

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FRANCIENNI HOJAS LEITE

**SÍNTESE DE TETRA-HIDROPIRIDINAS POR MEIO DE
REAÇÕES MULTICOMPONENTES**

Bauru 2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FRANCIENNI HOJAS LEITE

SÍNTESE DE TETRA-HIDROPIRIDINAS POR MEIO DE
REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Bauru 2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FRANCIENNI HOJAS LEITE

**SÍNTESE DE TETRA-HIDROPIRIDINAS POR MEIO DE
REAÇÕES MULTICOMPONENTES**

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Valdecir Farias Ximenes

Prof. Dr. Manoel Lima de Menezes

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família por ter sempre acreditado em mim, por ter me apoiado e me ajudado a passar por todos os obstáculos durante esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e por ter me concedido a oportunidade de estudar.

Agradeço a minha mãe Cristina, a minha irmã Francielli e ao meu namorado Josiel que acreditaram em mim e me incentivaram muito a continuar apesar das dificuldades.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, pela oportunidade de realizar esta monografia, pela paciência e por todos os ensinamentos.

Agradeço também a minha amiga e colega de laboratório, Mayara de Souza Siqueira pela ajuda diária e pelas palavras de incentivo, e aos colegas Lucas M. Martins, Aloísio Andrade, Giovanny C. dos Santos, William Santos e Paula B. Oshiro, pela ajuda no desenvolvimento do trabalho.

Agradeço por fim a todos os amigos fiz durante os cinco anos da graduação

RESUMO

Reações multicomponentes são definidas como reações que ocorrem entre três ou mais reagentes em uma única etapa reacional, no mesmo frasco reacional, formando um produto que possui a maioria dos átomos e características estruturais dos reagentes. Dessa forma essas reações economizam tempo e energia. Uma das formas de melhorar o rendimento e o tempo reacional de uma reação multicomponente é a utilização de diferentes catalisadores, um exemplo de catalisador que demonstra um grande potencial e vem sendo estudado nos últimos anos é o iodo molecular, conhecido por ser um ácido de Lewis com alto poder catalítico. As piperidinas funcionalizadas, também conhecidas como tetra-hidropiridinas, são alcalóides que apresentam um grande potencial farmacológico, isso se deve ao anel piperidínico presente em muitas estruturas de produtos naturais, apresentando atividade muscarínica, nicotínica, analgésica, antipsicótica, antiproliferativa, entre outras. Neste trabalho descrevemos os estudos realizados sobre a aplicação do iodo molecular (I_2) na reação multicomponente entre a anilina, derivados de benzaldeído e um β -cetoéster (acetoacetato de metila) para a síntese de piperidinas funcionalizadas e a síntese de um correspondente piperidona por meio de hidrólise ácida. A análise dos dados obtidos nos permitiu demonstrar a eficácia do iodo molecular na síntese de piperidinas funcionalizadas, obtendo resultados com rendimentos de 44 a 87% e um tempo reacional menor, de 8 a 24 horas, assim como a eficácia da hidrólise ácida na enamina presente na estrutura do derivado de tetra-hidropiridina, com um rendimento de 81%.

Palavras chave: Reações Multicomponentes, tetra-hidropiridinas, iodo.

ABSTRACT

Multicomponent Reactions are defined as reactions between three or more reagents in a single reaction step in the same reaction vial, forming a product that includes the majority of atoms and structural characteristics of the reagents. Thus these reactions save time and energy. One of the ways to improve the yield and reaction time of a multicomponent reaction is to use different catalysts, an example of catalyst that shows great potential and has been studied in recent years is the molecular iodine is known to be a Lewis acid with high catalytic power. The functionalized piperidines, also known as tetrahydropyridines, are alkaloids that have pharmacological potential, this is due to the piperidine ring present in many natural product structures with muscarinic activity, nicotine, analgesic, antipsychotic, anti-proliferative, among others. In this paper we describe studies about on the application of molecular iodine (I_2) in the multicomponent reaction between aniline derivatives, benzaldehyde and β -ketoester (methyl acetoacetate) for the synthesis of functionalized piperidines and the synthesis of a corresponding piperidone by acid hydrolysis. Data analysis allowed us to demonstrate the efficacy of molecular iodine in the synthesis of functionalized piperidines, obtaining results with yields 44-87% and short reaction time of 8 to 24 hours, and the efficacy of acid hydrolysis of enamine in the structure of the tetrahydropyridine derivative in a yield of 81%.

Keywords: Multicomponent Reactions, tetrahydropyridines, iodine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ácido e base de Lewis.	3
Figura 2: Modelo esquemático de reação multicomponente.	6
Figura 3: Modelo de substituição de um reagente em uma RMC.	7
Figura 4: Modelo de sequência de reações modulares.	8
Figura 5: Modelo da divergência baseada em condições.	8
Figura 6: Combinação de RMCs.	9
Figura 7: Da esquerda para a direita: piridina, piperidina, e as tetra-hidropiridinas.	10
Figura 8: Algumas tetra-hidropiridinas de ocorrência natural.	11
Figura 9: Aldeídos aromáticos utilizados nas reações multicomponentes.	16
Figura 10: Espectro de RMN ¹H do composto 23a.....	36
Figura 11: Espectro de RMN ¹³C do composto 23a.....	37
Figura 12: Espectro de FTIR do composto 23a.....	38
Figura 13: Espectro de RMN ¹H do composto 23b.....	39
Figura 14: Espectro de RMN ¹³C do composto 23b.....	40
Figura 15: Espectro de FTIR do composto 23b.	41
Figura 16: Espectro de RMN ¹H do composto 23c.....	42
Figura 17: Espectro de FTIR do composto 23c.....	43
Figura 18: Espectro de RMN ¹H do composto 23d.....	44

Figura 19: Espectro de FTIR do composto 23d.....	45
Figura 20: Espectro de RMN ¹H do composto 23e.....	46
Figura 21: Espectro de FTIR do composto 23e.....	47
Figura 22: Espectro de RMN ¹H do composto 23f.....	48
Figura 23: Espectro de FTIR do composto 23f.....	49
Figura 24: Espectro de RMN ¹H do composto 23g.....	50
Figura 25: Espectro de RMN ¹³C do composto 23g.....	51
Figura 26: Espectro de FTIR do composto 23g.....	52

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Direção da formação de produto em RMCs catalisadas por I₂.	3
Esquema 2: Reação entre AlCl₃ e trimetilamina.	4
Esquema 3: Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de InCl₃.	9
Esquema 4: Síntese de tetra-hidropiridinas e suas correspondentes piperidonas.	12
Esquema 5: Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de I₂.	17
Esquema 6: Possível complexação entre 4-dimetilaminobenzaldeído e I₂.	19
Esquema 7: Formação do intermediário A.	20
Esquema 8: Formação da base de Schiff entre anilina e aldeído aromático.	21
Esquema 9: Reação aza-Diels-Alder entre os intermediários A e C para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas, na presença do I₂.	21
Esquema 10: Hidrólise ácida no derivado de tetra-hidropiridina para obtenção da correspondente piperidin-4-ona.	22
Esquema 11: Mecanismo de hidrólise ácida para a formação da 4-piperidinona.	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos ácidos de Lewis.	5
Tabela 2: Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo I₂, para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.	17
Tabela 3: Resultado obtido na hidrólise ácida para síntese de piperidina-4-ona.....	22

Sumário

1. INTRODUÇÃO	2
1.1 SOBRE O IODO	2
1.2 ÁCIDOS DE LEWIS	3
1.3 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	6
1.3 PIPERIDINAS FUNCIONALIZADAS OU TETRA-HIDROPIRIDINAS	10
1.4 PIPERIDONAS	11
2. OBJETIVOS	14
3. ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	16
3.1 SÍNTESE DAS PIPERIDINAS FUNCIONALIZADAS	16
3.2 SÍNTESE DE 4-PIPERIDINONA	21
4. PARTE EXPERIMENTAL	27
4.1 PROCEDIMENTO GERAL DAS REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA A OBTENÇÃO DE TETRA-HIDROPIRIDINAS	27
4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE PIPERIDIN-4-ONA	28
4.3 ANÁLISES REALIZADAS	28
5. CONCLUSÃO	33
6. SEÇÃO DE ESPECTROS	35
7. BIBLIOGRAFIA	54

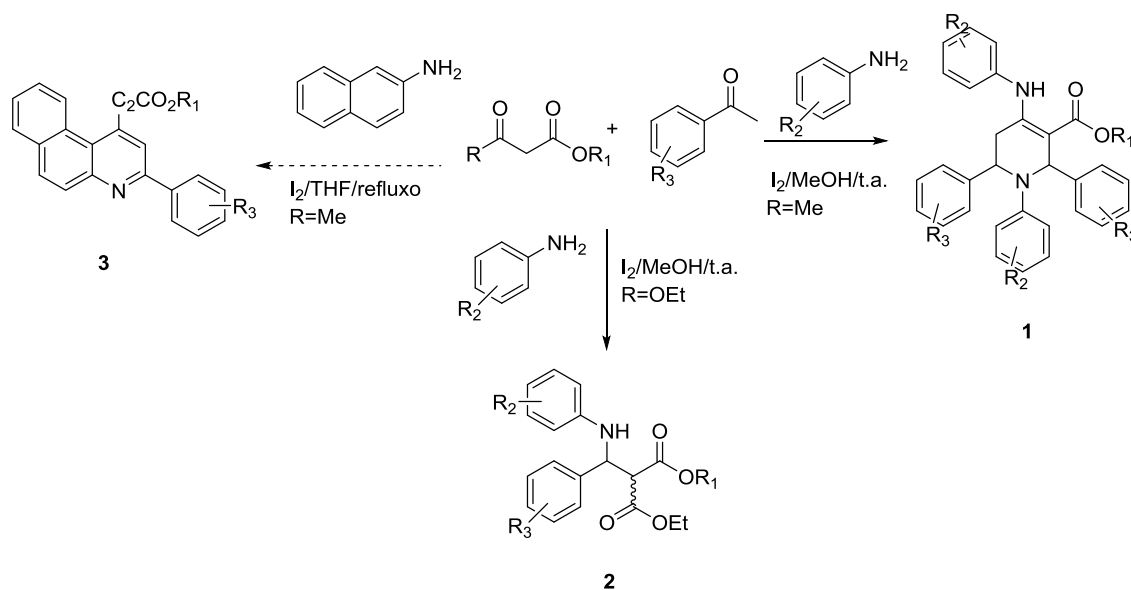
1.INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

1.1 SOBRE O IODO

O iodo molecular (I_2), é um exemplo de ácido de Lewis descrito na literatura¹ atual que tem emergido como uma metodologia que proporciona uma abordagem alternativa para a síntese de piperidinas altamente e totalmente substituídas, com rendimentos de moderados a bons usando materiais de partida prontamente disponíveis. Este método é, barato, simples, não tóxico, ambientalmente mais benigno e aplicável a uma ampla gama de substratos em comparação a outros métodos já existentes.²

Em 2010 Khan³ e colaboradores publicaram um trabalho onde realizaram a síntese dos derivados de tetra-hidropiridinas catalisada por I_2 , reagindo compostos 1,3-dicarbonílicos, aminas e aldeídos aromáticos em metanol, à temperatura ambiente, (esquema 1). Essa metodologia fornece uma alternativa para obtenção de piperidinas altamente, ou totalmente substituídas, com rendimentos de moderados a bons por meio de Reações Multicomponentes. O iodo molecular tem emergido na literatura atual como um catalisador de baixo custo, e ambientalmente menos prejudicial, sendo empregado como um eficiente catalisador em RMCs, assim como na síntese de vários heterociclos.³



Esquema 1: RMCs catalisadas por I₂.

1.2 ÁCIDOS DE LEWIS

Em 1938, Lewis propôs uma definição mais ampla de ácidos e bases, para incluir compostos que não teriam essa classificação pelas definições de Arrhenius ou de Brønsted-Lowry. A definição de Lewis de ácidos e bases é mais geral e abrangente que a definição de Brønsted-Lowry no sentido de que não se limita apenas a substâncias que doam ou aceitam prótons. Um ácido de Lewis é uma substância que aceita um par de elétrons e uma base de Lewis é uma substância que doa um par de elétrons (figura 1).⁴

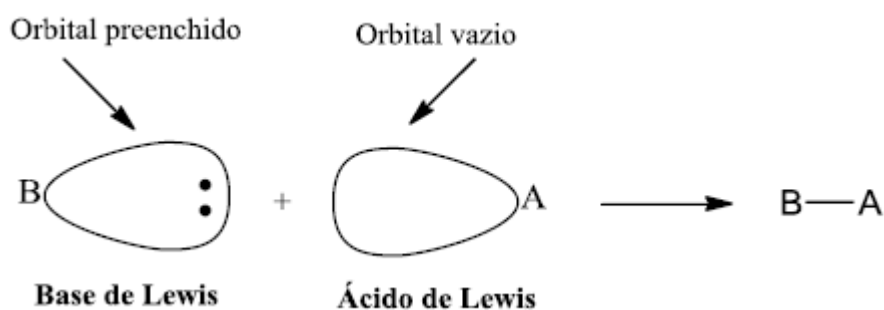
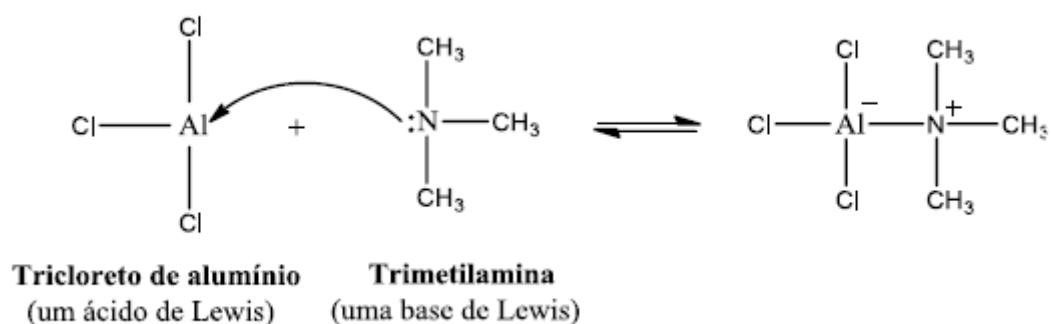


Figura 1: Ácido e base de Lewis.⁴

O fato de um ácido de Lewis ser capaz de aceitar um par de elétrons significa que ele deve possuir um orbital vazio. Desse modo, a definição de Lewis de acidez inclui muitas espécies além do íon H^+ . Por exemplo, vários cátions metálicos, como o Mg^{2+} são ácidos de Lewis porque eles aceitam um par de elétrons quando formam uma ligação com uma base. Do mesmo modo, compostos contendo elementos do grupo 3A, como BF_3 e $AlCl_3$, são ácidos de Lewis porque possuem orbitais de valência não preenchidos e podem aceitar pares de elétrons de bases de Lewis, como mostrado no esquema 2. Similarmente, muitos compostos de metais de transição, como $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$ e $NbCl_5$ são ácidos de Lewis.⁴



Esquema 2: Reação entre $AlCl_3$ e trimetilamina.

Olhando atentamente para a reação ácido-base do esquema 2, nota-se que a trimetilamina, uma base de Lewis, doa um par de elétrons para um orbital de valência vazio do átomo de alumínio. Nesta reação, a direção do fluxo do par de elétrons é de uma base de Lewis rica em elétrons para um ácido de Lewis pobre em elétrons.

Em 1963, Pearson complementou a teoria de Lewis introduzindo o conceito de duro e mole, a fim de explicar as afinidades entre ácidos e bases que não dependem de sua eletronegatividade ou de outras propriedades macroscópicas. A idéia central da

proposta apresentada por Pearson é que ácidos duros preferem bases duras e que ácidos moles preferem bases moles. Esta definição de dureza e moleza dos ácidos é baseada nas características do átomo que vai receber o par de elétrons, os ácidos duros apresentam átomos pequenos, com alto caráter positivo, e não são facilmente polarizáveis, enquanto que os átomos moles são grandes, e apresentam um baixo caráter positivo e têm alguns elétrons de valência que podem ser facilmente removidos. Entretanto, é claro que ácidos duros podem ligar-se a bases moles, e vice-versa, tendo, portanto, apenas uma preferência em ligar-se com espécies de mesma “dureza”.

A tabela 1 mostra a classificação, criada por Pearson, sobre a dureza e moleza dos ácidos de Lewis.⁵

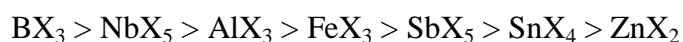
Tabela 1: Classificação dos ácidos de Lewis.

	Duros	Intermediários	Moles
Ácidos	H ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺	Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ ,	Cu ⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , Tl ⁺ , Hg ⁺ , Cs ⁺
	Be ²⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Sr ²⁺ , Sn ²⁺	Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Pb ²⁺ ,	Pd ²⁺ , Cd ²⁺ , Pt ²⁺ , Hg ²⁺ , CH ₃ Hg ⁺
	Al ³⁺ , Sc ³⁺ , Ga ³⁺ , In ³⁺ , La ³⁺	B(CH ₃) ₃ , SO ₂ , NO ⁺	Tl ³⁺ , Tl(CH ₃) ₃ , BH ₃
	Cr ³⁺ , Co ³⁺ , Fe ³⁺ , As ³⁺ , Ir ³⁺		RS ⁺ , RSe ⁺ , RTe ⁺
	Si ⁴⁺ , Ti ⁴⁺ , Zr ⁴⁺ , Th ⁴⁺ , Pu ⁴⁺		I ⁺ , Br ⁺ , HO ⁺ , RO ⁺
	VO ²⁺		I ₂ , Br ₃ , ICN, etc.
	UO ₂ ²⁺ , (CH ₃) ₂ Sn ²⁺		Trinitrobenzeno, etc.
	BeMe ₂ , BF ₃ , BCl ₃ , B(OR) ₃		Cloranil, quinonas, etc.
	Al(CH ₃) ₃ , Ga(CH ₃) ₃ , In(CH ₃) ₃		Tetracianoetileno, etc.
	RPO ²⁺ , ROPO ²⁺		O, Cl, Br, I, R ₃ C
	RSO ²⁺ , ROSO ²⁺ , SO ₃		M ⁰ (átomos metálicos)
	I ⁷⁺ , I ⁵⁺ , Nb ⁵⁺ , Cl ⁷⁺		
	R ₃ C ⁺ , RCO ⁺ , CO ₂ , NC ⁺		

Há um número muito pequeno de medidas quantitativas da força dos ácidos de Lewis, comparado ao número de medidas de força dos ácidos de Brønsted-Lowry. A razão para isto é que a força dos ácidos de Lewis depende da natureza da base de Lewis.

Desta forma, não se pode fazer tabelas simples de força de ácidos como as tabelas de pK_a . A perspectiva de conseguir resultados que podem não ser úteis devido à natureza complexa do problema normalmente desencoraja os pesquisadores de se esforçarem nesse sentido. Não há (ou ainda não foi encontrada), uma maneira simples de definir a força de um ácido de Lewis como existe para os ácidos protônicos.

Em geral se faz uma comparação, sem números e aproximada para classificar alguns ácidos de Lewis. Uma sequência em ordem decrescente para alguns ácidos de Lewis de fórmula MX_n está apresentada abaixo:⁶



X = halogênio ou outro grupo inorgânico

Naturalmente, esta sequência serve apenas para dar uma ideia superficial da coisa toda. Além de não ser muito precisa, há vários ácidos de Lewis, tanto mais fortes como mais fracos, que não estão incluídos nesta sequência.

1.3 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Uma alternativa para sintetizar os derivados de piperidinas funcionalizadas é por meio de Reações multicomponentes (RMCs). Essas reações são definidas como reações que ocorrem entre três ou mais reagentes em uma única etapa, no mesmo frasco reacional, formando um produto que possua a maioria dos átomos e características estruturais dos reagentes. Dessa forma as RMCs economizam tempo e energia.⁷

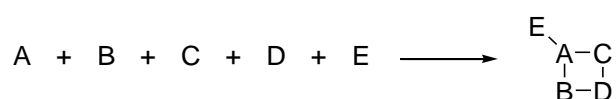


Figura 2: Modelo esquemático de reação multicomponente.

Devido a essas características, as reações multicomponentes costumam apresentar bons rendimentos com baixa complexidade procedimental, o que torna seu uso atrativo para a produção e descoberta de novos fármacos.

Alguns dos modos para diversificar o tipo de reações multicomponentes são apresentados abaixo,⁷ como:

- 1- Substituição de um reagente;
- 2- Sequência de reações modulares;
- 3- Divergência baseada em condições e
- 4- Combinação de RMCs.

A substituição de reagente consiste simplesmente em substituir um dos reagentes de uma RMC bem sucedida por outro que possa reagir nas mesmas condições (figura 3).

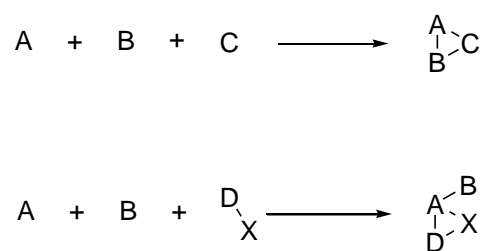


Figura 3: Modelo de substituição de um reagente em uma RMC.

A sequência de reações modulares envolve reagir três ou mais componentes, levando a formação de um intermediário reacional que pode resultar em diversos produtos, dependendo da adição de um novo componente (figura 4).

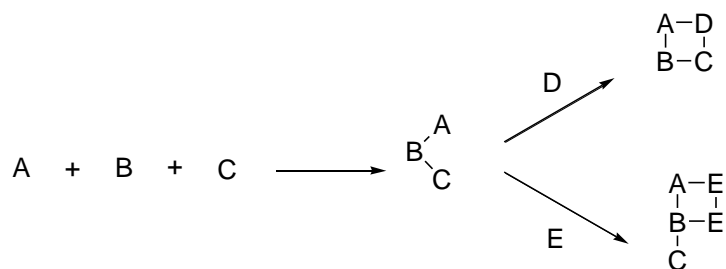


Figura 4: Modelo de sequência de reações modulares.

A divergência baseada em condições resulta da alteração das condições reacionais utilizadas; como solvente, catalisador, temperatura, entre outros; para alterar o produto formado pelos reagentes (figura 5).

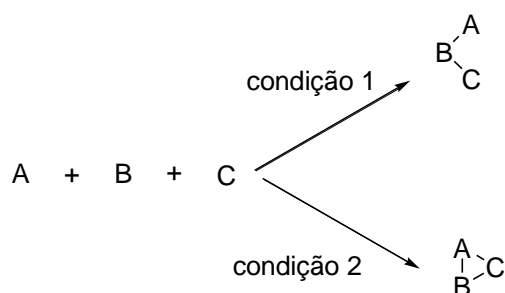


Figura 5: Modelo da divergência baseada em condições.

A combinação de RMCs nada mais é que a realização de mais de uma RMC em sequência, muitas vezes sem nem mesmo purificar o produto obtido inicialmente. Isso se torna possível desde que exista algum grupo funcional apto a reagir novamente no produto da primeira reação multicomponente (figura 6).

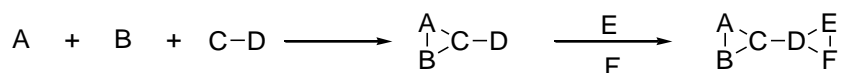
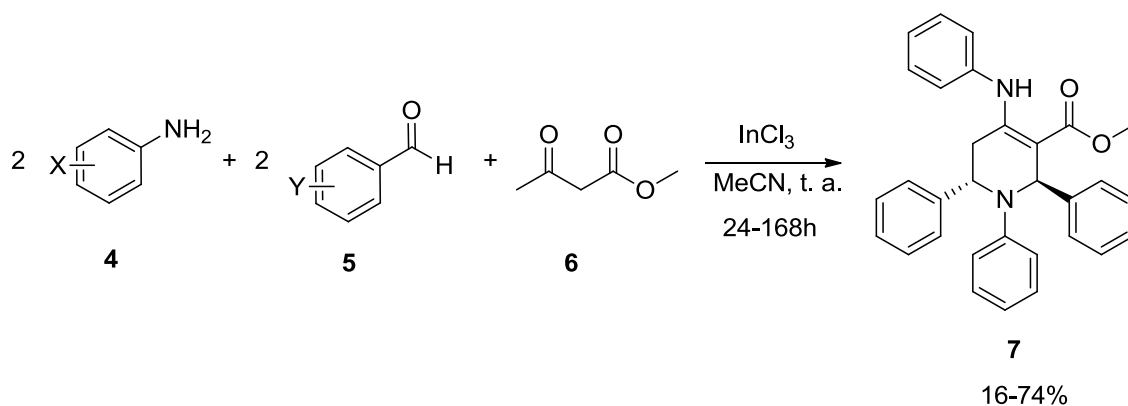


Figura 6: Combinação de RMCs.

Um método diferente envolvendo uma reação multicomponente, onde cinco componentes reagem no mesmo *pot* reacional sobre presença de InCl_3 , foi descrito na literatura (esquema 3). Esse método utiliza 2,0 mmols de derivados de anilina (**4**), 2,0 mmols de derivados de benzaldeído (**5**) e 1,0 mmol de acetoacetato de metila (**6a**), apresentando um baixo rendimento e um alto tempo reacional.⁸



Esquema 3: Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de InCl_3 .

Diversos ácidos de Lewis podem ser utilizados para promover essas RMCs, como cloreto de índio,⁸ brometo de bromo-dimetil-sulfônio,⁹ L-prolina com ácido trifluoracético,¹⁰ iodo,³ complexo ácido fosfórico-SPINOL¹¹, cloreto de trifenilmetila,¹² líquidos iônicos ácidos, como o hidrogenossulfato de 1-metil-imidazol e o perclorato de tetrametil-guanidina,¹³ NbCl_5 ¹⁴, entre outros.

1.3 TETRA-HIDROPIRIDINAS

As tetra-hidropiridinas são derivadas das piridinas, ou das piperidinas, sendo classificadas como alcalóides, e por fazerem parte desta classe de compostos apresentam grande potencial farmacológico. Isso se deve ao anel piperidínico, presente em muitas estruturas de produtos naturais. Os derivados de tetra-hidropiridinas são usadas no tratamento do Mal de Parkinson e de Alzheimer,¹⁵ em estudos de neurodegeneração.¹⁶ Apresentam atividade muscarínica,¹⁷ nicotínica,¹⁸ analgésica,¹⁹ antipsicótica,²⁰ antiproliferativa,²¹ entre outras. Alguns derivados de tetra-hidropiridinas também são responsáveis pela regulação do fluxo de íons cálcio,^{19,22} e pela inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA).^{20,23}

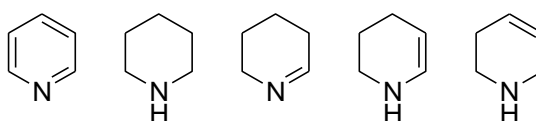


Figura 7: Da esquerda para a direita: piridina, piperidina, e as tetra-hidropiridinas.

Alguns exemplos de tetra-hidropiridinas naturais são: a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (**12**), conhecida como MPTP, uma neurotoxina que provoca sintomas do mal de Parkinson destruindo seletivamente os neurônios dopaminérgicos,²⁴ a 2-acetil-1,4,5,6-tetra-hidropiridina (**13**) e a 2-acetil-3,4,5,6-tetra-hidropiridina (**14**) produzidas pelos bacilos *Brettanomyces* e *Lactobacillus*, são responsáveis por estragar o vinho deixando-o com um sabor ruim.²⁵ A 2-acetil-1,4,5,6-tetra-hidropiridina (**13**) também é responsável pelo odor característico dos pães.²⁶ (figura 8).

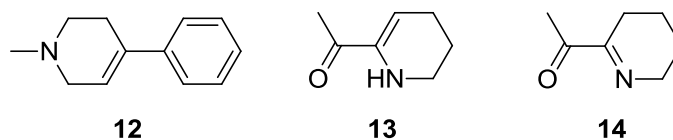


Figura 8: Algumas tetra-hidropiridinas de ocorrência natural.

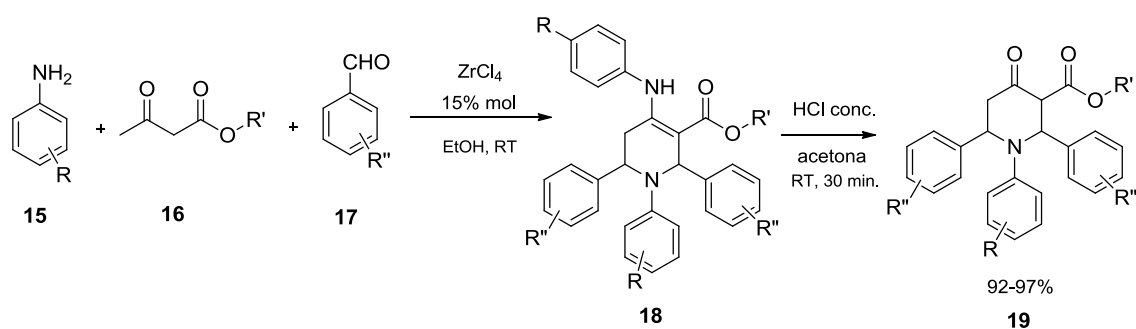
Devido a esse alto potencial apresentado pelos derivados de tetra-hidropiridinas, diversos grupos de pesquisas têm empenhado seus esforços em desenvolver novos métodos sintéticos para sua obtenção. Dentre os métodos descritos na literatura podemos citar: ciclo-condensação de aminas e compostos carbonílicos,²⁷ ciclo-condensação de δ -haloiminas,²⁸ hidrogenação de sais de piridina,²⁹ ciclização de Hantzsch,^{22a,30} reações de aza-Diels-Alder,³¹ e Mukayama-Michaels,³² entre outros, envolvendo algumas vezes rotas sintéticas longas, com baixo rendimento e mistura de produtos.

1.4 PIPERIDONAS

A piperidona é outra classe importante de compostos presente na estrutura de produtos naturais, utilizada como um intermediário na manufatura de produtos químicos, farmacêuticos e como precursor para alcalóides naturais.³³ As 2-Aril-piperidin-4-onas são usadas como intermediários-chave para a síntese de antagonistas da taquiquinina e alcalóides indolizidínicos.³⁴ Piperidin-4-onas N- substituídas também são compostos de interesse e tem sido estudadas por exibir certo número de atividades biológicas importantes, assim como as tetra-hidropiridinas, como as ações antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésico, SNC estimuladora, antifúngica, antituberculose, anestésico local, herbicida, bem como a inibição de acetil-CoA carboxilase, e um papel significante no tratamento anticâncer.³⁵

A diversa gama de atividades biológicas exibidas por tetra-hidropiridinas bem como as 4-piperidinonas, e o seu papel fundamental em muitos processos de doença, tem inspirado grupos de pesquisa a explorar o potencial das 4-piperidinonas para aplicações em agroquímicos e produtos farmacêuticos. Numerosos métodos têm sido relatados para a sua síntese, tal como imino-Diels-Alder, ciclizações aza-Prins, Reações Michael intramoleculares, e reações de Mannich intramoleculares com íon de imínio, e assim por diante.³⁵ No entanto, essas reações são sequências sintéticas que envolvem passos múltiplos, com reagentes e catalisadores de alto custo.

Assim como, para a síntese de tetra-hidropiridinas, as reações multicomponentes (RMCs) surgiram como uma alternativa melhorada para a síntese das piperidin-4-onas. Aeluri et. al, propuseram um procedimento para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas a partir de aldeídos aromáticos, anilinas substituídas, e β -ceto ésteres com o catalisador $ZrCl_4$, com a posterior hidrólise ácida dos derivados obtidos, apresentando bons rendimentos dos derivados de 4-piperidinonas de interesse³⁵ (esquema 4).



Esquema 4: Síntese de tetra-hidropiridinas e suas correspondentes piperidonas.

2. OBJETIVOS

2.OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram, verificar a influência de diferentes tipos de substituições no derivado de benzaldeído nas reações multicomponentes entre derivados de benzaldeído, anilina e acetoacetato de metila utilizando o iodo molecular como catalisador na síntese de piperidinas funcionalizadas e, realizar a hidrólise ácida na enamina em um dos derivados de tetra-hidropiridina sintetizados.

3. ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1 SÍNTESE DAS TETRA-HIDROPIRIDINAS

Para a realização das reações multicomponentes entre benzaldeído, derivados de anilina e acetoacetato de metila foram utilizados os derivados de aldeído aromático apresentados na figura 9.

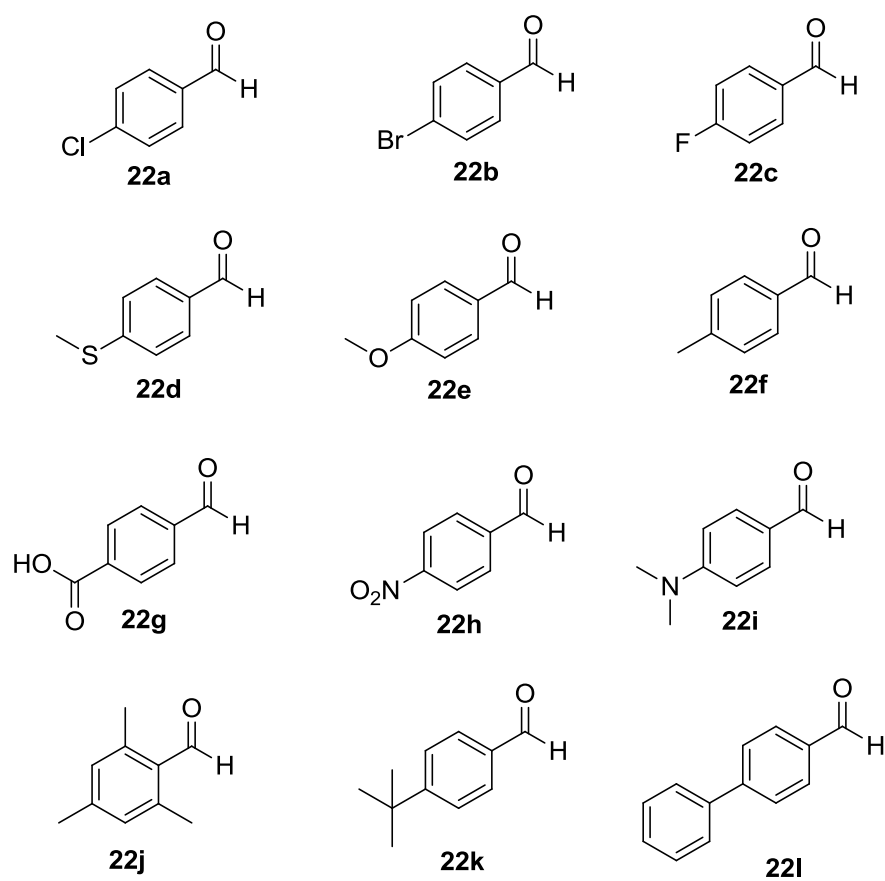
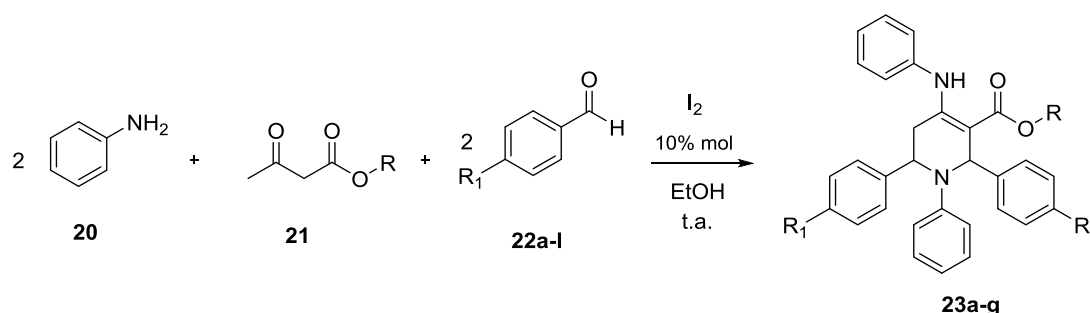


Figura 9: Aldeídos aromáticos utilizados nas reações multicomponentes.

A síntese pentacomponente de derivados de tetra-hidropiridinas (**23 a-g**) foi realizada utilizando a proporção de 2,0 mmols do derivado de anilina (**20**), 2,0 mmols do derivado de benzaldeído (**22 a-i**) e 1,0 mmol de acetoacetato de metila (**21**). A proporção de I₂ utilizada em cada teste foi de 10% em mol para cada derivado de anilina utilizado. As reações foram realizadas a temperatura ambiente, em atmosfera de ar, sob agitação constante e utilizando etanol como solvente. (esquema 5)



Esquema 5: Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de I₂.

Os produtos formados **23 (a-g)** foram isolados e caracterizados por métodos espectroscópicos (RMN ¹H, RMN ¹³C e FTIR), (seção 6). A tabela 2 apresenta os resultados obtidos para essas reações multicomponentes catalisadas pelo I₂.

Tabela 2: Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo I₂, para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.

	Aldeído aromático	Tempo	Rendimento
	(R1)	(h)	(%)
22a	Cl	24	44
22b	Br	24	52
22c	F	8	60
22d	SCH ₃	24	56

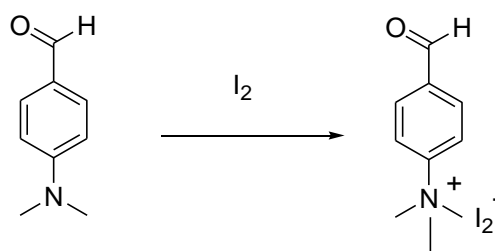
22e	OCH ₃	8	87
22f	CH ₃	8	87
22g	CO(OH)	24	74
22h	NO ₂	24	-
22i	N(CH ₃) ₂	24	-
22j	2,4,6-(CH ₃)	24	-
22k	C(CH ₃) ₃	24	-
22l	C ₆ H ₅	24	-

Os resultados obtidos demonstram que as reações utilizando o I₂ como ácido de Lewis apresentaram rendimentos de moderados a bons em tempos reacionais considerados moderados e com algumas variações, dependendo do derivado de aldeído utilizado. Para alguns dos derivados de aldeído aromático utilizados, verificou-se um aumento no rendimento quando submetidos a um tempo reacional maior (24 horas).

A formação dos produtos intermediários e produtos finais foram monitorados por cromatografia em camada delgada (CCD).

Dentre os derivados de aldeído utilizados, alguns não ocasionaram formação de produto (**22h-l**). Com o 4-nitrobenzaldeído (**22h**), a não formação de produto pode ser relacionada ao efeito desativador que o grupo *nitro* (NO₂) possui, diminuindo densidade eletrônica da carbonila do aldeído aromático e tornando-o menos reativo. Outra explicação que pode ser considerada é o fato do tempo reacional utilizado não ter sido suficiente para a formação de um dos intermediários, a base de Schiff (esquema 10), o que daria continuidade à reação, assim como, quando utilizado o 4-tercbutilbenzaldeído (**22k**).

A formação do produto ao utilizar o mesitaldeído (**22i**) pode não ter ocorrido devido ao impedimento estérico causado pelos grupos metila presentes nas posições 2,4 e 6 do anel aromático. Já a não formação de produto quando utilizado o 4-dimetilaminobenzaldeído (**22i**), pode ser devido a uma complexação entre o grupo amino do aldeído e o I_2 (esquema 6).



Esquema 6: Possível complexação entre 4-dimetilaminobenzaldeído e I_2 .

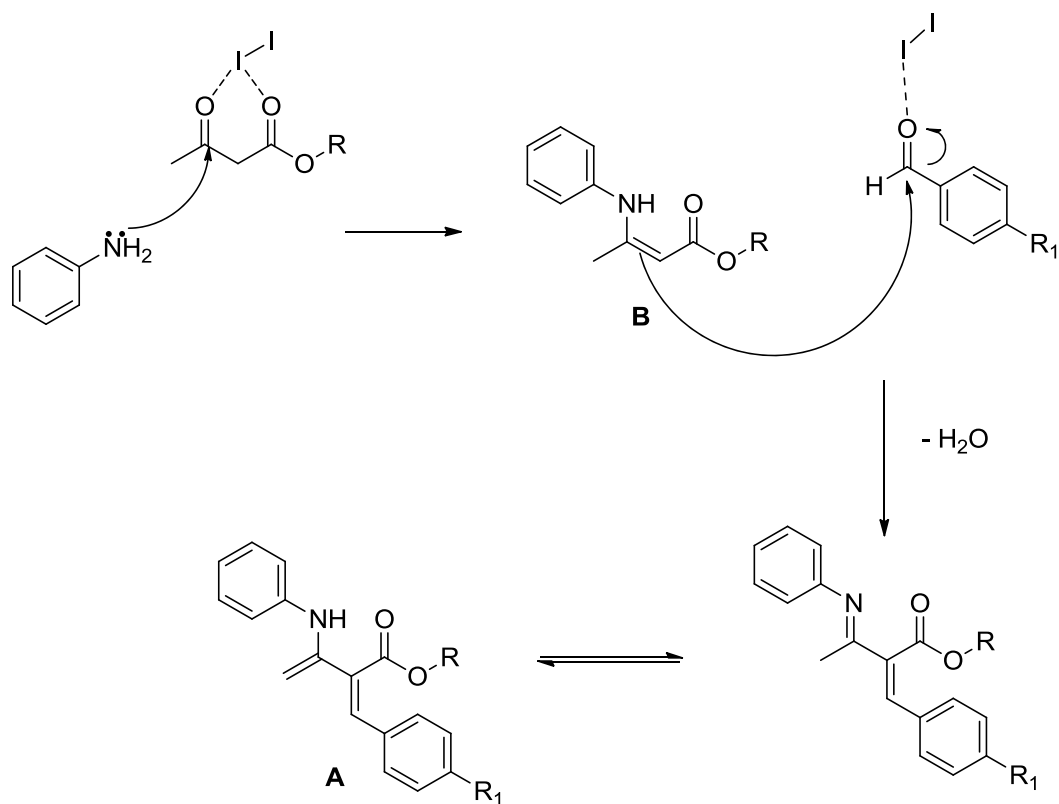
Na síntese utilizando o bifênil-4-carboxaldeído (**22j**), foi observada a formação de um precipitado branco, identificado por CCD e por espectro de RMN de 1H , como a base de Schiff, insolúvel em etanol.

O mecanismo de reação utilizando o I_2 como ácido de Lewis é apresentado a seguir (esquemas 7,8 e 9).

A reação multicomponente para a formação das tetra-hidropiridinas ocorre em três etapas, duas etapas são necessárias para a formação dos intermediários “in situ” e uma terceira que consiste na reação de cicloadição entre os intermediários formados para a obtenção dos derivados de tetra-hidropiridinas.⁹

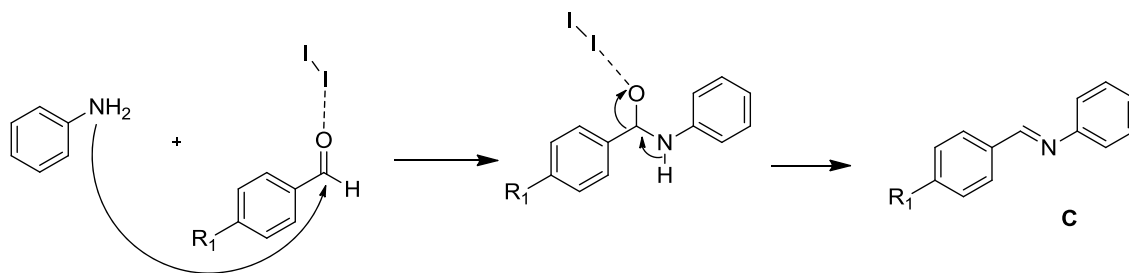
O primeiro intermediário (**A**) é formado pela reação inicial entre a anilina utilizada e o β -cetoéster, formando a enamina (**B**). A enamina (**B**) reage com 1

equivalente do aldeído aromático através de uma reação de condensação de Knoevenagel, seguida de eliminação de água e isomerização da dupla ligação para obtenção de (A). (Esquema 7)



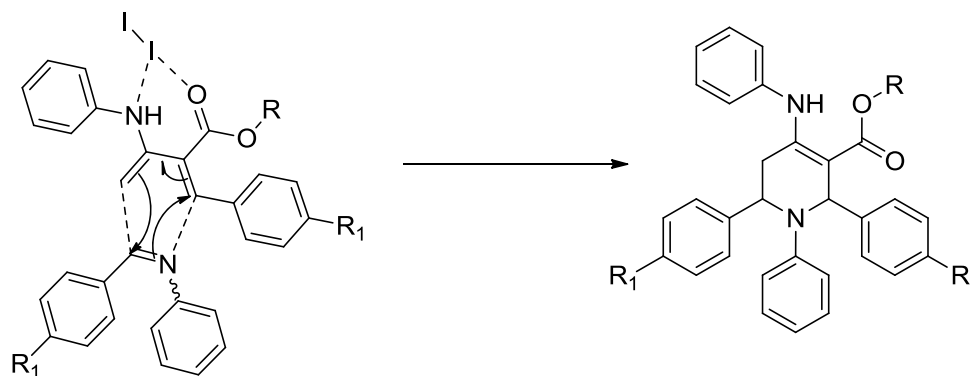
Esquema 7: Formação do intermediário A.

O outro intermediário (C) que se forma, é à base de Schiff resultante da reação de condensação entre a anilina e o aldeído aromático utilizado (esquema 8), sua formação e consumo é verificada através do acompanhamento por cromatografia em camada delgada.



Esquema 8: Formação da base de Schiff entre anilina e aldeído aromático.

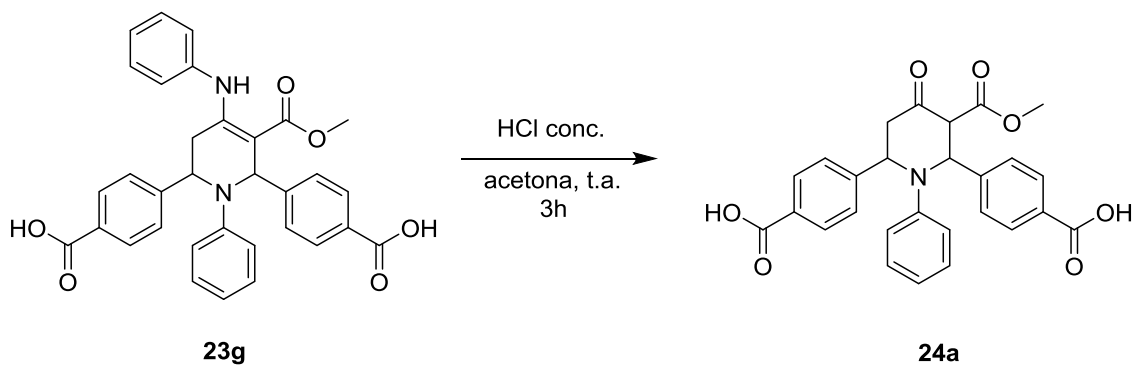
Os intermediários **A** e **C** reagem entre si através de uma reação de aza-Diels-Alder, levando a formação o derivado de tetra-hidropiridina (esquema 9).



Esquema 9: Reação aza-Diels-Alder entre os intermediários A e C para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas, na presença do I_2 .

3.2 SÍNTESE DE 4-PIPERIDINONA

A 4-piperidinona foi sintetizada a partir da correspondente tetra-hidropiridina polissubstituída (**23g**) por simples hidrólise da enamina em condições ácidas, à temperatura ambiente, com acetona como solvente (esquema 10). O rendimento obtido encontra-se resumidos na tabela 3.



Esquema 10: Hidrólise ácida no derivado de tetra-hidropiridina para obtenção da correspondente 4-piperidinona.

Tabela 3: Resultado obtido na hidrólise ácida para síntese de 4-piperidinona.

	Tempo Rendimento	
	(h)	(%)
23g	3	81

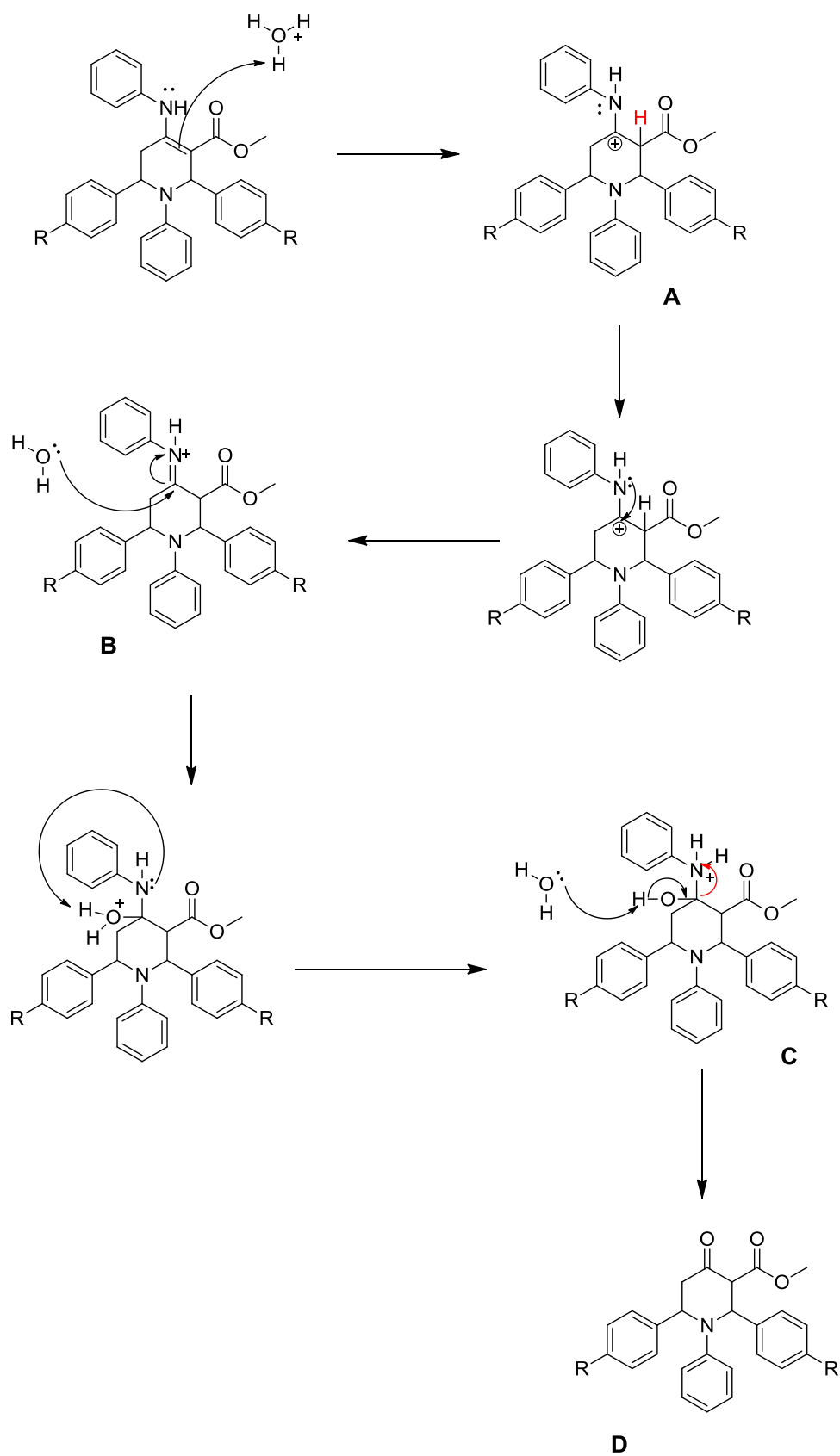
O resultado obtido demonstra que a reação de hidrólise ácida da enamina na tetra-hidropiridina promoveu a síntese da 4-piperidinona correspondente, (ácido-4,4'-(3-(metoxicarbonil)-4-oxo-1-fenilpiperidin-2,6-diilo) dibenzóico), (**24a**), acompanhada por CCD, com um rendimento de 81%.

Um provável mecanismo para a hidrólise ácida realizada no composto **23g** é descrito abaixo (esquema 11).

Inicialmente os elétrons da dupla ligação do anel piperidínico atacam o hidrogênio do ácido, formando uma ligação C-H no carbono próximo ao grupo éster (**A**). Em um segundo passo, ocorre a migração do par de elétrons livres do N para o

carbono eletrofílico do anel, formando uma imina. Os elétrons do oxigênio de uma molécula de água atacam o carbono do anel, enquanto os elétrons retornam para o N **(B)**.

Na etapa seguinte do mecanismo **(C)**, os elétrons do nitrogênio retiram um próton da molécula de água que se ligou, de forma a originar um bom grupo de saída (PhNH_2), enquanto outra molécula de água retira o próton da hidroxila ($-\text{OH}$) para restauração do ácido e formação da carbonila na piperidinona **(D)**.



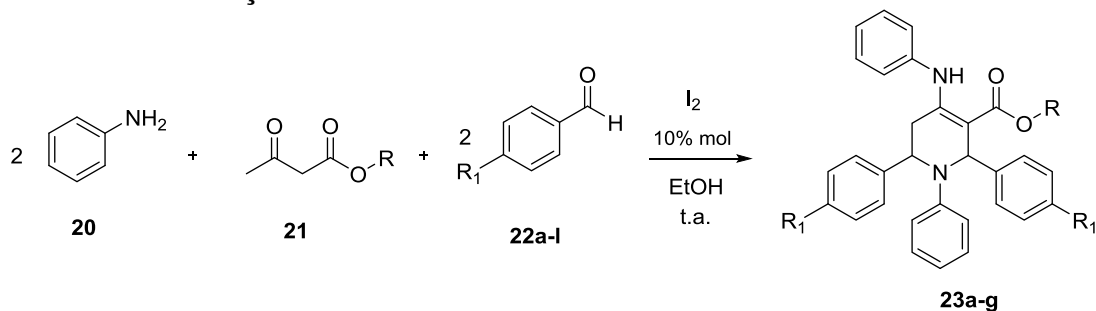
Esquema 11: Mecanismo de hidrólise ácida para a formação da 4-piperidinona.

Até o momento da conclusão deste trabalho não foi possível obter os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) e de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) do composto **24a**.

4. PARTE EXPERIMENTAL

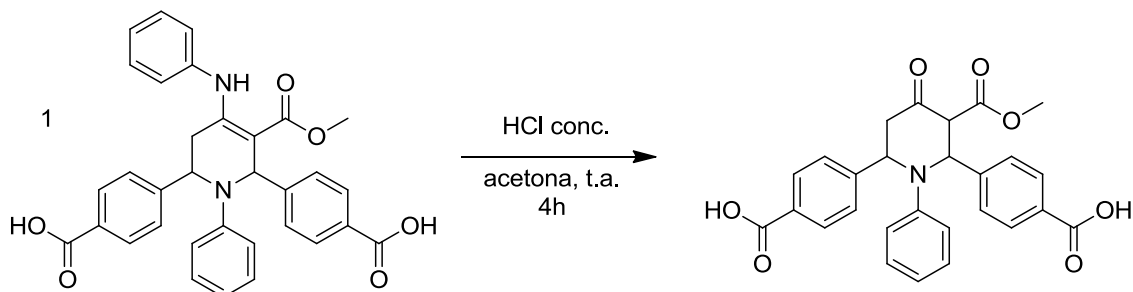
4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 PROCEDIMENTO GERAL DAS REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA A OBTENÇÃO DE TETRA-HIDROPIRIDINAS



Procedimento: Para uma solução de 2,0 mmols de anilina e 1,0 mmols de acetoacetato de metila dissolvidos em 3 mL de etanol (CH_3CH_2OH), foi adicionado o iodo na proporção de 10% em mol (0,1 mmol), dissolvido em 2,0 mL de etanol e deixou-se reagir inicialmente por 20 minutos, após este tempo foram adicionados 2,0 mmols do correspondente derivado de aldeído aromático. As reações foram realizadas a temperatura ambiente, em atmosfera de ar, sob agitação constante até a conclusão. O precipitado foi filtrado e lavou-se com etanol para se obter produtos puros.

4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 4-PIPERIDINONA



Procedimento: Para 1 mmol do derivado de tetra-hidropiridina (**23g**) utilizou-se 5,0 mL de acetona e HCl concentrado (2 equivalentes). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente e atmosfera de ar. Após a reação completa (monitorada por CCD), a acetona foi evaporada e então a mistura reacional diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas utilizando Na_2SO_4 e o solvente evaporado em rota-evaporador. O produto foi recristalizado em hexano.

4.3 ANÁLISES REALIZADAS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (**RMN ^1H** , 500 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-500 e os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (**RMN ^1H** , 400 MHz) em um espectrômetro Bruker DRX-400 no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s

= singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto e m= multipleto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênio deduzido da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C , 125 MHz) e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C , 100 MHz) foram obtidos nos mesmos equipamentos (espectrômetro Bruker DRX-500 e DRX-400) utilizando a técnica Espectro de Carbono 13 Desacoplado de Hidrogênio ^{13}C { ^1H }.

Os espectros de FTIR (infravermelho com Transformada de Fourier) foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo VERTEX 70, no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , da Faculdade de Ciências de Bauru (UNESP).

Dados espectroscópicos dos compostos obtidos:

2,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23a): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,25 (s, 1H); 7,26-7,04 (m, 14H); 6,64 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,46-6,39 (m, 4H); 6,35 (s, 1H); 5,10 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168,3 (C=O); 156,0 (C); 146,4 (C); 142,3 (C); 140,9 (C); 137,6 (C); 132,9 (C); 132,1 (C); 129,0 (2CH); 128,8 (2CH); 128,4 (2CH); 128,3 (CH); 128,0 (2CH); 127,9 (CH); 127,8 (2CH); 126,1 (CH); 125,8 (2CH); 116,8 (CH); 112,9 (2CH); 97,5 (C); 57,4 (CH); 54,7 (CH); 51,2 (CH_3); 33,7 (CH_2). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1655, 1586, 1491, 1246, 749, 693.

2,6-Bis-(4-bromo-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23b): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,24 (s, 1H); 7,40-7,36 (m, 5H); 7,18-6,98 (m, 8H); 6,65 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,42 (dd, 4H); 6,33 (s, 1H); 5,07 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,82 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,73 (dd,

$J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 168,3 (C=O); 156,0 (C); 146,4 (C); 142,9 (C); 141,4 (C); 137,6 (C); 131,7 (2CH); 131,4 (2CH); 129,0 (2CH); 128,4 (2CH); 128,1 (2CH); 126,1 (2CH); 125,8 (2CH); 120,9 (C); 120,3 (C); 116,8 (2CH); 112,9 (2CH); 97,4 (C); 57,4 (CH); 54,8 (CH); 51,2 (CH_3) 33,6 (CH_2); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1654, 1588, 1500, 1482, 1254, 1069, 1008, 735, 696.

2,6-Bis-(4-fluoro-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23c): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,27 (s, 1H); 7,18-7,06 (m, 9H); 6,96 (t, 4H); 6,64 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,47 (d, 2H); 6,40-6,37 (m, 3H); 5,11 (sl, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,8$ Hz, 1H). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1660, 1582, 1498, 1246, 1224, 1077, 745, 685, 521.

2,6-Bis-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23d): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,25 (s, 1H); 7,23-7,05 (m, 13H); 6,62 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,49 (d, 2H); 6,37-6,35 (m, 3H); 5,09 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,47 (d, 6H). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1660, 1591, 1491, 1246, 1073, 745, 698, 534.

2,6-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23e): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,27 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,15-7,05 (m, 6H); 6,81 (d, 5H); 6,62-6,51 (m, 3H); 6,36-6,35 (m, 3H); 5,09 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78 (d, 6H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,75 (dd, $J_1=15,4$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1651, 1591, 1509, 1246, 1073, 1030, 754, 698.

1-Phenyl-4-phenylamino-2,6-di-p-tolyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (23f): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,24 (s, 1H); 7,19 (d, 2H); 7,10-7,02 (m, 11H); 6,59 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,52 (d, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,30-6,28 (m, 2H); 5,11 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,86 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,76 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,33 (d, 6H). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1582, 1503, 1245, 1074, 787, 741.

4,4'-(5-(methoxycarbonyl)-1-phenyl-4-(phenylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2,6-diyl)dibenzoic acid (23g): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 14,89 (s 1H), 12,63-12,60 (m 4H), 12,12 (s 1H), 12,07 (d 2H), 11,90 (d 2H), 11,81 (d 3H), 11,71 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 11,29 (t, *J*= 7,08 Hz, 1H), 11,13 (d 3H), 11,02 (d 1H), 9,93 (s 1H), 8,62 (s 3H), 8,57 (s 1H), 7,56-7,51 (m 3H), 7,27 (d 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 172,88 (2C=O), 160,55 (C=O), 153,82 (C), 152,27 (C), 151,13 (C), 142,16 (C), 134,77 (C), 133,73 (2CH), 131,12 (C), 130,35 (4 CH), 121,37 (2CH), 117,54 (2CH), 101,97 (C), 62,37 (CH), 59,95 (CH), 55,99 (C), 38,21 (CH₂). IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 3400, 2700, 1658, 1587, 1501, 1279, 1251, 1100, 754, 691.

5. CONCLUSÃO

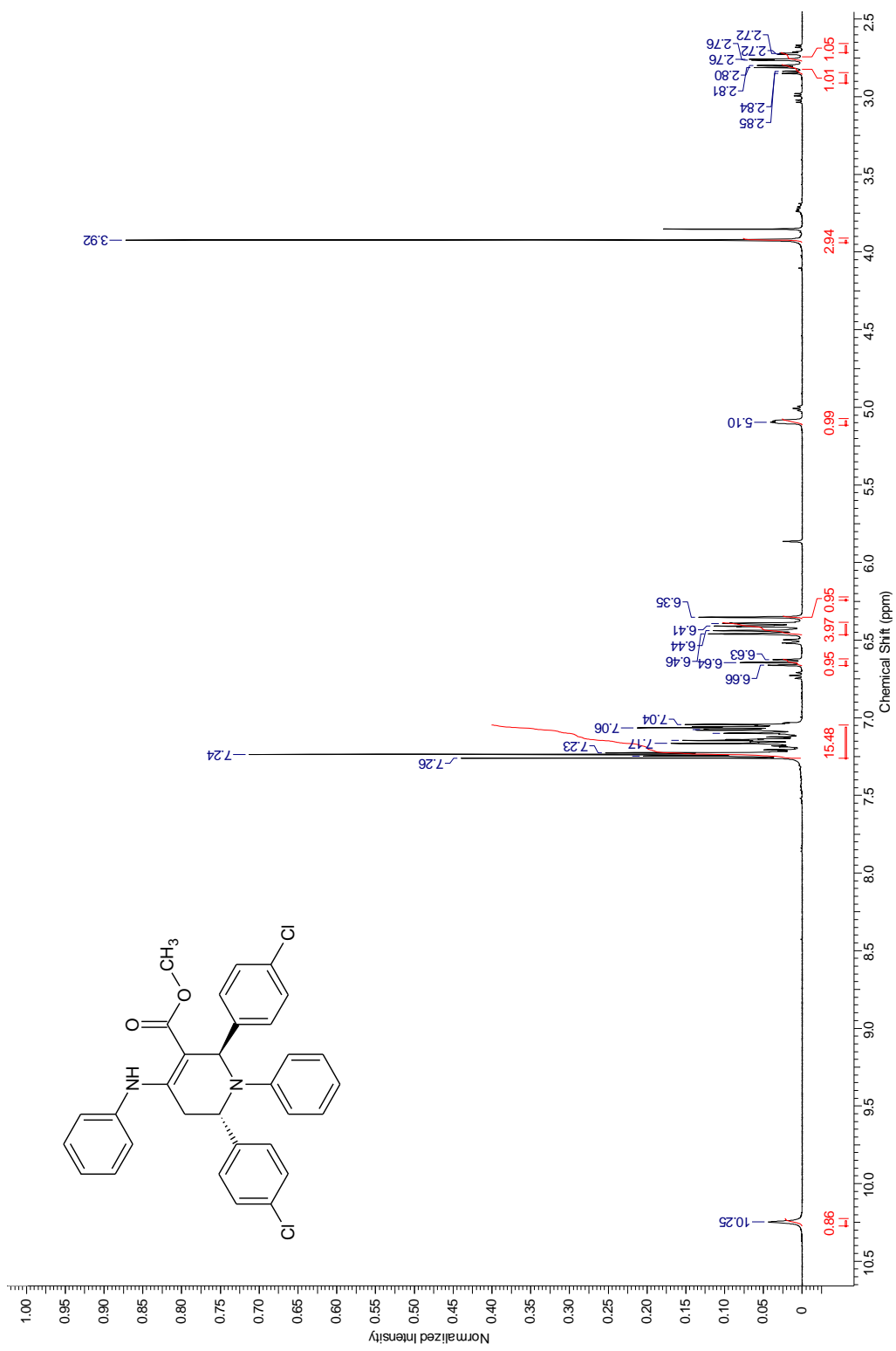
5. CONCLUSÃO

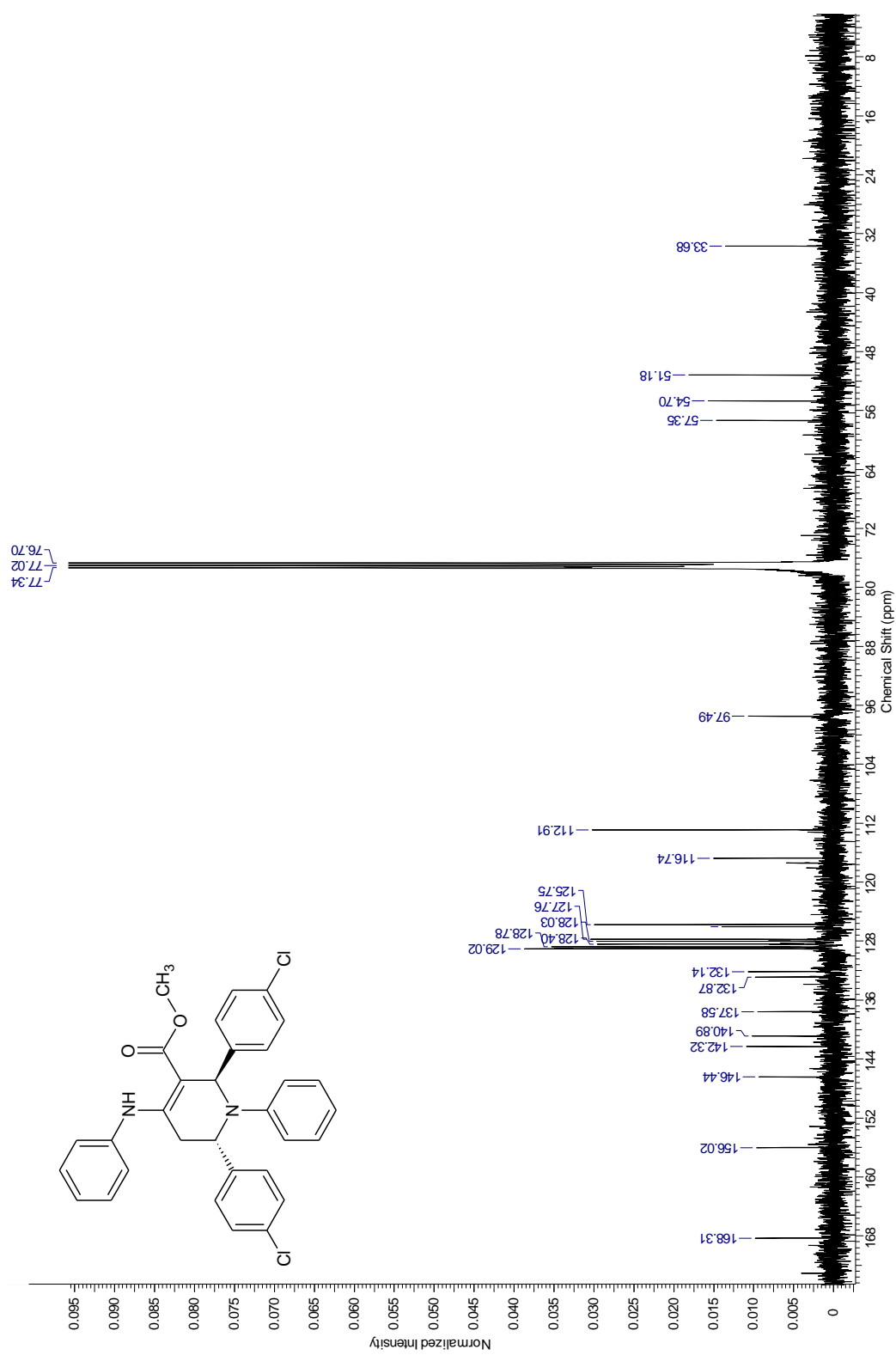
A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que o iodo molecular promove as sínteses das piperidinas funcionalizadas com rendimentos de moderados a bons, em tempos reacionais moderados, sem grandes variações dos resultados (% rendimento e tempo reacional) apresentando resultados semelhantes independentemente do derivado de aldeído aromático utilizado. Entretanto, com alguns aldeídos aromáticos as sínteses com o iodo molecular não ocasionaram a formação do produto final. A hidrólise ácida da enamina na tetra-hidropiridina estudada também se mostrou eficiente apresentando um bom rendimento.

6. SEÇÃO DE ESPECTROS

6. SEÇÃO DE ESPECTROS

Nesta seção são apresentados os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos (**23a-g**) e também, os espectros de FTIR dos compostos (**23a-g**). A numeração dos átomos de carbono dos compostos, não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo desta numeração é facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio nos espectros.

Figura 10: Espectro de RMN ¹H do composto 23a.

Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23a.

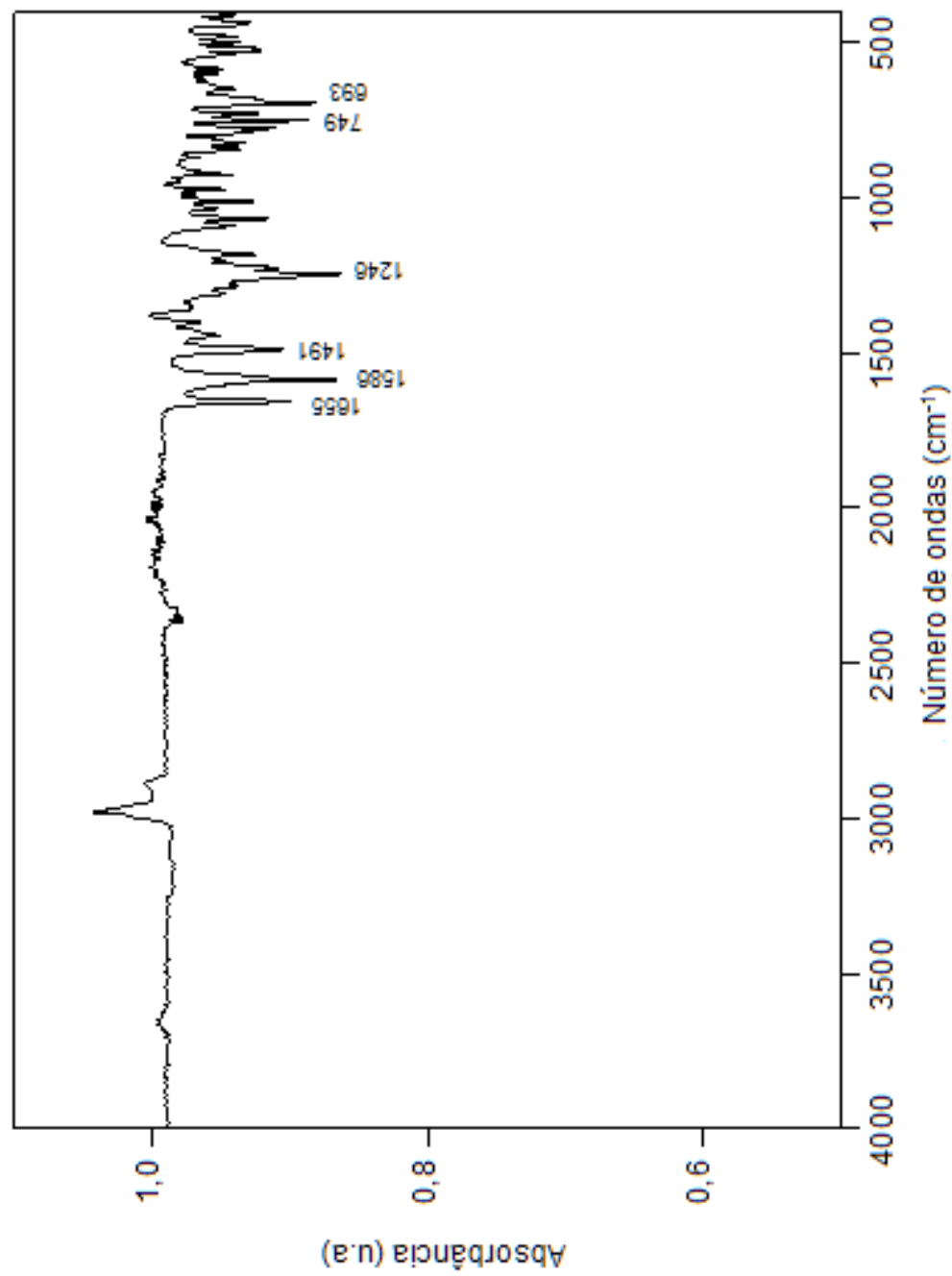
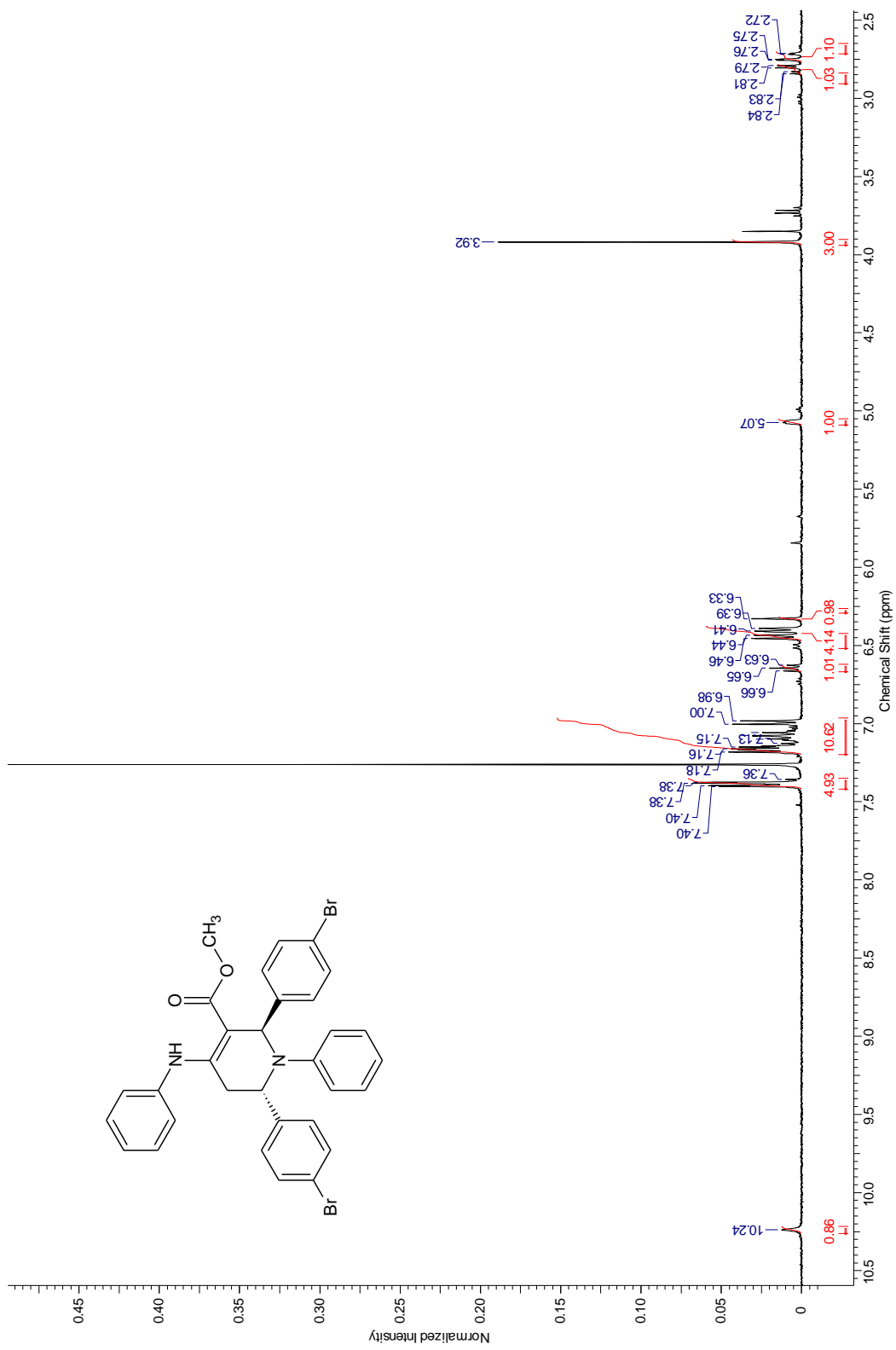
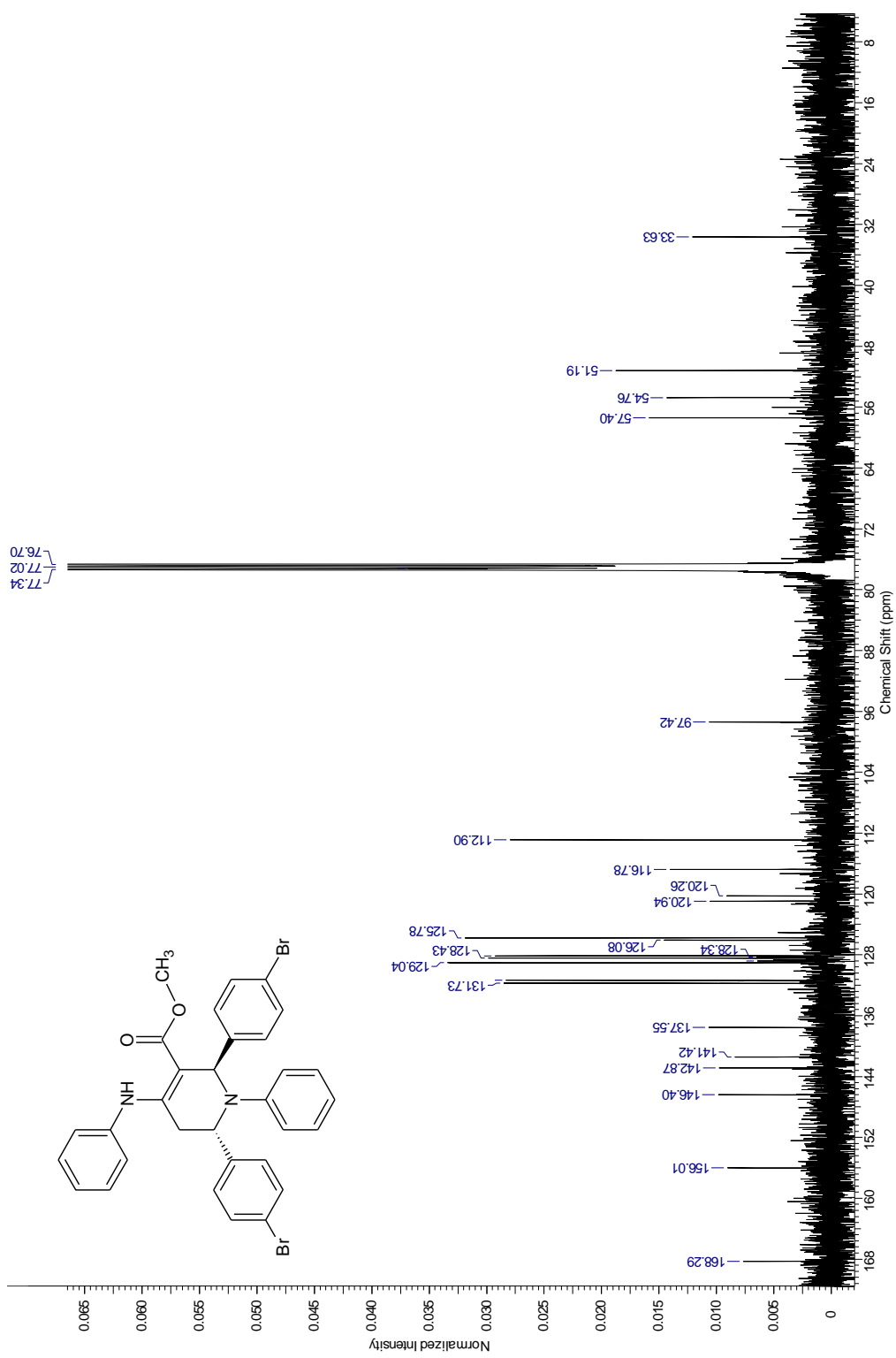


Figura 12: Espectro de FTIR do composto 23a.

Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto 23b.

Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23b.

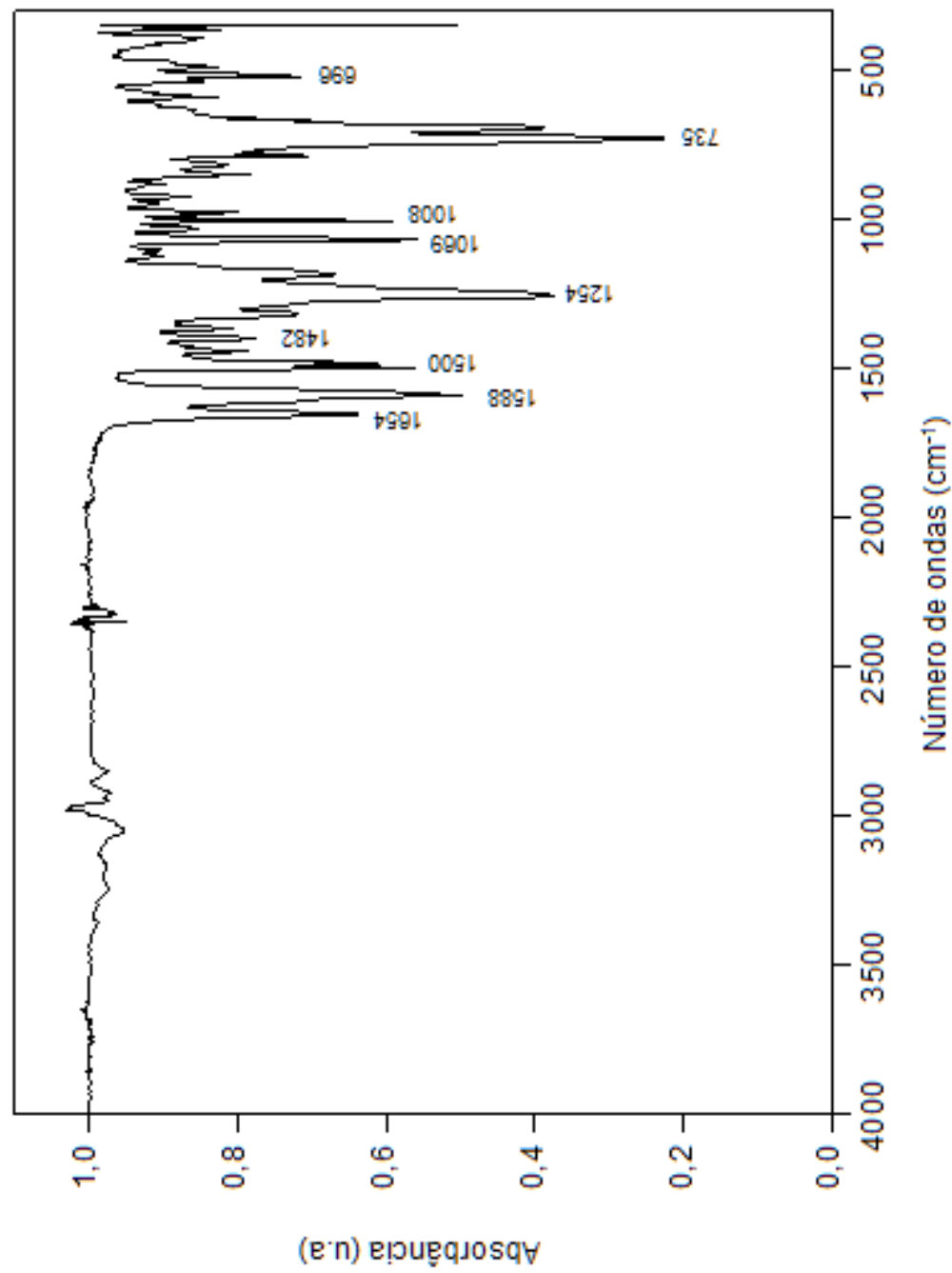
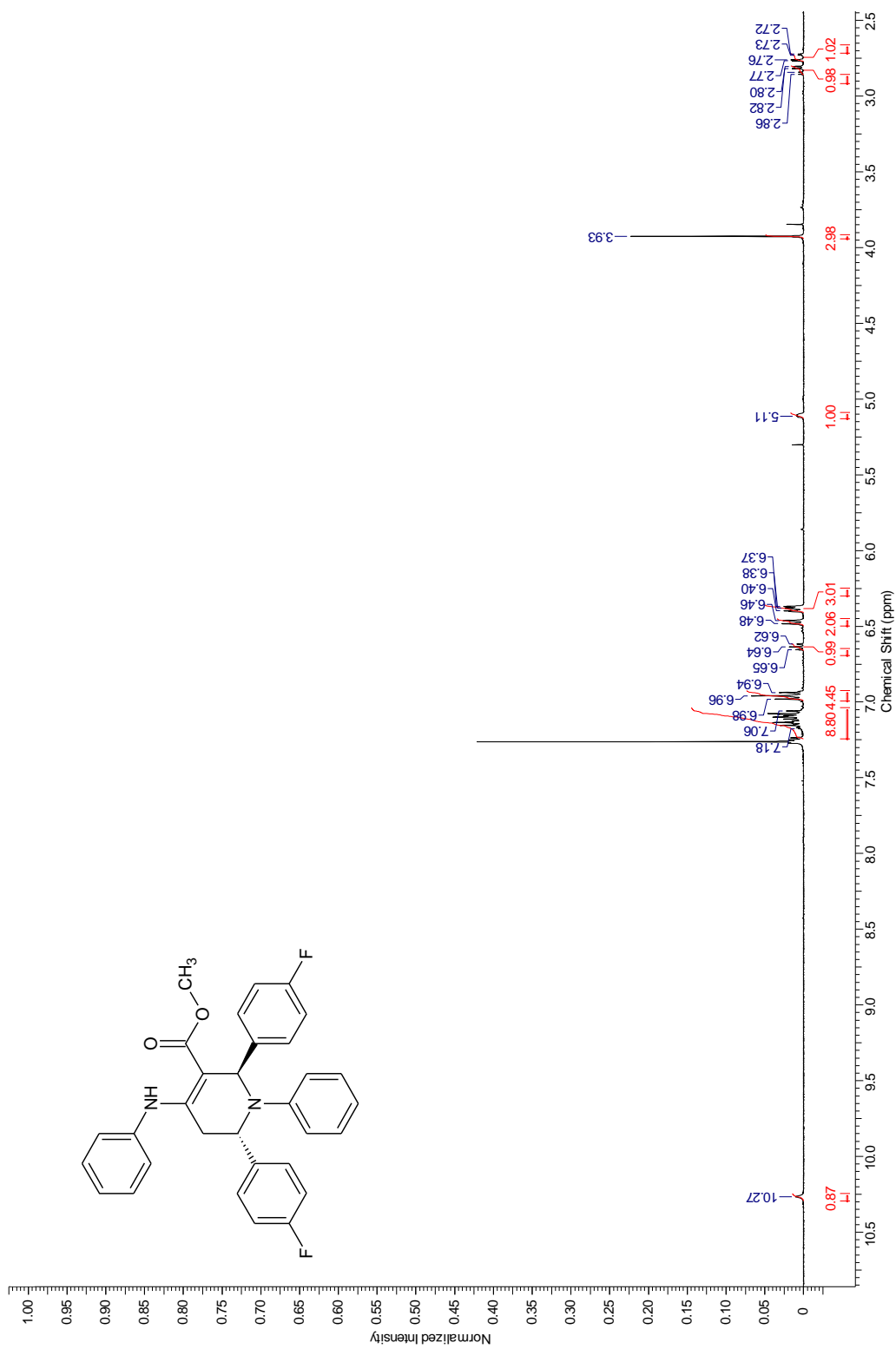


Figura 15: Espectro de FTIR do composto **23b**.

Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto 23c.

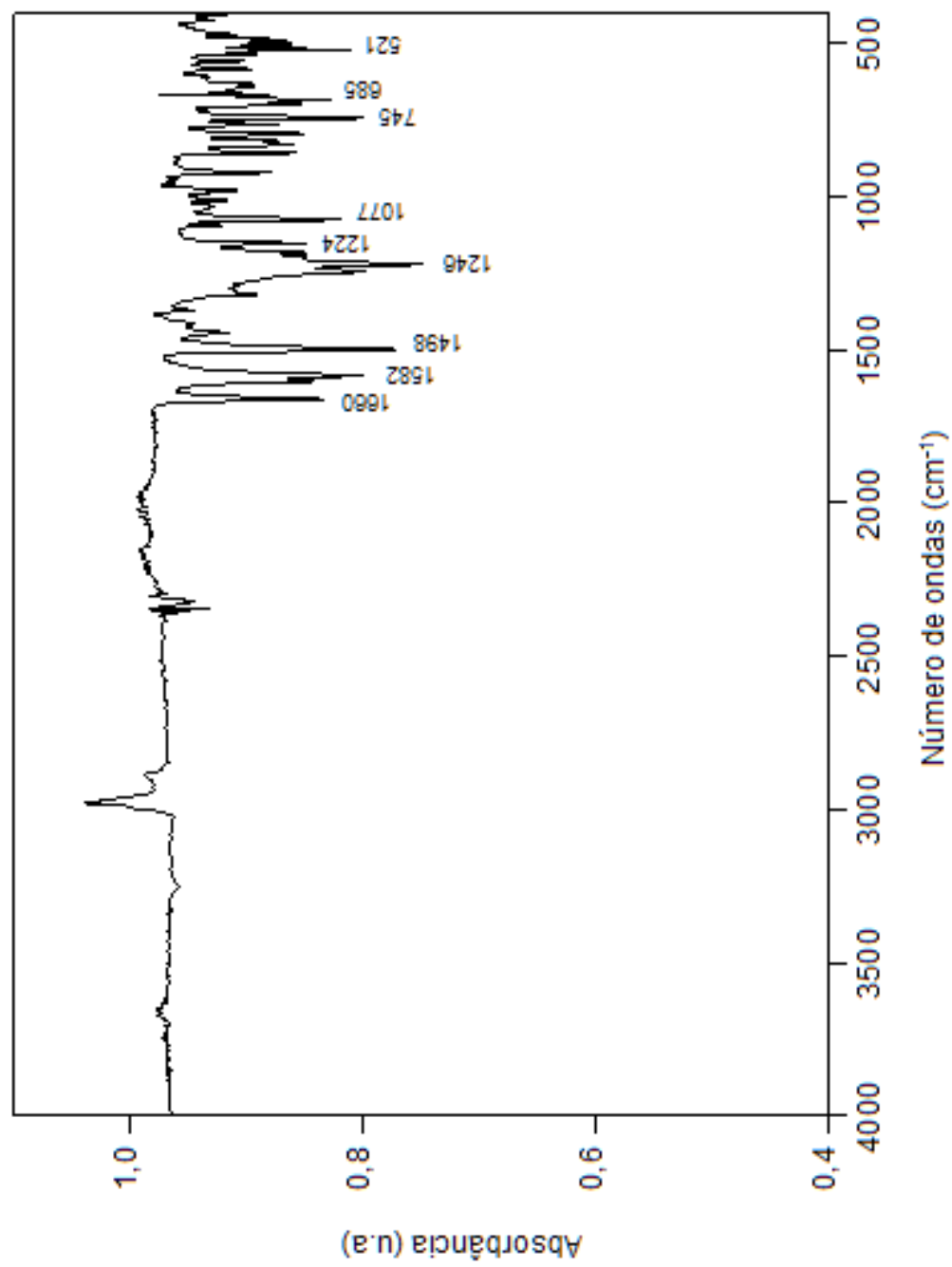


Figura 17: Espectro de FTIR do composto 23c.

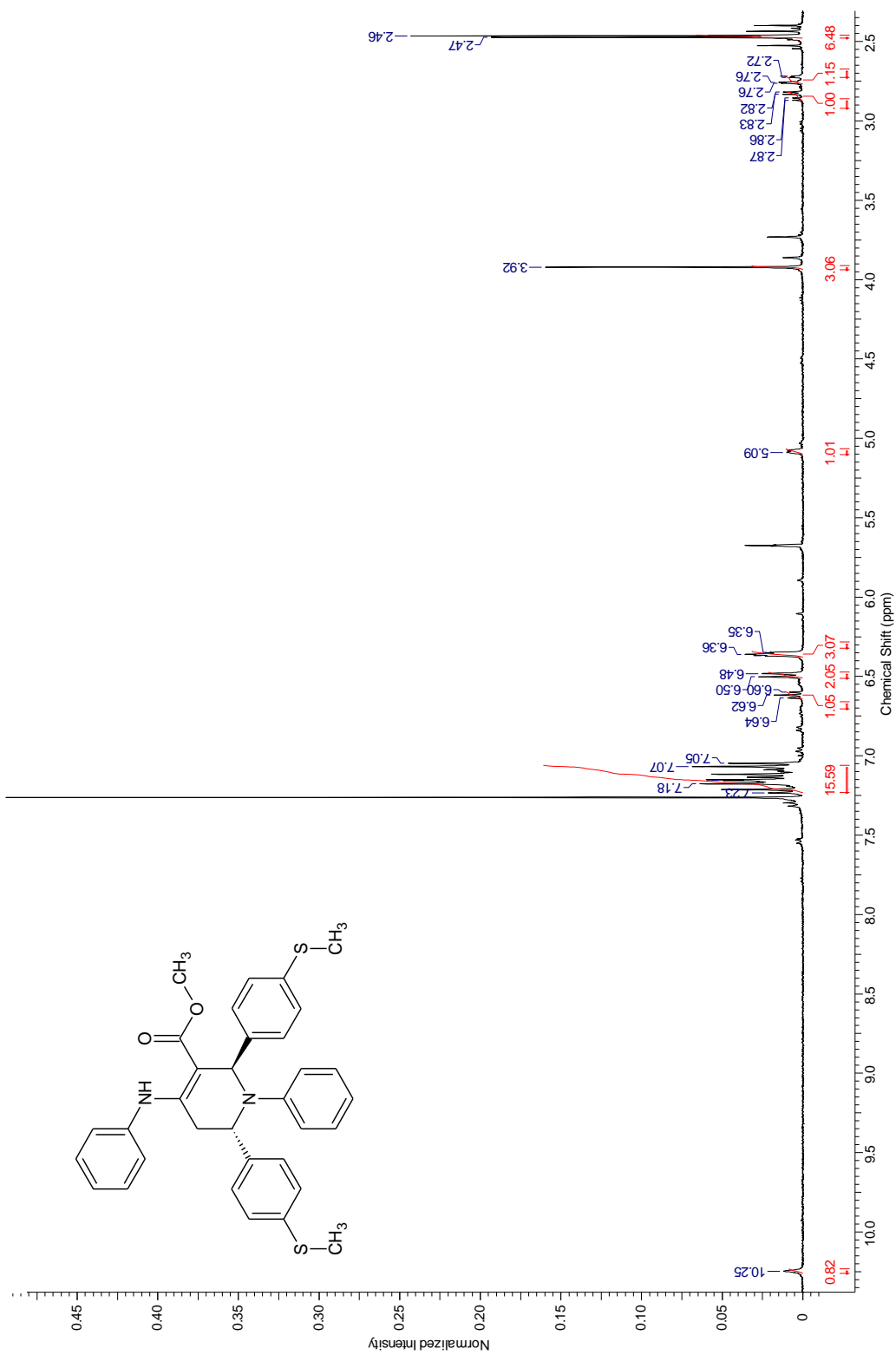


Figura 18: Espectro de RMN ¹H do composto 23d.

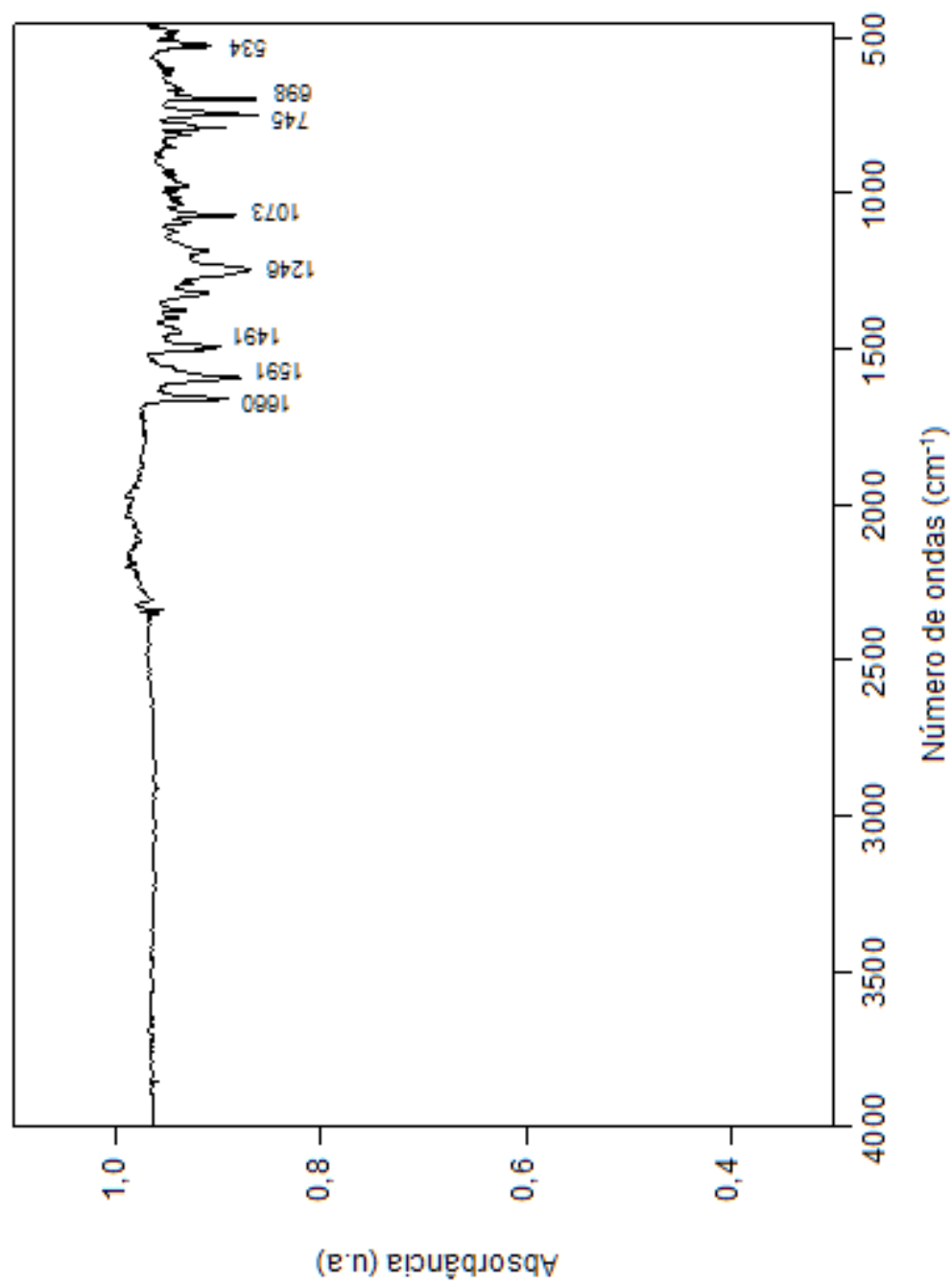


Figura 19: Espectro de FTIR do composto 23d.

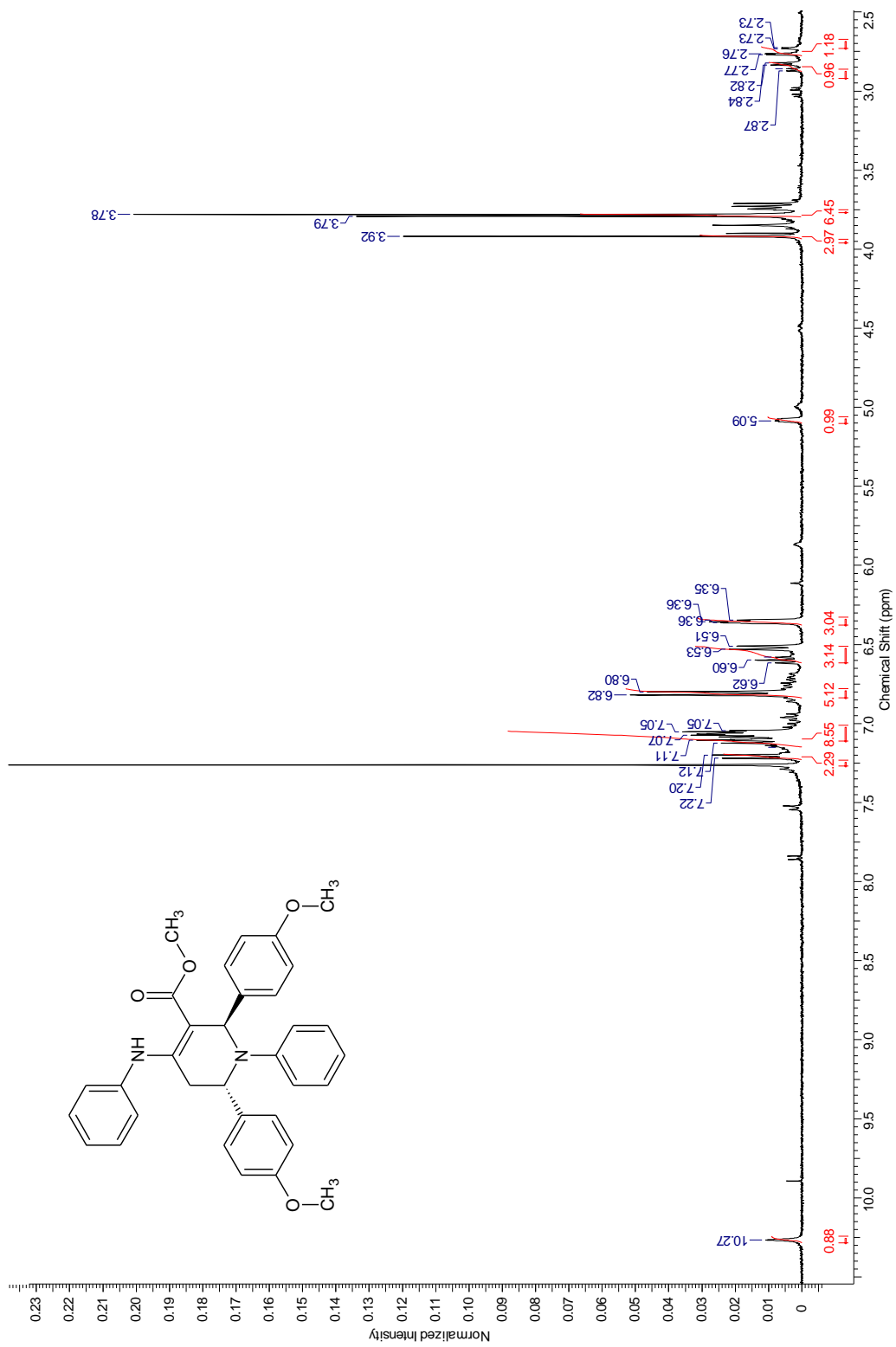


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto 23e.

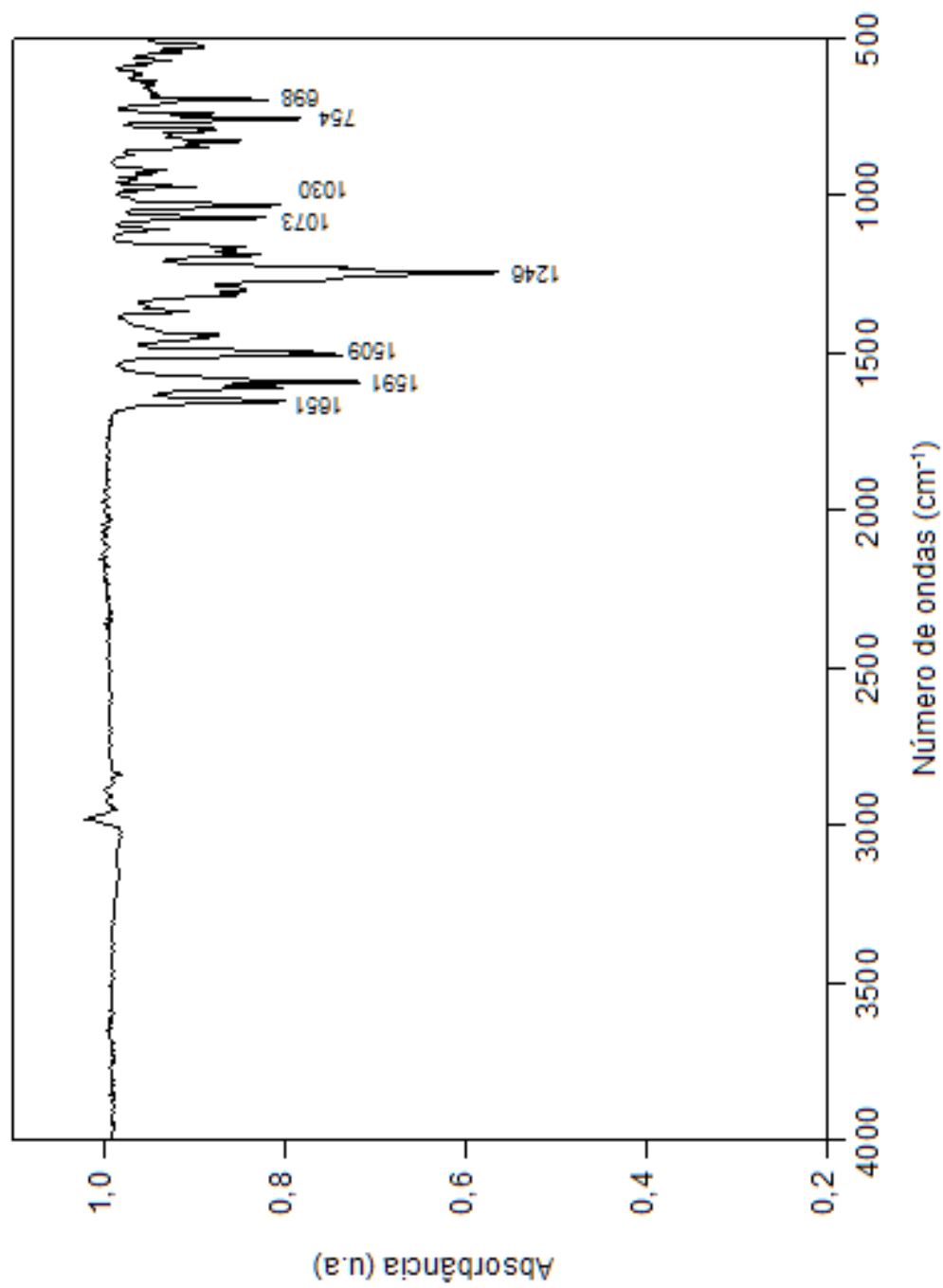


Figura 21: Espectro de FTIR do composto **23e**.

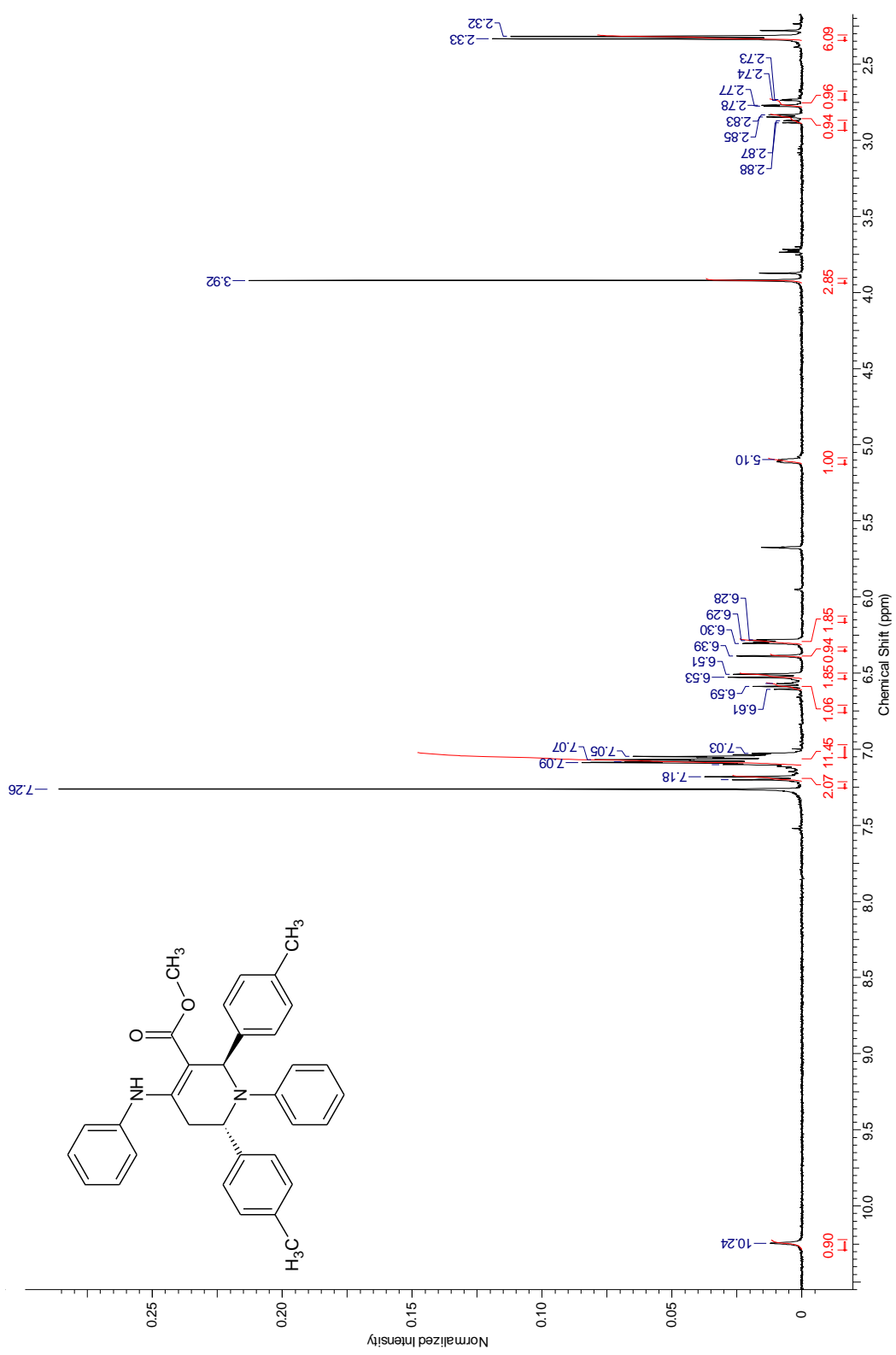


Figura 22: Espectro de RMN ¹H do composto 23f.

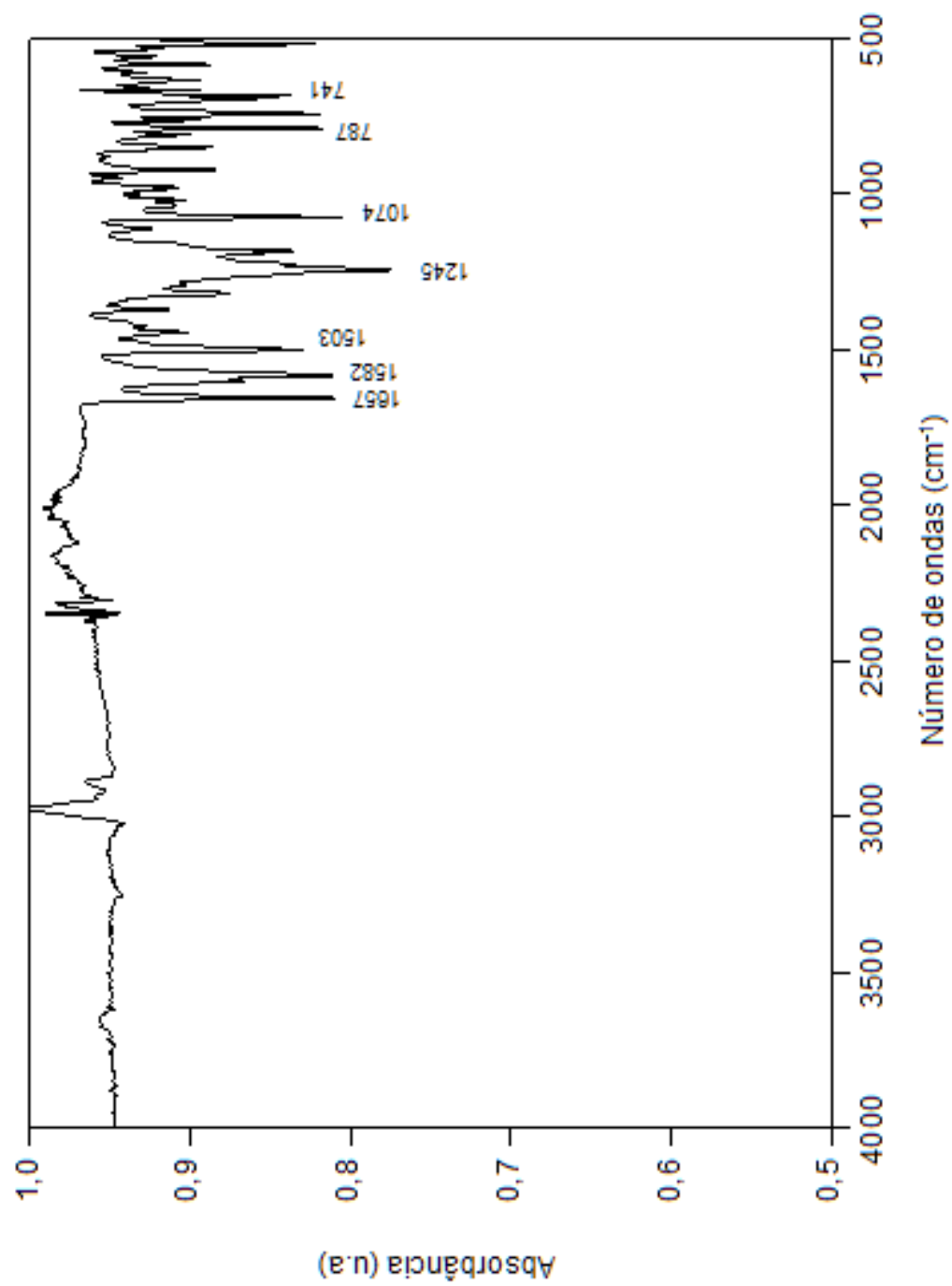


Figura 23: Espectro de FTIR do composto 23f.

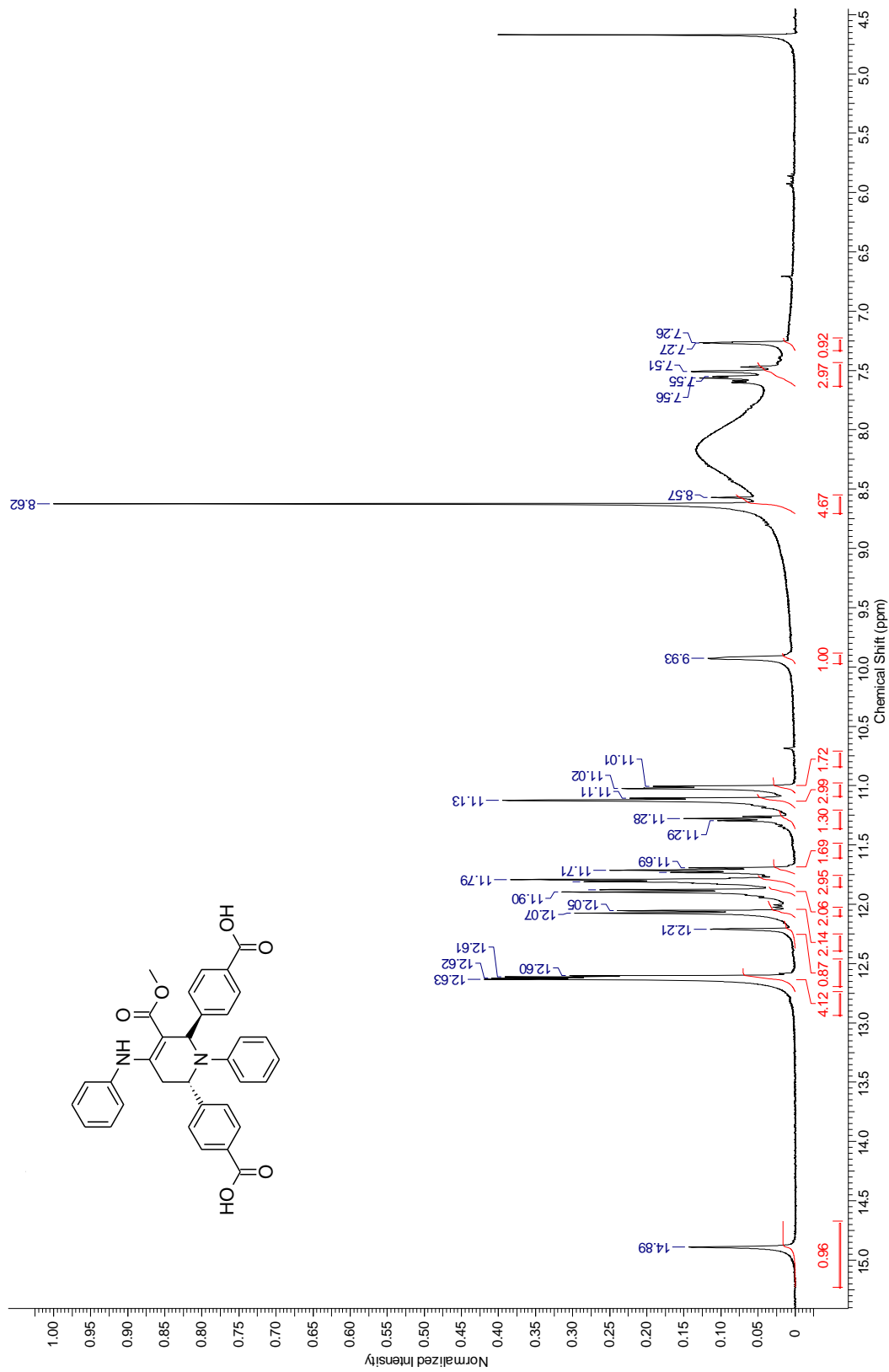
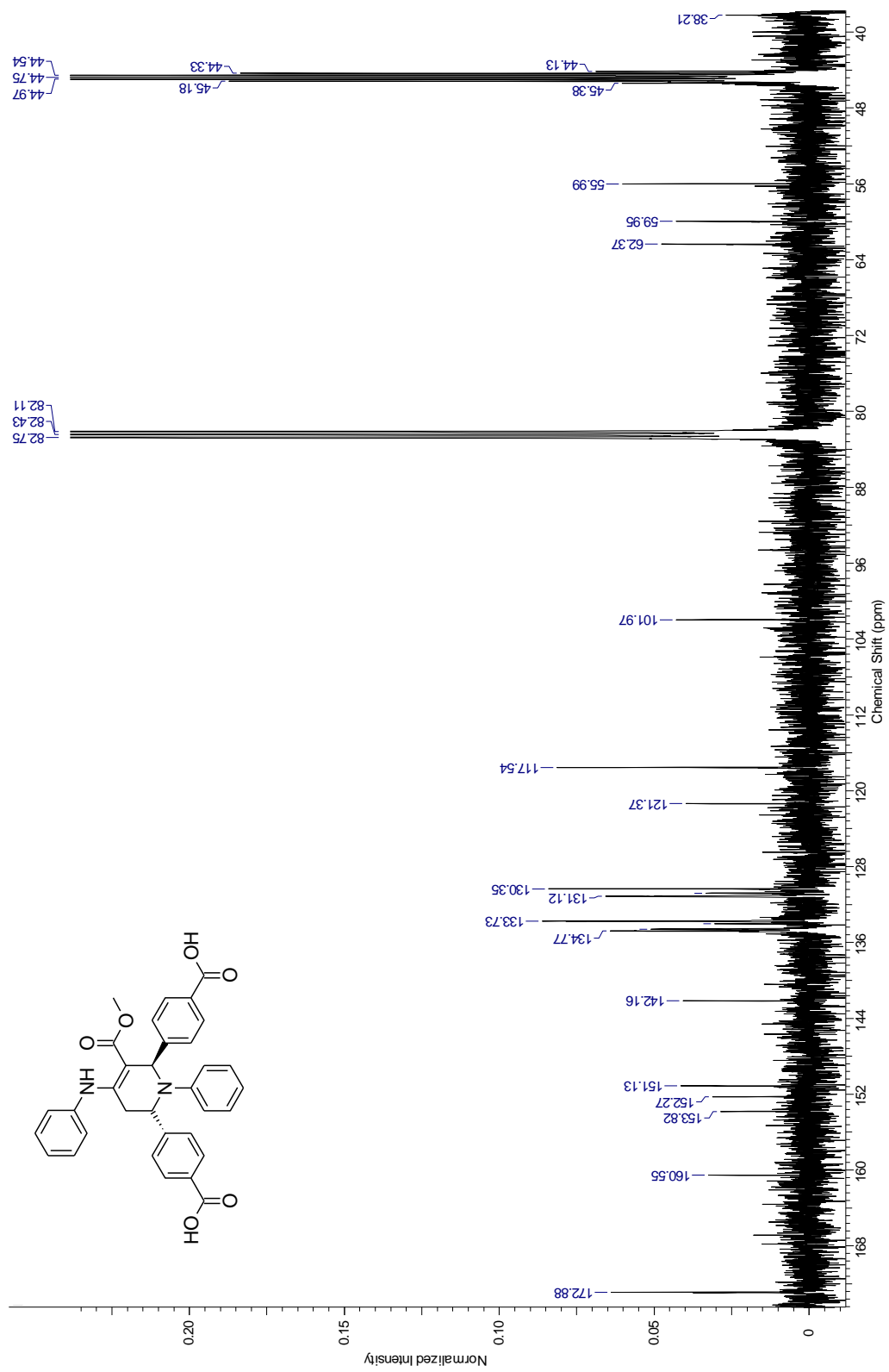


Figura 24: Espectro de RMN ¹H do composto 23g.

Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23g.

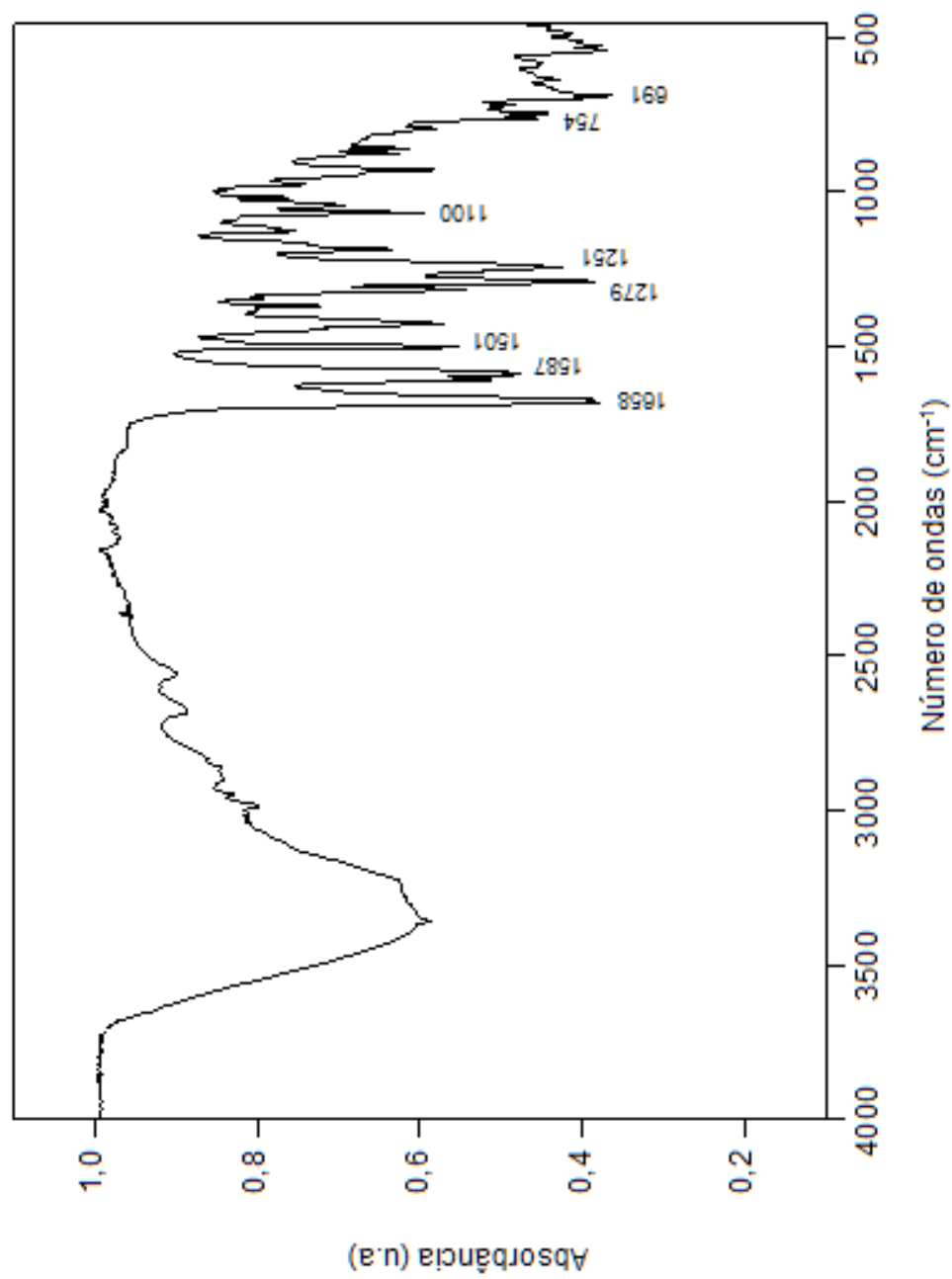


Figura 26: Espectro de FTIR do composto 23g.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. BANIK, B. K.; MUKHOPADHYAY, C.; VENKATARAMAN, M. S.; BECKER, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7243;
2. TOGO, H.; IIDA, H. *Synlett.* **2006**, 2159e2175.
3. KHAN, A. T.; KHAN, M. M.; BANNURU, K. K. R. *Tetrahedron*, Amsterdam **2010**, n. 66, p.7762-7772.
4. MC MURRY, J. *Química Orgânica: combo.* 6ª ed. São Paulo: Cengage Learning, **2010**.
5. PEARSON, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
6. CONSTANTINO, M. G. *Química Orgânica: curso básico universitário.* vol. 1, Rio de Janeiro: LTC, **2008**.
7. HEIJDEN, G. Van Der; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. *Synlett*, Stuttgart **2013**, n. 24, p.0666-0685.
8. CLARKE, P. A.; ZAYTSEV, A. V.; WHITWOOD, A. C. *Synthesis*, Stuttgart **2008**, n. 21, p.3530'-3532.
9. KHAN, A. T.; PARVIN, T.; CHOUDHURY, L. H. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, n. 73, p.8398-8402.
10. MISRA, M. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Amsterdam **2009**, n. 17, p.625-633.
29
11. LI, X. et al. *Chemical Communications*, Londres **2013**, n. 49, p.1401-1403.
12. SAJADIKHAH, S. S. et al. *Monatshefte für Chemie*, Heidelberg **2012**, n. 143, p.939-945.
13. SHATERIAN, H. R.; AZIZI, K. *Journal Of Molecular Liquids*, Amsterdam **2013**, n. 180, p.187-191.
14. MARTINS, M. L.; MENEZES, L. M.; SILVA FILHO, L. C. *Heteroletters*, São Paulo Vol. 3: (3), **2013**, 307-317.
15. MORALE, M. C. *Neuroscience*, Amsterdam **2006**, n. 138, p.869-878
16. BEELER, A. B. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Amsterdam **2003**, n. 11, p.5229-5234.

17. DUNBAR, P. G. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, Columbus, n. 37, p.2774-2782.
18. OLESEN, P. H.; SWEDBERG, M. D. B.; RIMVALL, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, Amsterdam, n. 6, p.1623-1629.
19. KNAUS, E. E.; YEUNG, J. M.; L. CORLTO, A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 720.
20. GLASE, S. A.; AKUNNEe, H. C.; HEFFNER, T. G.; JAEN, J. C.; MACKENZIE, R. G.; MELTZER, L. T.; PUGSLEY, T. A.; SMITH, S. J.; WISE, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3179.
21. PADRÓN, J. M. et.al.; *Med. Chem.Lett.* **2007**, 17, 2681.
22. (a) OGAWA, T.; MATSUMOTO, K.; YOSHIMURA, M.; HATAYAMA, K.; KITAMURA, K.; KITA, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1967.
(b) TAYLOR, M. D.; BADGER, E. W.; STEFFEN, R. P.; HALEEN, S. J.; PUGSLEY, T. A.; SHIH, Y. H.; WEISHAAR, R. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1659.
23. RAMACHANDRAN, P. V.; BURGHARDT, T. E.; *L. J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7911.
24. LANGSTON, J. W. *Demos Medical Publishing, New York*, **2002**, cap. 30.
25. HERESZTYN, T. *Am. J. Enol. Vitiv.* **1986**, 37, 127.
26. (a) HARRISON, T. J.; DAKE, G. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10872.
(b) DE KIMPE, N.; STEVENS, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2904.
27. FOOS, J.; FRAENKEL, G.; HO, C. C.; LIANG, Y.; RIZVI, S. Q. A.; STUCKIi, H.; STEEL, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 327.
28. DE KIMPE, N.; AELTERMAN, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 2563.
29. WENKERT, E.; DAVE, K. G.; HAGLID, F.; LEWIS, R. G.; OISHI, T.; STEVENS, R. V.; TERASHIMA, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 747.
30. GANDOLFI, C. A.; FRIGERIO, M.; ZALIANI, A.; RIVA, C.; PALMISANO, G.; PILATI, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6335.
31. (a) WALDMANN, H. *Synthesis* 1994, 6, 535. (b) Oh, T.; Reilly, M. *Org. Prep. Proceed Int.* **1994**, 26, 131.
32. (a) COMINS, D. L.; KUETHE, J. T. *Org. Lett* **1999**, 1, 1031.
(b) PAULSEN, H.; ANTONS, S.; BRANDES, A.; LÖRGES, M.; MÜLLER, S. N.; NAAB, P.; SCHMECK, C.; SCHNEIDER, S.; STOLTEFUSSs, J. *Angew. Chem. Int.* **1999**, Ed. 38, 3373.
(c) OTERA, J.; FUJITA, Y.; FUKUZUMI, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9409.
(d) GIUSEPPONE, N.; COURTAUX, Y.; COLLIN, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7845.

33. a) M. G. PIZZUTI, A. J. MINNAARD, B. L. FERINGA, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3464 – 3466; b) M. W. Edwards, J. W. Daly, C. W. Myers, J. Nat. Prod. 1988, 51, 1188 – 1197.
34. H. K. LEE, J. S. CHUN, C. S. PAK, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3483 – 3486.
35. AELURI et. al. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 71-79.