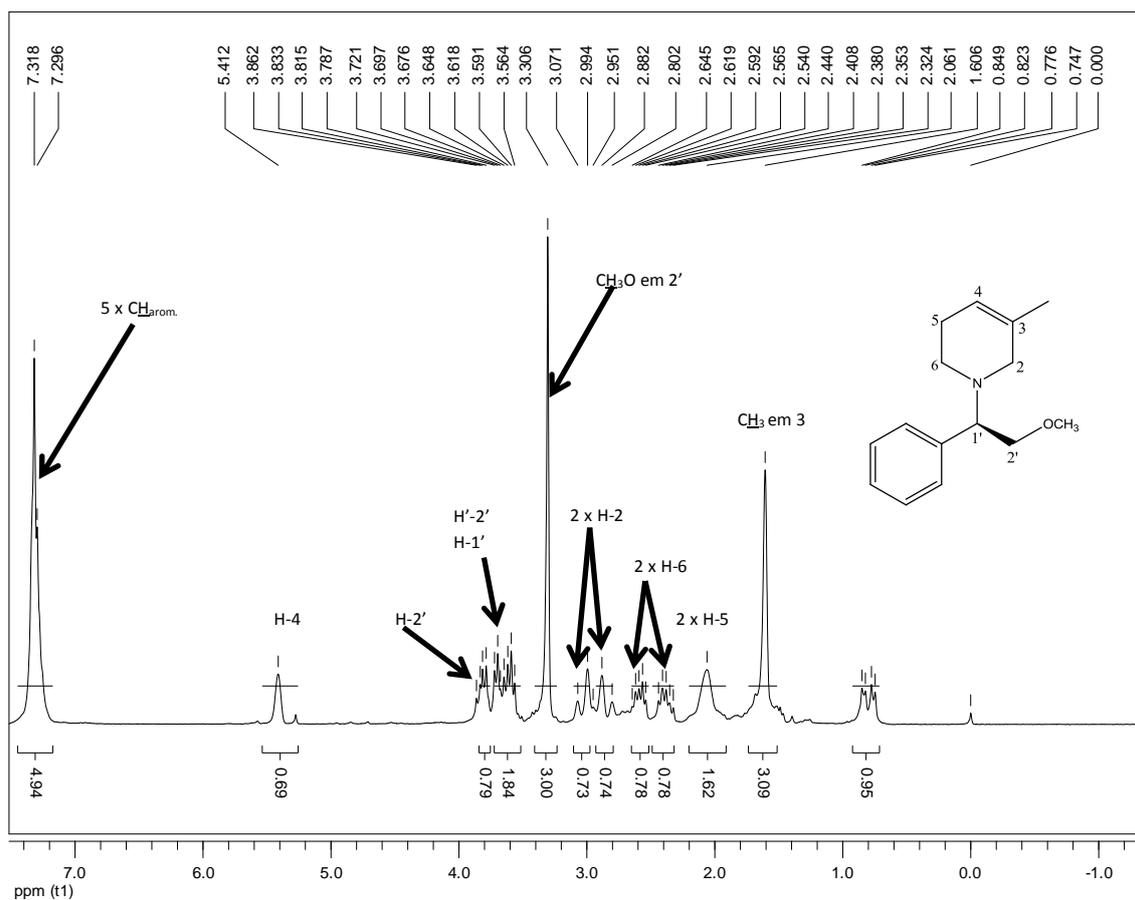


Figura 3: Espectro de RMN de ^1H do composto **55** (200 MHz, CDCl_3).

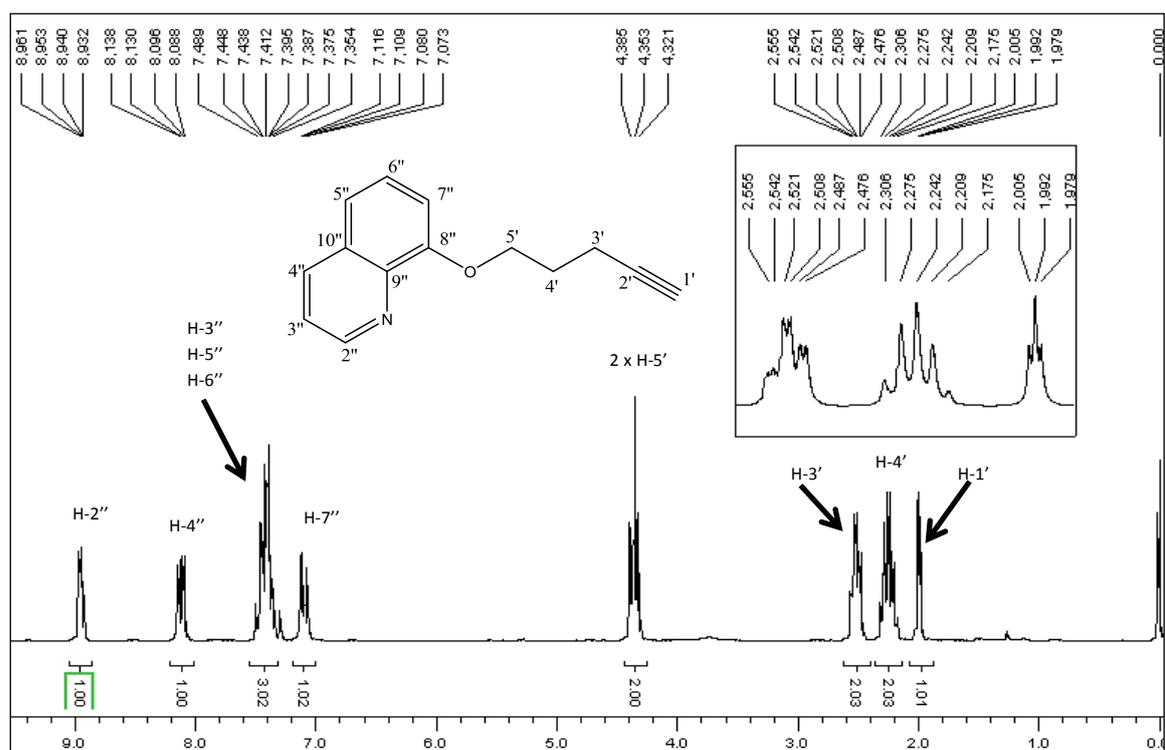


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do alcino derivado da quinolina **120** (200 MHz, CDCl_3).

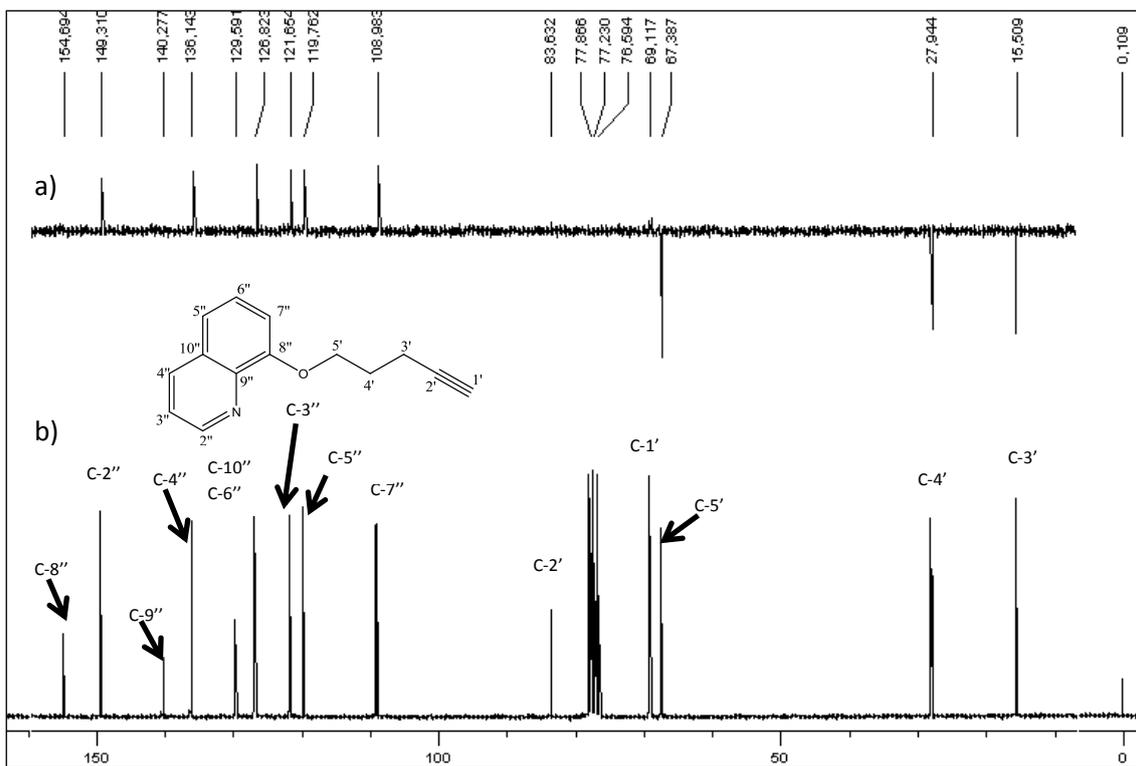


Figura 5: Espectros: a) Sub-espectro DEPT-135 e b) RMN de ^{13}C do alcino derivado da quinolina **120** (50 MHz, CDCl_3).

Anexo II

XXVI ERSBO

ENCONTRO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA

OURO PRETO • 2012 • MINAS GERAIS

Certificamos que **Laureana Fonseca Lanna Marinho**, **Hugo Vinícius de Andrade Lara**, **Rosemeire Brondi Alves** e **Rossimiriam Pereira de Freitas** são autores(as) do trabalho **Síntese de derivados azocínicos via reação** apresentado nas formas oral e de pôster no XXVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, realizado no Centro e Artes e Convenções da UFOP, no período de 12 a 14 de novembro de 2012 em Ouro Preto - Minas Gerais.

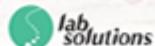
Mariane Cristina Schnitzler
Profa. Mariane Cristina Schnitzler
Presidente da Comissão Organizadora

Antônia da Silva
Profa. Gilmaré Antônia da Silva
Presidente da Comissão Científica

Organização



Patrocínio



Apoio

