

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA PREPARAÇÃO
DE COMPOSTOS NITROGENADOS
POLIFUNCIONALIZADOS”**

Edison Perevalo Wendler*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

*** bolsista CAPES**

**São Carlos - SP
2010**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

W471rm

Wendler, Edison Perevalo.

Reações multicomponentes na preparação de compostos nitrogenados polifuncionalizados / Edison Perevalo Wendler. -- São Carlos : UFSCar, 2010. 235 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Síntese orgânica. 2. Reações multicomponente. 3. Acoplamento A³. 4. Amino alquinóis. 5. Alcalóides. I. Título.

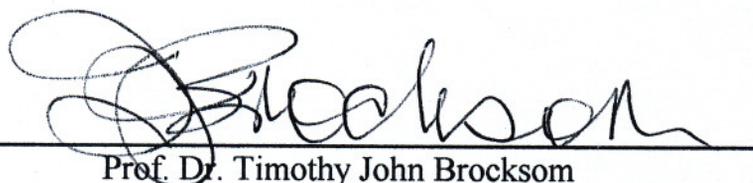
CDD: 547.2 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

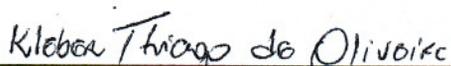
Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de tese de doutorado do candidato Edison Perevaldo Wendler, realizada em 03 de setembro de 2010:



Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos



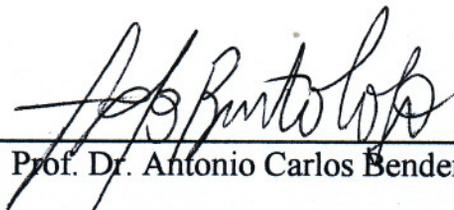
Prof. Dr. Timothy John Brocksom



Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira



Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki



Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

Dedico este trabalho

“A luz da minha vida”
Minha querida e estimada filha Jaqueline

“Somos aquilo que fazemos consistentemente.
Assim, a excelência não é um ato, mas sim um hábito.”

Aristóteles

“Se algo não é obviamente impossível, então deve haver uma maneira de fazer.”

Sir Nicholas Winton

AGRADECIMENTOS

À DEUS por sempre me guiar e orientar pelos caminhos necessários ao meu crescimento espiritual.

Ao professor Dr. Alcindo A. Dos Santos pela orientação, amizade e por me ajudar a ser uma pessoa e um profissional melhor. Um grande irmão nestes dez anos de convivência.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida durante meu doutoramento.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro através de projetos aprovados em nome de meu orientador.

Aos professores Dr. Timothy John Brocksom, Dr. Kleber Thiago de Oliveira, Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso e Dr. Giuliano César Clososki pelas valiosas considerações no momento da defesa de minha tese de doutoramento.

As professoras Dra. Arlene G. Corrêa e Dra. Quesia B. Cass pelas contribuições no momento do exame de qualificação e por aceitarem prontamente fazer parte da referida banca examinadora.

Agradecimento a todos os professores e pesquisadores que contribuíram para minha formação profissional.

Aos funcionários e técnicos administrativos do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos (DQ-UFSCar) por sempre agirem com postura solícita para com minha pessoa.

Aos amigos e colegas (novos e antigos) dos grupos de pesquisa do Laboratório de Organocatálise e Síntese de Substâncias Bioativas (LOCSin), Laboratório de Bio-orgânica, e demais laboratórios do DQ-UFSCar.

A meus *brothers*, que no último ano do meu doutoramento tiveram participação expressiva na formação do meu caráter pessoal.

Aos meus pais, Jules e Maria, que apesar da distância sempre mantiveram vivo o sentimento de preocupação e amor por seu filho. Eu amo demais vcs e tenho orgulho extremo de ser seu filho.

A meu irmão Anthony e sua família linda que sempre me apoiaram incondicionalmente.

A minha amada esposa Ale por ser uma companheira e mãe dedicada, atenciosa e amável durante o período que estamos juntos. Por encarar está aventura cheia de obstáculos, mas sempre pensando em nunca desistir. Tenha a certeza que você sempre vai possuir um lugar especial em meu coração. Te amo lindinha.

A minha eterna princesinha Jaqueline, que a cada dia me faz querer ser uma pessoa melhor e me torna um pai cada vez mais apaixonado. Meu coração fica apertado cada vez que fico longe de ti. Jaque, você é a razão pela qual eu levanto todos os dias para encarar o mundo. Eu te amo demais filha.

Lista de Abreviaturas

∪	Símbolo de união
3-RMC	Reação tricomponente
4-DMAP	<i>p</i> -Dimetilamino piridina
4-RMC	Reação tetracomponente
AU-7CR	União das reações de Asinger e Ugi com total de sete componentes
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	Benzila
Boc	<i>t</i> -butiloxi carbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-DIC	Cromatografia gasosa com detecção por ionização de chama
<i>d.e.</i>	Excesso diastereoisomérico
DEAD	Diethyl diazodicarboxilato
DHP	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
EM	Espectrometria de massas
EM IES ⁺	Espectrometria de massas por ionização via <i>electrospray</i> (alta resolução)
IGF	Interconversão de grupo funcional
IV	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
<i>L</i> -Arg	Aminoácido <i>L</i> -arginina
<i>L</i> -Glu	<i>L</i> -ácido glutâmico
<i>L</i> -Lis	Aminoácido <i>L</i> -lisina
<i>L</i> -Orn	Aminoácido <i>L</i> -ornitina
NMP	<i>N</i> -metil pirrolidona
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
<i>p</i> -ABSA	<i>p</i> -Acetamida benzenosulfonil azida
PM 4Å	Peneira molecular com diâmetro do poro de quatro Ångström
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
QUINAP	1-(2-difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
RMC	Reação multicomponente
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SIDA/AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	Sistema nervoso central
<i>t.a.</i>	Temperatura ambiente
T.P.	Transferência de próton
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirano
TMS	Trimetilsilano
TMSCI	Cloreto de trimetilsilano
TNT	2,4,6-trinitro tolueno
Ts	<i>p</i> -Toluenosulfonila ou Tosila
U-4CR	Reação de Ugi com quatro componentes
φ	Ângulo diédrico ou ângulo diedro

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1.1 – Reação de transferência de diazo de Regitz na síntese do diácido A58365A (22)....	5
ESQUEMA 1.2 – Reação de Ritter na síntese do antagonista NK ₁ (23)	5
ESQUEMA 1.3 – Origem biossintética dos núcleos pirrolidínicos	8
ESQUEMA 1.4 – Origem biossintética dos núcleos piperidínicos	9
ESQUEMA 1.5 – Síntese estereosseletiva de piperidinas bioativas	10
ESQUEMA 1.6 – Síntese da alanina (67) de Strecker.....	12
ESQUEMA 1.7 – Síntese total assimétrica da (-)-Hemiasterlina (68).....	13
ESQUEMA 1.8 – Síntese de piridinas substituídas de Hanstzsch.....	13
ESQUEMA 1.9 – Emprego da reação de Hanstzsch na síntese de 4-isoxazolil-1,4-diidropiridinas	14
ESQUEMA 1.10 – Síntese de diidropirimidinonas de Biginelli.....	14
ESQUEMA 1.11 – Uso da reação de Biginelli na síntese de fungicidas e bactericidas	14
ESQUEMA 1.12 – Reação original de Mannich (1912) e estudo metodológico posterior (1917)	15
ESQUEMA 1.13 – Síntese do alcaloide (±)-Aspidospermidina (77) via reação intramolecular de Mannich	15
ESQUEMA 1.14 – Síntese de α -acilcarboxamidas de Passerini	16
ESQUEMA 1.15 – Síntese do organocalcogênio (78) com propriedade antitumoral via reação de Passerini	16
ESQUEMA 1.16 – Síntese de α -acilaminocarboxamidas via reação de Ugi (4-RMC).....	17
ESQUEMA 1.17 – Síntese do imunossupressor (-)-FR901483 (79) fazendo uso da reação de Ugi ...	17
ESQUEMA 1.18 – União de RMCs contendo sete componentes (AU-7CR).....	18
ESQUEMA 1.19 – União de RMCs explorando diferença de quimiosseletividade.....	18
ESQUEMA 1.20 – União de RMCs por adições sucessivas de reagentes	19
ESQUEMA 1.21 – RMC para síntese da tropinona (28) desenvolvida por Robinson em 1917	19
ESQUEMA 1.22 – Síntese do ácido minquartinóico (92) via bis acoplamento de Cadiot-Chodkiewitz	20
ESQUEMA 1.23 – Síntese da furanomicina (96) via reação de Ugi.....	21
ESQUEMA 1.24 – Reação de Ugi na síntese do antiretroviral Crixivan [®] (103).....	22
ESQUEMA 1.25 – Síntese de isoquinolinas via RMC metalo-catalisada	22
ESQUEMA 1.26 – Síntese de compostos β -amino carbonílicos via reação de Reformatsky	23
ESQUEMA 1.27 – Síntese de amins alílicas via RMC empregando compostos de boro	23
ESQUEMA 1.28 – Representação geral para síntese de propargilaminas	24
ESQUEMA 1.29 – Catalisador nano particulado de magnetita na síntese de propargilaminas	24
ESQUEMA 1.30 – Catalisador heterogêneo empregado na síntese de propargilaminas	25
ESQUEMA 1.31 – Síntese de propargilaminas utilizando aril azidas como fonte de nitrogênio	25
ESQUEMA 1.32 – Síntese de propargilaminas quirais utilizando bis(oxazolinil)piridina.....	26
ESQUEMA 1.33 – Síntese de propargilaminas quirais utilizando bifenilnaftol funcionalizado	26
ESQUEMA 1.34 – Síntese de amino alquinóis via acoplamento com iminas arílicas	27
ESQUEMA 1.35 – Síntese de amino alquinóis via sais de imínio	27
ESQUEMA 1.36 – Síntese de aminoálcool propargílico utilizando anilinas	27
ESQUEMA 1.37 – Reação de acoplamento para síntese do composto 114	28

ESQUEMA 3.1 – Proposta retrossintética para obtenção de amino alquinóis e alcaloides	31
ESQUEMA 3.2 – Teste preliminar para formação do composto 118	32
ESQUEMA 3.3 – Mecanismo de fragmentação observado no composto 118	35
ESQUEMA 3.4 – Experimentos para obtenção do composto 118 com variação de solvente	35
ESQUEMA 3.5 – Obtenção do composto 118 com variação da temperatura reacional	37
ESQUEMA 3.6 – Experimentos para obtenção do composto 118 com variação do catalisador	37
ESQUEMA 3.7 – Obtenção do composto 118 com variação da quantidade de cloreto de cobre.....	38
ESQUEMA 3.8 – Estratégias sintéticas para obtenção de alquinil éteres contendo grupos protetores	40
ESQUEMA 3.9 – Reação de acoplamento utilizando alquinil éteres com diferentes grupos protetores	40
ESQUEMA 3.10 – Proposta do ciclo catalítico da reação de acoplamento metalo-catalisada	41
ESQUEMA 3.11 – Reatividade de diferentes alquinos na reação de acoplamento	42
ESQUEMA 3.12 – Reatividade de diferentes alquinois e aldeídos na reação de acoplamento.....	43
ESQUEMA 3.13 – Potencial sintético de hidroxil alquinil piperidin-4-onas	45
ESQUEMA 3.14 – Proposta para obtenção de amino alquinóis enantiomericamente enriquecidos ...	46
ESQUEMA 3.15 – Retrossíntese para obtenção de oxazolinil piridinas.....	46
ESQUEMA 3.16 – Síntese assimétrica da (-)-Isocinometrina (159) utilizando oxazolinil piridina	47
ESQUEMA 3.17 – Experimentos para obtenção do composto 160 com variação de solvente	47
ESQUEMA 3.18 – Reação de formação da piridil oxazolina em acetonitrila (produto + coproduto)....	48
ESQUEMA 3.19 – Proposta do ciclo catalítico da reação para obtenção de oxazolinil piridinas.....	50
ESQUEMA 3.20 – Reação de redução de aminoácidos com NaBH ₄ / I ₂ e compostos obtidos	50
ESQUEMA 3.21 – Reação de obtenção dos catalisadores oxazolinil piridínicos e produtos obtidos..	51
ESQUEMA 3.22 – Catalisadores quirais na reação de acoplamento A ³	53
ESQUEMA 3.23 – Proposta retrossintética para obtenção de alcaloides	54
ESQUEMA 3.24 – Emprego de benzilamina (174) na síntese de propargilaminas.....	55
ESQUEMA 3.25 – Síntese do Sufentamil (177).....	55
ESQUEMA 3.26 – Síntese do AR-A2 (178)	56
ESQUEMA 3.27 – Proposta sintética para obtenção de alcaloides	56
ESQUEMA 3.28 – Reação tricomponente para obtenção do composto 181	57
ESQUEMA 3.29 – Mecanismo de fragmentação observado no composto 181	60
ESQUEMA 3.30 – Experimentos para obtenção do composto 181 utilizando diferentes solventes	61
ESQUEMA 3.31 – Obtenção do composto 181 utilizando diferentes condições de temperatura	62
ESQUEMA 3.32 – Obtenção do composto 181 empregando diferentes concentrações de catalisador	62
ESQUEMA 3.33 – Proposta do ciclo catalítico da reação para obtenção de amino alquinóis	64
ESQUEMA 3.34 – Reação de hidrogenação do composto 181 na presença de Pd/C 10%	64
ESQUEMA 3.35 – Reação de ciclização intramolecular do composto 182	65
ESQUEMA 3.36 – Reação tricomponente para obtenção do composto 184	68
ESQUEMA 3.37 – Reação de hidrogenação do composto 184 na presença de Pd/C 10%	70
ESQUEMA 3.38 – Reação de ciclização intramolecular do composto 185	70

ESQUEMA 3.39 – Reação tricomponente para obtenção do composto 194	73
ESQUEMA 3.40 – Reação de hidrogenação do composto 194 na presença de Pd/C 10%	74
ESQUEMA 3.41 – Reação de ciclização intramolecular do composto 195	75
ESQUEMA 3.42 – Reação tricomponente para obtenção do composto 197	78
ESQUEMA 3.43 – Reação de hidrogenação do composto 198 na presença de Pd/C 10%	80
ESQUEMA 4.1 – Reação de ciclização intramolecular do composto 198	84

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 – Substâncias com aplicação medicinal.....	1
FIGURA 1.2– Compostos orgânicos contendo diferentes grupos funcionais nitrogenados.....	4
FIGURA 1.3 – Fármacos sintéticos baseados em modelos de fontes naturais.....	6
FIGURA 1.4 – Classificação dos alcaloides em função da origem biossintética.....	7
FIGURA 1.5 – Classificação estrutural dos alcaloides.....	7
FIGURA 1.6 – Pirrolidinas bioativas contra doenças do sistema nervoso central (SNC).....	8
FIGURA 1.7 – Compostos bioativos com propriedades analgésicas	9
FIGURA 1.8 – Compostos de defesa isolados de <i>Solenopsis invicta</i>	10
FIGURA 1.9 – Representação esquemática de uma reação multicomponente (RMC)	11
FIGURA 1.10 – Representação esquemática de uma RMC por adições sucessivas	11
FIGURA 3.1 – Espectro de RMN ¹ H do composto 118 e expansão do sinal referente ao núcleo H _a ..	33
FIGURA 3.2 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 118	33
FIGURA 3.3 - Espectro de infravermelho do composto 118 e respectivas atribuições.....	34
FIGURA 3.4 - Espectro de massas do composto 118 com suas fragmentações por impacto eletrônico	34
FIGURA 3.5 – Espectro de RMN ¹ H do composto 160	48
FIGURA 3.6 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 160	49
FIGURA 3.7 – (a) Espectro de RMN ¹ H do composto 170 , (b) Representação tridimensional do composto 170 com os respectivos ângulos diédros (ϕ) do núcleo H _a com os núcleos vicinais e (c) Expansão do sinal referente ao núcleo H _a	52
FIGURA 3.8 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 170	53
FIGURA 3.9 – Tubo de pressão para reações.....	57
FIGURA 3.10 – Espectro de RMN ¹ H do composto 181 com expansão dos sinais referentes aos núcleos H _a , H _e e H _f	58
FIGURA 3.11 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 181	59
FIGURA 3.12 – Espectro de infravermelho do composto 181 e respectivas atribuições.....	60
FIGURA 3.13 – Espectro de massas do composto 181 com suas fragmentações por impacto eletrônico	60
FIGURA 3.14 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 182	65
FIGURA 3.15 – Espectro de RMN ¹ H do alcaloide (±)-coniina (59).....	66
FIGURA 3.16 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 59	67
FIGURA 3.17 – (a) sal hidrocloreto do alcaloide (±)-diidropinidina (57a) e (b) foto de <i>Hylobius abietis</i>	68
FIGURA 3.18 – Espectro de RMN ¹ H do composto 184 e expansão dos sinais de H _a , H _e e H _f	69
FIGURA 3.19 – Expansão do sinal referente ao núcleo H _a presente no composto 184	69
FIGURA 3.20 – Espectro de infravermelho do composto 185 e respectivas atribuições.....	71
FIGURA 3.21 – Espectro de RMN ¹ H do alcaloide (±)-diidropinidina (57).....	71
FIGURA 3.22 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 57	72

FIGURA 3.23 – (\pm)-2- <i>iso</i> -propilpirrolidina (186) e compostos bioativos que possuem o núcleo pirrolidínico	73
FIGURA 3.24 – Espectro de RMN ^1H do composto 194 e expansão dos sinais de H_a e H_c	74
FIGURA 3.25 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 195	75
FIGURA 3.26 – Espectro de RMN ^1H do alcaloide pirrolidínico 186	76
FIGURA 3.27 – Expansão do sinal referente ao núcleo H_a presente no composto 186	76
FIGURA 3.28 – Expansão do sinal referente aos núcleos H_e e H_e presente no composto 186	77
FIGURA 3.29 – Espectro de RMN ^{13}C do alcaloide pirrolidínico 186	78
FIGURA 3.30 – Espectro de RMN ^1H do composto 197 e expansão dos sinais de H_a , H_d e H_e	79
FIGURA 3.31 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 198	81
FIGURA 3.32 – Compostos bioativos contendo núcleo nitrogenado de sete membros.....	81
FIGURA 4.1 – Catalisadores quirais com diferentes estruturas	83

Lista de Gráficos

GRÁFICO 1.1 – Número de projetos de P&D na última década	2
GRÁFICO 1.2 – Fármacos e candidatos descontinuados no período 2003-2008.....	3
GRÁFICO 1.3 – Faturamento bruto das doze maiores empresas do setor farmacêutico em 2010	3
GRÁFICO 3.1 – Correlação entre o rendimento e a quantidade de catalisador empregado	39
GRÁFICO 3.2 – Correlação entre o rendimento reacional e a quantidade de CuCl empregado	63

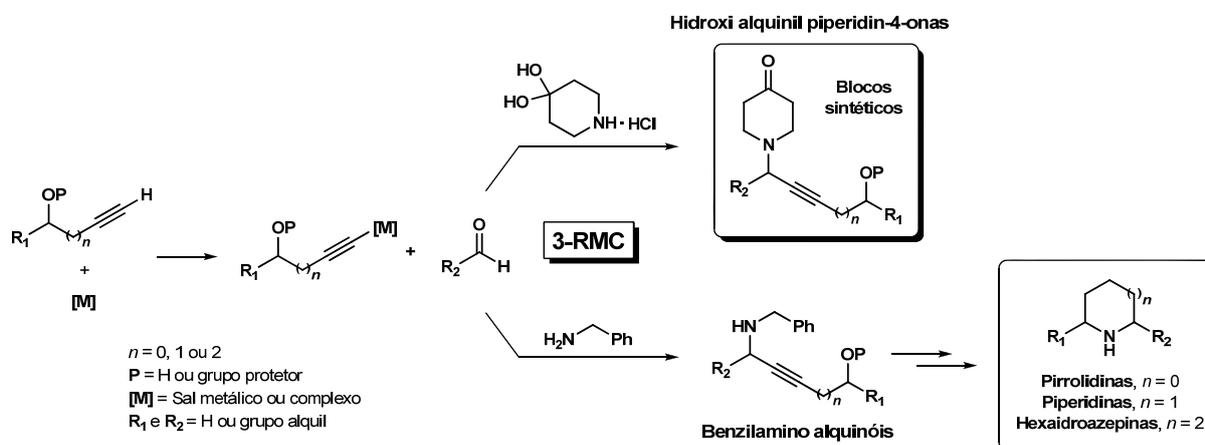
Lista de Tabelas

TABELA 3.1 – Regiões de absorção no infravermelho do composto 118	34
TABELA 3.2 – Emprego de diferentes solventes na reação de acoplamento tricomponente.	36
TABELA 3.3 – Efeito da temperatura na reação tricomponente.....	37
TABELA 3.4 – Reação tricomponente com variação de catalisador metálico.....	38
TABELA 3.5 – Estudo de variação da quantidade do cloreto de cobre (I).	39
TABELA 3.6 – Emprego de diferentes solventes na síntese de catalisadores quirais.	47
TABELA 3.7 – Regiões de absorção no infravermelho do composto 181	59
TABELA 3.8 – Variação de solventes na reação de acoplamento tricomponente.	61
TABELA 3.9 – Reatividade da reação tricomponente em diferentes temperaturas.	62
TABELA 3.10 – Variação da quantidade do cloreto de cobre (I) na reação tricomponente.	63
TABELA 3.11 – Regiões de absorção no infravermelho do composto 185	71

Resumo

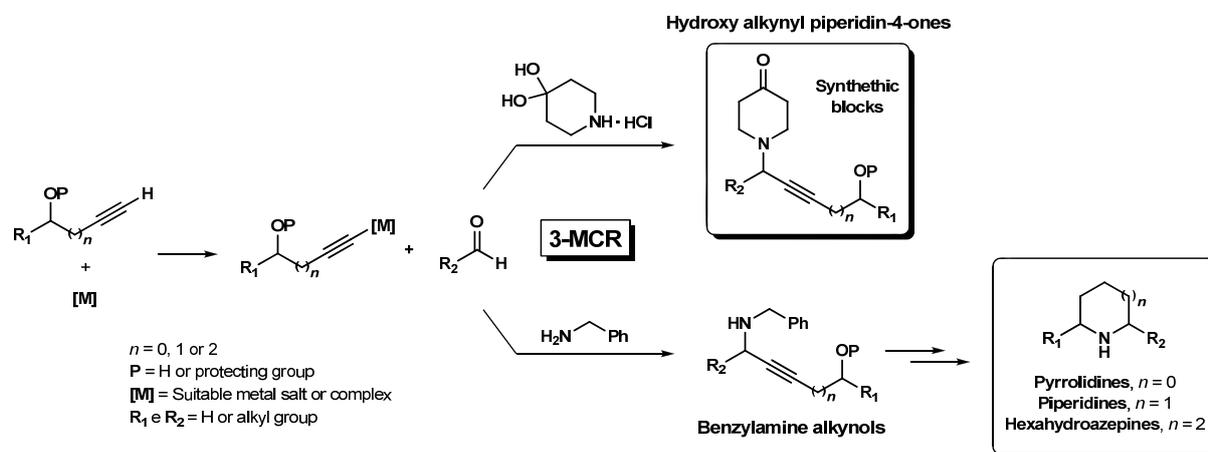
REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA PREPARAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS NITROGENADAS POLIFUNCIONALIZADAS. Neste trabalho está descrita a preparação de intermediários sintéticos nitrogenados, através de reações multicomponentes (3-RMC), com potencial aplicação na síntese de compostos bioativos. A reação estudada promove o acoplamento de um composto organometálico, gerado a partir de um alquino e um sal metálico ou sal complexo, e um composto nitrogenado eletrofílico como iminas e sais de imínio, gerados *in situ*.

A primeira parte do trabalho apresenta a reação de acoplamento A³ entre aldeídos, o sal hidrocloreídrico da 4-piperidona e alquinóis levando a formação de hidroxi alquinil piperidin-4-onas, que são importantes blocos sintéticos. Na segunda parte do trabalho foi desenvolvida uma reação de acoplamento utilizando benzilamina como fonte de amina, visando à obtenção de benzilamino alquinóis. Estes compostos foram empregados como intermediários na síntese de alcaloides bioativos de cinco, seis e sete membros.



Abstract

MULTICOMPONENT REACTIONS IN THE PREPARATION OF POLYFUNCTIONALIZED NITROGENATED COMPOUNDS. This PhD thesis covered was devoted to the preparation of nitrogenated intermediates by multicomponent reactions (3-MCR) with potential application in the bioactive compound synthesis. The developed methodology consisted on the coupling reaction of an organometallic compound, formed by an alkyne and a metal salt or complex, and a nitrogenated electrophile like as imines or iminium salts. In the first part of this work we reported the A^3 coupling reaction of aldehydes, 4-piperidone hydrochloride monohydrate and alkynols giving the corresponding hydroxy alkynyl piperidin-4-ones, which are important synthetic building blocks. In the second part of the work was developed a coupling reaction using benzylamine as primary amine source in order to prepare amino alkynols with the benzil group. These compounds were employed, as synthetic intermediates, in the synthesis of bioactive five, six and seven membered alkaloids.



Sumário

1	Introdução.....	1
1.1	Compostos Nitrogenados.....	4
1.1.1	Alcaloides.....	6
1.1.1.1	Pirrolidinas.....	8
1.1.1.2	Piperidinas.....	9
1.2	Reações Multicomponentes (RMC).....	11
1.2.1	Histórico.....	12
1.2.1.1	Reação de Strecker (1850).....	12
1.2.1.2	Reação de Hantzsch (1882).....	13
1.2.1.3	Reação de Biginelli (1891).....	14
1.2.1.4	Reação de Mannich (1912).....	15
1.2.1.5	Reação de Passerini (1921).....	16
1.2.1.6	Reação de Ugi (1959).....	16
1.2.2	União de RMCs.....	17
1.2.3	RMCs na Síntese de Produtos Naturais.....	19
1.2.4	RMC na Síntese de Fármacos.....	21
1.2.5	RMCs Metalocatalisadas com Iminas.....	22
1.2.5.1	Síntese de Propargilaminas.....	23
1.2.5.1.1	Síntese de Propargilaminas Empregando Alquinóis.....	26
2	Objetivos.....	29
3	Resultados e Discussão.....	31
3.1	Preparação de Amino Alquinóis Polifuncionalizados (AAP).....	31
3.2	Estudo Assimétrico na Preparação de AAPs.....	46
3.3	Preparação de Amino Alquinóis Visando a Síntese de Alcaloides.....	54
3.3.1	Síntese da (±)-Coniina.....	54
3.3.2	Síntese da (±)-Diidropinidina.....	67
3.3.3	Síntese da (±)-2- <i>iso</i> -propilpirrolidina.....	72
3.3.4	Síntese da (±)-2- <i>iso</i> -propil-5-metil-hexaidroazepina.....	78
4	Conclusões e Perspectivas Futuras.....	83
5	Materiais e Métodos.....	85
5.1	Generalidades.....	85
5.2	1-(8-hidroxi-5- <i>in</i> -4- <i>il</i>)piperidin-4-ona (118).....	86
5.3	(but-3- <i>in</i> iloxi)trimetilsilano (119).....	87
5.4	2-(but-3- <i>in</i> iloxi)tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (120).....	88
5.5	but-3- <i>in</i> il 4-metilbenzenosulfonato (121).....	89
5.6	((but-3- <i>in</i> iloxi)metil)benzeno (122).....	89

5.7	1-(8-(trimetilsililo)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123).....	90
5.8	1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilo)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)	91
5.9	5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)	92
5.10	1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)	93
5.11	Procedimento típico para formação de hidroxil alquil piperidin-4-onas	94
5.11.1	1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127).....	94
5.11.2	1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128).....	95
5.11.3	1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)	95
5.11.4	1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130).....	96
5.11.5	(<i>E</i>)-1-(9-hidroxi-7-metilnon-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)	96
5.11.6	1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132).....	97
5.11.7	1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133).....	97
5.11.8	1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134).....	98
5.11.9	1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135).....	98
5.11.10	1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136).....	99
5.11.11	1-(1-(<i>N,N</i> -dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137).....	99
5.11.12	1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	100
5.11.13	1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	100
5.11.14	1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	101
5.11.15	1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141).....	101
5.11.16	1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143).....	102
5.11.17	1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	102
5.11.18	1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	103
5.11.19	1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146).....	103
5.11.20	1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)	104
5.11.21	1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)	104
5.11.22	1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)	105
5.11.23	1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)	105
5.11.24	1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)	106
5.11.25	1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)	106
5.11.26	(<i>E</i>)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	107
5.11.27	octa-3,5-diino-1,8-diol (156).....	108
5.11.28	deca-4,6-diino-2,9-diol (157).....	108
5.12	4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolona (160).....	108
5.13	Procedimento para redução de aminoácidos	109
5.13.1	(<i>S</i>)-2-amino-3-metil-1-butanol (163)	110
5.13.2	(<i>S</i>)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164).....	110

5.13.3	(S)-2-amino-1-propanol (165)	110
5.13.4	(S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166)	111
5.13.5	(S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167)	111
5.13.6	(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168).....	111
5.14	Procedimento para preparação de oxazolinil piridinas	112
5.14.1	(S)-4- <i>isopropil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169).....	112
5.14.2	(S)-4- <i>benzil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170).....	113
5.14.3	(S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171)	113
5.14.4	(S)-4- <i>isobutil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172)	114
5.14.5	(S)-4-(((S)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173).....	114
5.15	5-(<i>benzilamino</i>)oct-3-in-1-ol (181)	114
5.16	5-aminooctan-1-ol (182)	115
5.17	(±)-2-propilpiperidina – (±)-Coniina (59)	116
5.18	6-(<i>benzilamino</i>)non-4-in-2-ol (184)	117
5.19	6-aminononan-2-ol (185)	118
5.20	(±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57).....	118
5.21	4-(<i>benzilamino</i>)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)	119
5.22	4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195)	120
5.23	(±)-2- <i>isopropil</i> pirrolidina (186).....	121
5.24	(<i>E</i>)-6-(<i>benzilamino</i>)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197).....	121
5.25	6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)	122
6	Bibliografia.....	125
Apêndice		137
	RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)	138
	RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)	138
	EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)	139
	EM (IES ⁺) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)	139
	IV (filme) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118).....	139
	RMN ¹ H (400 MHz) - (but-3-iniloxi)trimetilsilano (119)	140
	RMN ¹³ C (100 MHz) - (but-3-iniloxi)trimetilsilano (119).....	140
	RMN ¹ H (400 MHz) - 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (120)	141
	RMN ¹³ C (100 MHz) - 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (120).....	141
	RMN ¹ H (400 MHz) - but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (121)	142
	RMN ¹³ C (100 MHz) - but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (121).....	142
	RMN ¹ H (400 MHz) - ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (122)	143
	RMN ¹³ C (100 MHz) - ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (122)	143
	RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123).....	144

RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)	144
EM (70 eV) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)	145
EM (IES ⁺) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123).....	145
IV (filme) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)	145
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124) ..	146
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124) .	146
EM (70 eV) - 1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124).....	147
EM (IES ⁺) - 1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124).....	147
IV (filme) - 1-(8-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124).....	147
RMN ¹ H (400 MHz) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)	148
RMN ¹³ C (100 MHz) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125).....	148
EM (70 eV) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125).....	149
EM (IES ⁺) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125).....	149
IV (filme) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125).....	149
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126).....	150
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126).....	150
EM (70 eV) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126).....	151
EM (IES ⁺) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126).....	151
IV (filme) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)	151
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)	152
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127).....	152
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127).....	153
EM (IES ⁺) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)	153
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127).....	153
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)	154
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)	154
EM (70 eV) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128).....	155
EM (IES ⁺) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)	155
IV (filme) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128).....	155
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129).....	156
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129).....	156
EM (70 eV) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129).....	157
EM (IES ⁺) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)	157
IV (filme) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129).....	157
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)	158
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130).....	158
EM (70 eV) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130).....	159

EM (IES ⁺) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)	159
IV (filme) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130).....	159
RMN ¹ H (400 MHz) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)....	160
RMN ¹³ C (100 MHz) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)...	160
EM (70 eV) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131).....	161
EM (IES ⁺) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131).....	161
IV (filme) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)	161
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)	162
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132).....	162
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132).....	163
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)	163
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132).....	163
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)	164
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)	164
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)	165
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)	165
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133).....	165
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)	166
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134).....	166
EM (70 eV) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134).....	167
EM (IES ⁺) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)	167
IV (filme) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134).....	167
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)	168
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135).....	168
EM (70 eV) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)	169
EM (IES ⁺) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)	169
IV (filme) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135).....	169
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)	170
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136).....	170
EM (70 eV) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136).....	171
EM (IES ⁺) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)	171
IV (filme) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136).....	171
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(1-(N,N-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)	172
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(1-(N,N-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137).....	172
EM (70 eV) - 1-(1-(N,N-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137).....	173
EM (IES ⁺) - 1-(1-(N,N-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137).....	173
IV (filme) - 1-(1-(N,N-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137).....	173

RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	174
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	174
EM (70 eV) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	175
EM (IES ⁺) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	175
IV (filme) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)	175
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	176
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	176
EM (70 eV) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	177
EM (IES ⁺) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	177
IV (filme) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)	177
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	178
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	178
EM (70 eV) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	179
EM (IES ⁺) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	179
IV (filme) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)	179
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)	180
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)	180
EM (70 eV) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)	181
EM (IES ⁺) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)	181
IV (filme) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)	181
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)	182
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)	182
EM (70 eV) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)	183
EM (IES ⁺) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)	183
IV (filme) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)	183
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	184
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	184
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	185
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	185
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)	185
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	186
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	186
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	187
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	187
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)	187
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)	188
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)	188

EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146).....	189
EM (IES ⁺) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146).....	189
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146).....	189
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147).....	190
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147).....	190
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147).....	191
EM (IES ⁺) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147).....	191
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147).....	191
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148).....	192
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148).....	192
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148).....	193
EM (IES ⁺) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148).....	193
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148).....	193
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149).....	194
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149).....	194
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149).....	195
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149).....	195
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149).....	195
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150).....	196
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150).....	196
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150).....	197
EM (IES ⁺) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150).....	197
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150).....	197
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151).....	198
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151).....	198
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151).....	199
EM (IES ⁺) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151).....	199
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151).....	199
RMN ¹ H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152).....	200
RMN ¹³ C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152).....	200
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152).....	201
EM (IES ⁺) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152).....	201
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152).....	201
RMN ¹ H (400 MHz) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	202
RMN ¹³ C (100 MHz) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	202
EM (70 eV) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	203
EM (IES ⁺) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	203

IV (filme) - (<i>E</i>)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153).....	203
RMN ¹ H (400 MHz) - octa-3,5-diino-1,8-diol (156)	204
RMN ¹³ C (100 MHz) - octa-3,5-diino-1,8-diol (156).....	204
RMN ¹ H (400 MHz) - deca-4,6-diino-2,9-diol (157)	205
RMN ¹³ C (100 MHz) - deca-4,6-diino-2,9-diol (157)	205
RMN ¹ H (400 MHz) - 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (160)	206
RMN ¹³ C (100 MHz) - 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (160)	206
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-3-metil-1-butanol (163).....	207
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-3-metil-1-butanol (163).....	207
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164).....	208
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164)	208
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-1-propanol (165).....	209
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-1-propanol (165)	209
RMN ¹ H (200 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166).....	210
RMN ¹³ C (50 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166)	210
RMN ¹ H (200 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167).....	211
RMN ¹³ C (50 MHz) - (<i>S</i>)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167).....	211
RMN ¹ H (200 MHz) - (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168)	212
RMN ¹³ C (50 MHz) - (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168)	212
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>isopropil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169)	213
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>isopropil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169)	213
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>benzil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170)	214
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>benzil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170)	214
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171).....	215
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171).....	215
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>isobutil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172).....	216
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-4- <i>isobutil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172)	216
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173)	217
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>S</i>)-4-(((<i>S</i>)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173)	217
RMN ¹ H (400 MHz) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181).....	218
RMN ¹³ C (100 MHz) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181).....	218
EM (70 eV) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181).....	219
EM (IES ⁺) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)	219
IV (filme) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181).....	219
RMN ¹ H (400 MHz) - 5-aminooctan-1-ol (182)	220
RMN ¹³ C (100 MHz) - 5-aminooctan-1-ol (182).....	220
EM (70 eV) - 5-aminooctan-1-ol (182).....	221

EM (IES ⁺) - 5-aminoctan-1-ol (182).....	221
IV (filme) - 5-aminoctan-1-ol (182)	221
RMN ¹ H (400 MHz) - (±)-2-propilpiperidina – (±)-Coniina (59)	222
RMN ¹³ C (100 MHz) - (±)-2-propilpiperidina – (±)-Coniina (59).....	222
RMN ¹ H (400 MHz) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184).....	223
RMN ¹³ C (100 MHz) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184).....	223
EM (70 eV) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184).....	224
EM (IES ⁺) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184).....	224
IV (filme) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)	224
RMN ¹ H (400 MHz) - 6-aminononan-2-ol (185).....	225
RMN ¹³ C (100 MHz) - 6-aminononan-2-ol (185).....	225
EM (70 eV) - 6-aminononan-2-ol (185)	226
EM (IES ⁺) - 6-aminononan-2-ol (185).....	226
IV (filme) - 6-aminononan-2-ol (185)	226
RMN ¹ H (400 MHz) - (±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57).....	227
RMN ¹³ C (100 MHz) - (±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57)	227
RMN ¹ H (400 MHz) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194).....	228
RMN ¹³ C (100 MHz) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194).....	228
EM (70 eV) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194).....	229
EM (IES ⁺) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194).....	229
IV (filme) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)	229
RMN ¹ H (400 MHz) - 4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195).....	230
RMN ¹³ C (100 MHz) - 4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195).....	230
RMN ¹ H (400 MHz) - (±)-2-isopropilpirrolidina (186)	231
RMN ¹³ C (100 MHz) - (±)-2-isopropilpirrolidina (186)	231
RMN ¹ H (400 MHz) - (<i>E</i>)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197).....	232
RMN ¹³ C (100 MHz) - (<i>E</i>)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)	232
EM (70 eV) - (<i>E</i>)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)	233
EM (IES ⁺) - (<i>E</i>)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197).....	233
IV (filme) - (<i>E</i>)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)	233
RMN ¹ H (400 MHz) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)	234
RMN ¹³ C (100 MHz) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198).....	234
EM (70 eV) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198).....	235
EM (IES ⁺) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)	235
IV (filme) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198).....	235

1 Introdução

Há séculos o homem procura por substâncias que possam ser usadas no cotidiano, sejam elas extraídas de plantas, animais ou fontes inorgânicas. Muitas destas substâncias foram descobertas através da curiosidade humana pelos aromas, sabores, cores e a busca pela cura de doenças. Um dos relatos mais antigos sobre a busca por substâncias na natureza está associado à obra chinesa *Nei Ching*, sobre ciências da saúde, cuja autoria é atribuída ao imperador Huang Di (Imperador Amarelo) que teria governado a China no período de 2698 a 2599 a.C.. No ano de 1974 foram encontrados em escavações de tumbas da Dinastia Han (206 a.C. – 202 d.C.), na província de Hunan, documentos que relatam a utilização de 151 substâncias de origem natural com propriedades medicinais. Ao longo da história da humanidade e através de relatos documentados de diferentes povos, como por exemplo, assírios, egípcios, indianos e gregos, ficou comprovada a utilização de compostos obtidos na natureza para tratamento de doenças.¹

Com o avanço em diversas áreas do conhecimento, foram realizados muitos estudos químicos, farmacológicos e clínicos com compostos extraídos de diferentes fontes naturais. Estes estudos forneceram a base fundamental para obtenção das primeiras substâncias com aplicação medicinal, como por exemplo, a aspirina (1), morfina (2), quinina (3), pilocarpina (4), penicilina (5), vitamina C (6), entre outras.²

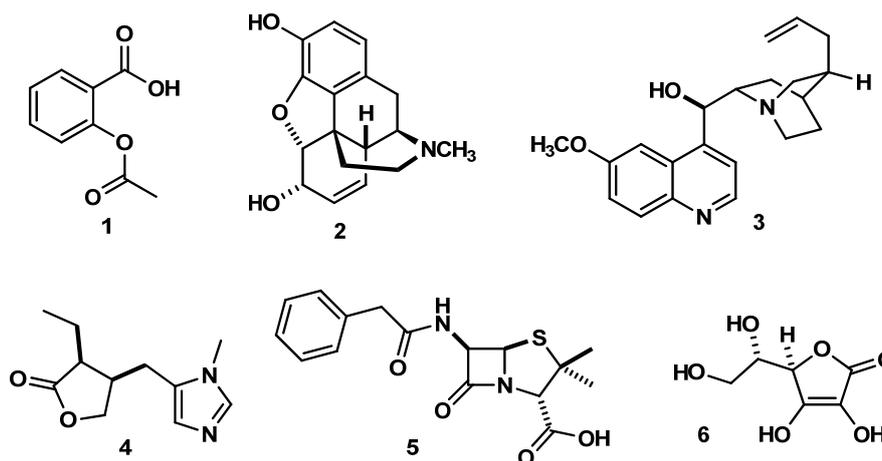


FIGURA 1.1 – Substâncias com aplicação medicinal

A produção de alguns dos compostos citados serviu como base para formação das primeiras indústrias farmacêuticas. Os primórdios da produção industrial de compostos com aplicação medicinal estão relacionados às indústrias de

corantes do século XIX situadas na região da Basileia (Suíça), onde os corantes sintéticos eram comercializados como anti-sépticos. A maioria das indústrias farmacêuticas teve sua fundação no século XIX e início do século XX, como por exemplo, a Bayer (1863) que foi responsável pela comercialização mundial da aspirina (1) em 1899, devido as suas excelentes propriedades anti-inflamatórias e analgésicas³ e a Roche (1896) que em 1934 foi responsável pela produção em grande escala da vitamina C (6).⁴

A utilização de produtos sintéticos para produção de fármacos teve um crescimento expressivo nas últimas décadas. Em um estudo, compreendendo as últimas três décadas, relacionando o número de fármacos utilizados em tratamentos de doenças infecciosas e relacionadas ao câncer, verificou-se que 67% dos fármacos comercializados são de origem totalmente sintética.⁵

O crescimento das indústrias farmacêuticas durante o último século acarretou no aumento de projetos relacionados à pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos, sendo constatado um aumento significativo (62%) nos últimos dez anos⁶, conforme mostrado no gráfico 1.1.

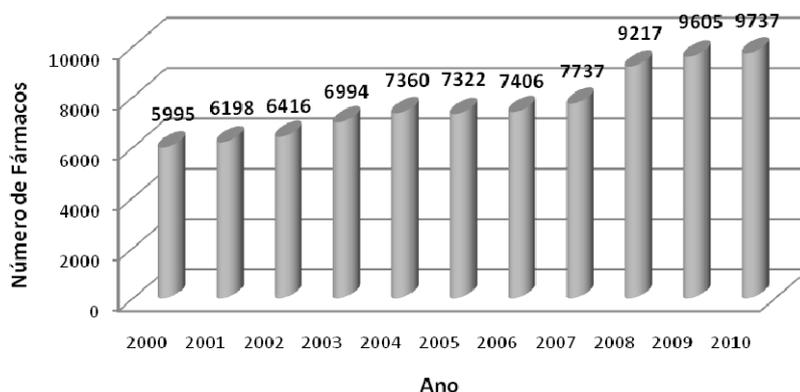


GRÁFICO 1.1 – Número de projetos de P&D na última década

O processo de colocação de novos fármacos no mercado envolve grandes investimentos de capital, fato que caracteriza um empreendimento de risco. Onde são necessários inúmeros testes clínicos para comprovar eficácia e segurança dos compostos candidatos a fármacos. No período de 2003-2008 pouco mais de 1200 fármacos foram descontinuados e paralelamente um número dez vezes maior de candidatos tiveram seus projetos abandonados por apresentarem problemas em fases clínicas⁷, conforme apresentado no gráfico 1.2.

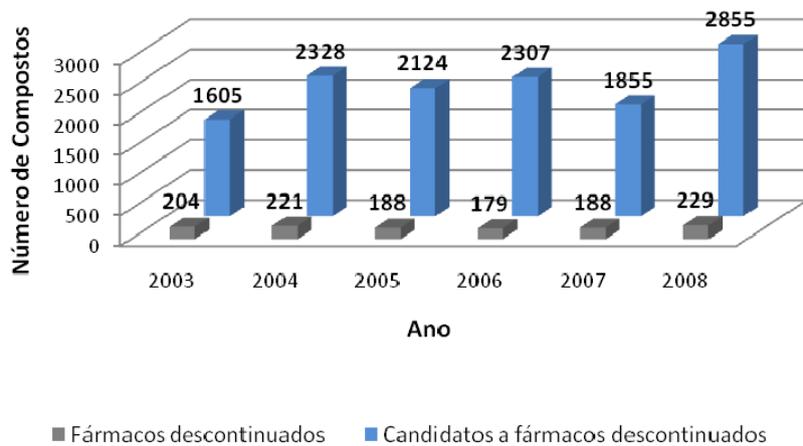


GRÁFICO 1.2 – Fármacos e candidatos descontinuados no período 2003-2008

Apesar dos custos associados à área de P&D, testes clínicos, processos de patenteamento, logística, marketing, etc., o mercado atual de fármacos é considerado rentável, onde de acordo com a revista norte-americana *Fortune*, o lucro bruto das doze maiores empresas do segmento farmacêutico soma a cifra de aproximadamente US\$ 250 bilhões⁸ (Gráfico 1.3).

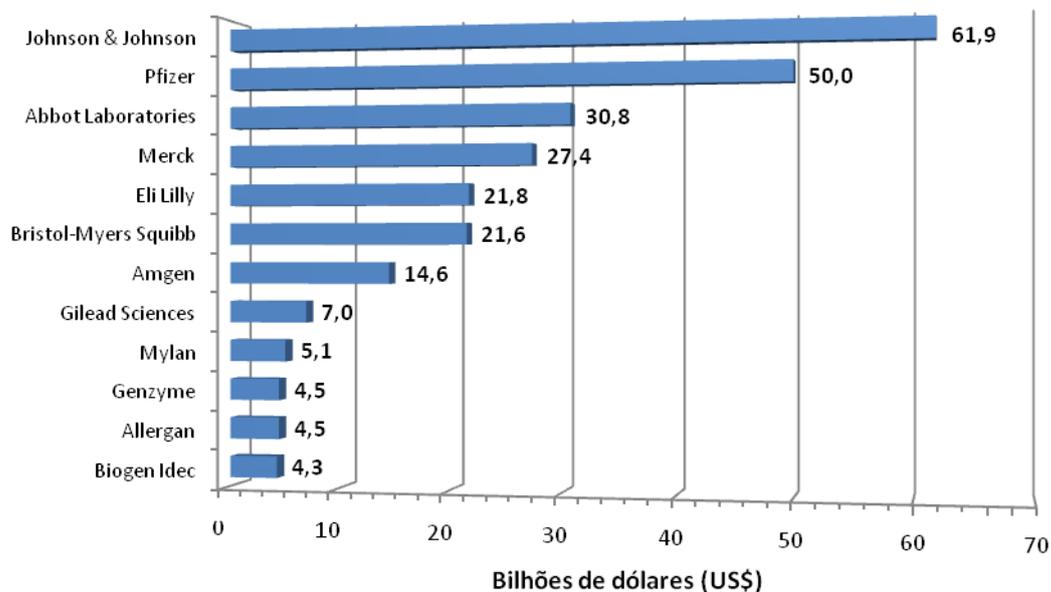


GRÁFICO 1.3 – Faturamento bruto das doze maiores empresas do setor farmacêutico em 2010

O cenário mundial em relação às indústrias farmacêuticas nos mostra que o investimento financeiro atual e a crescente necessidade pela busca por novos compostos farmacologicamente ativos, fazem com que o desenvolvimento de

metodologias e rotas sintéticas caracterize-se como uma importante ferramenta no processo de pesquisa e desenvolvimento ocorrendo em facilidades para indústria farmacêutica e por consequência em benefícios para a sociedade.

1.1 Compostos Nitrogenados

Compostos orgânicos nitrogenados são, por definição, substâncias que possuam pelo menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura. O arranjo do(s) átomo(s) de nitrogênio na estrutura de um determinado composto caracteriza uma função orgânica nitrogenada, conforme exemplos apresentados na figura 1.2.

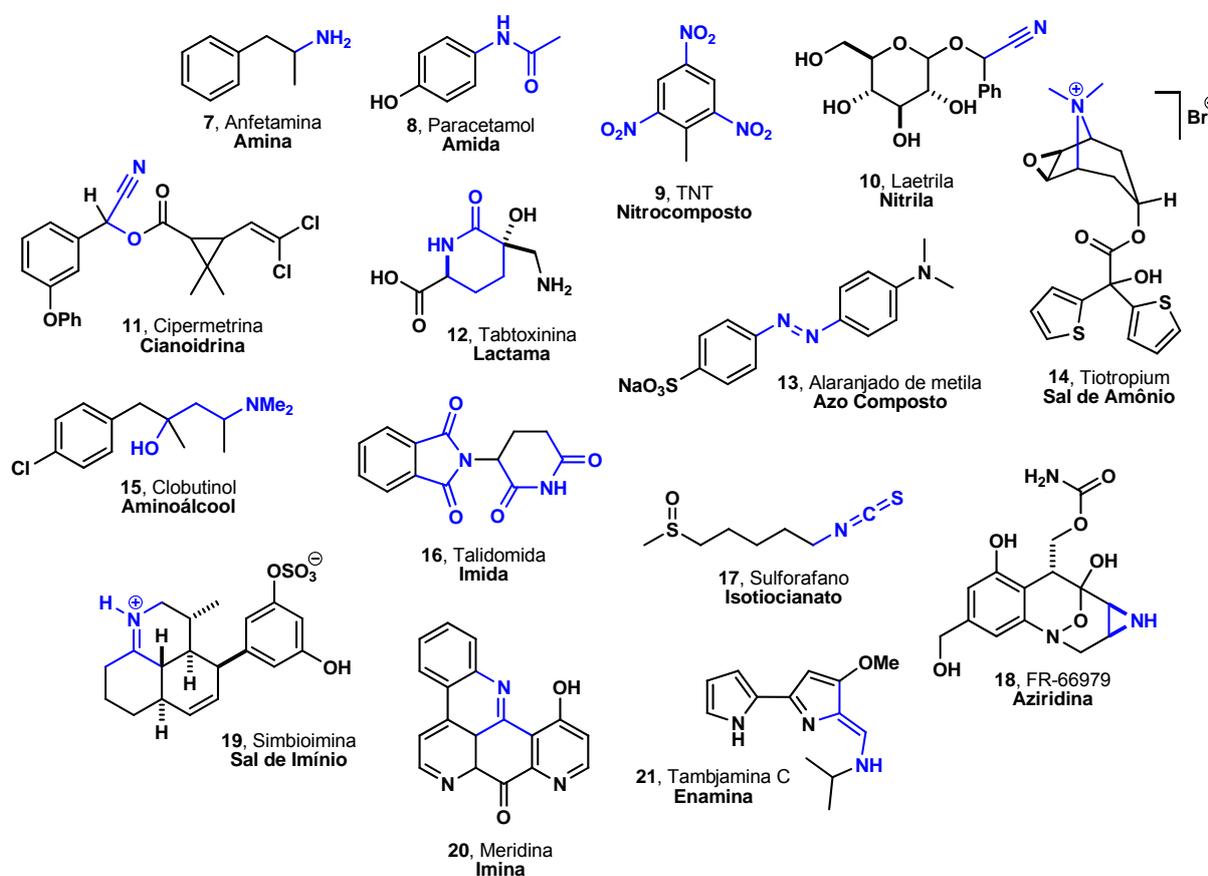


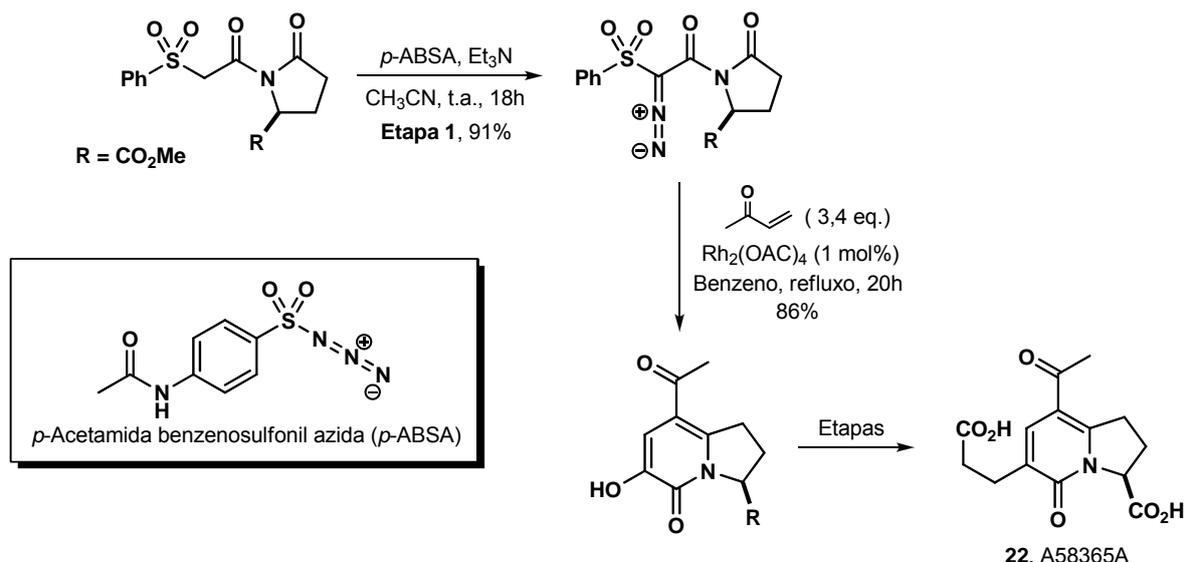
FIGURA 1.2– Compostos orgânicos contendo diferentes grupos funcionais nitrogenados

A variedade de compostos nitrogenados é muito grande, portanto, iremos limitar nossos exemplos em compostos com potencial aplicabilidade farmacológica.

A aplicação sintética de compostos nitrogenados é bem ampla sendo empregados em reações orgânicas, como por exemplo, rearranjos, reações pericíclicas, substituição aromática eletrofílica e nucleofílica, adição eletrofílica em

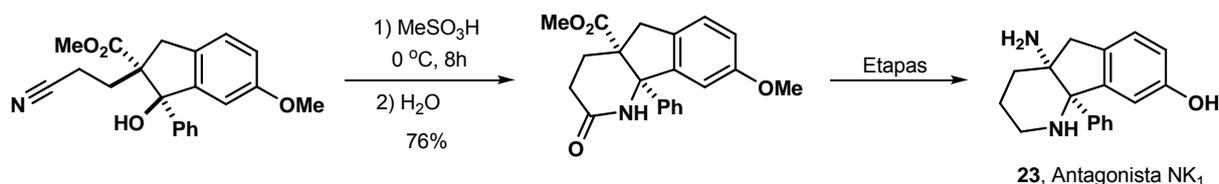
sistemas insaturados, formação de heterociclos, epoxidação, oxidação, reação com compostos carbonílicos, reações metalo-catalisadas, entre outras.⁹

Esta versatilidade sintética foi explorada, por exemplo, na síntese do diácido piridônico A58365A (**22**), um composto que apresentou atividade biológica como anti-hipertensivo, empregando a reação de transferência de diazo de Regitz entre um composto dicarbonílico e uma sulfonil azida (Etapa 1)¹⁰, conforme mostrado no esquema 1.1.



ESQUEMA 1.1 – Reação de transferência de diazo de Regitz na síntese do diácido A58365A (**22**)

Outro exemplo foi a síntese do composto **23**¹¹, que desempenha atividade antidepressiva e ansiolítica atuando como antagonista NK₁. A proposta sintética empregou uma versão intramolecular da reação de Ritter com um álcool benzílico terciário contendo a função nitrila e um ácido sulfônico. Na reação em questão foi formado apenas um estereoisômero, mostrando que ocorre preferencialmente o ataque *cis* da função nitrila ao carbocátion planar dibenzílico, conforme apresentado no esquema 1.2.



ESQUEMA 1.2 – Reação de Ritter na síntese do antagonista NK₁ (**23**)

Os compostos nitrogenados compõem um grupo de substâncias de ocorrência natural de grande importância e frequentemente apresentam atividade farmacológica com largo espectro de ação.¹²

Na última década muitas substâncias nitrogenadas, sintetizadas a partir de um modelo encontrado em fontes naturais, foram aprovadas para comercialização como fármacos (Figura 1.3).¹³ Dentre tais drogas, podemos citar:

- Apomorfina (**24**) utilizada no mal de Parkinson;
- Rosuvastatina (**25**) empregada no tratamento de controle do colesterol;
- Zidovudina (**26**) um antiretroviral, inibidor da transcriptase reversa, utilizado no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS);¹⁴ e
- Captopril (**27**) que apresenta atividade no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca.

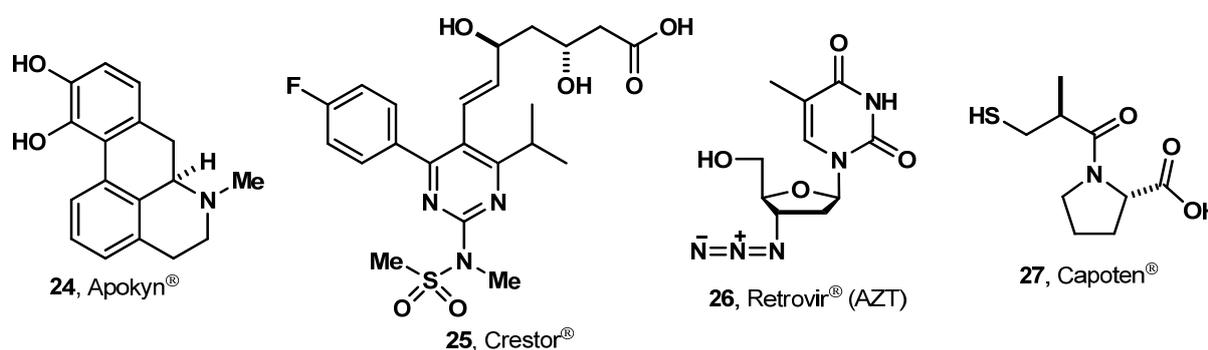


FIGURA 1.3 – Fármacos sintéticos baseados em modelos de fontes naturais

1.1.1 Alcaloides

Os alcaloides constituem uma grande e variada classe de compostos nitrogenados com características básicas e são encontrados em sua maioria de fontes vegetais (aproximadamente 21.000 compostos). A maior fonte de alcaloides são as angiospermas, entretanto, são encontrados em animais, insetos, microorganismos, organismos marinhos e plantas inferiores, somando mais de 27.000 compostos caracterizados. Tais compostos são metabólitos secundários que contêm átomo(s) de nitrogênio secundário, terciário e quaternário em sua estrutura, e são classificados em três grupos: alcaloides puros, proto-alcaloides e pseudo-alcaloides.¹⁵

Os alcaloides puros são derivados biossintéticos de aminoácidos e apresentam expressiva atividade biológica; Os proto-alcaloides são aminas simples onde o grupo funcional aminoácido não está presente no sistema heterocíclico; E os pseudo-alcaloides que não são derivados de aminoácidos;

Exemplos referentes às três classes são apresentados na figura 1.4.

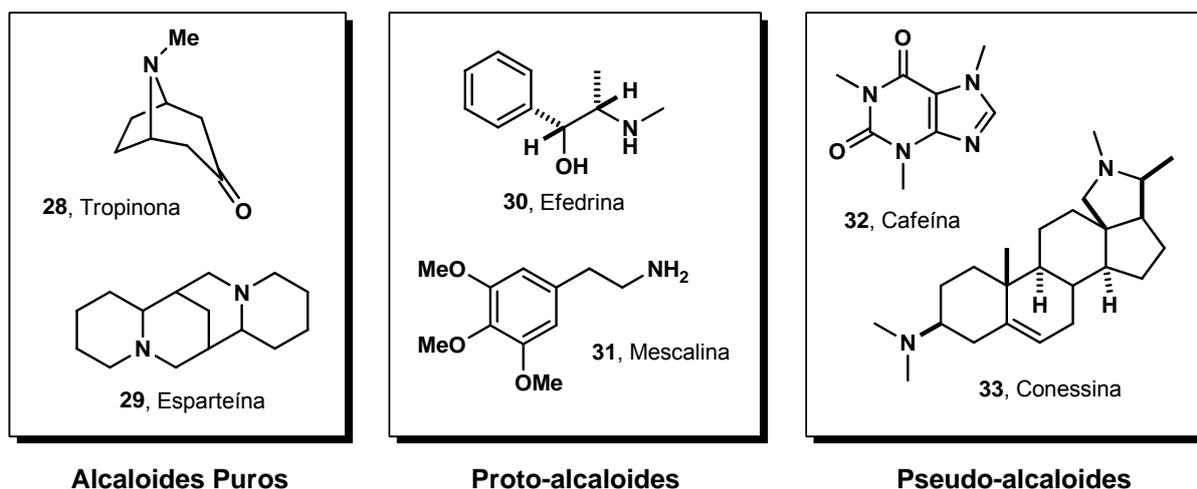


FIGURA 1.4 – Classificação dos alcaloides em função da origem biossintética

Outra notação importante, e mais comumente utilizada, é a classificação de acordo com a estrutura do núcleo nitrogenado como, alcaloides: pirrolidínicos (34), imidazólicos (35), pirrolizidínicos (36), piperidínicos (37), piridínicos (38), indolizidínicos (39), indólicos (40), quinolizidínicos (41), quinolínicos (42), isoquinolínicos (43), quinazolínicos (44), acridínicos (45), tropanos (46), etc. (Figura 1.5).¹⁶

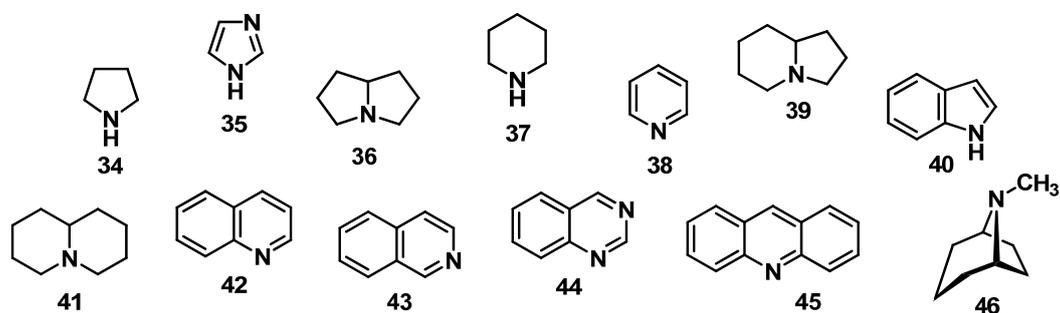
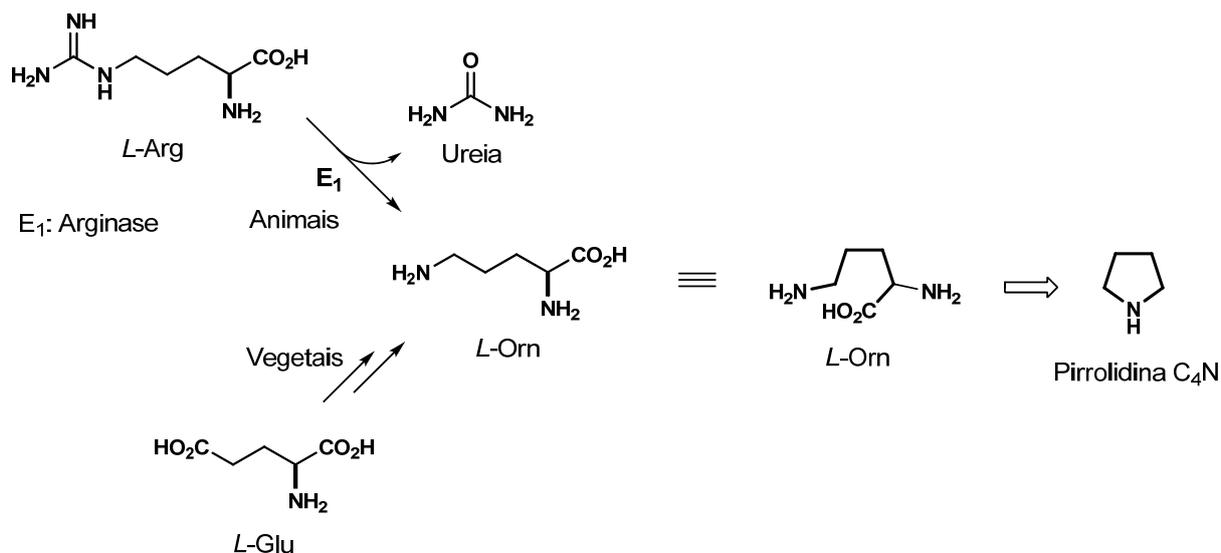


FIGURA 1.5 – Classificação estrutural dos alcaloides

Conforme citado anteriormente, os alcaloides possuem atividade biológica expressiva, sendo que desses vários possuem em sua estrutura, anéis pirrolidínicos e piperidínicos. Em estudos previamente reportados, menciona-se que mais de 12.000 compostos pirrolidínicos e piperidínicos foram submetidos a estudos clínicos e pré-clínicos.¹⁷

1.1.1.1 Pirrolidinas

Os alcaloides pirrolidínicos possuem sua origem biossintética a partir do aminoácido *L*-ornitina (*L*-Orn), este formado no ciclo da ureia pelos animais e derivado do ácido glutâmico (*L*-Glu) nas plantas. A ornitina é um α,δ -aminoácido que fornece o arranjo de átomos necessários para a formação dos anéis pirrolidínicos (Esquema 1.3).¹⁸



ESQUEMA 1.3 – Origem biossintética dos núcleos pirrolidínicos

Como exemplo da importância de tais substâncias, mencionamos a (*S*)-nicotina (**47**) extraída de *Nicotina tabacum* e seus análogos sintéticos ABT-418 (**48**) e Altiniclina ((*S*)-SIB-1508Y, **49**) que apresentam propriedades farmacoterapêuticas benéficas no tratamento do mal de Parkinson, mal de Alzheimer e síndrome de Tourette (Figura 1.6).¹⁹

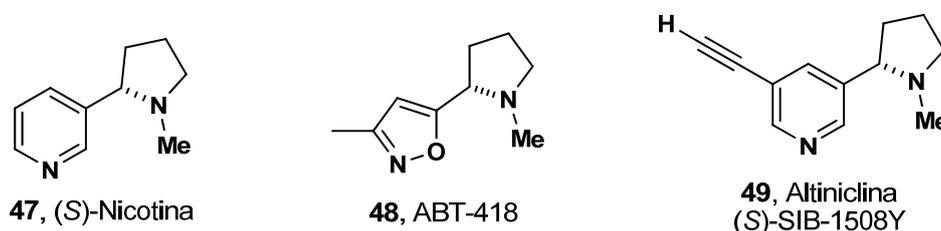


FIGURA 1.6 – Pirrolidinas bioativas contra doenças do sistema nervoso central (SNC)

Em meados de 2007 o composto **48**, produzido pela Abbott, apresentou boa tolerância em testes clínicos *in vivo*, entretanto, produziu efeitos colaterais como tontura e náuseas. Este fato acarretou na interrupção do seu desenvolvimento clínico.²⁰

No caso da Altiniclina (**49**), desenvolvida pela SIBIA Neuroscience Inc. (Merck Co.), apresentou ótimos resultados em testes com roedores e primatas. Em 2006 o composto em questão entrou em testes clínicos de fase II contra o mal de Parkinson²¹, permanecendo seu futuro incerto até a presente data.

Outro exemplo é a (*R*)-epibatidina (**50**), extraída da pele de uma espécie de sapo sul-americano (*Epipedobates tricolor*), que apresenta expressiva atividade analgésica (200-500 vezes mais potente que a morfina).²² Este composto serviu de modelo para síntese da Tebaniclina (ABT-594, **51**) que apresentou equipotência de atividade para doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC), porém com menor toxicidade²³ (Figura 1.7).

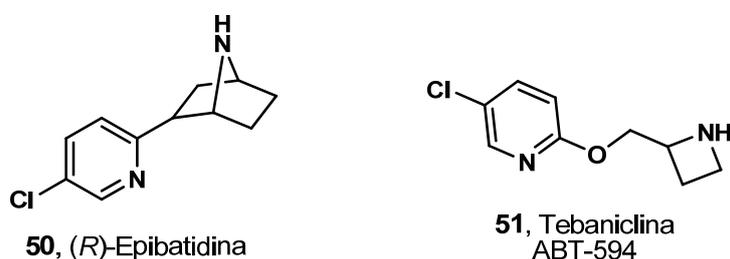
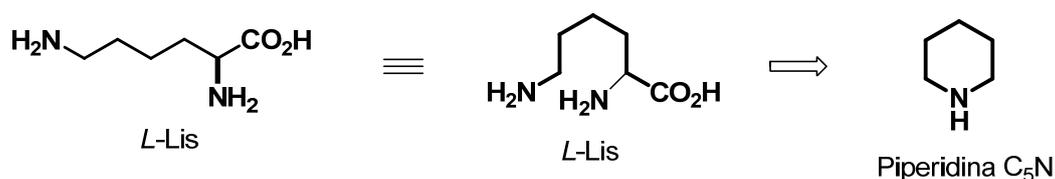


FIGURA 1.7 – Compostos bioativos com propriedades analgésicas

No ano de 2001 foram iniciados os testes clínicos de fase II contra distúrbios do SNC²⁴ com o composto **51**, porém cinco anos mais tarde esses testes foram interrompidos pelo fato de que o composto em questão apresenta efeitos colaterais que afetam o sistema gastrointestinal.²⁵

1.1.1.2 Piperidinas

No caso dos alcaloides piperidínicos, sua origem biossintética ocorre por processos análogos ao do aminoácido *L*-Orn, entretanto a presença do grupo CH₂ adicional permite a formação de anéis piperidínicos (de seis membros). A *L*-lisina (*L*-Lis) é um α,ϵ -aminoácido que fornece o bloco biossintético com o número de átomos necessário para formação das piperidinas (Esquema 1.4).²⁶



ESQUEMA 1.4 – Origem biossintética dos núcleos piperidínicos

As piperidinas também se caracterizam por apresentar atividade biológica expressiva, como exemplo são os diastereoisômeros da solenopsina A (**52-55**), encontrados no veneno da formiga *Solenopsis invicta*, que apresentam atividades citotóxica, hemolítica, necrótica, bactericida, inseticida e fungicida (Figura 1.8).²⁷

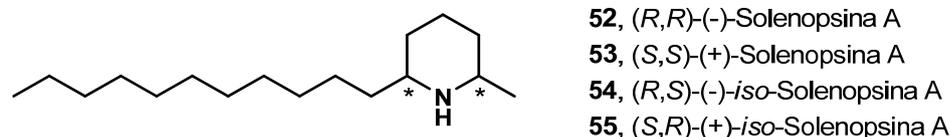
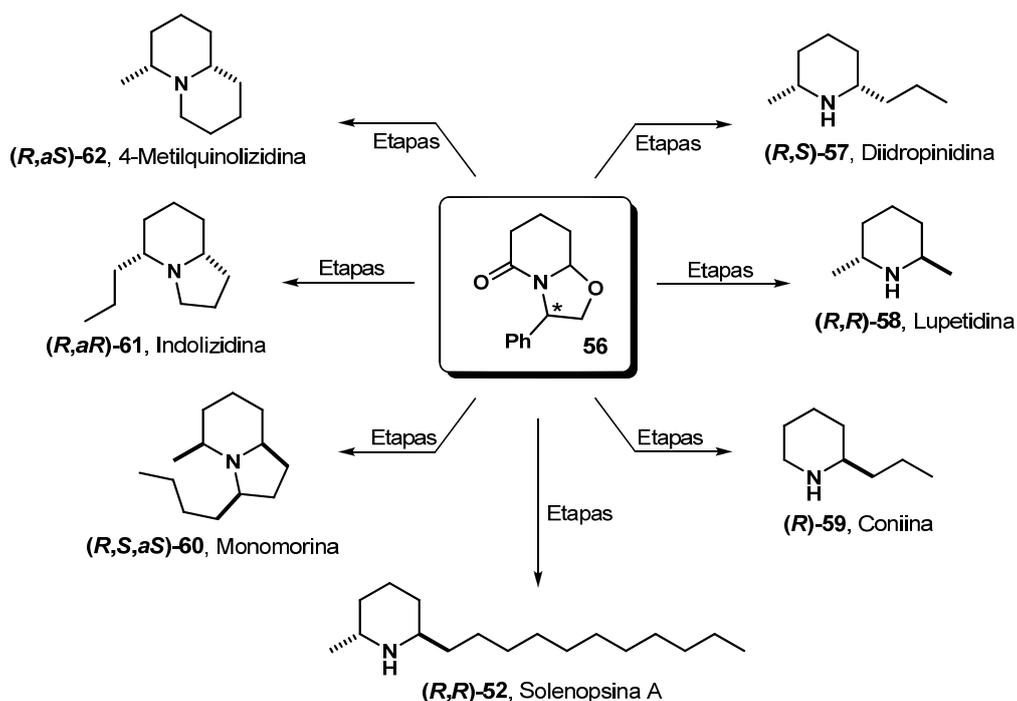


FIGURA 1.8 – Compostos de defesa isolados de *Solenopsis invicta*

A lactama bicíclica **56**, apresentada no esquema 1.5, é um importante e versátil intermediário sintético quiral para síntese de núcleos piperidínicos. Em 2003 foi reportada a obtenção de cinco exemplos de alcaloides bioativos (**52** e **57-60**), dois núcleos indolizidínicos (**60** e **61**) e uma base não-natural (**62**) a partir do composto **56**, utilizando reações estereosseletivas.²⁸



ESQUEMA 1.5 – Síntese estereosseletiva de piperidinas bioativas

Em função da variedade de estruturas e funcionalizações presentes em compostos oriundos de fontes naturais, o estudo continuado para descoberta de ferramentas sintéticas (síntese total, estudo metodológico e síntese de intermediários avançados) é de grande importância na área de pesquisa e desenvolvimento que visa à produção de fármacos.

1.2 Reações Multicomponentes (RMC)

Um fator que afeta de forma decisiva o número de etapas é o grau de complexidade estrutural do produto produzido em cada etapa, fator este que está, em parte, associado ao número de ligações formadas. Deste modo reações que promovem a formação de múltiplas ligações caracterizam-se como metodologias ideais para obtenção de produtos através de rotas sintéticas mais econômicas. Entretanto, o emprego de reações com esta característica deve atender a alguns requisitos básicos tais como: utilização de matéria prima amplamente disponível, facilidade operacional, passível de automatização, economia atômica e ser ecologicamente correta.²⁹

Reações multicomponentes são, por definição, reações convergentes onde três ou mais materiais de partida reagem para formação de apenas um produto, onde basicamente a maioria dos átomos dos reagentes estão presentes no novo produto (Figura 1.9). Neste tipo de reação o produto é formado a partir de reações químicas elementares sequenciais, também conhecidas como reações em cascata (*tandem*, *dominó* ou *zíper*).³⁰

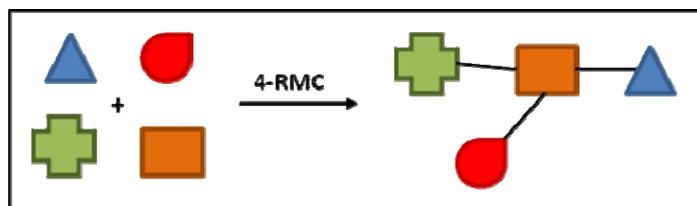


FIGURA 1.9 – Representação esquemática de uma reação multicomponente (RMC)

Outra forma para a obtenção de produtos oriundos de reações multicomponente é realizada através de adições sucessivas de materiais de partida em um mesmo frasco reacional para formação do produto final, conforme apresentado na figura 1.10.

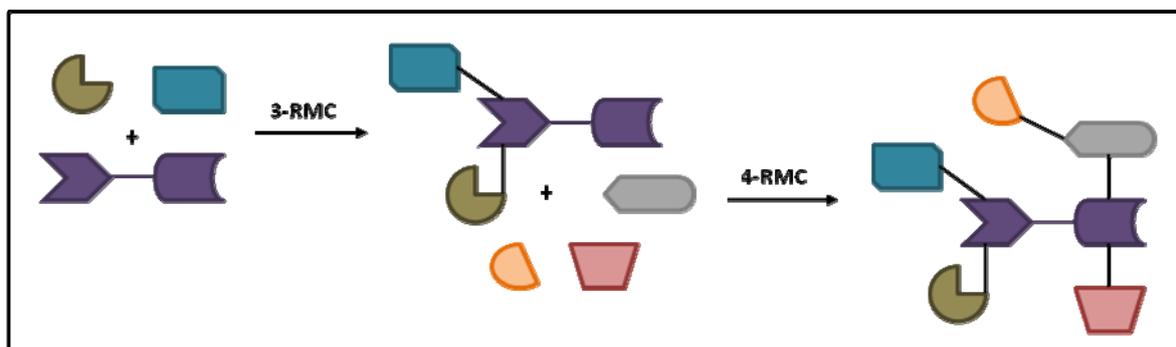


FIGURA 1.10 – Representação esquemática de uma RMC por adições sucessivas

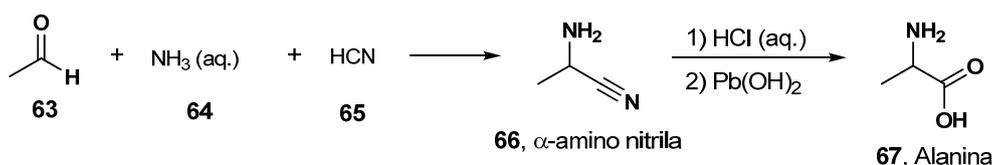
Neste tipo de procedimento o produto ou intermediário avançado da primeira reação multicomponente (3-RMC) desempenha a função de material de partida, juntamente com três reagentes adicionados posteriormente, na segunda reação multicomponente (4-RMC). Para garantir a eficiência das reações, os reagentes empregados não devem sofrer reações paralelas *in situ*, fato que acarretaria a formação de coprodutos.

1.2.1 Histórico

A utilização de reações multicomponente é amplamente divulgada nos dias atuais, porém seus primeiros relatos datam do século XIX, como é o caso da reação de síntese de aminoácidos de Strecker, descoberta em 1850. A partir de 1882 outras importantes reações multicomponentes foram reportadas, como por exemplo, a síntese de diidropiridinas de Hantzsch (1882), a reação para obtenção de diidropirimidinas de Biginelli (1891), a reação de Mannich (1912), a reação de Passerini (1921), a reação tetracomponente de Ugi (1959), entre outras.

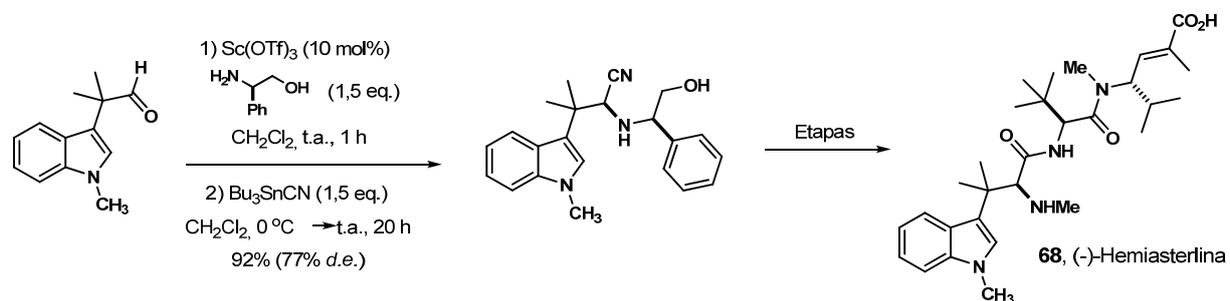
1.2.1.1 Reação de Strecker (1850)

Na metade do século XIX, o químico alemão Adolph Strecker (1822-1871) descobriu, acidentalmente, a reação multicomponente de formação de α -amino nitrilas. A reação envolvia o tratamento de acetaldeído (**63**) com amônia (**64**), seguido pela adição de ácido cianídrico (**65**) para obtenção da correspondente α -amino nitrila (**66**) que poderiam ser facilmente hidrolisáveis para formação dos correspondentes α -aminoalcoóis³¹, conforme esquema 1.6.



ESQUEMA 1.6 – Síntese da alanina (**67**) de Strecker

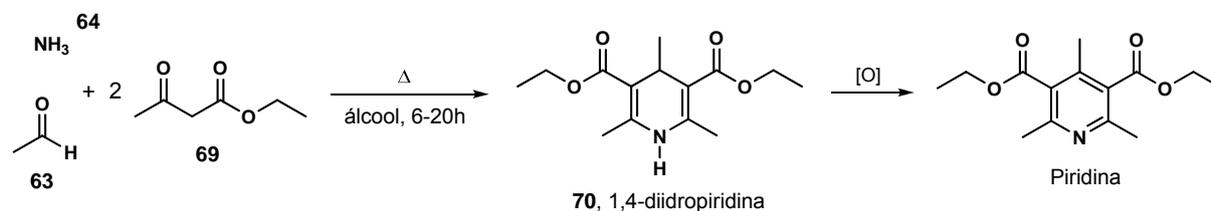
Recentemente a reação de Strecker foi empregada na síntese total assimétrica da (-)-Hemiasterlina (**68**)³², um tripeptídeo de origem marinha que apresenta atividade citotóxica e antimitótica, conforme apresentado no esquema 1.7.



ESQUEMA 1.7 – Síntese total assimétrica da (-)-Hemiasterlina (**68**)

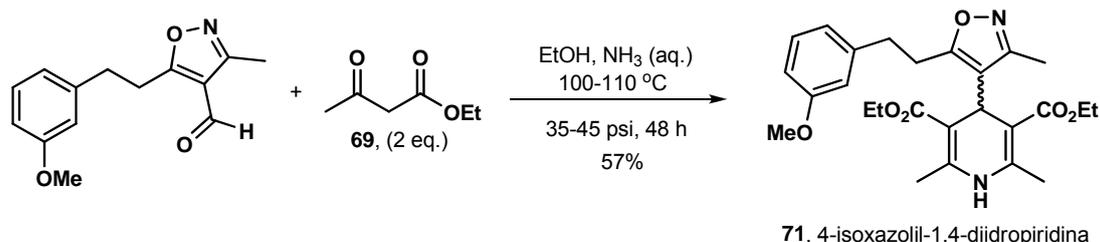
1.2.1.2 Reação de Hantzsch (1882)

Em 1882, o também químico alemão, Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935) realizou a reação de condensação entre o acetaldeído (**63**), amônia (**64**) e dois equivalentes de acetoacetato de etila (**69**), levando a formação de um núcleo diidropiridínico (**70**) simétrico totalmente substituído³³, conforme apresentado no esquema 1.8.



ESQUEMA 1.8 – Síntese de piridinas substituídas de Hanstzsch

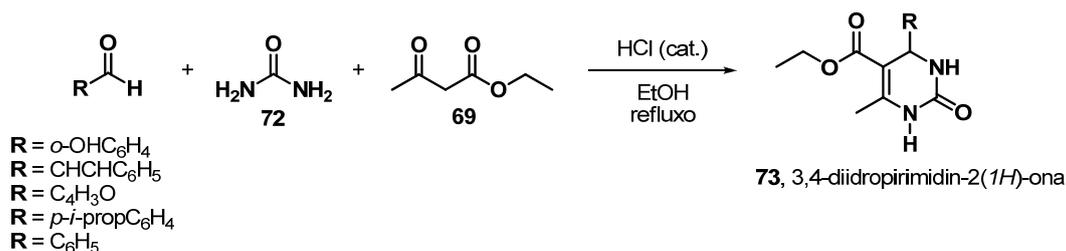
A reação de Hanstzsch foi empregada na síntese de 4-isoxazolil-1,4-diidropiridinas³⁴, compostos que apresentam atividade expressiva como antagonista na transferência íons cálcio na membrana celular. A reação foi realizada por dispersão na forma de aerossol em um tubo aquecido e sob pressão, conforme um exemplo (composto **71**) apresentado no esquema 1.9.



ESQUEMA 1.9 – Emprego da reação de Hanstzch na síntese de 4-isoxazolil-1,4-diidropiridinas

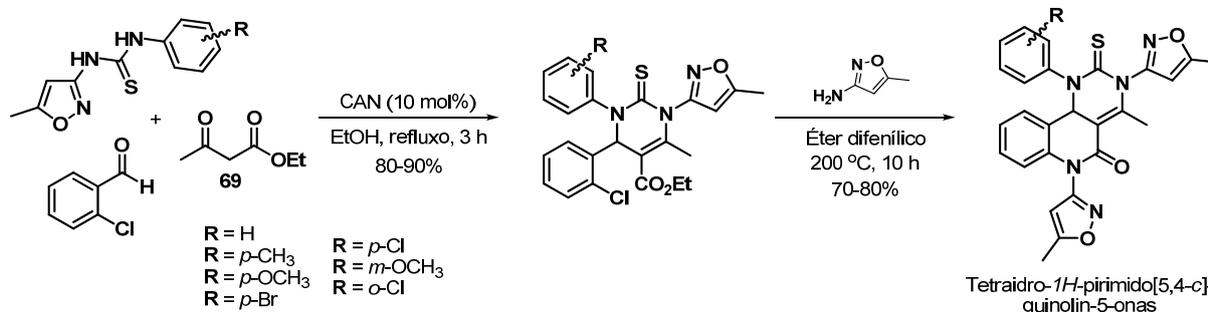
1.2.1.3 Reação de Biginelli (1891)

O químico italiano Pietro Biginelli (1860-1937) foi responsável pelo descobrimento da reação tricomponente entre um aldeído aromático, ureia (**72**) e acetoacetato de etila (**69**).³⁵⁻³⁶ A reação foi realizada empregando catálise ácida sob refluxo em solvente polar, fornecendo como produto a 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona (**73**), conforme mostrado no esquema 1.10.



ESQUEMA 1.10 – Síntese de diidropirimidinonas de Biginelli

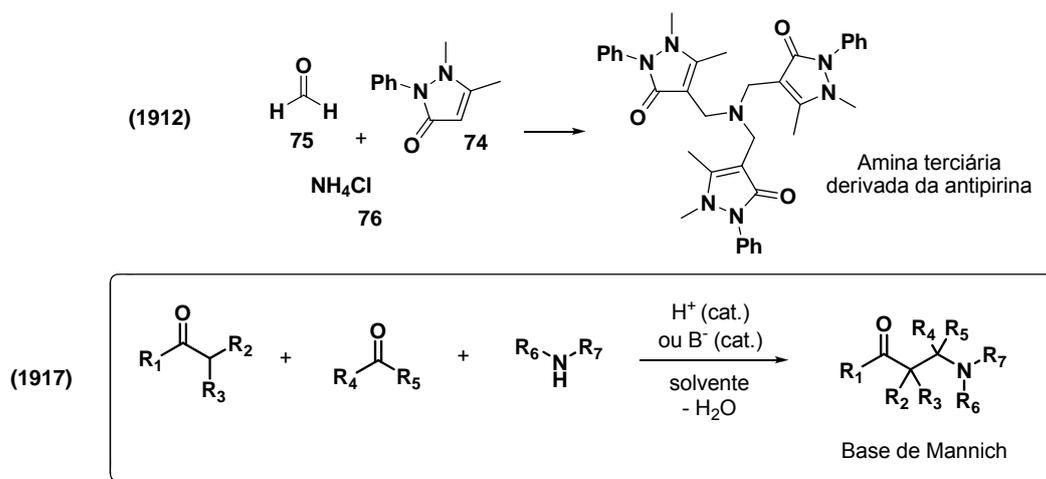
Em meados de 2010 foi publicado a metodologia para obtenção de núcleos tetraidro-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolin-5-onas utilizando como etapa chave a reação de Biginelli, de acordo com o esquema 1.11. Os compostos obtidos apresentaram excelentes resultados quando empregados como fungicida e bactericida.³⁷



ESQUEMA 1.11 – Uso da reação de Biginelli na síntese de fungicidas e bactericidas

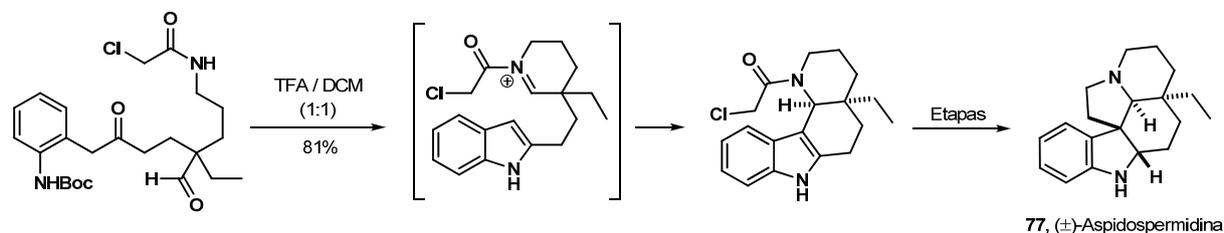
1.2.1.4 Reação de Mannich (1912)

No ano de 1912 o químico alemão Carl Ulrich Franz Mannich (1877-1947), com base em trabalho previamente reportado por Tollens e van Marle³⁸, identificou um produto similar (amina terciária) na reação entre antipirina (**74**), formaldeído (**75**) e cloreto de amônio (**76**)³⁹ (Esquema 1.12, superior). Nos anos seguintes Carl Mannich foi responsável pelo estudo e determinação das generalidades desta reação que leva a formação de aminas alquiladas (bases de Mannich)⁴⁰⁻⁴¹, conforme esquema 1.12 (inferior).



ESQUEMA 1.12 – Reação original de Mannich (1912) e estudo metodológico posterior (1917)

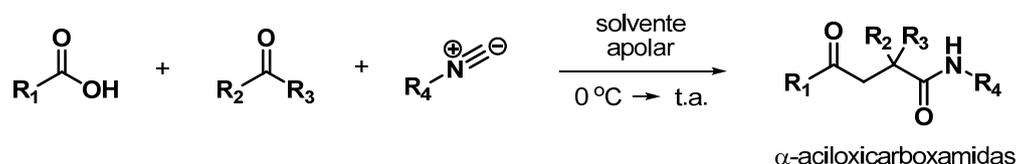
A reação de Mannich intramolecular foi aplicada com sucesso na síntese da (\pm)-Aspidospermidina (**77**), um alcaloide tetracíclico que pertence ao gênero *Aspidosperma* (Esquema 1.13). Compostos presentes neste gênero são amplamente conhecidos por apresentarem importantes atividades biológicas e farmacológicas⁴², como por exemplo, o composto **77** que apresentou atividade antimalárica atuando diretamente no parasita *Plasmodium falciparum*.⁴³



ESQUEMA 1.13 – Síntese do alcaloide (\pm)-Aspidospermidina (**77**) via reação intramolecular de Mannich

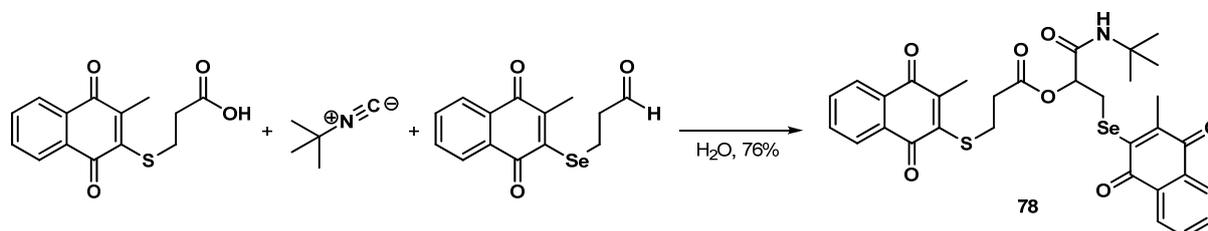
1.2.1.5 Reação de Passerini (1921)

No início da segunda década do século XX, o químico italiano Mario Passerini (1881-1962) mostrou a obtenção de α -aciloxicarboxamidas⁴⁴ através da reação *one-pot* entre ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos e isocianetos na presença de solvente apolar, conforme mostrado no esquema 1.14.



ESQUEMA 1.14 – Síntese de α -acilcarboxamidas de Passerini

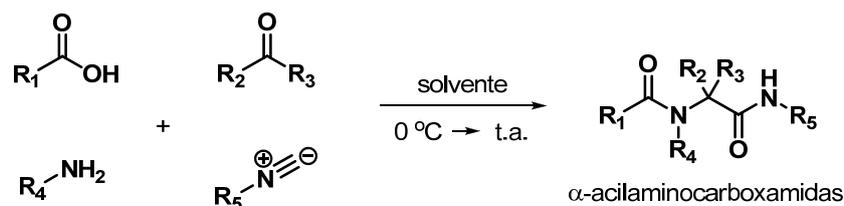
Em 2009, a reação de Passerini foi empregada na síntese de organocalcogênios que apresentaram expressiva atividade biológica contra três tipos de células tumorais, conforme esquema 1.15. A estratégia sintética desenvolvida possibilita a formação de compostos com diferentes porções estruturais capazes de sofrer oxidação ou redução, devido à presença dos átomos pertencentes ao grupo dos calcogênios.⁴⁵



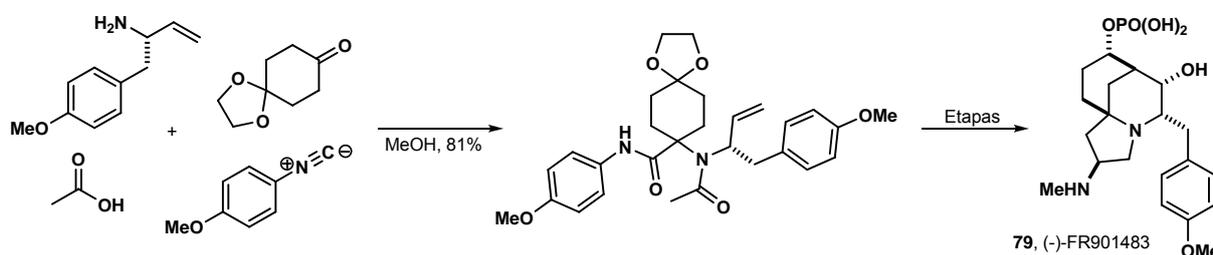
ESQUEMA 1.15 – Síntese do organocalcogênio (**78**) com propriedade antitumoral via reação de Passerini

1.2.1.6 Reação de Ugi (1959)

Nascido na atual República da Estônia, porém de formação alemã, o químico Ivar Karl Ugi (1930-2005) foi responsável pelo desenvolvimento da reação tetracomponente envolvendo ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos, aminas e isocianetos para obtenção de α -acilaminocarboxamidas⁴⁶, conforme apresentado no esquema 1.16.

ESQUEMA 1.16 – Síntese de α -acetaminocarboxamidas via reação de Ugi (4-RMC)

A reação de Ugi foi empregada na síntese do imunossupressor (-)-FR901483 (**79**), com a qual o intermediário sintético foi obtido em 81% de rendimento. Na rota sintética empregada o produto de interesse (composto **79**) foi preparado com total controle estereoquímico (Esquema 1.17).⁴⁷

ESQUEMA 1.17 – Síntese do imunossupressor (-)-FR901483 (**79**) fazendo uso da reação de Ugi

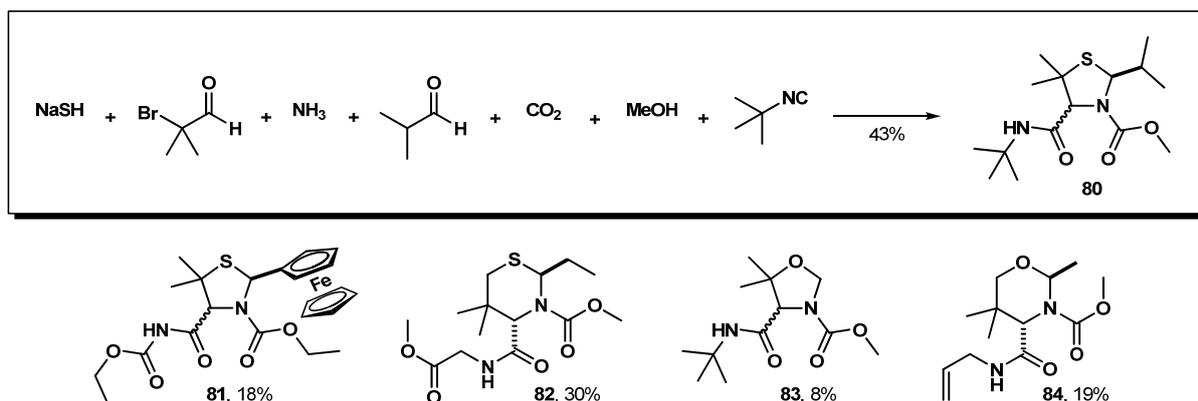
A partir das últimas décadas as reações de Passerini e Ugi tiveram seu potencial sintético associado a novas técnicas, como por exemplo, química combinatorial, síntese paralela e técnicas de triagem (*high-throughput screening*), para produção de um grande número de moléculas a partir de compostos simples.⁴⁸ Promovendo o crescimento na área de pesquisa e desenvolvimento no segmento da indústria farmacêutica.

1.2.2 União de RMCs

No início da década de 90 foi introduzido o conceito de união de reações multicomponentes, que tem por objetivo a utilização de reações que maximizem o número de materiais de partida.

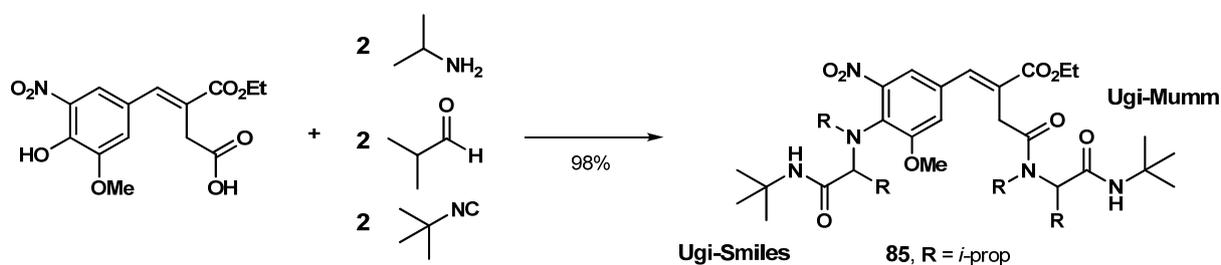
O primeiro trabalho foi publicado em 1993 compreendendo a união da reação de Asinger com uma variação da reação de Ugi, sendo empregados sete componentes reacionais para formação do composto **80** em 43% de rendimento.⁴⁹ A metodologia foi empregada na formação de produtos⁵⁰ como tiazolidinas (**80-81**),

tiazina (**82**), oxazolidina (**83**) e oxazina (**84**), conforme apresentado no esquema 1.18.



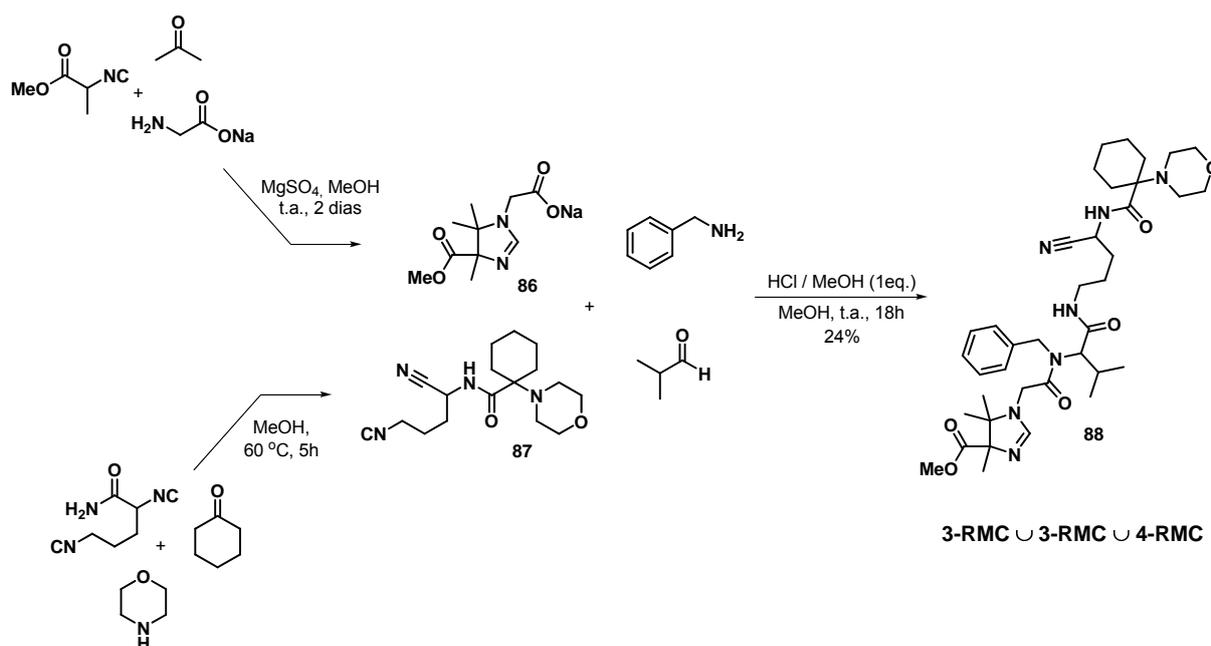
ESQUEMA 1.18 – União de RMCs contendo sete componentes (AU-7CR)

Recentemente foi demonstrada a utilização de união de RMC para preparação de compostos com estruturas do tipo peptídicas e glicopeptídicas. Nesta reação foram empregados sete componentes e explorou-se a diferença de quimiosseletividade entre as reações de Ugi-Smiles e Ugi-Mumm para formação do produto em uma etapa reacional.⁵¹ Neste trabalho foram apresentados onze exemplos sintéticos, entretanto de forma ilustrativa vamos apresentar apenas um deles (composto **85**, Esquema 1.19).



ESQUEMA 1.19 – União de RMCs explorando diferença de quimiosseletividade

Em 2009 foi reportado o estudo de reações tricomponentes para formação de compostos 4,5-diidro-1*H*-imidazólicos (**86**) e *N*-(1-ciano-4-isociano)-carboxamidas (**87**). Os resultados obtidos com tais experimentos permitiram a elaboração de uma metodologia onde foram realizadas três reações multicomponentes sequenciais, empregando oito compostos por adições sucessivas ao meio reacional⁵², conforme mostrado no esquema 1.20.

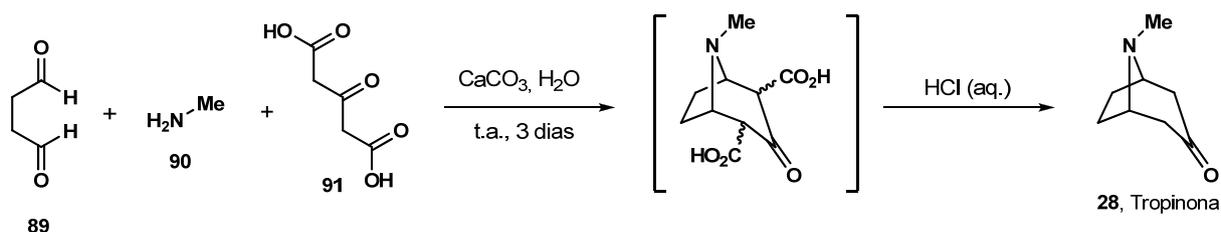


ESQUEMA 1.20 – União de RMCs por adições sucessivas de reagentes

O composto **88** foi obtido através da união de duas reações tricomponentes seguidas de uma reação de Ugi (3-RMC ∪ 3-RMC ∪ 4-RMC), apresentando alta eficiência atômica com 9 novas ligações formadas (rendimento teórico > 80% por ligação formada).

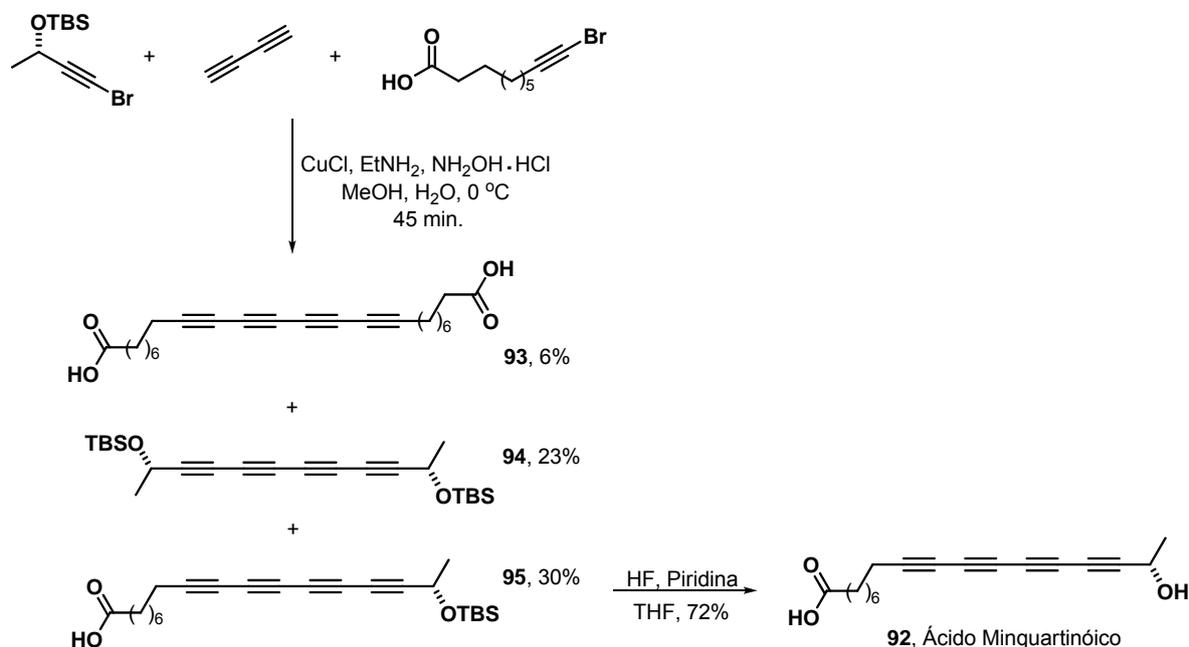
1.2.3 RMCs na Síntese de Produtos Naturais

Após o desenvolvimento da síntese de aminoácidos de Strecker (item 1.2.1.1), podemos citar a síntese da tropinona (**28**), realizada por Robinson em 1917, como uma das mais importantes aplicações de RMC na síntese de produtos naturais. A síntese foi assistida por uma dupla reação de Mannich onde foram empregados como reagentes de partida o succinaldeído (**89**), metilamina (**90**) e ácido 3-oxopentano-dióico (**91**) na presença de carbonato de cálcio e posterior tratamento ácido⁵³, conforme esquema 1.21.

ESQUEMA 1.21 – RMC para síntese da tropinona (**28**) desenvolvida por Robinson em 1917

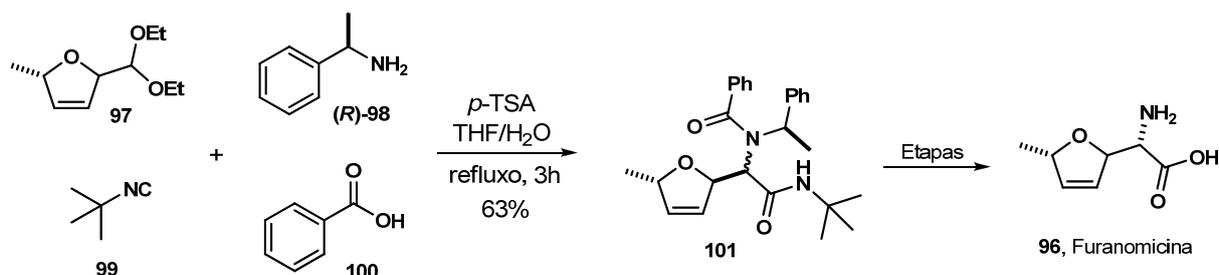
Cabe ressaltar que a RMC desenvolvida por Robinson é um bom exemplo de reação biomimética (reação tipo-biogenética), pois emprega os mesmos blocos sintéticos utilizados pela natureza em sua biossíntese.

Em 2002 foi realizada a síntese do ácido minquartinóico (**92**), composto tetraacetilênico que apresenta atividade biológica contra o câncer, AIDS, malária e leishmaniose.⁵⁴ A proposta sintética emprega uma reação tricomponente de acoplamento Cadiot-Chodkiewitz catalisada por cobre (I)⁵⁵, levando a obtenção dos produtos de acoplamento cruzado (**93-95**), seguido de separação e desproteção da hidroxila, conforme mostrado no esquema 1.22.



ESQUEMA 1.22 – Síntese do ácido minquartinóico (**92**) via bis acoplamento de Cadiot-Chodkiewitz

A furanomicina (**96**), um α -aminoácido isolado (1967) de *Streptomyces threomyceticus*, apresentou potencial atividade como antibiótico.⁵⁶ Na década de 80, através de uma reação multicomponente (U-4CR) entre um acetal (**97**), (*R*)-metil benzilamina (**98**), *t*-butil isocianeto (**99**) e ácido benzóico (**100**) foi obtido o intermediário-chave (**101**), que foi empregado na síntese do composto **96**⁵⁷, conforme apresentado no esquema 1.23.



ESQUEMA 1.23 – Síntese da furanomicina (96) via reação de Ugi

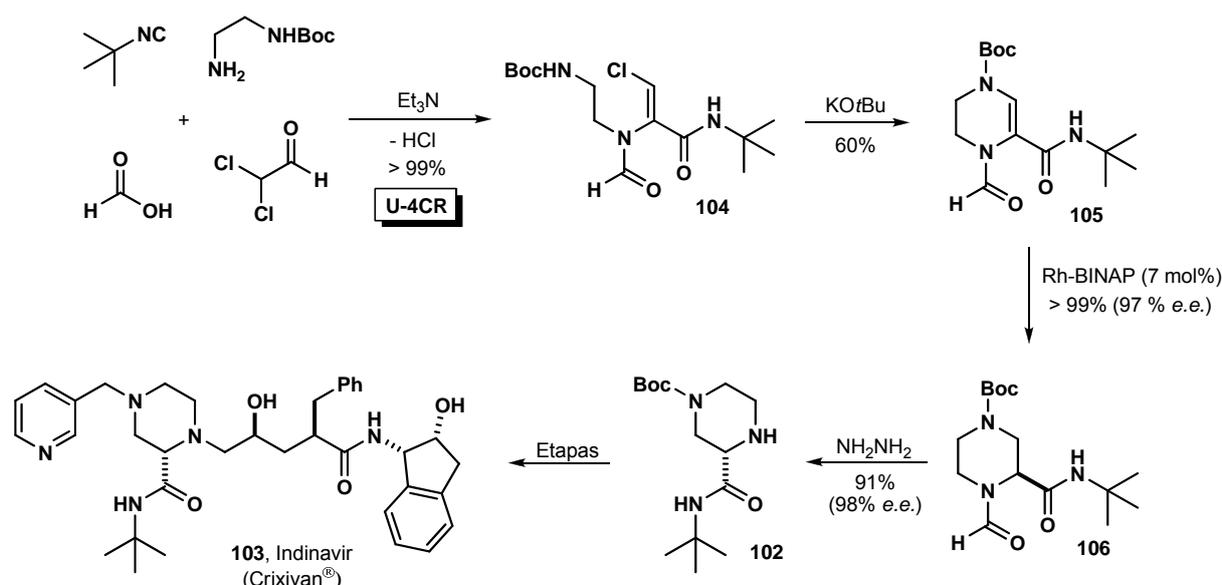
A utilização de reações multicomponentes na síntese de produtos naturais mostra-se uma importante ferramenta devido à sua versatilidade sintética e capacidade de permitir a obtenção de intermediários avançados com economia atômica e em número reduzido de etapas.

1.2.4 RMC na Síntese de Fármacos

Com o advento de técnicas como a química combinatória e síntese paralela para o segmento farmacêutico, a utilização de RMC no processo de pesquisa e desenvolvimento tornou-se uma importante ferramenta. A utilização de RMC possibilita o emprego de reações robustas, de fácil automação e escaláveis. A principal vantagem das RMCs é a existência de técnicas e equipamentos que permitem a realização de reações simultâneas, as quais, em uma única etapa reacional produzem uma vasta quantidade de compostos com rendimento elevado e pureza apreciável.

Um exemplo de aplicação de RMC na produção de fármaco comercial foi desenvolvido pela Merck Co. em 1997 para produção da piperazina **102**⁵⁸⁻⁵⁹, intermediário-chave na síntese do inibidor de protease HIV-1 (Indinavir (Crixivan[®])(**103**)), utilizado no tratamento da AIDS⁶⁰ (Esquema 1.24).

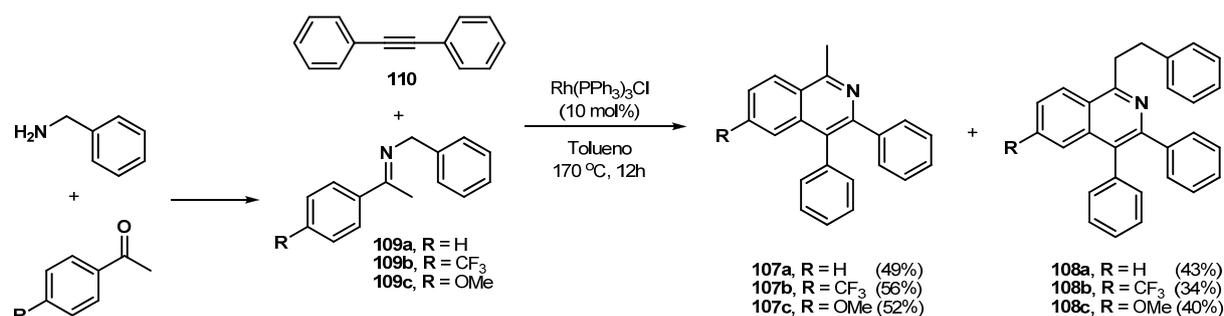
A utilização da reação tetracomponente garantiu a formação do composto **104** em excelente rendimento. Em seguida foram realizadas reações de ciclização (composto **105**), hidrogenação catalítica na presença de catalisador quiral (Rh-BINAP)(composto **106**) e desproteção do grupo formamida para obtenção da piperazina **102** enantiomericamente enriquecida (98% e.e.) em 55% de rendimento global. A rota sintética apresentada acima foi considerada uma vantagem em relação à síntese linear previamente descrita, onde a piperazina **102** foi preparada em 26% de rendimento global.⁶¹



1.2.5 RMCs Metalo-catalisadas com Iminas

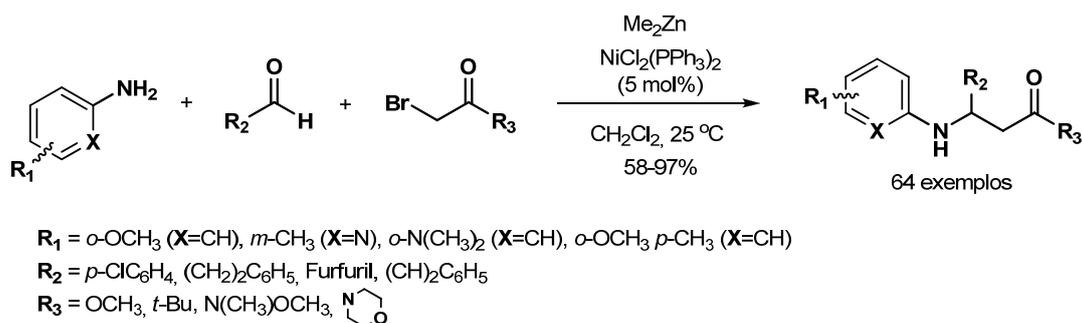
Com a utilização de RMC envolvendo iminas e catalisadores metálicos uma série de núcleos nitrogenados puderam ser sintetizados.

Como exemplo, em 2003 foi desenvolvido a síntese de derivados isoquinolínicos (**107-108**) através da reação entre cetoiminas aromáticas (**109**) e difenilacetileno (**110**) na presença de complexo de Rh^I como catalisador⁶², conforme esquema 1.25.



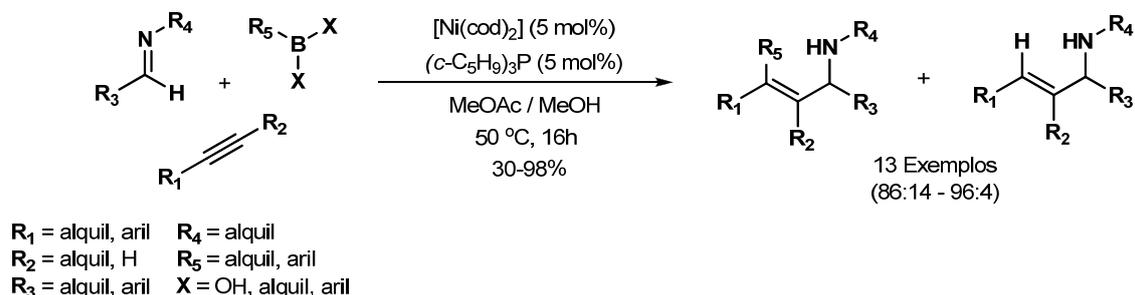
A vantagem da reação em questão é a obtenção dos produtos de interesse em apenas uma etapa reacional, através da reação tricomponente sem a necessidade de empregar compostos aromáticos *orto*-funcionalizados.

No mesmo ano foi reportada a reação de condensação multicomponente do tipo Reformatsky entre aldeídos, aminas e compostos α -bromo carbonílicos na presença de níquel catalítico e reagente organo-zinco⁶³ (Esquema 1.26).

ESQUEMA 1.26 – Síntese de compostos β -amino carbonílicos via reação de Reformatsky

No trabalho descrito acima foram preparados, através de técnicas de síntese paralela, uma biblioteca com sessenta e quatro compostos β -amino-carbonílicos em rendimentos compreendidos na faixa de 58-97%, fato que mostra o potencial de aplicação sintética desta transformação.

A síntese de aminas alílicas foi proposta em 2003 pela reação catalisada por níquel, empregando alquinos, iminas e compostos de boro (trialquilboranas ou ácidos borônicos)⁶⁴, conforme mostrado no esquema 1.27.



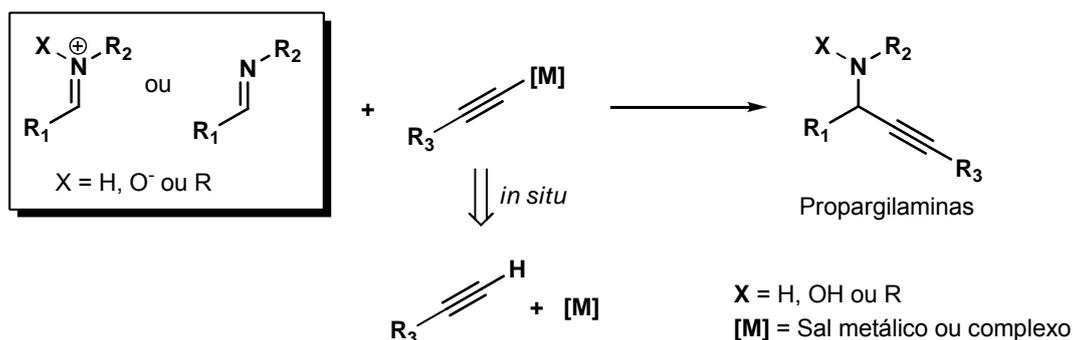
ESQUEMA 1.27 – Síntese de aminas alílicas via RMC empregando compostos de boro

Esta metodologia é de grande importância sintética devido ao emprego de ácidos borônicos e trialquilboranas com equipotência de reatividade. A grande disponibilidade, estabilidade e tolerância reacional destes compostos, caracterizam uma reação tricomponente robusta com alta seletividade e ótimos rendimentos .

1.2.5.1 Síntese de Propargilaminas

Dentre as metodologias descritas, a maioria é baseada no acoplamento de um composto organometálico, gerado a partir de um alquino e um sal metálico, e um composto contendo ligação dupla C=N (como iminas, nitronas e sais de imínio) (Esquema 1.28). Nos últimos anos os esforços de diversos grupos de pesquisa tem

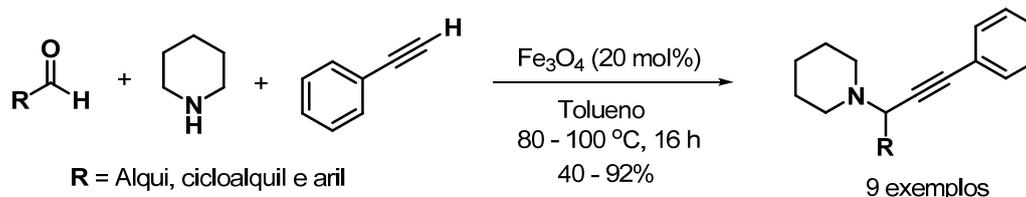
se concentrado em promover tal reação em sua versão tricomponente, onde são utilizados alquinos não funcionalizados, aminas e aldeídos.



ESQUEMA 1.28 – Representação geral para síntese de propargilaminas

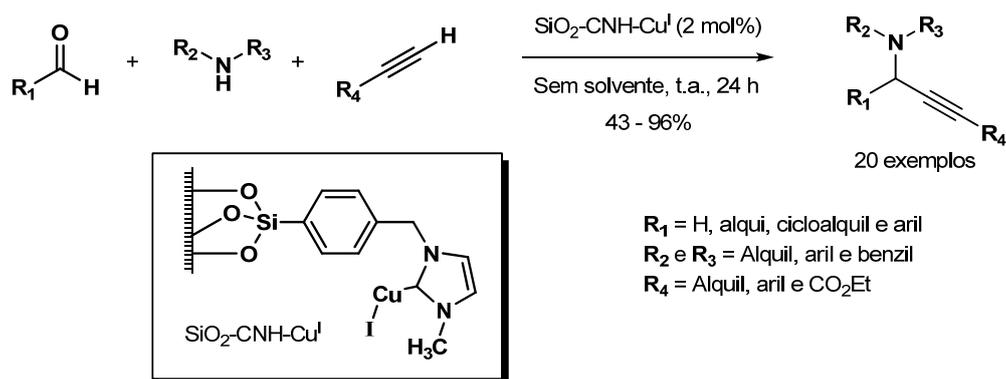
Os catalisadores mais comumente empregados são os sais de cobre (I)⁶⁵, porém existem artigos mencionando o uso de rutênio⁶⁶, irídio⁶⁷⁻⁶⁸, ouro⁶⁹, prata⁷⁰⁻⁷¹, mercúrio⁷², ferro⁷³, níquel⁷⁴, índio⁷⁵, cobalto⁷⁶ e zinco⁷⁷. Dentre as metodologias descritas, verifica-se o emprego de solventes orgânicos⁷⁸, água⁷⁹, líquidos iônicos⁸⁰ como meios dispersantes e também reações na ausência de solventes⁸¹.

Recentemente, foi publicada a utilização de nano partículas de magnetita (Fe₃O₄) como catalisador na reação de acoplamento A³. A metodologia mostrou-se eficiente, pois o catalisador empregado pode ser facilmente retirado do meio reacional com aplicação de um campo magnético externo e pode ser reutilizado por cinco ciclos reacionais sem perda expressiva no rendimento (Esquema 1.29).⁸²



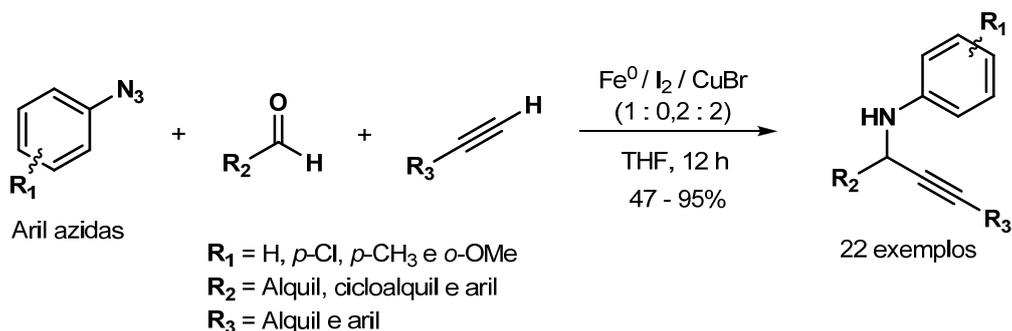
ESQUEMA 1.29 – Catalisador nano particulado de magnetita na síntese de propargilaminas

A utilização de catálise heterogênea também tem se mostrado uma alternativa interessante e eficiente na síntese de propargilaminas. Como no caso do emprego de um complexo de cobre (I) carbeno *N*-heterocíclico suportado em sílica (SiO₂-CNH-Cu^I) através dos grupamentos hidroxilas, conforme apresentado no esquema 1.30.⁸³ Neste trabalho o catalisador heterogêneo é utilizado durante 10 ciclos reacionais com manutenção da atividade catalítica e, o mesmo, pode ser totalmente e facilmente recuperado com uma filtração simples.



ESQUEMA 1.30 – Catalisador heterogêneo empregado na síntese de propargilaminas

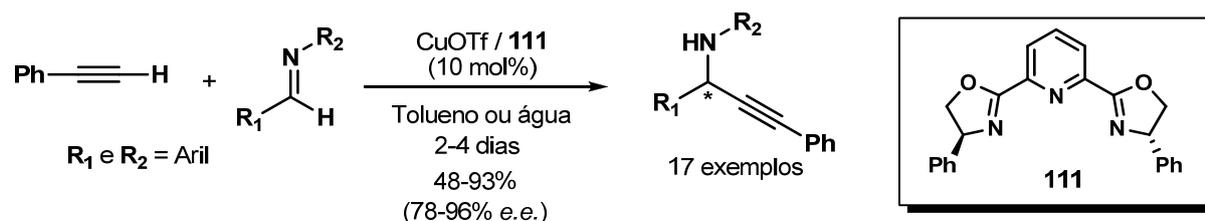
De forma complementar as metodologias encontradas na literatura, podemos citar o emprego de diferentes fontes de nitrogênio na síntese de propargilaminas, como por exemplo, a utilização de aril azidas, conforme apresentado no esquema 1.31.⁸⁴ A metodologia foi empregada, com sucesso, na síntese de diferentes propargilaminas e abre novas perspectivas na utilização de diferentes reagentes nitrogenados, bem como, na aplicação desta em síntese total.



ESQUEMA 1.31 – Síntese de propargilaminas utilizando aril azidas como fonte de nitrogênio

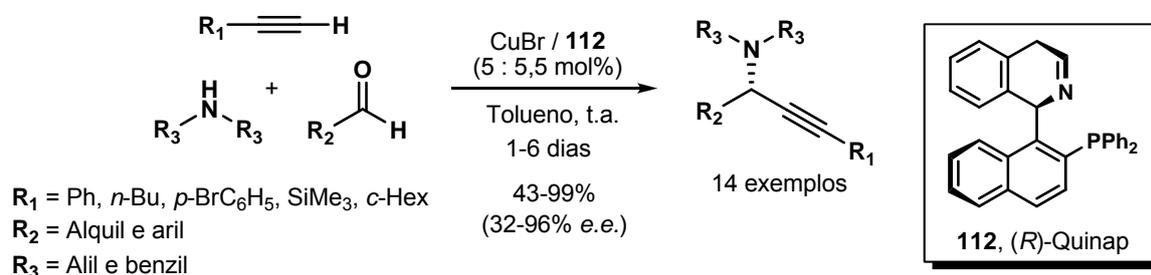
Este tipo de reação multicomponente também é descrita em sua versão assimétrica e basicamente são utilizados dois tipos de sistemas catalíticos quirais. A reação compreende a utilização de uma espécie quiral opticamente ativa, que funciona como “ligante” do átomo metálico ao qual está ligado o grupamento alquinil que, dessa maneira, será transferido de maneira estereosseletiva.

Em 2002, Li mostrou a utilização de bis(oxazolinil)piridinas (e.g., composto **111**) como espécies quirais para transferência de assimetria em uma reação de acoplamento entre alquinos não funcionalizados e iminas.⁸⁵ A reação faz uso de CuOTf em tolueno, ou água, como solvente e foram sintetizados dezessete propargilaminas em rendimentos na faixa de 48-93% e bons excessos enantioméricos, conforme apresentado no esquema 1.32.



ESQUEMA 1.32 – Síntese de propargilaminas quirais utilizando bis(oxazolinil)piridina

Em 2003, Knochel demonstrou a utilização de brometo de cobre (I) na presença de (*R*)-Quinap (**112**) (bifenilnaftol funcionalizado) como sistema catalítico para reação tricomponente.⁸⁶ Tolueno foi utilizado como solvente e os produtos foram obtidos em bons rendimento químico e estereosseletividade, conforme mostrado no esquema 1.33.



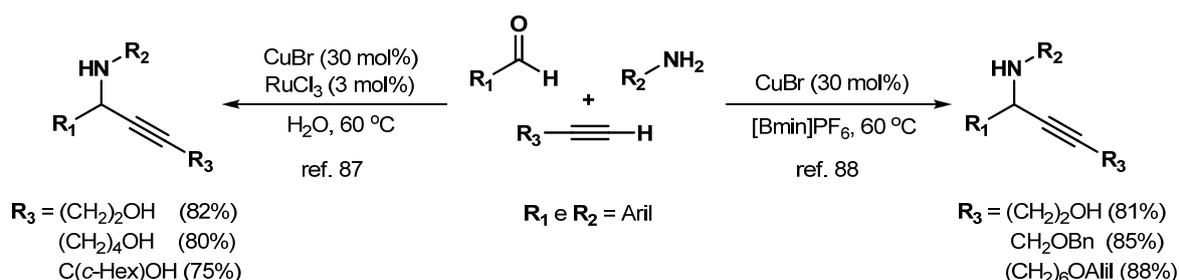
ESQUEMA 1.33 – Síntese de propargilaminas quirais utilizando bifenilnaftol funcionalizado

A adição de alquinos em espécies contendo a ligação C=N para obtenção de propargilaminas mostra-se uma importante transformação sintética, permitindo a preparação de compostos nitrogenados com potencial aplicação como blocos sintéticos na preparação de intermediários avançados ou substâncias bioativas.

1.2.5.1.1 Síntese de Propargilaminas Empregando Alquinoís

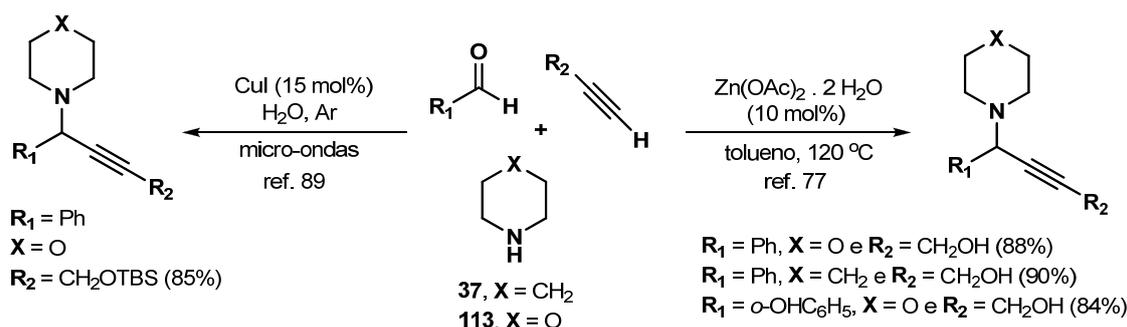
Vale ressaltar que a maioria das metodologias descritas até o presente momento utiliza alquinos não funcionalizados (como fenilacetileno, trimetilsililacetileno, isopropilacetileno, etc.) e apenas alguns poucos exemplos são descritos utilizando alquinoís em reações de acoplamento.

No ano de 2004, Li⁸⁷ e Yadav⁸⁸ reportaram, independentemente, a preparação de cinco exemplos de amino alquinoís através da reação de acoplamento de organometálicos de cobre e iminas arílicas sob aquecimento. Os rendimentos estão compreendidos na faixa de 75-85%, conforme apresentado no esquema 1.34.



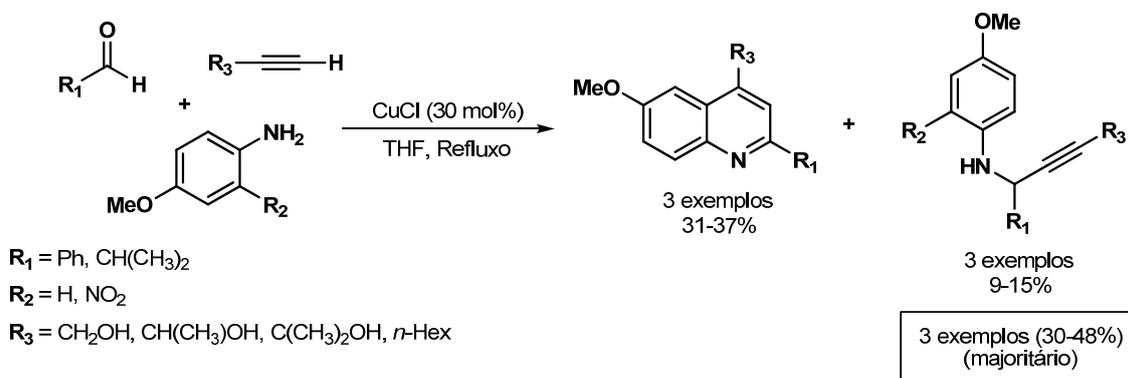
ESQUEMA 1.34 – Síntese de amino alquinóis via acoplamento com iminas arílicas

No mesmo período, Shi reportou a preparação de um amino alquínol via reação de acoplamento entre alquinil cobre e um sal de imínio, formado a partir de um aldeído aromático e morfolina (**113**), em água sob efeito de micro-ondas em 85 % de rendimento.⁸⁹ Em 2007, Adapa⁷⁷ descreveu a preparação de três exemplos a partir de sais de imínio e álcool propargílico na presença de acetato de zinco diidratado, como catalisador metálico, em tolueno sob refluxo. Os resultados referentes às metodologias descritas acima estão apresentados no esquema 1.35.



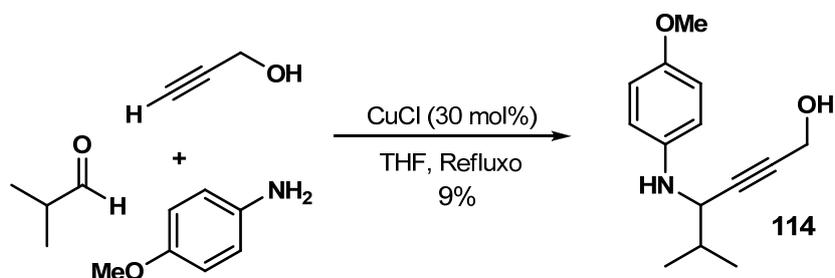
ESQUEMA 1.35 – Síntese de amino alquinóis via sais de imínio

Em 2002, Iqbal⁹⁰ publicou os resultados referentes à reação tricomponente, catalisada por CuCl (30 mol%), para síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas. Neste trabalho, o autor relata a formação de aminoálcoois propargílicos como coproduto na reação de formação de quinolinas, conforme esquema 1.36.



ESQUEMA 1.36 – Síntese de aminoálcool propargílico utilizando anilinas

Deste modo pudemos observar que todas as metodologias de formação de amino alquinóis empregam aldeídos aromáticos para formação de iminas ou sais de imínio. Apenas o composto **114** derivado de aldeído alifático foi descrito na literatura e o mesmo foi obtido em rendimento inferior a 10%, conforme mostrado no esquema 1.37.



ESQUEMA 1.37 – Reação de acoplamento para síntese do composto 114

De acordo com os estudos mencionados acima e um levantamento bibliográfico extensivo, notamos uma acentuada escassez de exemplos sintéticos empregando alquinóis, ou mesmo alquinos contendo diferentes funcionalizações, bem como aplicação da referida metodologia na síntese de compostos de interesse sintético e compostos biologicamente ativos.

2 Objetivos

O presente trabalho tem por objetivo a preparação de intermediários sintéticos nitrogenados com potencial aplicação na síntese de compostos bioativos. A obtenção dos mesmos emprega reações multicomponentes (3-RMC) para preparação de amino alquinóis, contendo o grupamento 4-piperidona, os quais se constituem como importantes intermediários sintéticos. Como segunda parte do trabalho objetiva-se a preparação de intermediários, contendo o grupo benzilamina, que deverão ser aplicados na síntese de alcaloides bioativos de cinco, seis e sete membros.

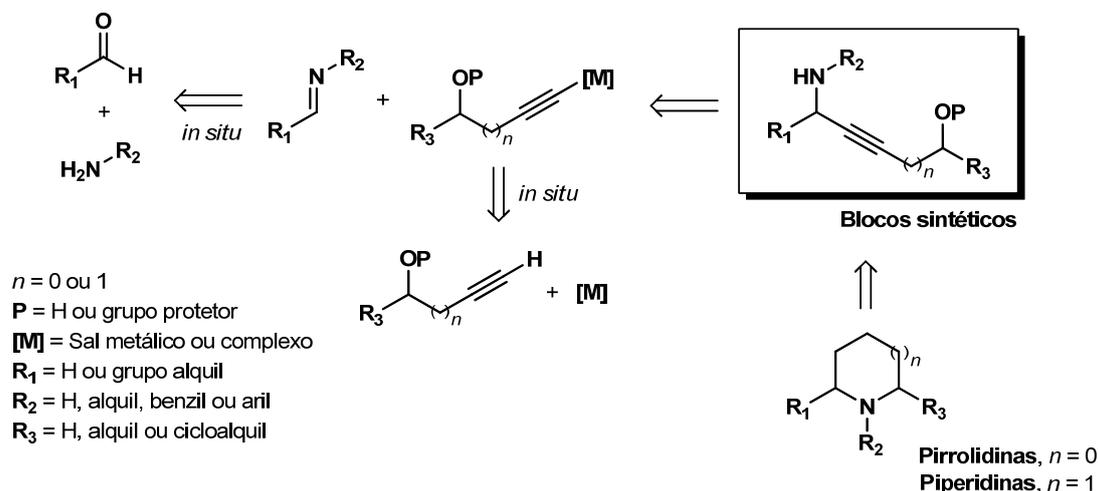
3 Resultados e Discussão

3.1 Preparação de Amino Alquinóis Polifuncionalizados (AAP)

Inicialmente adotamos uma abordagem sintética que permitisse a adição de reagentes hidroxil alquínico organometálicos a eletrófilos nitrogenados (iminas ou sais de imínio), através da reação de acoplamento multicomponente (3-RMC), com o objetivo de produzir blocos sintéticos contendo o átomo de nitrogênio e oxigênio.

Tais compostos seriam empregados como intermediários sintéticos polifuncionalizados com grande potencial de aplicação, como por exemplo, utilização como precursores para formação de alcaloides. Deste modo, direcionamos nossos estudos no desenvolvimento de metodologias para síntese de aminoalcoóis propargílicos e homopropargílicos.

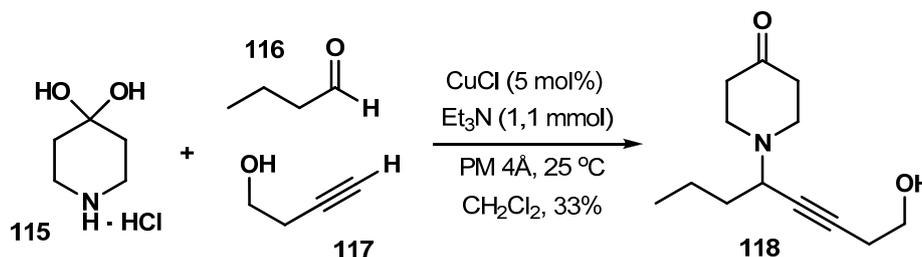
Com base em trabalhos sobre o assunto, anteriormente citados (Itens 1.2.5.1 e 1.2.5.1.1), propusemos um planejamento retrossintético envolvendo a formação *in situ* de compostos contendo ligações duplas C=N (iminas ou sais de imínio oriundos de aldeídos alifáticos e aminas primárias ou secundárias) e reagentes organometálicos gerados a partir de um alquínol e um precursor metálico apropriado, conforme apresentado no esquema 3.1.



ESQUEMA 3.1 – Proposta retrossintética para obtenção de amino alquinóis e alcaloides

Os primeiros experimentos, para determinação das condições reacionais ótimas, foram realizados empregando o sal hidrocloreto do hidrato da 4-piperidona (**115**) butiraldeído (**116**) e o álcool 3-butin-1-ol (**117**). Como teste preliminar, tais reagentes foram empregados na presença de cloreto de cobre(I) (5 mol%) em

relação ao alquínol em diclorometano (CH_2Cl_2) sob agitação a temperatura ambiente, conforme apresentado no esquema 3.2.



ESQUEMA 3.2 – Teste preliminar para formação do composto **118**

Após 24 horas de reação o composto **118** foi obtido em 33% de rendimento e em seguida foi realizada sua análise estrutural através de técnicas apropriadas conforme descrito a seguir.

Com a análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foi observado um sinal em 3,47 ppm referente ao acoplamento do núcleo do hidrogênio H_a com os núcleos H_b e H_c presentes no carbono vicinal ($^3J=7,9$ Hz e $^3J=6,9$ Hz) e com os núcleos H_d e H_d' através de um acoplamento a longa distância ($^5J=2,0$ Hz), conforme apresentado na figura 3.1.

A existência deste sinal mostra claramente a nova ligação formada na reação de acoplamento entre os materiais de partida. Cabe salientar que constantes de acoplamento de longa distância, são comuns para sistemas alquínílicos com valores que variam na faixa de 2-3 Hz.⁹¹

Através da análise do espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) foi possível a determinação de sinais pertinentes a estrutura do produto, como por exemplo, os carbonos alquínílicos em 79,1 e 82,3 ppm e o carbono carbonílico referente a função cetona em 209,1 ppm (Figura 3.2).

Através da interpretação do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) foram caracterizadas bandas presentes no composto **118** que corroboram a estrutura do produto da reação de acoplamento. As absorções de infravermelho com o respectivo tipo de deformação vibracional estão sumarizadas na tabela 3.1 e representadas na figura 3.3.

Com base nos resultados obtidos pela análise do espectro de massa de baixa resolução (EM) foram caracterizados todos os fragmentos presentes, conforme mostrado na figura 3.4.

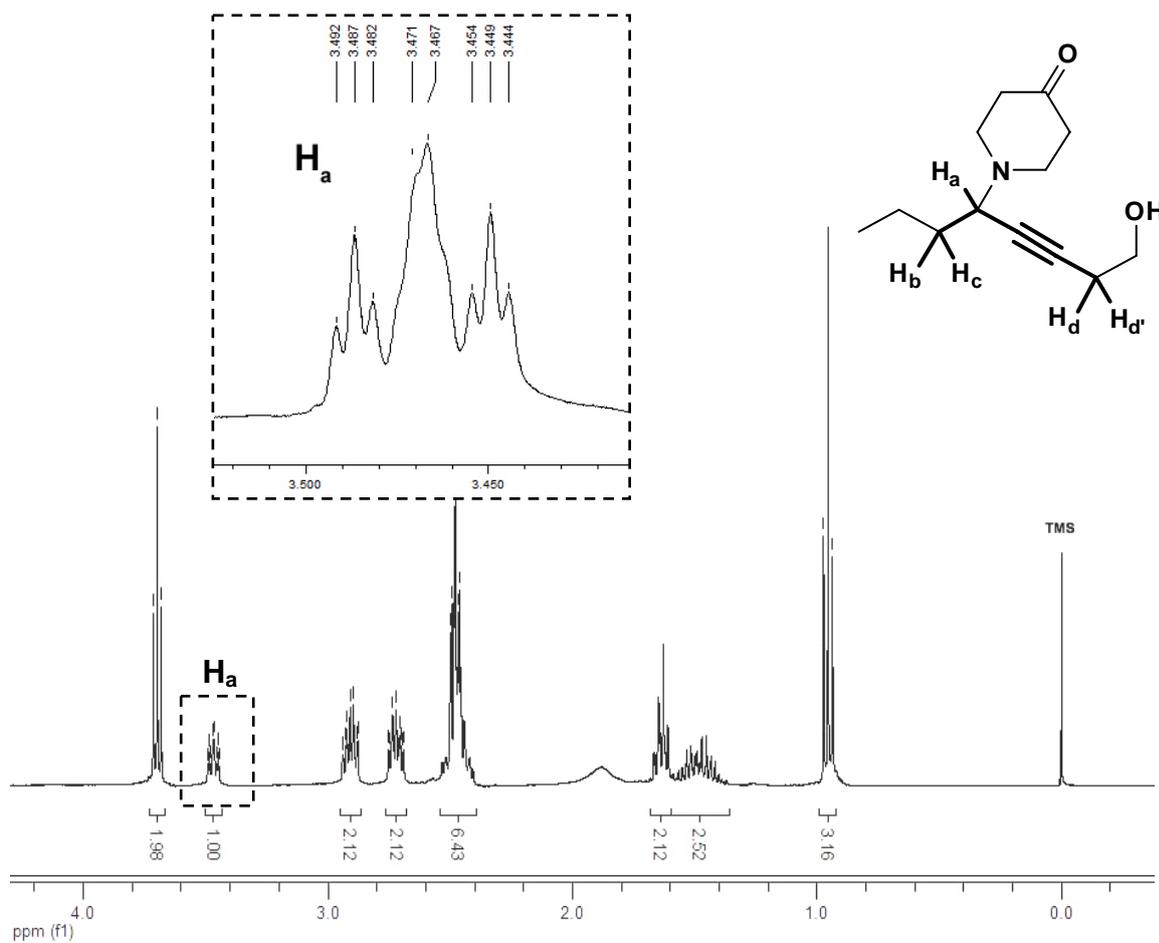


FIGURA 3.1 – Espectro de RMN ^1H do composto **118** e expansão do sinal referente ao núcleo H_a

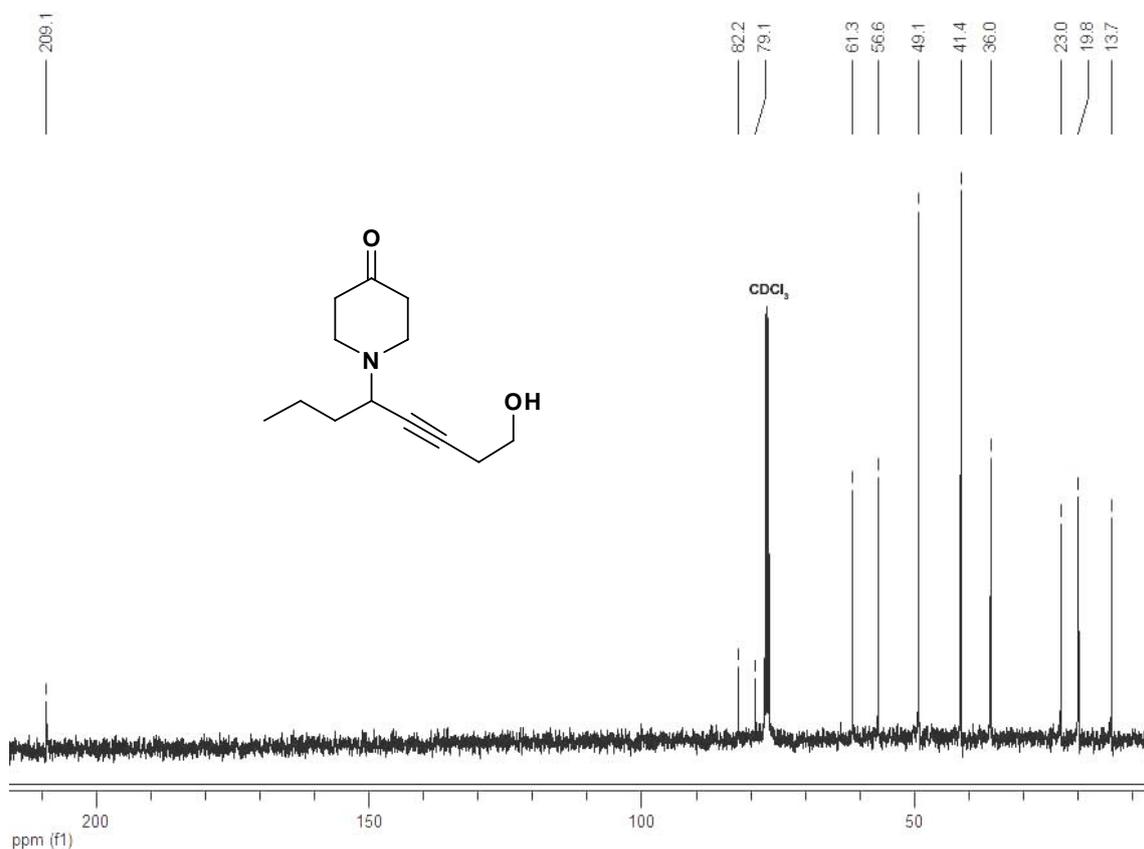
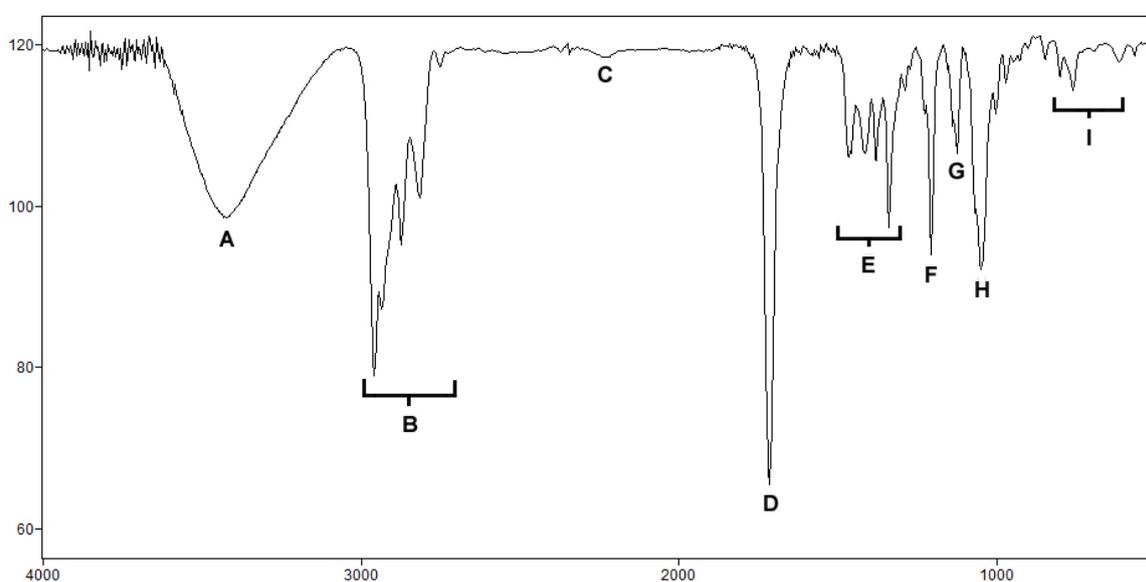
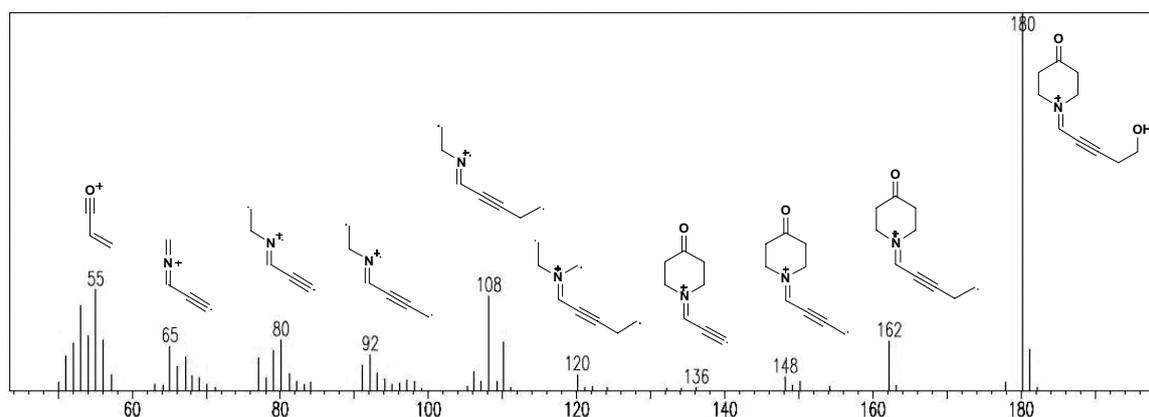


FIGURA 3.2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **118**

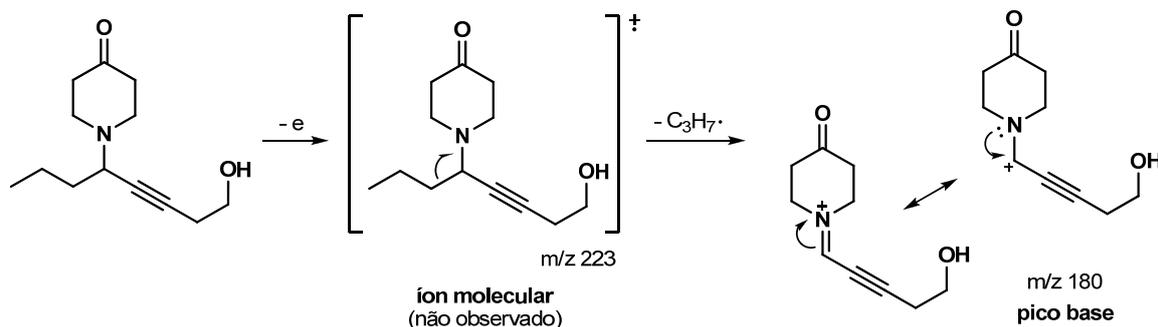
TABELA 3.1 – Regiões de absorção no infravermelho do composto **118**

Entrada	Absorção (cm ⁻¹)	Ligação	Vibração
A	3421	O-H	Deformação axial (ν)
B	2750-2958	C-H	Deformação axial (ν)
C	2233	C \equiv C	Deformação axial (ν)
D	1715	C=O	Deformação axial (ν)
E	1340-1468	C-H	Deformação angular (δ)
F	1207	C-CO-C	Deformação axial/angular (ν/δ)
G	1126	C-N	Deformação axial (ν)
H	1050	C-O	Deformação axial (ν)
I	618-848	C-H	Deformação angular (ρ)

FIGURA 3.3 - Espectro de infravermelho do composto **118** e respectivas atribuiçõesFIGURA 3.4 - Espectro de massas do composto **118** com suas fragmentações por impacto eletrônico

O íon molecular do composto **118** não foi observado devido à ocorrência de um mecanismo de fragmentação, característico de ligações C-C α,β -nitrogênio, que

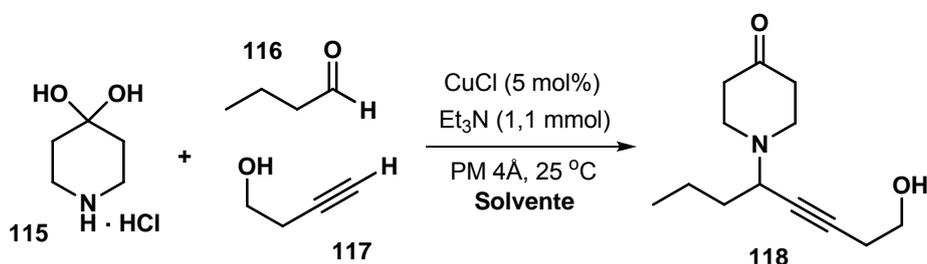
favorece a formação do cátion-radical estabilizado pelo átomo de nitrogênio⁹² e consequente perda do grupo *n*-propila, conforme apresentado no esquema 3.3.



ESQUEMA 3.3 – Mecanismo de fragmentação observado no composto **118**

Com base nos dados espectroscópicos e espectrométricos obtidos, pudemos caracterizar completamente o produto, que foi utilizado como composto modelo para obtenção das condições ideais de reação.

Inicialmente optamos por testar solventes diferentes, com o propósito de verificar o efeito do mesmo na reação de acoplamento tricomponente para obtenção do composto **118** (Esquema 3.4). Os resultados referentes ao estudo de variação de solventes estão sumarizados na tabela 3.2.



ESQUEMA 3.4 – Experimentos para obtenção do composto **118** com variação de solvente

Para os testes mencionados acima fizemos uso de peneira molecular 4Å para minimizar a quantidade de água no meio reacional e favorecer o equilíbrio de formação do sal de imínio.

Foram empregados solventes de diferentes polaridades e o rendimento variou entre 4 a 87%, com exceção do 1-(2-metoxietoxi)-2-metoxietano (Entrada 7) onde não foi evidenciada a formação de produto, e o tempo reacional ficou compreendido na faixa de 15 a 48 horas para os demais solventes.

Conforme podemos observar, de acordo com a tabela 3.2, em função do estudo de variação do solvente reacional, a reação de acoplamento ocorre em maior rendimento nos solventes de menor polaridade.

TABELA 3.2 – Emprego de diferentes solventes na reação de acoplamento tricomponente.

Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^{a,b}	Tempo (h) ^c
1	Hexano	74	15
2	CCl ₄	74	24
3	Benzeno	81	15
4	Dioxano	82	15
5	Tolueno	87	19
6	Éter Etílico	75	20
7	(CH ₃ OCH ₂ CH ₂) ₂ O	---	24
8	CHCl ₃	62	20
9	AcOEt	81	18
10	AcO <i>t</i> -butil	61	24
11	AcO <i>i</i> soprenil	6	24
12	THF	62	20
13	CH ₂ Cl ₂	33	24
14	(CH ₂) ₂ Cl ₂	23	36
15	NMP	4	24
16	MeOH	14	36
17	CH ₃ CN	10	24
18	DMF	9	36
19	DMSO	7	36
20	H ₂ O ^d	22	48

^a rendimento isolado.

^b evidenciado a formação do diino (acoplamento de Glaser) como coproduto reacional.

^c tempo de reação monitorado por cromatografia gasosa (CG-DIC), em função do consumo do aldeído (reagente limitante).

^d quando empregado água como solvente, não foi utilizado peneira molecular 4Å.

Em destaque na tabela 3.2, os melhores resultados foram obtidos quando empregados solventes como tolueno (87%), 1,4-dioxano (82%), benzeno (81%) e acetato de etila (81%) em tempo reacionais compreendidos na faixa de 15-19 horas (entradas 5, 4, 3 e 9, respectivamente).

Com base nos resultados obtidos com a variação de solventes da reação tricomponente, o acetato de etila (AcOEt) foi escolhido como solvente ideal em função de sua baixa toxicidade e ótimo rendimento.

Em seguida, foram realizados testes com os reagentes apresentados no esquema 3.5, para verificar o efeito da temperatura no rendimento e tempo reacional para formação do composto **118**, conforme mostrado na tabela 3.3.

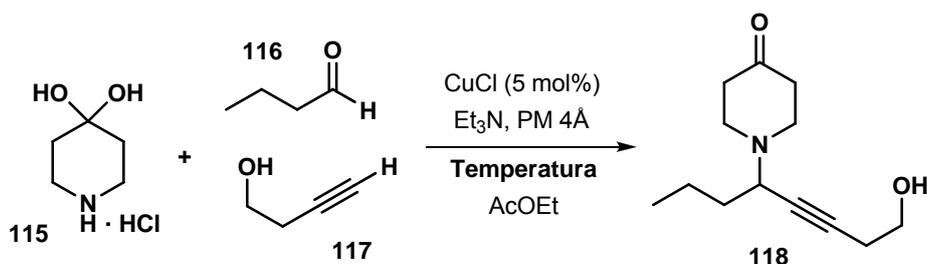
ESQUEMA 3.5 – Obtenção do composto **118** com variação da temperatura reacional

TABELA 3.3 – Efeito da temperatura na reação tricomponente

Entrada	Condição	Rendimento (%) ^a	Tempo (h) ^b
1	27 °C	81	18
2	50 °C	76	12
3	70 °C	71	4
4	Sonicação (25 °C)	7	12 ^c

^a rendimento isolado.^b tempo de reação monitorado, por cromatografia gasosa (CG-DIC), em função do consumo do aldeído (reagente limitante).^c não houve consumo total dos materiais de partida.

Através dos resultados apresentados pode-se observar que houve um decréscimo no tempo reacional quando a temperatura do sistema reacional foi elevada, sem perda expressiva no rendimento da reação. Quando foi empregado sonicação (entrada 4) o produto foi isolado em rendimento muito inferior aos testes realizados com aquecimento convencional.

De forma complementar, no estudo para determinação das melhores condições de reação, foi verificada a reatividade de diferentes sais metálicos como catalisador. A escolha dos sais foi realizada em função da sua utilização prévia frente à reação de acoplamento para sistemas análogos a reação proposta. A princípio, os sais foram empregados em quantidade de 5 mol% em acetato de etila como solvente a 70 °C. Os reagentes empregados estão apresentados no esquema 3.6 e os resultados pertinentes às variações do catalisador metálico estão sumarizados na tabela 3.4.

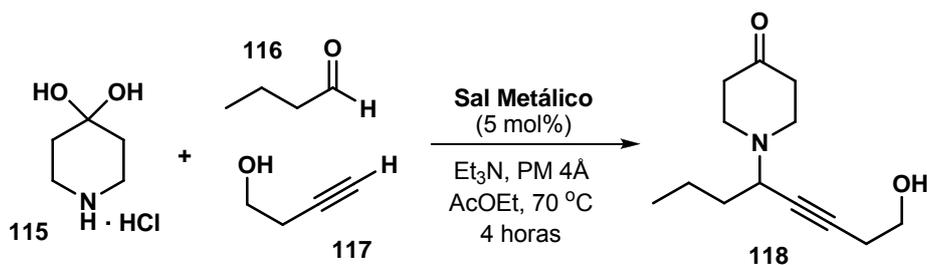
ESQUEMA 3.6 – Experimentos para obtenção do composto **118** com variação do catalisador

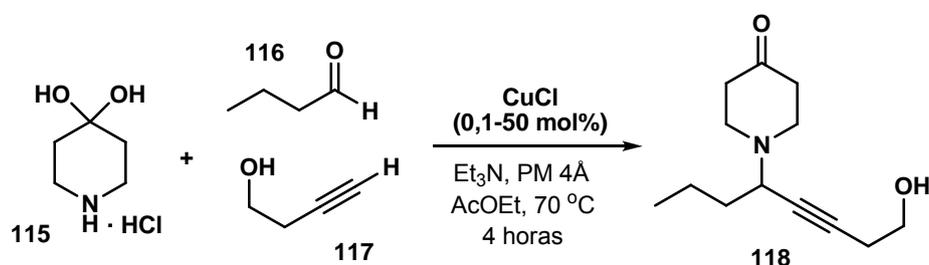
TABELA 3.4 – Reação tricomponente com variação de catalisador metálico.

Entrada	Sal Metálico (Pureza)	Rendimento (%) ^a	Preço (US\$ / g) ^b
1	CuCl (97%)	71	0,06
2	CuBr (98%)	71	0,25
3	CuI (98%)	59	0,22
4	CuCN (99%)	32	0,18
5	AgI (99%)	---	3,01
6	HgCl ₂ (99,5%)	1	0,25
7	RhCl ₃ (98%)	---	233
8	CeCl ₃ (99%)	---	5
9	Cu ^{II} -salen ^c	---	---
10	RuCl ₃ (99%)	---	15
11	Zn(OAc) ₂ (98%)	1	0,11
12	FeCl ₃ (97%)	---	0,15

^a rendimento isolado.^b catálogo Sigma-Aldrich 2009-2010.^c composto não comercializado.

Os resultados mostraram que os sais de cobre (I) foram superiores aos demais sais empregados (entradas 1-4). O cloreto de cobre (I), em particular, se mostrou a opção mais viável visto que apresentou o melhor rendimento e possui menor custo (entrada 1).

Após a determinação do melhor catalisador metálico, realizou-se um estudo de variação da quantidade do mesmo no meio reacional e sua correspondente reatividade. O cloreto de cobre (I) foi empregado em quantidades compreendidas entre 0,1 e 50 mol%, utilizando nove concentrações diferentes. Os reagentes e condições empregados estão apresentados no esquema 3.7 e os resultados estão sumarizados na tabela 3.5.

ESQUEMA 3.7 – Obtenção do composto **118** com variação da quantidade de cloreto de cobre

Através dos rendimentos obtidos para o estudo de variação de quantidade do catalisador podemos afirmar que a taxa de aumento do rendimento reacional está

relacionada ao aumento da quantidade de catalisador até a concentração de 5 mol% (Tabela 3.5, entrada 5).

TABELA 3.5 – Estudo de variação da quantidade do cloreto de cobre (I).

Entrada	CuCl (mol %) ^a	Massa (mg) ^b	Rendimento (%) ^c
1	0,1	0,2	2
2	0,5	1	13
3	1,0	2	32
4	2,5	5	50
5	5,0	10	71
6	7,5	15	71
7	10,0	20	72
8	25,0	50	76
9	50,0	100	80

^a quantidade calculada em relação do alquinoil empregado.

^b aferições realizadas em balança analítica Denver Instrument® APX-200 (legibilidade = 0,1 mg).

^c rendimento isolado.

A partir deste valor até um valor correspondente a 10 vezes (50 mol %), o rendimento varia em uma faixa pequena. Tais informações podem ser facilmente visualizadas em um gráfico que correlaciona o rendimento e a quantidade de catalisador (gráfico 3.1).

Os resultados fornecidos pelo estudo de variação da quantidade de sal metálico mostraram que a utilização de 5 mol % de cloreto de cobre (I) é a quantidade mínima necessária para obtenção do produto de interesse em bons rendimentos.

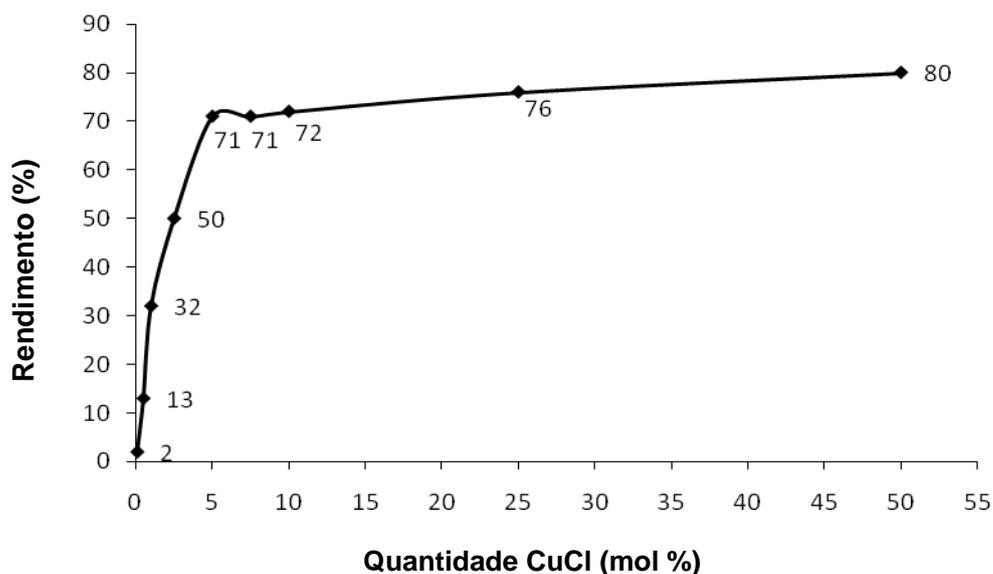
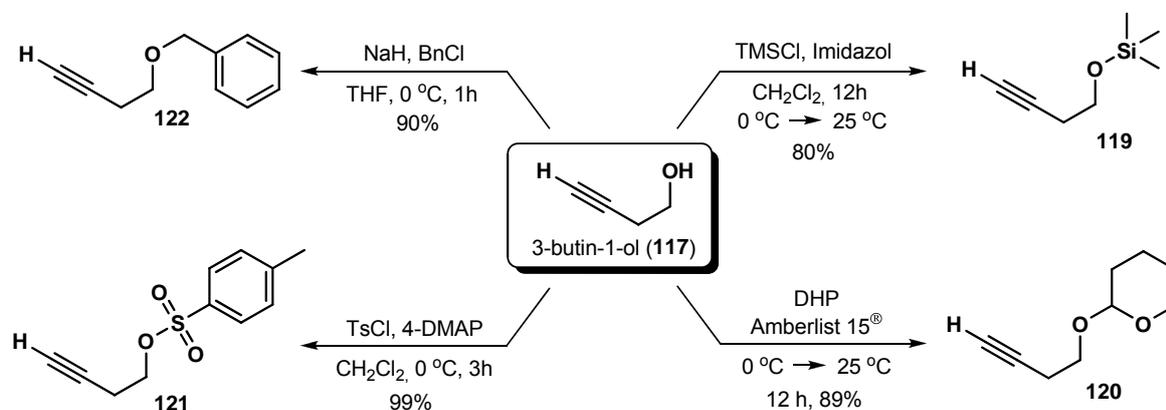


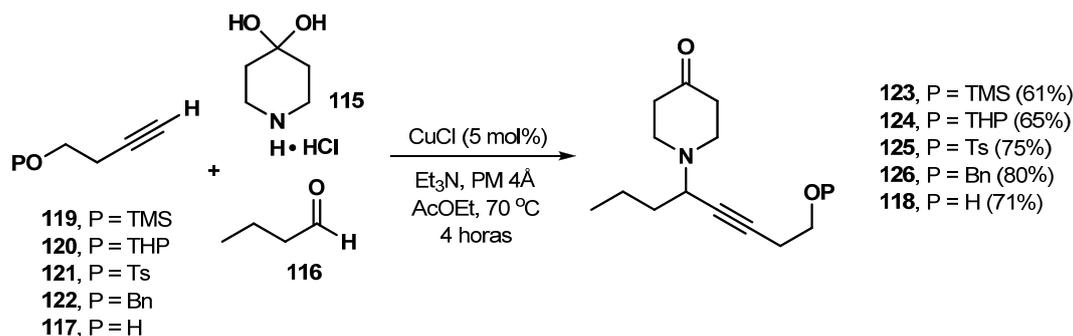
GRÁFICO 3.1 – Correlação entre o rendimento e a quantidade de catalisador empregado

Com o propósito de estudar a reatividade de diferentes alquinil éteres contendo a função hidroxila protegida, foram preparados compostos, a partir do 3-butin-1-ol (**117**), contendo grupos protetores como, trimetilsilano (TMS) (**119**)⁹³, tetraidropirano (THP) (**120**)⁹⁴, *p*-toluenosulfonato (Ts) (**121**)⁹⁵ e benzil (Bn) (**122**)⁹⁶, conforme apresentado no esquema 3.8.



ESQUEMA 3.8 – Estratégias sintéticas para obtenção de alquinil éteres contendo grupos protetores

Nas reações de acoplamento foram empregados os alquinos supracitados, butiraldeído (**116**) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**) na presença de cloreto de cobre (5 mol%) e trietilamina como base (Esquema 3.9). As reações foram efetuadas a 70 °C utilizando acetato de etila como solvente e tempo reacional total de 4 horas, determinado a partir do consumo total do aldeído. Os resultados referentes a estes experimentos estão apresentados abaixo.

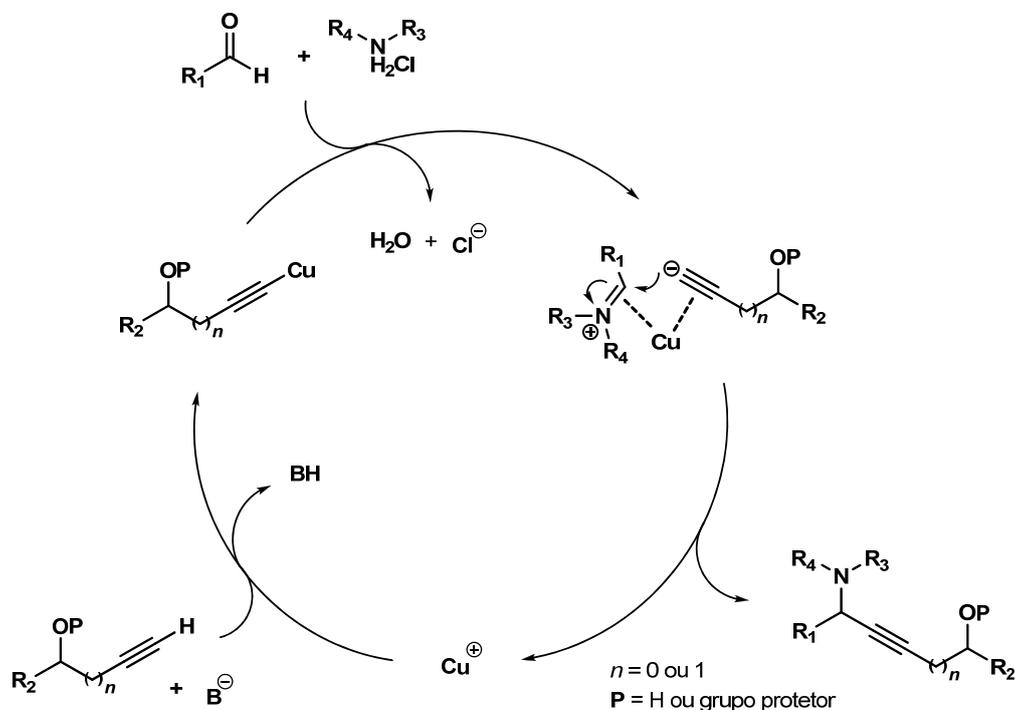


ESQUEMA 3.9 – Reação de acoplamento utilizando alquinil éteres com diferentes grupos protetores

Os resultados obtidos mostraram que a utilização de grupos protetores exerce pouca influência no progresso da reação, pois em todos os casos os produtos de interesse foram obtidos em rendimentos próximos. Tais resultados nos fizeram optar pela utilização do alquinol desprotegido (função hidroxila livre), de forma a evitar o acréscimo de etapas de proteção e desproteção. Por outro lado, também ficou

evidente que no caso de ser necessário empregar substratos alquínicos contendo tais funcionalizações, os produtos são formados em igualmente bons rendimentos.

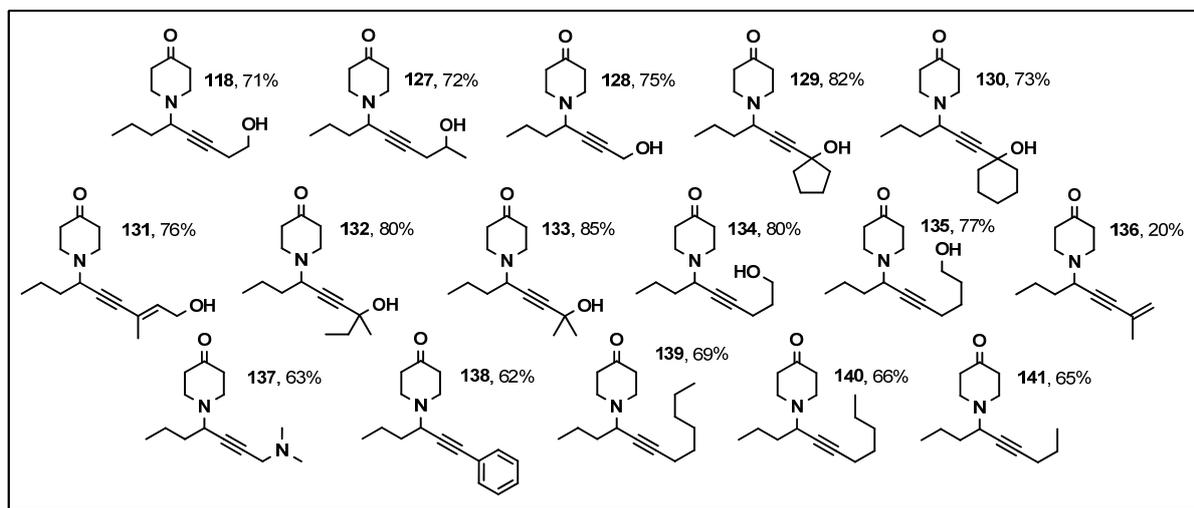
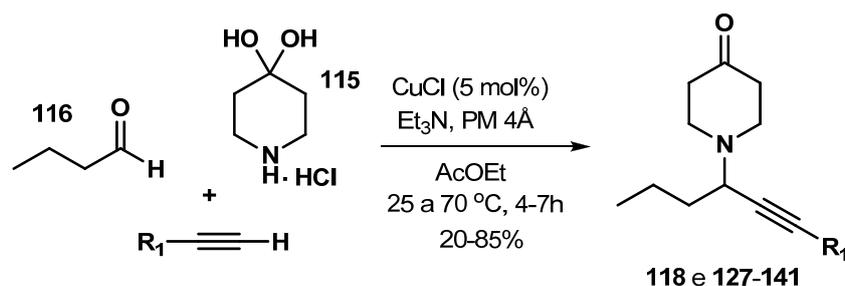
Considerando os resultados obtidos para formação do produto de acoplamento pode-se propor o ciclo catalítico da reação, conforme apresentado no esquema 3.10.



ESQUEMA 3.10 – Proposta do ciclo catalítico da reação de acoplamento metalo-catalisada

Podemos supor que o ciclo catalítico inicia-se com a formação do composto organometálico de cobre, através da abstração do hidrogênio alquínico terminal pela base na presença de cloreto de cobre (I). Paralelamente, ocorre a reação entre o aldeído e sal quaternário da amina secundária levando a formação do sal de imínio. Estas duas espécies podem formar uma espécie complexa através da interação entre a ligação tripla do alquino, o átomo de cobre e a ligação dupla do sal de imínio. Nesta etapa ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do carbono terminal do alquino, no carbono eletro deficiente do sal de imínio levando a formação do produto e liberação do íon cobre para o um novo ciclo catalítico.

Após determinadas às condições experimentais e com o objetivo de verificar a extensão da reatividade frente a diferentes alquínóis, foram empregados alquinos funcionalizados e simples, conforme apresentado no esquema abaixo (Esquema 3.11).



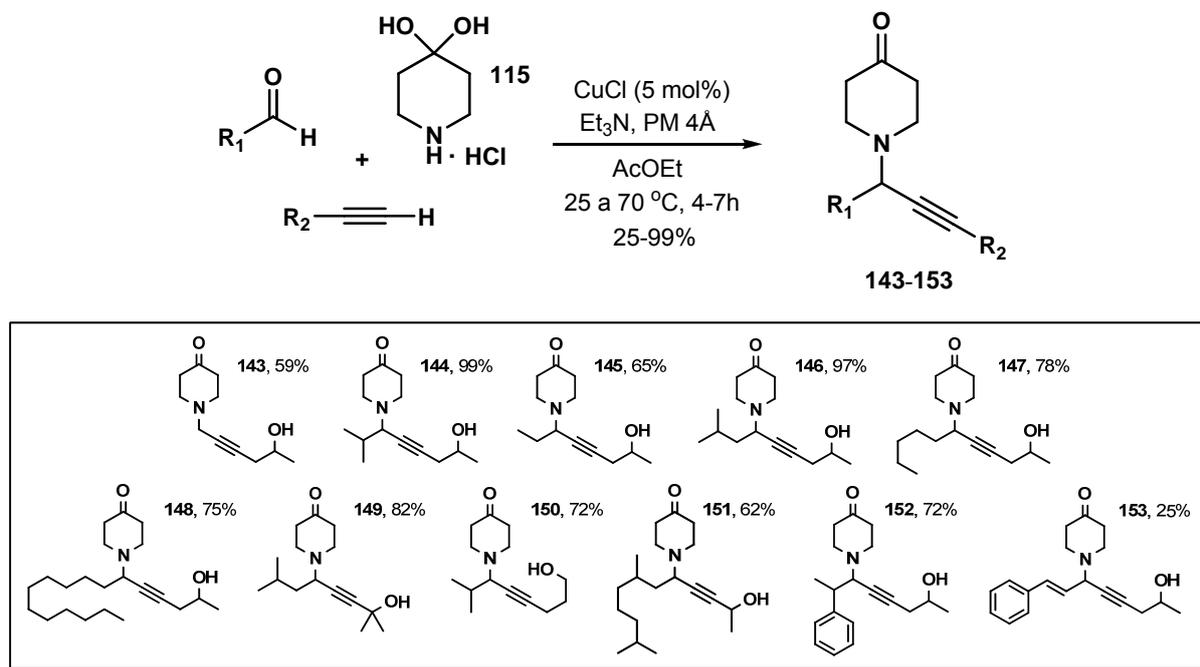
ESQUEMA 3.11 – Reatividade de diferentes alquinos na reação de acoplamento

Com a utilização de diferentes alquinos na reação de acoplamento, frente ao sal de imínio formado a partir do butiraldeído (**116**) e a 4-piperidona (**115**), foram obtidos 16 exemplos de propargilaminas em rendimentos compreendidos na faixa de 20-85% e em tempos reacionais da ordem de 4 a 7 horas. Dentre os exemplos de alquinos empregados foram utilizados compostos contendo a função hidroxila primária, secundária, terciária (alifática e cíclica) (**118** e **127-135**), fato que mostra o potencial de aplicação de tais reagentes em reações de acoplamento para síntese de amino alquinóis. Quando empregados alquinos contendo a função amina terciária (**137**) e alquinos não funcionalizados (**138-141**), o rendimento reacional ficou entre 62-69%. No caso onde foi empregado o 2-metilbut-1-en-3-ino (**142**) o rendimento isolado do composto **136** foi de 20%, provavelmente, devido à competição com o produto de polimerização do alquino.⁹⁷

Na análise espectroscópica dos compostos **127** e **132** não foi evidenciado diferenciação química dos núcleos por ressonância magnética nuclear de próton, desta forma a mistura diastereoisomérica não pode ser quantificada.

De forma complementar, foram testados diferentes aldeídos para se verificar a reatividade dos mesmos frente a condições de reação de acoplamento visando

também a síntese de aminoálcoois, conforme apresentado no esquema abaixo (Esquema 3.12).



ESQUEMA 3.12 – Reatividade de diferentes alquinois e aldeídos na reação de acoplamento

Os resultados obtidos com o estudo de diferentes aldeídos nos mostram que aldeídos alifáticos (lineares e ramificados)(**144-151**) e o aldeído contendo substituinte aromático (**152**) apresentaram reatividade moderada a excelente frente a condições de reação para formação do produto de acoplamento A^3 . De modo geral, os rendimentos ficaram compreendidos na faixa de 25-99% com tempos reacionais da ordem de 4 a 7 horas. Cabe ressaltar que na síntese do composto **143**, que não possui funcionalização da cadeia lateral α -nitrogênio, foi empregado o paraformaldeído (**154**) (trímero do formaldeído) como reagente para formação do correspondente sal de imínio. Quando foi empregado cinalmaldeído (**155**) como composto carbonílico, o produto (**153**) foi isolado em 25% de rendimento. Acredita-se que a baixa reatividade desse substrato esteja associada à deslocalização de carga eletrônica por efeito de ressonância e conseqüentemente uma diminuição do caráter eletrofílico da função carbonila.

Para reação tricomponente empregando alquinois foram realizados experimentos de aumento de escala, empregando reagentes na ordem de 0,05 e 0,1 mol, onde os compostos **118** e **127** foram caracterizados sem perda expressiva do rendimento reacional.

Durante este estudo foram produzidos 31 compostos oriundos da reação de acoplamento A³ com rendimentos compreendidos na faixa de 20-99% e tempos reacionais na ordem de 4 a 7 horas. Todos os compostos foram totalmente caracterizados por técnicas apropriadas, como, RMN ¹H, RMN ¹³C, IV, EM e espectroscopia de massa de alta resolução (EM IES⁺) e apresentando resultados condizentes com os compostos propostos (vide apêndice).

Cabe salientar que durante o estudo da reação multicomponente foi caracterizado como subproduto o diino oriundo do acoplamento de Glaser.⁹⁸ Porém o mesmo foi facilmente removido do produto final através de um processo de extração ácido-base. Nas reações onde foram obtidos os compostos **118** e **127**, os respectivos diinos (**156** e **157**) foram isolados (rendimento < 30%) e caracterizados para comprovação de suas estruturas (vide página 108, 204 e 205).

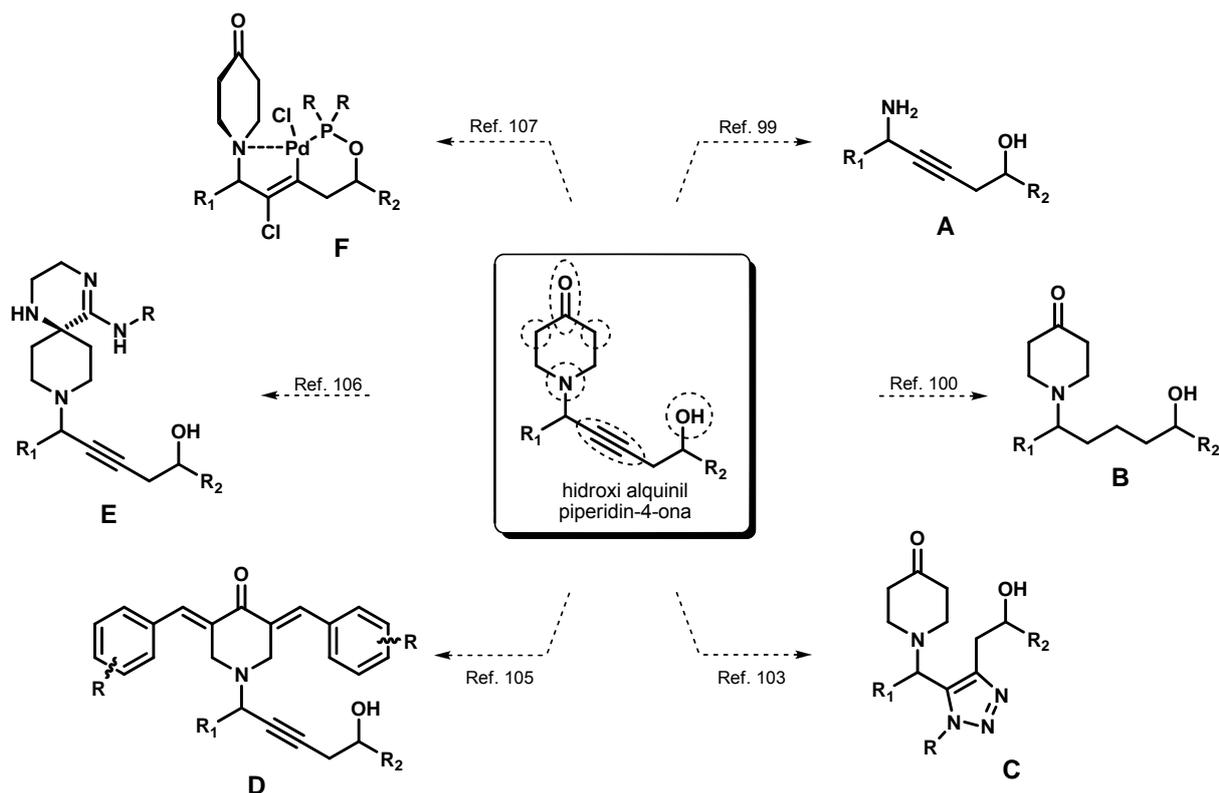
A síntese de propargilaminas corresponde a uma importante ferramenta na síntese de intermediários sintéticos polifuncionalizados. Quando empregamos alquinóis e a 4-piperidona (**115**), para formação de hidroxil alquil piperidin-4-onas, foram obtidos compostos com diferentes posições sinteticamente reativas, dentre estas podemos citar: a função álcool, a ligação tripla, a amina terciária, os hidrogênios ácidos presentes na posição α -carbonila e a própria função carbonila. Estas funcionalizações conferem aos compostos um potencial de aplicação sintética abrangente, conforme pode ser visualizado no esquema 3.13.

Dentre as aplicações sintéticas apresentadas temos a desproteção do grupamento 4-piperidona levando a formação de aminoálcoois propargílicos e homopropargílicos (composto **A**).⁹⁹

O composto **B** pode ser obtido através da redução total da ligação tripla por hidrogenação catalítica na presença de Pd/C 10%.¹⁰⁰

Através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen¹⁰¹⁻¹⁰² catalisada por complexos de rutênio¹⁰³ pode-se obter o composto **C** contendo uma porção triazolinica, presente em um grande número de substâncias bioativas.¹⁰⁴

Compostos análogos a substância **D** foram recentemente preparados através de uma reação de bis condensação aldólica com aldeídos aromáticos na presença de hidróxido de sódio. Os compostos em questão foram testados, *in vitro*, frente a células tumorais humanas e apresentaram citotoxicidade superior a droga modelo melphalan (Alkeran[®]), bem como preferência frente a células tumorais na presença de células normais.¹⁰⁵



ESQUEMA 3.13 – Potencial sintético de hidroxi alquinil piperidin-4-onas

O potencial sintético da função carbonila pode ser explorado, por exemplo, na síntese de compostos que contenham o núcleo 2-amino-3,4,5,6-tetraidropirazinas (composto **E**), que possuem grande interesse na área de química medicinal por apresentarem expressiva atividade biológica contra diversos tipos de câncer. O composto **E** pode ser obtido através de uma reação multicomponente envolvendo um composto carbonílico, diamina e isocianeto catalisada por cloreto de trimetilsilano.¹⁰⁶

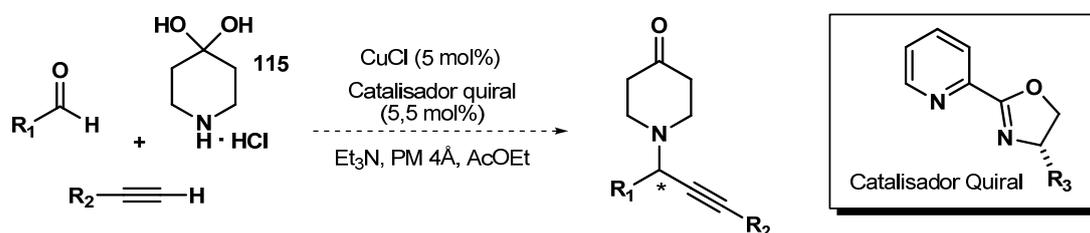
Os compostos contendo a estrutura de hidroxi alquinil piperidin-4-onas podem ser aplicadas na síntese de paladacilos com potencial atividade catalítica para reações de acoplamento entre ácidos borônicos e haletos de arila (acoplamento de Suzuki). Para preparação do paladacilos, inicialmente seria necessária a preparação do correspondente fosfinito derivado da hidroxi alquinil piperidin-4-ona seguida de uma reação com tetracloropaladato de lítio (Li_2PdCl_4).¹⁰⁷

Cabe ressaltar que o estudo apresentado foi desenvolvido com o intuito de produzir uma classe de compostos polifuncionalizados com potencial de aplicabilidade sintética, não sendo foco deste trabalho a conversão de tais compostos em outros produtos. Entretanto experimentos já estão sendo realizados

para síntese de compostos do tipo **A**, **B**, **D**, **E** e **F** (vide esquema 3.13) e futuramente serão publicados em revistas especializadas.

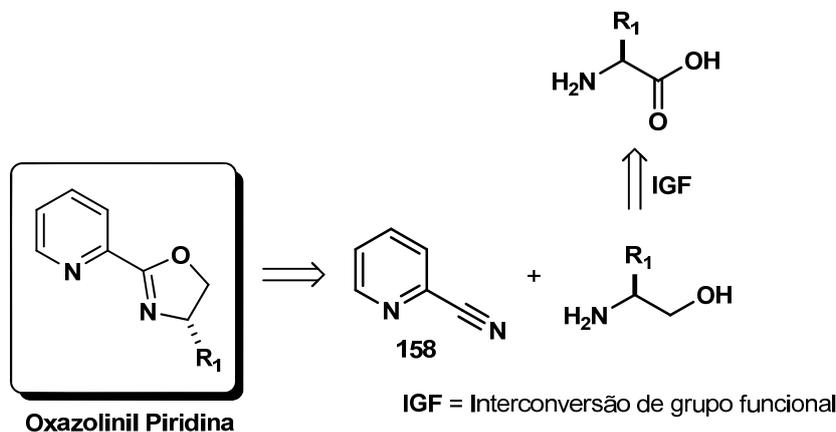
3.2 Estudo Assimétrico na Preparação de AAPs

Como parte dos estudos em reações multicomponentes, visando à síntese de amino alquinóis, foram realizados experimentos para preparação de catalisadores quirais, oxazolinil piridínicos, almejando a síntese de produtos de acoplamento A³ enantiomericamente enriquecidos (Esquema 3.14).



ESQUEMA 3.14 – Proposta para obtenção de amino alquinóis enantiomericamente enriquecidos

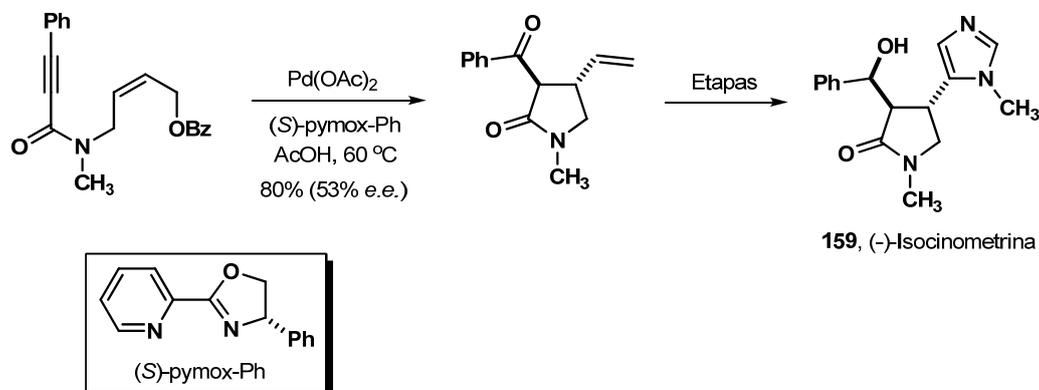
Através da análise retrossintética, os catalisadores poderiam ser preparados por reação entre a 2-ciano piridina (**158**) e aminoálcoois oriundos de aminoácidos naturais, conforme apresentado no esquema 3.15.



ESQUEMA 3.15 – Retrossíntese para obtenção de oxazolinil piridinas

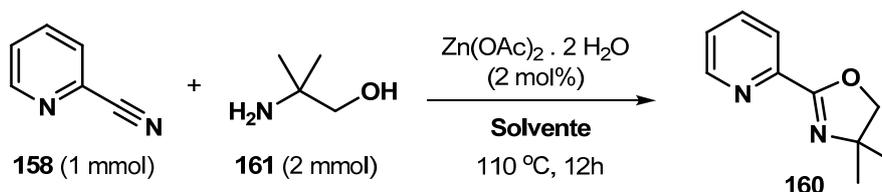
Recentemente compostos oxazolinil piridínicos quirais opticamente ativos têm sido empregados na síntese de éteres alílicos na presença de rutênio¹⁰⁸, em reações do tipo Heck¹⁰⁹⁻¹¹⁰, reação de acoplamento de eninos¹¹¹ catalisada por Pd^{II} e síntese de diarilaminas quirais¹¹² pela reação catalisada por Pd^{II} entre *N*-tosilaldiminas e ácidos arilborônicos.

Em 2006 a reação de acoplamento de eninos, catalisada por oxazolinil piridinas, foi empregada na síntese de α -alquilideno- γ -butirolactamas, como por exemplo, a (-)-Isocinometrina (**159**) que apresenta atividade citotóxica, antitumoral e anti-inflamatória (Esquema 3.16).¹¹³



ESQUEMA 3.16 – Síntese assimétrica da (-)-Isocinetrina (**159**) utilizando oxazolinil piridina

Nos estudos relacionados à obtenção dos catalisadores quirais, foram realizados experimentos para formação de um composto oxazolinil piridínico modelo (**160**), utilizando diferentes solventes, para se determinar as condições experimentais ideais. Neste experimento foram empregados a 2-ciano piridina (**158**) e o 2-amino-2-metil-1-propanol (**161**) na presença de acetato de zinco diidratado (2 mol%) sob aquecimento a 110 °C, conforme apresentado no esquema 3.17 e tabela 3.6.



ESQUEMA 3.17 – Experimentos para obtenção do composto **160** com variação de solvente

TABELA 3.6 – Emprego de diferentes solventes na síntese de catalisadores quirais.

Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^a	Tempo (h) ^b
1	Hexano	99	12
2	Benzeno	97	12
3	THF	99	12
4	CH ₃ CN	99 ^c	12

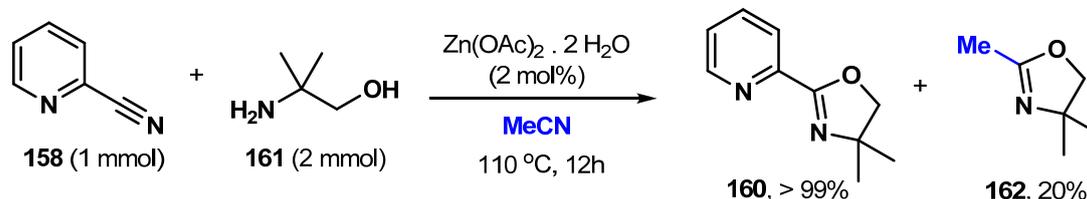
^a rendimento isolado.

^b tempo de reação monitorado, por cromatografia gasosa (CG-DIC), em função do consumo da nitrila (reagente limitante).

^c evidenciado o composto 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**162**) oriundo da reação entre o excesso de amino álcool e o solvente.

Com o estudo de variação de solventes obtiveram-se excelentes rendimentos para obtenção do produto modelo. No caso onde foi utilizado acetonitrila como

solvente (entrada 4), o produto de interesse foi obtido quantitativamente, porém parte do excesso de amino álcool presente no meio reacional foi consumido pelo solvente para formação de um coproduto (**162**), conforme mostrado no esquema 3.18.



ESQUEMA 3.18 – Reação de formação da piridil oxazolina em acetonitrila (produto + coproduto)

Dentre os solventes empregados, o hexano (entrada 1) foi escolhido como solvente ideal para síntese dos catalisadores quirais, devido a sua excelente *performance* e baixa toxicidade, quando comparado com os demais solventes.

O composto **160** foi caracterizado por técnicas espectroscópicas, apresentando resultados pertinentes com a estrutura proposta, conforme representado nas figuras 3.5 e 3.6.

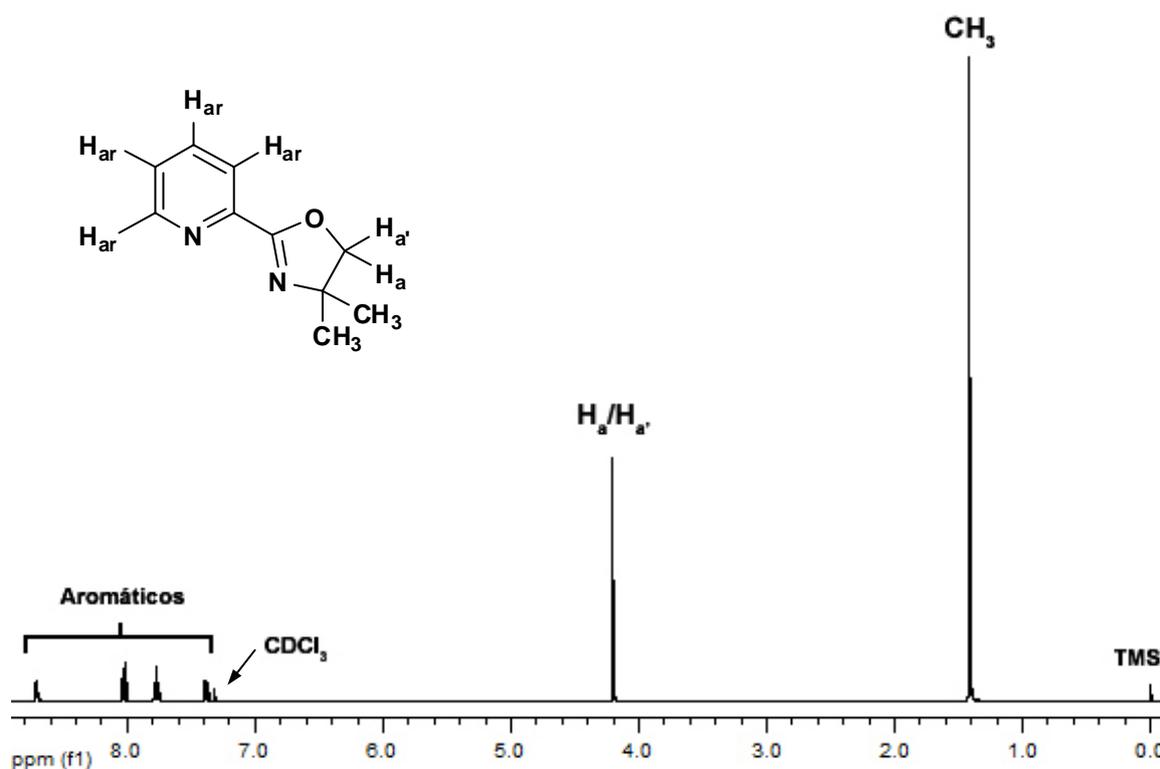


FIGURA 3.5 – Espectro de RMN ¹H do composto **160**

Conforme espectro de RMN ^1H , foram identificados: um simpleto referente aos dois grupamentos metila em 1,42 ppm, um simpleto em 4,20 ppm referente aos núcleos carbinólicos H_a e H_a' , e na região de 7,32-8,75 ppm os hidrogênios aromáticos do anel piridínico.

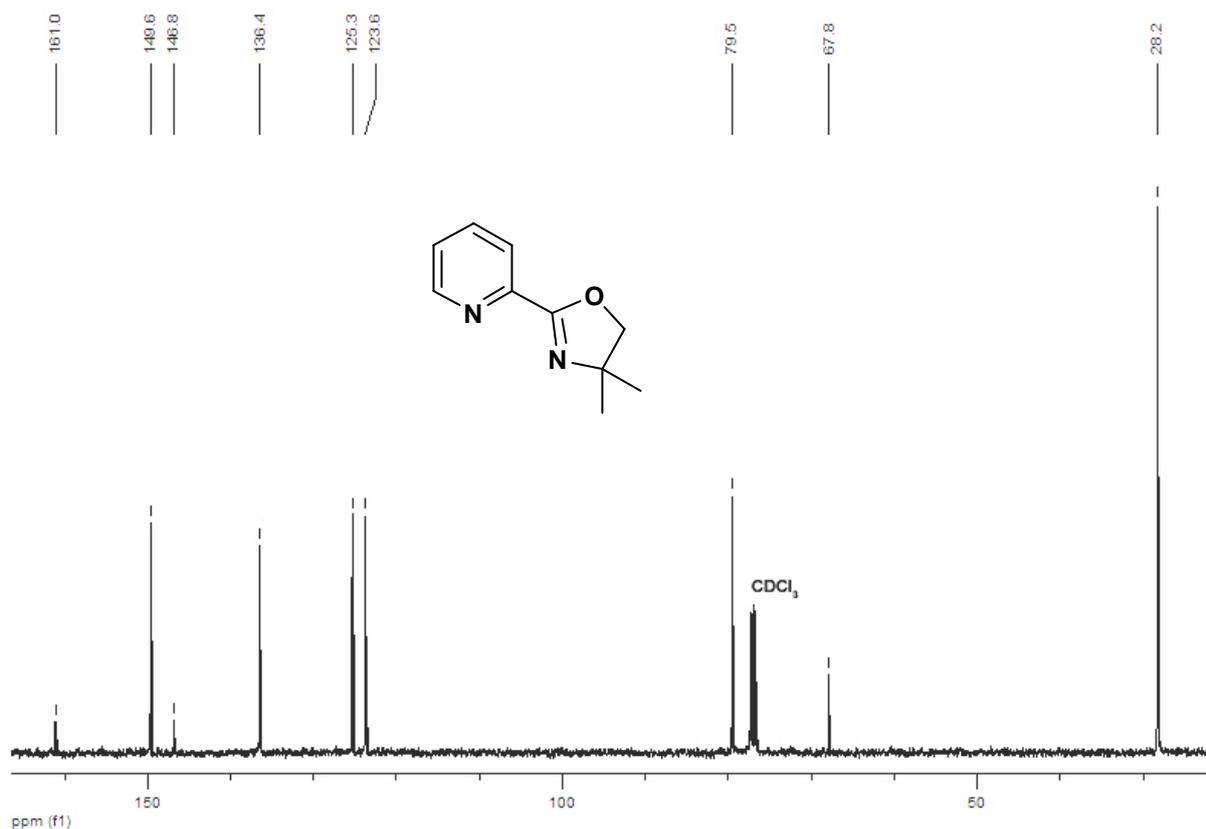
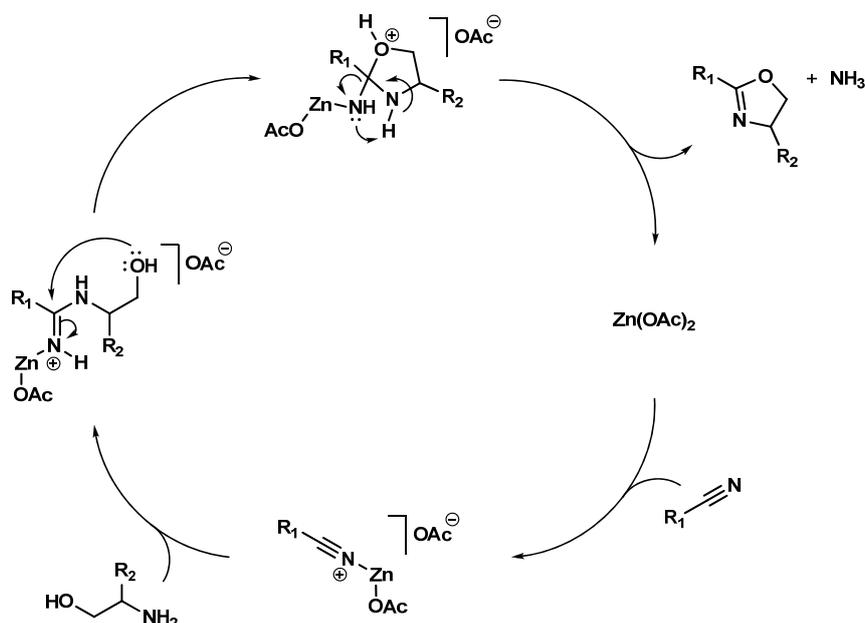


FIGURA 3.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **160**

Pela análise do espectro de RMN ^{13}C puderam ser identificados os principais sinais referentes aos carbonos presentes na estrutura do composto proposto, como por exemplo, o carbono carbinólico em 79,5 ppm e o carbono sp^2 do anel oxazolinico, altamente desblindado devido a sua posição α -nitrogênio, α -oxigênio e benzílico, com deslocamento químico de 161,0 ppm.

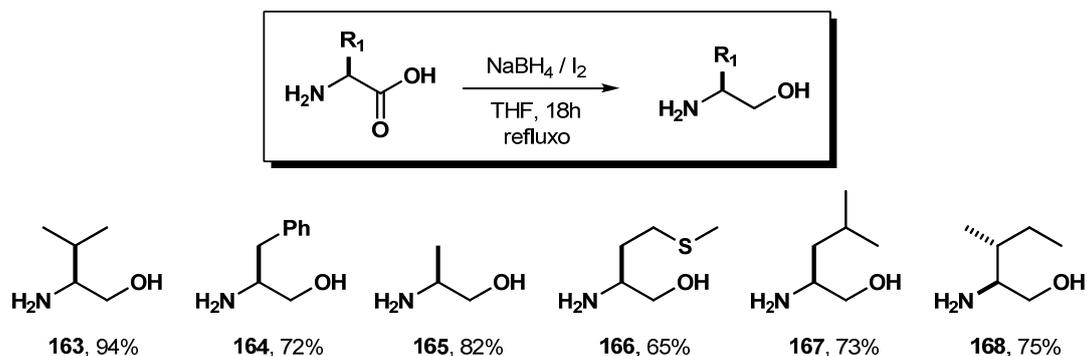
De acordo com o ciclo catalítico proposto para a reação, o acetato de zinco desempenha um papel de ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade do carbono da nitrila, fazendo com que esse sofra um ataque do par de elétrons livre da função amina. Em seguida, o sal de imínio formado sofre um ataque nucleofílico intramolecular do par de elétrons da hidroxila para o fechamento do anel de cinco membros. Através de transferências de próton, ocorre a formação do anel

2-oxazolinico com desprendimento de amônia e disponibilização do catalisador para um novo ciclo catalítico, conforme apresentado no esquema 3.19.



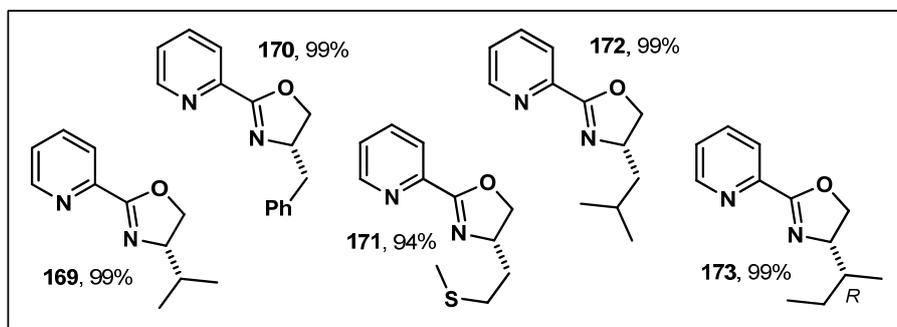
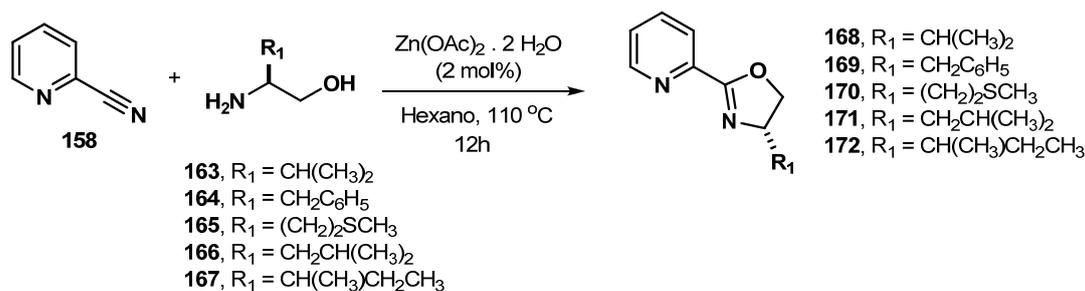
ESQUEMA 3.19 – Proposta do ciclo catalítico da reação para obtenção de oxazolinil piridinas

Com a metodologia de obtenção dos compostos oxazolinicos bem estabelecida, foram preparados seis exemplos de aminoalcoois através do método de redução desenvolvido por Meyers em 1993, utilizando boroidreto de sódio na presença de iodo elementar¹¹⁴, conforme apresentado no esquema 3.20.



ESQUEMA 3.20 – Reação de redução de aminoácidos com NaBH₄ / I₂ e compostos obtidos

Os compostos **163-168** tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, e em seguida cinco exemplos foram utilizados na síntese de catalisadores quirais, conforme apresentado no esquema 3.21.



ESQUEMA 3.21 – Reação de obtenção dos catalisadores oxazolinil piridínicos e produtos obtidos

Na síntese dos catalisadores quirais os rendimentos foram excelentes, com valores superiores a 94% e excessos enantioméricos superiores a 98%. A utilização de hexano como solvente mostrou-se uma alternativa eficiente e atrativa devido a sua baixa toxicidade, quando comparado a solventes aromáticos como clorobenzeno e benzeno que normalmente são utilizados na preparação desta classe de compostos. Através desta reação foram produzidos cinco compostos totalmente caracterizados por técnicas como RMN ¹H e RMN ¹³C. De forma ilustrativa vamos apresentar os dados espectroscópicos referente ao composto **170**, conforme apresentado na figura 3.7.

Através da análise de RMN ¹H foi identificado um duplo duplo duplo duplete em 4,66 ppm, referente ao acoplamento do núcleo **H_a** com os hidrogênios carbinólicos (**H_b** e **H_{b'}**) e benzílicos (**H_c** e **H_{c'}**), conforme apresentado na figura 3.7.

Os ângulos representados na figura 3.7(b) foram calculados após minimização de energia estérica, pelo processo de modelagem molecular MM2 presente no *software* ChemBioDraw Ultra 11.0.1.

Com a análise do espectro de RMN ¹³C foram identificados os sinais referentes aos carbonos presentes na estrutura do composto **170**, dentre eles podemos citar os núcleos **1** e **2** presentes no anel oxazolinico com deslocamentos químicos de 162,9 e 72,3 ppm respectivamente (Figura 3.8).

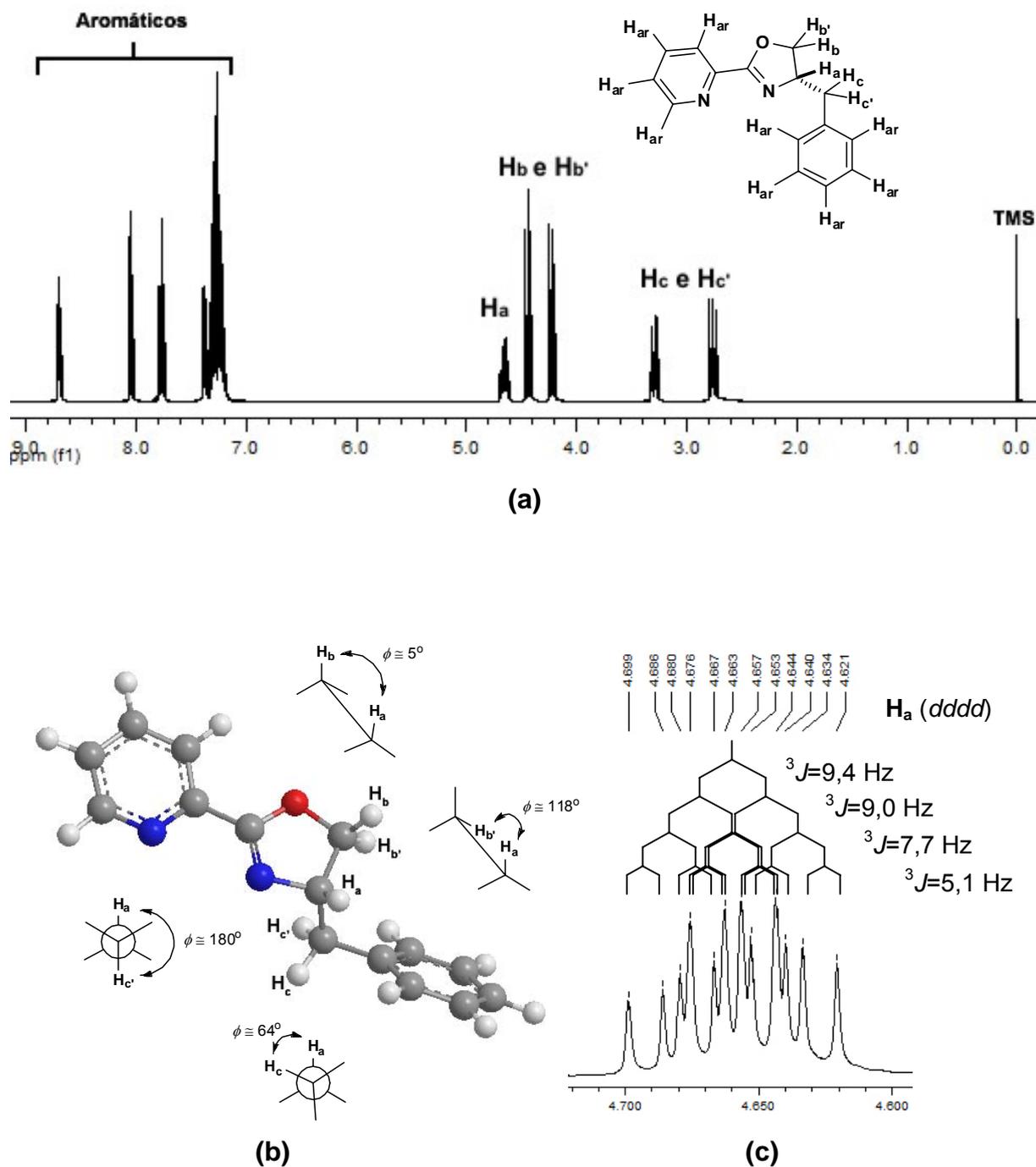


FIGURA 3.7 – (a) Espectro de RMN ^1H do composto 170, (b) Representação tridimensional do composto 170 com os respectivos ângulos diédros (ϕ) do núcleo H_a com os núcleos vizinhos e (c) Expansão do sinal referente ao núcleo H_a

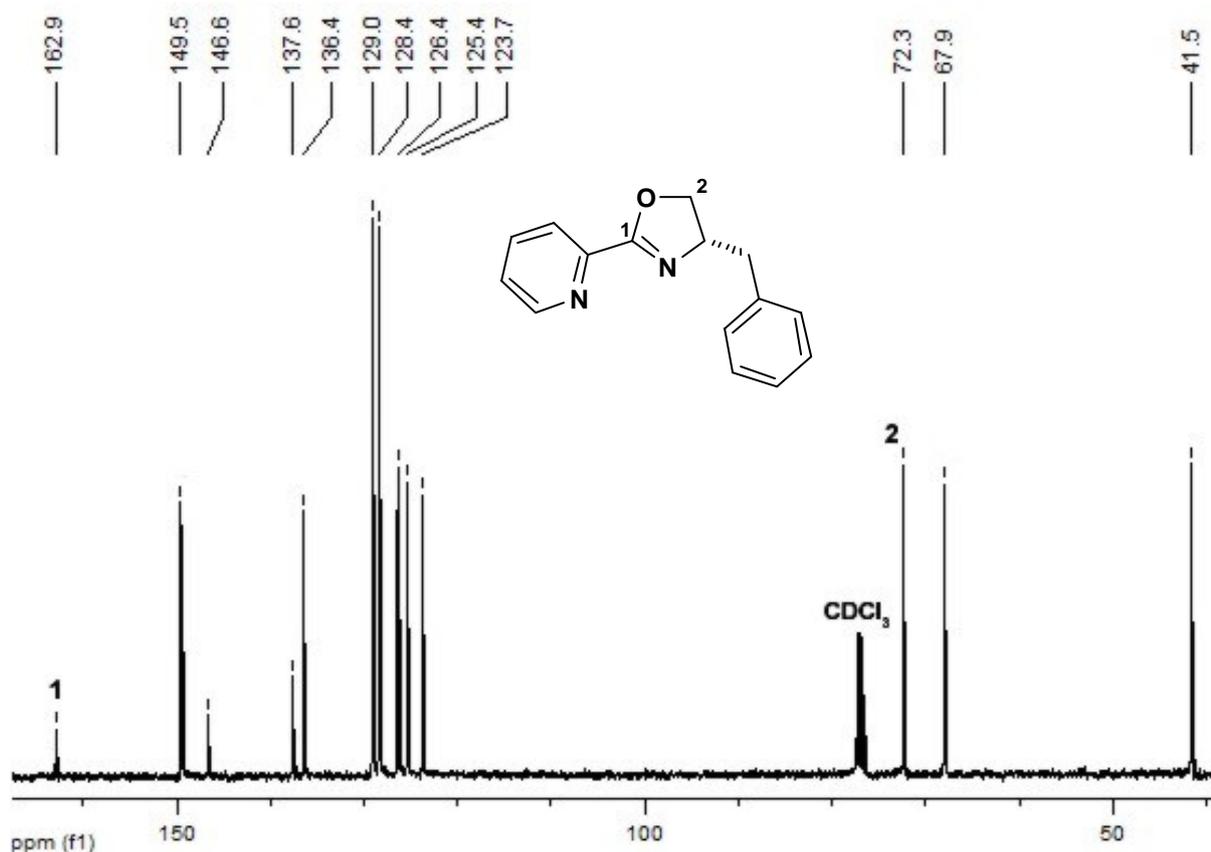
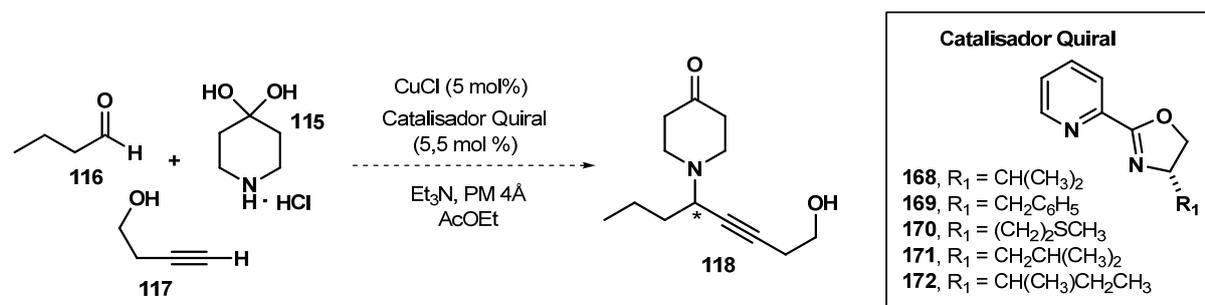


FIGURA 3.8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **170**

Os catalisadores quirais propostos foram obtidos em excelentes rendimentos e futuramente serão empregados em reações multicomponentes visando obter o produto de acoplamento A^3 enantiomericamente enriquecido. Para reação modelo será empregado o butiraldeído (**116**), 3-butin-1-ol (**117**) e o composto **115**, como amina secundária, na presença de cloreto de cobre (I) e o catalisador quiral (5,5 mol%), conforme apresentado no esquema 3.22.



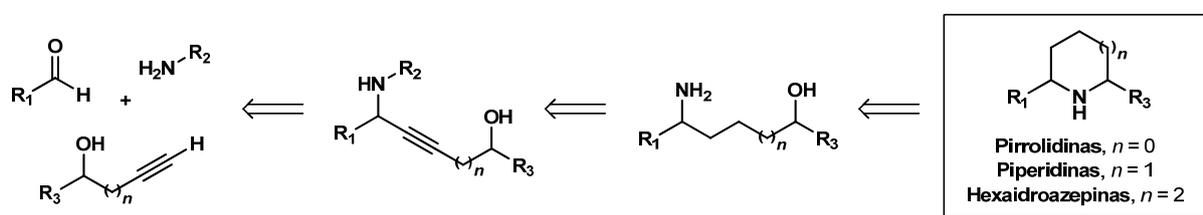
ESQUEMA 3.22 – Catalisadores quirais na reação de acoplamento A^3

3.3 Preparação de Amino Alquinóis Visando a Síntese de Alcaloides

3.3.1 Síntese da (\pm)-Coniina

A (*S*)-(+)-coniina ((**S**)-**59**) é um alcaloide extraído de *Conium maculatum*, uma planta herbácea da família *Apiaceae*, nativa do continente europeu e da região do mediterrâneo.¹¹⁵ O composto foi extraído inicialmente por Giseke em 1827¹¹⁶, porém sua determinação estrutural foi totalmente estabelecida em 1881 por Hoffmann.¹¹⁷ Em seu mecanismo farmacodinâmico apresenta-se como uma neurotoxina que afeta o sistema nervoso central, causando paralisia muscular, sendo considerada tóxica para os seres humanos.¹¹⁸ A (*S*)-(+)-coniina ((**S**)-**59**) é o componente majoritário (90%) em extratos de *C. maculatum* e existem relatos de sua utilização como analgésico e anestésico.¹¹⁹

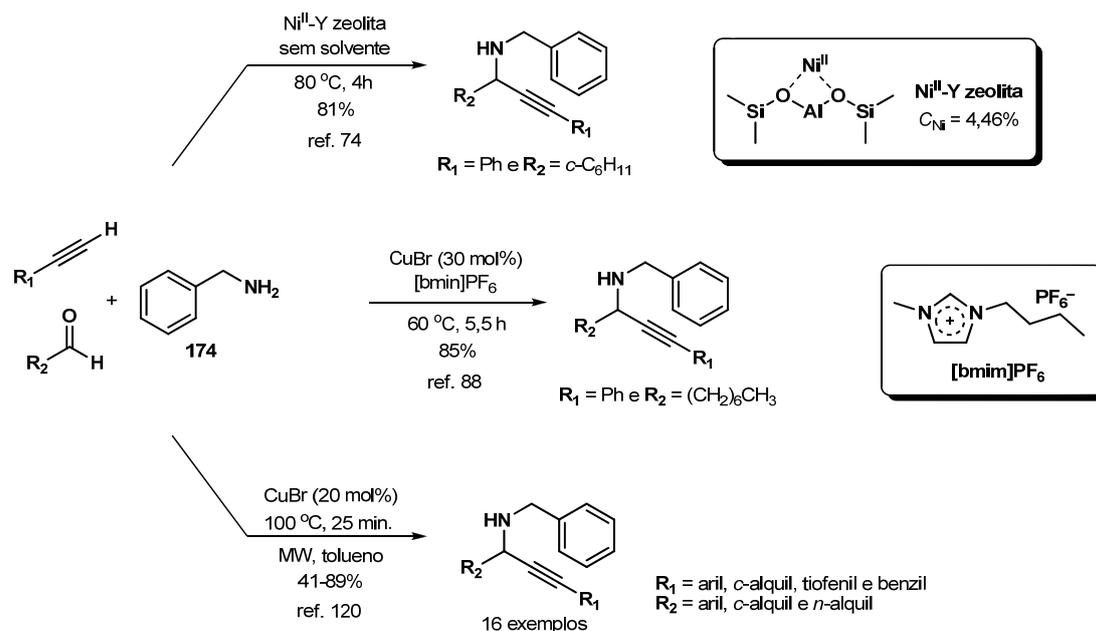
Nesta parte do trabalho foi realizado o estudo de reações multicomponentes via acoplamento A³ (aldeído, amina primária e alquinol (3-RMC)) visando à síntese de alcaloides bioativos, conforme proposto na análise retróssintética apresentada no esquema 3.23.



ESQUEMA 3.23 – Proposta retróssintética para obtenção de alcaloides

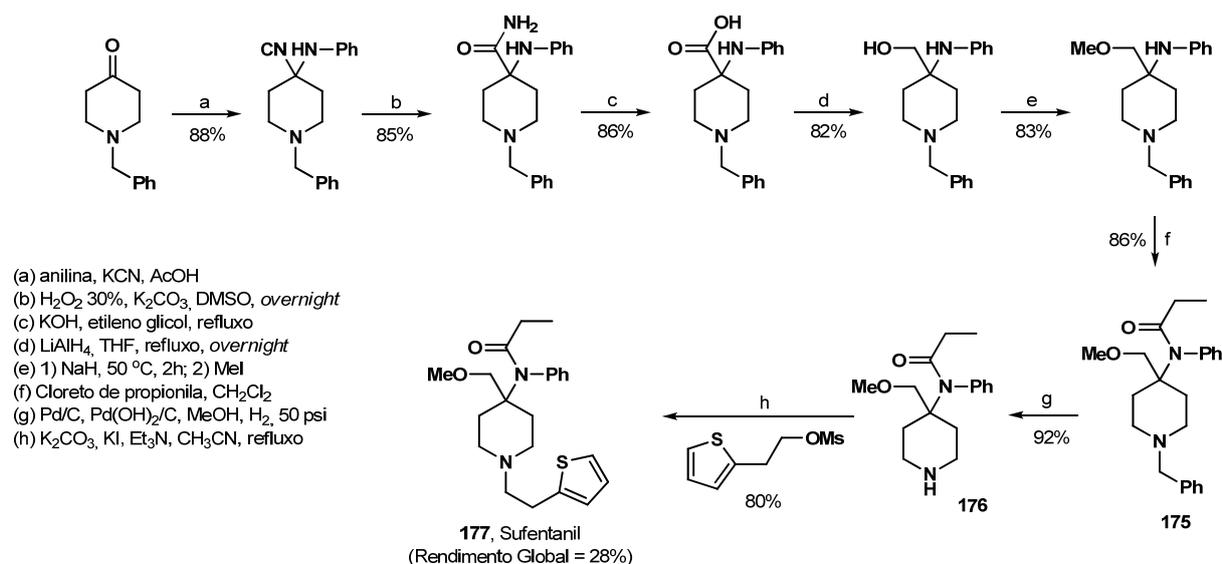
Neste caso a proposta está baseada na reação de acoplamento tricomponente fazendo uso de uma amina primária que pela reação de acoplamento daria origem a uma amina secundária passível de transformação posterior.

A utilização de benzilamina (**174**) em reações de acoplamento 3-RMC é limitada, sendo descrita em apenas três trabalhos como fonte de amina primária para formação de propargilaminas^{74,88 e 120} (Esquema 3.24). Porém em nenhum dos estudos citados o produto contendo o grupo benzilamina foi utilizado em reações posteriores.



ESQUEMA 3.24 – Emprego de benzilamina (**174**) na síntese de propargilaminas

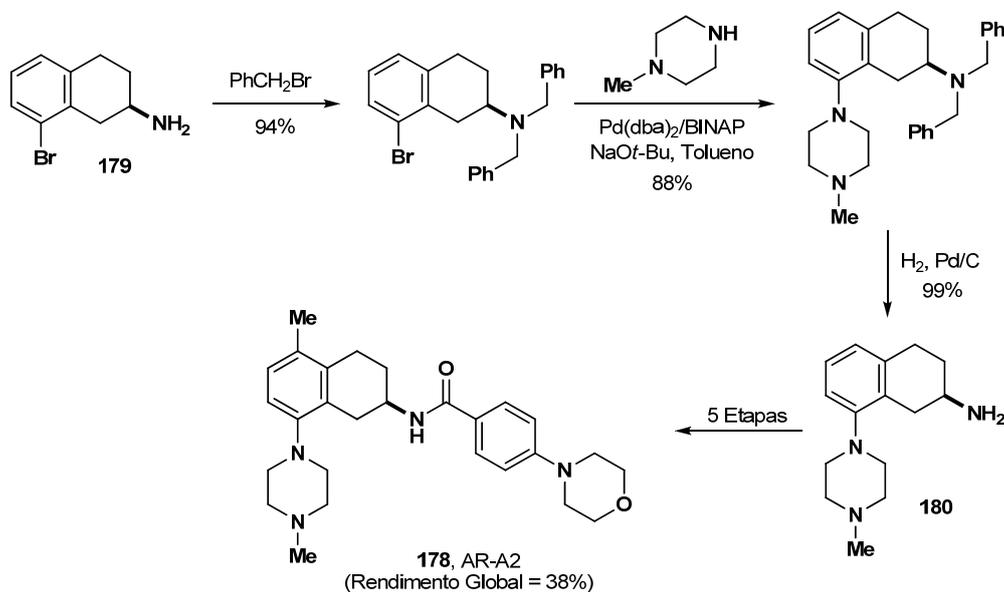
A benzilamina (**174**) possui aplicabilidade sintética como grupo protetor da função amina, o qual pode ser facilmente removido através de reações de hidrogenação catalisada por paládio. Dentre tais aplicações podemos citar a etapa de desproteção do grupamento benzila, presente no composto **175**, fornecendo a amina secundária **176** (etapa g) na síntese do Sufentanil (**177**), uma piperidina polifuncionalizada, que apresenta expressiva atividade analgésica e anestésica¹²¹, conforme apresentada no esquema 3.25.



ESQUEMA 3.25 – Síntese do Sufentanil (**177**)

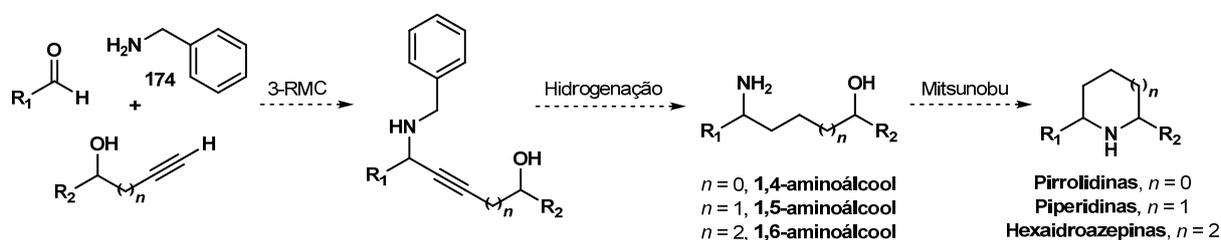
Outro exemplo é a síntese medicinal, desenvolvida pela Astra Zeneca, do composto AR-A2 (**178**) que apresenta atividade antidepressiva e ansiolítica.¹²² Na

rota sintética em questão, foi empregado o grupamento benzila como protetor da função amina da (*R*)-2-amino tetralina (**179**) enantiomericamente pura (Esquema 3.26). As etapas de introdução e retirada do grupo protetor benzil apresentaram rendimentos superiores a 94% fornecendo o composto **180** com rendimento global de 82% (3 etapas), mostrando assim, o potencial sintético deste grupo protetor.



ESQUEMA 3.26 – Síntese do AR-A2 (**178**)

Deste modo, nossa proposta baseou-se na utilização de benzilamina (**174**) com o objetivo de promover em uma única etapa reacional a desproteção da função amina e redução total da ligação tripla presente na estrutura carbônica, levando a formação do correspondente aminoálcool (etapa de hidrogenação no esquema 3.27). De posse deste composto poder-se-ia promover a ciclização intramolecular através de uma reação de Mitsunobu, formando anéis pirrolidínicos, piperidínicos ou hexaidroazepínicos (Esquema 3.27).



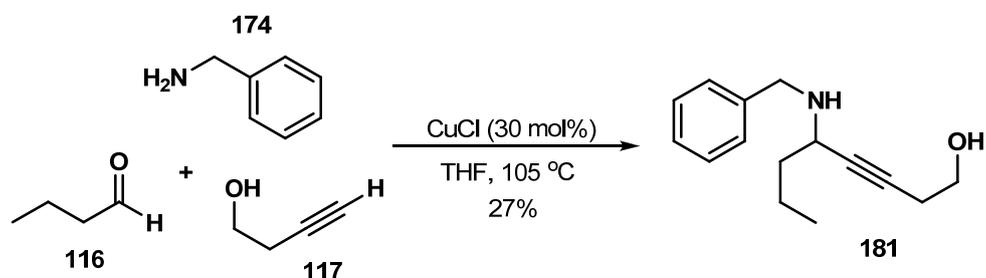
ESQUEMA 3.27 – Proposta sintética para obtenção de alcaloides

Um teste modelo, baseado em reação similar descrita na literatura⁹⁰, foi realizado para obtenção e posterior caracterização do produto de acoplamento. Nesta reação empregamos o butiraldeído (**116**), benzilamina (**174**) e o álcool 3-butin-

1-ol (**117**) como materiais de partida. Os reagentes foram empregados na presença de cloreto de cobre (I)(30 mol%) em relação ao alquino em tetraidrofurano (THF) sob agitação em um tubo de pressão (Figura 3.9) a temperatura de 105 °C, conforme apresentado no esquema 3.28.



FIGURA 3.9 – Tubo de pressão para reações



ESQUEMA 3.28 – Reação tricomponente para obtenção do composto **181**

A reação foi acompanhada por 12 horas até o consumo total da amina (reagente limitante). Ao final deste período o composto **181** foi obtido em 27% de rendimento e em seguida foram realizadas análises para confirmação estrutural do mesmo, conforme seguem.

Através da análise do espectro de RMN ^1H foi observado um sinal em 3,36 ppm referente ao acoplamento do núcleo do hidrogênio H_a com os núcleos H_b e H_c presentes no carbono vicinal ($^3J=7,6$ Hz e $^3J=5,9$ Hz) e com os núcleos H_d e H_d' através de um acoplamento a longa distância ($^5J=1,8$ Hz). Foi identificado um tripleto em 3,68 ppm referente ao acoplamento dos núcleos H_f e H_f' com os hidrogênios do carbono vicinal (H_d e H_d') ($^3J=6,5$ Hz). Na mesma região (3,78 e 3,97 ppm) foram identificados dois dupletos formados através do acoplamento geminal dos núcleos H_e e H_e' com constante de acoplamento $^2J=12,9$ Hz, conforme apresentado na figura 3.10.

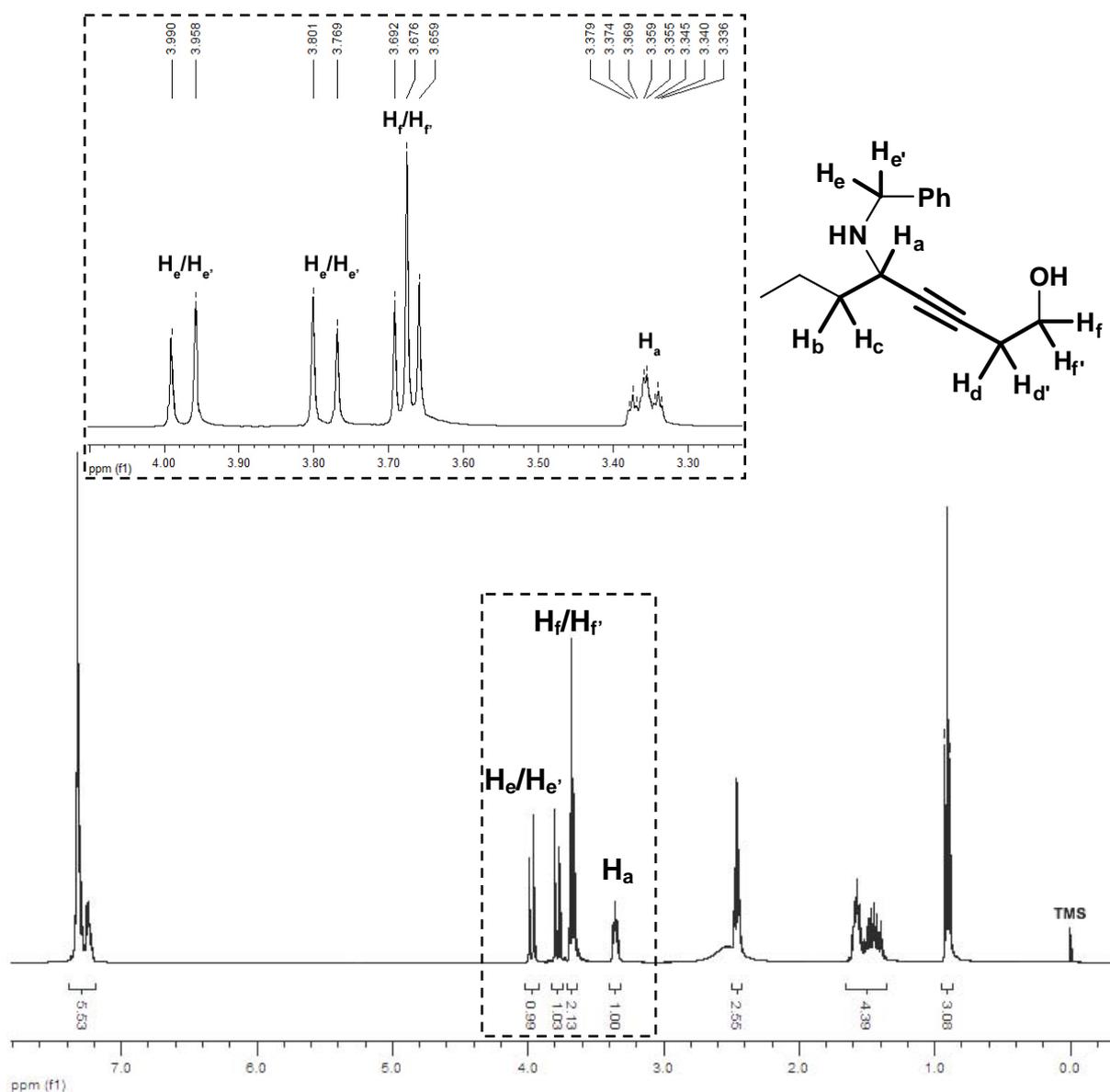
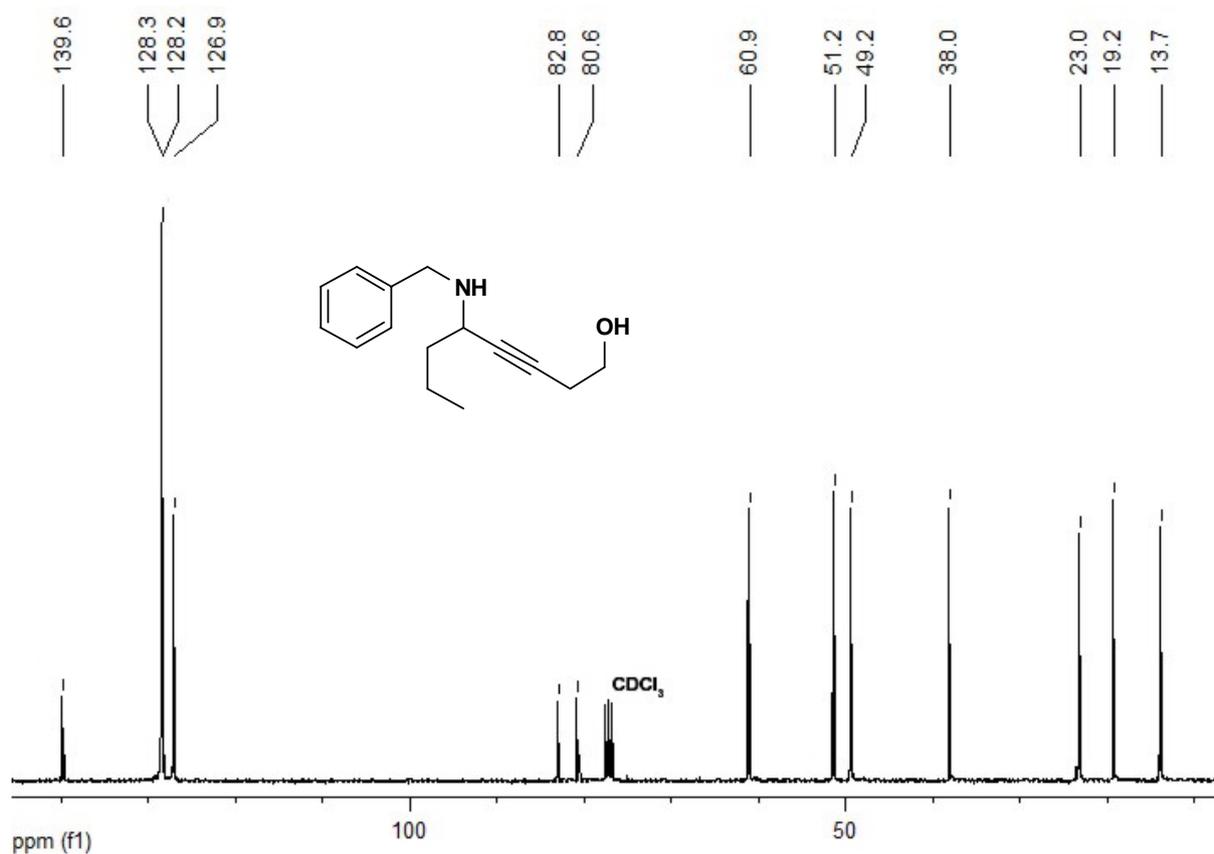


FIGURA 3.10 – Espectro de RMN ^1H do composto **181** com expansão dos sinais referentes aos núcleos H_a , H_e e H_f

Com base nos resultados obtidos através da análise de RMN ^{13}C foram determinados os principais sinais referentes à estrutura do produto de interesse. Dentre eles, podemos citar os sinais de carbonos de ligação tripla em 80,6 e 82,8 ppm, os carbonos posicionados α ao átomo de nitrogênio (49,2 e 51,2 ppm) e os carbonos do anel aromático do grupo benzila (126,9, 128,2, 128,3 e 139,6 ppm), conforme apresentado na Figura 3.11.

FIGURA 3.11 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **181**

O espectro de absorção na região do infravermelho mostrou bandas características do composto **181**, como por exemplo, as bandas em 3395 e 3313 cm^{-1} referentes à deformação axial (ν) da ligação O–H e N–H, respectivamente, e a banda pouco intensa da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ em 2233 cm^{-1} . As absorções de infravermelho com o respectivo tipo de deformação vibracional estão sumarizadas na tabela 3.7 e representadas na figura 3.12.

TABELA 3.7 – Regiões de absorção no infravermelho do composto **181**

Entrada	Absorção (cm^{-1})	Ligação	Vibração
A	3395	O–H	Deformação axial (ν)
B	3313	N–H	Deformação axial (ν)
C	2718-3086	C–H	Deformação axial (ν)
D	2233	$\text{C}\equiv\text{C}$	Deformação axial (ν)
E	1603	N–H	Deformação angular (δ)
F	1325-1494	C–H	Deformação angular (δ)
G	1122	C–N	Deformação axial (ν)
H	1051	C–O	Deformação axial (ν)
I	699-746	C–H	Deformação angular (ρ)

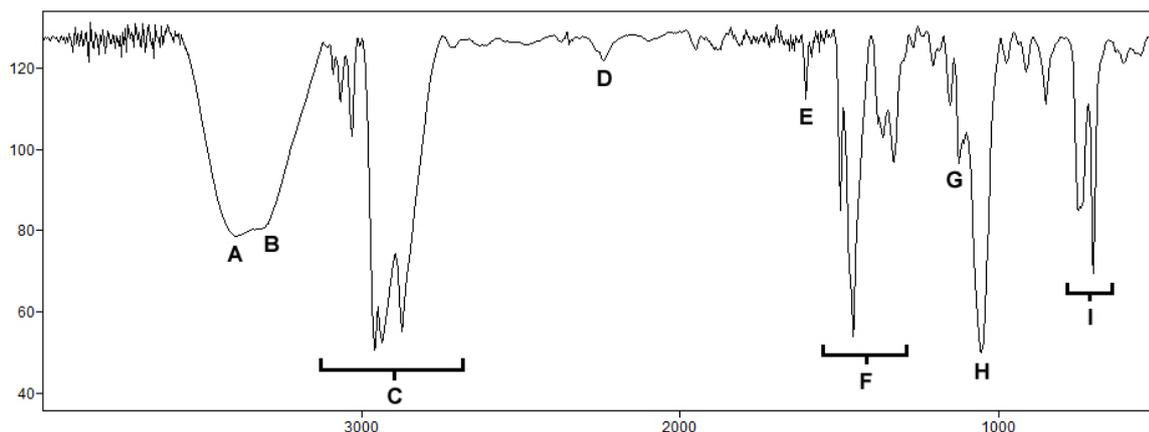


FIGURA 3.12 – Espectro de infravermelho do composto **181** e respectivas atribuições

Os resultados obtidos com a análise do espectro de massa nos forneceram dados que possibilitaram identificar fragmentos característicos para clivagem α -heteroátomo, como por exemplo, o íon tropílio (pico base (m/z 91)). Na figura 3.13 são apresentados todos os fragmentos relacionados ao composto **181**.

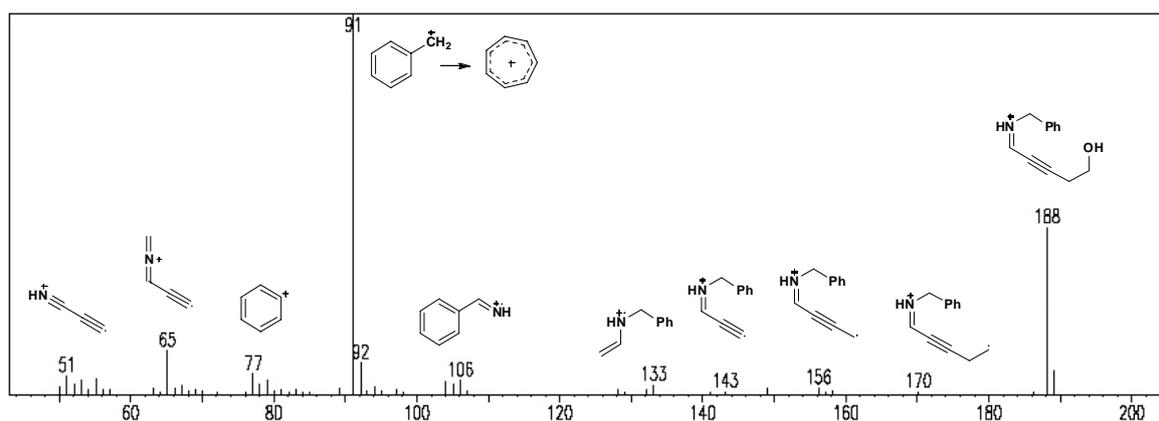
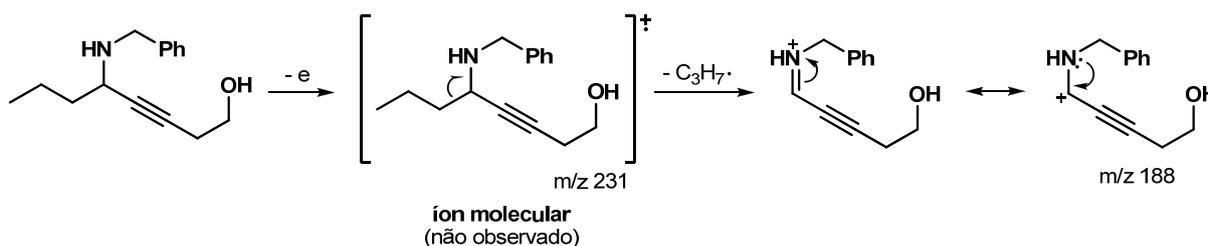


FIGURA 3.13 – Espectro de massas do composto **181** com suas fragmentações por impacto eletrônico

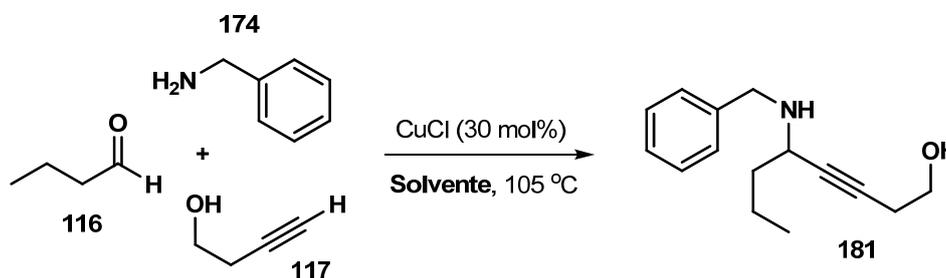
Da mesma forma que foi verificado para os compostos onde empregou-se a 4-piperidona como amina, o íon molecular do composto **181** não foi observado devido à ocorrência de um mecanismo de fragmentação característico de aminas⁹², conforme apresentado no esquema 3.29.



ESQUEMA 3.29 – Mecanismo de fragmentação observado no composto **181**

Com base nos dados espectroscópicos e espectrométricos obtidos, pudemos caracterizar completamente o composto de interesse o qual foi utilizado como composto modelo para obtenção das condições ideais de reação utilizando benzilamina (**174**) como amina primária.

Quando realizado o teste modelo, empregando THF como solvente, o composto **181** foi obtido em baixo rendimento (Esquema 3.28). Deste modo, foram testados cinco solventes diferentes com o propósito de verificar o efeito do mesmo frente à reação multicomponente para síntese do composto **181** (Esquema 3.30). Os resultados referentes ao estudo de variação de solventes estão sumarizados na tabela 3.8.



ESQUEMA 3.30 – Experimentos para obtenção do composto **181** utilizando diferentes solventes

TABELA 3.8 – Variação de solventes na reação de acoplamento tricomponente.

Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^a	Tempo (h) ^b
1	Hexano	60	12
2	Benzeno	76	12
3	1,4-dioxano	48	12
4	AcOEt	75	12
5	THF	27	12
6	EtOH	17	12

^a rendimento isolado.

^b tempo de reação monitorado, por CG-DIC, em função do consumo da benzilamina (**174**)(reagente limitante).

Dentre os solventes empregados, em benzeno, (entrada 2) o produto foi isolado em 76% de rendimento, enquanto que em acetato de etila (entrada 4) o produto de interesse foi isolado em 75% de rendimento. Tal fato nos fez optar pelo uso de acetato de etila como solvente ideal, devido a sua baixa toxicidade quando comparado com solventes aromáticos.

Em seguida fizemos um estudo empregando temperaturas reacionais menores, para verificar a variação no rendimento de formação do produto desejado. Os reagentes utilizados, bem como os resultados pertinentes aos testes estão apresentados abaixo (Esquema 3.31 e Tabela 3.9).

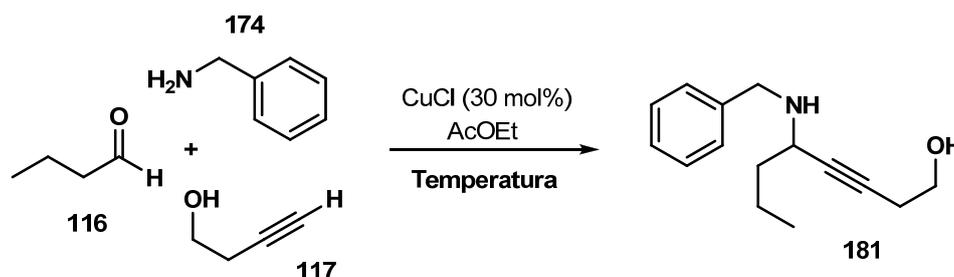
ESQUEMA 3.31 – Obtenção do composto **181** utilizando diferentes condições de temperatura

TABELA 3.9 – Reatividade da reação tricomponente em diferentes temperaturas.

Entrada	Condições	Rendimento (%) ^a	Tempo (h) ^b
1	27 °C	-	12 ^c
2	40 °C	11	12
3	65 °C	30	12
4	80 °C	63	12
5	105 °C	75	12

^a rendimento isolado.^b tempo de reação monitorado, por CG-DIC, em função do consumo da benzilamina (reagente limitante).^c não houve consumo dos materiais de partida.

Os experimentos referentes à variação da temperatura no meio reacional foram acompanhados até o consumo total do reagente limitante (benzilamina(**174**)), posteriormente o meio reacional foi extraído e o produto de interesse isolado. De acordo com os resultados obtidos pode-se concluir que a diminuição da temperatura acarreta o decréscimo do rendimento.

Em seguida foram realizados testes de variação da quantidade de catalisador metálico (cloreto de cobre (I)) empregado na reação. Foram utilizadas quatro concentrações diferentes (5, 15, 30 e 50 mol%) em acetato de etila como solvente e sob aquecimento a temperatura de 105 °C. Os reagentes e resultados pertinentes estão apresentados a seguir (Esquema 3.32 e Tabela 3.10).

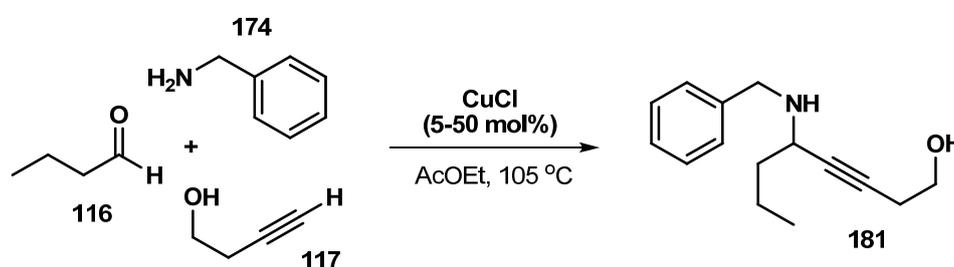
ESQUEMA 3.32 – Obtenção do composto **181** empregando diferentes concentrações de catalisador

TABELA 3.10 – Variação da quantidade do cloreto de cobre (I) na reação tricomponente.

Entrada	CuCl (mol %) ^a	Massa (mg) ^b	Rendimento (%) ^c
1	5	10	22
2	15	30	51
3	30	60	75
4	50	100	73

^a quantidade calculada em relação do alquinoxil empregado.

^b aferições realizadas em balança analítica Denver Instrument® APX-200 (legibilidade = 0,1 mg).

^c rendimento isolado.

O estudo de variação de quantidade do cloreto de cobre (I) na reação de acoplamento tricomponente mostra que para os valores de 30 e 50 mol% o experimento apresentou praticamente o mesmo rendimento. Os valores referentes à quantidade de catalisador e rendimentos reacionais foram plotados em um gráfico para melhor visualização dos resultados (gráfico 3.2).

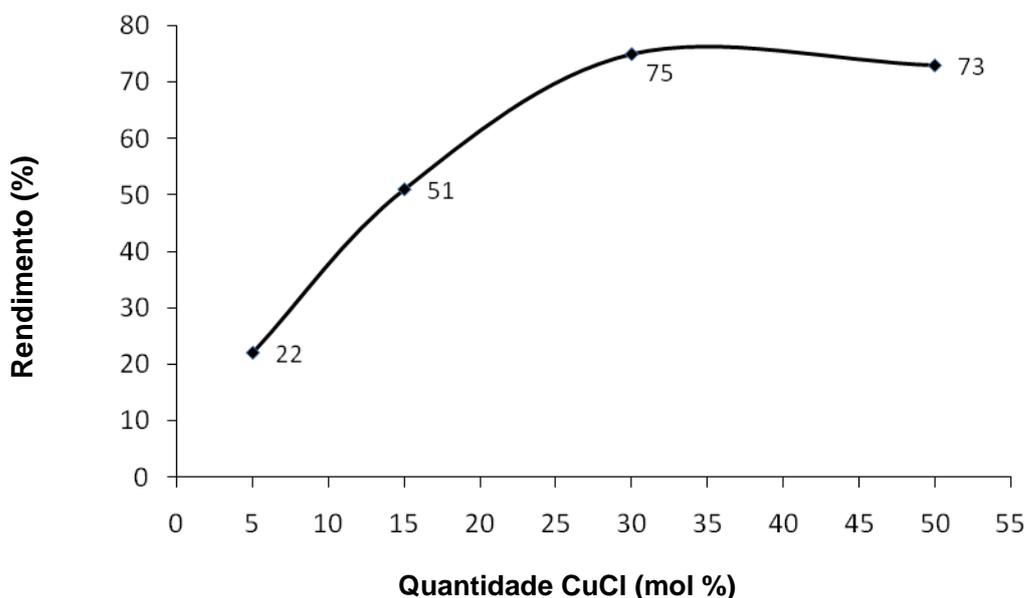
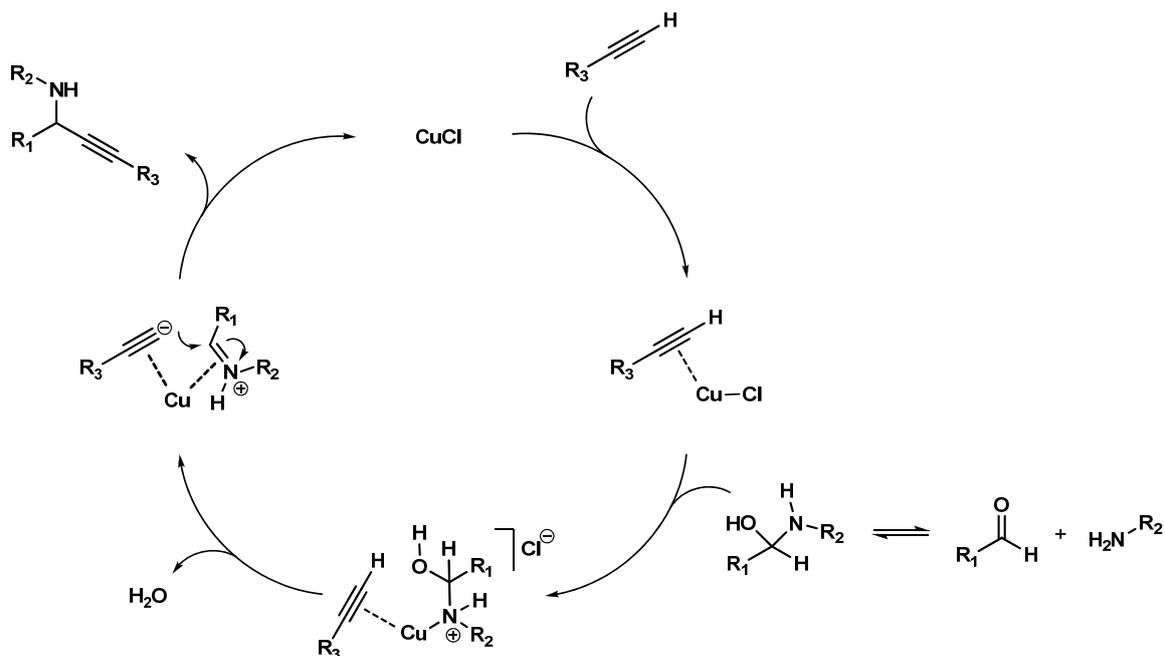


GRÁFICO 3.2 – Correlação entre o rendimento reacional e a quantidade de CuCl empregado

Verificamos através do desenvolvimento metodológico que os melhores resultados foram obtidos quando a reação foi realizada em acetato de etila como solvente, em tubo de pressão a 105 °C e utilizando 30 mol% de cloreto de cobre (I) como catalisador.

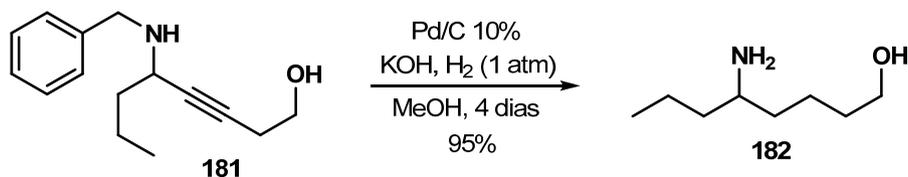
Considerando que o cloreto de cobre é empregado em quantidade subestequiométrica apresentamos no esquema 3.33 a proposta do ciclo catalítico da reação de acoplamento multicomponente.



ESQUEMA 3.33 – Proposta do ciclo catalítico da reação para obtenção de amino alquinois

De acordo com nossa proposta, o ciclo catalítico compreende a formação do complexo organometálico de cobre e a reação entre o aldeído e a amina. Estas duas espécies podem formar uma espécie complexa com o átomo de cobre através da interação entre a ligação tripla do alquinoil e por retro doação do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio. A partir desta espécie formada, ocorre a perda de um equivalente de água e em seguida o ataque nucleofílico no carbono do sal de imínio levando a formação do produto desejado e retorno do cloreto de cobre para o ciclo catalítico.

Em seguida o composto **181** foi submetido a uma reação de hidrogenação catalítica na presença de Pd/C 10%. O emprego de tal reação visa à obtenção do correspondente aminoálcool desprotegido (função NH₂ livre) e totalmente saturado, através da redução total da ligação tripla, conforme apresentado no esquema 3.34.

ESQUEMA 3.34 – Reação de hidrogenação do composto **181** na presença de Pd/C 10%

O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) durante quatro dias até o consumo total do material de partida. Ao

término da reação ficou evidente o aroma de tolueno no meio reacional, composto este que é formado como coproduto da reação em questão.

O composto **182** foi totalmente caracterizado por técnicas espectroscópicas e espectrométricas apropriadas e os sinais referentes aos átomos de carbono presente no composto foram determinados por RMN ^{13}C . O espectro nos mostrou a presença de carbonos ligados a heteroátomo (C-NH₂ e C-OH) com deslocamento químico de 50,7 e 61,8 ppm respectivamente, conforme apresentado na figura 3.14.

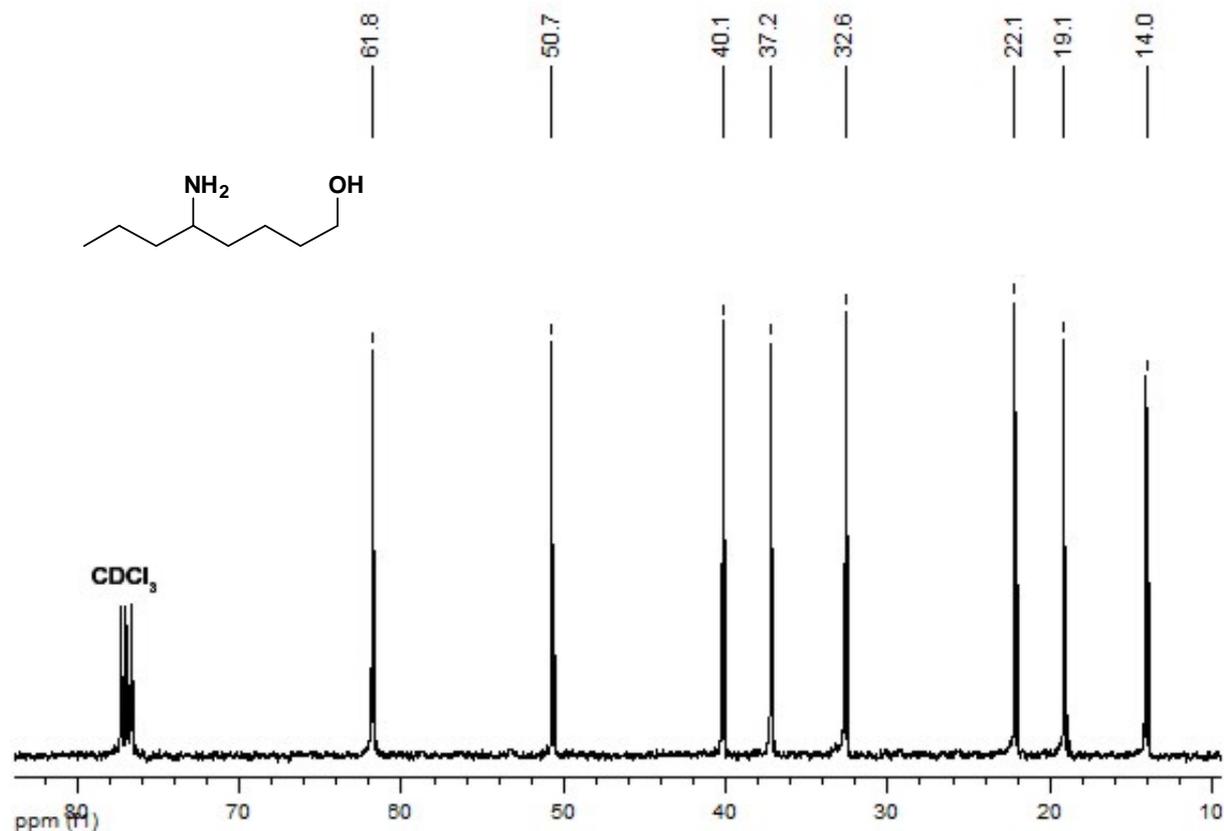
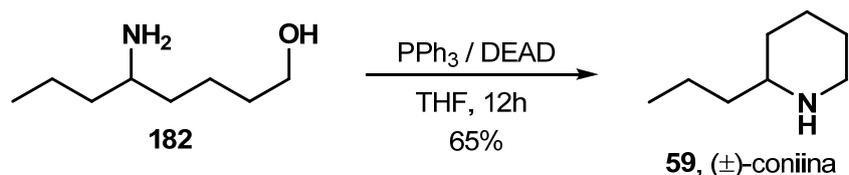


FIGURA 3.14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **182**

O aminoálcool **182** foi submetido a uma reação de ciclização intramolecular levando a formação do alcaloide bioativo (\pm)-coniina (**59**), conforme apresentado no esquema 3.35.



ESQUEMA 3.35 – Reação de ciclização intramolecular do composto **182**

A ciclização intramolecular para formação da (\pm)-coniina (**59**) ocorre através da reação de Mitsunobu que promove a substituição de um álcool primário ou secundário via ataque nucleofílico na presença de dialquil azodicarboxilato e trialquil- ou triaril-fosfina.¹²³⁻¹²⁴

Através do experimento de RMN ^1H do composto **59** podemos identificar sinais com deslocamentos químicos e constantes de acoplamento condizentes com a estrutura do composto proposto (Figura 3.15). Os dados espectroscópicos apresentados estão de acordo com dados previamente publicados em literatura.¹²⁵

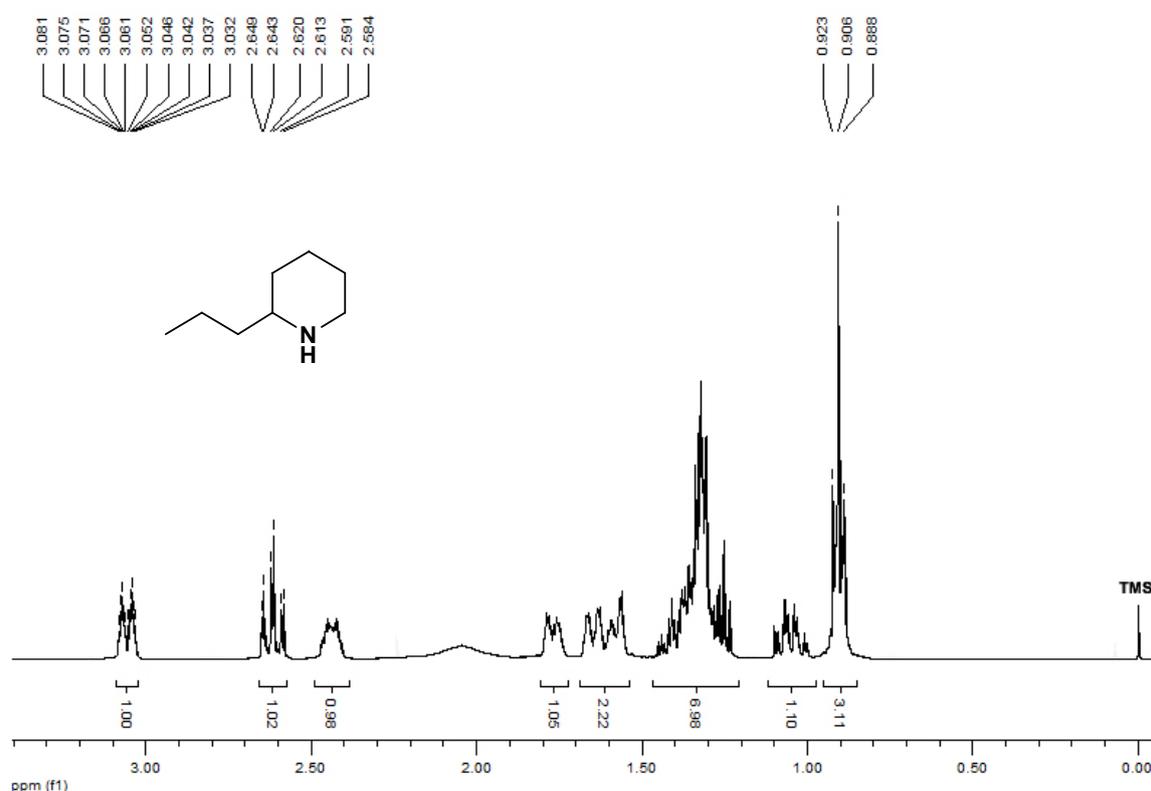
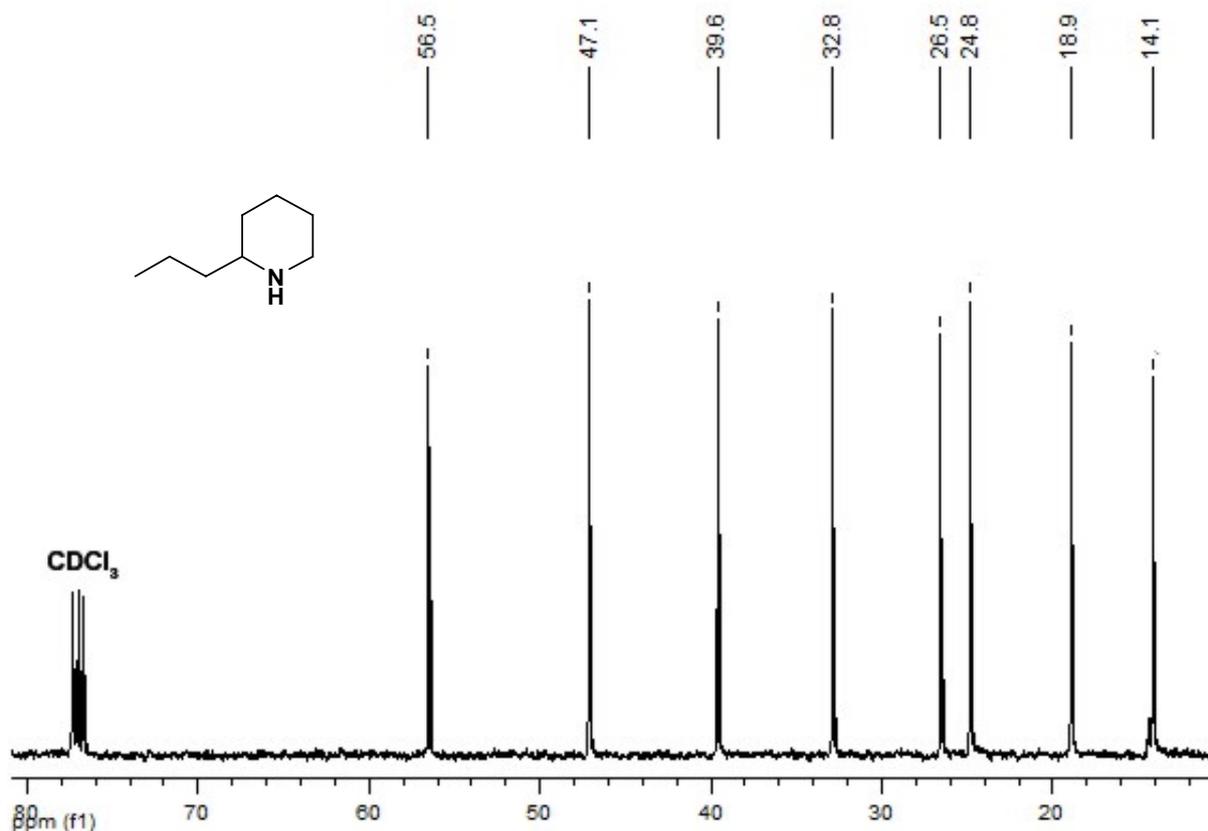


FIGURA 3.15 – Espectro de RMN ^1H do alcaloide (\pm)-coniina (**59**)

Pela interpretação dos sinais presentes no espectro de RMN ^{13}C foram identificados os principais carbonos do composto em questão. Dentre eles, podemos citar carbonos posicionados α ao átomo de nitrogênio, com deslocamento de 56,6 e 47,1 ppm, conforme apresentado na figura 3.16.

FIGURA 3.16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **59**

Através da proposta sintética empregada foi possível a síntese do alcaloide bioativo (\pm)-coniina (**59**) em três etapas sintéticas em rendimento global de 46%, caracterizando a reação de acoplamento tricomponente como a etapa chave e consequentemente, uma importante ferramenta na síntese de substâncias nitrogenadas bioativas.

Com as condições experimentais estabelecidas empregamos a rota sintética na síntese de diferentes alcaloides bioativos, conforme segue.

3.3.2 Síntese da (\pm)-Diidropinidina

De maneira análoga, a metodologia foi empregada na síntese da (\pm)-diidropinidina (**57**). O isômero dextrogiro deste alcaloide piperidínico (**2R,6R-(+)-57**) é encontrado em árvores coníferas da região oeste da América do Norte e foi inicialmente isolado, por Todd em 1995, das sementes do pinheiro *Pinus ponderosa*.¹²⁶ Porém, existem relatos de sua presença na casca de *Picea pungens* e *Picea sitchensis*.¹²⁷ Recentemente foi reportado à utilização do sal hidrocloreídrico da

(±)-diidropinidina (**57a**) como repelente do besouro *Hylobius abietis*, principal praga de plantações de coníferas, devido a suas propriedades não-palatáveis (Figura 3.17).¹²⁸

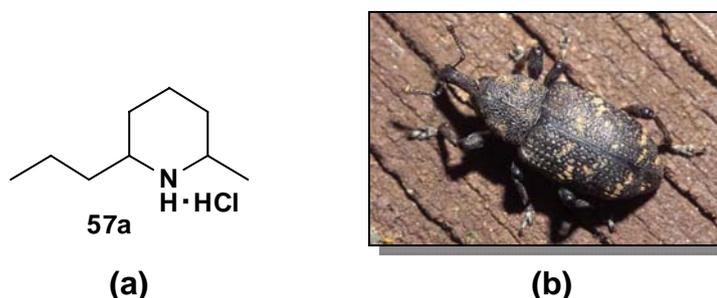
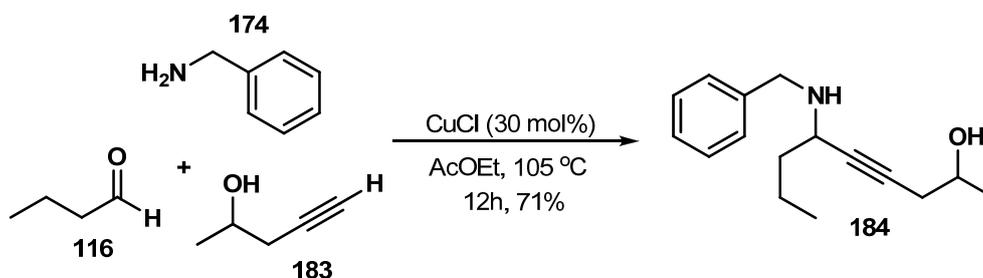


FIGURA 3.17 – (a) sal hidrocloreto do alcaloide (±)-diidropinidina (**57a**) e (b) foto de *Hylobius abietis*

Além das propriedades como semioquímico, a (+)-diidropinidina ((*R,R*)-**57**) apresenta expressiva atividade farmacológica como inibidor de acetilcolinesterase e desempenhou, em testes biológicos, expressiva atividade contra o mal de Alzheimer.¹²⁹

Na primeira etapa sintética foram empregados o butiraldeído (**116**), benzilamina (**174**) e 4-pentin-2-ol (**183**) como materiais de partida, na presença de cloreto de cobre (I)(30 mol%), em relação ao alquínol, em AcOEt sob agitação em tubo de pressão a 105 °C, conforme apresentado no esquema 3.36.



ESQUEMA 3.36 – Reação tricompente para obtenção do composto **184**

O produto foi obtido em 71% de rendimento e foi totalmente caracterizado pelas análises espectroscópicas e espectrométricas convencionais.

O composto **184** foi analisado por RMN ¹H e foram identificados sinais característicos com a estrutura do composto proposto. São evidenciados os acoplamentos geminais dos hidrogênios benzílicos **H_e**/**H_{e'}** (3,80 e 3,99 ppm / ²J=12,9 Hz) e em 3,93 ppm observa-se um sexteto referente ao acoplamento a três ligações de **H_f** com os núcleos dos carbonos vicinais (³J=7,6 Hz) (Figura 3.18).

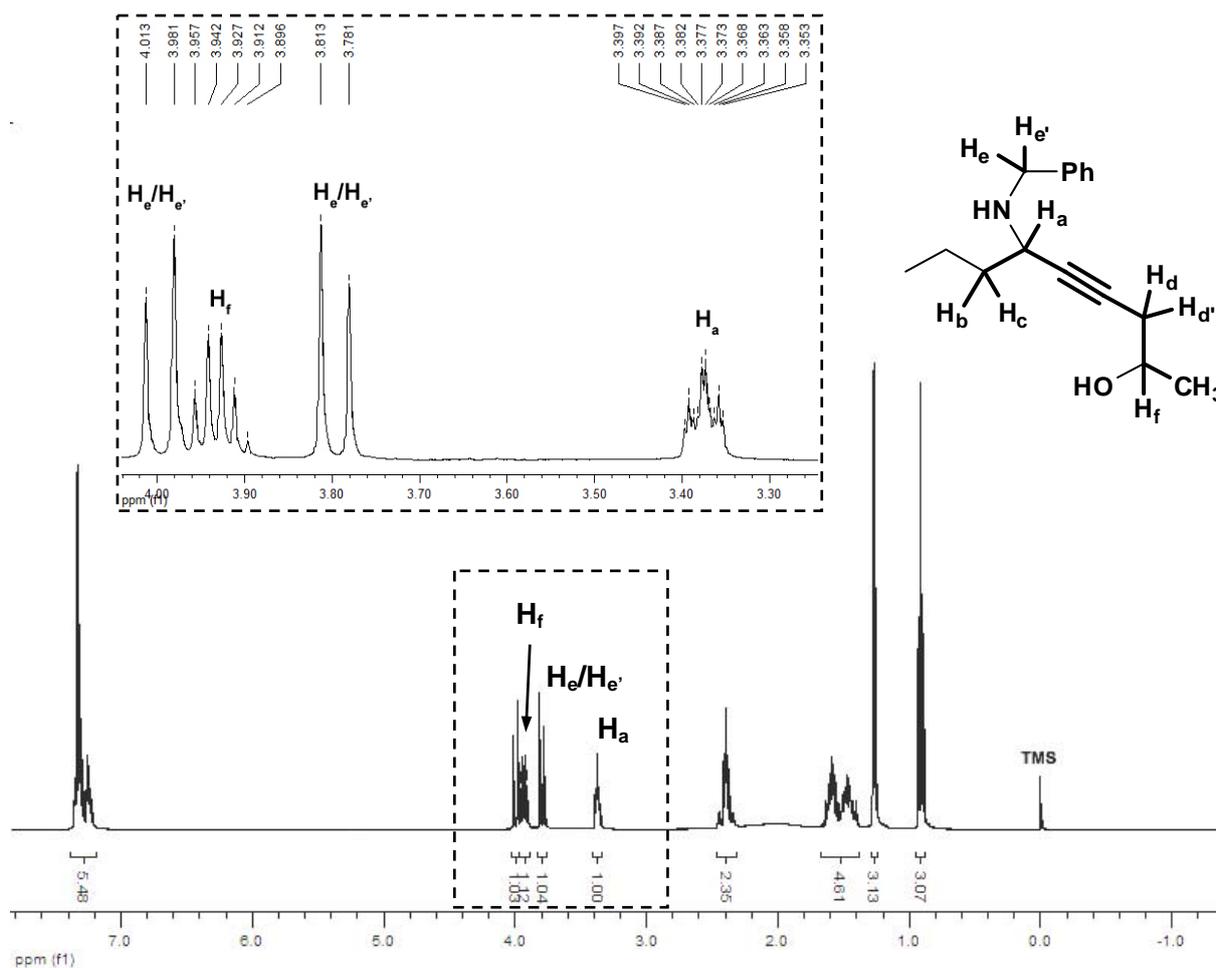


FIGURA 3.18 – Espectro de RMN ^1H do composto **184** e expansão dos sinais de H_a , H_e e H_f

Também se observa um duplo duplo triplete em 3,37 ppm de H_a referente aos acoplamentos com núcleos do carbono vicinal e a cinco ligações através da ligação tripla ($^3J=7,7$ Hz, $^3J=5,8$ Hz e $^5J=1,8$ Hz), conforme pode ser visualizado na Figura 3.19.

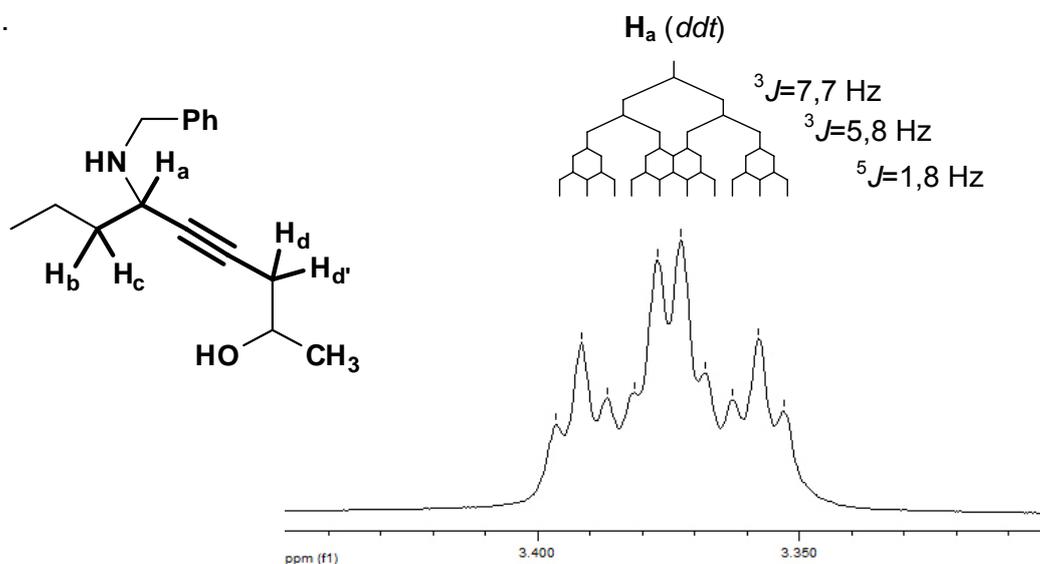
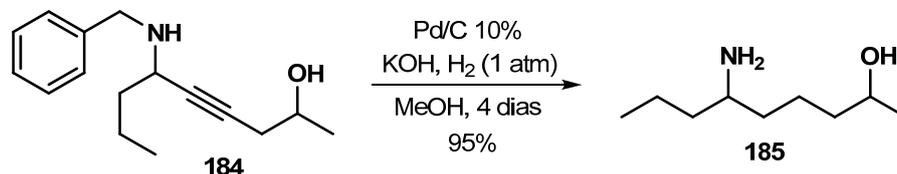


FIGURA 3.19 – Expansão do sinal referente ao núcleo H_a presente no composto **184**

De posse do composto **184** foi efetuada a redução total da ligação tripla e desproteção do grupamento benzila, através da hidrogenação catalítica com Pd/C 10%, em meio básico, utilizando metanol como solvente, de acordo com o esquema 3.37.

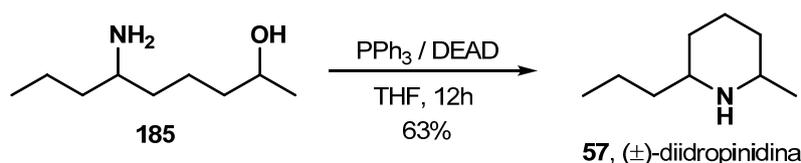


ESQUEMA 3.37 – Reação de hidrogenação do composto **184** na presença de Pd/C 10%

Ao término da reação o composto de interesse foi isolado em 95% de rendimento e totalmente caracterizado (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV, EM e EM IES $^+$).

De acordo com o espectro de infravermelho do composto **185** verificou-se bandas de absorção características, como por exemplo, bandas em 3360 e 3290 cm^{-1} referentes à deformação axial (ν) da ligação O–H e N–H, respectivamente, e ausência de sinal referente à ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ na faixa de 2100 a 2260 cm^{-1} . As absorções de infravermelho com o respectivo tipo de deformação vibracional estão sumarizadas na tabela 3.11 e representadas na figura 3.20.

Depois de caracterizado o aminoálcool **185**, precursor direto da (\pm)-diidropinidina (**57**), foi submetido à reação de ciclização intramolecular, conforme apresentado no esquema 3.38.



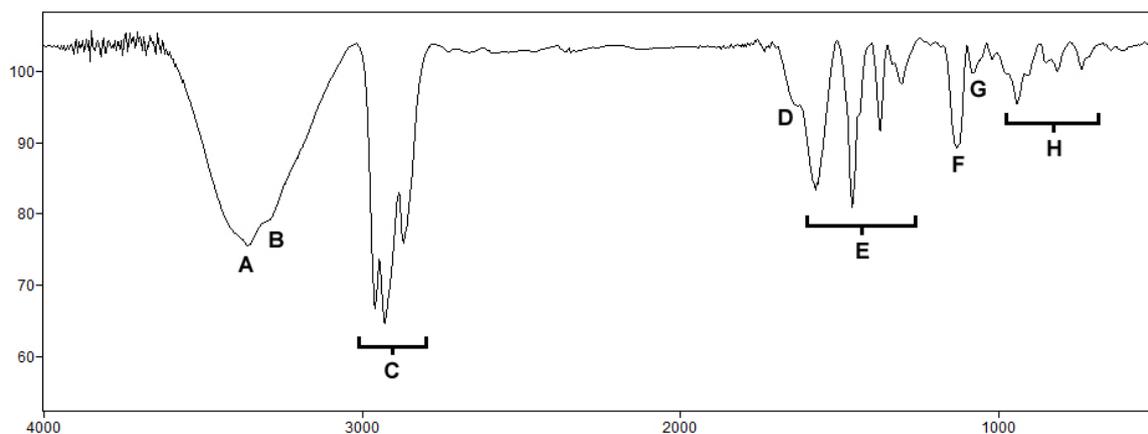
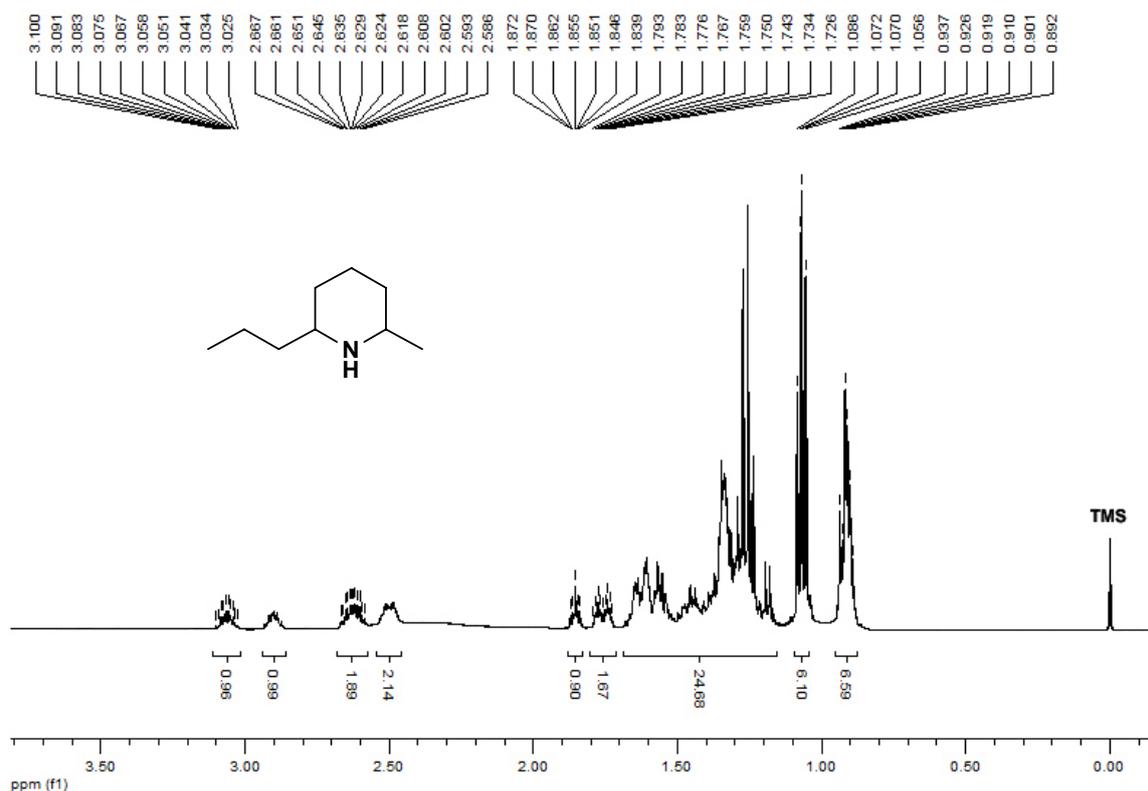
ESQUEMA 3.38 – Reação de ciclização intramolecular do composto **185**

A reação foi acompanhada por CCD e ao verificar o término da mesma, o meio reacional foi concentrado em evaporador rotatório e o produto bruto destilado em aparato de destilação a vácuo (forno de *Kugelrohr*). O produto foi isolado em 63% de rendimento e submetido às análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C para comprovação estrutural.

Com o experimento de RMN ^1H do composto **57** foram identificados sinais condizentes com a mistura diastereoisomérica (*cis/trans* 50:50) da estrutura proposta (Figura 3.21).

TABELA 3.11 – Regiões de absorção no infravermelho do composto **185**

Entrada	Absorção (cm ⁻¹)	Ligação	Vibração
A	3360	O-H	Deformação axial (ν)
B	3290	N-H	Deformação axial (ν)
C	2870-2959	C-H	Deformação axial (ν)
D	1638	N-H	Deformação angular (δ)
E	1309-1576	C-H	Deformação angular (δ)
F	1131	C-N	Deformação axial (ν)
G	1084	C-O	Deformação axial (ν)
H	741-943	C-H	Deformação angular (ρ)

FIGURA 3.20 – Espectro de infravermelho do composto **185** e respectivas atribuiçõesFIGURA 3.21 – Espectro de RMN ¹H do alcaloide (±)-diidropinidina (**57**)

Através da interpretação dos sinais presentes no espectro de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica foram identificados os principais carbonos do composto em questão. Dentre eles, podemos citar os carbonos posicionados α ao átomo de nitrogênio, com deslocamento de 56,7 e 52,4 ppm, conforme apresentado na Figura 3.22.

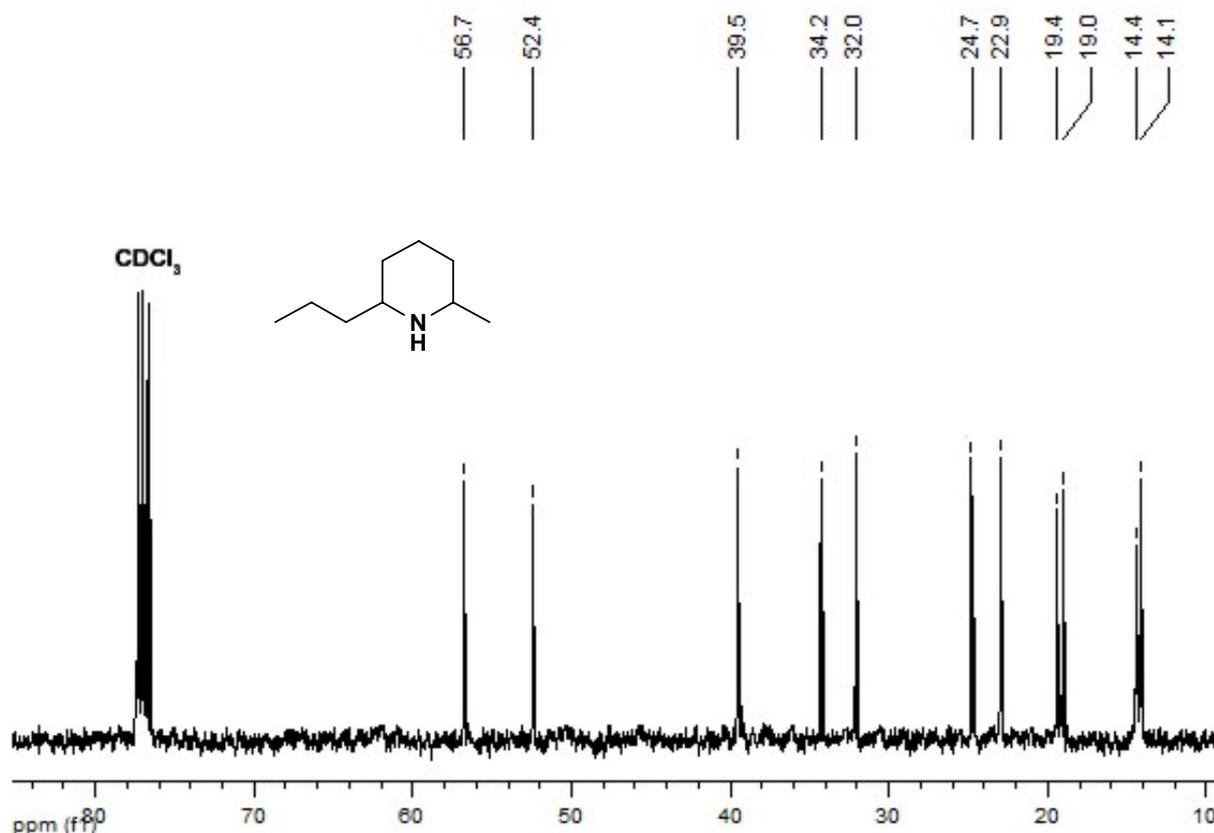


FIGURA 3.22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **57**

Com a utilização da reação multicomponente estudada foi realizada a síntese do alcaloide bioativo (\pm)-diidropinidina (**57**), também em três etapas reacionais em rendimento global de 42%.

3.3.3 Síntese da (\pm)-2-*iso*-propilpirrolidina

A (\pm)-2-*iso*-propilpirrolidina (**186**) é utilizado como flavorizante na produção de macarrão chinês.¹³⁰ Entretanto, sua estrutura carbônica é encontrada como constituinte de vários compostos com atividade biológica, como por exemplo, inseticida¹³¹ (**187**), antagonistas¹³² do receptor de histamina H_3 (**188-189**), inibidor da

enzima β -secretase¹³³ (**190**) e composto com atividade antiangiogênese¹³⁴ (**191**)(Figura 3.23).

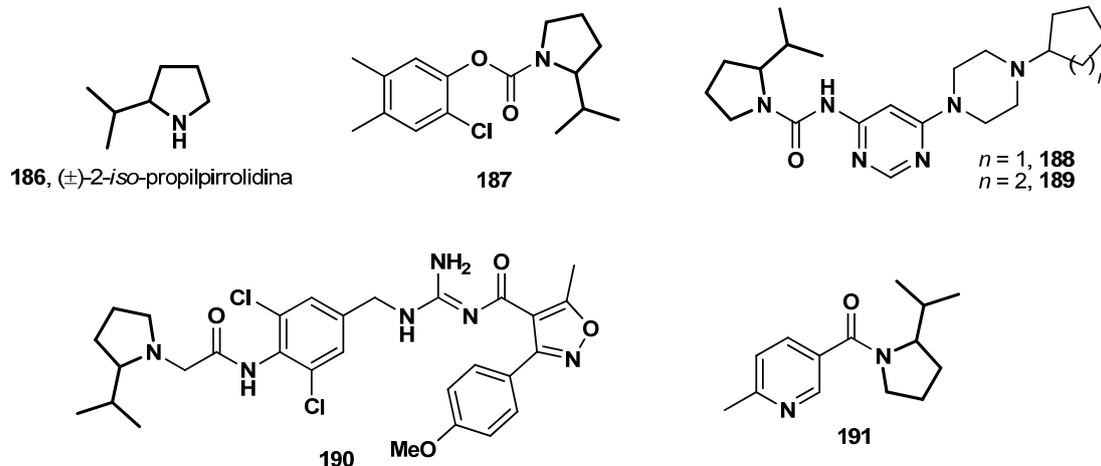
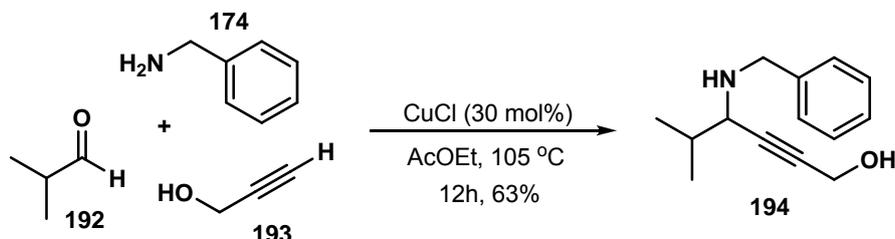


FIGURA 3.23 – (±)-2-iso-propilpirrolidina (**186**) e compostos bioativos que possuem o núcleo pirrolidínico

Deste modo e com o propósito de verificar a extensão da reatividade para a proposta sintética de obtenção de alcaloides bioativos, foi realizada a reação de acoplamento tricomponente como etapa chave na síntese de pirrolidinas.

No experimento foram empregados o *iso*-butiraldeído (**192**), benzilamina (**174**) e 2-propin-1-ol (**193**) como materiais de partida, conforme apresentado no esquema 3.39. O produto de acoplamento foi obtido em 63% de rendimento.



ESQUEMA 3.39 – Reação tricomponente para obtenção do composto **194**

Na caracterização do composto **194**, foi observado, por RMN ^1H , um duplo tripleto (3,22 ppm) referente ao acoplamento de H_a com o núcleo do carbono vicinal H_b ($^3J=5,4$ Hz) e acoplamento a cinco ligações com H_c e $\text{H}_{c'}$ ($^5J=1,7$ Hz). Os sinais atribuídos aos acoplamentos geminais de H_d e $\text{H}_{d'}$ foram caracterizados em 3,80 e 4,01 ppm com constante de $^2J=13,0$ Hz. Os núcleos carbinólicos H_c e $\text{H}_{c'}$ apresentaram-se como um duplete com deslocamento químico de 4,30 ppm e constante de acoplamento a longa distância com H_a de $^5J=1,7$ Hz, conforme pode ser visualizado na figura 3.24.

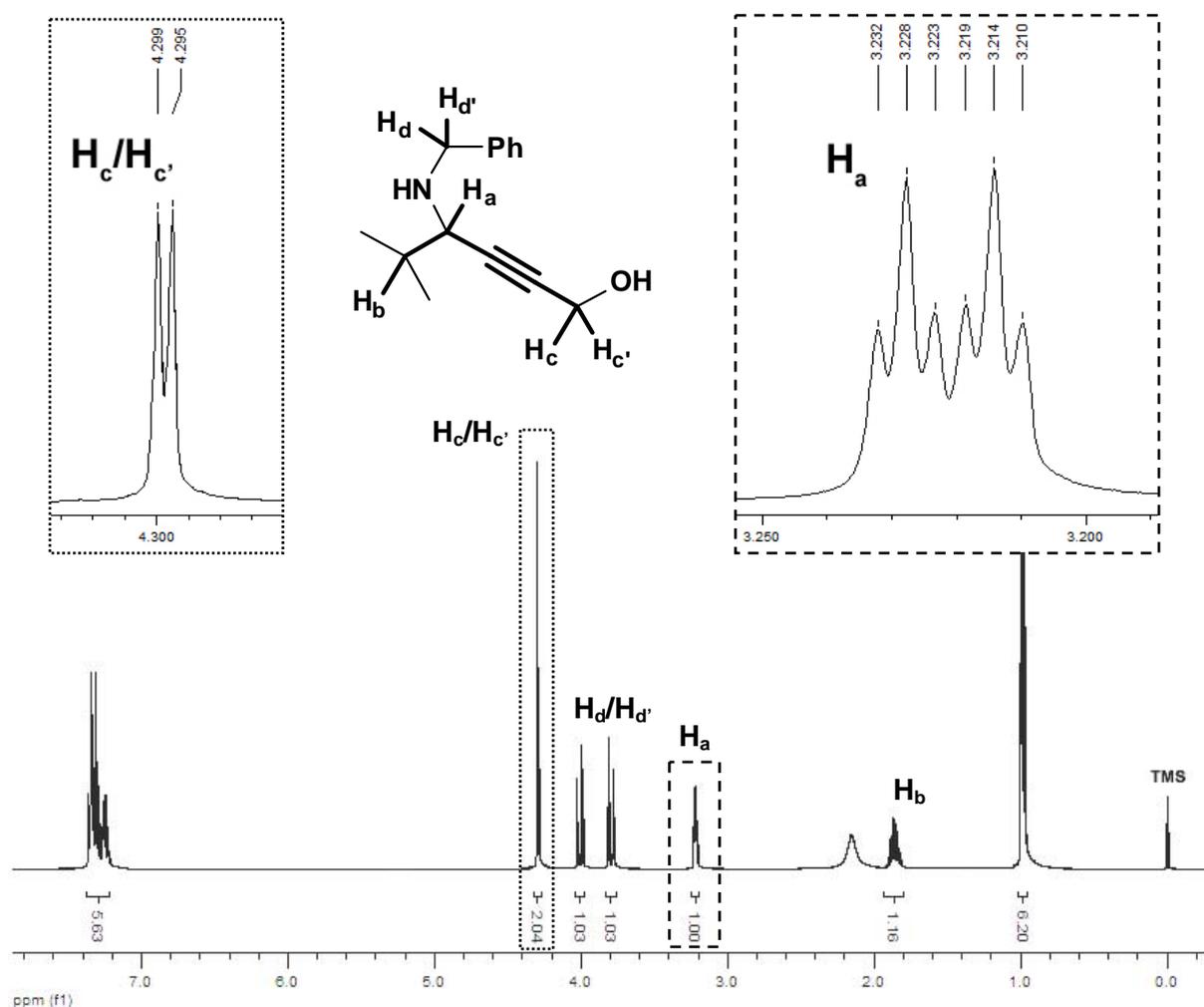
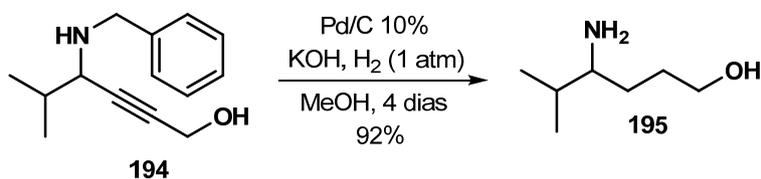


FIGURA 3.24 – Espectro de RMN ^1H do composto **194** e expansão dos sinais de H_a e H_c .

Em seguida o composto foi submetido à reação de hidrogenação na presença de Pd/C 10% em MeOH durante quatro dias. A reação foi monitorada por CCD até o consumo total do material de partida e então, extraída levando a obtenção do produto de interesse em 92% de rendimento (Esquema 3.40).



ESQUEMA 3.40 – Reação de hidrogenação do composto **194** na presença de Pd/C 10%

O composto **195** foi caracterizado por RMN ^{13}C para elucidação dos carbonos presentes na estrutura, conforme a figura 3.25. Dentre os sinais presentes,

destacam-se os carbonos ligados a heteroátomo (C-NH₂ e C-OH) com deslocamento químico de 56,9 e 62,5 ppm, respectivamente.

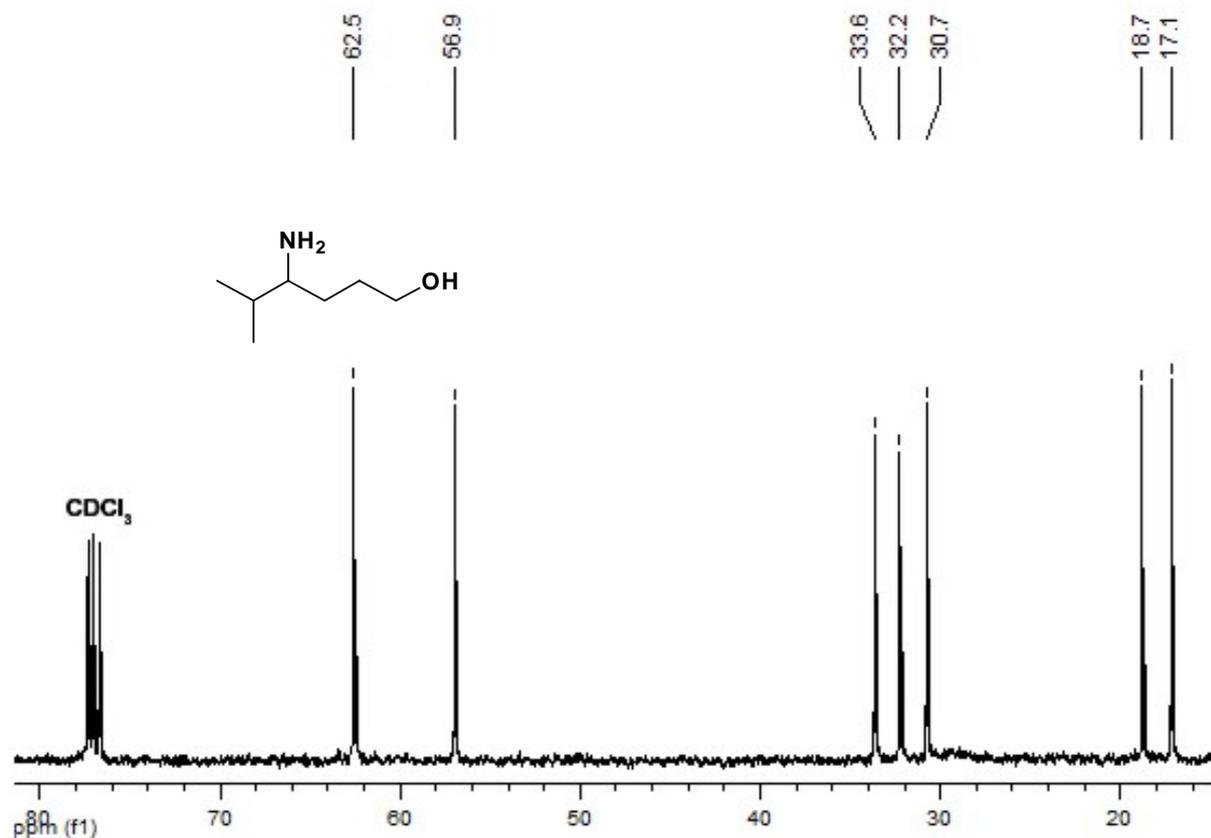


FIGURA 3.25 – Espectro de RMN ¹³C do composto **195**

Para obtenção do alcaloide pirrolidínico, o composto **195** foi submetido à reação de ciclização intramolecular sob condições de Mitsunobu, conforme apresentado no esquema 3.41.



ESQUEMA 3.41 – Reação de ciclização intramolecular do composto **195**

O produto de interesse foi isolado por destilação a vácuo e sua estrutura determinada por RMN ¹H, conforme apresentado na figura 3.26.

No espectro de RMN ¹H foi observado um duplo duplo triplete em 2,48 ppm (Figura 3.27). A primeira e a segunda constantes são referentes aos acoplamentos vicinais do núcleo H_a com o núcleo H_b e com os hidrogênios H_c ou H_{c'}, posicionado de mesmo lado (*cis*)(³J=8,5 Hz e ³J=7,9 Hz). A terceira constante referente a um

triplete, é oriunda do acoplamento entre H_a , o núcleo vicinal (H_c ou $H_{c'}$) posicionado do lado oposto (*trans*) e um acoplamento em “W” com o átomo de hidrogênio da mesma face (H_d ou $H_{d'}$) ($^3e^5J=1,7$ Hz).

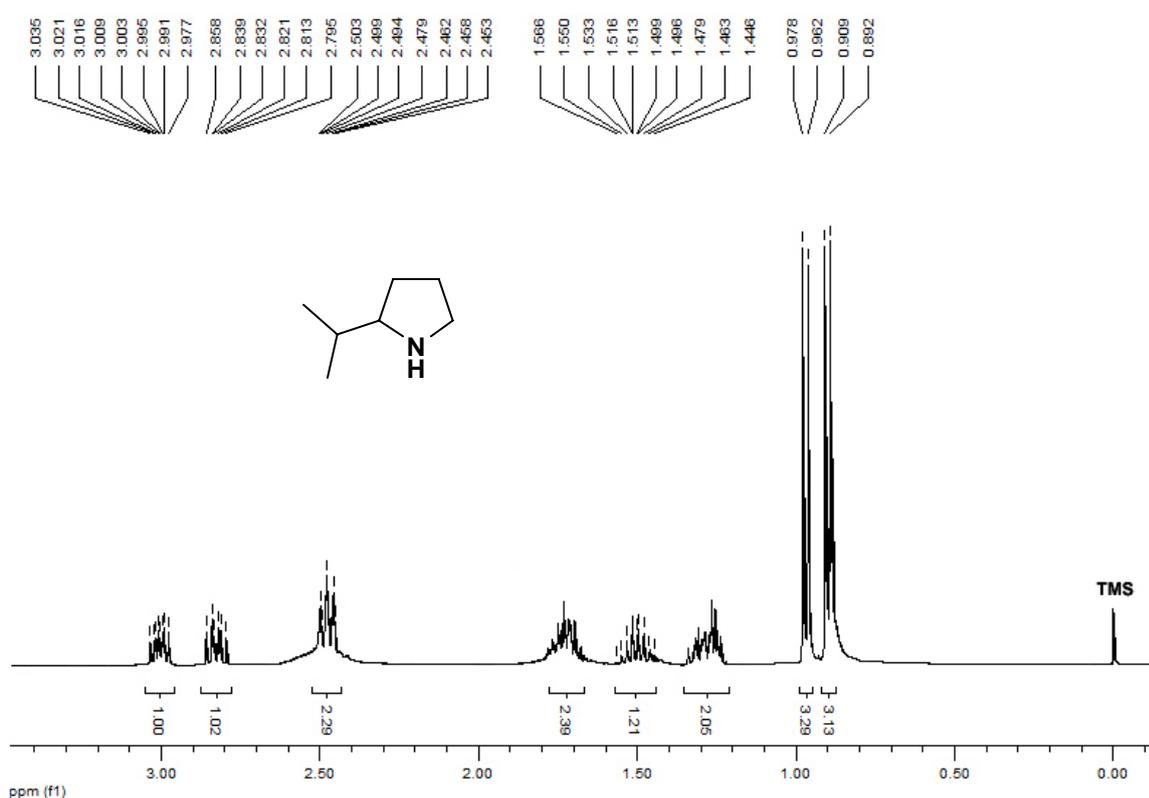


FIGURA 3.26 – Espectro de RMN 1H do alcaloide pirrolidínico **186**

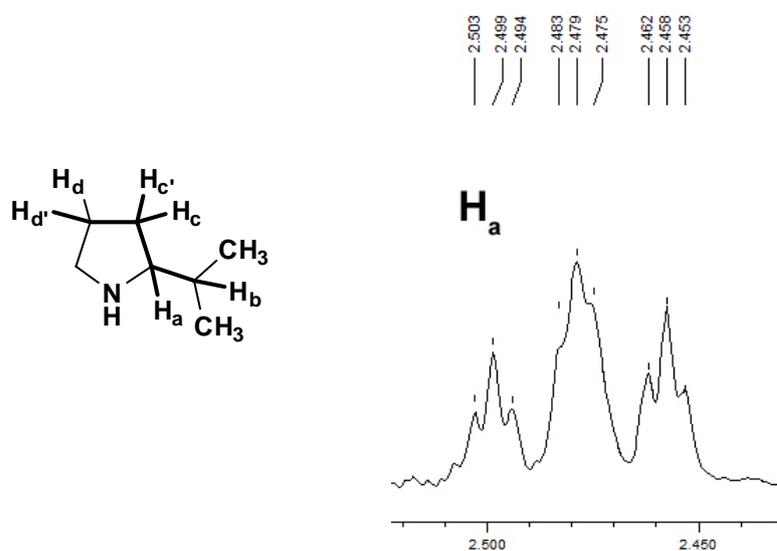


FIGURA 3.27 – Expansão do sinal referente ao núcleo H_a presente no composto **186**

A constante observada para o acoplamento vicinal de ${}^3J=1,7$ Hz pode ser explicado pelo valor do ângulo diedro (ϕ) próximo de 90° entre os planos contendo os núcleos, condição esta que implica em menores valores de constante de acoplamento.¹³⁵

Foram identificados dois duplo duplo dupletos em 2,82 e 3,00 ppm. Estes sinais são referentes aos núcleos H_e e $H_{e'}$ e seus respectivos acoplamentos geminais e vicinais, conforme apresentado na figura 3.28.

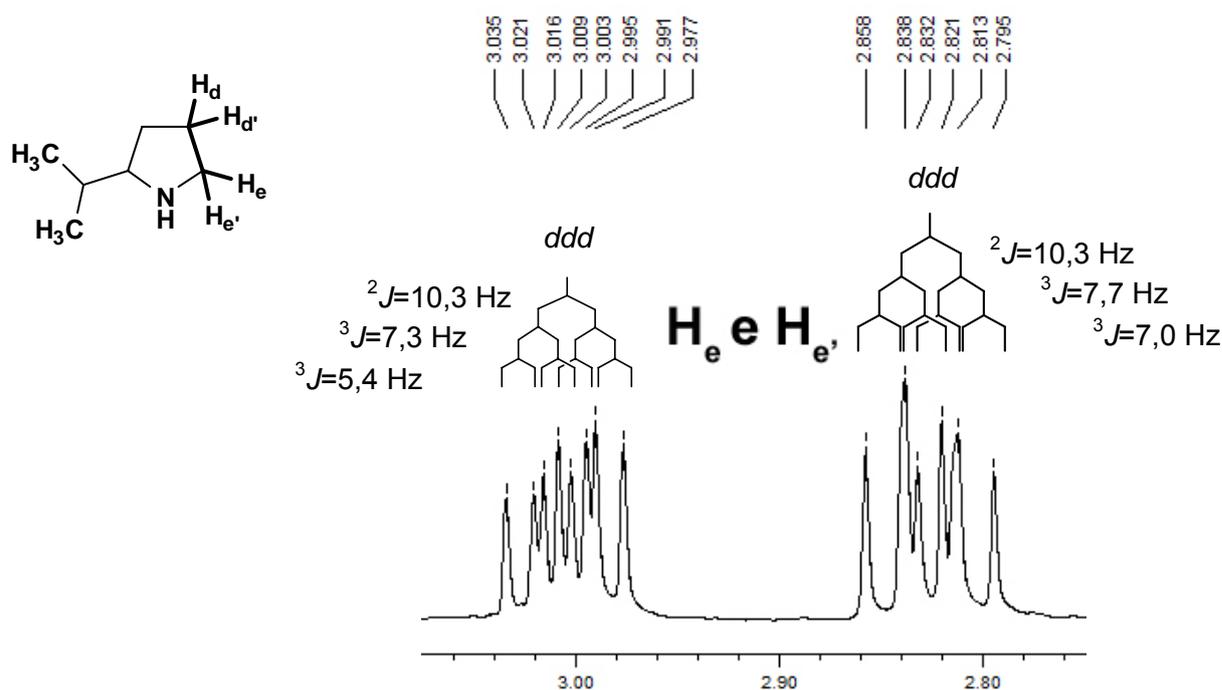


FIGURA 3.28 – Expansão do sinal referente aos núcleos H_e e $H_{e'}$ presente no composto **186**

Os sinais presentes no espectro de RMN ${}^{13}C$ do composto **186** permitiram a identificação dos principais núcleos presentes em sua estrutura. Como por exemplo, os carbonos α -nitrogênio, constituintes do anel pirrolidínico, com deslocamento de 60,4, e 46,6 ppm, conforme apresentado na figura 3.29.

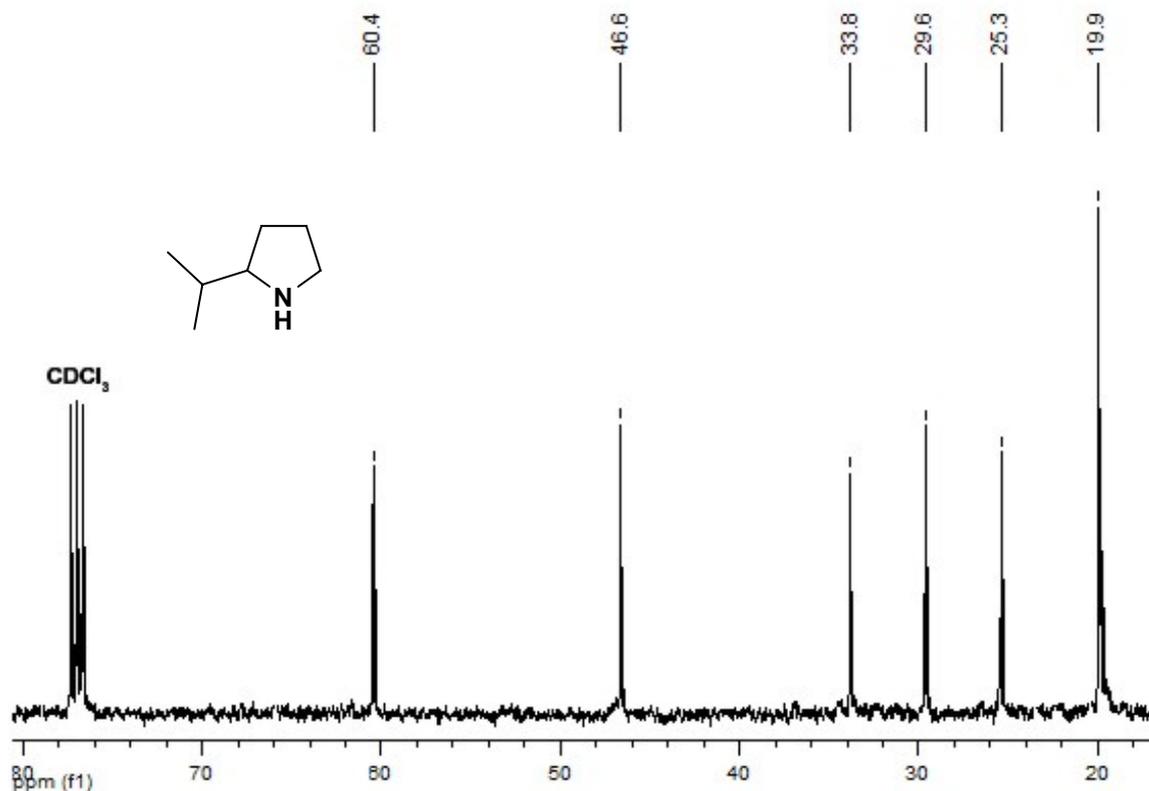


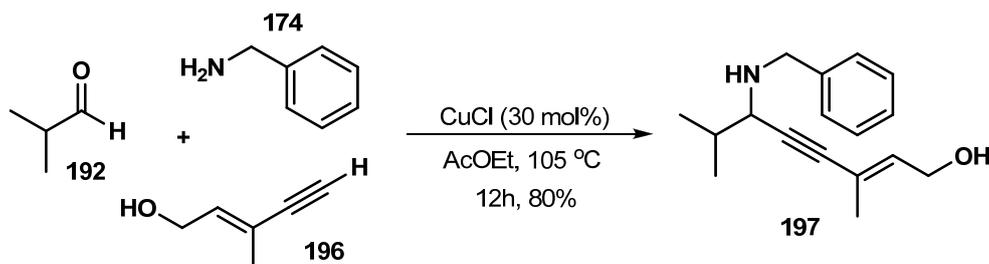
FIGURA 3.29 – Espectro de RMN ^{13}C do alcaloide pirrolidínico **186**

Na síntese da (\pm)-2-*iso*-propilpirrolidina (**186**), o composto foi obtido em três etapas reacionais com um rendimento global de 35%.

3.3.4 Síntese da (\pm)-2-*iso*-propil-5-metil-hexaidroazepina

Como forma complementar a reação de acoplamento tricomponente, também, foi empregada na síntese de um alcaloide de sete membros (hexaidroazepinas).

Nesta proposta sintética os reagentes *iso*-butiraldeído (**192**), benzilamina (**174**) e (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**196**) foram submetidos as mesmas condições experimentais, empregadas anteriormente, conforme esquema 3.42.



ESQUEMA 3.42 – Reação tricomponente para obtenção do composto **197**

A reação foi monitorada através do consumo total da amina e ao término do período de doze horas o produto de interesse foi isolado com 80% de rendimento. O produto foi caracterizado pela técnica de RMN ^1H , conforme espectro abaixo (Figura 3.30).

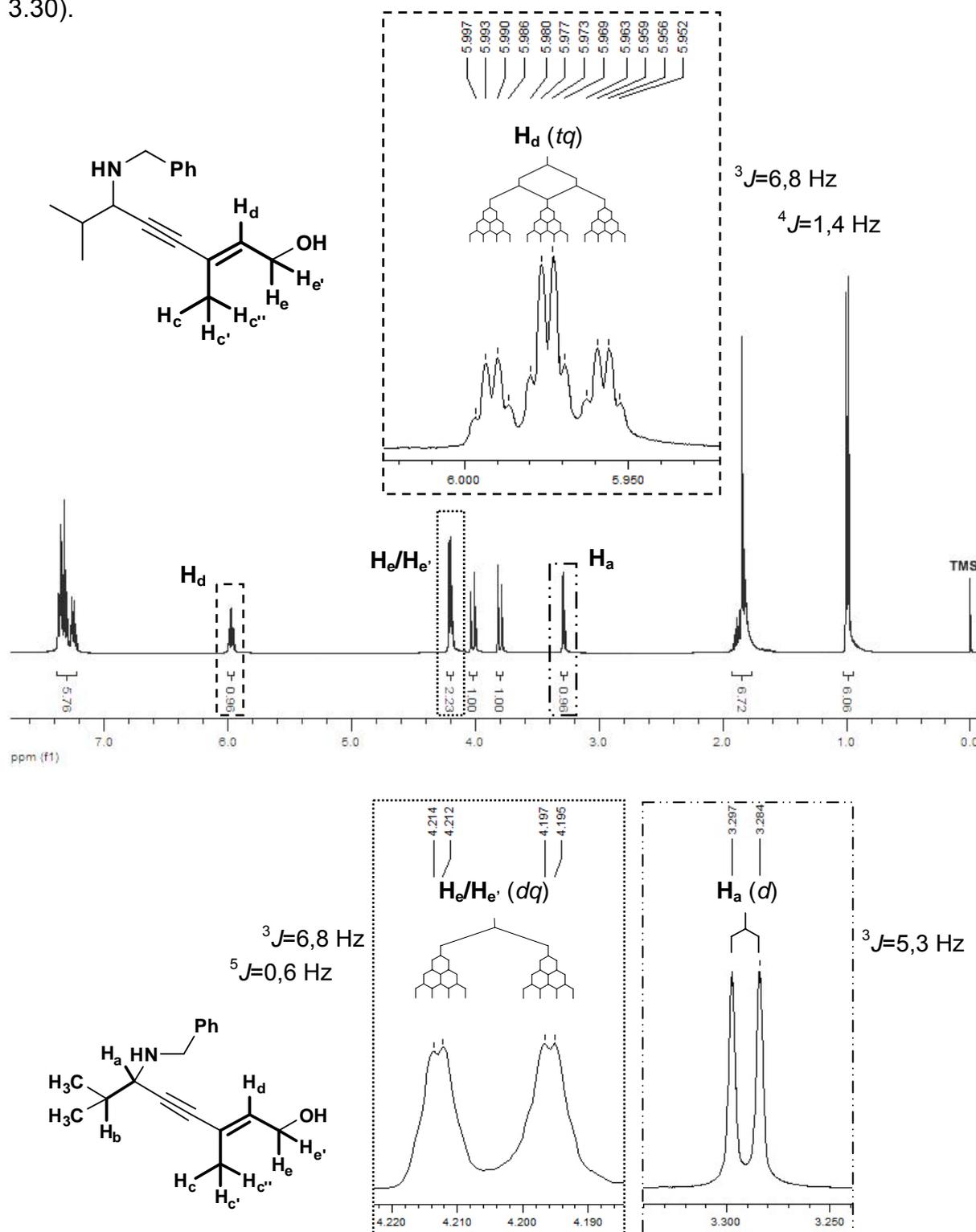


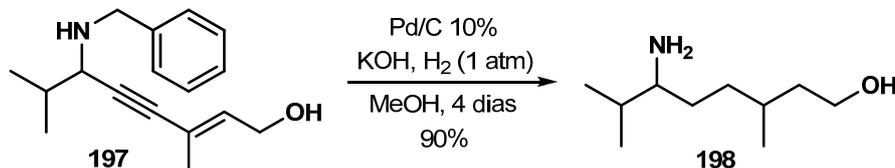
FIGURA 3.30 – Espectro de RMN ^1H do composto **197** e expansão dos sinais de H_a , H_d e H_e

Através da análise de RMN ^1H do composto **197**, o espectro apresentou um sinal na região de hidrogênios olefínicos (5,97 ppm), associado ao acoplamento vicinal de H_d com os núcleos H_e e $\text{H}_{e'}$ ($^3J=6,8$ Hz) e acoplamento a quatro ligações com os hidrogênios H_c , $\text{H}_{c'}$ e $\text{H}_{c''}$ ($^4J=1,4$ Hz)(Figura 3.30, expansão superior).

De forma análoga foi caracterizado, um duplo quadrupeto (4,20 ppm) referente ao acoplamento dos hidrogênios carbinólicos (H_e e $\text{H}_{e'}$) com o núcleo do carbono vicinal H_d ($^3J=6,8$ Hz) e acoplamento a cinco ligações com os núcleos H_c , $\text{H}_{c'}$ e $\text{H}_{c''}$ ($^5J=0,6$ Hz), bem como o acoplamento vicinal entre os núcleos H_a e H_b com contante de $^3J=5,3$ Hz, conforme pode ser visualizado na figura 3.30 (expansões inferiores).

Os acoplamentos a longa distância (4J e 5J) presentes nos sinais dos núcleos H_d e $\text{H}_e/\text{H}_{e'}$, respectivamente, são possíveis de serem visualizados devido à presença dos orbitais π da ligação dupla do composto **197**.¹³⁶

O composto **197** foi, então, submetido à reação de hidrogenação na presença de Pd/C 10% em MeOH para redução da ligação tripla e dupla, bem como desproteção do grupo benzila. Ao término da reação, o produto foi obtido em 90% de rendimento (Esquema 3.43).



ESQUEMA 3.43 – Reação de hidrogenação do composto **198** na presença de Pd/C 10%

Pela análise de RMN ^{13}C , foram determinados os sinais referentes à mistura diastereoisomérica do produto de interesse, entretanto, não foi possível determinação da proporção dos isômeros. Dos quais mencionamos o carbono α -heteroátomo em 56,3 e 57,0 ppm (C-NH₂) e o núcleo carbinólico com deslocamento químico de 60,2 ppm (C-OH), conforme apresentado na Figura 3.31.

Compostos contendo a estrutura nitrogenada cíclica de sete membros estão presentes em substâncias com atividade biológica expressiva, conforme apresentado na figura 3.32. Dentre eles podemos citar o composto **199** que é análogo de um pesticida¹³⁷, a lactama **200** que apresenta atividade antidepressiva e anticonvulsivante em ratos¹³⁸ e a imina **201** que atua como inibidor da enzima responsável pela produção de óxido nítrico. O óxido nítrico está relacionado a muitos

processos fisiológicos, como por exemplo, a vasodilatação, este diretamente relacionado com o controle de pressão do sistema circulatório humano.¹³⁹

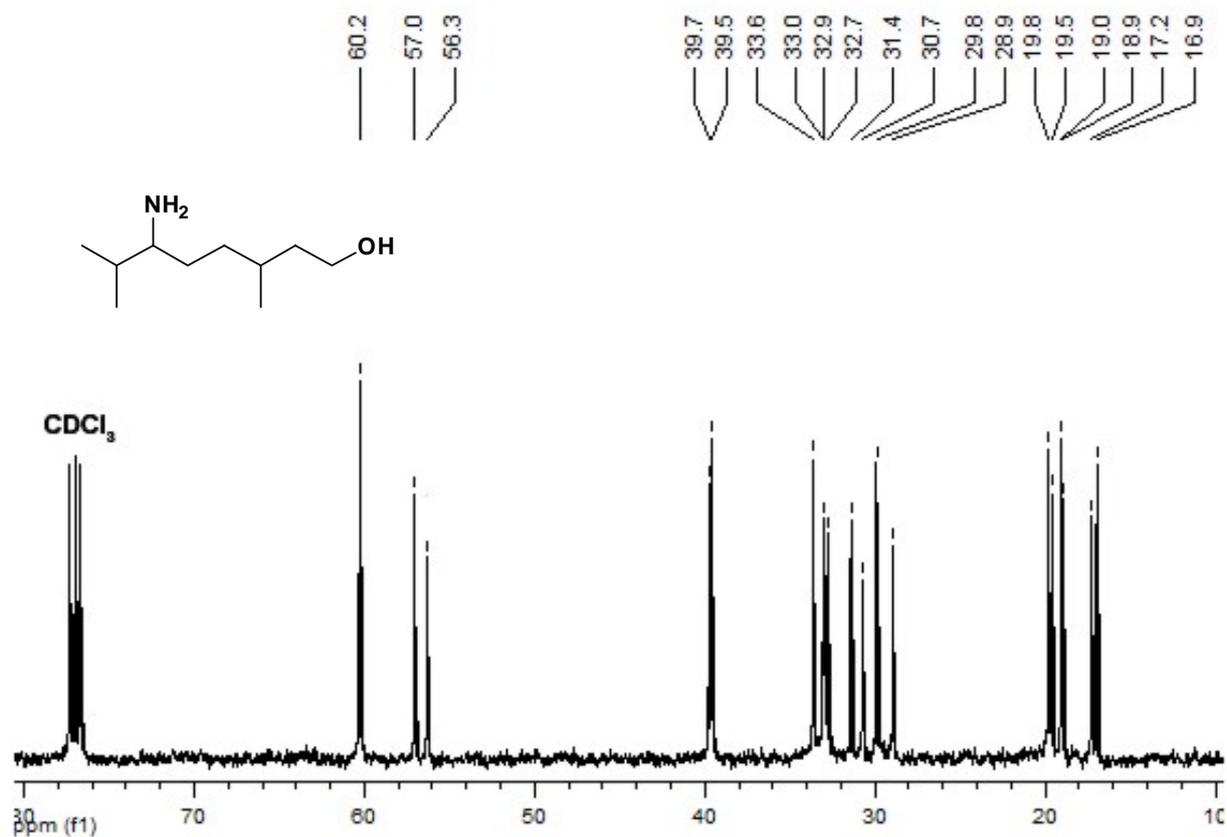


FIGURA 3.31 – Espectro de RMN ¹³C do composto **198** e respectivas atribuições

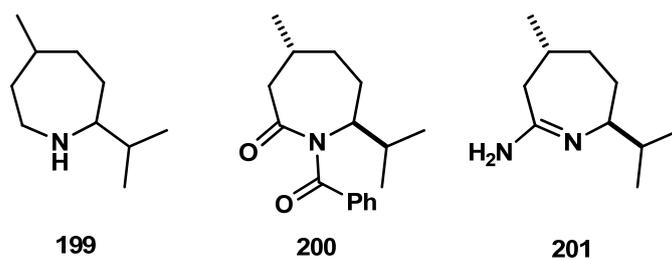


FIGURA 3.32 – Compostos bioativos contendo núcleo nitrogenado de sete membros

4 Conclusões e Perspectivas Futuras

No presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia inédita para formação de hidroxil alquil piperidin-4-onas através de uma reação tricomponente empregando aldeídos, o sal hidrocloreto da 4-piperidona e alquinóis. Conforme mencionado no início, a utilização de alquinóis em reações desta natureza é muito limitado, além de apresentarem longos tempos de reação e baixo rendimento.

Nesta etapa foram sintetizados 31 compostos, sem precedente de literatura, em bons rendimentos e com tempos reacionais compreendidos na faixa de 4 a 7 horas. O método é robusto, passível de escalonamento, faz uso de reagentes com baixo grau de toxicidade e amplamente disponíveis em qualquer laboratório.

Os compostos em questão são importantes blocos sintéticos com potencial aplicação, devido ao número de funções orgânicas passíveis de transformações presentes nos mesmos.

Durante o estudo da reação tricomponente assimétrica foram preparados cinco catalisadores quirais em excelentes rendimentos. Os mesmos serão futuramente testados frente à reação multicomponente de acoplamento A³ para verificar se estes são capazes de induzir assimetria nos produtos de reação.

Em um segundo momento e de forma complementar, será realizada a produção de catalisadores oxazolinil piridínicos com estruturas diferenciadas (conforme figura 4.1), os quais podem ser aplicados para diferentes substratos na reação tricomponente e/ou em reações metalo-catalisadas que empregam outros metais conforme citado anteriormente no texto (Página 46).

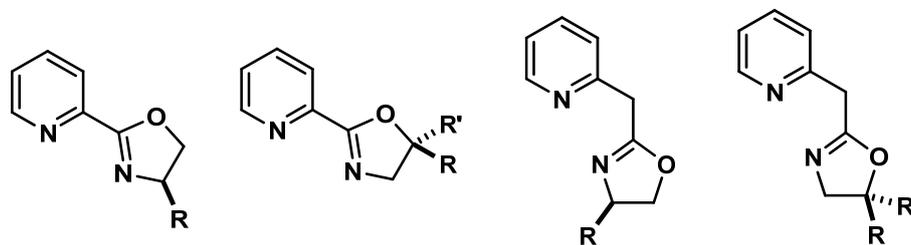


FIGURA 4.1 – Catalisadores quirais com diferentes estruturas

Na segunda parte do trabalho foi realizado o estudo da reação de acoplamento tricomponente utilizando benzilamina como fonte nitrogenada, aldeídos alifáticos e alquinóis. Foram determinadas as melhores condições reacionais para

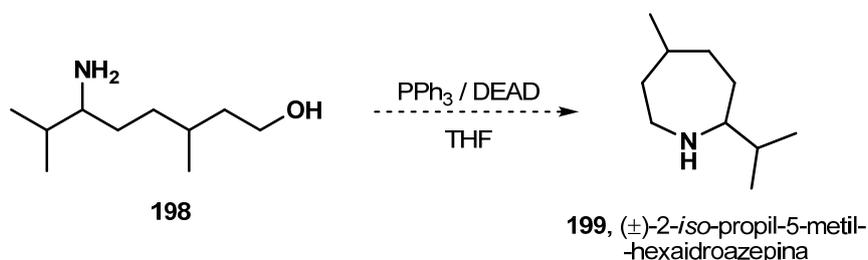
obtenção de benzilamino alquinóis e posterior emprego da metodologia na síntese de alcaloides de cinco, seis e intermediário avançado precursor de um alcaloide de sete membros.

Foram produzidos dois alcaloides piperidínicos ((±)-coniina e (±)-diidropinidina) e um alcaloide pirrolidínico ((±)-2-*isopropilpirrolidina*) em uma rota sintética de três etapas reacionais com rendimentos globais de 35-46%

A utilização de benzilamina nos permitiu a introdução do átomo de nitrogênio no produto da reação tricomponente (benzilamino alquinol) e em seguida através de uma reação de hidrogenação catalisada por paládio, foi possível a retirada do grupo benzil e concomitante redução da ligação tripla, acarretando na obtenção do precursor direto dos alcaloides.

Tal metodologia caracteriza-se por uma importante ferramenta na síntese de alcaloides, pois apresenta reações com ótimos rendimentos, passíveis de escalonamento e que podem facilmente ser adaptadas as outras rotas sintéticas.

Para conclusão deste trabalho serão realizados experimentos complementares empregando diferentes substratos (aldeídos e alquinóis) com o intuito de se verificar a extensão de reatividade da metodologia. Bem como, o término da rota sintética proposta para a obtenção do núcleo hexaidroazepínico, conforme apresentado no esquema 4.1.



ESQUEMA 4.1 – Reação de ciclização intramolecular do composto **198**

5 Materiais e Métodos

5.1 Generalidades

As análises de RMN ^1H a 200 MHz e RMN ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] AC 200 e as análises de RMN ^1H a 400 MHz e RMN ^{13}C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] DRX 400. Para determinação dos deslocamentos químicos foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão.¹⁴⁰ A nomenclatura utilizada para designação de multiplicidades dos sinais presentes nos espectros de RMN ^1H foram baseados em documento recomendado pela AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear).¹⁴¹

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro LC/MS Bruker Daltonics MicroTOF Ic por inserção direta de amostras puras.

As análises de massa de baixa resolução foram realizadas em um equipamento Shimadzu QP 5000 MS acoplado a um cromatógrafo gasoso, utilizando He como gás de arraste.

As análises de cromatografia gasosa foram feitas em equipamentos Shimadzu[®] GC17A e GC2014, utilizando detector por ionização de chama (DIC) e N_2 como gás de arraste.

As colunas utilizadas para as análises de CG e CG/EM foram a DB-5 (5%-Fenil-metilpolisiloxano), com as dimensões 30 m X 0.25 mm X 0.25 μm e a HP-5MS (5%-Fenil-metilpolisiloxano), com as dimensões 30 m X 0.25 mm X 0.25 μm , respectivamente.

As análises de absorção na região do infravermelho foram realizadas em um equipamento Bomem Hartmann & Braun MB-Series modelo Arid-Zone[™].

As análises de desvio óptico foram realizadas em um polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 com lâmpada de sódio (Na), raia D.

Os solventes utilizados foram de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com a literatura.¹⁴² Dentre os quais podemos citar, o acetato de etila (AcOEt) que foi purificado através da destilação fracionada na presença de CaH_2 , desprezando-se a primeira fração da destilação (10% do volume total) e armazenando o solvente purificado em frasco lacrado com peneira molecular 4Å.¹⁴³

Os aldeídos empregados nas reações de acoplamento foram, previamente, purificados através de lavagem com solução de bicarbonato de sódio saturada (NaHCO_3), seguido de secagem com sulfato de magnésio (MgSO_4) e destilação fracionada desprezando-se a primeira fração.¹⁴⁴

O sal hidrocloreídrico da 4-piperidona foi comprado da empresa Sigma-Aldrich.

A benzilamina e trietilamina foram purificadas através da agitação com hidróxido de potássio (KOH), seguido de destilação fracionada.¹⁴⁵

Os alquinos empregados nas reações de acoplamento foram purificados por destilação fracionada.

As análises em CCD foram feitas utilizando cromatoplasmas de vidro com filme de sílica gel de 0,5 mm de espessura (F_{254} Merck[®]), e os sistemas de revelação empregados foram:

- câmara de iodo molecular;
- solução reveladora de vanilina contendo 1g de vanilina, 1 mL de H_2SO_4 e 100 mL de ácido acético glacial;
- solução reveladora de *p*-anisidina contendo 250 mg de *p*-anisidina, 40 mL de EtOH e 100 mL de ácido acético glacial;
- solução reveladora de ninhidrina contendo 500 mg de ninhidrina e 100 mL de etanol 96%;

As cromatoplasmas com indicador de fluorescência foram reveladas utilizando uma lâmpada U.V. com emissão em 254 nm.

As purificações em coluna de sílica foram realizadas empregando sílica gel comum (70-230 mesh) e sílica gel *flash* (230-400 mesh) ASTM Merck[®] de acordo com descrição da literatura.¹⁴⁶

5.2 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)

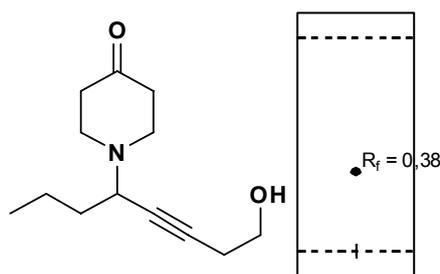
A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,009 g, 0,1 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (0,3 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**)(0,169 g, 1,1 mmol) foi adicionado AcOEt (2 mL). A mistura reacional foi adicionada Et_3N (0,11 g, 0,15 mL, 1,1 mmol), 3-butin-1-ol (**117**)(0,140 g, 0,15 mL, 2 mmol) e o butiraldeído (**116**)(0,072 g, 0,09 mL, 1 mmol). Em seguida a reação foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (4 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL), ao filtrado foi adicionado solução NH_4OH

(10%) em solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e mantida sob agitação por 20 minutos. A mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi lavada com HCl (15 mL, 10%); a fase aquosa foi separada e lavada com AcOEt (10 mL) e em seguida foi neutralizada pela adição de solução saturada de NaHCO_3 (3x10 mL). A fase aquosa neutra foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/ AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,158 g (71%) do composto **118** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 71%;

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/ AcOEt (1:1), R_f 0,38.



IV (filme): ν 3427, 2958, 2931, 2869, 2817, 1714, 1461, 1412, 1376, 1337, 1205, 1126, 1048, 759 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,36-1,59 (m, 2H); 1,59-1,67 (m, 2H); 1,88 (OH); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,48 (td, $J_1=6,3$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,67-2,76 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,47 (ddt, $J_1=7,9$ Hz, $J_2=6,9$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 3,69 (t, $J_1=6,3$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,9; 23,0; 36,0; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 61,3; 79,1; 82,3; 209,1; **EM (m/z, %):** 180 (M^{+43} , 100), 162 (13), 148 (3), 136 (<1), 120 (4), 108 (24), 92 (9), 80(13), 65 (11), 55 (25); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] 224,1651; encontrado 224,1656.

5.3 (but-3-iniloxi)trimetilsilano (119)

Um balão previamente seco de 50 mL contendo imidazol (1,765 g, 26 mmol) foi adicionado CH_2Cl_2 (15 mL) e em seguida o mesmo foi resfriado em banho de gelo a 0 °C. Ao meio reacional foi adicionado TMSCl (3,16 mL, 26 mmol) e o banho de gelo foi retirado, quando o sistema atingiu a temperatura ambiente o sistema foi resfriado novamente a 0 °C e então adicionado 3-butin-1-ol (**117**)(1,40 g, 1,51 mL, 20 mmol) e a reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente até o consumo total do alquinoxol (12 horas). Ao término da reação foi adicionado H_2O (20 mL). O meio reacional foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x15 mL); os extratos orgânicos foram agrupados e a solução resultante foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material

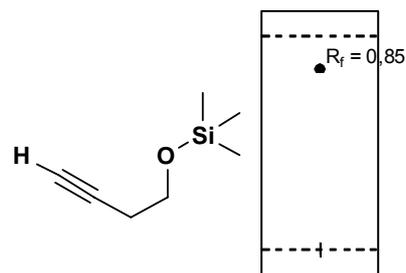
bruto foi purificado por destilação em forno de *Kugelrohr* (100 °C, 760 mmHg) fornecendo 2,27 g (80%) do composto **119** puro.

CAS 17869-75-9

Líquido incolor; Rendimento: 80%

Eluente: hexano/AcOEt (10:1), R_f 0,85

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,09 (s, 9H); 1,93 (t, $J_1=2,6$ Hz, 1H); 2,37 (td, $J_1=7,1$ Hz, $J_2=2,6$ Hz, 2H); 3,67 (t, $J_1=7,1$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ -0,5 (3C); 22,7; 61,1; 69,3; 81,1.



5.4 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2H-pirano (**120**)

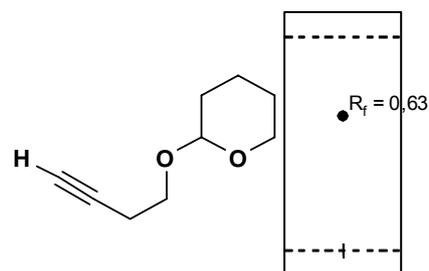
Um balão previamente seco de 25 mL contendo 3-butin-1-ol (**117**)(1,40 g, 1,51 mL, 20 mmol) foi adicionado resina ácida Amberlist 15[®] (cat.) e o sistema foi resfriado em banho de gelo a 0 °C. Em seguida foi adicionado 3,4-diidro-2H-pirano (2,52 g, 2,74 mL, 30 mmol) e a reação foi deixada sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente até o consumo total do alquinoxol (12 horas). Ao término da reação foi adicionado NaHCO_3 (20 mL, sol. sat.). O meio reacional foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x15 mL); os extratos orgânicos foram agrupados e a solução resultante foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por destilação em forno de *Kugelrohr* (140 °C, 760 mmHg) fornecendo 2,74 g (89%) do composto **120** puro.

CAS 40365-61-5

Líquido incolor; Rendimento: 89%

Eluente: hexano/AcOEt (10:1), R_f 0,63

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47-1,90 (m, 6H); 2,49 (td, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,6$ Hz, 2H); 3,48-3,54 (m, 1H); 3,57 (dt, $J_1=9,7$ Hz, $J_2=7,0$ Hz, 1H); 3,83 (dt, $J_1=9,7$ Hz, $J_2=7,0$ Hz, 1H); 3,88 (ddd, $J_1=11,3$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, $J_3=3,2$ Hz, 1H); 4,65 (t, $J_1=3,2$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 19,4; 19,9; 25,4; 30,5; 62,2; 65,5; 69,1; 81,4; 98,8.



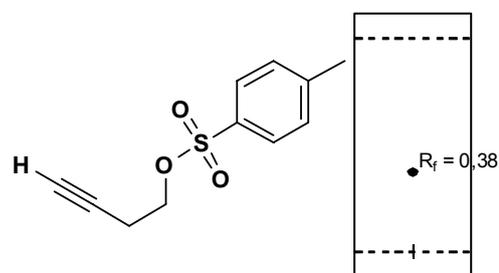
5.5 but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (121)

Um balão previamente seco de 50 mL contendo 3-butin-1-ol (**117**)(1,40 g, 1,51 mL, 20 mmol), Et₃N (3,05 mL, 22 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,5 mg, 0,02 mmol) e CH₂Cl₂ (15 mL) foi resfriado em banho de gelo a 0 °C. Em seguida foi adicionado cloreto de *p*-toluenosulfonila (3,81 g, 20 mmol) e a reação foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, até o consumo total do alquino (3 horas). Ao término da reação foi adicionado H₂O (20 mL). O meio reacional foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x15 mL); os extratos orgânicos foram agrupados e a solução resultante foi secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por destilação em forno de *Kugelrohr* (150 °C, 1 mmHg) fornecendo 4,43 g (99%) do composto **121** puro.

CAS 23418-85-1

Líquido incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), *R_f* 0,38



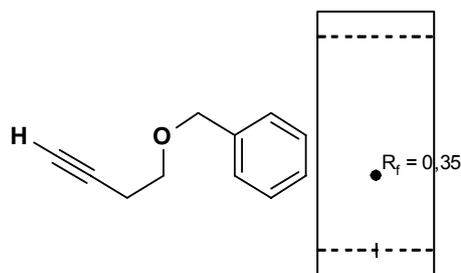
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,97 (t, $J_1=2,6$ Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,55 (td, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,6$ Hz, 2H); 4,11 (t, $J_1=7,0$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J_1=8,3$ Hz, 2H); 7,80 (d, $J_1=8,3$ Hz, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 19,4; 21,6; 67,4; 70,7; 78,4; 127,9; 129,9; 132,9; 144,9.

5.6 ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (122)

Um balão previamente seco de 50 mL contendo 3-butin-1-ol (**117**)(1,40 g, 1,51 mL, 20 mmol) e THF (20 mL) foi resfriado em banho de gelo a 0 °C. Em seguida foi adicionado NaH (0,880 g, 22 mmol, 60% em óleo mineral) e após 10 minutos cloreto de benzila (2,53 g, 2,30 mL, 20 mmol) e a reação foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, até o consumo total do alquino (1 hora). Ao término da reação foi adicionado NH₄Cl (20 mL, sol. sat.). O meio reacional foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x15 mL); os extratos orgânicos foram agrupados e a solução resultante foi secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por destilação em forno de *Kugelrohr* (110 °C, 1 mmHg) fornecendo 2,88 g (90%) do composto **122** puro.

CAS 22273-77-4

Líquido incolor; Rendimento: 90%

Eluente: hexano/AcOEt (9:1), R_f 0,35

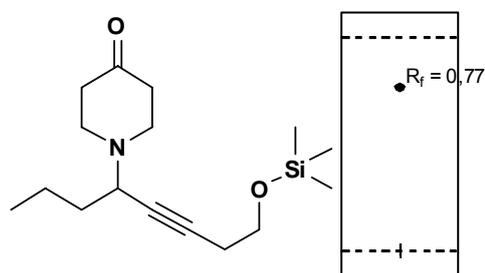
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,97 (t, $J_1=2,6$ Hz, 1H); 2,49 (td, $J_1=6,9$ Hz, $J_2=2,6$ Hz, 2H); 3,59 (t, $J_1=6,9$ Hz, 2H); 4,55 (s, 2H); 7,24-7,39 (m, 5H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 19,9; 68,2; 69,3; 73,0; 81,3; 127,7; 127,8; 128,4; 138,1.

5.7 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)

A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,027 g, 0,3 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (1,0 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**)(0,507 g, 3,3 mmol) foi adicionado AcOEt (6 mL). A mistura reacional foi adicionada Et_3N (0,33 g, 0,45 mL, 3,3 mmol), (but-3-iniloxi)trimetilsilano (**119**)(0,852 g, 1,02 mL, 6 mmol) e butiraldeído (**116**)(0,216 g, 0,27 mL, 3 mmol). Em seguida a reação foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (4 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite® e lavado com AcOEt (2x20 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl (20 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x20 mL), secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,575 g (65%) do composto **123** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 65%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,77

IV (filme): ν 2957, 2934, 2871, 2814, 2749, 1719, 1470, 1415, 1382, 1339, 1250, 1206, 1101, 1057, 1001, 921, 874, 842, 755 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,12 (s, 9H); 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,38-1,58 (m, 2H); 1,62 (q, $J_1=7,3$ Hz, 2H); 2,42 (td, $J_1=7,1$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 2H); 2,43-2,53 (m, 4H); 2,67-2,76 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,44 (ddt, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=1,9$ Hz, 1H); 3,65 (t, $J_1=7,1$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C**

(100 MHz, CDCl₃): δ -0,5 (3C); 13,8; 19,9; 22,9; 36,0; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 61,5; 78,2; 82,7; 209,2; **EM (m/z, %):** 280 (M⁻¹⁵, <1), 252 (84), 210 (2), 183 (1), 162 (23), 154 (18), 148 (3), 140 (1), 120 (9), 119 (15), 103 (25), 73 (100), 68 (10), 59 (8), 55 (12); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₆H₂₉NO₂Si [M+H] 296,2046; encontrado 296,2038.

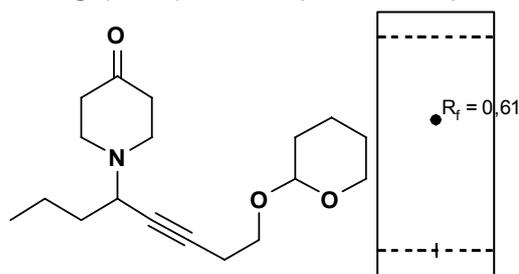
5.8 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)

A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,027 g, 0,3 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (1,0 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**)(0,507 g, 3,3 mmol) foi adicionado AcOEt (6 mL). A mistura reacional foi adicionada Et₃N (0,33 g, 0,45 mL, 3,3 mmol), 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2H-pirano (**120**)(0,924 g, 0,94 mL, 6 mmol) e butiraldeído (**116**)(0,216 g, 0,27 mL, 3 mmol). Em seguida a reação foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (4 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite® e lavado com AcOEt (2x20 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x20 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,562 g (61%) do composto **124** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 61%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,61



IV (filme): ν 2955, 2939, 2871, 2816, 2749, 2226, 1719, 1466, 1455, 1441, 1382, 1340, 1285, 1205, 1136, 1123, 1071, 1033, 969, 905, 869, 813, 761 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,94 (t, *J*₁=7,2 Hz, 3H); 1,37-1,88 (m, 10H); 2,38-2,55 (m, 4H); 2,50 (td, *J*₁=7,0 Hz, *J*₂=2,0 Hz, 2H); 2,67-2,77 (m, 2H); 2,86-2,96 (m, 2H); 3,44 (ddt, *J*₁=7,5 Hz, *J*₂=7,5 Hz, *J*₃=2,0 Hz, 1H); 3,50 (dt, *J*₁=9,5 Hz, *J*₂=7,0 Hz, 2H); 3,79 (dt, *J*₁=9,5 Hz, *J*₂=7,0 Hz, 1H); 3,87 (ddd, *J*₁=11,3 Hz, *J*₂=8,5 Hz, *J*₃=3,1 Hz, 1H); 3,65 (t, *J*₁=3,3 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,8; 19,3; 19,9; 20,1; 25,4; 30,6; 36,0; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 62,1; 66,1; 77,9; 82,8; 98,7; 209,2; **EM (m/z, %):**

264 (M^{-43} , 48), 234 (3), 206 (2), 180 (3), 164 (41), 162 (100), 148 (3), 136 (34), 122 (68), 107 (9), 98 (6), 92 (14), 85 (75), 67 (51), 55 (40); **EM (IES⁺)**: calculado para $C_{18}H_{29}NO_3$ [M+H] 308,2226; encontrado 308,2223.

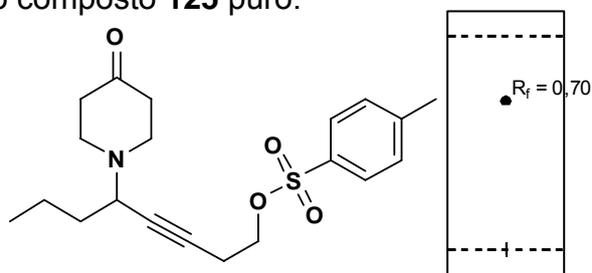
5.9 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)

A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,027 g, 0,3 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (1,0 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**)(0,507 g, 3,3 mmol) foi adicionado AcOEt (6 mL). A mistura reacional foi adicionada Et_3N (0,33 g, 0,45 mL, 3,3 mmol), but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (**121**)(1,344 g, 1,06 mL, 6 mmol) e butiraldeído (**116**)(0,216 g, 0,27 mL, 3 mmol). Em seguida a reação foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (4 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x20 mL); ao filtrado foi adicionado solução NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl (20 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x20 mL), secada com $MgSO_4$ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,848 g (75%) do composto **125** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 75%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,70



IV (filme): ν 2959, 2933, 2871, 2814, 2751, 2269, 1715, 1597, 1495, 1468, 1416, 1361, 1340, 1291, 1208, 1189, 1177, 1127, 1096, 1073, 983, 903, 816, 765, 664, 554 cm^{-1} ; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,93 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,34-1,53 (m, 2H); 1,53-1,65 (m, 2H); 2,36-2,51 (m, 4H); 2,46 (s, 3H); 2,58 (td, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,61-2,69 (m, 2H); 2,79-2,89 (m, 2H); 3,40 (ddt, $J_1=6,6$ Hz, $J_2=6,5$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 4,08 (t, $J_1=7,0$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J_1=8,0$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J_1=8,0$ Hz, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,7; 19,7; 19,8; 21,6; 35,8; 41,4 (2C); 49,11 (2C); 56,5; 67,9; 79,7; 79,8; 127,9 (2C); 129,9 (2C); 133,1; 144,9; 208,9; **EM (m/z, %):** 334 (M^{-43} , 27), 162 (100), 160 (3), 125 (4), 108 (4), 98 (4), 92 (22), 91 (37), 79 (16), 77

(11), 65 (25), 55 (32); **EM (IES⁺)**: calculado para C₂₀H₂₇NO₄S [M+H] 378,1739; encontrado 378,1739.

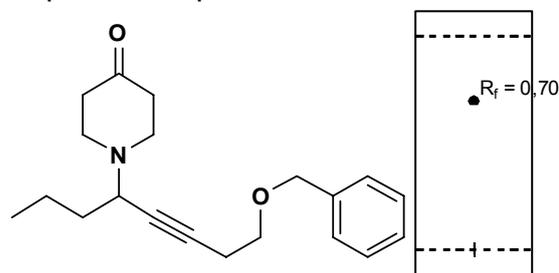
5.10 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)

A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,027 g, 0,3 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (1,0 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**)(0,507 g, 3,3 mmol) foi adicionado AcOEt (6 mL). A mistura reacional foi adicionada Et₃N (0,33 g, 0,45 mL, 3,3 mmol), ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (**122**)(0,960 g, 0,94 mL, 6 mmol) e butiraldeído (**116**)(0,216 g, 0,27 mL, 3 mmol). Em seguida a reação foi aquecida a 70 °C e deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (4 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x20 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x20 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (2:1) como eluente, fornecendo 0,751 g (80%) do composto **126** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 80%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), *R_f* 0,70



IV (filme): ν 3029, 2957, 2932, 2869, 2814, 2749, 1717, 1496, 1454, 1412, 1381, 1362, 1339, 1206, 1102, 1075, 1028, 1002, 737, 697, 606 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,94 (t, *J*₁=7,2 Hz, 3H); 1,36-1,57 (m, 2H); 1,62 (q, *J*₁=7,4 Hz, 2H); 2,37-2,49 (m, 4H); 2,52 (td, *J*₁=6,9 Hz, *J*₂=2,0 Hz, 2H); 2,66-2,76 (m, 2H); 2,85-2,93 (m, 2H); 3,44 (ddt, *J*₁=7,6 Hz, *J*₂=7,5 Hz, *J*₃=2,0 Hz, 1H); 3,57 (t, *J*₁=6,9 Hz, 2H); 4,54 (s, 3H); 7,26-7,38 (m, 5H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,8; 19,9; 20,1; 36,0; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 68,9; 72,9; 78,1; 82,6; 127,6 (2C); 128,4 (2C); 138,1; 209,2; **EM (m/z, %):** 270 (M⁻⁴³, 54), 240 (39), 228 (2), 206 (<1), 198 (6), 178 (<1), 162 (4), 148 (6), 136 (10), 122 (9), 106 (7), 92 (15), 91 (100), 79 (13), 77 (10), 65 (26), 55 (24); **EM (IES⁺)**: calculado para C₂₀H₂₇NO₂ [M+H] 314,2120; encontrado 314,2113.

5.11 Procedimento típico para formação de hidroxil alquinil piperidin-4-onas

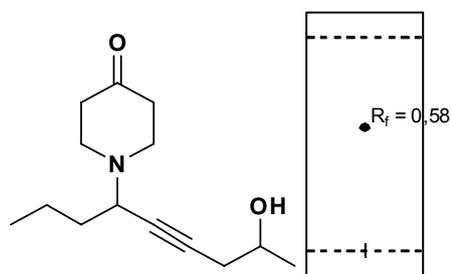
A um balão previamente seco e com capacidade de 10 mL contendo CuCl (0,009 g, 0,1 mmol, 5 mol%), peneira molecular 4Å (0,3 g) e sal hidrocloreídrico do hidrato da 4-piperidona (**115**) (0,169 g, 1,1 mmol) foi adicionado solvente (2 mL). A mistura reacional foi adicionada Et₃N (0,11 g, 0,15 mL, 1,1 mmol), alquino (2 mmol) e aldeído (1 mmol). Em seguida a reação foi deixada sob agitação até o consumo total do aldeído (vide condições de reação). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi lavada com HCl (15 mL, 10%); a fase aquosa foi separada e lavada com AcOEt (10 mL) e em seguida foi neutralizada com a adição de solução saturada de NaHCO₃ (3x10 mL). A fase aquosa neutra foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando eluente apropriado.

5.11.1 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (**127**)

Óleo incolor; Rendimento: 72%

Reação: 70 °C (4,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,58



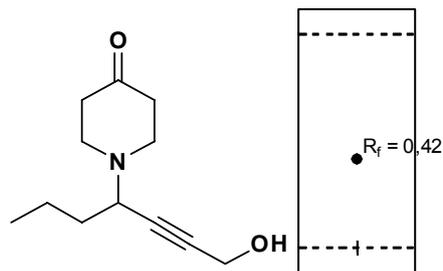
IV (filme): ν 3416, 2961, 2932, 2872, 2816, 2229, 1715, 1460, 1416, 1380, 1340, 1207, 1125, 1073, 939, 762 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,95 (t, *J*₁=7,3 Hz, 3H); 1,25 (d, *J*₁=6,1 Hz, 3H); 1,37-1,59 (m, 2H); 1,59-1,70 (m, 2H); 1,98 (OH); 2,30-2,54 (m, 6H); 2,68-2,76 (m, 2H); 2,87-2,95 (m, 2H); 3,47 (ddt, *J*₁=7,5 Hz, *J*₂=7,4 Hz, *J*₃=1,9 Hz, 1H); 3,92 (sext, *J*₁=6,1 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,8; 19,9; 22,4; 29,2; 36,1; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 66,5; 79,8; 82,0; 209,1; **EM (m/z, %):** 194 (M⁴³, 100), 176 (3), 150 (25), 138 (2), 120 (3), 108 (74), 94 (10), 80 (40), 67 (20), 55 (53); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₄H₂₃NO₂ [M+H] 238,1807; encontrado 238,1798.

5.11.2 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)

Óleo incolor; Rendimento: 75%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,42



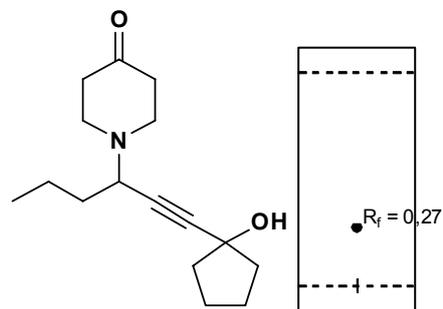
IV (filme): ν 3416, 2959, 2934, 2871, 2818, 1715, 1461, 1415, 1382, 1340, 1207, 1137, 1072, 972, 762, 623 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,96 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,37-1,61 (m, 2H); 1,61-1,70 (m, 2H); 1,90 (OH); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,69-2,77 (m, 2H); 2,88-2,97 (m, 2H); 3,51 (ddt, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 4,29 (d, $J_1=1,7$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,8; 35,7; 41,4 (2C); 49,2 (2C); 50,9; 56,5; 82,8; 84,1; 209,0; **EM (m/z, %):** 166 (M^{43} , 100), 154 (1), 136 (1), 124 (5), 106 (2), 96 (49), 94 (12), 81 (6), 68 (11), 55 (24); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [M+H] 210,1494; encontrado 210,1505.

5.11.3 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)

Óleo incolor; Rendimento: 82%

Reação: 70 °C (5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,27



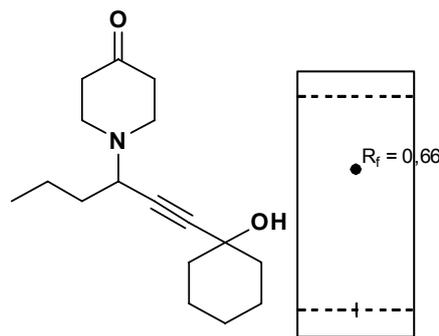
IV (filme): ν 3417, 2959, 2872, 2815, 2750, 1714, 1470, 1381, 1339, 1312, 1208, 1131, 1073, 999, 750, 639 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,36-1,59 (m, 2H); 1,60-1,68 (m, 2H); 1,68-1,83 (m, 4H); 1,87-1,95 (m, 5H); 2,38-2,55 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,50 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 19,8; 23,4 (2C); 35,9; 41,4 (2C); 42,8 (2C); 49,2 (2C); 56,4; 74,5; 79,9; 89,9; 209,1; **EM (m/z, %):** 220 (M^{43} , 100), 202 (3), 192 (19), 178 (6), 162 (4), 150 (11), 136 (21), 123 (18), 108 (13), 98 (14), 94 (15), 91 (13), 81 (15), 79 (26), 67 (27), 66 (27), 55 (57); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M+H] 264,1964; encontrado 264,1965.

5.11.4 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)

Óleo incolor; Rendimento: 73%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,66



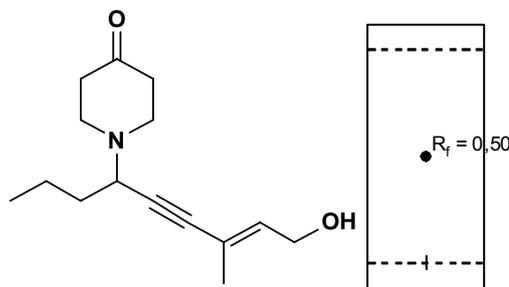
IV (filme): ν 3419, 2833, 2857, 2814, 2750, 1715, 1449, 1384, 1339, 1207, 1170, 1132, 1073, 965, 903, 749 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,96 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,35-1,60 (m, 11H); 1,61-1,74 (m, 4H); 2,39-2,55 (m, 4H); 2,67-2,77 (m, 2H); 2,88-2,96 (m, 2H); 3,52 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,8; 23,5; 25,2 (2C); 36,0; 40,3 (2C); 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,4; 68,8; 81,0; 89,7; 209,1; **EM (m/z, %):** 234 (M^{43} , 100), 206 (10), 192 (<1), 178 (2), 164 (3), 154 (2), 136 (39), 119 (4), 108 (10), 98 (10), 91 (11), 81 (13), 79 (14), 67 (16), 66 (30), 55 (43); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ [M+H] 278,2120; encontrado 278,2122.

5.11.5 (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)

Óleo incolor; Rendimento: 76%

Reação: 70 °C (5,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), *R_f* 0,50



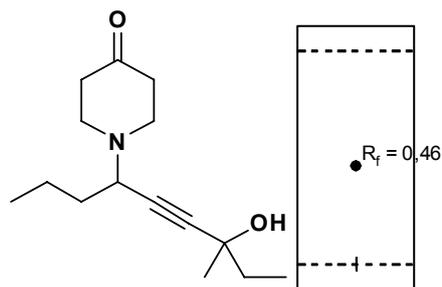
IV (filme): ν 3416, 3028, 2958, 2932, 2871, 2815, 2749, 2204, 1716, 1633, 1467, 1459, 1414, 1380, 1339, 1207, 1131, 1072, 1003, 971, 917, 757, 621 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,96 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,67 (q, $J_1=7,5$ Hz, 2H); 1,73 (OH); 1,82 (dt, $J_1=1,3$ Hz, $J_2=0,6$ Hz, 3H); 2,39-2,59 (m, 4H); 2,68-2,78 (m, 2H); 2,88-2,98 (m, 2H); 3,58 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); 4,21 (d, $J_1=6,7$ Hz, 2H); 5,95 (tq, $J_1=6,7$ Hz, $J_2=1,3$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 17,9; 19,9; 35,9; 41,5 (2C); 49,3 (2C); 56,9; 59,0; 84,9; 88,2; 120,5; 135,1; 209,1; **EM (m/z, %):** 206 (M^{43} , 100), 202 (<1), 188 (1), 164 (2), 148 (1), 136 (17), 120 (5), 107 (10), 98 (6), 91 (12), 81 (14), 79 (17), 77 (19), 67 (10), 65 (12), 55 (27); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [M+H] 250,1807; encontrado 250,1802.

5.11.6 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)

Óleo incolor; Rendimento: 80%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), R_f 0,46



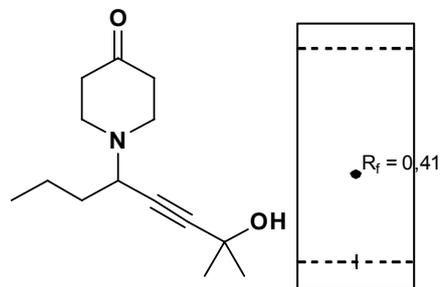
IV (filme): ν 3428, 2964, 2934, 2874, 2816, 2750, 1714, 1462, 1381, 1339, 1290, 1207, 1131, 1073, 1037, 1000, 982, 915, 750, 606 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,96 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,02 (t, $J_1=7,4$ Hz, 3H); 1,37-1,59 (m, 2H); 1,46 (s, 3H); 1,59-1,73 (m, 4H); 1,93 (OH); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,66-2,75 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,50 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 9,1; 13,8; 19,8; 29,8; 36,0; 36,8; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,4; 68,8; 80,1; 89,6; 209,1; **EM (m/z, %):** 222 (M^{29} , 3), 208 (100), 190 (2), 180 (4), 166 (3), 154 (5), 136 (46), 122 (5), 108 (16), 98 (14), 94 (12), 81 (7), 66 (33), 55 (35); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M+H] 252,1964; encontrado 252,1957.

5.11.7 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)

Óleo incolor; Rendimento: 85%

Reação: 70 °C (5,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), R_f 0,41



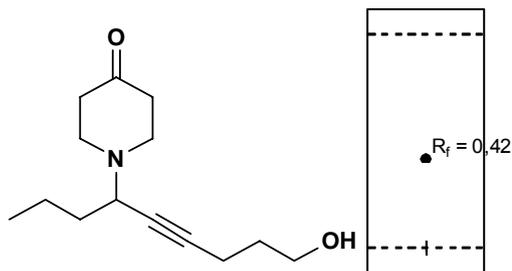
IV (filme): ν 3420, 2960, 2934, 2872, 2816, 2751, 1715, 1460, 1378, 1361, 1339, 1229, 1208, 1169, 1134, 1073, 951, 752, 610, 552 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,37-1,56 (m, 2H); 1,51 (s, 6H); 1,60-1,68 (m, 2H); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,67-2,74 (m, 2H); 2,86-2,94 (m, 2H); 3,48 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,8; 31,9 (2C); 35,8; 41,4 (2C); 49,2 (2C); 56,3; 65,2; 78,9; 90,9; 209,1; **EM (m/z, %):** 222 (M^{15} , 1), 194 (100), 178 (2), 166 (<1), 152 (3), 136 (43), 124 (6), 108 (10), 97 (12), 94 (11), 82 (6), 66 (34), 55 (18); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M+H] 238,1807; encontrado 238,1804.

5.11.8 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)

Óleo incolor; Rendimento: 80%

Reação: 70 °C (6,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), R_f 0,42



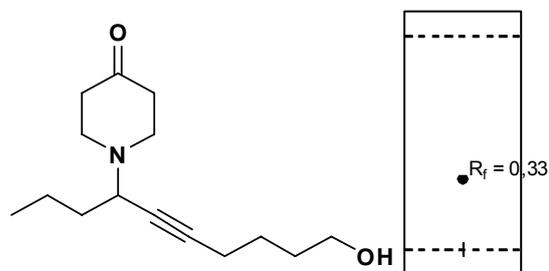
IV (filme): ν 3418, 2957, 2934, 2871, 2815, 2750, 2226, 1714, 1470, 1433, 1416, 1381, 1340, 1207, 1139, 1126, 1071, 1001, 930, 805, 759 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,94 (t, $J_1=7,2$ Hz, 3H); 1,34-1,56 (m, 2H); 1,57-1,66 (m, 2H); 1,74 (qt, $J_1=6,3$ Hz, 2H); 1,83 (OH); 2,32 (td, $J_1=6,9$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,38-2,54 (m, 4H); 2,66-2,75 (m, 2H); 2,86-2,94 (m, 2H); 3,43 (ddt, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 3,73 (t, $J_1=6,1$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 15,2; 19,9; 31,7; 36,1; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 61,8; 77,6; 85,2; 209,3; **EM (m/z, %):** 194 (M^{43} , 100), 176 (1), 166 (10), 150 (4), 134 (6), 124 (16), 106 (8), 95 (37), 79 (15), 77 (16), 67 (18), 65 (12), 55 (28); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M+H] 238,1807; encontrado 238,1804.

5.11.9 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)

Óleo incolor; Rendimento: 77%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,33



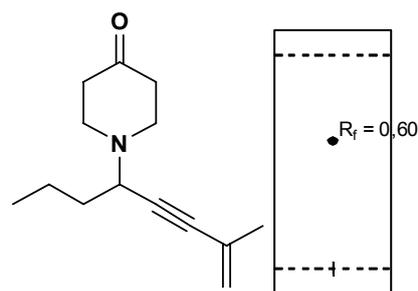
IV (filme): ν 3415, 2956, 2935, 2870, 2815, 2749, 2223, 1715, 1458, 1380, 1339, 1207, 1126, 1071, 971, 803, 760 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,31-1,71 (m, 9H); 2,24 (td, $J_1=6,9$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,68-2,75 (m, 2H); 2,86-2,94 (m, 2H); 3,44 (ddt, $J_1=7,3$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 3,66 (t, $J_1=6,3$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 18,4; 19,9; 25,4; 31,9; 36,1; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 62,3; 77,3; 85,6; 209,4; **EM (m/z, %):** 208 (M^{43} , 100), 190 (1), 180 (1), 164 (5), 148 (11), 138 (4), 122 (7), 109 (10), 93 (9), 91 (12), 79 (18), 77 (14), 67 (15), 65 (11), 55 (35); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M+H] 252,1964; encontrado 252,1954.

5.11.10 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)

Óleo incolor; Rendimento: 20%

Reação: 25 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (4:1), R_f 0,60



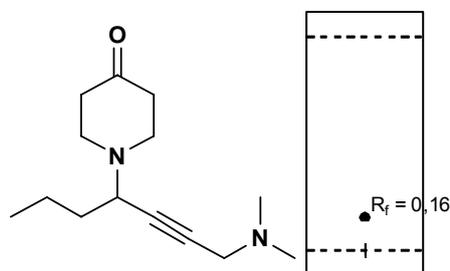
IV (filme): ν 3094, 2958, 2934, 2872, 2813, 2749, 1720, 1611, 1469, 1381, 1338, 1284, 1206, 1133, 1073, 1007, 895, 755 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,97 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,41-1,60 (m, 2H); 1,67 (q, $J_1=7,5$ Hz, 2H); 1,87 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, 3H); 2,40-2,55 (m, 4H); 2,70-2,78 (m, 2H); 2,89-2,99 (m, 2H); 3,58 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); 5,18 (qt, $J_1=1,7$ Hz, 1H); 5,22-5,24 (m, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,8; 23,7; 35,7; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,8; 85,6; 87,2; 121,3; 126,5; 209,1; **EM (m/z, %):** 176 (M^{+3} , 100), 154 (<1), 134 (2), 120 (2), 106 (45), 93 (5), 91 (12), 79 (25), 77 (38), 65 (9), 55 (14); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ [M+H] 220,1701; encontrado 220,1697.

5.11.11 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)

Óleo incolor; Rendimento: 63%

Reação: 70 °C (3 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,16



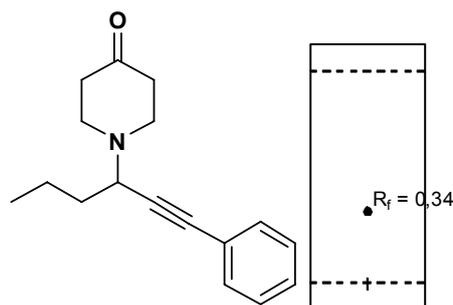
IV (filme): ν 2958, 2937, 2870, 2818, 2775, 1719, 1468, 1339, 1206, 1135, 1073, 1032, 838, 766, 630 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,96 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,39-1,60 (m, 2H); 1,66 (q, $J_1=7,4$ Hz, 2H); 2,28 (s, 6H); 2,39-2,55 (m, 4H); 2,69-2,78 (m, 2H); 2,89-2,98 (m, 2H); 3,27 (d, $J_1=1,8$ Hz, 2H); 3,51 (ddt, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, $J_3=1,8$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,7; 19,8; 36,1; 41,4 (2C); 44,1 (2C); 47,9; 49,2 (2C); 56,5; 80,4; 81,9; 209,1; **EM (m/z, %):** 178 (M^{+3} , 100), 162 (<1), 148 (3), 136 (4), 120 (3), 108 (27), 93 (5), 81 (10), 79 (13), 67 (9), 55 (19); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ [M+H] 237,1967; encontrado 237,1963.

5.11.12 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)

Óleo incolor; Rendimento: 62%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (10:1), R_f 0,34



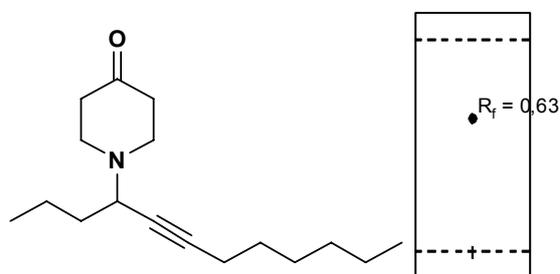
IV (filme): ν 3079, 3055, 2958, 2932, 2871, 2813, 2749, 2204, 1717, 1597, 1489, 1442, 1381, 1338, 1206, 1132, 1071, 1027, 1003, 972, 927, 914, 756, 691, 617 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,99 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,46-1,67 (m, 2H); 1,71-1,80 (m, 2H); 2,41-2,57 (m, 4H); 2,77-2,87 (m, 2H); 2,96-3,05 (m, 2H); 3,70 (t, $J_1=7,5$ Hz, 1H); 7,24-7,32 (m, 3H); 7,36-7,44 (m, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 19,9; 35,9; 41,5 (2C); 49,4 (2C); 57,1; 86,0; 86,7; 123,1; 128,0; 128,3 (2C); 131,7 (2C); 209,0; **EM (m/z, %):** 212 (M^{-43} , 100), 182 (<1), 170 (<1), 156 (1), 142 (24), 128 (11), 115 (51), 102 (6), 84 (6), 77 (6), 70 (5), 55 (8); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ [M+H] 256,1701; encontrado 256,1706.

5.11.13 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)

Óleo incolor; Rendimento: 69%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (3:1), R_f 0,63



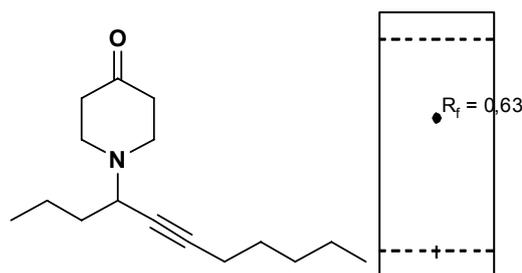
IV (filme): ν 2957, 2931, 2870, 2859, 2814, 2749, 2224, 1721, 1466, 1380, 1339, 1206, 1139, 1127, 1073, 1001, 971, 801, 758, 727, 612 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,88 (t, $J_1=7,0$ Hz, 3H); 0,95 (t, $J_1=7,2$ Hz, 3H); 1,22-1,66 (m, 12H); 2,18 (td, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,68-2,76 (m, 2H); 2,87-2,95 (m, 2H); 3,44 (ddt, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 13,9; 19,6; 19,9; 22,5; 28,5; 29,0; 31,3; 36,2; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,7; 76,9; 86,1; 209,3; **EM (m/z, %):** 220 (M^{-43} , 100), 206 (<1), 178 (2), 162 (2), 148 (5), 136 (7), 120 (5), 108 (5), 93 (7), 81 (11), 79 (11), 67 (15), 55 (24); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}$ [M+H] 264,2327; encontrado 264,2317.

5.11.14 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)

Óleo incolor; Rendimento: 66%

Reação: 70 °C (4 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (3:1), *R_f* 0,63



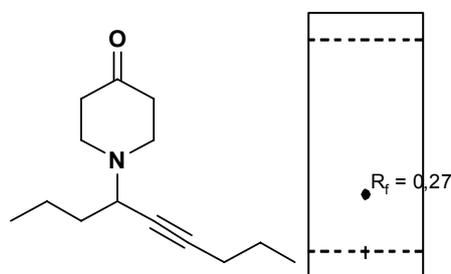
IV (filme): ν 2957, 2932, 2871, 2861, 2814, 2748, 2225, 1721, 1466, 1380, 1339, 1206, 1127, 1073, 1001, 972, 802, 760, 731, 610 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,89 (t, $J_1=7,0$ Hz, 3H); 0,95 (t, $J_1=7,2$ Hz, 3H); 1,26-1,66 (m, 10H); 2,18 (td, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,38-2,54 (m, 4H); 2,65-2,76 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,44 (ddt, $J_1=7,5$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,8; 13,9; 18,5; 19,9; 22,1; 28,7; 31,0; 36,2; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 76,9; 86,1; 209,3; **EM (m/z, %):** 206 (M^{-43} , 100), 178 (<1), 162 (2), 148 (3), 136 (8), 120 (3), 108 (4), 93 (4), 81 (9), 79 (10), 67 (15), 55 (19); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$ [M+H] 250,2171; encontrado 250,2168.

5.11.15 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)

Óleo incolor; Rendimento: 65%

Reação: 30 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (10:1), *R_f* 0,27



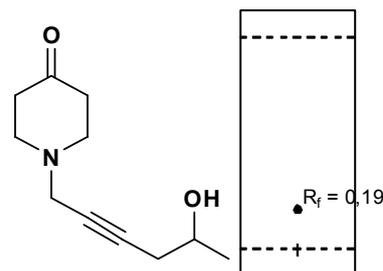
IV (filme): ν 2961, 2934, 2872, 2814, 2749, 2224, 1721, 1464, 1418, 1380, 1339, 1206, 1139, 1127, 1073, 999, 971, 756, 612 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 0,97 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,37-1,58 (m, 4H); 1,62 (q, $J_1=7,3$ Hz, 2H); 2,17 (td, $J_1=6,9$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 2H); 2,38-2,54 (m, 4H); 2,68-2,77 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,45 (ddt, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=7,4$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,5; 13,8; 19,9; 20,6; 22,5; 36,2; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 56,6; 77,1; 85,9; 209,4; **EM (m/z, %):** 178 (M^{-43} , 100), 162 (<1), 148 (3), 136 (4), 120 (3), 108 (27), 93 (5), 81 (10), 79 (13), 67 (9), 55 (19); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ [M+H] 222,1858; encontrado 222,1849.

5.11.16 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)

Óleo incolor; Rendimento: 59%

Reação: 25 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,19



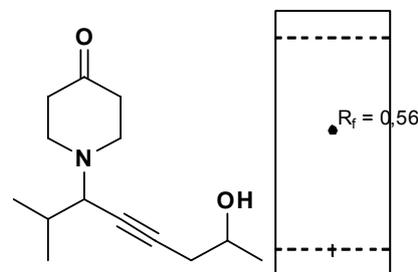
IV (filme): ν 3412, 2968, 2910, 2816, 2767, 2712, 2232, 1715, 1419, 1378, 1346, 1324, 1289, 1193, 1115, 1083, 1011, 976, 940, 834, 808, 757, 617 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,26 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 2,39 (ddt, $J_1=6,3$ Hz, $J_2=6,2$ Hz, $J_3=2,2$ Hz, 2H); 2,50 (t, $J_1=6,2$ Hz, 4H); 2,86 (t, $J_1=6,2$ Hz, 4H); 3,41 (t, $J_1=2,2$ Hz, 1H); 3,95 (sext, $J_1=6,1$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 22,5; 29,3; 41,0 (2C); 46,8; 52,1 (2C); 66,4; 76,9; 82,3; 208,4; **EM (m/z, %):** 195 (M^+ , 36), 178 (11), 162 (2), 150 (64), 136 (13), 122 (11), 112 (43), 108 (100), 98 (25), 94 (31), 80 (53), 65 (20), 56 (68), 55 (67), 53 (73); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M+H] 196,1338; encontrado 196,1333.

5.11.17 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Reação: 50 °C (5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,56



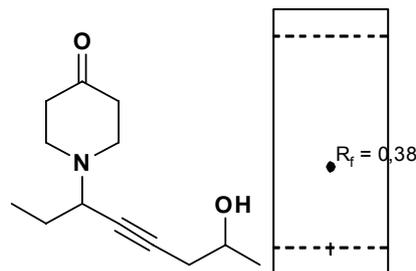
IV (filme): ν 3417, 2967, 2909, 2870, 2815, 2750, 1714, 1468, 1416, 1380, 1337, 1280, 1262, 1214, 1113, 1075, 988, 940, 831, 764, 627 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,02 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,06 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,26 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 1,75-1,86 (m, 1H); 2,33-2,54 (m, 6H); 2,62-2,71 (m, 2H); 2,84-2,93 (m, 2H); 2,97 (dt, $J_1=9,9$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H); 3,92 (sext, $J_1=6,1$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 19,8; 20,5; 22,4; 29,2; 31,1; 41,5 (2C); 49,4 (2C); 64,0; 66,6; 79,0; 82,5; 209,6; **EM (m/z, %):** 222 (M^{15} , 2), 194 (100), 176 (5), 150 (36), 136 (1), 132 (3), 120 (6), 108 (72), 93 (8), 91 (10), 80 (47), 79 (19), 77 (16), 67 (11), 55 (34); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M+H] 238,1807; encontrado 238,1797.

5.11.18 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)

Óleo incolor; Rendimento: 65%

Reação: 27 °C (4,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,38



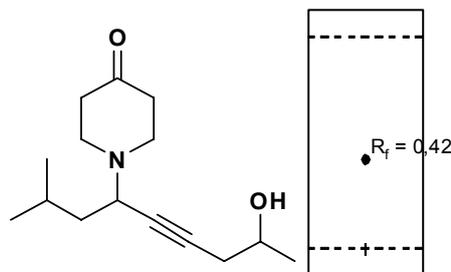
IV (filme): ν 3422, 2967, 2932, 2909, 2875, 2815, 2749, 1714, 1461, 1416, 1379, 1339, 1211, 1126, 1079, 1007, 970, 940, 841, 764, 621 cm^{-1} ; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1,03 (t, $J_1=7,3$ Hz, 3H); 1,26 (d, $J_1=6,0$ Hz, 3H); 1,61-1,75 (m, 2H); 2,21 (OH); 2,36 (ddd, $J_1=16,4$ Hz, $J_2=5,8$ Hz, $J_3=1,8$ Hz, 1H); 2,40-2,54 (m, 5H); 2,68-2,78 (m, 2H); 2,86-2,96 (m, 2H); 3,37 (ddt, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=6,4$ Hz, $J_3=1,8$ Hz, 1H); 3,93 (sext, $J_1=6,0$ Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 11,2; 22,3; 27,0; 29,1; 41,3 (2C); 49,1 (2C); 58,5; 66,4; 79,5; 82,1; 209,2; **EM (m/z, %):** 208 (M^{-15} , 1), 194 (100), 176 (5), 150 (35), 140 (9), 136 (4), 120 (5), 108 (75), 93 (7), 91 (10), 80 (50), 79 (30), 77 (16), 65 (11), 55 (32); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₃H₂₁NO₂ [M+H] 224,1651; encontrado 224,1639.

5.11.19 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)

Óleo incolor; Rendimento: 97%

Reação: 70 °C (5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,42



IV (filme): ν 3425, 2957, 2930, 2868, 2815, 2749, 1716, 1469, 1416, 1383, 1340, 1207, 1119, 1075, 1004, 975, 940, 762, 622 cm^{-1} ; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,98 (t, $J_1=6,9$ Hz, 6H); 1,25 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 1,54 (ddd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=6,5$ Hz, $J_3=2,6$ Hz, 2H); 1,84 (non, $J_1=6,5$ Hz, 1H); 1,94 (OH); 2,35 (ddd, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=6,3$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 2,41 (ddd, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=5,4$ Hz, $J_3=0,8$ Hz, 1H); 2,41-2,54 (m, 6H); 2,67-2,76 (m, 2H); 2,87-2,96 (m, 2H); 3,55 (t, $J_1=7,6$ Hz, 1H); 3,92 (sext, $J_1=6,1$ Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 22,2; 22,4; 22,7; 29,2; 41,5 (2C); 42,8; 49,2 (2C); 55,0; 66,5; 79,7; 82,0; 209,2; **EM (m/z, %):** 236 (M^{-15} , 2), 194 (100), 176 (5), 168 (6), 150 (42), 136 (2), 120 (7), 108 (66), 93 (13), 91 (14), 80 (44), 79 (15), 77 (13), 67

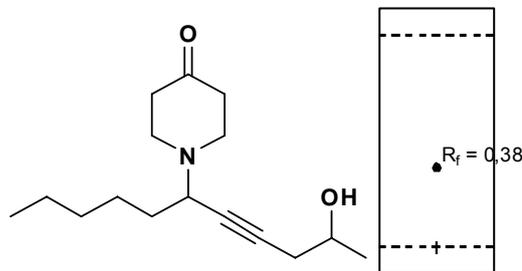
(13), 65 (12), 55 (34); **EM (IES⁺)**: calculado para C₁₅H₂₅NO₂ [M+H] 252,1964; encontrado 252,1973.

5.11.20 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)

Óleo incolor; Rendimento: 78%

Reação: 70 °C (4,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,38



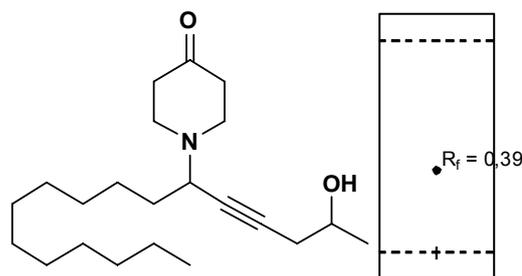
IV (filme): ν 3428, 2958, 2930, 2859, 2815, 2749, 1717, 1458, 1416, 1379, 1339, 1206, 1123, 1075, 1005, 983, 939, 763, 621 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,90 (t, *J*₁=7,0 Hz, 3H); 1,25 (d, *J*₁=6,1 Hz, 3H); 1,28-1,38 (m, 4H); 1,38-1,55 (m, 2H); 1,60-1,69 (m, 2H); 2,18 (OH); 2,38 (td, *J*₁=6,3 Hz, *J*₂=6,1 Hz, *J*₃=2,0 Hz, 1H); 2,39-2,54 (m, 5H); 2,67-2,77 (m, 2H); 2,86-2,96 (m, 2H); 3,45 (ddt, *J*₁=6,7 Hz, *J*₂=6,6 Hz, *J*₃=1,8 Hz, 1H); 3,92 (sext, *J*₁=6,1 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,9; 22,3; 22,5; 26,3; 29,2; 31,4; 33,9; 41,4 (2C); 49,2 (2C); 56,9; 66,5; 79,7; 82,1; 209,2; **EM (m/z, %):** 250 (M⁻¹⁵, 1), 206 (<1), 194 (100), 182 (6), 176 (5), 164 (<1), 150 (35), 138 (2), 120 (6), 108 (64), 98 (12), 93 (9), 91 (10), 80 (40), 79 (17), 77 (12), 67 (12), 65 (10), 55 (35); **EM (IES⁺)**: calculado para C₁₆H₂₇NO₂ [M+H] 266,2120; encontrado 266,2113.

5.11.21 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)

Óleo incolor; Rendimento: 75%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (3:1), *R_f* 0,39



IV (filme): ν 3428, 2953, 2924, 2853, 2816, 2749, 1715, 1466, 1416, 1378, 1339, 1208, 1118, 1081, 1003, 971, 940, 832, 721, 622 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,88 (t, *J*₁=7,0 Hz, 3H); 1,25 (d, *J*₁=6,1 Hz, 3H); 1,23-1,33 (m, 16H); 1,36-1,54 (m, 2H); 1,58-1,69 (m, 2H); 1,94 (OH); 2,35 (ddd, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=6,2 Hz, *J*₃=0,6 Hz, 1H); 2,41 (ddd, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=5,4 Hz, *J*₃=1,0 Hz, 1H); 2,41-2,55 (m, 4H); 2,67-2,76 (m, 2H); 2,86-2,96 (m, 2H); 3,45 (ddt, *J*₁=6,6 Hz, *J*₂=6,4 Hz, *J*₃=2,0 Hz, 1H); 3,92 (sext,

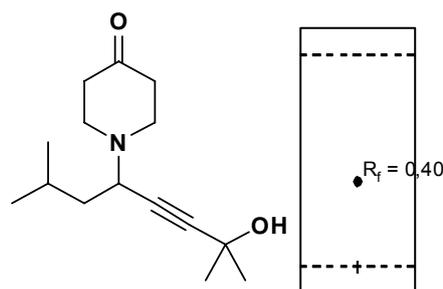
$J_1=6,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 14,1; 22,4; 22,7; 26,7; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7 (2C); 31,9; 34,0; 41,5 (2C); 49,2 (2C); 57,0; 66,5; 79,9; 82,1; 209,2; **EM (m/z, %)**: 334 (M^{-15} , 1), 304 (<1), 292 (<1), 266 (3), 237 (<1), 194 (100), 176 (5), 164 (<1), 150 (22), 138 (4), 120 (5), 108 (40), 98 (10), 93 (8), 91 (8), 80 (28), 79 (14), 77 (8), 67 (12), 55 (35); **EM (IES $^+$)**: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ [M+Na] 372,2878; encontrado 372,2875.

5.11.22 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)

Óleo incolor; Rendimento: 82%

Reação: 70 °C (4,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (2:1), R_f 0,40



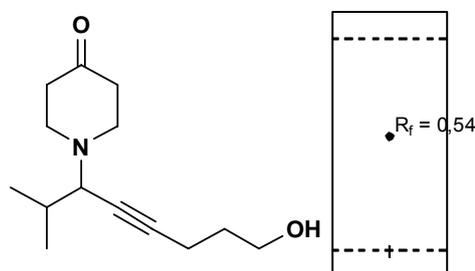
IV (filme): ν 3422, 2957, 2932, 2868, 2815, 2750, 1718, 1469, 1382, 1367, 1340, 1231, 1208, 1169, 1140, 1073, 1001, 948, 749, 612, 553 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 0,95 (t, $J_1=6,8$ Hz, 6H); 1,51 (s, 6H); 1,51-1,56 (m, 2H); 1,83 (non, $J_1=6,8$ Hz, 1H); 1,92 (OH); 2,39-2,54 (m, 4H); 2,66-2,74 (m, 2H); 2,86-2,95 (m, 2H); 3,55 (t, $J_1=7,7$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 22,3; 22,7; 25,2; 31,9 (2C); 41,5 (2C); 42,6; 49,2 (2C); 54,7; 65,2; 78,9; 90,9; 209,3; **EM (m/z, %)**: 236 (M^{-15} , 1), 194 (100), 176 (3), 168 (3), 152 (6), 136 (65), 124 (9), 108 (14), 97 (21), 91 (6), 82 (10), 77 (12), 66 (44), 56 (35); **EM (IES $^+$)**: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M+H] 252,1964; encontrado 252,1952.

5.11.23 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)

Óleo incolor; Rendimento: 72%

Reação: 70 °C (6,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,54



IV (filme): ν 3417, 2957, 2869, 2813, 2749, 1714, 1468, 1451, 1380, 1336, 1214, 1137, 1073, 988, 933, 818, 760, 622 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 1,00 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,05 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,75 (quint, $J_1=6,1$ Hz, 2H); 1,78 (oct, $J_1=6,5$ Hz, 1H); 2,11 (OH); 1,00 (td, $J_1=6,9$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 2H); 2,38-2,53 (m, 4H); 2,62-2,70

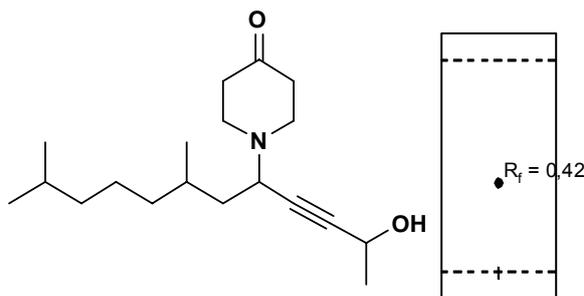
(m, 2H); 2,83-2,91 (m, 2H); 2,94 (td, $J_1=9,8$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H); 3,74 (t, $J_1=6,2$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 15,0; 19,7; 20,4; 30,9; 31,6; 41,4 (2C); 49,3 (2C); 61,5; 63,8; 76,7; 85,5; 209,7; **EM (m/z, %)**: 194 (M^{43} , 100), 176 (1), 166 (9), 150 (4), 134 (5), 124 (14), 106 (9), 95 (38), 79 (15), 67 (17), 55 (29); **EM (IES $^+$)**: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M+H] 238,1807; encontrado 238,1798.

5.11.24 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)

Óleo incolor; Rendimento: 72%

Reação: 70 °C (5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,42



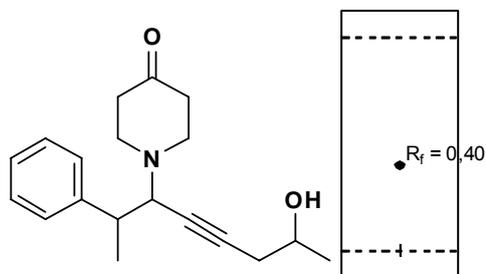
IV (filme): ν 3407, 2965, 2934, 2969, 2845, 2818, 2751, 2241, 1714, 1470, 1409, 1378, 1339, 1289, 1210, 1146, 1075, 909, 733, 629 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**(Mistura Diastereoisomérica): δ 0,94 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,10-1,55 (m, 8H); 1,22 (s, 6H); 1,43 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,40-1,80 (m, 2H); 2,36-2,56 (m, 4H); 2,63-2,78 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 3,50-3,61 (m, 1H); 4,54 (qd, $J_1=6,5$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** (Mistura Diastereoisomérica): δ 19,6; 19,7; 21,0; 21,1; 21,5; 24,8; 28,9; 29,1; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 36,9; 37,1; 40,4; 40,5; 41,3; 43,6; 43,9; 49,9; 49,1; 53,3; 54,1; 55,0; 57,9; 58,0; 70,9; 71,0; 80,4; 80,7; 88,0; 88,3; 88,4; 209,1; 209,2; **EM (m/z, %)**: 290 (M^{-18} , 2), 278 (<1), 260 (<1), 236 (<1), 220 (1), 204 (<1), 180 (100), 162 (3), 152 (2), 138 (7), 123 (2), 110 (6), 95 (8), 83 (9), 69 (12), 55 (23); **EM (IES $^+$)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ [M+OH] 324,2540; encontrado 324,2539.

5.11.25 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)

Óleo incolor; Rendimento: 62%

Reação: 70 °C (5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,40



IV (filme): ν 3421, 3084, 3060, 3027, 2967, 2927, 2907, 2874, 2813, 2749, 1713, 1603, 1494, 1453, 1416, 1375, 1337, 1216, 1125, 1075, 939, 843, 757, 700, 554 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**(Mistura Diastereoisomérica): δ 0,99 (d, $J_1=6,1$ Hz,

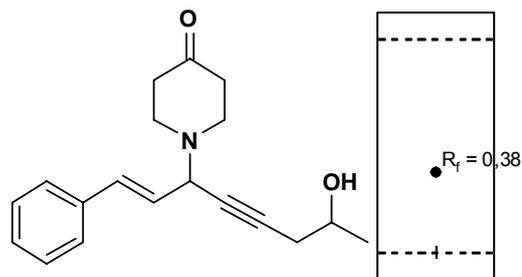
1H); 1,02 (d, $J_1=6,1$ Hz, 1H); 1,27 (d, $J_1=6,1$ Hz, 4H); 1,38 (d, $J_1=7,0$ Hz, 2H); 1,40 (d, $J_1=6,9$ Hz, 3H); 1,81-1,87 (m, 1H); 2,01-2,31 (m, 8H); 2,39-2,45 (m, 2H); 2,45-2,57 (m, 2H); 2,58-2,66 (m, 2H); 2,68-2,78 (m, 1H); 2,83-3,01 (m, 5H); 3,48-3,68 (m, 2H); 3,73 (t, $J_1=6,6$ Hz, 1H); 3,94 (sext, $J_1=6,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** (Mistura Diastereoisomérica): δ 19,1; 19,2; 20,1; 21,8; 21,9; 22,3; 25,5; 28,9; 29,1; 41,2; 41,4; 42,9; 53,3; 63,1; 63,2; 66,0; 66,1; 66,4; 67,8; 78,3; 78,4; 78,5; 83,2; 83,4; 83,5; 126,1; 126,6; 126,7; 127,1; 127,6; 127,7; 128,0; 128,3; 144,4; 144,5; 144,6; 209,2; 209,3; **EM (m/z, %):** 194 (M^{-105} , 100), 176 (2), 150 (14), 141 (3), 120 (2), 108 (38), 105 (8), 91 (7), 80 (26), 77 (9), 65 (4), 53 (11); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{53}\text{NO}_2$ [M+H] 300,1964; encontrado 300,1957.

5.11.26 (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)

Óleo incolor; Rendimento: 25%

Reação: 70 °C (6 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,38



IV (filme): ν 3427, 3082, 3058, 3025, 2966, 2928, 2907, 2814, 2745, 1714, 1495, 1448, 1418, 1378, 1329, 1289, 1201, 1116, 1071, 971, 938, 911, 733, 695, 556 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,31 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 1,81 (OH); 2,42-2,57 (m, 6H); 2,77-2,86 (m, 2H); 2,92-3,00 (m, 2H); 4,00 (sext, $J_1=6,0$ Hz, 1H); 4,36 (dq, $J_1=5,1$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H); 6,26 (dd, $J_1=15,8$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J_1=15,9$ Hz, 1H); 7,21-7,46 (m, 5H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 22,6; 29,4; 41,5 (2C); 49,5 (2C); 58,7; 66,6; 77,1; 85,0; 126,7; 127,2; 128,0; 128,7; 133,2; 136,3; 208,9; **EM (m/z, %):** 297 (M^+ , 8), 282 (2), 253 (34), 240 (15), 224 (6), 206 (11), 199 (28), 194 (20), 181 (9), 166 (34), 155 (100), 153 (98), 141 (15), 129 (47), 115 (67), 108 (12), 97(10), 91 (46), 83 (48), 77 (44), 65 (15), 55 (44); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M+Na] 320,1626; encontrado 320,1629.

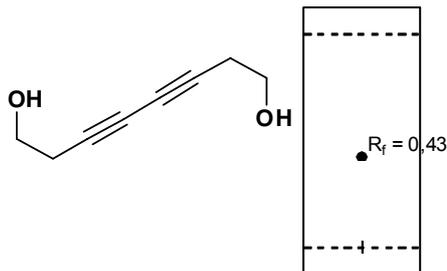
5.11.27 octa-3,5-diino-1,8-diol (156)

CAS 15808-23-8

Óleo incolor

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,43

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,29 (OH); 2,53 (t, $J_1=6,3$ Hz, 4H); 3,75 (t, $J_1=6,3$ Hz, 4H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 23,5; 60,7; 66,7; 74,6.

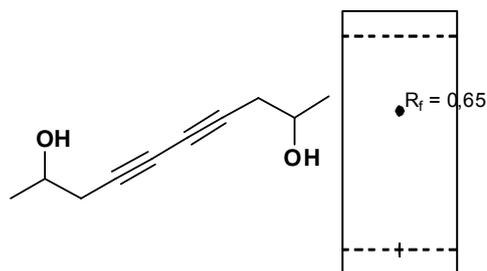
**5.11.28 deca-4,6-diino-2,9-diol (157)**

CAS 874528-68-4

Óleo incolor

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (d, $J_1=6,2$ Hz, 6H); 2,44 (dq, $J_1=6,2$ Hz, $J_2=0,8$ Hz, 4H); 2,65 (OH); 3,98 (sext, $J_1=6,2$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 22,3; 29,6; 66,2; 67,1; 74,3.

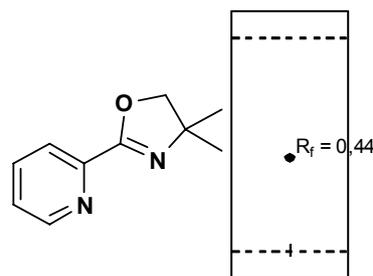
**5.12 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (160)**

Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado 2-ciano piridina (**158**)(0,104 g, 0,09 mL, 1 mmol), 2-amino-2-metil-1-propanol (**161**)(0,178 g, 0,20 mL, 2 mmol), acetato de zinco diidratado (0,004 g, 0,02 mmol, 2 mol%) e hexano (1 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 110 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da nitrila (12 horas). Ao término do período, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado CH_2Cl_2 (10 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com H_2O (3x5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,174 g (99%) do composto **160** puro.

CAS 109660-12-0

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,44



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (s, 6H); 4,20 (s, 2H); 1,21 (dt, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,9$ Hz, 3H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,7$ Hz, $J_3=1,2$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,03 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=1,2$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); 8,70 (ddd, $J_1=4,7$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 28,3; 67,9; 79,5; 123,7; 125,3; 136,5; 146,8; 149,6; 161,1.

5.13 Procedimento para redução de aminoácidos

A um balão de 250 mL previamente seco e equipado com agitação magnética foi adicionado NaBH_4 (2,72 g, 72 mmol), THF (150 mL) e o aminoácido (30 mmol). O meio reacional foi resfriado em banho de gelo a 0 °C e adicionado lentamente, durante o período de 30 minutos, uma solução de iodo elementar (7,62 g, 30 mmol, 1,00 mol.L⁻¹ em THF) resultando na evolução de gás hidrogênio (H_2). Após a completa adição da solução de iodo o meio reacional foi aquecido a temperatura de refluxo por 18 horas. Ao término do período o balão foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado MeOH (20 mL) lentamente até o meio reacional torna-se límpido. Após agitação por 30 minutos foi adicionado KOH (60 mL, 20% m/v). O meio reacional permaneceu em agitação por 4 horas e em seguida a mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com CH_2Cl_2 (4x50 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (2x30 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Os extratos orgânicos foram agrupados e a solução resultante foi secada com MgSO_4 e concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por destilação em forno de *Kugelrohr* para obtenção do respectivo aminoálcool puro.

5.13.1 (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (163)

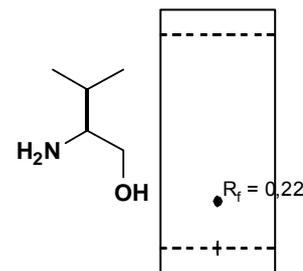
CAS 2026-48-4

Ponto de ebulição: 73 °C / 4 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ (C = 0,1; H₂O)

Óleo incolor; Rendimento: 94%

Eluente: AcOEt (100%), *R_f* 0,22



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (d, *J*₁=6,8 Hz, 3H); 0,92 (d, *J*₁=6,8 Hz, 3H); 1,59 (oct, *J*₁=6,7 Hz, 1H); 2,36 (OH, NH₂); 2,57 (ddd, *J*₁=8,5 Hz, *J*₂=6,7 Hz, *J*₃=3,8 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J*₁=10,6 Hz, *J*₂=8,5 Hz, 1H); 3,64 (dd, *J*₁=10,6 Hz, *J*₂=3,8 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 18,3; 19,2; 31,3; 58,4; 64,6.

5.13.2 (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164)

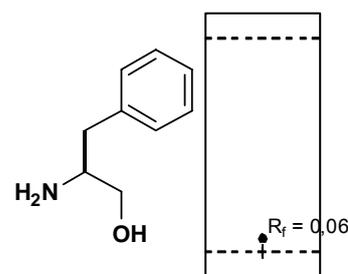
CAS 3182-95-4

Ponto de fusão: 93 °C / 760 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ (C = 0,12; HCl 1 mol.L⁻¹)

Cristal branco; Rendimento: 72%

Eluente: AcOEt (100%), *R_f* 0,06



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,27 (OH, NH₂); 2,50 (dd, *J*₁=13,4 Hz, *J*₂=8,7 Hz, 1H); 2,78 (dd, *J*₁=13,4 Hz, *J*₂=5,1 Hz, 1H); 3,38 (dddd, *J*₁=8,7 Hz, *J*₂=7,1 Hz, *J*₃=5,1 Hz, *J*₄=3,8 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J*₁=10,7 Hz, *J*₂=7,1 Hz, 1H); 3,61 (dd, *J*₁=10,7 Hz, *J*₂=3,8 Hz, 1H); 7,12-7,38 (m, 5H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 40,6; 54,1; 66,0; 126,3; 128,5; 129,1; 138,6.

5.13.3 (S)-2-amino-1-propanol (165)

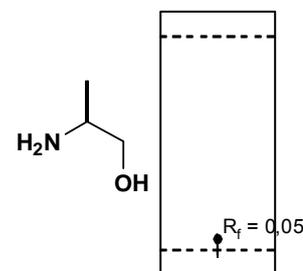
CAS 2749-11-3

Ponto de ebulição: 60 °C / 4 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (puro)

Óleo incolor; Rendimento: 82%

Eluente: AcOEt (100%), *R_f* 0,05



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (d, *J*₁=6,4 Hz, 3H); 2,95-3,06 (m, 4H); 3,24 (dd, *J*₁=10,6 Hz, *J*₂=7,8 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J*₁=10,6 Hz, *J*₂=3,9 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 19,3; 48,2; 67,7.

5.13.4 (S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166)

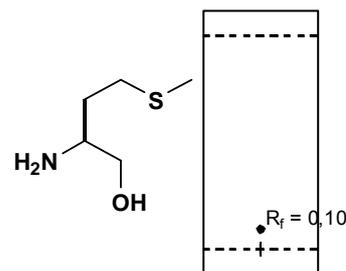
CAS 2899-37-8

Ponto de ebulição: 165 °C / 4 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ (C = 0,14; EtOH)

Óleo incolor; Rendimento: 65%

Eluente: AcOEt (100%), R_f 0,10



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,00 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,34 (OH, NH_2); 2,55 (t, $J_1=7,7$ Hz, 2H); 2,80-3,02 (m, 1H); 3,30 (dd, $J_1=10,7$ Hz, $J_2=7,3$ Hz, 1H); 3,56 (dd, $J_1=10,7$ Hz, $J_2=3,8$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 15,3; 30,8; 33,1; 51,7; 66,3.

5.13.5 (S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167)

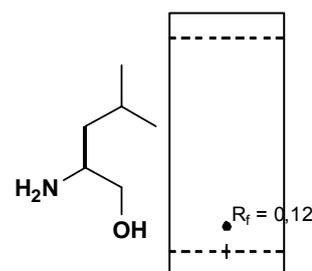
CAS 61-90-5

Ponto de ebulição: 80 °C / 4 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$ (C = 0,9; EtOH)

Óleo incolor; Rendimento: 73%

Eluente: AcOEt (100%), R_f 0,12



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 0,93 (d, $J_1=6,1$ Hz, 3H); 1,21 (dt, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=2,9$ Hz, 3H); 1,48 (non, $J_1=6,7$ Hz, 1H); 1,98 (OH, NH_2); 2,82-3,03 (m, 1H); 3,25 (ddd, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); 3,56 (ddd, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=6,1$ Hz, $J_3=2,0$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 21,9; 23,1; 24,5; 43,5; 50,4; 66,8.

5.13.6 (2S,3S)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168)

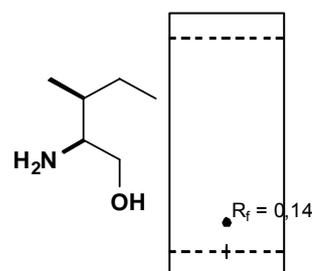
CAS 24629-25-2

Ponto de ebulição: 67 °C / 4 mm Hg

$[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ (C = 0,16; EtOH)

Óleo incolor; Rendimento: 75%

Eluente: AcOEt (100%), R_f 0,14



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (d, $J_1=6,6$ Hz, 3H); 0,89 (t, $J_1=7,2$ Hz, 3H); 0,98-1,63 (m, 3H); 2,05 (OH, NH_2); 2,65 (ddd, $J_1=8,9$ Hz, $J_2=6,2$ Hz, $J_3=3,8$ Hz, 1H); 3,29

(dd, $J_1=10,4$ Hz, $J_2=8,9$ Hz, 1H); 3,64 (dd, $J_1=10,4$ Hz, $J_2=3,87$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 11,3; 15,1; 25,3; 38,6; 57,0; 64,3.

5.14 Procedimento para preparação de oxazolinil piridinas

Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado 2-ciano piridina (**158**)(0,104 g, 0,09 mL, 1 mmol), aminoálcool (2 mmol), acetato de zinco diidratado (0,004 g, 0,02 mmol, 2 mol%) e hexano (1 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 110 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da nitrila (12 horas). Ao término do período o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado CH_2Cl_2 (10 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com H_2O (3x5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando eluente apropriado.

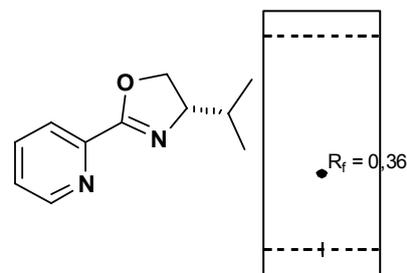
5.14.1 (S)-4-isopropil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169)

CAS 108915-04-4

$[\alpha]_D^{25} = -104^\circ$ (C = 0,05; Tolueno)

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,36



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (d, $J_1=6,7$ Hz, 3H); 1,06 (d, $J_1=6,7$ Hz, 3H); 1,90 (oct, $J_1=6,7$ Hz, 1H); 4,18 (ddd, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, $J_3=6,3$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J_1=16,0$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, 1H); 4,51 (dd, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,7$ Hz, $J_3=1,2$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,06 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=1,2$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,7$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 18,0, 18,9; 32,6; 70,6; 72,8; 123,7; 125,3; 136,4; 146,8; 149,5; 162,4.

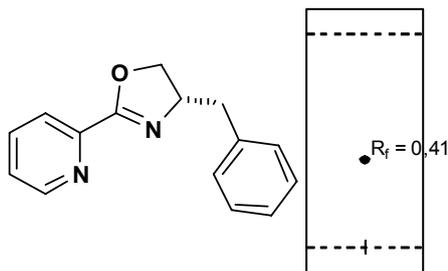
5.14.2 (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170)

CAS 108915-08-8

$[\alpha]_D^{25} = -55^\circ$ (C = 0,05; Tolueno)

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,41



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,76 (dd, $J_1=13,7$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, 1H); 3,30 (dd, $J_1=13,7$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, 1H); 4,23 (dd, $J_1=8,5$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, 1H); 4,44 (dd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=8,5$ Hz, 1H); 4,66 (dddd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, $J_3=7,7$ Hz, $J_4=5,1$ Hz, 1H); 7,20-7,33 (m, 5H); 7,39 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,7$ Hz, $J_3=1,2$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,06 (ddd, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=1,2$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); 8,70 (ddd, $J_1=4,7$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 41,5; 68,0; 72,4; 123,8; 125,4; 126,4; 128,5; 129,1; 136,5; 137,6; 146,6; 149,6; 163,0.

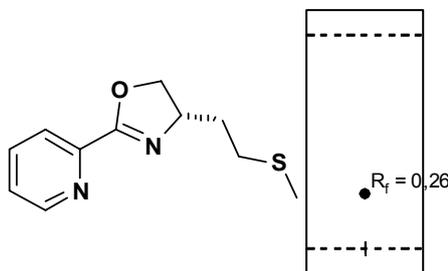
5.14.3 (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171)

CAS 108915-09-9

$[\alpha]_D^{25} = -119^\circ$ (C = 0,05; Tolueno)

Óleo incolor; Rendimento: 94%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,26



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,83-1,97 (m, 1H); 1,99-2,11 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,70 (ddd, $J_1=15,0$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, $J_3=6,6$ Hz, 1H); 2,73 (ddd, $J_1=15,0$ Hz, $J_2=8,5$ Hz, $J_3=6,1$ Hz, 1H); 4,14 (t, $J_1=8,1$ Hz, 1H); 4,44-4,55 (m, 1H); 4,63 (dd, $J_1=9,6$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, 1H); 7,40 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, $J_3=1,1$ Hz, 1H); 7,87 (ddd, $J_1=9,5$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J_1=7,8$ Hz, 1H); 8,72 (ddd, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,7$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 15,5; 30,7; 35,2; 66,0; 72,9; 123,8; 125,5; 136,6; 146,6; 149,7; 162,8.

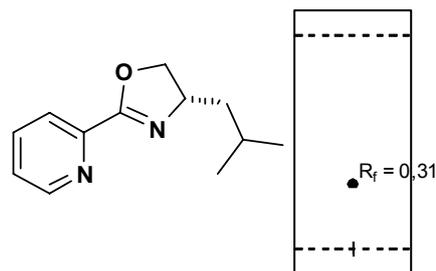
5.14.4 (S)-4-isobutil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172)

CAS 108915-07-7

$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (C = 0,2; Tolueno)

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,31



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (d, $J_1=6,6$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J_1=6,5$ Hz, 3H); 1,41 (dt, $J_1=13,4$ Hz, $J_2=7,3$ Hz, 1H); 1,76 (dt, $J_1=13,4$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H); 1,88 (non, $J_1=6,7$ Hz, 1H); 4,07 (t, $J_1=8,2$ Hz, 1H); 4,35-4,45 (m, 1H); 4,60 (dd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=8,1$ Hz, 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, $J_3=1,2$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,04 (dt, $J_1=7,9$ Hz, $J_1=1,0$ Hz, 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 22,6 (2C); 25,2; 45,3; 65,2; 73,5; 123,6; 125,2; 136,4; 146,7; 149,5; 162,2.

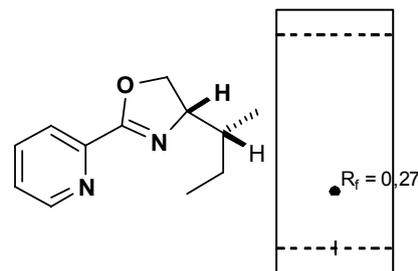
5.14.5 (S)-4-(((S)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173)

CAS 108915-03-3

$[\alpha]_D^{25} = -93^\circ$ (C = 0,2; Tolueno)

Óleo incolor; Rendimento: 99%

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,27



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (d, $J_1=6,7$ Hz, 3H); 0,96 (t, $J_1=7,4$ Hz, 3H); 1,19-1,33 (m, 1H); 1,60-1,83 (m, 2H); 4,22 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, 1H); 4,30 (ddd, $J_1=9,3$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, $J_3=5,7$ Hz, 1H); 4,49 (dd, $J_1=9,3$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, $J_3=1,2$ Hz, 1H); 7,73 (ddd, $J_1=9,6$ Hz, $J_2=7,8$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 8,06 (dt, $J_1=7,9$ Hz, $J_1=1,0$ Hz, 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, $J_3=0,9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 11,4; 14,3; 26,1; 39,0; 70,2; 71,4; 123,8; 125,3; 136,4; 146,8; 149,6; 162,4.

5.15 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)

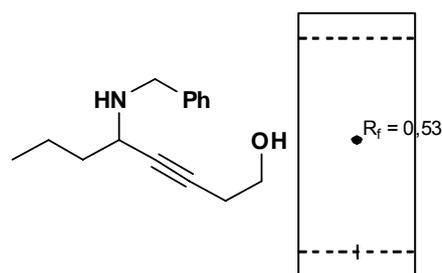
Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado CuCl (0,060 g, 0,6 mmol, 30 mol%), AcOEt (2 mL), benzilamina (174)(0,107 g, 0,14 mL, 1 mmol), butiraldeído (116)(0,094 g, 0,12 mL, 1,3 mmol) e 3-

butin-1-ol (**117**)(0,140 g, 0,15 mL, 2 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a 105 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da amina (12 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,173 g (75%) do composto **181** puro.

Óleo amarelo; Rendimento: 75%

Reação: 105 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,53



IV (filme): ν 3397, 3085, 3062, 3027, 2956, 2932, 2871, 2722, 1654, 1603, 1495, 1454, 1360, 1326, 1203, 1152, 1120, 1051, 970, 910, 848, 747, 699, 606, 548 cm⁻¹;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, *J*₁=7,2 Hz, 3H); 1,35-1,65 (m, 4H); 2,46 (td, *J*₁=6,5 Hz, *J*₂=1,9 Hz, 2H); 2,55 (OH, NH); 3,36 (ddt, *J*₁=7,6 Hz, *J*₂=5,9 Hz, *J*₃=1,8 Hz, 1H); 3,68 (t, *J*₁=6,5 Hz, 1H); 3,78 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 3,97 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 7,18-7,39 (m, 5H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,7; 19,2; 23,0; 38,1; 49,3; 51,6; 61,0; 80,6; 82,8; 126,9; 128,2 (2C); 128,3 (2C); 139,7; **EM (m/z, %):** 188 (M⁺⁴³, 43), 170 (<1), 156 (1), 143 (<1), 133 (2), 106 (3), 92 (8), 91 (100), 77 (5), 65 (11), 51 (5); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₅H₂₁NO [M+H] 232,1701; encontrado 232,1694.

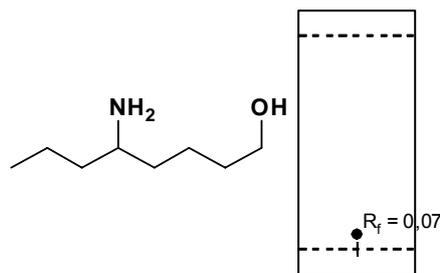
5.16 5-aminoctan-1-ol (**182**)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (**181**)(0,462 g, 2 mmol), MeOH (15 mL), KOH (2 gotas, sol. 1,0 mol.L⁻¹) e Pd/C 10% (70 mg). O meio reacional foi deixado em agitação sob atmosfera de hidrogênio (H₂, 1,0 atm) até o consumo total do material de partida (4 dias). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com CH₂Cl₂ (4x10 mL) e em seguida concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando AcOEt/MeOH (9:1) como eluente, fornecendo 0,275 g (95%) do composto **182** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 95%

Reação: 25 °C (4 dias)

Eluente: AcOEt/MeOH (9:1), R_f 0,07



IV (filme): ν 3353, 2954, 2930, 2862, 1642, 1583, 1462, 1435, 1378, 1308, 1123, 1060, 913, 816, 741 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,91 (t, $J_1=6,9$ Hz, 3H); 1,19-1,64 (m, 10H); 2,34 (OH, NH_2); 2,67-2,76 (m, 1H); 3,60 (t, $J_1=6,3$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14,0; 19,1; 22,1; 32,6; 37,2; 40,2; 50,7; 61,8; **EM (m/z, %):** 126 (M^{-19} , <1), 107 (<1), 102 (14), 85 (35), 72 (100), 67 (12), 56 (14); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{NO}$ [M+H] 146,1545; encontrado 146,1541.

5.17 (\pm)-2-propilpiperidina – (\pm)-Coniina (59)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado PPh_3 (0,619 g, 2,36 mmol) e THF (8 mL). O balão foi resfriado em banho de gelo/acetona/ NaCl a -10 °C, e em seguida foi realizada a adição lenta de DEAD (0,411 g, 0,37 mL, 2,36 mmol) deixando a mistura em agitação por 30 minutos. Após este período foi evidenciada a formação de um sólido branco. O 5-aminoctan-1-ol (**182**) (0,290 g, 2 mmol) foi dissolvido em THF (7 mL) e adicionado a suspensão resfriada. Após a adição retira-se o banho de resfriamento, deixando sob agitação por 12 horas. Ao término do período a mistura foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo foi destilado em forno de *Kugelrohr*, fornecendo 0,165 g (65%) do alcaloide **59** puro.

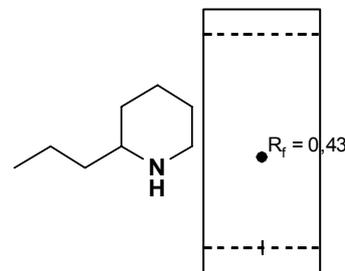
CAS 3238-60-6

Óleo incolor; Rendimento: 65%

Ponto de ebulição: 50 °C / 30 mm Hg

Reação: -10 a 25 °C (12,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,43



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 0,99-1,12 (m, 1H); 1,20-1,47 (m, 7H); 1,52-1,69 (m, 2H); 1,71-1,81 (m, 1H); 2,04 (NH); 2,37-2,50 (m, 1H); 2,62 (td, $J_1=11,7$ Hz, $J_2=2,8$ Hz, 3H); 3,02-3,09 (m, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14,1; 18,9; 24,8; 26,6; 32,9; 39,6; 47,1; 56,5.

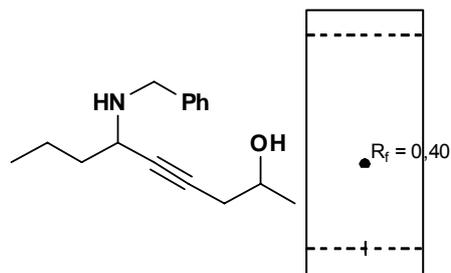
5.18 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (**184**)

Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado CuCl (0,060 g, 0,6 mmol, 30 mol%), AcOEt (2 mL), benzilamina (**174**)(0,107 g, 0,14 mL, 1 mmol), butiraldeído (**116**)(0,094 g, 0,12 mL, 1,3 mmol) e 4-pentin-2-ol (**183**)(0,168 g, 0,19 mL, 2 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a 105 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da amina (12 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,174 g (71%) do composto **184** puro.

Óleo amarelo; Rendimento: 71%

Reação: 105 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,40



IV (filme): ν 3381, 3086, 3062, 3028, 2959, 2930, 2871, 1603, 1495, 1454, 1372, 1321, 1208, 1150, 1117, 1086, 1028, 940, 830, 737, 698 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,91 (t, *J*₁=7,2 Hz, 3H); 1,27 (d, *J*₁=6,1 Hz, 3H); 1,38-1,67 (m, 4H); 2,02 (OH, NH); 2,39 (td, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=1,3 Hz, 1H); 2,40 (td, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=1,9 Hz, 1H); 3,37 (ddt, *J*₁=7,7 Hz, *J*₂=5,8 Hz, *J*₃=1,8 Hz, 1H); 3,80 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 3,93 (sext, *J*₁=6,0 Hz, 1H); 3,99 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 7,18-7,39 (m, 5H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,8; 19,3; 22,3; 29,3; 38,3; 49,3; 51,4; 66,4; 80,0; 84,0; 126,9; 128,2 (2C); 128,3 (2C); 139,9; **EM (m/z, %):** 202 (M⁻²⁹, 39), 184 (<1), 158 (3), 141 (1), 133 (2), 106 (4), 92 (8), 91 (100), 77 (5), 65 (11), 51 (4); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₆H₂₃NO [M+H] 246,1858; encontrado 246,1869.

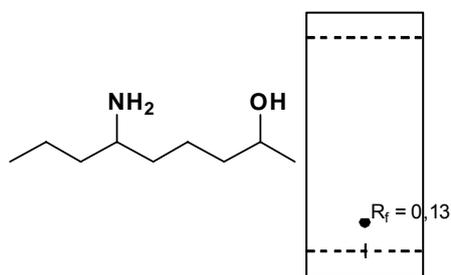
5.19 6-aminononan-2-ol (185)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (**184**)(0,491 g, 2 mmol), MeOH (15 mL), KOH (2 gotas, sol. 1,0 mol.L⁻¹) e Pd/C 10% (70 mg). O meio reacional foi deixado em agitação sob atmosfera de hidrogênio (H₂, 1,0 atm) até o consumo total do material de partida (4 dias). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com CH₂Cl₂ (4x10 mL) e em seguida concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando AcOEt/MeOH (9:1) como eluente, fornecendo 0,302 g (95%) do composto **185** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 95%

Reação: 25 °C (4 dias)

Eluente: AcOEt/MeOH (9:1), *R_f* 0,13



IV (filme): ν 3360, 2959, 2930, 2870, 1638, 1576, 1462, 1373, 1309, 1131, 1084, 943, 853, 816, 741 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**(Mistura diastereoisomérica): δ 0,92 (t, *J*₁=6,5 Hz, 3H); 1,18 (d, *J*₁=6,1 Hz, 3H); 1,21-1,58 (m, 10H); 2,75 (s, 1H); 2,83 (OH, NH₂); 3,79 (sext, *J*₁=5,9 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**(Mistura diastereoisomérica): δ 14,4; 19,1; 21,9; 22,0; 23,4; 23,5; 36,8; 37,1; 39,0; 39,2; 39,8; 39,9; 50,7; 50,8; 67,1; 67,4; **EM (m/z, %):** 159 (M⁺, 4), 149 (8), 136 (21), 130 (32), 117 (100), 96 (29), 91 (43), 73 (52), 69 (27), 55 (52); **EM (IES⁺):** calculado para C₉H₂₁NO [M+H] 160,1701; encontrado 160,1698.

5.20 (±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado PPh₃ (0,619 g, 2,36 mmol) e THF (8 mL). O balão foi resfriado em banho de gelo/acetona/NaCl a -10 °C, e em seguida foi realizada a adição lenta de DEAD (0,411 g, 0,37 mL, 2,36 mmol) deixando a mistura em agitação por 30 minutos. Após este período foi evidenciada a formação de um sólido branco. O 6-aminononan-2-ol (**185**)(0,318 g, 2 mmol) foi dissolvido em THF (7 mL) e adicionado a suspensão resfriada. Após a adição retira-se o banho de resfriamento, deixando sob agitação

por 12 horas. Ao término do período a mistura foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo foi destilado em forno de *Kugelrohr*, fornecendo 0,177 g (63%) do alcaloide **57** puro.

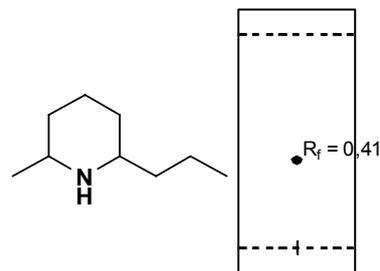
CAS 68170-79-6

Óleo incolor; Rendimento: 63%

Ponto de ebulição: 75 °C / 30 mm Hg

Reação: -10 a 25 °C (12,5 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,41



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)(Mistura diastereoisomérica): δ 0,91 (t, $J_1=7,1$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J_1=7,1$ Hz, 3H); 1,06 (d, $J_1=6,3$ Hz, 3H); 1,08 (d, $J_1=6,3$ Hz, 3H); 1,15-1,68 (m, 24H); 1,71-1,80 (m, 2H); 1,82-1,89 (m, 1H); 2,43 (NH); 2,60 (td, $J_1=6,3$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H); 2,65 (td, $J_1=6,3$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H); 2,85-2,95 (m, 1H); 3,01-3,12 (m, 1H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**(Mistura diastereoisomérica): δ 14,2; 14,4; 19,0; 19,4; 22,9; 24,8; 32,9; 34,3; 39,5; 52,4; 56,8.

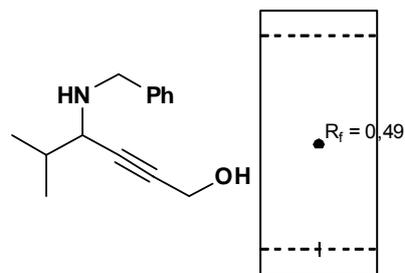
5.21 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (**194**)

Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado CuCl (0,060 g, 0,6 mmol, 30 mol%), AcOEt (2 mL), benzilamina (**174**)(0,107 g, 0,14 mL, 1 mmol), *isobutiraldeído* (**192**)(0,094 g, 0,12 mL, 1,3 mmol) e 2-propin-1-ol (**193**)(0,112 g, 0,12 mL, 2 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a 105 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da amina (12 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL); ao filtrado foi adicionado solução NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,273 g (63%) do composto **194** puro.

Óleo amarelo; Rendimento: 63%

Reação: 105 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), R_f 0,49



IV (filme): ν 3322, 3085, 3062, 3028, 2959, 2928, 2870, 1603, 1495, 1454, 1384, 1363, 1230, 1152, 1106, 1072, 1017, 976, 865, 747, 699, 590 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,98 (d, $J_1=2,4$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J_1=2,4$ Hz, 3H); 1,86 (oct, $J_1=6,7$ Hz, 1H); 2,15 (OH, NH); 3,22 (dt, $J_1=5,4$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, 1H); 3,80 (d, $J_1=13,0$ Hz, 1H); 4,01 (d, $J_1=13,0$ Hz, 1H); 4,30 (d, $J_1=1,7$ Hz, 2H); 7,21-7,38 (m, 5H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 17,9; 19,6; 32,5; 50,9; 51,6; 55,6; 82,9; 85,3; 126,9; 128,3 (4C); 139,8; **EM (m/z, %):** 174 (M^{-43} , 30), 149 (3), 132 (2), 107 (4), 92 (9), 91 (100), 77 (8), 65 (13), 51 (6); **EM (IES $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ [M+H] 218,1545; encontrado 218,1544.

5.22 4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195)

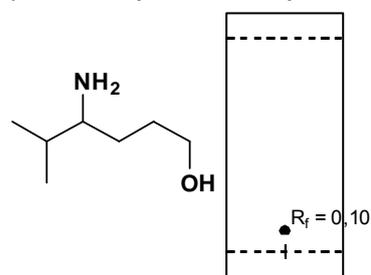
A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (**194**)(0,434 g, 2 mmol), MeOH (15 mL), KOH (2 gotas, sol. 1,0 mol.L $^{-1}$) e Pd/C 10% (70 mg). O meio reacional foi deixado em agitação sob atmosfera de hidrogênio (H_2 , 1,0 atm) até o consumo total do material de partida (4 dias). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite $^{\text{®}}$ e lavado com CH_2Cl_2 (4x10 mL) e em seguida concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando AcOEt/MeOH (9:1) como eluente, fornecendo 0,241 g (92%) do composto **195** puro.

CAS 1606-35-5

Óleo incolor; Rendimento: 92%

Reação: 25 °C (4 dias)

Eluente: AcOEt/MeOH (9:1), R_f 0,10



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (d, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 0,91 (d, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 1,21-1,36 (m, 1H); 1,57-1,79 (m, 4H); 2,53 (d, $J_1=9,3$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, $J_3=2,3$ Hz, 1H); 3,51-3,70 (m, 2H); 3,59 (OH, NH_2); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 17,2; 18,8; 30,7; 32,2; 33,6; 56,9; 62,5.

5.23 (\pm)-2-*isopropilpirrolidina* (**186**)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado PPh_3 (0,619 g, 2,36 mmol) e THF (8 mL). O balão foi resfriado em banho de gelo/acetona/ NaCl a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, e em seguida foi realizada a adição lenta de DEAD (0,411 g, 0,37 mL, 2,36 mmol) deixando a mistura em agitação por 30 minutos. Após este período foi evidenciada a formação de um sólido branco. O 4-amino-5-metilhexan-1-ol (**195**) (0,262 g, 2 mmol) foi dissolvido em THF (7 mL) e adicionado a suspensão resfriada. Após a adição retira-se o banho de resfriamento, deixando sob agitação por 12 horas. Ao término do período a mistura foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo foi destilado em forno de *Kugelrohr*, fornecendo 0,136 g (60%) do alcaloide **186** puro.

CAS 51503-10-7

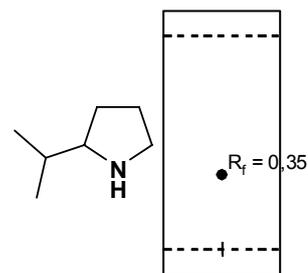
Óleo incolor; Rendimento: 60%

Ponto de ebulição: $45\text{ }^\circ\text{C}$ / 30 mm Hg

Reação: -10 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ (12,5 horas)

Eluente: hexano/ AcOEt (1:1), R_f 0,35

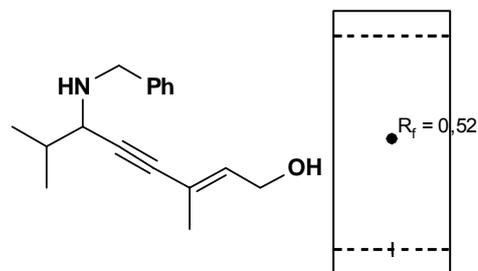
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (d, $J_1=6,6$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J_1=6,6$ Hz, 3H); 1,21-1,35 (m, 2H); 1,50 (oct, $J_1=6,6$ Hz, 1H); 1,68-1,78 (m, 2H); 2,48 (ddt, $J_1=8,5$ Hz, $J_2=7,9$ Hz, $J_3=1,7$ Hz, 1H); 2,50 (NH); 2,82 (ddd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_3=7,0$ Hz, 1H); 3,00 (ddd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=7,3$ Hz, $J_3=5,4$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 19,4; 25,4; 29,6; 33,8; 46,6; 60,4.



5.24 (*E*)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (**197**)

Em um tubo de pressão (Figura 3.9) de 35 mL previamente seco, foi adicionado CuCl (0,060 g, 0,6 mmol, 30 mol%), AcOEt (2 mL), benzilamina (**174**) (0,107 g, 0,14 mL, 1 mmol), *isobutiraldeído* (**192**) (0,094 g, 0,12 mL, 1,3 mmol) e (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**196**) (0,192 g, 0,21 mL, 2 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a $105\text{ }^\circ\text{C}$ e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da amina (12 horas). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado

com AcOEt (2x10 mL); ao filtrado foi adicionado solução de NH₄OH (10%) em solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo 0,206 g (80%) do composto **197** puro.



Óleo amarelo; Rendimento: 80%

Reação: 105 °C (12 horas)

Eluente: hexano/AcOEt (1:1), *R_f* 0,52

IV (filme): ν 3310, 3085, 3062, 3028, 2959, 2925, 2870, 1633, 1604, 1495, 1453, 1366, 1252, 1093, 1012, 909, 849, 803, 747, 699, 622 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 0,99 (d, *J*₁=6,7 Hz, 3H); 1,00 (d, *J*₁=6,7 Hz, 3H); 1,84 (dt, *J*₁=1,4 Hz, *J*₂=0,6 Hz, 3H); 1,86 (oct, *J*₁=6,7 Hz, 1H); 1,83 (OH, NH); 3,29 (d, *J*₁=5,3 Hz, 1H); 3,80 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 4,02 (d, *J*₁=12,9 Hz, 1H); 4,20 (dq, *J*₁=6,8 Hz, *J*₂=0,6 Hz, 2H); 5,97 (tq, *J*₁=6,8 Hz, *J*₂=1,4 Hz, 2H); 7,22-7,38 (m, 5H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 17,8; 19,7; 32,7; 51,6; 56,0; 58,9; 86,9; 87,7; 120,6; 126,9; 128,3 (4C); 134,8; 139,9; **EM (m/z, %):** 214 (M⁻⁴³, 29), 196 (2), 182 (2), 167 (1), 149 (9), 133 (3), 106 (4), 92 (10), 91 (100), 77 (10), 65 (14), 55 (10); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₇H₂₃NO [M+H] 258,1858; encontrado 258,1857.

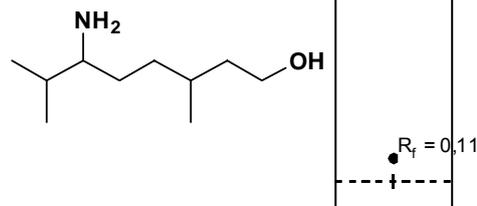
5.25 6-amino-3,7-dimetiloctan-1-ol (198)

A um balão de 25 mL equipado com agitação magnética foi adicionado (*E*)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-2-octen-4-yn-1-ol (**197**) (0,514 g, 2 mmol), MeOH (15 mL), KOH (2 gotas, sol. 1,0 mol.L⁻¹) e Pd/C 10% (70 mg). O meio reacional foi deixado em agitação sob atmosfera de hidrogênio (H₂, 1,0 atm) até o consumo total do material de partida (4 dias). Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com CH₂Cl₂ (4x10 mL) e em seguida concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando AcOEt/MeOH (9:1) como eluente, fornecendo 0,312 g (90%) do composto **198** puro.

Óleo incolor; Rendimento: 90%

Reação: 25 °C (4 dias)

Eluente: AcOEt/MeOH (9:1), R_f 0,11



IV (filme): ν 3360, 3302, 2956, 2928, 2870, 1575, 1463, 1377, 1315, 1059, 1008, 966, 921, 846, 644, 591 cm^{-1} ; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**(Mistura diastereoisomérica): δ 0,87 (d, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 0,91 (d, $J_1=6,8$ Hz, 3H); 1,00-1,71 (m, 8H); 2,46-2,58 (m, 1H); 2,87 (OH, NH₂); 3,55-3,76 (m, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**(Mistura diastereoisomérica): δ 16,9; 17,3; 18,9; 19,0; 19,6; 19,8; 28,9; 29,9; 30,7; 31,4; 32,7; 32,9; 33,0; 33,6; 39,6; 39,7; 56,3; 57,0; 60,3; **EM (m/z, %):** 174 (M^{+1} , 7), 161 (7), 149 (10), 147 (17), 130 (30), 117 (63), 96 (27), 91 (35), 73 (63), 69 (40), 57 (48), 55 (100); **EM (IES⁺):** calculado para C₁₀H₂₃NO [M+H] 174,1858; encontrado 174,1856.

6 Bibliografia

1. NAKANISHI, K. “*Comprehensive Natural Products Chemistry*”. KELLY, J. W. (Editor); 1^a ed. Oxford, Pergamon Press, **1999**.
2. BUTLER, M. S. “The role of natural product chemistry in drug discovery”. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141.
3. JEFFREYS, D. “*Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug*”. 1^a ed. New York, Bloomsbury Publishing, **2005**.
4. ASAKURA, A.; HOSHINO, T.; KIYASU, T.; ARAKI, M. “Manufacture of *L*-ascorbic acid or *D*-erythorbic acid with lactonase”. *United States Patent Office*, US 6146860, **2000**.
5. CRAGG, G. M.; GROTHAUS, P. G.; NEWMAN, D. “Impact of natural products on developing new anti-cancer agents”. *J. Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012.
6. “Pharma R&D Annual Review 2010”.
(http://www.pharmaprojects.com/therapy_analysis/annual-review-2010.htm)
acessado em **28/07/2010**.
7. “Therapy Analisis – Drug Reprofilling”.
(http://www.pharmaprojects.com/therapy_analysis/reprofilling_1208.html)
acessado em **28/07/2010**.
8. “Fortune Global 500 – Pharmaceutical Custom Ranking 2010”.
(http://cgi.money.cnn.com/tools/fortune/custom_ranking_2010.jsp)
acessado em **28/07/2010**.
9. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “*Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry*”. 1^a ed. Burlington, Elsevier Academic Press, **2005**.
10. PADWA, A.; SHEEHAN, S. M.; STRAUB, C. S. “An isomuenchnone-based method for the synthesis of highly substituted 2(*1H*)-pyridones”. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8648.
11. VAN EMELLEN, K.; DE WIT, T.; HOONAERT, G. J.; COMPERNOLLE, F. “Synthesis of *cis*-fused hexahydro-4 α *H*-indeno[1,2- β]pyridines via intramolecular Ritter reaction and their conversion to tricyclic analogs of NK-1 and dopamine receptor ligands”. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4225.
12. ROBERTS, M. F.; WINK, M. “*Alkaloids. Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications*”. 1^a ed. New York, Plenum Press, **1995**.

13. CHIN, Y-W.; BALUNAS, M. J.; CHAI, H. B.; KINGHORN, A. D. "Drug discovery from natural sources". *AAPS PharmSci.* **2006**, 8, E239.
14. CHIVIAN, E.; BERSTEIN, A. "*Sustaining Life: How Human Health Depends on Biodiversity*". 1^a ed. New York, Oxford University Press, **2008**.
15. MISRA, N.; LUTHRA, R.; SINGH, K. L.; KUMAR, S. "*Recent Advances in Biosynthesis of Alkaloids*" em "*Comprehensive Natural Products Chemistry*". KELLY, J. W. (Editor); 1^a ed. Oxford, Pergamon Press, cap. 3, 25, **1999**.
16. DEWICK, P. M. "*Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*". 2^a ed. Chichester, John Wiley & Sons, cap. 6, 291, **2001**.
17. WATSON, P. S.; JIANG, B.; SCOTT, B. "A diastereoselective synthesis of 2,4-disubstituted piperidines: Scaffolds for drug discovery". *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.
18. DEWICK, P. M. "*Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*". 3^a ed. Chichester, John Wiley & Sons, cap. 6, 312, **2009**.
19. FELPIN, F-X.; GIRARD, S.; VO-THANH, G.; ROBINS, R. J.; VILLIERAS, J.; LEBRETON, J. "Efficient enantiomeric synthesis of pyrrolidine and piperidine alkaloids from tobacco". *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305.
20. WILENS, T. E.; DECKER, M. W. "Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Focus on cognition". *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 74, 1212.
21. BLINDAUER, K.; IRA, S.; GROWDON, J.; COMO, P.; KAMP, C.; KIEBURTZ, K.; LEWITT, P.; OAKES, D.; SIDEROWF, A.; "Randomized placebo-controlled study of the nicotinic agonist SIB-1508Y in Parkinson disease". *Neurology* **2006**, 66, 408.
22. MALPASS, J. R.; COX, C. D. "Synthesis of 5- and 6-chloropyridyl-substituted 2-azabicyclo[2.2.1]heptanes; novel epibatidine isomers". *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1419.
23. KENSINGLAND, A. C.; GENTRY, C. T.; PANESAR, M. S.; BOWES, M. A.; VERNIER, J. M.; CUBE, R.; WALKER, K.; URBAN, L. "Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, (+)-epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain". *Pain* **2000**, 86, 113.
24. DECKER, M. D.; MEYER, M.; SULLIVAN, J. "The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control". *Expert Opin. Inv. Drug* **2001**, 10, 1819.
25. MEYER, M. D. "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as a target for the treatment of neuropathic pain". *Drug Develop. Res.* **2006**, 67, 355.

26. DEWICK, P. M. "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach". 3^a ed. Chichester, John Wiley & Sons, cap. 6, 326, **2009**.
27. HIGASHIYAMA, K.; POERWONO, H.; YAMAUCHI, T.; KUBO, H.; OHMIYA, S.; TAKAHASHI, H. "Stereocontrolled preparation of *cis*- and *trans*-2,6-dialkylpiperidines via diastereoselective reaction of 1-aza-4-oxabicyclo[4.3.0]nonane derivatives with Grignard reagents". *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13955.
28. AMAT, M.; LLOR, N.; HIDALGO, J.; ESCOLANO, C.; BOSCH, J. "Enantioselective synthesis of piperidine, indolizidine, and quinolizidine alkaloids from a phenylglycinol-derived δ -lactam". *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919.
29. ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. "Multicomponent Reactions". 1^a ed. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2005**.
30. DÖMLING, A. "Multicomponent reactions - Superior chemistry technology for the new millennium". *Org. Chem. Highlights* (jornal eletrônico), 5 de abril de **2005**. (<http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05April.shtm>) acessado em **31/07/2010**.
31. STRECKER, A. "The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine". *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
32. VEDEJS, E.; KONGKITTINGAM, C. A. "Total synthesis of (-)-Hemiasterlin using *N*-Bts methodology". *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7355.
33. HANTZSCH, A. "Synthesis of pyridine derivatives from ethyl acetoacetate and aldehydammonia". *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
34. NATALE, N. R.; ROGERS, M. E.; STAPLES, R.; TRIGGLE, D. J.; RUTLEDGE, A. "Lipophilic 4-isoxazolyl-1,4-dihydropiridines: Synthesis and structure-activity relationships". *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3087.
35. BIGINELLI, P. "Ethyl acetoacetate aldehydeuramide". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317.
36. BIGINELLI, P. "Ethyl acetoacetate aldehydeuramides". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962.
37. RAJANARENDAR, E.; REDDY, M. N.; MURTHY, K. R.; REDDY, K. G.; RAJU, S.; SRINIVAS, M.; PRAVEEN, B.; RAO, M. S. "Synthesis, antimicrobial, mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thio-2,3,6,10b-tetrahydro-1*H*-pyrimido[5,4-*c*]quinolin-5-ones". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6052.

38. TOLLENS, B.; VAN MARLE, C. M. "On formaldehyde derivatives of acetophenone". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 1351.
39. MANNICH, C.; KROSCHE, W. "Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine". *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
40. MANNICH, C. "Synthesis of β -ketonic bases". *J. Chem. Soc. Abstracts* **1917**, 112, 634.
41. MANNICH, C. "Synthesis of β -ketonic bases". *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.
42. TOCZKO, M. A.; HEATHCOCK, C. H. "Total synthesis of (\pm)-Aspidospermidine". *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642.
43. MITAINE-OFFER, A-C.; SAUVAIN, M.; VALENTIN, A.; CALLAPA, J.; MAILLÉ, M.; ZÈCHES-HANROT, M. "Antiplasmodial activity of *Aspidosperma* indole alkaloids". *Phytomedicine* **2002**, 9, 142.
44. PASSERINI, M. "Isonitriles II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids". *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.
45. SHABAAN, S.; BA, L. A.; ABBAS, M.; BURKHOLZ, T.; DENKERT, A.; GOHR, A.; WESSJOHANN, L. A.; SASSE, F.; WEBER, W.; JACOB, C. "Multicomponent reactions for the synthesis of multifunctional agents with activity against cancer cells". *Chem. Commun.* **2009**, 4702.
46. UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. "Studies on isonitriles". *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
47. IEDA, S.; KAN, T.; FUKUYAMA, T. "Synthesis of the optically active key intermediate of FR901483". *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4027.
48. HULME, C.; NIXEY, T. "Rapid assembly of molecular diversity via exploitation of isocyanide-based multi-component reactions". *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2003**, 6, 921.
49. DÖMLING, A.; UGI, I. "The seven-component reaction". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563.
50. DÖMLING, A.; HERDTWECK, E.; UGI, I. "MCR V - The seven-component reaction". *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 107.
51. BRAUCH, S.; GABRIEL, L.; WESTERMANN, B. "Seven-component reactions by sequential chemoselective Ugi-Mumm/Ugi-Smiles reactions". *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3387.
52. ELDERS, N.; VAN DER BORN, D.; HENDRICKX, L. J. D.; TIMMER, B. J. J.; KRAUSE, A.; JANSSEN, E.; DE KANTER, F. J. J.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A.

- “The efficient one-pot reaction of up to eight components by the union of multicomponent reactions”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856.
53. ROBINSON, R. “Synthesis of tropinone”. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762.
54. RASMUSSEN, H. B.; CHRISTENSEN, S. B.; KVIST, L. P.; KHARAZMI, A. HUANSI, A. G. “Absolute configuration and antiprotozoal activity of minquartynoic acid”. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1295.
55. GUNG, B. W.; DICKSON, H. “Total synthesis of (-)-minquartynoic acid: An anti-cancer, anti-HIV natural product”. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2517.
56. KATAGIRI, K.; TORI, K.; YOSHIDA, T.; NAGASAKI, T.; MINATO, H. “New antibiotic. furanomycin, an isoleucine antagonist”. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149.
57. SEMPLE, J. E.; WANG, P. C.; LYSENKO, Z.; JOULLIÉ, M. M. “Total synthesis of (+)-furanomycin and stereoisomers”. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.
58. ROSSEN, K.; SAGER, J.; DIMICHELE, L. M. “An efficient and versatile synthesis of piperazine-2-carboxamides”. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183.
59. ROSSEN, K.; PYE, P. J.; DIMICHELE, L. M.; VOLANTE, R. P.; REIDER, P. J. “An efficient asymmetric hydrogenation approach to the synthesis of the Crixivan piperazine intermediate”. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
60. VACCA, J. P.; DORSEY, B. D.; GUARE, J. P.; HOLLOWAY, M. K.; HUNGATE, R. W.; LEVIN, R. B. “HIV protease inhibitors useful for the treatment of AIDS, and their preparation”. *United States Patent Office*, US 5413999, **1995**.
61. ASKIN, D.; ENG, K. K.; ROSSEN, K.; PURICK, R. M.; WELLS, K. M.; VOLANTE, R. P.; REIDER, P. J. “Highly diastereoselective reaction of a chiral, non-racemic amide enolate with (S)-glycidyl tosylate. Synthesis of the orally active HIV-1 protease inhibitor L-735,524”. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 673.
62. LIM, S-G.; LEE, J. H.; MOON, C. W.; HONG, J-B.; JUN, C-H. “Rh(I)-catalyzed direct *ortho*-alkenylation of aromatic ketimines with alkynes and its application to the synthesis of isoquinoline derivatives”. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2759.
63. ADRIAN, JR., J. C.; SNAPPER, M. L. “Multiple component reactions: An efficient nickel-catalyzed reformatski-type reaction and its application in the parallel synthesis of β -amino carbonyl libraries”. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143.
64. PATEL, S. J.; JAMISON, T. F. “Catalytic three-component coupling of alkynes, imines, and organoboron reagent”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364.

65. GOMMERMANN, N.; KNOCHEL, P. "Enantioselective copper(I)-catalyzed three-component reaction for the preparation of propargylamines". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.
66. WEI, C.; LI, C-J. "Highly efficient Grignard-type imine additions via C-H activation in water and under solvent-free conditions". *Chem. Commun.* **2002**, 268.
67. SATOSHI, S.; TAKASHI, K.; ISHII, Y. "A three-component coupling reaction of aldehydes, amines, and alkynes". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534.
68. CARREIRA, E. M.; FISCHER, C. "Direct Addition of TMS-acetylene to aldimines catalyzed by a simple, commercially available Ir(I) complex". *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319.
69. WEI, C.; LI, C-J. "A highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amines via C-H activation catalyzed by gold in water". *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.
70. LI, Z.; WEI, C.; CHEN, L.; VARMA, R. S.; LI, C-J. "Three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine catalyzed by silver in ionic liquid". *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2443.
71. MAGGI, R.; BELLO, A.; ORO, C.; SARTORI, G.; SOLDI, L. "AgY zeolite as catalyst for the effective three-component synthesis of propargylamines". *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1435.
72. LI, P-H.; WANG, L. "Mercurous chloride catalyzed Mannich condensation of terminal alkynes with secondary amines and aldehydes". *J. Chem.* **2005**, *23*, 1076.
73. ZENG, T.; CHEN, W-W.; CIRTIU, C. M.; MOORES, A.; SONG, G.; LI, C-J. "Fe₃O₄ nanoparticles, a robust and magnetically recoverable catalyst for three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine". *Green Chem.* **2010**, *12*, 570.
74. NAMITHARAN, K.; PITCHUMANI, K. "Nickel-catalyzed solvent-free three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine". *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 411.
75. ZHANG, Y.; LI, P.; WANG, M.; WANG, L. "Indium-catalyzed highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine via C-H bond activation". *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4364.
76. CHEN, W-W.; BI, H-P.; LI, C-J. "The first cobalt-catalyzed transformation of alkynyl C-H bond: aldehyde-alkyne-amine (A³) coupling". *Synlett* **2010**, 475.
77. RAMU, E.; VARALA, R.; SREELATHA, N.; ADAPA, S. R. "Zn(OAc)₂ · 2 H₂O: a versatile catalyst for the one-pot synthesis of propargylamines". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184.

78. BISAI, A.; SINGH, V. K. "Enantioselective one-pot three-component synthesis of propargylamines". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405.
79. YAO, X.; LI, C-J. "Phosphine-triggered complete chemo-switch: From efficient aldehyde-alkyne-amine coupling to efficient aldehyde-alkyne coupling in water". *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4395.
80. PARK, S. B.; ALPER, H. "An efficient synthesis of propargylamines via C-H activation catalyzed by copper(I) in ionic liquids". *Chem. Commun.* **2005**, 1315.
81. JU, Y.; LI, C-J.; VARMA, R. S. "Microwave-assisted Cu(I)-catalyzed solvent-free three component coupling of aldehyde, alkyne, and amine". *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 891.
82. SREEDHAR, B.; KUMAR, A. S.; REDDY, P.S. "Magnetically separable Fe₃O₄ nanoparticles: an efficient catalyst for the synthesis of propargylamines". *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1891.
83. WANG, M.; LI, P.; WANG, L. "Silica-immobilized NHC-Cu^I complex: An efficient and reusable catalyst for A³-coupling (Aldehyde-Alkyne-Amine) under solventless reaction conditions". *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2255.
84. ZHANG, K.; HUANG, Y.; CHEN, R. "A novel efficient method for synthesis of propargylamines via three-component coupling of aryl azide, aldehyde and alkyne promoted by iron-iodine-copper(I) bromide". *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5463.
85. WEI, C.; LI, C-J. "Enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines catalyzed by copper(I)pybox complex in water and in toluene", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.
86. GOMMERMANN, N.; KNOCHEL, P. "Practical highly enantioselective synthesis of propargylamines through a copper-catalyzed one-pot three-component condensation reaction". *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380.
87. WEI, C.; MAGUE, J. T.; LI, C-J. "Cu(I)-catalyzed direct addition and asymmetric addition of terminal alkynes to imines". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749.
88. YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; NAVEENKUMAR, V.; RAO, S. R.; NAGAIAH, K. "[bmim]PF₆/CuBr: A novel and recyclable catalytic system for the synthesis of propargyl amines". *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 335.
89. SHI, L.; TU, Y-Q.; WANG, M.; ZHANG, F-M.; FAN, C-A. "Microwave-promoted three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine via C-H activation catalyzed by copper in water". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001.

90. HUMA, H. Z. S.; HALDER, R.; KALRA, S. S.; DAS, J.; IQBAL, J. "Cu(I)-catalyzed three component coupling protocol for the synthesis of quinoline derivatives". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6485.
91. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*". 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora LTC, cap. 4, apêndice F, 199, **2000**.
92. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*". 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora LTC, cap. 2, seção 2.10.9, 27, **2000**.
93. MICHIO, K.; MEI-HUEY, L.; YOSHITO, K. "Fe/Cr- and Co/Cr-mediated catalytic asymmetric 2-haloallylations of aldehydes". *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248.
94. CHOO, H.; BEADLE, J. R.; CHONG, Y.; TRAHAN, J.; HOSTETLER, K. Y. "Synthesis of the 5-phosphono-pent-2-en-1-yl nucleosides: A new class of antiviral acyclic nucleoside phosphonates". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1771.
95. FALCK, J. R.; HE, A.; FUKUI, H.; TSUTSUI, H.; RADHA, A. "Synthesis and stereochemical assignment of FR252921, a promising immunosuppressant". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527.
96. BANFI, L.; BASSO, A.; GUANTI, G.; RIVA, R. "A new convergent and stereoselective synthesis of 2,5-disubstituted N-acylpyrrolidines". *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4331.
97. PATTEN, T. E.; MATYJASZEWSKI, K. "Copper(I)-catalyzed atom transfer radical polymerization". *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 895.
98. HAY, A. "Oxidative coupling of acetylenes". *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1275.
99. ASCHWANDEN, P.; STEPHENSON, C. R. J.; CARREIRA, E. M. "Highly enantioselective access to primary propargyl amines: 4-piperidinone as a convenient protecting group". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437.
100. PARIKKA, K.; WÄHÄLÄ, K. J. "Synthesis of deuterated 5-*n*-alkylresorcinols". *Label Compd. Radiopharm.* **2008**, *51*, 12.
101. HUISGEN, R. "1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
102. HUISGEN, R. "Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633.

103. ZHANG, L.; CHEN, X.; XUE, P.; SUN, H. H. Y.; WILLIAMS, I. D.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; JIA, G. "Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides". *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
104. APPUKKUTTAN, P.; DEHAEN, W.; FOKIN, V. V.; VAN DER EYCHEN, E. "A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
105. PATI, H. N. B.; DAS, U.; DAS, S.; BANDY, B.; DE CLERQ, E.; BALZARINI, J.; KAWASE, M.; SAKAGAMI, H.; QUAIL, J. W.; STABLES, J. P.; DIMMOCK, J. R. "The cytotoxic properties and preferential toxicity to tumour cells displayed by some 2,4-bis(benzylidene)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1] octan-3-ones and 3,5-bis(benzylidene)-1-methyl-4-piperidones" *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 54.
106. KYSIL, V.; TKACHENKO, S.; KHVAT, A.; WILLIAMS, C.; TSIRULNIKOV, S.; CHURAKOVA, M.; IVACHTCHENKO, A. "TMSCI-promoted isocyanide-based MCR of ethylenediamines: An efficient assembling of 2-aminopyrazine core". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6239.
107. ROSA, G. R.; ROSA, C. H.; ROMINGER, F.; DUPONT, J.; MONTEIRO, A. L. "A mixed NCP pincer palladacycle as catalyst precursor for the coupling of aryl halides with aryl boronic acids". *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1947.
108. AUSTERI, M.; LINDER, D.; LACOUR, J. "Enantioselective and regioselective ruthenium-catalyzed decarboxylative etherification of allyl aryl carbonates". *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5737.
109. AKIYAMA, K.; WAKABAYASHI, K.; MIKAMI, K. "Enantioselective Heck-type reaction catalyzed by tropos-Pd(II) complex with chiraphos ligand". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1569.
110. YOO, K. S.; PARK, C. P.; YOON, C. H.; SAKAGUCHI, S.; O'NEILL, J.; JUNG, K. W. "Asymmetric intermolecular Heck-type reaction of acyclic alkenes via oxidative palladium(II) catalysis". *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3933.
111. ZHAO, L.; LU, X.; XU, W. "Palladium(II)-catalyzed enyne coupling reaction initiated by acetoxypalladation of alkynes and quenched by protonolysis of the carbon-palladium bond". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4059.
112. DAI, H.; LU, X. "Palladium(II)/2,2'-bipyridine-catalyzed addition of arylboronic acids to *N*-tosyl-aryldimines". *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3478.

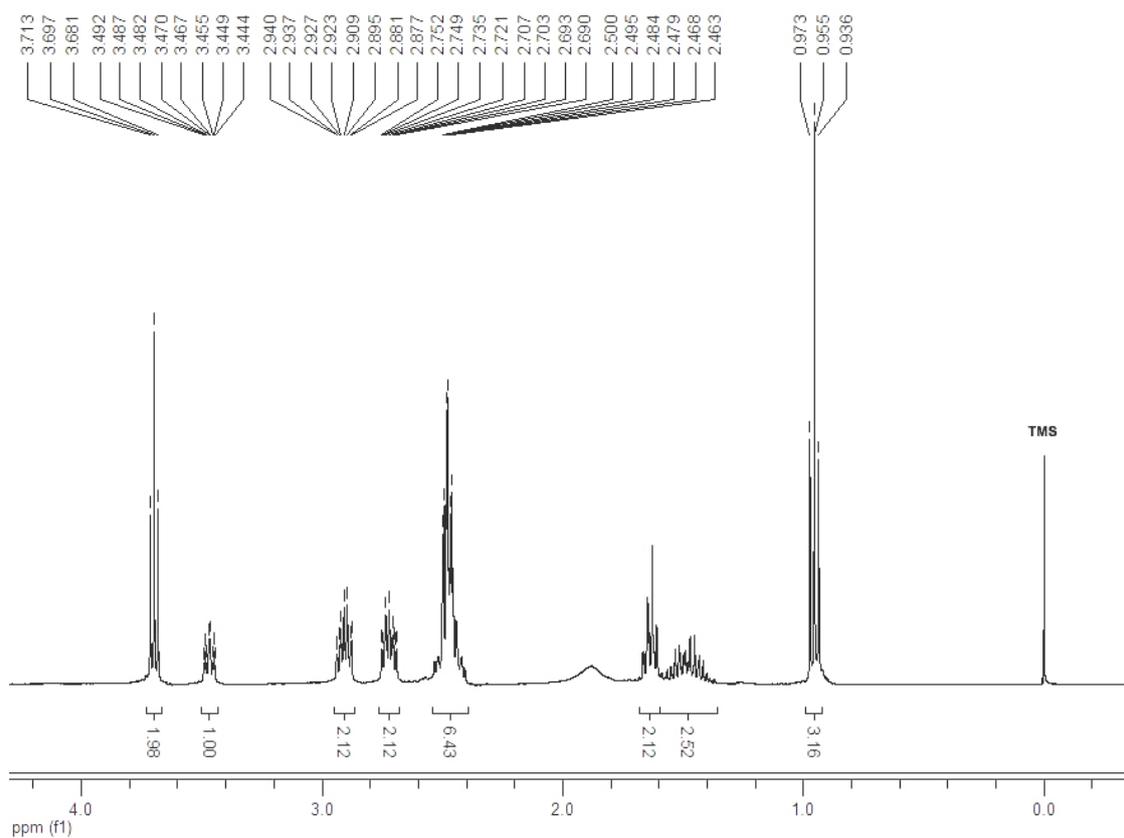
113. XU, W.; KONG, A.; LU, X. "Palladium(II)-catalyzed asymmetric synthesis of (*Z*)- α -alkylidene- γ -butyrolactams from (*Z*)-*N*-allylic 2-alkynamides. Total synthesis of (-)-isocynometrine". *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3854.
114. MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I. "A convenient reduction of amino acids and their derivatives". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
115. REYNOLDS, T. "Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes". *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399.
116. GISEKE, A. L. "Ueber das wirksame princip des schierlings. *Conium maculatum*". *Arch. Pharm.* **1827**, *20*, 97.
117. HOFFMANN, A. W. "Effect of heat on the ammonium bases. II. Coniine". *Ber. Chem.* **1881**, *14*, 705.
118. VETTER, J. "Poison hemlock (*Conium maculatum* L.)". *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 1373.
119. DEWICK, P. M. "*Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*". 3^a ed. Chichester, John Wiley & Sons, cap.6, box 6.21, 401, **2009**.
120. BARIWAL, J. B.; ERMOLAT'EV, D. S.; VAN DER EYCKEN, E. V. "Efficient microwave-assisted synthesis of secondary alkylpropargylamines by using A³-coupling with primary aliphatic amines". *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3281.
121. SRIMURUGAN, S.; MURUGAN, K.; CHEN, C. "A facile method for preparation of [*2H3*]-sufentanil and its metabolites". *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1421.
122. FEDERSEL, H-J.; HEDBERG, M.; QVARNSTRÖM, F. R.; TIAN, W. "Optimization and scale-up of a Pd-catalyzed aromatic C-N bond formation: A key step in the synthesis of a novel 5-HT_{1B} receptor antagonist". *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 512.
123. MITSUNOBU, O.; YAMADA, M. "Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
124. MITSUNOBU, O.; YAMADA, M.; MUKAIYAMA, T. "Preparation of esters of phosphoric acid by the reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in the presence of alcohols". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
125. MOODY, C. J.; LIGHTFOOT, A. P.; GALLAGHER, P. T. "Asymmetric synthesis of 2-substituted piperidines. Synthesis of the alkaloids (-)-coniine and (+)-pseudoconhydrine". *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 746.

126. TODD, F. G.; STEMITZ, F. R.; BLOKHIN, A. V. "Piperidine alkaloid content of *Picea pungens* (Colorado blue spruce)". *Phytochemistry* **1995**, *40*, 401.
127. GERSON, E. A.; KELSEY, R. G. "Piperidine alkaloids in Sitka spruce with varying levels of resistance to white pine weevil (*Coleoptera: Curculionidae*)". *J. Econ. Entomol.* **2002**, *95*, 608.
128. ERIKSSON, C.; SJÖDIN, K.; SCHLYTER, F.; HÖGBERG, H-E. "Synthesis of (+)- and (-)-dihydropinidine by diastereoselective dimethylzinc promoted allylation of 2-methyltetrahydropyridine-*N*-oxide with an allylboronic ester." *Tetrahedron Assym.* **2006**, *17*, 1074.
129. DOBBS, A. P.; GUESNÉ, S. J. J. "Rapid access to trans-2,6-disubstituted piperidines: Expedient total syntheses of (-)-solenopsin A and (+)-epi-dihydropinidine". *Synlett* **2005**, 2101.
130. OKUMURA, S.; KAWANOBE, T.; AMAIKE, M. "Flavoring compositions containing pyrroles for Chinese noodles". *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 05015329 (A), **1993**.
131. LEMIN, A. J. "Insecticidal 2-halo- and 2,4-dihaloalkyl-phenyl carbamate compositions and method for controlling insects". *United States Patent Office*, US 3402245, **1968**.
132. NETTEKOVEN, M. H.; ROCHE, O. "Preparation of piperazinympyrimidines as histamine 3 receptor (H_{3R}) antagonists and/or inverse agonists". *United States Patent Office*, US 20070281921 (A1), **2007**.
133. GERRITZ, S.; SHI, S.; ZHU, S. "Aminoacetamide acyl guanidines as β -secretase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions, and use in the treatment of neurological disorders". *United States Patent Office*, US 20060287287 (A1), **2006**.
134. HAVIV, F.; BRADLEY, M. F.; HENKIN, J.; DINGES, J.; SAUER, D. R.; KOLACZKOWSKI, L.; VASUDEVAN, A.; PARK, D. C. "Substituted pyridines having antiangiogenic activity". *United States Patent Office*, US 20060030557 (A1), **2006**.
135. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*". 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora LTC, cap. 4, seção 4.17, 173, **2000**.
136. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*". 6ª ed. Rio de Janeiro, Editora LTC, cap. 4, seção 4.18, 174, **2000**.

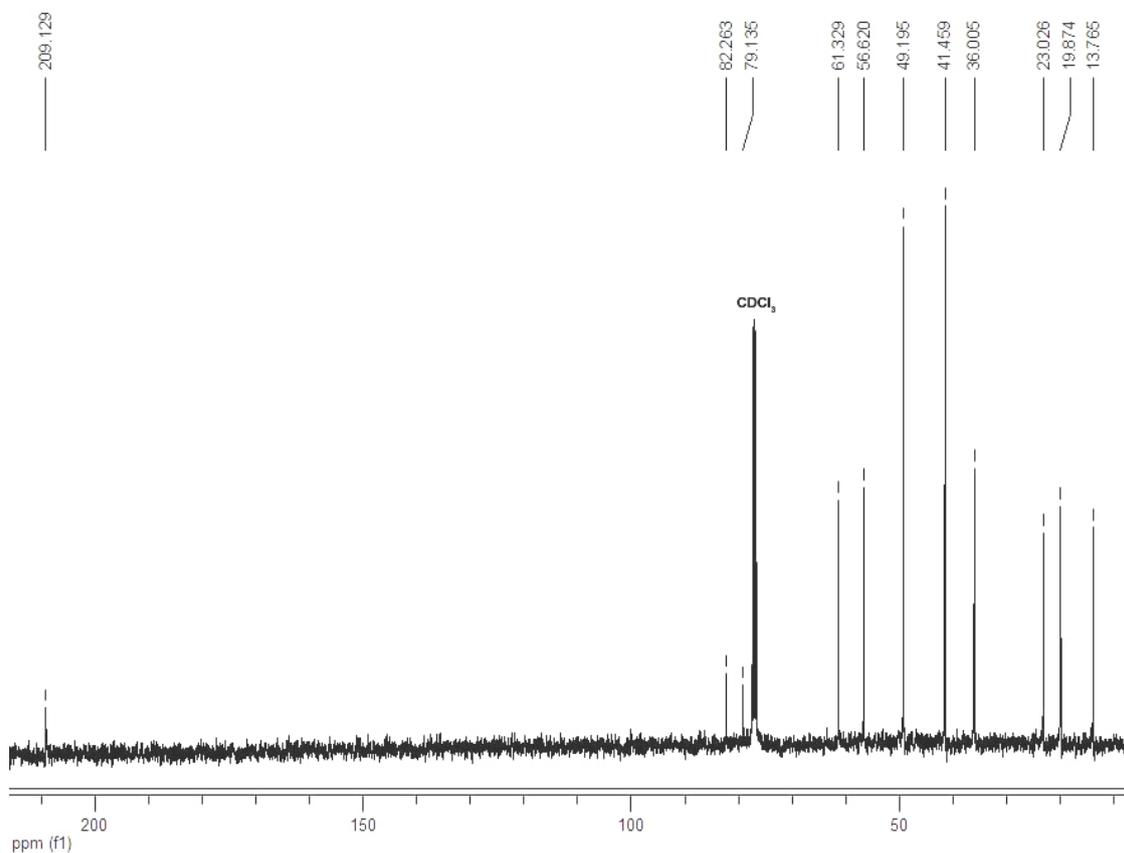
137. MIZUNO, H.; MANABE, A. "Preparation of pyrimidine derivatives as pest control agents". *PCT Int. Appl.*, WO 2004099160 (A1), **2004**.
138. KUBACKA, M.; LIBROWSKI, T.; CZARNECKI, R.; FRACKOWIAK, B.; LOCHYNSKI, S. "Anticonvulsant and antidepressant activity of the selected terpene GABA derivatives in experimental test in mice". *Pharm. Rep.* **2006**, 58, 936.
139. YOON, Y.; SONG, J.; HONG, S. H.; Kim, J. Q. "Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease". *Clin. Chem.* **2000**, 46, 1626.
140. GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. "NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities". *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
141. GARRIDO, R. "Termos Traduzidos". Comissão de nomenclatura e termos em RMN – AUREMN, Abril, **2010**. (<http://www.auremn.org.br/>) acessado em **10/08/2010**.
142. ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. "Purification of laboratory chemicals". 5^a ed. Amsterdam, Butterworth-Heinemann, **2003**.
143. ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. "Purification of laboratory chemicals". 5^a ed. Amsterdam, Butterworth-Heinemann, cap. 4, 233, **2003**.
144. ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. "Purification of laboratory chemicals". 5^a ed. Amsterdam, Butterworth-Heinemann, cap. 4, 152, **2003**.
145. ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. "Purification of laboratory chemicals". 5^a ed. Amsterdam, Butterworth-Heinemann, cap. 4, 127 e 375, **2003**.
146. STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. "Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution". *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Apêndice

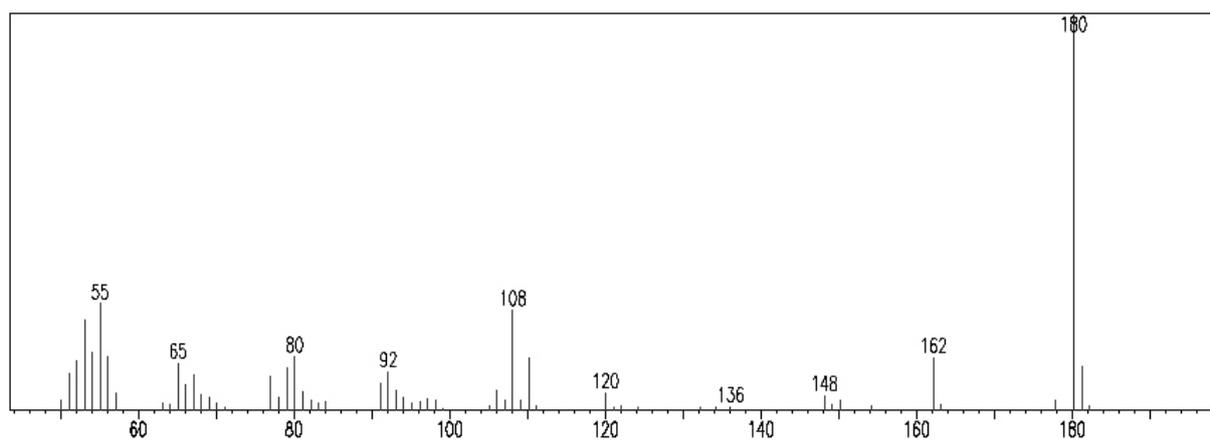
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)



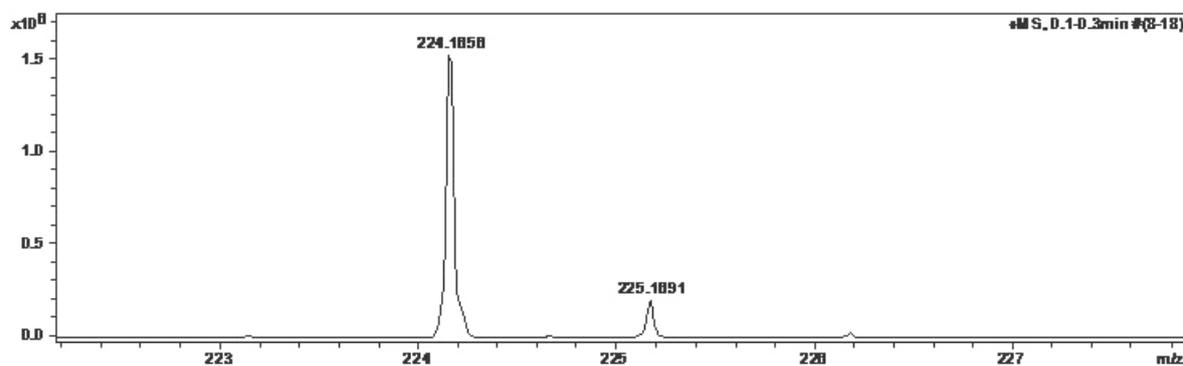
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)



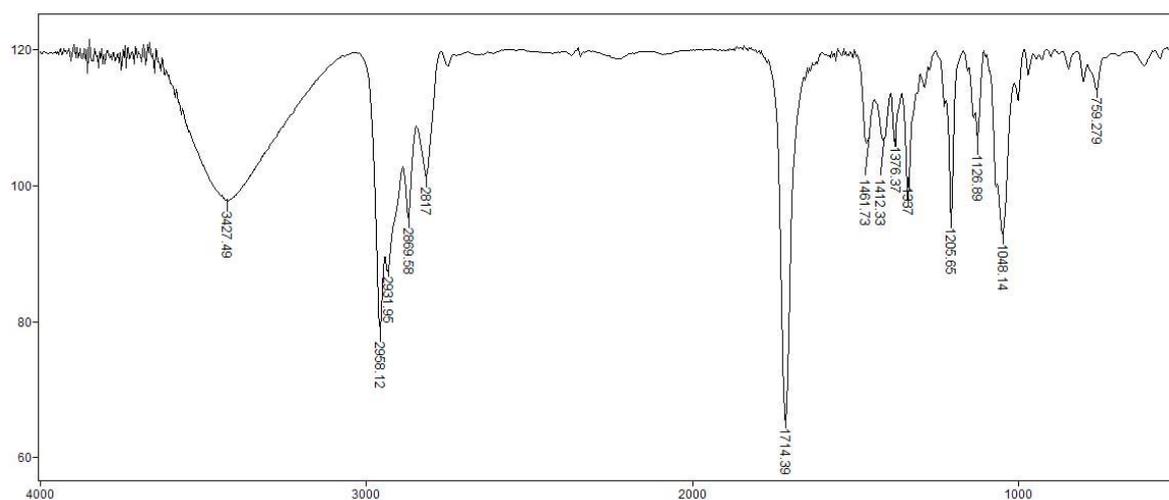
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)



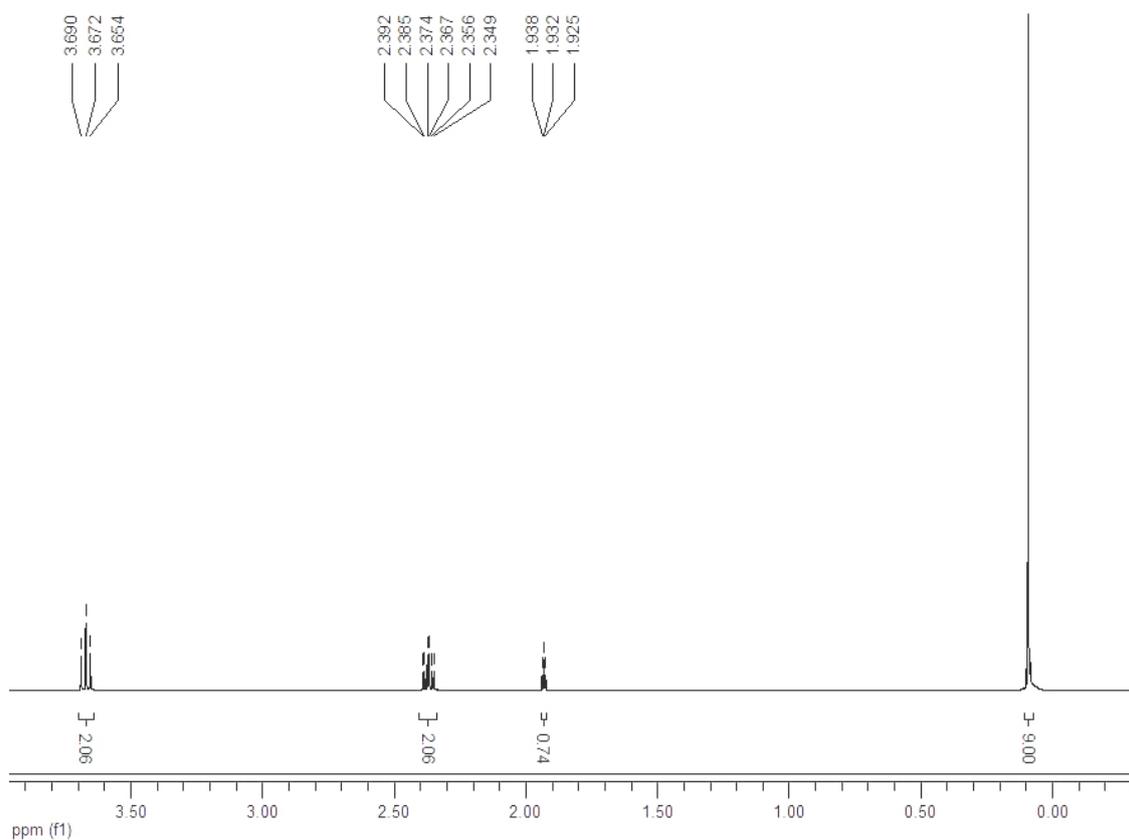
EM (IES⁺) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)



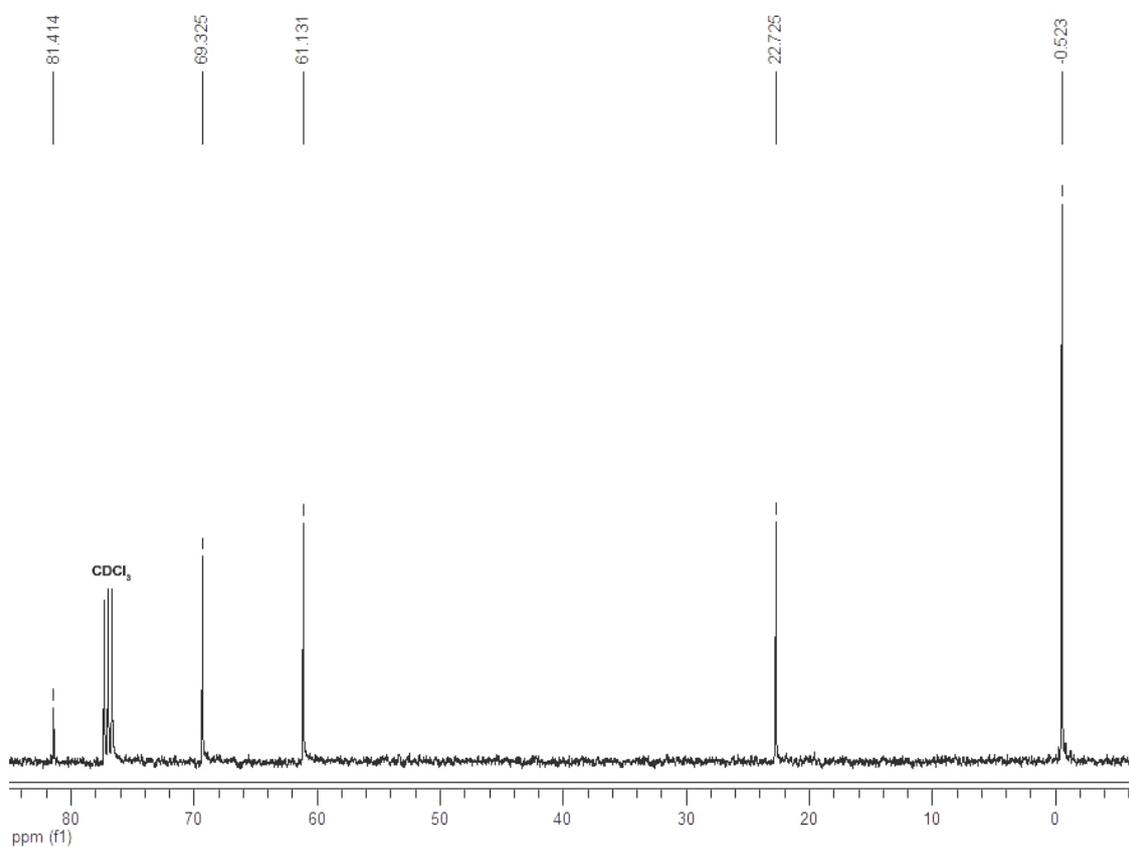
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (118)



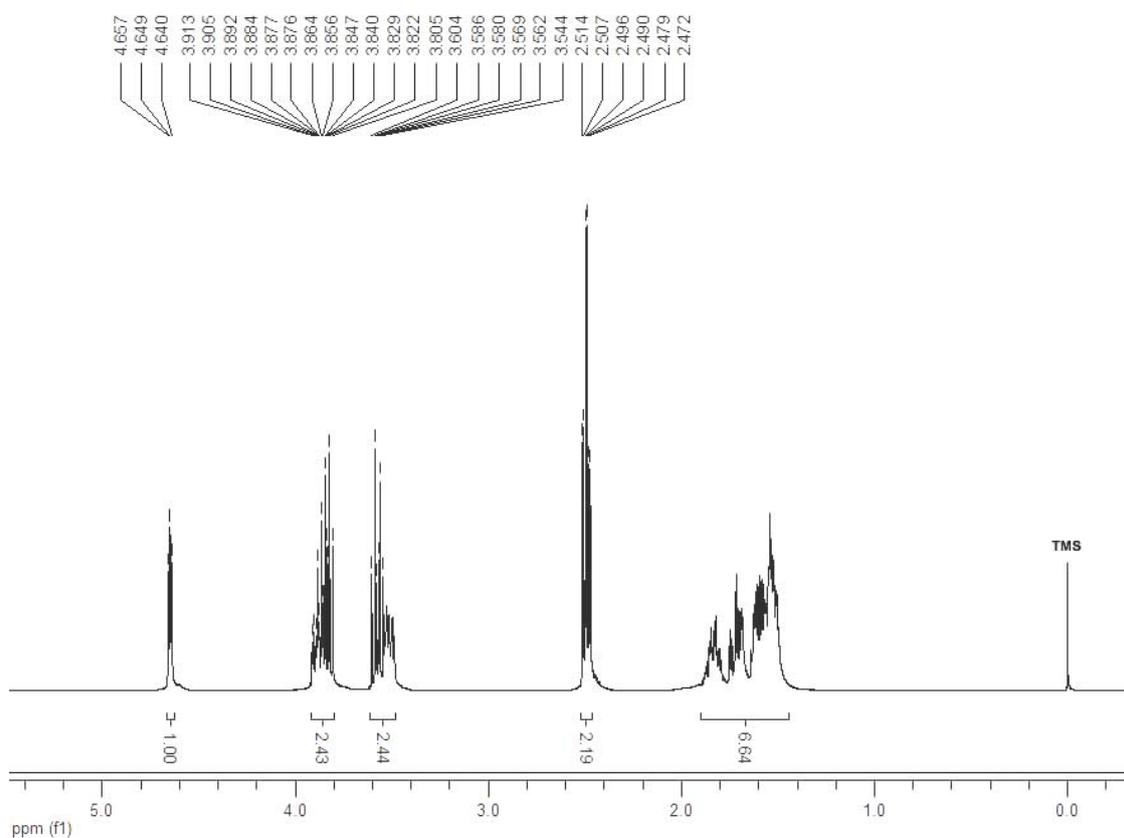
RMN ¹H (400 MHz) - (but-3-iniloxi)trimetilsilano (119)



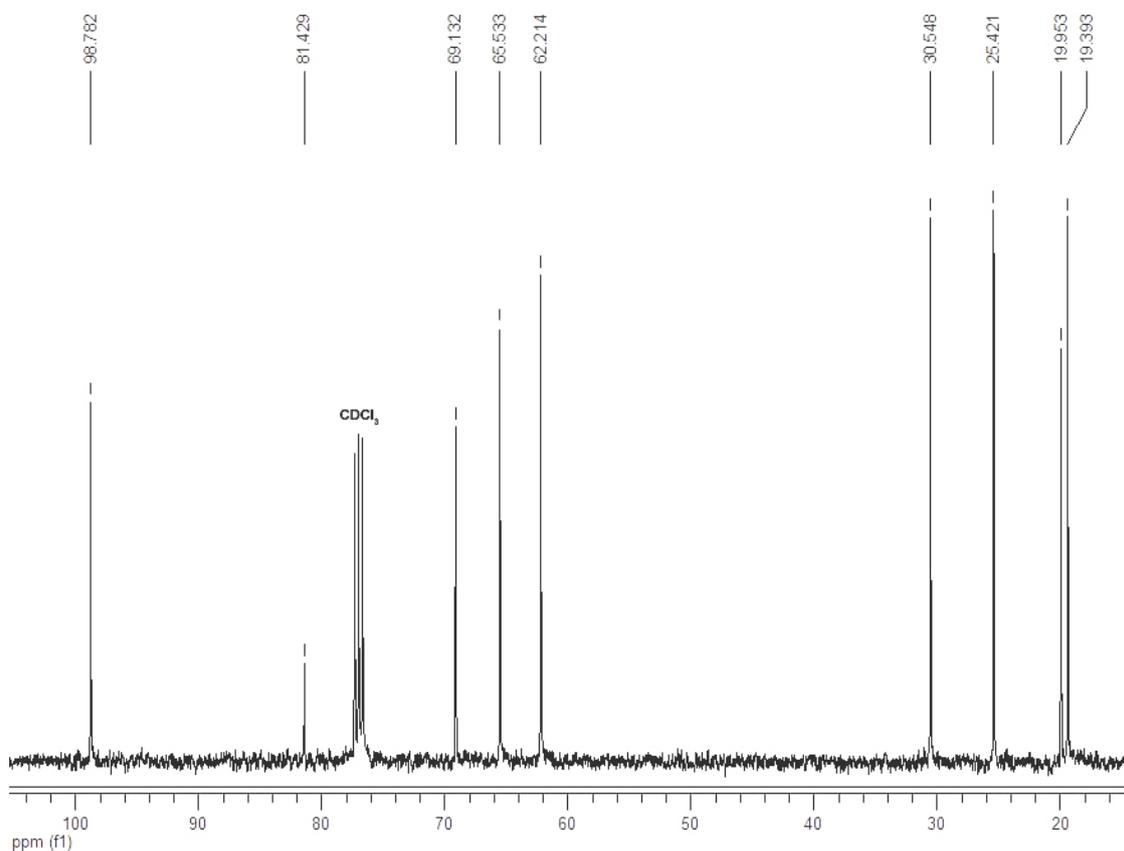
RMN ¹³C (100 MHz) - (but-3-iniloxi)trimetilsilano (119)



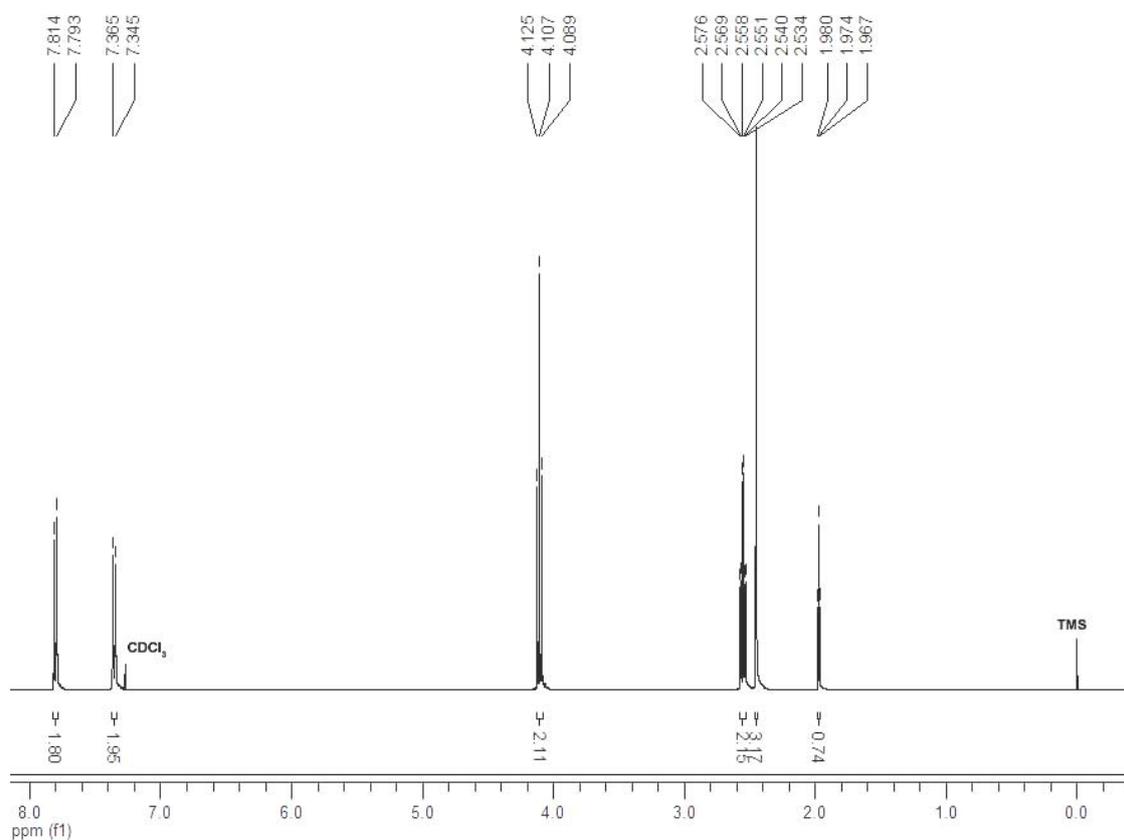
RMN ¹H (400 MHz) - 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2H-pirano (120)



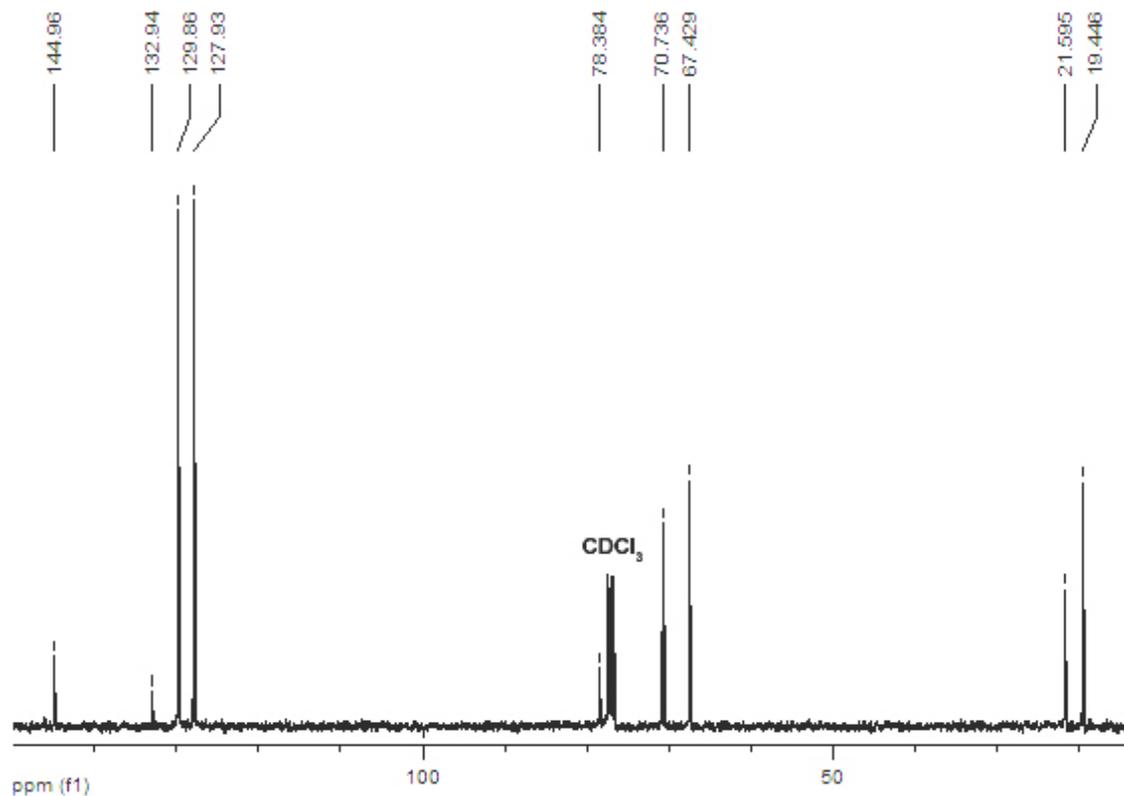
RMN ¹³C (100 MHz) - 2-(but-3-iniloxi)tetraidro-2H-pirano (120)



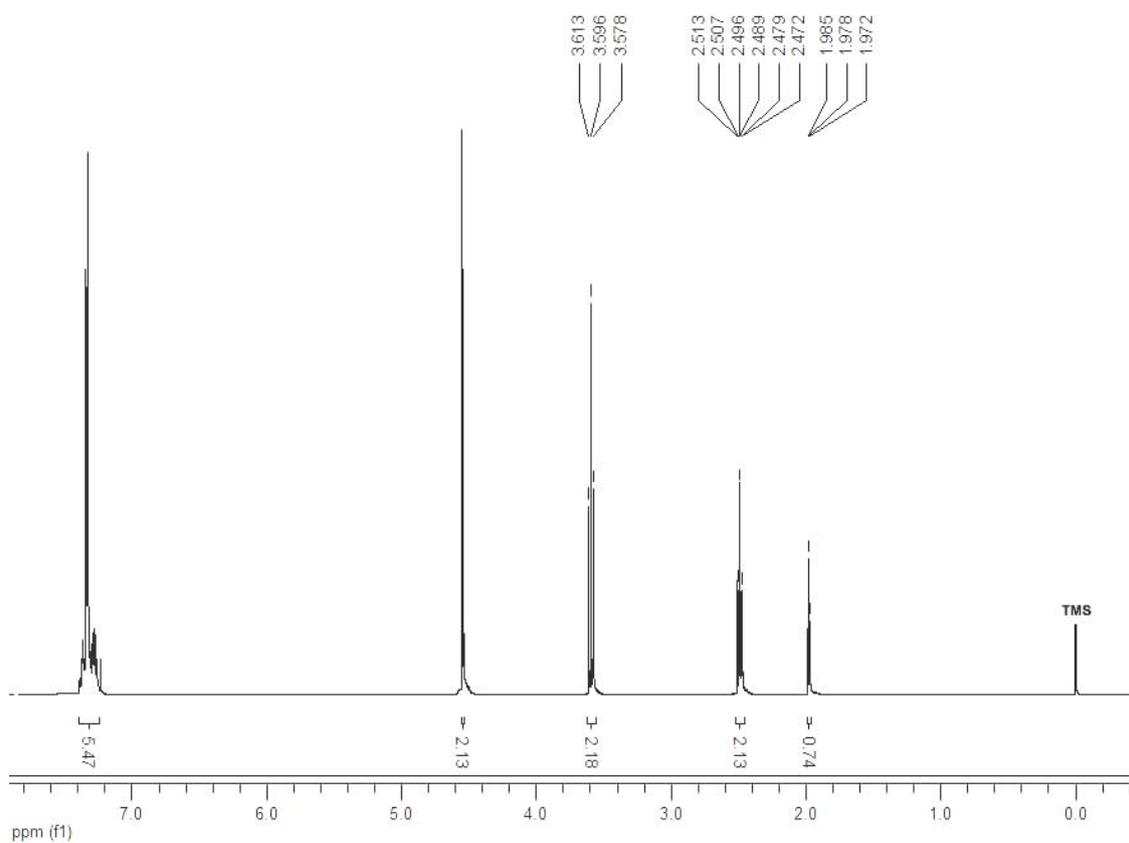
RMN ¹H (400 MHz) - but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (121)



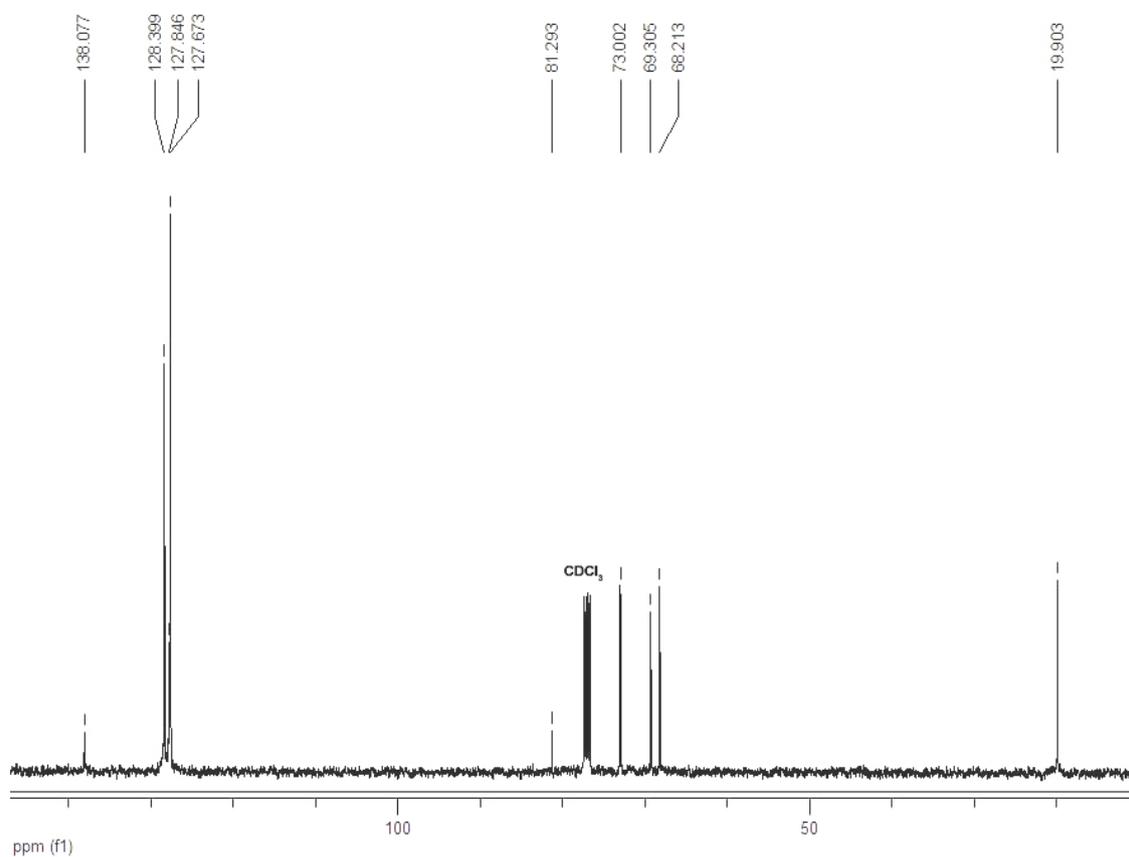
RMN ¹³C (100 MHz) - but-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (121)



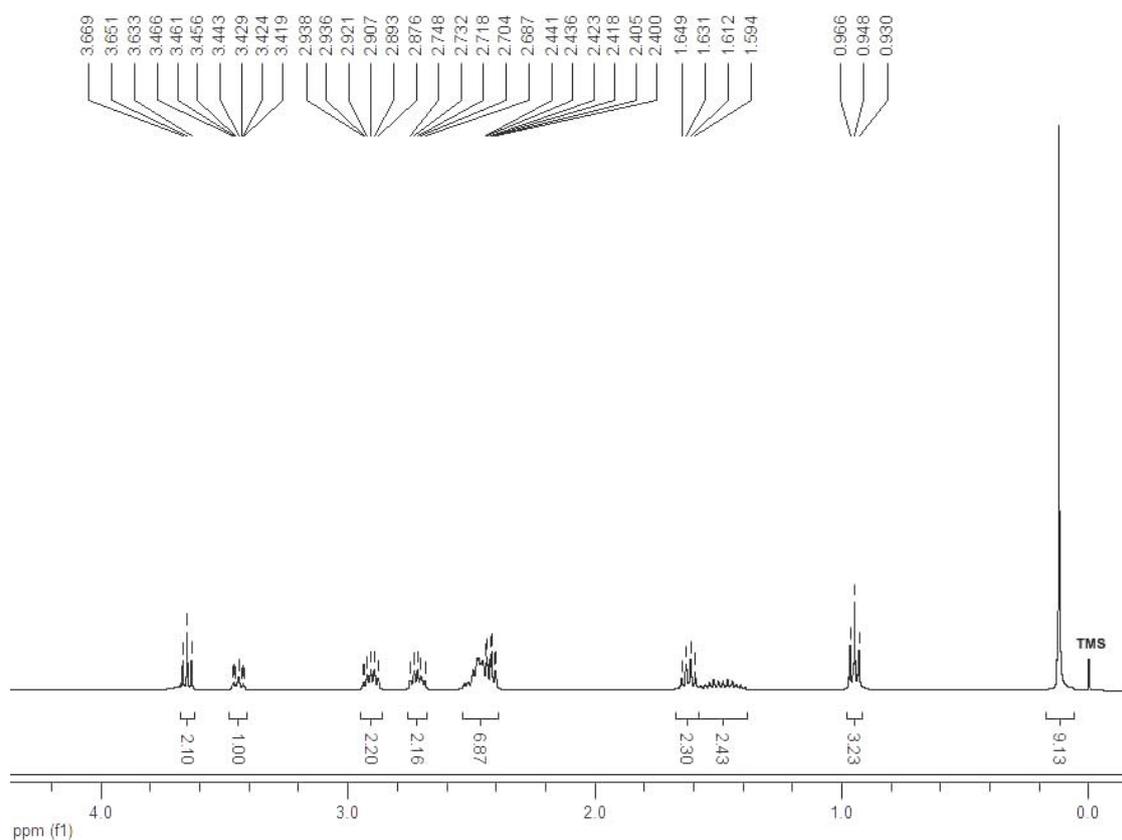
RMN ¹H (400 MHz) - ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (122)



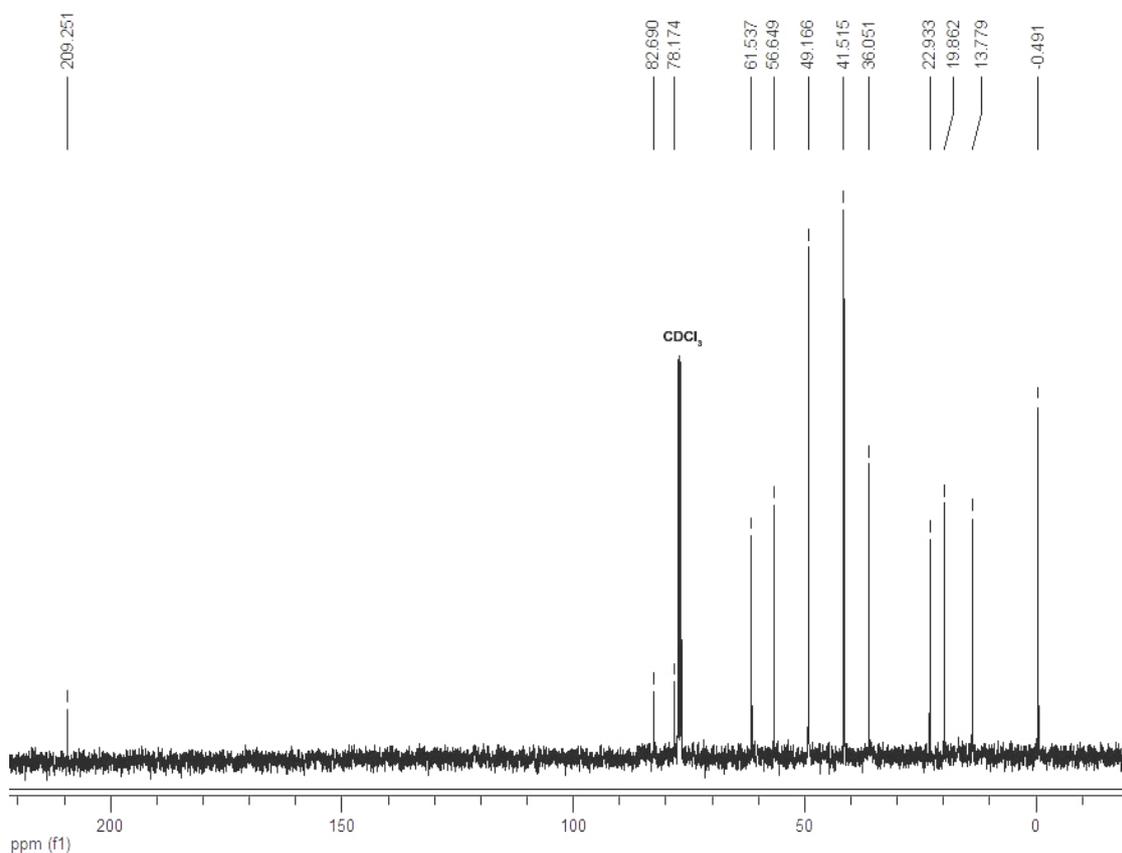
RMN ¹³C (100 MHz) - ((but-3-iniloxi)metil)benzeno (122)



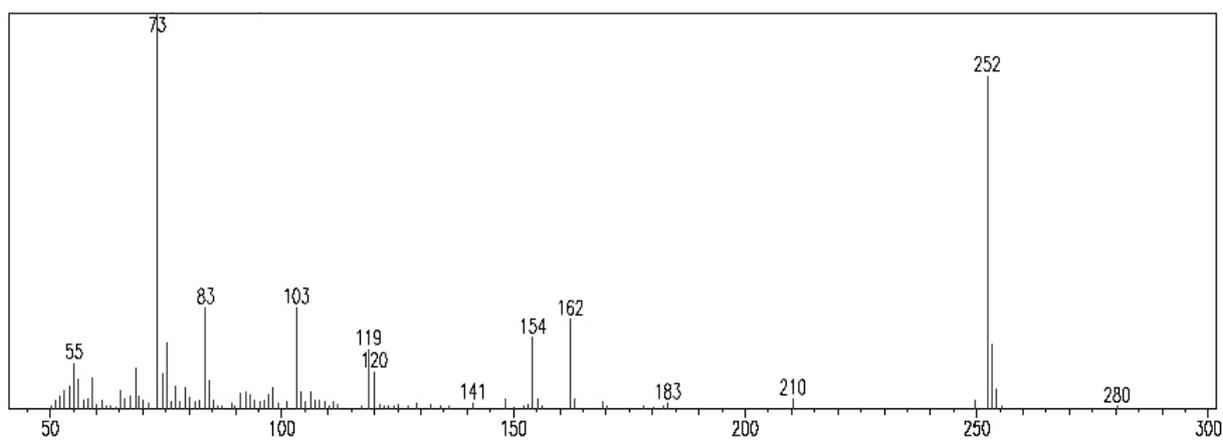
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)



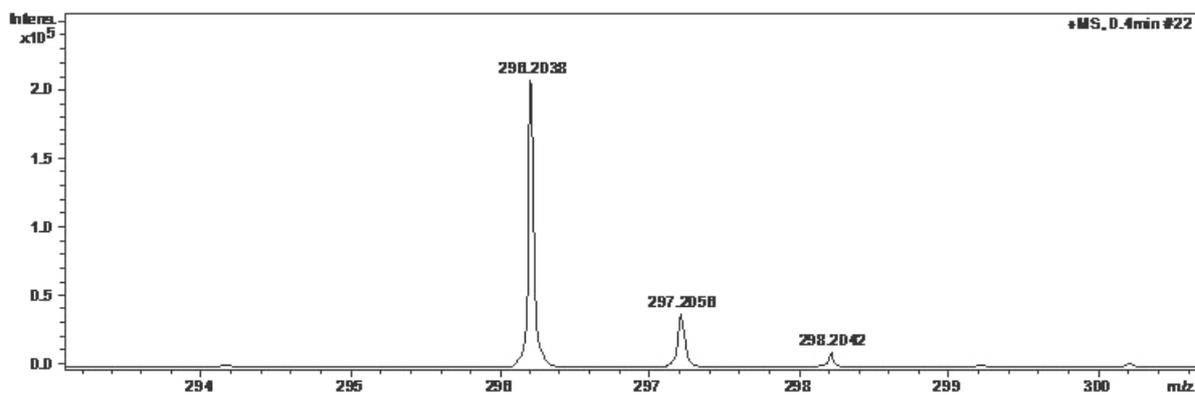
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)



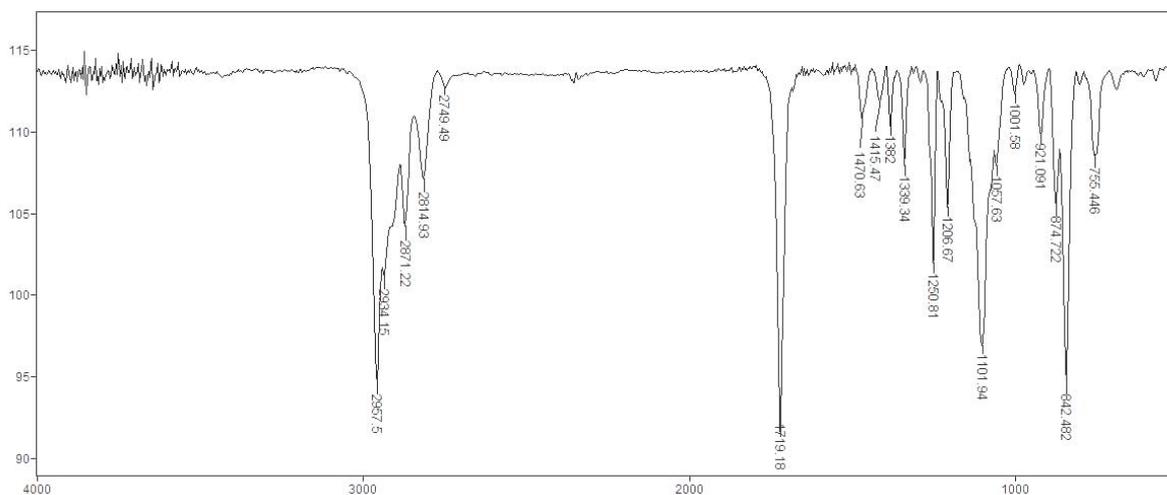
EM (70 eV) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)



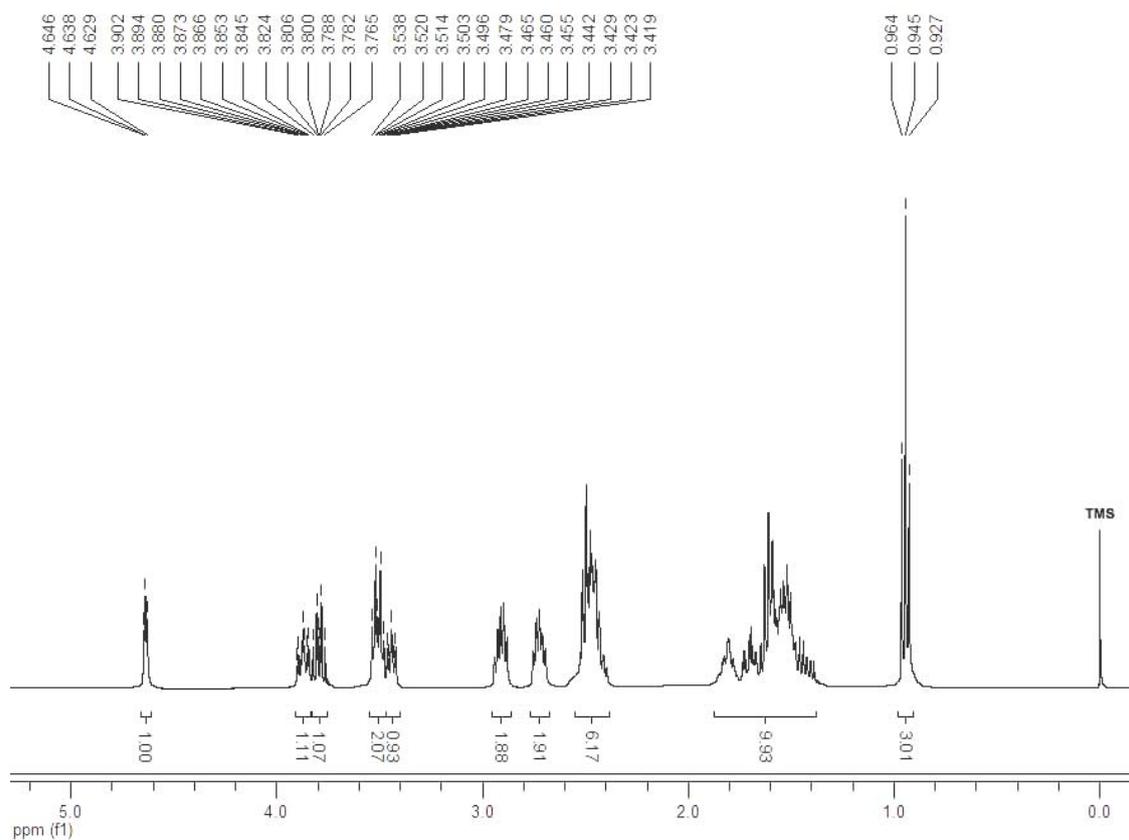
EM (IES⁺) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)



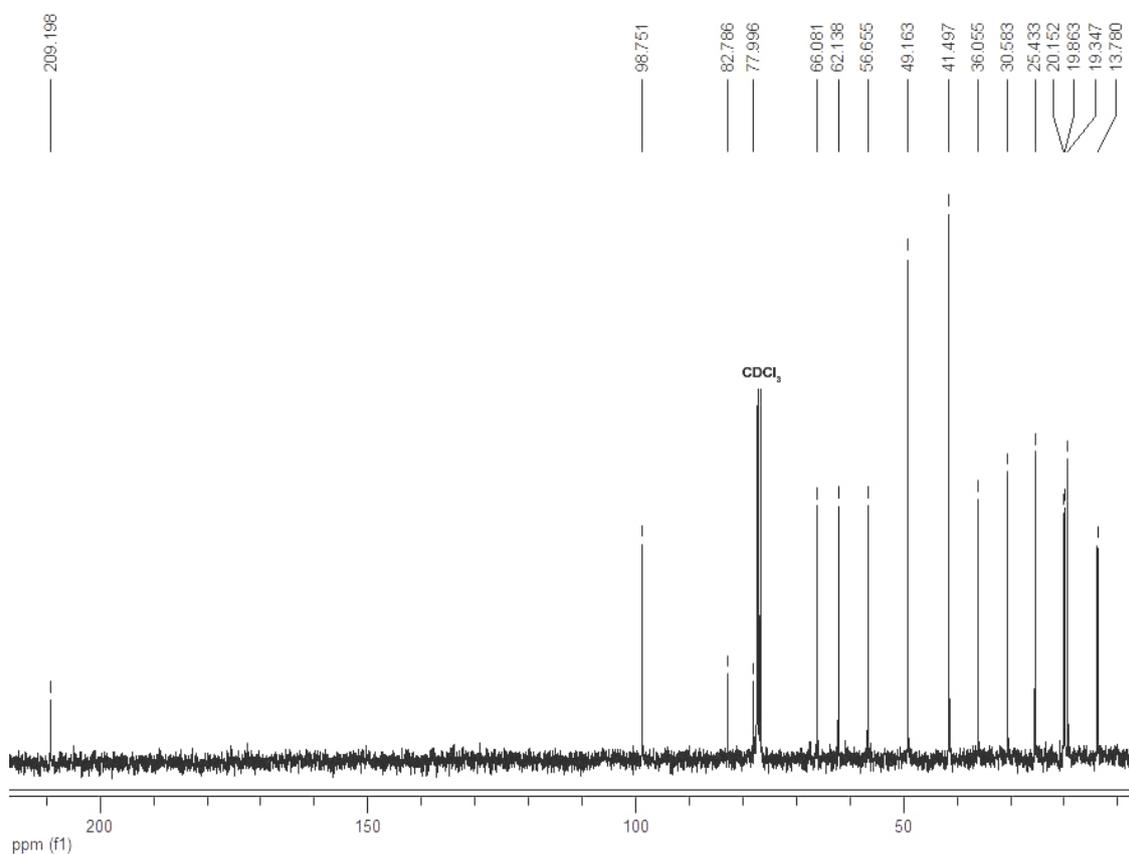
IV (filme) - 1-(8-(trimetilsililoxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (123)



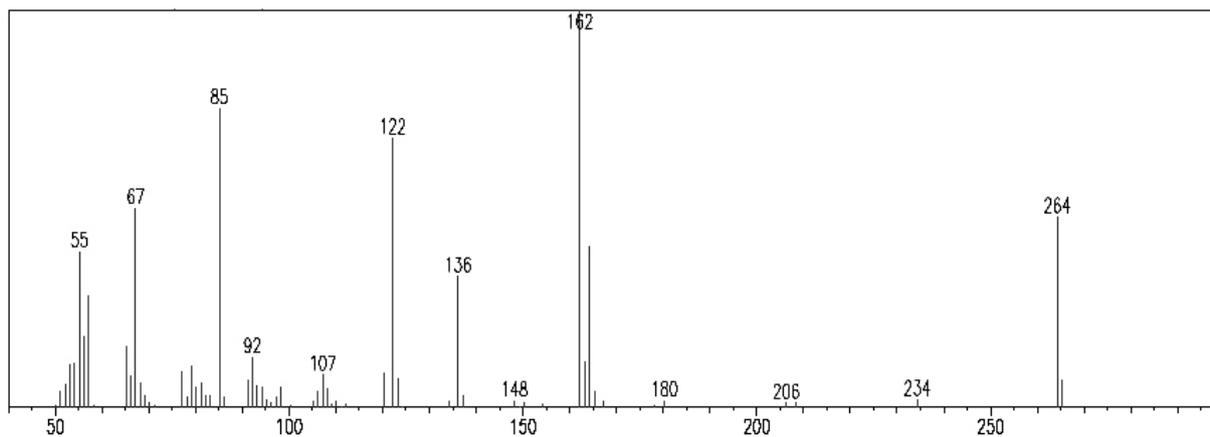
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)



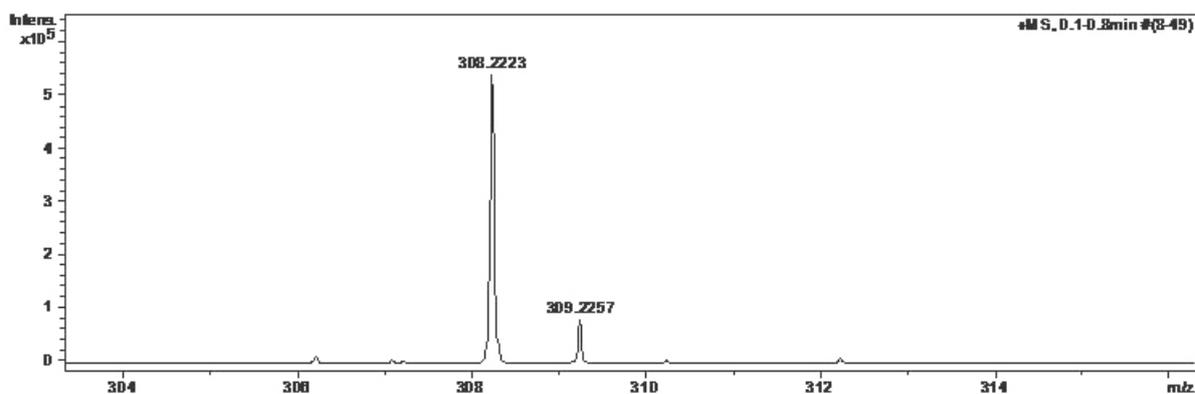
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)



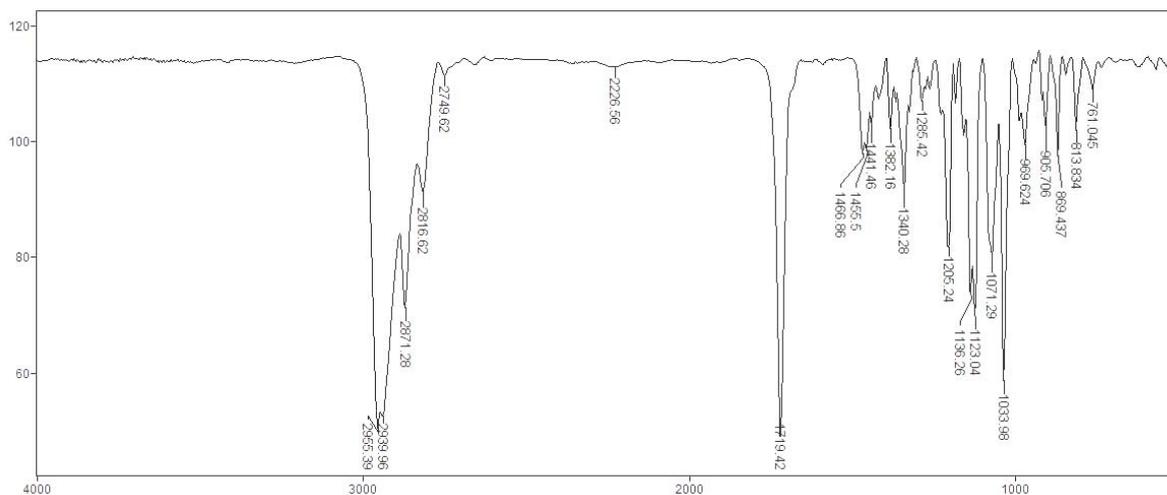
EM (70 eV) - 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)



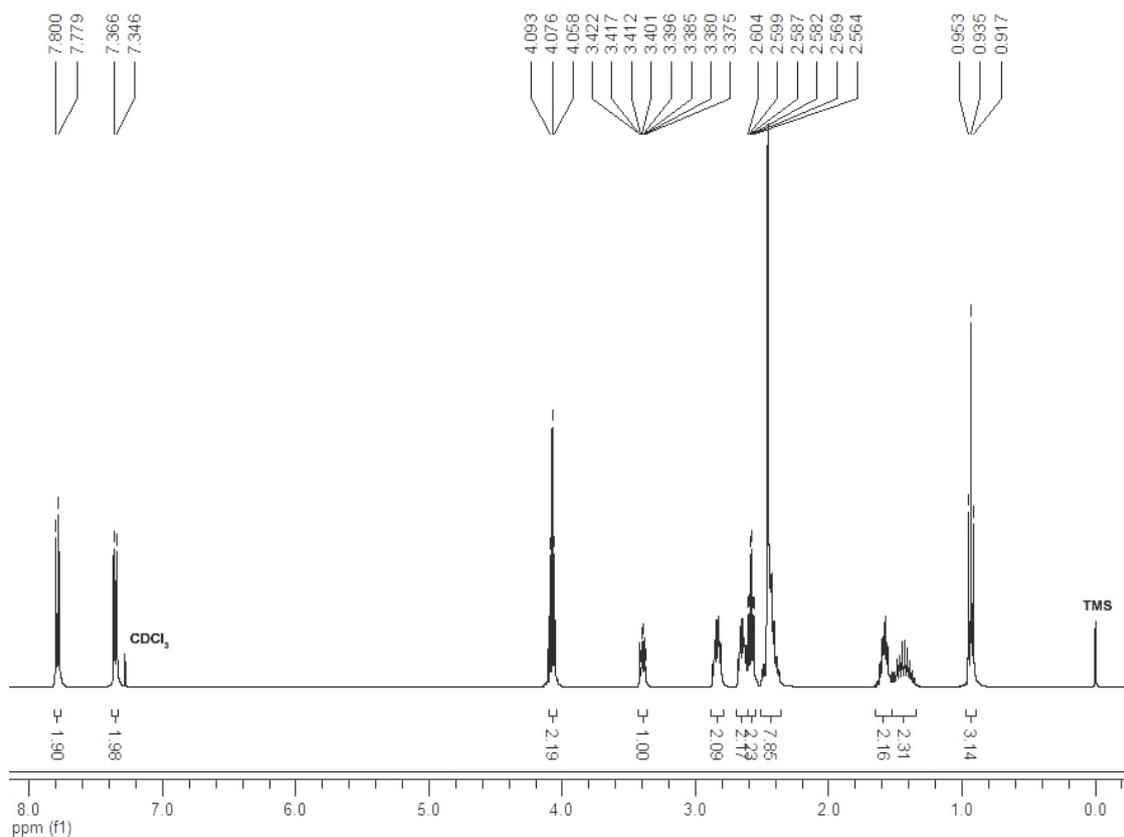
EM (IES⁺) - 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)



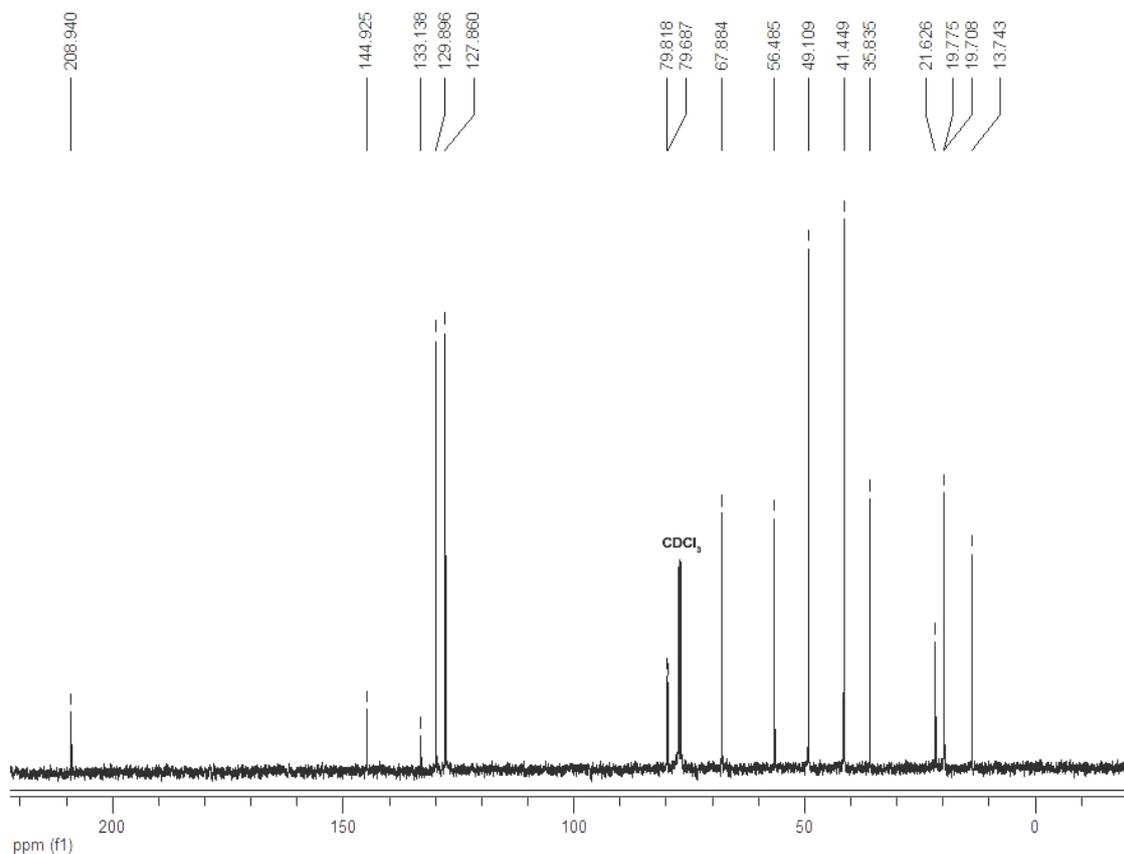
IV (filme) - 1-(8-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (124)



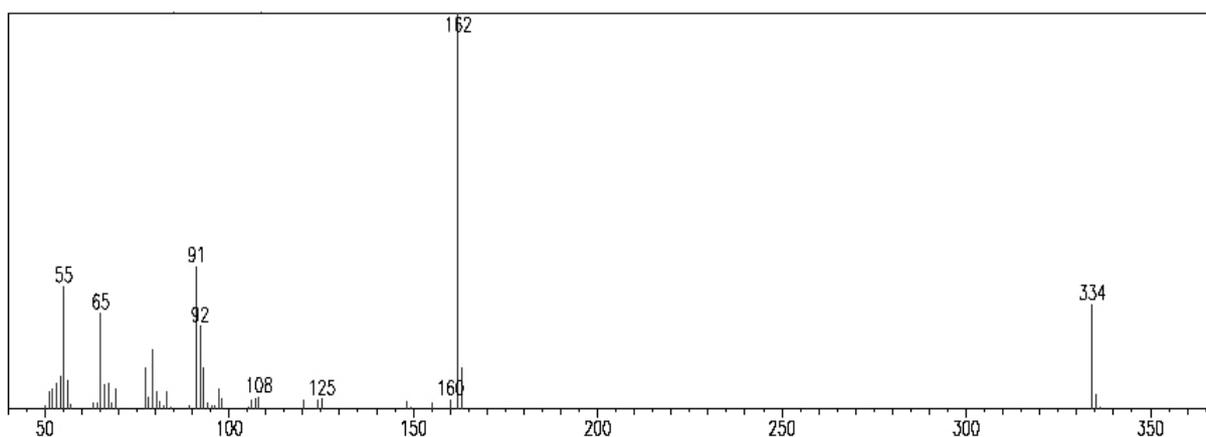
RMN ¹H (400 MHz) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)



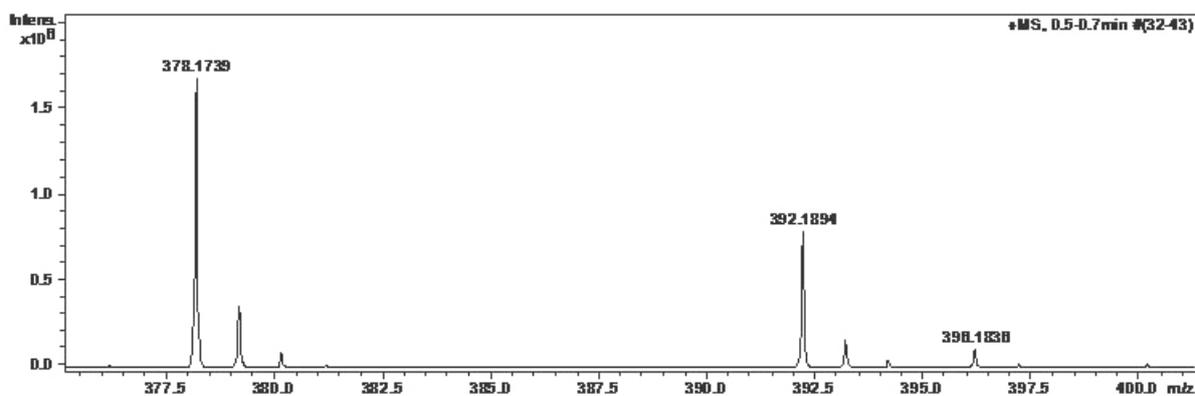
RMN ¹³C (100 MHz) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)



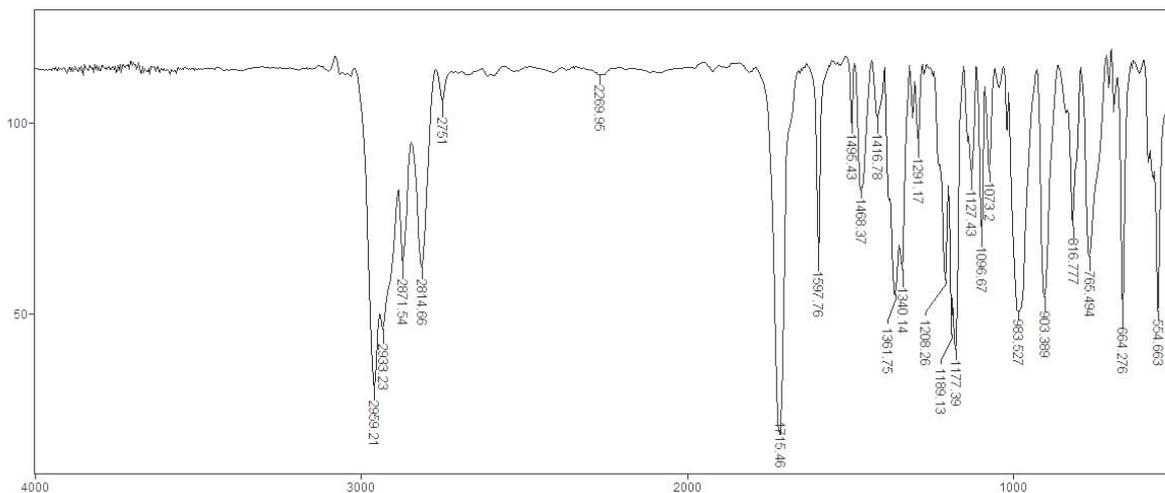
EM (70 eV) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)



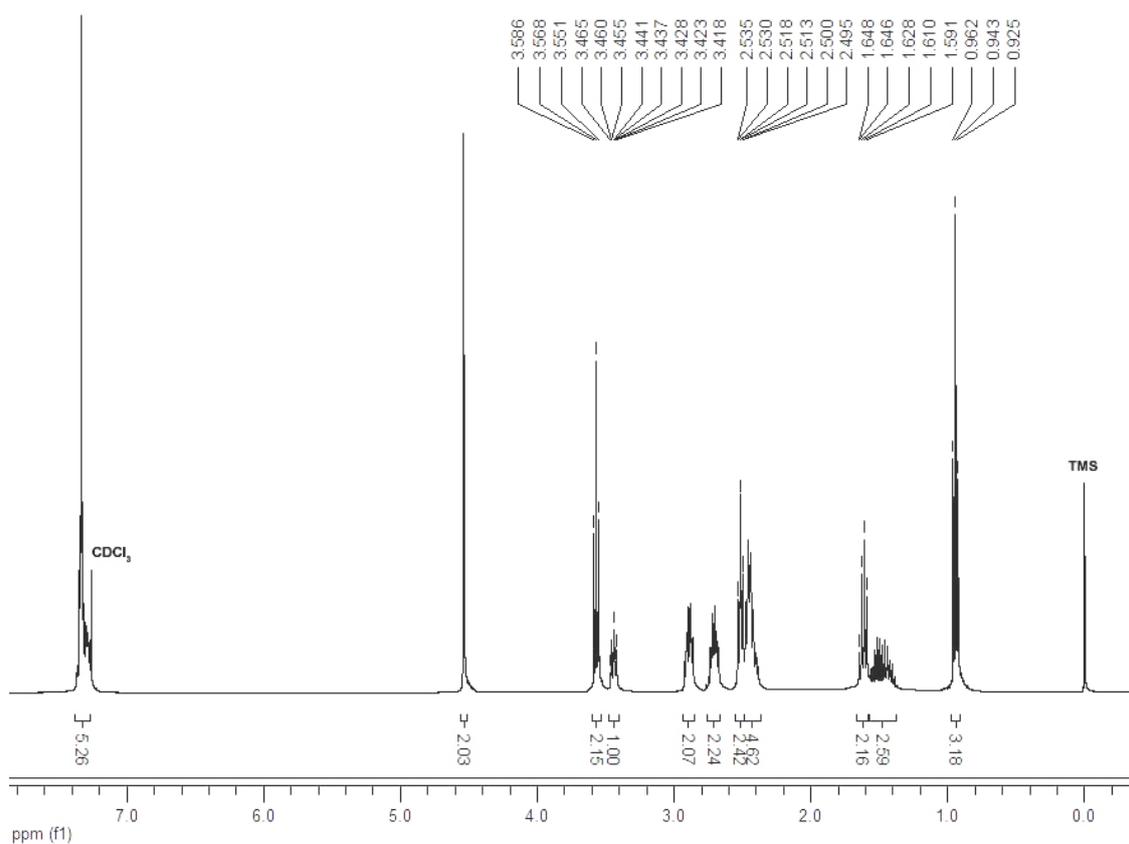
EM (IES⁺) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)



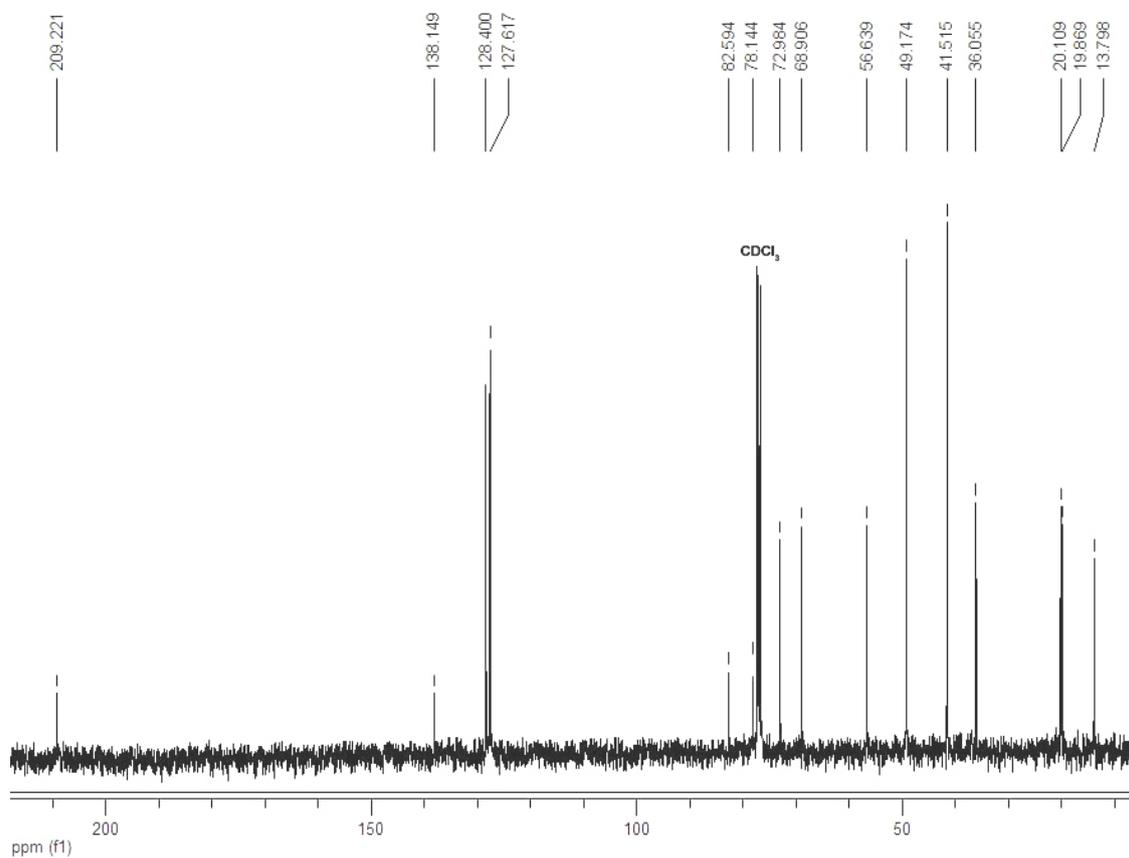
IV (filme) - 5-(4-oxopiperidin-1-il)oct-3-inil 4-metilbenzenosulfonato (125)



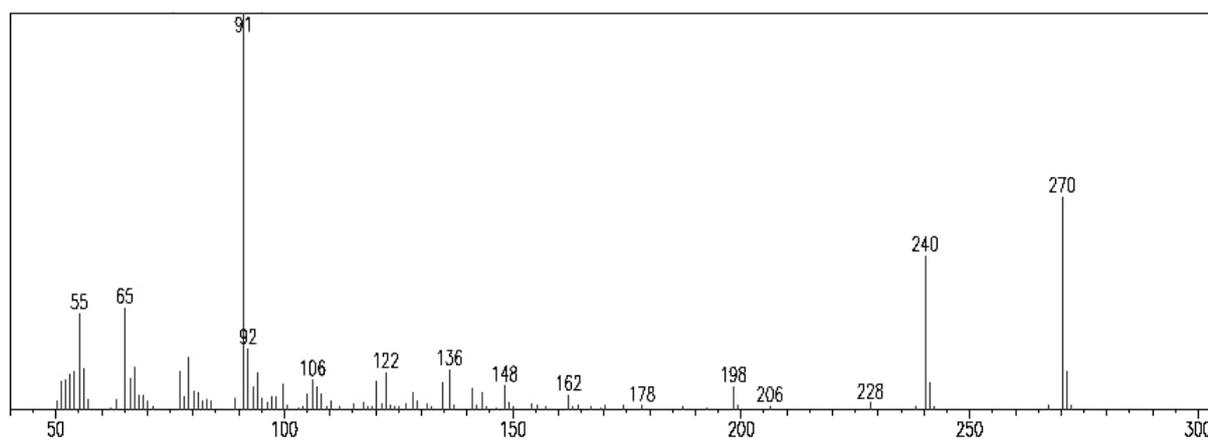
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)



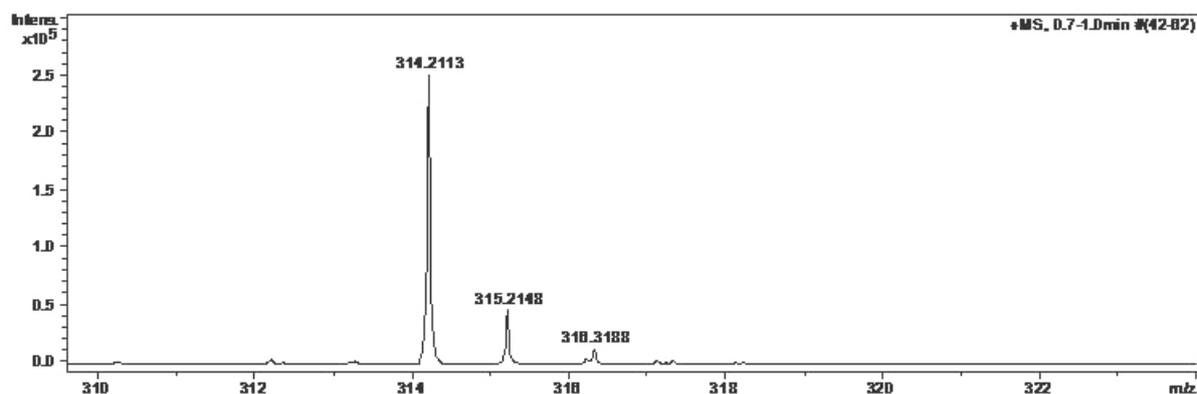
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)



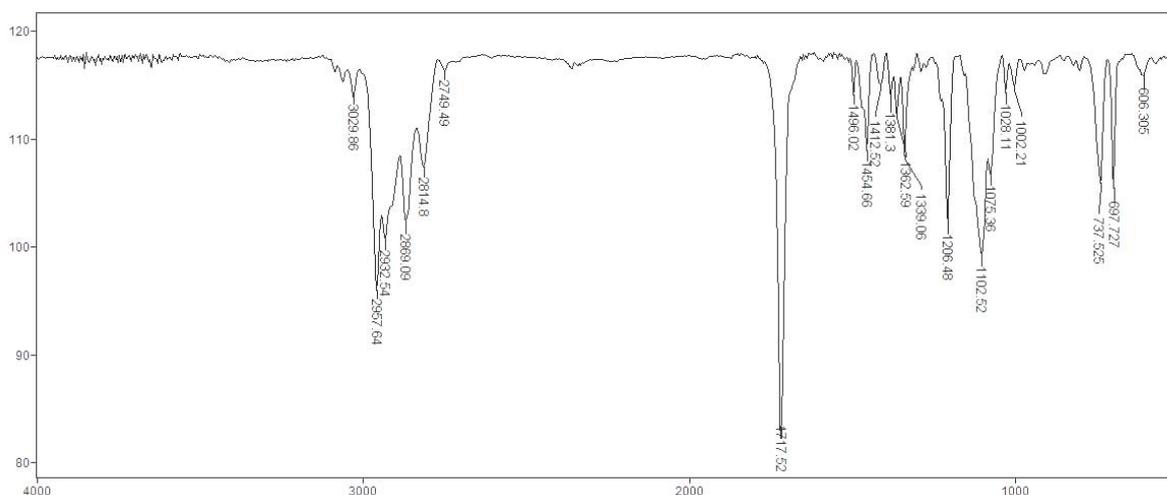
EM (70 eV) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)



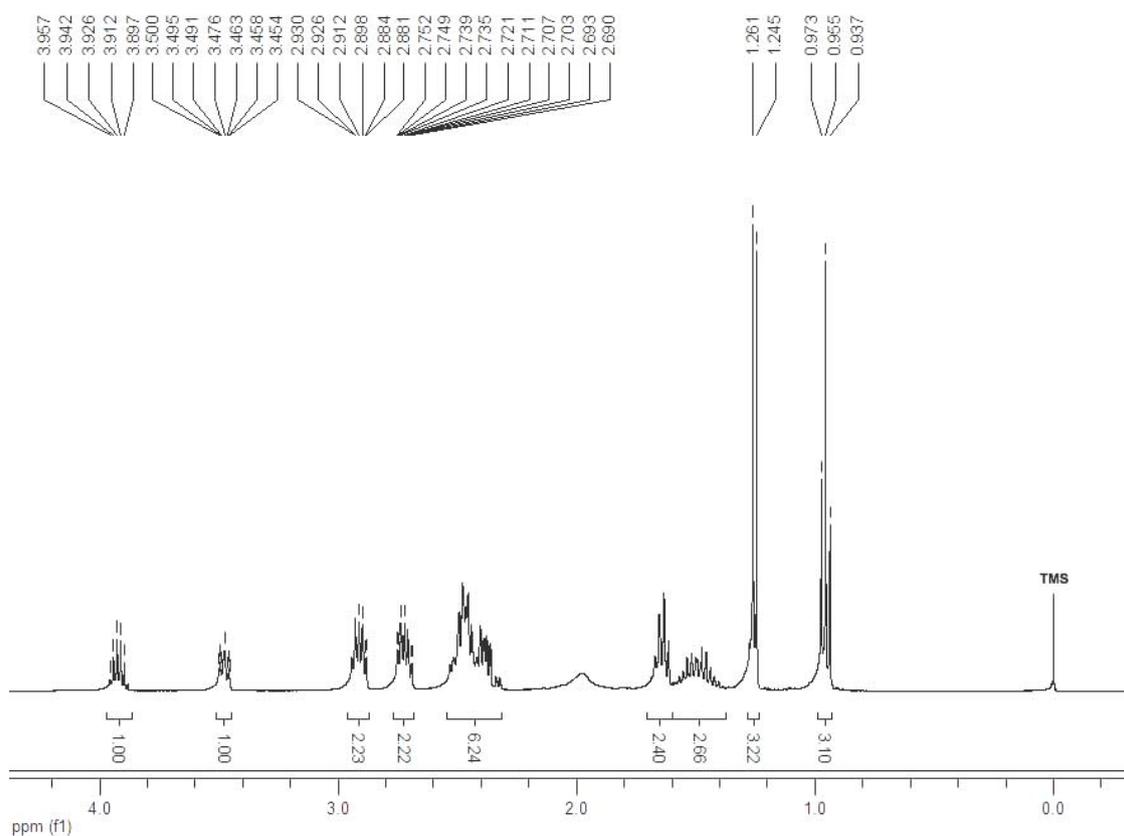
EM (IES⁺) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)



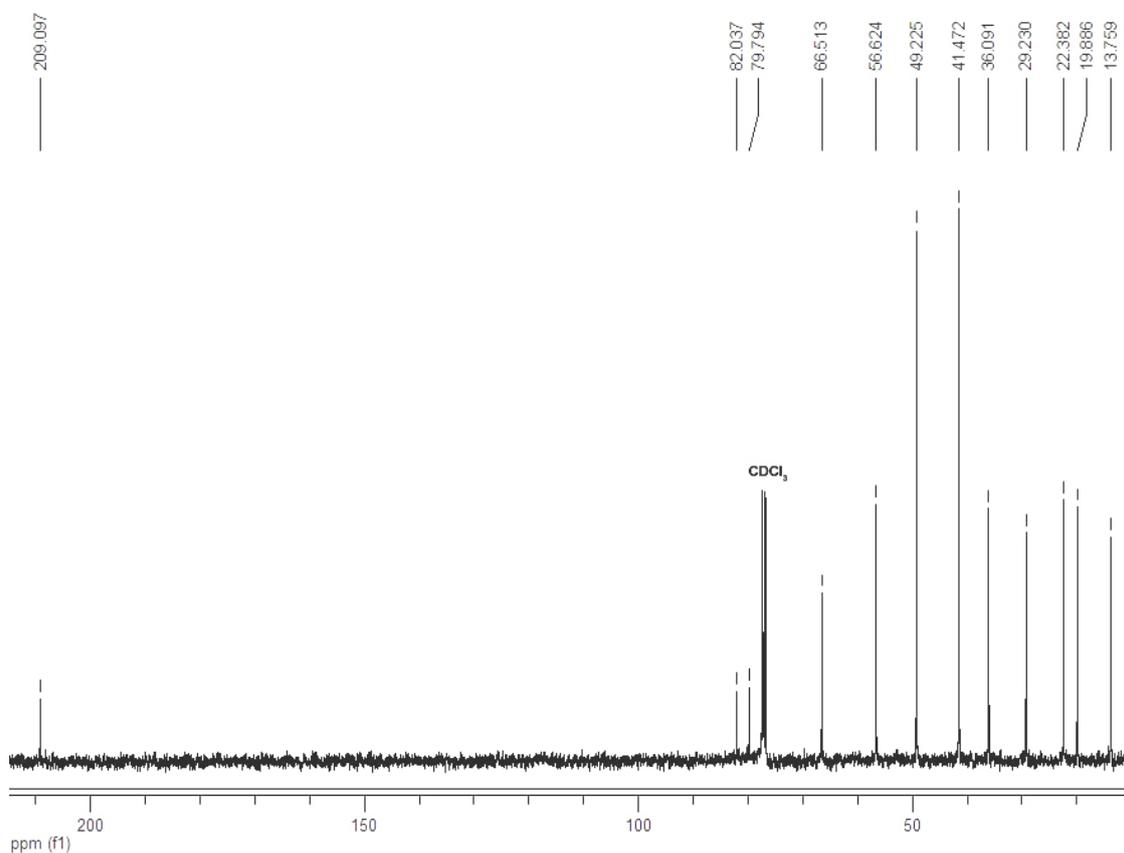
IV (filme) - 1-(8-(benziloxi)oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (126)



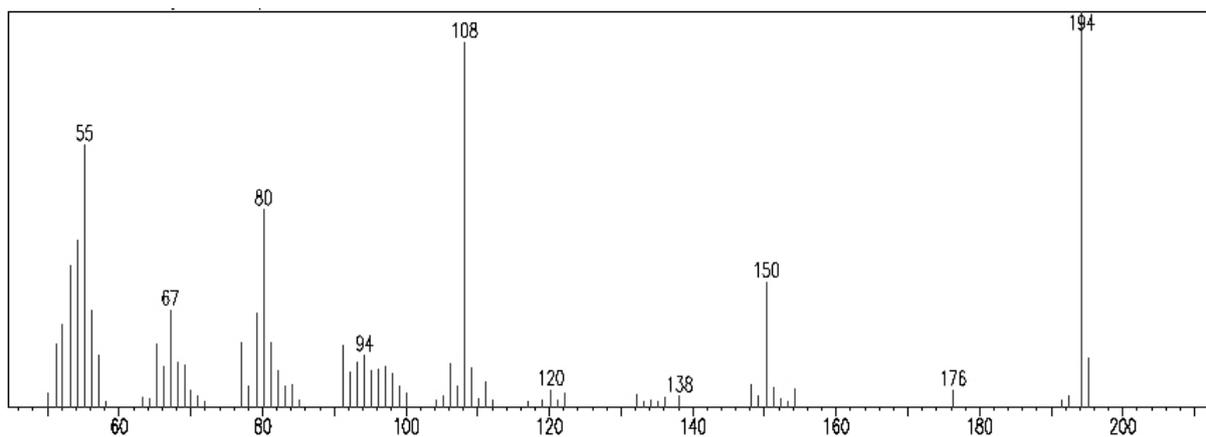
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)



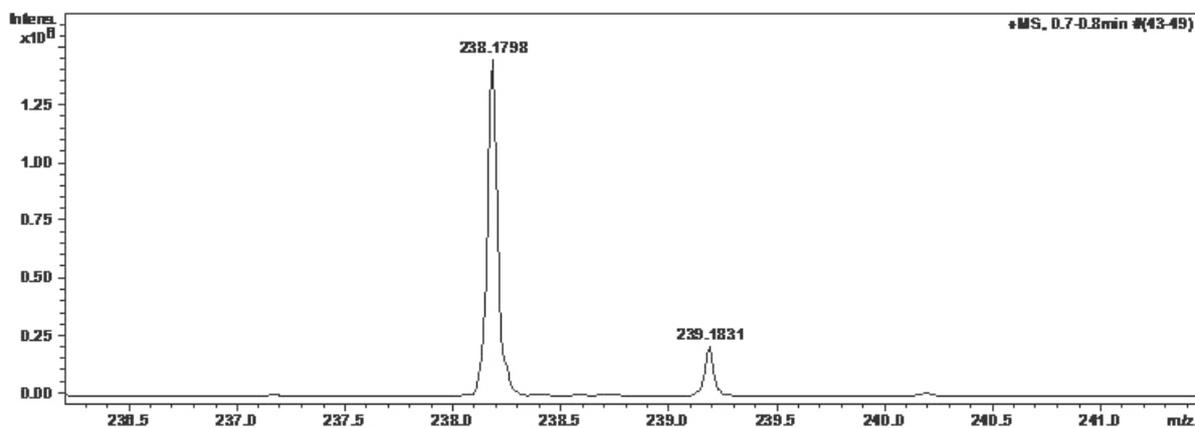
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)



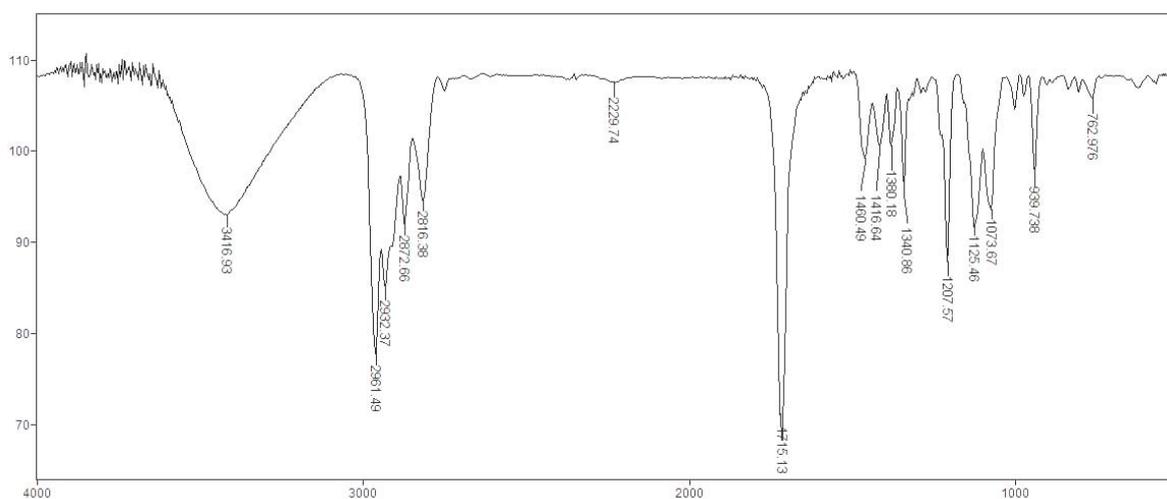
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)



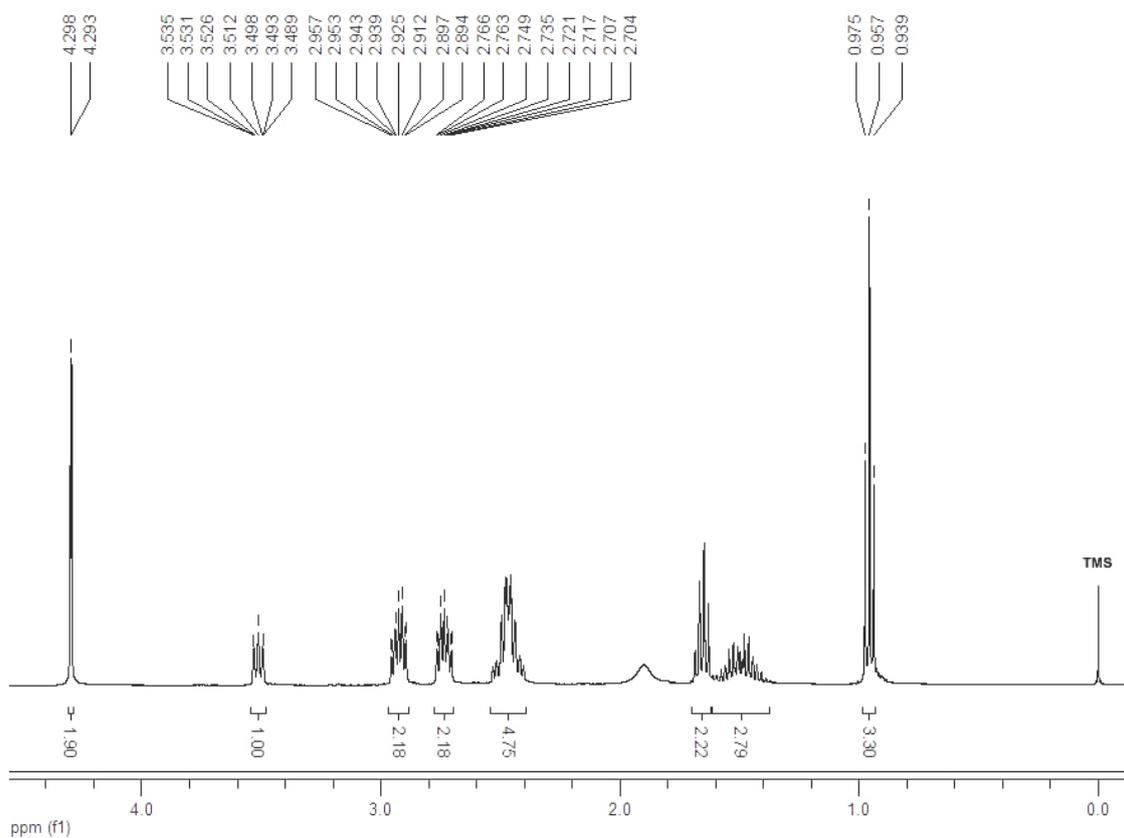
EM (IES⁺) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)



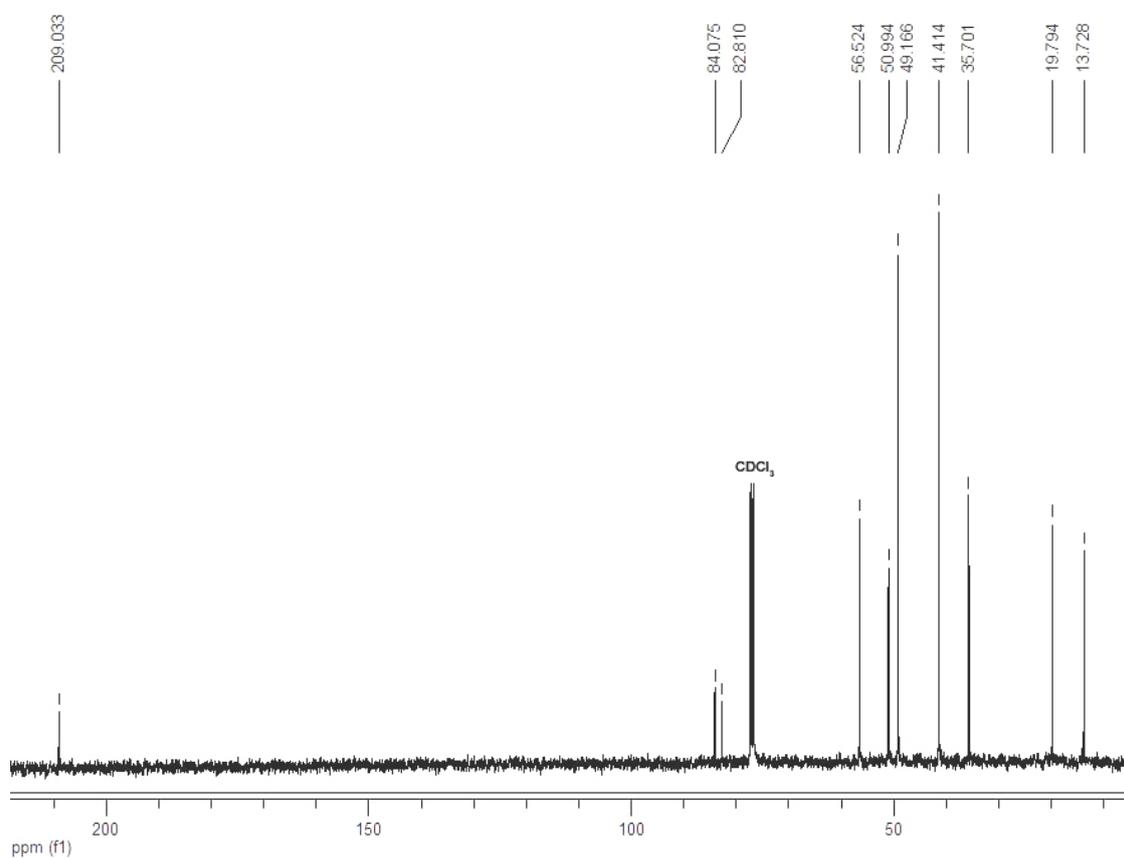
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (127)



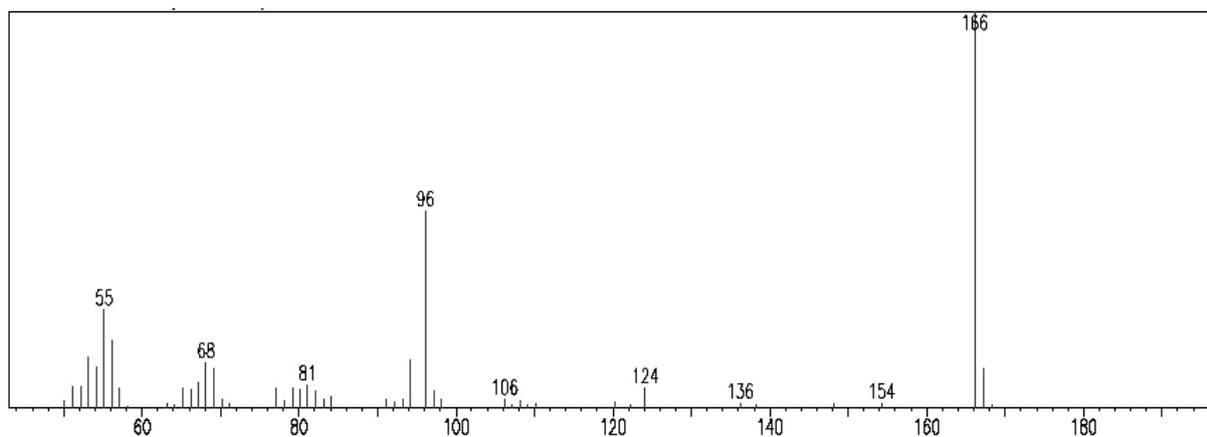
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)



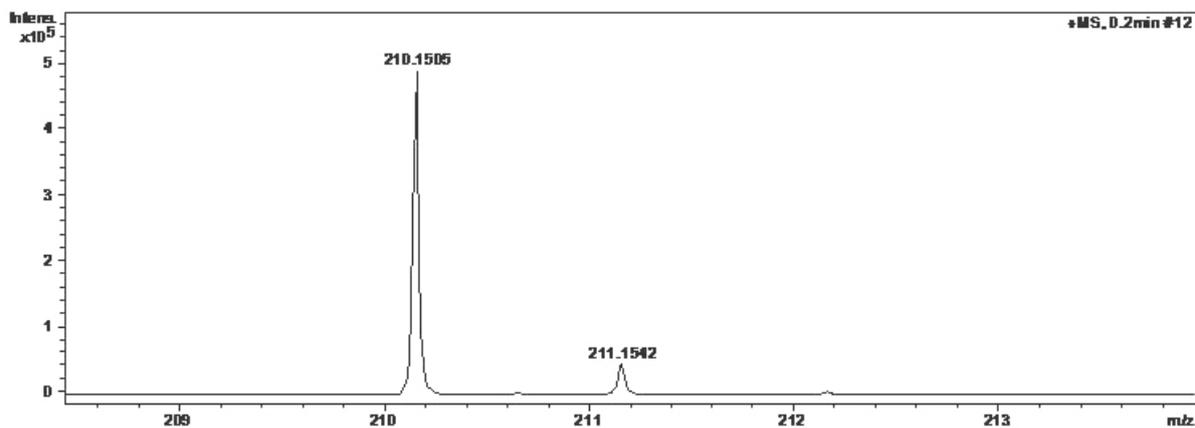
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)



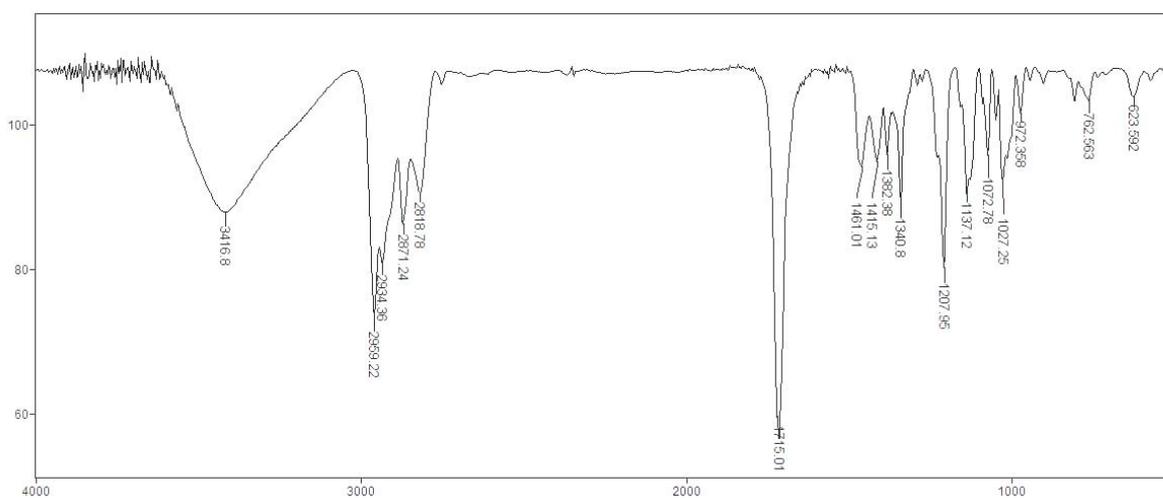
EM (70 eV) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)



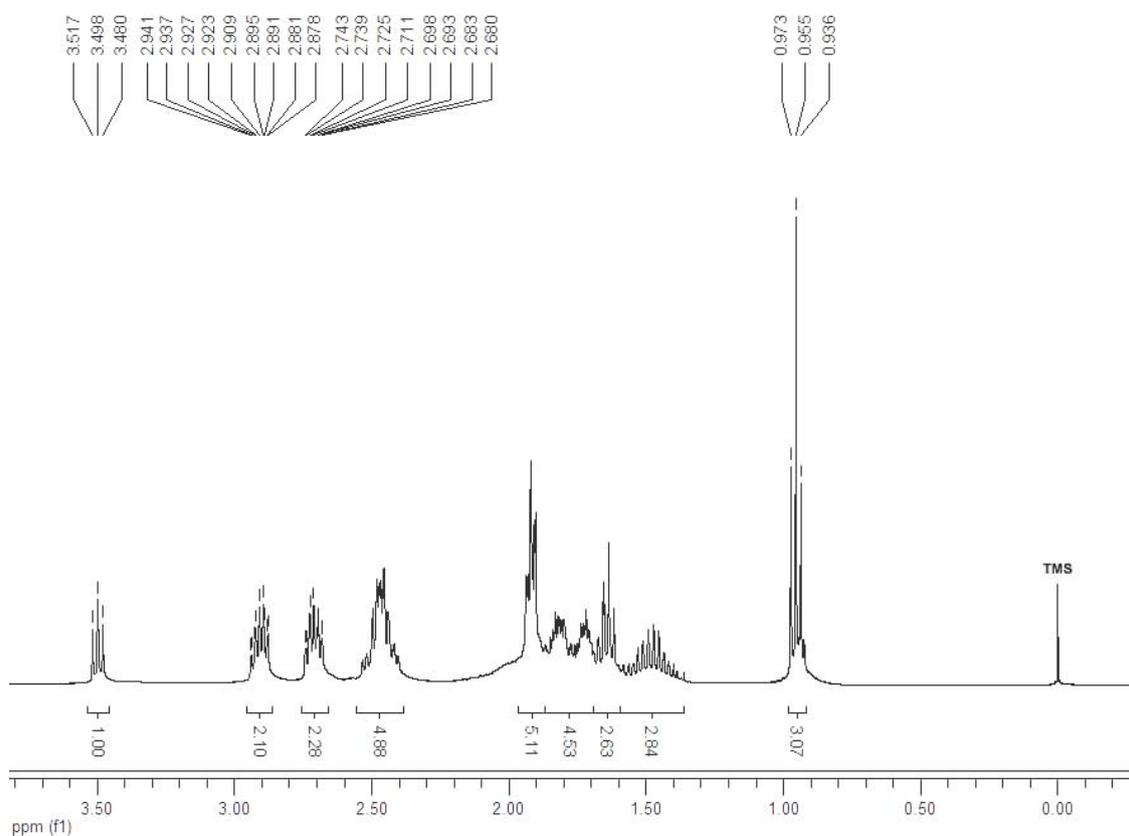
EM (IES⁺) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)



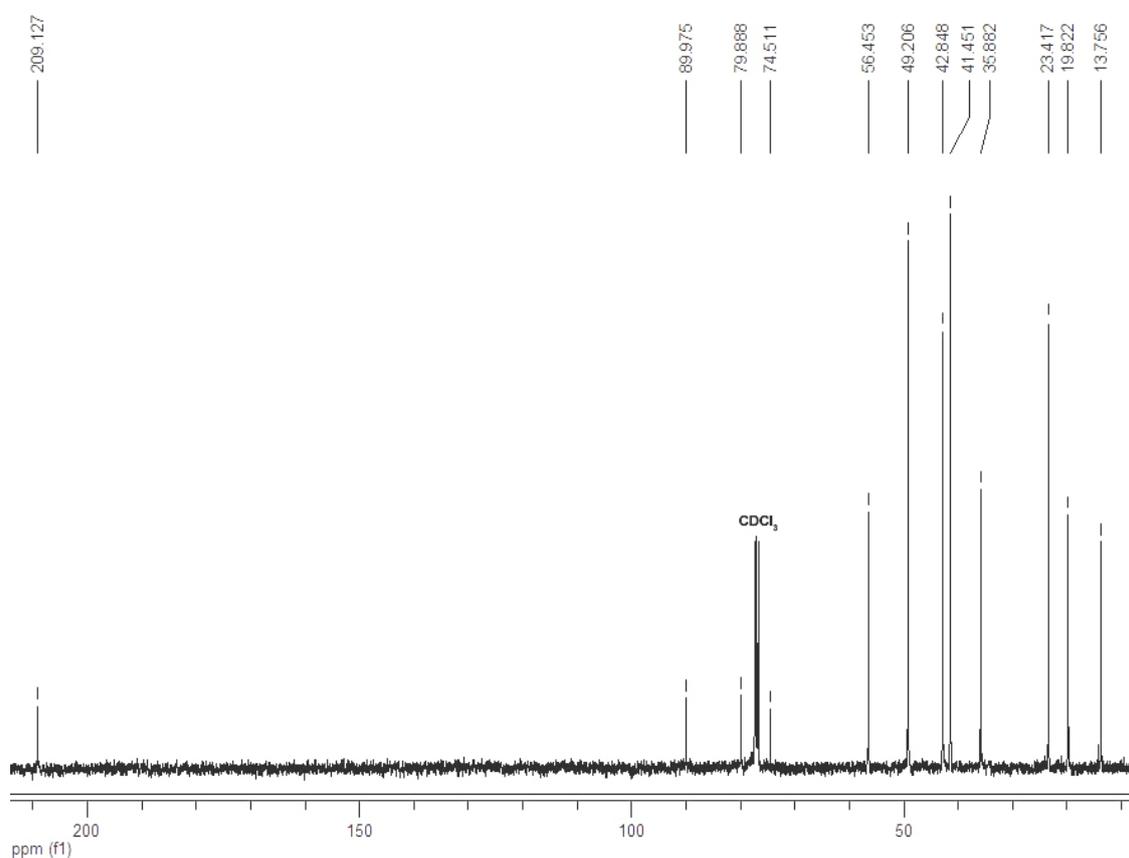
IV (filme) - 1-(1-hidroxi-hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (128)



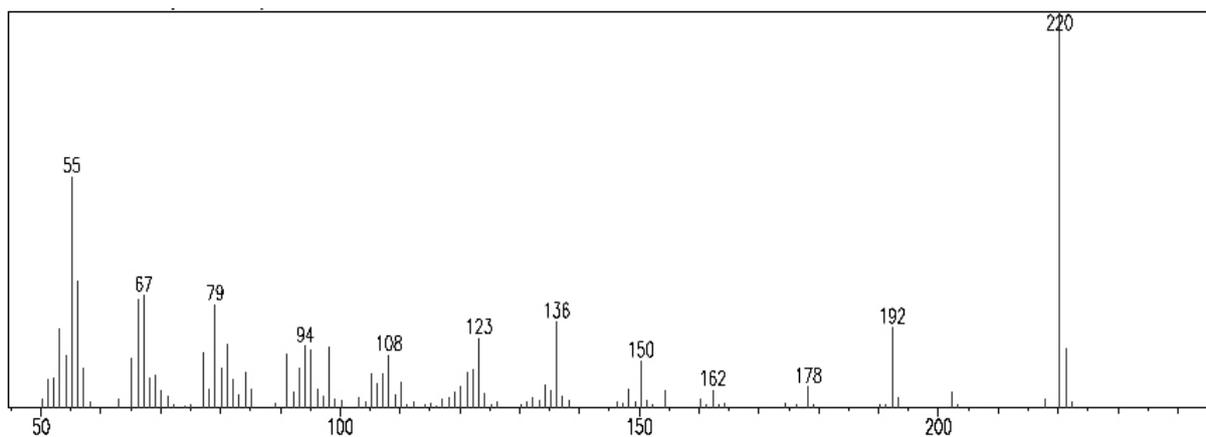
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)



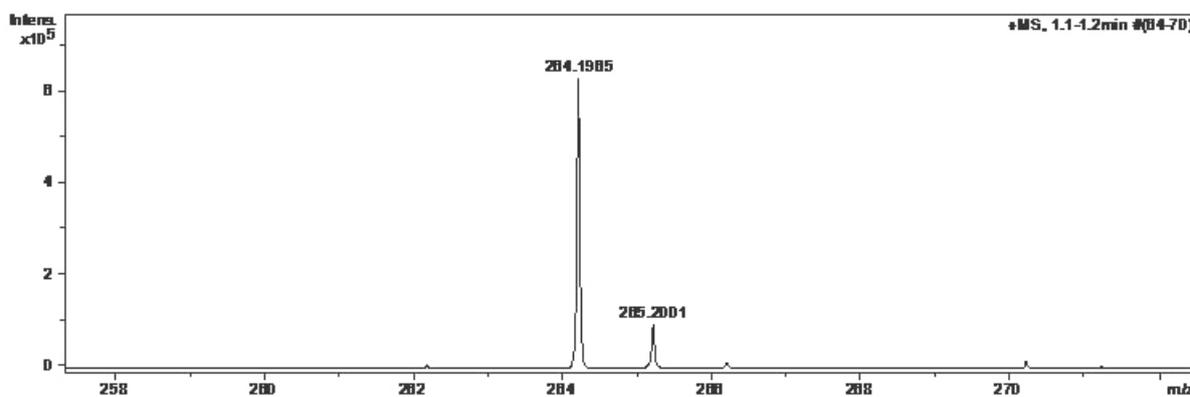
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)



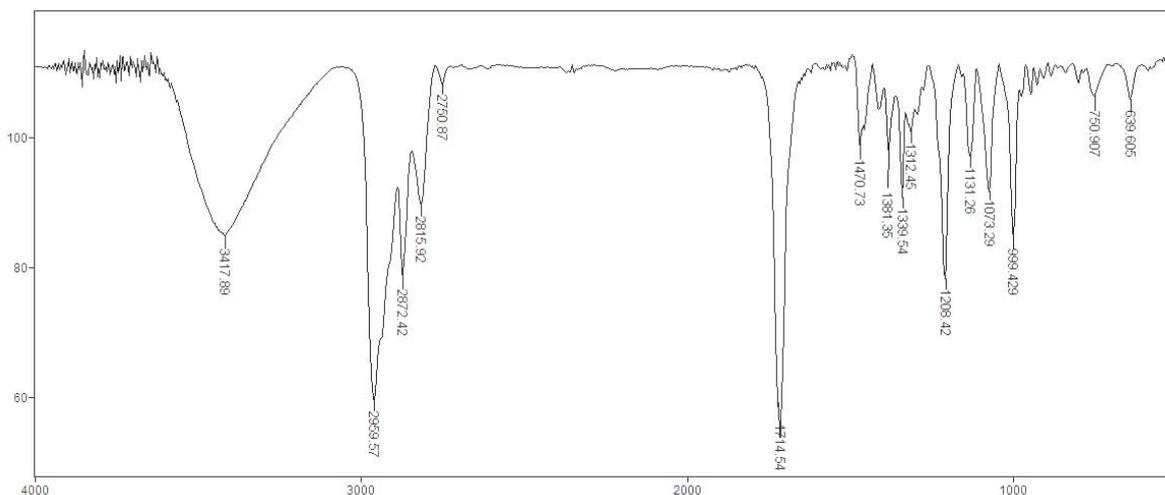
EM (70 eV) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)



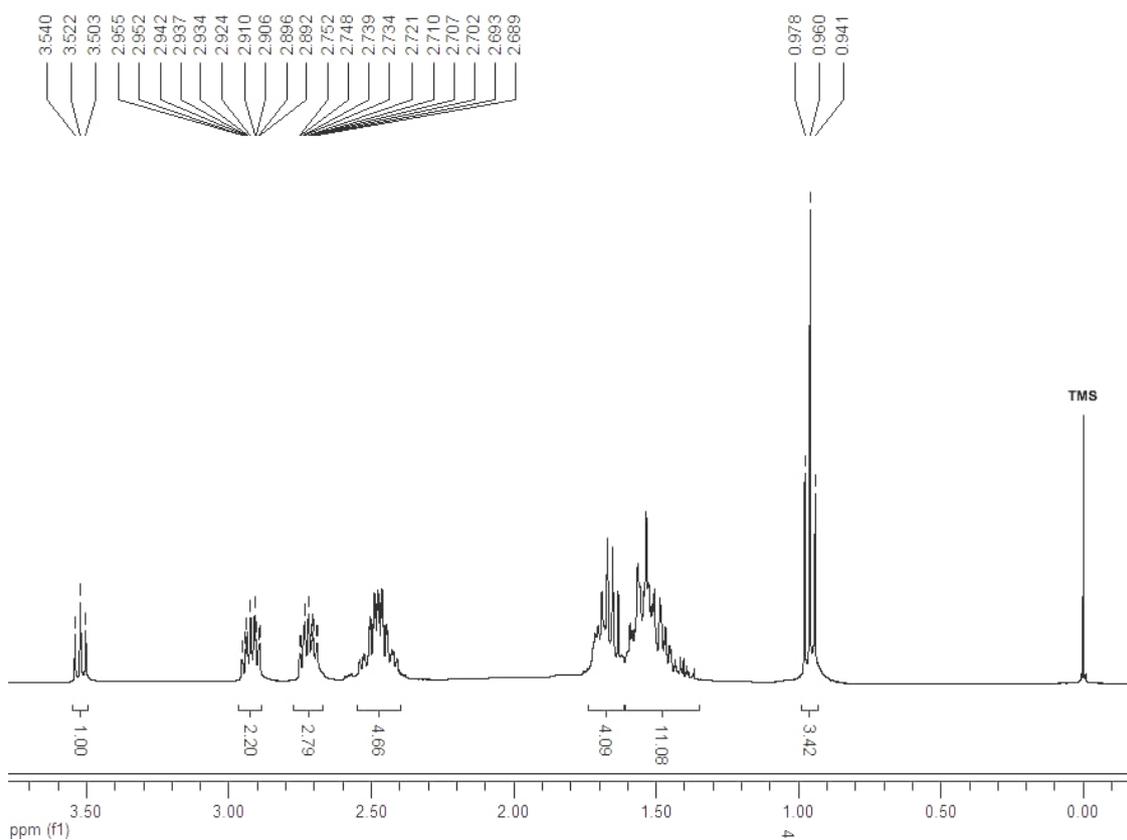
EM (IES⁺) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)



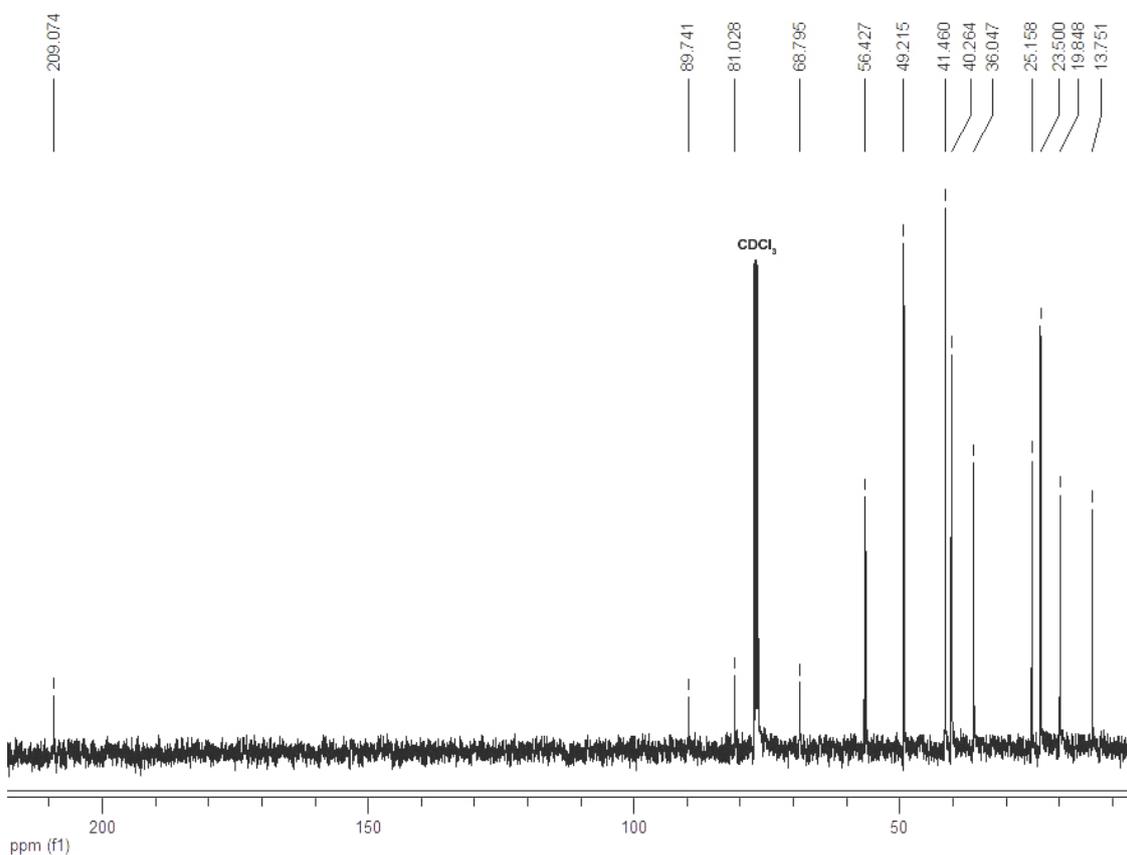
IV (filme) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclopentil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (129)



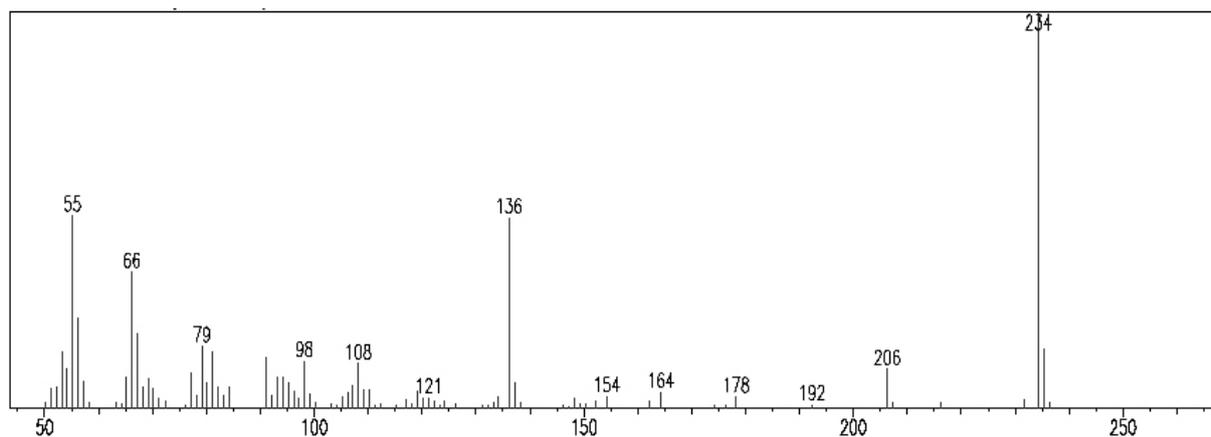
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)



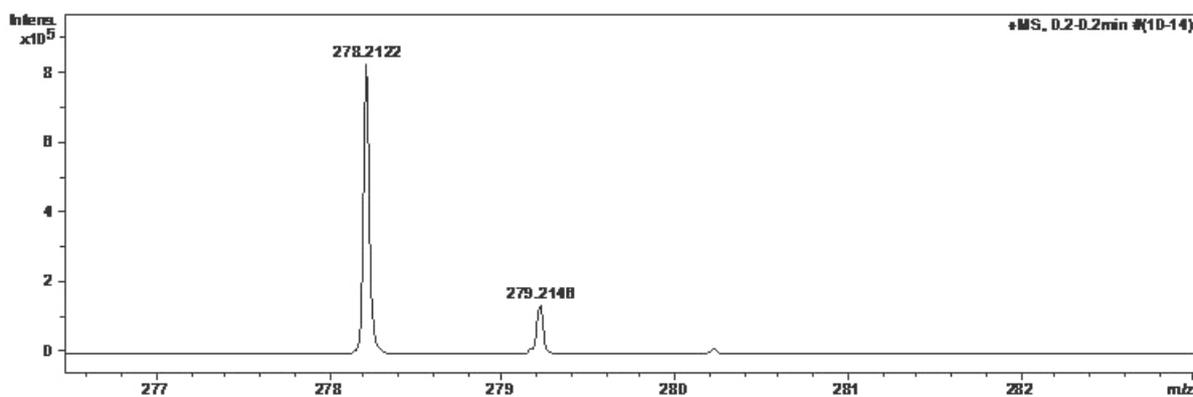
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)



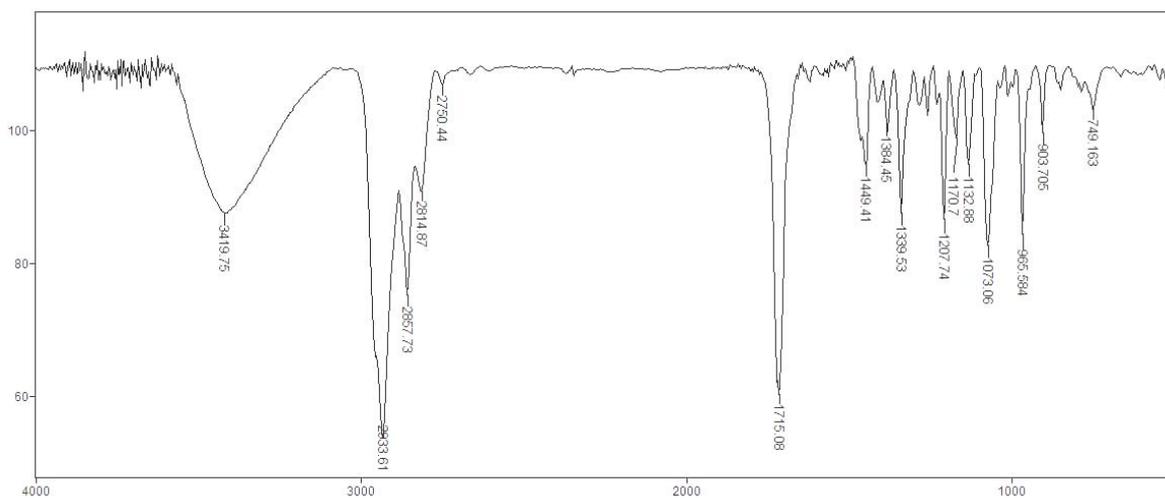
EM (70 eV) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)



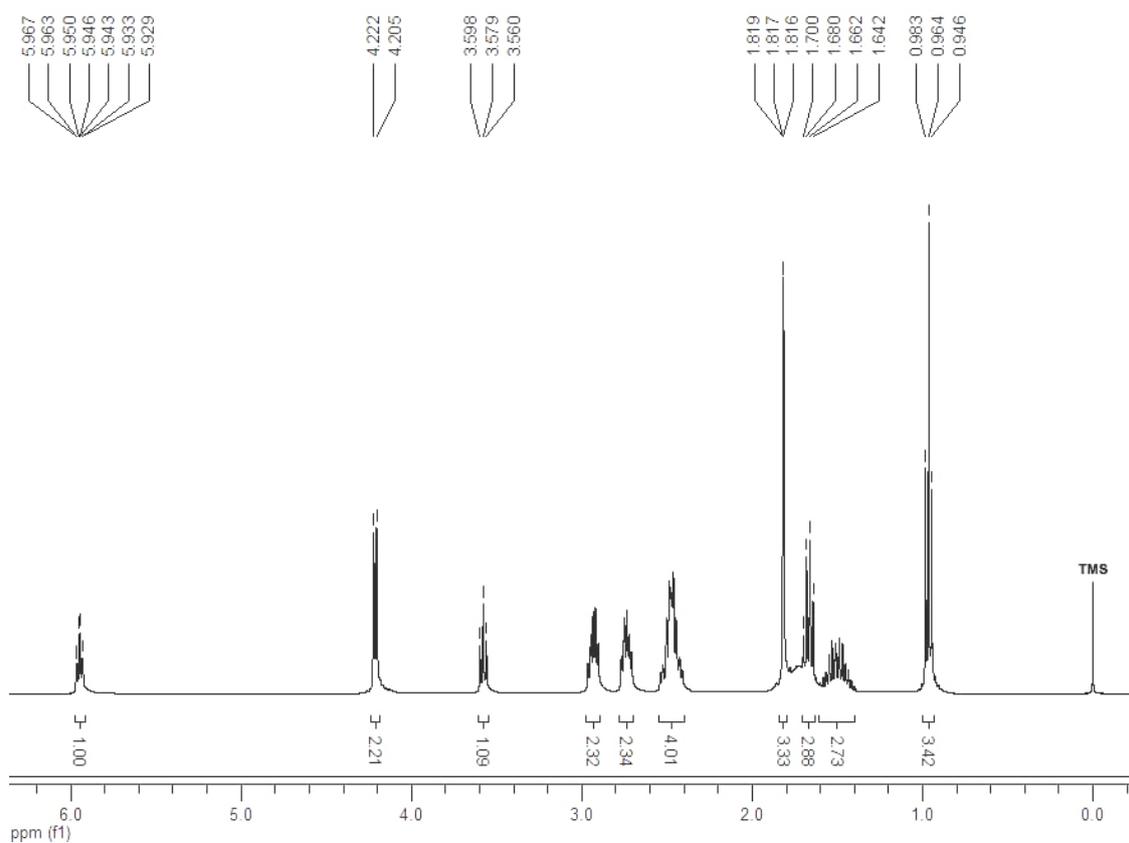
EM (IES⁺) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)



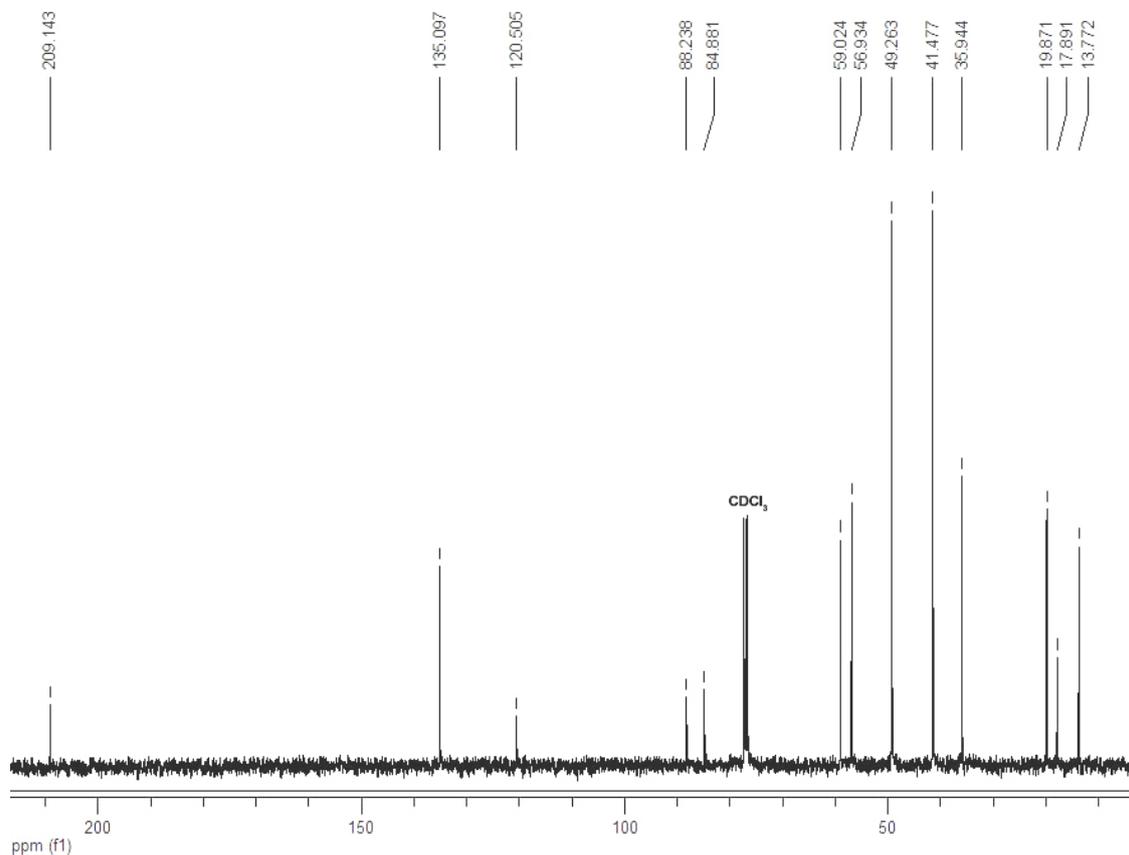
IV (filme) - 1-(1-(1-hidroxi-ciclohexil)hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (130)



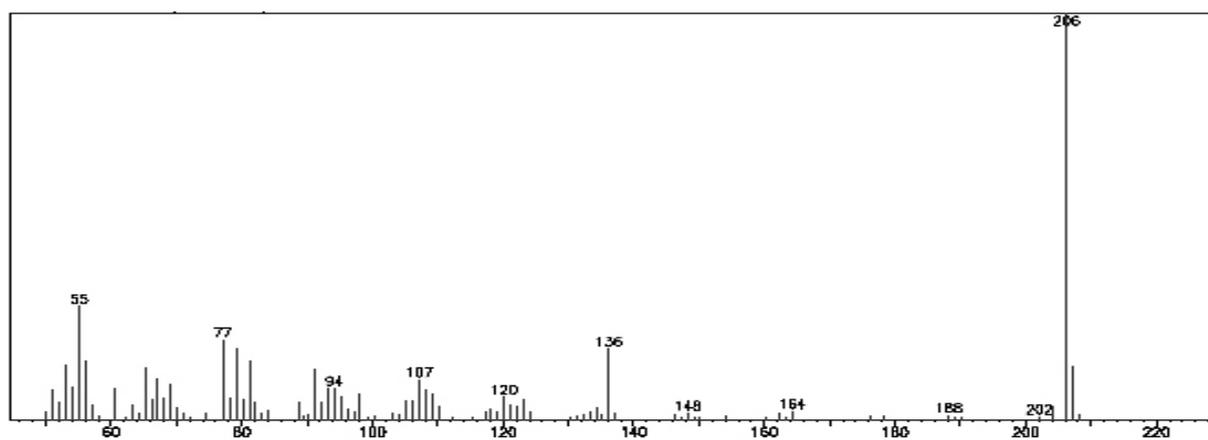
RMN ¹H (400 MHz) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)



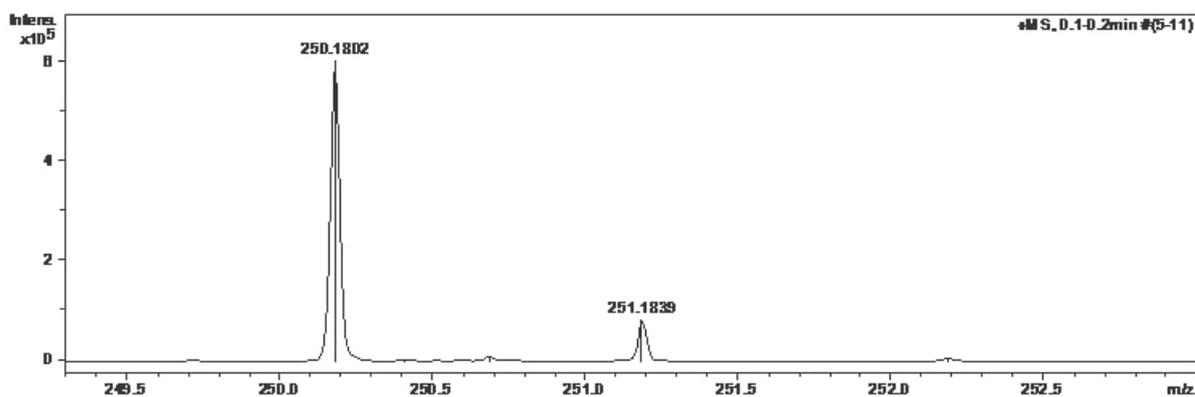
RMN ¹³C (100 MHz) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)



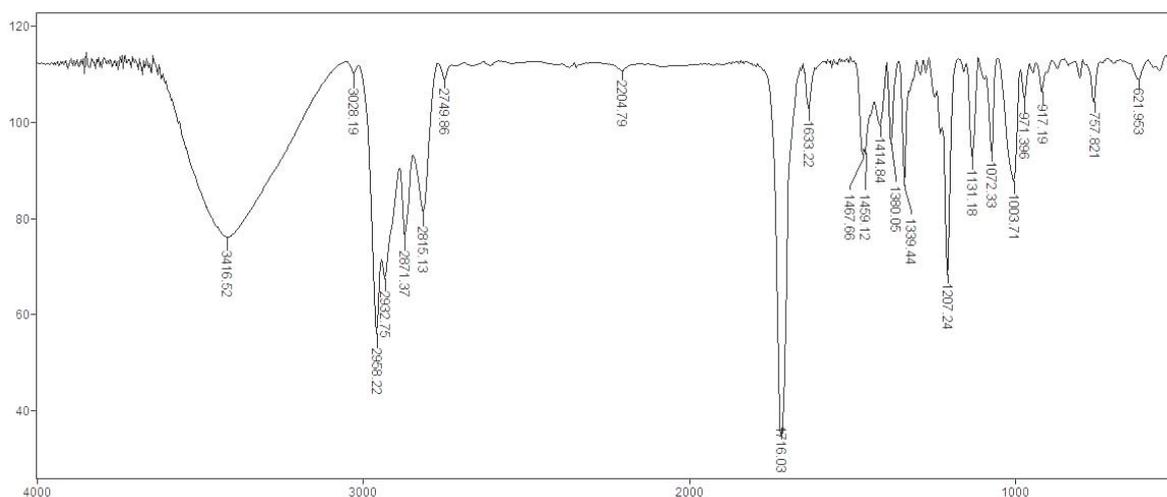
EM (70 eV) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)



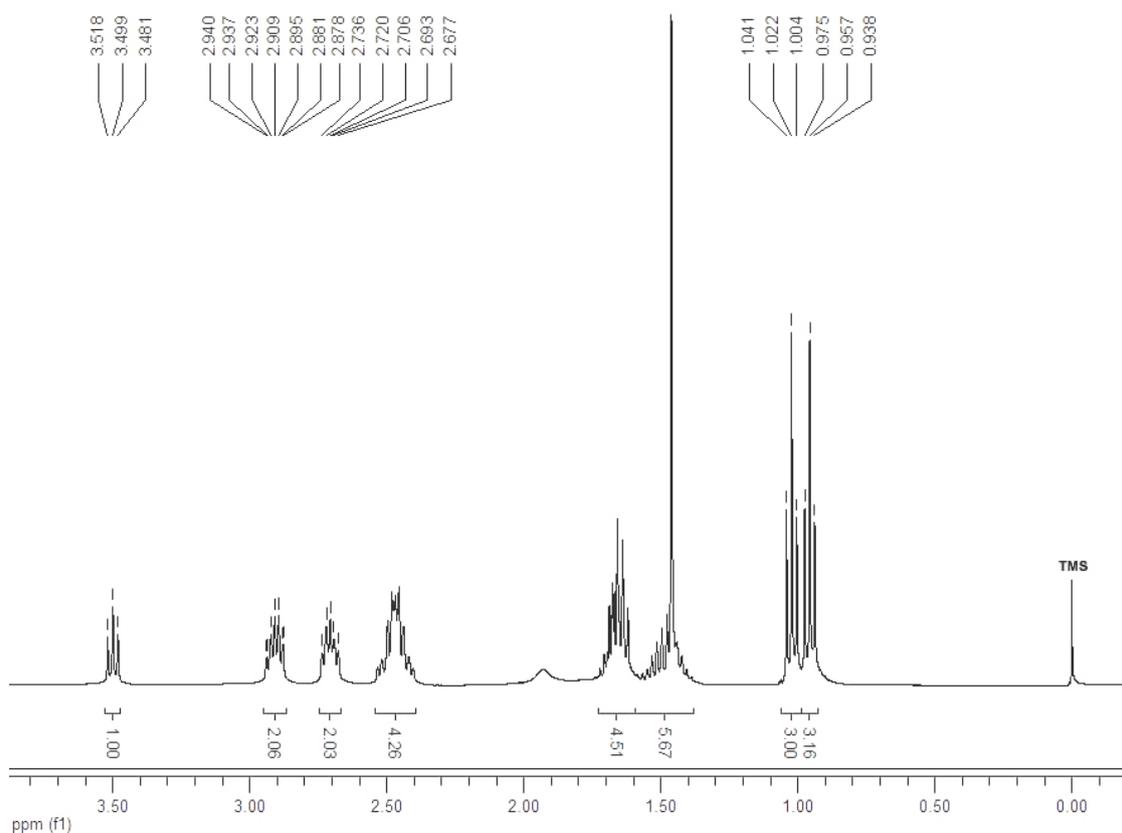
EM (IES⁺) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)



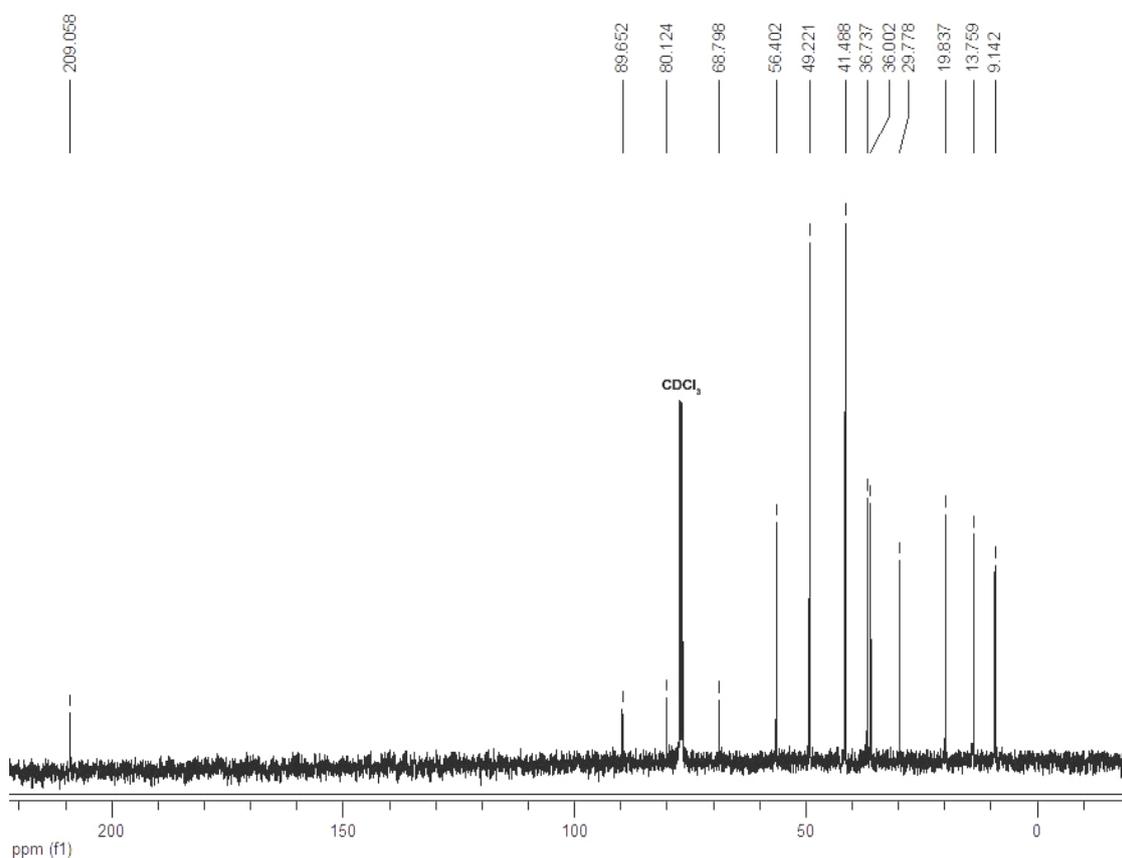
IV (filme) - (E)-1-(9-hidroxi-7-metil-non-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (131)



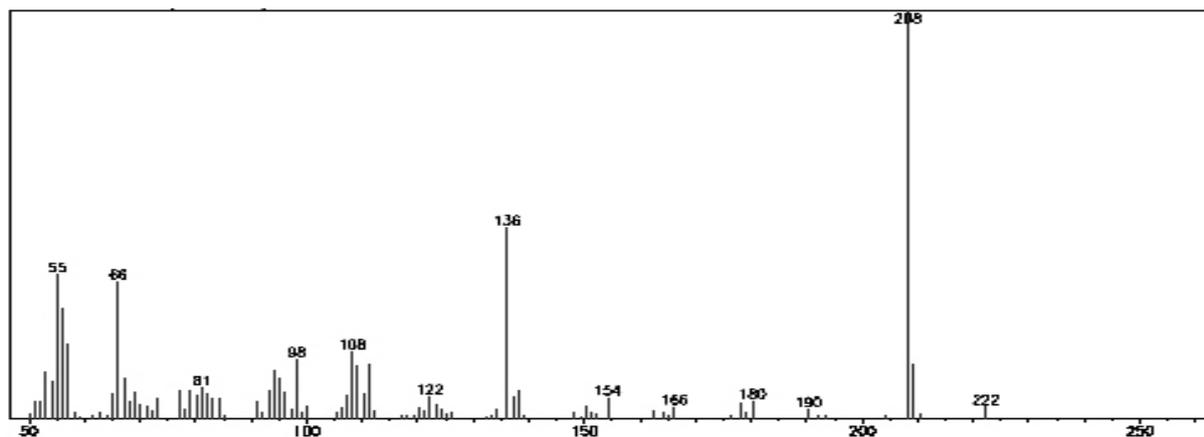
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)



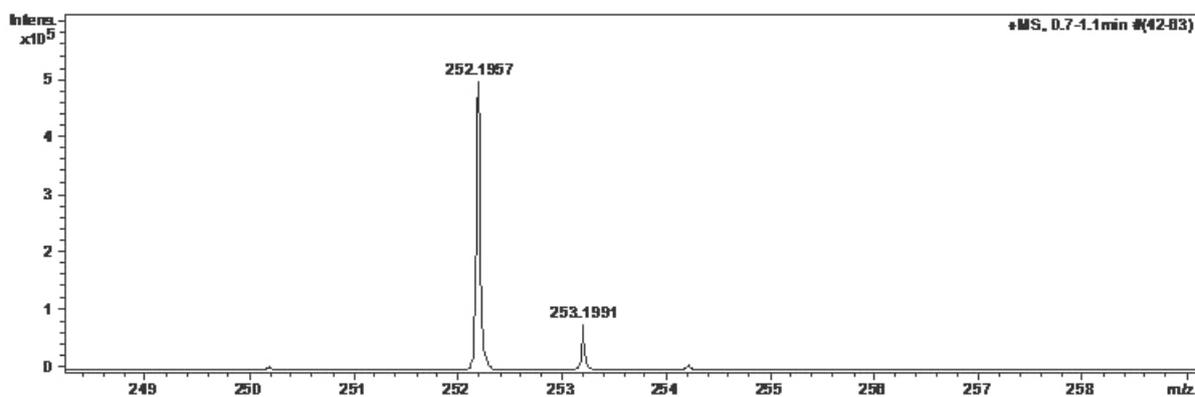
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)



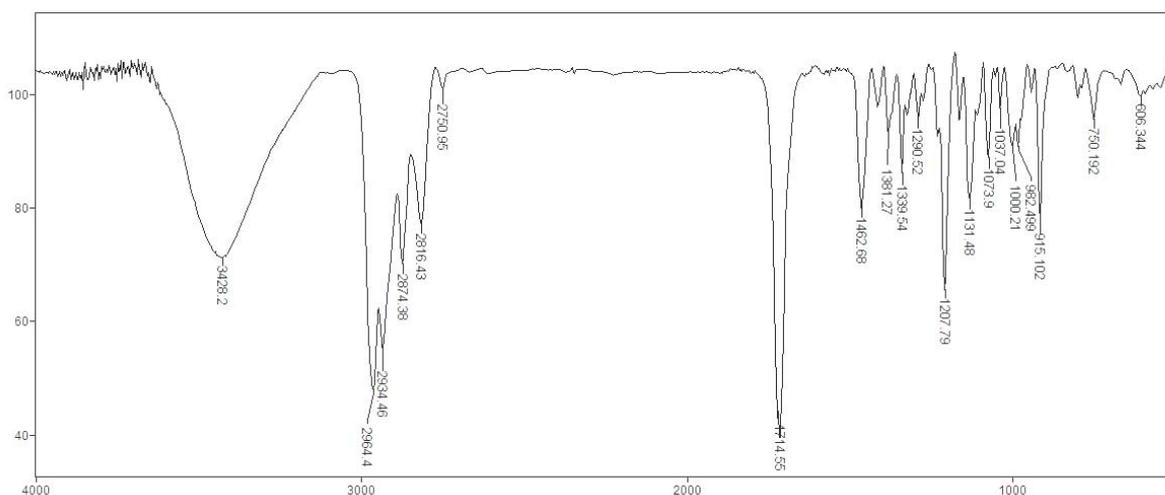
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)



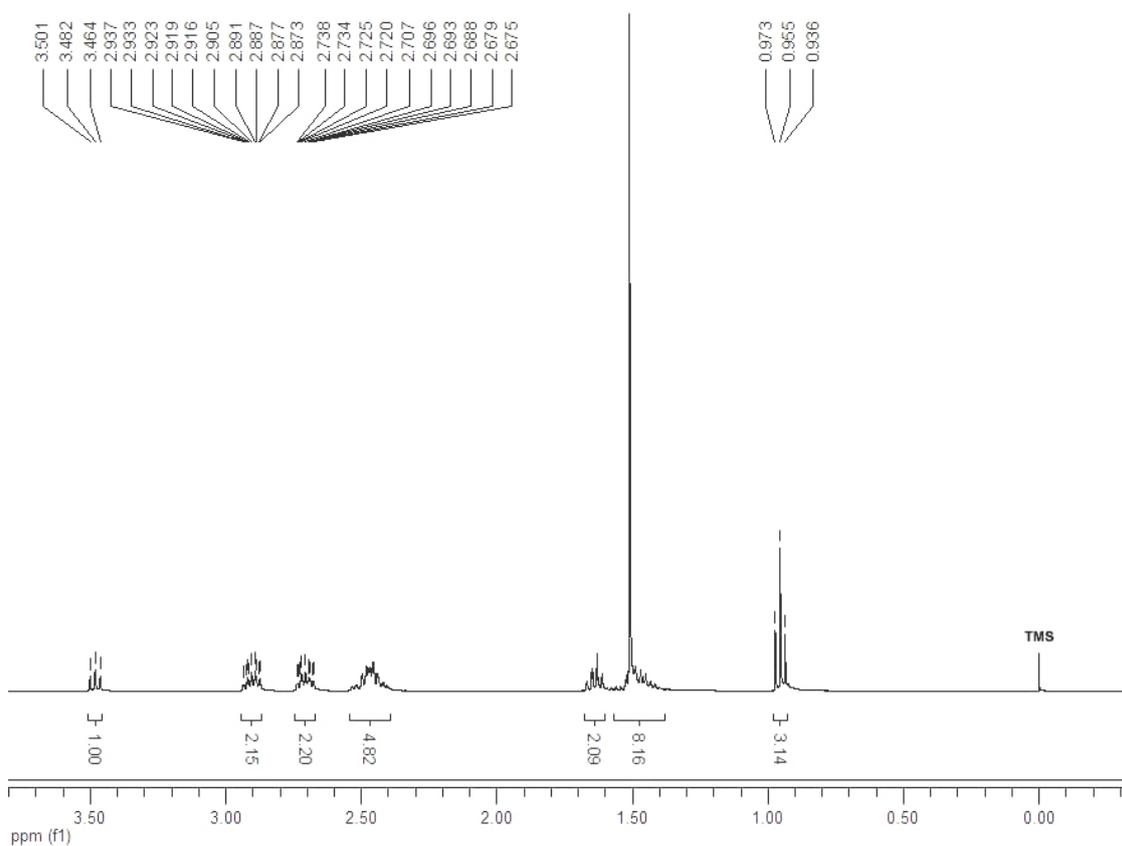
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)



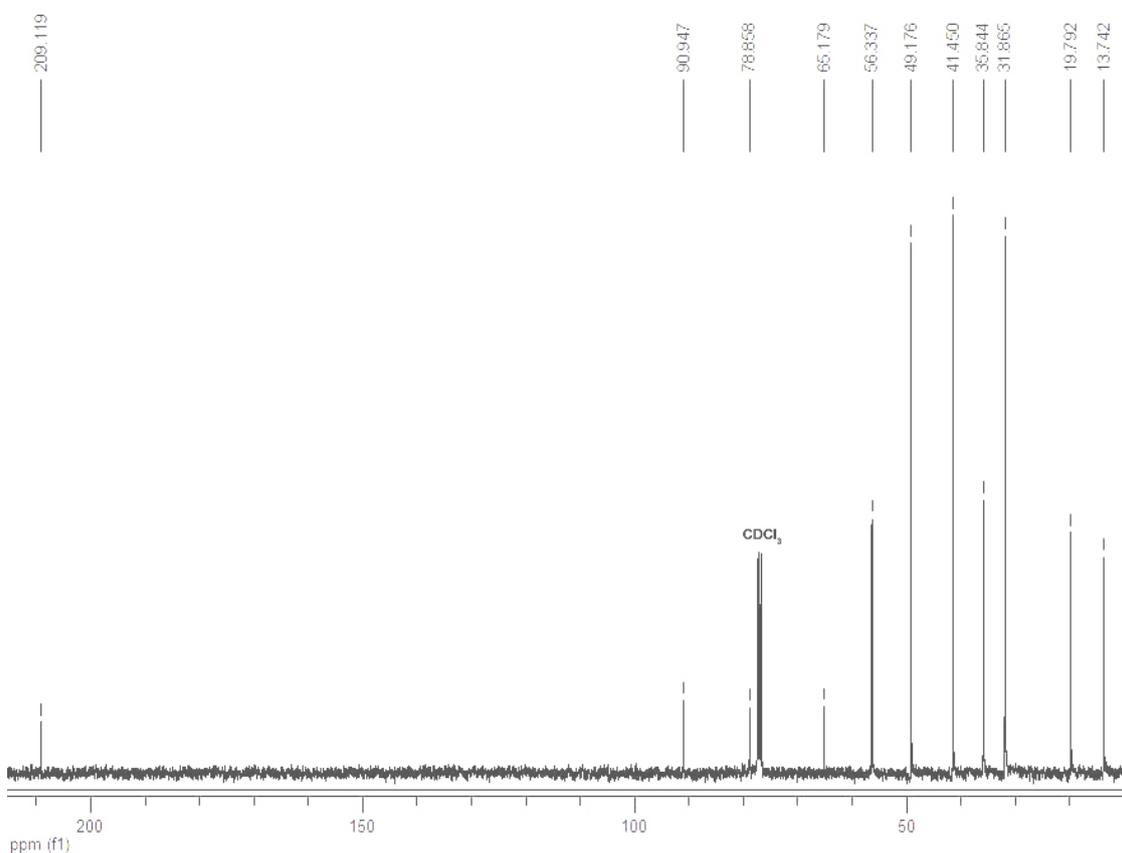
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-7-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (132)



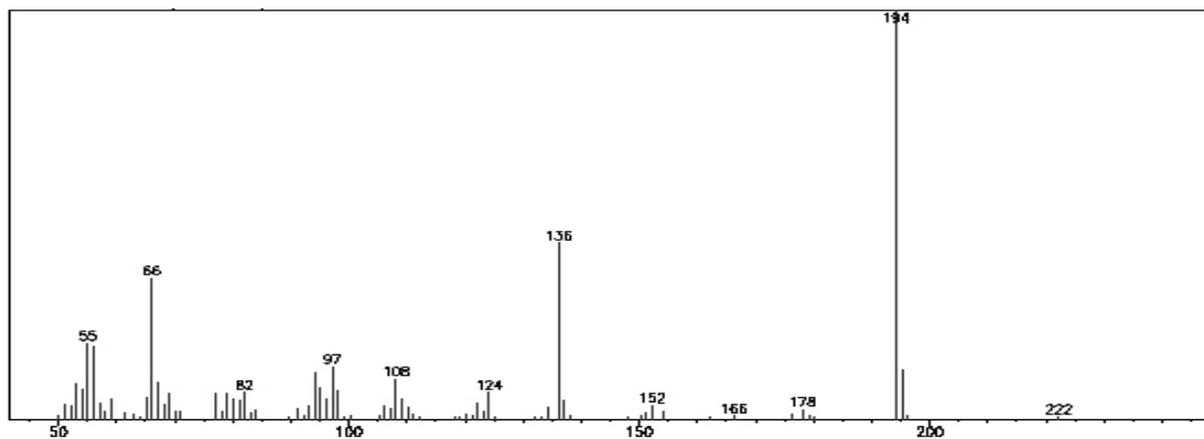
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)



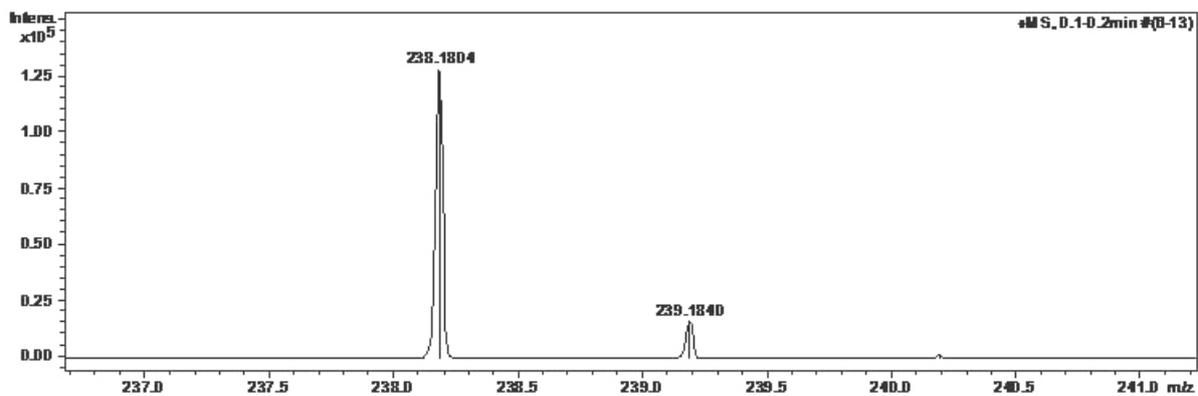
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)



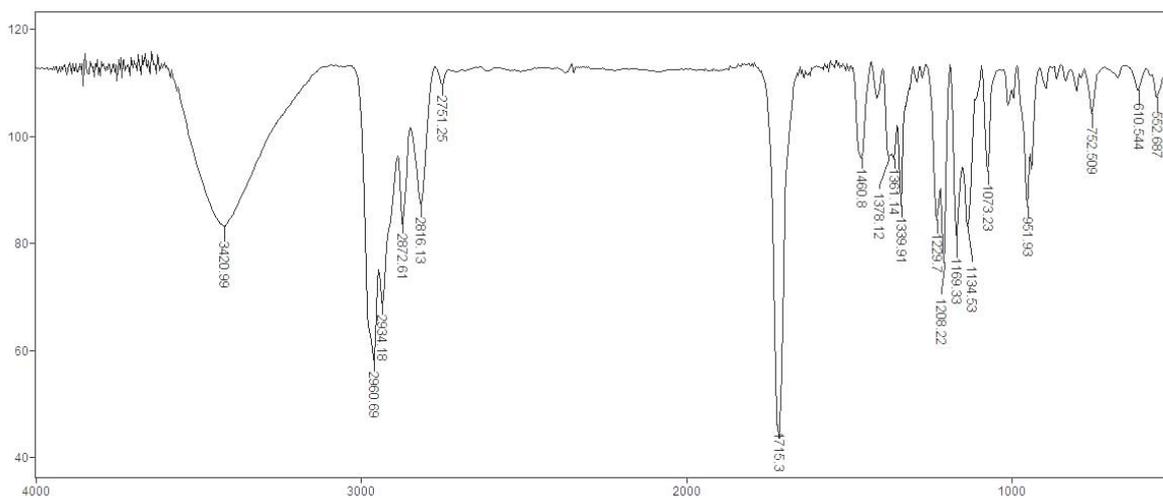
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)



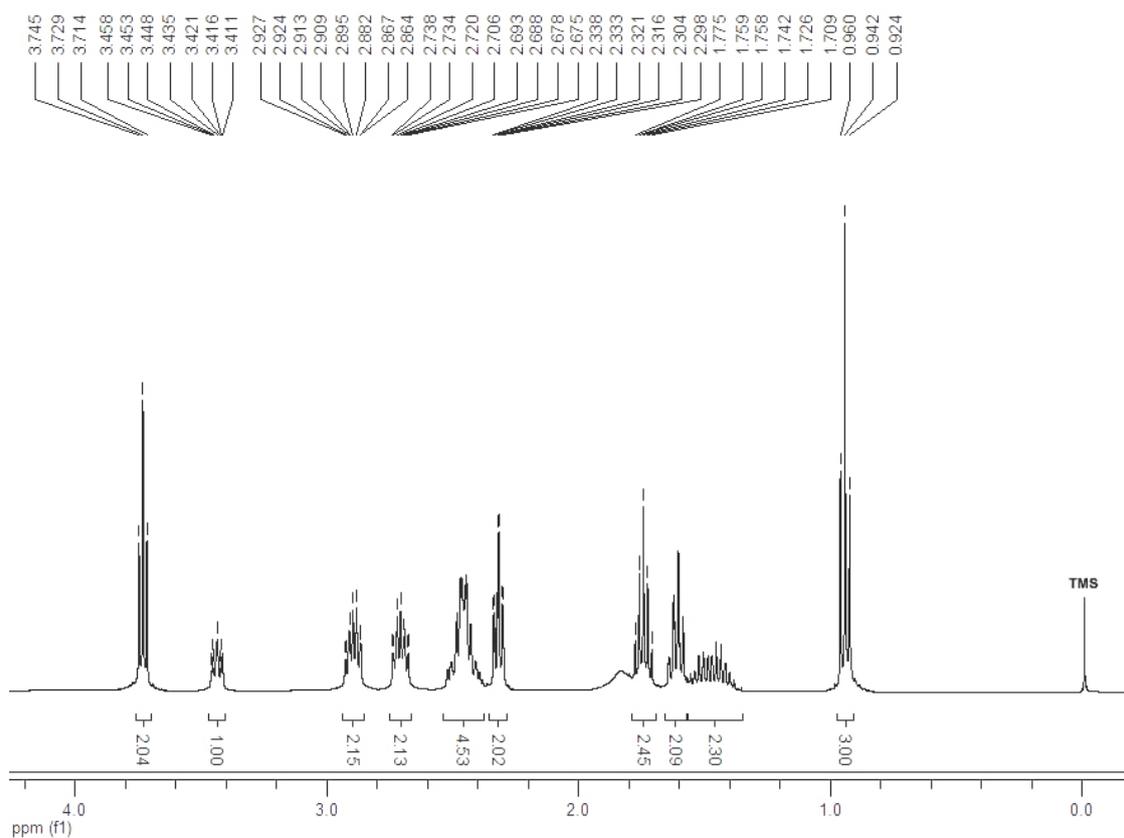
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)



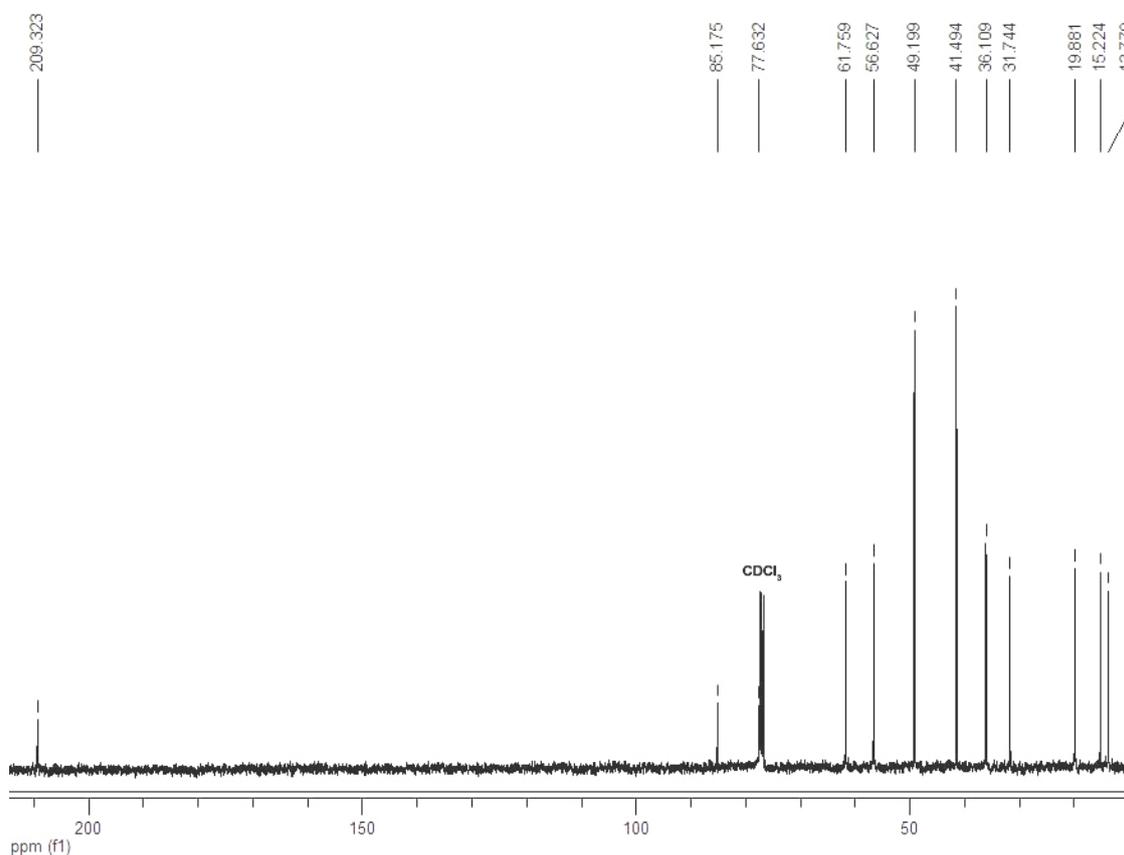
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-7-metil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (133)



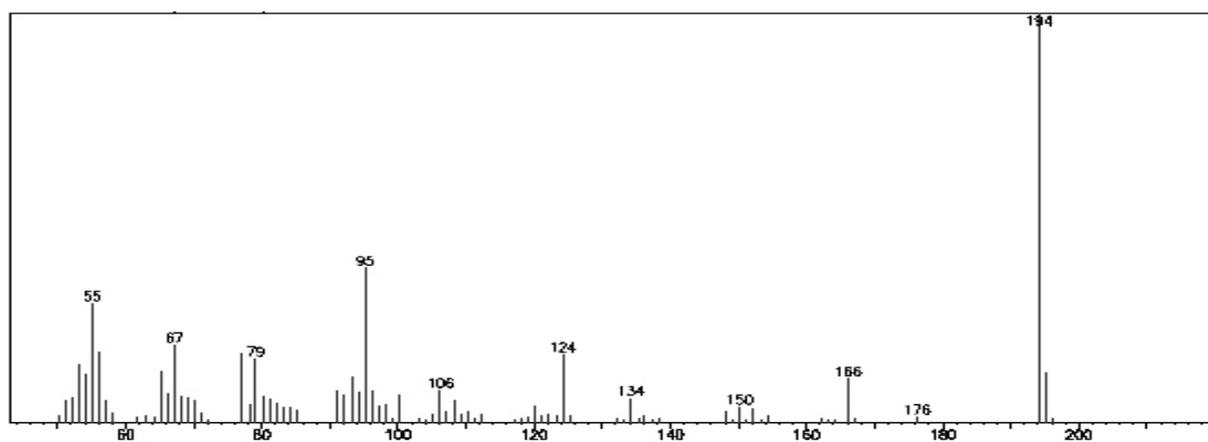
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)



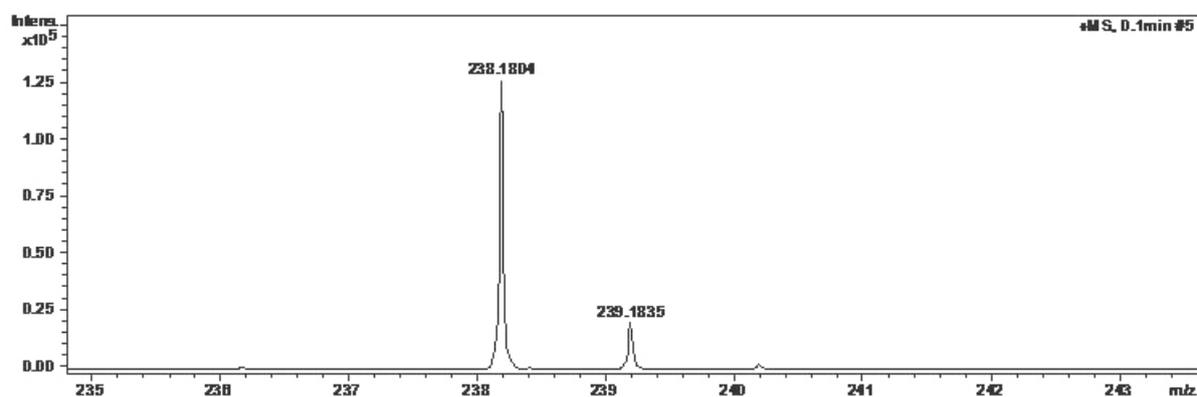
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)



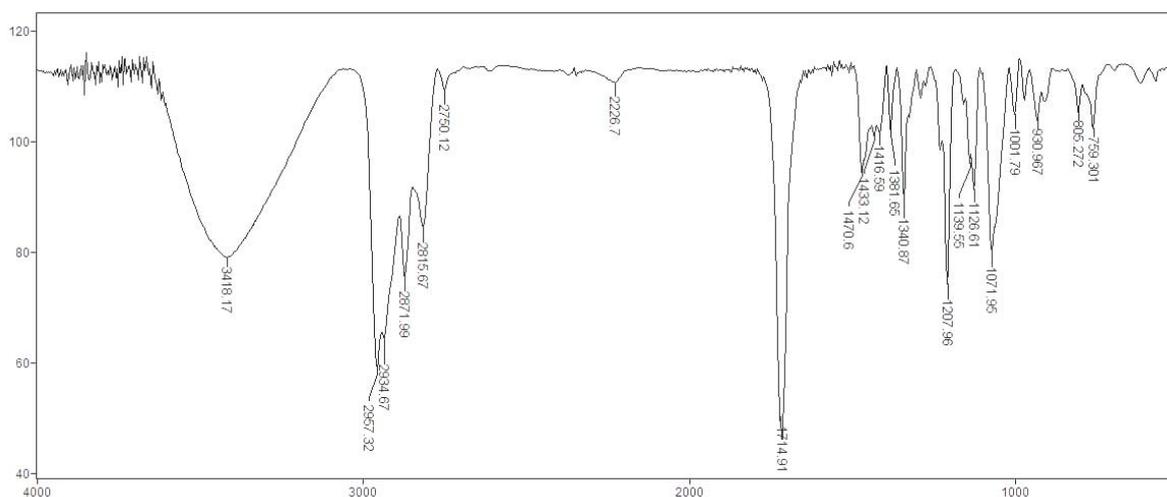
EM (70 eV) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)



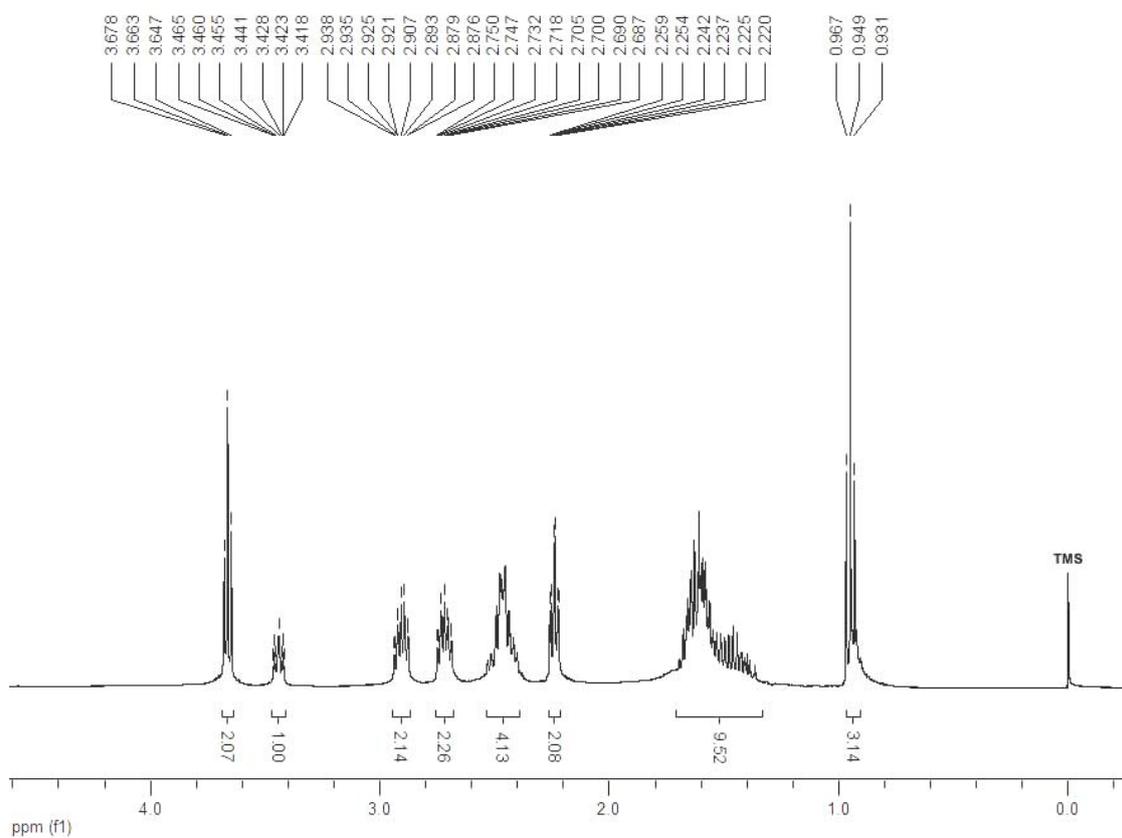
EM (IES⁺) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)



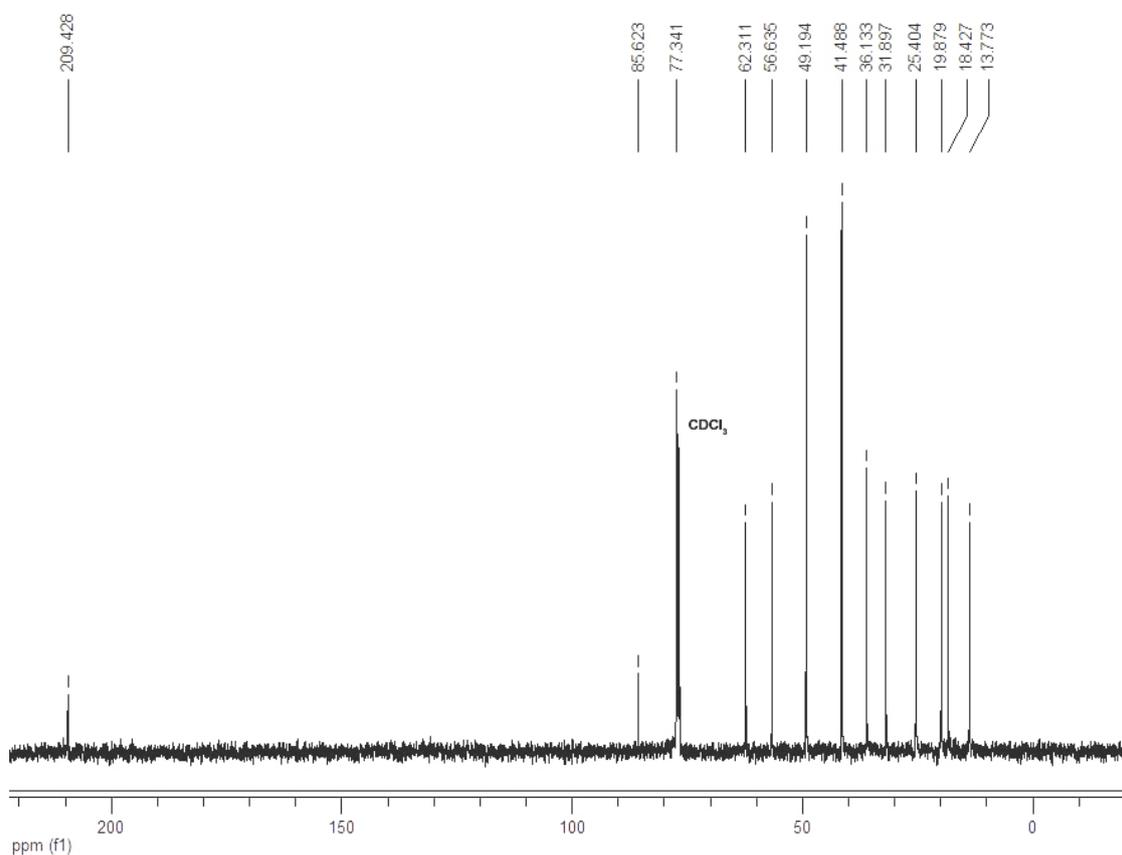
IV (filme) - 1-(9-hidroxi-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (134)



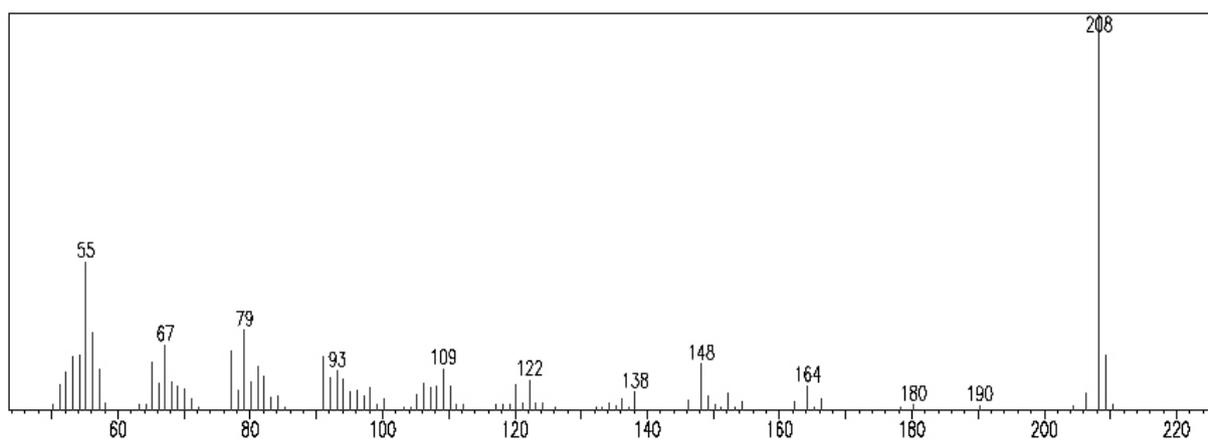
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)



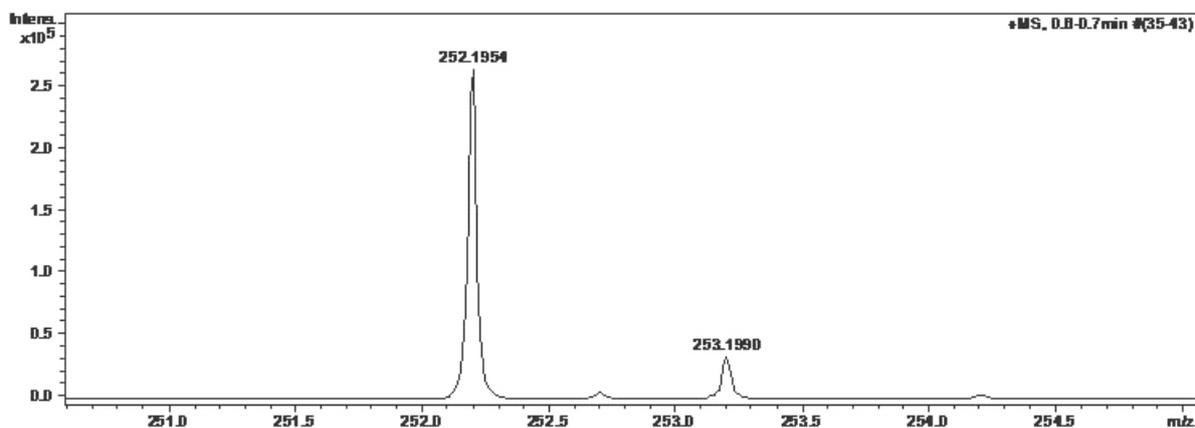
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)



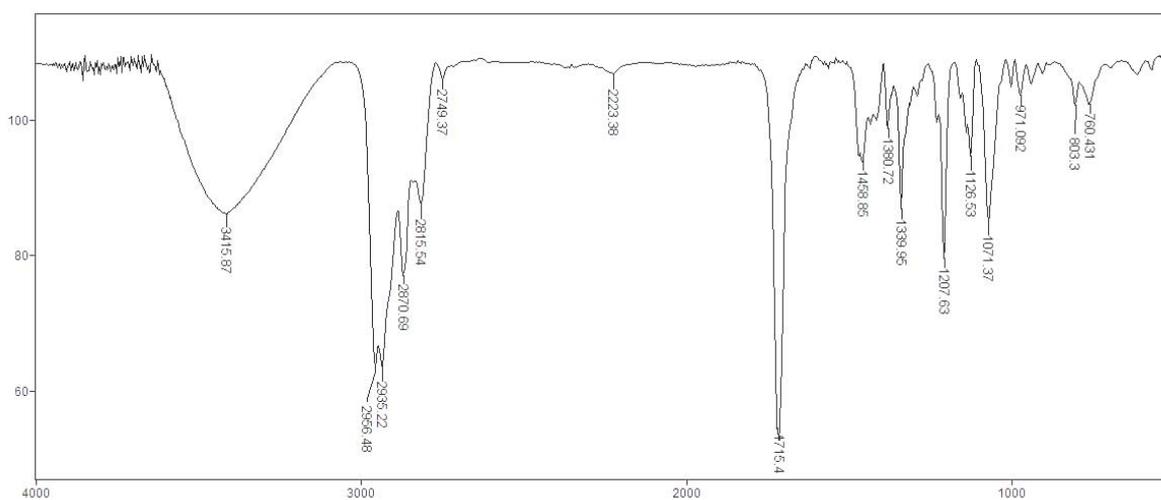
EM (70 eV) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)



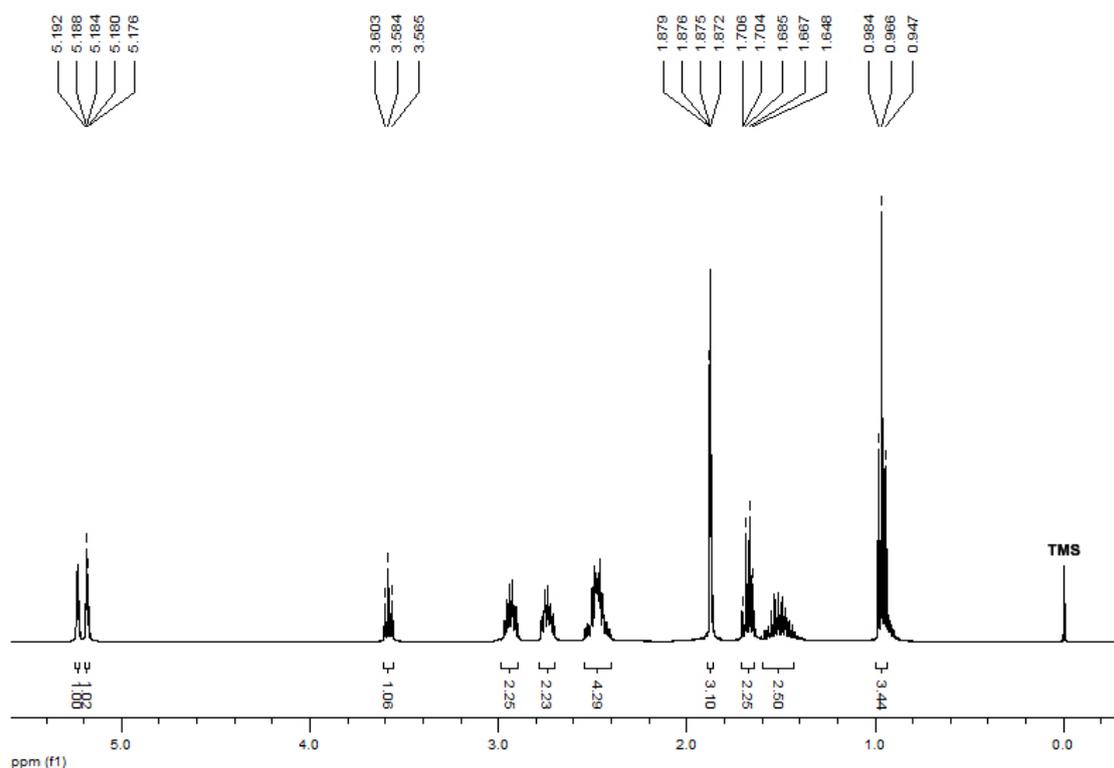
EM (IES⁺) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)



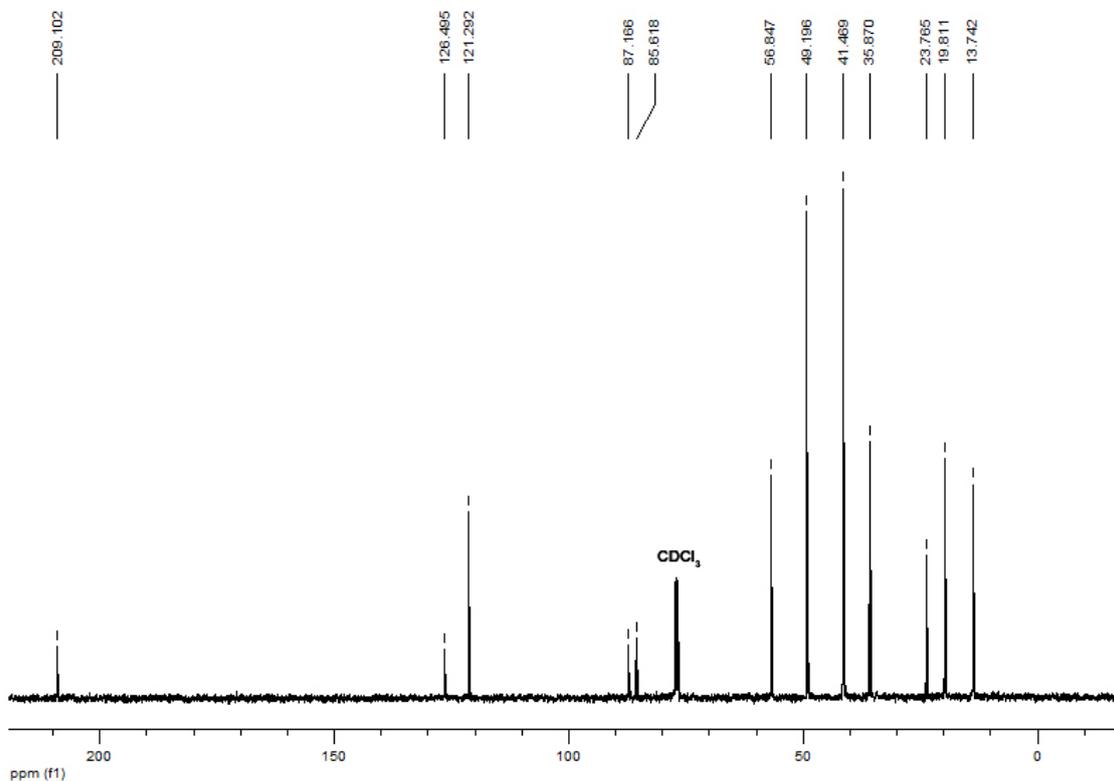
IV (filme) - 1-(10-hidroxi-dec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (135)



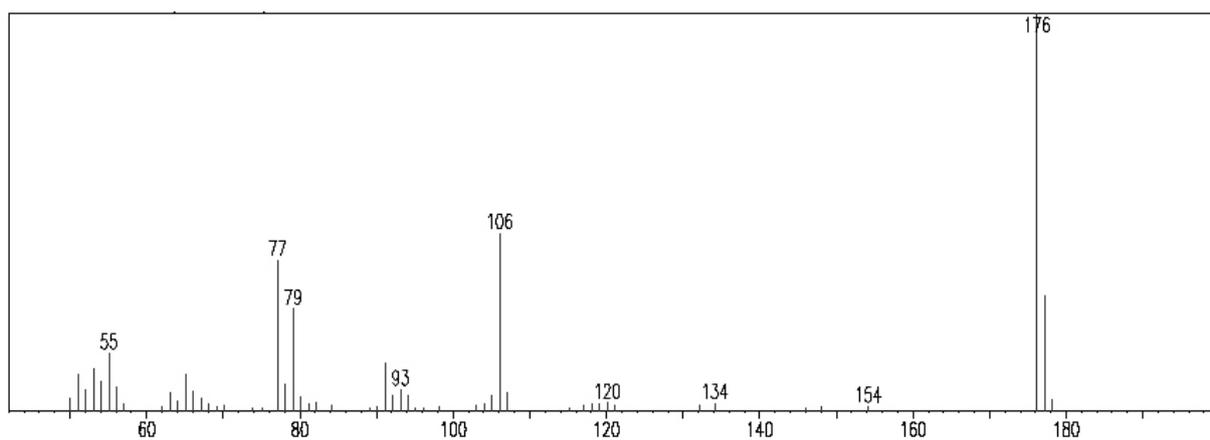
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)



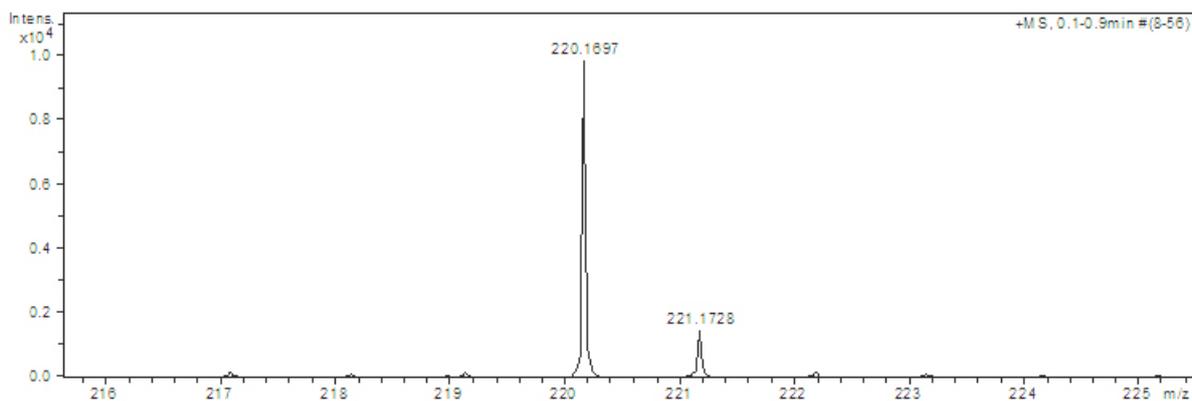
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)



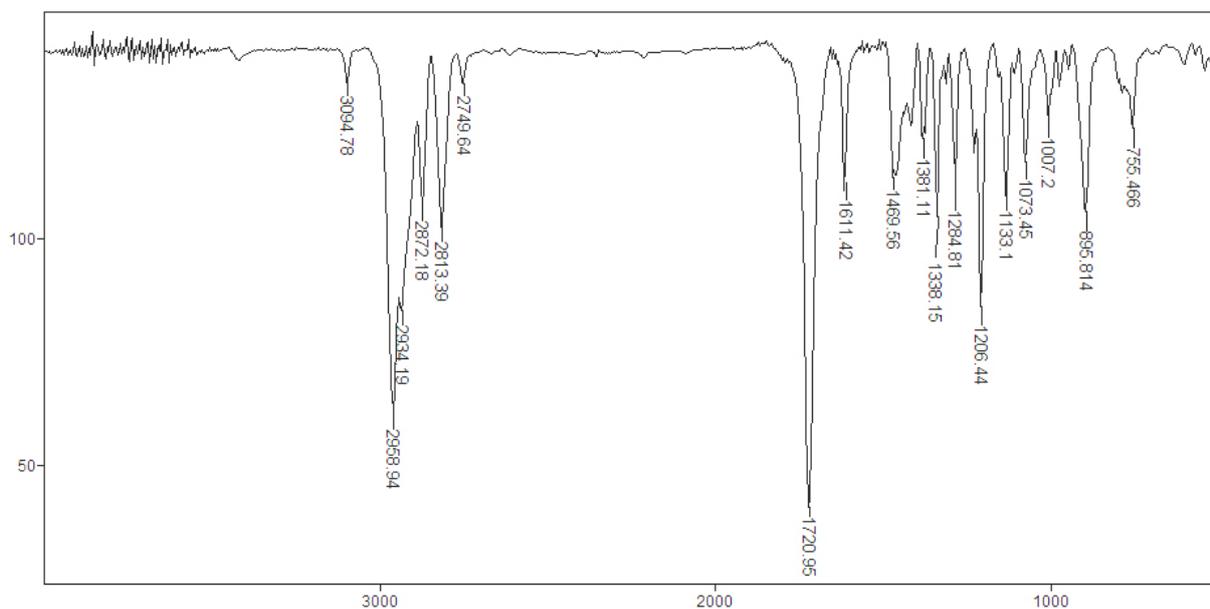
EM (70 eV) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)



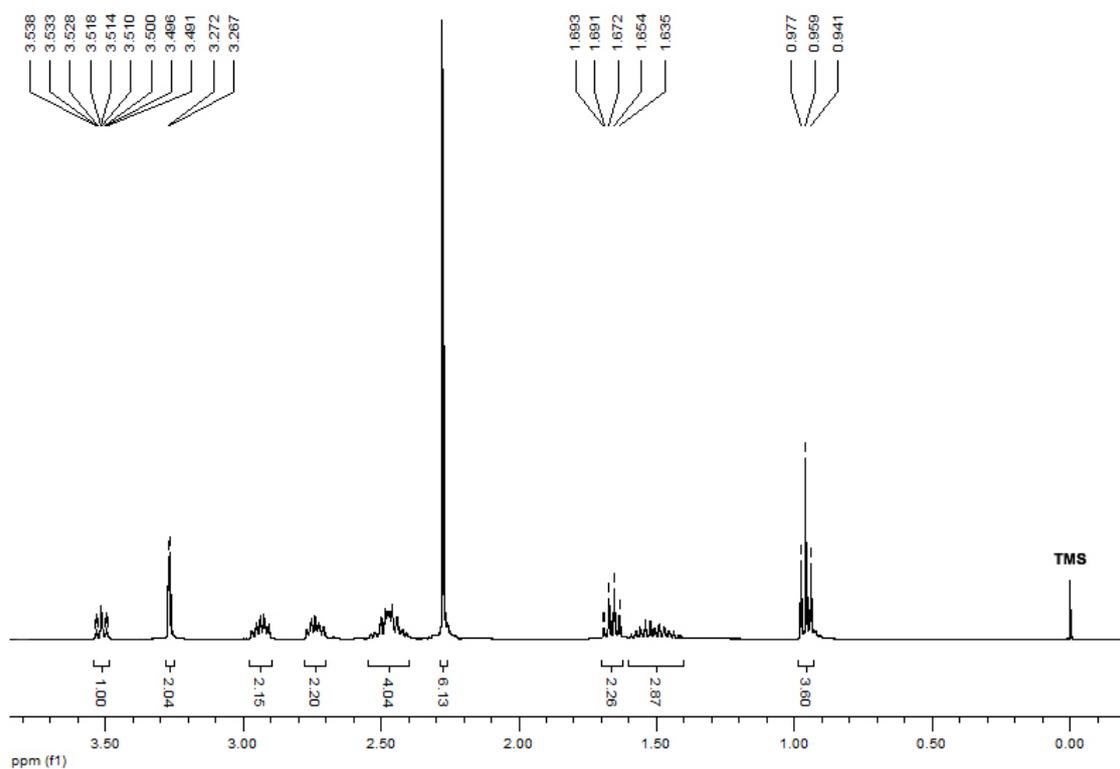
EM (IES⁺) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)



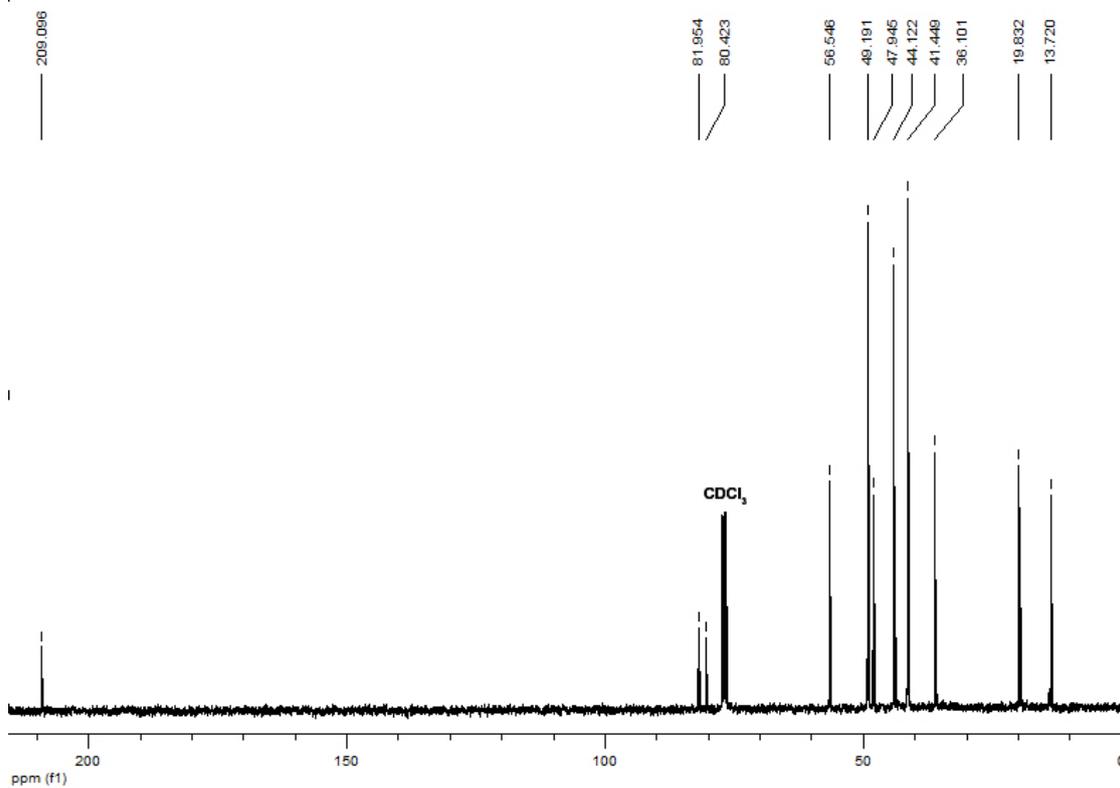
IV (filme) - 1-(7-metil-oct-7-en-5-in-4-il)piperidin-4-ona (136)



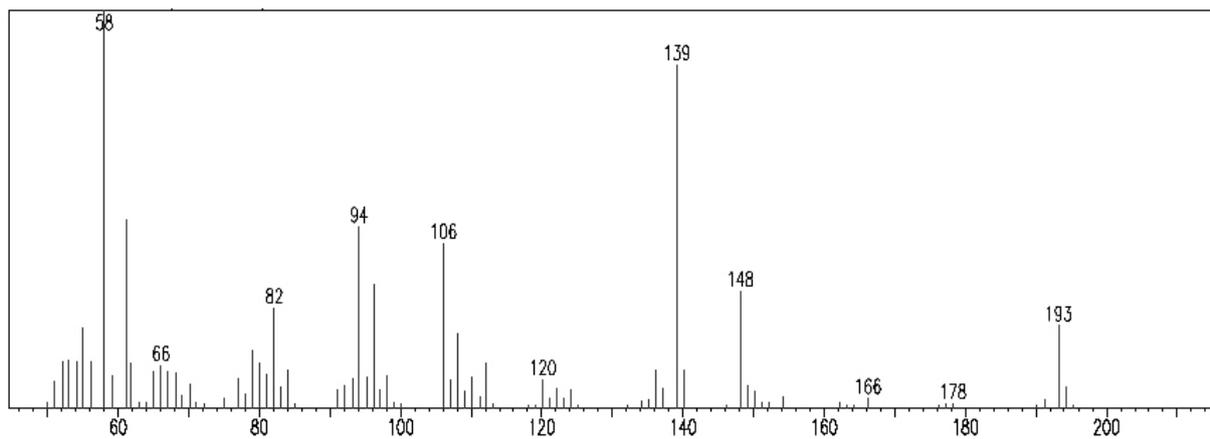
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)



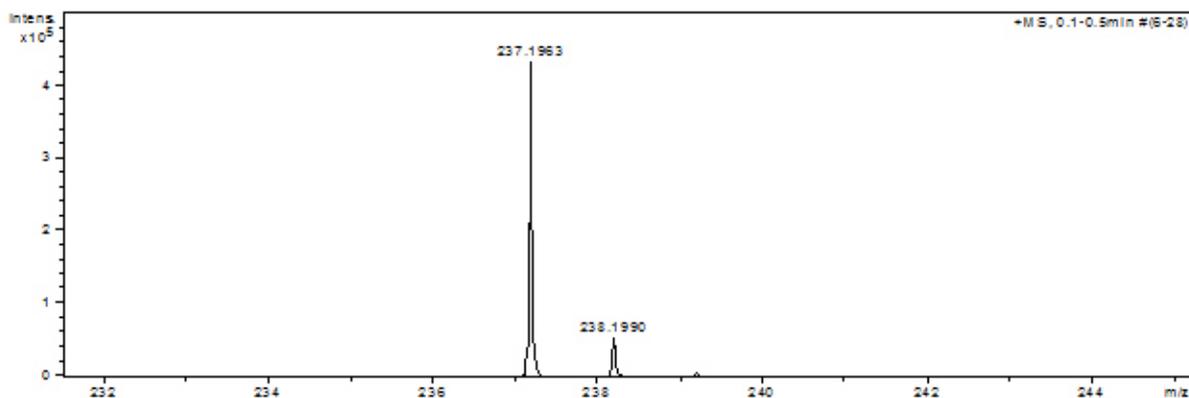
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)



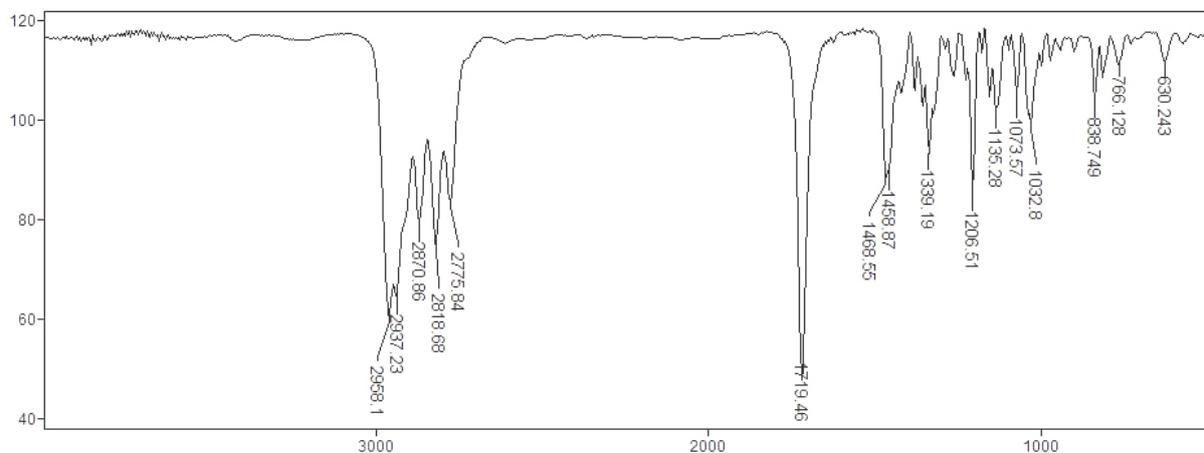
EM (70 eV) - 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)



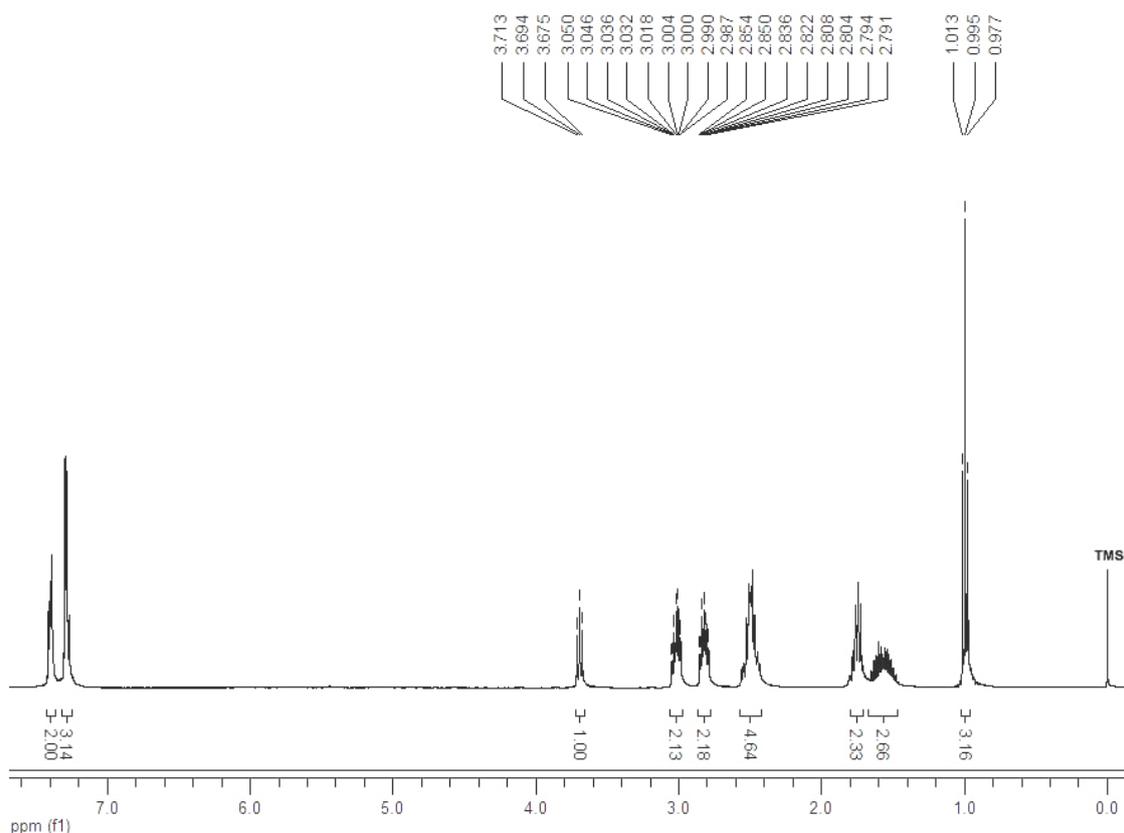
EM (IES⁺) - 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)



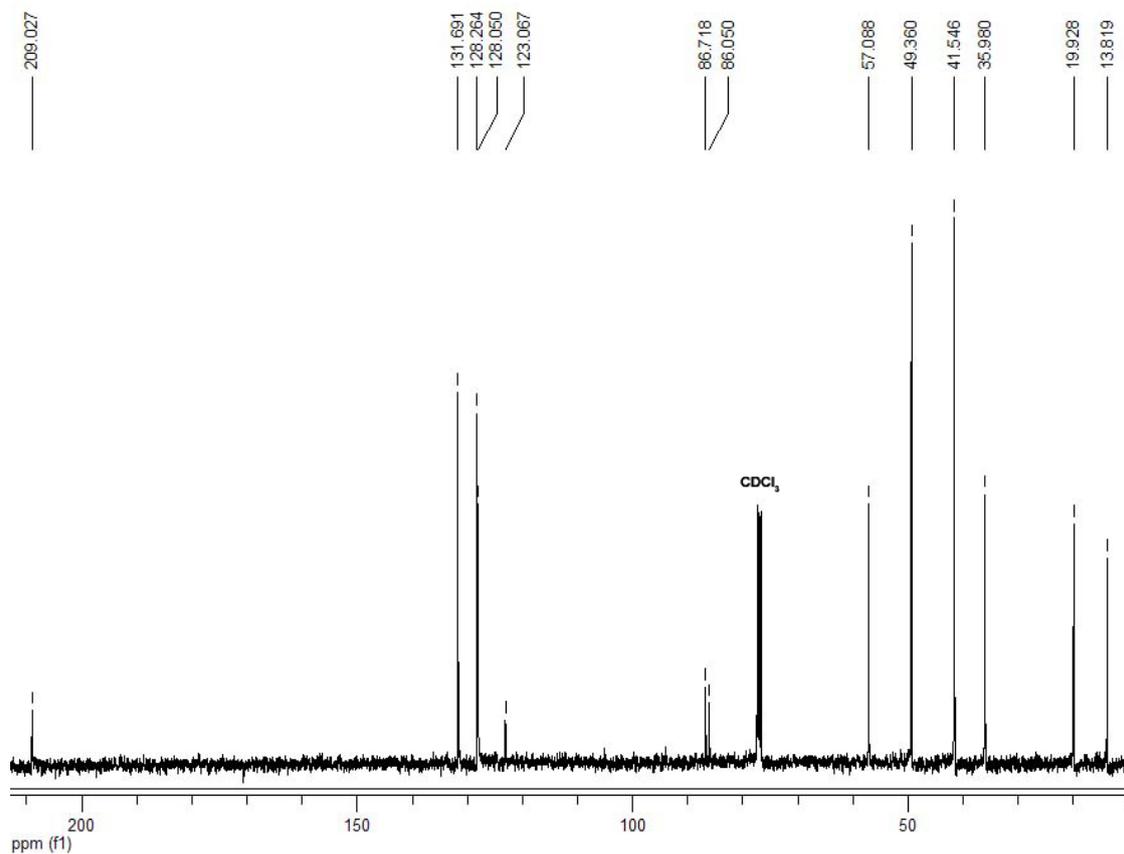
IV (filme) - 1-(1-(*N,N*-dimetilamino)hept-2-in-4-il)piperidin-4-ona (137)



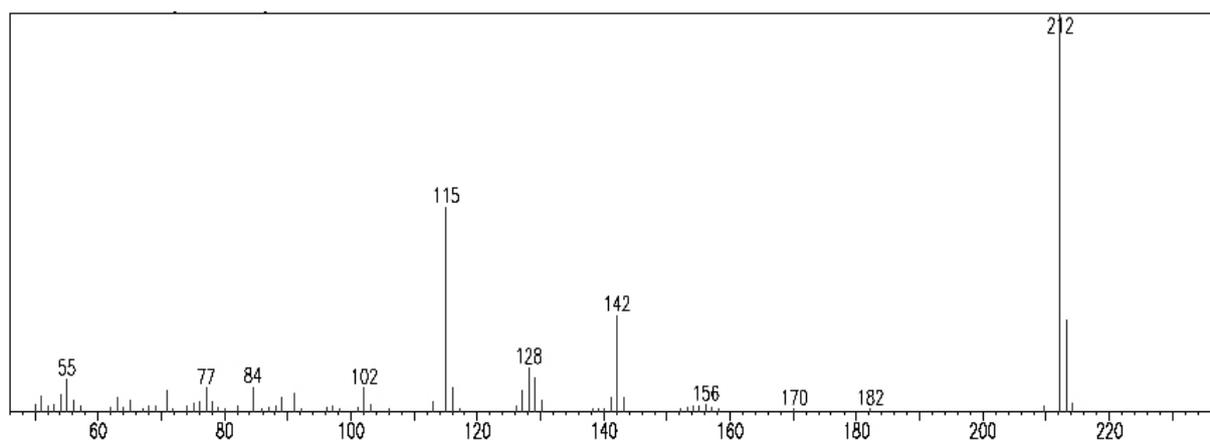
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)



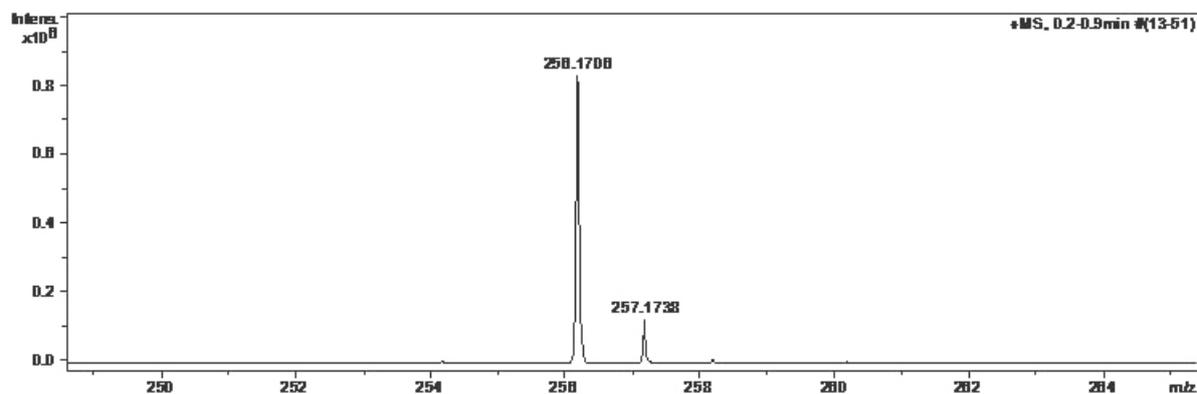
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)



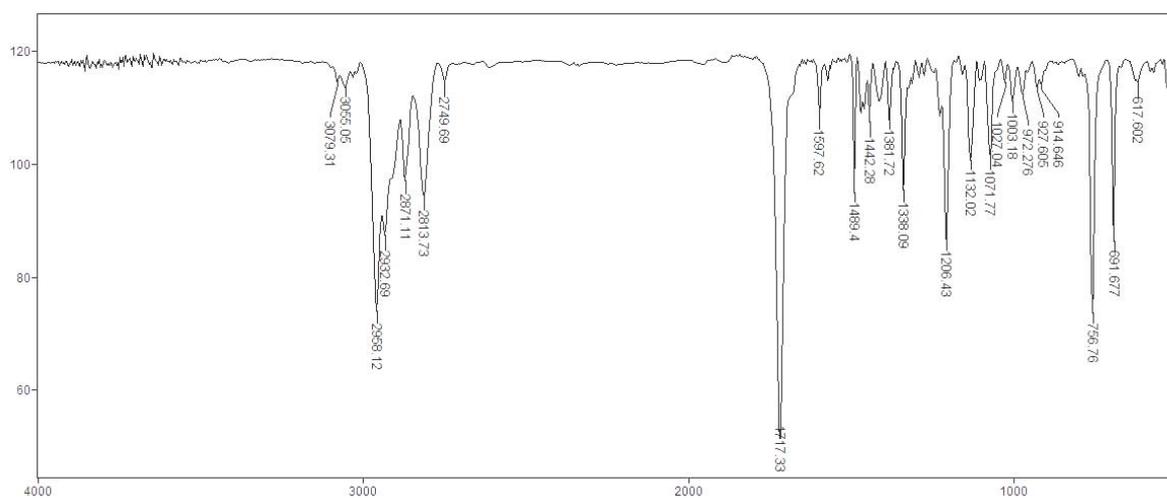
EM (70 eV) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)



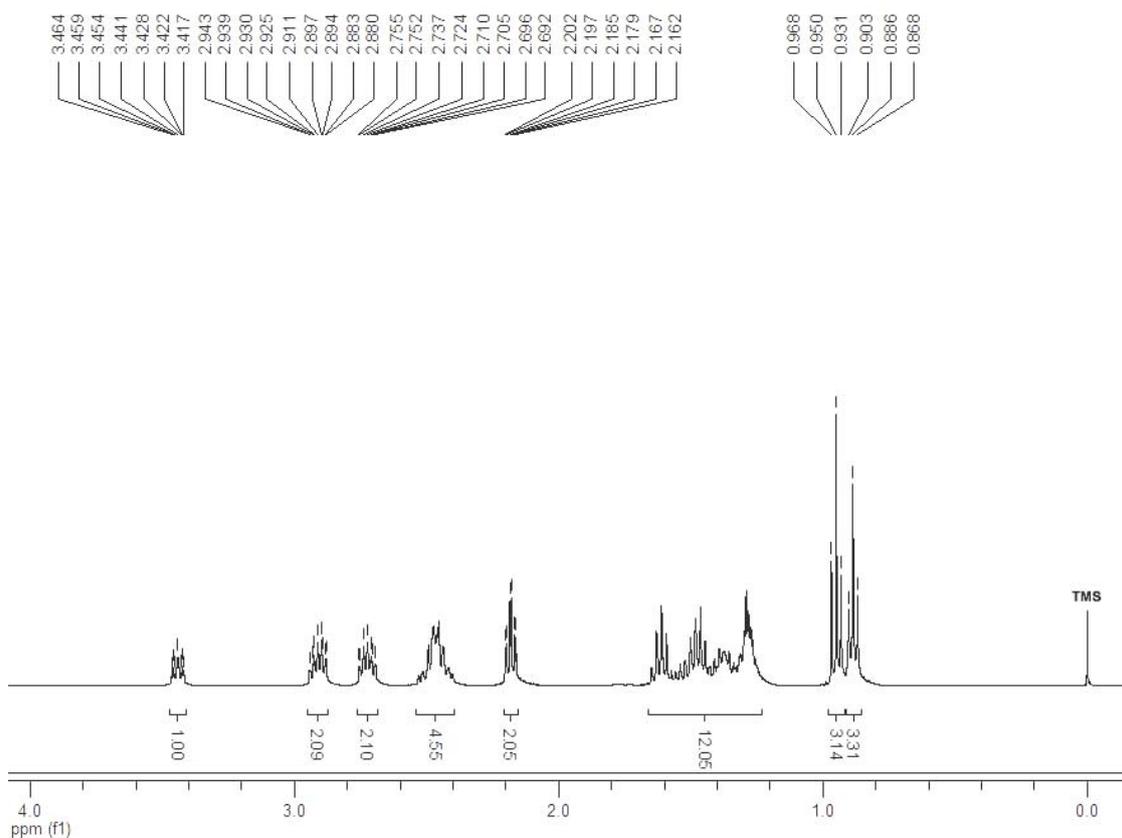
EM (IES⁺) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)



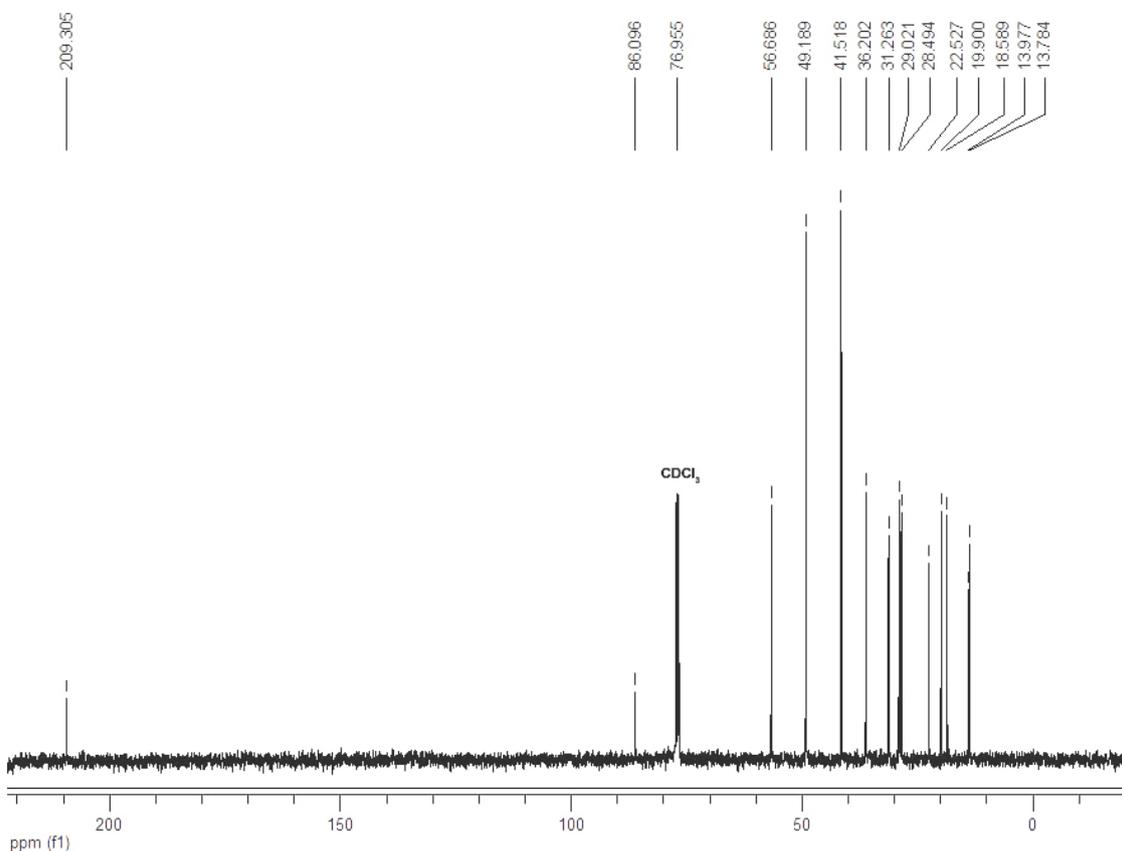
IV (filme) - 1-(1-fenil-hex-1-in-3-il)piperidin-4-ona (138)



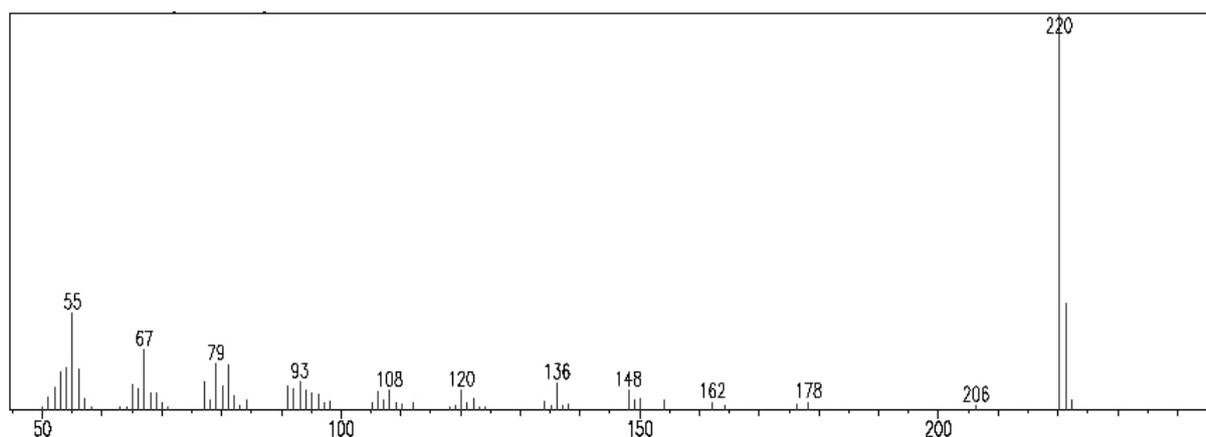
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)



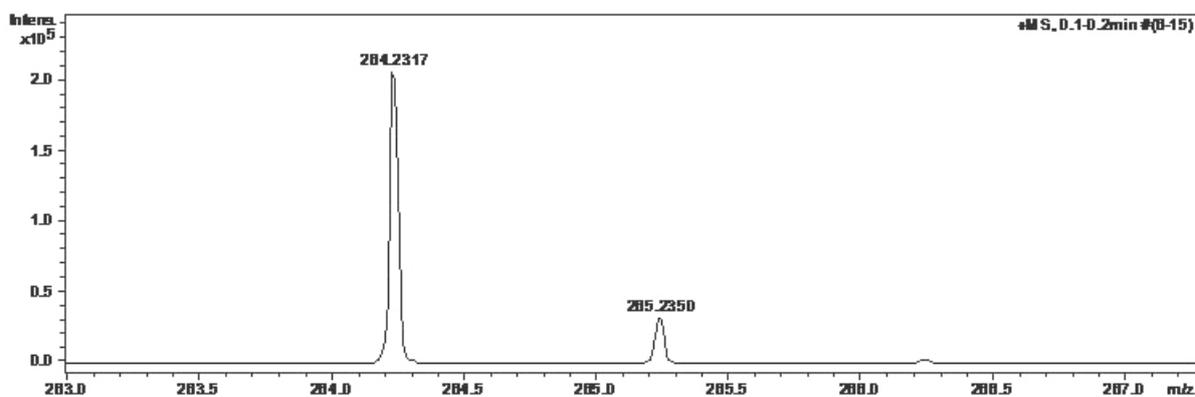
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)



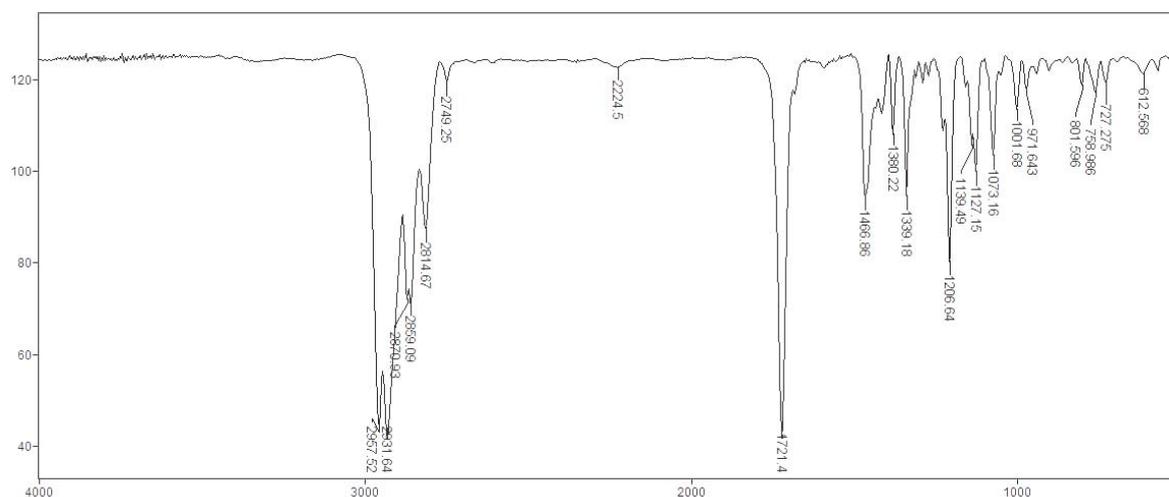
EM (70 eV) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)



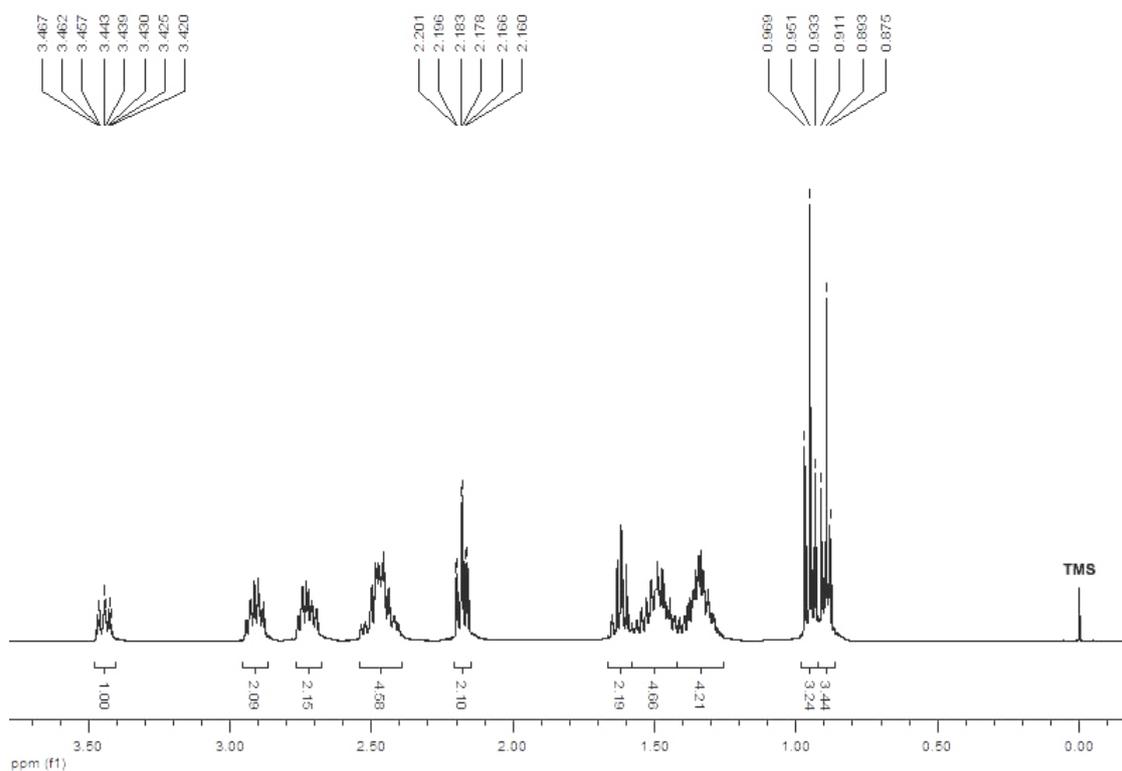
EM (IES⁺) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)



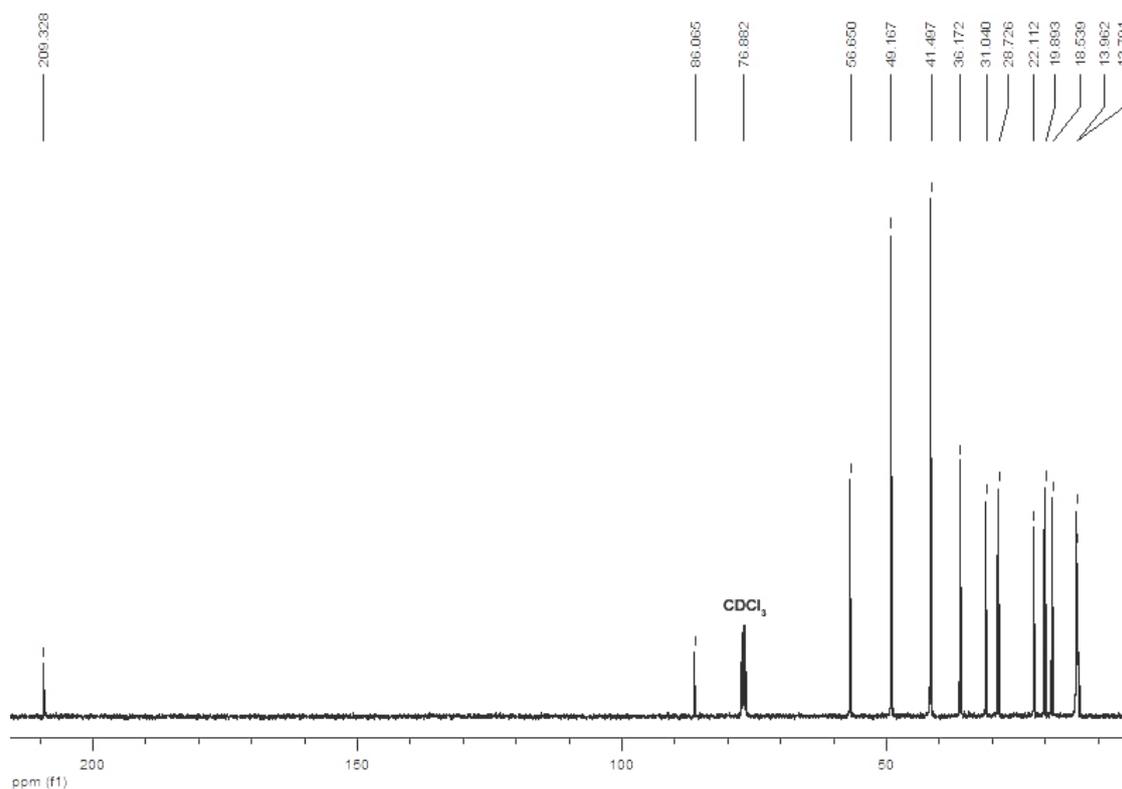
IV (filme) - 1-(dodec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (139)



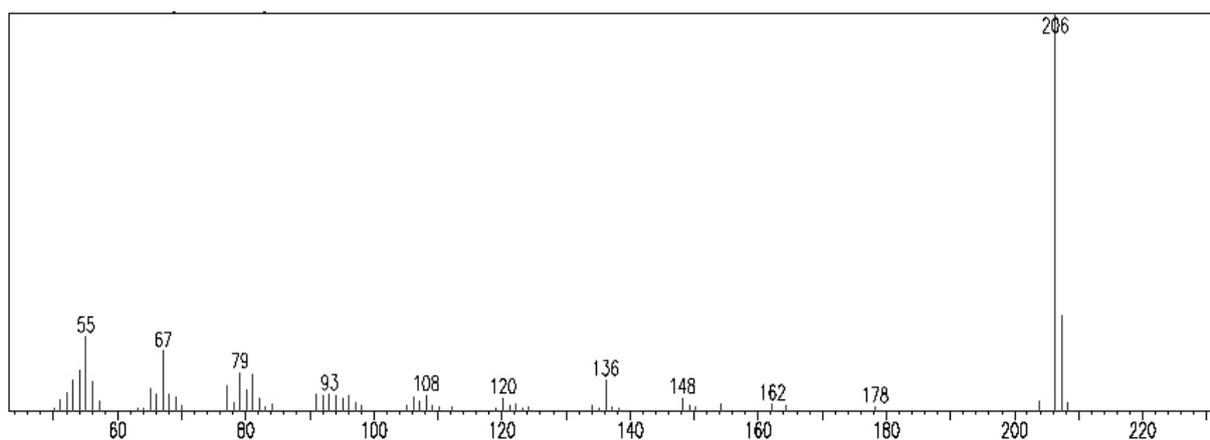
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)



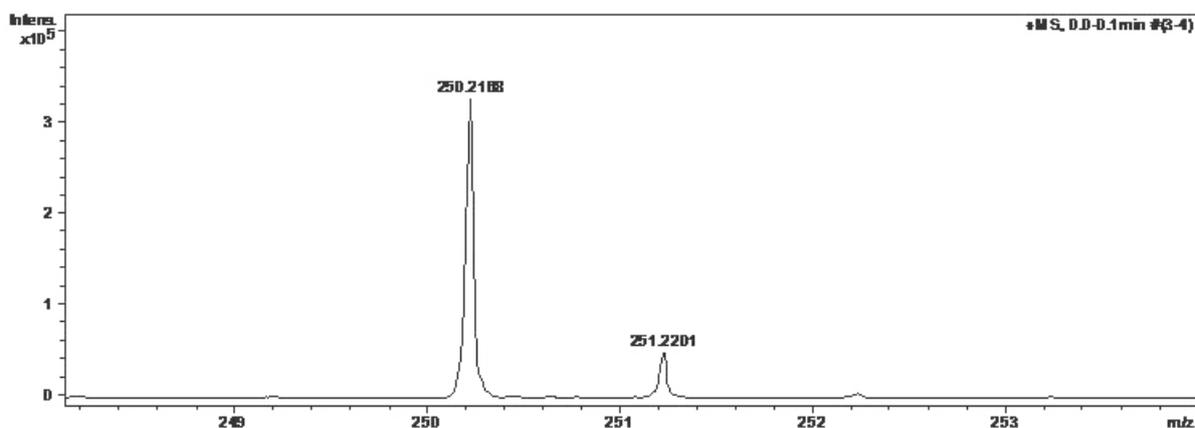
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)



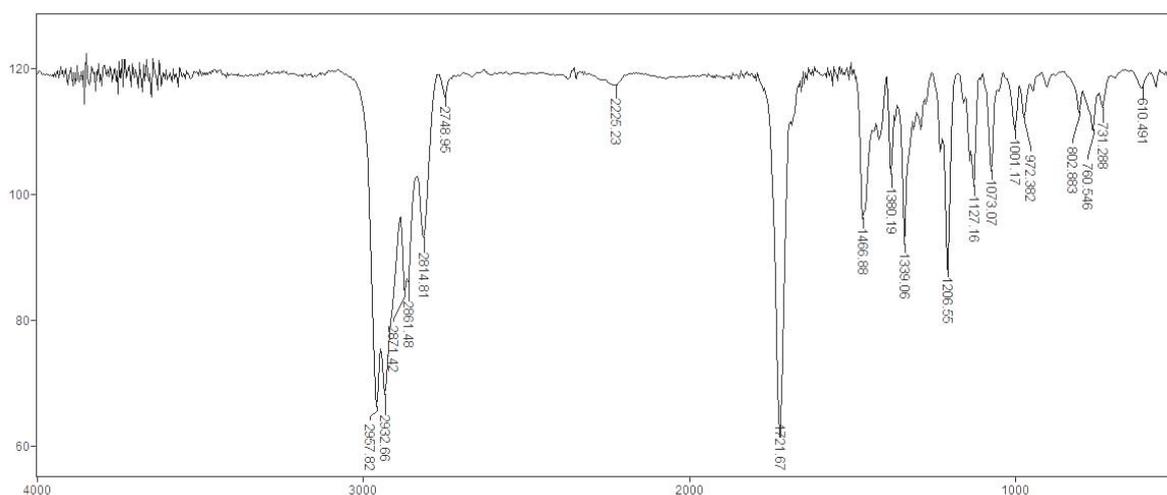
EM (70 eV) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)



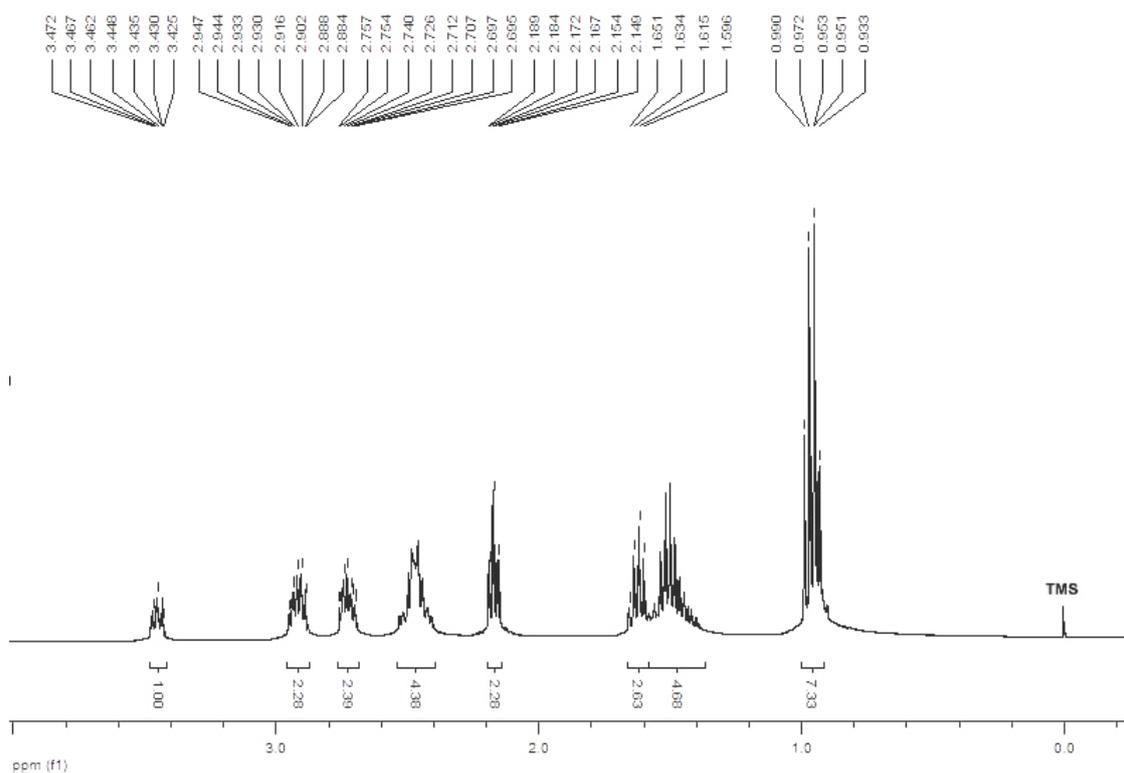
EM (IES⁺) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)



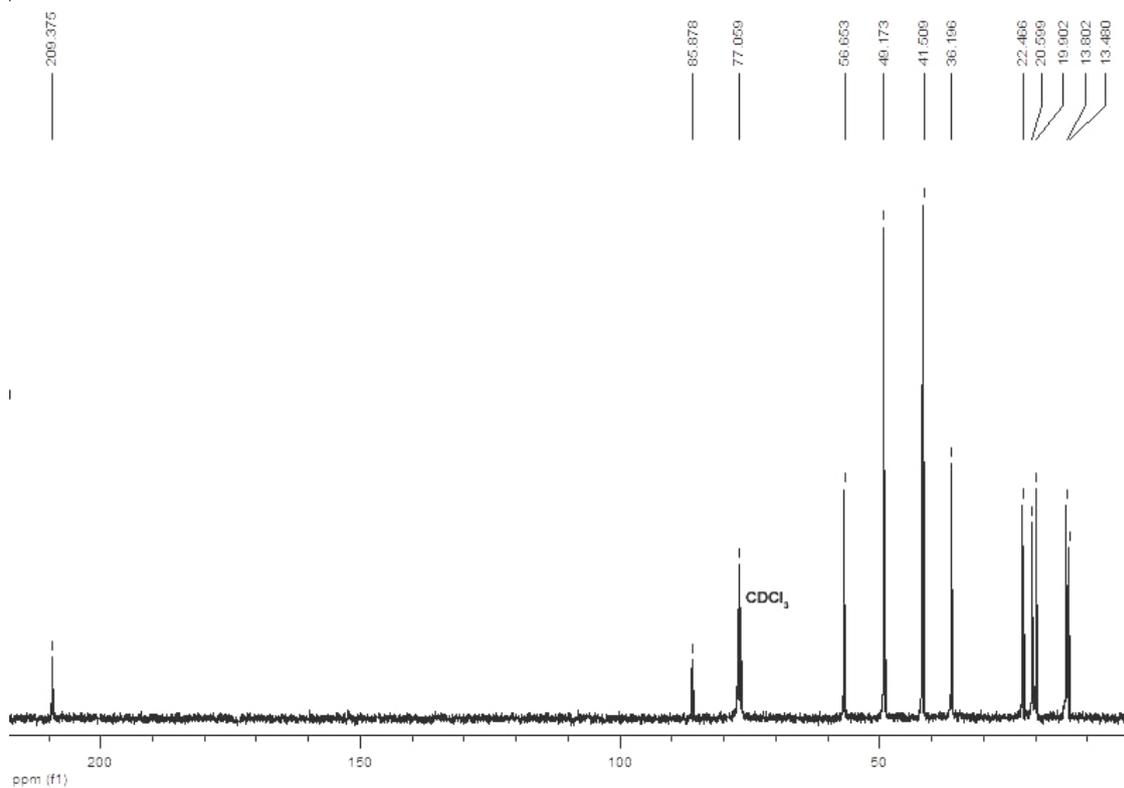
IV (filme) - 1-(undec-5-in-4-il)piperidin-4-ona (140)



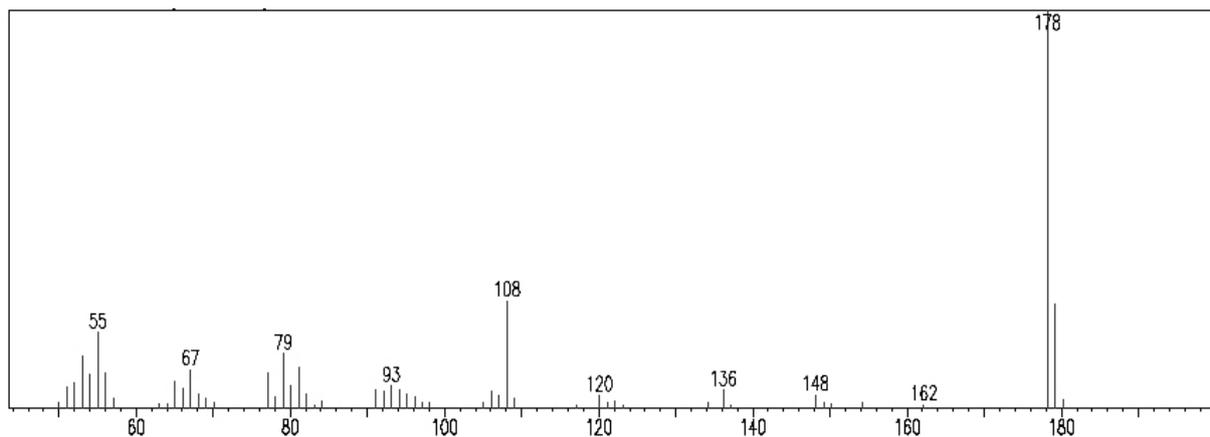
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)



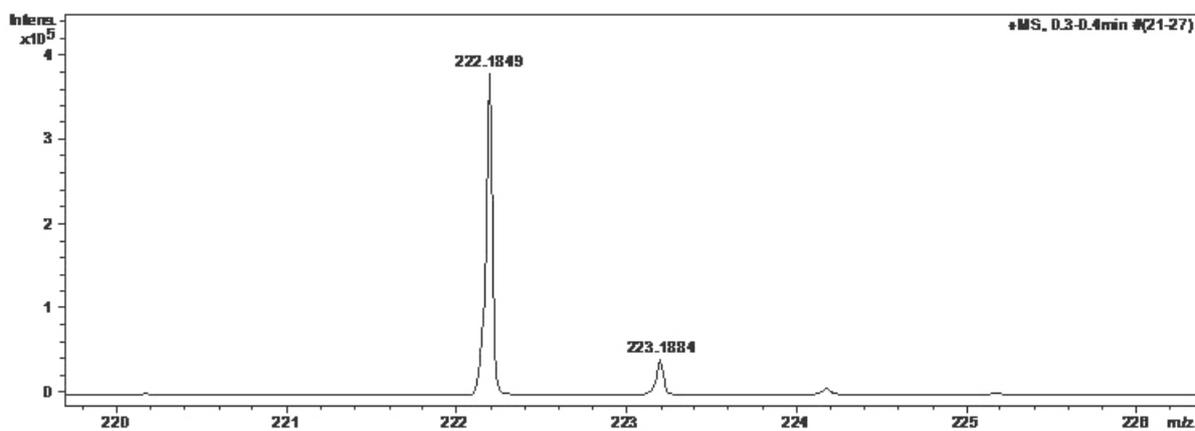
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)



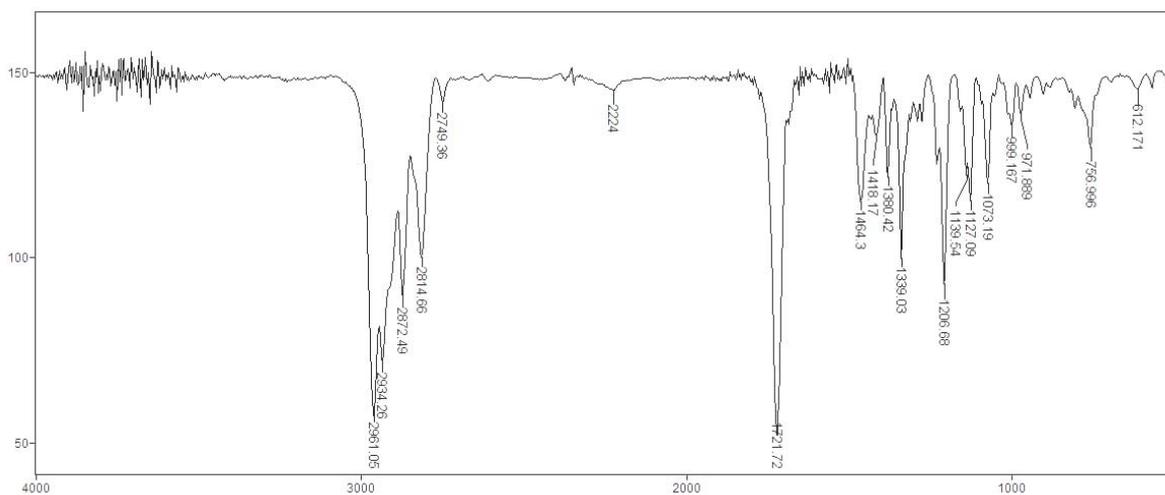
EM (70 eV) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)



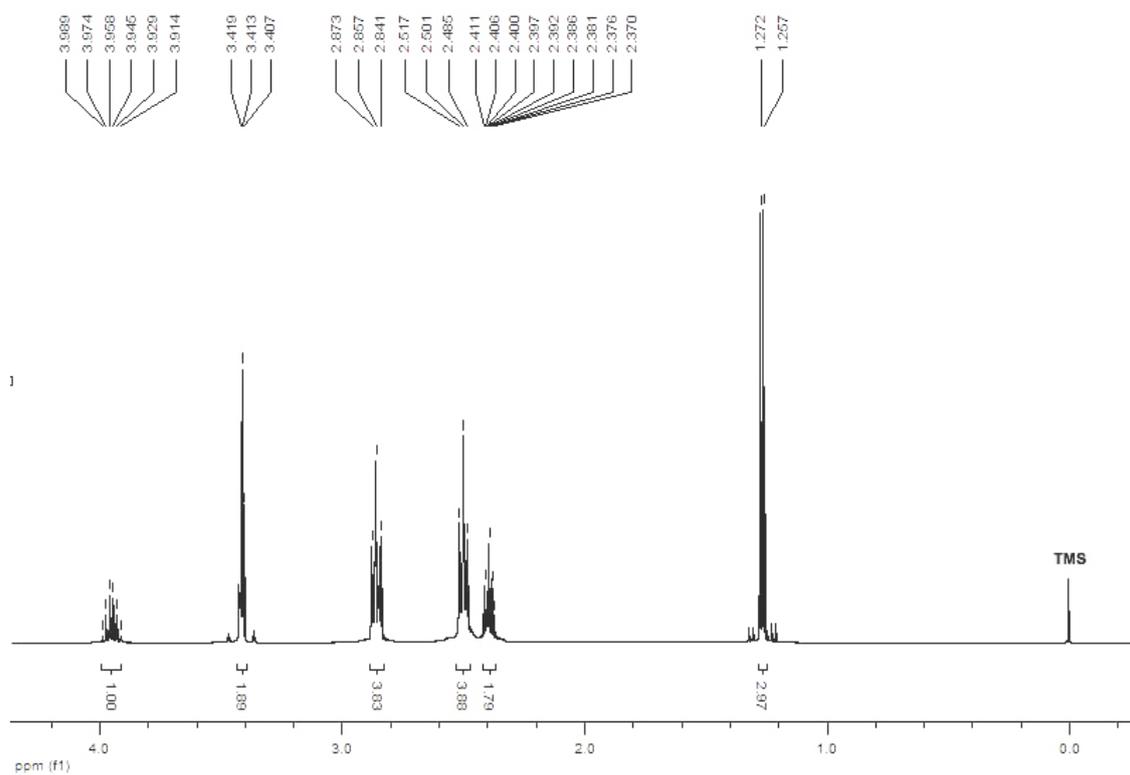
EM (IES⁺) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)



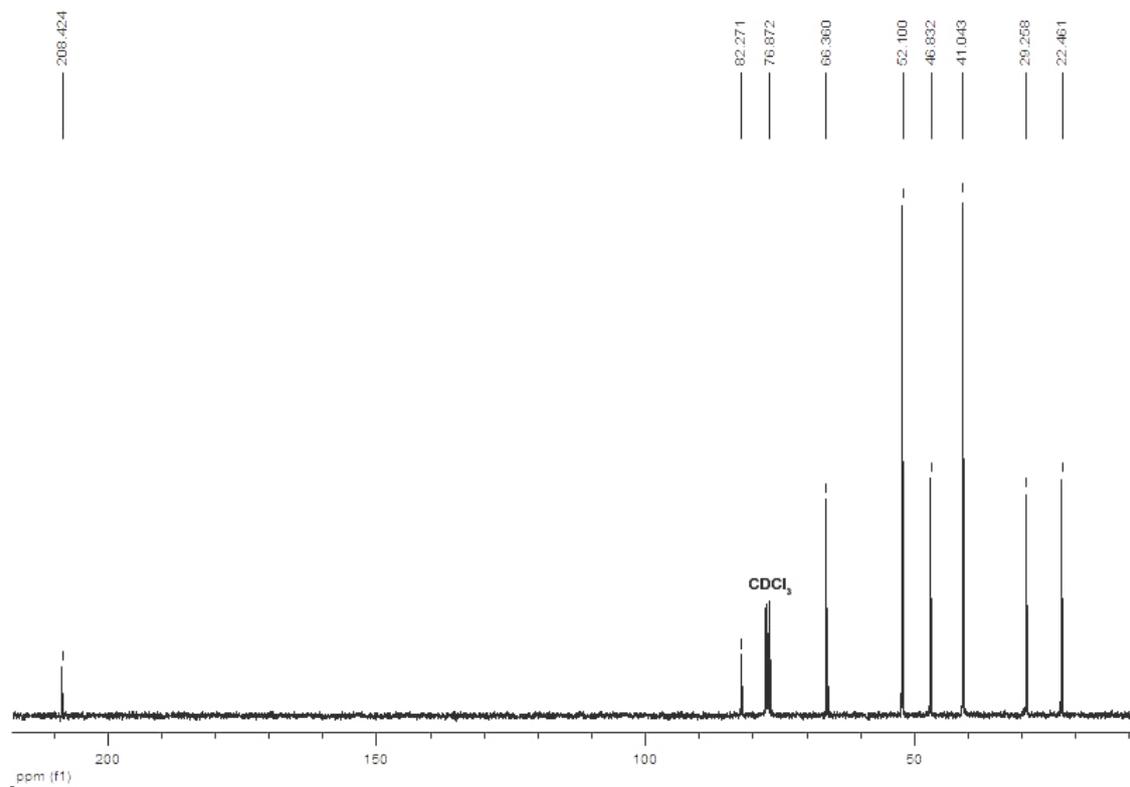
IV (filme) - 1-(non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (141)



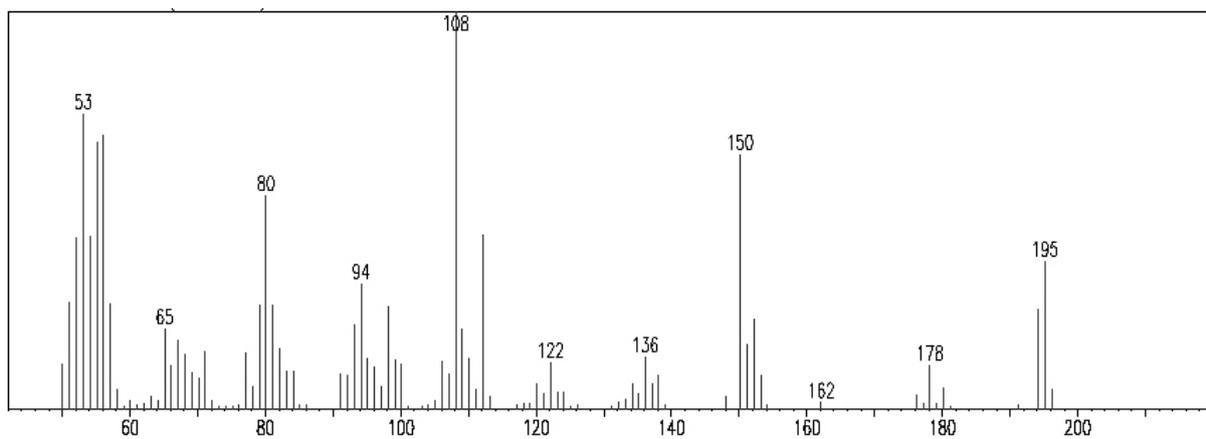
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)



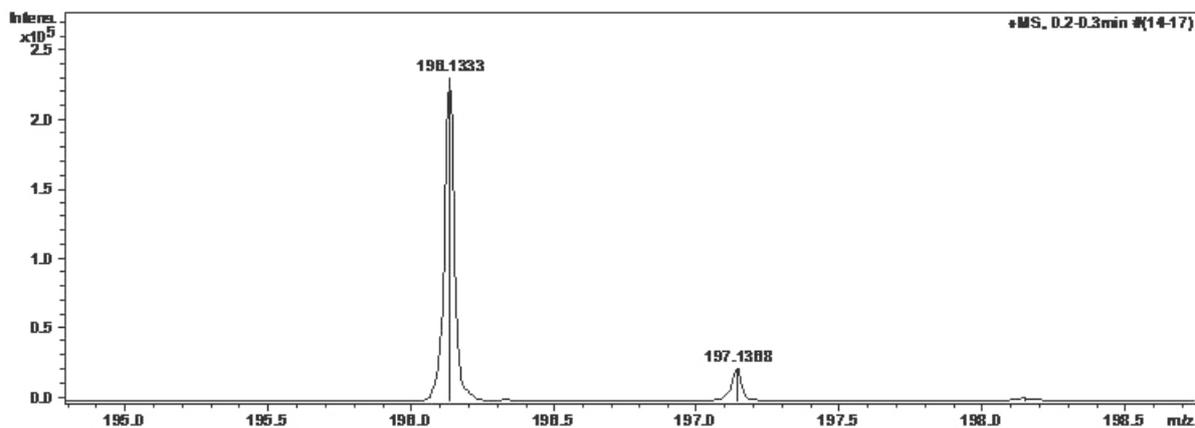
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)



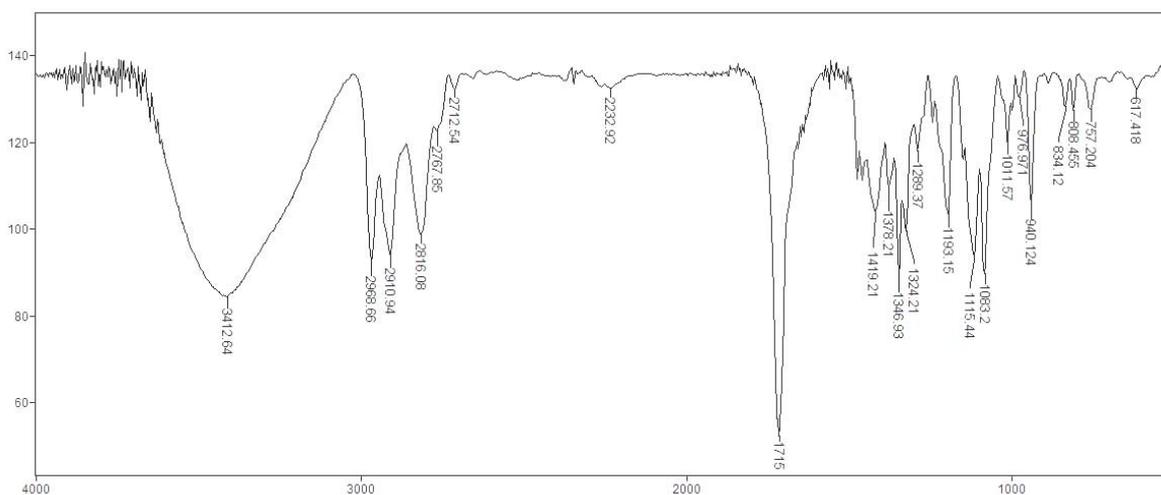
EM (70 eV) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)



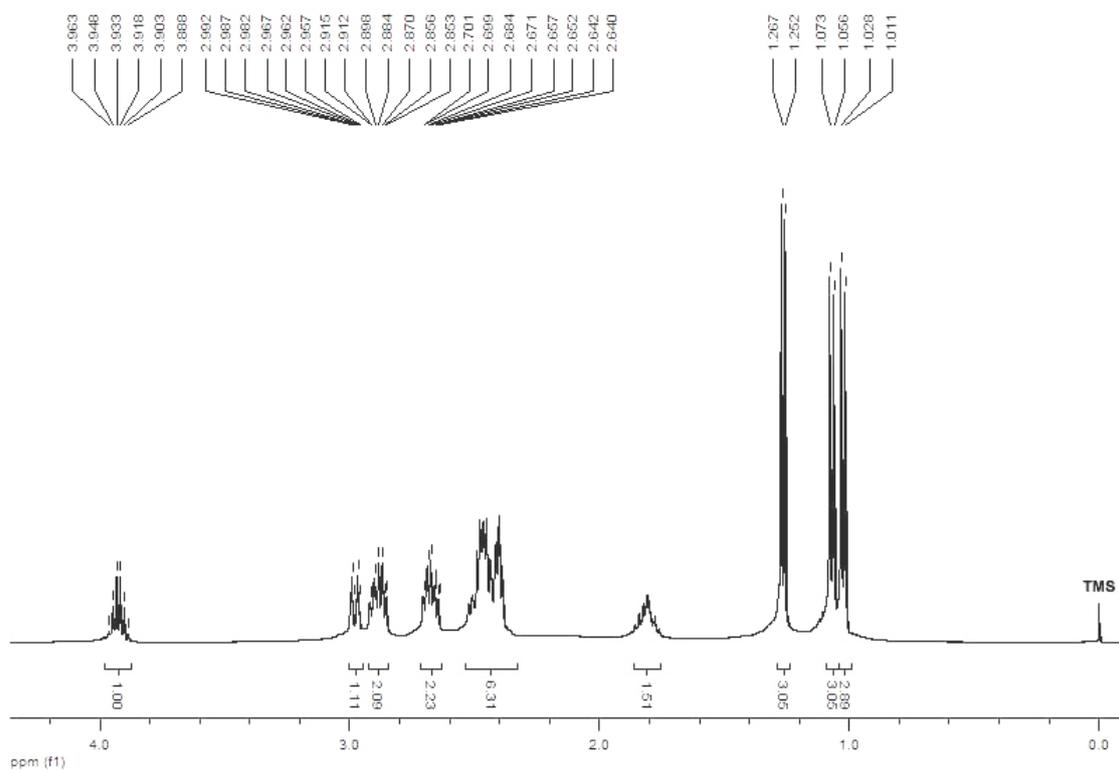
EM (IES⁺) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)



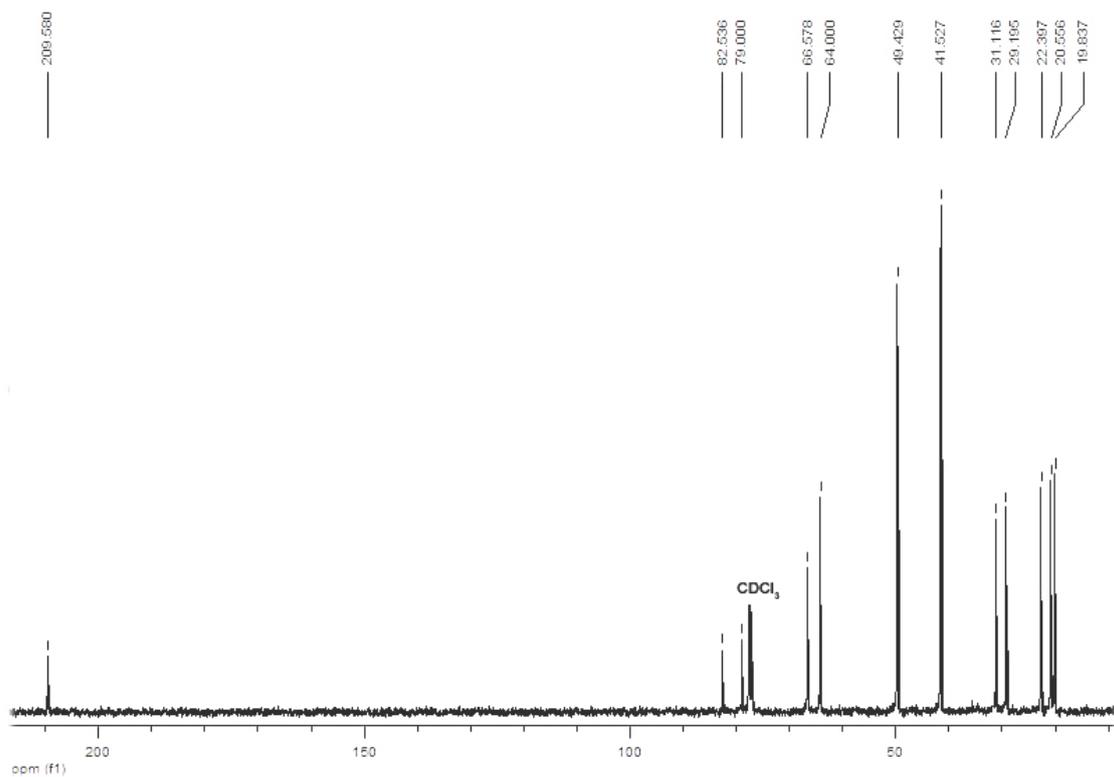
IV (filme) - 1-(5-hidroxi-hex-2-inil)piperidin-4-ona (143)



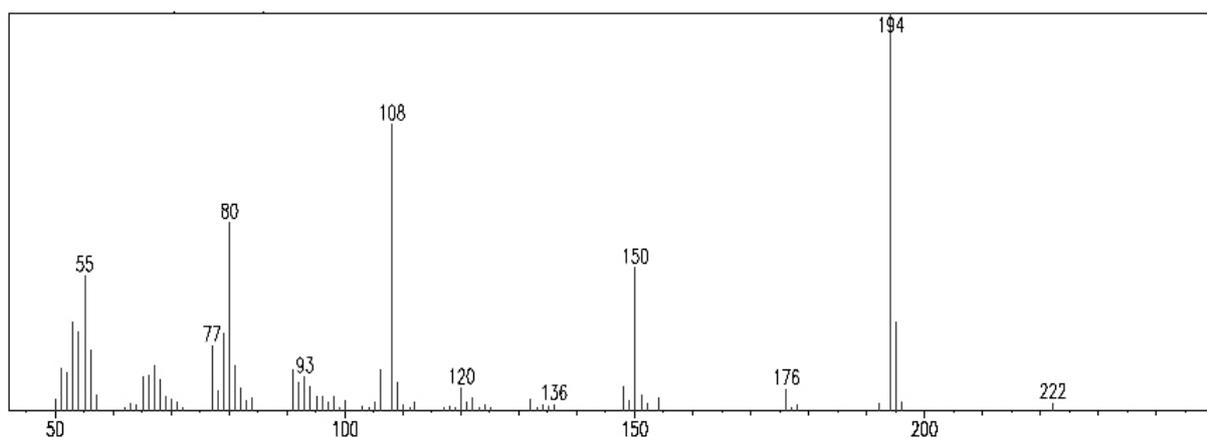
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)



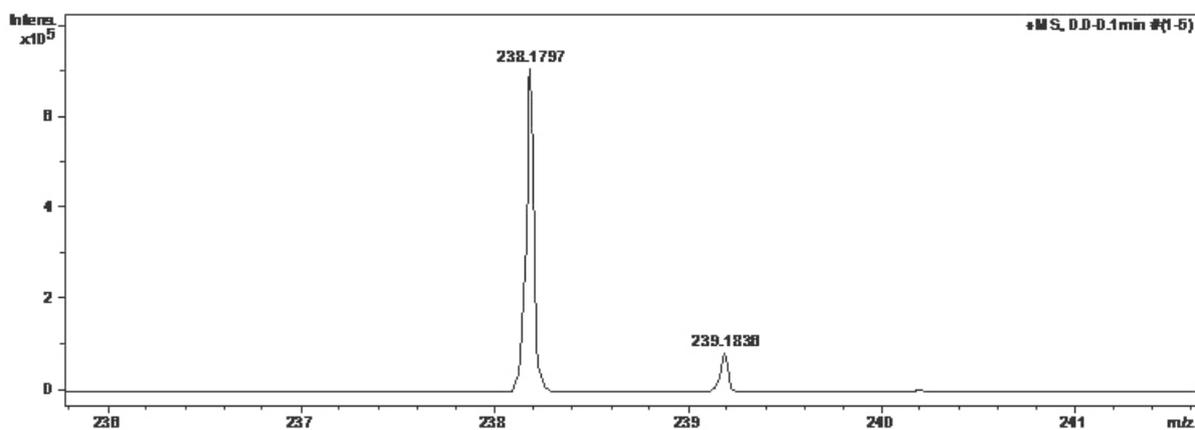
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)



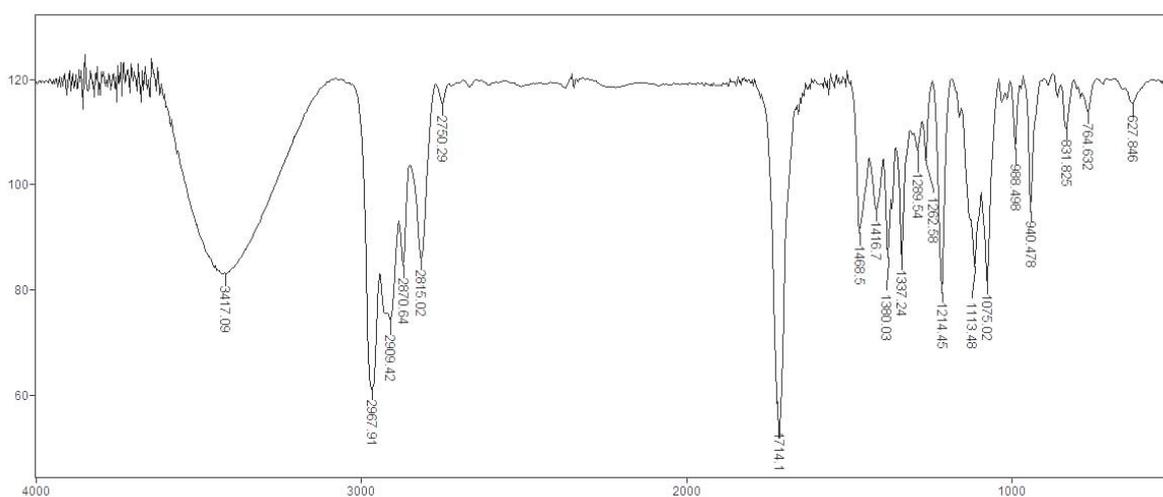
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)



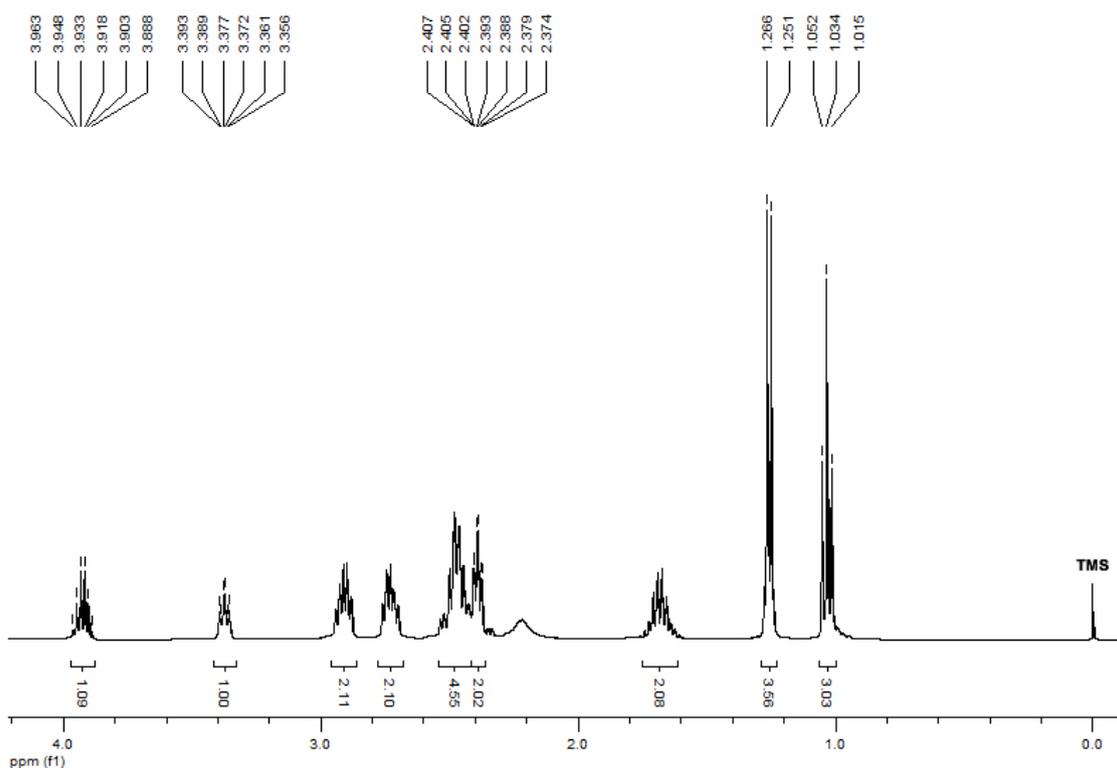
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)



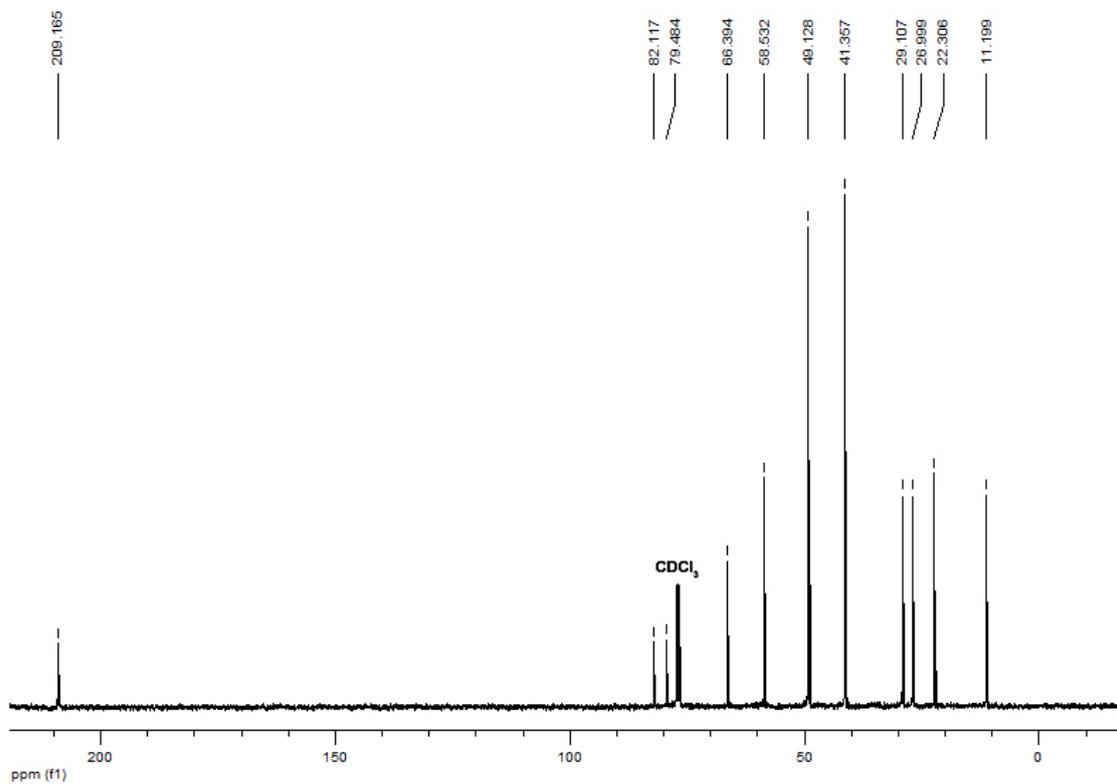
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (144)



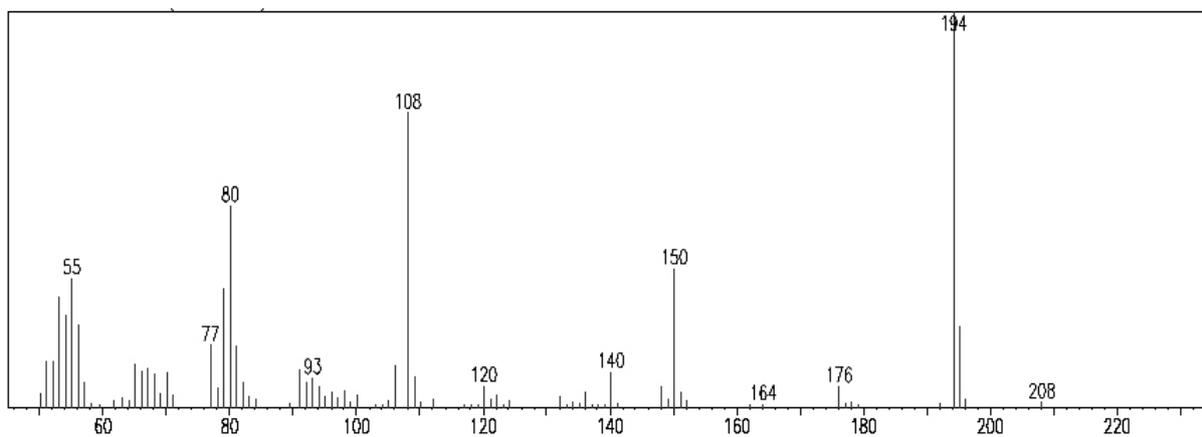
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)



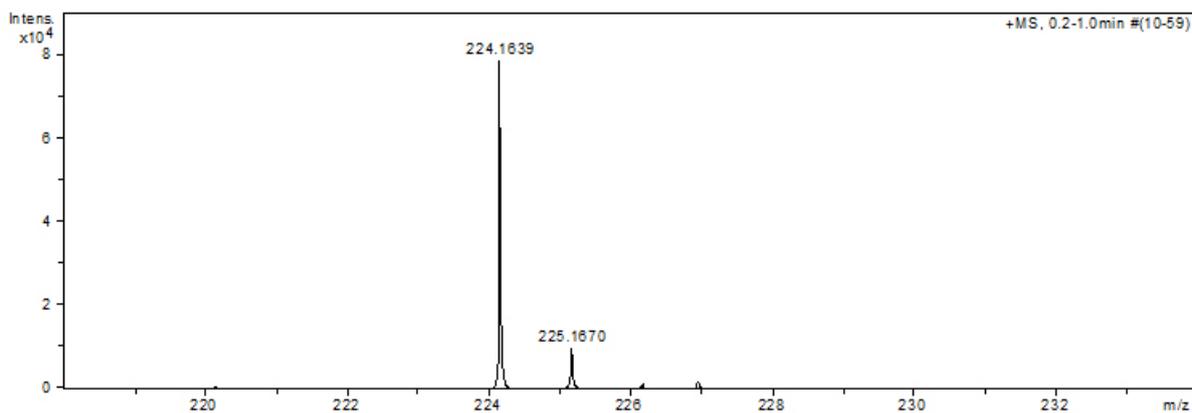
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)



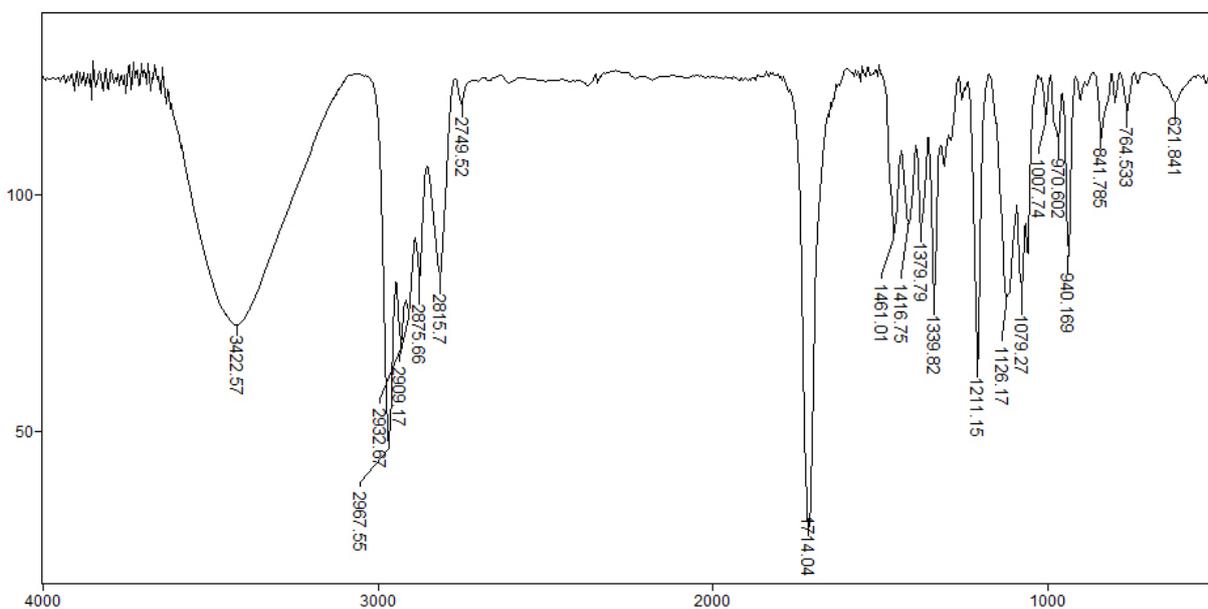
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)



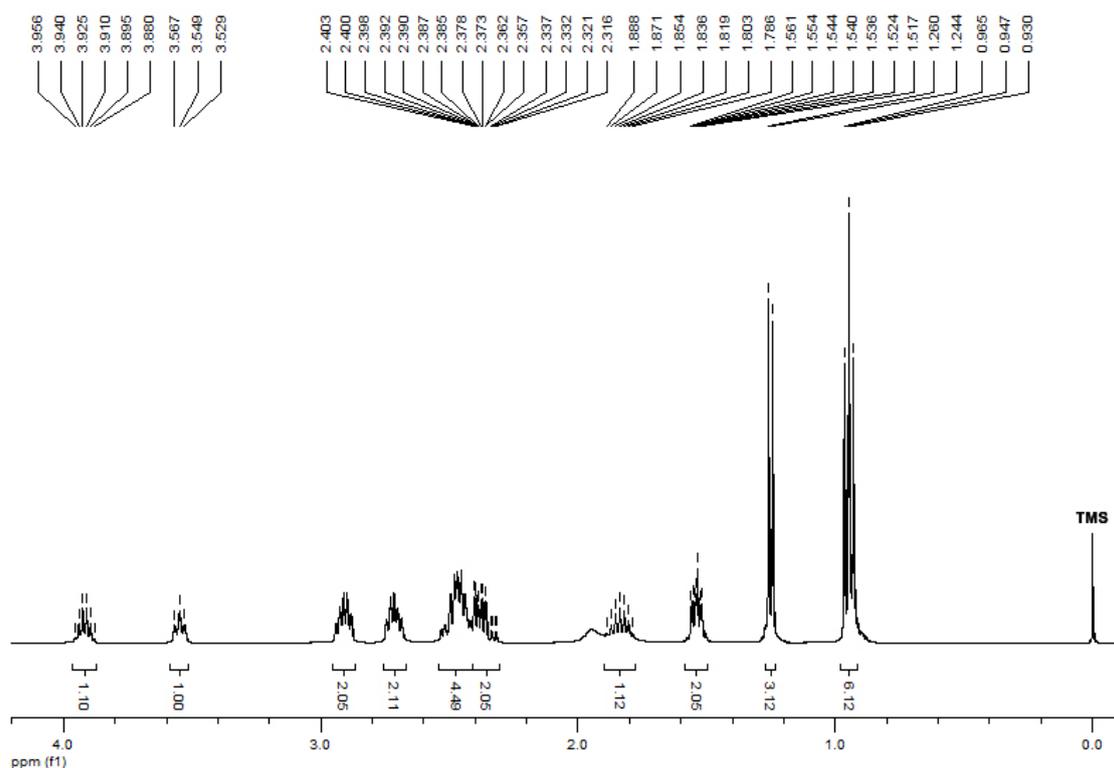
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)



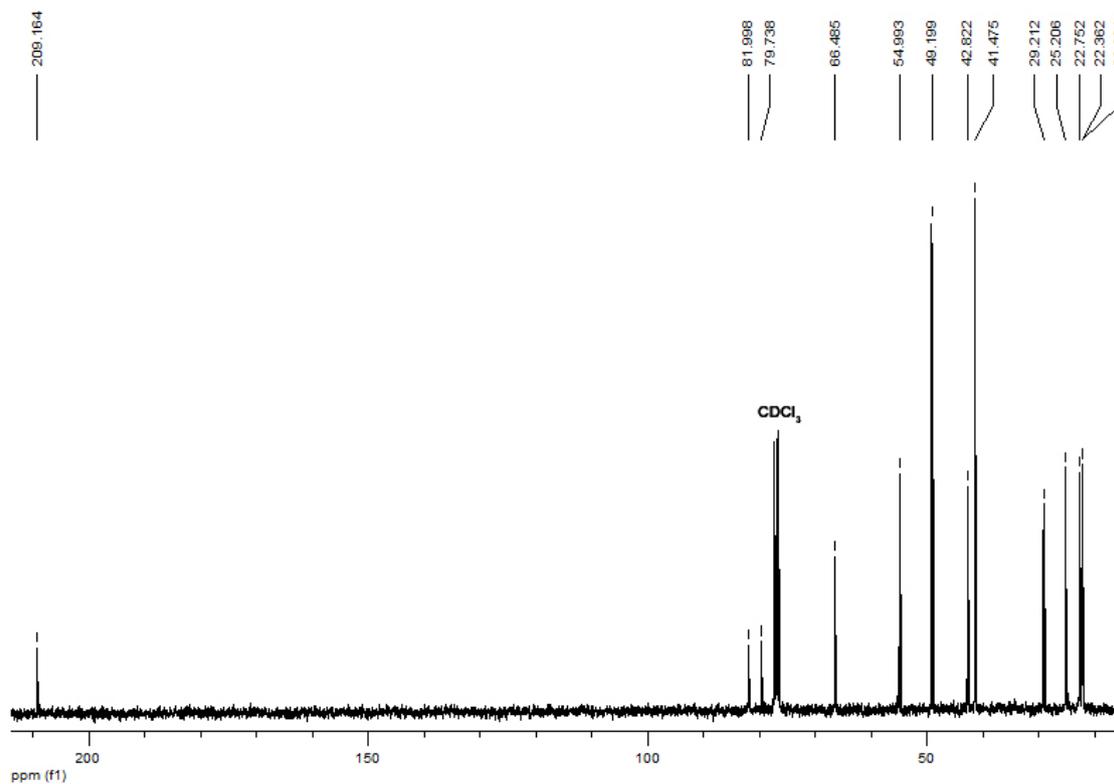
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (145)



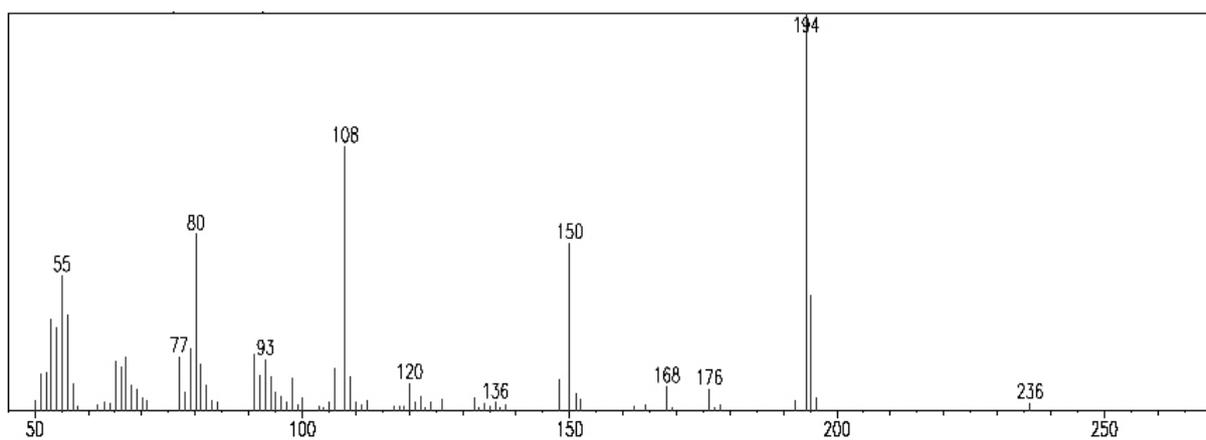
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)



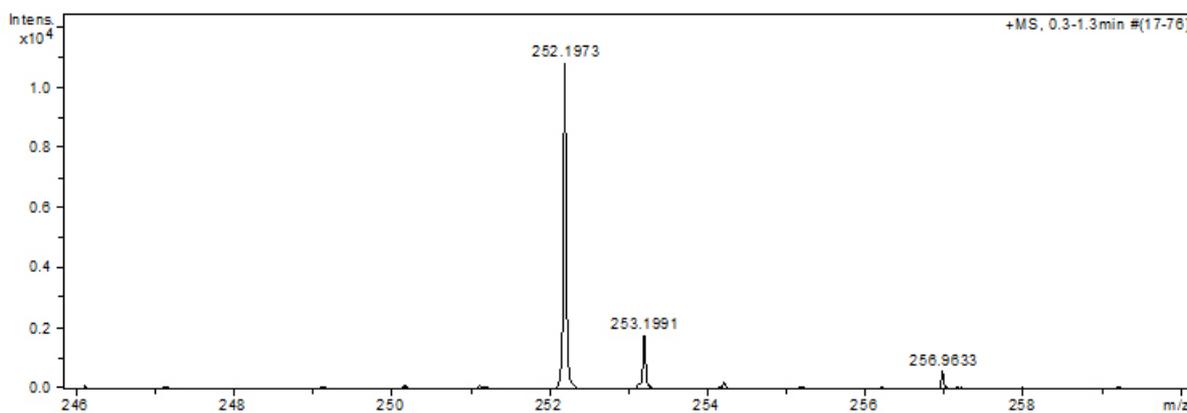
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)



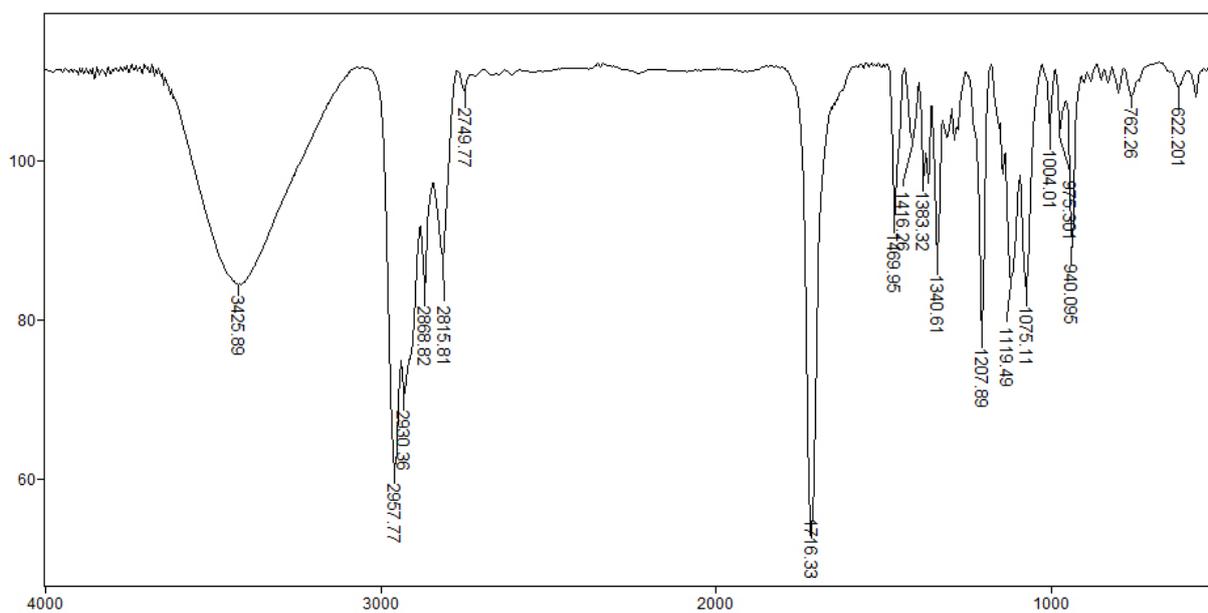
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)



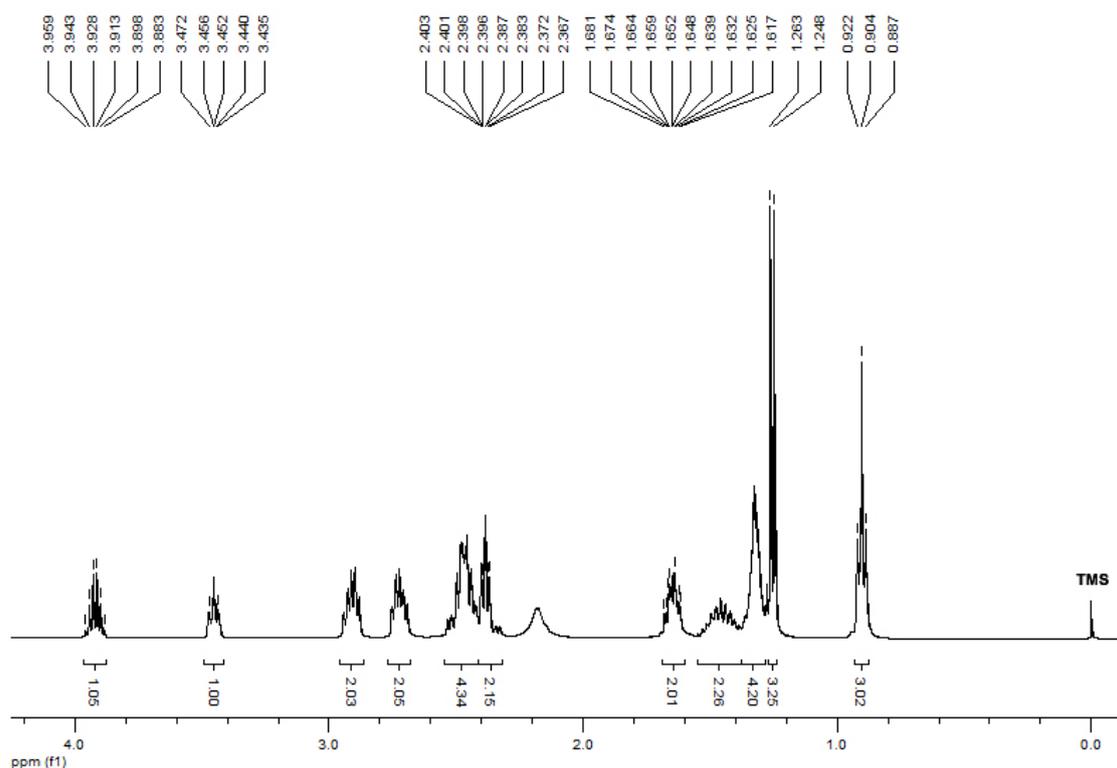
EM (IES⁺) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)



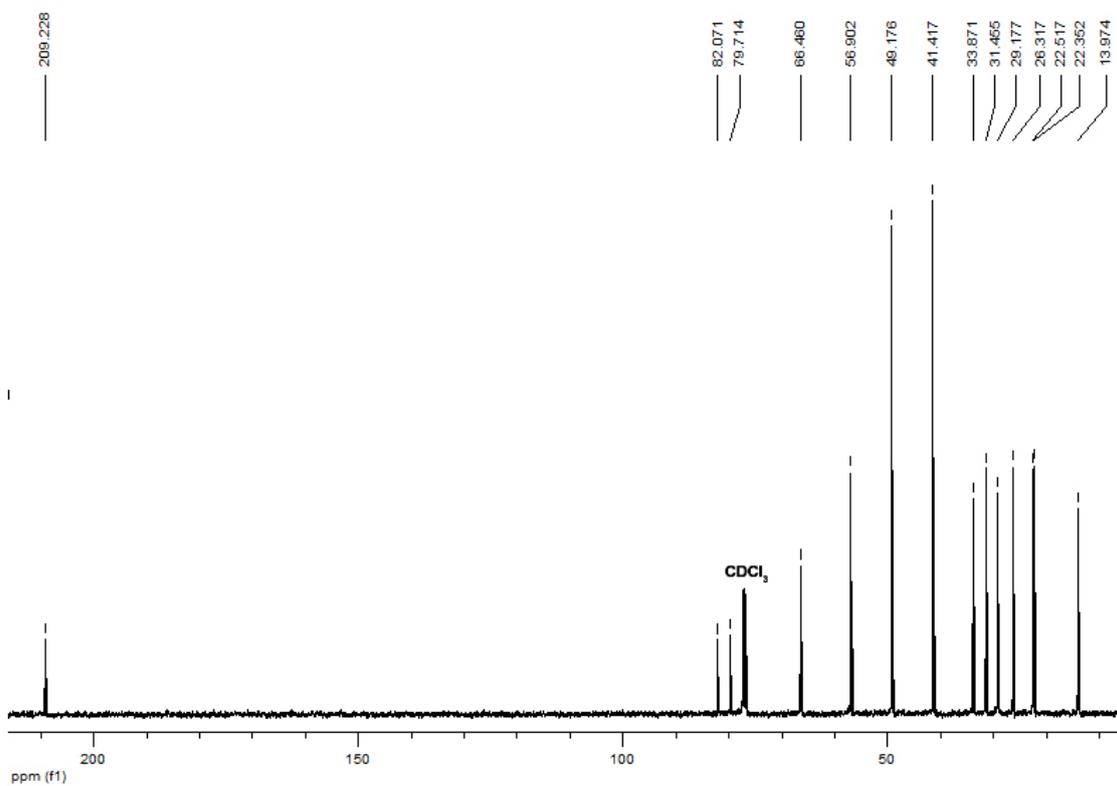
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-2-metil-non-5-in-4-il)piperidin-4-ona (146)



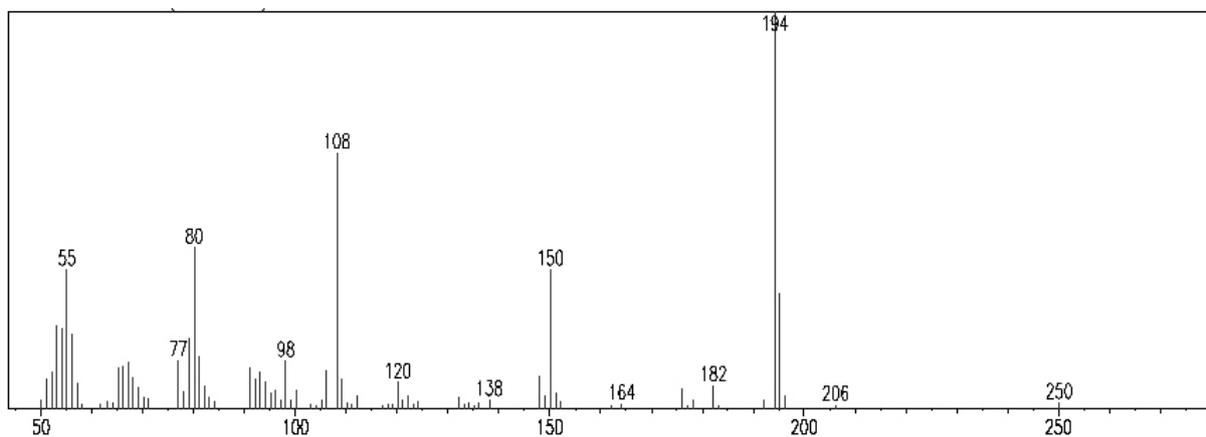
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)



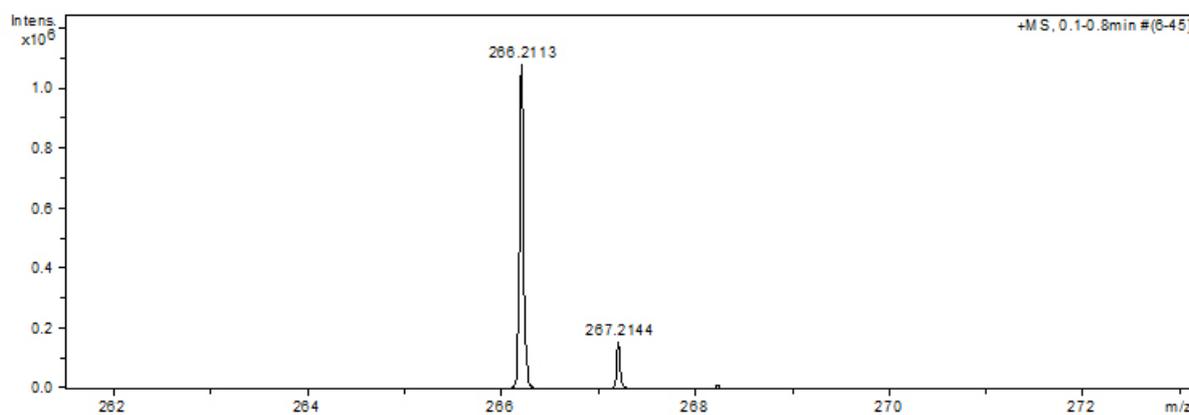
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)



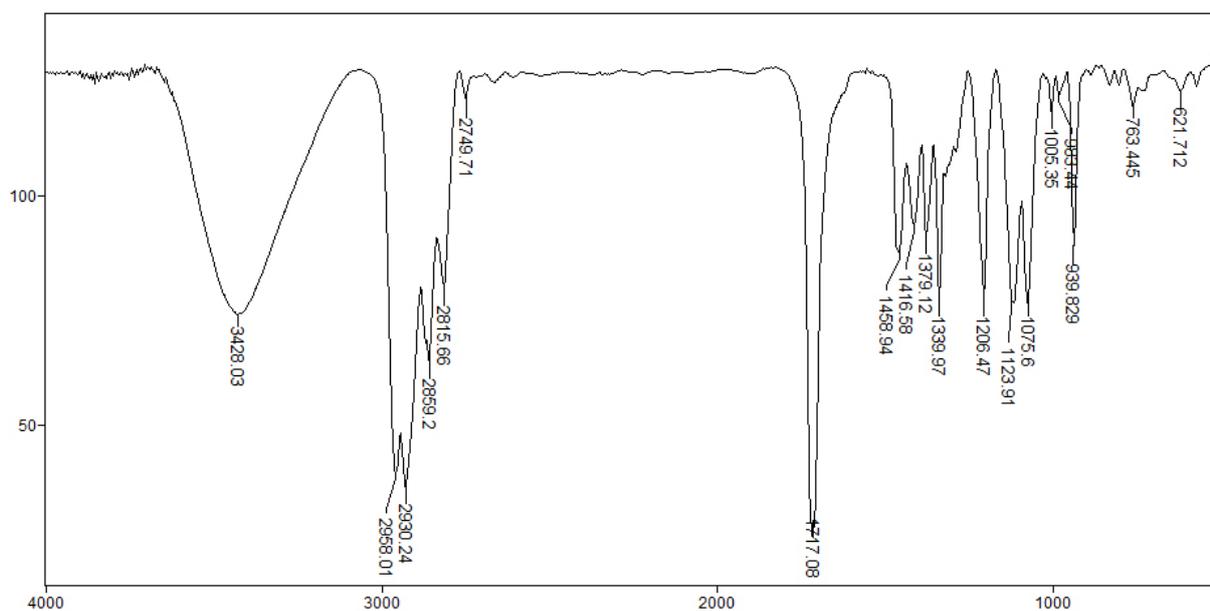
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)



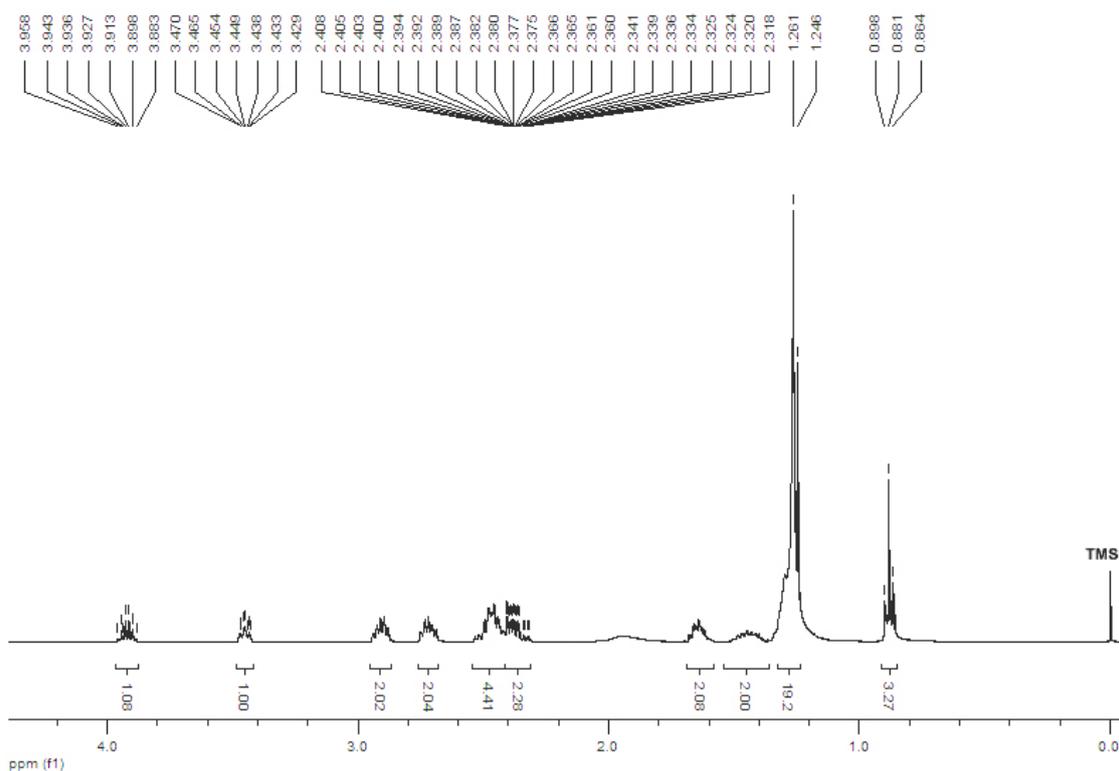
EM (IES⁺) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)



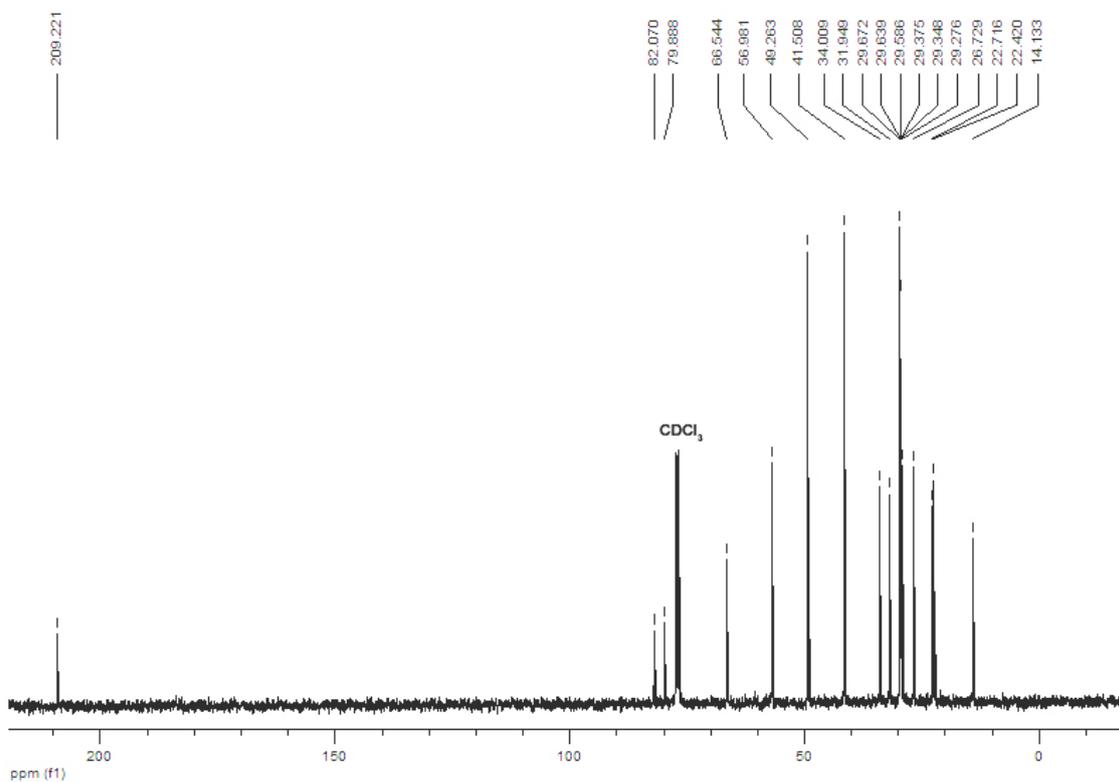
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-undec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (147)



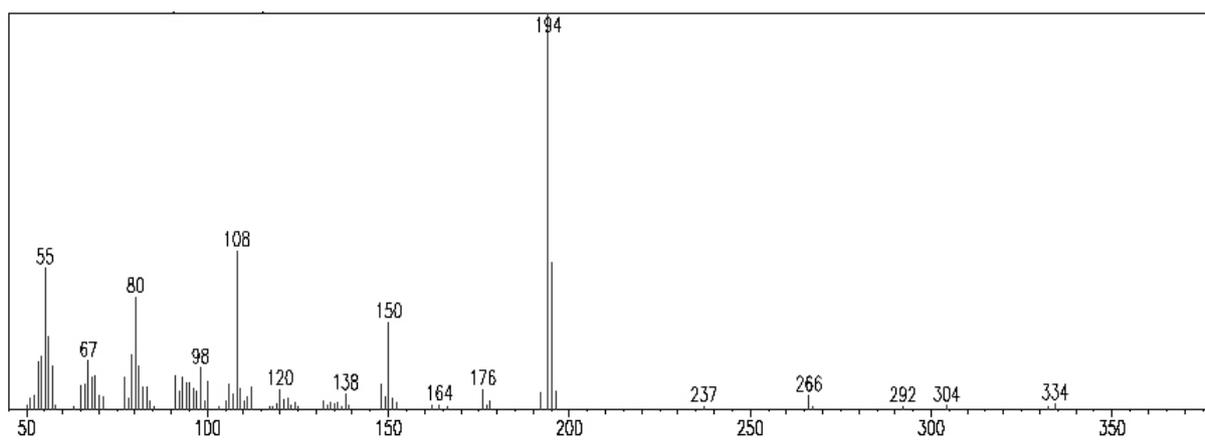
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)



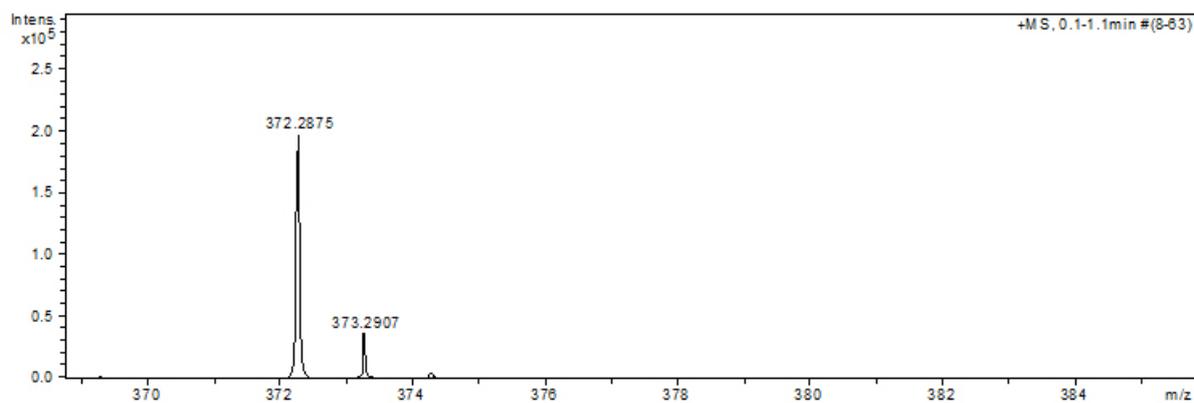
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)



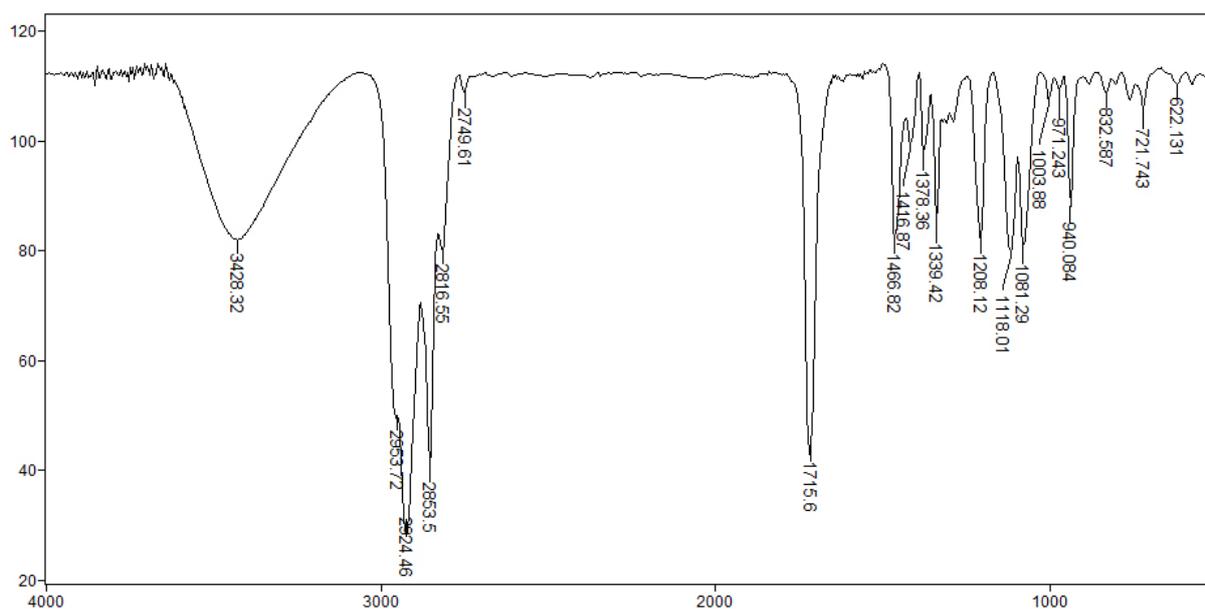
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)



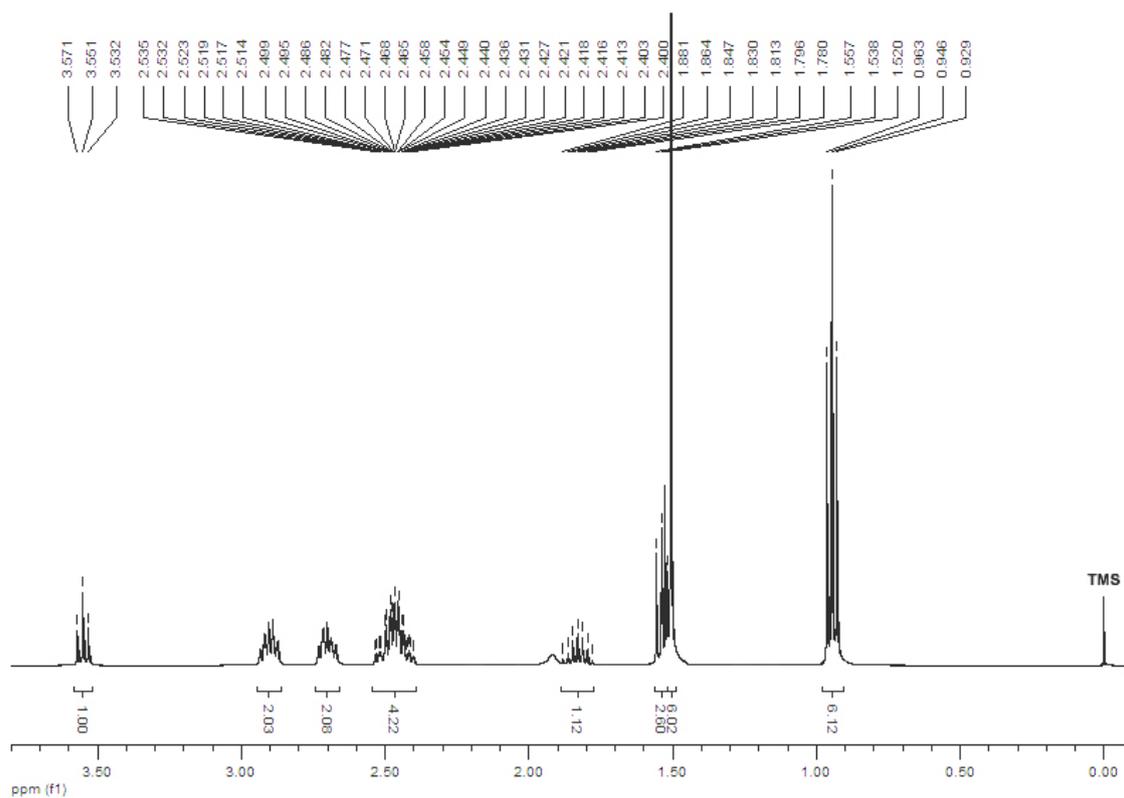
EM (IES⁺) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)



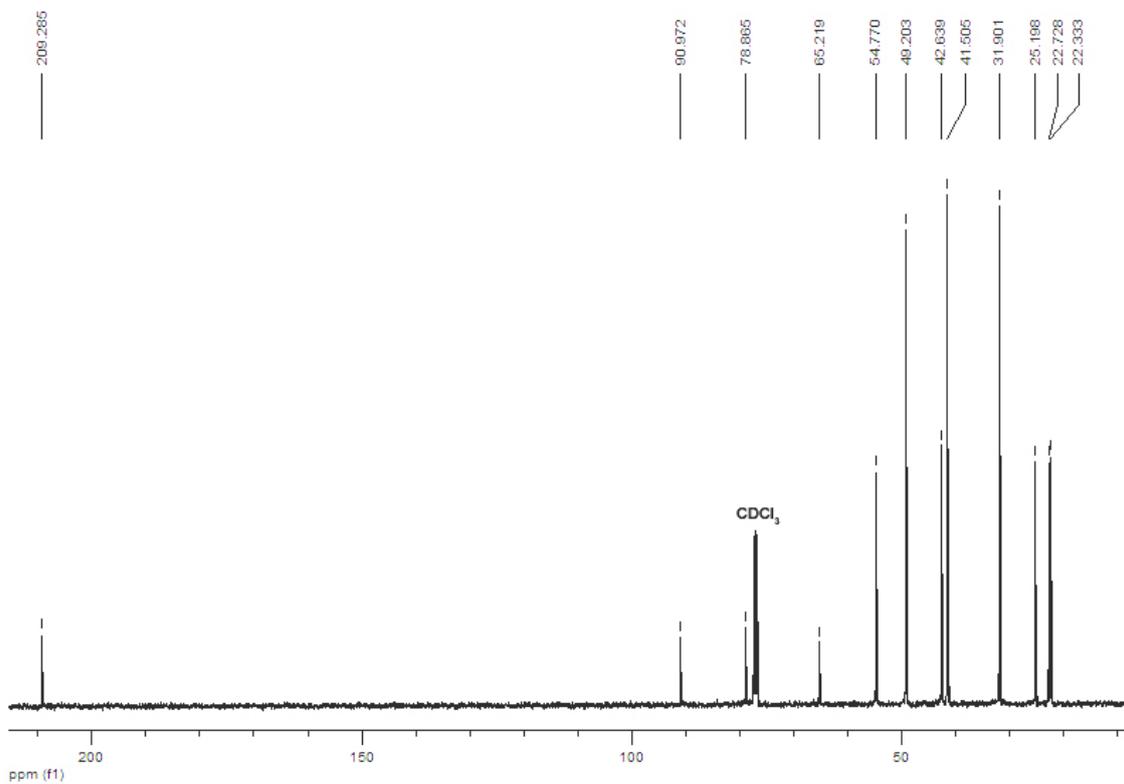
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-heptadec-4-in-6-il)piperidin-4-ona (148)



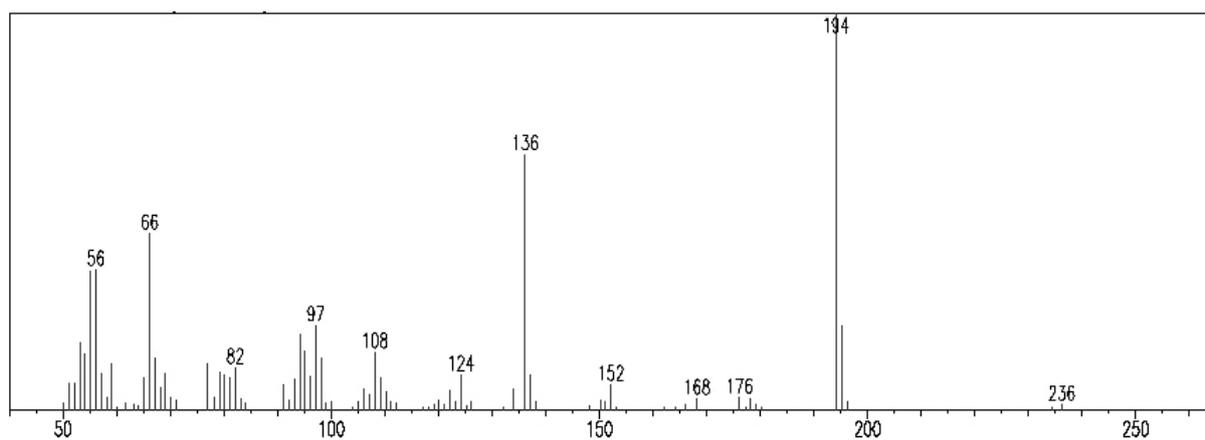
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)



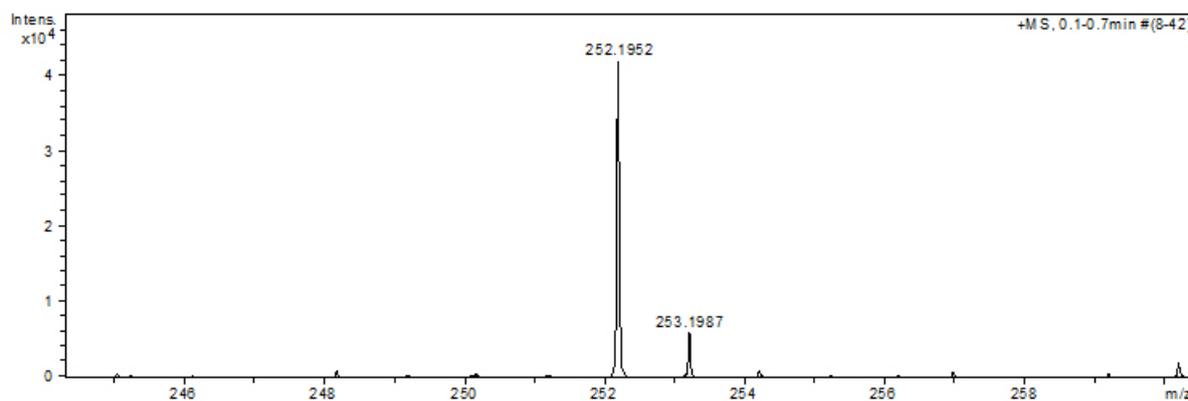
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)



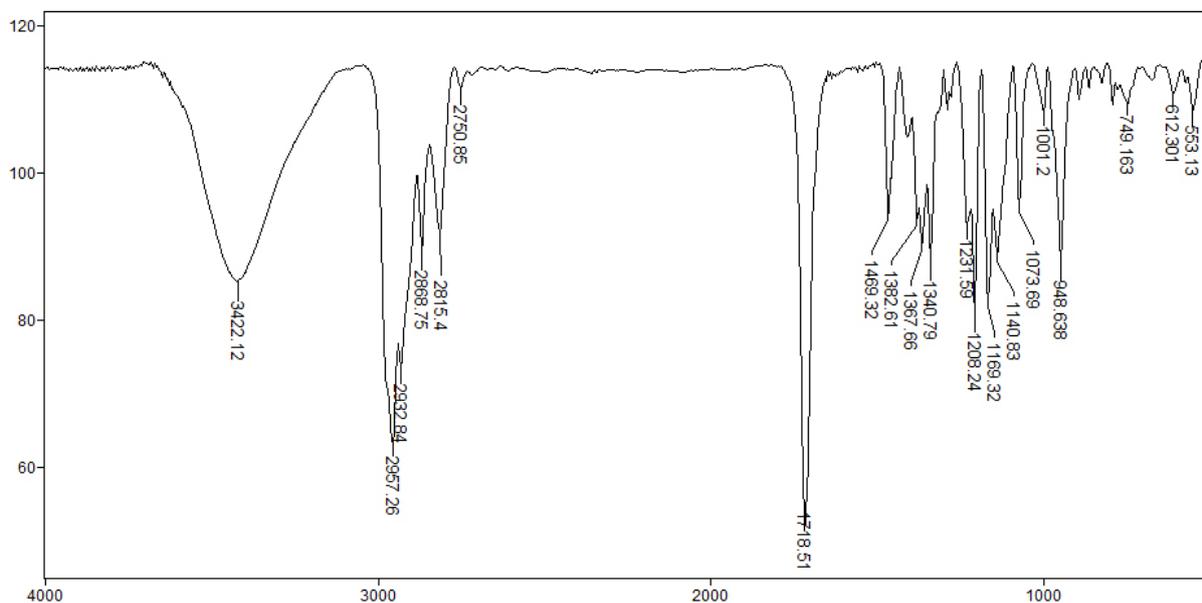
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)



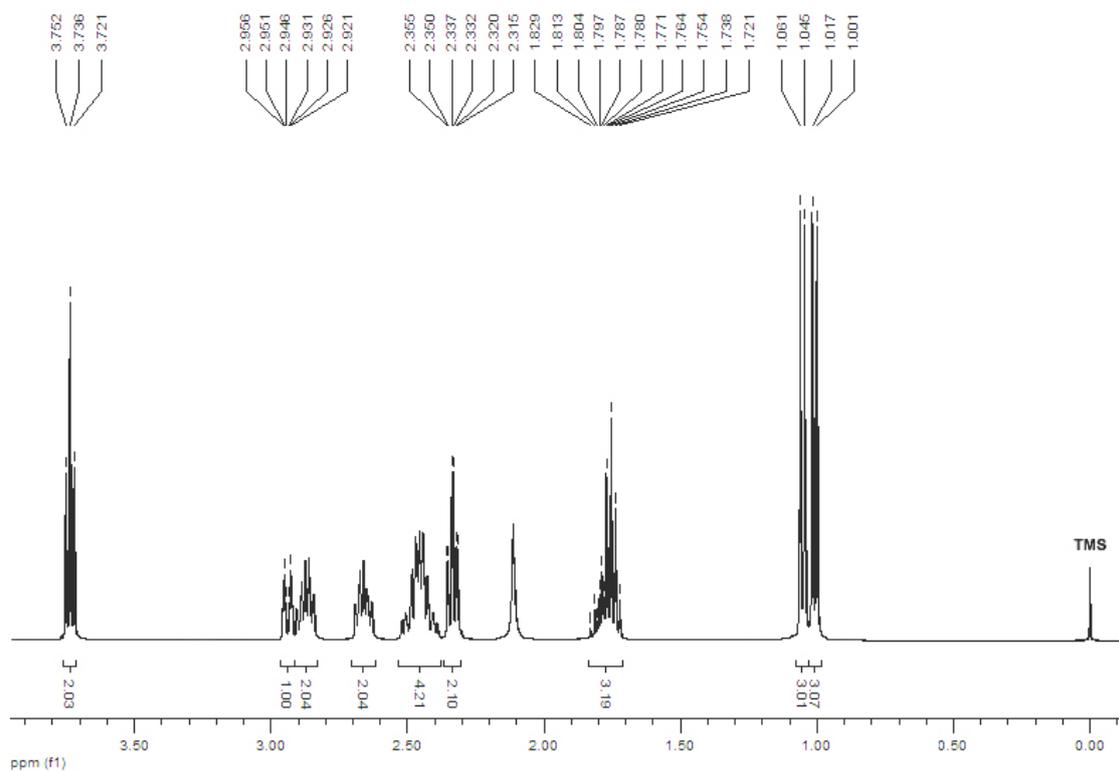
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)



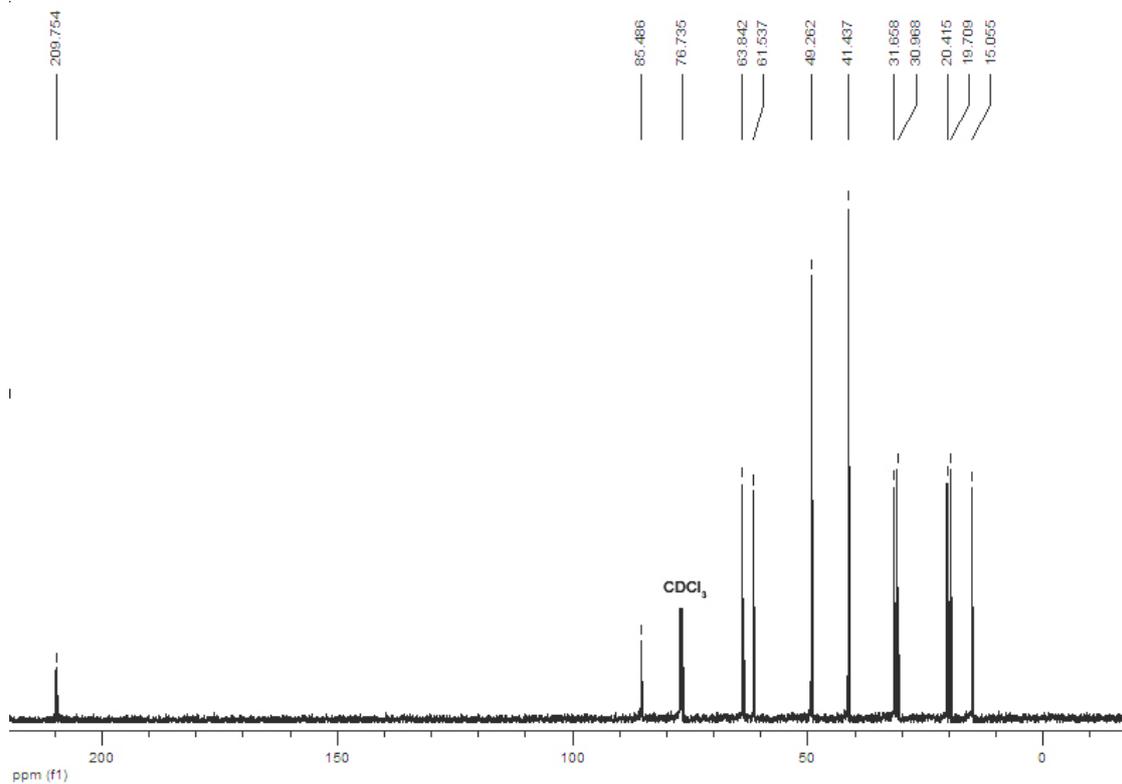
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2,7-dimetil-oct-5-in-4-il)piperidin-4-ona (149)



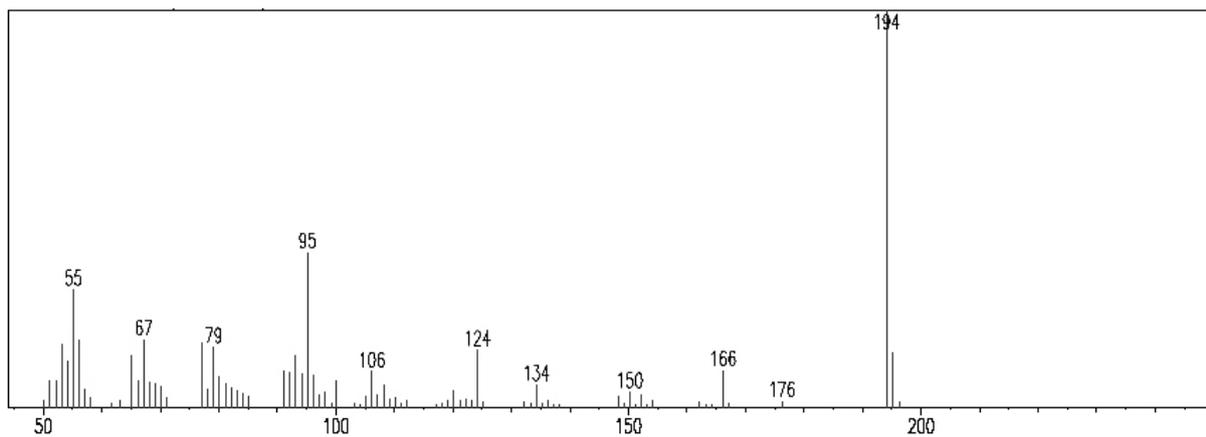
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)



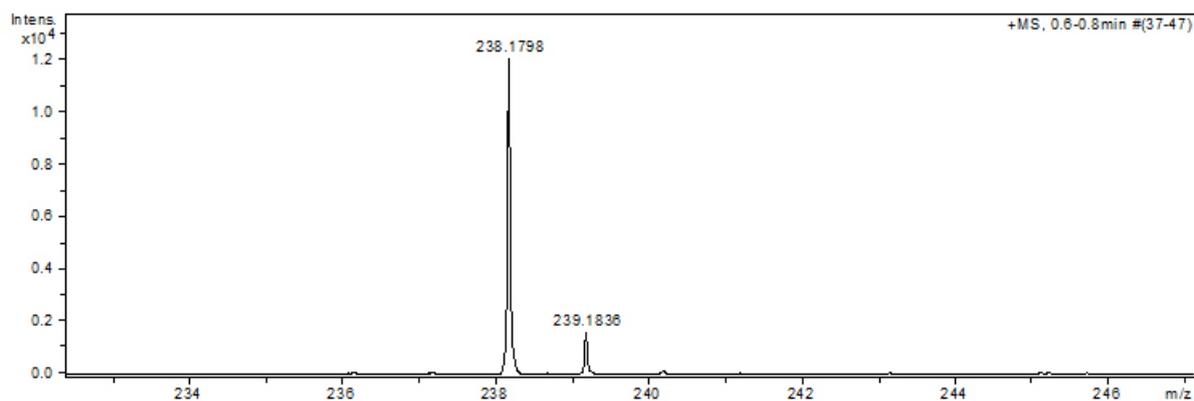
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)



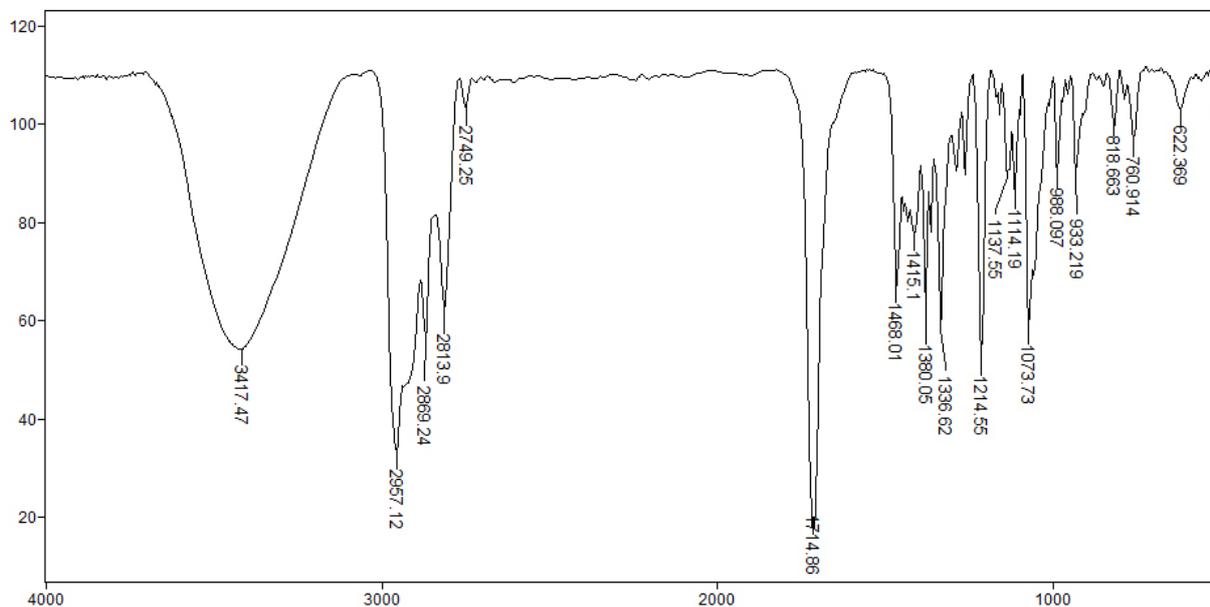
EM (70 eV) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)



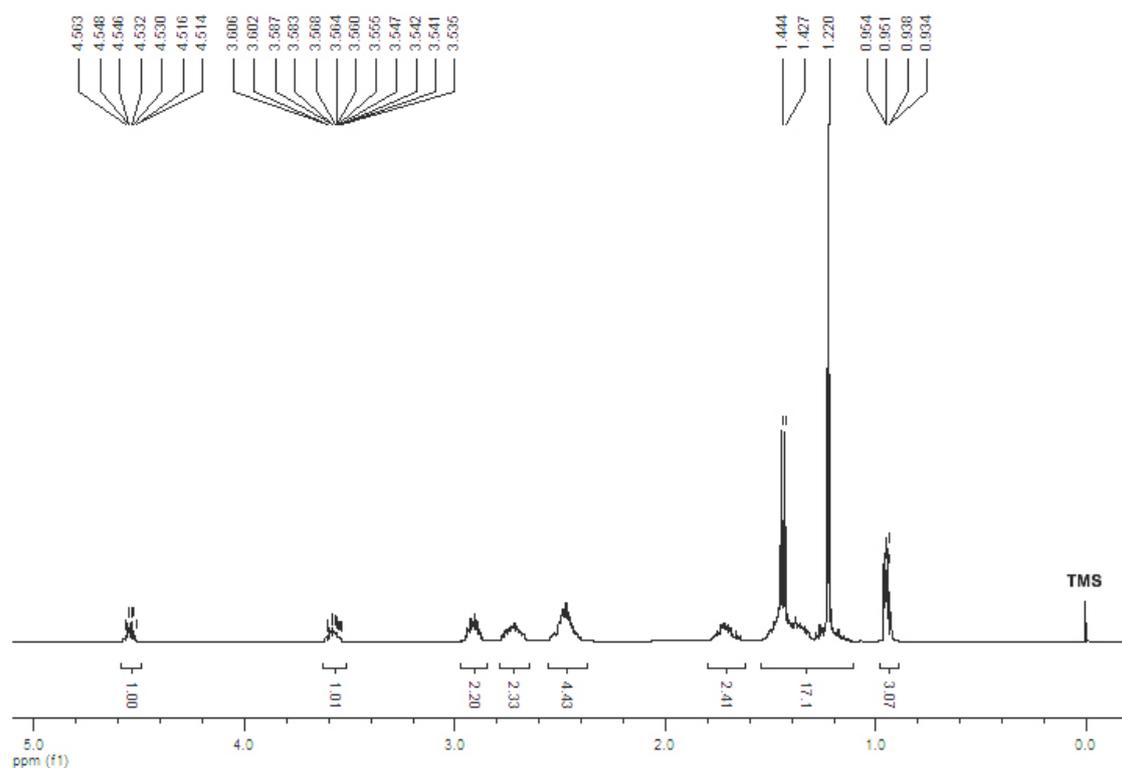
EM (IES⁺) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)



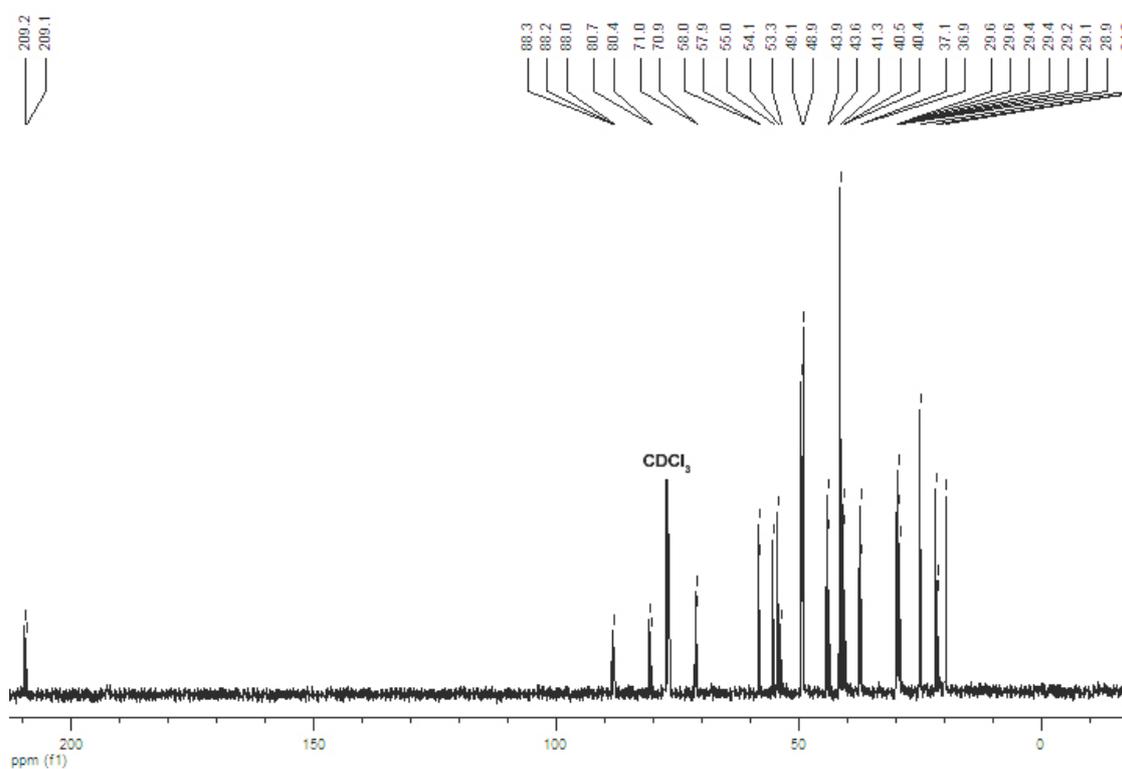
IV (filme) - 1-(8-hidroxi-2-metil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (150)



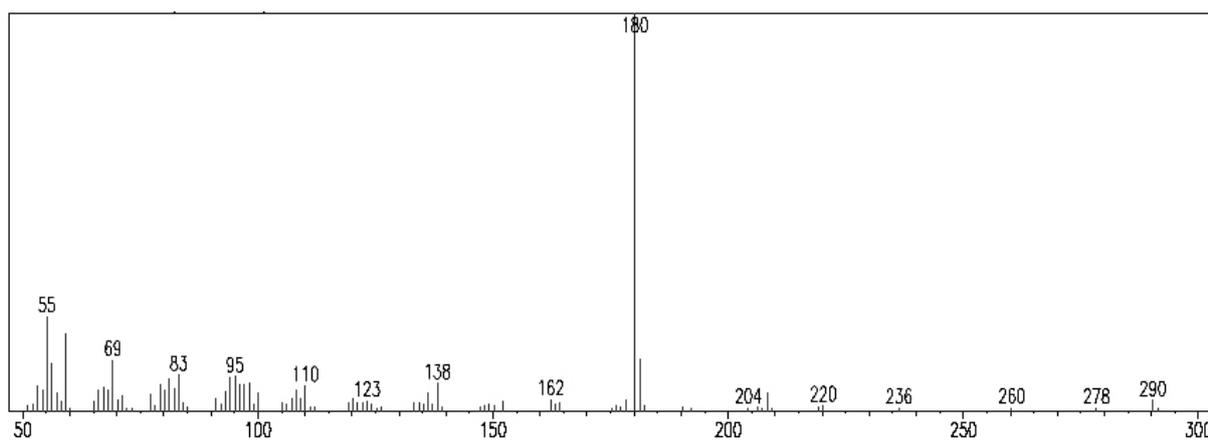
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)



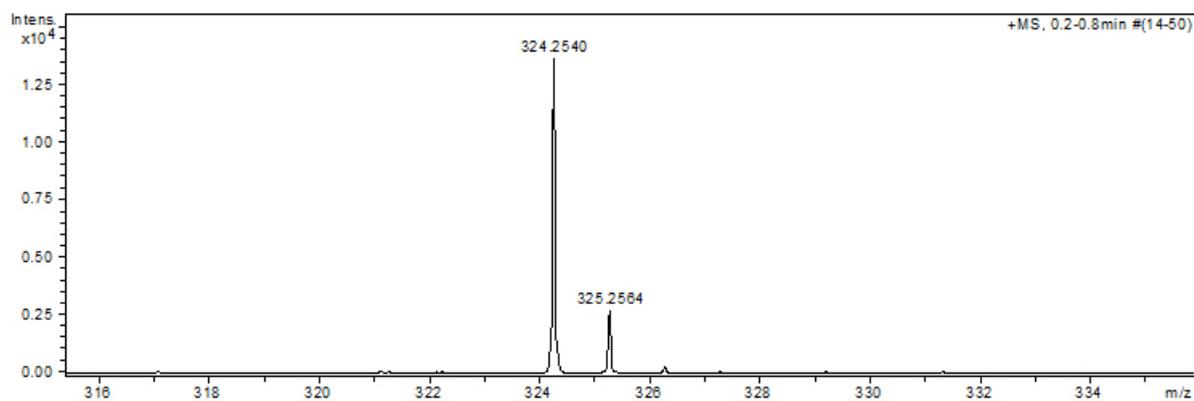
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)



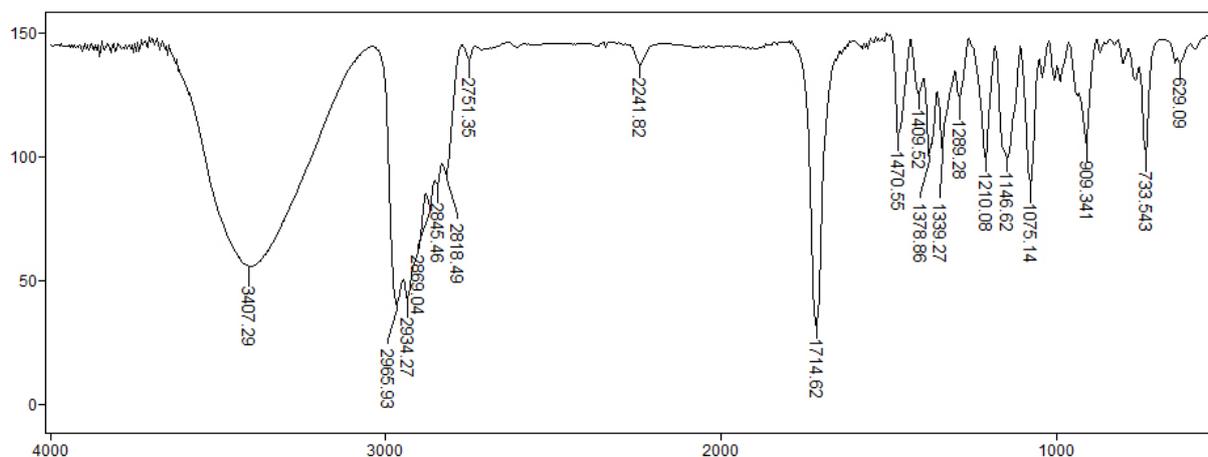
EM (70 eV) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)



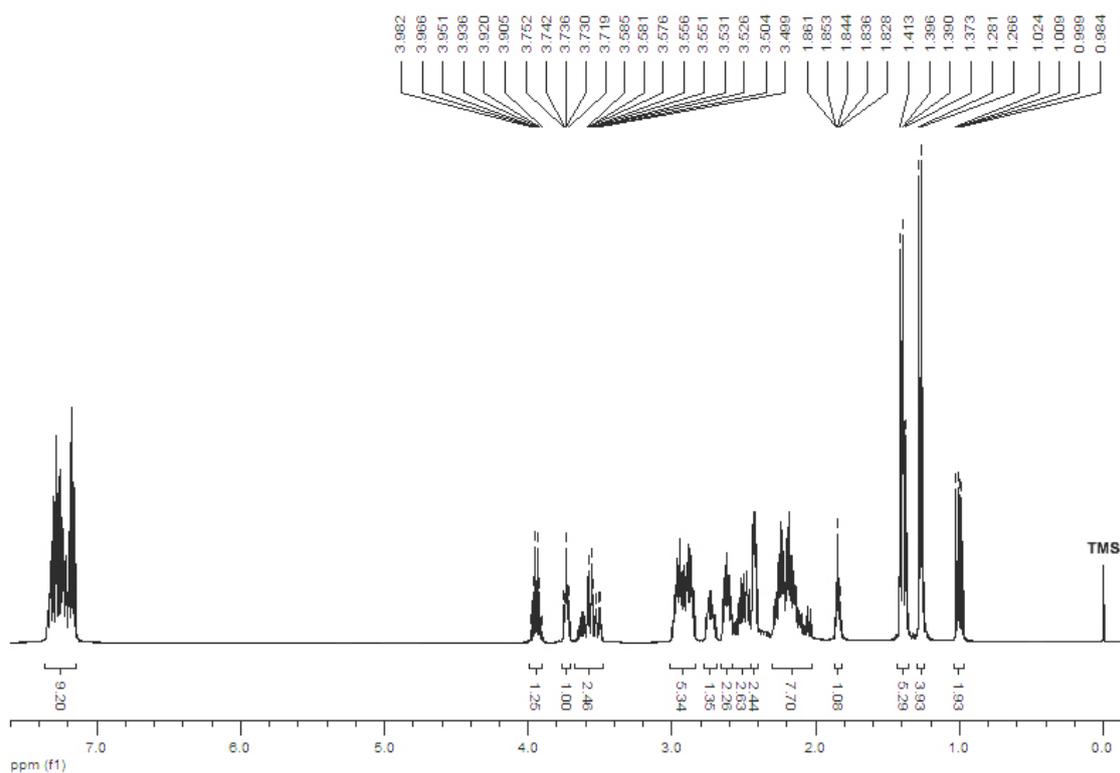
EM (IES⁺) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)



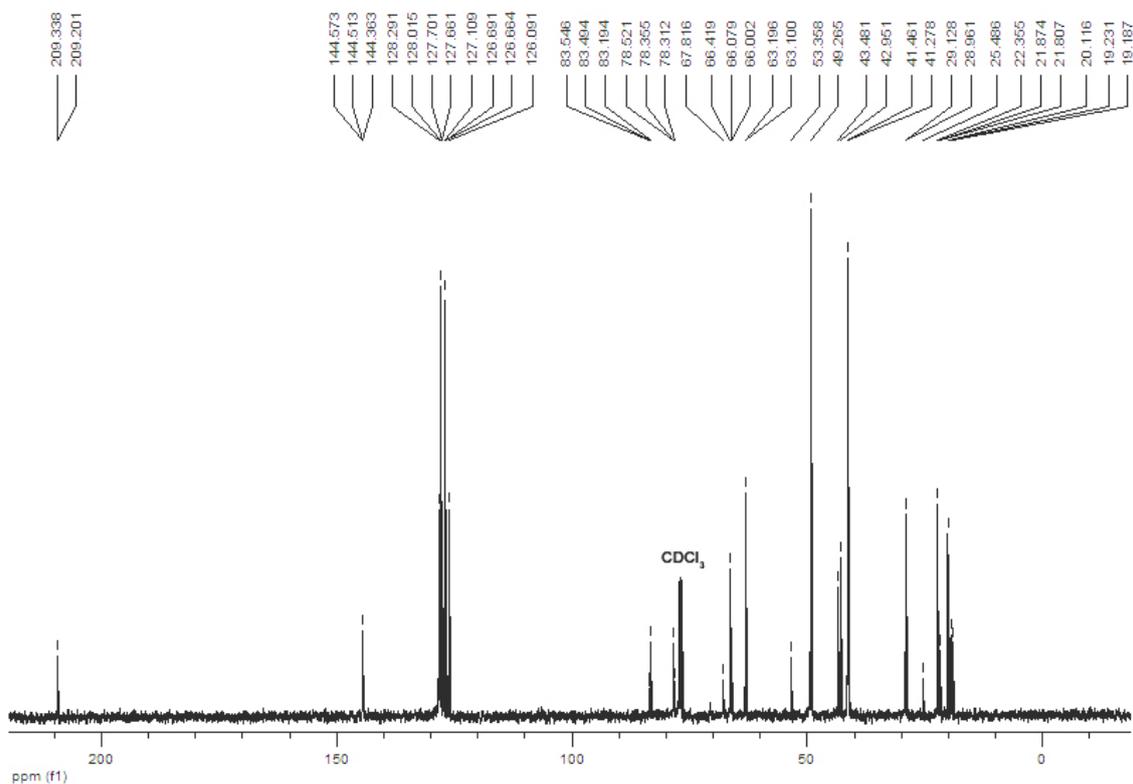
IV (filme) - 1-(2-hidroxi-7,11-dimetil-dodec-3-in-5-il)piperidin-4-ona (151)



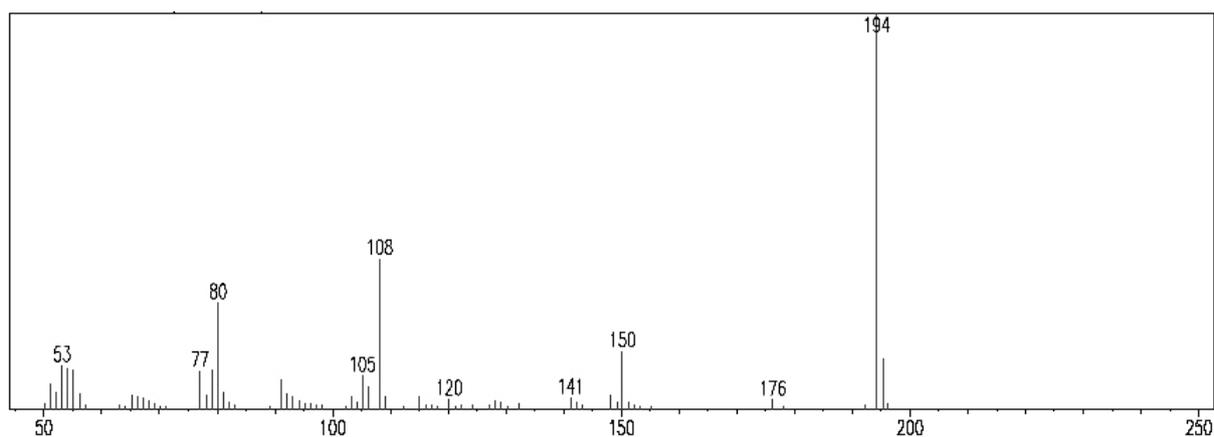
RMN ¹H (400 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)



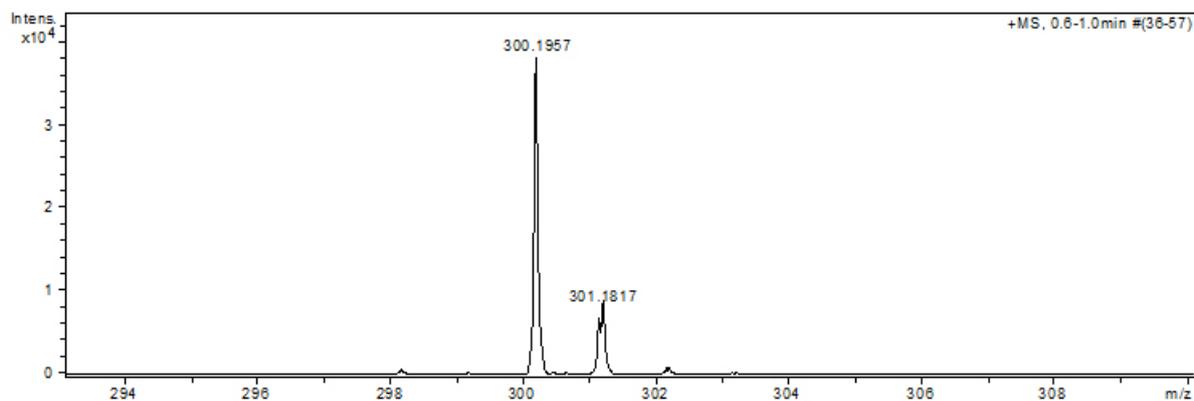
RMN ¹³C (100 MHz) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)



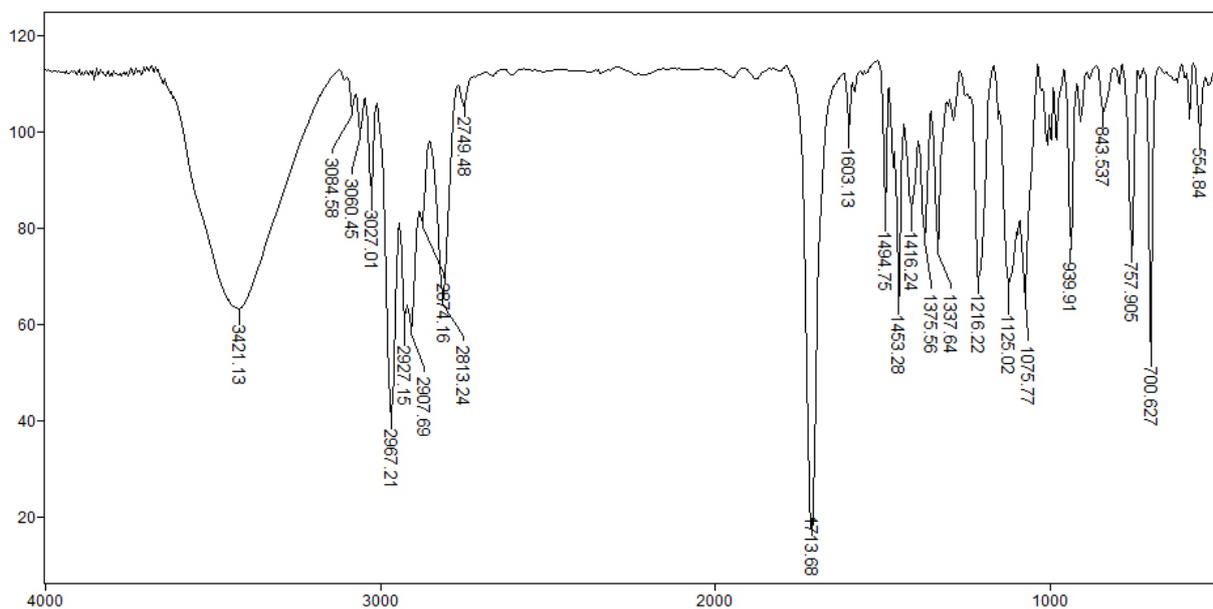
EM (70 eV) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)



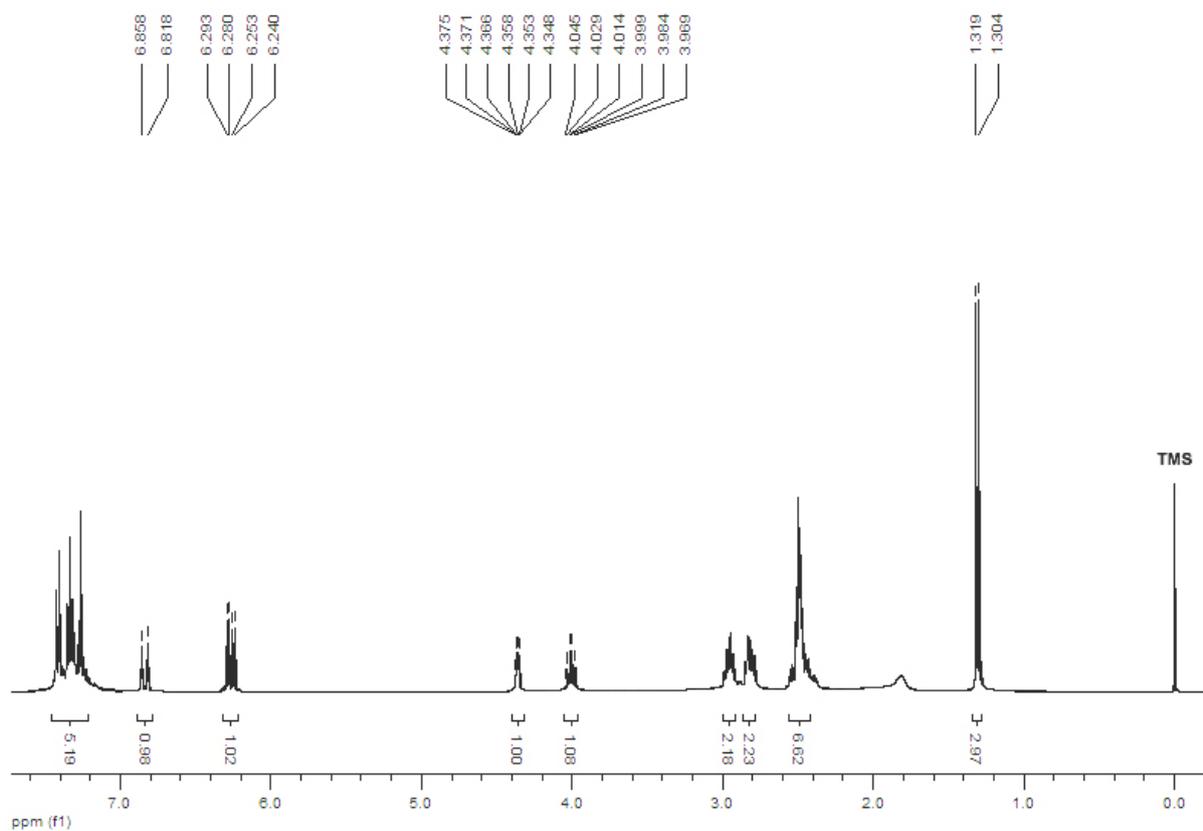
EM (IES⁺) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)



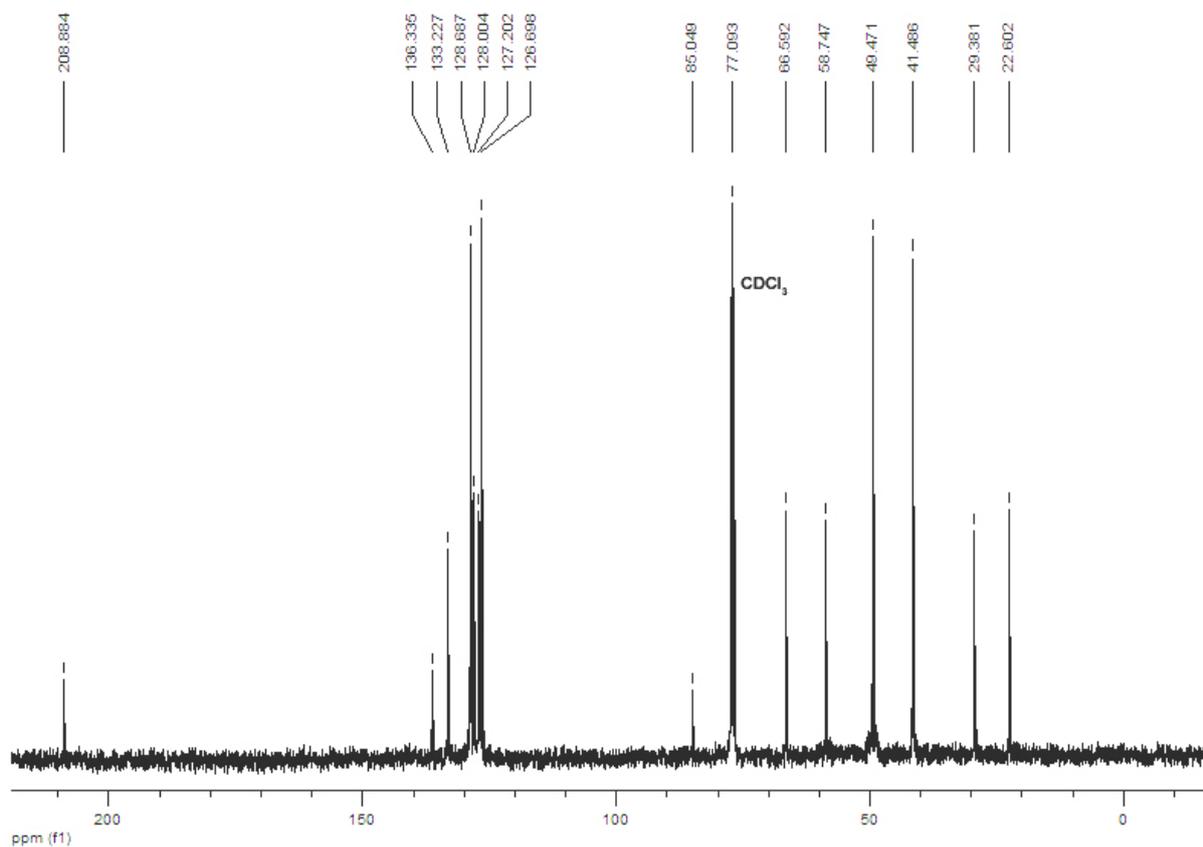
IV (filme) - 1-(7-hidroxi-2-fenil-oct-4-in-3-il)piperidin-4-ona (152)



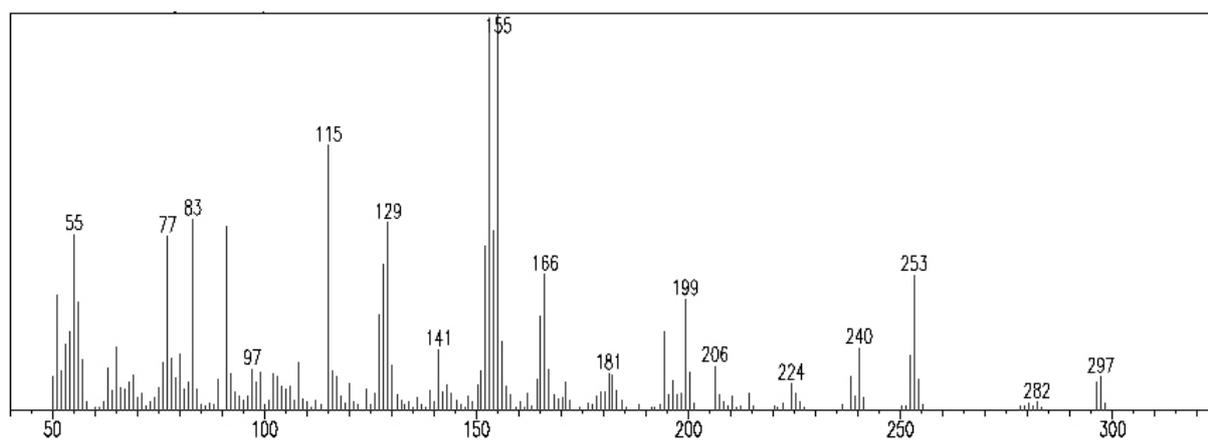
RMN ¹H (400 MHz) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)



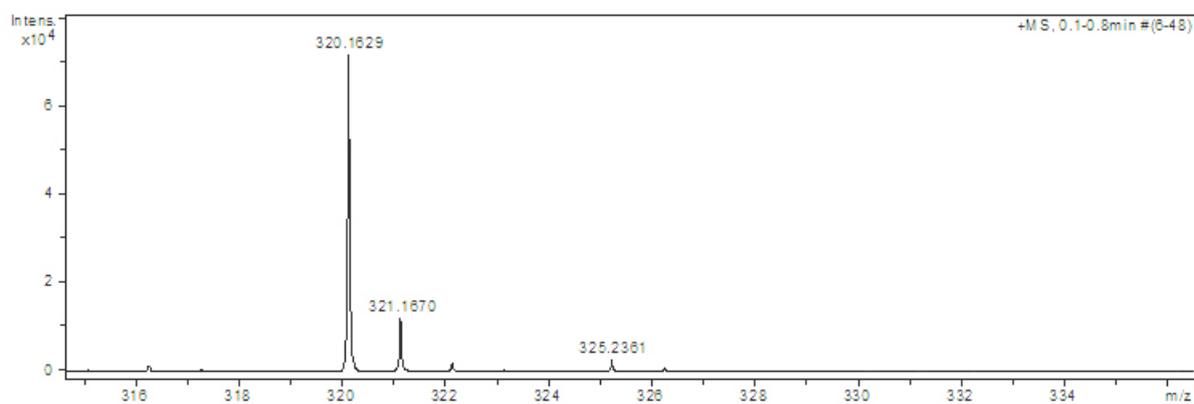
RMN ¹³C (100 MHz) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)



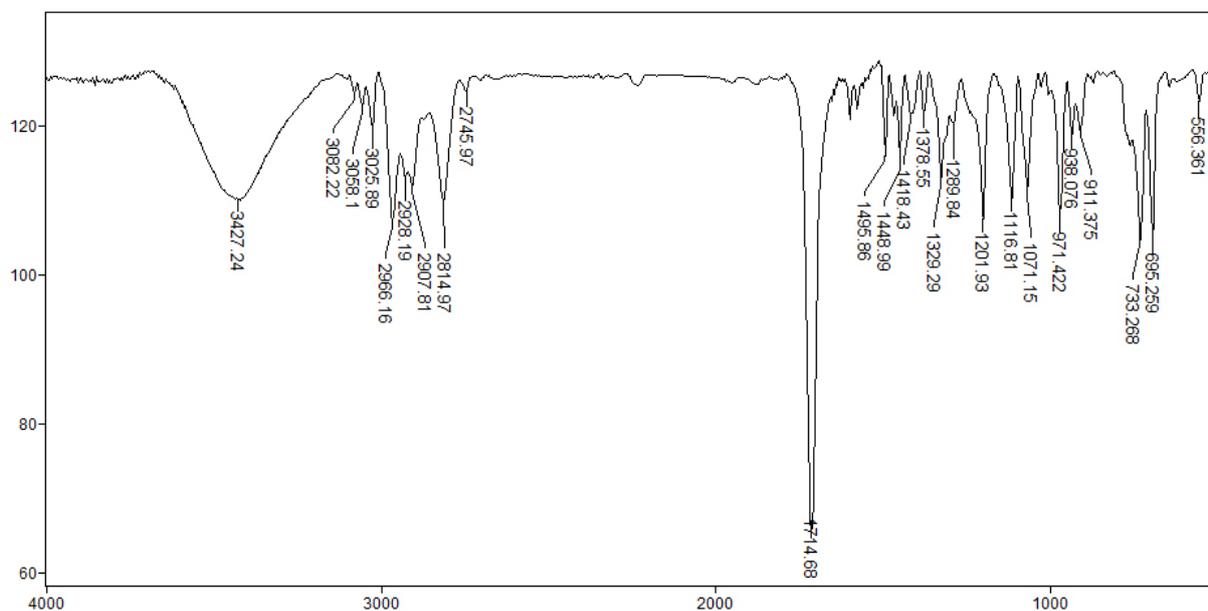
Em (70 eV) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)



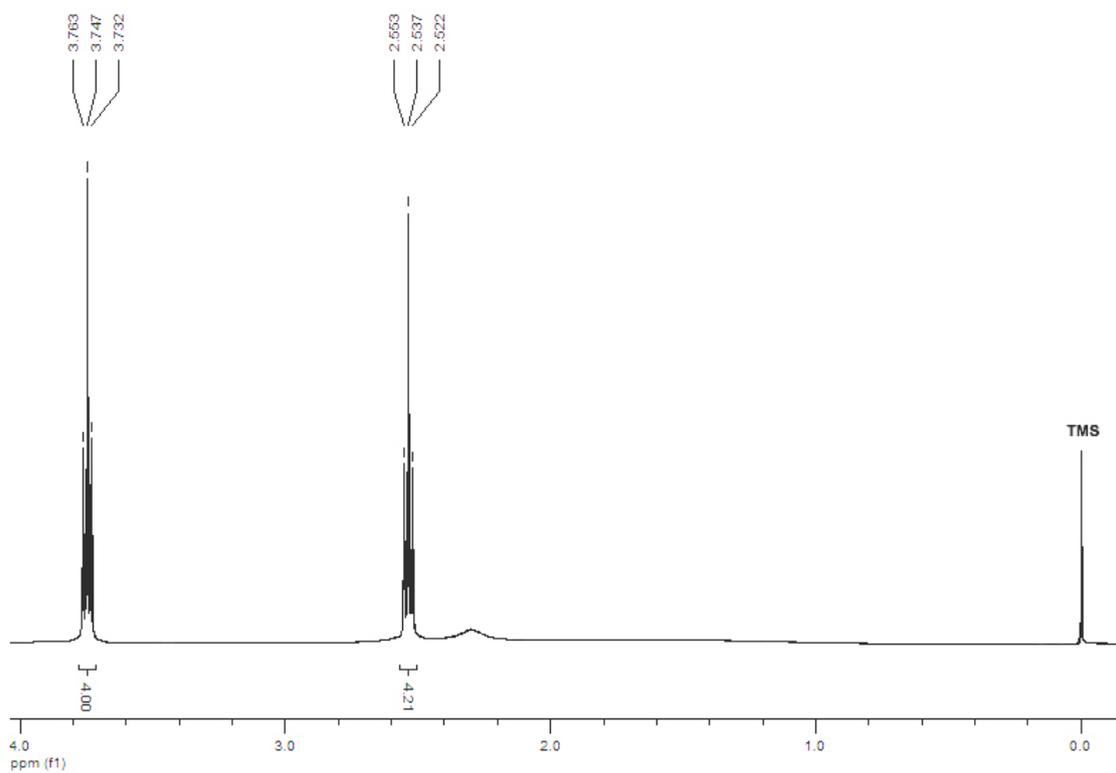
EM (IES⁺) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)



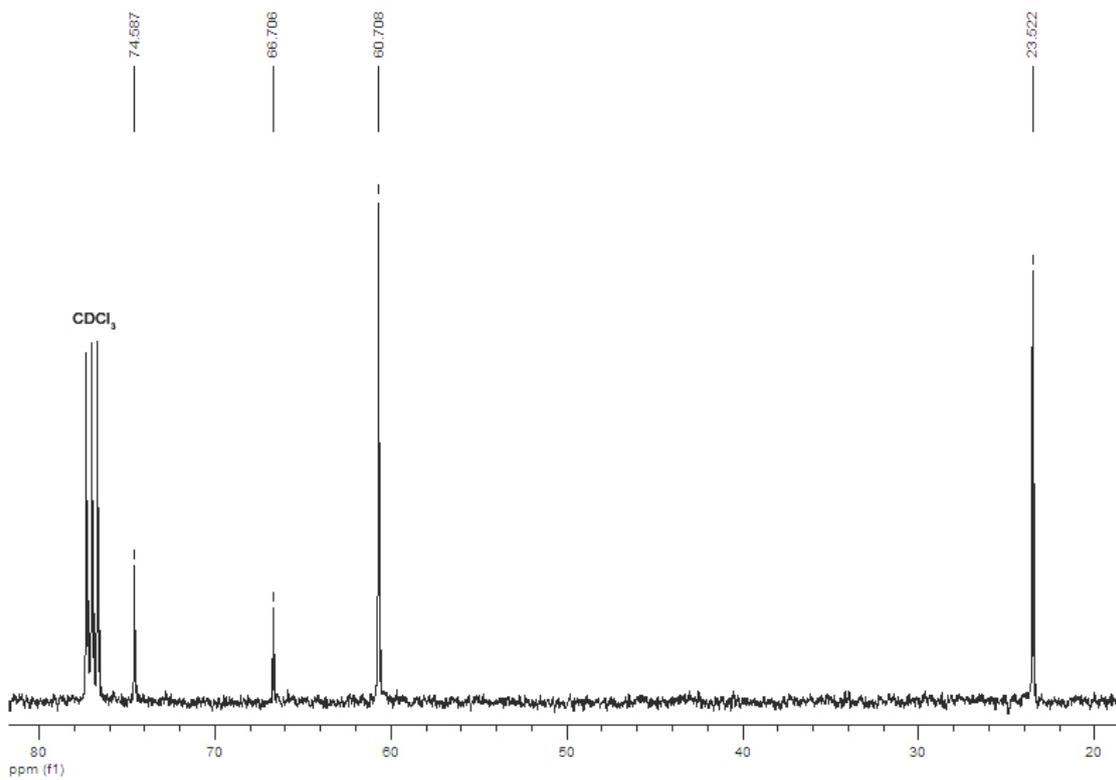
IV (filme) - (E)-1-(7-hidroxi-1-fenil-oct-1-en-4-in-3-il)piperidin-4-ona (153)



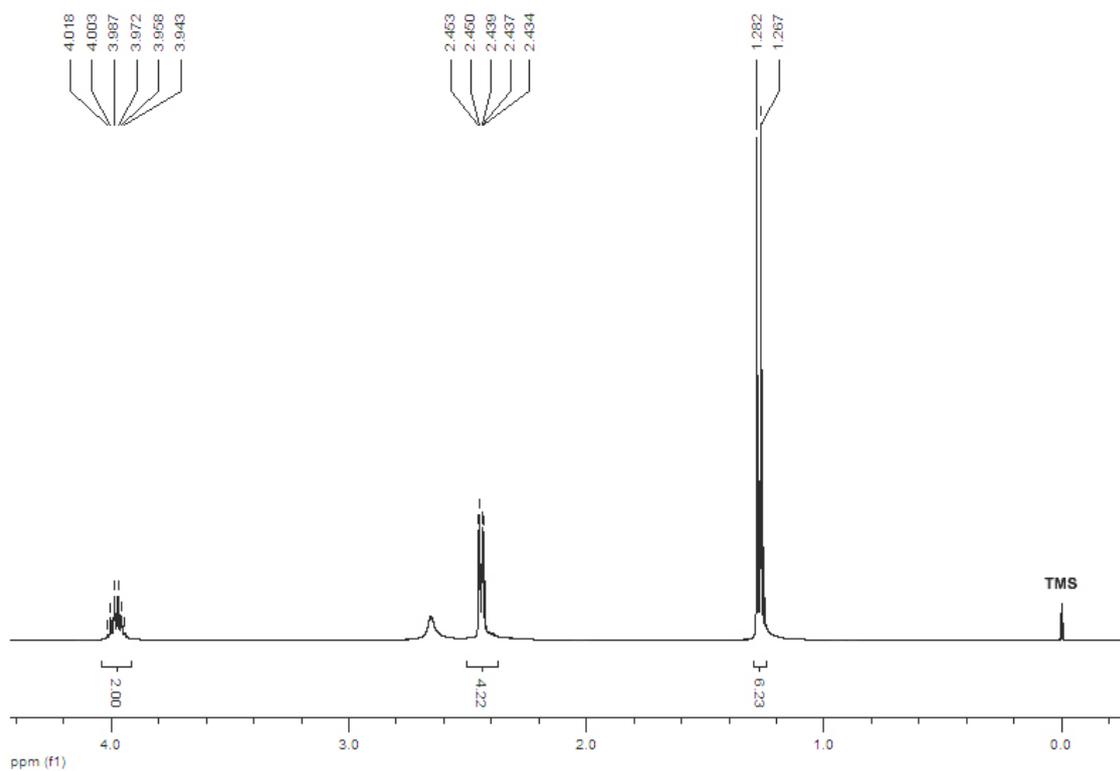
RMN ¹H (400 MHz) - octa-3,5-diino-1,8-diol (156)



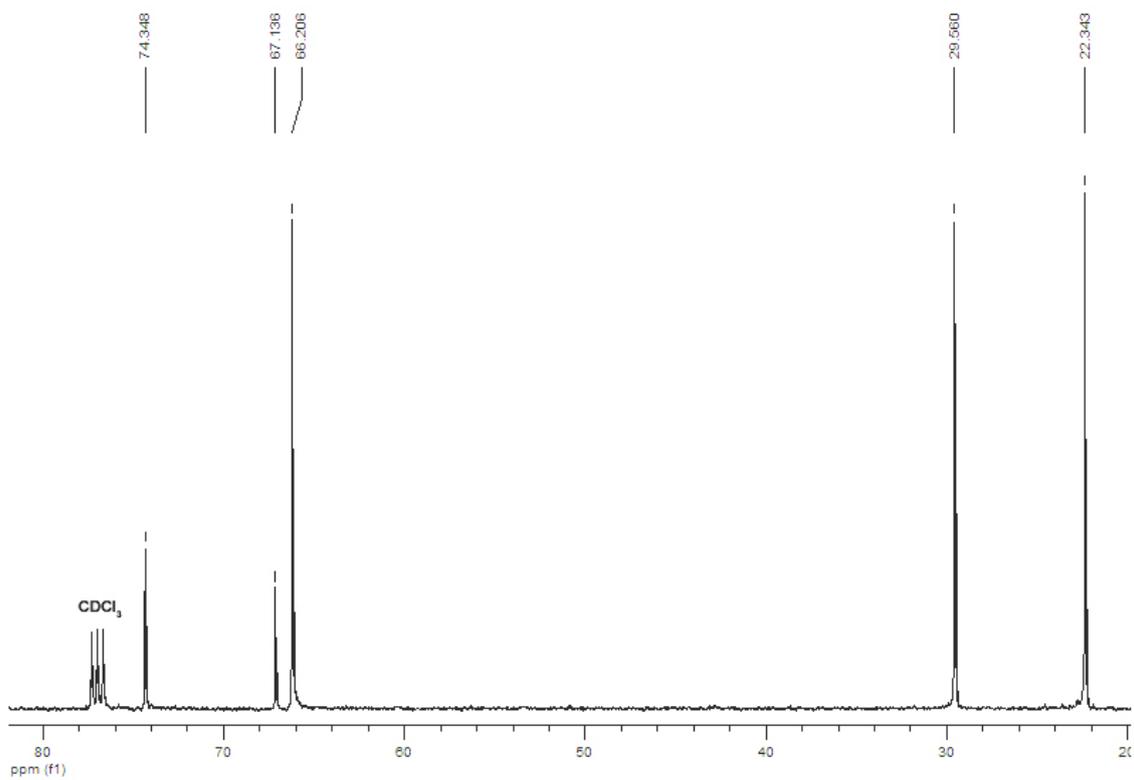
RMN ¹³C (100 MHz) - octa-3,5-diino-1,8-diol (156)



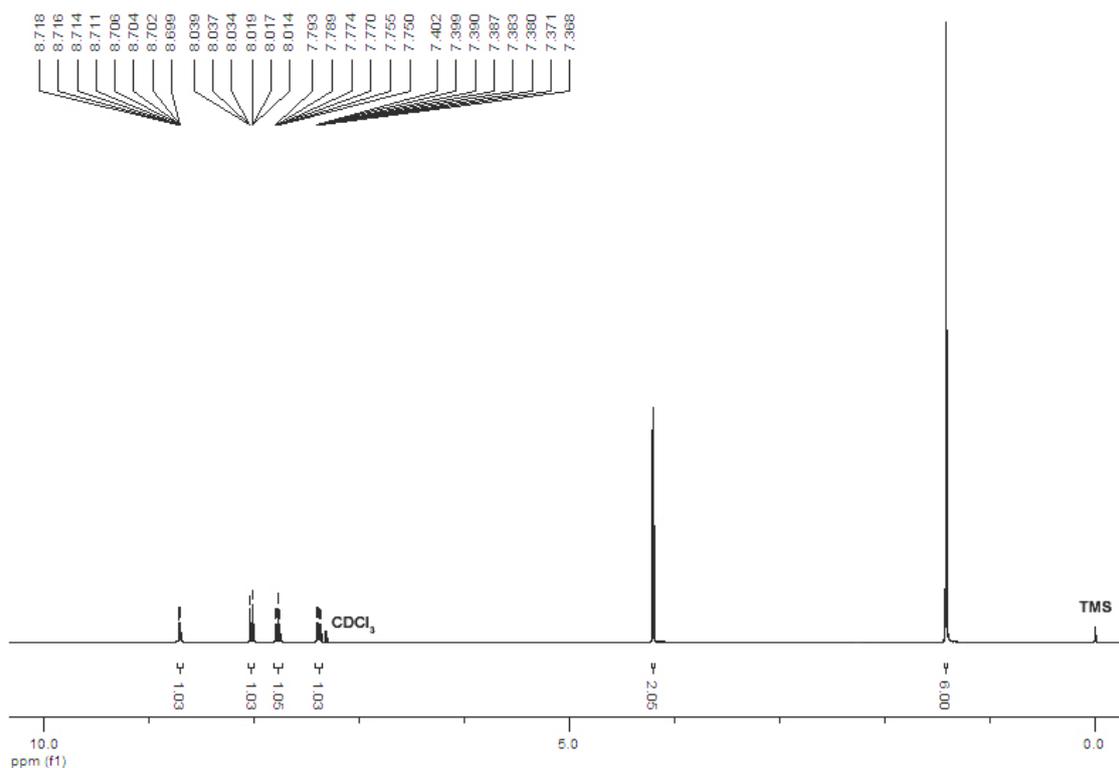
RMN ¹H (400 MHz) - deca-4,6-diino-2,9-diol (157)



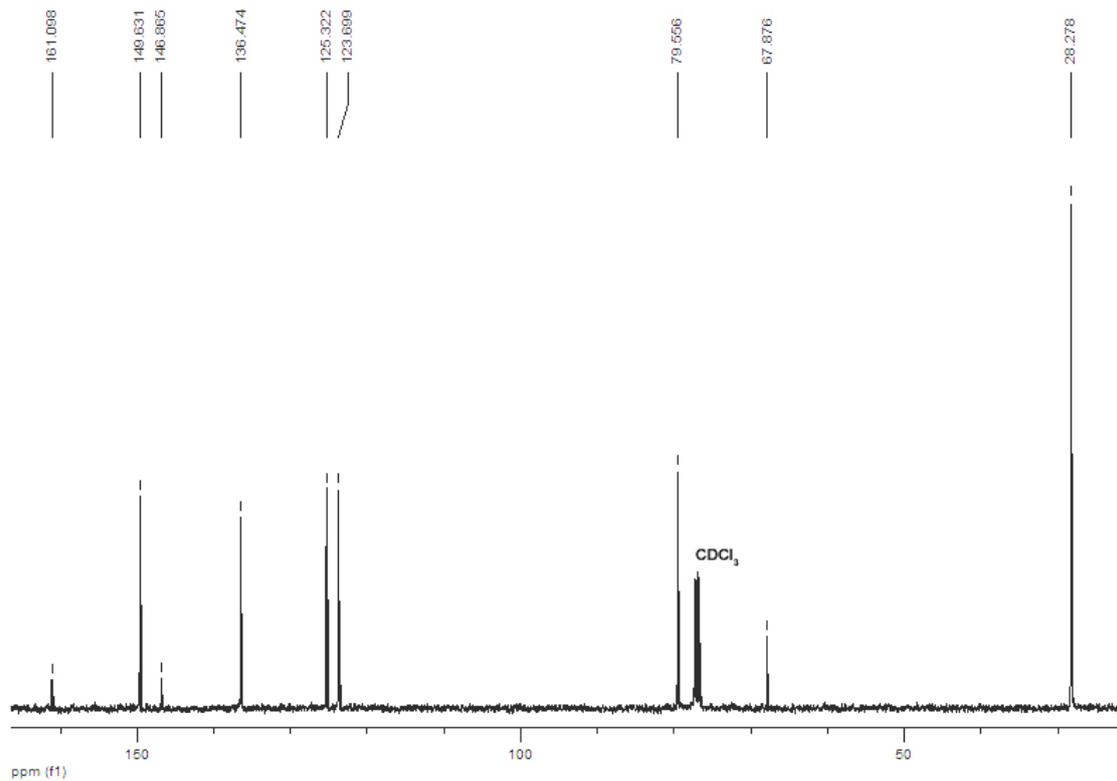
RMN ¹³C (100 MHz) - deca-4,6-diino-2,9-diol (157)



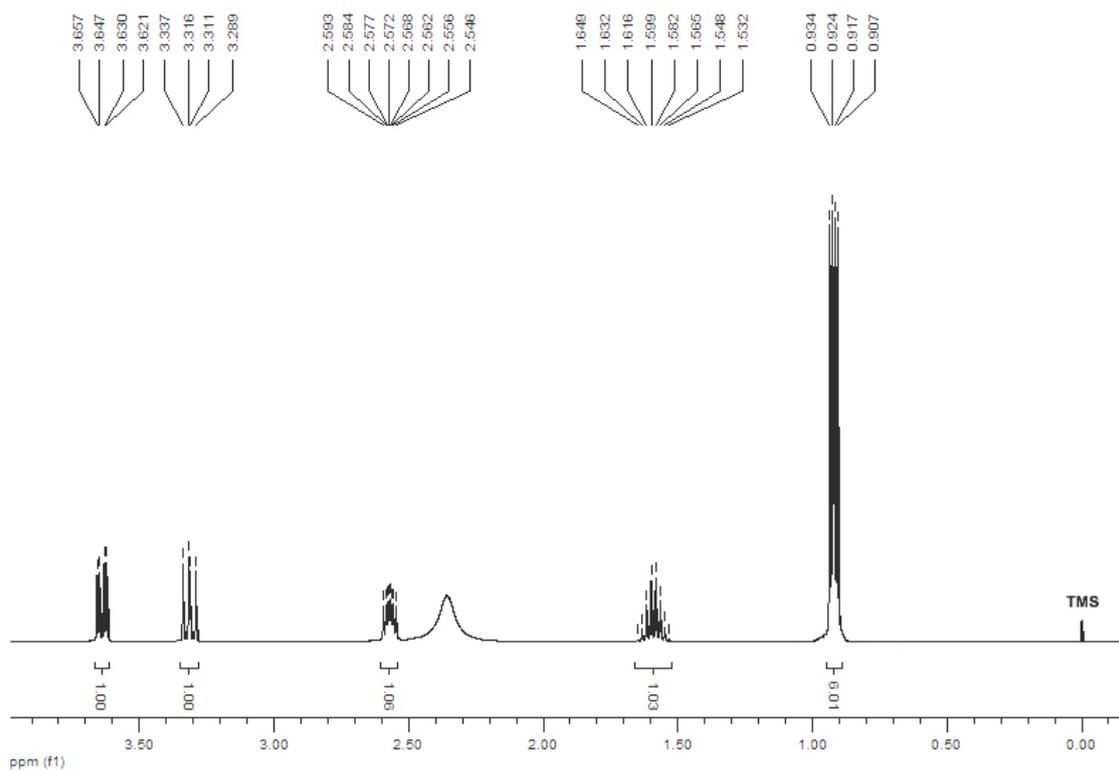
RMN ¹H (400 MHz) - 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (160)



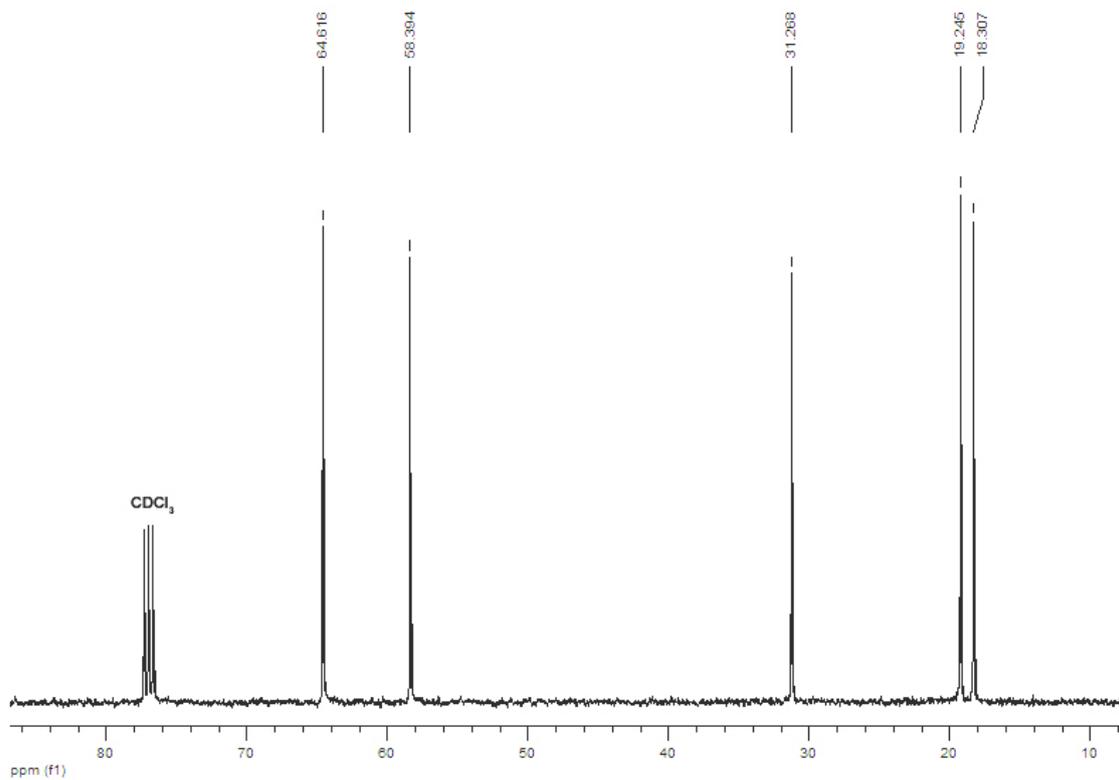
RMN ¹³C (100 MHz) - 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (160)



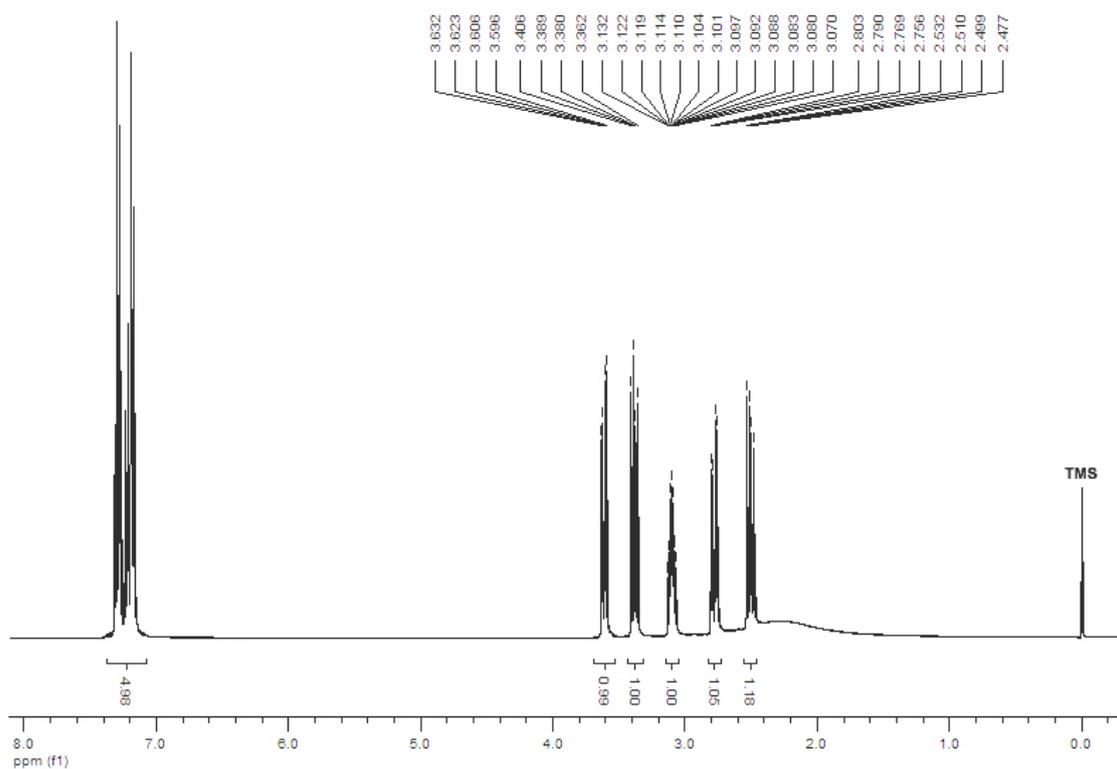
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (163)



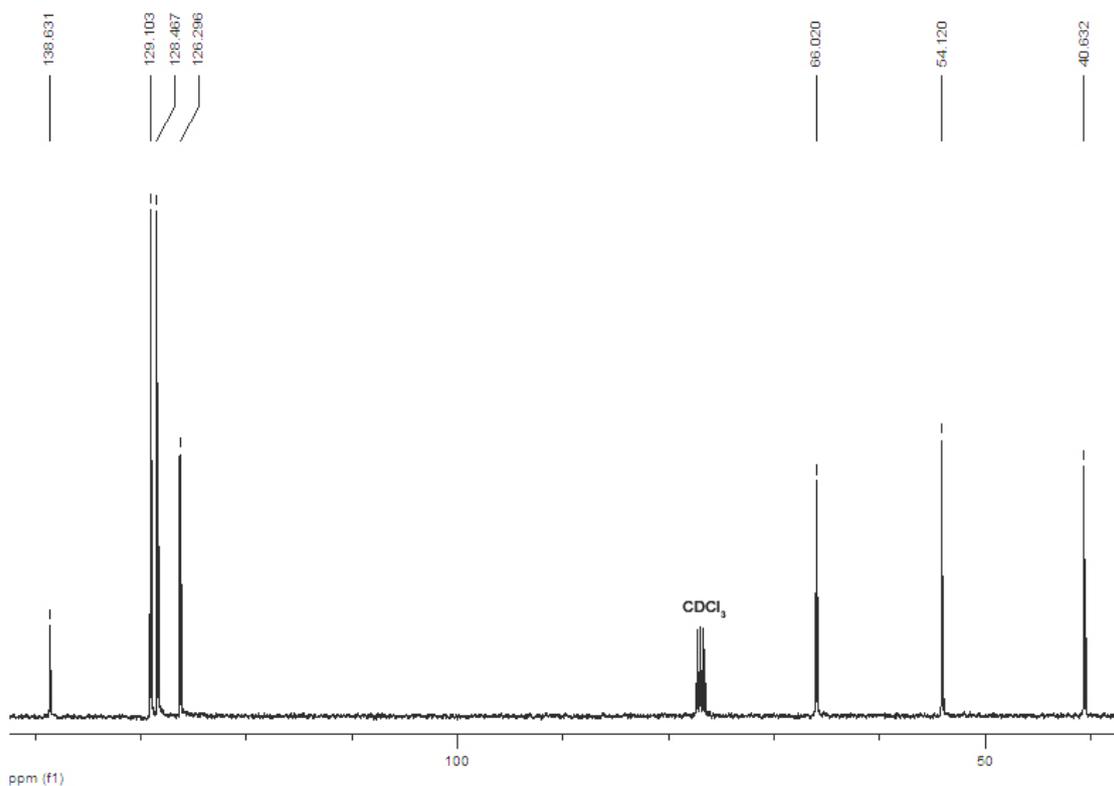
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (163)



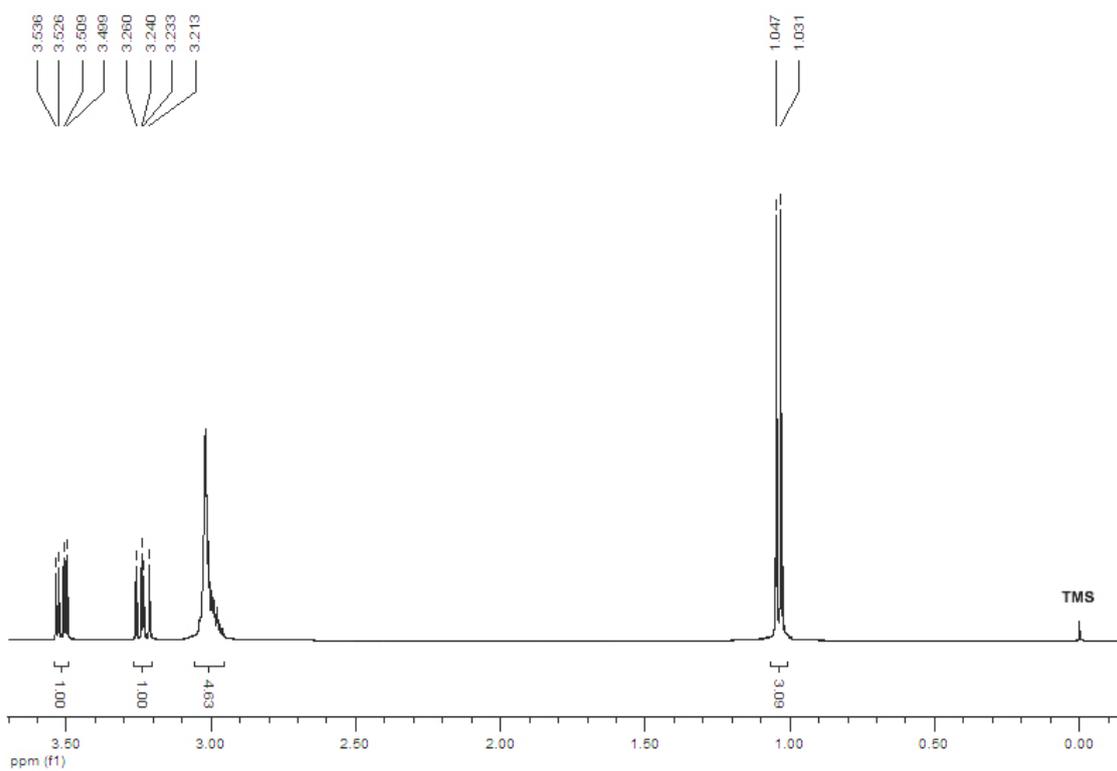
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164)



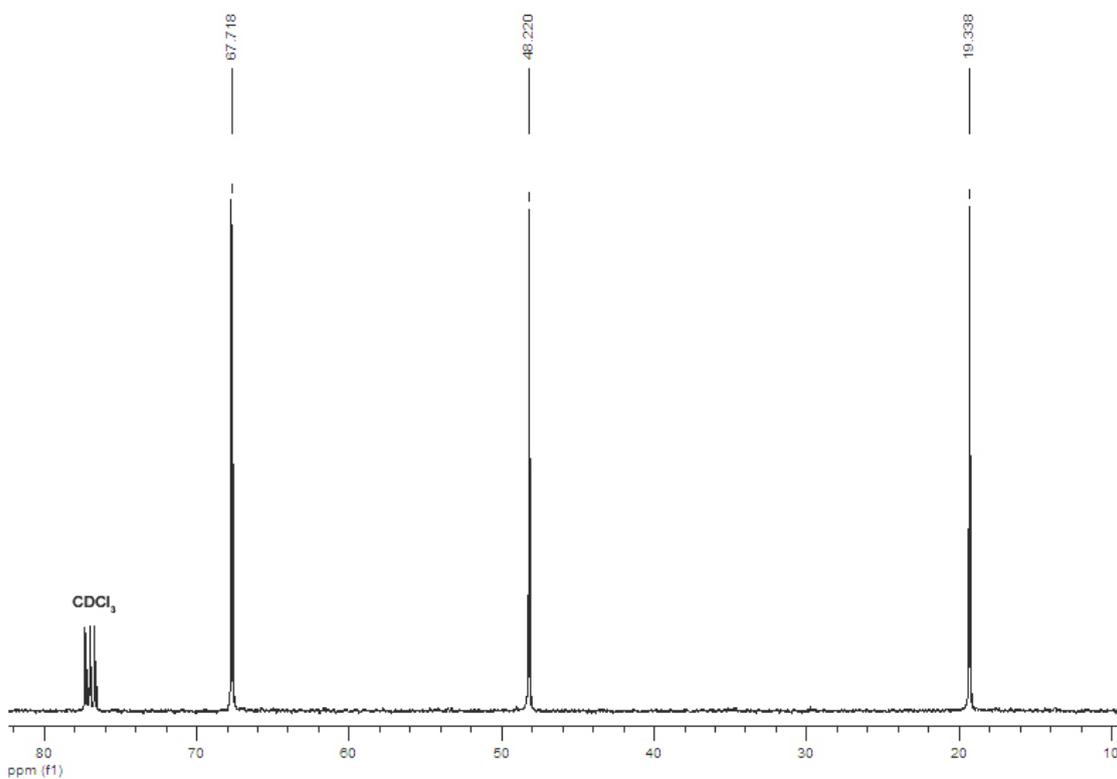
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (164)



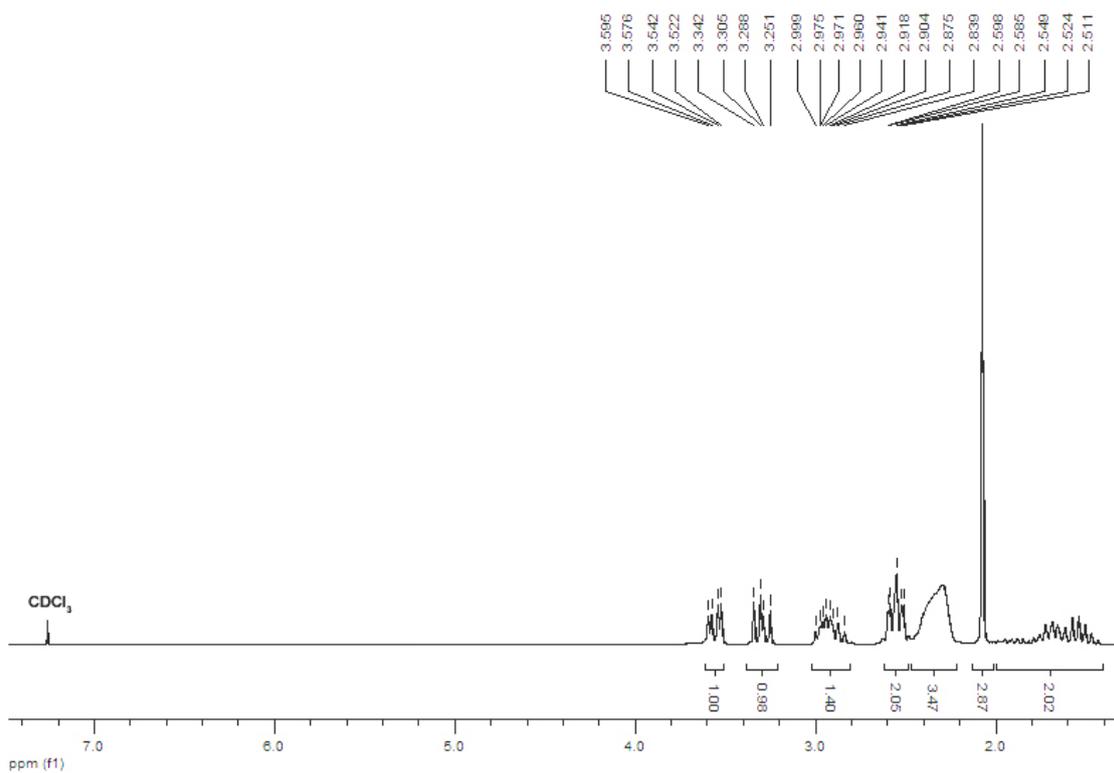
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-2-amino-1-propanol (165)



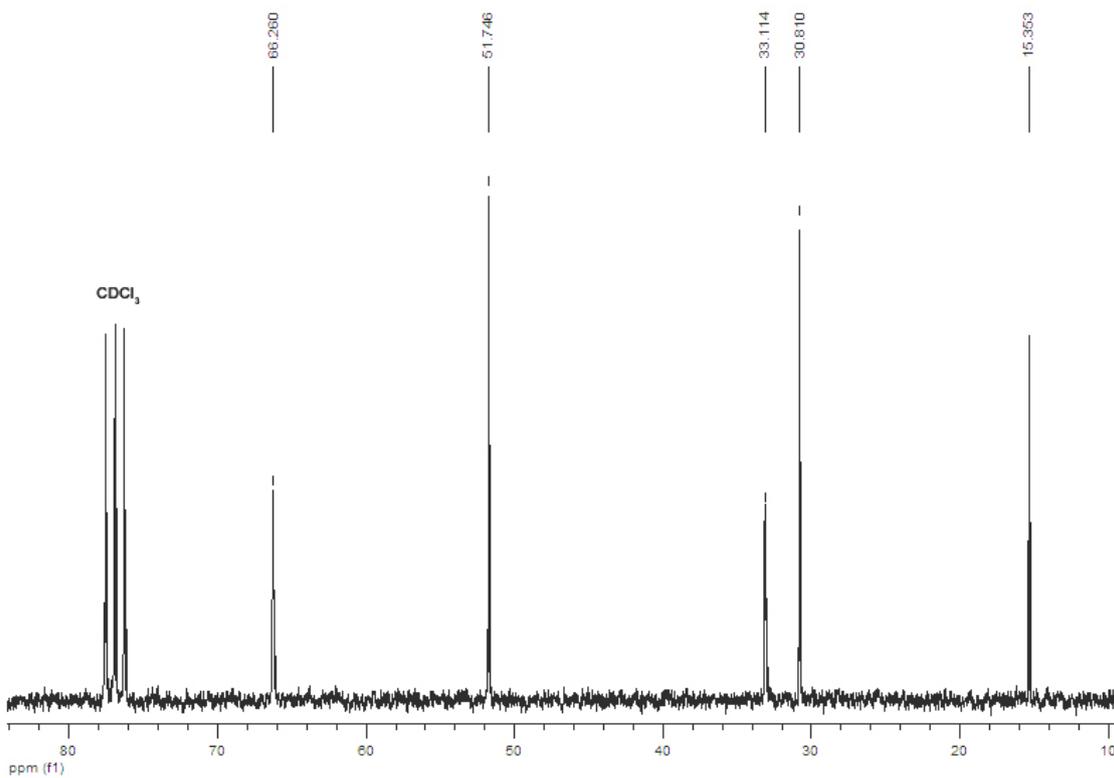
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-2-amino-1-propanol (165)



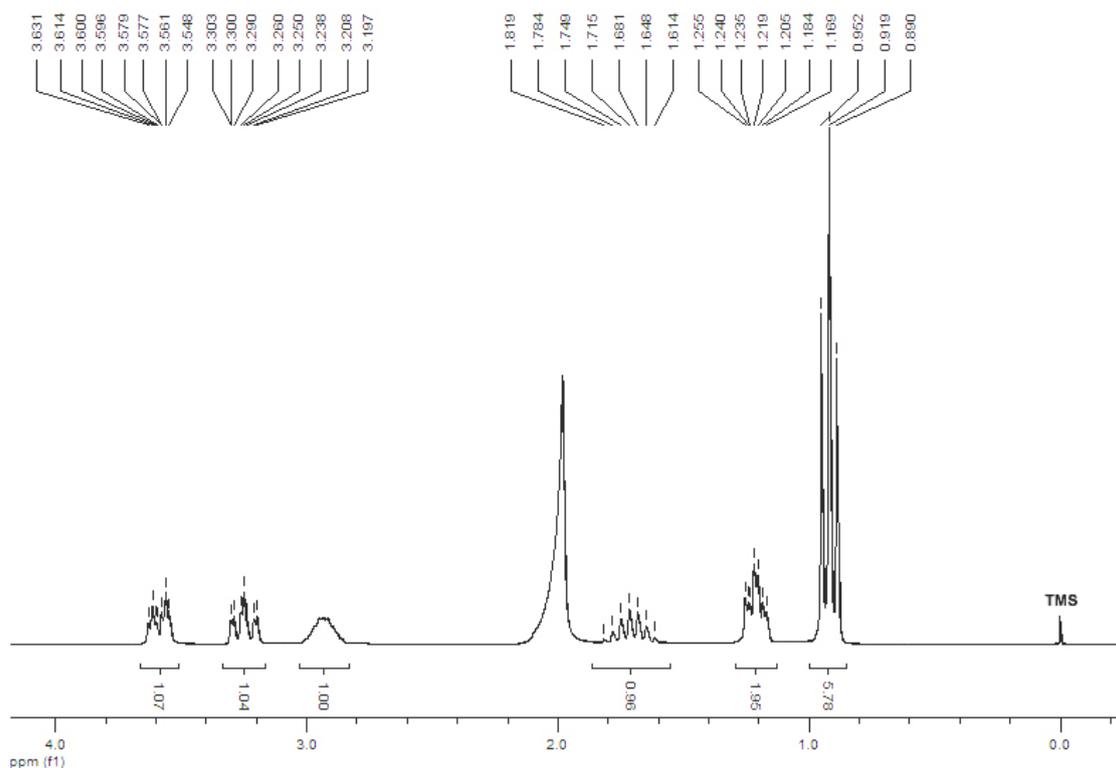
RMN ¹H (200 MHz) - (S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166)



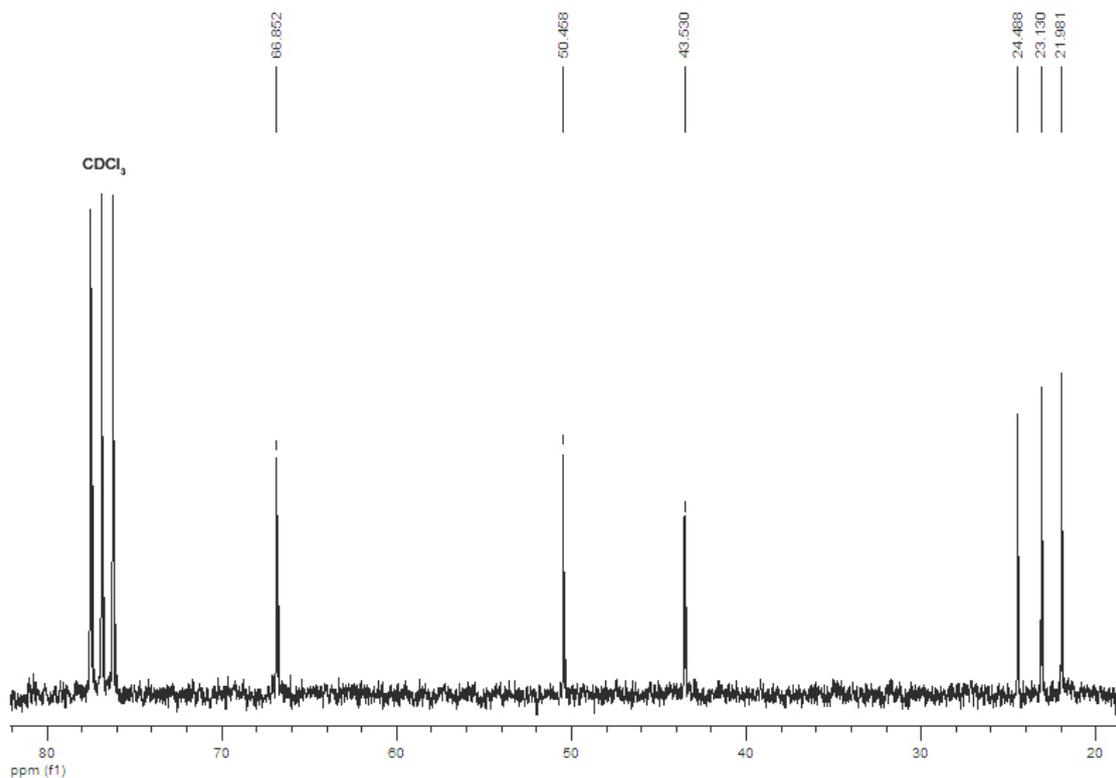
RMN ¹³C (50 MHz) - (S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (166)



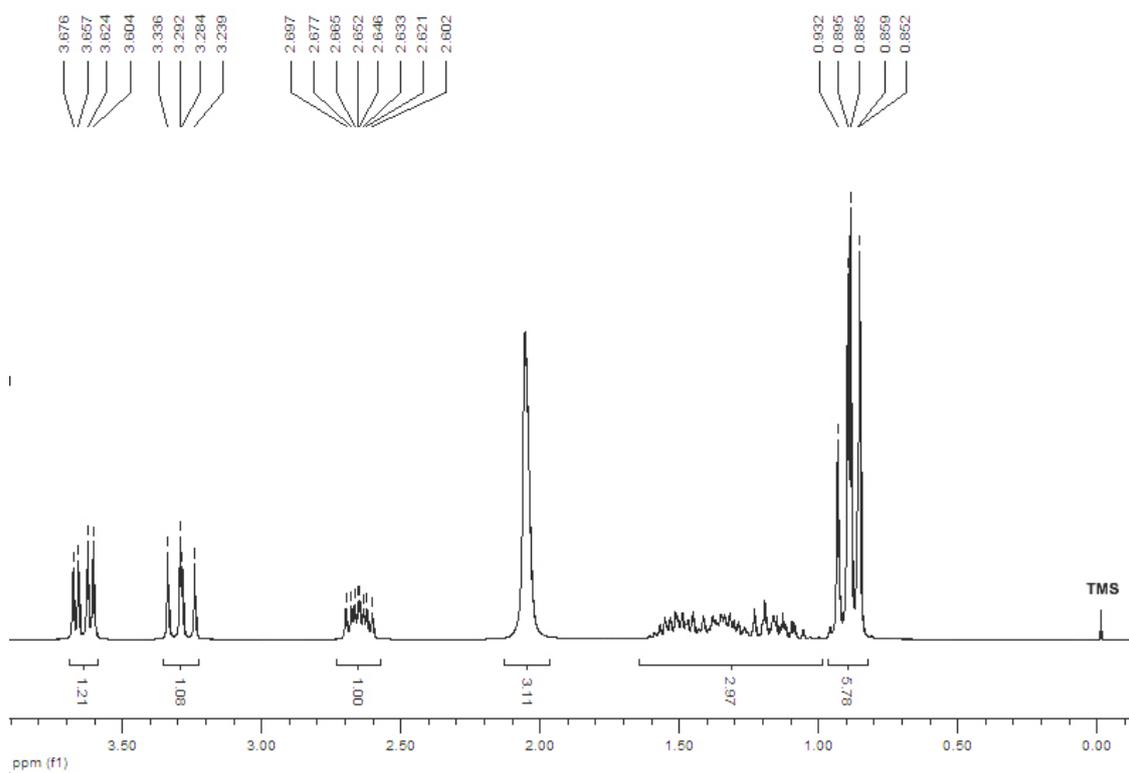
RMN ¹H (200 MHz) - (S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167)



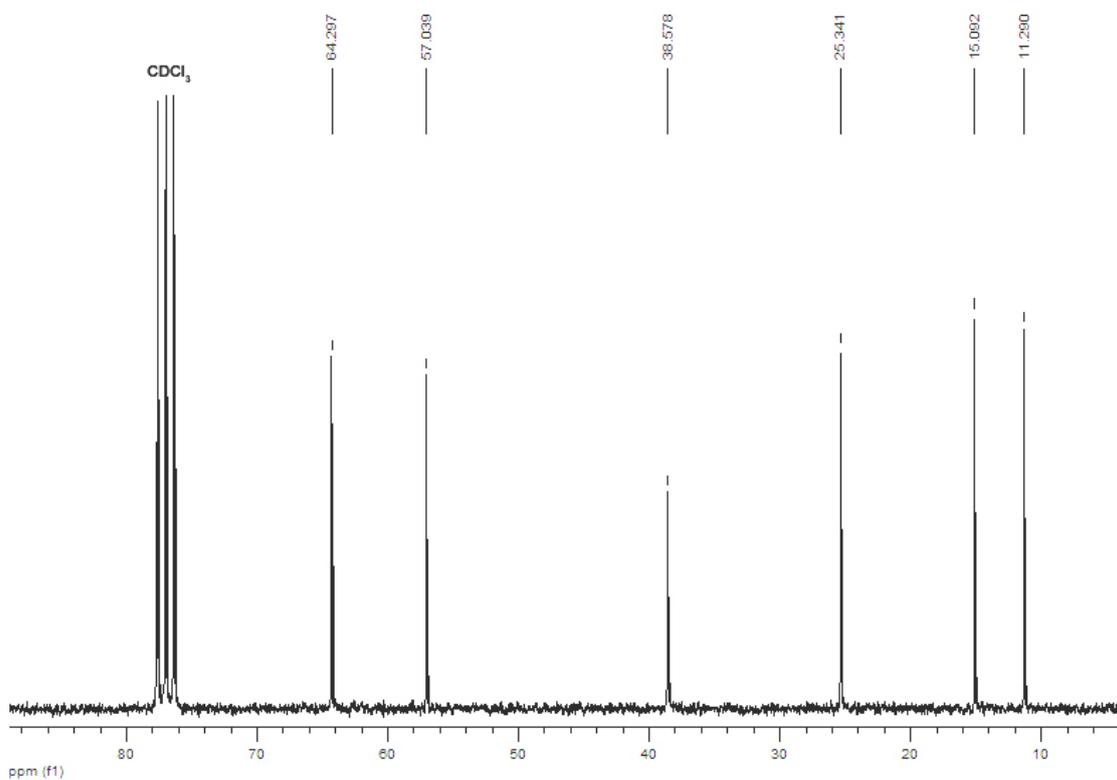
RMN ¹³C (50 MHz) - (S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (167)



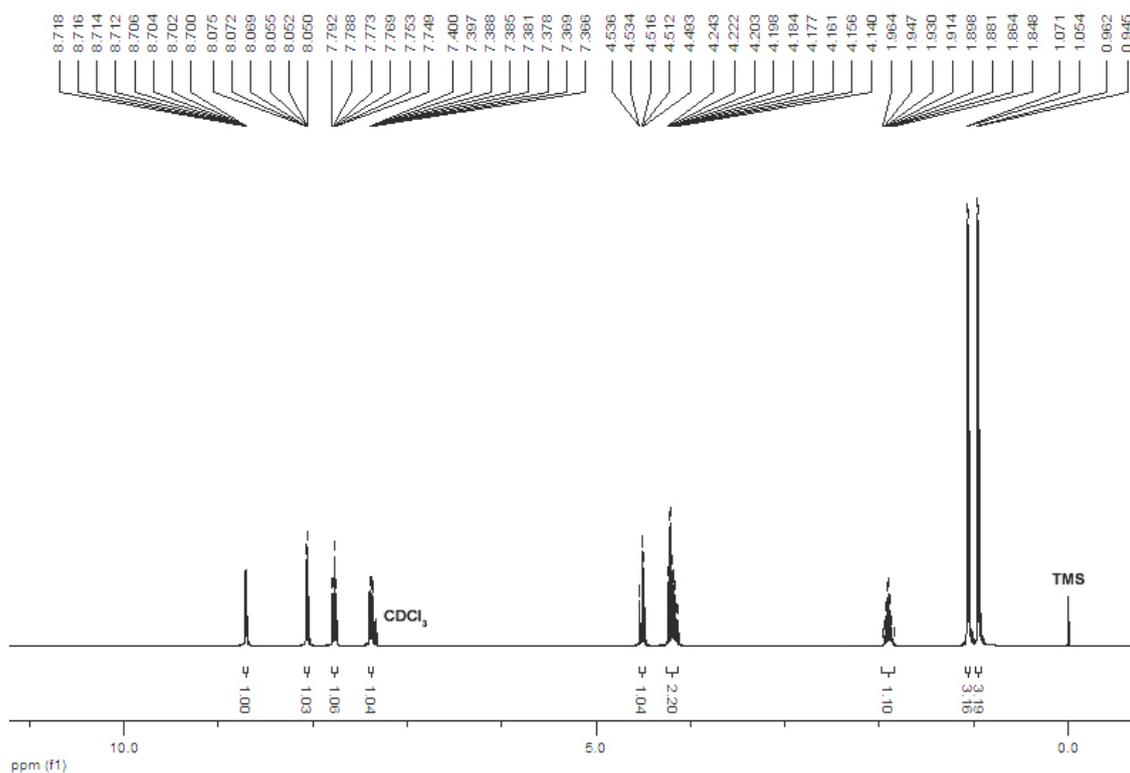
RMN ¹H (200 MHz) - (2S,3S)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168)



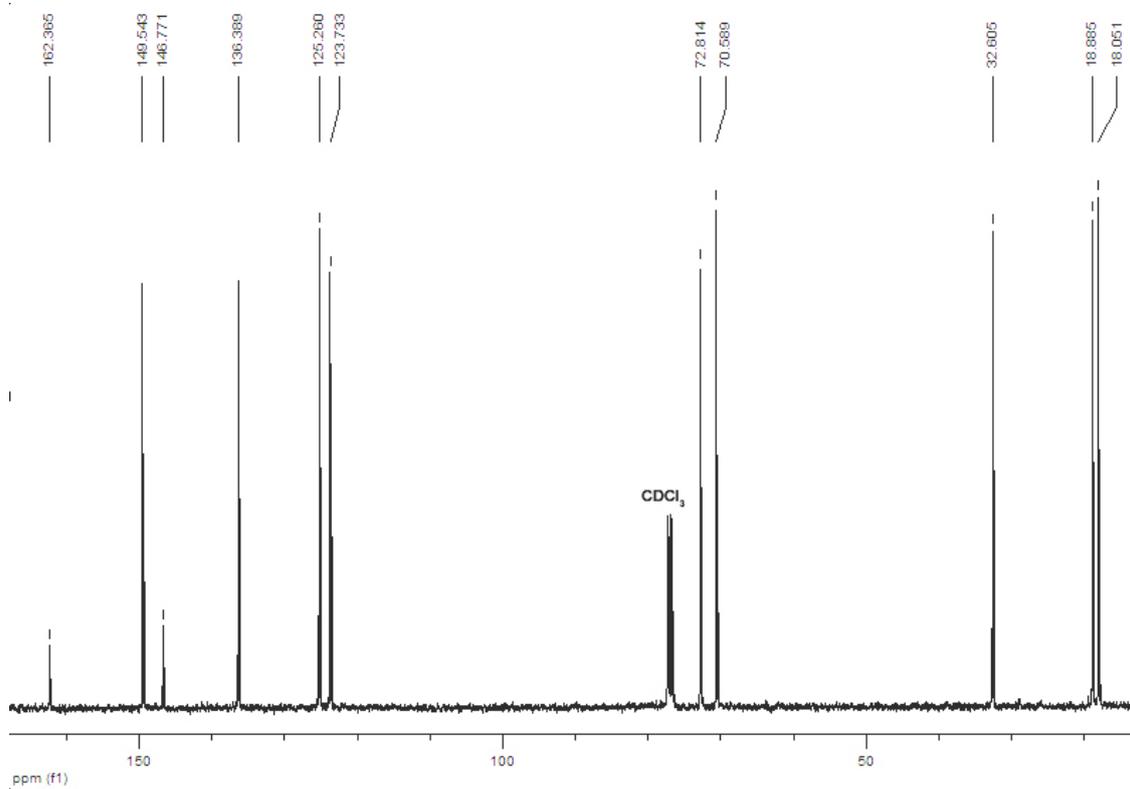
RMN ¹³C (50 MHz) - (2S,3S)-2-amino-3-metil-1-pentanol (168)



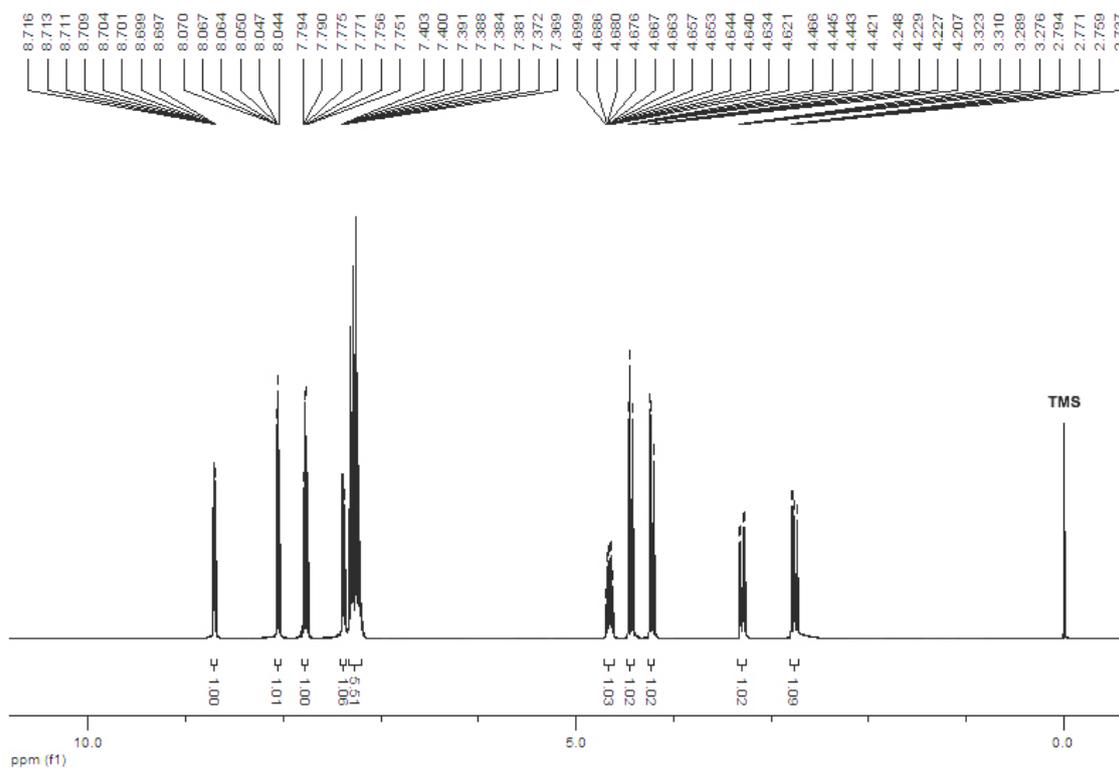
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-4-isopropil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169)



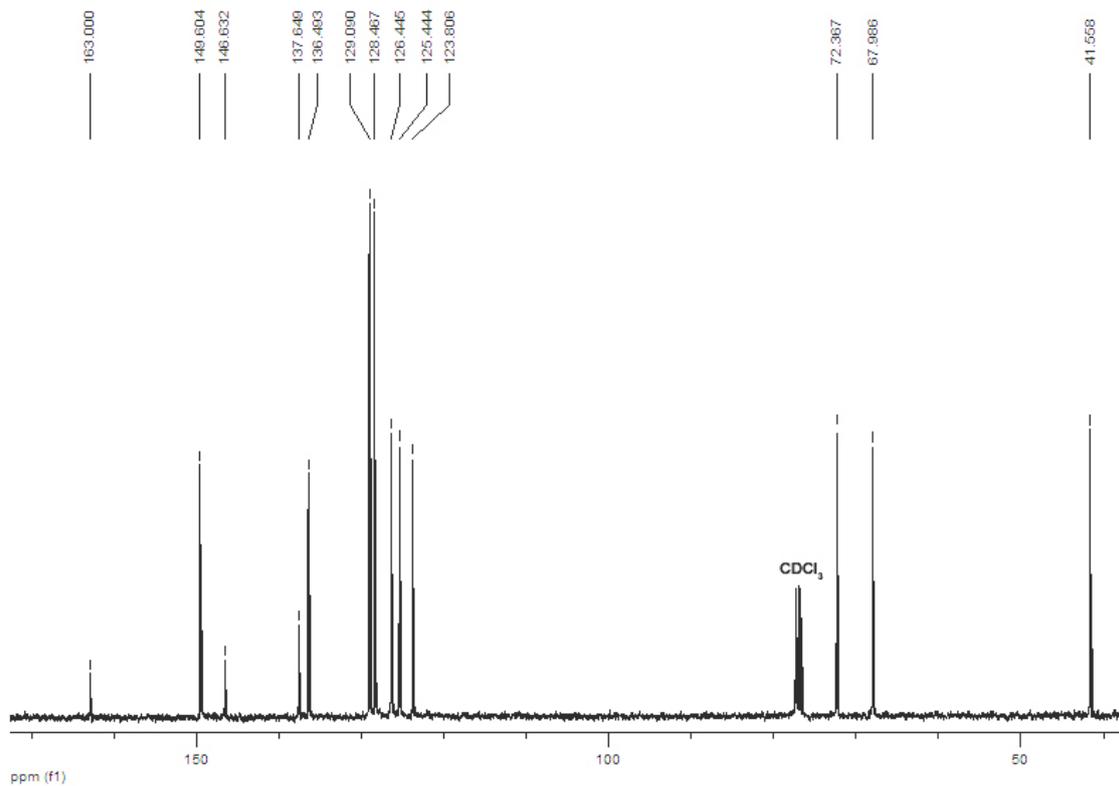
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-4-isopropil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (169)



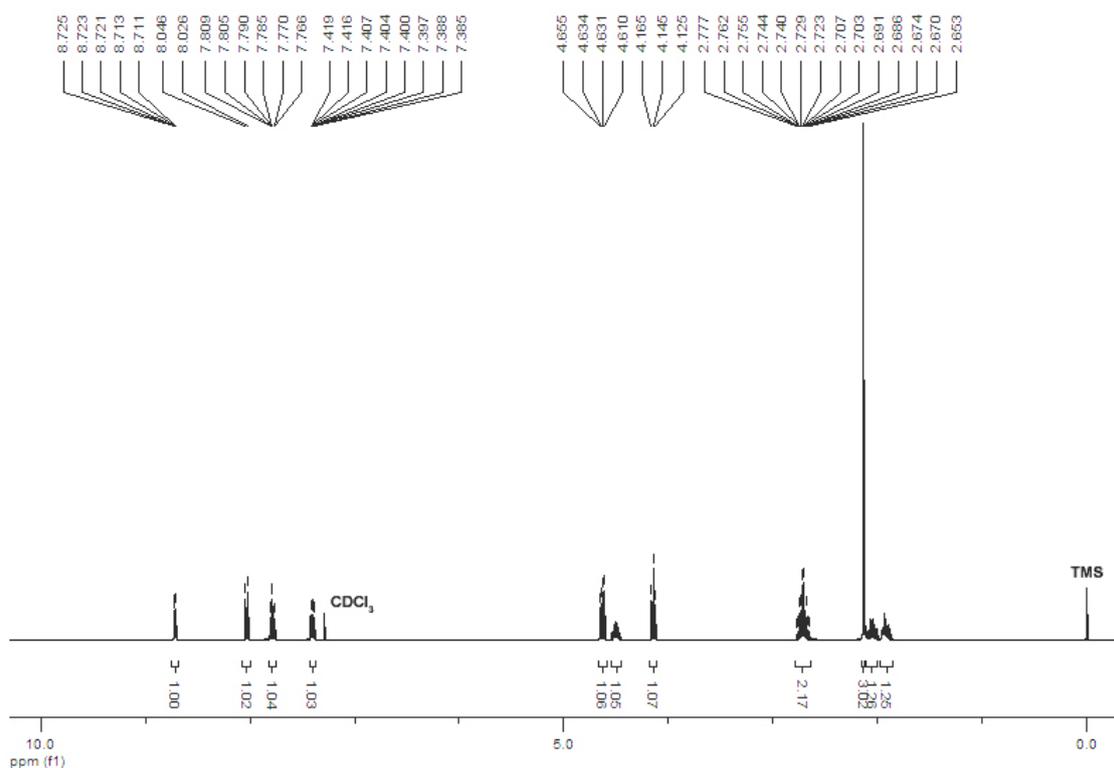
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170)



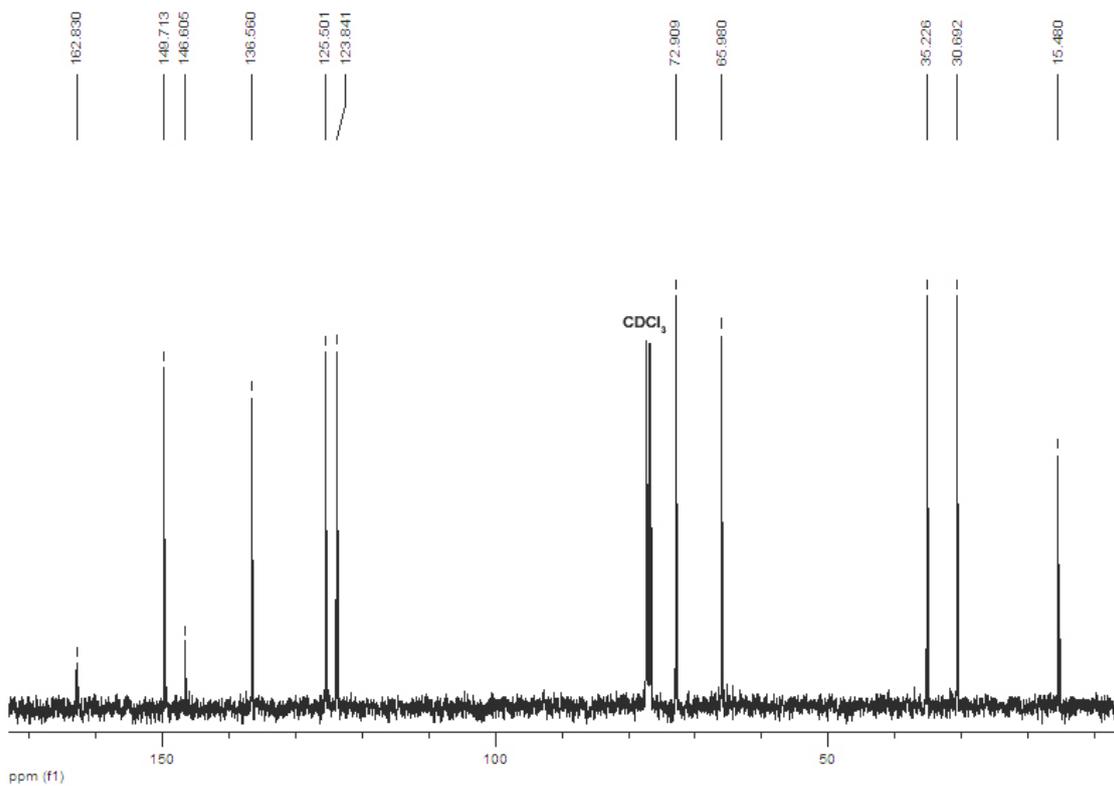
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (170)



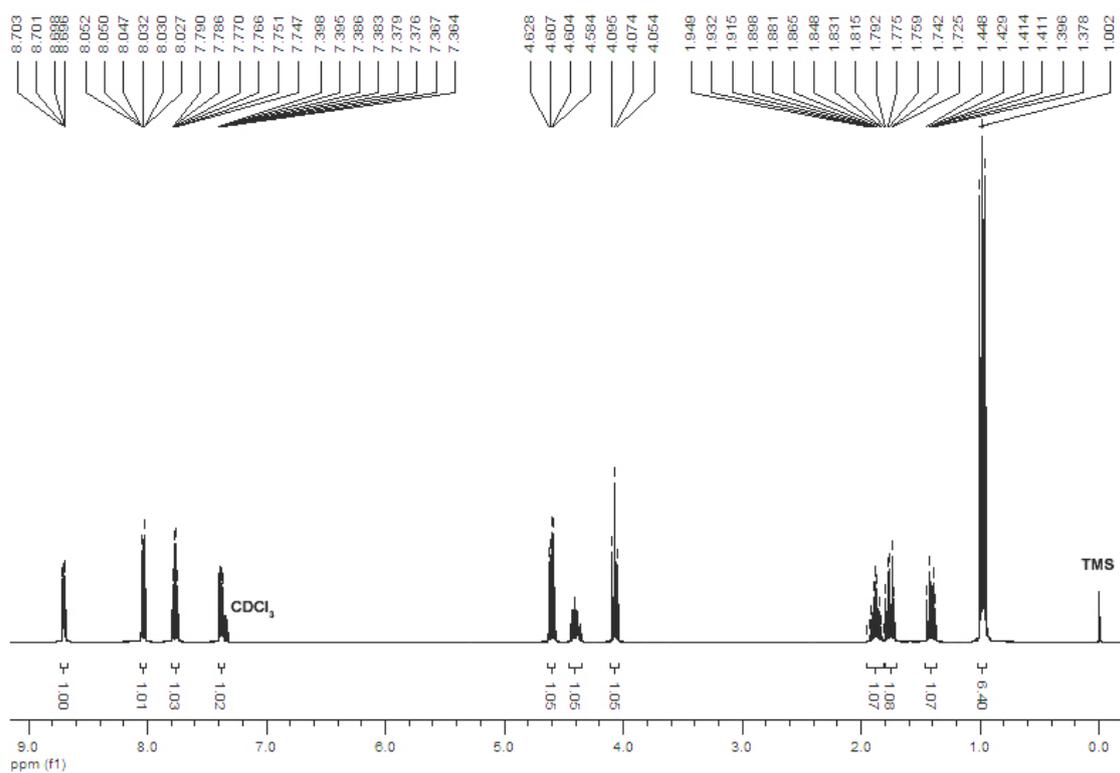
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171)



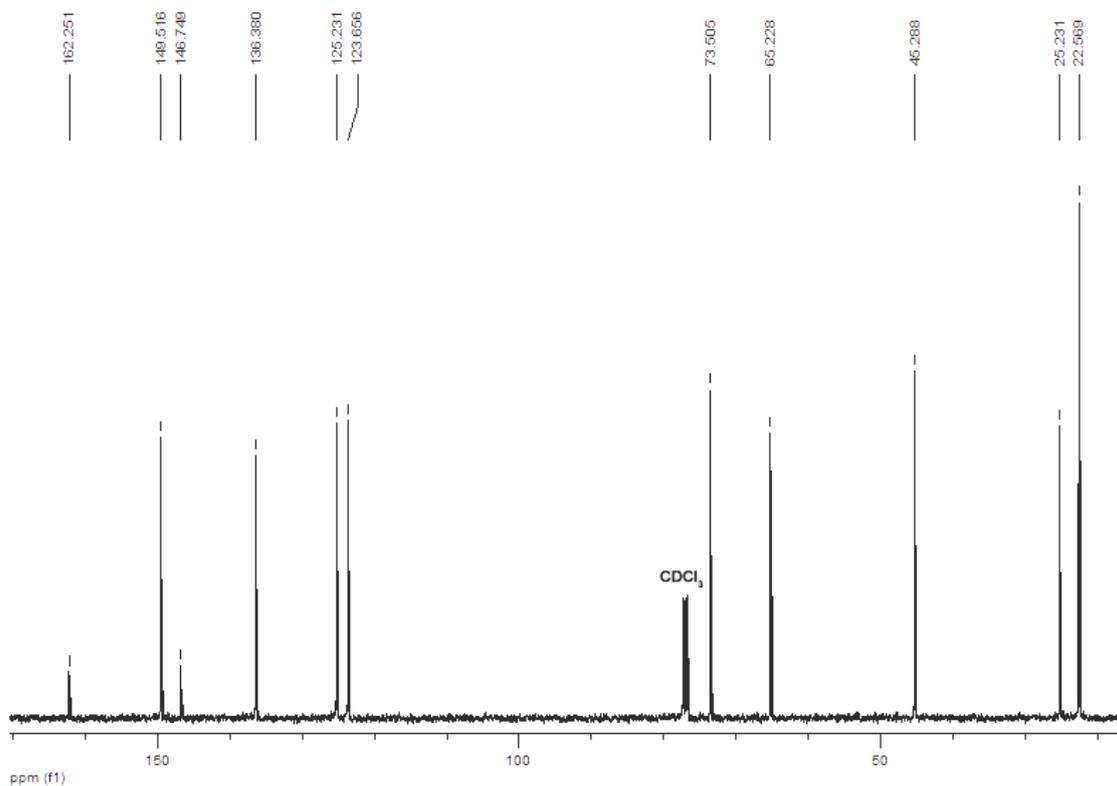
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (171)



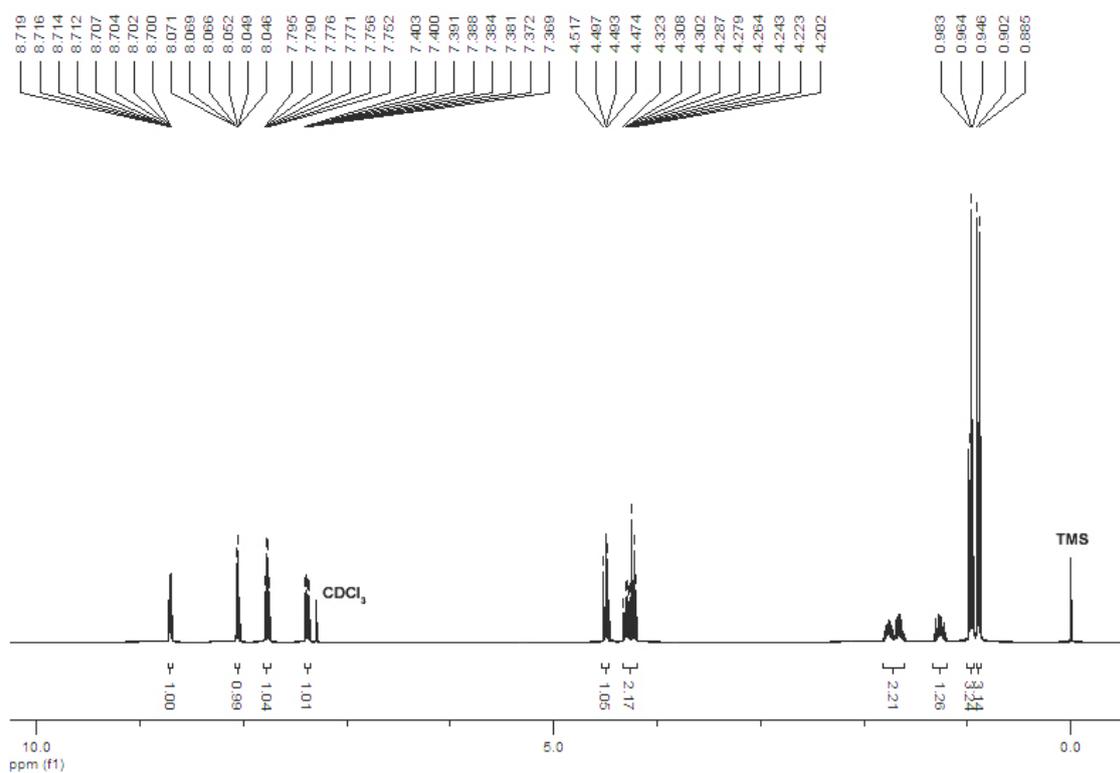
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-4-isobutil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172)



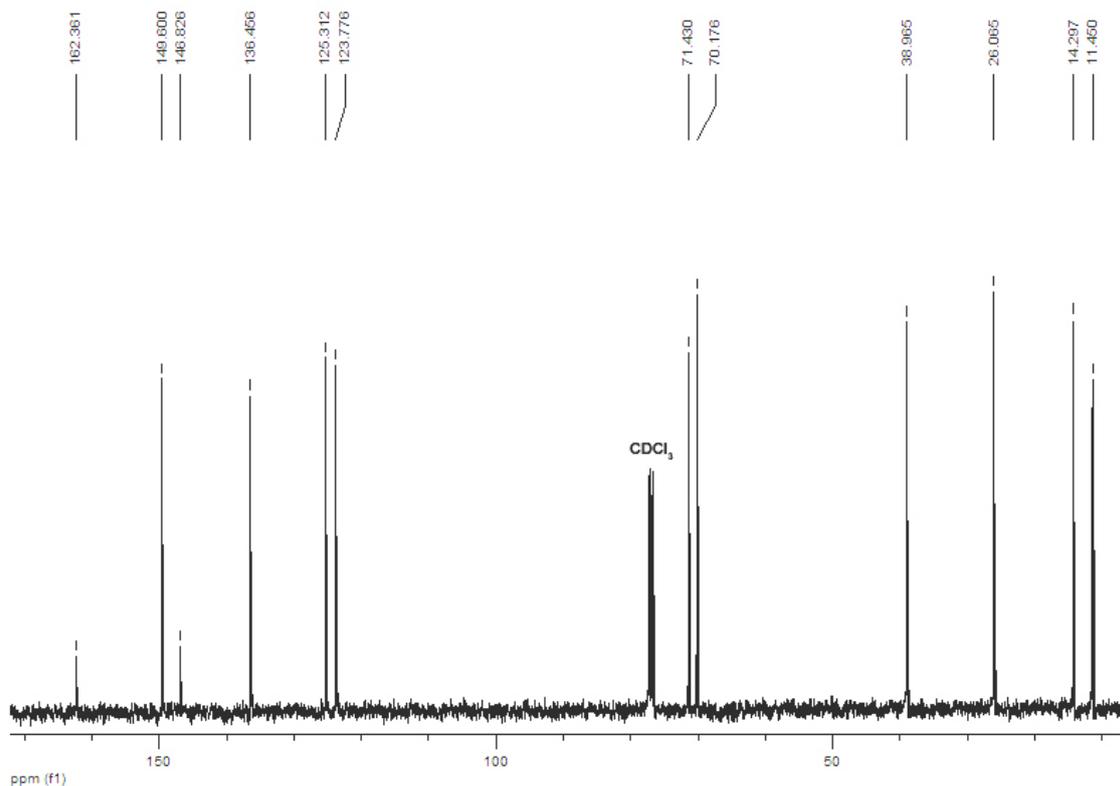
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-4-isobutil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (172)



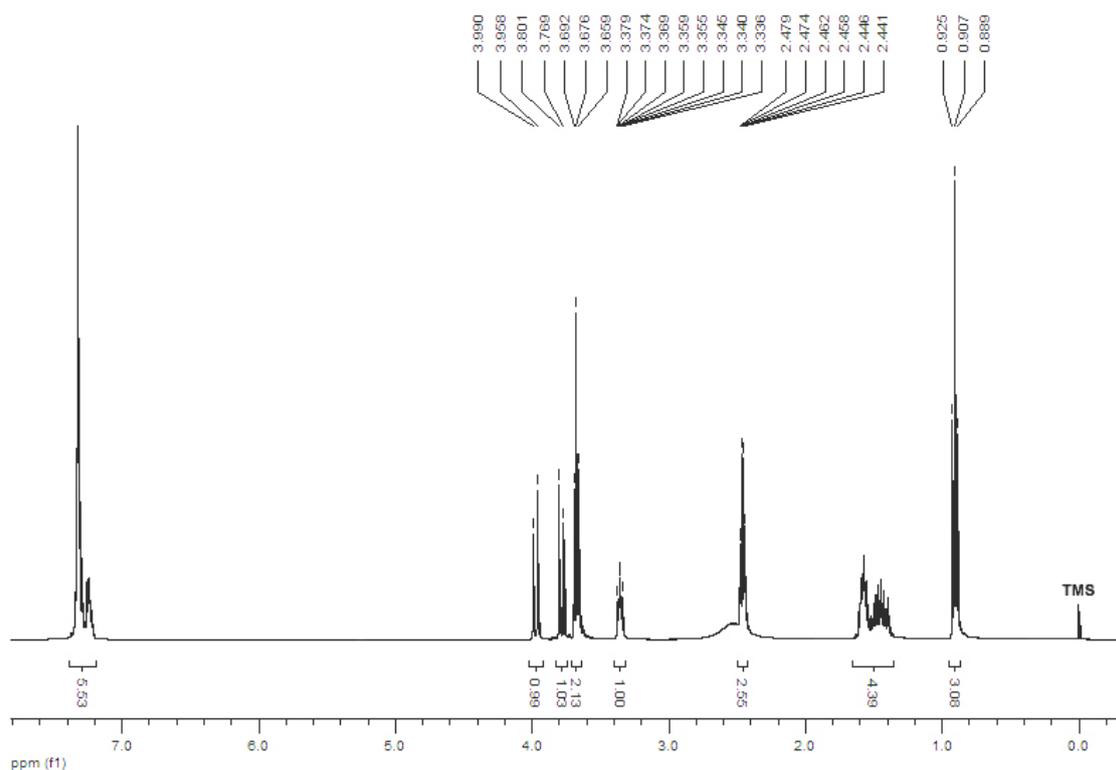
RMN ¹H (400 MHz) - (S)-4-(((S)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173)



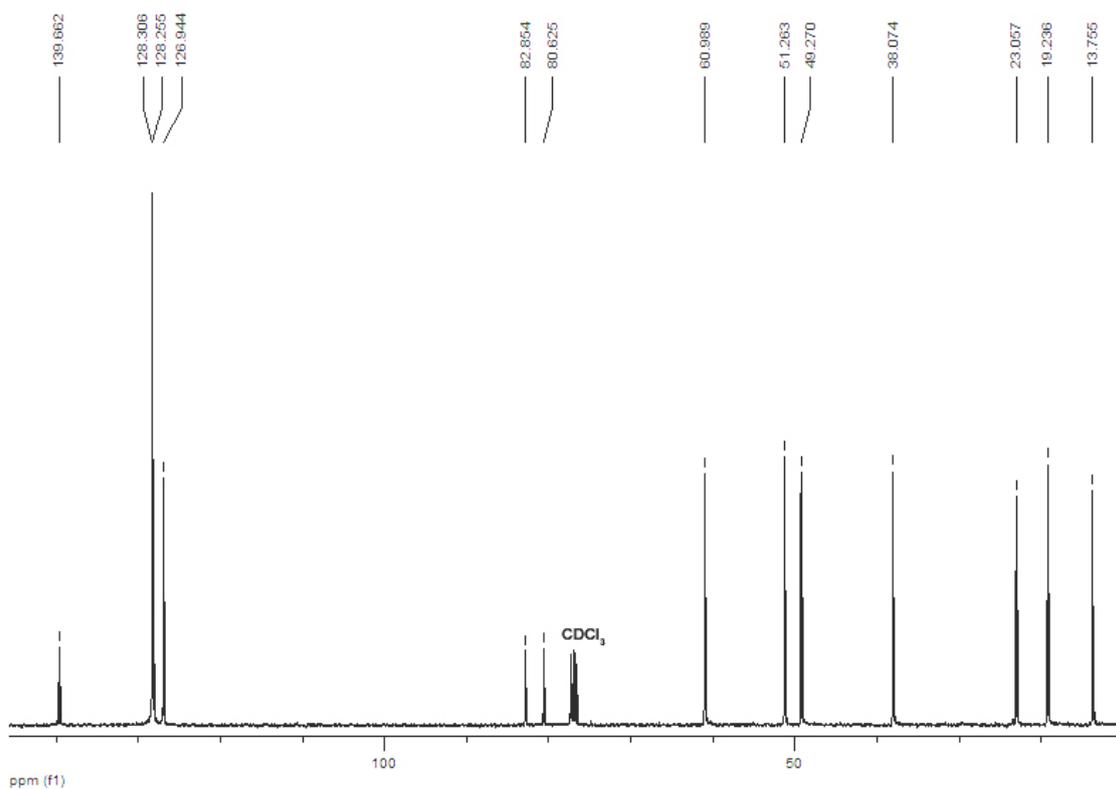
RMN ¹³C (100 MHz) - (S)-4-(((S)-1-metil)propil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina (173)



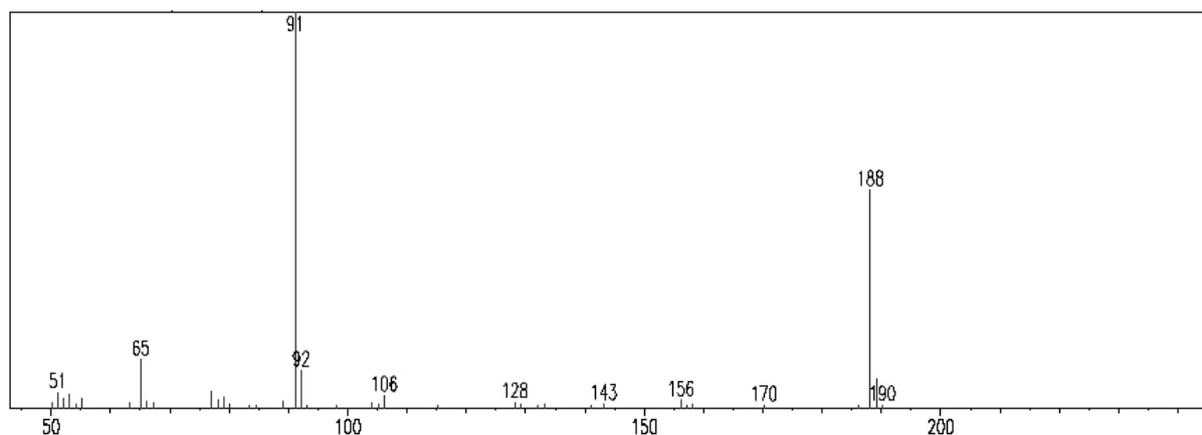
RMN ¹H (400 MHz) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)



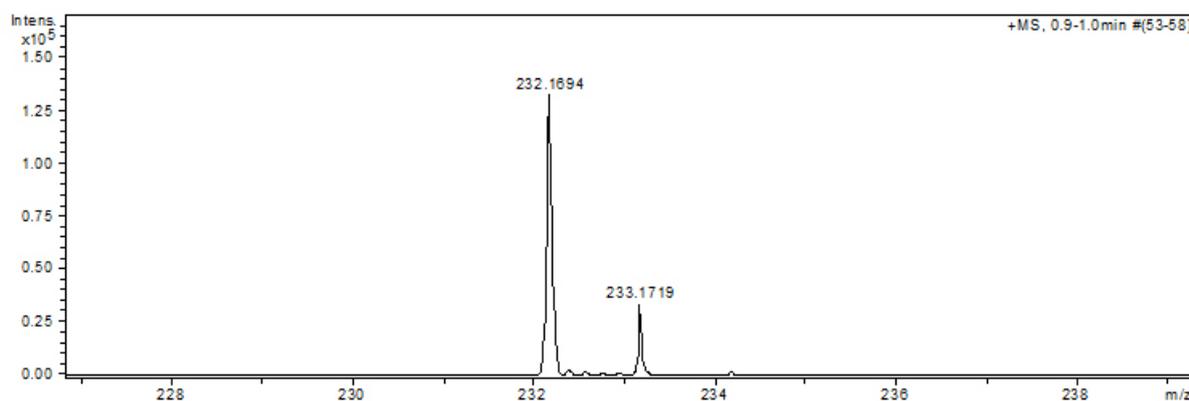
RMN ¹³C (100 MHz) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)



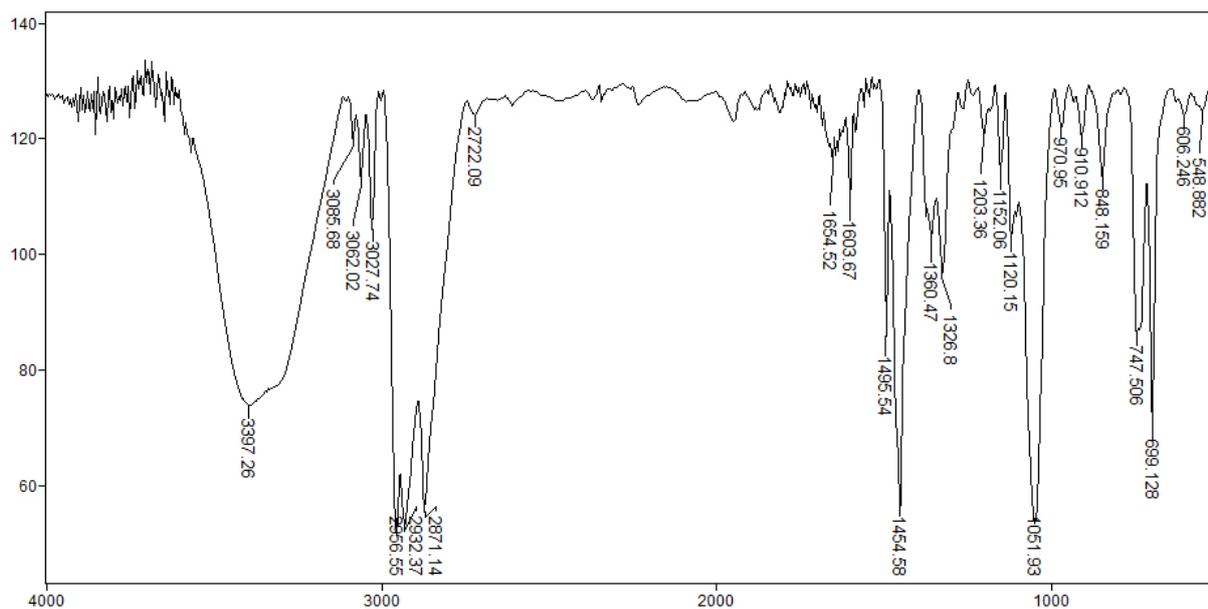
EM (70 eV) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)



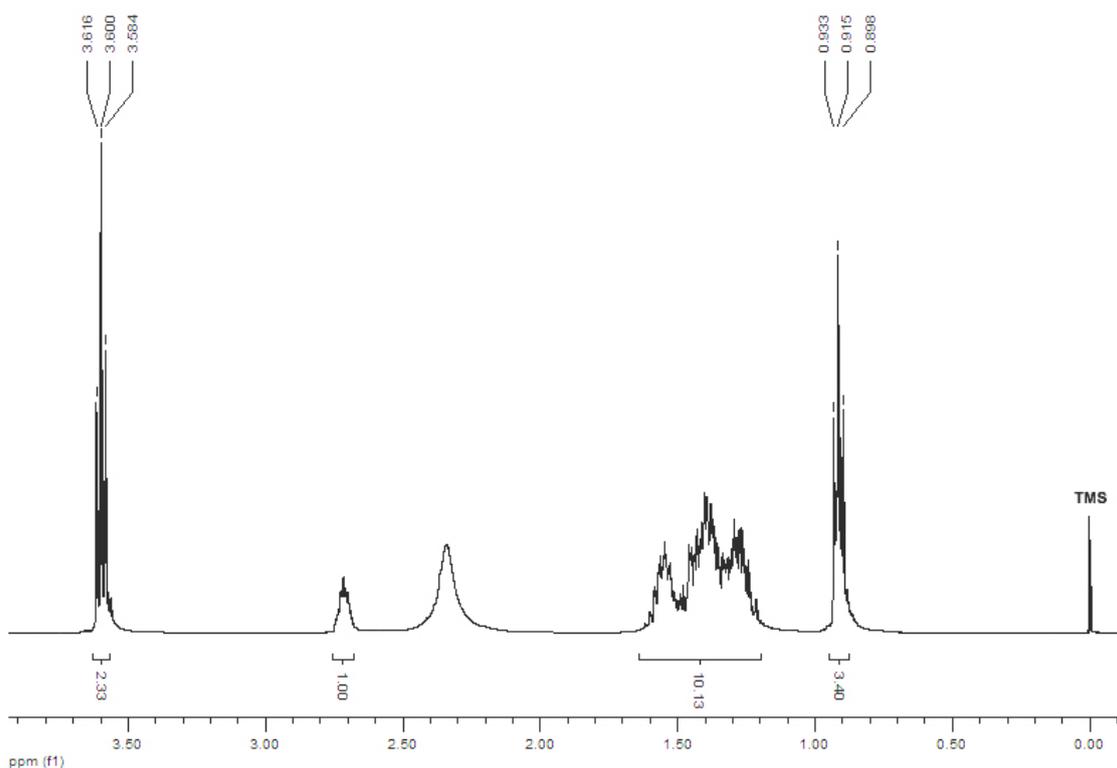
EM (IES⁺) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)



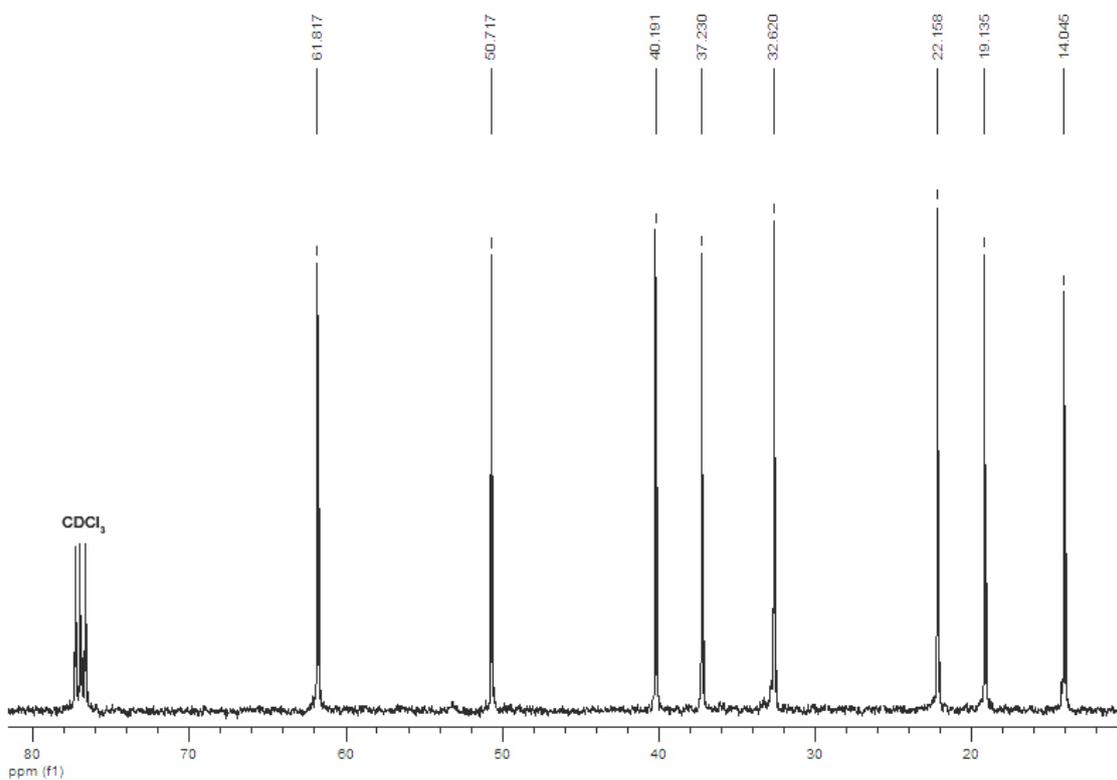
IV (filme) - 5-(benzilamino)oct-3-in-1-ol (181)



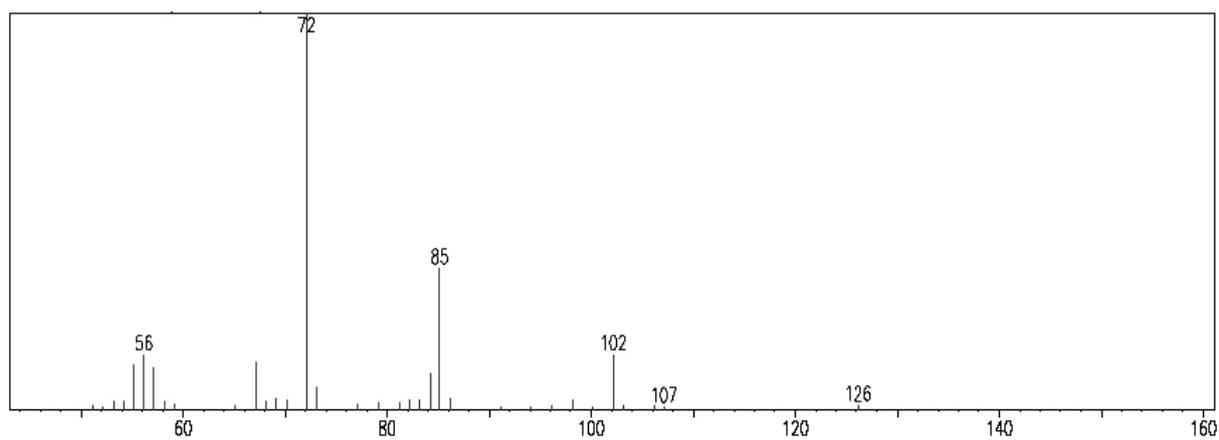
RMN ¹H (400 MHz) - 5-aminoctan-1-ol (182)



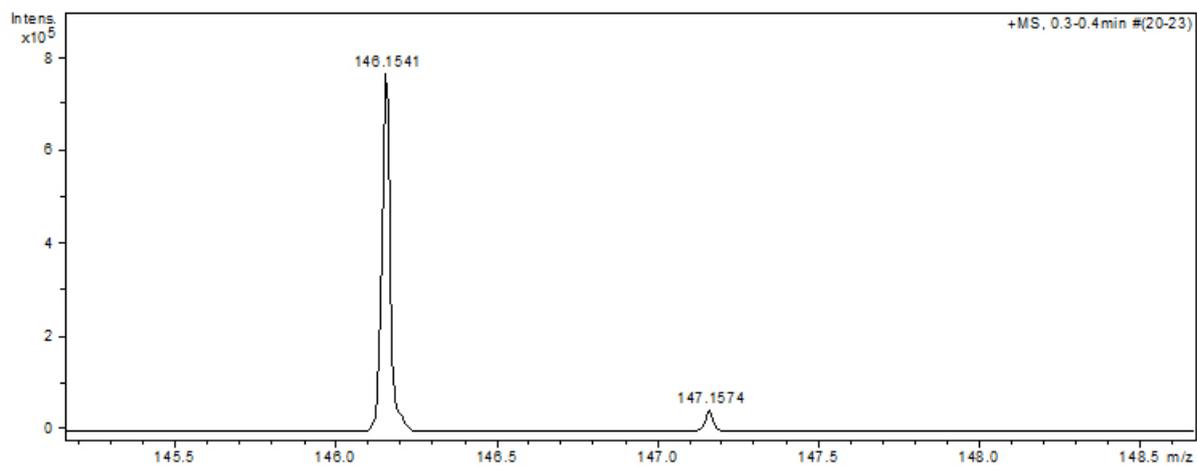
RMN ¹³C (100 MHz) - 5-aminoctan-1-ol (182)



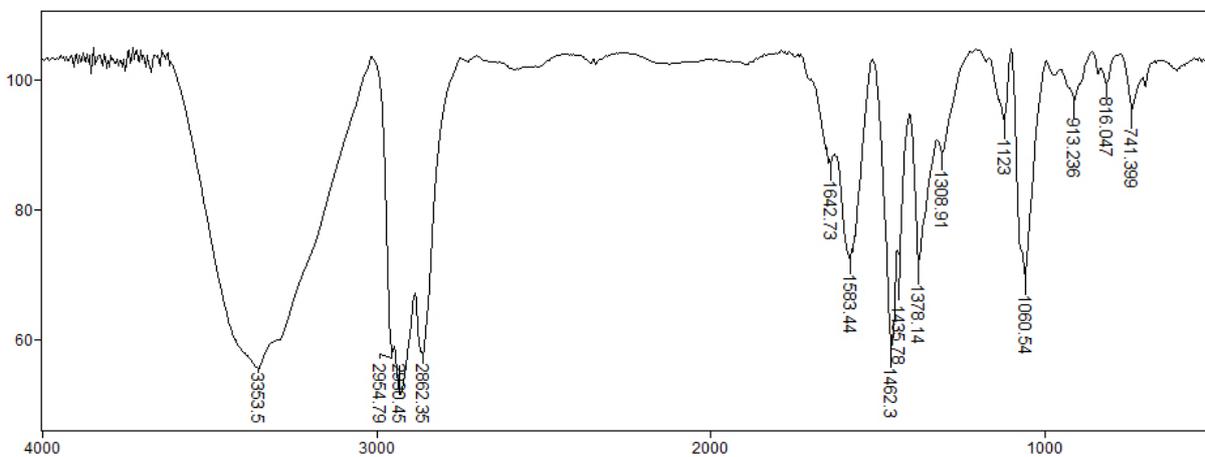
EM (70 eV) - 5-aminoctan-1-ol (182)



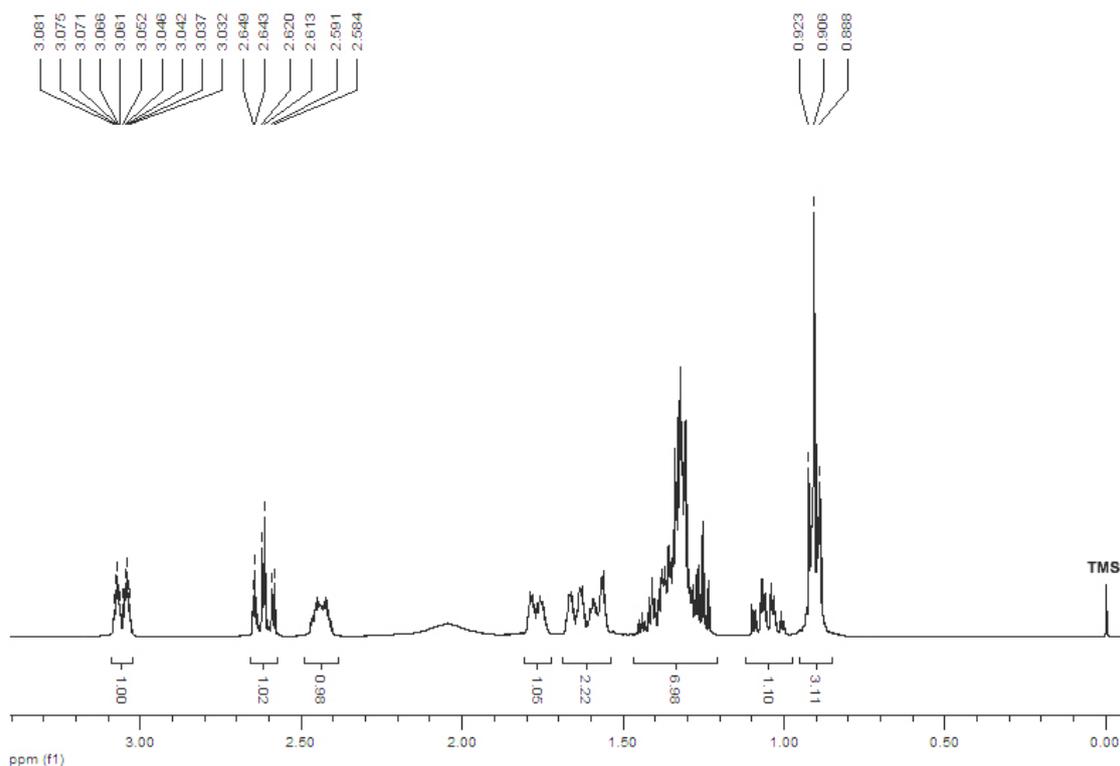
EM (IES⁺) - 5-aminoctan-1-ol (182)



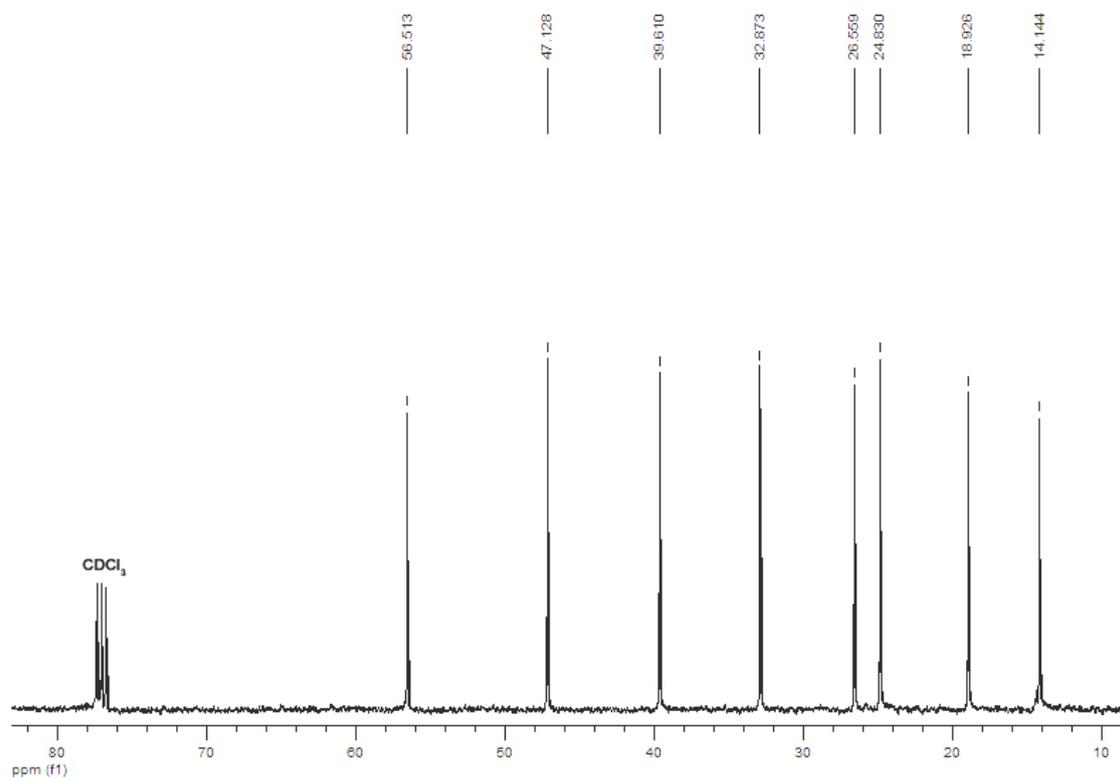
IV (filme) - 5-aminoctan-1-ol (182)



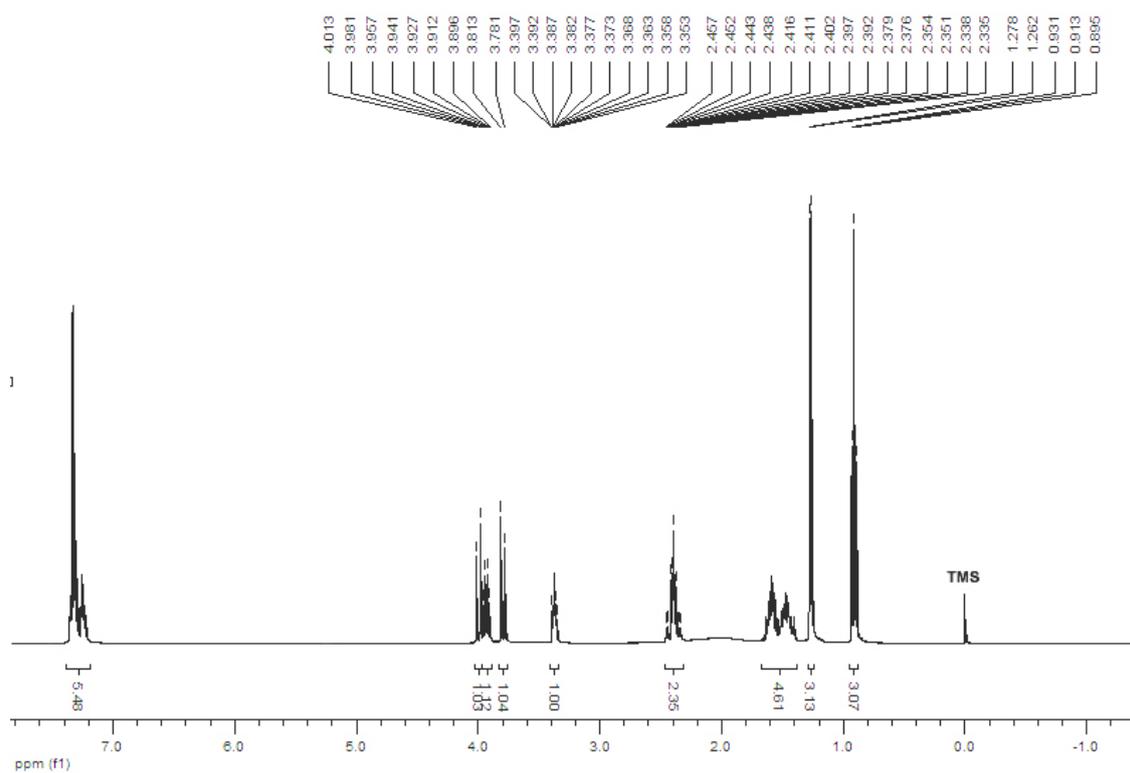
RMN ¹H (400 MHz) - (±)-2-propilpiperidina – (±)-Coniina (59)



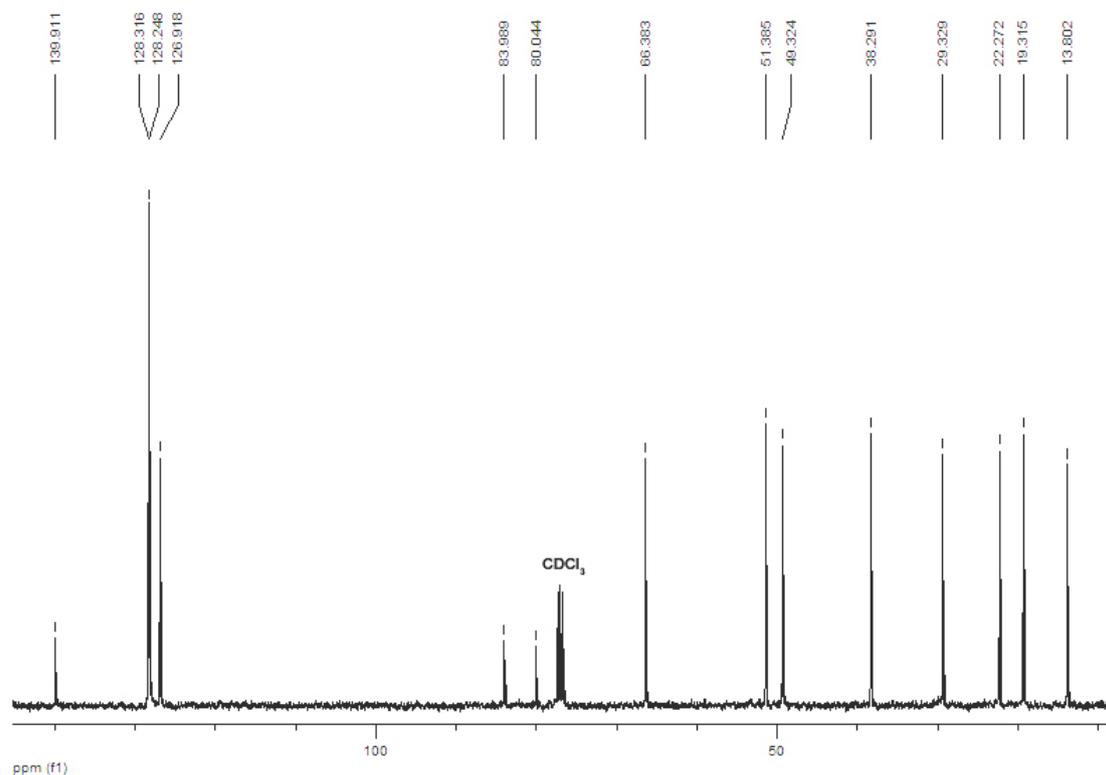
RMN ¹³C (100 MHz) - (±)-2-propilpiperidina – (±)-Coniina (59)



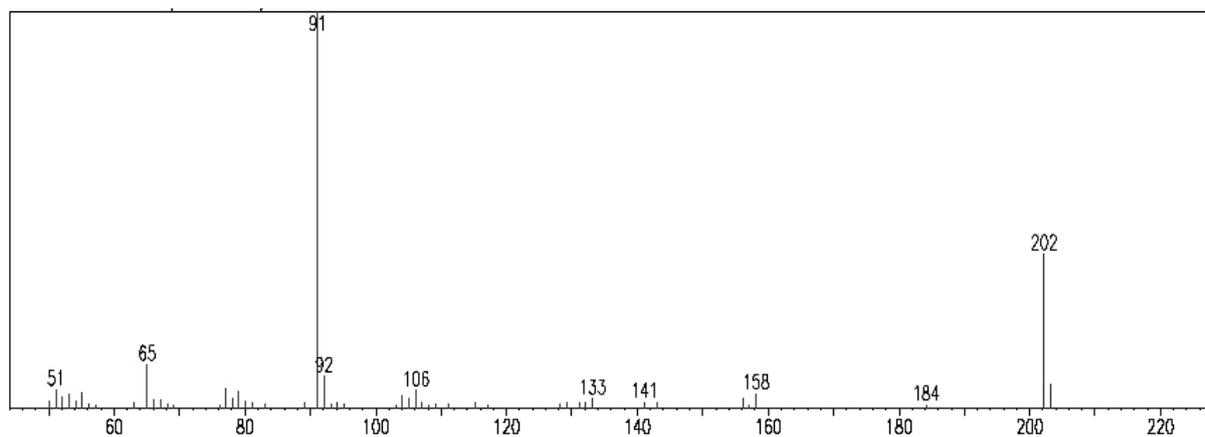
RMN ¹H (400 MHz) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)



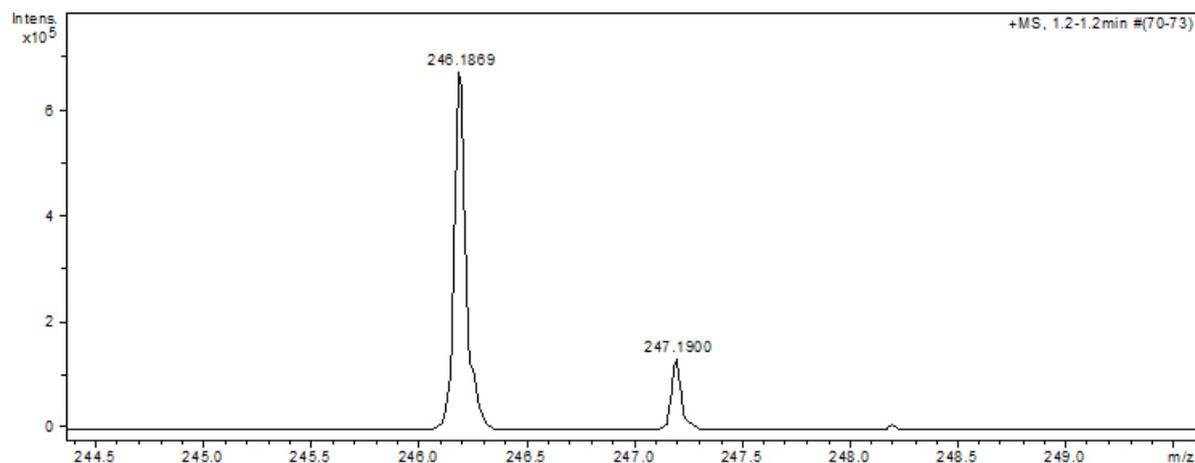
RMN ¹³C (100 MHz) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)



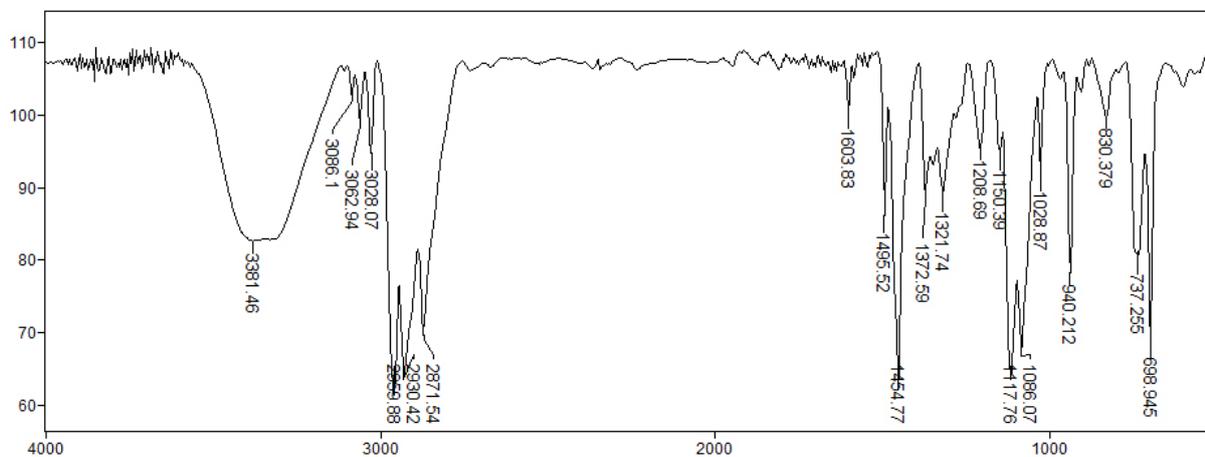
EM (70 eV) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)



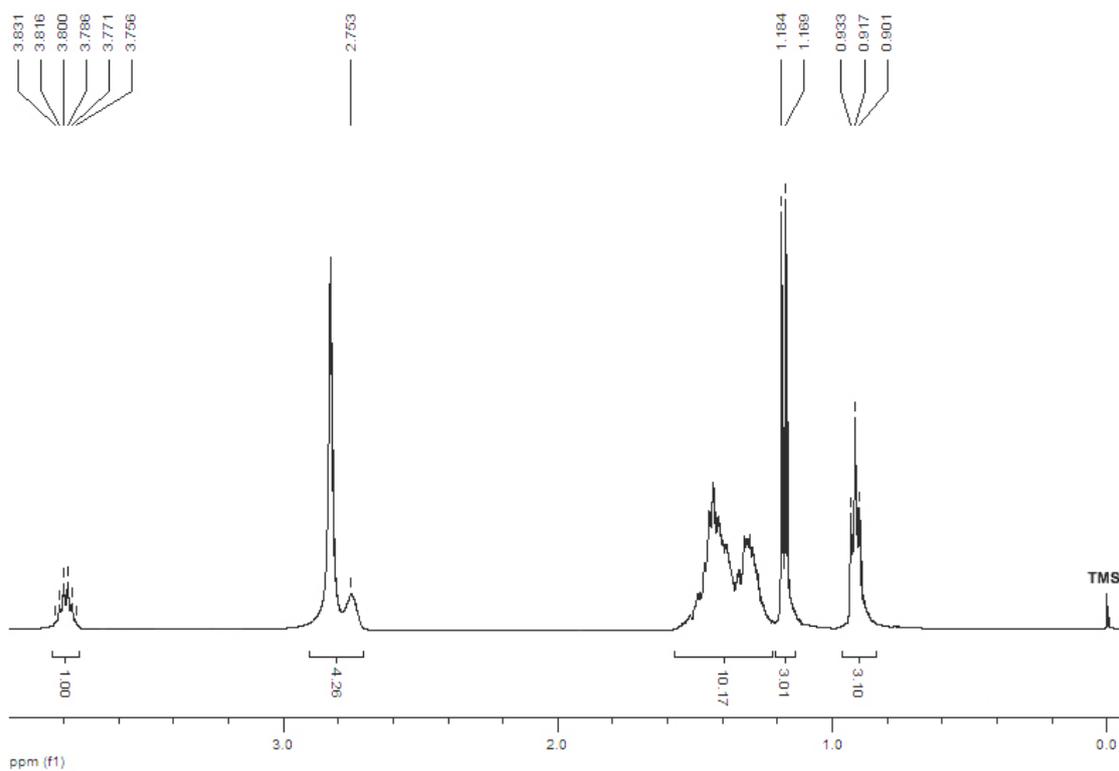
EM (IES⁺) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)



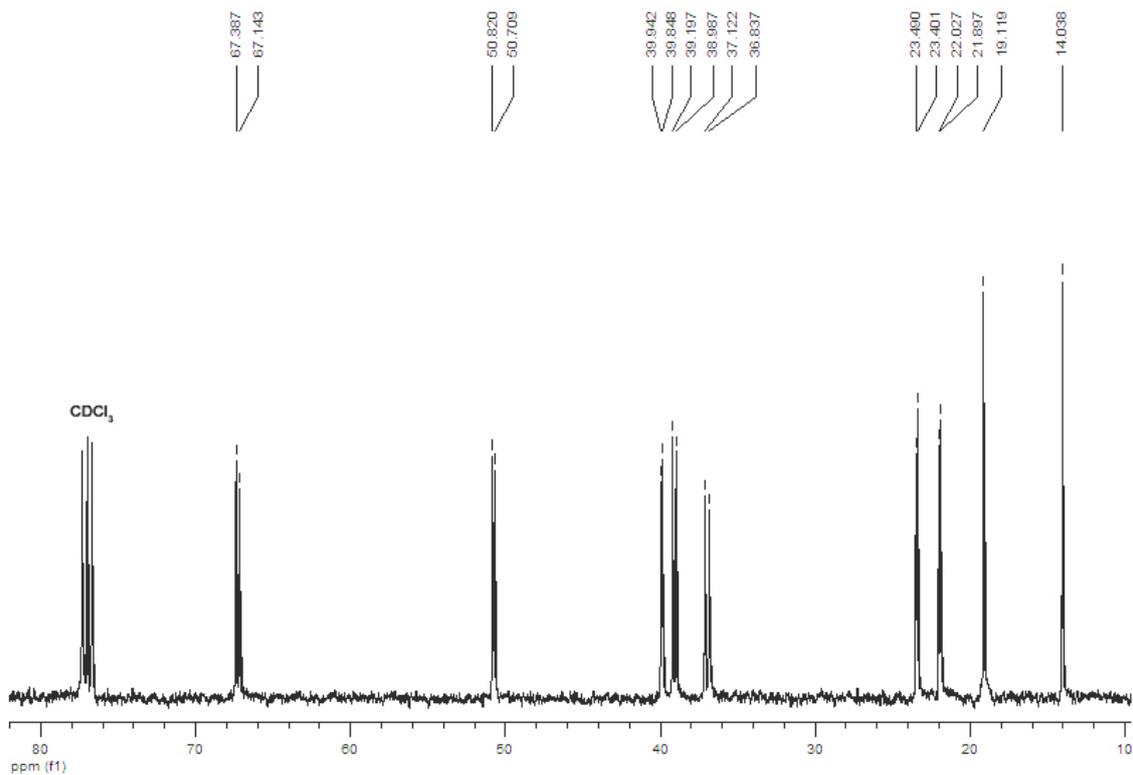
IV (filme) - 6-(benzilamino)non-4-in-2-ol (184)



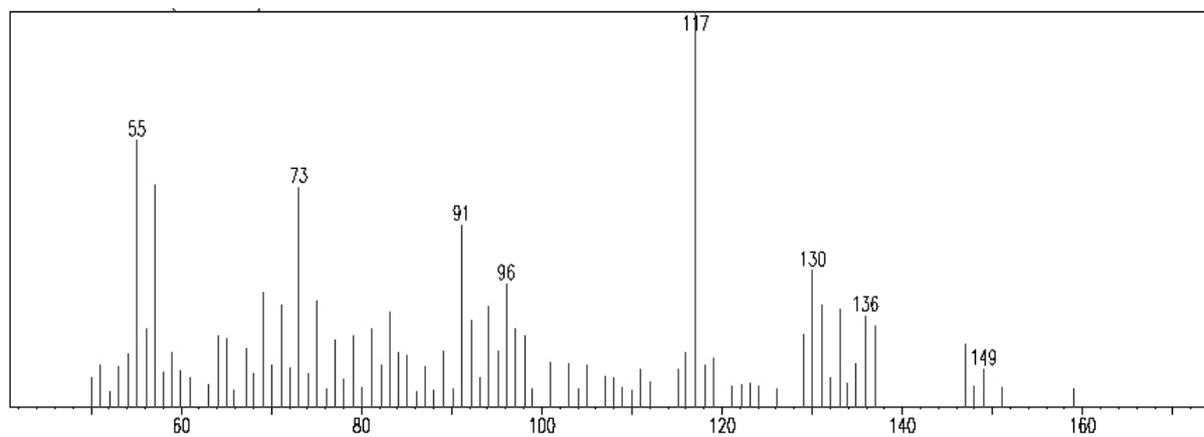
RMN ¹H (400 MHz) - 6-aminononan-2-ol (185)



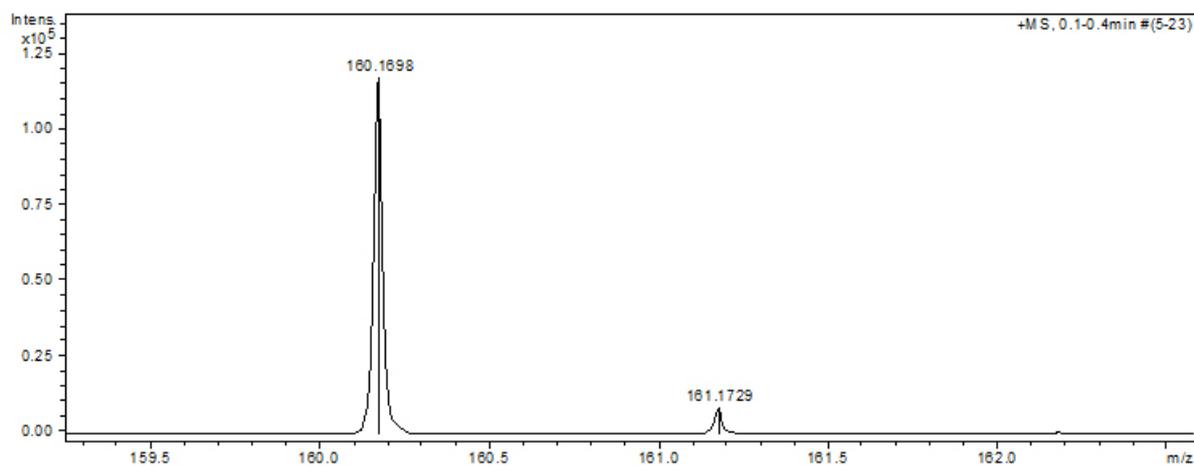
RMN ¹³C (100 MHz) - 6-aminononan-2-ol (185)



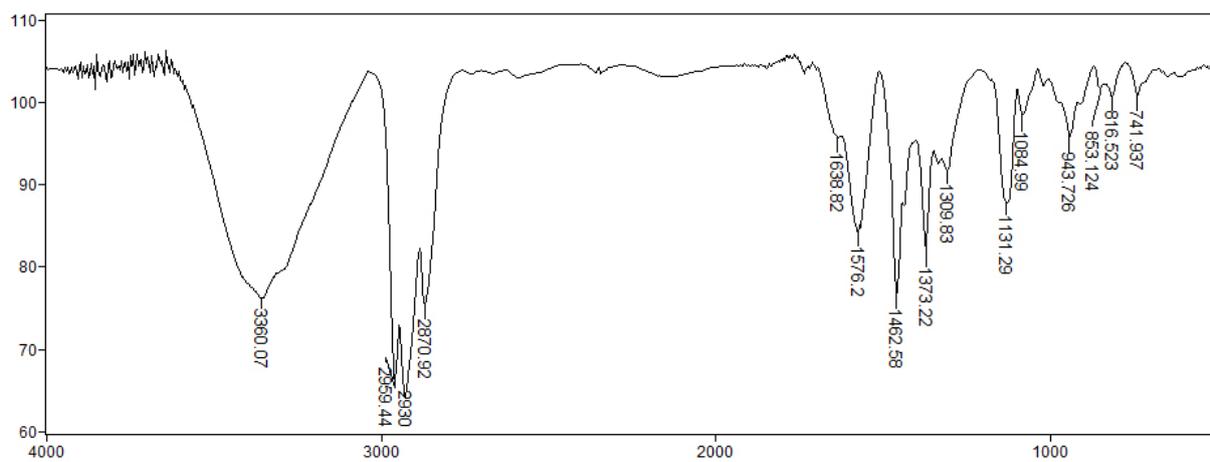
EM (70 eV) - 6-aminononan-2-ol (185)



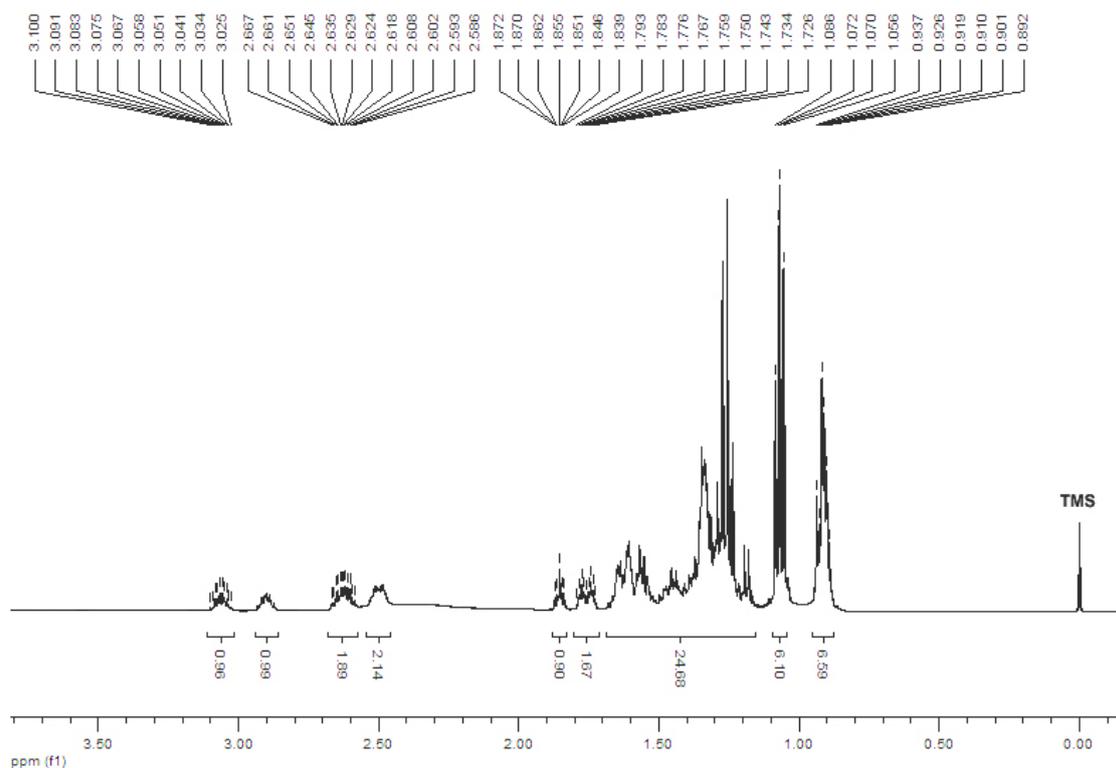
EM (IES⁺) - 6-aminononan-2-ol (185)



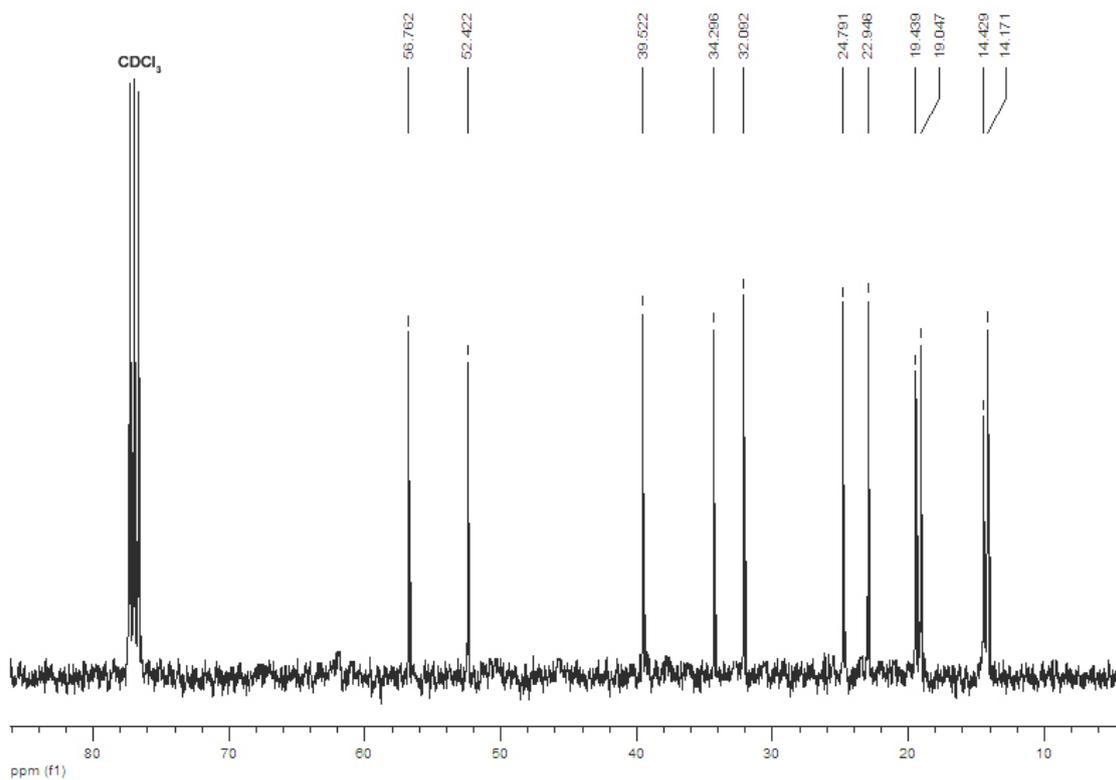
IV (filme) - 6-aminononan-2-ol (185)



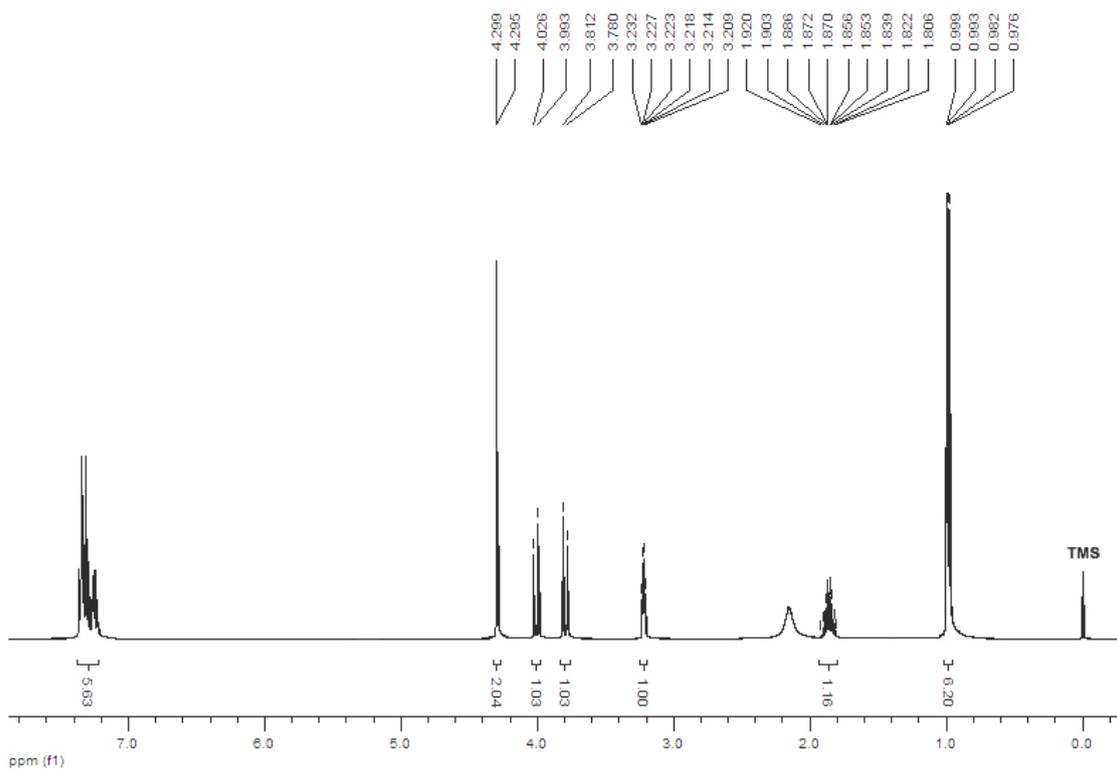
RMN ¹H (400 MHz) - (±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57)



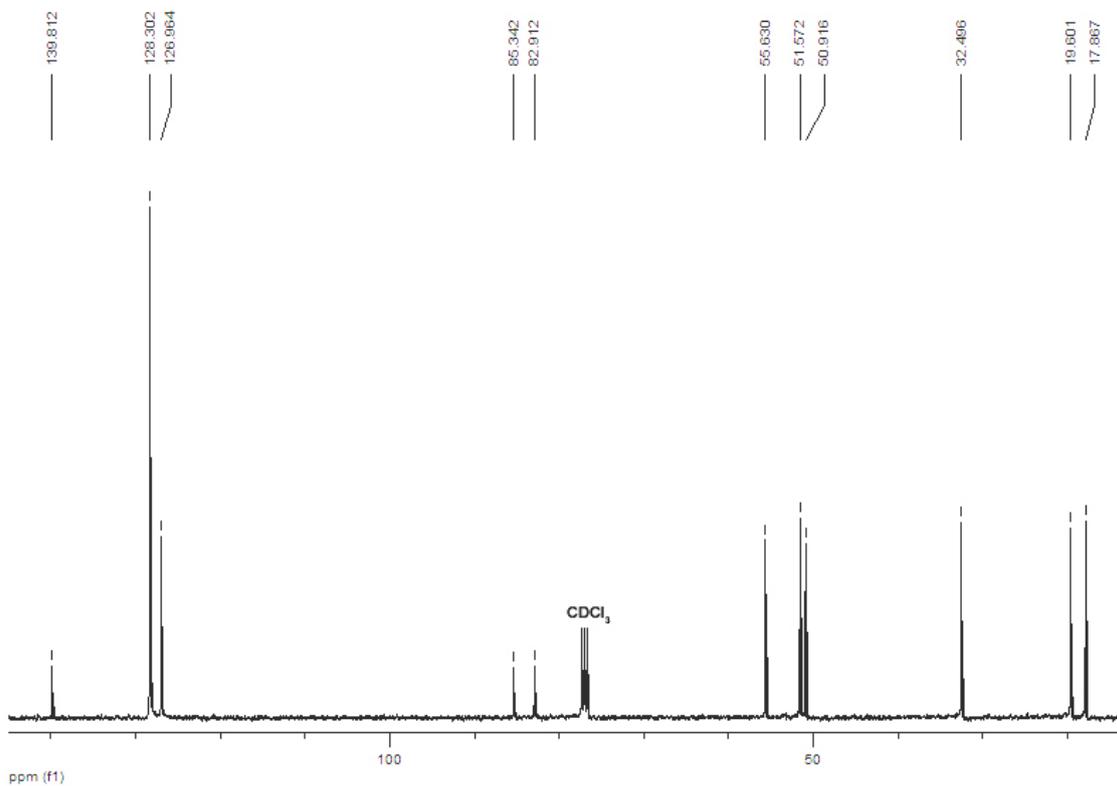
RMN ¹³C (100 MHz) - (±)-2-metil-6-propilpiperidina – (±)-Diidropinidina (57)



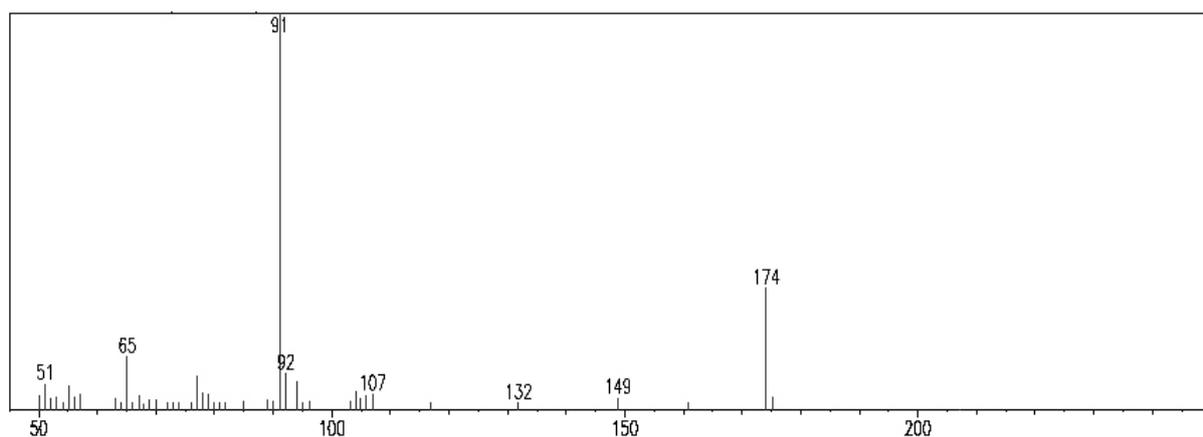
RMN ¹H (400 MHz) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)



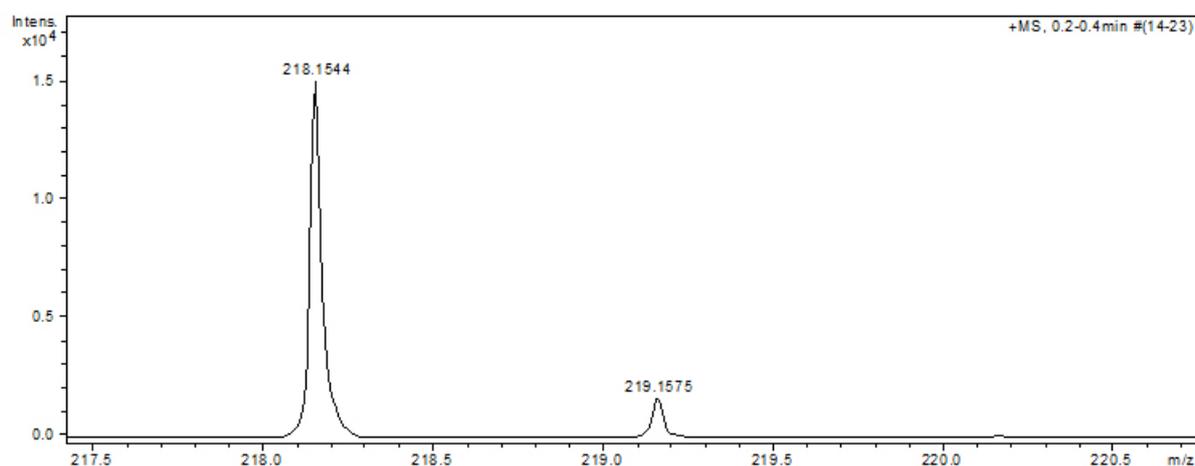
RMN ¹³C (100 MHz) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)



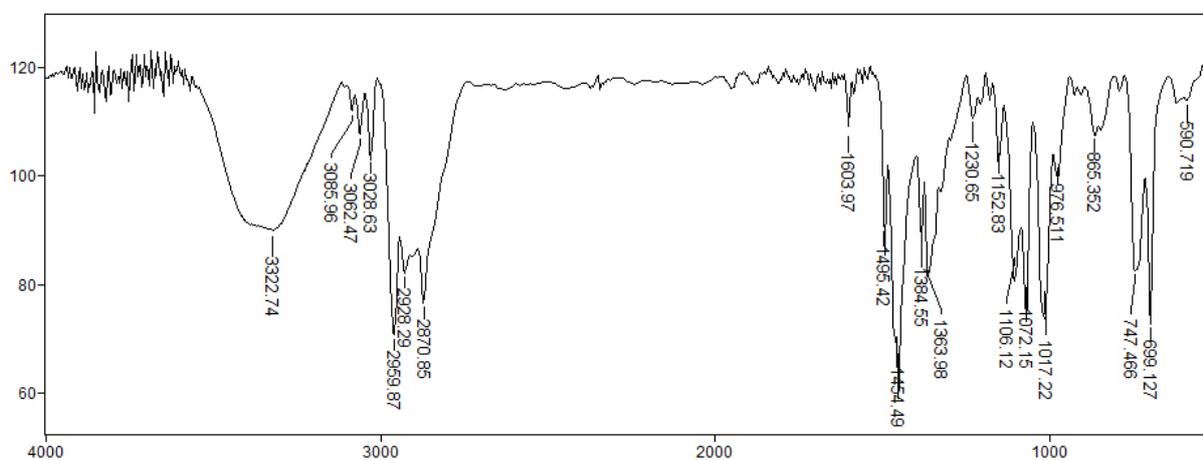
EM (70 eV) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)



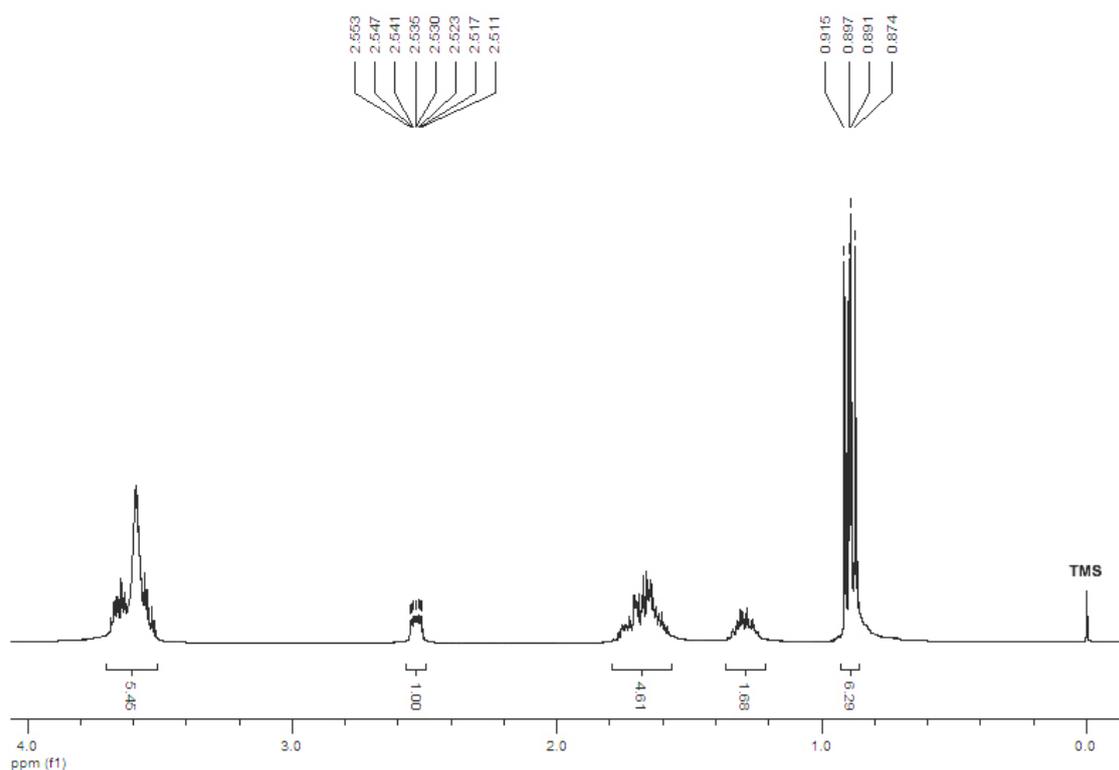
EM (IES⁺) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)



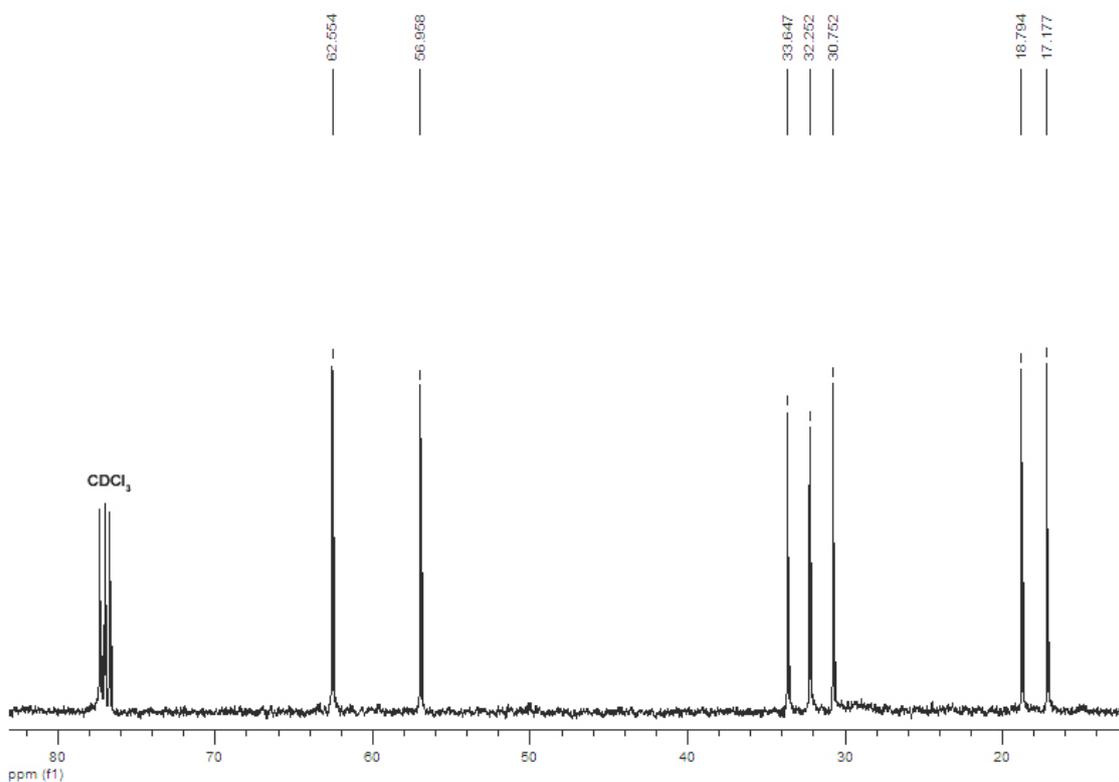
IV (filme) - 4-(benzilamino)-5-metil-hex-2-in-1-ol (194)



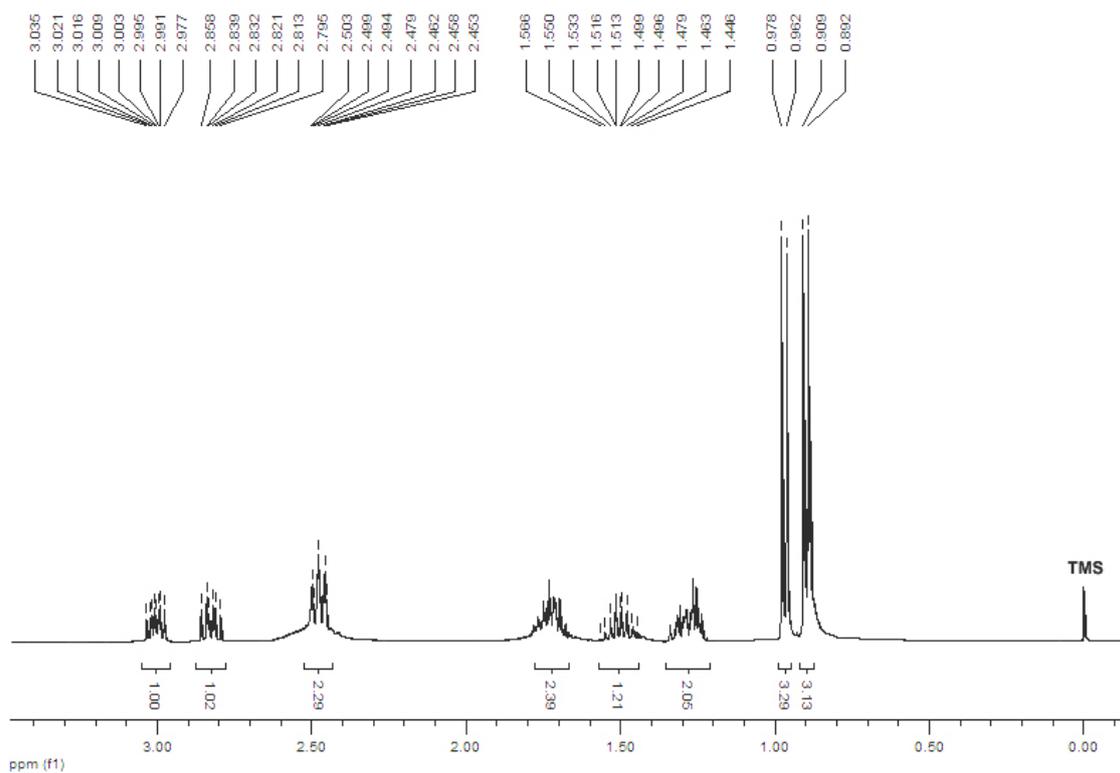
RMN ¹H (400 MHz) - 4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195)



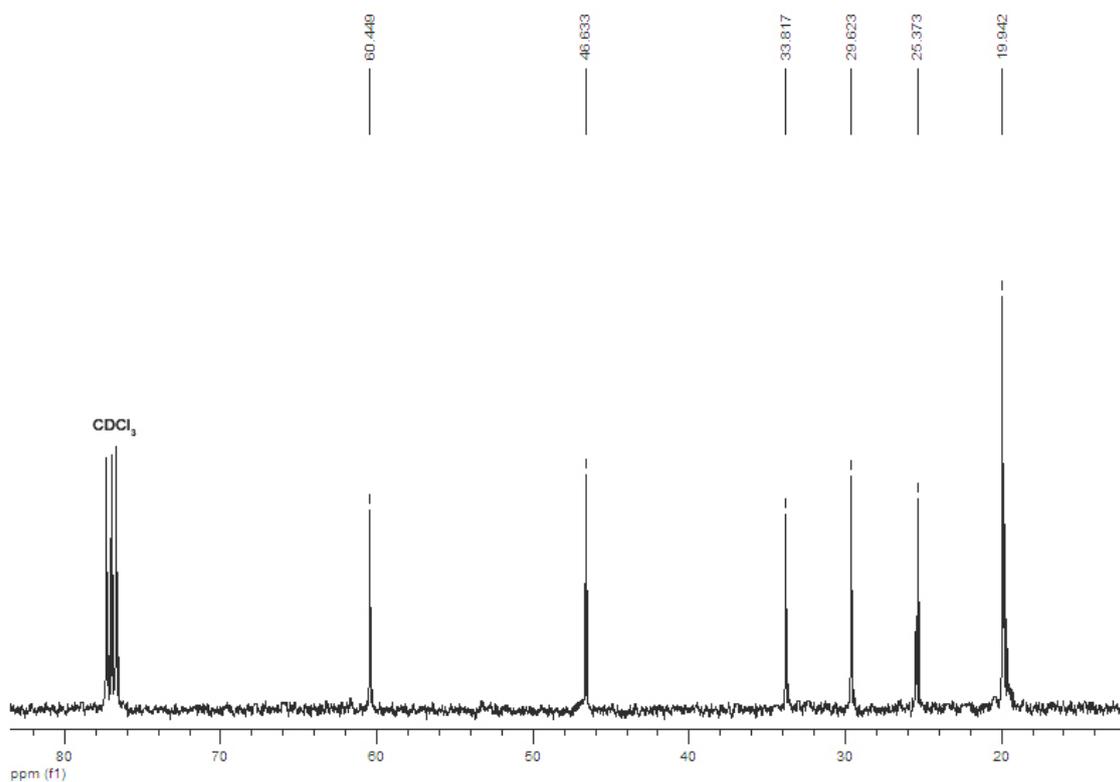
RMN ¹³C (100 MHz) - 4-amino-5-metil-hexan-1-ol (195)



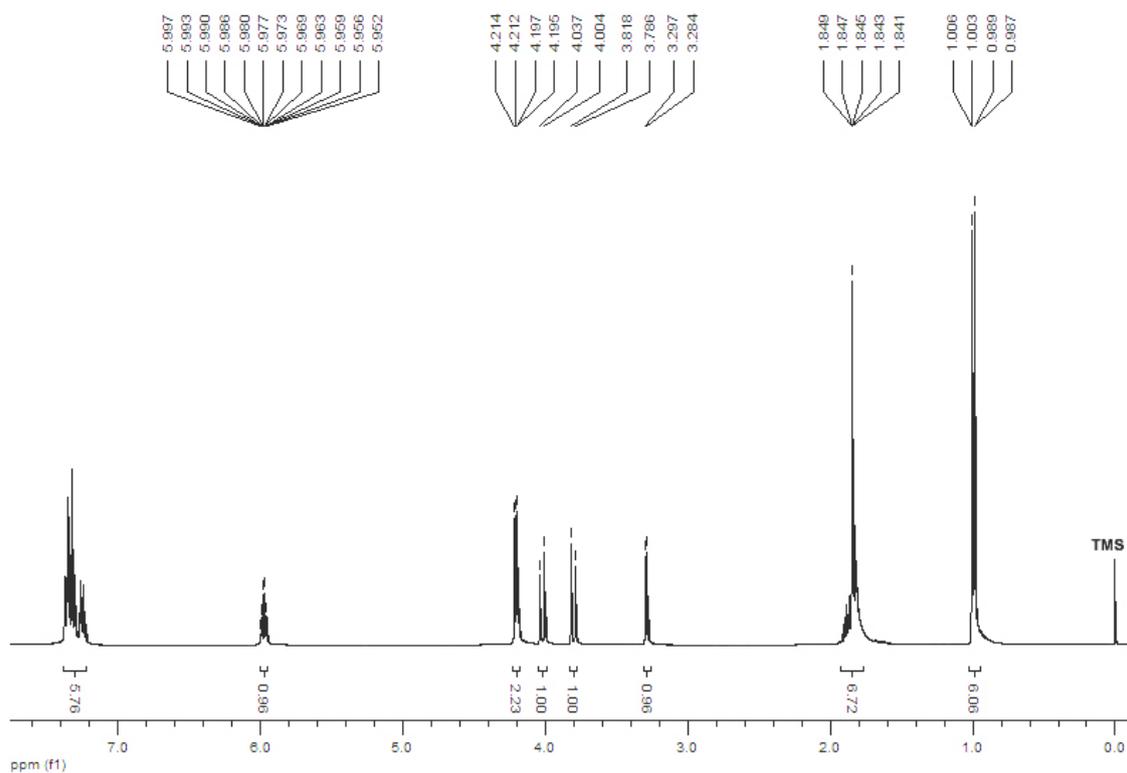
RMN ¹H (400 MHz) - (±)-2-isopropilpirrolidina (186)



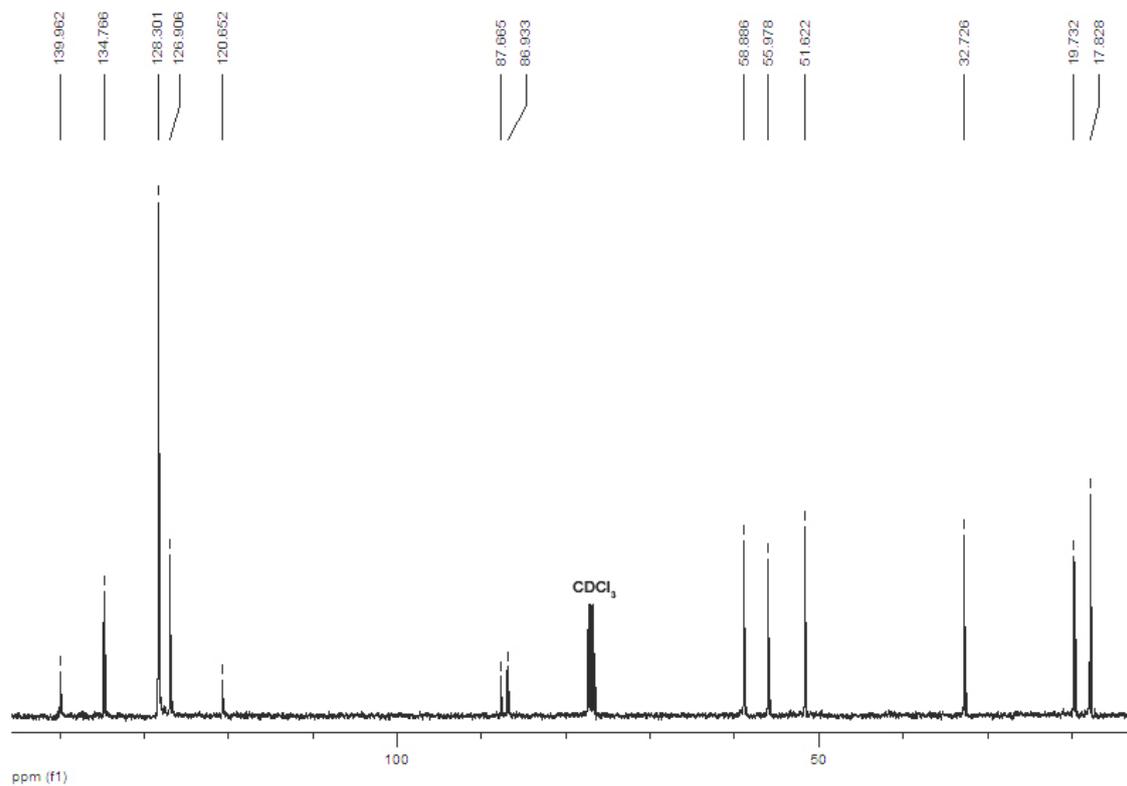
RMN ¹³C (100 MHz) - (±)-2-isopropilpirrolidina (186)



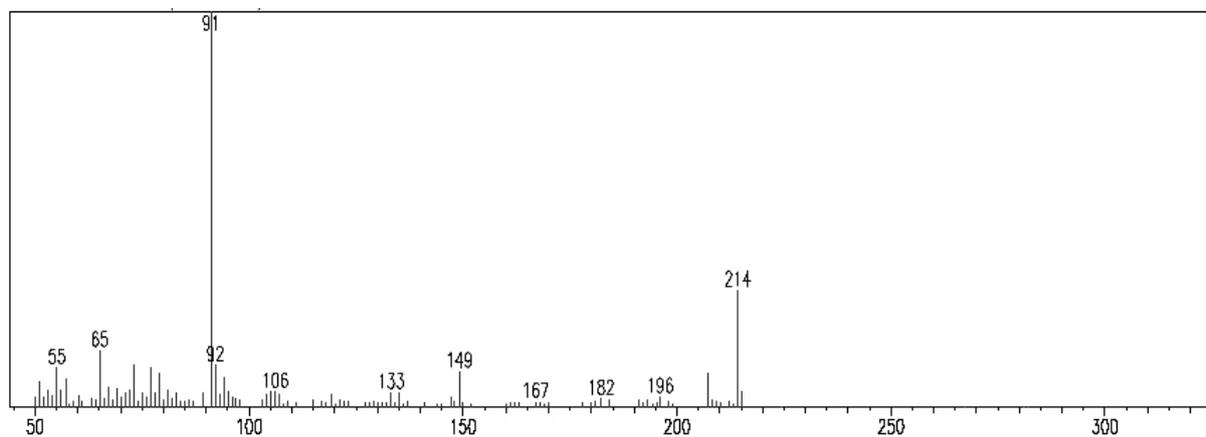
RMN ¹H (400 MHz) - (*E*)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)



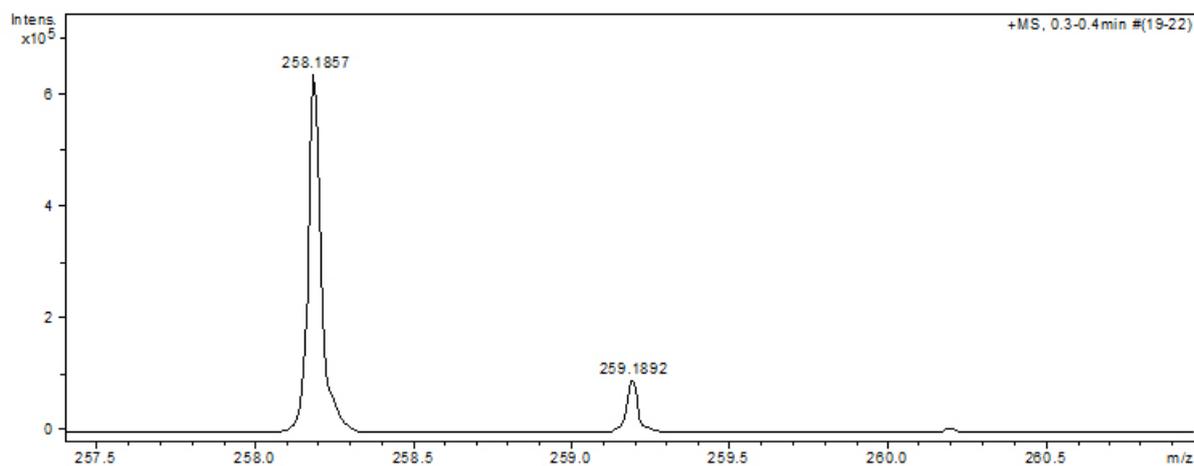
RMN ¹³C (100 MHz) - (*E*)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)



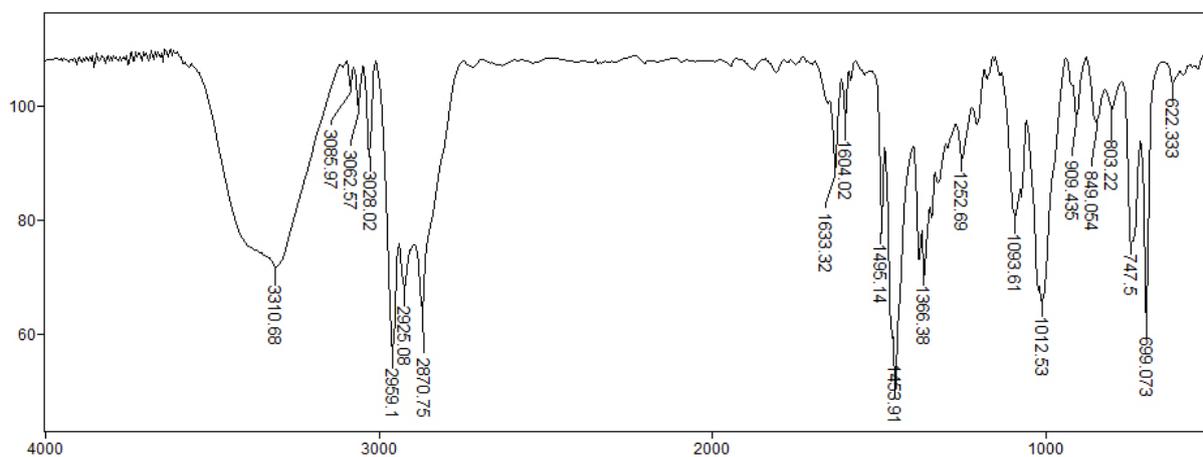
EM (70 eV) - (E)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)



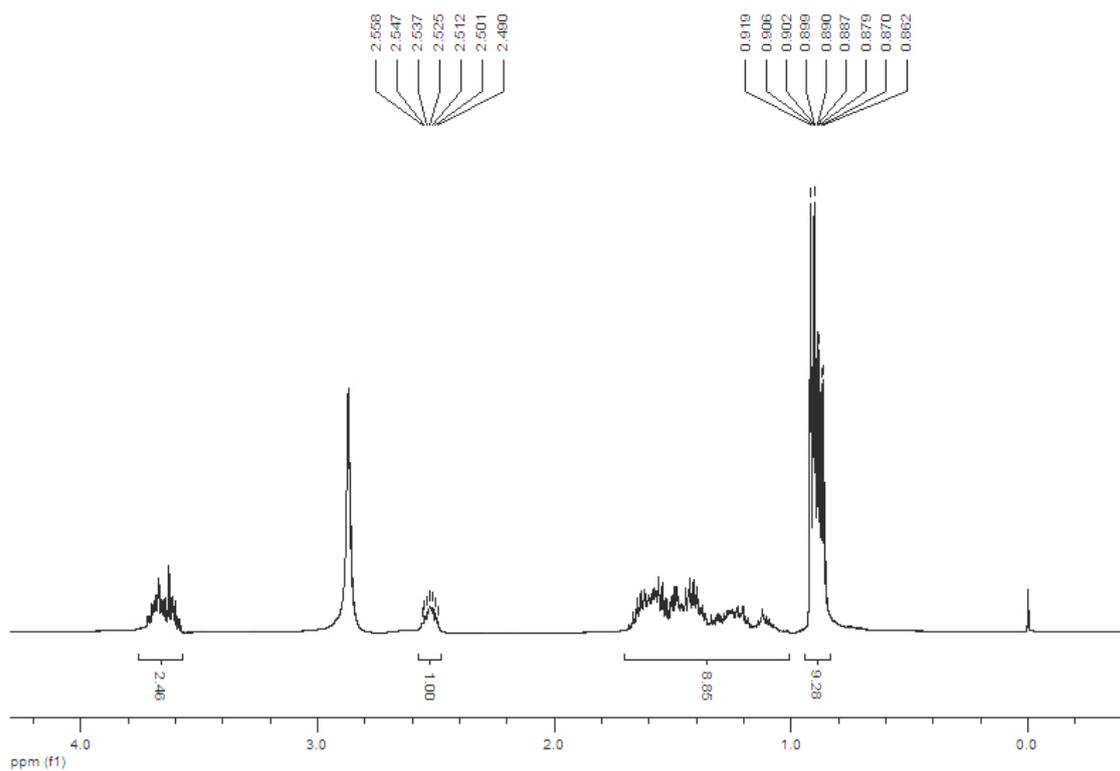
EM (IES⁺) - (E)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)



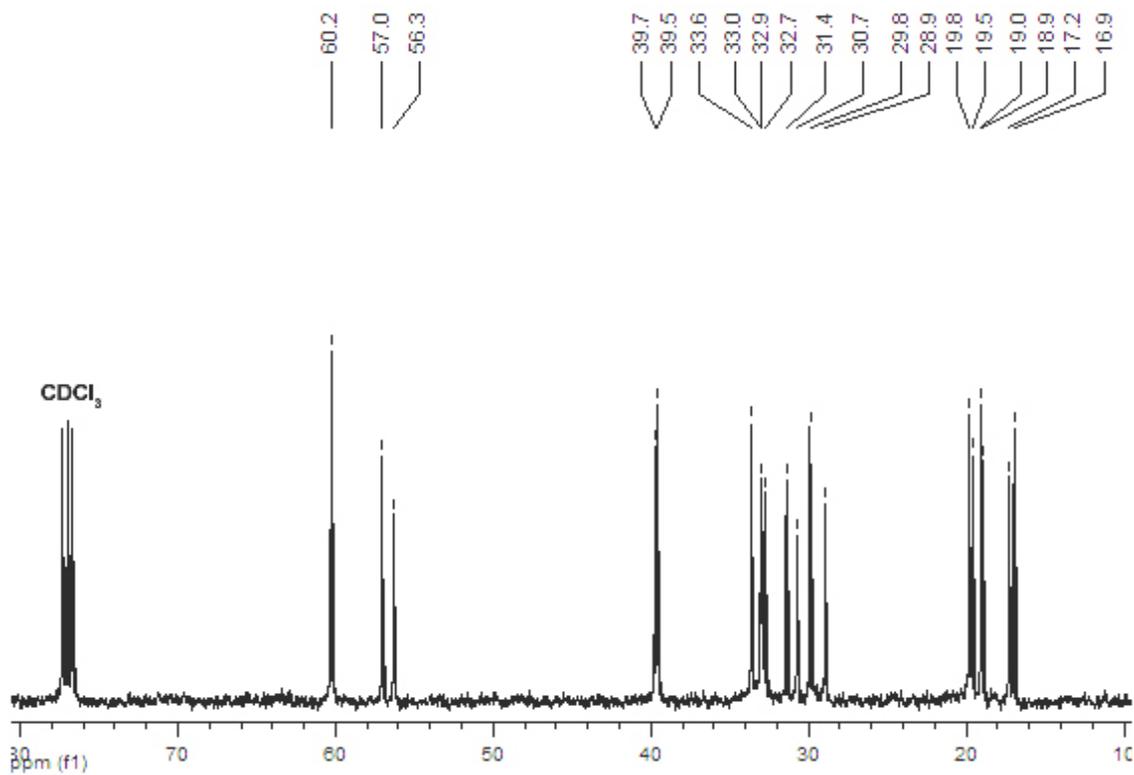
IV (filme) - (E)-6-(benzilamino)-3,7-dimetil-oct-2-en-4-in-1-ol (197)



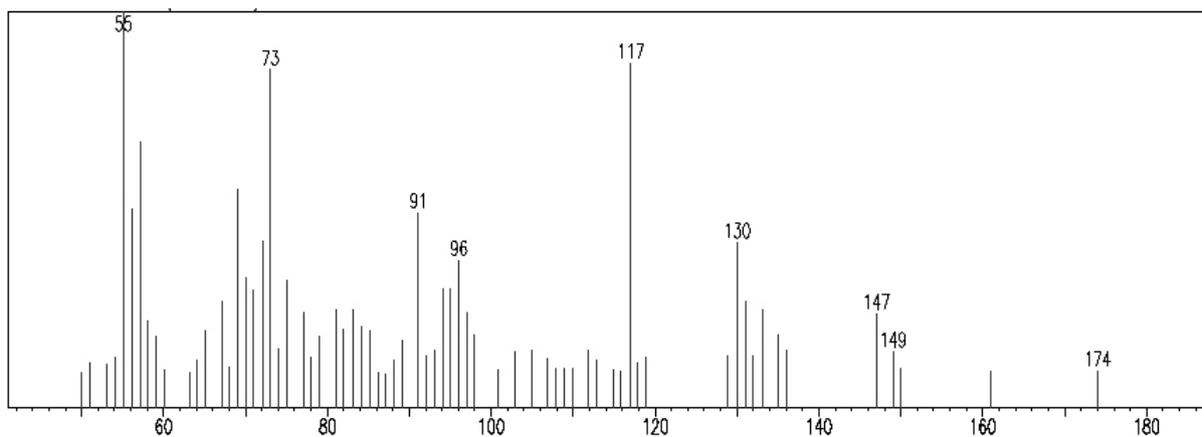
RMN ¹H (400 MHz) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)



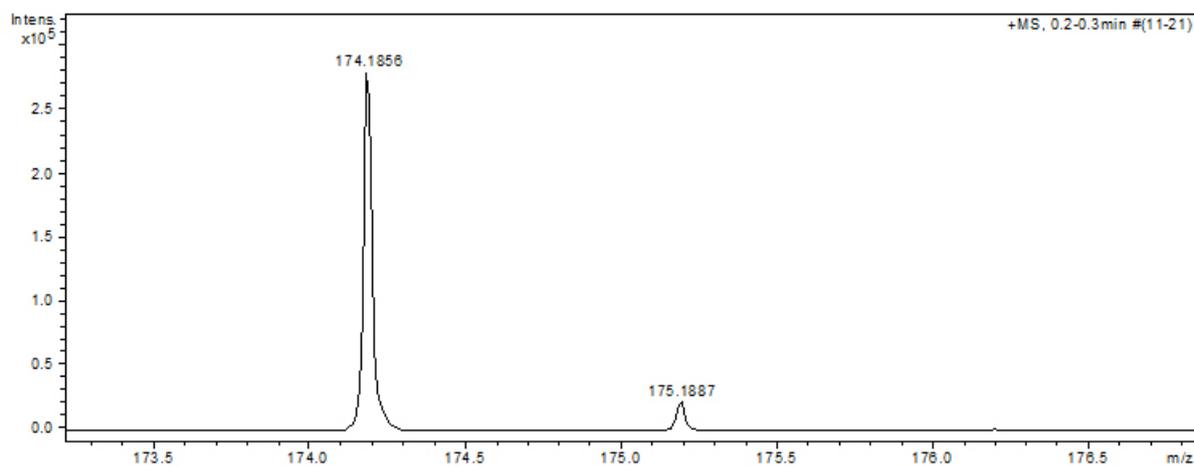
RMN ¹³C (100 MHz) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)



EM (70 eV) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)



EM (IES⁺) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)



IV (filme) - 6-amino-3,7-dimetil-octan-1-ol (198)

