

Luciana de Boer Pinheiro de Souza

**Desenvolvimento de metodologias de síntese
de piridazinonas e dicetopiperazinas com
interesse farmacológico**

**Florianópolis – SC
2010**

Luciana de Boer Pinheiro de Souza

**Desenvolvimento de metodologias de síntese de
piridazinonas e dicetopiperazinas com interesse
farmacológico**

**Tese submetida ao programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Catarina como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
Doutor em Química
Área de concentração: Química Orgânica**

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

**Dedico esta tese a meus
pais Daniel e Maria Helena,
meus irmãos Adriana e
Daniel e ao meu esposo
Luciano**

O cientista não estuda a natureza pelo que esta nos pode dar. A estuda pelo prazer que lhe proporciona; e este prazer se deve à beleza que nela existe. Se a natureza não fosse bela não valeria a pena o seu estudo; e se não valesse a pena conhecê-la, a vida não mereceria ser vivida.

H. Poincaré

AGRADECIMENTOS

- ✓ Aos meus pais Daniel e Maria Helena, meus irmãos Daniel e Adriana, aos meus cunhados Pierre e Denise e ao meu esposo Luciano;
- ✓ Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef pela orientação e amizade nestes longos anos de trabalho em seu laboratório;
- ✓ Aos amigos e colegas que fizeram e fazem parte do laboratório 302: Sandro, Luciano Silva, Janh, Adrielle, Luiz Everson, Emerson, Marcia, Gustavo Pozza, Lidiane, Tula, Misael, Luciano Fernandes, Luiz Gustavo e Rodrigo;
- ✓ Ao Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá por todos estes anos de colaboração;
- ✓ A todos os meus amigos;
- ✓ A Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento e seus alunos Tiago, Damianni e Cristiane pelas análises no Cromatógrafo a Gás;
- ✓ Ao Prof. Dr. Faruk Jose Nome e seus alunos Jacks e Bruno pelas análises de CG-MS;
- ✓ Ao Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori pela colaboração com nosso grupo de pesquisa;
- ✓ Ao Prof. Dr. Adailton Bortoluzzi pela análise de raio-x;
- ✓ Aos funcionários da Central de Análises, em especial a Eliane, Ângelo, Marcelo, Marcilene e Marta;
- ✓ Ao Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina;
- ✓ Ao CNPq pela concessão de bolsa;

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE GERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XV
ÍNDICE DE TABELAS.....	XIX
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XX
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XXIV
RESUMO.....	XXVI
ABSTRACT.....	XXVII
RESUMO ESQUEMÁTICO.....	XXVIII
<u>CAPÍTULO 1</u> : Estudo da reação de desidrogenação de uma série de dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas promovida por CuCl ₂	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Preparação da unidade heterocíclica 3(2 <i>H</i>)- piridazinona.....	2
2. JUSTIFICATIVAS.....	8
3. OBJETIVOS.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
4.1 Preparação das dihidro piridazinonas 4,6- dissubstituídas 15a-f.....	10
4.2 Desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6- dissubstituídas 15a-f.....	11
4.3 Estudo da formação dos produtos secundários 17a-f.....	13
4.4 Intermediário da reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 15a-f.....	15
4.5 Síntese e reação de desidrogenação da cis-4-fenil- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona (5c).....	20
4.6 Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas 15a-f na presença de supressor radicalar.....	23
4.7 Conversão da piridazinona 16c no respectivo derivado clorado 17c.....	26
4.8 Estudo da influência do agente oxidante nas reações de desidrogenação da dihidro piridazinona 15c.....	28
4.9 Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas 15a-f na presença de ácido clorídrico.....	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33

<u>CAPÍTULO 2: Desenvolvimento de uma metodologia sintética na preparação de dicetopiperazinas derivadas da L-prolina via radical livre</u>		36
1. INTRODUÇÃO.....		36
1.1 Dicetopiperazinas derivadas da prolina como bloco construtor.....		36
1.2 Metodologias sintéticas para a preparação de dicetopiperazinas derivadas da prolina.....		37
1.3 Reações radiculares.....		42
1.3.1 Adição radicalar intermolecular em derivados imínicos.....		43
2. JUSTIFICATIVA.....		54
3. OBJETIVOS.....		55
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....		57
4.1 Rota sintética utilizada na preparação das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina 70a-b.....		57
4.2 Síntese da <i>o</i> -benzil hidroxilamina 63.....		58
4.3 Síntese da oxima éter <i>E</i> -64.....		60
4.4 Síntese das oximas derivadas da L-prolina 66 e 67.....		62
4.5 Adição de radical etila às oximas éteres derivadas da L-prolina 66 e 67.....		69
4.5.1 Adição de radical etila à oxima éter 66.....		69
4.5.2 Adição de radical etila à oxima éter 67.....		74
4.6 Adição do radical isopropila às oximas éteres derivadas da L-prolina 66 e 67.....		77
4.6.1 Adição de radical isopropila à oxima éter 66....		77
4.6.2 Adição de radical isopropila à oxima éter 67.....		84
4.7 Adição do radical <i>t</i> -butila à oxima éter derivada da L-prolina 66.....		86
4.8 Síntese das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina 70a-b.....		89
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....		95
<u>SEÇÃO EXPERIMENTAL</u>		99
1. Instrumentação e Reagentes.....		99
2. Procedimento para as reações.....		100
2.1 Síntese do <i>cis</i> -4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona (5c).....		100
2.2 Síntese do 4-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona (6c).....		101

2.3 Procedimento geral para a síntese das 2 <i>H</i> -piridazin-3-ona 4,6-dissubstituídas (16a-f, 17a-f e 18a-f).....	101
2.3.1 4-benzil-6-fenil-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16a).....	102
2.3.2 4-benzil-6-(4-bromofenil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16b).....	103
2.3.3 6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16c).....	103
2.3.4 6-(4-bromofenil)- 4-(3-nitrobenzil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16d).....	104
2.3.5 6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16e).....	104
2.3.6 6-(4-bromofenil)- 4-(4-nitrobenzil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16f).....	105
2.3.7 4-(cloro-fenil-metil)-6-fenil-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17a).....	105
2.3.8 4-[cloro(4-fenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17b).....	106
2.3.9 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-fenil-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17c).....	106
2.3.10 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17d).....	107
2.3.11 5-cloro-6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17e).....	108
2.3.12 4-[cloro(4-nitrofenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17f).....	108
2.3.13 4-benzil-5-cloro-6-fenil-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18a).....	109
2.3.14 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18b).....	109
2.3.15 5-cloro-6-fenil -4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18c).....	110
2.3.16 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18d).....	110
2.3.17 5-cloro-6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18e).....	111
2.3.18 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (18f).....	111
2.4 Síntese do cis-(3a, 4, 7, 7a)-tetrahidroiso benzofuran-1,3-dieno (21).....	112

2.5 Síntese do (3aR, 7aS)-hexahidroisobenzofuran-1,3-dieno (22).....	112
2.6 Síntese do ácido cis-2-benzoil-ciclohexano-carboxílico (23).....	113
2.7 Síntese do Cloridrato de (S)-metil pirrolidina-2-carboxilato (35).....	113
2.8 Síntese da O-Benzilhidroxilamina (63).....	114
2.9 Síntese do Ácido (E)-2-(benziloxi)imino acético (64).....	114
2.10 Síntese do Cloridrato de (S)-benzil pirrolidina-2-carboxilato (65).....	115
2.11 Síntese do (S)-metil-1-((E)-2-benziloxilminoacetil)pirrolidina-2-carboxilato (66).....	115
2.12 Síntese do (S)-benzil-1-((E)-2-benziloxiiminoacetil)pirrolidina-2-carboxilato (67).....	116
2.13 Procedimento geral para a síntese dos dipeptídeos (S,S) e (S,R)-68a e (S,S) e (S,R)-69a.....	117
13.1 1-[(2S)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SS-68a).....	118
2.13.2 1-[(2R)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-68a).....	118
2.13.3 1-[(2S)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SS-69a).....	119
2.13.4 1-[(2R)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SR-69a).....	119
2.14 Procedimento geral para a síntese dos dipeptídeos (S,S) e (S,R)-68b e (S,S) e (S,R)-69b.....	120
2.14.1 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SS-68b).....	121
2.14.2 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-68b).....	121
2.14.3 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SS-69b).....	122
2.14.4 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SR-69b).....	123

2.15 Síntese do 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-69c).....	123
2.16 Procedimento geral para a síntese das dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70a.....	124
2.16.1 (3S,8aS)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-diona (SS-70a).....	124
2.16.2 (3R,8aS)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-diona (SR-70a).....	124
2.17 Procedimento geral para a síntese das dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70b.....	125
2.17.1 (3S,8aS)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirrolo [1,2-a]pirazina-1,4-diona (SS-70b).....	125
2.17.2 (3R,8aS)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirrolo [1,2-a]pirazina-1,4-diona (SR-70b).....	126
2.18 Síntese da N-Hidroxiftalimida (76).....	126
2.19 Síntese da O-Benziloxiftalimida (77).....	127
2.20 Síntese do 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina(80).	127
2.21 Síntese do cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolina (82).....	128
2.22 Síntese do 2-bromopropano (85).....	128
2.23 Síntese do 2-iodopropano (86).....	129
2.24 Síntese do iodeto de <i>t</i> -butila (88).....	129
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	130
<u>SEÇÃO ESPECTROS</u>	139
Espectro 1: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 5c.....	139
Espectro 2: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto 5c.....	140
Espectro 3: Espectro de IV (KBr) do composto 5c.....	141
Espectro 4: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 6c.....	142
Espectro 5: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto 6c.....	143
Espectro 6: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400 MHz) do composto 16a.....	144
Espectro 7: Espectro de RMN ¹³ C (DMSO, 100 MHz) do composto 16a.....	145

Espectro 8: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16a.....	146
Espectro 9: Espectro de IV (KBr) do composto 16a.....	147
Espectro 10: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 16b.....	148
Espectro 11: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16b.....	149
Espectro 12: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16b.....	150
Espectro 13: Espectro de IV (KBr) do composto 16b.....	151
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 16c.....	152
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16c.....	153
Espectro 16: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16c.....	154
Espectro 17: Espectro de IV (KBr) do composto 16c.....	155
Espectro 18: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 16d.....	156
Espectro 19: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16d.....	157
Espectro 20: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16d.....	158
Espectro 21: Espectro de IV (KBr) do composto 16d.....	159
Espectro 22: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 16e.....	160
Espectro 23: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16e.....	161
Espectro 24: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16e.....	162
Espectro 25: Espectro de IV (KBr) do composto 16e.....	163
Espectro 26: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 16f.....	164
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16f.....	165

Espectro 28: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16f.....	166
Espectro 29: Espectro de IV (KBr) do composto 16f.....	167
Espectro 29: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17a.....	168
Espectro 30: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17a.....	169
Espectro 31: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17a.....	170
Espectro 32: Espectro de IV (KBr) do composto 17a.....	171
Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17b.....	172
Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17b.....	173
Espectro 35: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17b.....	174
Espectro 36: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17c.....	175
Espectro 37: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17c.....	176
Espectro 38: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17c.....	177
Espectro 39: Espectro de IV (KBr) do composto 17c.....	178
Espectro 40: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17d.....	179
Espectro 41: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17d.....	180
Espectro 42: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17d.....	181
Espectro 43: Espectro de IV (KBr) do composto 17d.....	182
Espectro 44: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17e.....	183
Espectro 45: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17e.....	184
Espectro 46: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17e.....	185

Espectro 47: Espectro de IV (KBr) do composto 17e.....	186
Espectro 48: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 17f.....	187
Espectro 49: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17f.....	188
Espectro 50: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 17f.....	189
Espectro 51: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 18a.....	190
Espectro 52: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 18a.....	191
Espectro 53: Espectro de HETCOR (DMSO) do composto 18a.....	192
Espectro 54: Espectro de HETCOR ampliado (DMSO) do composto 18a.....	193
Espectro 55: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto 18a.....	194
Espectro 56: Espectrômetro de massas do composto 18a.....	195
Espectro 57: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 18b.....	196
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 18b.....	197
Espectro 59: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 18b.....	198
Espectro 60: Espectrômetro de massas do composto 18b.....	199
Espectro 61: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 18c.....	200
Espectro 62: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 18c.....	201
Espectro 63: Espectro de ATP (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 18c.....	202
Espectro 64: Espectro de HETCOR (CDCl_3) do composto 18c.....	203
Espectro 65: Espectro de COSY(CDCl_3 , 400 MHz) do composto 18c.....	204
Espectro 66: Espectro de NOESY(CDCl_3 , 400 MHz) do composto 18c.....	205

Espectro 67: Espectro de NOEDIFF (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 18c.....	206
Espectro 68: Espectrômetro de massas do composto 18c.....	207
Espectro 69: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400 MHz) do composto 18d.....	208
Espectro 70: Espectro de RMN ¹³ C (DMSO, 100 MHz) do composto 18d.....	209
Espectro 71: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 18d.....	210
Espectro 72: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto 18d.....	211
Espectro 73: Espectro de HETCOR (DMSO) do composto 18d.....	212
Espectro 74: Espectrômetro de massas do composto 18d.....	213
Espectro 75: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400 MHz) do composto 18e.....	214
Espectro 76: Espectro de RMN ¹³ C (DMSO, 100 MHz) do composto 18e.....	215
Espectro 77: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto 18e.....	216
Espectro 78: Espectrômetro de massas do composto 18e.....	217
Espectro 79: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400 MHz) do composto 18f.....	218
Espectro 80: Espectro de RMN ¹³ C (DMSO, 100 MHz) do composto 18f.....	219
Espectro 81: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 18f.....	220
Espectro 82: Espectrômetro de massas do composto 18f.....	221
Espectro 83: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 21.....	222
Espectro 84: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto 21.....	223
Espectro 85: Espectro de IV (KBr) do composto 21.....	224
Espectro 86: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 22.....	225

Espectro 87: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 22.....	226
Espectro 88: Espectro de IV (KBr) do composto 23.....	227
Espectro 89: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) do composto 35.....	228
Espectro 90: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 63.....	229
Espectro 91: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 64.....	230
Espectro 92: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 64.....	231
Espectro 93: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 64.....	232
Espectro 94: Espectro de IV (KBr) do composto 64.....	233
Espectro 95: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 65.....	234
Espectro 96: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 66.....	235
Espectro 97: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 66.....	236
Espectro 98: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 66.....	237
Espectro 99: Espectro de IV (KBr) do composto 66.....	238
Espectro 100: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 67.....	239
Espectro 101: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 67.....	240
Espectro 102: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 67.....	241
Espectro 103: Espectro de IV (KBr) do composto 67.....	242
Espectro 104: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-68a.....	243
Espectro 105: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-68a.....	244
Espectro 106: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-68a.....	245

Espectro 107: Espectro de gCOSY (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,S)-68a.....	246
Espectro 108: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-68a.....	247
Espectro 109: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-68a.....	248
Espectro 110: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-68a.....	249
Espectro 111: Espectro de DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-68a.....	250
Espectro 112: Espectro de gCOSY (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-68a.....	251
Espectro 113: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-68a.....	195 252
Espectro 114: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,S)-69a.....	253
Espectro 115: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-69a.....	254
Espectro 116: Espectro de DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-69a.....	255
Espectro 117: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-69a.....	256
Espectro 118: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-69a.....	257
Espectro 119: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-69a.....	258
Espectro 120: Espectro de DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-69a.....	259
Espectro 121: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-69a.....	260
Espectro 122: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,S)-68b.....	261
Espectro 123: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-68b.....	262
Espectro 124: Espectro de DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-68b.....	263
Espectro 125: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-68b.....	264
Espectro 126: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-68b.....	265

Espectro 127: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-68b.....	266
Espectro 128: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-68b.....	267
Espectro 129: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-68b.....	268
Espectro 130: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-69b.....	269
Espectro 131: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-69b.....	270
Espectro 132: Espectro de ATP (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-69b.....	271
Espectro 133: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-69b.....	272
Espectro 134: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-69b.....	273
Espectro 135: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69b.....	274
Espectro 136: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69b.....	275
Espectro 137: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-69b.....	276
Espectro 138: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-69c.....	277
Espectro 139: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69c.....	278
Espectro 140: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-70a.....	279
Espectro 141: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-70a.....	280
Espectro 142: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-70a.....	281
Espectro 143: Espectro de gHETCOR (CDCl_3) do composto (S,S)-70a.....	282
Espectro 144: Espectro de gCOSY (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-70a.....	283
Espectro 145: Espectro ampliado (0-6,5 ppm) de gCOSY (CDCl_3 , 400 MHz) (S,S)-70a.....	284
Espectro 146: Espectro ampliado (0-4,5 ppm) de gCOSY (CDCl_3 , 400 MHz) (S,S)-70a.....	285

Espectro 147: Espectro de gNOESY (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,S)-70a.....	286
Espectro 148: Espectro ampliado (3,2-4,2 ppm) de gNOESY (CDCl ₃ , 400 MHz) (S,S)-70a.....	287
Espectro 149: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-70a.....	288
Espectro 150: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-70a.....	289
Espectro 151: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-70a.....	290
Espectro 152: Espectro de DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-70a.....	291
Espectro 153: Espectro de gHETCOR (CDCl ₃) do composto (S,R)-70a.....	292
Espectro 154: Espectro de gCOSY (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-70a.....	293
Espectro 155: Espectro ampliado de gCOSY (CDCl ₃ , 400 MHz) do (S,R)-70a.....	294
Espectro 156: Espectro de gNOESY (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-70a.....	295
Espectro 157: Espectro ampliado de gNOESY (CDCl ₃ , 400 MHz) do (S,R)-70a.....	296
Espectro 158: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-70a.....	297
Espectro 159: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,S)-70b.....	298
Espectro 160: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-70b.....	299
Espectro 161: Espectro de ATP (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,S)-70b.....	300
Espectro 162: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-70b.....	301
Espectro 163: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (S,R)-70b.....	302
Espectro 164: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-70b.....	303
Espectro 165: Espectro de ATP (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (S,R)-70b.....	304
Espectro 166: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-70b.....	305

Espectro 167: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto 76.....	306
Espectro 168: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 76.....	307
Espectro 169: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 76.....	308
Espectro 170: Espectro de IV (KBr) do composto 76.....	309
Espectro 171: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 77.....	310
Espectro 172: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 77.....	311
Espectro 173: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 77.....	312
Espectro 174: Espectro de IV (KBr) do composto 77.....	313
Espectro 175: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) do composto 82.....	314
<u>ANEXO</u>	315
Dados cristalográficos do (3 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-3-Etil-hexahidropirroló [1,2- <i>a</i>]pirazina-1,4-diona (S, <i>R</i>)-70a.....	315

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de sistemas piridazinônicos biologicamente ativos.....	1
Figura 2: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400MHz) (a) da 6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (16c) (b) da 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-fenil-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona (17c).....	13
Figura 3: Espectro de (a) RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) e (b) ATP (CDCl ₃ , 100MHz) do intermediário 18c.....	16
Figura 4: (a) Atribuição dos sinais do espectro de 1H RMN e (b) espectro de gHETCOR (CDCl ₃) do intermediário 18c.....	17
Figura 5: (a) Estrutura e (b) espectro de gNOESY (CDCl ₃ , 400MHz) do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona 18c.....	18
Figura 6: Espectro de NOEDIFF (CDCl ₃ , 400MHz) do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona 18c.....	19
Figura 7: Figura representativa da conformação do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona 18c.....	20
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona 5c.....	22
Figura 9: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) da 4-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona 6c.....	23
Figura 10: Espectro de RMN ¹ H (DMSO, 400MHz) da mistura das piridazinonas 16c e 17c na reação 3 da Tabela 3.....	28
Figura 11: Dicotopiperazinas derivadas da prolina.....	36
Figura 12: Ataque do eletrófilo ao biciclo lactim éter 45 mediado pelo lítio.....	42
Figura 13: Estabilização do radical alcóxiaminil.....	43
Figura 14: Controle estereoquímico da reação de adição radicalar do derivado sulfonil cânfora da oxima éter 57.....	52
Figura 15: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) da <i>O</i> -benzil hidroxilamina 63.....	59

Figura 16: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) da oxima <i>E</i> -64.....	61
Figura 17: Espectro de IV (KBr) da oxima éter <i>E</i> -64.....	61
Figura 18: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400MHz) do DMT-MM 82.....	63
Figura 19: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400MHz) do (a) Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de metila 35 e (b) Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de benzila 65.....	64
Figura 20: Estrutura dos possíveis confôrmeros do (S)-1-[(<i>E</i>)-2-benziloxiiminoacetil]pirrolidina-2-carboxilato de metil 66 e (S)-1-[(<i>E</i>)-2-benziloxiimino acetil]pirrolidina-2-carboxilato de benzila 67.....	65
Figura 21: (a) Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do composto 66 e (b) espectro de ^{13}C RMN (DMSO, 400MHz) do 66.....	66
Figura 22: Espectros de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) sobre aquecimento da oxima 66.....	67
Figura 23: a) Geometrias otimizadas com BP86/TZVP em diclorometano, empregando-se o modelo de solvatação contínua PCM e b) energias relativas dos confôrmeros, no vácuo e solvatados em diclorometano.....	68
Figura 24: Cromatograma obtido por cromatografia gasosa em fase estacionária Shimadzu CBP5 da mistura dos dipeptídeos (S,R)-68a e (S,S)-68a....	71
Figura 25: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,R)-68a e (b) 1-[(2S)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,S)-68a.....	72
Figura 26: Equilíbrio conformacional para os diastereoisômeros (S,R)-68a e (S,S)-68a.....	73
Figura 27: Formação dos diastereoisômeros (S,R)-68a e (S,S)-68a pelo ataque do radical etila a oxima éter 66.....	74

Figura 28: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (S,R)-69a e (b) 1-[(2S)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (S,S)-69a.....	76
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do (a) brometo de iso-propila 85 e (b) iodeto de iso-propila 86.....	78
Figura 30: Cromatograma da reação com BF ₃ OEt ₂ (reação 6, Tabela 15) obtido por cromatografia gasosa em fase estacionária Shimadzu CBP5 da mistura dos dipeptídeos (S,R)-68b e (S,S)-68b....	80
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,R)-68b e (b) 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,S)-68b.....	81
Figura 32: (a) Propostas dos principais fragmentos no EM e (b) Espectrômetro de Massas do dipeptídeo 68b.....	82
Figura 33: Representação do equilíbrio conformacional dos dipeptídeos (S,R)-68a e (S,R)-68b.....	83
Figura 34: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (S,R)-69b e (b) 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (S,S)-69b.....	85
Figura 35: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do iodeto de <i>t</i> -butila 88.....	87
Figura 36: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,R)-69c...	89
Figura 37: Espectros de (a) RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) e (b) IV (KBr) do (3S,8aS)-3-Etil-hexahidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4-diona (S,S)-70a.....	90

Figura 38: Espectro de NOESY (CDCl ₃ , 400MHz) do(3 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,4-diona (S,S)-70a.....	92
Figura 39: Estrutura molecular (ORTEP) para o (3 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,4-diona (S,R)-70a, elipsóides com 40% de probabilidade.	93
Figura 40: Espectros de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do (3 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,4-diona (S,R)-70b.....	94

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Preparação das 3(2H)-piridazinonas 16a-f e 17a-f.....	12
Tabela 2: Síntese das 3(2H)-piridazinonas 16a-f pela reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 15a-f na presença de benzoquinona.....	25
Tabela 3: Síntese do derivado 17c a partir da piridazinona 16c.....	27
Tabela 4: Desidrogenação da dihidro piridazinona 4,6-dissubstituída 15c em diferentes condições reacionais.....	29
Tabela 5: Síntese das 3(2H)-piridazinonas 16a-f e 17a-f pela reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 15a-f na presença de ácido clorídrico.....	32
Tabela 6: Alquilação do biciclo lactim éter 45 em diferentes eletrófilos.....	41
Tabela 7: Estudo da adição do radical etila aos derivados imínicos 47a-c em diferentes condições reacionais.....	44
Tabela 8: Adição de diferentes radicais alquila a oxima éter 47c.....	45
Tabela 9: Reação de adição do radical etila as oximas éter <i>E</i> -50 e <i>Z</i> -50 em diferentes condições.....	47
Tabela 10: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre com diferentes haletos de alquila....	49
Tabela 11: Adição de radicais alquila secundários e terciários a oxima éter 56 mediada por zinco metálico em meio aquoso.....	50
Tabela 12: Adição radicalar diestereoseletiva ao derivado sulfonil cânfora da oxima éter 57 em diferentes condições reacionais.....	51
Tabela 13: Adição radicalar às oximas éter (<i>R</i> , <i>Z</i>)-60a-b na ausência de Bu_3SnH	53
Tabela 14: Adição do radical isopropila a oxima 66 em diferentes condições.....	79

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Preparação de derivados 3(2 <i>H</i>)- piridazinonas.....	2
Esquema 2: Reação de desidrogenação da dihidro piridazinona 1 utilizando Br ₂ em AcOH.....	2
Esquema 3: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 3a-c utilizando NBS em DMSO- H ₂ O.....	3
Esquema 4: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 5a-c utilizando SOCl ₂ em benzeno.....	3
Esquema 5: Reação de desidrogenação da dihidro piridazinona 7 utilizando SeO ₂ em condições convencionais e microondas.....	4
Esquema 6: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 3c, 5a-c e 9a-g utilizando CuCl ₂ em CH ₃ CN.....	5
Esquema 7: Mecanismo proposto por Csende para a reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 3c, 5a-c e 9a-g, utilizando CuCl ₂ em CH ₃ CN.....	6
Esquema 8: Propostas do mecanismo das reações de α- halogenação de cetonas na presença de cobre (II).....	7
Esquema 9: Preparação das dihidro piridazinonas 4,6- dissubstituídas 15a-f.....	10
Esquema 10: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas 15a-f.....	11
Esquema 11: Reação de controle para a formação do produto secundário 17c a partir do produto majoritário 16c.....	14
Esquema 12: Formação dos produtos secundários 3(2 <i>H</i>)- piridazinonas 17a-f.....	14
Esquema 13: Síntese da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a- hexahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona 5c.....	21
Esquema 14: Reação de desidrogenação da cis-4-fenil- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona 5c.....	22
Esquema 15: Reação de desidrogenação da dihidro	24

piridazinonas 4,6-dissubstituída 15c na presença de benzoquinona.....	
Esquema 16: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 15a-f na presença de benzoquinona.....	25
Esquema 17: Etapas da reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídos 15a-f.....	26
Esquema 18: Conversão da piridazinona 16c no respectivo derivado clorado 17c.....	27
Esquema 19: Reação de desidrogenação do derivado da dihidro piridazinona 4,6-dissubstituídas 15c em diferentes oxidantes.....	29
Esquema 20: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas 15a-f na presença de ácido clorídrico.....	31
Esquema 21: Síntese da dicetopiperazina 29.....	37
Esquema 22: Síntese de derivados da dicetopiperazina 30.....	38
Esquema 23: Síntese da dicetopiperazina derivada da prolina 37.....	38
Esquema 24: Síntese da dicetopiperazina <i>cis</i> -41f sob condições de microondas.....	39
Esquema 25: Síntese do lactim éter 45.....	40
Esquema 26: Síntese das dicetopiperazinas <i>cis</i> -41a-f e <i>trans</i> -41a-f pela alquilação do biciclo lactim éter 45.....	41
Esquema 27: Estudo da reatividade da adição intermolecular do radical etil em diferentes derivados imínicos 47a-c.....	43
Esquema 28: Etapas da reação de adição do radical etila à oxima 47c.....	44
Esquema 29: Adição de diferentes radicais alquila a oxima éter 47c na presença de Bu ₃ SnH.....	45
Esquema 30: Etapas da reação de adição de diferentes radicais alquila a oxima éter 47c na presença de Bu ₃ SnH.....	46
Esquema 31: Estudo da diastereoseletividade das oximas éter <i>E</i> -50 e <i>Z</i> -50.....	47
Esquema 32: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre.....	48

Esquema 33: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre.....	48
Esquema 34: Síntese dos α -amino ácidos 54a-c,e,g mediada por zinco em meio aquoso.....	49
Esquema 35: Adição radicalar diestereoseletiva ao derivado sulfonil cânfora da oxima éter 57.....	51
Esquema 36: Síntese dos β -amino ácidos (R, S)-61a-E, 61bA.....	52
Esquema 37: Rota sintética para a preparação dos derivados da dicetipoperazina 70.....	57
Esquema 38: Preparação do hidrocloreto da O-benzil hidroxilamina 63 pela o-benzilação da acetoxima 73.....	58
Esquema 39: Preparação da o-benzil hidroxilamina 63 através da o-benzilação da N-hidroxiftalimida 76.....	59
Esquema 40: Preparação da oxima éter E-64.....	60
Esquema 41: Preparação do cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMT-MM) 82.....	62
Esquema 42: Preparação dos ésteres derivados da L-prolina 35 e 65.....	63
Esquema 43: Preparação das oximas éteres derivadas da L-prolina 66 e 67 utilizando DMT-MM como agente ativante.....	65
Esquema 44: Síntese dos dipeptídeos (S,R)-68a e (S,S)-68a via radical livre.....	70
Esquema 45: Síntese dos dipeptídeos (S,R)-69a e (S,S)-69a via radical livre.....	75
Esquema 46: Preparação dos haletos de alquila 85 e 86...	77
Esquema 47: Síntese do dipeptídeo 68b pela adição do radical isopropila a oxima 66.....	78
Esquema 48: Síntese dos dipeptídeos (S,R)-69b e (S,S)-69b via radical livre.....	84
Esquema 49: Preparação do iodeto de <i>t</i> -butila 88.....	87
Esquema 50: Síntese do dipeptídeo (S,R)-68c via radical livre.....	88

Esquema 51: Síntese das dicetopiperazinas (S,S)-70a e (S,R)-70a via hidrogenólise catalisada por paládio.....	90
Esquema 52: Síntese das dicetopiperazinas (S,S)-70b e (S,R)-70b via hidrogenólise catalisada por paládio.....	93

SIGLAS E ABREVIATURAS

- ✓ AcOH – Ácido acético;
- ✓ AcONa – Acetato de sódio;
- ✓ ATP – Attached proton test;
- ✓ CCD – Cromatografia em camada delgada;
- ✓ CDCl₃ – Clorofórmio deuterado;
- ✓ CHNS - Análise elementar;
- ✓ d - Dubleto;
- ✓ DCC – Diciclohexilcarbodiimida;
- ✓ DCM – Diclorometano;
- ✓ dd – Duplo dubleto;
- ✓ ddd – Duplo duplo dubleto;
- ✓ ddq – Duplo duplo quarteto;
- ✓ DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer;
- ✓ DIPEA – Diisopropiletilamina;
- ✓ DMAP – Dimetilaminopiridina;
- ✓ DME – Dimetoxietano;
- ✓ DMF – Dimetilformamida;
- ✓ DMSO – Dimetilsulfóxido;
- ✓ DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado;
- ✓ DMT-MM - cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina;
- ✓ δ - Deslocamento químico;
- ✓ EDC - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida;
- ✓ EM – Espectrometria de massas;
- ✓ Et₃B – Trietil borano;
- ✓ EtI – Iodeto de etila
- ✓ EtOH – Etanol;
- ✓ gCOSY – Homonuclear correlated spectroscopy;
- ✓ gHETCOR – Heteronuclear correlated spectroscopy;
- ✓ gNOESY - Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy;
- ✓ HOBt – 1-Hidroxi-1H-benzotriazol;
- ✓ J - Constante de acoplamento;
- ✓ m - Multipleteo;
- ✓ MeOH – Metanol;
- ✓ MW - Energia de microondas;
- ✓ NBS – N-Bromosuccinimida;
- ✓ NMM – N-Metilmorfolina;

- ✓ NOEDIFF - Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy difference technique;
- ✓ RMN ^{13}C - Ressonância Magnética nuclear de carbono;
- ✓ RMN ^1H - Ressonância Magnética nuclear de hidrogênio;
- ✓ s - Singleto;
- ✓ t - Tripleto;
- ✓ t.a. – Temperatura ambiente;
- ✓ TEAF – Formiato de trietilamônio;
- ✓ THF – Tetrahidrofurano.

RESUMO

A primeira parte desta tese descreve o estudo sobre o mecanismo de desidrogenação de uma série de dihidropiridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f** promovida por CuCl_2 em CH_3CN . A reação de desidrogenação de **15a-f** levou a formação dos produtos oxidados **16a-f** em rendimentos satisfatórios juntamente com os correspondentes produtos laterais **17a-f**. A formação de **16a-f** ocorre em duas etapas reacionais na qual a primeira delas é a cloração no carbono 5 do anel dihidro piridazinônico, levando a formação dos intermediários **18a-f**, seguido de uma desidrocloração. Os intermediários **18a-f** foram isolados e caracterizados. A reação pôde ser direcionada para a formação dos produtos **16a-f** pela adição de benzoquinona, um supressor radicalar, indicando que um mecanismo radicalar está envolvido na formação dos produtos **17a-f** e conseqüentemente um mecanismo iônico está envolvido na formação de **16a-f**. Por outro lado, a presença de HCl(g) na mistura reacional promove a formação quase que exclusiva dos produtos **17a-f**.

A segunda parte desta tese descreve um trabalho preliminar sobre uma nova metodologia para construção de dicetopiperazinas derivadas da L-prolina (**S,S**) e (**S,R**)-**70a-b** via alquilação intramolecular baseada na química de radical livre. Um estudo detalhado sobre a influência do ester do centro estereogênico da oxima **66** e do volume do radical alquila como fatores de controle estereoseletivo foi realizado e uma alta diastereoseletividade foi obtida com um radical terciário. O uso de BF_3OEt_2 , como ácido de Lewis, para reações de adição de radicais secundários e terciários as oximas **66** e **67** inibiu a formação dos produtos de competição etilados **68a** e **69a**.

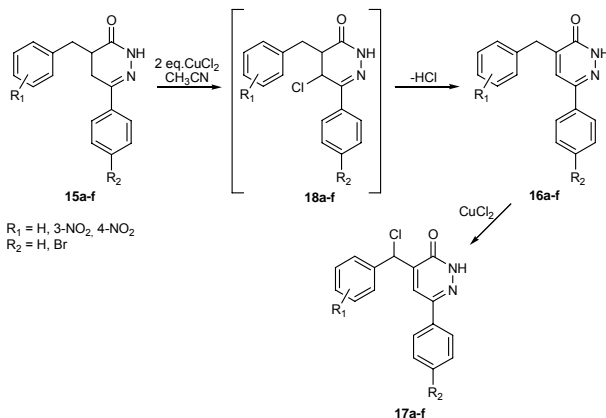
ABSTRACT

The first part of this thesis describes the study on the mechanism of dehydrogenation of a series of 4, 6-disubstituted dihydropyridazinones **15a-f** promoted by CuCl_2 in CH_3CN . The reaction of dehydrogenation of **15a-f** leads to the desired products **16a-f** in satisfactory yields along with the corresponding side products **17a-f**. The formation of **16a-f** takes place in two steps in which the first one is the chlorination at carbon 5 of dihydropyridazinone ring followed by spontaneous dehydrochlorination of **18a-f**. The intermediates **18a-f** were isolated and were fully characterized. The reaction can be driven to the formation of products **16a-f** by adding benzoquinone as a radical scavenger. This finding strongly support that a radical mechanism is involved for the formation of products **17a-f** and a polar one for the formation of **16a-f**. Conversely, the presence of $\text{HCl}(\text{gas})$ in the reaction mixture affords almost exclusively products **17a-f**.

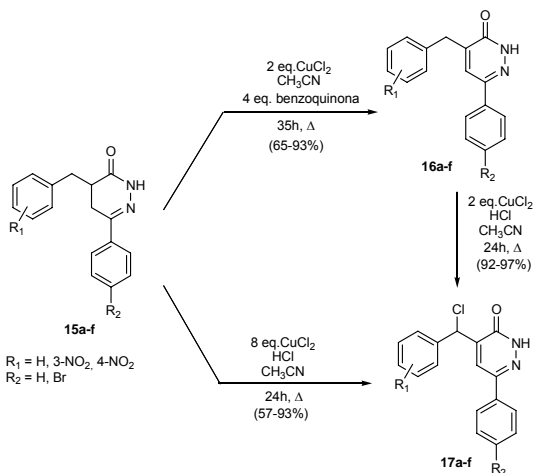
The second part of this thesis describes a preliminary work on a new approach for the construction of L-proline-derived diketopiperazines (**S, S**) and (**S, R**)-**70a-b** via intermolecular free radical-based alkylations. The influence of ester of the stereogenic center of oxime **66** and the size of the incoming radical alkyl was studied as controlling factors on the stereoselection of the reaction and the highest diastereoselectivity was obtained with tertiary radical. The use of BF_3OEt_2 , as a Lewis acid, for secondary and tertiary radical addition reaction on the oxime **66** and **67**, inhibited the formation of **68a** and **69a** as competitive side products.

RESUMO ESQUEMÁTICO

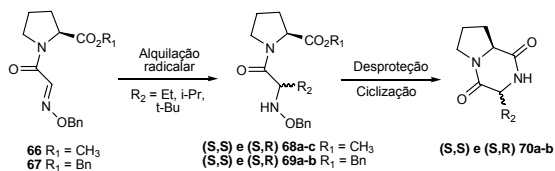
- ✓ Mecanismo da reação de desidrogenação de uma série de dihidropiridazinonas 4,6-dissubstituídas (**15a-f**) promovida por CuCl_2 em CH_3CN :



- ✓ Reação de desidrogenação das dihidropiridazinonas **15a-f**:



- ✓ Síntese das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina (**(S,S)** e **(S,R)-70a-b** via alquilação intramolecular via radical livre:



CAPÍTULO 1

**Estudo da reação de desidrogenação de uma série de
dihidro piridazinonas
4,6-dissubstituídas promovida por CuCl_2**

1. INTRODUÇÃO

A síntese de moléculas biologicamente ativas, e a busca por novas substâncias de interesse na indústria farmacêutica vêm contribuindo para o avanço da síntese orgânica bem como para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas mais eficazes, do ponto de vista econômico e com menor formação de subprodutos.

Um exemplo são os compostos que possuem a unidade heterocíclica 3(2H)-piridazinona, que vêm atraindo considerável atenção nas últimas décadas por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo anti-plaquetária^{1,2,3}, analgésica^{4,5}, antiúlcera^{6,7}, anti-inflamatória⁵, anti-hipertensiva⁸, inseticida⁹ e como inibidores da fosfodiesterase¹⁰ que são utilizados nos tratamentos de asma e inflamação (Figura 1).

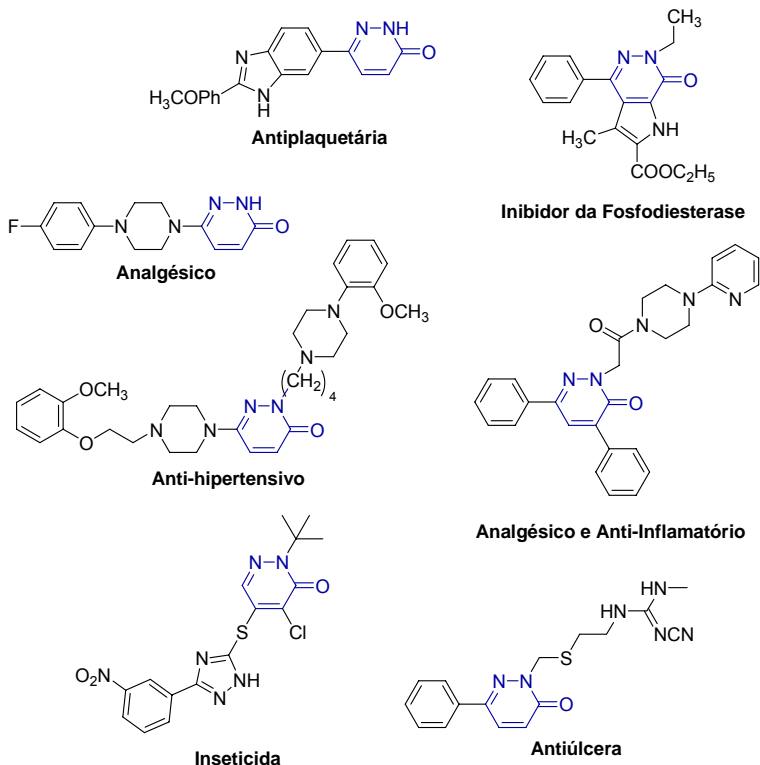
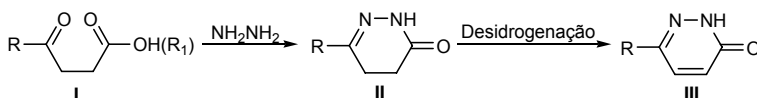


Figura 1: Exemplos de sistemas piridazinônicos biologicamente ativos.

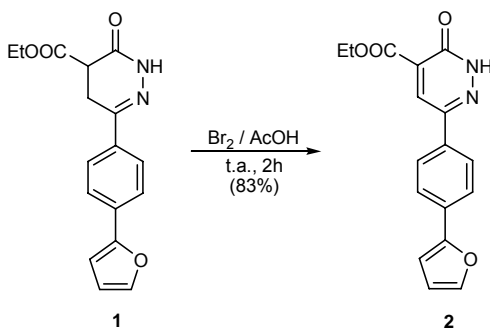
1.1 Preparação da unidade heterocíclica 3(2H)-piridazinona

Dada a importância destes sistemas piridazinônicos, várias metodologias sintéticas para a construção desta subunidade, 3(2H)-piridazinona (III), foram desenvolvidas. O método mais clássico envolve a condensação da hidrazina com ácidos ou ésteres γ -oxocarboxílicos (I)¹¹⁻¹³ seguido de desidrogenação da dihidro piridazinona (II) (Esquema 1).



Esquema 1: Preparação de derivados 3(2H)-piridazinonas.

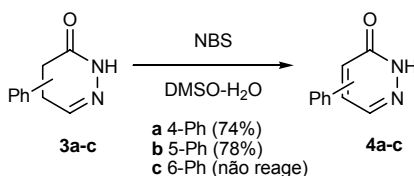
Em geral, a etapa crucial na preparação destes sistemas é a desidrogenação. Desta forma, muitos métodos foram desenvolvidos, sendo que o mais empregado utiliza Br_2 em AcOH ¹⁴⁻¹⁶. Esta reação ocorre através da halogenação do anel heterocíclico via enol, induzido pelo AcOH , seguido de desidrohalogenação levando a formação do sistema aromático piridazinônico (Esquema 2).



Esquema 2: Reação de desidrogenação da dihidro piridazinona 1 utilizando Br_2 em AcOH .

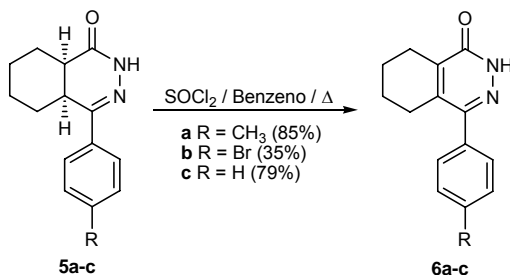
Breukelman e colaboradores¹⁷ relataram a desidrogenação de uma série de dihidro piridazinonas utilizando como agente oxidante NBS em $\text{DMSO-H}_2\text{O}$. Esta metodologia é

bastante eficiente para substituintes aril nas posições 4- e 5- da dihidro piridazinona, porém, 6-aryl substituintes não reagem sobre estas condições. Embora os autores não discutam esta maior facilidade de conversão de 4- e 5-aryl nas respectivas piridazinonas, grupos aril na posição 6 podem estar influenciando eletronicamente no processo de α -halogenação via enolização ou na etapa de desidrohalogenação para a obtenção dos sistemas oxidados (Esquema 3).



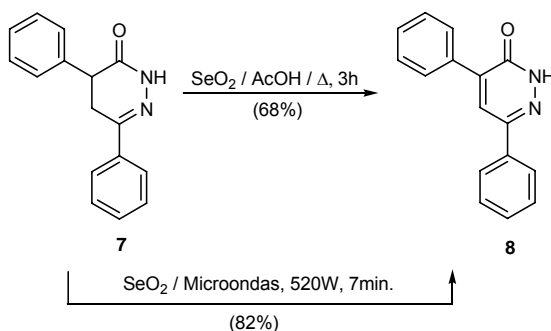
Esquema 3: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **3a-c** utilizando NBS em DMSO-H₂O.

De maneira similar, Csende e Szabó¹⁸, desenvolveram um método de desidrogenação de 6-aryl dihidro piridazinonas condensadas a ciclohexano e norbornano na presença de SOCl₂ em benzeno. Esta reação mostrou ser dependente do substituinte do anel aromático, sendo bastante eficiente para derivados aril com substituintes doadores de elétrons, porém, para substituintes retiradores de elétrons os rendimentos foram baixos e o processo de desidrogenação mais lento (Esquema 4).



Esquema 4: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **5a-c** utilizando SOCl₂ em benzeno.

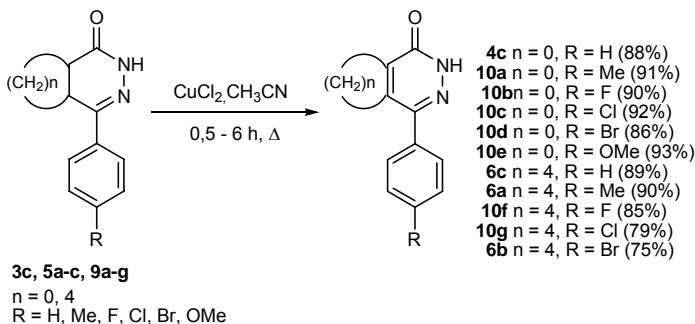
Mais recentemente, SeO_2 ¹⁹ tem sido utilizado sobre condições reacionais convencionais e energia de microondas. Embora nas condições convencionais o rendimento seja bastante satisfatório, sob microondas a reação foi muito mais efetiva num tempo reacional muito menor e na ausência de solvente (Esquema 5).



Esquema 5: Reação de desidrogenação da dihidro piridazinona **7** utilizando SeO_2 em condições convencionais e microondas.

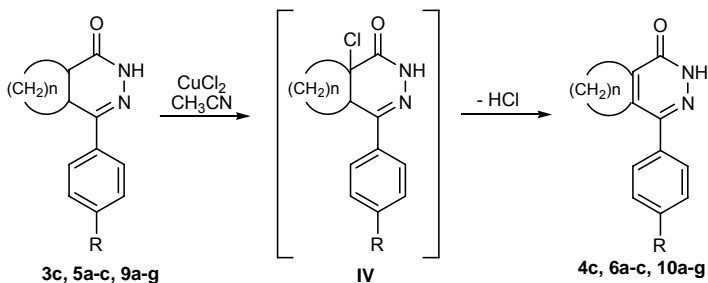
Dada a importância desta classe de substâncias contendo sistemas piridazinônicos como agentes farmacologicamente ativos, Csende²⁰ e seu grupo, reinvestigaram o processo oxidativo de uma série de 6-aryl dihidro piridazinonas condensadas a ciclohexano. Esta reinvestigação foi direcionada na tentativa de otimizar os rendimentos desta classe de compostos contendo grupos retiradores de elétrons no substituinte 6-aryl (vide esquema 4). Para tal transformação utilizaram-se metodologias semelhantes aquelas empregadas em α -halogenação de cetonas devido, segundo os autores, a similaridade destes sistemas²¹⁻²³. Foram utilizados diversos haletos metálicos como agentes oxidantes tais como CoCl_2 , CuCl_2 , CuF_2 , FeCl_3 , HgCl_2 e CuBr_2 , em vários solventes polares. Observou-se que as melhores condições foram alcançadas utilizando 2 equivalentes de CuCl_2 em CH_3CN (Esquema 6). Além de se obter altos rendimentos, não se observou nenhum efeito eletrônico causado pelos grupos ligados ao substituinte 6-aryl do sistema dihidro piridazinônico.

Este procedimento vem sendo bastante empregado por outros autores para dihidro piridazinonas com diferentes graus de substituição^{24,25}.



Esquema 6: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **3c**, **5a-c** e **9a-g** utilizando $CuCl_2$ em CH_3CN .

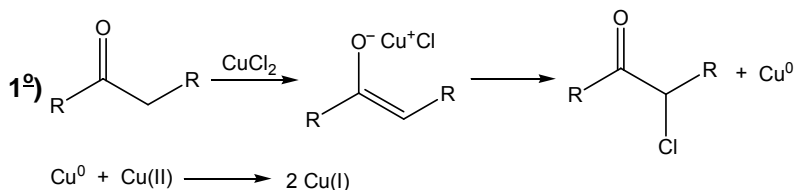
O mecanismo proposto por Csende²⁰ para a reação de desidrogenação utilizando $CuCl_2$ em MeCN, envolve inicialmente a formação de um intermediário monohalogenado no carbono α -carbonila **IV** (não isolado), com subsequente desidrohalogenação formando o produto oxidado. Este mecanismo é fortemente suportado pela diferença da velocidade de desidrohalogenação dos isômeros *cis* e *trans*, que é aproximadamente cinco vezes mais rápido para o *trans*-hexahidroftalazin-8(1*H*)-ona do que para o *cis*, e está de acordo com a eliminação preferencialmente conhecida *trans* diaxial (Esquema 7).

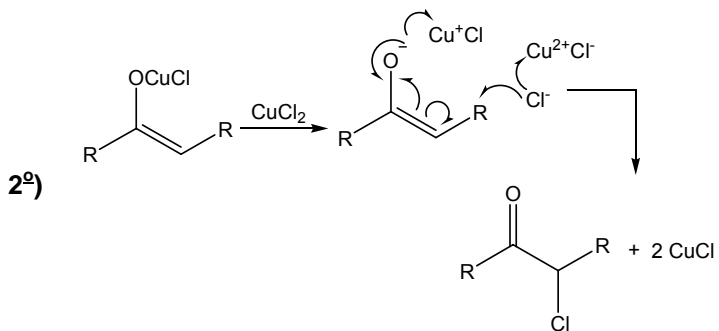


Esquema 7: Mecanismo proposto por Csende para a reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **3c**, **5a-c** e **9a-g**, utilizando CuCl_2 em CH_3CN .

Esta proposta mecanística foi baseada nas reações de α -halogenação de cetonas na presença de cobre (II), as quais, segundo Kosower²², podem ocorrer através de dois processos: 1^o) envolvendo uma redução de dois elétrons do Cu(II) com um complexo do cloreto do enolato de Cu(II) . 2^o) esta redução envolvendo dois elétrons pode ocorrer por um processo redutivo simultâneo de duas espécies de Cu(II) . Neste caso, a conexão entre os íons Cu(II) é estabelecida por uma ponte de cloreto (Esquema 8).

A formação de um intermediário radicalar pode ser excluída com base nos resultados experimentais obtidos por Kochi²³, na qual a adição de *p*-benzoquinona, um supressor radicalar, não inibe a formação do produto.





Esquema 8: Propostas do mecanismo das reações de α -halogenação de cetonas na presença de cobre (II).

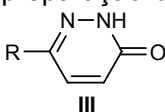
2. JUSTIFICATIVAS

A síntese de compostos que possuem a unidade heterocíclica 3(2*H*)-piridazinona **III** vêm atraindo considerável atenção nas últimas décadas, devido apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas. Várias metodologias sintéticas para a construção desta subunidade têm sido desenvolvidas na tentativa de buscar novas rotas sintéticas mais eficazes, do ponto de vista econômico e com menor formação de subprodutos.

Uma das metodologias mais empregadas para a preparação das 3(2*H*)-piridazinonas **III** utiliza CuCl_2 em CH_3CN na etapa de desidrogenação. Esta metodologia é utilizada para dihidro piridazinonas com os mais diversos graus de substituição, entretanto o mecanismo pelo qual esta reação se procede ainda não foi totalmente elucidado.

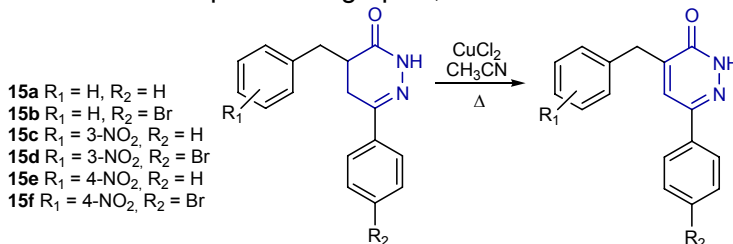
A importância em desvendar as etapas pelas quais a reação ocorre é de fundamental importância para os químicos sintéticos, pois o conhecimento de fatores que influenciam na velocidade e na formação de produtos da reação são decisivos na otimização do processo reacional, além de ser possível controlar a formação de produtos laterais quando presentes.

Sendo assim, propõem-se buscar um melhor entendimento desta reação de desidrogenação utilizando uma série de dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas.



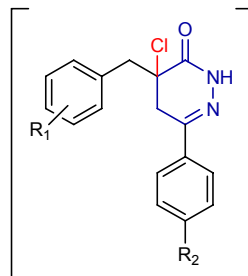
3. OBJETIVOS

- ✓ Utilizar a metodologia de desidrogenação reportada por Csende²⁰ para uma série de 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas 4,6-dissubstituídas preparadas anteriormente por nosso grupo²⁶;



- ✓ Estudar a velocidade da reação e os produtos formados utilizando diferentes quantidades de cloreto cúprico;

- ✓ Realizar as reações de desidrogenação utilizando diferentes condições reacionais, na tentativa de investigar a possível formação de um intermediário monohalogenado α -carbonila como sugerido por Csende;

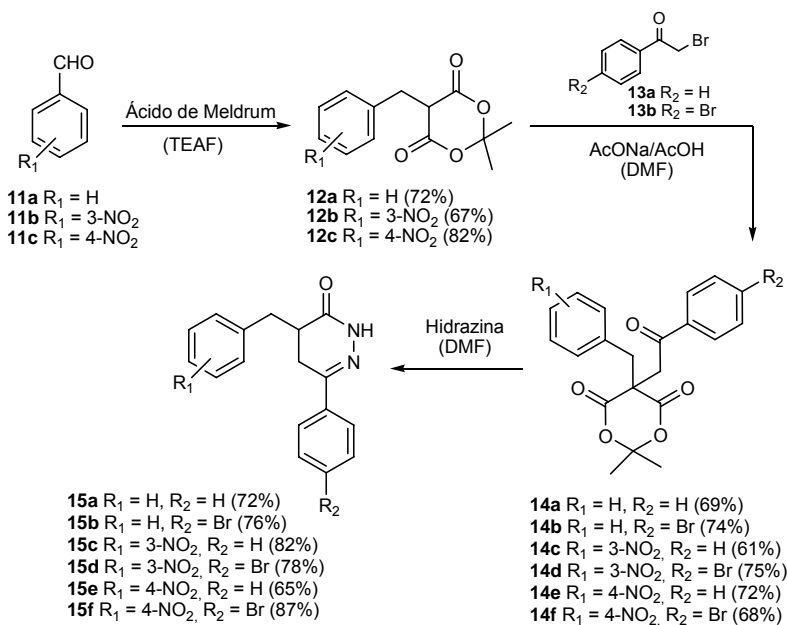


- ✓ Otimizar as condições reacionais estudadas e desenvolver metodologias mais eficazes para a desidrogenação dos compostos de interesse **15a-f**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Preparação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**

As dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f** foram preparadas pela metodologia de Tóth^{12,26,27}, que tem como etapa chave a condensação reductiva do ácido de Meldrum com os aldeídos aromáticos **11a-c** promovida por formiato de trietilamônio (TEAF), seguida pela alquilação com as α -halocetonas **13a-b** e, finalmente, ciclização com hidrazina (Esquema 9).



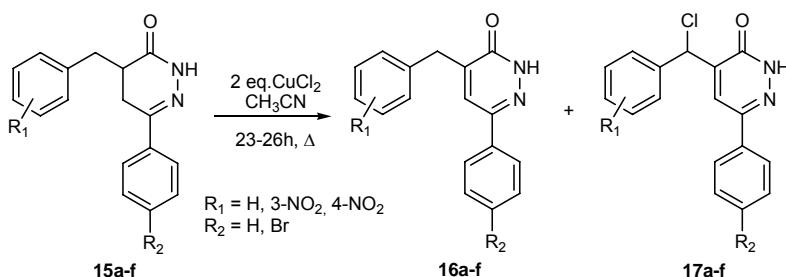
Esquema 9: Preparação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**.

As dihidro piridazinonas obtidas **15a-f** foram utilizadas como material de partida no presente trabalho, na tentativa de otimizar as condições reacionais descritas por Csende e desenvolver metodologias mais eficazes para a desidrogenação

dos compostos de interesse, além de investigar a possível formação de um intermediário monohalogenado α -carbonila como proposto na literatura²⁰.

4.2 Desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**

As dihidro piridazinonas **15a-f** foram submetidas às mesmas condições de desidrogenação descrita por Csende²⁰, refluxando uma mistura de 1:2 das dihidro piridazinonas e cloreto cúprico anidro em acetonitrila por 23-26h (reação acompanhada por cromatografia em camada delgada). Para os substratos testados (**15a-f**) esta condição reacional não foi muito eficiente, quando comparada com a de Csende (vide Esquema 6), pois os produtos **16a-f** foram obtidos com rendimentos abaixo dos esperados (44-82%), e em um tempo reacional muito longo, além da formação dos produtos secundários **17a-f** (Esquema 10, Tabela 1). Todos os compostos foram caracterizados por IV, RMN ¹H, RMN ¹³C e CHNS.

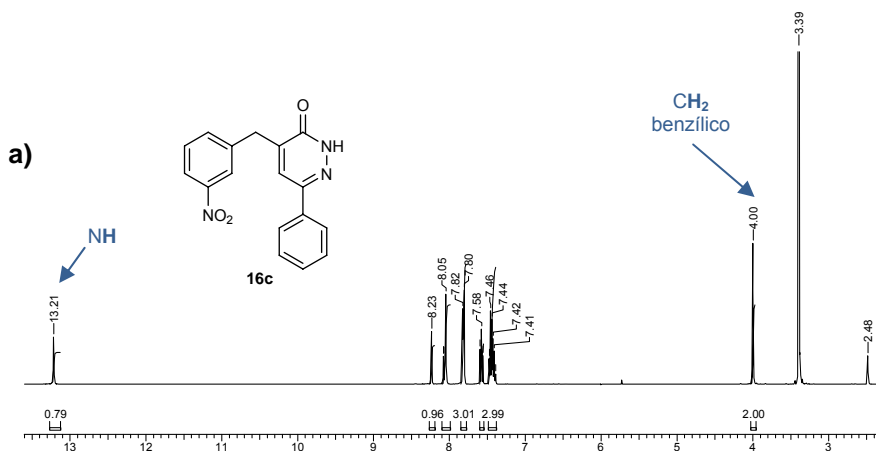


Esquema 10: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**.

Tabela 1: Preparação das 3(2H)-piridazinonas **16a-f** e **17a-f**.

Reação	Substrato	16a-f Rend (%)	17a-f Rend (%)
1	15a R ₁ = H, R ₂ = H	54	10
2	15b R ₁ = H, R ₂ = Br	52	4
3	15c R ₁ = 3-NO ₂ , R ₂ = H	70	16
4	15d R ₁ = 3-NO ₂ , R ₂ = Br	44	6
5	15e R ₁ = 4-NO ₂ , R ₂ = H	82	5
6	15f R ₁ = 4-NO ₂ , R ₂ = Br	63	12

Como exemplo de caracterização das 3(2H)-piridazinonas **16a-f** e dos produtos secundários **17a-f**, são apresentados os espectros de ¹H RMN da 6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (**16c**) e da 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona (**17c**) (Figura 2).



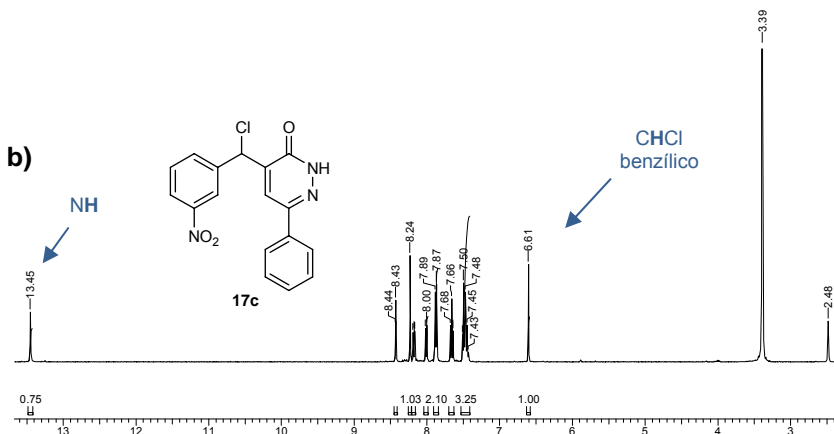


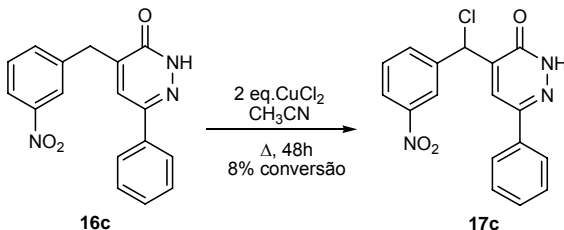
Figura 2: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400MHz) (a) da 6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (**16c**) (b) da 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona (**17c**).

No espectro de RMN ^1H do **16c** observa-se um singlete em 4,00 ppm correspondente aos hidrogênios do CH_2 benzílico, e o sinal do hidrogênio do NH em 13,21 ppm, que troca em D_2O , bem mais desblindado que da dihidro piridazinona de partida **15c** (8,71 ppm). No caso do espectro de RMN ^1H do **17c** o sinal do hidrogênio do CHCl benzílico aparece em 6,61 ppm e o do hidrogênio do NH na mesma região do composto **16c**. O mesmo padrão de sinais foi observado para as outras 3(2H)-piridazinonas **16a-f** e **17a-f**.

É interessante destacar que todos os compostos preparados e caracterizados são inéditos.

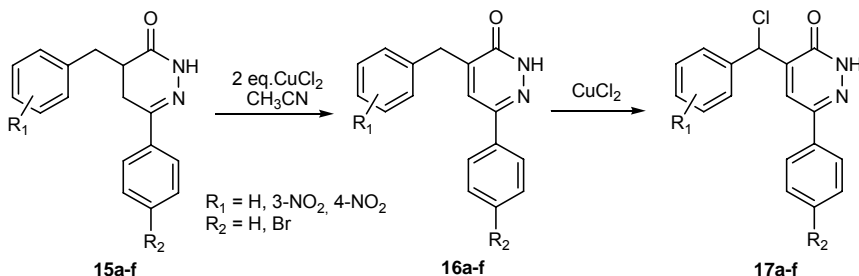
4.3 Estudo da formação dos produtos secundários 17a-f

A fim de investigar a formação dos produtos secundários **17a-f**, realizou-se uma reação de controle, na qual, o composto **16c** foi submetido às mesmas condições de desidrogenação das dihidro piridazinonas **15a-f** (2 equiv. CuCl_2 em CH_3CN). Após 48h de reação, o composto **16c** foi parcialmente convertido (8%) no correspondente produto clorado **17c** (Esquema 11).



Esquema 11: Reação de controle para a formação do produto secundário **17c** a partir do produto majoritário **16c**.

Os resultados obtidos, a princípio, indicam que a formação dos produtos secundários **17a-f** podem ser provenientes da halogenação benzílica dos produtos majoritários **16a-f**. A reação de cloração pode estar ocorrendo após o processo de aromatização das dihidro piridazinonas **15a-f**, embora a porcentagem de conversão da reação de **16c** (8%, Esquema 11) seja menor que aquela obtida diretamente da reação com **15c** (16%, Tabela 1) (Esquema 12).



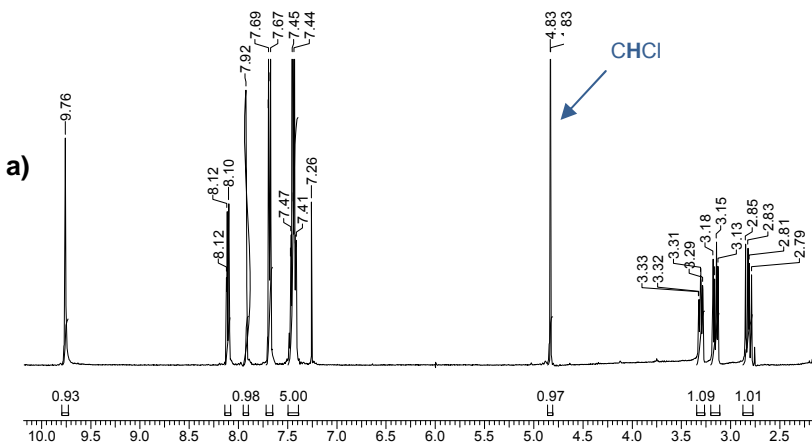
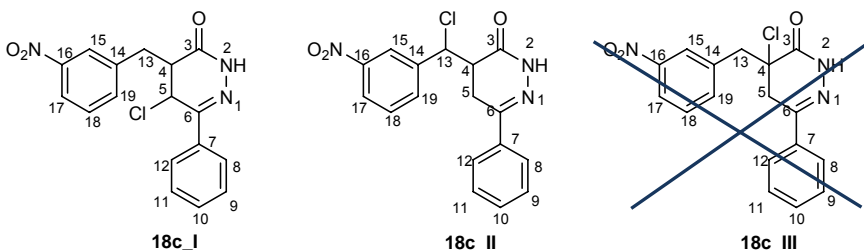
Esquema 12: Formação dos produtos secundários 3(2H)-piridazinonas **17a-f**.

A formação inesperada dos produtos **17a-f**, levou-nos a investigar esta reação de desidrogenação a fim de melhorar o rendimento dos produtos **16a-f**, bem como otimizar as condições reacionais na tentativa de conduzir para a formação, quando desejada, dos produtos **17a-f**. Esses produtos (**17a-f**) são bastante atraentes como precursores para a síntese de uma variedade de compostos devido a sua potencialidade para inserção de grupos funcionais variados.

4.4 Intermediário da reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 15a-f

Acompanhando a reação de desidrogenação da dihidro piridazinona **15c** por cromatografia em camada delgada (CCD) foi possível observar e interceptar o intermediário da reação. O intermediário foi isolado após 1h de reação e purificado por cromatografia em coluna, e sua fórmula molecular foi estabelecida como $C_{17}H_{14}ClN_3O_3$ com base na espectrometria de massas e análise elementar.

A interpretação dos espectros de RMN 1H e ATP mostrou que o átomo de cloro esta ligado ao C-5 (**18c_I**) ou ao C-13 (**18c_II**) da dihidro piridazinona. Além do mais, a presença de dois sinais de CH e um de CH_2 no espectro de ATP descarta a possibilidade da formação de um intermediário clorado no carbono α -carbonila (**18c_III**) como sugerido por Csende (Figura 3).



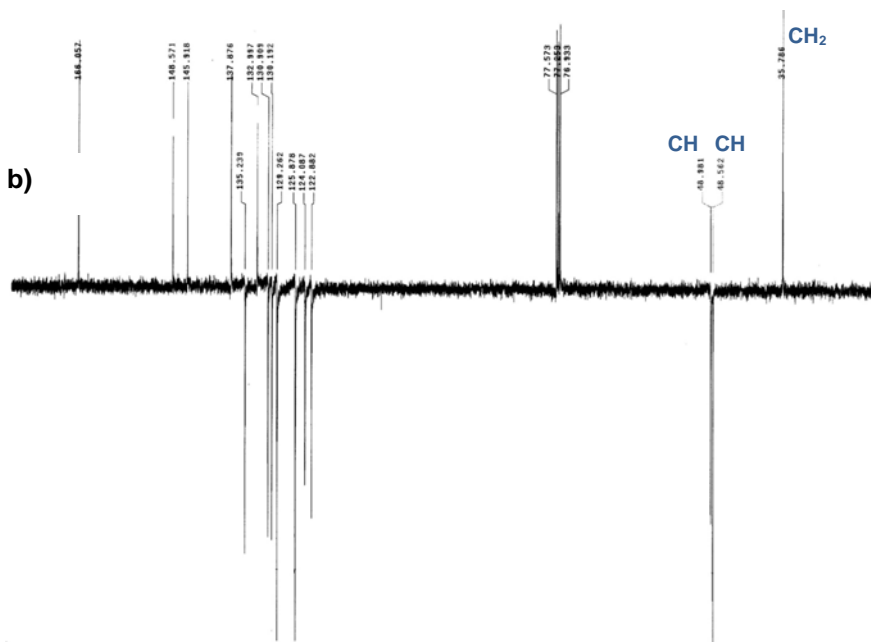


Figura 3: Espectro de (a) RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) e (b) ATP (CDCl_3 , 100MHz) do intermediário **18c**.

Na tentativa de elucidar a estrutura do intermediário da reação **18c** fez-se necessário a atribuição dos sinais de RMN ^1H . A atribuição foi realizada pela análise do espectro de gHETCOR (Figura 4b) juntamente com os espectros de RMN ^1H e ATP, e está indicada na figura 4a. Vale ressaltar que estas atribuições podem ser aplicadas para ambas as possibilidades estruturais do intermediário monohalogenado, tanto na posição azalílica (C-5) **18c_I** como na benzílica (C-13) **18c_II**.

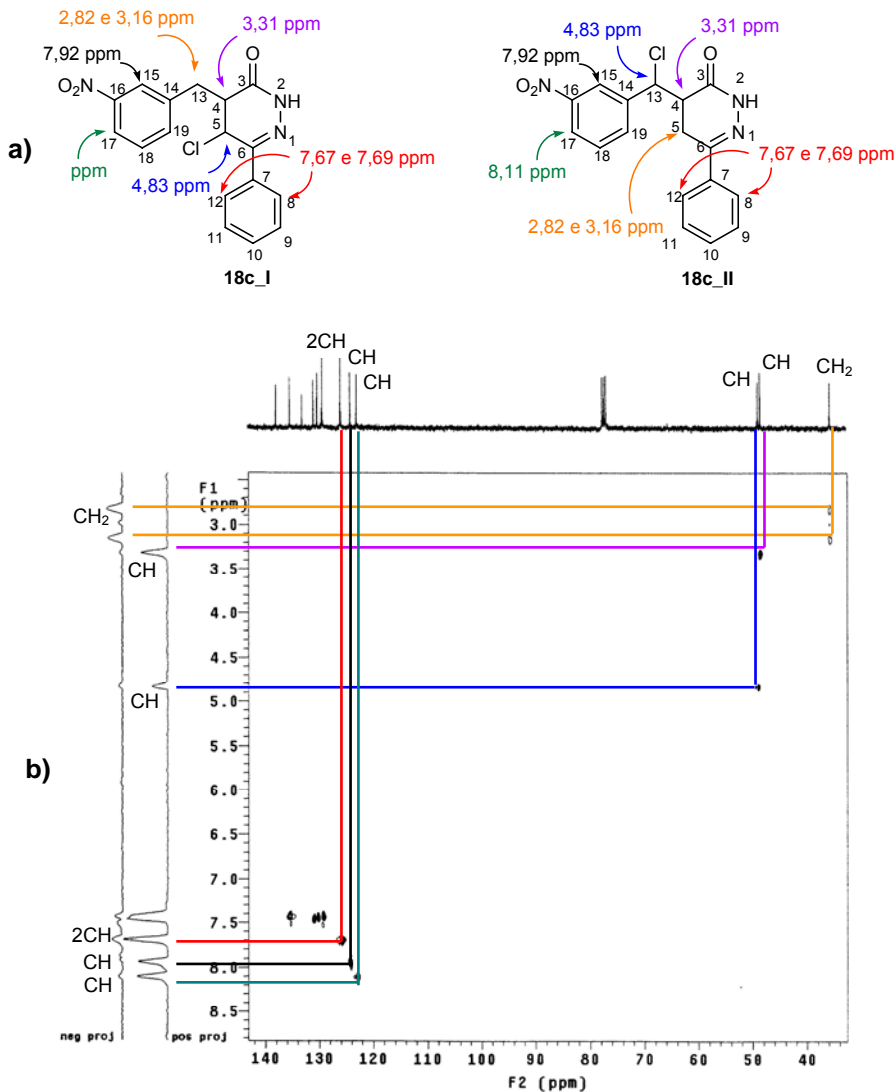


Figura 4: (a) Atribuição dos sinais do espectro de ¹H RMN e (b) espectro de gHETCOR (CDCl₃) do intermediário **18c**.

Finalmente, a estrutura do intermediário pode ser elucidada pela análise de NOESY (Figura 5b), que apresentou os acoplamentos observados entre o hidrogênio H-5 (δ H 4.83) e H-4 (δ H 3.31) e o hidrogênio H-5 e o arílico H-8 e/ou H-12 (δ H 7.67 e 7.69), os quais foram cruciais para definir que o átomo de cloro está unido ao carbono C-5 da piridazinona (Figura 5a).

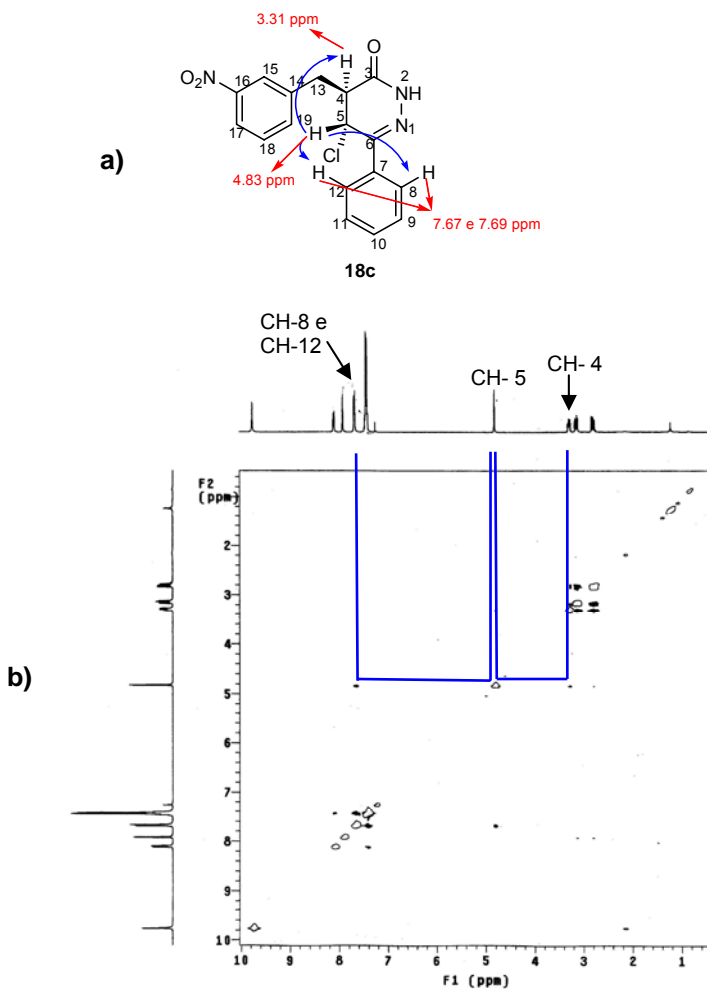


Figura 5: (a) Estrutura e (b) espectro de gNOESY (CDCl₃, 400MHz) do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona **18c**.

A estrutura do 5-cloro dihidro piridazinona **18c** foi suportada pela técnica de NOE diferencial (NOEDIFF), pela irradiação do sinal do hidrogênio H-5 (δ_{H} 4.83) que acarretou no aumento do sinal de H-4 (δ_{H} 3,31, 6.85%) e um forte aumento do sinal referente ao hidrogênio aromático H-8 e/ou H-12 (δ_{H} 7,67 e/ou 7,69, 21.82%) (Figura 6).

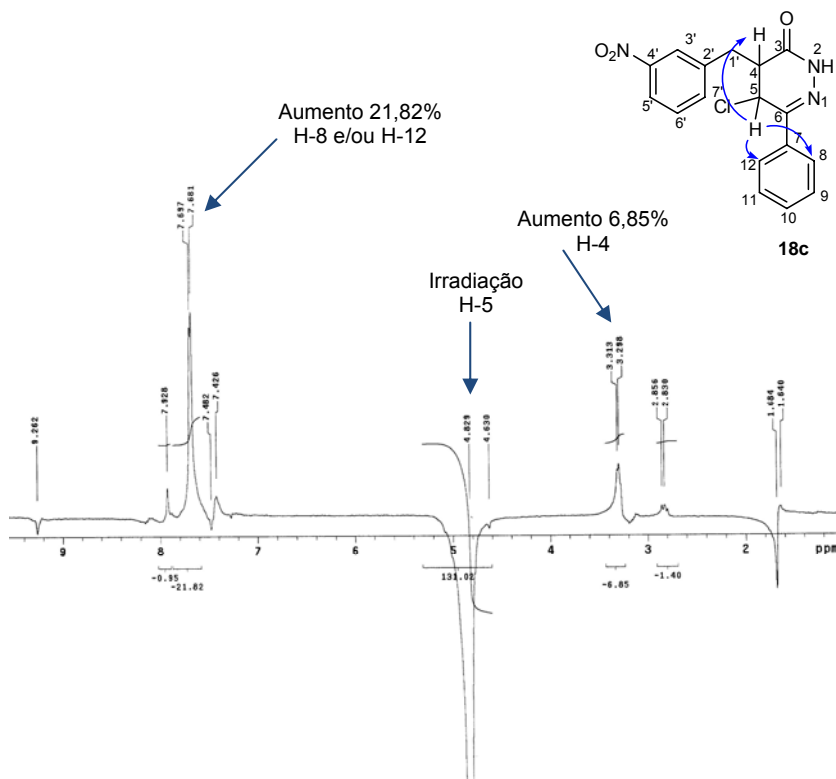


Figura 6: Espectro de NOEDIFF (CDCl_3 , 400MHz) do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona **18c**.

O acoplamento espacial pequeno entre os hidrogênios H-4 e H-5 (6,85%) deve-se provavelmente a uma geometria *anti* entre estes hidrogênios (Figura 7), indicando conseqüentemente uma desidrohalogenação do tipo *sin*. Esta geometria pode estar contribuindo para uma eliminação lenta de HCl e desta forma, tornando possível a interceptação do intermediário da reação.

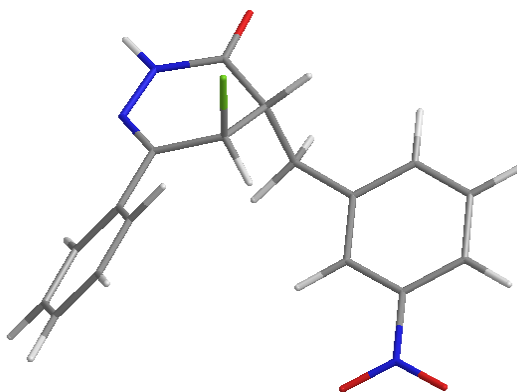


Figura 7: Figura representativa da conformação do 5-cloro-6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona **18c**.

É importante salientar que a desidrocloreção do composto **18c** em **16c** foi acompanhada por ^1H RMN provando realmente se tratar do intermediário da reação.

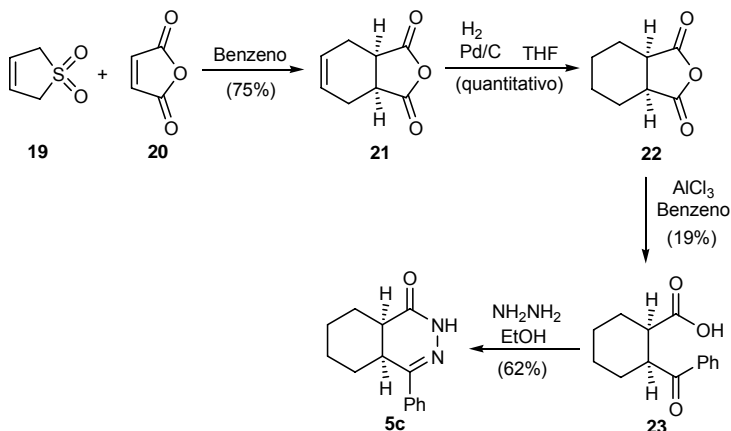
Da mesma forma que **18c**, todos os intermediários das reações de desidrogenação das dihidro piridazinonas **15a-f**, foram interceptados e caracterizados por técnicas de RMN e espectrometria de massas e os dados estão apresentados na seção **Experimental**.

4.5 Síntese e reação de desidrogenação da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona (5c)

Este padrão de cloração obtido para as dihidro piridazinonas **15a-f** não condiz com a proposta de Csende²⁰ que, baseado na halogenação de cetonas²¹⁻²³, presume a formação de um intermediário monohalogenado no carbono α -carbonila (C-4) (Esquema 7). Neste contexto, preparou-se a cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona **5c**, estudada por Csende, na tentativa de interceptar o intermediário da reação.

A dihidro piridazinona **5c** foi preparada através da reação de Diels-Alder²⁸ entre a butadieno sulfona **19** e anidrido maleico **20**, seguido de redução da dupla ligação por hidrogenação

catalítica, acilação de Friedel-Crafts²⁹ e finalmente ciclização com hidrazina (Esquema 13).



Esquema 13: Síntese da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona **5c**.

A cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona **5c** foi caracterizada por IV, RMN 1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN 1H os hidrogênios da fusão dos anéis H-8a e H-4a apresentam-se como dois multipletos entre 2,75-2,77 e 3,12-3,18 ppm, e o sinal do hidrogênio do NH aparece como um singleto em 9,16 ppm (Figura 8). É importante destacar que em todas as etapas reacionais, para a preparação do **5c**, os produtos obtidos foram isolados e caracterizados por RMN 1H , RMN ^{13}C e/ou IV e os dados foram condizentes com os descritos na literatura^{28,29}.

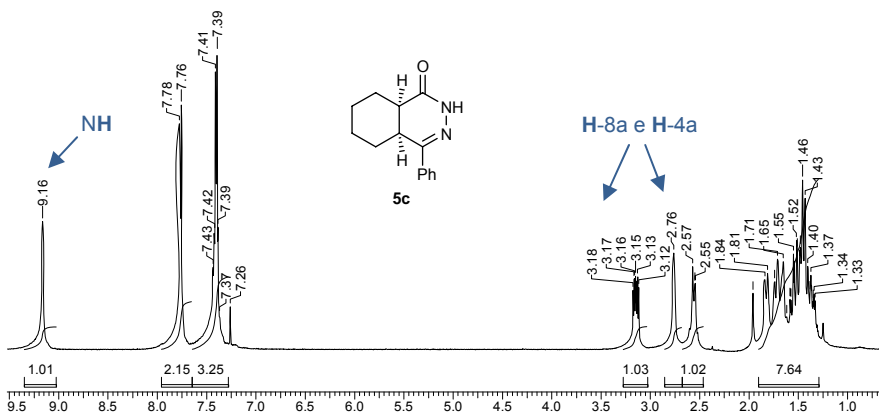
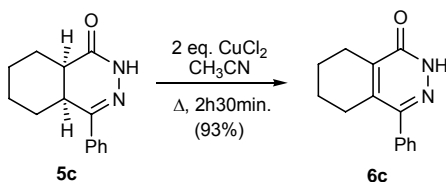


Figura 8: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona **5c**.

A dihidro piridazinona **5c** foi submetida às mesmas condições de desidrogenação de **15a-f** (Esquema 10), mas não foi possível observar o intermediário da reação por cromatografia em camada delgada, pois a reação foi muito mais rápida para **5c** (2 h 30 min.) do que para **15a-f** (23-26h) (Esquema 14). Várias condições foram testadas na tentativa de interceptar o intermediário da reação, como mudanças no número de equivalentes de CuCl_2 (2 e 4 eq.) e temperatura (90°C e temperatura ambiente), entretanto não foi possível observar sua formação.



Esquema 14: Reação de desidrogenação da cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona **5c**.

Assim como o composto **5c**, a piridazinona **6c** também foi caracterizada por RMN ^1H e RMN ^{13}C , e os dados condizem com o da literatura²⁰. Foi possível observar o desaparecimento dos

sinais dos hidrogênios da fusão dos anéis, H-4a e H-8a, e o deslocamento do sinal do hidrogênio do NH para 12,49 ppm (Figura 9).

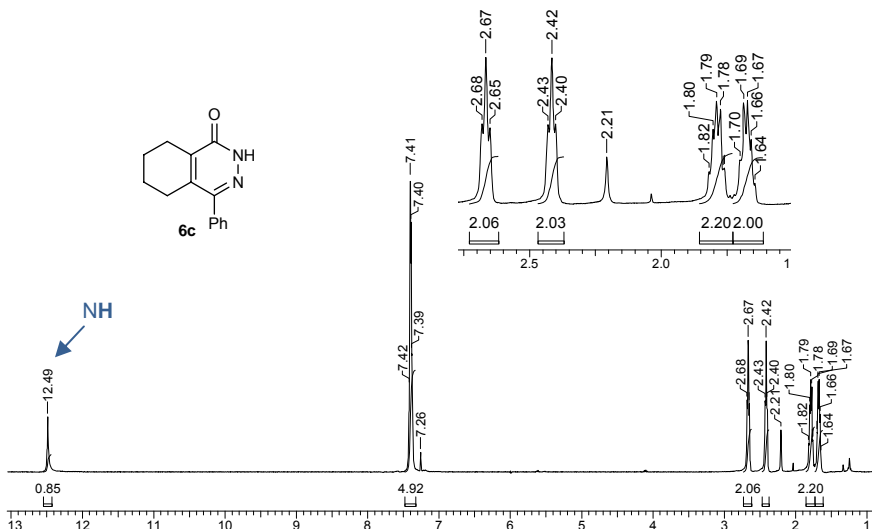
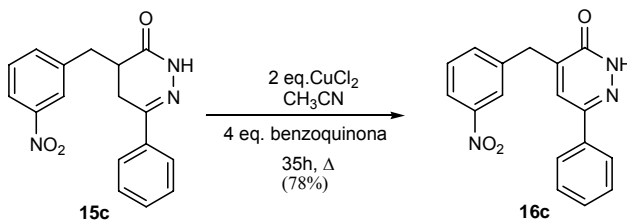


Figura 9: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) da 4-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona **6c**.

4.6 Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f** na presença de supressor radicalar

Para um melhor entendimento sobre o mecanismo das reações de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**, tornou-se necessário averiguar o processo pelo qual ocorre a monohalogenação que leva à formação dos produtos **16a-f** e **17a-f**. Parece razoável, neste caso, que um processo radicalar poderia estar ocorrendo, visto que a cloração no carbono C-5 não ocorre via enolato. Neste contexto, a dihidro piridazinona **15c** foi submetida às mesmas condições reacionais do Esquema 10, mas agora na presença de benzoquinona como supressor radicalar (Esquema 15), e pelo acompanhamento da reação por cromatografia em camada

delgada foi observado somente a formação do intermediário **18c** e do produto **16c**.

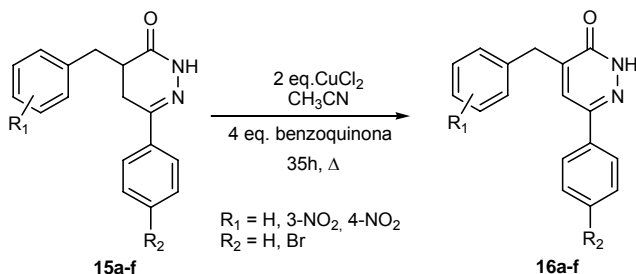


Esquema 15: Reação de desidrogenação da dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituída **15c** na presença de benzoquinona.

É interessante destacar que o intermediário da reação de desidrogenação, na presença de benzoquinona, da dihidro piridazinona **15c** também foi isolado e caracterizado como sendo o mesmo da reação na ausência de benzoquinona, **18c** (Figura 5a).

Os resultados experimentais suportam fortemente que as piridazinonas **16a-f** e **18a-f** são formadas por um mecanismo iônico e os produtos **17a-f** por um mecanismo radicalar, tornando possível otimizar as condições reacionais para a formação dos produtos oxidados **16a-f** exclusivamente.

Desta forma, as outras dihidro piridazinonas **15a-f** também foram desidrogenadas na presença de benzoquinona, e embora as reações tenham ocorrido em um tempo reacional mais longo, quando comparado com a condição convencional (2 eq CuCl_2 em CH_3CN , 23-26h), formaram-se apenas os produtos **16a-f** em ótimos rendimentos (65-93%) (Esquema16, Tabela 2).



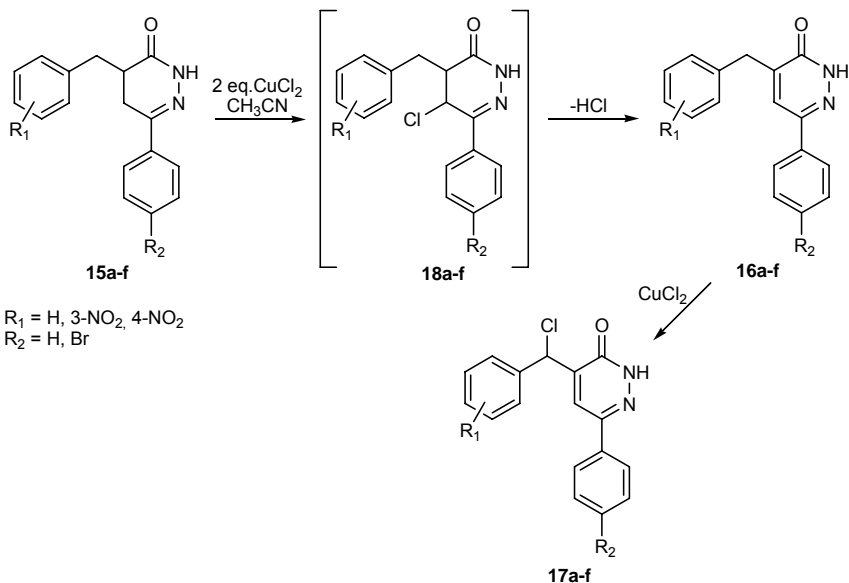
Esquema 16: Reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **15a-f** na presença de benzoquinona.

Tabela 2: Síntese das 3(2H)-piridazinonas **16a-f** pela reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **15a-f** na presença de benzoquinona.

Reação	Substrato	16a-f Rend (%)
1	15a $\text{R}_1 = \text{H, R}_2 = \text{H}$	93
2	15b $\text{R}_1 = \text{H, R}_2 = \text{Br}$	77
3	15c $\text{R}_1 = 3\text{-NO}_2, \text{R}_2 = \text{H}$	78
4	15d $\text{R}_1 = 3\text{-NO}_2, \text{R}_2 = \text{Br}$	65
5	15e $\text{R}_1 = 4\text{-NO}_2, \text{R}_2 = \text{H}$	87
6	15f $\text{R}_1 = 4\text{-NO}_2, \text{R}_2 = \text{Br}$	77

Uma nova metodologia para a preparação das 3(2H)-piridazinonas **16a-f**, sem a formação dos produtos laterais **17a-f**, e conseqüentemente em melhores rendimentos e maior facilidade na purificação dos produtos, foi desenvolvida pela adição de benzoquinona a reação de desidrogenação em CuCl_2 .

Estes resultados experimentais indicam que sob as condições de Csende (2 eq CuCl_2 em CH_3CN , Esquema 10), a reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídas **15a-f**, ocorrem inicialmente pela monohalogenação, via iônica, do carbono azalílico (C-5), formando os intermediários da reação **18a-f**, seguido de desidrohalogenação para a formação dos produtos majoritários oxidados **16a-f**. Os produtos secundários **17a-f** devem ser provenientes da halogenação benzílica de **16a-f**, por um mecanismo radicalar (Esquema 17).



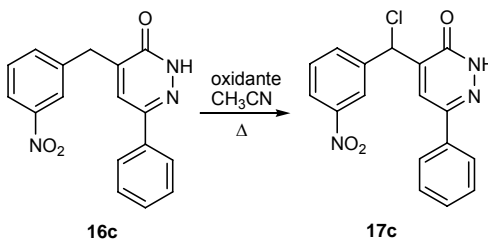
Esquema 17: Etapas da reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas 4,6-dissubstituídos **15a-f**.

4.7 Conversão da piridazinona **16c** no respectivo derivado clorado **17c**

Com o intuito de entender um pouco mais o possível mecanismo envolvido para a formação das piridazinonas **17a-f**, foi efetuado um estudo mais aprofundado utilizando como material de partida para as reações teste a piridazinona **16c** com diferentes agentes oxidantes e aditivos.

Como sabemos que as piridazinonas **17a-f** são formadas pela cloração dos produtos **16a-f**, e que a conversão nas respectivas **17a-f**, sob as mesmas condições de desidrogenação (2 eq. CuCl_2 em CH_3CN), são menores partindo do **16a-f** (Esquema 11) do que aquelas obtidas diretamente da reação com **15a-f** (Esquema 10), a formação do produto clorado poderia estar sendo influenciada pelo CuCl e/ou pelo HCl liberado na etapa de desidrohalogenação para a formação do produto oxidado. Assim, a piridazinona **16c** foi submetida a reações de desidrogenação utilizando como agente oxidante CuCl_2 , uma

mistura de CuCl_2 e CuCl , e CuCl_2 na presença de HCl (Esquema 18, Tabela 3).



Esquema 18: Conversão da piridazinona **16c** no respectivo derivado clorado **17c**.

Tabela 3: Síntese do derivado **17c** a partir da piridazinona **16c**.

Reação	Oxidante (eq.)	HCl (g)	Tempo (h)	Conversão 17c (%)
1	CuCl_2 (2)	ausência	72	8
2	CuCl_2 (1) + CuCl (1)	ausência	48	não observado
3	CuCl_2 (2)	presença	24	97

Os resultados apresentados na tabela **3** indicaram que nas reações utilizando apenas CuCl_2 como agente oxidante (reação 1, Tabela 3), mesmo após 72h de reação, somente uma pequena quantidade do produto clorado foi formado (8%). Já para a mistura equimolar de CuCl_2 e CuCl (reação 2, Tabela 3), não se observou a formação do produto **17c** devido a pequena concentração do agente oxidante, indicando que o CuCl não participa da etapa de cloração. No entanto, quando foi utilizada a mistura de 2 eq. de CuCl_2 e HCl (reação 3, Tabela 3), quase todo material de partida se converteu na respectiva piridazinona clorada **17c** (97%). Estes resultados são fortes indícios que o HCl liberado na etapa de desidrohalogenação pode, juntamente com o CuCl_2 , ser responsável pela cloração benzílica dos produtos oxidados **16a-f**, levando a formação das respectivas piridazinonas **17a-f**.

A quantificação da conversão da piridazinona **16c** no seu derivado clorado **17c** foi efetuada por RMN ^1H , a partir da observação da diminuição do singlete em 4,00 ppm,

correspondente ao CH₂ benzílico, e o aumento do singlete centrado em 6,61 ppm, correspondente ao CHCl (Figura 10).

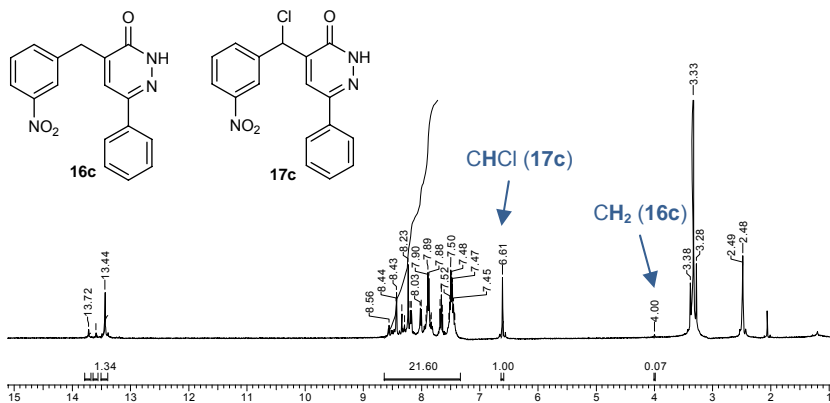
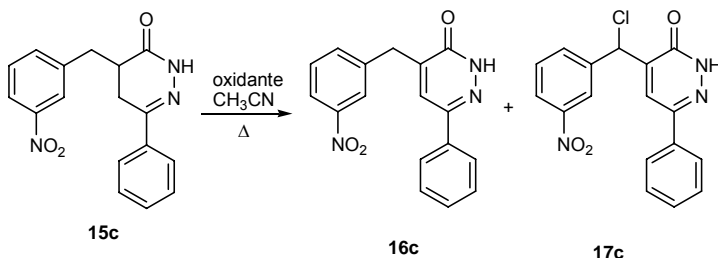


Figura 10: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400MHz) da mistura das piridazinonas **16c** e **17c** na reação 3 da Tabela 3.

4.8 Estudo da influência do agente oxidante nas reações de desidrogenação da dihidro piridazinona **15c**

Com base nos resultados obtidos até o presente momento, buscou-se desenvolver uma metodologia alternativa, mais seletiva e eficaz para a obtenção dos produtos **17a-f** a partir das dihidro piridazinonas **15a-f**. Desta forma, foi elaborado um estudo sistemático empregando diferentes agentes oxidantes tais como CuCl₂ e CuCl, na ausência ou presença de HCl e benzoquinona. As reações teste foram feitas utilizando como material de partida o 4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona **15c** (Esquema 19, Tabela 4) e a proporção entre os produtos **16c** e **17c** determinada RMN ¹H da mistura.



Esquema 19: Reação de desidrogenação do derivado da dihidro piridazona 4,6-dissubstituídas **15c** em diferentes oxidantes.

Tabela 4: Desidrogenação da dihidro piridazona 4,6-dissubstituída **15c** em diferentes condições reacionais.

Reação	Oxidante (eq.)	HCl (g)	Benzoquinona (eq.)	Tempo (h)	Razão 16c:17c
1	CuCl ₂ (2)	ausência	ausência	24	80:20
2	CuCl ₂ (4)	ausência	ausência	24	73:27
3	CuCl ₂ (8)	ausência	ausência	24	53:47
4	CuCl ₂ (2)	presença	ausência	5	38:62
5	CuCl ₂ (2)	presença	ausência	24	20:80
6	CuCl ₂ (4)	presença	ausência	24	17:83
7	CuCl ₂ (8)	presença	ausência	24	13:87
8	CuCl ₂ (8)	presença	ausência	2	52:48
9	CuCl ₂ (2)	ausência	presença (4)	35	100:0
10	CuCl ₂ (2)	presença	presença (4)	24	19:81
11	CuCl (2)	ausência	ausência	48	não reage
12	CuCl (2)	presença	ausência	24	30:70
13	-	presença	ausência	48	não reage

Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que a razão entre os produtos **16c:17c** é influenciada pela concentração de CuCl₂ na reação. Na presença de 2 eq. de CuCl₂ apenas 20% do produto clorado **17c** foi formado (reação 1, Tabela 4), porém em um grande excesso do agente oxidante (8 eq.) esta porcentagem aumentou para 47% (reação 3, Tabela 4).

É interessante destacar que a adição de HCl na reação com 2 eq CuCl₂ inverteu a proporção dos produtos **16c:17c**. Comparando os resultados obtidos nas reações 1 e 5, observou-se que a proporção de **16c:17c** passou de 80:20 (reação 1, Tabela 4), na ausência de HCl, para 20:80 (reação 5, Tabela 4),

na presença do ácido. Como já era de se esperar, baseado nos resultados descritos na tabela 3, o HCl influencia na etapa de formação do produto clorado. Vale salientar que, ainda na presença de HCl, o aumento do número de equivalentes de CuCl_2 também leva a um aumento discreto na porcentagem de formação da piridazinona **17c** (reações 5, 6 e 7, Tabela 4).

Outro fator que também influencia na razão entre **16c:17c** é o tempo reacional. Observou-se que na reação de desidrogenação na presença de 8 eq. de CuCl_2 e HCl em apenas 2h todo material de partida (**15c**) e o intermediário da reação **18c** foram consumidos, porém, neste tempo tem-se uma proporção de 52:48 dos produtos **16c:17c** (reação 8, Tabela 4), não havendo nenhuma seletividade. No entanto, quando a reação foi refluxada por 24h, obteve-se excelente seletividade, com uma proporção de 13:87 dos produtos **16c:17c** (reação 7, Tabela 4).

Como já havia sido discutido na seção 4.6, esquema 15, a adição de benzoquinona na reação inibe a formação do produto clorado **17c** por se tratar de um processo radicalar, formando neste caso o composto **16c** exclusivamente (reação 9, Tabela 4). Na tentativa de entender melhor o papel do HCl nestas reações de desidrogenação, a dihidro piridazinona **15c** foi refluxada com 2 eq. de CuCl_2 e 4 eq. de benzoquinona na presença de HCl (reação 10, Tabela 4), e os produtos **16c:17c** foram obtidos em uma razão de 19:81. Estes resultados sugerem que na presença de excesso de HCl, a benzoquinona não deve atuar como supressor radicalar formando o produto clorado em grande proporção.

Quando a dihidro piridazinona **15c** foi submetida a reação de desidrogenação utilizando como agente oxidante CuCl , no lugar do CuCl_2 , não ocorreu reação (reação 11, Tabela 4). No entanto, a mesma reação, mas agora na presença de HCl, levou a formação dos produtos **16c:17c** em uma proporção de 30:70 (reação 12, Tabela 4). Com isto podemos concluir que a presença de Cu^{II} é crucial para a reação de desidrogenação, e que na reação do CuCl com HCl, o Cu^{I} pode ter se desproporcionado em Cu^0 e Cu^{II} no meio reacional, e por este motivo a reação ocorre sob estas condições.

Em um último teste, a dihidro piridazinona foi refluxada apenas na presença de HCl (reação 13, Tabela 4) e, como já era de esperar não ocorreu reação. Este é mais um indício de que o Cu^{II} é fundamental para que a reação ocorra.

Tabela 5: Síntese das 3(2H)-piridazinonas **16a-f** e **17a-f** pela reação de desidrogenação das dihidro piridazinonas **15a-f** na presença de ácido clorídrico.

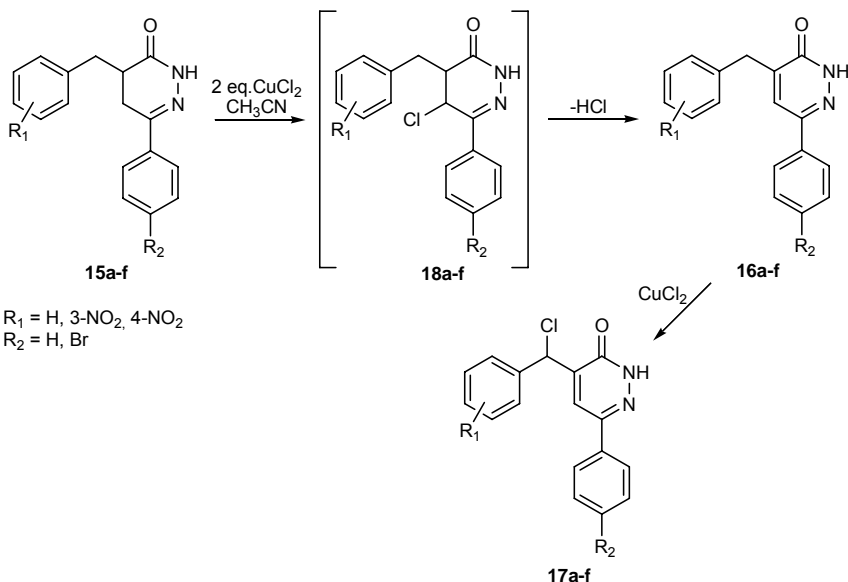
Reação	Substrato	Razão 16a- f:17a-f	16a-f Rend (%)	17a-f Rend (%)
1	15a R ₁ = H, R ₂ = H	12:88	11	68
2	15b R ₁ = H, R ₂ = Br	23:77	21	69
3	15c R ₁ = 3-NO ₂ , R ₂ = H	13:87	13	80
4	15d R ₁ = 3-NO ₂ , R ₂ = Br	25:75	21	57
5	15e R ₁ = 4-NO ₂ , R ₂ = H	0:100	0	93
6	15f R ₁ = 4-NO ₂ , R ₂ = Br	0:100	0	79

Da mesma forma que a dihidro piridazinona **15c** (reação 7, Tabela 4), todos os outros substratos também formaram as piridazinonas **17a-f** com excelente seletividade (75-100%) e bons rendimentos (57-93%). Vale ressaltar que, no caso das dihidro piridazinonas **15e** e **15f**, que possuem o grupo nitro na posição *para*, apenas os produtos clorados **17e** e **17f** foram obtidos, com rendimentos de 93 e 79% respectivamente (reações 5 e 6, Tabela 5).

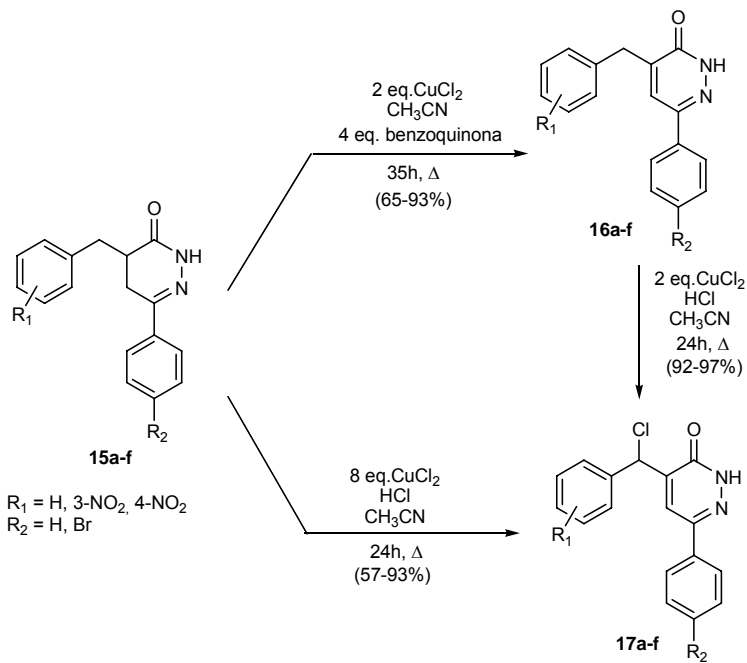
Esta metodologia provou ser bastante eficiente (alta conversão) e seletiva na preparação das 3(2H)-piridazinonas cloradas **17a-f**, tornando possível otimizar as condições reacionais para a formação dos produtos **17a-f** pela adição de excesso de CuCl₂ e HCl (Esquema 20).

Cabe salientar que pelo acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada foi observado a formação dos intermediários **18a-c**, indicando que as piridazinonas **16a-f** continuam sendo formadas pela desidrohalogenação destes intermediários como mostrado no esquema **17**.

formação dos produtos majoritários oxidados **16a-f**, e cloração via radical para a formação de **17a-f**.



- ✓ Com base no estudo sistemático descrito na seção 4.8 pode-se concluir que fatores como a concentração de CuCl_2 , adição de benzoquinona ou HCl e o tempo reacional, influenciam no grau de conversão e na composição dos produtos **16c** e **17c**.
- ✓ Baseado no conhecimento dos processos pelos quais os produtos **16a-f** e **17a-f** são formados foram desenvolvidas novas metodologias sintéticas que proporcionam o direcionamento na formação quase que exclusiva dos produtos desejados, bem como a conversão dos produtos oxidados **16a-f** nos respectivos derivados clorados **17a-f**, como indicado no esquema a seguir.



CAPÍTULO 2

**Desenvolvimento de uma metodologia sintética na preparação de
dicetopiperazinas derivadas de L-prolina via radical livre**

1. INTRODUÇÃO

Os α -amino ácidos são as unidades estruturais básicas dos peptídeos e proteínas que ocorrem naturalmente, além de serem um dos principais blocos construtores de muitos produtos naturais. Embora somente 20 compostos desta classe ocorram comumente em sistemas biológicos, este grupo é muito mais diverso, sendo que cerca de 500 α -amino ácidos já foram identificados na natureza. Estes compostos e seus derivados possuem atividades fisiológicas e farmacológicas completamente distintas, tendo como consequência, atraído uma considerável atenção para novos métodos de suas sínteses^{30,31}.

1.1 Dicotopiperazinas derivadas da prolina como bloco construtor

Diversos metabólitos secundários de microorganismos com interessantes propriedades biológicas contém como parte dos seus esqueletos moleculares dicotopiperazinas derivadas da prolina³²⁻³⁶, dentre elas podemos citar a Triprostatina A e B³⁷, a Spirotriprostantina A e B³⁸⁻⁴⁰ e a Deoxibrevianamida E^{41,42} que atuam como agentes quimioterápicos e o VM55599⁴³ que possui atividade antiplaquetária (Figura 1).

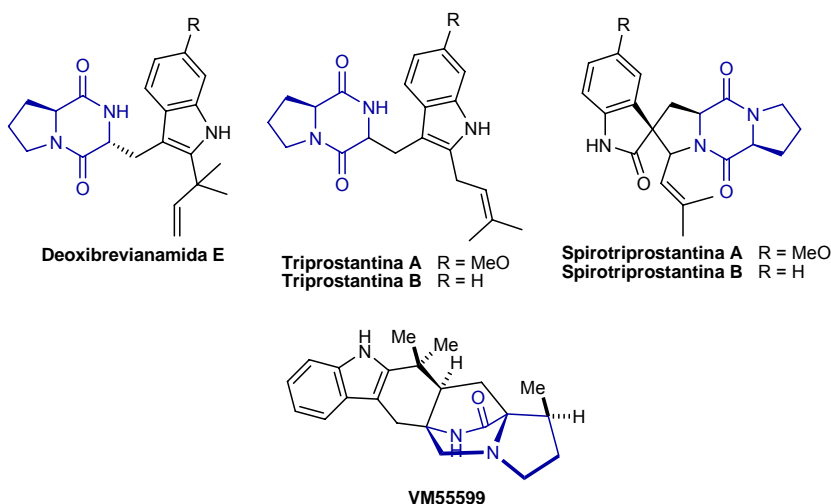
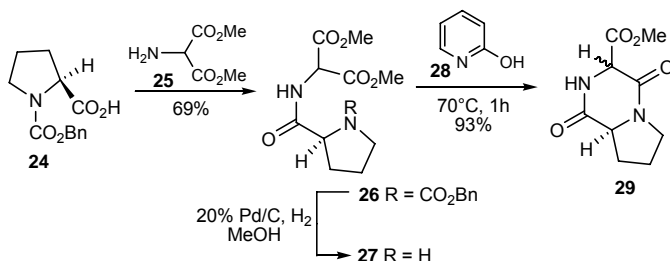


Figura 11: Dicotopiperazinas derivadas da prolina.

Ao contrário dos peptídeos lineares clássicos, as dicetopiperazinas são mais estáveis à proteólise, responsável pela degradação (digestão) das proteínas pelas enzimas celulares chamadas proteases, sendo uma consideração importante ao projetar potenciais moléculas biologicamente ativas⁴⁴.

1.2 Metodologias sintéticas para a preparação de dicetopiperazinas derivadas da prolina

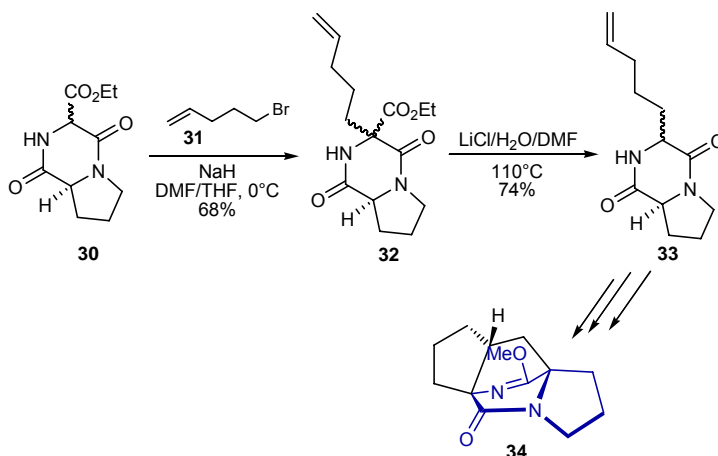
Os blocos construtores dicetopiperazinas são comumente preparados por um processo de ciclocondensação como reportado por Kametani⁴⁵ e colaboradores. A amida **26** foi preparada pela reação de Schotten-Baumann entre o Cbz-L-prolina **24** e o aminomalonato de metila **25** obtendo-se 69% de rendimento. A desbenziloxicarbonilação de **26** com 20% de Pd/C e 2 atm de hidrogênio em metanol resultou na amina **27**, que após aquecimento de 1h a 70°C na presença de uma quantidade catalítica de 2-hidroxipiridina **28** formou uma mistura diastereoisomérica da dicetopiperazina **29** em 93% de rendimento (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese da dicetopiperazina **29**.

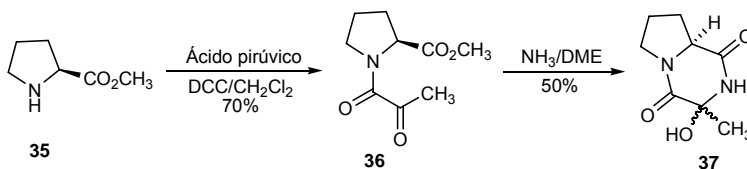
Explorando esta metodologia, Sanz-Cerva⁴⁶ e seu grupo de pesquisa prepararam o composto **30**, o qual foi utilizado como precursor para construção de novos modelos da VM55599 (seção 1.1). Assim, o tratamento de **30** com NaH em uma mistura de DMF/THF, seguido da adição do brometo de alquila **31** a baixa temperatura, formou uma mistura diastereoisomérica de 2:1 do produto alquilado **32**. A descarboxilação com LiCl em H₂O/DMF sob aquecimento levou a formação do composto **33**

em 74% de rendimento, que após uma série de etapas reacionais formou o derivado **34** (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese de derivados da dicetopiperazina **30**.

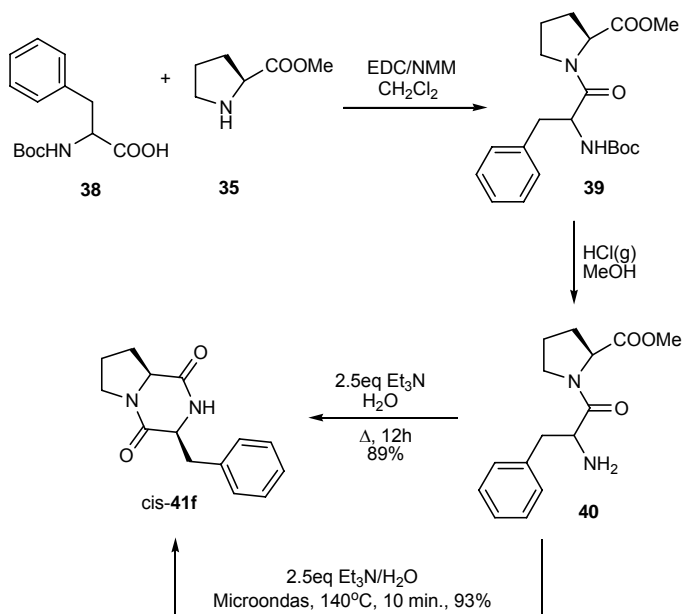
O mesmo grupo de pesquisa sintetizou a dicetopiperazina **37**, precursora de uma série de derivados mais complexos, a partir da acilação do metilester da prolina **35** com ácido pirúvico na presença de DCC formando o *N*-piruvato **36**, que após tratamento com amônia em DME levou a formação de uma mistura diastereoisomérica do produto **37** (Esquema 23).



Esquema 23: Síntese da dicetopiperazina derivada da prolina **37**.

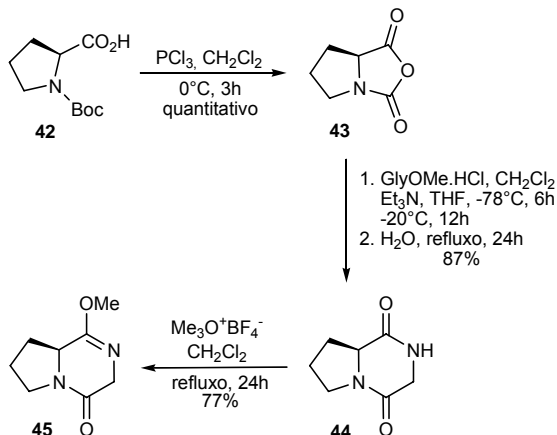
Mais recentemente, Tullberg⁴⁷ e colaboradores reportaram a síntese do dipeptídeo cíclico *cis*-**41f** utilizando condições de aquecimento convencional e de microondas na etapa de ciclização. Primeiramente, o dipeptídeo **39** foi preparado pelo acoplamento do amino ácido *N*-Boc-protégido fenilalanina **38** com o metil éster da L-prolina **35** em EDC e NMM, seguido da

desproteção da amina pelo tratamento com HCl. Por fim, o dipeptídeo foi ciclizado na presença de trietilamina sobre aquecimento convencional e condições de microondas. Embora nas condições convencionais o rendimento seja bastante satisfatório (89%), nas condições de microondas o produto *cis*-**41f** foi obtido num tempo reacional muito menor e em excelente rendimento (93%) (Esquema 24).



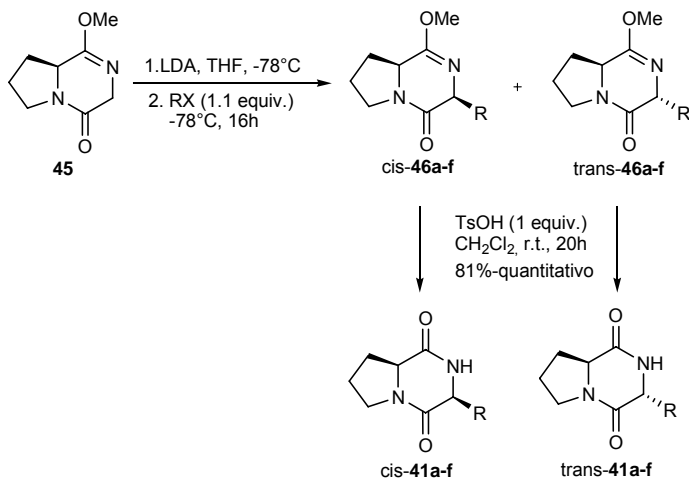
Esquema 24: Síntese da dicetopiperazina *cis*-**41f** sob condições de microondas.

Uma metodologia bastante interessante e eficiente na síntese destes dipeptídeos cíclicos faz uso do anidrido **43** obtido a partir do derivado **42** na presença de PCl_3 ⁴⁸. Este anidrido geralmente é preparado *in situ* devido a sua alta reatividade, mostrando uma alta regioseletividade na presença de nucleófilos, conforme mostrado no esquema 25. Finalmente, a dicetopiperazina **44** é convertida no lactim éter **45**, o qual é um excelente precursor de derivados destes dipeptídeos cíclicos via reações de alquilação.



Esquema 25: Síntese do lactim éter **45**.

A alquilação deste derivado **45** mostrou-se susceptível a fatores estéricos e eletrônicos (Esquema 26, Tabela 6). Quando eletrófilos pequenos, como o MeI e EtI, foram utilizados, a formação do produto *cis*-**46** foi favorecida, apresentando uma alta diastereoseletividade (reações 1 e 2, Tabela 6). Por outro lado, grupos volumosos ou cadeias carbônicas longas (BuI, *i*-BuI, *i*-Pr) apresentaram baixa diastereoseletividade (reações 3, 4 e 5, Tabela 6), e no caso de eletrófilos que possuem sistema- π a formação do derivado *trans*-**46** foi favorecida com alta diastereoseletividade (reação 6, Tabela 6).



Esquema 26: Síntese das dicetopiperazinas *cis*-41a-f e *trans*-41a-f pela alquilação do biciclo lactim éter **45**.

Tabela 6: Alquilação do biciclo lactim éter **45** em diferentes eletrófilos.

Reação	Produto	RX	Rendimento (%)	<i>Cis/trans</i>
1	46a	MeI	94	98:2
2	46b	Etl	60	94:6
3	46c	Bul	33	50:50
4	46d	<i>i</i> -BuBr	48	30:70
5	46e	<i>i</i> -PrBr	67	60:40
6	46f	BnBr	71	4:96

Uma forma de explicar estes resultados está baseada nos modelos representados na figura 12, no qual o ataque de eletrófilos pequenos (MeI, Etl) mediado pelo Lítio, a aproximação ocorre preferencialmente pela face superior (face-Si) do carbânion (**A**), pois o ataque pela face inferior é dificultado pelo par de elétrons não ligante do N(5). No caso de eletrófilos volumosos como *i*-Pr e *i*-Bu, existem duas geometrias possíveis para o ataque: pela face superior há um congestionamento do grupo alquila do eletrófilo com o anel pirrolidínico (**B**), já quando o ataque ocorre pela face oposta o grupo alquila sofre repulsão do par de elétrons não ligante do N(5) (**C**), tendo portanto uma baixa seletividade. Já, para grupos benzil e alila, que possuem

sistema- π , é favorecido a interação π - π entre o eletrófilo e o enolato representado pelo arranjo **D**, levando a formação, preferencialmente, do isômero *trans* (Figura 12).

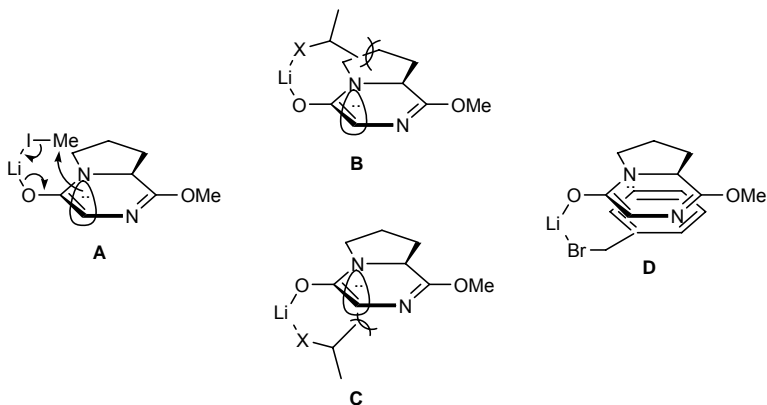


Figura 12: Ataque do eletrófilo ao biciclo lactim éter **45** mediado pelo lítio.

1.3 Reações radiculares

A química de radicais livres na formação de ligações carbono-carbono vem sendo explorada nas últimas três décadas. Seu rápido desenvolvimento se deve ao fato destas reações demonstrarem um elevado grau de controle régio e estereosseletivo, e serem geralmente menos susceptíveis a interferência de grupos funcionais presentes nos substratos quando comparados aos processos iônicos. Outra característica importante dessas reações radiculares é a formação, sob algumas circunstâncias, de produtos distintos daqueles obtidos via processos iônicos utilizando os mesmos substratos^{35,49,50}.

Entre os diferentes tipos de aceptores de radical que contêm uma ligação C=N, a oxima éter é conhecida por ser um excelente aceptor radicalar devido à estabilização extra do radical intermediário alcóxiaminil pelo par de elétrons não ligante do átomo de oxigênio adjacente⁴⁹⁻⁵² (Figura 13).

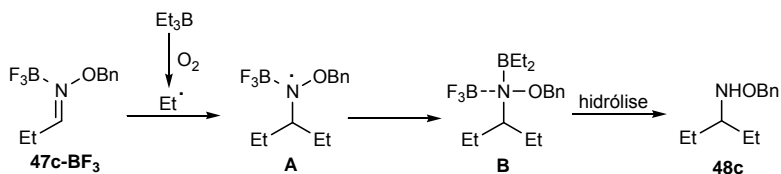
Tabela 7: Estudo da adição do radical etila aos derivados imínicos **47a-c** em diferentes condições reacionais⁴⁹.

Reação	Imino derivado	Ácido de Lewis [*]	Temp. (°C)	R %
1	47a	-	25	90
2	47b	-	25	97
3	47b	-	-78	95
4	47c	-	25	n.r.
5	47c	BF ₃ .OEt ₂	25	95
6	47c	BF ₃ .OEt ₂	-78	90

*Foi utilizado 2 eq de BF₃.OEt₂

Vale ressaltar que no caso do derivado **47c**, uma quantidade catalítica do ácido de Lewis foi insuficiente para que a reação se completasse e que para todos os derivados imínicos **47a-c** a adição do radical etila em Et₃B, ocorre mesmo na ausência de iodeto de etila.

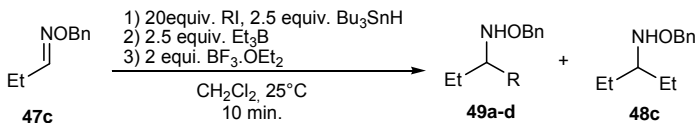
Baseado nestes resultados, os autores⁴⁹ sugerem as seguintes etapas de reação: o radical etila, gerado na presença de Et₃B e O₂, é adicionado intermolecularmente à oxima éter **47c** ativada pelo BF₃.OEt₂, formando o radical aminila **A**. Este radical **A** na presença de Et₃B leva a formação do complexo **B**, que após hidrólise leva ao produto etilado **48c** (Esquema 28).



Esquema 28: Etapas da reação de adição do radical etila à oxima éter **47c**.

A adição de outros radicais alquila a oxima éter **47c** também foi estudada pelo mesmo grupo de pesquisa⁴⁹ utilizando diferentes precursores radicalares tais como iodeto de *tert*-butila, isopropila, ciclohexila e adamantila. O tratamento de **47c** com iodetos de alquila na presença de Bu₃SnH e Et₃B, seguido da adição de BF₃.OEt₂ forneceu os produtos desejados *C*-alquilados **49a-d**, embora uma pequena quantidade do produto etilado **48c** foi obtido em consequência da competição de adição com o

radical etila gerado pelo Et_3B . Não somente os radicais alquila secundários, mas também os terciários volumosos reagiram bem nestas condições (Esquema 29, Tabela 8).



Esquema 29: Adição de diferentes radicais alquila a oxima éter **47c** na presença de Bu_3SnH .

Tabela 8: Adição de diferentes radicais alquila a oxima éter **47c**⁴⁹.

Reação	R	Produto	Rendimento %
1	<i>t</i> -butila	49a	98
2	<i>i</i> -propila	49b	76
3	<i>c</i> -hexila	49c	58
4	adamantila	49d	41 (28)*

*material de partida recuperado

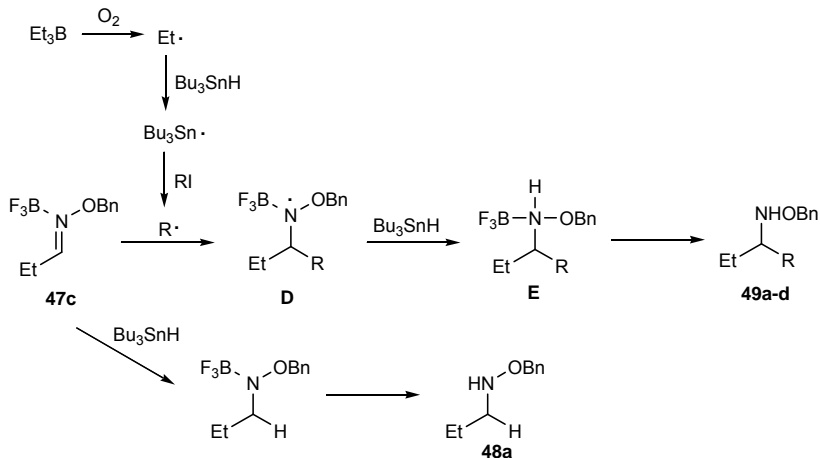
Para a reação radicalar ser bem sucedida o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ deve ser adicionado por último, pois a adição do ácido de Lewis antes do iodeto de alquila e do Et_3B acarreta na redução da oxima **47c**, mediada pelo Bu_3SnH , formando quantidades significativas da benzilóxiamina correspondente **48a** (Esquema 30).

Segundo os autores⁴⁹, a alquilação radicalar se procede da seguinte forma:

1) O radical estanila, gerado pelo BEt_3 e Bu_3SnH , reage com o iodeto de alquila secundário ou terciário para formar os radicais alquila (R^\cdot);

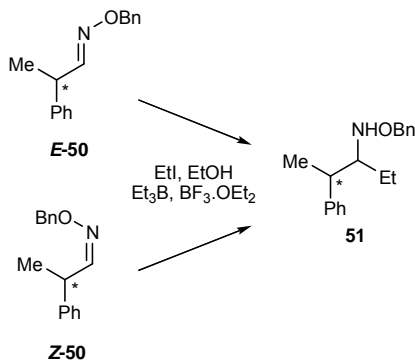
2) O radical alquila ataca intermolecularmente a oxima éter **47c**, ativada pelo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, para a formação do radical intermediário aminila **D**, que então reage com o Bu_3SnH formando **E**, e após hidrólise leva aos produtos **49a-d**.

3) Quando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ é inicialmente adicionado, a oxima éter ativada pelo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ é pré-formada e posteriormente reduzida com o Bu_3SnH para dar o produto **48a** (Esquema 30).



Esquema 30: Etapas da reação de adição de diferentes radicais alquila a oxima éter **47c** na presença de Bu_3SnH .

A diastereoseletividade da reação radicalar da aldoxima éter **50**, também foi estudada pelo grupo de pesquisa de Miyabe⁴⁹ (Esquema 31, Tabela 9). A estereoseletividade da reação mostrou ser dependente da geometria (*E,Z*) da oxima éter, já que a reação do isômero **Z-50** (reação 2, Tabela 9) levou a uma menor diastereoseletividade (5:1) quando comparada com o isômero **E-50** (13:1) (reação 1, Tabela 9). O efeito do solvente pôde ser observado quando o diclorometano foi substituído por tolueno na reação do **E-50**, quando a razão diastereoisômérica aumentou de 13:1 para 17:1 (reações 1 e 3, Tabela 9).



Esquema 31: Estudo da diastereoseletividade das oximas éter **E-50** e **Z-50**.

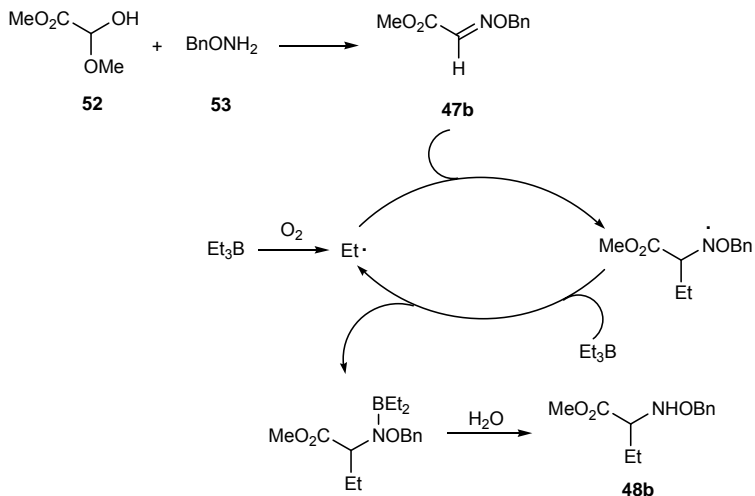
Tabela 9: Reação de adição do radical etila as oximas éter **E-50** e **Z-50** em diferentes condições⁴⁹.

Reação	Oxima éter	Condições*	Rendimento %**
1	E-50	CH_2Cl_2 , -78°C	72 (13:1)
2	Z-50	CH_2Cl_2 , -78°C	55 (5:1)
3	E-50	tolueno, -78°C	69 (17:1)

*EtI (5 equiv.), EtOH (2.5 equiv.), Et_3B (2.5 equiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 equiv.).

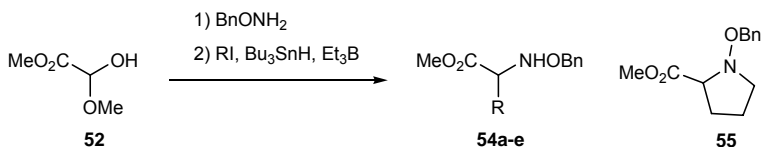
**A razão diastereoisomérica está indicada entre parênteses.

Rotas sintéticas envolvendo multi-etapas na síntese de aminoácidos são bem conhecidas, entretanto a integração destas etapas em um processo único, mais conhecido como “one-pot reaction”, tem grande importância do ponto de vista econômico e ecológico. A partir desse enfoque, Miyabe⁵⁴ e colaboradores, desenvolveram uma metodologia na síntese de aminoácidos via radical livre. Desta forma, como um primeiro teste, o metil éster do ácido 2-hidroxi-2-metoxiacético **52**, comercialmente disponível, foi condensado com a benziloxiamina **53** na presença de MgSO_4 gerando a oxima éter **47b** que, por sua vez, na presença de Et_3B leva ao α -amino ácido protegido **48b**, com rendimento de 90%, como mostrado no esquema 32.



Esquema 32: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre.

A fim de investigar a generalidade desta metodologia, diferentes haletos de alquila foram testados (Esquema 33, Tabela 10)⁵⁴. Esta metodologia leva a produtos desejados em rendimentos modestos quando da utilização de haletos primários devido a formação significativa do produto de competição etilado **48b** (reações 5 e 6, Tabela 10), porém ela se mostra bastante eficiente quando se utiliza radicais alquílicos secundários e terciários (reações 1-4, Tabela 10). No caso do 1-cloro-3-iodopropano, o derivado da prolina **55** foi obtido como resultado da *N*-alquilação intramolecular do composto **54f** gerado durante a reação (reação 6, Tabela 10).

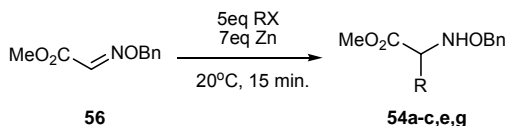


Esquema 33: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre.

Tabela 10: Síntese “one-pot” de α -amino ácidos via radical livre com diferentes haletos de alquila⁵⁴.

Reação	RI	Produto	Rendimento %
1	<i>i</i> -PrI	54a	74
2	<i>s</i> -Bul	54b	71
3	<i>c</i> -hexil	54c	72
4	<i>t</i> -Bul	54d	86
5	<i>i</i> -Bul	54e	49
6	Cl(CH ₂) ₃ I	55	46

As reações de adição intermolecular via radical livre a derivados imínicos são geralmente realizadas em solventes orgânicos anidros, contudo o uso de água como solvente, para estas e outras reações, é de grande interesse dos pontos de vista econômico e ambiental. A partir desse enfoque, o grupo de pesquisa de Miyabe⁵⁵ estudou a adição de radicais alquílicos secundários e terciários a oxima éter **56**, mediada por zinco metálico, em meio aquoso (Esquema 34, Tabela 11). A reação da oxima **56** com *i*-PrI em solução aquosa saturada de NH₄Cl e MeOH levou a formação do produto **54a** em 96% de rendimento (reação 1) porém, o mesmo não aconteceu quando H₂O:MeOH foi utilizado como solvente (reação 2), sugerindo que a solução de NH₄Cl é importante para a ativação do Zn. No caso do *i*-PrBr, a reação não ocorreu devido a maior energia de dissociação da ligação do C-Br quando comparado com C-I (reação 3). Esta metodologia mostrou-se bastante eficiente para o radical isopropila (reação 1, Tabela 11), entretanto outros radicais secundários provenientes de sistemas cíclicos e volumosos forneceram os produtos **54b,c,e,g** em rendimentos modestos (reações 4-7, Tabela 11).

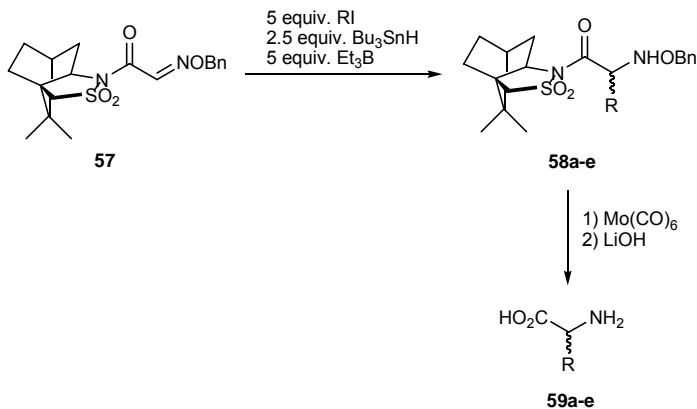


Esquema 34: Síntese dos α -amino ácidos **54a-c,e,g** mediada por zinco em meio aquoso.

Tabela 11: Adição de radicais alquila secundários e terciários a oxima éter **56** mediada por zinco metálico em meio aquoso⁵⁵.

Reação	RX	Solvente	Produto	R %
1	<i>i</i> -PrI	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	54a	96
2	<i>i</i> -PrI	H ₂ O:MeOH (2:1)	-	Não reage
3	<i>i</i> -PrBr	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	-	Não reage
4	<i>s</i> -Bul	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	54b	42
5	<i>c</i> -Hexill	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	54c	68
6	<i>i</i> -Bul	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	54e	57
7	<i>c</i> -Pentill	Sat. NH ₄ Cl:MeOH (2:1)	54g	53

O controle estereoquímico de reações via radical livre também é de grande interesse em síntese orgânica e foi explorado por Miyabe⁵⁶ e colaboradores quando estudaram a adição de radicais alquílicos ao derivado sulfonil cânfora da oxima éter **57** na síntese de α -amino ácidos naturais e não naturais enantiomericamente puros (Esquema 35, Tabela 12). A reação de **57** com *i*-PrI, Bu₃SnH e Et₃B em CH₂Cl₂ a 20°C resultou numa mistura diastereomérica de 86: 14 do produto desejado isopropilado **58a** acompanhado por uma pequena quantidade do produto etilado **58b** (reação 1, Tabela 12). A fim otimizar as condições reacionais, os autores investigaram a reação variando a temperatura, o solvente e o ácido de Lewis, e observaram um aumento na diastereoseletividade com a diminuição da temperatura (reações 1 e 2, Tabela 11). Embora a adição de ácidos de Lewis como um aditivo não influenciasse drasticamente o grau de estereoseletividade, sua presença em CH₂Cl₂ aumenta o rendimento mantendo o grau de indução assimétrica para diversos radicais alquílicos. A clivagem redutiva dos compostos **58a-e** pelo tratamento com Mo(CO)₆ e a subsequente remoção do auxiliar quiral sulfonil cânfora por hidrólise, levou aos α -amino ácidos **59a-e**.



Esquema 35: Adição radicalar diestereoseletiva ao derivado sulfonil cânfora da oxima éter **57**.

Tabela 12: Adição radicalar diestereoseletiva ao derivado sulfonil cânfora da oxima éter **57** em diferentes condições reacionais⁵⁶.

Reação*	RI	Acido de Lewis	Solv.	Produto	R (%)	Seletividade** (R:S)
1	<i>i</i> -PrI	-	CH ₂ Cl ₂	58a	76	86:14
2	<i>i</i> -PrI	-	CH ₂ Cl ₂	58a	73	94:6
3	<i>i</i> -PrI	-	tolueno	58a	74	93:7
4	<i>i</i> -PrI	-	Et ₂ O	58a	71	96:4
5	<i>i</i> -PrI	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	58a	80	96:4
6	EtI	-	Et ₂ O	58b	54	96:4
7	EtI	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	58b	80	95:5
8	<i>t</i> -Bul	-	Et ₂ O	58c	25	>98:2
9	<i>t</i> -Bul	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	58c	83	>98:2
10	<i>i</i> -Bul	-	Et ₂ O	58d	39	97:3
11	<i>i</i> -Bul	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	58d	83	97:3
12	<i>c</i> -hexill	-	Et ₂ O	58e	74	96:4
13	<i>c</i> -hexill	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	58e	86	96:4

*Exceto na reação 1 que foi realizada a 20°C, as reações foram feitas a -78°C

Os produtos etilados foram obtidos de 3-22%.

Configuração absoluta do novo centro estereogênico (composto **58).

As características estereoquímicas desta reação podem ser racionalizadas em termos de controle estérico do derivado sulfonil cânfora por apresentar restrição conformacional. A conformação *s-cis* de **57** é preferida devido à repulsão entre a oxima éter e o grupo sulfonila em *s-trans*, assim a adição radicalar ocorre predominantemente na face (*S*) menos impedida da oxima **57**, como indicado na figura 14.

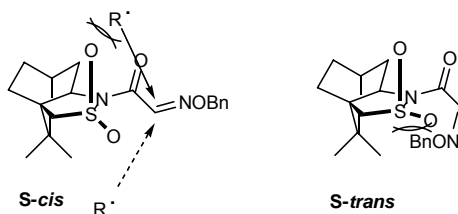
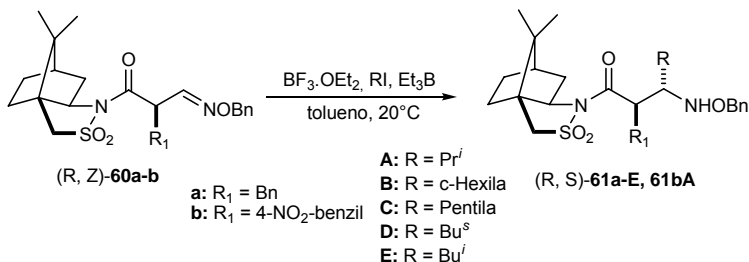


Figura 14: Controle estereoquímico da reação de adição radicalar do derivado sulfonil cânfora da oxima éter **57**.

Esta metodologia foi estendida na síntese de β -amino ácidos⁵⁷ contendo um centro estereogênico α -carbonila, na ausência de Bu_3SnH , e foi observada uma excelente diastereoseletividade. Vale ressaltar que radicais alquílicos primários levam a um baixo rendimento devido serem instáveis, favorecendo desta maneira a reação de competição com o radical etila gerado pelo Et_3B (Esquema 36, Tabela 13).



Esquema 36: Síntese dos β -amino ácidos (R, Z)-**61a-E, 61bA**.

Tabela 13: Adição radicalar às oximas éter (R, Z)-**60a-b** na ausência de $\text{Bu}_3\text{SnH}^{57}$.

Reação	Oxima éter	RI	Produto	R %	Seletividade
1	(R, Z)- 60a	<i>i</i> -PrI	61aA	70	>95% de
2	(R, Z)- 60a	c-Hexill	61aB	57	>95% de
3	(R, Z)- 60a	c-Pentill	61aC	59	>95% de
4	(R, Z)- 60a	s-Bul	61aD	50	>95% de
5	(R, Z)- 60a	<i>i</i> -Bul	61aE	20 (39)*	>95% de
6	(R, Z)- 60b	<i>i</i> -PrI	61bA	40 (16)*	>95% de

*Produto etilado

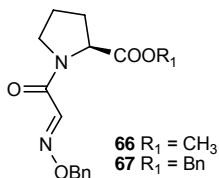
2. JUSTIFICATIVA

As dicetopiperazinas derivadas da prolina são blocos construtores de diversos metabólitos secundários de microorganismos com interessantes propriedades biológicas como a Triprostatina A e B, a Spirotriprostantina A e B e a Deoxibrevianamida E, que atuam como agentes quimioterápicos, além do VM55599, que possui atividade antiplaquetária. Estes derivados são comumente preparados pela ciclocondensação de dois amino ácidos ou pela incorporação de uma subestrutura adequada a L-prolina, capaz de gerar uma série de dipeptídeos pela adição de diferentes grupos via processos iônicos.

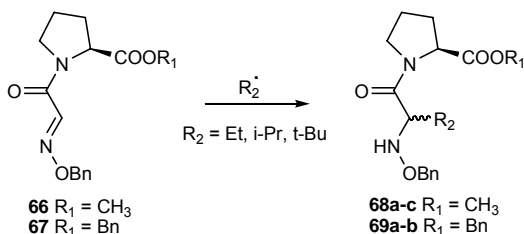
Dada importância desta classe de compostos, do conhecimento da eficiência, do elevado controle régio e estereosseletivo das reações radiculares em sistemas imínicos, e por estes processos serem menos susceptíveis a interferência de grupos funcionais presentes nos substratos quando comparados aos processos iônicos, torna-se atrativo o desenvolvimento de metodologias mais gerais de acesso a esses dipeptídeos. Diante disto, propõem-se o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a preparação de dipeptídeos e suas respectivas dicetopiperazinas via radical livre.

3. OBJETIVOS

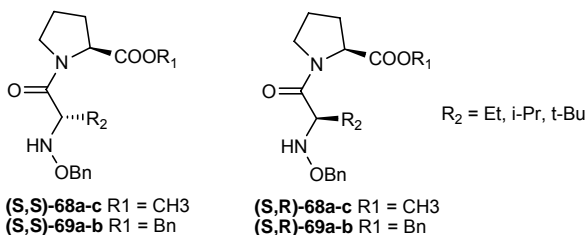
- ✓ Preparar as oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67**.



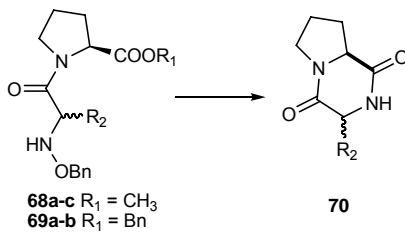
- ✓ Sintetizar dipeptídeos naturais e não-naturais provenientes das oximas éteres derivadas da L-Prolina **66** e **67** via reações radicalares.



- ✓ Avaliar a capacidade de indução dos derivados da L-Prolina **66** e **67** na diastereoseletividade de alquilação.



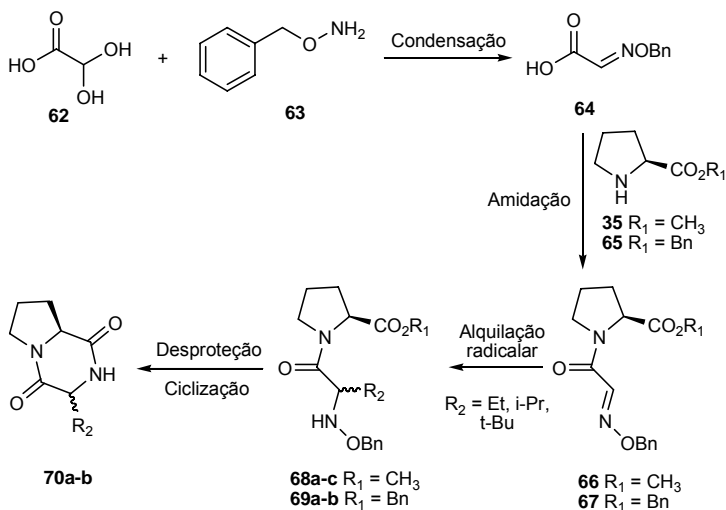
- ✓ A partir dos derivados alquilados **68** e **69** preparar as respectivas dicetopiperazinas **70**, importantes blocos construtores de uma série de produtos naturais biologicamente ativos.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Rota sintética utilizada na preparação das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina 70a-b

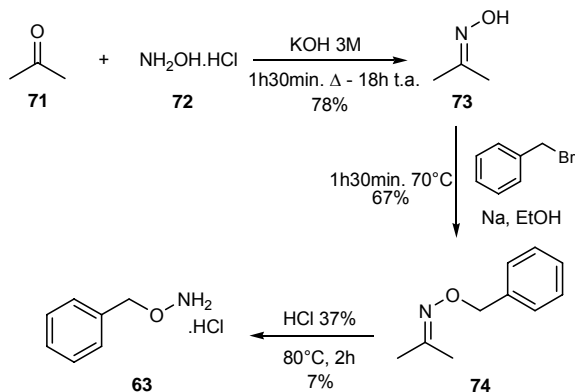
Com a finalidade de sintetizar dicetopiperazinas derivadas da L-prolina oriundas de dipeptídeos naturais e não-naturais, tentou-se desenvolver uma rota sintética geral de acesso a esses dipeptídeos. Esta rota baseia-se na condensação entre o ácido glicólico **62** e a *o*-benzilhidroxilamina **63**, seguido da amidação com os derivados metil e benzil ésteres da L-prolina **35** e **65** gerando as oximas éteres **66** e **67**. Estas, por sua vez, possuem os requisitos necessários para reações de alquilação, via radical livre, na preparação dos dipeptídeos **68** e **69**, os quais seriam convertidos nas respectivas dicetopiperazinas **70a-b** mediante a desproteção do grupo amino seguido de ciclização (Esquema 37).



Esquema 37: Rota sintética para a preparação dos derivados da dicetopiperazina **70**.

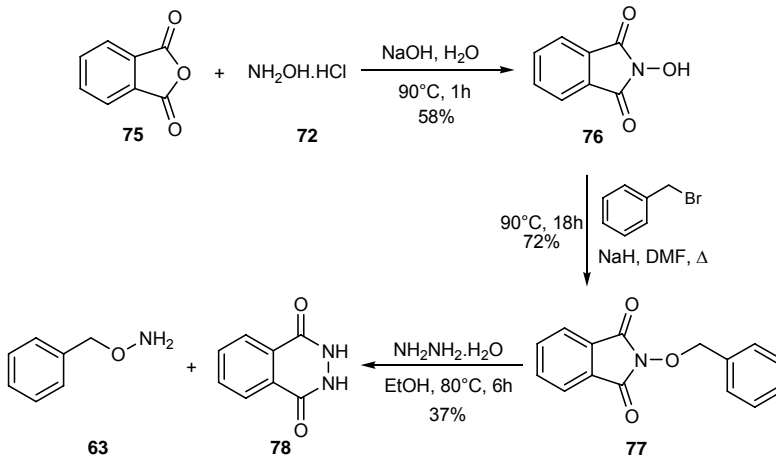
4.2 Síntese da *o*-benzil hidroxilamina **63**

Embora a *O*-benzil hidroxilamina **63** seja disponível comercialmente, esta foi inicialmente preparada pela reação do hidrocloreto da hidroxilamina com excesso de acetona em meio básico⁵⁸, seguido da *O*-benzilação com brometo de benzila e posterior hidrólise ácida da oxima **74**⁵⁹. A etapa crucial desta rota sintética é a liberação da *o*-benzil hidroxilamina e para esta etapa reacional o rendimento não ultrapassou 7% (Esquema 38).



Esquema 38: Preparação do hidrocloreto da *O*-benzil hidroxilamina **63** pela *o*-benzilação da acetoxima **73**.

Diante destes resultados optou-se por uma segunda rota sintética na qual envolve a *o*-benzilação da *N*-hidroxiftalimida **76** com brometo de benzila seguido da liberação de **63** com hidrazina, obtendo-se rendimentos de 72% e 37% respectivamente⁶⁰. A *N*-hidroxiftalimida **76** foi preparada pela reação do anidrido ftálico **75** com o hidrocloreto da hidroxilamina **72** em meio básico⁶¹ (Esquema 39).



Esquema 39: Preparação da *o*-benzil hidroxilamina **63** através da *o*-benzilação da *N*-hidroxifitalimida **76**.

O espectro de RMN ¹H da *O*-benzil hidroxilamina **63** apresenta um singlete em 4,56 ppm o qual é atribuído aos hidrogênios do CH₂, outro singlete em 6,04 ppm do NH₂, além dos hidrogênios aromáticos entre 7,27-7,35 ppm (Figura 15).

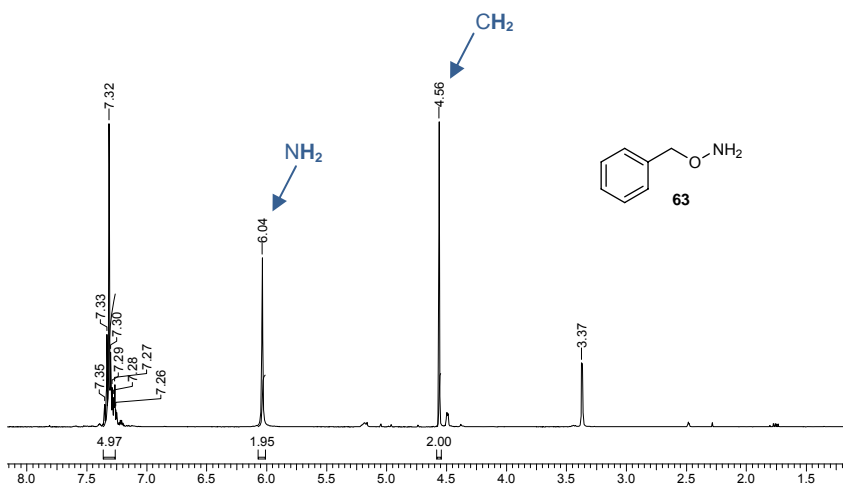
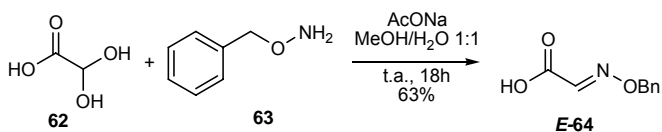


Figura 15: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) da *O*-benzil hidroxilamina **63**.

4.3 Síntese da oxima éter *E*-64

A oxima éter *E*-64 é comumente preparada pela condensação do ácido glicólico **62** com a *o*-benzil hidroxilamina **63** na presença de acetato de sódio⁶²⁻⁶⁴. Segundo a literatura, uma mistura de 2:1 dos isômeros *E:Z* **64** é formada quando utilizado apenas MeOH como solvente⁶⁴, no entanto quando do emprego de uma mistura de solventes 1:1 MeOH:H₂O apenas o isômero *E*-64 é obtido^{62,63}. Com base nestes dados, a oxima éter **64** foi preparada pela condensação em MeOH:H₂O, e o isômero *E* foi obtido exclusivamente em 63% de rendimento (Esquema 40).



Esquema 40: Preparação da oxima éter *E*-64.

A geometria da oxima éter *E*-64 foi comprovada pela comparação dos dados obtidos de RMN ¹H com os descritos na literatura⁶³. No espectro da oxima **64** os hidrogênios do CH₂ benzílico aparecem em 5,32 ppm e o CH da oxima em 7,56 ppm, condizendo com os dados descritos na literatura para o isômero *E* (Figura 16)⁶³. Já o deslocamento químico do hidrogênio imínico para o isômero *Z* apresenta-se em campo mais alto (7,27 ppm), e o mesmo é observado para o CH₂ benzílico (4,89 ppm)⁶⁴.

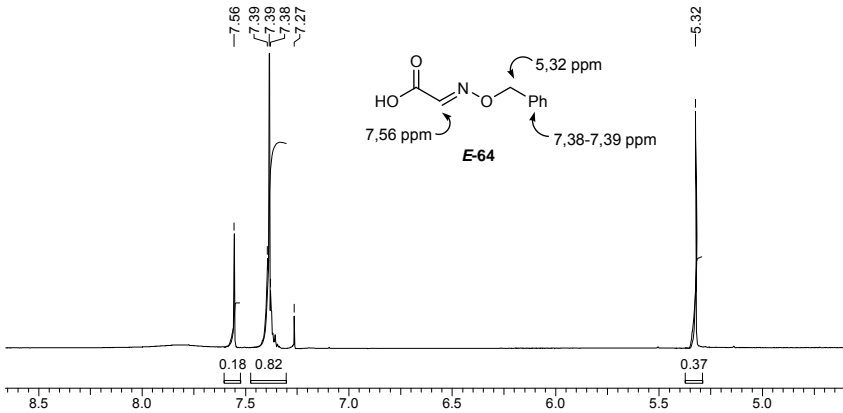


Figura 16: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) da oxima **E-64**.

No espectro de Infravermelho da oxima **E-64** apresentado na Figura 17 podem ser observadas duas bandas intensas em 1713 e 1678 cm^{-1} de C=O e C=N e uma banda larga e intensa entre 2500-3500 cm^{-1} indicando a presença do grupo OH do ácido.

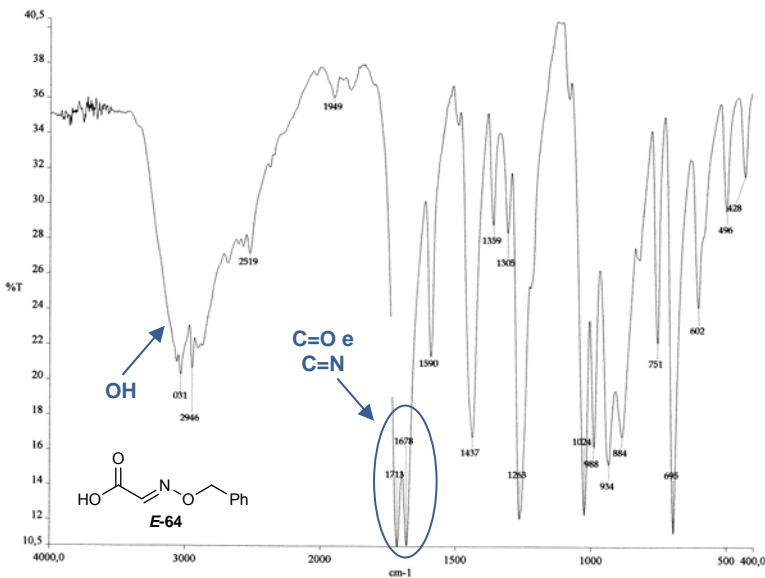
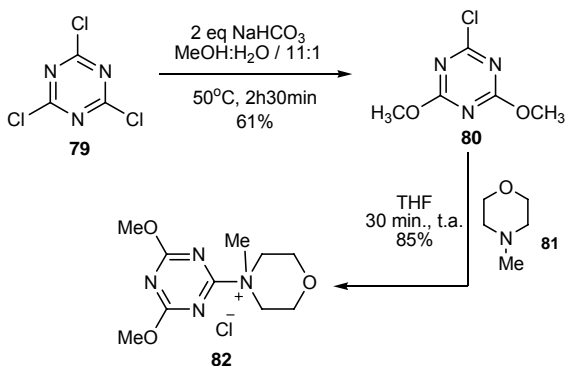


Figura 17: Espectro de IV (KBr) da oxima éter **E-64**.

4.4 Síntese das oximas derivadas da L-prolina **66** e **67**

Para a etapa de condensação da oxima **E-64** com os derivados da L-prolina **35** e **65** pode-se utilizar vários agentes de acoplamento como diciclo-hexil-carbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-etil-(3,3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) ou cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMT-MM). Para esta etapa reacional optou-se por utilizar o DMT-MM por ser um reagente de fácil e baixo custo de preparação, de fácil manuseio, além de não necessitar de condições reacionais anidras como é comum com outros agentes ativantes^{65,66}.

O DMT-MM **82** foi preparado em duas etapas reacionais conforme descrito na literatura⁶⁵⁻⁶⁷, pelo tratamento do cloreto cianúrico **79** com bicarbonato de sódio utilizando-se uma mistura de MeOH:H₂O como solvente a 50°C, seguido da reação entre a triazina **80** com a *N*-metilmorfolina (NMM) **81** em THF seco (Esquema 41).



Esquema 41: Preparação do cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMT-MM) **82**.

Sua caracterização foi realizada pela comparação de seu ponto de fusão com o descrito na literatura⁶⁵ e pelo espectro de RMN ¹H, onde podem ser observados dois singletos referentes aos hidrogênios das duas metoxilas (OCH₃) e os oito hidrogênios dos CH₂ da NMM como multipletos (Figura 18).

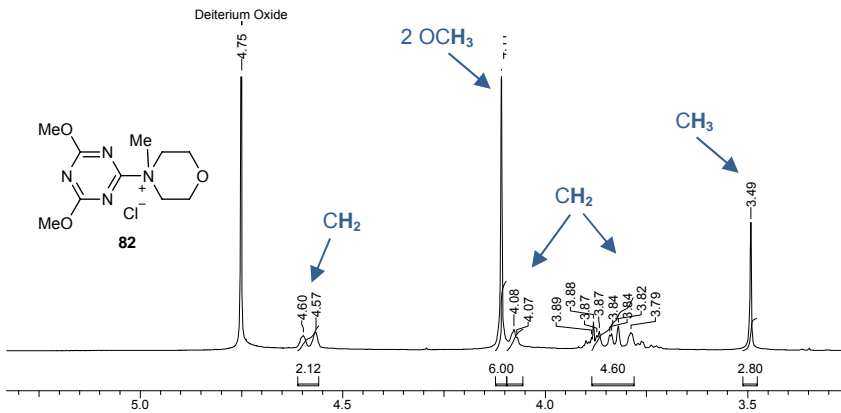
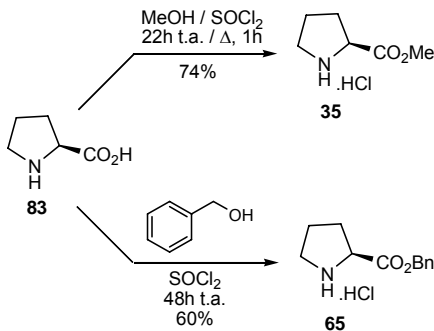


Figura 18: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400MHz) do DMT-MM **82**.

Os derivados da L-prolina **35** e **65**, que serão utilizados na condensação com a oxima **E-64**, foram preparados pela esterificação da L-prolina **83** utilizando o álcool apropriado e cloreto de tionila^{68,69} (Esquema 42).



Esquema 42: Preparação dos ésteres derivados da L-prolina **35** e **65**.

Os compostos foram caracterizados por RMN ^1H pelo aparecimento dos sinais dos hidrogênios do CH_3 para o metil éster **35** (Figura 18a) e do CH_2 benzílico para o benzil éster **65** (Figura 19b).

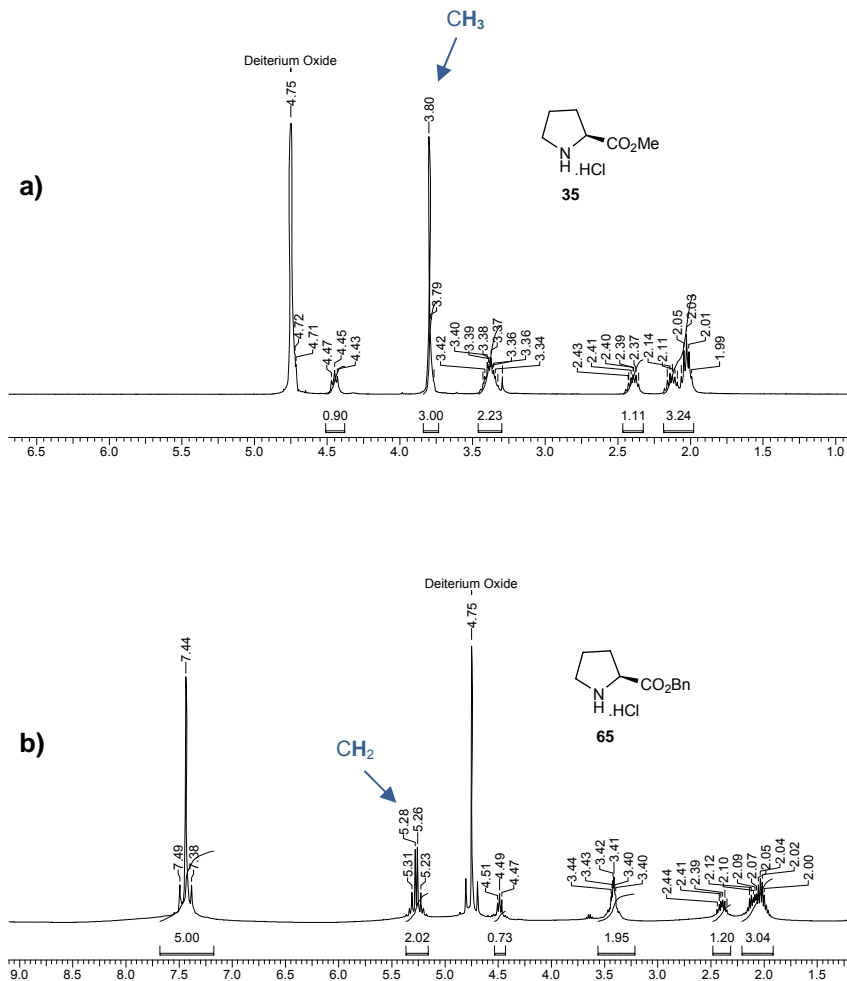
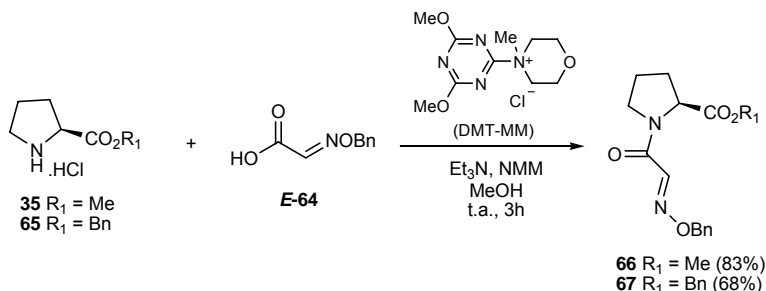


Figura 19: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400MHz) do (a) Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de metila **35** e (b) Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de benzila **65**.

Finalmente, a oxima éter **E-64** foi condensada com os derivados da L-prolina **35** e **65** na presença de DMT-MM, trietilamina e uma quantidade catalítica de NMM em MeOH, e após três horas de reação foram obtidos os compostos **66** e **67** com rendimentos de 83% e 68% respectivamente (Esquema

43). Os produtos foram caracterizados por IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT.



Esquema 43: Preparação das oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67** utilizando DMT-MM como agente ativante.

Embora os espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C dos compostos **66** e **67** condizerem com os sinais dos produtos esperados, estes apresentaram-se duplicados pela presença de confôrmeros, conforme ilustrado na Figura 20. Como exemplo de caracterização é apresentado os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do (S)-1-[(E)-2-benziloxiiminoacetil]pirrolidina-2-carboxilato de metila **66** (Figura 21a-b).

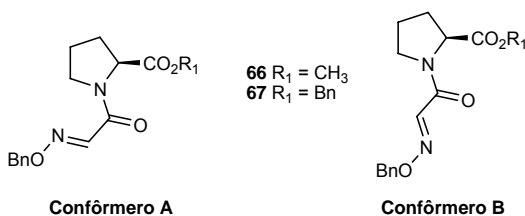


Figura 20: Estrutura dos possíveis confôrmeros do (S)-1-[(E)-2-benziloxiiminoacetil]pirrolidina-2-carboxilato de metil **66** e (S)-1-[(E)-2-benziloxiimino acetil]pirrolidina-2-carboxilato de benzila **67**.

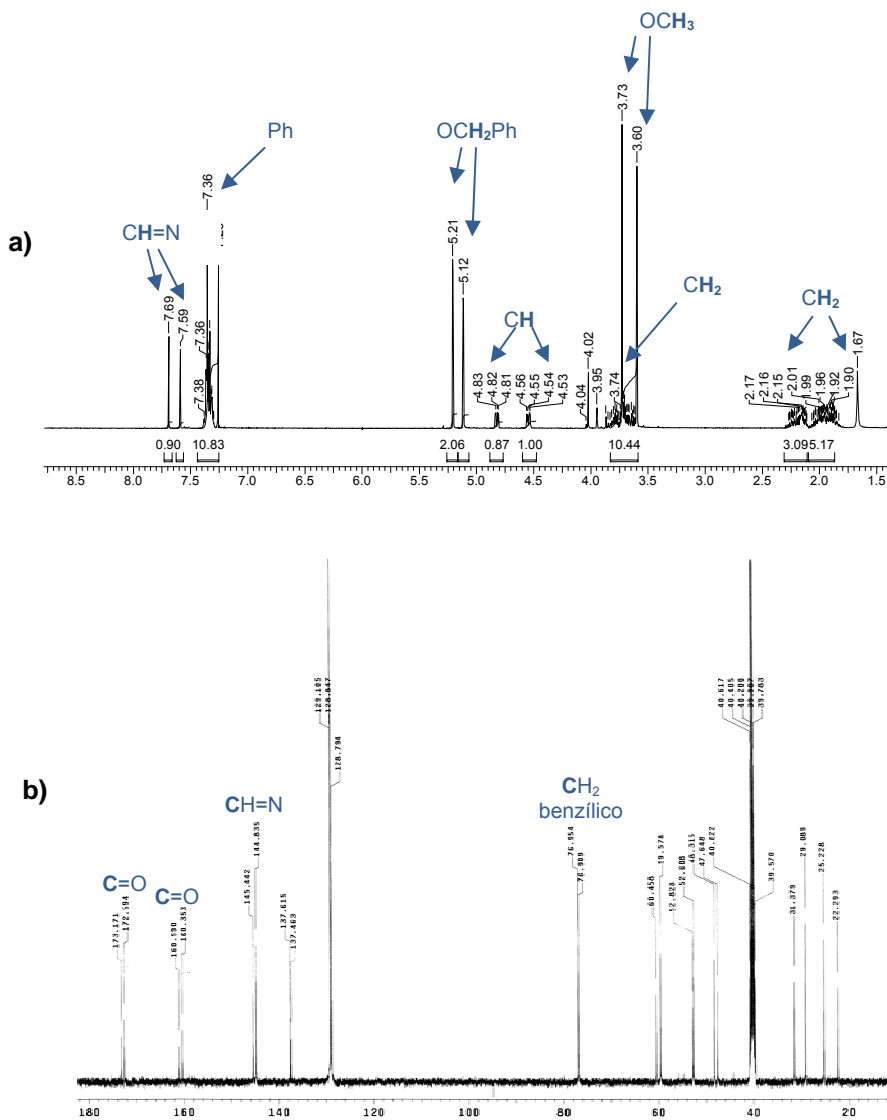


Figura 21: (a) Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do composto **66** e (b) espectro de ^{13}C RMN (DMSO, 400MHz) do **66**.

No espectro de RMN ^1H do **66** (Figura 21a) podemos observar os sinais do hidrogênio $\text{CH}=\text{N}$ da imina como dois singletos em 7,69 e 7,59 ppm, os hidrogênios do CH_2 benzílico

em 5,21 e 5,12 ppm e os singletos referentes aos hidrogênios do OCH_3 em 3,73 e 3,60 ppm, além dos hidrogênios aromáticos e o CH e CH_2 da prolina. Vale destacar que para o espectro de RMN ^{13}C todos os sinais também aparecem duplicados (Figura 21b).

Pelos valores da integração dos sinais referentes ao hidrogênio $\text{CH}=\text{N}$ da imina e também dos hidrogênios do OCH_3 no espectro de RMN ^1H , foi possível determinar a proporção de 3:2 entre os confôrmeros da oxima **66** e aproximadamente 1:1 para a oxima **67**. Estes sinais foram escolhidos por estarem em regiões menos congestionadas do espectro, obtendo-se uma maior precisão na integração.

A presença do equilíbrio conformacional na oxima **66** e **67** foi comprovada pelo estudo de RMN ^1H sob aquecimento, resultando na coalescência total dos sinais a 130°C . Vale ressaltar que após este experimento, o tubo de RMN foi novamente resfriado a 22°C e o espectro de RMN ^1H mostrou o restabelecimento do equilíbrio original dos confôrmeros. O estudo de RMN ^1H sobre aquecimento do composto **66** é apresentado na Figura 22.

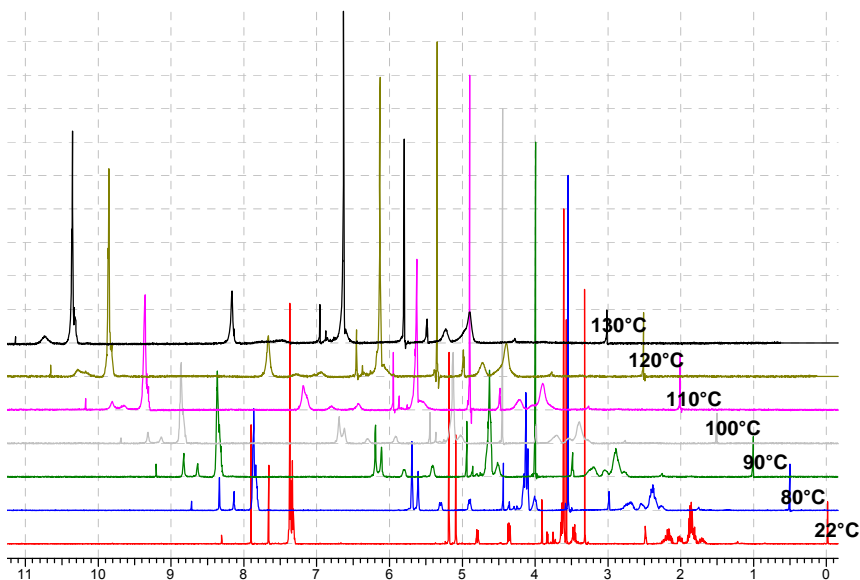
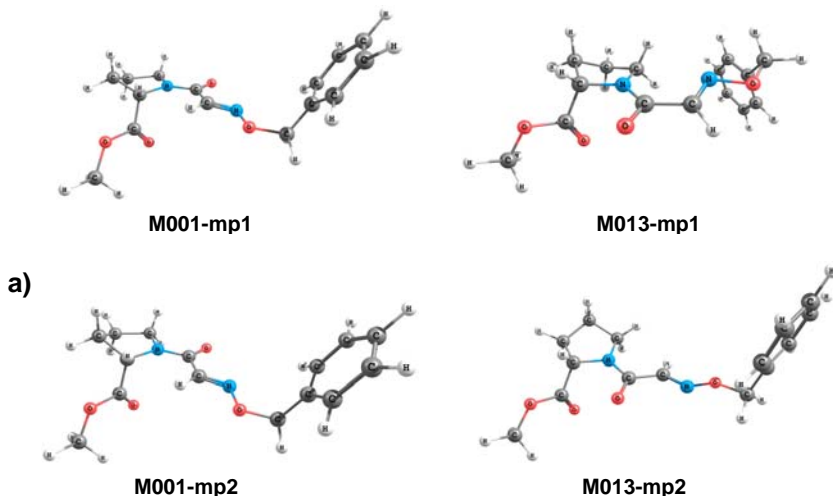


Figura 22: Espectros de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) sobre aquecimento da oxima **66**.

O equilíbrio conformacional para a oxima **66** está sendo estudado em um trabalho em colaboração com o Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori, do Departamento de Química da UFSC, através de cálculos computacionais. Inicialmente foram realizadas buscas conformacionais em nível semiempírico PM3⁷⁰ empregando o programa Spartan, obtendo-se um total de cem conformômeros. Os conformômeros de menor energia, denotados **M001-mp1**, **M001-mp2**, **M013-mp1** e **M013-mp2**, tiveram suas estruturas otimizadas no vácuo empregando-se o modelo BP86⁷¹/ TZVP⁷². As estruturas obtidas foram então reotimizadas empregando-se o modelo de solvatação contínua de Tomasi, PCM⁷³, estas estruturas e as diferenças de energia entre elas são apresentadas na Figura 23. Dentre as possíveis conformações analisadas para a oxima **66** as conformações **M013-mp1** e **M013-mp2** são as que mais contribuem no equilíbrio por apresentarem as menores energias relativas, sendo a **M013-mp1** aproximadamente 0,3 Kcal/mol mais estável que a **M013-mp2** o qual leva uma proporção de 60:40 no equilíbrio em favor da conformação **M013-mp1**.



b)

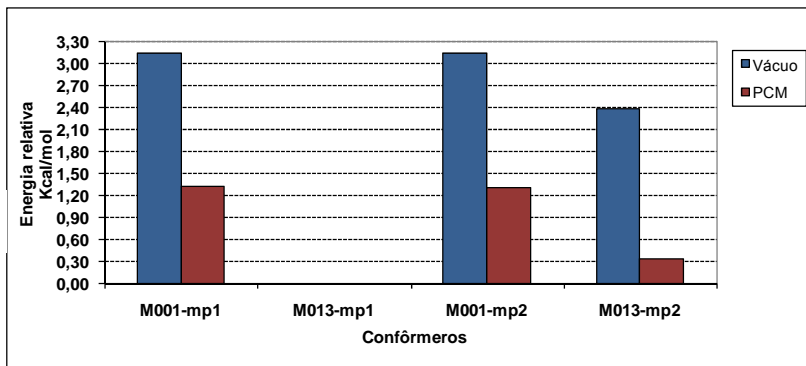


Figura 23: a) Geometrias otimizadas com BP86/TZVP em diclorometano, empregando-se o modelo de solvatação contínua PCM e b) energias relativas dos confôrmeros, no vácuo e solvatados em diclorometano.

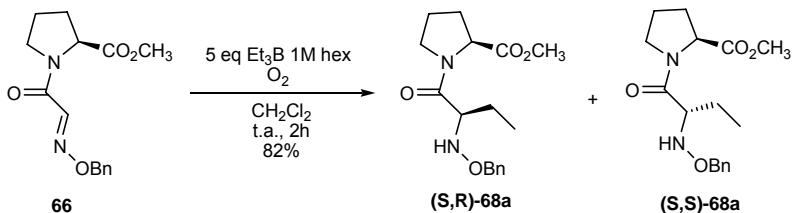
As oximas éteres da L-prolina **66** e **67** apresentam os requisitos necessários como acceptores de radicais livres na preparação de uma série de dipeptídeos naturais e não naturais. Além do mais, estes precursores, **66** e **67**, contendo um centro estereogênico possibilitam também um estudo na diastereoseletividade da adição radicalar e conseqüentemente na elaboração de dicetopiperazinas opticamente ativas via reação de condensação intramolecular (vide Seções 4.5 a 4.8).

4.5 Adição de radical etila às oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67**

4.5.1 Adição de radical etila à oxima éter **66**

A literatura apresenta diversas condições reacionais para a adição de radical etila a diferentes oximas éteres, nas quais o radical pode ser gerado pelo Et_3B na presença de O_2 , e dependendo da reatividade da oxima éter pode ser necessário a adição de ácido de Lewis (Seção 1.3.1). A adição do radical etila também pode ser realizada na presença de EtI e Et_3B em CH_2Cl_2 e EtOH , com ou sem $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (vide Seção 1.3.1)^{49,54}. Assim, em uma primeira tentativa, a adição do radical etila a oxima éter **66** foi realizada com 5 equivalentes de Et_3B em CH_2Cl_2 seco na presença de oxigênio, e após 2h de reação a temperatura

ambiente o produto **68a** foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de 3:2 / SR:SS com 82% de rendimento (Esquema 44). Os dipeptídeos foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados pelas análises de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT.



Esquema 44: Síntese dos dipeptídeos **(S,R)-68a** e **(S,S)-68a** via radical livre.

A proporção entre os diastereoisômeros **(S,R)-68a** e **(S,S)-68a** foi determinada pelas análises de cromatografia gasosa realizada no laboratório da Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento (UFSC), através da razão entre os picos dos compostos em questão (Figura 24), as condições utilizadas nestas análises estão descritas na **Seção Experimental**. Vale destacar que a estereoquímica dos compostos foi determinada pelas análises de NOE, após a etapa de ciclização para formação das respectivas dicetopiperazinas **(S,R)-70a** e **(S,S)-70a**, como discutido na **Seção 4.8**.

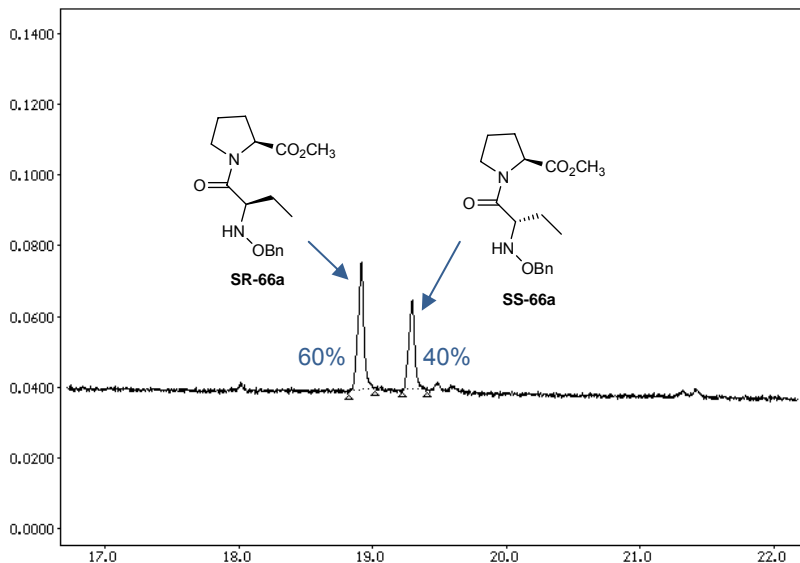


Figura 24: Cromatograma obtido por cromatografia gasosa em fase estacionária Shimadzu CBP5 da mistura dos dipeptídeos **(S,R)-68a** e **(S,S)-68a**.

Embora os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **(S,R)-68a** e **(S,S)-68a** estejam condizentes com os dos produtos esperados, para o dipeptídeo **(S,R)-68a** os sinais apresentaram-se duplicados pela presença de rotâmeros em uma razão de aproximadamente 3:2, determinada pela integração dos hidrogênios metílicos entre 0,82-0,91 ppm no espectro de RMN ¹H. Isto não foi observado para o diastereoisômero **(S,S)-68a** (Figura 25).

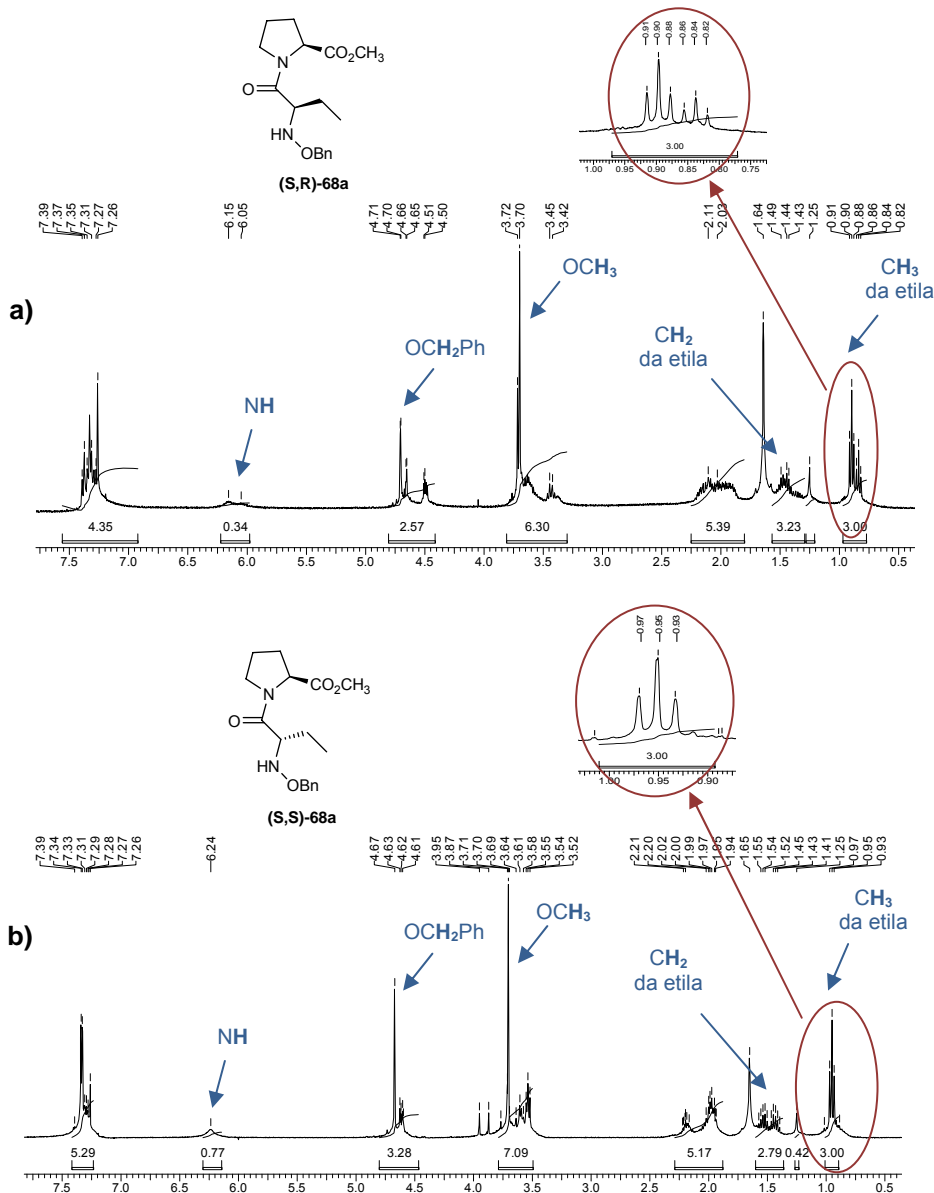


Figura 25: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (**(S,R)-68a**) e (b) 1-[(2S)-benziloxiamino butanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (**(S,S)-68a**).

O desaparecimento dos sinais do hidrogênio do CH=N da oxima de partida **66** em 7,69 e 7,59 ppm (Figura 20b) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo etila, como um tripleto centrado em 0,95 ppm (CH₃) e um duplo duplo quarteto em 1,45 ppm (CH₂), no espectro de RMN ¹H do (**S,S**)-**68a** (Figura 24b) comprova a adição do radical etila a oxima **66**.

A presença do equilíbrio conformacional do diastereoisômero (**S,R**)-**68a** foi comprovada utilizando a mesma técnica aplicada a oxima **65**, isto é, pela coalescência dos sinais no estudo de RMN ¹H sob aquecimento.

O estudo teórico da capacidade de um dos diastereoisômeros apresentar-se como dois confôrmers esta sendo estudada pelo Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori através de cálculos computacionais. Este equilíbrio se deve provavelmente a uma maior restrição rotacional da ligação peptídica para o composto (**S,R**)-**68a** do que para o diastereoisômero (**S,S**)-**68a** (Figura 26).

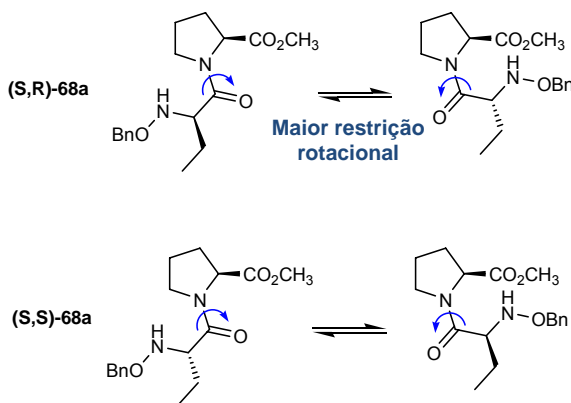
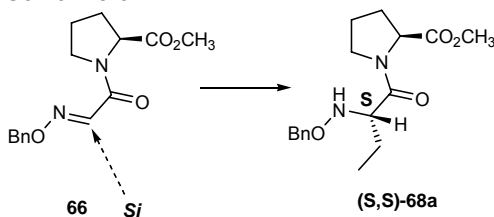


Figura 26: Equilíbrio conformacional para os diastereoisômeros (**S,R**)-**68a** e (**S,S**)-**68a**.

Embora estudos teóricos (vide Figura 23) mostrem um deslocamento do equilíbrio conformacional da oxima **66** a favor do confômero **A** (vide Figura 20), a formação do produto de configuração **SR** proveniente do ataque do radical etila pela face menos impedida *Re* do confômero **B** foi favorecida (Figura 27).

Uma provável quelação da oxima de partida com o Et_3B pode estar influenciando na razão diastereoisomérica dos produtos.

Confômero A:



Confômero B:

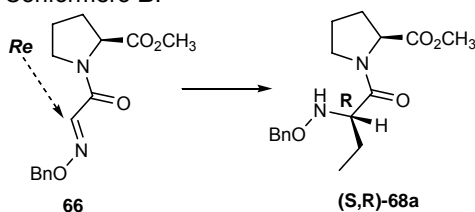
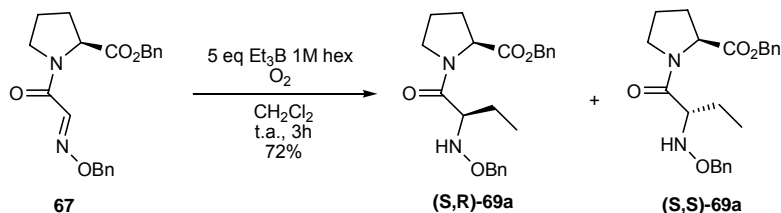


Figura 27: Formação dos diastereoisômeros (*S,R*)-68a e (*S,S*)-68a pelo ataque do radical etila a oxima éter **66**.

4.5.2 Adição de radical etila à oxima éter **67**

Os resultados apresentados na Seção 4.5.1 mostram que a oxima derivada da L-prolina **66** tem a capacidade de induzir uma certa estereoseleção nas reações de alquilação via radical livre, embora para a reação de adição do radical etila a diastereoseletividade tenha sido modesta. Sendo assim, o derivado benzil éster **67**, o qual possui um grupo mais volumoso, foi submetido às condições de adição de radical etila como forma de induzir uma maior diastereoseletividade da reação. Os produtos (*S,R*)-69a e (*S,S*)-69a foram obtidos em 72% de rendimento após 3h de reação (Esquema 45). Os dipeptídeos foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados pelas análises de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT.

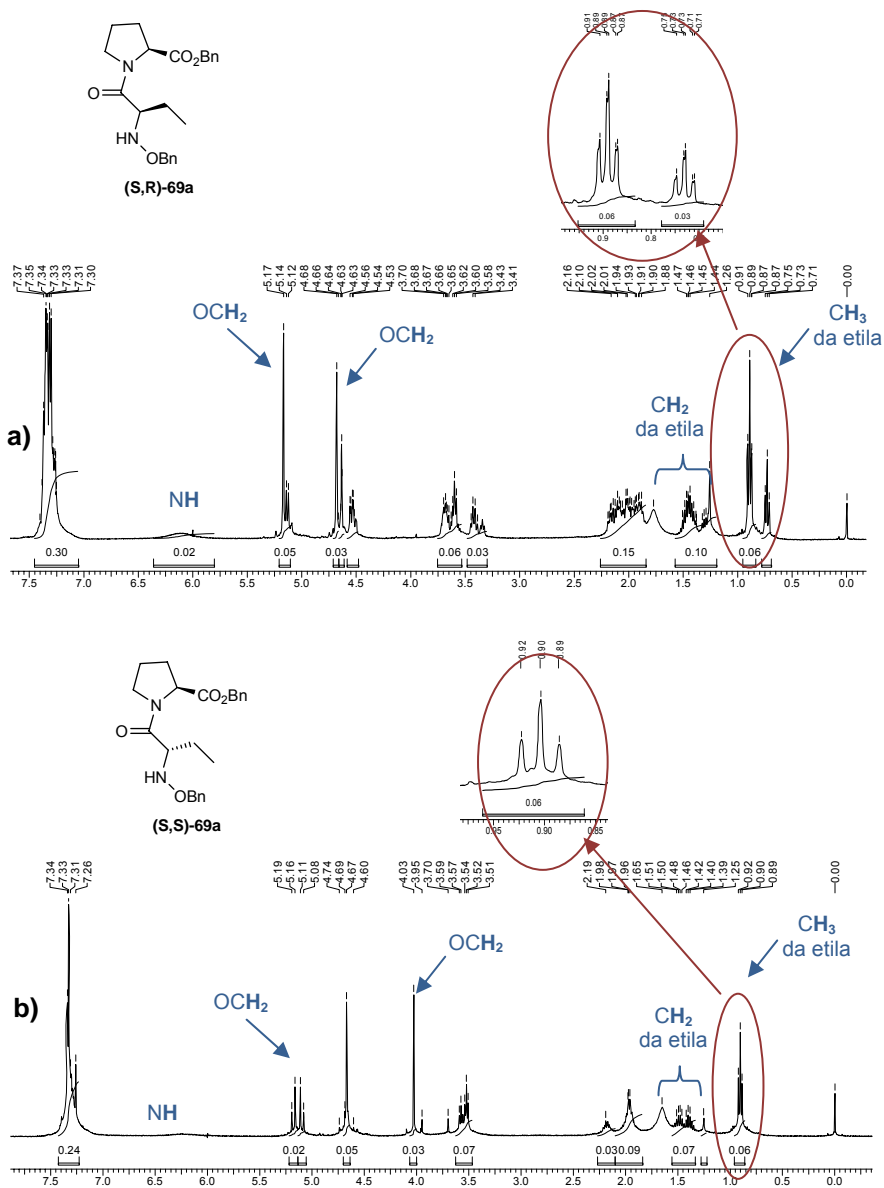


Esquema 45: Síntese dos dipeptídeos **(S,R)-69a** e **(S,S)-69a** via radical livre.

Assim como o composto **(S,R)-68a**, o dipeptídeo **(S,R)-69a** também apresentou os sinais duplicados nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C pela formação de rotâmeros em uma razão de aproximadamente 2:1, determinada pela integração dos hidrogênios metílicos entre 0,71-0,91 ppm no espectro de RMN ^1H . Isto não foi observado para o diastereoisômero **(S,S)-69a** (Figura 28).

O desaparecimento dos sinais do hidrogênio do $\text{CH}=\text{N}$ da oxima de partida **67** em 7,71 e 7,57 ppm (vide Seção Espectros) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo etila, como um tripleto em 0,90 ppm (CH_3) e um duplo duplo quarteto em 1,47 ppm (CH_2) no espectro de RMN ^1H do **(S,S)-69a** (Figura 28b) comprova a adição do radical etila a oxila éter **67**.

A presença do equilíbrio conformacional do diastereoisômero **(S,R)-69a** foi comprovada pelo estudo de RMN ^1H sob aquecimento resultando na coalescência dos sinais.

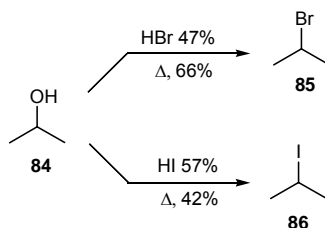


A razão entre os diastereoisômeros (**S,R**)-**69a** e (**S,S**)-**69a** não pôde ser determinada devido sua instabilidade no cromatógrafo a gás além do mais, no espectro de RMN ^1H da mistura os sinais apresentam-se sobrepostos não sendo possível determinar por esta técnica. Estudos estão sendo realizados na tentativa de determinar a razão entre os diastereoisômeros (**S,R**)-**69a** e (**S,S**)-**69a**.

4.6 Adição do radical isopropila às oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67**

4.6.1 Adição de radical isopropila à oxima éter **66**

Apesar dos haletos de alquila *i*-PrBr **85**⁷⁴ e *i*-PrI **86**⁷⁵ serem disponíveis comercialmente, estes foram preparados por metodologias descritas na literatura pela halogenação do álcool isopropílico **84** promovida por HBr ou HI (Esquema 46).



Esquema 46: Preparação dos haletos de alquila **85** e **86**.

Os compostos **85** e **86** foram caracterizados por RMN ^1H pelo desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio da hidroxila do álcool de partida **84** em aproximadamente 2,50 ppm, e o aparecimento do sinal do CHBr do brometo **85** em 4,29 ppm e do CHI do iodeto **86** em 4,32 ppm (Figura 29).

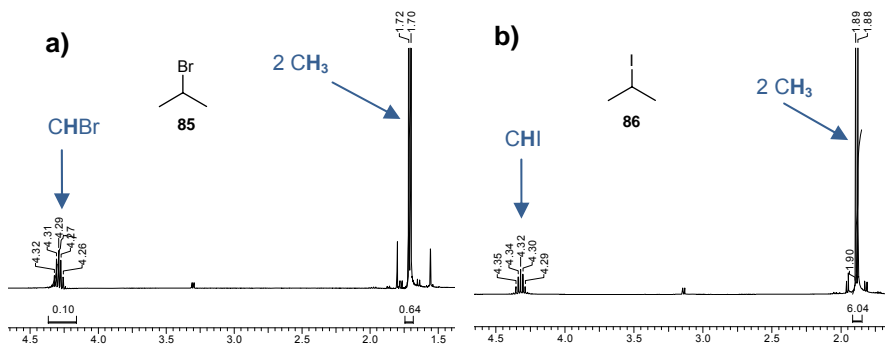
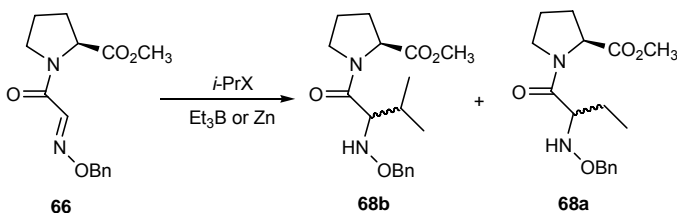


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (a) brometo de iso-propila **85** e (b) iodeto de iso-propila **86**.

Numerosos métodos são descritos na literatura para a adição de radicais alquila a derivados do tipo oxima éter promovida por iniciadores radiculares, sendo os mais utilizados o $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, o $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ e o Zn ^{49,54,55,57} (vide Seção 1.3.1). Assim, a adição do radical isopropila a oxima éter **66** foi estudada em diferentes condições reacionais, usando como iniciador radicalar Et_3B ou Zn metálico (Esquema 47, Tabela 14).



Esquema 47: Síntese do dipeptídeo **68b** pela adição do radical isopropila a oxima **66**.

Tabela 14: Adição do radical isopropila a oxima **66** em diferentes condições.

Reação	<i>i</i> -PrX (eq.)	Solvente	Et ₃ B (eq.)	Zn (eq.)	BF ₃ OEt ₂ (eq)	Razão 68b:68a	Razão ^d SR:SS	Rend. 68b(%)
1	<i>i</i> -PrBr (30)	MeOH: H ₂ O	5	-	-	00:100	-	-
2 ^a	<i>i</i> -PrI (30)	MeOH: H ₂ O	5	-	-	73:27	65:35	49
3 ^b	<i>i</i> -PrI (20)	MeOH:H ₂ O	10x0,5	-	-	68:32	70:30	48
4 ^c	<i>i</i> -PrI (10)	MeOH:H ₂ O	10x0,5	-	-	71:29	65:35	53
5 ^c	<i>i</i> -PrI (20)	MeOH:H ₂ O	10x0,5	-	-	88:12	70:30	71
6 ^c	<i>i</i> -PrI (30)	CH ₂ Cl ₂	5	-	2	100:00	70:30	80
7	<i>i</i> -PrI (5)	MeOH:NH ₄ Cl	-	7	-	100:00	51:49	52
8	<i>i</i> -PrI (10)	MeOH:NH ₄ Cl	-	7	-	100:00	51:49	70

^aNão foi consumido todo material de partida, restou 12% da oxima **66**;

^bO Et₃B foi adicionado em 10 porções de 0,5 eq. a cada 15 min.;

^cO Et₃B foi adicionado em 10 porções de 0,5 eq. a cada 30 min.;

^dRazão (**S,R**)-**68b**:(**S,S**)-**68b** determinada por CG.

Os resultados apresentados na Tabela 14 mostram que a formação do produto alquilado **68b** é dependente do tipo de haleto de alquila empregado. No caso do *i*-PrBr foi obtido somente o produto de competição **68a**, pela adição do radical etila gerado pelo Et₃B em O₂, o que se deve provavelmente a maior energia de dissociação da ligação do C-Br (68 Kcal/mol) quando comparado com a ligação C-I (52 Kcal/mol) (reação 1, Tabela 14).

No caso das reações utilizando *i*-PrI como fonte de radical isopropila, em todas as condições reacionais (reações 2-8, Tabela 14) o produto isopropilado **68b** foi obtido, embora, o composto etilado **68a** tenha sido formado em alguns casos (reações 2-5, Tabela 14). Analisando os dados da Tabela 14, pode-se afirmar que é possível controlar a formação do produto de competição etilado **68a** utilizando um excesso de *i*-PrI no meio reacional. Este excesso pode ser obtido pela adição de grandes quantidades do haleto e/ou pela adição do Et₃B em pequenas porções durante o curso da reação (reações 3-5, Tabela 14).

A utilização de zinco metálico como iniciador radicalar é uma excelente alternativa para evitar a formação do composto **68a**, obtendo-se exclusivamente o produto desejado **68b**,

entretanto, estas reações não apresentaram quase nenhuma diastereoseletividade, formando aproximadamente 51:49 **SR:SS** (reações 7 e 8, Tabela 14).

As melhores condições reacionais foram obtidas quando da utilização de 2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e Et_3B como iniciador radicalar em CH_2Cl_2 (reação 6, Tabela 14). Nestas condições o produto **68b** foi obtido exclusivamente com 80% de rendimento em uma razão diastereoisomérica de 70:30 para **(S,R)-68b**:**(S,S)-68b**.

Da mesma forma que para o dipeptídeo etilado, a proporção entre os diastereoisômeros **(S,R)-68b** e **(S,S)-68b** e a quantidade de **68a**, foi determinada pelas análises de cromatografia gasosa através da razão entre os picos dos compostos em questão (Figura 30). As condições utilizadas nestas análises estão descritas na **Seção Experimental**.

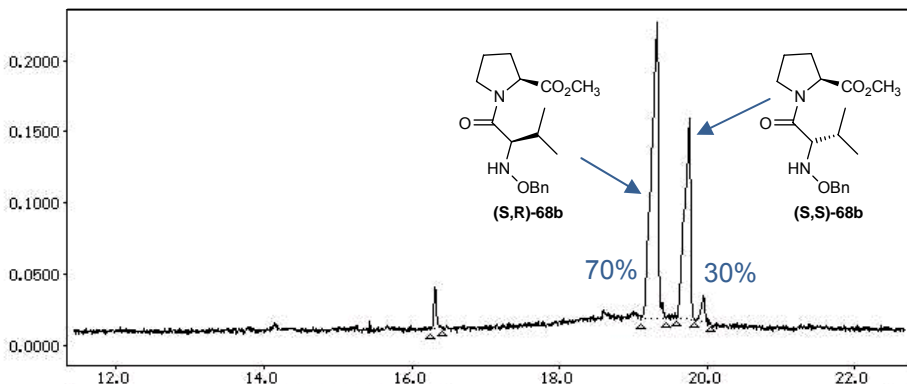
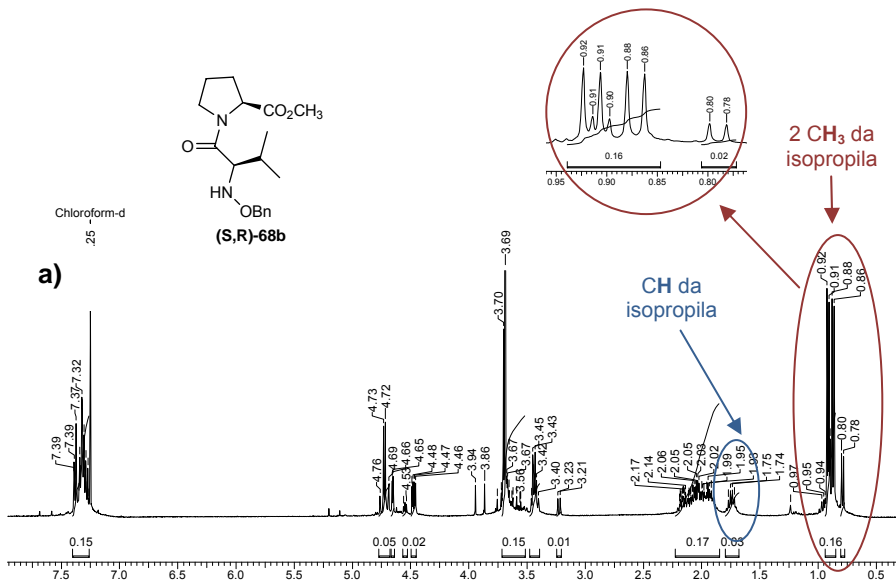


Figura 30: Cromatograma da reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (reação 6, Tabela 15) obtido por cromatografia gasosa em fase estacionária Shimadzu CBP5 da mistura dos dipeptídeos **(S,R)-68b** e **(S,S)-68b**.

Os dipeptídeos **(S,R)-68b** e **(S,S)-68b** foram caracterizados por RMN ^1H , pelo desaparecimento dos sinais do hidrogênio do $\text{CH}=\text{N}$ da oxima de partida **66** em 7,69 e 7,59 ppm (Figura 21a) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo isopropila, que no caso do **(S,S)-68b** aparecem como dois dubletos em 0,93 e 0,97 ppm (CH_3) e um multiplete entre 1,68 e 1,77 ppm (CH) (Figura 31).

Vale ressaltar que o mesmo padrão de duplicidade do composto etilado **(S,R)-68a** nos espectros RMN ^1H e RMN ^{13}C foi observado para o diastereoisômero **(S,R)-68b**, pela presença do equilíbrio de conformeros em uma razão de 4:1, a qual foi comprovada pela coalescência dos sinais no estudo de RMN ^1H sob aquecimento.



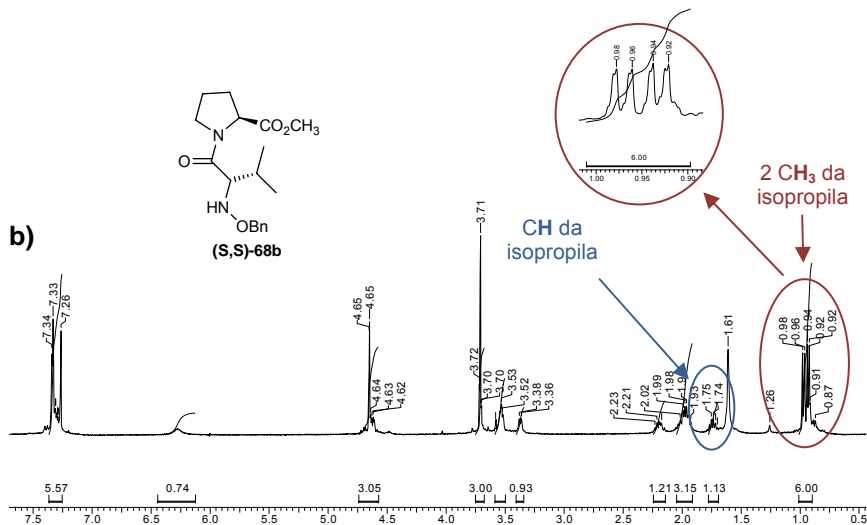
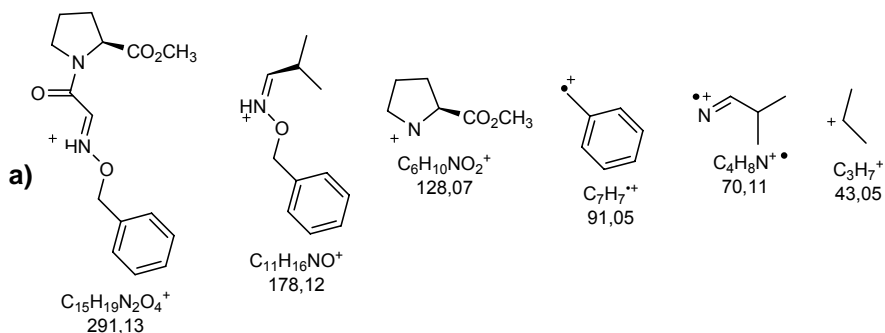


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (**(S,R)-68b**) e (b) 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (**(S,S)-68b**).

Os dipeptídeos **(S,S)-68b** e **(S,R)-68b** foram também caracterizados por Espectrometria de Massas (EM) e as propostas dos principais fragmentos são apresentados na Figura 32a.



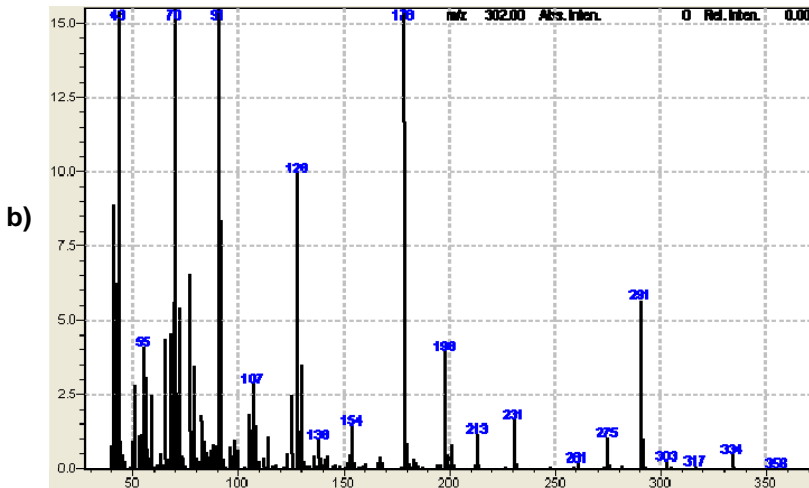


Figura 32: (a) Propostas dos principais fragmentos no EM e (b) Espectrômetro de Massas do dipeptídeo **68b**.

É interessante destacar que no equilíbrio dos conformêros, para o diastereoisômero propilado (**S,R**)-**68b** a razão entre os rotâmeros é maior (4:1) do que para o composto etilado (**S,R**)-**68a** (3:2). Esta diferença pode ser provocada por uma maior barreira rotacional da ligação peptídica para o (**S,R**)-**68b**, que possui um substituinte mais volumoso, do que para o (**S,R**)-**68a** (Figura 33).

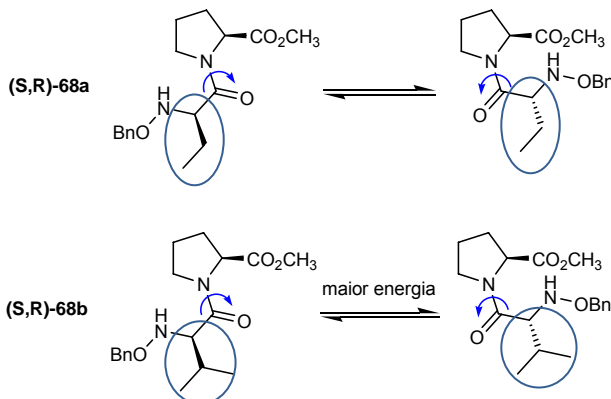


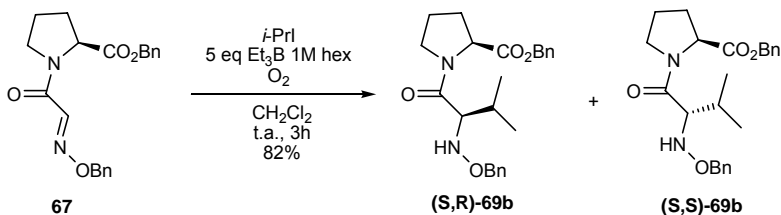
Figura 33: Representação do equilíbrio conformacional dos dipeptídeos (**S,R**)-**68a** e (**S,R**)-**68b**.

O volume do radical alquílico também influenciou na diastereoseletividade da reação. Ao contrário da adição do radical etila, nas reações utilizando Et_3B como iniciador radicalar, a adição do radical mais volumoso isopropila acarretou em um aumento na diastereoseletividade da reação, passando de 60:40 para o radical etila (vide Figura 24) para 70:30 no caso do isopropila (vide Figura 30).

Uma provável complexação da oxima **66** com o Et_3B também deve estar influenciando na diastereoseletividade da reação, uma vez que utilizando Zn , como iniciador, a adição do radical isopropila não foi seletiva, levando a formação de uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de aproximadamente 51:49 entretanto, na presença de Et_3B a formação do diastereoisômero de configuração **SR** foi favorecida.

4.6.2 Adição de radical isopropila à oxima éter **67**

O derivado benzil éster **67** foi submetido a melhor condição reacional obtida para a oxima **66**, utilizado 2 equivalentes de BF_3OEt_2 e Et_3B como iniciador radicalar em CH_2Cl_2 , obtendo-se os produtos (**S,R**)-**69b** e (**S,S**)-**69b** em 82% de rendimento após 3h de reação (Esquema 48). Os dipeptídeos foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados pelas análises de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT.

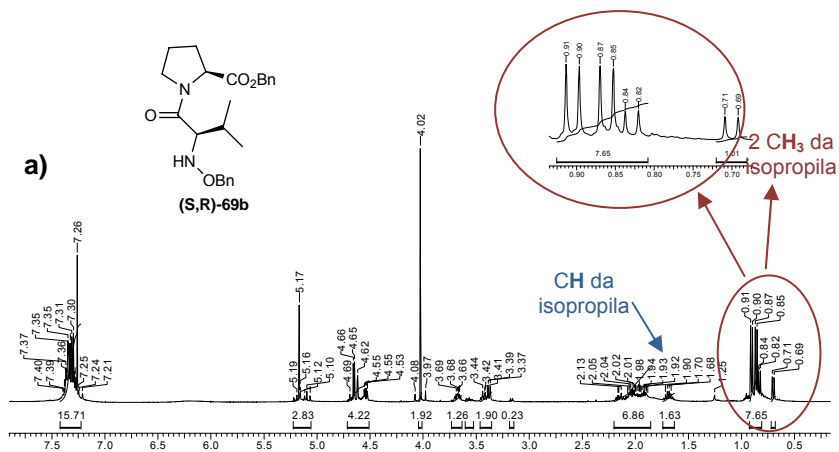


Esquema 48: Síntese dos dipeptídeos (**S,R**)-**69b** e (**S,S**)-**69b** via radical livre.

Assim como todos os dipeptídeos de configuração **S,R**, o produto (**S,R**)-**69b** também apresentou os sinais duplicados nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C pelo equilíbrio conformacional em uma razão de aproximadamente 4:1, a qual foi comprovada

pela coalescência dos sinais no estudo de RMN ^1H sobre aquecimento.

O desaparecimento dos sinais do hidrogênio do $\text{CH}=\text{N}$ da oxima de partida **67** em 7,71 e 7,57 ppm (vide Seção Espectros) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo isopropila, que no caso do (**S,S**)-**69b** aparecem como dois dubletos em 0,90 e 0,93 ppm (CH_3) e um multiplete em 1,73 ppm (CH) (Figura 34b) comprovam a ocorrência da reação.



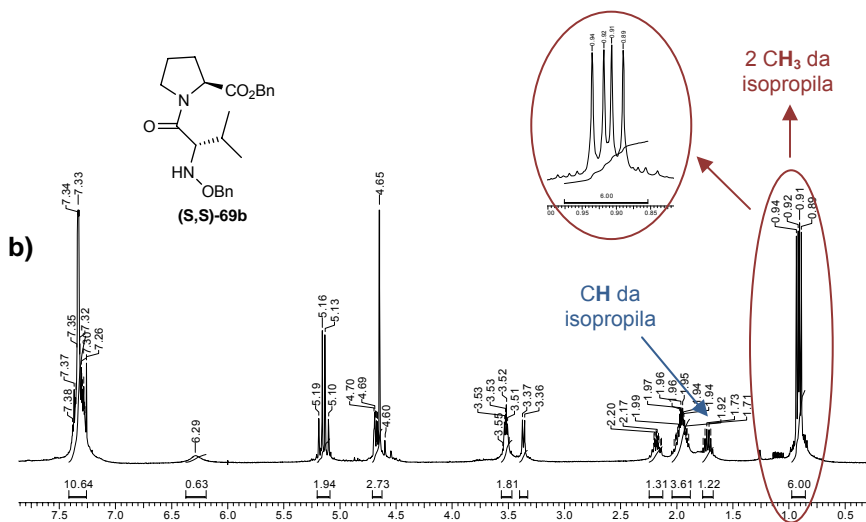
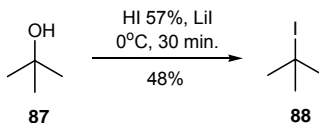


Figura 34: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (a) 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (**(S,R)-69b**) e (b) 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (**(S,S)-69b**).

Assim como os compostos **(S,R)-69a** e **(S,S)-69a**, a razão diastereoisomérica de **(S,R)-69b** e **(S,S)-69b** também não pôde ser determinada devido sua instabilidade no cromatógrafo a gás, e sobreposição dos sinais no espectro de RMN ^1H da mistura não torna possível determinar por esta técnica. Estudos estão sendo realizados na tentativa de determinar a razão entre os diastereoisômeros **(S,R)-69b** e **(S,S)-69b**.

4.7 Adição do radical *t*-butila à oxima éter derivada da L-prolina **66**

O iodeto de *tert*-butila **88**, utilizado na síntese do dipeptídeo **68c**, foi preparado pelo tratamento do *t*-butanol **87** com HI e iodeto de lítio a baixa temperatura, fornecendo o produto em 48% de rendimento⁷⁶ (Esquema 49).



Esquema 49: Preparação do iodeto de *t*-butila **88**.

A transformação do álcool **87**⁷⁷ no correspondente iodeto **88** foi comprovada pelo desaparecimento do sinal no espectro de RMN ¹H do hidrogênio da hidroxila em aproximadamente 2,00 ppm e pelo deslocamento do sinal dos CH₃ de 1,23 ppm para 1,94 ppm (Figura 35).

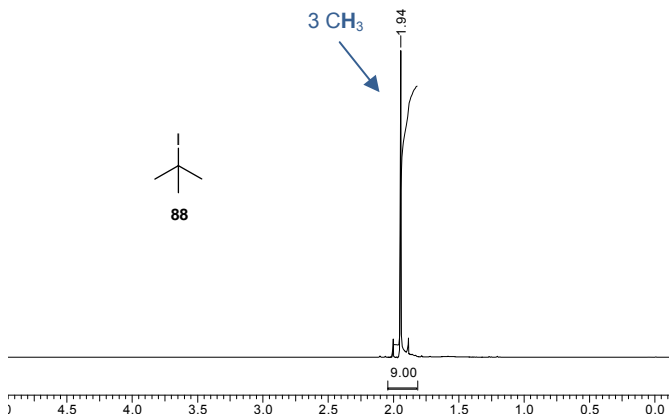
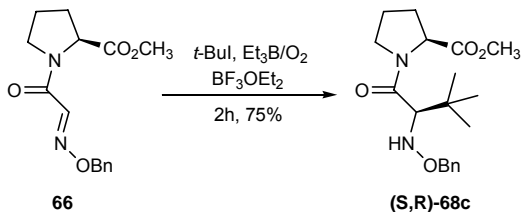


Figura 35: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) do iodeto de *t*-butila **88**.

Finalmente, a oxima derivada da L-prolina **66** foi alquilada com o iodeto **88** na presença de Et₃B/O₂ e ácido de Lewis, formando exclusivamente o diastereoisômero (**S,R**)-**68c** em 75% de rendimento (Esquema 50).



Esquema 50: Síntese do dipeptídeo **(S,R)-68c** via radical livre.

Os resultados apresentados nas Seções 4.5 a 4.7 mostram que a razão entre os diastereoisômeros **SR:SS** é dependente do tipo de haleto de alquila empregado, isto é, grupos alquílicos volumosos levam a uma maior diastereoseletividade da reação favorecendo a formação do produto de configuração **SR**. Assim, para grupos volumosos como o *t*-Butila, as características estereoquímicas desta reação podem ser racionalizadas em termos de controle estérico e desta forma, a adição de radical alquila ocorre predominantemente na face *Re* menos impedida do derivado **66**.

O composto **(S,R)-68c** foi caracterizado pelas análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Assim como os outros dipeptídeos, o desaparecimento dos sinais do hidrogênio do $\text{CH}=\text{N}$ da oxima **66** (Figura 20b) e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo *t*-butila no espectro de RMN ^1H , comprovam a formação do produto esperado. Cabe salientar que os sinais dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C apresentaram-se duplicados pela presença de confôrmeros em uma razão de 3:2 (Figura 36).

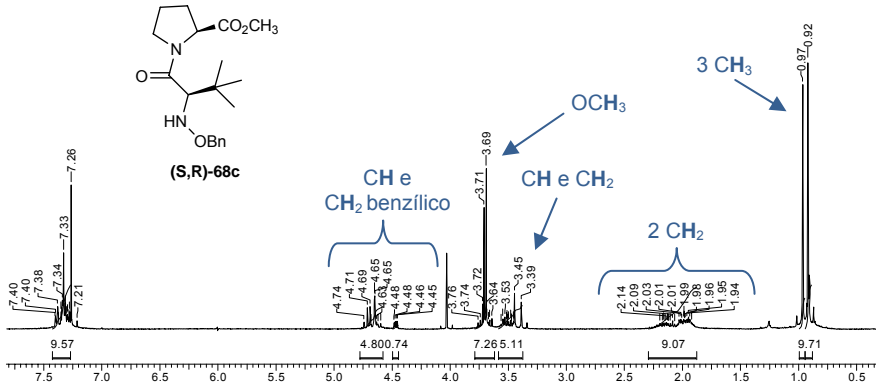
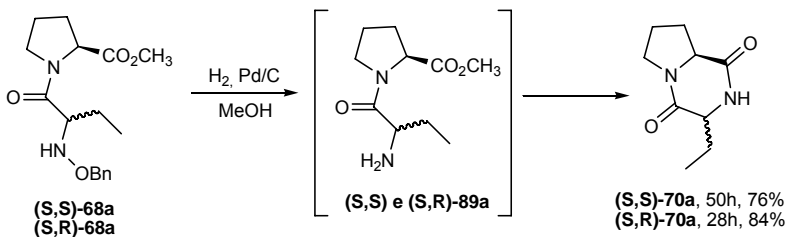


Figura 36: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 1-[(2R)-(benzyloxiamino)-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (S,R)-69c.

É interessante destacar que todos os dipeptídeos ((S,R)-68a-c, (S,S)-68a-b, (S,R)-69a-b e (S,S)-69a-b) bem como as oximas éteres derivadas da L-prolina 66 e 67, preparados e caracterizados conforme discutido nas Seções 4.4 a 4.7, são inéditos.

4.8 Síntese das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina 70a-b

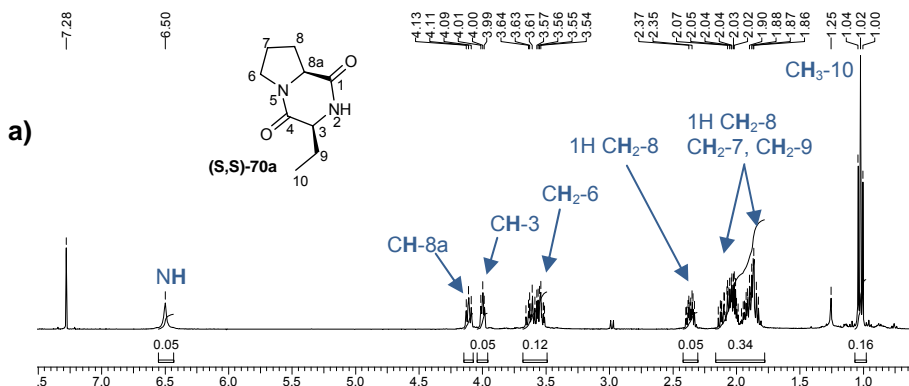
Como discutido na Seção 1.2, as dicetopiperazinas geralmente são preparadas pela condensação entre dois α -aminoácidos, seguido de desproteção e ciclização^{45,48}. Seguindo esta linha, as dicetopiperazinas (S,R)-70a e (S,S)-70a foram preparadas pela desproteção do grupo amino dos dipeptídeos (S,R)-68a e (S,R)-68a via hidrogenólise, seguido de ciclização no próprio meio reacional^{78,79} (Esquema 51).



Esquema 51: Síntese das dicetopiperazinas (S,S) -70a e (S,R) -70a via hidrogenólise catalisada por paládio.

Através desta metodologia, o produto (S,S) -70a foi obtido em 76% de rendimento após 50h de reação, enquanto para o outro diastereoisômero foram necessárias apenas 28h de reação para obter o composto (S,R) -70a com rendimento de 84%. Esta diferença na velocidade da reação pode estar relacionada com a estrutura conformacional preferencial dos dipeptídeos de partida (S,S) -68a e (S,R) -68a (Figura 25), que no caso do dipeptídeo de configuração **SR** esta conformação favorece o ataque da amina na etapa de ciclização.

As dicetopiperazinas (S,S) -70a e (S,R) -70a são inéditas e foram caracterizadas por técnicas de RMN e IV. Como exemplo de caracterização são apresentados os espectros de RMN ^1H e de IV do $(3S,8aS)$ -3-Etil-hexahidropirroló[1,2-a]pirazina-1,4-diona (S,S) -70a (Figura 37).



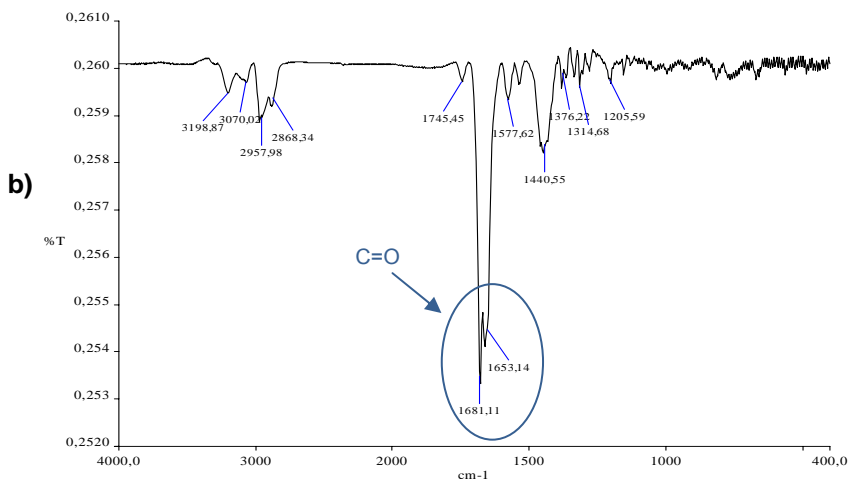


Figura 37: Espectros de (a) RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) e (b) IV (KBr) do (3S,8aS)-3-Etil-hexahidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4-diona (**S,S**)-70a.

A atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H foi realizada com o auxílio da análise dos espectros de gHETCOR e gCOSY (Seção **Espectros**).

A estereoquímica relativa do composto (**S,S**)-70a foi determinada pela análise de NOESY (Figura 38) pelo acoplamento, embora pequeno, entre o hidrogênio H-8a (δH 4.11) e H-3 (δH 4.00) confirmando que estes hidrogênios estão em uma geometria **cis**. A partir destes dados, é possível determinar a configuração absoluta **SS**, já que para a preparação da dicetopiperazina partiu-se da L-prolina oticamente ativa.

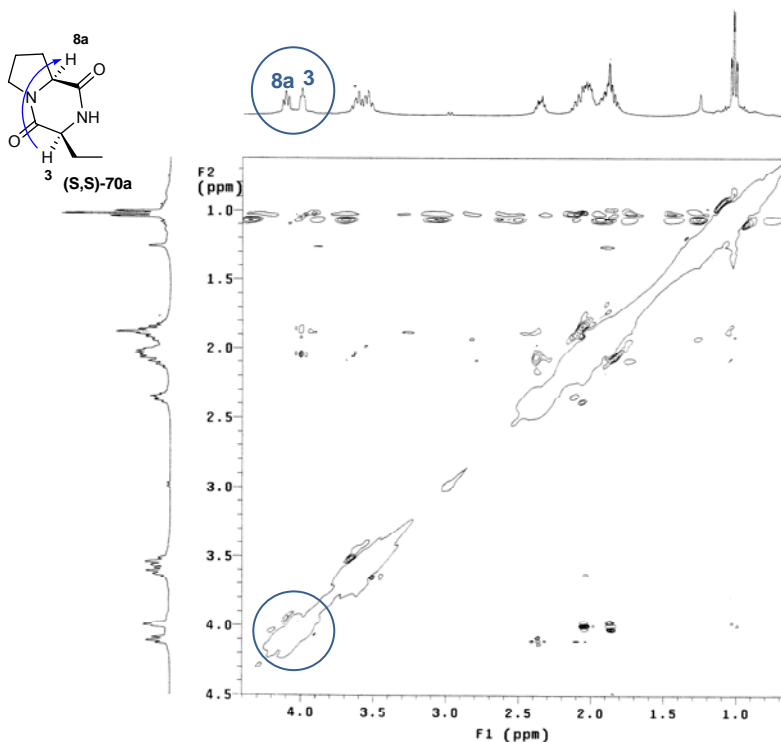


Figura 38: Espectro de NOESY (CDCl_3 , 400MHz) do(3*S*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**(*S,S*)-70a**).

No caso do diastereoisômero (**(*S,R*)-70a**), este acoplamento espacial entre os hidrogênios H-8a e H-3 no espectro de NOESY não foi observado, entretanto a configuração relativa foi comprovada a partir da determinação da estrutura cristalina por difração de raios-x⁸⁰. Na Figura 39 é apresentado o ORTEP para o composto (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**(*S,R*)-70a**). A estrutura em questão possui fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, com massa molecular de 188,22 g/mol, pertencendo ao sistema cristalino monocíclico, grupo espacial P 21, com os parâmetros de cela $a = 6.8657(4)$ Å, $b = 9.9258(17)$ Å e $c = 7.0040(5)$ Å, com ângulos $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90.892(6)^\circ$ e $\gamma = 90^\circ$ e volume = $477.25(9)$ Å³. A tabela completa dos dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligações estão apresentados no **Anexo**. A configuração absoluta **SR** foi determinada pelo mesmo parâmetro que o composto (**(*S,S*)-70a**).

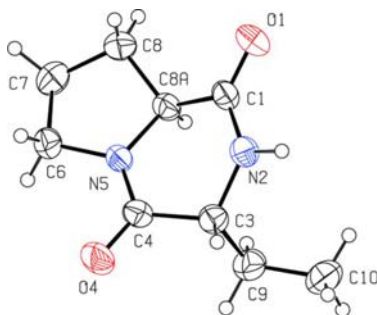
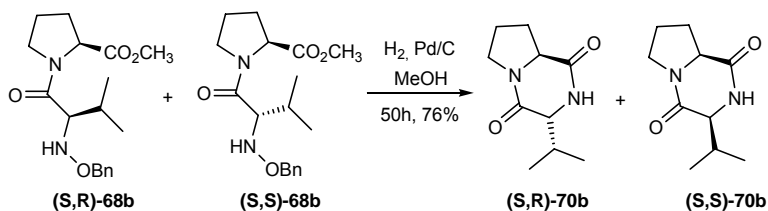


Figura 39: Estrutura molecular (ORTEP) para o (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**(S,R)**-70*a*, elipsóides com 40% de probabilidade.

Assim como os compostos (**(S,S)**) e (**(S,R)**-70*a*), os dipeptídeos (**(S,S)**) e (**(S,R)**-70*b*) também foram submetidos as condições de hidrogenólise, mas neste caso sem prévia separação dos diastereoisômeros (Esquema 52). Optou-se por hidrogenar a mistura dos diastereoisômeros devido a maior facilidade na separação dos produtos por cromatografia em coluna, os compostos (**(S,S)**) e (**(S,R)**-70*b*) possuem maior diferença do índice de retenção na cromatografia em camada delgada que os dipeptídeos de partida (**(S,S)**) e (**(S,R)**-68*b*).



Esquema 52: Síntese das dicetopiperazinas (**(S,S)**-70*b* e (**(S,R)**-70*b*) via hidrogenólise catalisada por paládio.

Os compostos (**(S,S)**) e (**(S,R)**-70*b*) foram obtidos em 76% de rendimento após 50h de reação. Pelo acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada observou-se que, de forma semelhante ao dipeptídeo (**(S,R)**-70*a*) (vide Esquema 51), o composto (**(S,R)**-70*b*) (vide Esquema 52) foi consumido mais rapidamente que o de configuração **SS**.

Os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados pela comparação de seus pontos de fusão e pelo espectro de RMN ^1H com os descritos na literatura⁴⁷. Como exemplo de caracterização é apresentado o espectro do (3*R*,8*aS*)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**(S,R)-70b**) (Figura 40).

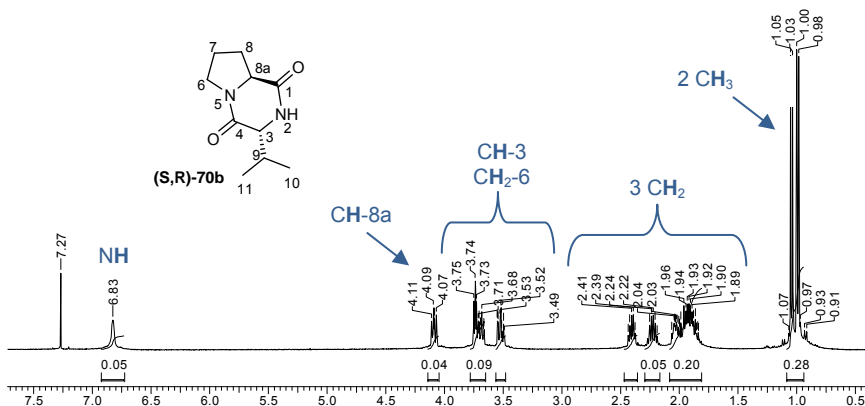
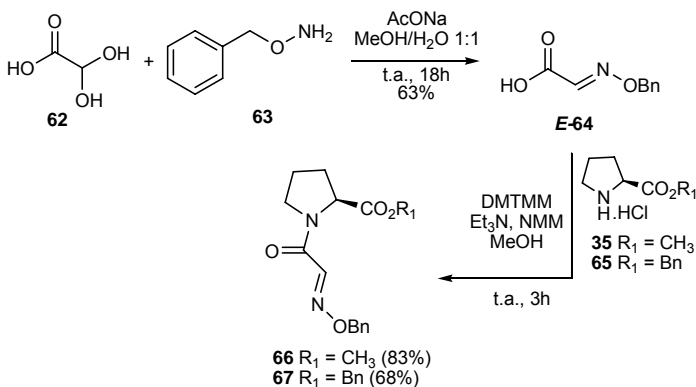


Figura 40: Espectros de RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) do (3*R*,8*aS*)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**(S,R)-70b**).

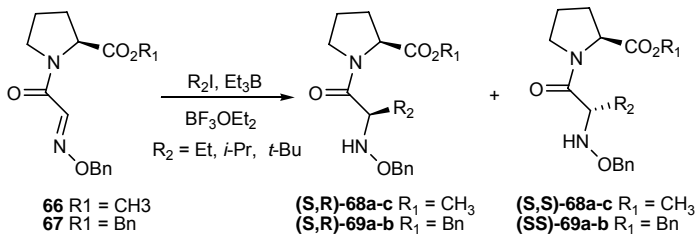
Em resumo, a metodologia para a preparação das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina (**(S,S)** e **(S,R)-70a-b**) via hidrogenólise é bastante eficiente, visto que em apenas uma única etapa sintética ocorre a desproteção do grupo amino e posterior ciclização (vide Esquema 51).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

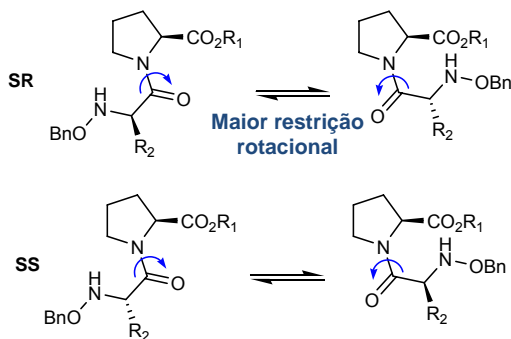
- ✓ As oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67** foram preparadas em apenas duas etapas sintéticas com rendimentos globais de 52% e 43% respectivamente, como uma mistura de rotâmeros em uma proporção de 3:2 para o derivado **66**, e de aproximadamente 1:1 para o **67**.



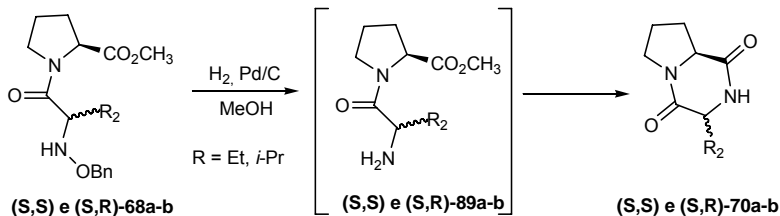
- ✓ A presença do equilíbrio conformacional nas oximas **66** e **67** foi comprovada pelo estudo de RMN ^1H sob aquecimento, resultando na coalescência total dos sinais a 130°C .
- ✓ As oximas éteres derivadas da L-prolina **66** e **67** apresentaram os requisitos estruturais necessários para atuarem como aceptores de radical livre na preparação de uma série de dipeptídeos.
- ✓ A partir da oxima **66** e **67**, foram sintetizados os dipeptídeos **(S,S),(S,R)-68a-c** e **(S,S),(S,R)-69a-b** via radical livre.



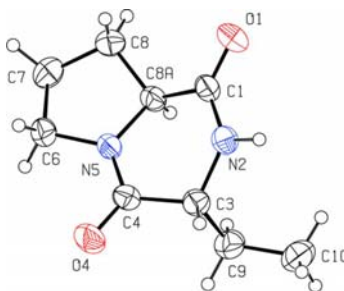
- ✓ Nas reações de adição de radical alquila secundário e terciário (*i*-propila e *t*-butila) a formação do produto de competição etilado (**S,S**) e (**S,R**)-**68a** foi minimizada pelo excesso de haleto de alquila no meio reacional, através pela adição de grandes quantidades do haleto e/ou pela adição em pequenas porções do Et₃B durante o curso da reação. Esta reação de competição foi inibida pela adição de ácido de Lewis (BF₃OEt₂).
- ✓ A utilização de zinco metálico como iniciador radicalar também foi uma excelente alternativa para evitar a formação dos produtos etilados (**S,S**) e (**S,R**)-**68a**, entretanto, estas reações apresentaram baixa diastereoseleção formando os produtos (**S,S**) e (**S,R**)-**68b** em uma razão de 51:49.
- ✓ A diastereoseletividade da adição radicalar a oxima éter **66** mostrou ser dependente do volume do radical alquílico e do tipo de iniciador radicalar utilizado. No caso do Et₃B, uma provável complexação da oxima **66** com o Et₃B deve estar influenciando na diastereoseletividade da reação, favorecendo a formação do diastereoisômero de configuração **SR**.
- ✓ Nos compostos **68a-c** e **69a-b** os diastereoisômeros de configuração **SR** foram obtidos como uma mistura de confôrmeros. A capacidade de formação do equilíbrio de confôrmeros para apenas um dos diastereoisômeros se deve provavelmente a uma maior restrição rotacional da ligação peptídica para o **SR** do que para o **SS** e está sendo estudada pelo Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori através de cálculos computacionais.



- ✓ Os resultados apresentados nas Seções 4.5 a 4.7 mostraram que na oxima **66** a porção do metil éster da L-prolina além de fazer parte da estrutura das dicetopiperazinas sintetizadas, tem a capacidade de induzir diastereosseleção nas reações de alquilação via radical livre.
- ✓ O derivado benzil éster da L-prolina **67**, o qual possui um grupo mais volumoso que o **66**, foi submetido às condições de alquilação via radical livre como forma de buscar um aumento na diastereoseletividade da reação, entretanto, não foi possível determinar a razão **SR:SS** dos seus produtos devido a instabilidade no cromatógrafo a gás (vide Seções 4.5.2 e 4.6.2). Estudos estão sendo realizados na tentativa de determinar a razão entre os diastereoisômeros (**S,R**)-**69a-b** e (**S,S**)-**69a-b**.
- ✓ A metodologia para a preparação das dicetopiperazinas derivadas da L-prolina (**S,S**) e (**S,R**)-**70a-b** via hidrogenólise dos dipeptídeos (**S,S**) e (**S,R**)-**68a-b** é bastante eficiente, visto que em apenas uma única etapa sintética ocorre a desproteção do grupo amino e posterior ciclização.



- ✓ A configuração relativa da dicetopiperazina **(S,R)-70a** foi comprovada por difração de raio-x e sua configuração absoluta determinada pelo conhecimento da configuração da L-prolina de partida.



- ✓ A metodologia de preparação de dicetopiperazinas derivadas da L-prolina, via radical livre, mostrou-se eficiente, com capacidade de indução assimétrica podendo ser estendida à síntese de uma série de dipeptídeos naturais e não naturais.

_____ **SEÇÃO EXPERIMENTAL** _____

PARTE EXPERIMENTAL

1. Instrumentação e Reagentes

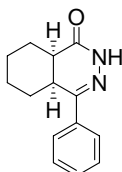
- ✓ Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr para produtos sólidos e filme para compostos líquidos, em espectrômetro ABB Bomen FTLA 2000-100, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} .
- ✓ Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um aparelho de RMN Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente), utilizando como solventes CDCl_3 e DMSO-d_6 contendo 1-2% de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz).
- ✓ A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.
- ✓ As análises elementares foram feitas em um equipamento Carlo Erba CHNS-O EA-1110 (CE Instruments).
- ✓ As análises cristalográficas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi (Departamento de Química – UFSC), sendo que os dados foram coletados em um difratômetro automático ENRAF-NONIUS CAD-4 para monocristais, equipado com tubo de molibdênio e monocromador de grafite.
- ✓ As análises de CG-EM foram realizadas no laboratório do Prof. Dr. Faruk Jose Nome, em um aparelho Shimadzu QP-5050A, utilizando coluna DB-5.
- ✓ As análises de CG foram realizadas no laboratório da Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento, em um cromatógrafo a gás GC-14B Shimadzu com coluna capilar em fase estacionária Shimadzu CBP-5, as temperaturas inicial e final da coluna foram de 70°C e 250°C respectivamente, com taxa de aquecimento de 10°C/min.

A pressão do gás carregador (H_2) foi de 75 kPa e as temperaturas do injetor e do detector de 280°C e 290°C respectivamente.

- ✓ Os compostos foram purificados em colunas cromatográficas, utilizando como fase estacionária sílica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Fluka) ou alumina neutra (Brockmann I). Todos os solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, JTBaker, Carlo Erba e Nuclear).

2. Procedimento para as reações

2.1 Síntese do cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona³⁴ (5c)



A uma solução do ácido cis-2-benzoil-ciclohexano-carboxílico (**23**) (2,09 mmol) em álcool etílico seco (15 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se hidrazina monohidratada (6,27 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 4h, acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 80:20). O solvente foi removido sob vácuo, o sólido resultante solubilizado em clorofórmio (3 x 10 mL), a fase orgânica lavada com água (3 x 15 mL), e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e o composto purificado em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com diclorometano/ tetrahydrofurano (98:2), para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 62%

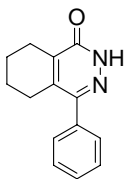
Ponto de Fusão: 168-169 °C (Lit.³⁴ 170-172 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,33-1,84 (m, 7H, CH₂); 2,55-2,57 (m, 1H, CH₂); 2,75-2,77 (m, 1H, CH_{sp3}); 3,12-3,18 (m, 1H, CH_{sp3}); 7,37-7,43 (m, 3H, CH_{sp2}); 7,76-7,78 (m, 2H, CH_{sp2}); 9,16 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 22,28 (CH₂); 23,58 (CH₂); 24,59 (CH₂); 25,83 (CH₂); 36,22 (CH_{sp3}); 36,49 (CH_{sp3}); 126,08 (CH_{sp2}); 128,92 (CH_{sp2}); 129,95 (CH_{sp2}); 134,91 (CH_{sp2}); 154,19 (C=N) 170,11 (C=O).

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3208 (NH); 3088 (CH_{sp2}); 2933 (CH_{sp3}); 1669 (C=O).

2.2 Síntese do 4-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona²⁵ (6c)



A uma solução de cis-4-fenil-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahidro-2H-ftalazin-1-ona (**5c**) (15 mmol) em acetonitrila (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto cúprico (30 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 2 h 15 min,, acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 60:40). O solvente foi removido sob vácuo e ao resíduo adicionou-se água. O produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e o produto purificado em uma cama de sílica, eluindo-se com diclorometano/tetrahidrofurano (90:10).

Rendimento: 93%

Ponto de Fusão: 170,5-172⁰C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,64-1,70 (m, 2H, CH₂); 1,78-1,82 (m, 2H, CH₂); 2,40-2,43 (m, 2H, CH₂); 2,65-2,68 (m, 2H, CH₂); 7,39-7,42 (m, 5H, CH_{sp2}); 12,49 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21,25 (CH₂); 21,84 (CH₂); 23,45 (CH₂); 28,02 (CH₂); 128,57; 128,95; 129,03; 136,00; 138,32; 140,63; 149,29 (C=N); 162,36 (C=O).

Análise elementar calculado para C₁₄H₁₄N₂O: C, 74,31; H, 6,24; N, 12,38, **Obtido:** C, 74,11; H, 6,13; N, 12,27.

2.3 Procedimento geral para a síntese das 2H-piridazin-3-ona 4,6-dissubstituídas (16a-f, 17a-f e 18a-f)

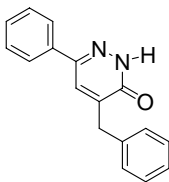
Método A²⁵: A uma solução de 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (**15a-f**) (15 mmol) em acetonitrila (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto cúprico (30 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 23-26h, (acompanhada por CCD, diclorometano/tetrahidrofurano 98:2). O solvente foi removido sob vácuo, ao resíduo adicionou-se água, o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e a mistura de produtos **16a-f** e **17a-f**

separada em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com diclorometano/ tetrahydrofurano (98:2).

Método B: A uma solução de 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona (**15a-f**) (15 mmol) em acetonitrila (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto cúprico (120 mmol). A mistura reacional foi saturada com ácido clorídrico gasoso e posteriormente refluxada por 24h. O solvente foi removido sob vácuo, ao resíduo adicionou-se água, o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e a mistura de produtos **16a-f** e **17a-f** separada em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com diclorometano/tetrahydrofurano (98:2).

Método C: A uma solução de 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona (**15a-f**) (15 mmol) em acetonitrila (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se benzoquinona (60 mmol) e cloreto cúprico (30 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 30-33h, acompanhada por CCD (diclorometano/ tetrahydrofurano 98:2). O solvente foi removido sob vácuo, ao resíduo adicionou-se água, o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e o produto **16a-f** purificado em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com diclorometano/tetrahydrofurano (98:2).

2.3.1 4-benzil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona (16a)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 54%, Método B – 11%, Método C – 93%

Ponto de Fusão: 175-176,5 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 3,85 (s, 2H, CH₂); 7,17-7,46 (m, 8H, CH_{sp2}); 7,76-7,78 (m,

2H, CH_{sp2}); 7,84 (s, 1H, CH_{sp2}); 13,17 (s, 1H, NH).

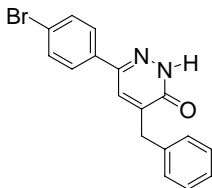
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 35,83 (CH₂); 126,29 (CH_{sp2}); 127,10 (CH_{sp2}); 128,77 (CH_{sp2}); 129,11 (CH_{sp2}); 129,56 (CH_{sp2});

129,67 (CH_{sp2}); 129,78 (CH_{sp2}); 135,54 (C); 138,81 (C); 143,37 (C); 144,67 (C); 161,35 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3446 (NH); 3120 (CH_{sp2}); 2860 (CH_{sp3}); 1642 (C=O); 1600 (C=N).

Análise elemental calculado para C₁₇H₁₄N₂O (%): C, 77,84; H, 5,38; N, 10,68, **Obtido**: C, 77,59; H, 5,22; N, 10,68.

2.3.2 4-benzil-6-(4-bromofenil)-2H-piridazin-3-ona (16b)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 52%, Método B – 21%, Método C – 77%

Ponto de Fusão: 219-220^oC

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 3,84 (s, 2H, CH₂); 7,18-7,33 (m, 5H, CH_{sp2}); 7,65 (d sistema AB, J = 8,4Hz, 2H, CH_{sp2}); 7,74 (d

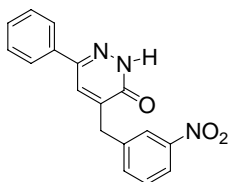
sistema AB, J = 8,4Hz, 2H, CH_{sp2}); 7,88 (s, 1H, CH_{sp2}); 13,20 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 35,83 (CH₂); 123,30 (C); 127,12 (CH_{sp2}); 128,35 (CH_{sp2}); 128,57 (CH_{sp2}); 129,11 (CH_{sp2}); 129,65 (CH_{sp2}); 132,52 (CH_{sp2}); 134,76 (C); 138,76 (C); 143,43 (C); 143,69 (C); 161,28 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3447 (NH); 3128 (CH_{sp2}); 2850 (CH_{sp3}); 1649 (C=O); 1600 (C=N).

Análise elemental calculado para C₁₇H₁₃BrN₂O: C, 49,84; H, 3,84; N, 8,21, **Obtido**: C, 49,78; H, 3,79; N, 8,12.

2.3.3 6-fenil-4-(3-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (16c)



Sólido amarelo claro

Rendimento: Método A – 70%, Método B – 13%, Método C – 78%

Ponto de Fusão: 195-195,5^oC

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 4,00(s, 2H, CH₂); 7,39-7,48 (m, 3H, CH_{sp2}); 7,58 (dd,

J = 7,8 Hz e 8,2 Hz, 1H, CH_{sp2}); 7,80-7,83 (m, 3H, CH_{sp2}); 8,04-8,08 (m, 2H, CH_{sp2}); 8,23 (s, 1H, CH_{sp2}); 13,21 (s, 1H, NH).

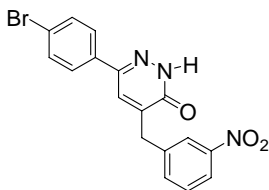
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 35,56 (CH₂); 122,23 (CH_{sp2}); 124,32 (CH_{sp2}); 126,36 (CH_{sp2}); 129,49 (CH_{sp2}); 129,56 (CH_{sp2});

129,85 (CH_{sp2}); 130,49 (CH_{sp2}); 135,43 (C); 136,55 (CH_{sp2}); 141,15 (C); 142,08 (C); 144,78 (C); 148,46 (C); 161,23 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3449 (NH); 3031 (CH_{sp2}); 2856 (CH_{sp3}); 1657 (C=O); 1604(C=N); 1534; 1345 (NO₂).

Análise elementar calculado para C₁₇H₁₃N₃O₃ (%): C, 66,44; H, 4,26; N, 13,67, **Obtido**: C, 66,56; H, 4,87; N, 13,73.

2.3.4 6-(4-bromofenil)- 4-(3-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (16d)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 44%,
Método B – 21%, Método C – 65%

Ponto de Fusão: 201-202°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 3,99 (s, 2H, CH₂); 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{sp2}); 7,66 (d sistema AB, J = 8,8 Hz,

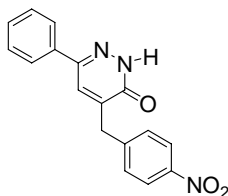
2H, CH_{sp2}); 7,77 (d sistema AB, J = 8,8 Hz, 2H, CH_{sp2}); 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H, CH_{sp2}); 8,06-8,09 (m, 2H, CH_{sp2}); 8,23 (s, 1H, CH_{sp2}); 13,26 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 35,56 (CH₂); 122,27 (CH_{sp2}); 123,38 (C); 124,34 (CH_{sp2}); 128,41 (CH_{sp2}); 129,28 (CH_{sp2}); 130,52 (CH_{sp2}); 132,52 (CH_{sp2}); 134,66 (C); 136,57 (CH_{sp2}); 141,07 (C); 142,16 (C); 143,80 (C); 148,48 (C); 161,18 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3445 (NH); 3026 (CH_{sp2}); 2892 (CH_{sp3}); 1653 (C=O); 1601 (C=N); 1519; 1342 (NO₂).

Análise elementar calculado para C₁₇H₁₂BrN₃O₃: C, 52,87; H, 3,13; N, 10,88, **Obtido**: C, 52,76; H, 3,42; N, 10,71.

2.3.5 6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)-2H-piridazin-3ona (16e)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 82%, Método C – 87%

Ponto de Fusão: 203,5-205 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 3,99 (s, 2H, CH₂); 7,39-7,48 (m, 3H, CH_{sp2}); 7,61 (d sistema AB, J = 8,8Hz, 2H, CH_{sp2}); 7,81

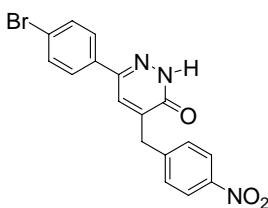
(d, J = 6,8Hz, 2H, CH_{sp2}); 8,02 (s, 1H, CH_{sp2}); 8,14 (d sistema AB, J = 8,8Hz, 2H, CH_{sp2}); 13,22 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 35,81(\text{CH}_2)$; 124,18 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 126,35 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,56 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,65 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,86 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,88 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,42 (C); 141,84 (C); 144,74 (C); 146,89 (C); 147,11 (C); 161,18 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3446 (NH); 2916 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1649 (C=O); 1598 (C=N); 1510; 1345 (NO_2).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 66,44; H, 4,26; N, 13,67, **Obtido:** C, 66,63; H, 4,11; N, 13,51.

2.3.6 6-(4-bromofenil)- 4-(4-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (16f)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 63%,
Método C – 76%

Ponto de Fusão: 230 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 3,98$
(s, 2H, CH_2); 7,60 (d sistema AB, J =
8,4 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,66 (d sistema

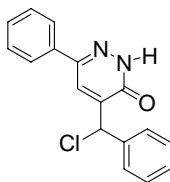
AB, J = 8,6 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,77 (d sistema AB, J = 8,6 Hz, 2H,
 $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,04 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,14 (d sistema AB, J = 8,4 Hz, 2H,
 $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 13,27 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 35,18(\text{CH}_2)$; 122,74 (C); 123,56
($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 127,77 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,80 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,25 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 131,89
($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 134,01 (C); 141,29 (C); 143,12 (C); 146,28 (C); 146,41
(C); 160,49 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3453 (NH); 2850 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1653 (C=O); 1601
(C=N); 1503; 1344 (NO_2).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$: C, 52,87; H,
3,13; N, 10,88, **Obtido:** C, 52,68; H, 2,99; N, 10,89.

2.3.7 4-(cloro-fenil-metil)-6-fenil-2H-piridazin-3-ona (17a)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 10%, Método B –
68%

Ponto de Fusão: 176-177 $^{\circ}\text{C}$

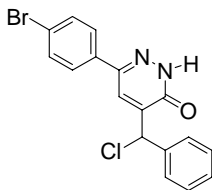
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 6,40$ (s, 1H,
 $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,32-7,55 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,85-7,87
(m, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,14 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 13,42 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ = 58,65 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 126,54 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,20 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,73 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,32 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,68 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,05 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,29 (C); 138,95 (C); 141,63 (C); 144,73 (C); 159,16 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3447 (NH); 3027 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2884 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1653 (C=O); 1604 (C=N).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 68,81; H, 4,41; N, 9,44, **Obtido:** C, 68,67; H, 4,52; N, 9,35.

2.3.8 4-[cloro(4-fenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2H-piridazin-3-ona (17b)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 4%, Método B – 69%

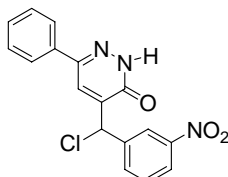
Ponto de Fusão: 193-194 $^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 6,38 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,35 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,53 (d, J = 6,60 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,69 (d sistema AB, J = 8,70 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,83 (d sistema AB, J = 8,70 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,15 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 13,45 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ = 58,62 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 123,57 (C); 128,00 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,66 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,75 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,32 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 132,59 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 134,55 (C); 138,94 (C); 141,70 (C); 143,79 (C); 159,11 (C=O).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}$: C, 54,36; H, 3,22; N, 7,46, **Obtido:** C, 54,26; H, 3,23; N, 7,32.

2.3.9 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona (17c)



Sólido amarelo claro

Rendimento: Método A – 16%, Método B – 80%

Ponto de Fusão: 201-202,5 $^{\circ}\text{C}$

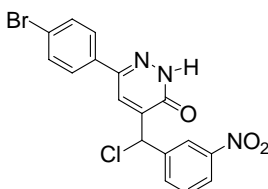
RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 6,61(s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,43-7,52 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,66 (dd, J = 7,8 Hz e 8,2 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,24 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,43 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 13,45 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 57,82 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 123,54 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 124,19 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 126,60 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,87 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,66 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,09 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,91 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,22 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 140,46 (C); 141,17 (C); 144,82 (C); 148,43 (C); 159,09 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3450 (NH); 3027 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2879 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1655 ($\text{C}=\text{O}$); 1603 ($\text{C}=\text{N}$); 1526; 1347 (NO_2).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (%): C, 59,75; H, 3,34; N, 12,92, **Obtido:** C, 59,41; H, 3,57; N, 12,89.

2.3.10 4-[cloro(3-nitrofenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2H-piridazin-3-ona (17d)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 6%, Método B – 57%

Ponto de Fusão: 209-210 $^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 6,60 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,68 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$);

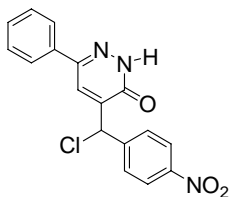
7,85 (d sistema AB, J = 8,6 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,24 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 8,43 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 13,50 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ = 57,78 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 123,58 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 123,62 (C); 124,22 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,67 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,71 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,91 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 131,82 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 132,12 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 132,58 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 134,48 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 136,27 (C); 140,51 (C); 141,15 (C); 143,86 (C); 148,43 (C); 159,05 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3451 (NH); 3092 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2958 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1656 ($\text{C}=\text{O}$); 1606 ($\text{C}=\text{N}$); 1527; 1343 (NO_2).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_3$: C, 48,54; H, 2,64; N, 9,99, **Obtido:** C, 47,84; H, 2,41; N, 9,87.

2.3.11 5-cloro-6-fenil-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (17e)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 5%, Método B – 93%

Ponto de Fusão: 220 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 6,56 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,46-7,52 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$);

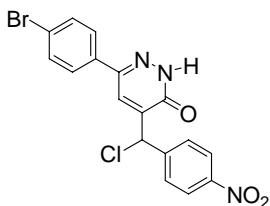
7,82-7,89 (m, 4H, CH_{sp2}); 8,20-8,22 (m, 3H, CH_{sp2}); 13,46 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 57,05 (CH_{sp3}); 123,79 (CH_{sp2}); 125,95 (CH_{sp2}); 128,21 (CH_{sp2}); 129,03 (CH_{sp2}); 129,43 (CH_{sp2}); 129,47 (CH_{sp2}); 134,58 (C); 139,82 (C); 144,17 (C); 145,52 (C); 147,37 (C); 158,43 (C=O).

IV (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3447 (NH); 2858 (CH_{sp3}); 1653 (C=O); 1602 (C=N); 1516; 1346 (NO₂).

Análise elementar calculado para C₁₇H₁₂ClN₃O₃: C, 59,75; H, 3,54; N, 12,29, **Obtido:** C, 59,98; H, 3,98; N, 12,10.

2.3.12 4-[cloro(4-nitrofenil)metil]-6-(4-bromofenil)-2H-piridazin-3-ona (17f)



Sólido branco

Rendimento: Método A – 12%,
Método B – 79%

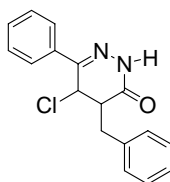
Ponto de Fusão: 235⁰C (dec.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 6,55 (s, 1H, CH_{sp3}); 7,69 (d sistema AB, J = 8,4 Hz, 2H, CH_{sp2}); 7,81-7,86 (m, 4H, CH_{sp2}); 8,19-8,21 (m, 3H, CH_{sp2}); 13,51 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 57,68 (CH_{sp3}); 123,63 (C); 124,41 (CH_{sp2}); 128,67 (CH_{sp2}); 130,07 (CH_{sp2}); 132,58 (CH_{sp2}); 134,44 (C); 140,52 (C); 143,86 (C); 146,12 (C); 148,00 (C); 159,03 (C=O).

Análise elementar calculado para C₁₇H₁₁BrClN₃O₃: C, 48,54; H, 2,64; N, 9,99, **Obtido:** C, 48,51; H, 2,59; N, 9,89.

2.3.13 4-benzil-5-cloro-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18a)



O intermediário **18a** foi isolado após 1 h de refluxo utilizando o Método A. Após o tratamento da reação como descrito na seção **2.3**, o intermediário **18a** foi separado em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com diclorometano/ tetrahydrofurano (98:1).

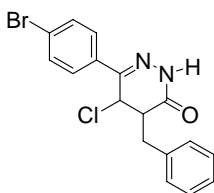
Óleo viscoso

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,74\text{-}2,84$ (m, 2H, CH_2); 3,13–3,16 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 5,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,10–7,13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,21–7,24 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,46–7,49 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,70–7,73 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 11,65 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 35,97$ (CH_2); 48,81 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 51,24 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 126,22 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 127,61 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,08 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,54 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,65 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 130,61 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 133,97 (C); 136,91 (C); 144,74 (C); 166,67 (C=O).

EM (EI, 70 eV): m/z 300 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}^+$; calc, 299).

2.3.14 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18b)



Separado utilizando o mesmo procedimento do intermediário **18a**.

Sólido branco

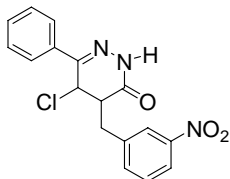
Ponto de Fusão: 230 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 2,49$ (m, 1H, CH_2); 2,78 (m, 1H, CH_2); 3,13 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 5,36 (sl, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 7,08 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,20 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,64 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 11,84 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 36,07$ (CH_2); 48,72 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 51,07 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 124,09 (C); 127,63 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,23 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,06 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,64 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 132,52 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 133,21 (C); 136,82 (C); 143,85 (C); 166,64 (C=O).

EM (EI, 70 eV): m/z 378 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}^+$; calc, 378).

2.3.15 5-cloro-6-fenil -4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18c)



Separado utilizando o mesmo procedimento do intermediário **18a**.

Sólido amarelo claro

Ponto de Fusão: 44–45 $^{\circ}\text{C}$

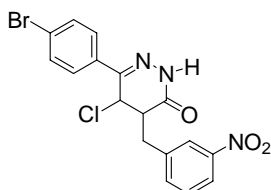
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,82$ (dd, $J = 9,6$ e 14 Hz, 1H, CH_2); 3,16 (dd, $J = 6$ e 14 Hz, 1H, CH_2); 3,31 (ddd, $J = 2,0$, 6,0 e 9,6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 4,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 7,41–7,47 (m,

5H, CH_{Ar}); 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,11 (ddd, J = 1,8, 2,0, 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 9,76 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 35,81(CH₂); 48,59 (CH_{sp3}); 49,03 (CH_{sp3}); 122,93 (CH_{sp2}); 124,15 (CH_{sp2}); 125,94 (CH_{sp2}); 129,32 (CH_{sp2}); 130,26 (CH_{sp2}); 130,98 (CH_{sp2}); 133,03 (C); 135,33 (CH_{sp2}); 137,93 (C); 145,99 (C); 148,58 (C); 166,30 (C=O).

EM (EI, 70 eV): m/z 393 (M⁺, C₁₇H₁₄ClN₃O₃⁺; calc, 393).

2.3.16 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18d)



Separado utilizando o mesmo procedimento do intermediário **18a**.

Sólido branco

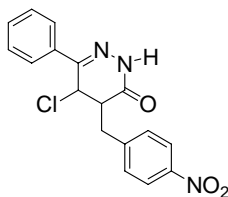
Ponto de Fusão: >250⁰C (dec.)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,80 (dd, J = 10 e 14 Hz, 1H, CH₂); 3,14 (dd, J = 6 e 14 Hz, 1H, CH₂); 3,28 (m, 1H, CH_{sp3}); 4,75 (sl, 1H, CH_{sp3}); 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH_{sp2}); 7,48 (dd, J = 7,6 e 8,2 Hz, 1H, CH_{sp2}); 7,54-7,60 (m, 4H, CH_{sp2}); 7,94 (s, 1H, CH_{sp2}); 8,14 (d, J = 8,2, 1H, CH_{sp2}); 9,28 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 35,46 (CH₂); 48,23 (CH_{sp3}); 50,92 (CH_{sp3}); 122,64 (CH_{sp2}); 124,13 (C); 124,57 (CH_{sp2}); 128,23 (CH_{sp2}); 130,43 (CH_{sp2}); 132,45 (CH_{sp2}); 133,01 (C); 136,52 (CH_{sp2}); 139,21 (C); 144,15 (C); 148,19 (C=N); 166,28 (C=O).

EM (EI, 70 eV): m/z 423 (M⁺, C₁₇H₁₃BrClN₃O₃⁺; calc, 423).

2.3.17 5-cloro-6-fenil-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18e)



Separado utilizando o mesmo procedimento do intermediário **18a**.

Sólido branco

Ponto de Fusão: 173-174⁰C

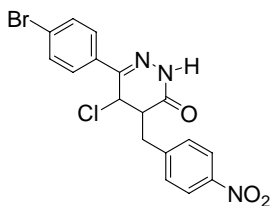
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,87 (dd, J = 8,6 e 13,6 Hz, 1H, CH₂); 3,05 (dd, J = 6,4 e 13,6 Hz, 1H, CH₂); 3,24 (ddd, J = 1,8, 6,4 e 8,6 Hz, 1H, CH_{sp3}); 5,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H, CH_{sp3});

7,43-7,50 (m, 5H, CH_{sp2}); 7,74-7,76 (m, 2H, CH_{sp2}); 8,08 (dd, J = 2,4 e 8,8 Hz, 2H, CH_{sp2}); 11,69 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 35,47(CH₂); 48,25 (CH_{sp3}); 51,20 (CH_{sp3}); 124,00 (CH_{sp2}); 126,30 (CH_{sp2}); 129,53 (CH_{sp2}); 130,68 (CH_{sp2}); 131,10 (CH_{sp2}); 133,88 (CH_{sp2}); 144,98 (C); 145,38 (C); 147,20 (C); 166,16 (C=O).

EM (EI, 70 eV): m/z 345 (M⁺, C₁₇H₁₄ClN₃O₃⁺; calc, 343).

2.3.18 6-(4-bromofenil)-5-cloro-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (18f)



Separado utilizando o mesmo procedimento do intermediário **18a**.

Sólido branco

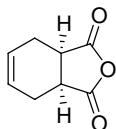
Ponto de Fusão: >250^oC (dec.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 2,86 (dd, J = 8,70 e 13,80 Hz; 1H, CH₂); 3,01 (dd, J = 6,60 e 13,80 Hz; 1H, CH₂); 3,26 (m, 1H, CH_{sp3}); 5,51 (d, J = 1,80 Hz, 1H, CH_{sp3}); 7,42 (d sistema AB; J = 8,60 Hz; 2H; CH_{sp2}); 4,66 (s, 4H, CH_{sp2}); 8,07 (d sistema AB; J = 8,60 Hz; 2H; CH_{sp2}); 11,73 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 35,47 (CH₂); 48,16 (CH_{sp3}); 50,89 (CH_{sp3}); 124,03 (C); 124,22 (CH_{sp2}); 128,31 (CH_{sp2}); 131,11 (CH_{sp2}); 132,54 (CH_{sp2}); 133,05 (C); 144,13 (C); 145,26 (C); 147,21 (C); 166,18 (C=O),

EM (EI, 70 eV): m/z 423 (M⁺, C₁₇H₁₃BrClN₃O₃⁺; calc, 423).

2.4 Síntese do cis-(3a, 4, 7, 7a)-tetrahydroisobenzofuran-1,3-dieno³³ (21)



A uma solução de anidrido maleico (**20**) (51 mmol) em benzeno seco (35 mL), adicionou-se, sob atmosfera de nitrogênio, butadieno sulfona (**19**) (57,4 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 115^oC por 5h em um reator. O solvente foi removido sob vácuo, e o sólido resultante recristalizado em clorofórmio/hexano, para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 75%

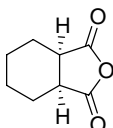
Ponto de Fusão: 100,5-101,5 ^oC (Lit.³³ 101-102 ^oC)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,30$ (d, $J = 14$ Hz, 2H, CH_2); 2,61 (d, $J = 14$ Hz, 2H, CH_2); 3,38 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 5,97 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23,53$ (CH_2); 25,62 (CH_2); 39,48 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 39,74 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 125,18 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 127,85 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 174,56 ($\text{C}=\text{O}$); 180,27 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2964 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2856 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1842 ($\text{C}=\text{O}$); 1773 ($\text{C}=\text{O}$); 1247 ($\text{C}-\text{O}$).

2.5 Síntese do (3aR, 7aS)-hexahidroisobenzofuran-1,3-dieno (22)



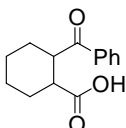
A uma solução do 3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-1,3-isobenzofurandieno (**21**) (6,6 mmol) em tetrahydrofurano (20 mL) adicionou-se Pd/C 10% (50 mg). A mistura reacional foi colocada em um hidrogenador a uma pressão de 40 psi por 24 h, acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 80:20). Após este tempo, a solução foi filtrada em uma cama de celite e o solvente removido sob vácuo, para fornecer o produto como um óleo.

Rendimento: quantitativo

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): $\delta = 1,33$ -1,38 (m, 4H, CH_2); 1,62-1,65 (m, 2H, CH_2); 1,75-1,77 (m, 2H, CH_2); 3,34 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): $\delta = 21,43$ (CH_2); 23,00 (CH_2); 23,35 (CH_2); 25,85 (CH_2); 38,76 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 41,54 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 174,01 ($\text{C}=\text{O}$); 174,80 ($\text{C}=\text{O}$).

2.6 Síntese do ácido cis-2-benzoil-ciclohexano-carboxílico³⁴ (23)



A uma solução do (3aR, 7aS)-hexahidroisobenzofuran-1,3-dieno (**22**) (26 mmol) em benzeno seco (30 mL), adicionou-se cloreto de alumínio (57,1 mmol) em pequenas porções, sob atmosfera de argônio e agitação mecânica. A mistura reacional foi refluxada por 16 h. A mesma foi resfriada com a adição de gelo picado, e a solução acidificada até pH 1-2 com ácido clorídrico concentrado, ocorrendo a formação de um precipitado. O produto foi extraído com clorofórmio (6 x 20 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com solução aquosa saturada de

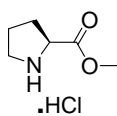
cloreto de sódio (3 x 15 mL) e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo oleoso resultante solubilizado em éter etílico (100 mL), lavado com solução de hidróxido de sódio 2M (4 x 20 mL), a fase aquosa acidificada até pH 1-2 com solução de ácido clorídrico 3M, o produto extraído com éter etílico (5 x 20 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo, para fornecer o produto como um óleo amarelo, que quando triturado com éter etílico/ hexano precipitou como um sólido branco.

Rendimento: 19%

Ponto de Fusão: 130-131 °C (Lit.³⁴ 130-132 °C)

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3000 (OH); 2923 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2859 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1686 (C=O).

2.7 Síntese do Cloridrato de (S)-metil pirrolidina-2-carboxilato^{68a} (35)



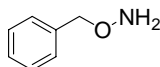
A uma solução resfriada em banho de gelo de L-prolina (86,9 mmol) em metanol seco (75 mL), adicionou-se gota a gota sob atmosfera de argônio, cloreto de tionila (95,6 mmol). Após 22 h de agitação a temperatura ambiente, a reação foi refluxada por 1 h, o solvente foi removido a vácuo para fornecer o produto como um óleo incolor.

Rendimento: 74%

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,99-2,16 (m, 3H, CH₂); 2,36-2,46 (m, 1H, CH₂); 3,29-3,43 (m, 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, CH₃); 4,45 (dd, J = 7,30 e 8,40 Hz, 1H, CH_{sp3}).

$[\alpha]_{\text{D}} = -29,8^{\circ}$ (c 2,13, MeOH) (Lit.^{68b} $[\alpha]_{\text{D}} = -32,6^{\circ}$ (c 2,1, MeOH)).

2.8 Síntese da O-Benzilhidroxilamina⁶⁰ (63)



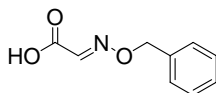
A uma solução de O-benziloxiftalimida (**74**) (13 mmol) em álcool etílico 95% (40 mL) adicionou-se, sob atmosfera de nitrogênio, hidrazina monohidratada (13,4 mmol), a mistura reacional foi aquecida a 60°C por 6 h. Após esfriar a reação, filtrou-se o precipitado formado e o filtrado foi concentrado em um rotaevaporador. Ao resíduo resultante adicionou-se éter etílico (30 mL) e este foi novamente filtrado para retirar o precipitado formado. A fase

etérea foi seca sobre sulfato de sódio, o solvente removido sob vácuo, e o óleo amarelo resultante purificado por destilação horizontal em kugelrohr, para obter o produto como um líquido incolor.

Rendimento: 37%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,56 (s, 2H, CH₂); 6,04 (s, 2H, NH₂); 7,27-7,35 (m, 5H, CH_{sp2}).

2.9 Síntese do Ácido (E)-2-(benziloxi)imino acético⁶³ (64)



Acetato de sódio foi adicionado a uma solução de ácido glioxílico hidratado (3,13 mmol) e O-benzilhidroxilamina (3,13 mmol) em 5 mL de metanol:água 1:1, a mistura reacional agitada a temperatura ambiente overnight. O metanol foi removido a vácuo e o produto extraído com acetato de etila (5x15mL). O produto foi extraído da fase orgânica com solução de hidróxido de sódio 2M (4x10mL), a fase aquosa acidificada com solução de ácido clorídrico 3M até pH 3, o produto foi novamente extraído com acetato de etila (5x10mL), seco em sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 71%

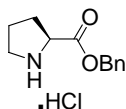
Ponto de Fusão: 76-78 °C (Lit.⁶³ 77-80 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,32(s, 2H, CH₂); 7,38-7,39 (m, 5H, CH_{sp2}); 7,56 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 78,81 (CH₂); 128,87 (CH_{sp2}); 128,90 (CH_{sp2}); 135,83 (C); 140,60 (CH=N); 166,33 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3031 (CH_{sp2}); 2946 (CH_{sp3}); 1713 (C=O); 1678(C=N); 1263 (C-O).

2.10 Síntese do Cloridrato de (S)-benzil pirrolidina-2-carboxilato⁶⁹ (65)



A uma solução do cloreto de tionila (0,21 mol) em álcool benzílico (1,44 mol), preparada pela adição lenta do cloreto de tionila ao álcool benzílico a -5°C, foi adicionada sob atmosfera de argônio a L-prolina (99 mmol). Após 48 h de agitação a temperatura ambiente, o excesso de álcool benzílico foi retirado da mistura

reacional por destilada a pressão reduzida. Ao resíduo que não destilou foi adicionado éter etílico e o precipitado formado filtrado. O produto foi recristalizado em etanol a quente para formar um sólido branco.

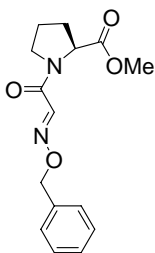
Rendimento: 60%

Ponto de Fusão: 144-145 °C (Lit.⁶⁹ 148-149 °C)

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,00-2,14 (m, 3H, CH₂); 2,35-2,44 (m, 1H, CH₂); 3,40-3,44 (m, 2H, CH₂); 4,40 (dd, J = 7,30 e 8,00 Hz, 1H, CH_{sp3}); 5,25 (d, J = 12,10 Hz, 1H, CH₂); 5,27 (d, J = 12,10 Hz, 1H, CH₂); 7,38-7,49 (m, 5H, CH_{sp2}).

$[\alpha]_D = -42,07^\circ$ (c 1, MeOH) (Lit.⁶⁹ $[\alpha]_D = -43,3^\circ$ (c 1,2, MeOH)).

2.11 Síntese do (S)-metil-1-((E)-2-benziloxiiminoacetil)pirrolidina-2-carboxilato ⁶⁶(66)



A uma solução do cloridrato de (S)-metil pirrolidina-2-carboxilato (**35**) (11,36 mmol) em metanol (100 mL) adicionou-se trietilamina (12,39 mmol), o ácido (E)-2-(benziloxi)imino acético (**64**) (10,32 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolina (**82**) (12,39 mmol) e por último a N-metilmorfolina (2,06 mmol), e a mistura foi reacional agitada a temperatura ambiente por 3 h quando a CCD (sílica-hexano/acetato de etila-6:4) mostrou o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido a vácuo e a mistura adicionou-se acetato de etila (70 mL). A fase orgânica foi lavada com água (6x20mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (6x20mL), água (6x20mL), solução de de ácido clorídrico 0,4N (6x20mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x20mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O composto foi purificado em uma coluna de sílica flash eluindo-se com hexano/acetato de etila 7:3 fornecendo o produto (óleo amarelo claro) como uma mistura de rotâmeros em uma proporção de 3:2.

Rendimento: 83%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,88-2,22 (m, 4H, CH₂); 3,60 (s, 6/5H, CH₃); 3,73 (s, 9/5H, CH₃); 3,61-3,77 (m, 2H, CH₂); 4,54 (dd, J = 3,8 e 8,6 Hz, 3/5H, CH_{sp3}); 4,82 (dd, J = 2,8 e 8,8 Hz, 2/5H,

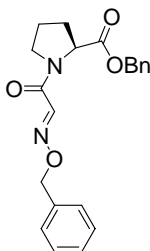
CH_{sp3}); 5,12 (s, 4/5H, CH₂); 5,21 (s, 6/5H, CH₂); 7,31-7,38 (m, 5H, CH_{sp2}); 7,59 (s, 2/5H, CH=N); 7,69 (s, 3/5H, CH=N).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 22,29 (CH₂); 25,23 (CH₂); 29,09 (CH₂); 31,38 (CH₂); 47,65 (CH₂); 48,31 (CH₂); 52,61 (CH₃); 52,83 (CH₃); 59,58 (CH_{sp3}); 60,46 (CH_{sp3}); 76,91 (CH₂); 76,95 (CH₂); 128,79 (CH_{sp2}); 128,85 (CH_{sp2}); 129,10 (CH_{sp2}); 137,46 (C); 137,61 (C); 144,83 (CH=N); 145,44(CH=N); 160,35 (C); 160,99 (C); 172,59 (C); 173,17 (C).

IV (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3025 (CH_{sp2}); 2941; 2871 (CH_{sp3}); 1742; 1639 (C=O).

[α]_D = -35,11° (c 1,06, CH₂Cl₂).

2.12 Síntese do (S)-benzil-1-((E)-2-benziloxiiminoacetil)pirrolidina-2-carboxilato ⁶⁶(67)



A uma solução do cloridrato de (S)-benzil pirrolidina-2-carboxilato (**65**) (12,29 mmol) em metanol (100 mL) adicionou-se trietilamina (13,41 mmol), o ácido (E)-2-(benziloxi)imino acético (**64**) (11,17 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolina (**82**) (13,42 mmol) e por último a N-metilmorfolina (2,23 mmol), e a mistura foi reacional agitada a temperatura ambiente por 3 h quando a CCD (sílica-hexano/acetato de etila-7:3) mostrou o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido a vácuo e à mistura adicionou-se acetato de etila (70 mL). A fase orgânica foi lavada com água (6x20mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (6x20mL), água (6x20mL), solução de de ácido clorídrico 0,4N (6x20mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x20mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O composto foi purificado em uma coluna de sílica flash eluindo-se com hexano/acetato de etila 7:3 fornecendo o produto (óleo amarelo claro) como uma mistura de rotâmeros em uma proporção de 1:1.

Rendimento: 68%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,88-2,25 (m, 4H, CH₂); 3,60-3,80 (m, 2H, CH₂); 4,60 (dd, J = 3,8 e 8,8 Hz, 1/2H, CH_{sp3}); 4,88 (dd, J = 2,8 e 8,7 Hz, 1/2H, CH_{sp3}); 4,96 (s, 2/2H, CH₂); 5,05 (s, 2/2H,

CH₂); 5,17 (s, 2/2H, CH₂); 5,21 (s, 2/2H, CH₂); 7,28-7,37 (m, 5H, CH_{sp2}); 7,57 (s, 1/2H, CH=N); 7,71 (s, 1/2H, CH=N).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 22,08 (CH₂); 25,19 (CH₂); 28,93 (CH₂); 31,80 (CH₂); 47,84 (CH₂); 48,66 (CH₂); 55,61 (CH₃); 59,90 (CH_{sp3}); 60,99 (CH_{sp3}); 67,12 (CH₂); 67,18 (CH₂); 76,97 (CH₂); 77,29 (CH₂); 128,42(CH_{sp2}); 128,46 (CH_{sp2}); 128,48 (CH_{sp2}); 128,51 (CH_{sp2}); 128,56 (CH_{sp2}); 128,71 (CH_{sp2}); 128,74 (CH_{sp2}); 128,77 (CH_{sp2}); 128,80 (CH_{sp2}); 128,87 (CH_{sp2}); 135,61 (C); 135,89 (C); 136,75 (C); 136,85 (C); 144,18 (CH=N); 145,10 (CH=N); 161,07 (C=O); 161,38 (C=O); 171,80 (C=O); 172,23 (C=O).

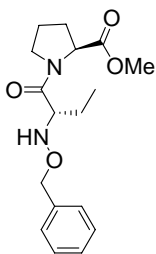
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3058 (CH_{sp2}); 2952 (CH_{sp3}); 1745; 1641 (C=O).

$[\alpha]_D = -35,60^\circ$ (c 1,13, CH₂Cl₂).

2.13 Procedimento geral para a síntese dos dipeptídeos (S,S) e (S,R)-68a e (S,S) e (S,R)-69a⁴⁹

A uma solução da oxima éter derivada da L-prolina (**66** ou **67**) (0,07 mmol) em diclorometano (1 mL) adicionou-se trietilborano 1M em hexano (0,34 mmol), em seguida a solução foi saturada com oxigênio. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 2h quando a CCD (sílica-hexano/acetato de etila-7:3) mostrou o consumo completo do material de partida. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (5mL), o produto foi extraído com diclorometano (4x5mL) e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em um rotaevaporador fornecendo os produtos como uma mistura de diastereoisômeros que foram separados em uma coluna de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etila 7:3.

2.13.1 1-[(2S)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SS-68a)



Óleo amarelo claro

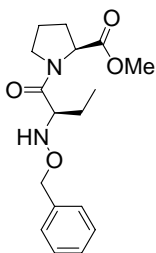
Rendimento: 31,6%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, J = 7,60 Hz, 3H, CH₃); 1,45 (ddq, J = 6,84, 7,22 e 14,00 Hz, 2H, CH₂); 1,94-2,21 (m, 4H, CH₂); 3,52-3,64 (m, 3H, CH_{sp3} e CH₂); 3,69 (s, 3H, CH₃); 4,61-4,63 (m, 1H, CH_{sp3}); 4,67 (s, 2H, CH₂); 6,24 (sl, 1H, NH); 7,27-7,39 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 10,63 (CH₃); 23,32 (CH₂); 25,01 (CH₂); 29,15 (CH₂); 46,69 (CH₂); 52,39 (CH₃); 58,88 (CH_{sp3}); 63,60 (CH_{sp3}); 76,19 (CH₂); 127,94 (CH_{sp2}); 128,47 (CH_{sp2}); 128,73 (CH_{sp2}); 138,42 (C); 172,89 (C=O); 173,03 (C=O).

IV (KBr) v_{max}/cm⁻¹: 3238 (NH); 2957 (CH_{sp2}); 2879 (CH_{sp3}); 1748; 1653 (C=O).

2.13.2 1-[(2R)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-68a)



Mistura de rotâmeros em uma proporção de 3:2.

Óleo amarelo claro

Rendimento: 47,5%

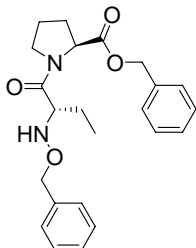
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (t, J = 7,40 Hz, 6/5H, CH₃); 0,90 (t, J = 7,40 Hz, 9/5H, CH₃); 1,31-1,53 (m, 2H, CH₂); 1,86-2,20 (m, 4H, CH₂); 3,38-3,47 (m, 1H, CH_{sp3}); 3,56-3,67 (m, 2H, CH₂); 3,70 (s, 9/5H, CH₃); 3,72 (s, 6/5H, CH₃);

4,47-4,52 (m, 3/5H, CH_{sp3}); 4,65-4,66 (m, 2/5H, CH_{sp3}); 4,70 (s, 6/5H, CH₂); 4,71 (s, 4/5H, CH₂); 6,05 (sl, 2/5H, NH); 6,15 (sl, 3/5H, NH); 7,26-7,39 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 10,65 (CH₃); 10,88 (CH₃); 22,53 (CH₂); 22,96 (CH₂); 24,70 (CH₂); 29,13 (CH₂); 29,71 (CH₂); 31,18 (CH₂); 46,52 (CH₂); 46,58 (CH₂); 52,17 (CH₃); 52,38 (CH₃); 58,99 (CH_{sp3}); 63,56 (CH_{sp3}); 63,75 (CH_{sp3}); 75,87 (CH₂); 76,12 (CH₂); 127,56 (CH_{sp2}); 127,83 (CH_{sp2}); 128,18 (CH_{sp2}); 128,32 (CH_{sp2}); 128,41 (CH_{sp2}); 128,56 (CH_{sp2}); 138,42 (C); 171,51 (C=O); 172,75 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3255 (NH); 2963 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2868 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1739; 1647 (C=O).

2.13.3 1-[(2S)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SS-69a)



Óleo amarelo claro

Rendimento: 72% (mistura dos diastereoisômeros SS e SR-69a)

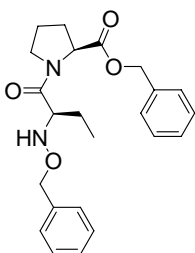
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H, CH_3); 1,46 (ddq, $J = 7,4, 8,0$ e $14,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,92-1,98 (m, 3H, CH_2); 2,13-2,22 (m, 1H, CH_2); 3,51-3,59 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$ e

CH_2); 4,66-4,68 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 4,67 (s, 2H, CH_2); 5,10 (d, $J = 12,30$ Hz, 1H, CH_2); 5,15 (d, $J = 12,30$ Hz, 1H, CH_2); 6,23 (sl, 1H, NH); 7,31-7,34 (m, 10H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 10,72 (CH_3); 23,32 (CH_2); 25,00 (CH_2); 29,15 (CH_2); 46,69 (CH_2); 51,62 (CH_3); 59,02 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 63,63 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 67,08 (CH_2); 76,20 (CH_2); 127,95 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,41 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,47 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,76 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,87 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,86 (C); 138,43 (C); 172,21 (C=O); 173,06 (C=O).

IV (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3255 (NH); 2969 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2879 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1740; 1647 (C=O).

2.13.4 1-[(2R)-benziloxiaminobutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SR-69a)



Mistura de rotâmeros em uma proporção de 2:1.

Óleo amarelo claro

Rendimento: 72% (mistura dos diastereoisômeros SS e SR-69a)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (t, $J = 7,40$ Hz, 3/3H, CH_3); 0,89 (t, $J = 7,40$, 6/3H, CH_3); 1,26-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,88-2,16 (m, 4H, CH_2);

3,33-3,45 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 3,58-3,70 (m, 2H, CH_2); 4,50-4,56 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 4,63 (s, 2/3H, CH_2); 4,68 (s, 4/3H, CH_2); 5,13 (m, 2/3H, CH_2); 5,17 (s, 4/3H, CH_2); 6,12 (sl, 1H, NH); 7,30-7,37 (m, 10H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$).

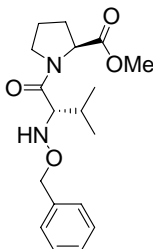
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 10,69 (CH_3); 10,78 (CH_3); 22,45 (CH_2); 22,90 (CH_2); 23,01 (CH_2); 24,67 (CH_2); 29,11 (CH_2); 29,71 (CH_2); 31,19 (CH_2); 46,56 (CH_2); 59,08 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 59,11 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 63,62 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 63,70 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 66,77 (CH_2); 67,21 (CH_2); 75,86 (CH_2); 76,09 (CH_2); 127,53 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 127,83 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,11 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,12 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,16 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,30 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,41 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,45 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,48 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,56 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,13 (C); 135,87 (C); 137,93 (C); 138,51 (C); 171,78 (C=O); 172,20 (C=O); 172,79 (C=O); 173,34 (C=O).

IV (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3249 (NH); 2963 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2879 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1745; 1647 (C=O).

2.14 Procedimento geral para a síntese dos dipeptídeos (S,S) e (S,R)-68b e (S,S) e (S,R)-69b⁴⁹

A uma solução da oxima éter derivada da L-prolina (**66** ou **67**) (0,69 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se o 2-iodo propano (20,7 mmol) e o trietilborano 1M em hexano (3,4 mmol), em seguida a solução foi saturada com oxigênio e então adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,38 mmol). A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 3h, quando a CCD (sílica-hexano/acetato de etila-7:3) mostrou o consumo completo do material de partida. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (30mL), o produto foi extraído com diclorometano (4x30mL) e seco com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em um rotaevaporador fornecendo os produtos como uma mistura de diastereoisômeros que foram separados em uma coluna de sílica eluindo-se com hexano/acetato de etila 7:3.

2.14.1 1-[(2S)**-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-**(2S)**-carboxilato de metila (**SS-68b**)**



Óleo amarelo claro

Rendimento: 24%

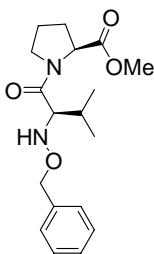
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (d, J = 6,80 Hz, 3H, CH_3); 0,97 (d, J = 6,80 Hz, 3H, CH_3); 1,72-1,75 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1,93-2,02 (m, 3H, CH_2); 2,15-2,21 (m, 1H, CH_2); 3,36-3,38 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 3,51-3,54 (m, 2H, CH_2); 3,71 (s, 3H,

CH₃); 4,62-4,64 (m, 1H, CH_{sp3}); 4,65 (s, 2H, CH₂); 6,28 (sl, 1H, NH); 7,28-7,34 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 19,10 (CH₃); 19,45 (CH₃); 24,89 (CH₂); 28,99 (CH₂); 29,49 (CH_{sp3}); 46,73 (CH₂); 52,13 (CH₃); 58,71 (CH_{sp3}); 67,64 (CH_{sp3}); 75,93 (CH₂); 127,71 (CH_{sp2}); 128,20 (CH_{sp2}); 128,73 (CH_{sp2}); 138,30 (C); 172,70 (C=O); 173,04 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3255 (NH); 2952 (CH_{sp2}); 2874 (CH_{sp3}); 1742; 1642 (C=O).

2.14.2 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-68b)



Mistura de rotâmeros em uma proporção de 4:1.

Óleo amarelo claro

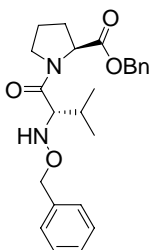
Rendimento: 56%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (d, J = 6,64 Hz, 3/5H, CH₃); 0,87 (d, J = 6,64 Hz, 12/5H, CH₃); 0,91 (d, J = 6,64 Hz, 3/5H, CH₃); 0,92 (d, J = 6,64 Hz, 12/5H, CH₃); 1,71-1,78 (m, 1H, CH_{sp3}); 1,91-2,19 (m, 4H, CH₂); 3,21-3,23 (m, 1/5H, CH_{sp3}); 3,40-3,67 (m, 4/5H e 2H, CH_{sp3} e CH₂); 3,69 (s, 12/5H, CH₃); 3,70 (s, 3/5H, CH₃); 4,48 (dd, J = 3,70 e 8,40 Hz, 4/5H, CH_{sp3}); 4,53-4,56 (m, 1/5H, CH_{sp3}); 4,64 (d, J = 11,90 Hz, 1/5H, CH₂); 4,67 (d, J = 1/5H, CH₂); 4,71 (d, J = 11,90 Hz, 4/5H, CH₂); 4,74 (d, J = 4/5H, CH₂); 7,27-7,39 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 19,14 (CH₃); 19,31 (CH₃); 19,82 (CH₃); 20,14 (CH₃); 22,71 (CH₂); 24,91 (CH₂); 29,14 (CH_{sp3}); 29,34 (CH_{sp3}); 29,38 (CH₂); 31,37 (CH₂); 46,66 (CH₂); 47,04 (CH₂); 52,38 (CH₃); 52,50 (CH₃); 59,19 (CH_{sp3}); 59,35 (CH_{sp3}); 67,95 (CH_{sp3}); 68,03 (CH_{sp3}); 76,07 (CH₂); 76,36 (CH₂); 127,85 (CH_{sp2}); 128,10 (CH_{sp2}); 128,38 (CH_{sp2}); 128,45 (CH_{sp2}); 128,53 (CH_{sp2}); 128,84 (CH_{sp2}); 128,93 (CH_{sp2}); 129,00 (CH_{sp2}); 129,79 (CH_{sp2}); 138,40 (C); 172,73 (C=O); 172,92 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3257 (NH); 2958 (CH_{sp2}); 2874 (CH_{sp3}); 1743; 1647 (C=O).

2.14.3 1-[(2S)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SS-69b)



Sólido bege

Rendimento: 82% (mistura dos diastereoisômeros SS e SR-69b)

Ponto de Fusão: 74-75,5 °C

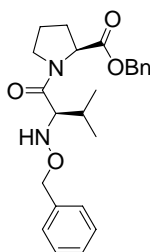
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (d, J = 6,84 Hz, 3H, CH₃); 0,93 (d, J = 6,84 Hz, 3H, CH₃); 1,68-1,77 (m, 1H, CH_{sp3}); 1,89-2,02 (m, 3H, CH₂); 2,14-2,21 (m, 1H, CH₂); 3,37 (d, J = 7,60

Hz, 1H, CH_{sp3}); 3,49-3,55 (m, 2H, CH₂); 4,65 (s, 2H, CH₂); 4,67-4,70 (m, 1H, CH_{sp3}); 5,12 (d, J = 12,30 Hz, 1H, CH₂); 5,17 (d, J = 12,30 Hz, 1H, CH₂) 6,29 (sl, 1H, NH); 7,26-7,38 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 19,27 (CH₃); 19,76 (CH₃); 25,10 (CH₂); 29,23 (CH₂); 29,69 (CH_{sp3}); 46,97 (CH₂); 59,05 (CH_{sp3}); 67,02 (CH₂); 67,83 (CH_{sp3}); 76,16 (CH₂); 127,77 (CH_{sp2}); 127,93 (CH_{sp2}); 128,40 (CH_{sp2}); 128,95 (CH_{sp2}); 135,91 (C=O); 138,51 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2974 (CH_{sp2}); 2883 (CH_{sp3}); 1739; 1625 (C=O).

2.14.4 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3-metilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de benzila (SR-69b)



Mistura de rotâmeros em uma proporção de 3:1.

Óleo amarelo claro

Rendimento: 82% (mistura dos diastereoisômeros SS e SR-69b)

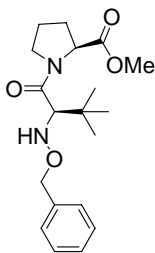
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70 (d, J = 6,80 Hz, 3/4H, CH₃); 0,83 (d, J = 6,80 Hz, 3/4H, CH₃); 0,86 (d, J = 6,80 Hz, 9/4H, CH₃); 0,91 (d, J = 6,80 Hz, 9/4H, CH₃); 1,65-1,73 (m, 1H, CH_{sp3}); 1,88-

2,16 (m, 4H, CH₂); 3,37-3,46 (m, 2H, CH₂); 3,53-3,59 (m, 1/4H, CH_{sp3}); 3,64-3,71 (m, 3/4H, CH_{sp3}); 4,54 (dd, J = 3,3 e 8,6 Hz, 3/4H, CH_{sp3}); 4,62 (s, 2/4H, CH₂); 4,64 (d, J = 12,30 Hz, 3/4H; CH₂); 4,67 (d, J = 12,30 Hz, 3/4H; CH₂); 5,07-5,19 (m, 2/4H e 1/4H, CH₂ e CH_{sp3}); 5,17 (s, 6/4H, CH₂); 7,21-7,40 (m, 5H, CH_{sp2}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 19,01 (CH_3); 19,32 (CH_3); 19,90 (CH_3); 20,12 (CH_3); 22,64 (CH_2); 24,89 (CH_2); 29,09 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 29,37 (CH_2); 29,43 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 31,41 (CH_2); 46,64 (CH_2); 47,02 (CH_2); 55,62 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 55,68 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 59,31 (CH_2); 59,43 (CH_2); 66,98 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 68,09 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 76,02 (CH_2); 76,34 (CH_2); 127,72 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,33 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,83 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,89 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 135,40 (C); 136,12 (C); 138,06 (C); 138,80 (C); 172,06 ($\text{C}=\text{O}$); 172,51 ($\text{C}=\text{O}$); 173,36 ($\text{C}=\text{O}$); 173,77 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3253 (NH); 2958 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2870 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1743; 1644 ($\text{C}=\text{O}$).

2.15 Síntese do 1-[(2R)-(benziloxiamino)-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-(2S)-carboxilato de metila (SR-68c)



A mesma metodologia aplicada para a preparação de **68b** foi utilizada, obtendo-se apenas o diastereoisômero **SR-68c** como uma mistura de rotâmeros em uma proporção de 3:2.

Óleo amarelo claro

Rendimento: 75%

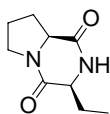
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (s, 27/5H, CH_3); 0,97 (s, 18/5H, CH_3); 1,94-2,14 (m, 4H, CH_2); 3,39-3,76 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$ e CH_2); 3,69 (s, 9/5H, CH_3); 3,71 (s, 6/5H, CH_3); 4,47 (dd, $J = 3,80$ e $8,20$ Hz, 3/5H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 4,63-4,74 (m, 2/5H e 2H, $\text{CH}_{\text{sp}3}$ e CH_2); 7,27-7,40 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{sp}2}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,97; 25,32; 27,12; 27,18; 29,25; 29,38; 29,93; 31,42; 34,11; 34,52; 47,62; 52,29; 52,33; 58,99; 59,20; 69,27; 75,88; 76,04; 127,71 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 127,94 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,32 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,40 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 128,72 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 129,02 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 138,58 (C); 138,77 (C); 172,87 ($\text{C}=\text{O}$); 173,00 ($\text{C}=\text{O}$); 173,04 ($\text{C}=\text{O}$); 173,33 ($\text{C}=\text{O}$).

2.16 Procedimento geral para a síntese das dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70a

Em um reator, sob uma pressão de 40 psi de H₂, Pd/C 10% (6 mg) em metanol (3 mL) foi ativado por 1h. Em seguida, adicionou-se uma solução do dipeptídeo (**SS** ou **SR-68a**) (0,084 mmol) em metanol (3 mL). A mistura reacional foi colocada sob uma pressão de 40 psi por 28-50h, até o consumo completo do material de partida, acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 60:40). Durante o percurso da reação, foram adicionados mais duas porção de Pd/C 10% (2x6 mg). Após este tempo, a mistura foi filtrada em uma cama de celite, o solvente removido sob vácuo e o produto purificado em coluna cromatográfica de alumina, eluindo-se com acetato de etila, para formar o produto como um sólido branco.

2.16.1 (3S,8aS)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-diona (SS-70a)



O diastereoisômero (**S,S**)-**70a** foi obtido após 50h de reação.

Rendimento: 76%

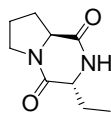
Ponto de Fusão: 137–138 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,02 (t, J = 7,4Hz, 3H, CH₃); 1,84-2,10 (m, 5H, CH₂); 2,34-2,39 (m, 1H, CH₂); 3,53-3,64 (m, 2H, CH₂); 4,01 (dd, J = 4 e 8 Hz, 1H, CH_{sp3}); 4,11 (dd, J = 8 e 16 Hz, 1H, CH_{sp3}); 6,50 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 9,67 (CH₃); 22,83 (CH₂); 23,44 (CH₂); 28,52 (CH₂); 45,50 (CH₂); 56,59 (CH_{sp3}); 59,29 (CH_{sp3}); 165,77 (C=O); 170,65 (C=O).

IV (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3199 (NH); 2958 (CH_{sp3}); 1681; 1653 (C=O).

2.16.2 (3R,8aS)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4-diona (SR-70a)



O diastereoisômero (**S,R**)-**70a** foi obtido após 28h de reação. Uma recristalização cuidadosa com acetato de etila/hexano (1: 3 v/v) forneceu cristais apropriados para a análise cristalográfica de raio x.

Rendimento: 84%

Ponto de Fusão: 133,5–134,5 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,82–2,04 (m, 5H, CH₂); 2,39–2,42 (m, 1H, CH₂); 3,53–3,56 (m, 1H, CH₂); 3,66–3,68 (m, 1H, CH₂); 3,86 (ddd, J = 3,8, 4,8 e 8,6 Hz, 1H, CH_{sp3}); 4,09 (dd, J = 6,4 e 9,8 Hz, 1H, CH_{sp3}); 7,02 (sl, 1H, NH).

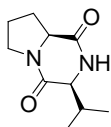
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 10,07 (CH₃); 22,31 (CH₂); 27,85 (CH₂); 29,37 (CH₂); 45,77 (CH₂); 58,41 (CH_{sp3}); 59,45 (CH_{sp3}); 166,19 (C=O); 169,76 (C=O).

IV (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3310 (NH); 2927 (CH_{sp3}); 1662 (C=O).

2.17 Procedimento geral para a síntese das dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70b

A mesma metodologia aplicada para a preparação das dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70a foi utilizada, mas neste caso optou-se por hidrogenar a mistura dos diastereoisômeros (S,S) e (S,R)-69b sem prévia separação. As dicetopiperazinas (S,S) e (S,R)-70b foram obtidas após 50h de reação, e separadas em uma coluna de alumina eluindo-se com acetato de etila.

2.17.1 (3S,8aS)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4-diona (SS-70b)



Sólido branco

Rendimento: 22,8%

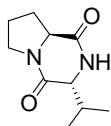
Ponto de Fusão: 182–184 °C (Lit.⁴⁷ 185–187 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,07 (d, J = 7,3 Hz, 3H, CH₃); 1,89–2,09 (m, 3H, CH₂); 2,35–2,41 (m, 1H, CH₂); 2,64 (dq, J = 6,6, 7,3 e 2,6 Hz, 1H, CH_{sp3}); 3,52–3,73 (m, 3H, CH_{sp3} e CH₂); 4,07–4,10 (m, 1H, CH_{sp3}); 5,99 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 16,27 (CH₃); 19,50 (CH₃); 22,60 (CH₂); 28,58 (CH_{sp3}); 28,76 (CH₂); 45,37 (CH₂); 59,05 (CH_{sp3}); 60,56 (CH_{sp3}); 165,11 (C=O); 170,20 (C=O).

IV (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3210 (NH); 2952 (CH_{sp3}); 1670, 1653 (C=O).

2.17.2 (3*R*,8*aS*)-3-(1-Metiletil)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (SR-70b)



Sólido branco

Rendimento: 53,2%

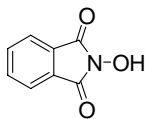
Ponto de Fusão: 147,5–148,5 °C (Lit.⁴⁷ 150 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,84-2,06 (m, 3H, CH₂); 2,23 (dq, J = 6,6, 6,6 e 12 Hz; 1H, CH_{sp3}); 2,38-2,44 (m, 1H, CH₂); 3,49-3,55 (m, 1H, CH₂); 3,66-3,75 (m, 2H, CH_{sp3} e CH₂); 4,09 (dd, J = 6,4 e 10 Hz, 1H, CH_{sp3}); 6,83 (sl, 1H, NH),

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 17,77 (CH₃); 19,21 (CH₃); 22,16 (CH₂); 29,63 (CH₂); 33,37 (CH_{sp3}); 45,81 (CH₂); 59,52 (CH_{sp3}); 63,73 (CH_{sp3}); 165,52 (C=O); 169,73 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3206 (NH); 2958 (CH_{sp3}); 1671, 1646 (C=O).

2.18 Síntese da N-Hidroxiftalimida⁶¹ (76)



A uma suspensão de anidrido ftálico (75) (0,307 mol) em água (80 mL) adicionou-se, lentamente a temperatura ambiente, solução aquosa de cloridrato de hidroxilamina 33% (75 mL, 0,307 mol) e solução de hidróxido de sódio 25% (49 mL, 0,307 mol) de forma simultânea, sob forte agitação. O tempo de adição foi de aproximadamente 1 h. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C por 1 h. Após esfriar a solução, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo (60 °C) para fornecer o produto como um sólido amarelo claro.

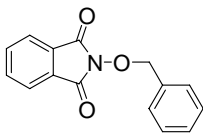
Rendimento: 58%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 7,80 (s, 4H, CH_{sp2}); 10,78 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ = 123,63 (CH_{sp2}); 129,41 (C); 135,18 (CH_{sp2}); 164,78 (C=O).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3213 (OH); 3143 (CH_{sp2}); 2931 (CH_{sp3}); 1737, 1708 (C=O).

2.19 Síntese da *O*-Benziloxiftalimida⁶⁰ (77)



Uma solução de *N*-hidroxiftalimida (76) (18,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida seca (13,5 mL) foi adicionada gota a gota, sob atmosfera de argônio, a uma suspensão resfriada em banho de gelo de hidreto de sódio 60% (19,32 mmol) em *N,N*-dimetilformamida seca (10,5 mL). Durante a adição, que foi de aproximadamente 20 min., observou-se a liberação de hidrogênio e a formação de uma solução vermelho escura. Após a adição, a mistura reacional foi aquecida a 55 °C por 30 min., e então a temperatura foi elevada a 90 °C quando o brometo de benzila foi adicionado gota a gota, por aproximadamente 20 min. A suspensão resultante foi agitada a 90 °C overnight, ocorrendo completa descoloração. Adicionou-se água (100 mL) e o precipitado formado foi filtrado, e recristalizado em etanol a quente para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 72%

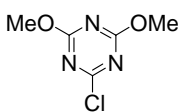
Ponto de Fusão: 143-144 °C (Lit.⁶⁰ 142-143 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,10 (s, 2H, CH₂); 7,25-7,28 (m, 3H, CH_{sp2}); 7,42-7,44 (m, 2H, CH_{sp2}); 7,60-7,70 (m, 4H, CH_{sp2}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 80,10 (CH₂); 123,72 (CH_{sp2}); 128,79 (CH_{sp2}); 129,07 (C); 129,58 (CH_{sp2}); 130,12 (CH_{sp2}); 133,92 (C); 134,68 (CH_{sp2}); 163,72 (C=O).

IV (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3068 (CH_{sp2}); 1728 (C=O).

2.20 Síntese do 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina⁶⁷ (80)



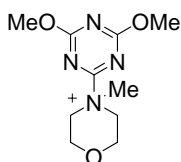
Cloreto cianúrico (79) (54,2 mmol) foi adicionado em pequenas porções, sob forte agitação, a uma suspensão de bicarbonato de sódio (108,33 mmol) em metanol seco (31 mL) e água (2,7 mL). O tempo de adição foi de aproximadamente 30 min. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C por 2 h 30 min. Após esfriar a reação, adicionou-se água gelada (100 mL). O precipitado formado foi filtrado e lavado com água gelada (200 mL). O mesmo foi então solubilizado em hexano a quente (300 mL) na presença de em sulfato de sódio anidro, e filtrado a

quente. O solvente foi removido em rotaevaporador e seco sob vácuo (40 °C) para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 61%

Ponto de Fusão: 74-75,5 °C (Lit.⁶⁷ 72-74,6 °C)

2.21 Síntese do cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolina⁶⁵ (82)



A uma solução de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (**80**) (18,23 mmol) em tetrahidrofurano seco (50 mL) adicionou-se *N*-metilmorfolina (**81**) (16,58 mmol), ocorrendo a formação de um precipitado branco. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 30 min., o

precipitado foi filtrado e recristalizado em metanol/éter etílico para fornecer o produto como um sólido branco.

Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 115-116,5 °C (Lit.⁶⁵ 116-117 °C)

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 3,49 (s, 3H, CH₃); 3,79-3,89 (m, 4H, CH₂); 4,07-4,08 (m, 2H, CH₂); 4,11 (s, 6H, CH₃), 4,57-4,60 (m, 2H, CH₂).

2.22 Síntese do 2-bromopropano⁷⁴ (85)




Ácido bromídico (47%, 100 mL) foi adicionado ao 2-propanol (130,61 mmol) e a mistura foi destilada vagarosamente. O produto foi coletado a 53 °C. O líquido resultante foi filtrado em uma cama de sulfato de sódio anidro, e purificado por destilação para formar o produto como um líquido alaranjado.

Rendimento: 66%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,71 (d, J = 6,64 Hz, 6H, CH₃); 4,29 (sep, J = 6,64 Hz, 1H, CH_{sp}3).


2.23 Síntese do 2-iodopropano⁷⁵ (86)

 Ácido iodídrico (57%, 100 mL) foi adicionado ao 2-propanol (130,61 mmol) e a mistura foi destilada vagorosamente. A mistura azeotrópica coletada a 70-75 °C. A mistura resultante foi lavada com solução de tiosulfato de sódio 5% (10mL) e água (5x10mL), e por fim filtrada em uma cama de sulfato de sódio anidro. O produto foi purificado por destilação, sendo coletado a 83 °C.

Rendimento: 42%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,89 (d, J = 6,65 Hz, 6H, CH₃); 4,32 (sep, J = 6,65 Hz, 1H, CH_{sp3}).

2.24 Síntese do iodeto de *t*-butila⁷⁶ (88)

 Ácido iodídrico (57%, 18 mL) foi adicionado gota a gota a uma mistura de *t*-butanol (52,28 mL) e iodeto de lítio (119,54 mmol) resfriada a 0 °C em banho de gelo. Após adição de todo ácido iodídrico a mistura foi deixada sob agitação magnética por 30 min, a 0 °C. A mistura foi lavada com solução de tiosulfato de sódio 5% (10mL) e etileno glicol (3x5mL), e seca em sulfato de sódio anidro para formar o produto como um líquido incolor.

Rendimento: 48%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,84 (s, 9H, CH₃).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Sotelo, E.; Fraiz, N.; Yáñez, M.; Terrades, V.; Laguna, R.; Cano, E.; Ravina, E. Pyridazines. Part XXIX: Synthesis and Platelet Aggregation Inhibition Activity of 5-Substituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. Novel Aspects of Their Biological Actions *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2873-2882.
- 2 – Thyges, M.; Lehmann, H. D.; Gries, J.; König, H.; Kretzschmar, R.; Kunze, J.; Lebkücher, R.; Lenke, D. 6-Aryl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A new class of compounds with platelet aggregation inhibiting and hypotensive activities *J. Med. Chem.*, **1983**, 26 (6), 800-807.
- 3 – Sotelo, E.; Fraiz, N.; Yáñez, M.; Laguna, R.; Cano, E.; Brea, J.; Raviña, E. Pyridazines. Part 28: 5-Alkylidene-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones, a New Family of Platelet Aggregation Inhibitors *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2002**, 12, 1575-1577.
- 4– Gokçe, M.; Dogruer, D.; Sahin, M. F. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives II *Farmacologia*, **2001**, 56, 233-237.
- 5– Dogruer, D. S.; Sahin, M. F.; Küpeli, E.; Yesilada, E. Synthesis and Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of New Pyridazinones *Turk. J. Chem.*, **2003**, 27, 727-738.
- 6– Yamada, T.; Shimamura, H.; Tsukamoto, Y.; Yamaguchi, A.; Ohki, M. Pyridazinones. 3. Synthesis, Antisecretory, and Antiulcer Activities of 2-Cyanoguanidine Derivatives *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1144-1149.
- 7- Yamada, T.; Nobuhara, Y.; Yamaguchi, A.; Ohki, M. Pyridazinones. 1. Synthesis and Antisecretory and Antiulcer Activities of Thio Amide Derivatives *J. Med. Chem.*, **1982**, 25,975-982.
- 8– Barbaro, R.; Betti, L.; Botta, M.; Corelli, F.; Giannaccini, G.; Maccari, L.; Manetti, F.; Strappaghetti, G.; Corsano, S. Synthesis, Biological Evaluation, and Pharmacophore Generation of New Pyridazinone Derivatives with Affinity toward α_1 - and α_2 -Adrenoceptors *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2118-2132.

-
- 9– Chai, B.; Qian, X.; Cao, S.; Liu, H.; Song, G. Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives *Arxivoc*, **2003**, 11, 141-145.
- 10 - Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C. Novel Heterocyclic-Fused Pyridazinones as Potent and Selective Phosphodiesterase IV Inhibitors *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1417-1421.
- 11 – Wermuth, C. G.; Schlewer, G.; Bourguignon, J. J.; Maghioros, G.; Bochet, M. J.; Moire, C.; Kan, J. P.; Worms, P.; Biziere, K. 3-Amonipyridazine Derivatives with Atypical Antidepressant, Serotonergic and Dopaminergic Activities *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 528-537.
- 12 – Tóth, G.; Molnár, S.; Tamás, T.; Borbély, I. An efficient synthesis of 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives *Synth. Commun.*, 1997, 27, 3513-3523.
- 13 – Meyer, E.; Joussef, A. C.; Gallardo, H.; Souza, L. de B. P. de Synthesis of New 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone Derivatives *Synth. Commun.*, **2004**, 34 (5), 783-793.
- 14 - Sircar, I.; Duell, B. L.; Bodowski, G.; Gristol, J. A.; Evans, D. B. Cardiotonic Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: A New Class of Positive Inotropic Agents *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1405-1413.
- 15– Curran, W. V.; Ross, A. 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A Series of Hypotensives Agents *J. Med. Chem.*, **1974**, 17 (3), 273-281.
- 16- Branã, M. F.; Cacho, M.; Garcia, M. L.; Mayoral, E. P.; López, B.; Pascual-Teresa, B.; Ramos, A.; Acero, N.; Llinares, F.; Muñoz-Mingarro, D.; Lozach, O.; Meijer, L. Pyrazolo[3,4-c]pyridazines as Novel and Selective Inhibitors of Cyclic-Dependent Kinases *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6843-6854.
- 17 – Breukelman, S. P.; Meakins, G. D. Preparation and some Reactions of 4- and 5-Aryl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1985**, 1627-1635.

-
- 18 – Csende, F.; Szabó, Z. Partial Dehydrogenation of Saturated 4-Phenyl-1(2H)-phthalazinone Derivatives by Thionyl Chloride *Synth. Commun.*, **1993**, 23 (21), 2957-2964.
- 19– Meenakshi, C.; Ramamoorthy, V.; Muthusubramanian, S.; Sivasubramanian, S. Microwave Assisted Synthesis of 4,6-Diarylpyridazin-3(2H)-ones in Solid State *Synth. Commun.*, **2001**, 31 (5), 645-651.
- 20 – Csende, F.; Szabó, Z.; Bernáth, G.; Stájer, G. Copper (II) Chloride as an Efficient Reagent for the Dehydrogenation of Pyridazinone Derivatives *Synthesis*, **1995**, 10, 1240-1242.
- 21 – Kosower, E. M.; Cole, W. J.; Wu, G. –S.; Cardy, D. E.; Meisters, G. Halogenation with Copper (II). I. Saturated Ketones and Phenol *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 630-633.
- 22 - Kosower, E. M.; Wu, G. –S. Halogenation with Copper (II). II. Unsaturated Ketones *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 633-638.
- 23 – Kochi, J. K. The Reduction of Cupric Chloride by Carbonyl Compounds *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5274-5278.
- 24 – Sotelo, E.; Raviña, E. Efficient Aromatization of 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinones Substituted at 5 Position by using Anhydrous Copper (II) Chloride *Synth. Commun.*, **2000**, 30 (1), 1-7.
- 25 – Brulé, C.; Bouillon, J. P.; Nicolay, E.; Portella, C. Fluorinated Ketene Dithiacetals. Part 10. Synthesis of New Perfluorinated (2H)-Pyridazin-3-ones and 3-(Alkyl- or Arylamino) Substituted Pyridazinones *Synthesis*, **2003**, 3, 436-442.
- 26 – Souza, Luciana de Boer Pinheiro de. Antihipertensivos: Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II Contendo o Heterociclo Piridazinona. Dissertação (Mestrado em Química), Departamento de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, **2006**.
- 27 - Tóth, G.; Kovér, K. E. Simple, Safe, Large Scale synthesis of 5-Arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-

- Aryl-propanoic Acids *Synth. Commun.*, **1995**, 35, 3067-3074.
- 28 – Goodridge, R. J.; Hambley, T. W.; Ridley, D. D. Preparation and Crystal Structures of the 2-Oxides of Some Octahydro-3,2,1-benzoxathiazines and Octahydro-2H-3,1,2-benzoxazaphosphorines *Australian Journal Chemistry*, **1986**, 39 (4), 591-604.
- 29 – Van der Mey, M.; Hatzelmann, A.; Van Klink, G. P. M.; Van der Laan, I.; Sterk, G. J.; Thibaut, U.; Ulrich, W. R.; Timmerman, H. Novel Selective PDE4 Inhibitors. 2. Synthesis and Structure – Activity Relationships of 4-Aryl-Substituted *cis*-Tetra and *cis*-Hexahydrophthalazinones *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2523-2535.
- 30 – Easton, J. C. Free-Radical Reactions in the Synthesis of α -Amino Acids and Derivatives. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 53-82.
- 31 – Duthaler, R. O. Recent Developments in the Stereoselective Synthesis of α -Aminoacids *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539-1650.
- 32 – Yanga, B.; Donga, J.; Zhoua, X.; Yanga, X.; Leed, K. J.; Wange, L.; Zhanga, S.; Liu, Y. Proline-Containing Dipeptides from a Marine Sponge of a *Callyspongia* Species *Helvetica Chimica Acta*, **2009**, 92, 1112-1117.
- 33 - Qi, S-H.; Xu, Y.; Xiong, H-R.; Qian, P-Y.; Zhang, S. Antifouling and antibacterial compounds from a marine fungus *Cladosporium* sp. F14 *J. Microbiol. Biotechnol.*, **2009**, 25, 399–406.
- 34 – Jainta, M.; Nieger, M.; Bräse, S. Microwave-Assisted Stereoselective One-Pot Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical 2,5-Diketopiperazines from Unprotected Amino Acids *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5418–5424.
- 35 - Deppermann, N.; Prenzel, A. H. G. P.; Beitat, A.; Maison, W. Synthesis of Proline-Based Diketopiperazine Scaffolds *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4267–4271.
- 36 - Jain, H. D.; Zhang, C.; Zhou, S.; Zhou, H.; Ma, J.; Liu, X.; Liao, X.; Deveau, A. M.; Dieckhaus, C. M.; Johnson, M. A.;

- Smith, K. S.; Macdonald, T. L.; Kakeya, H.; Osada, H.; Cook, J. Synthesis and structure-activity relationship studies on tryprostatin A, an inhibitor of breast cancer resistance protein *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 4626-4651.
- 37 – Caballero, E.; Avendano, C.; Menéndez, J. C. Brief Total Synthesis of the Cell Cycle Inhibitor Tryprostantin B and Related Preparation of Its Alanine Analogue. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6944-6951.
- 38 – Cui, C.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitor, Spirotryprostantins A and B, Produced by *Aspergillus fumigatus*, Which Inhibit Mammalian Cell Cycle at G2/M Phase. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12651-12666.
- 39 – Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. Concise, Asymmetric Total Synthesis of Spirotryprostantin A. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3135-3137.
- 40 – Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. Asymmetric, stereocontrolled total synthesis of (+) and (-)-spirotryprostantin B via a diastereoselective azomethine ylide [1,3]-dipolar cycloaddition reaction *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6311-6322.
- 41 – Cui, C.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitors, Tryprostatins A, B and Other Diketopiperazines Produced by *Aspergillus fumigatus* II. Physico-chemical Properties and Structures. *Journal of Antibiotics*, **1996**, 534-550.
- 42 – Ritchie, R.; Saxton, J. E. Studies on indolic mould metabolites. Total synthesis of L-prolyl-2-methyltryptophan anhydride and deoxybrevianamide E *Tetrahedron*, **1981**, 37, 4295-4303.
- 43 – Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J. F.; Williams, R. M. Total Synthesis of VM55599. Utilization of an Intramolecular Dies-Alder Cycloaddition of Potential Biogenetic Relevance. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1675-1683.
- 44 – Wang, D.; Liang, M.; Tian.; Lin.; Liu, H. A facile pathway to synthesize diketopiperazine derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 865-867.

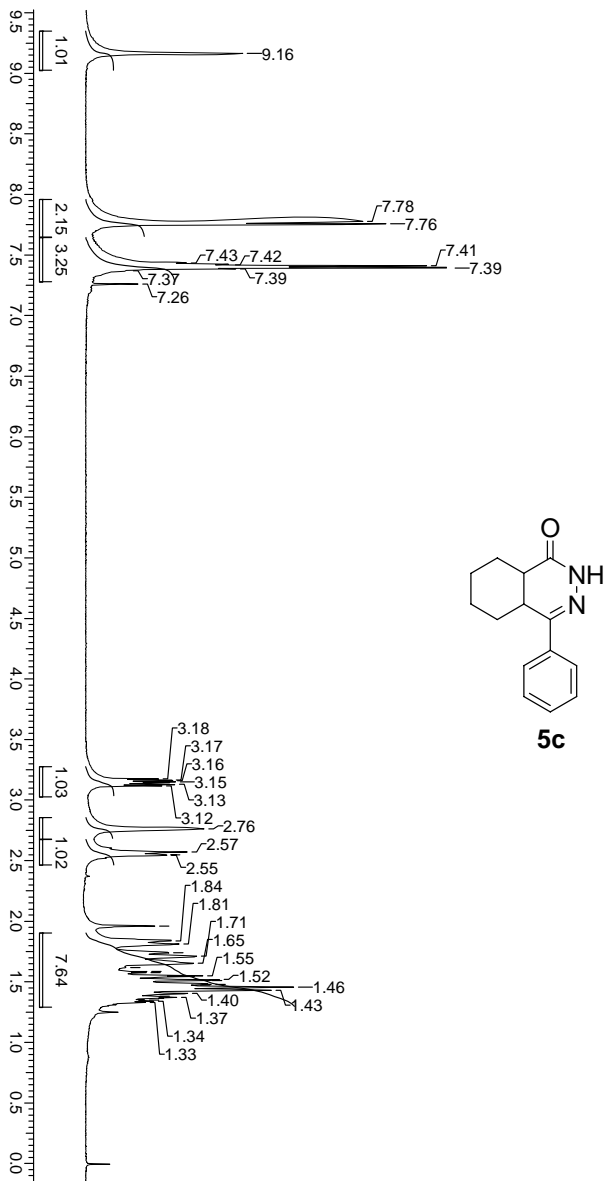
-
- 45 – Kametane, T.; Kanaya, N.; Ihara, M. Asymmetric Total Synthesis of Brevianamide E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3974-3975.
- 46 – Sanz-Cerva, J. F.; Williams, R. M.; Marco, J. A.; López-Sánchez, J. M.; González, F.; Martínez, M. E.; Sancenón, F. A Synthetic Model for the [4+2] Cycloaddition in the Biosynthesis of the Brevianamides, Paraherquamides, and Related Compounds. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6345-6358.
- 47 – Tullberg, M.; Grotli, M.; Luthman, K. Efficient synthesis of 2,5-diketopiperazines using microwave assisted heating. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7484-7491.
- 48 – Hendea, D.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. Diastereoselective Alkylation of a Proline-Derived Bicyclic Lactim Ether. *Helvetica Chimica Acta*, **2006**, 89, 1894-1909.
- 49 – Miyabe, H.; Shibata, R.; Sangawa, M. Intermolecular Alkyl Radical Addition to the Carbon-Nitrogen Double Bond of Oxime Ethers and Hydrazones. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11431-11444.
- 50 – Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. Tandem Radical Reactions of Carbon Monoxide, Isonitriles, and Other Reagent Equivalents of the Geminal Radical Acceptor/Radical Precursor Synthons. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 177-194.
- 51 – Booth, S. E.; Jenkins, P. R.; Swain, C. J.; Sweeney, J. B. Intramolecular Addition of Vinyl and Aryl Radicals to Oxime Ethers in the Synthesis of Five-, Six- and Seven-membered Ring Systems. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 3499-3508.
- 52 - Hart, D. J.; Seely, F. L. Bis(trimethylstannyl)benzopinacolate – Mediated Intermolecular Free-Radical Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions: A New One-Carbon Homologation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1631-1633.
- 53 - Miyabe, H.; Fujishima, Y.; Naito, T. Carbon-carbon bond construction on solid support: triethylborane-induced radical reactions of oxime ethers. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1901-1907.

-
- 54 – Miyabe, H.; Yoshioka, N.; Ueda, M.; Naito, T. One-pot synthesis of α -amino acids base don free radical-mediated carbon-carbon bond formation. *J. Chem.Soc. Perkin Trans I*, **1998**, 3659-3660.
- 55 – Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Naito, T. Zinc-mediated carbon radical addition to glyoxylic imines in aqueous media for the synthesis of α -amino acid *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 1124-1128.
- 56 – Miyabe, H.; Ushiro, C.; Naito, T. Highly diastereoselective radical addition to glyoxylic oxime ether: asymmetric synthesis of α -amino acids. *Chem. Commun.*, **1997**, 1789-1790.
- 57 – Miyabe, H. Fujii, K.; Naito, T. Radical addition to oxime ethers for asymmetric synthesis of β -amino acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 381-390.
- 58 – Semon, W. L. The preparation of hydroxylamine hydrochloride and acetoxime *J. Am. Chem. Soc.*, **1923**, 45, 188-190.
- 59 – Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Willison, D. Ferrocene Derivatives. 23. Isocyanoferrocene and Isothiocyanatoferrocene *Organometallics*, **1990**, 9, 301-306.
- 60 – Strazzolini, P.; Pavslar, A. Highly Efficient, Low-Cost, and Simple Protocol for the Preparation of α -(Phenylmethyl)hydroxylamine *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, 44, 1625-1626.
- 61 - Callant, D. M. C.; Castelijns, A. M. C.; De Vries, J. G. Preparation of cyclic N-alkenyloxyimides and the corresponding cyclic N-alkoxyimides and O-alkoxyamines. *Int. Appl. CODEN: PIXXD2 WO 9525090 A1 19950921 CAN 124:117082 AN 1995:994914 CAPLUS. 21 set. 1995*, p. 16.
- 62 – Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. α -N-Hydroxyamino Acid Derivatives *Tetrahedron*, **1988**, 44 (17), 5431-5440.
- 63 – Staas, D. D. et al Discovery of potent, selective 4-fluoroproline-based thrombin inhibitor with improved

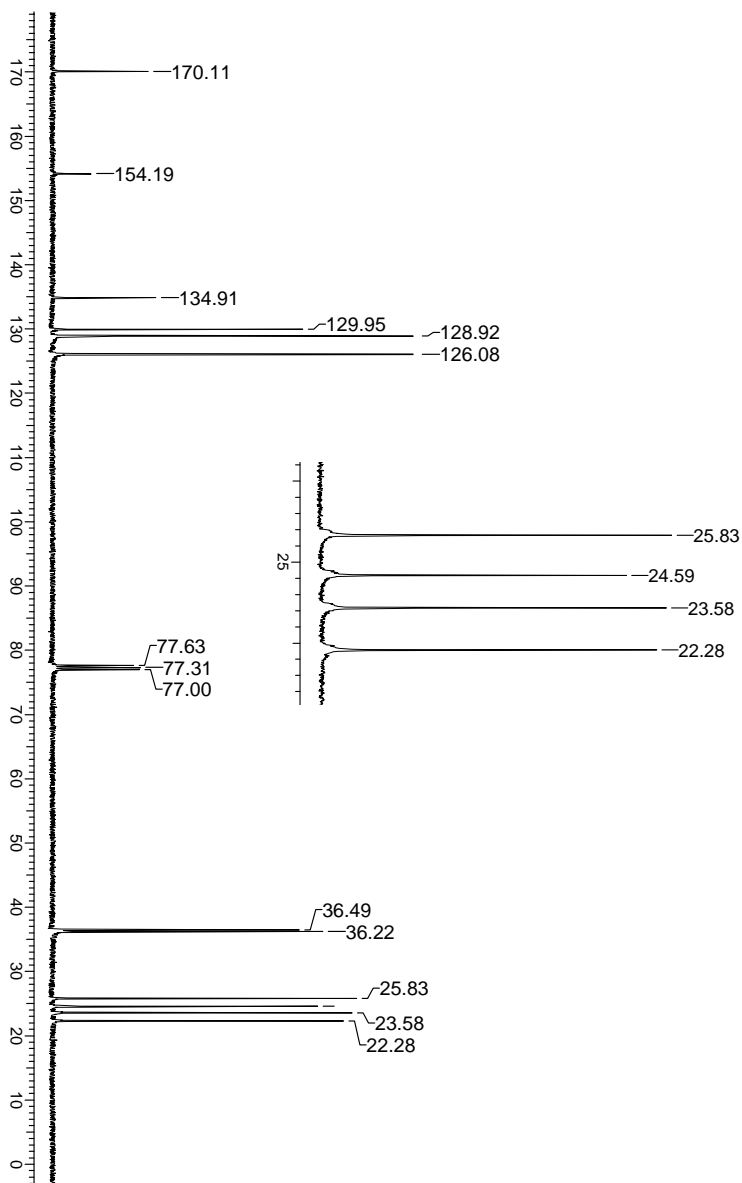
-
- metabolic stability *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6900-6916.
- 64 - Miyabe, H.; Fujishima, Y.; Naito, T. Carbon-carbon bond construction on solid support: triethylborane-induced radical reactions of oxime ethers. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1901-1907.
- 65 - Kunishima, M.; Kawachi, C.; Morita, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S. 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride: An Efficient Condensing Agent Leading to the Formation of Amides and Ésteres *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13159-13170.
- 66 - Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. Formation of carboxamides by direct condensation of carboxylic acids and amines in *alcohols* using a new alcohol- and water-soluble condensing agent: DMT-MM. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1551-1558.
- 67 - Cronin, J. S.; Ginah, F. O.; Murray, A. R.; Copp, J. D. An improved procedure for the large scale preparation of 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine *Synth. Commun.*, **1996**, 26 (18), 3491-3494.
- 68 - a) Elliott, R. L.; Kopecka, H.; Lin, N-H.; He, Y.; Garvey, D. S. A short efficient synthesis of the novel cholinergic channel activator, ABT 418, from L-proline *Synthesis*, **1995**, 7, 772-774. b) Vate`le, J-M. Prenyl carbamates: preparation and deprotection *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4251-4260.
- 69- Ramachandran, J.; Li, C. H. The Synthesis of L-Valyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-proline *J. Org. Chem.*, **1963**, 28 (1), 173-177.
- 70 - Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-220.
- 71 - Perdew, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gás *Phys. Rev. B*, **1986**, 33, 8822-8824.

-
- 72 - Schaefer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 2571.
- 73 - Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 255, 327-335.
- 74 - Braverman, S.; Duar, Y. Thermica rearrangement of allenes. Synthesis and mechanism of cycloaromatization of π and heteroatom bridged diallenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5830-5837.
- 75 - http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, acessado em 26/01/2010.
- 76 - Namavari, M.; Satyamurthy, N.; Phelps, M. E.; Barrio, J. R. Halogen exchange reactions between alkyl halides and aqueous hydrogen halides. A new method for preparation of alkyl halide *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31 (35), 4973-4976.
- 77 - http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, acessado em 29/01/2010.
- 78 - Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. An efficient synthesis of N-hydroxy- α -amino acid derivatives of high optical purity *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28 (11), 1215-1218.
- 79 - Manjunatha, S. G.; Rajappa, S. From N-Nitroacetylproline to Leucylproline. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.*, **1991**, 372-373.
- 80 - Bortoluzzi, A. J.; Souza, L. B. P.; Joussef, A. C. (3R,8aS)-3-Ethylperhydropyrrolo[1,2-a]-pyrazine-1,4-dione *Acta Crystallographica Section E*, **2010**, E66, o417-o418.

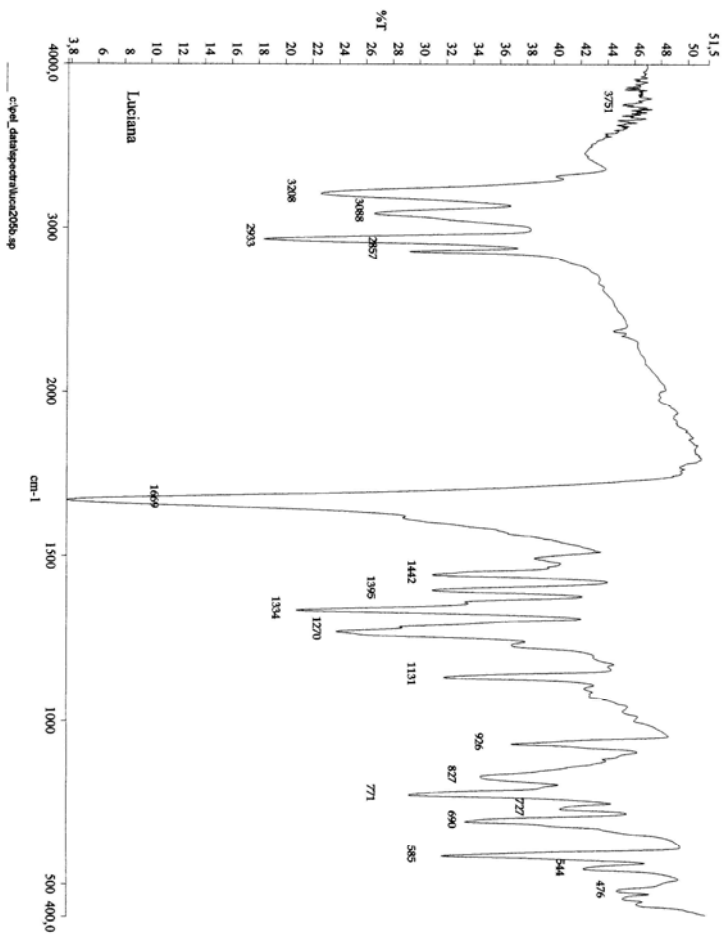
SEÇÃO ESPECTROS



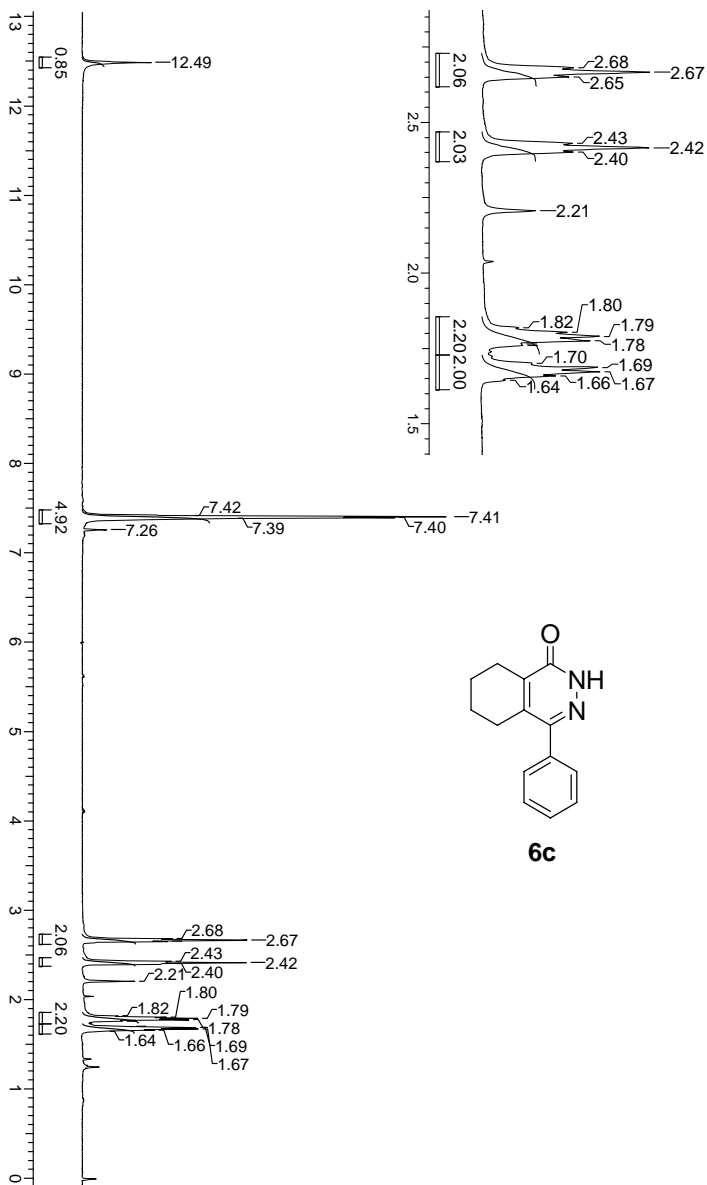
Espectro 1: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **5c**.



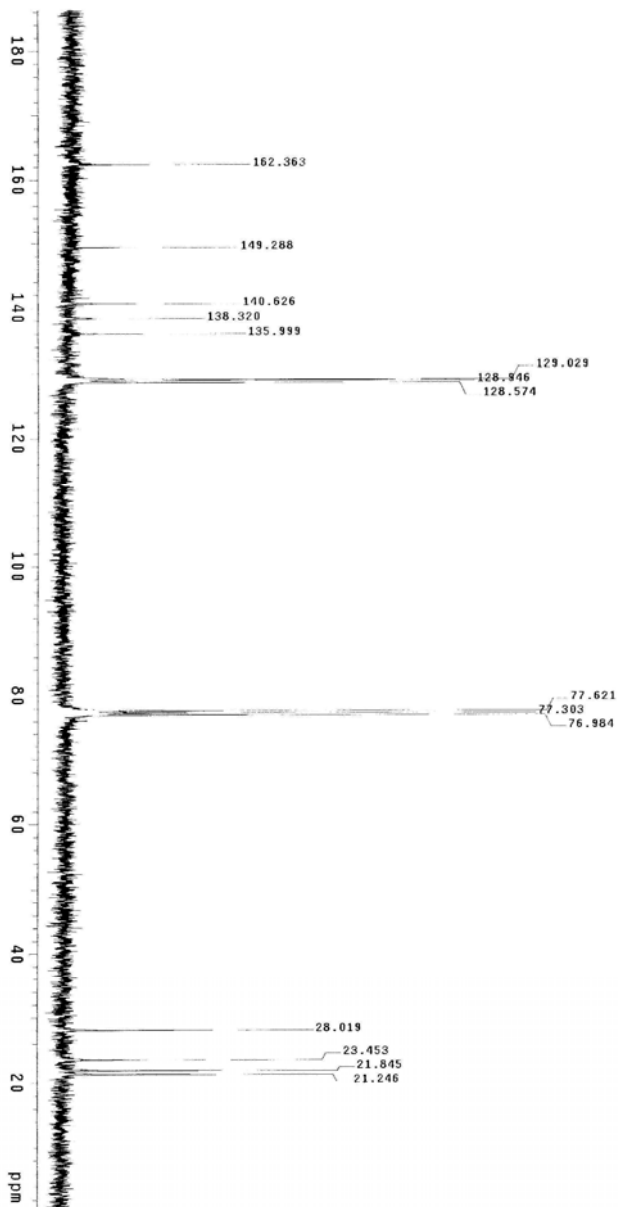
Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **5c**.



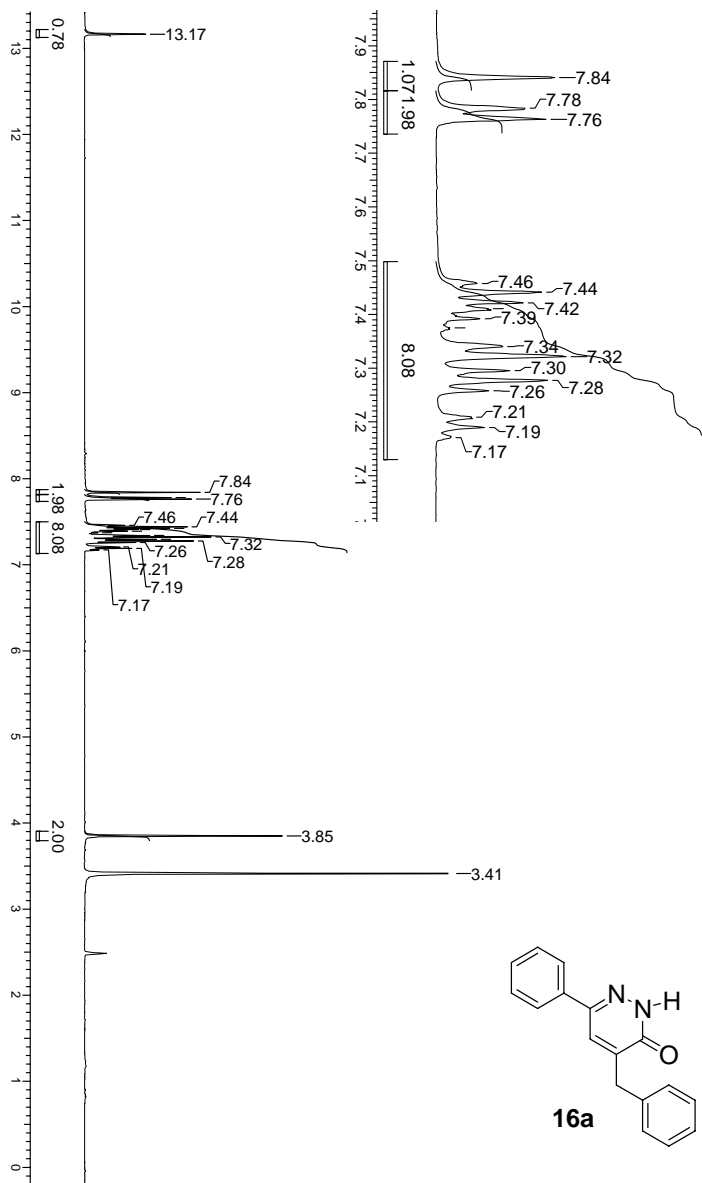
Espectro 3: Espectro de IV (KBr) do composto **5c**.



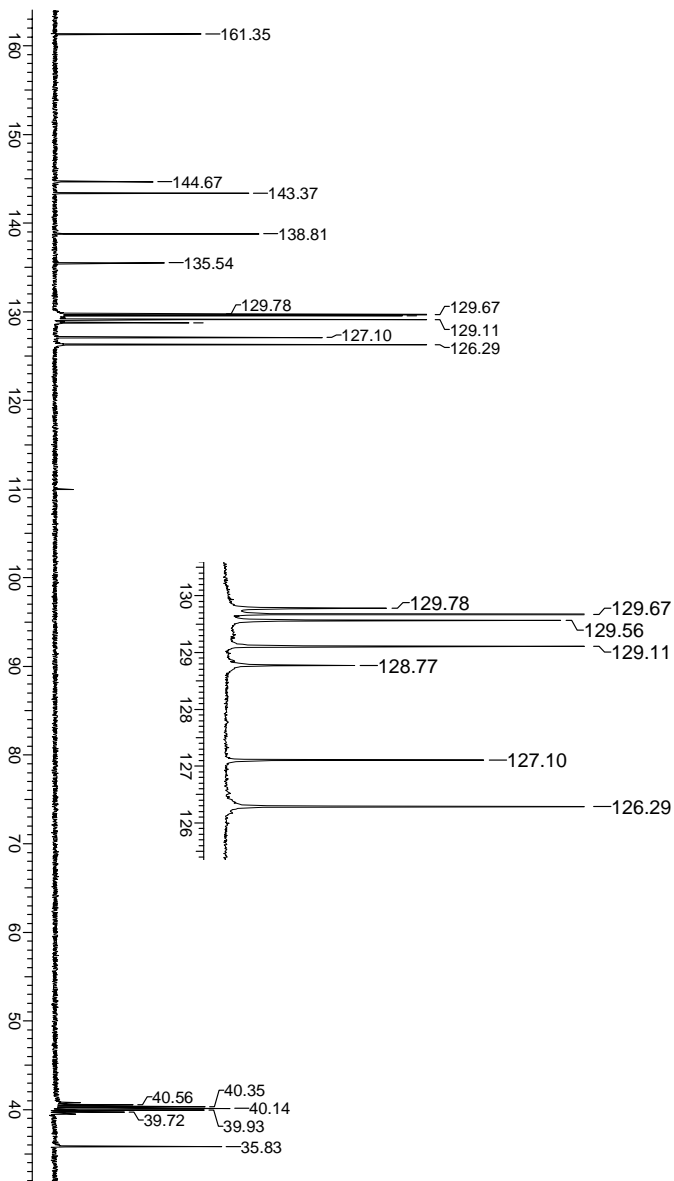
Espectro 4: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **6c**.



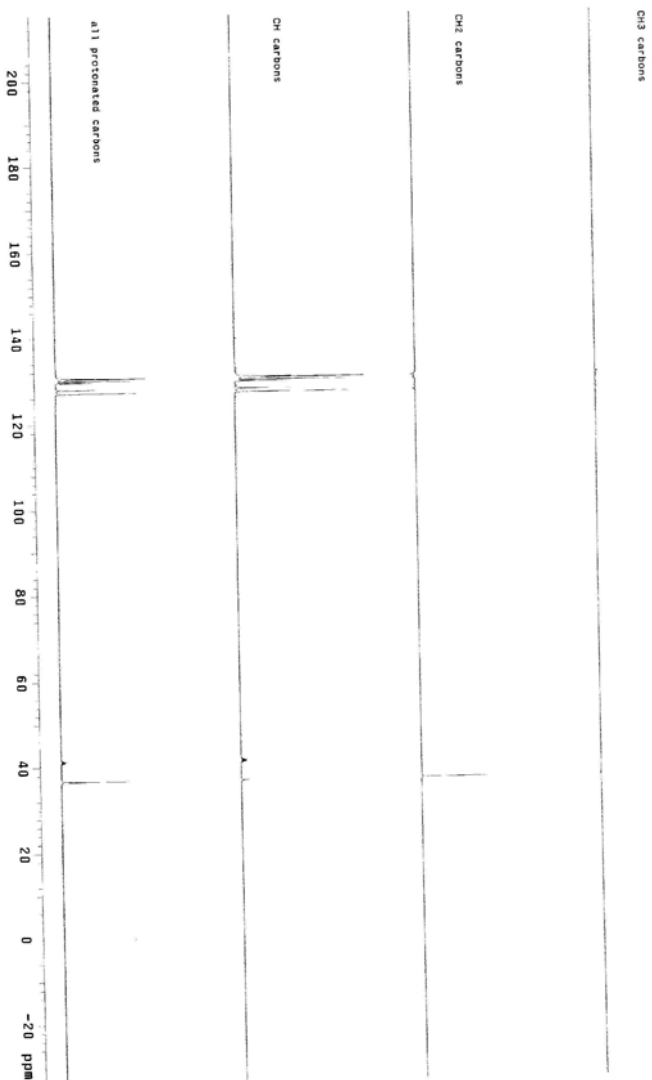
Espectro 5: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **6c**.



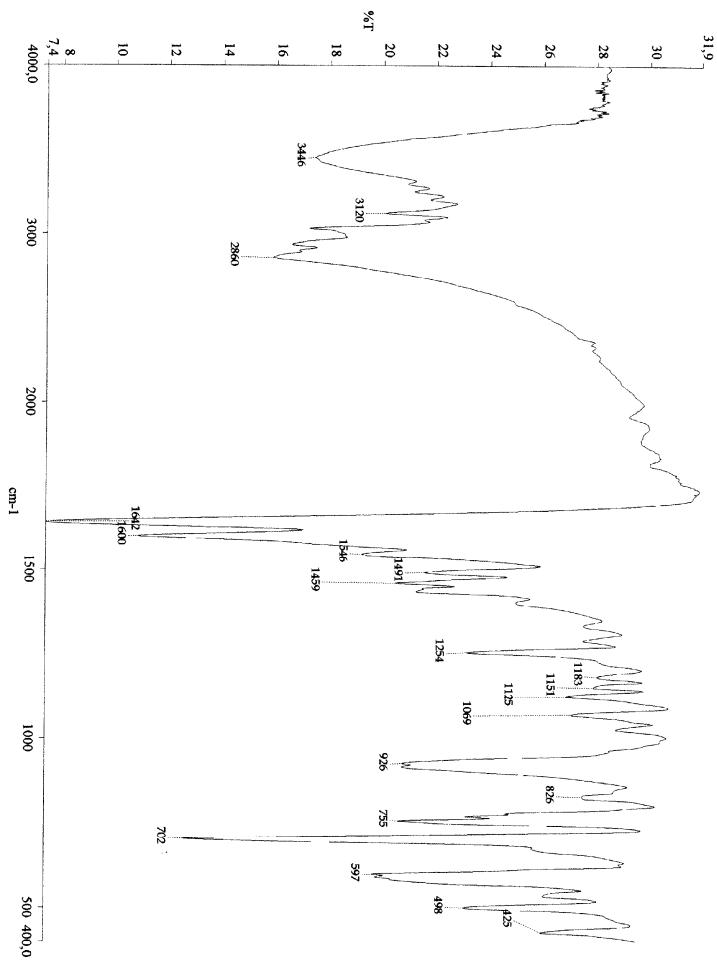
Espectro 6: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) do composto **16a**.



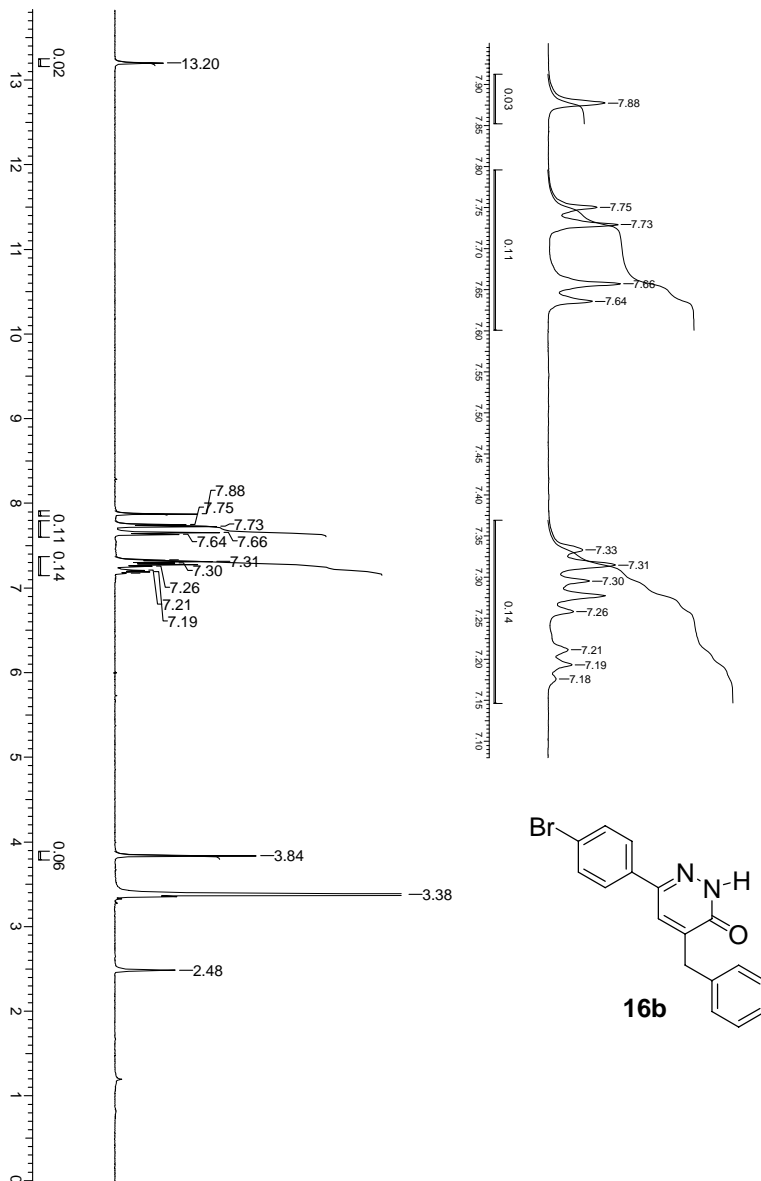
Espectro 7: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **16a**.



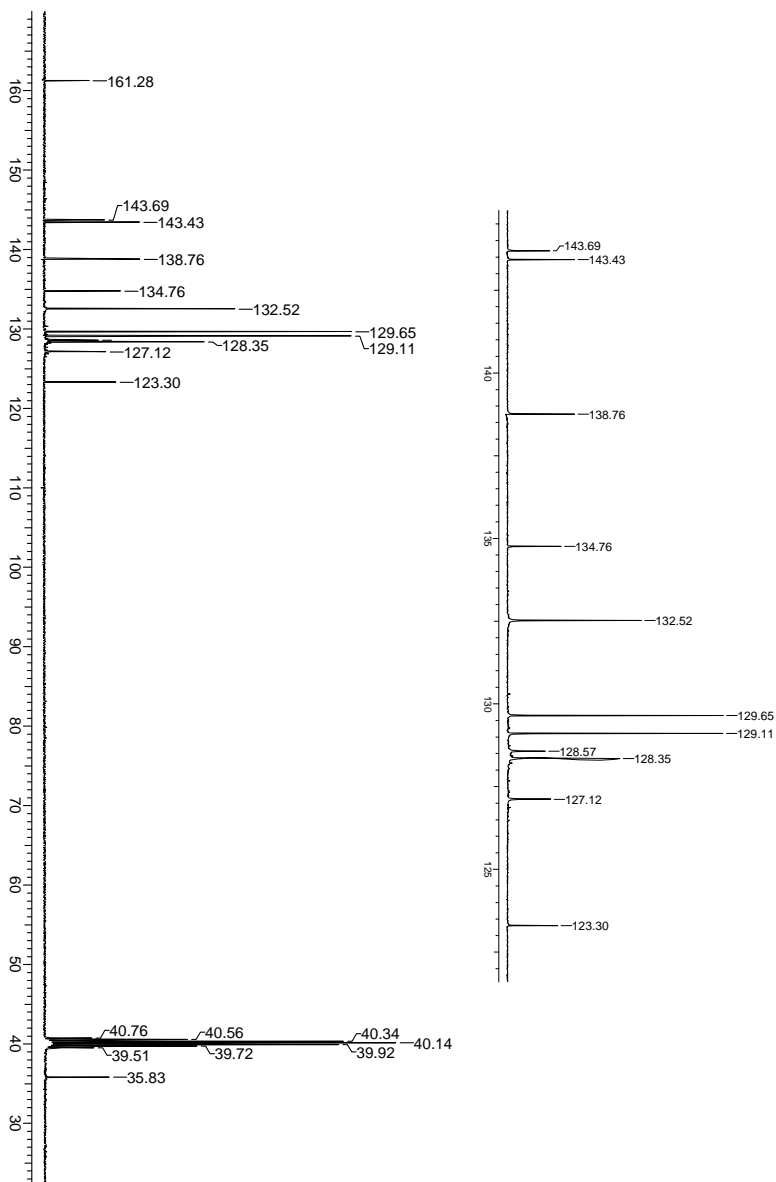
Espectro 8: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **16a**.



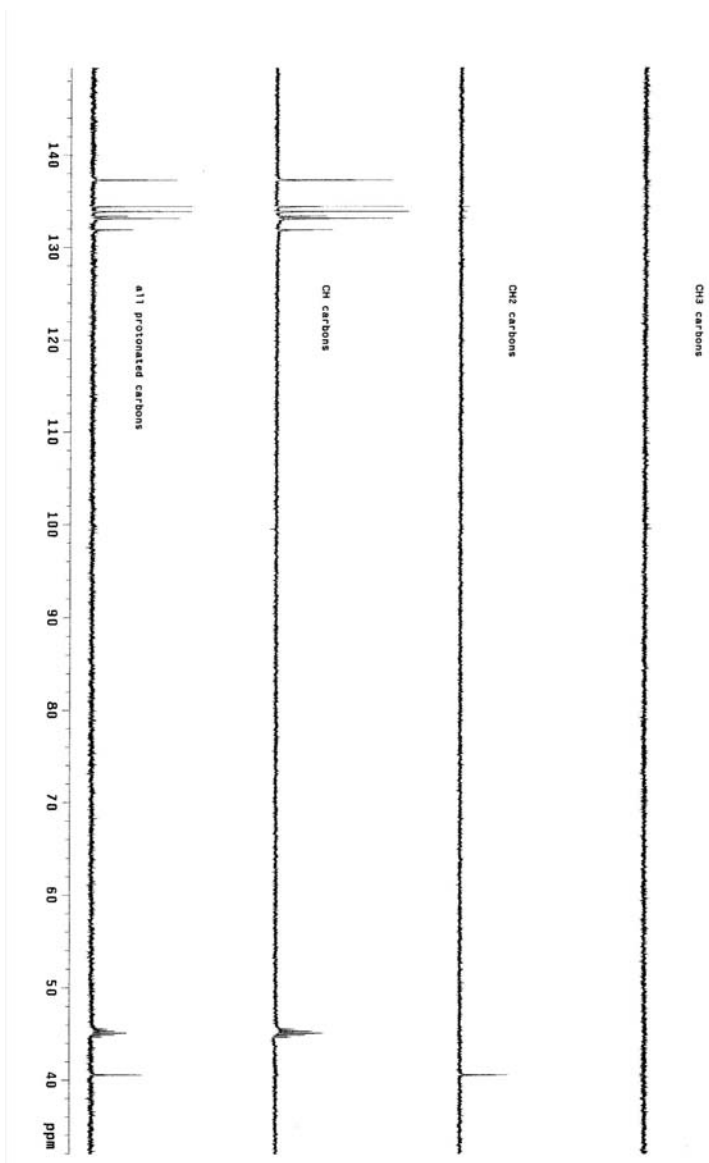
Espectro 9: Espectro de IV (KBr) do composto **16a**.



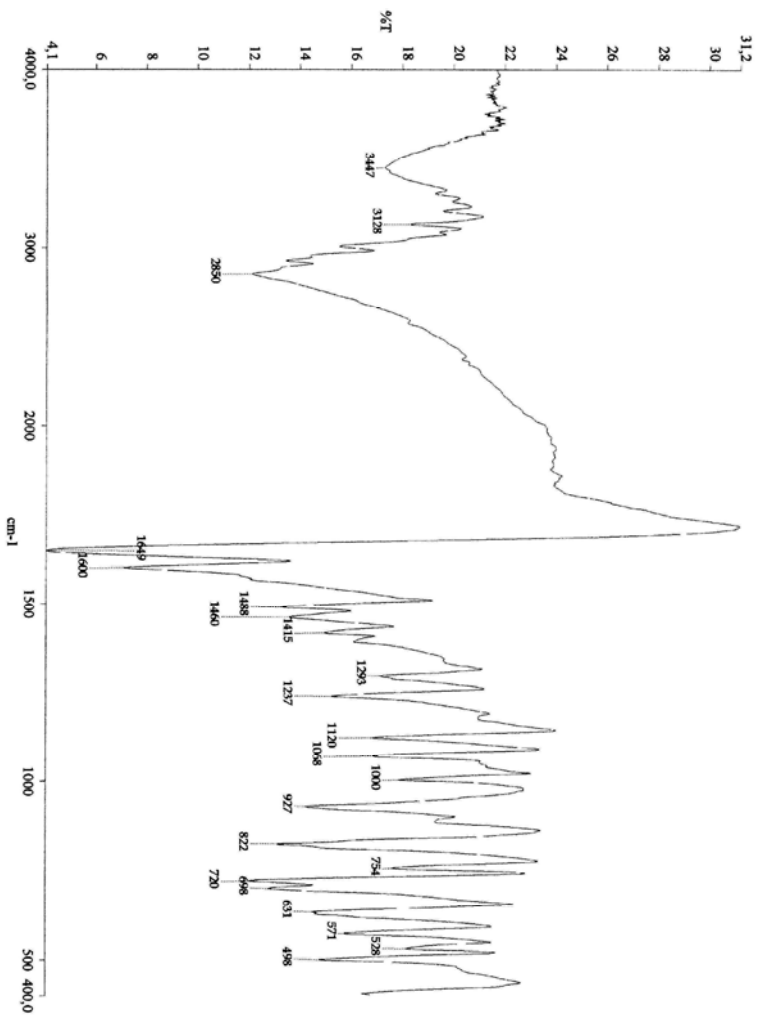
Espectro 10: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) do composto **16b**.



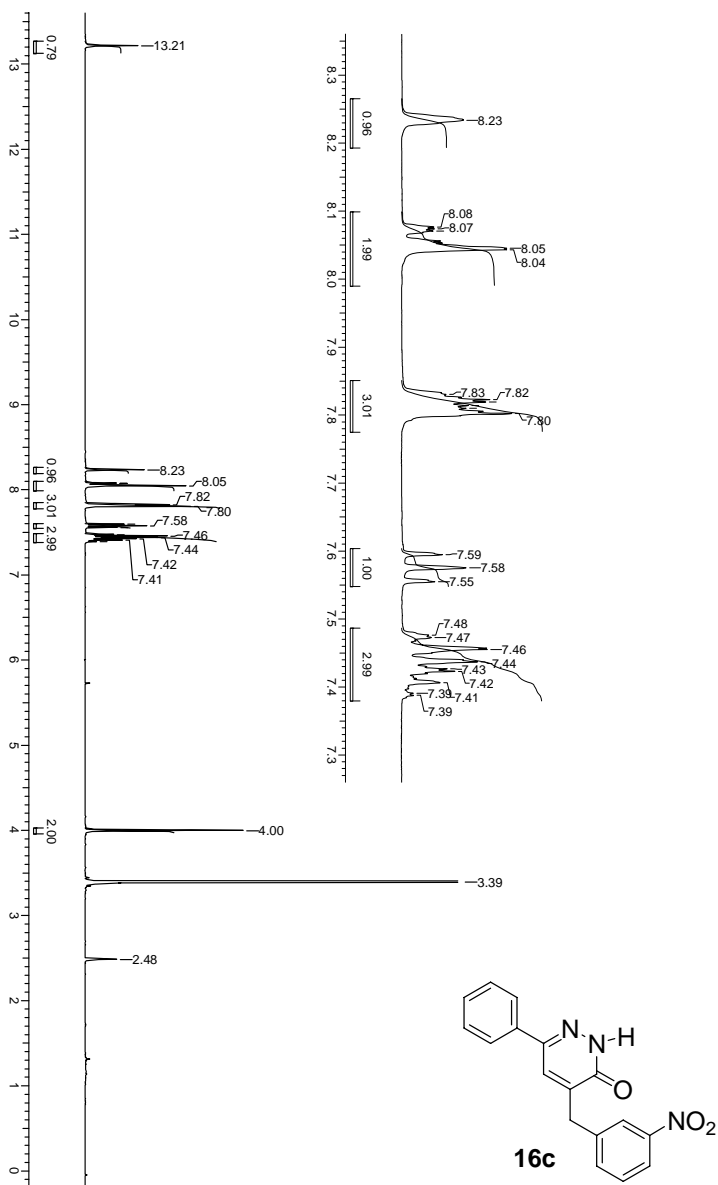
Espectro 11: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16b.



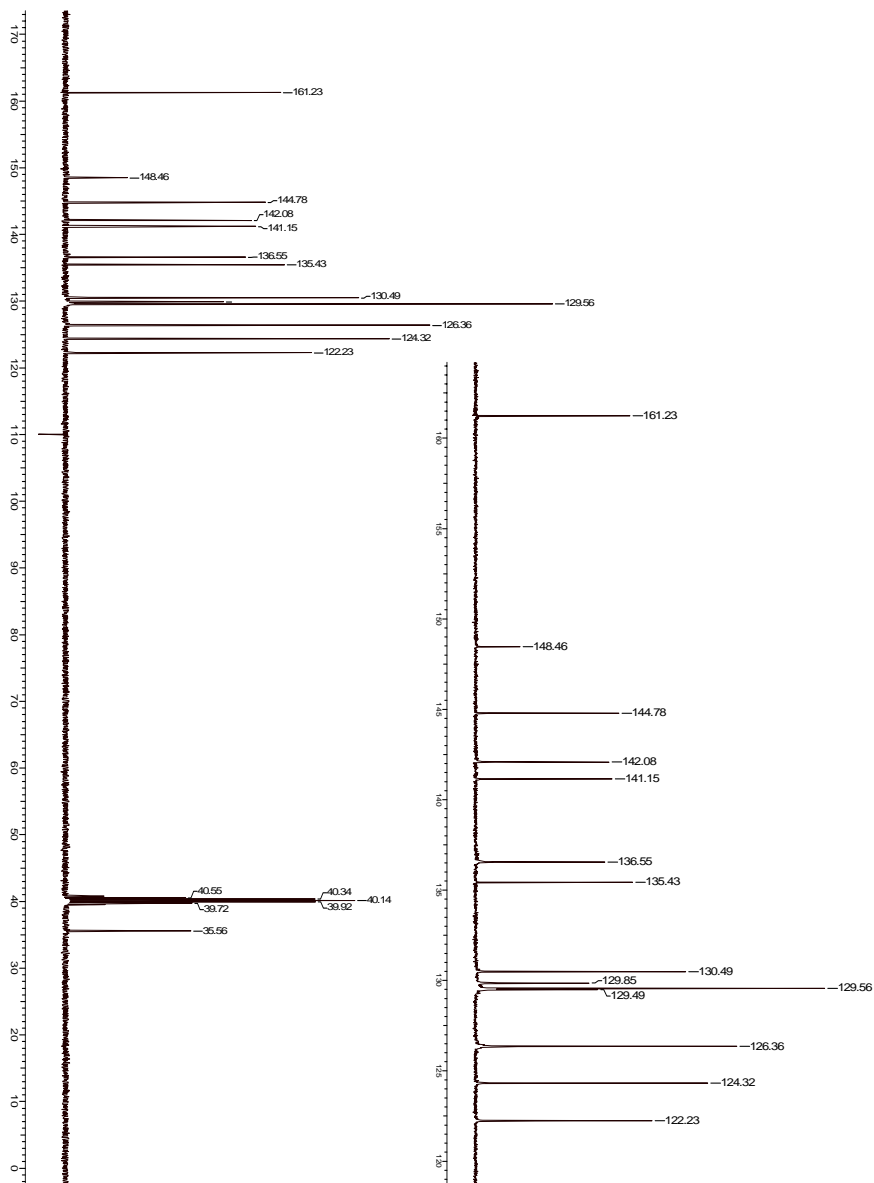
Espectro 12: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **16b**.



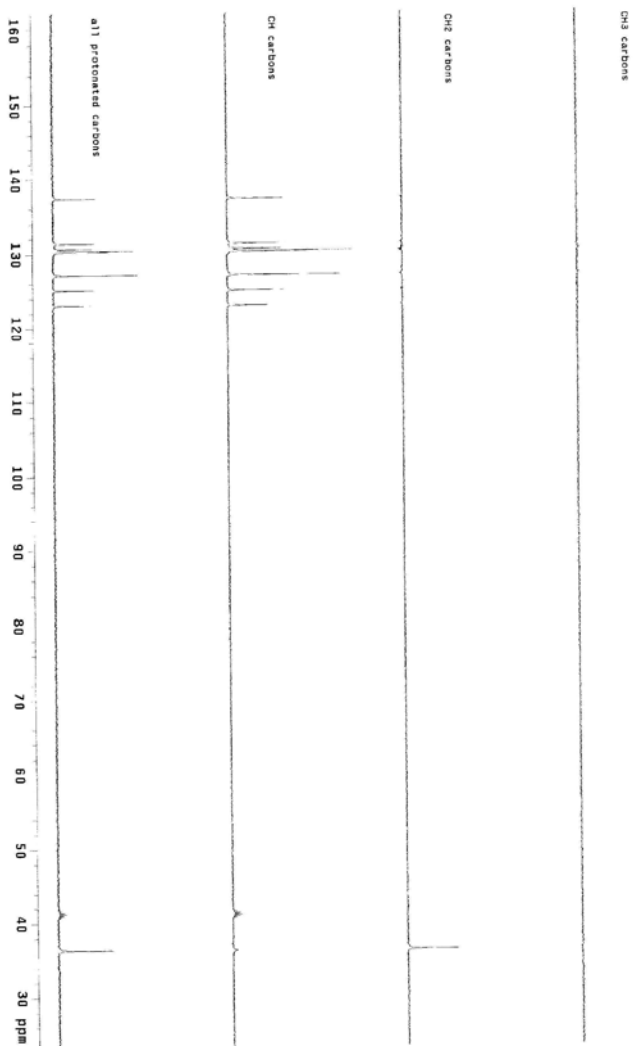
Espectro 13: Espectro de IV (KBr) do composto **16b**.



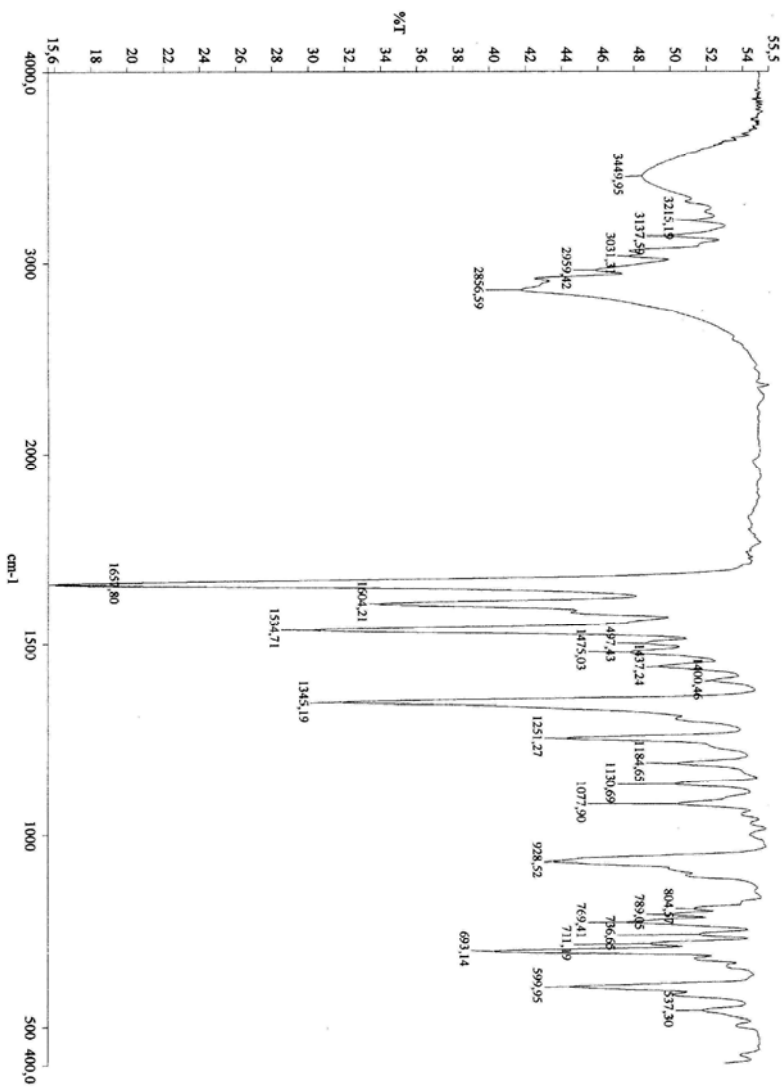
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **16c**.



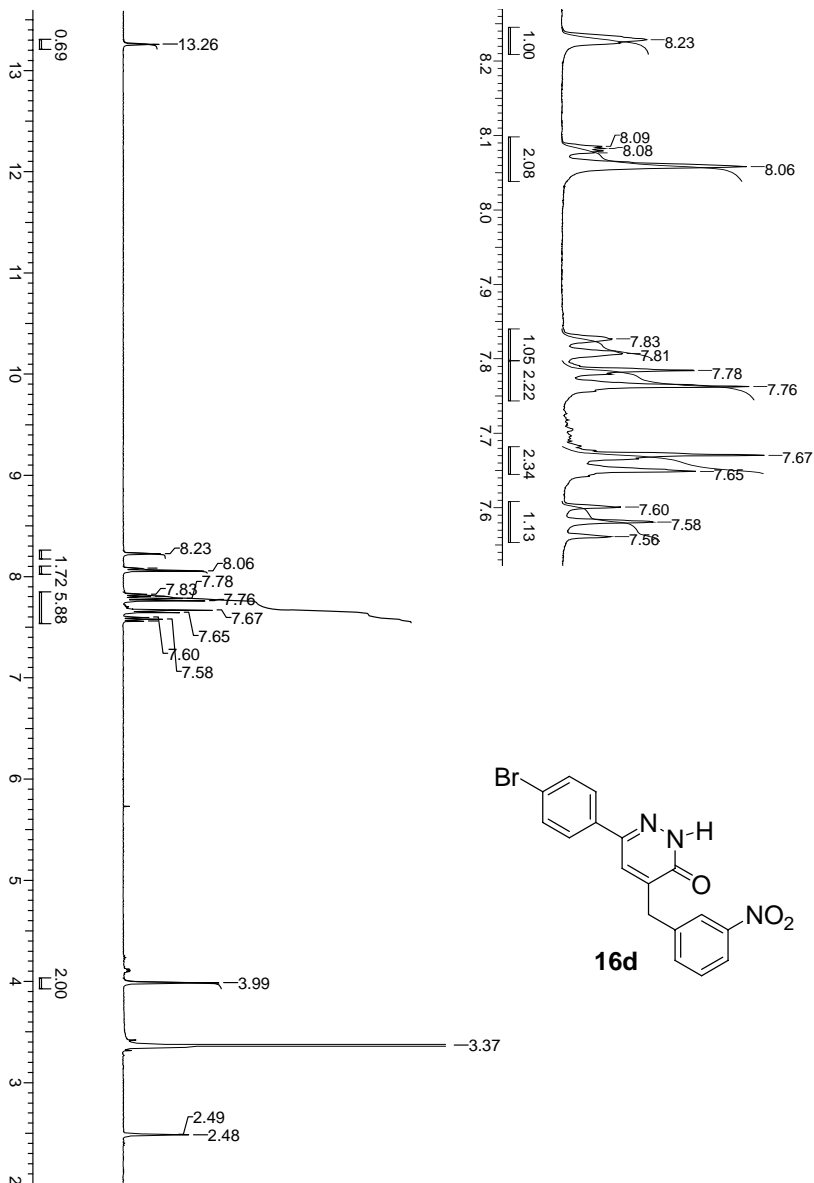
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16c.



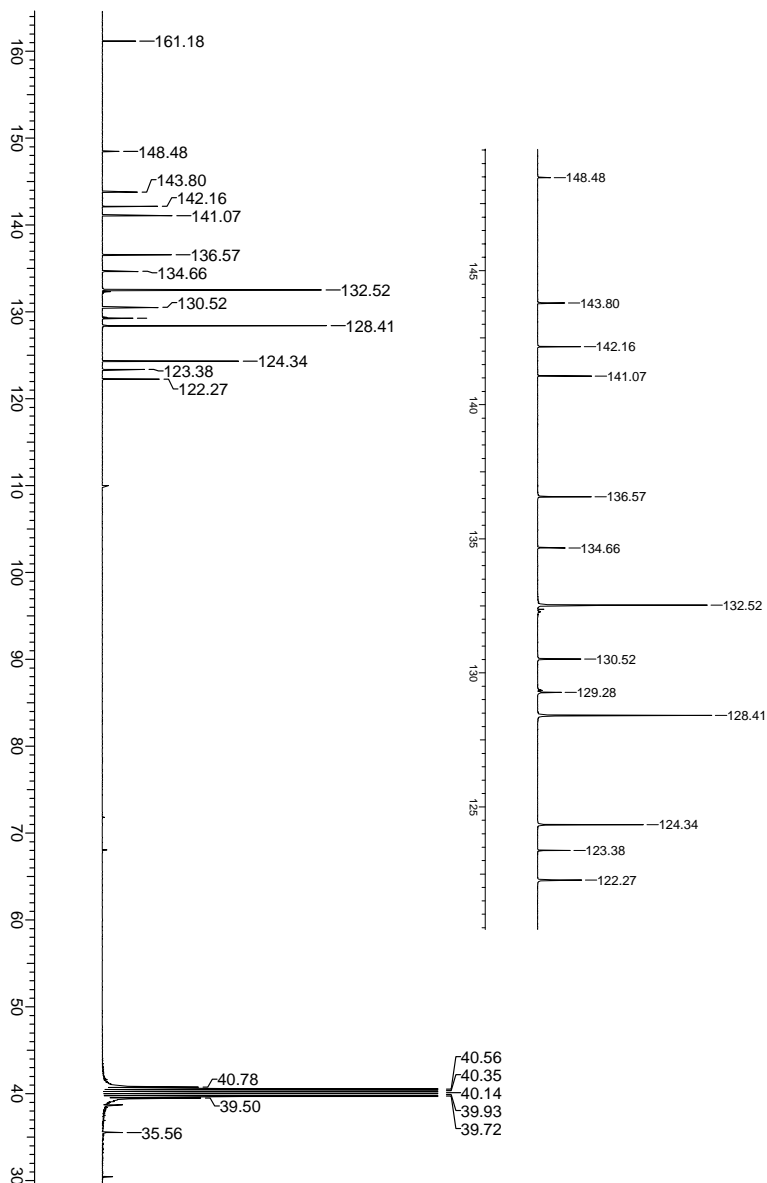
Espectro 16: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **16c**.



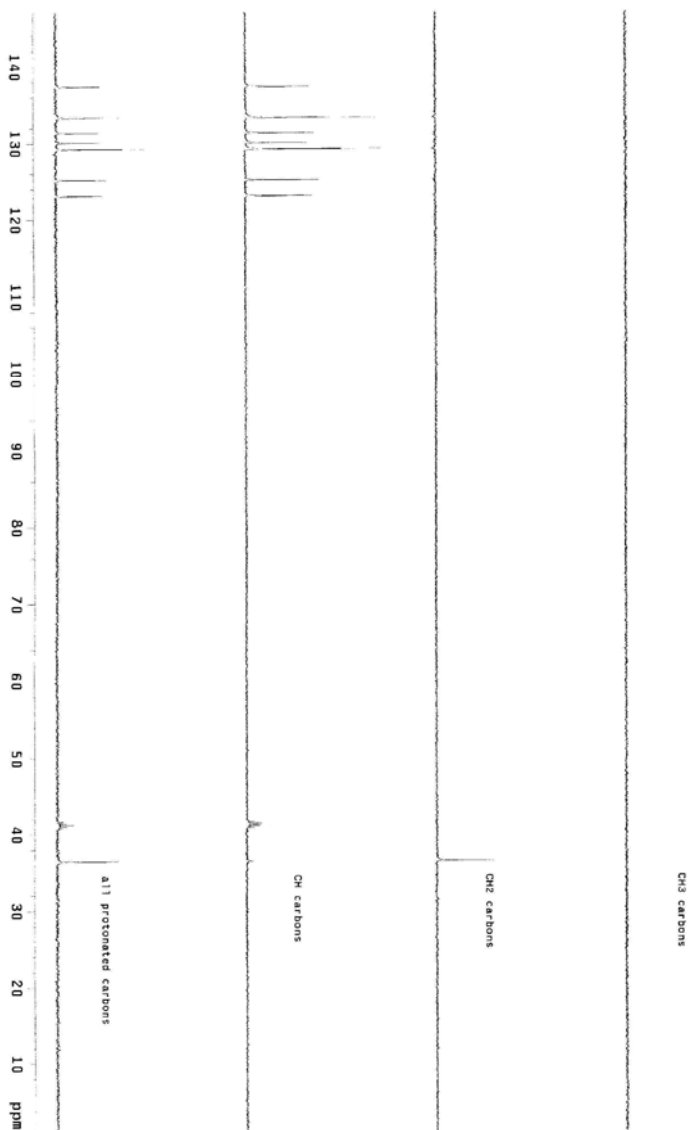
Espectro 17: Espectro de IV (KBr) do composto **16c**.



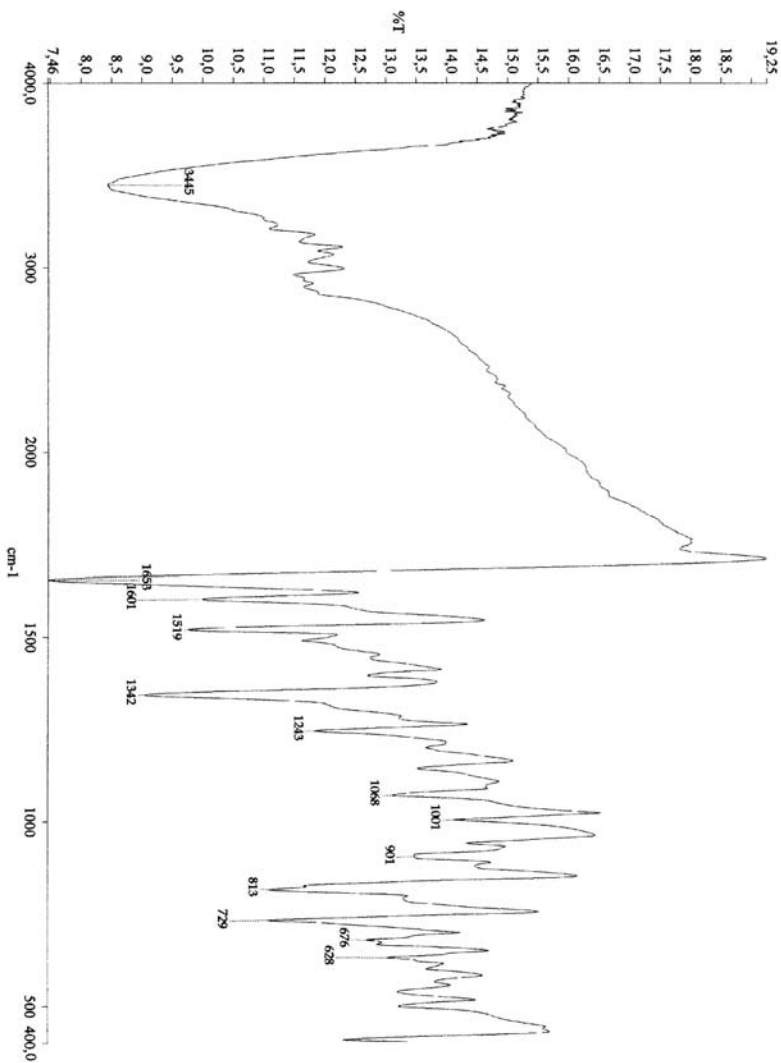
Espectro 18: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **16d**.



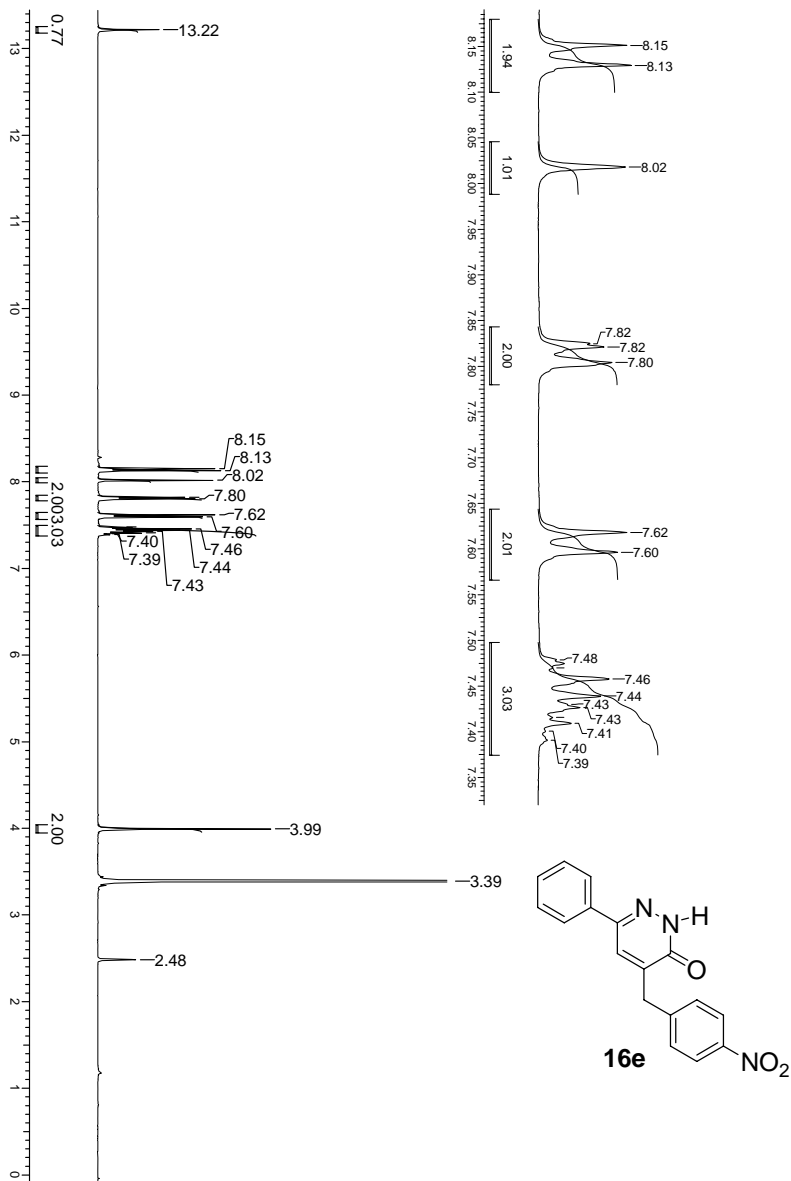
Espectro 19: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **16d**.



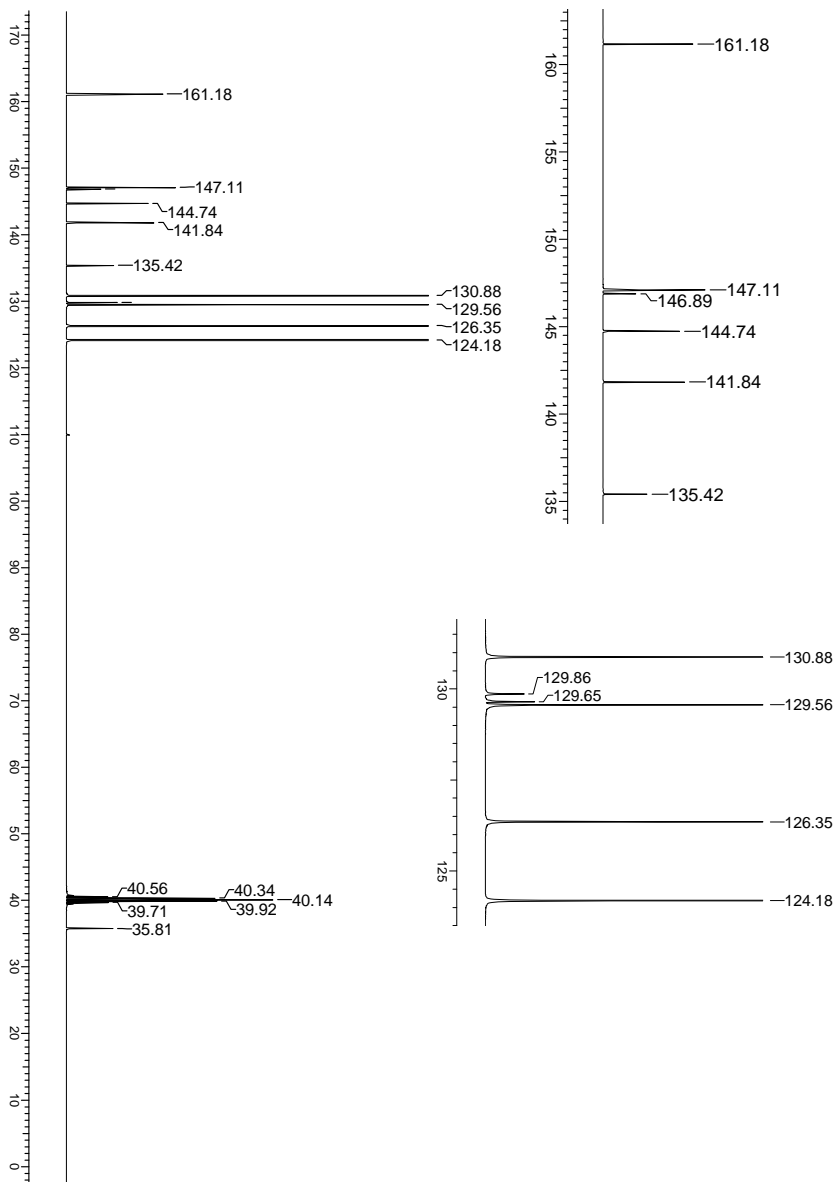
Espectro 20: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **16d**.



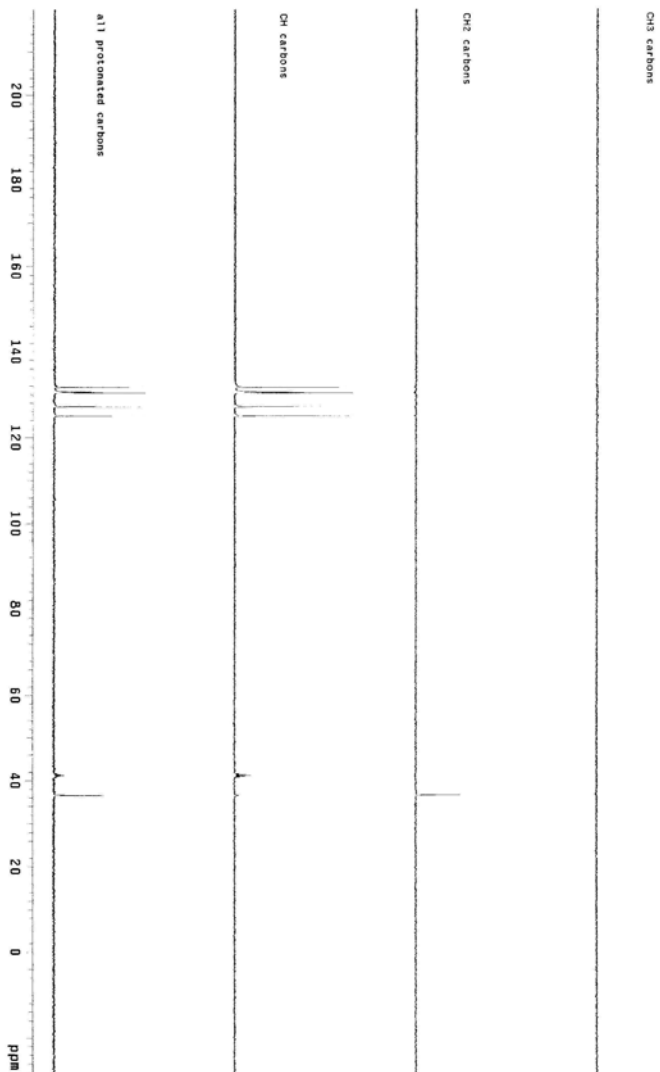
Espectro 21: Espectro de IV (KBr) do composto **16d**.



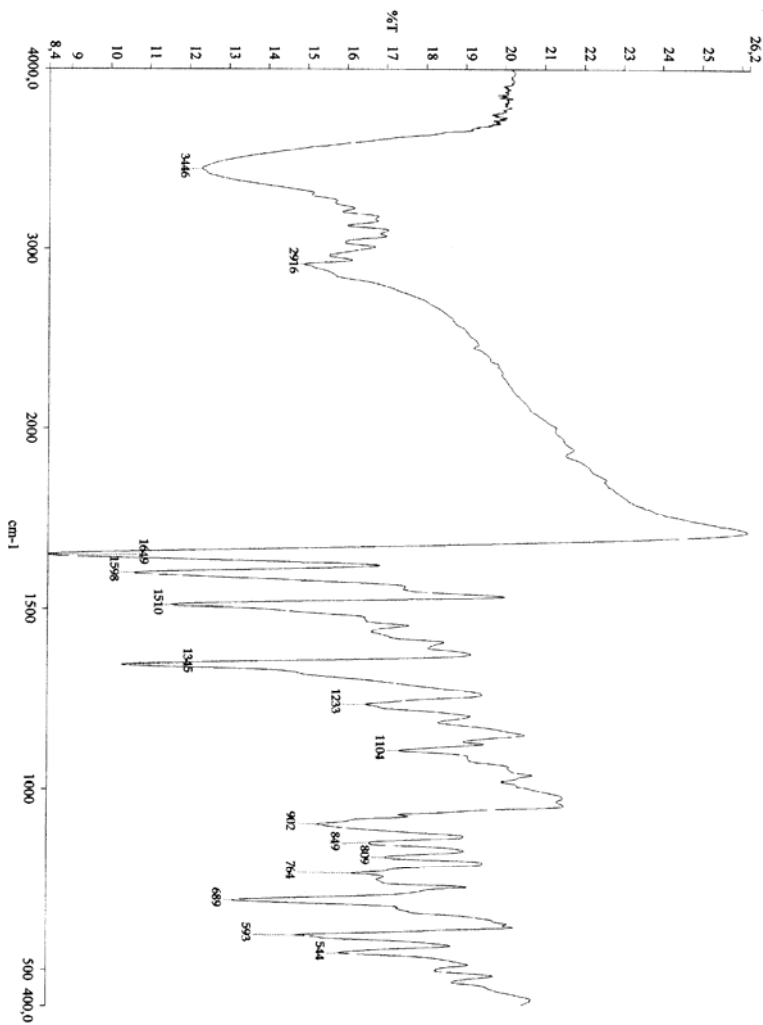
Espectro 22: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) do composto **16e**.



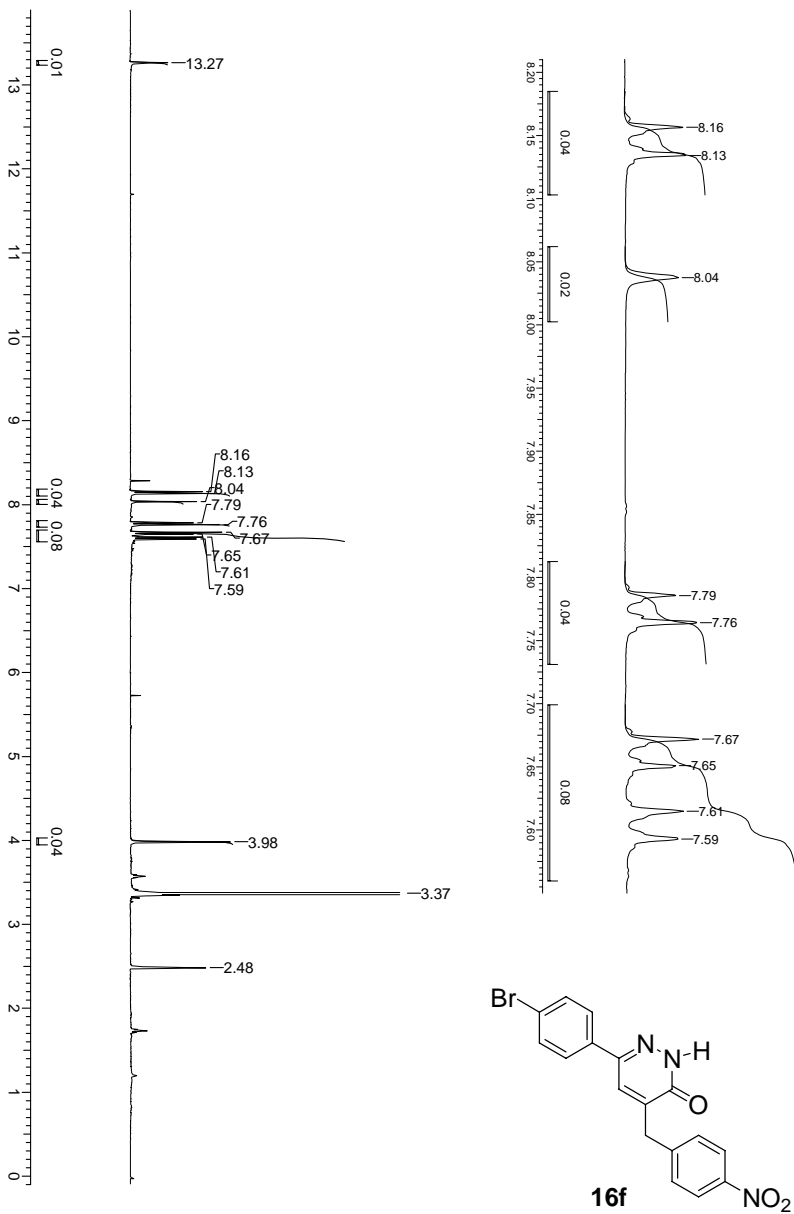
Espectro 23: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 16e.



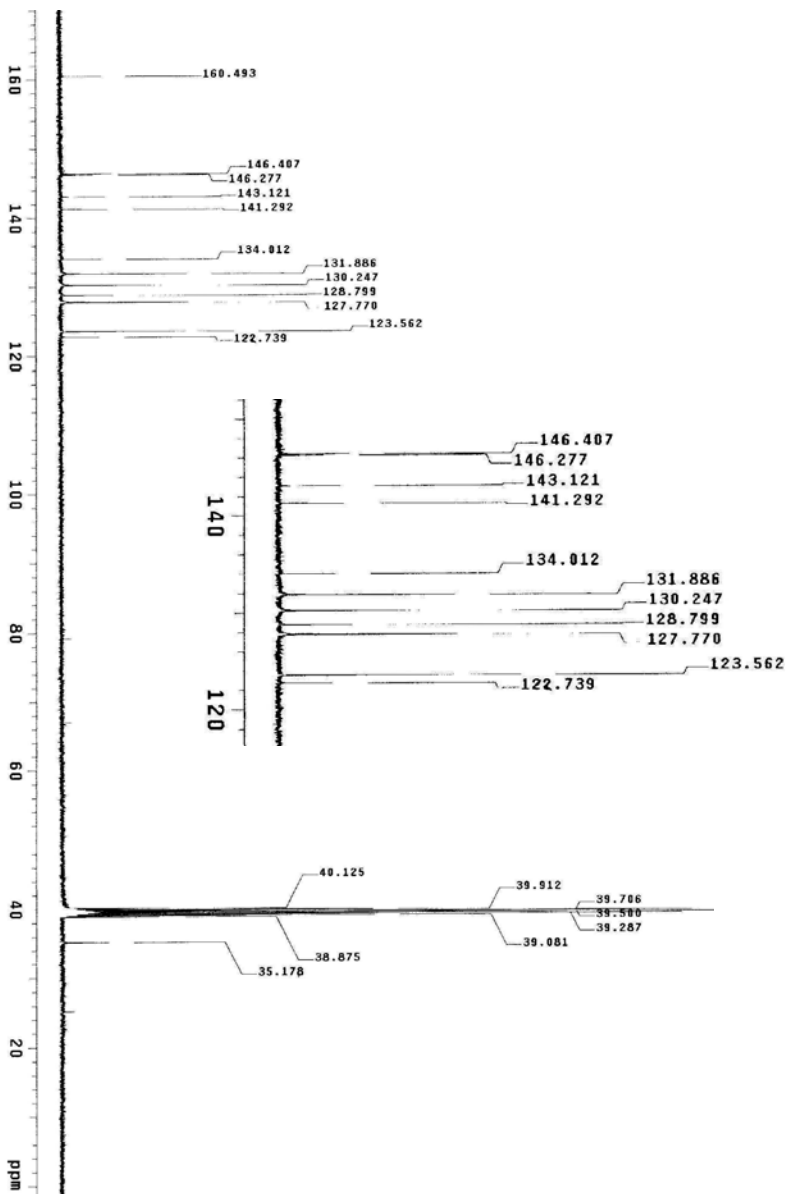
Espectro 24: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **16e**



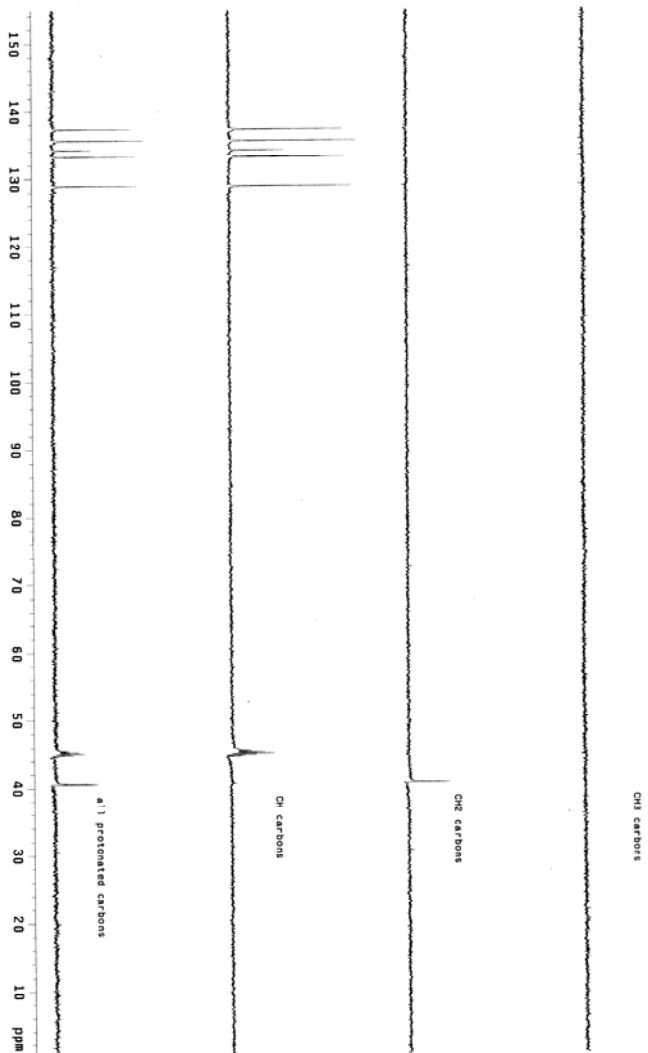
Espectro 25: Espectro de IV (KBr) do composto **16e**



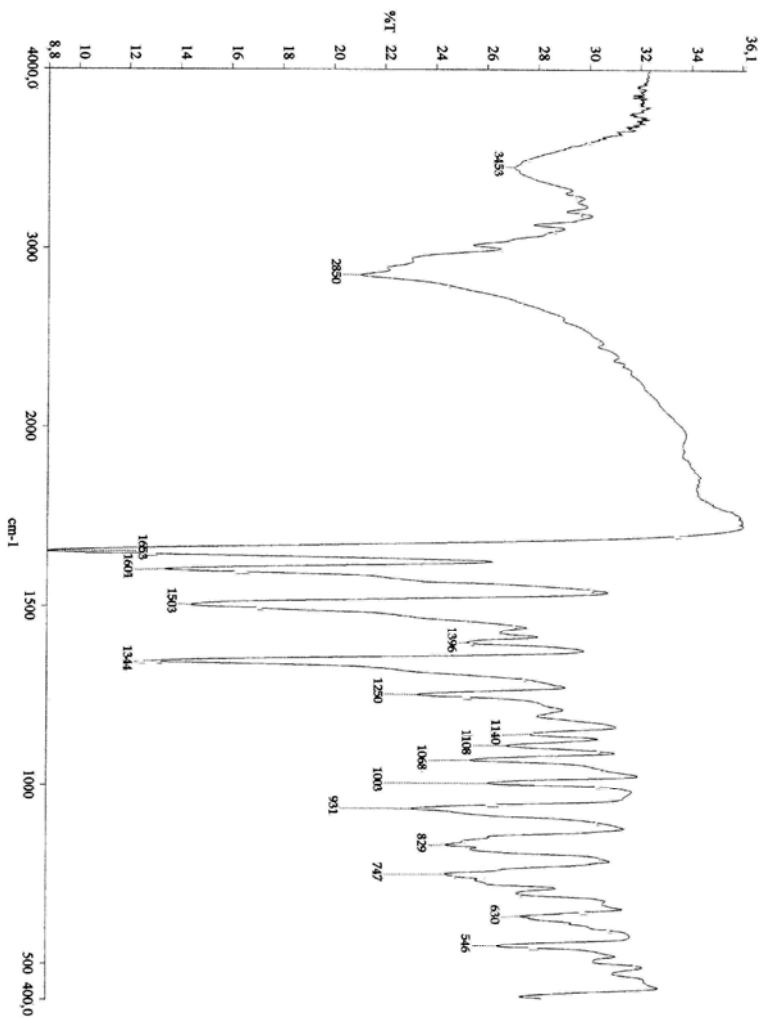
Espectro 26: Espectro de RMN^1H (DMSO , 400 MHz) do composto **16f**



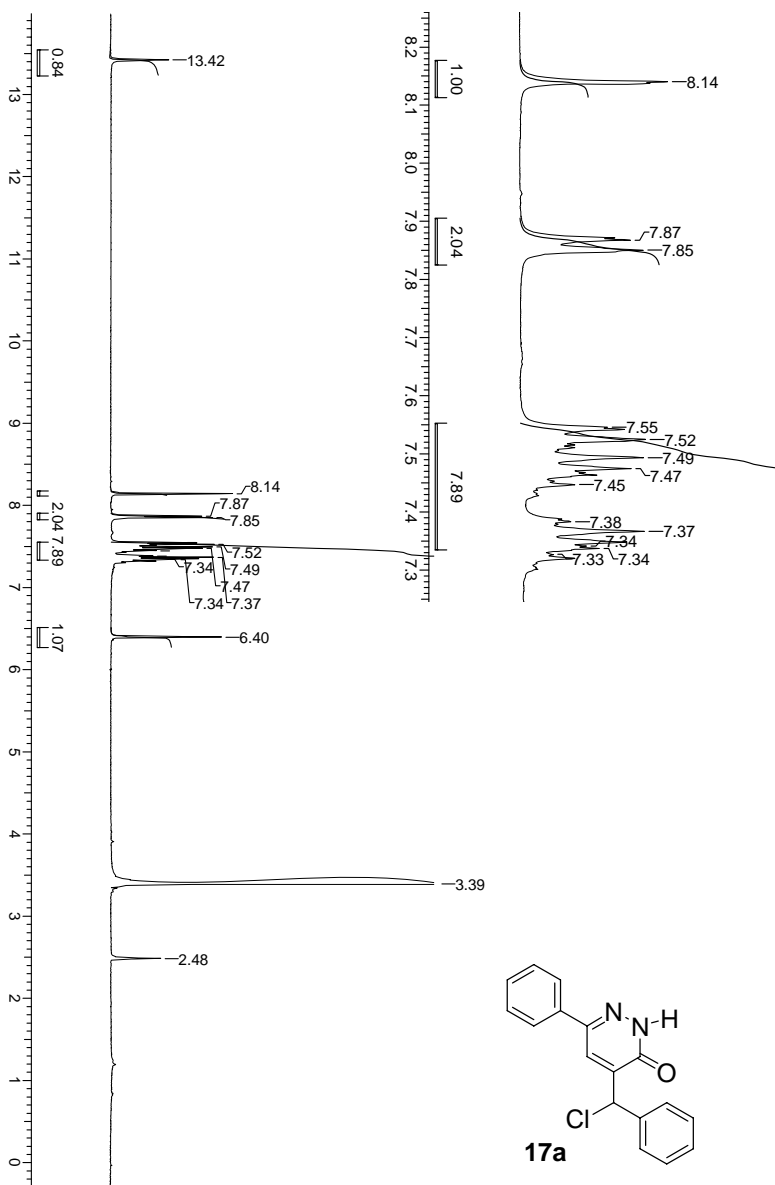
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **16f**



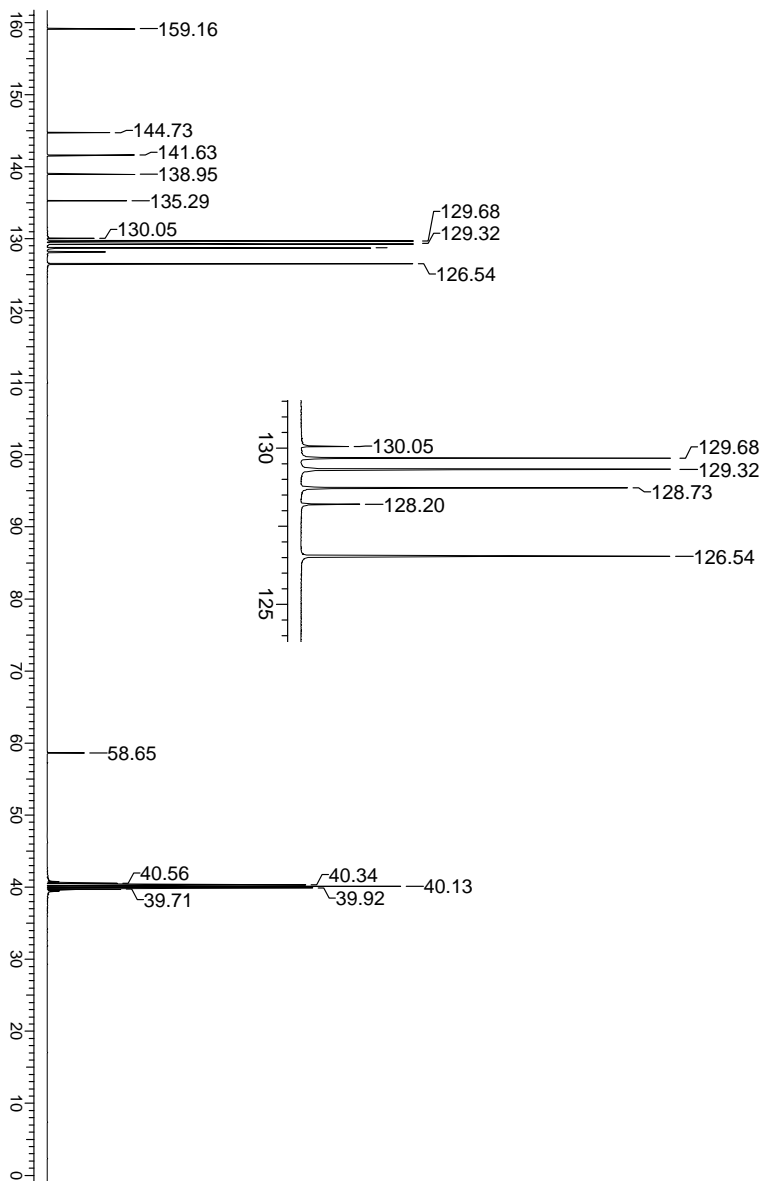
Espectro 28: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto 16f



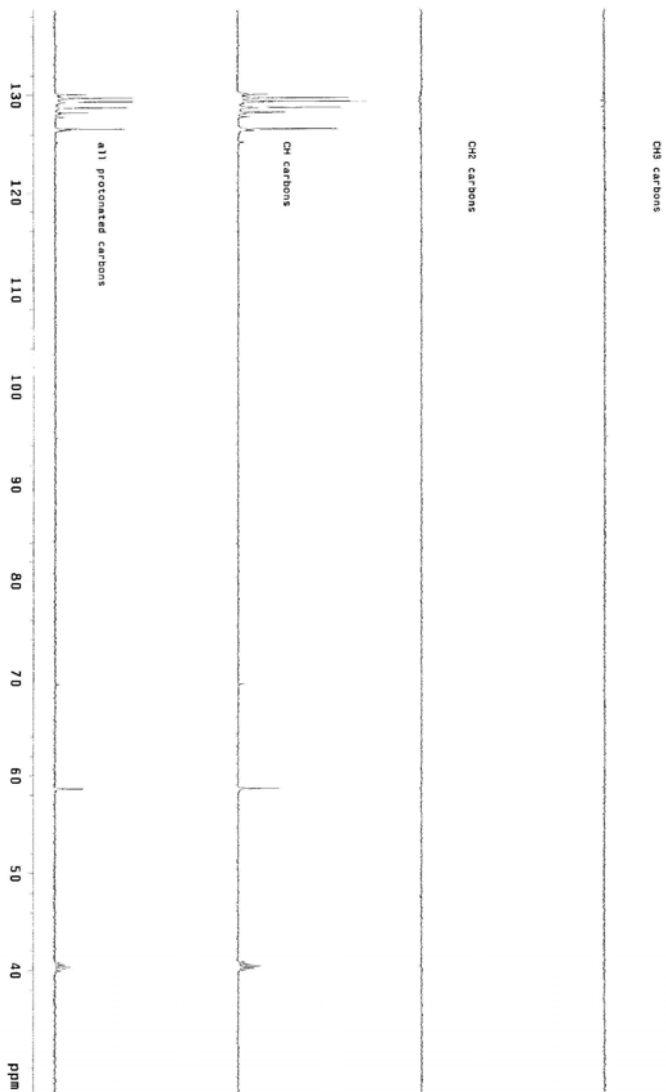
Espectro 29: Espectro de IV (KBr) do composto **16f**



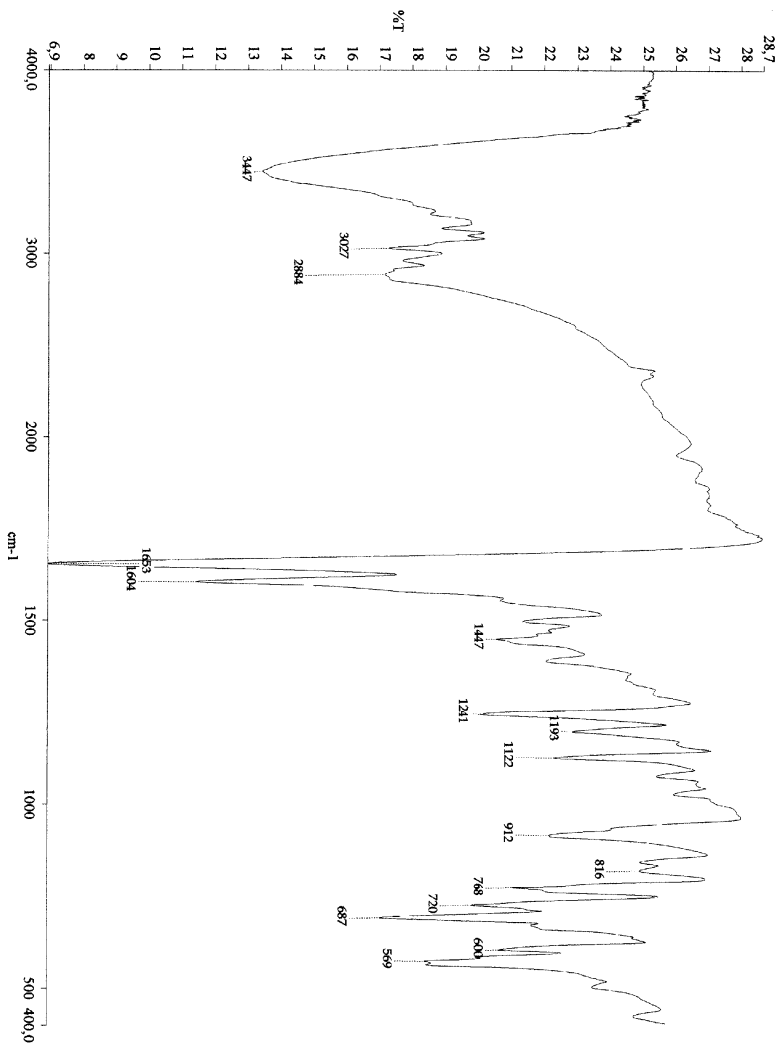
Espectro 29: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **17a**.



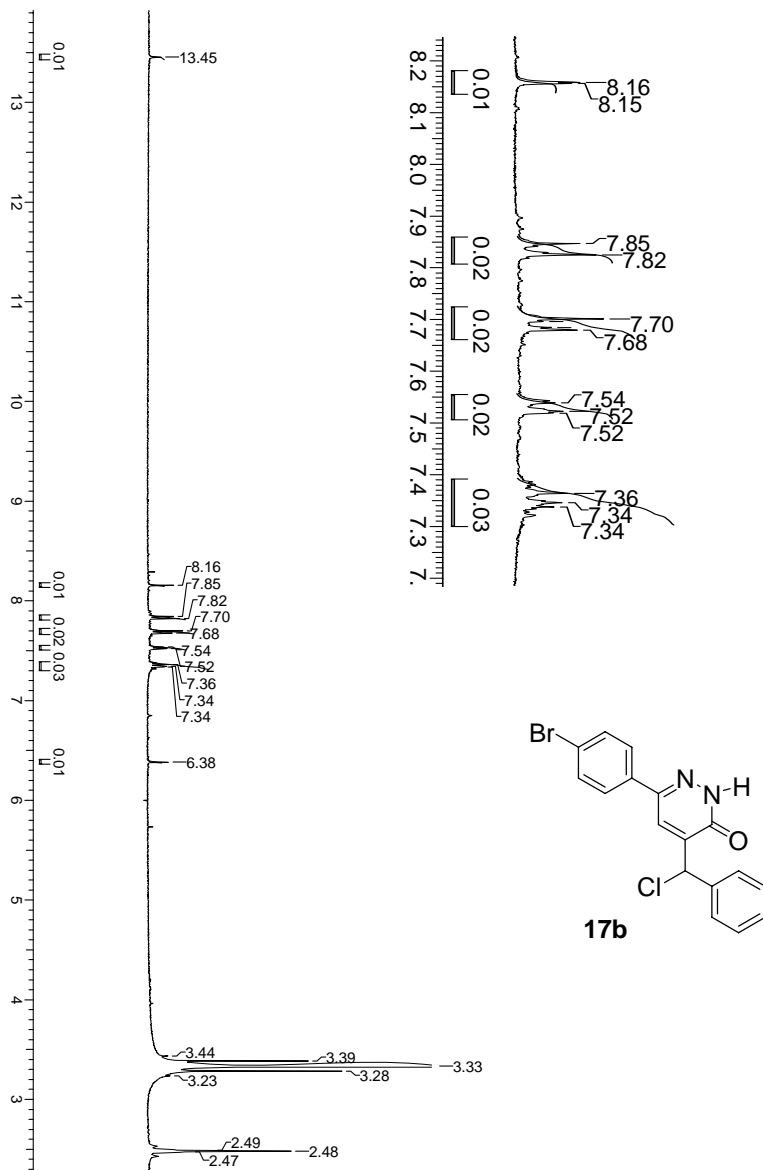
Espectro 30: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **17a**.



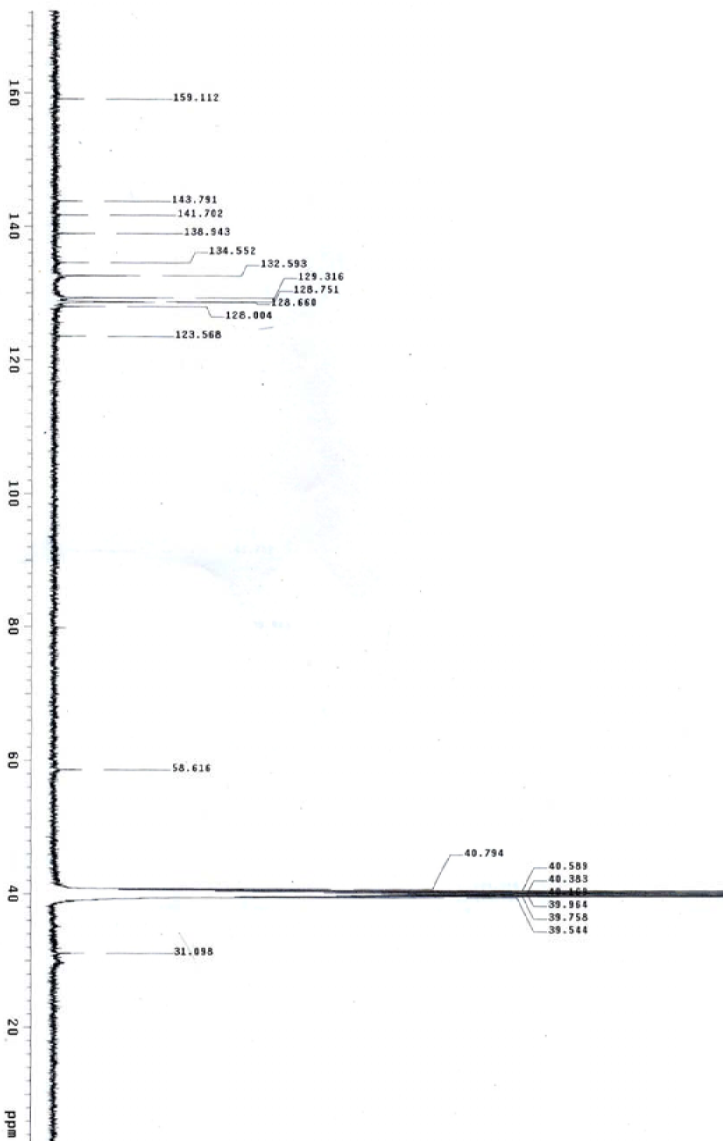
Espectro 31: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17a**.



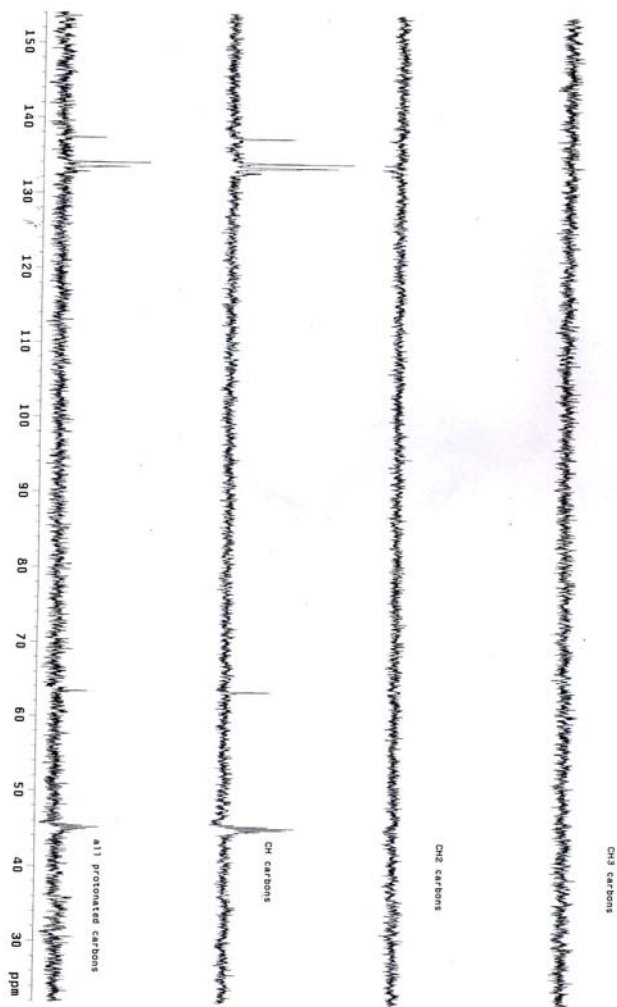
Espectro 32: Espectro de IV (KBr) do composto **17a**.



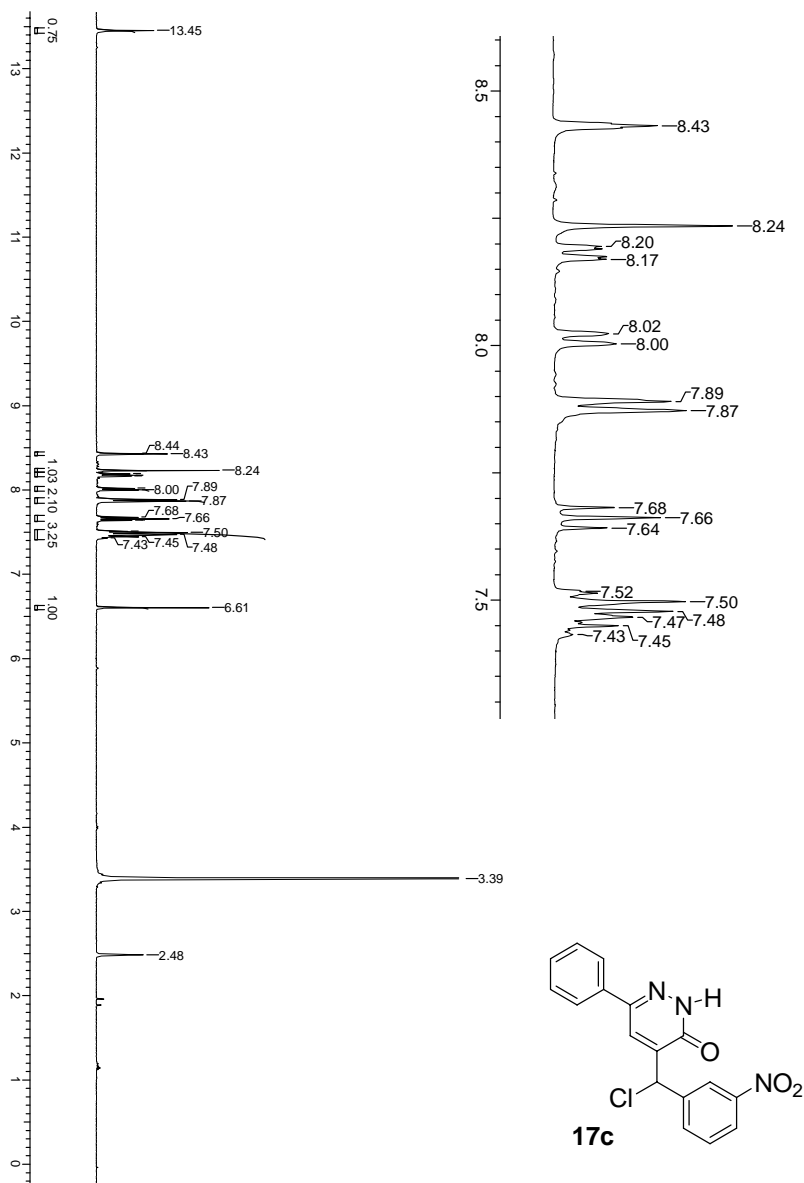
Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **17b**.



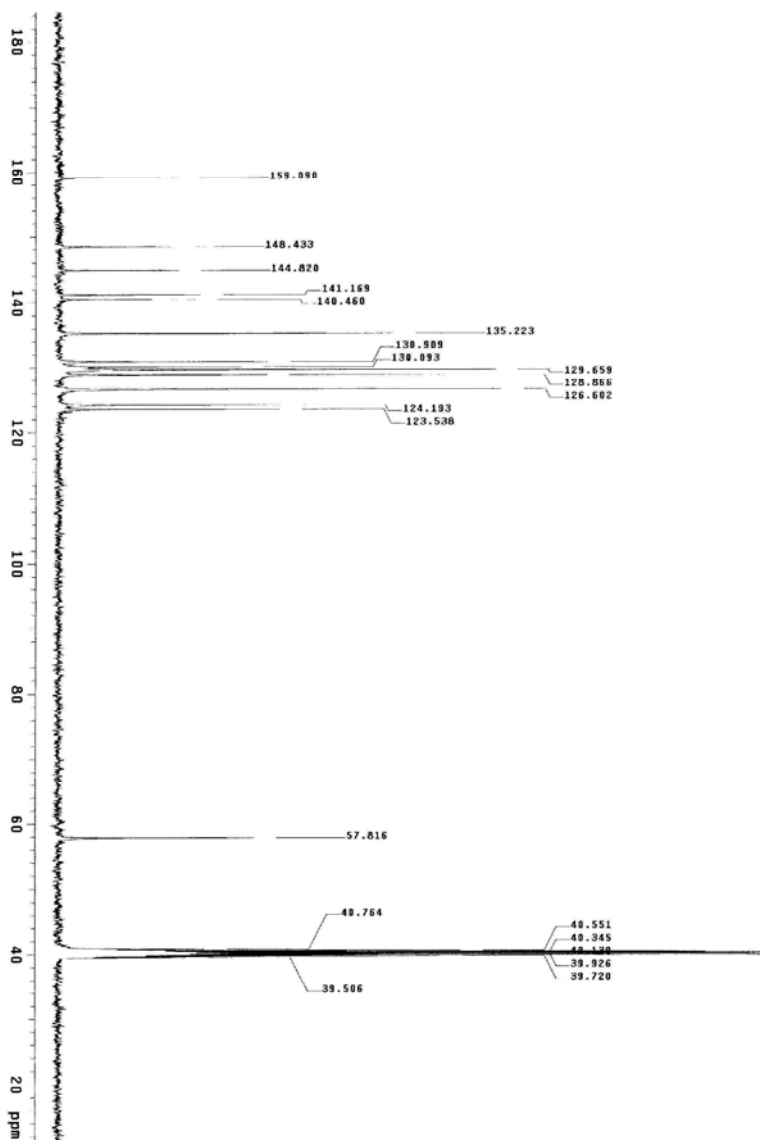
Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17b.



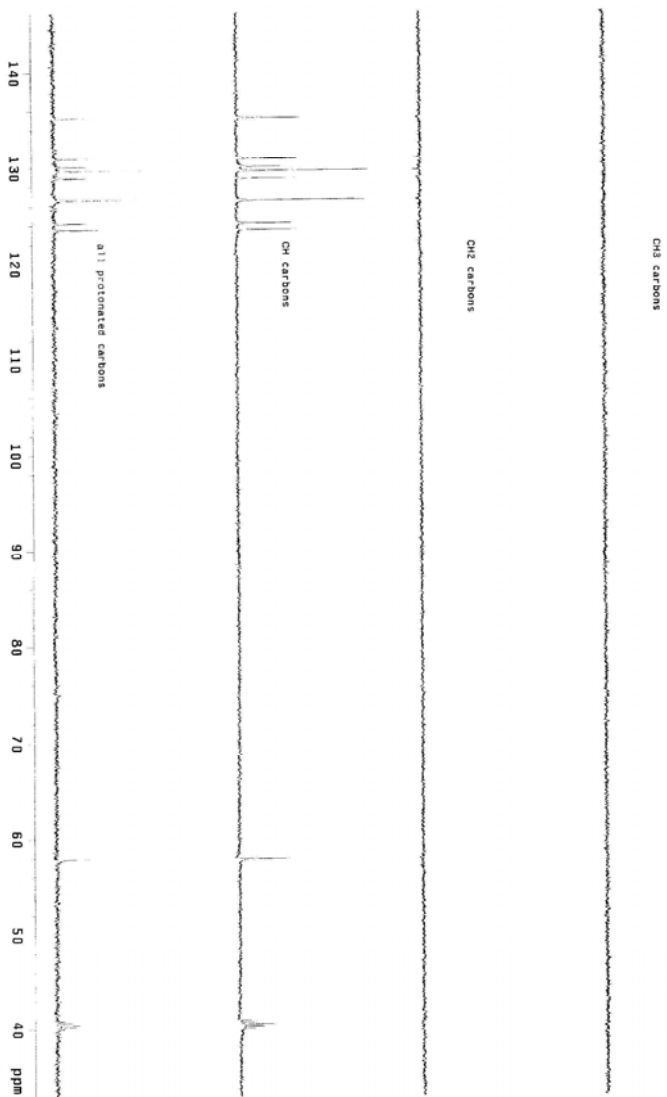
Espectro 35: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17b**.



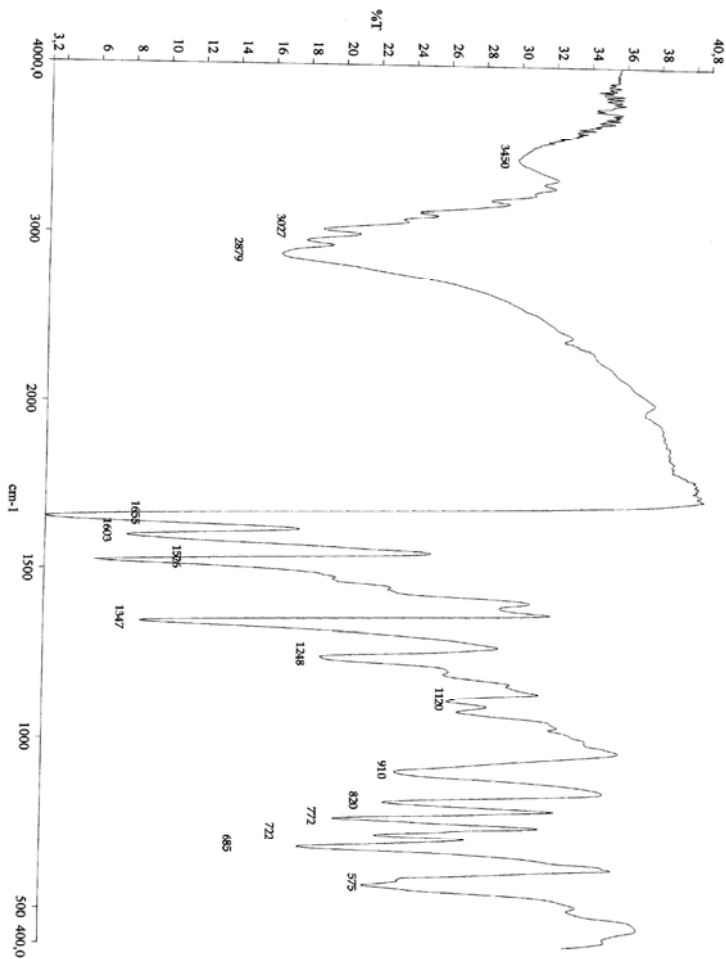
Espectro 36: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) do composto **17c**.



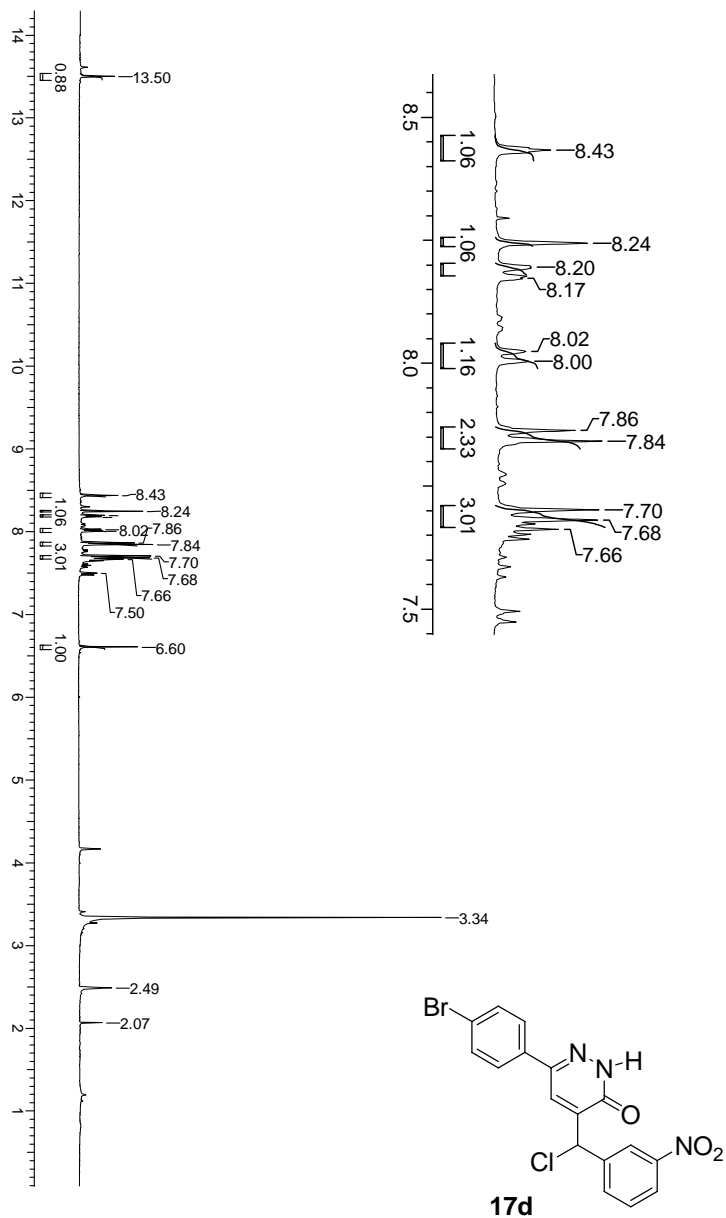
Espectro 37: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17c.



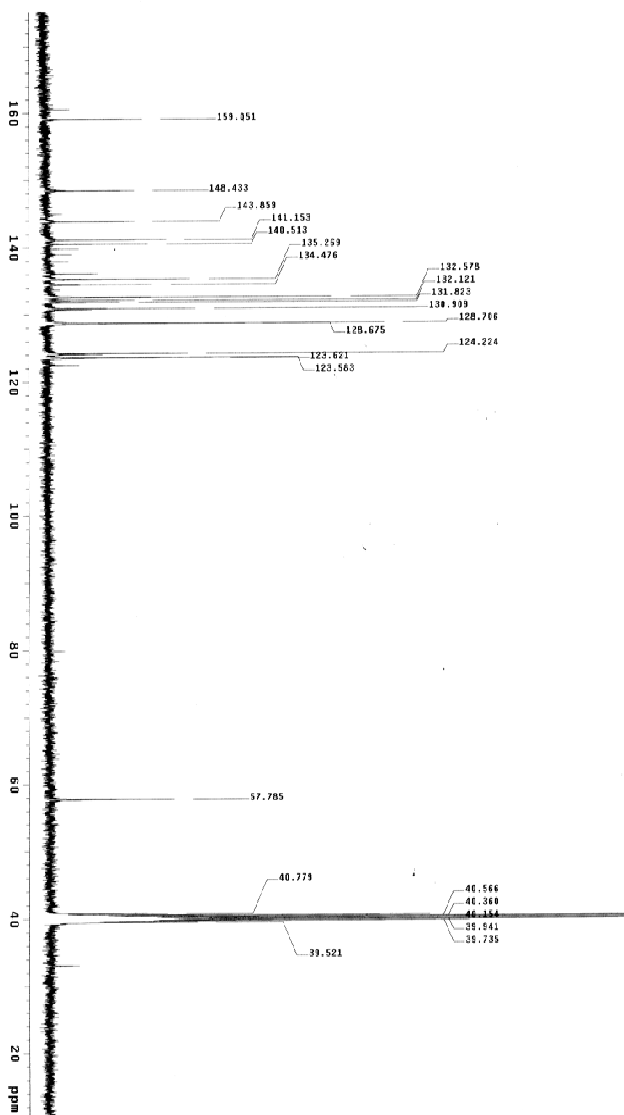
Espectro 38: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17c**.



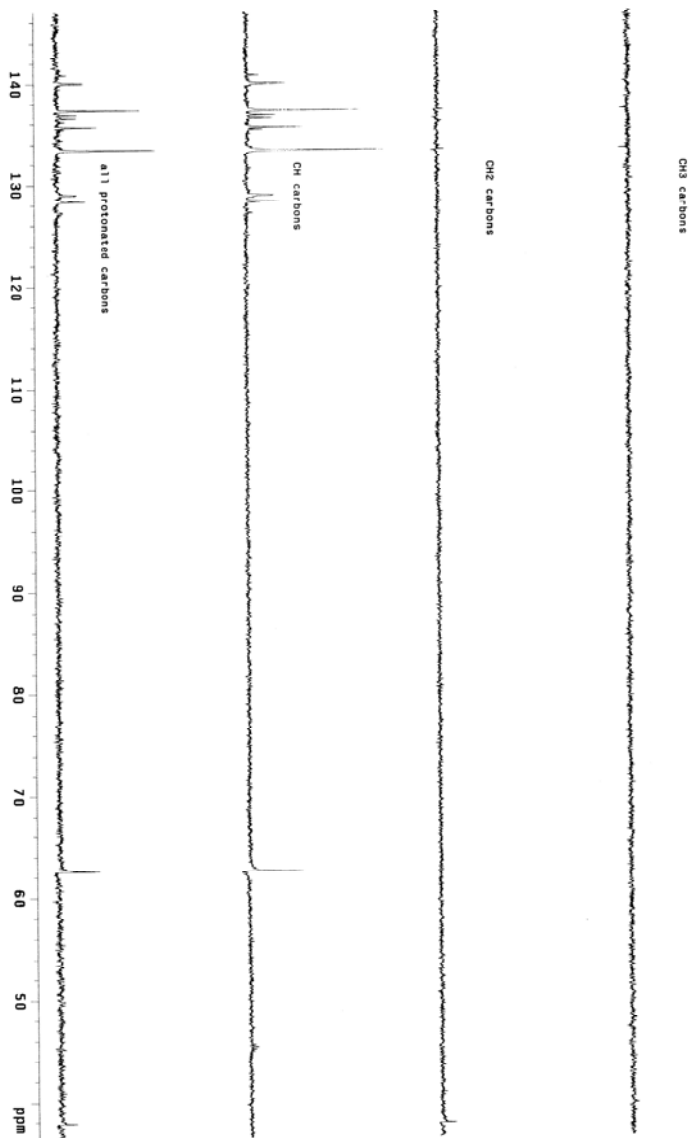
Espectro 39: Espectro de IV (KBr) do composto **17c**.



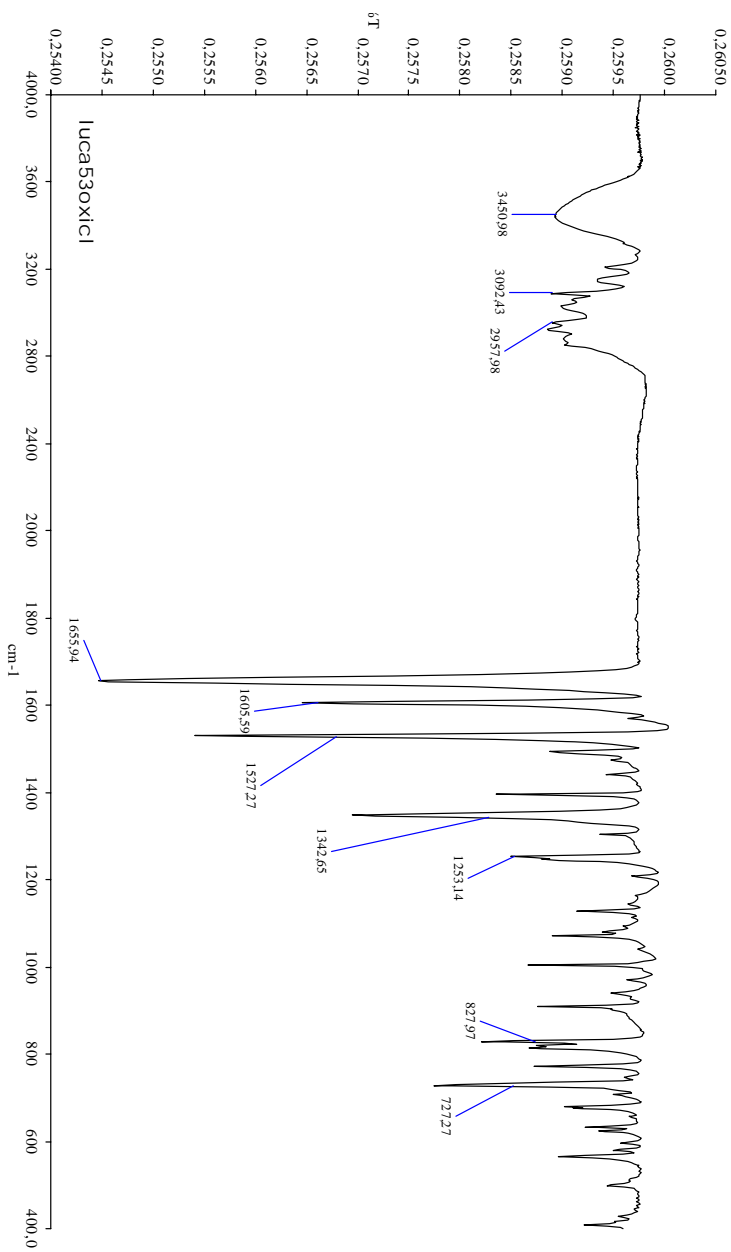
Espectro 40: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **17d**.



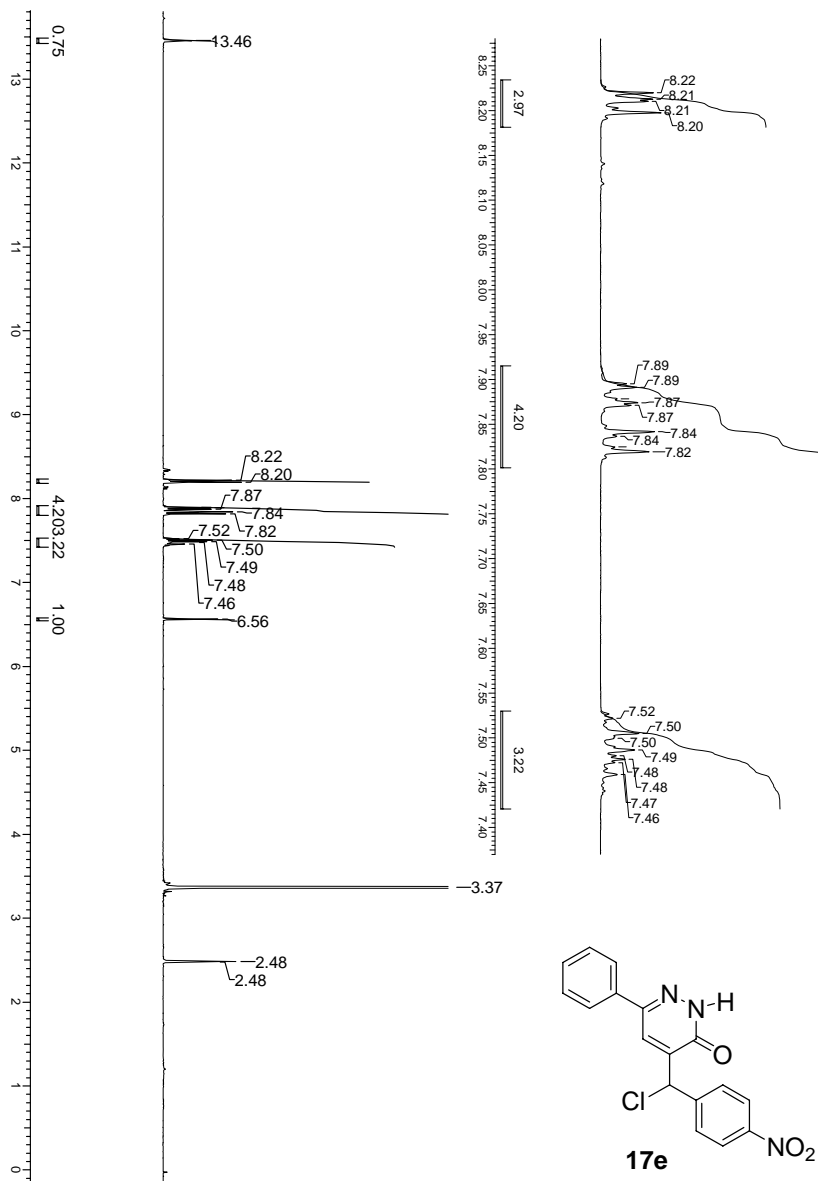
Espectro 41: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17d.



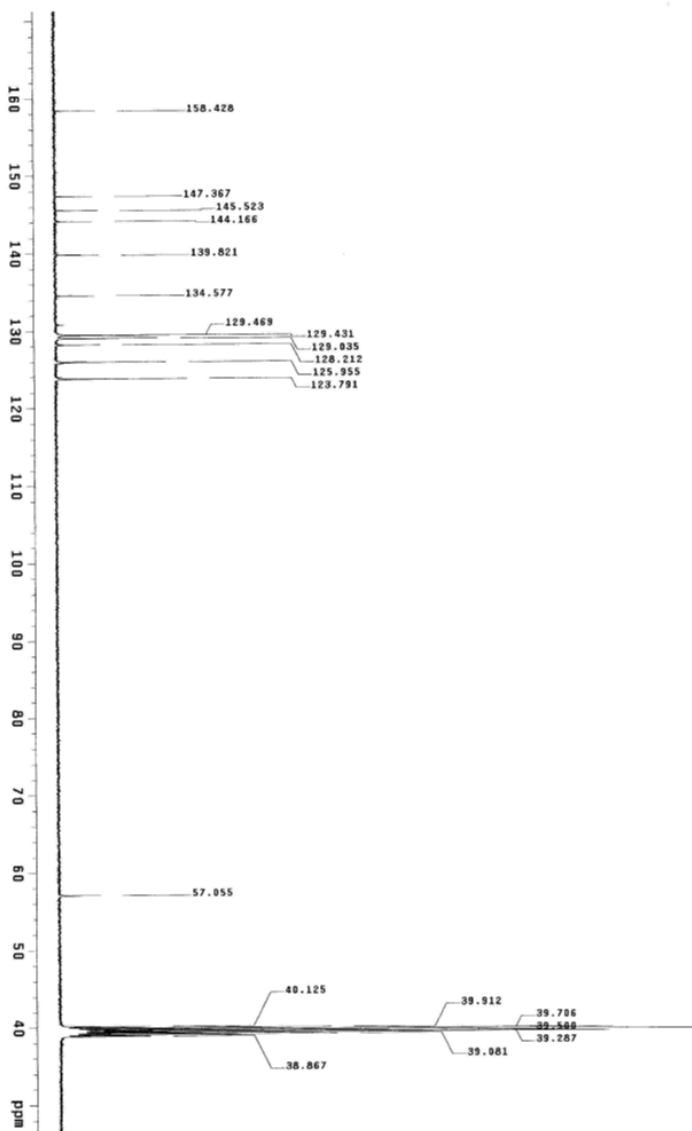
Espectro 42: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17d**.



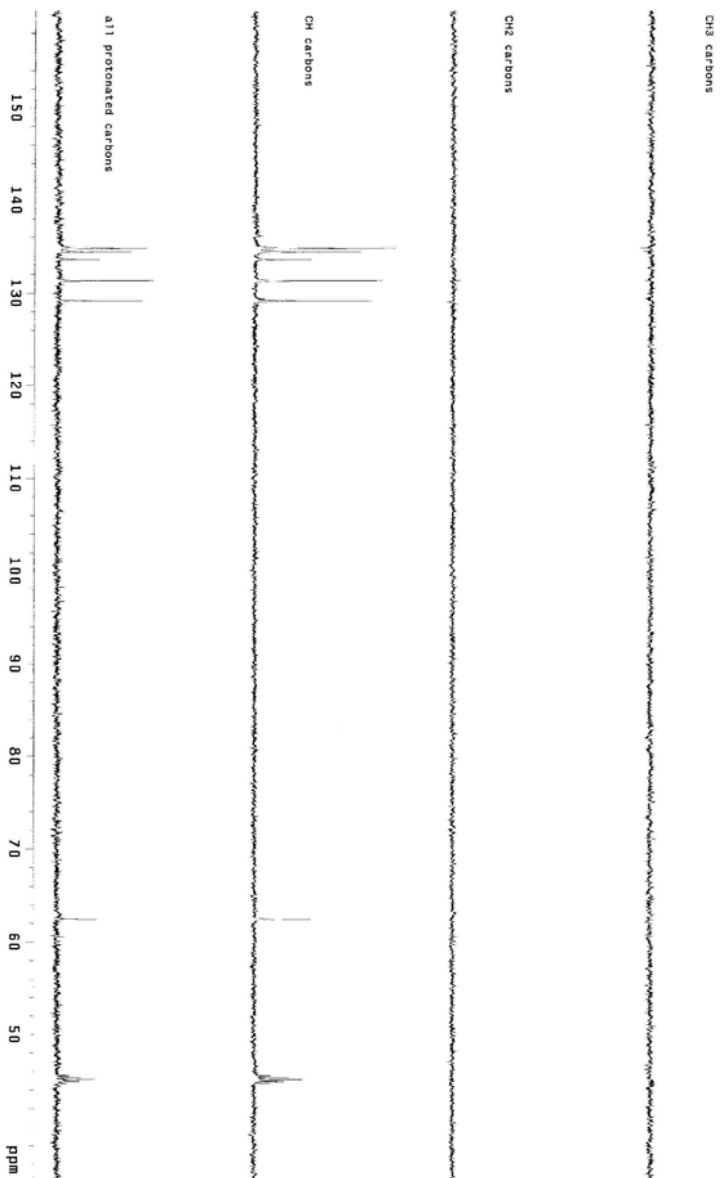
Espectro 43: Espectro de IV (KBr) do composto 17d.



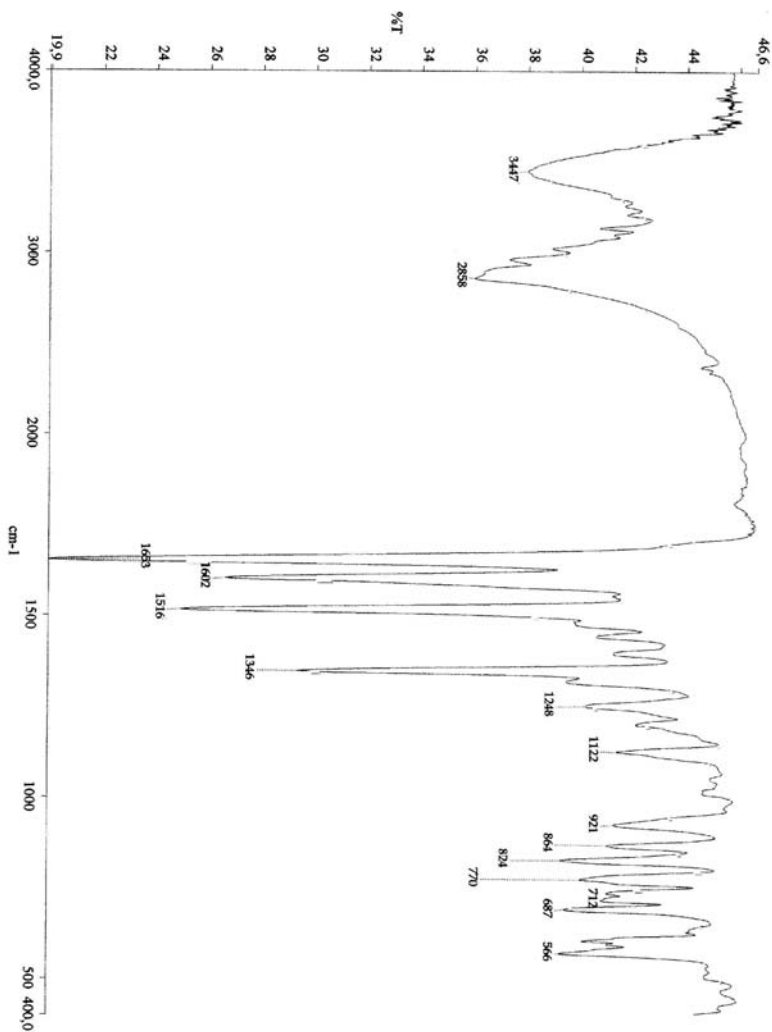
Espectro 44: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **17e**.



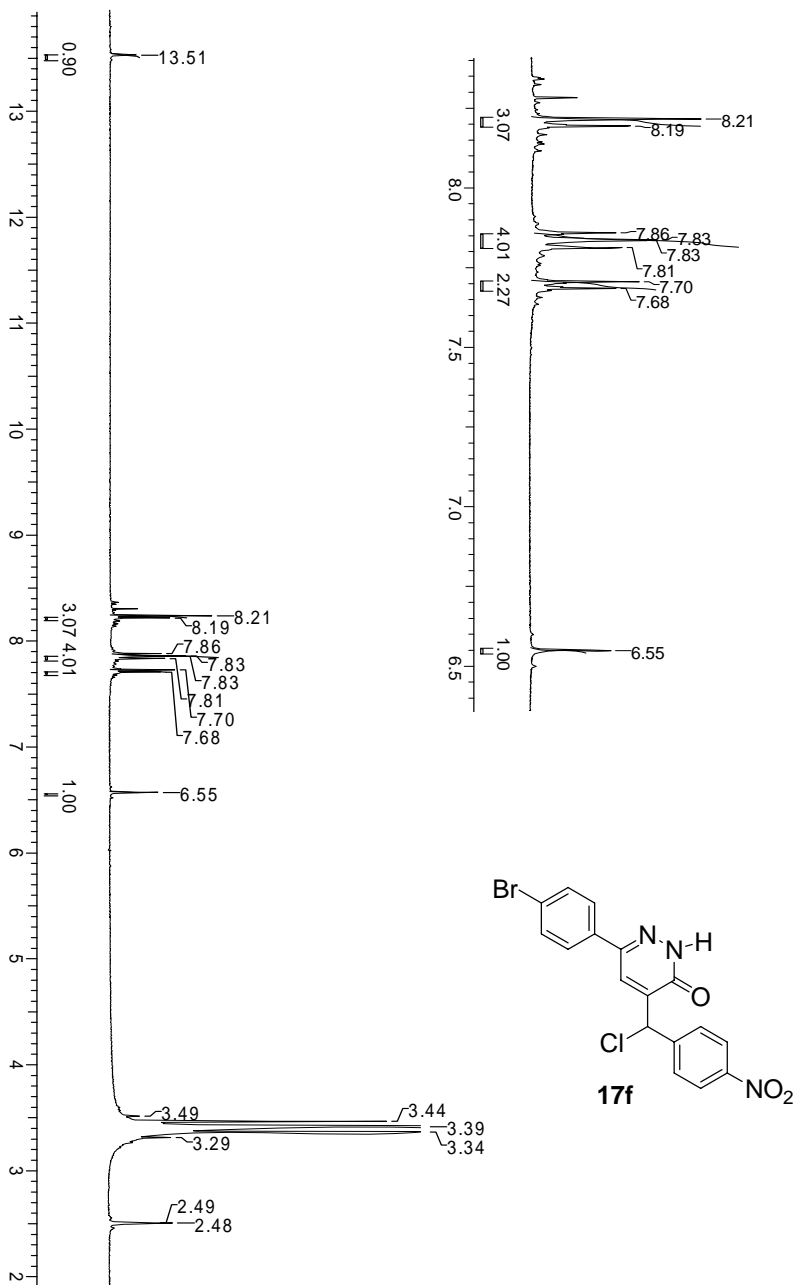
Espectro 45: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17e.



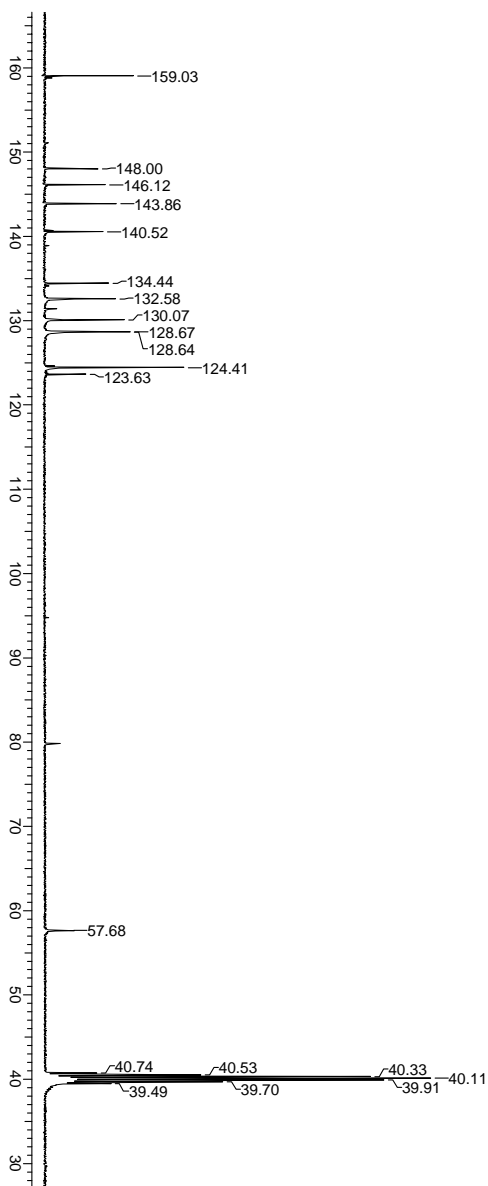
Espectro 46: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17e**.



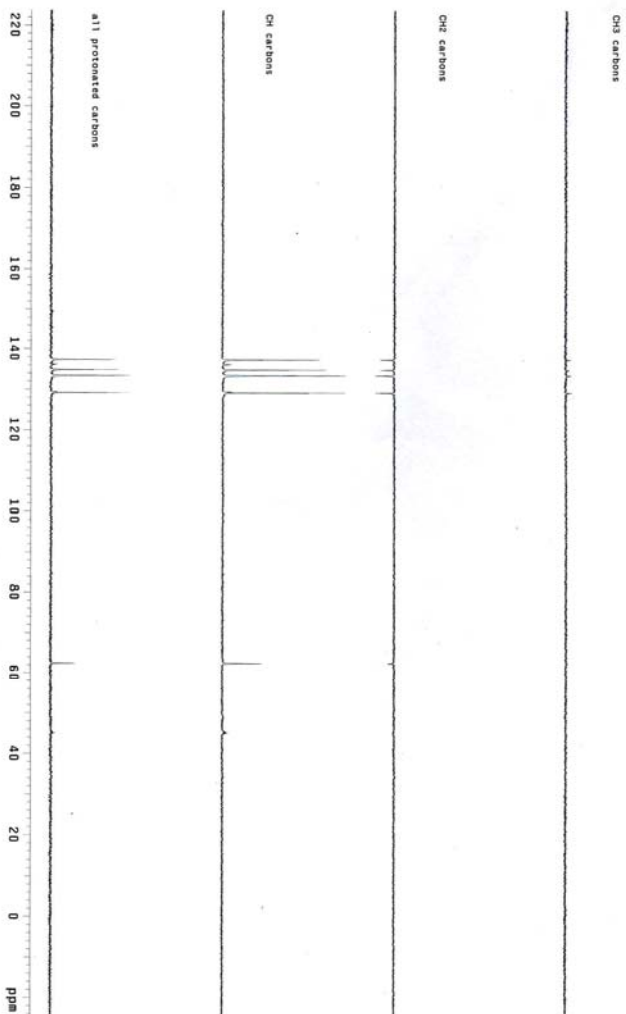
Espectro 47: Espectro de IV (KBr) do composto **17e**.



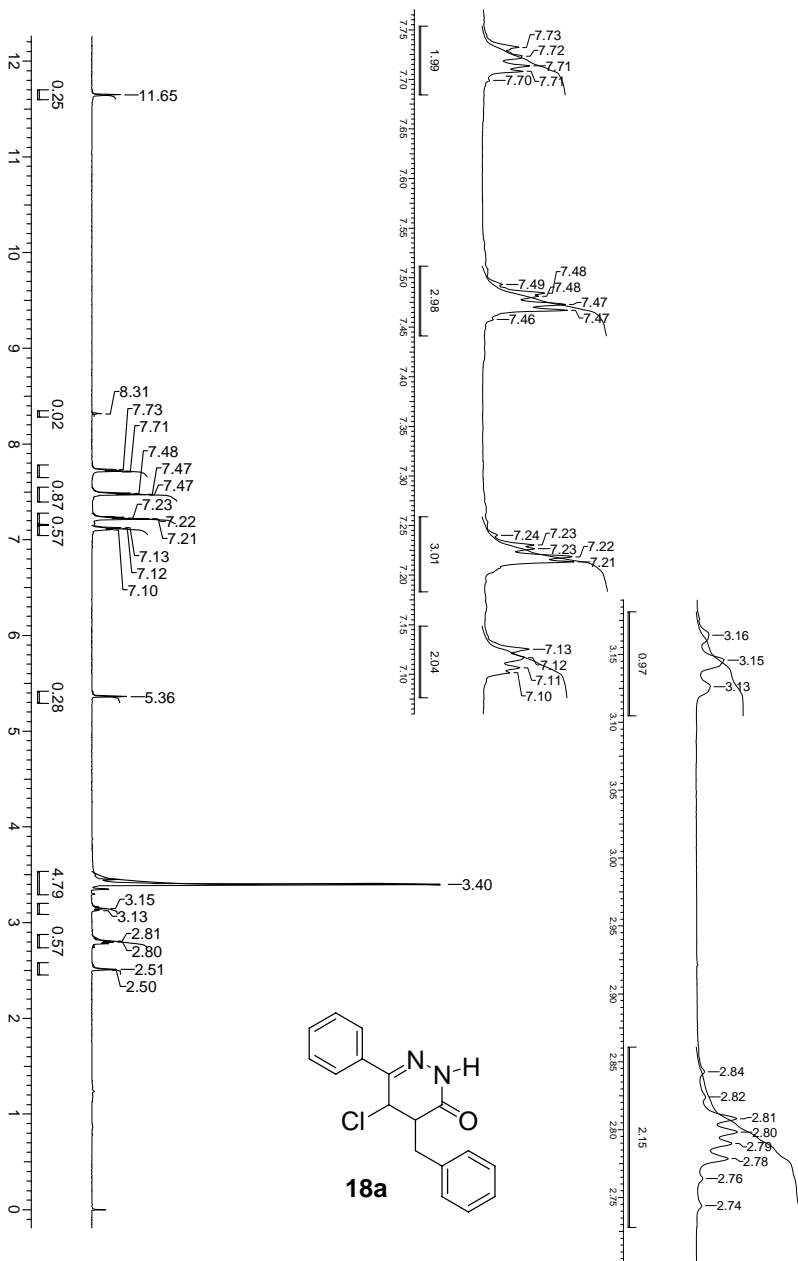
Espectro 48: Espectro de RMN ^1H (DMSO , 400 MHz) do composto **17f**.



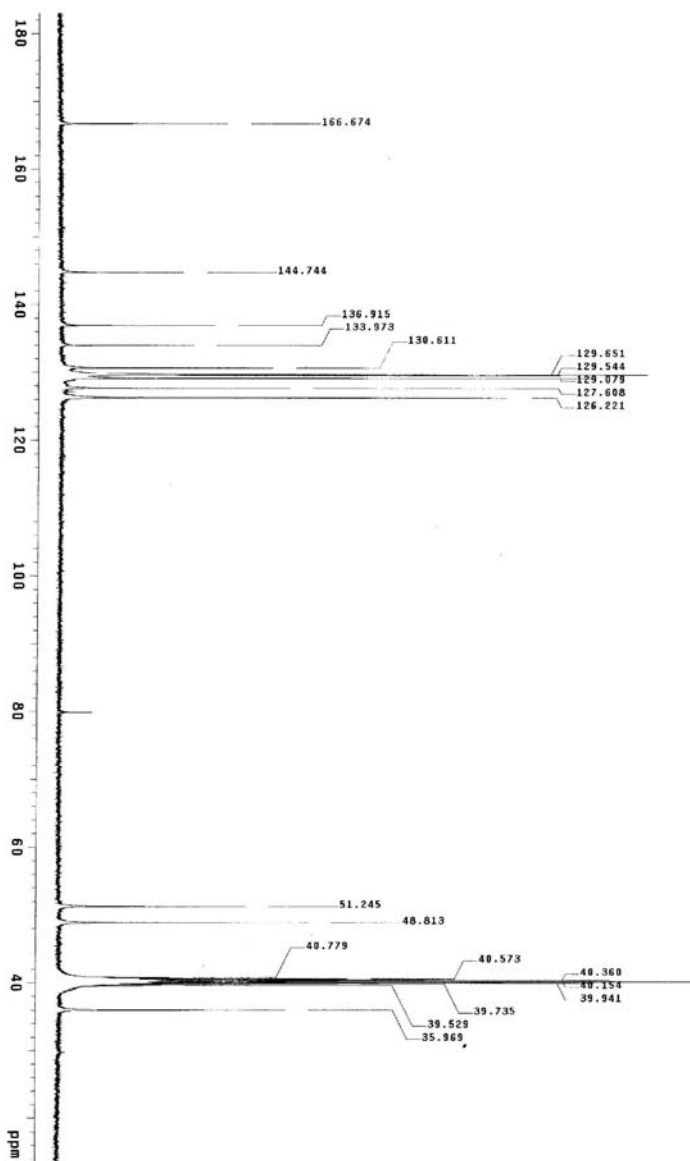
Espectro 49: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 17f.



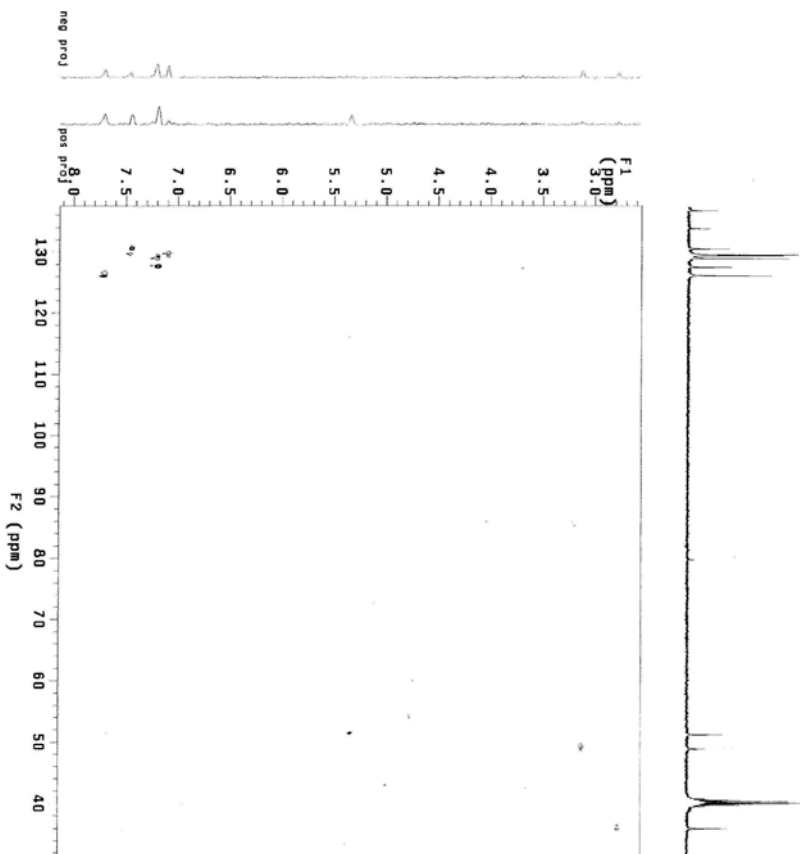
Espectro 50: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **17f**.



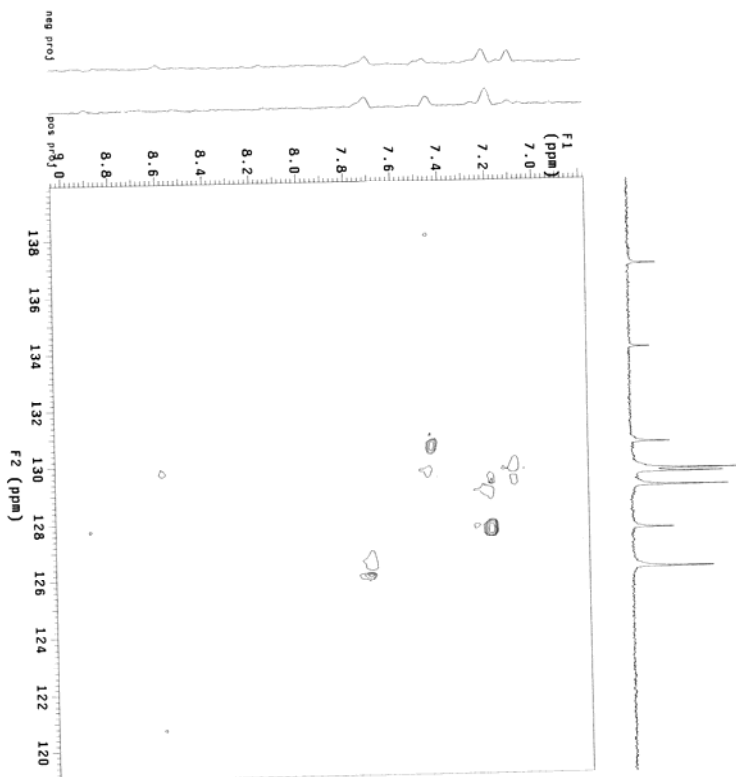
Espectro 51: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **18a**.



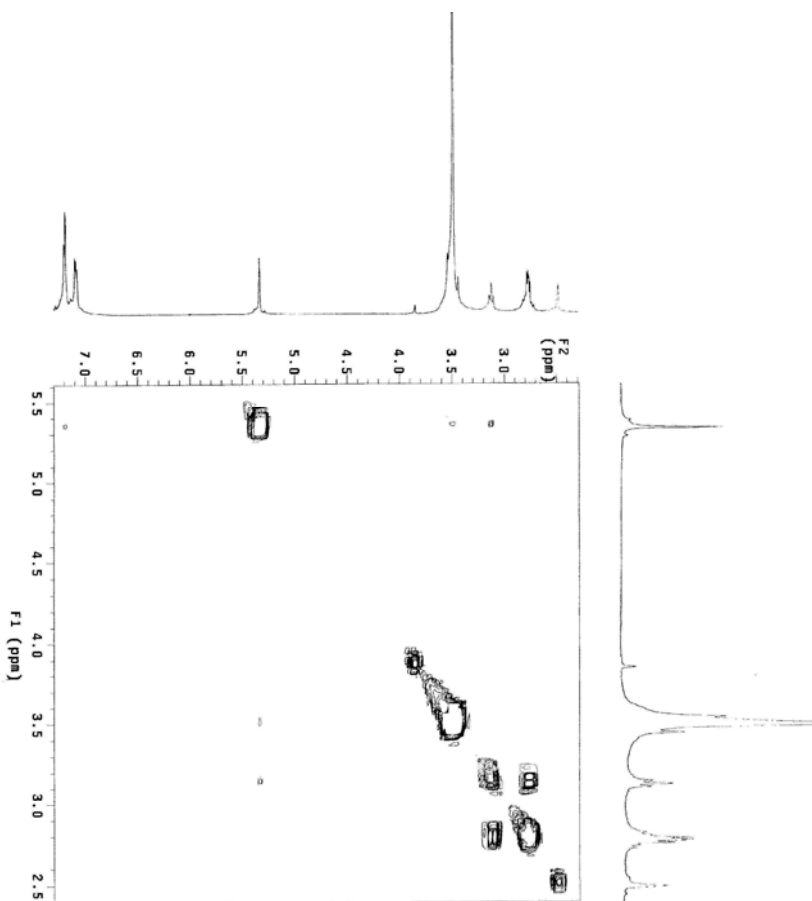
Espectro 52: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 18a.



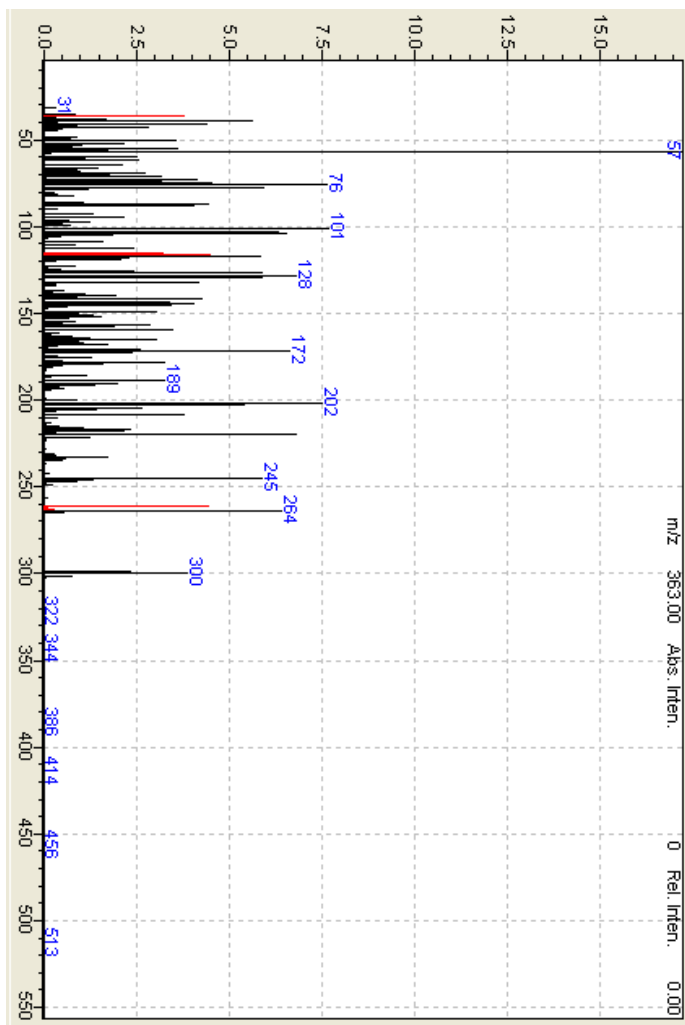
Espectro 53: Espectro de HETCOR (DMSO) do composto **18a**.



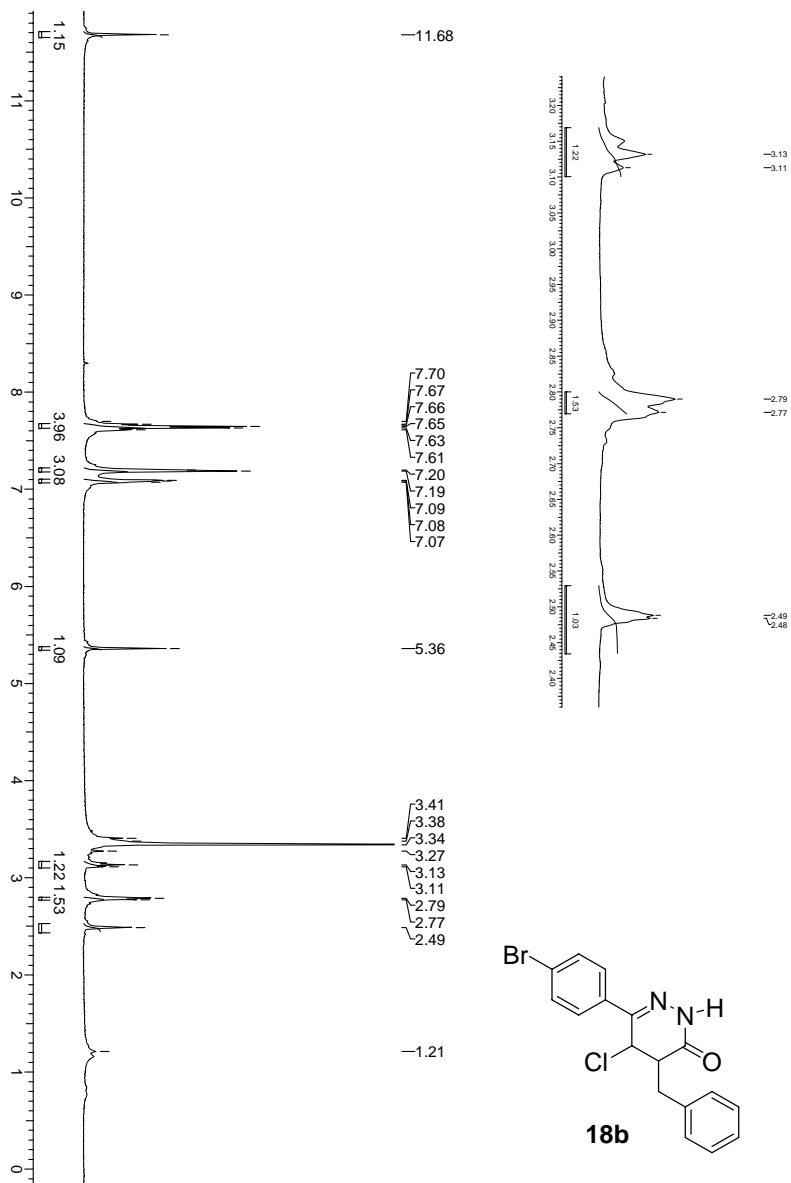
Espectro 54: Espectro de HETCOR ampliado (DMSO) do composto 18a.



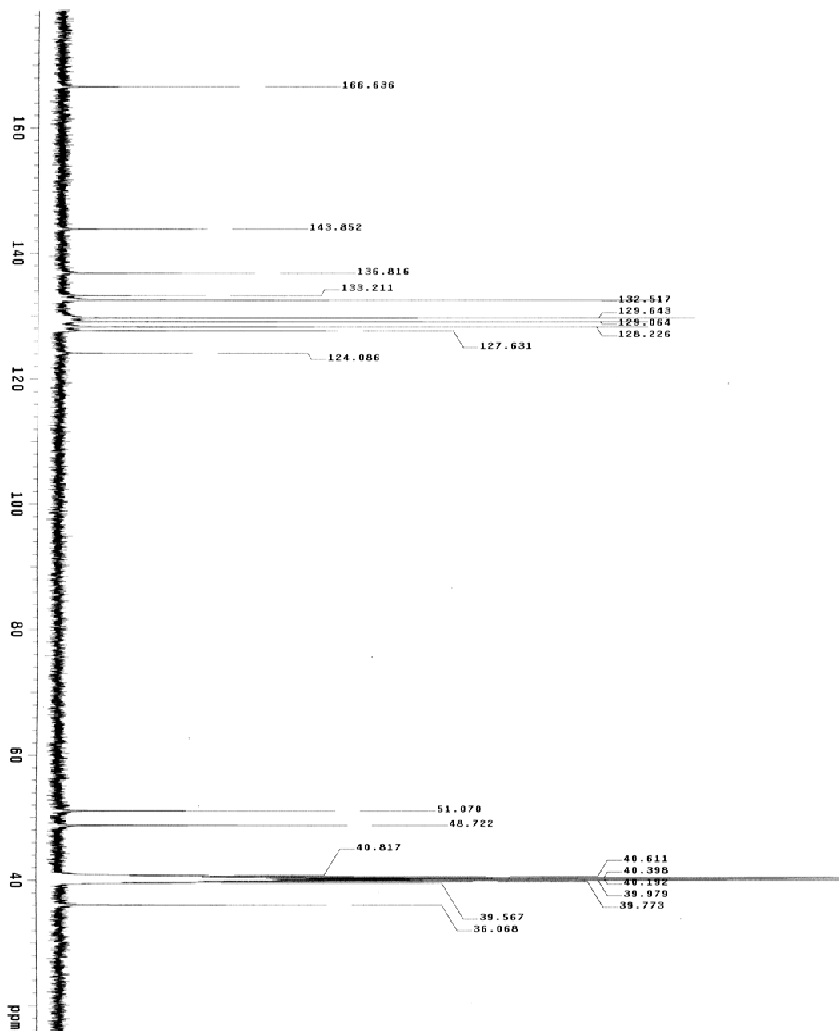
Espectro 55: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto **18a**.



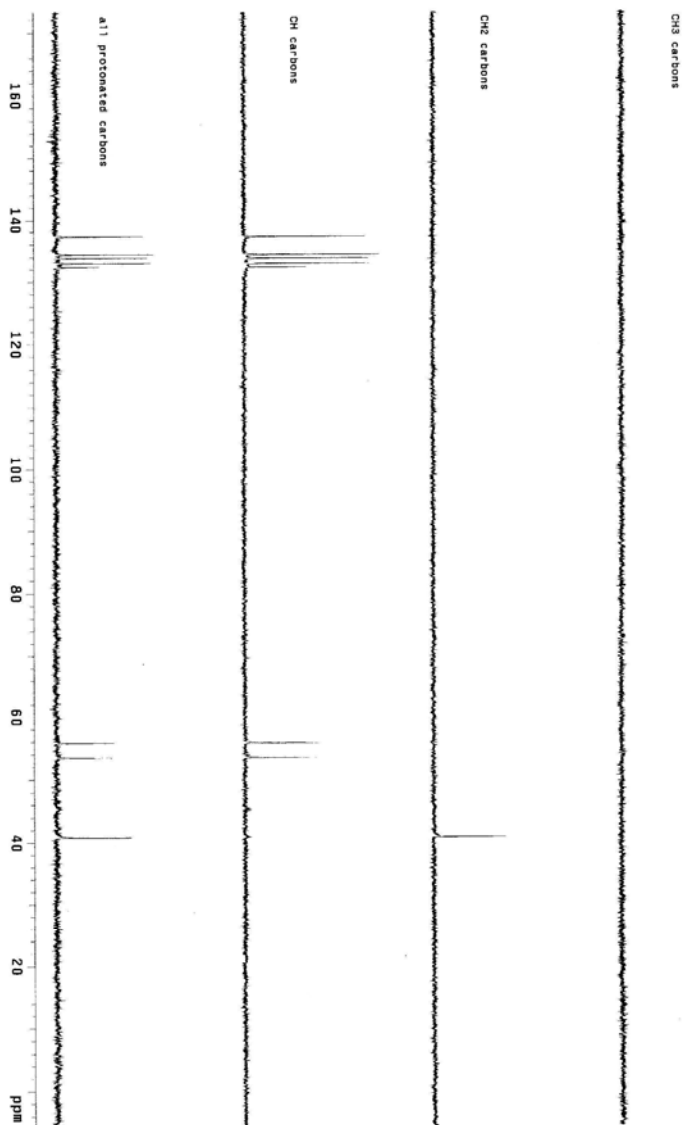
Espectro 56: Espectrômetro de massas do composto 18a.



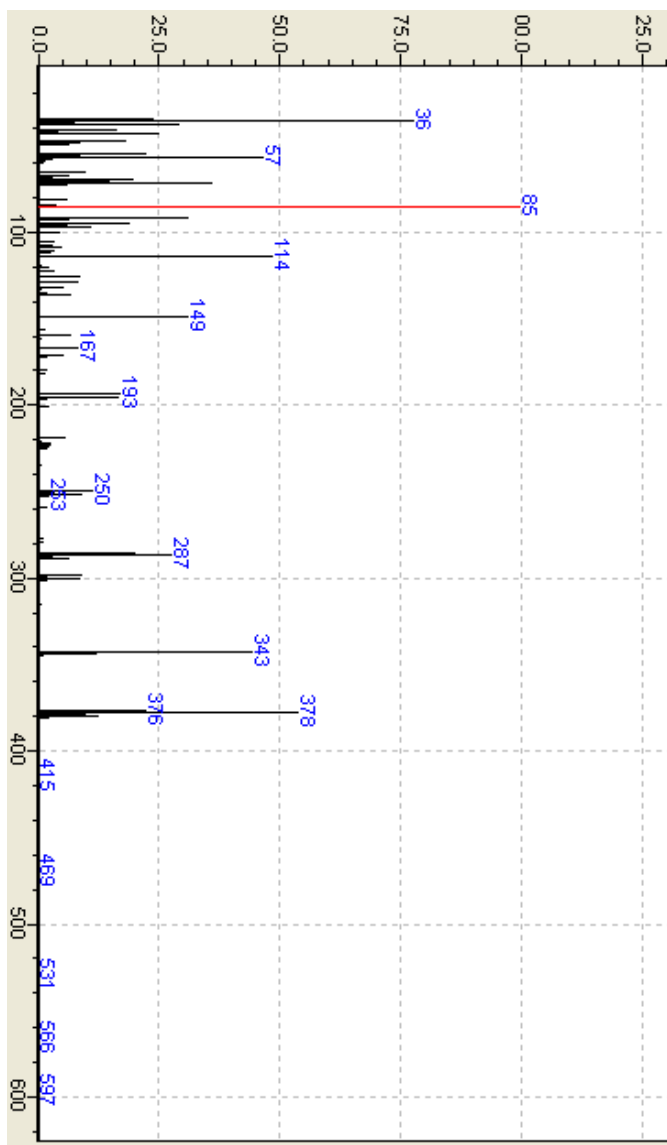
Espectro 57: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **18b**.



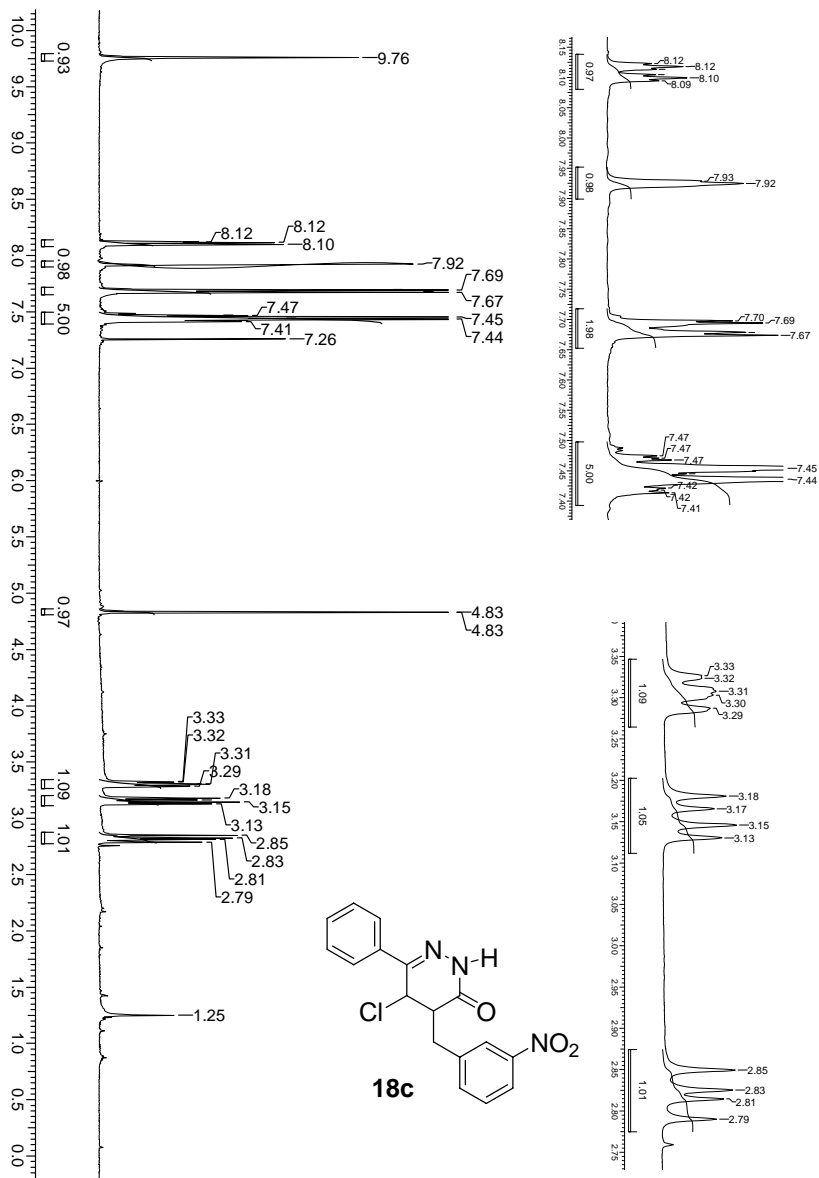
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **18b**.



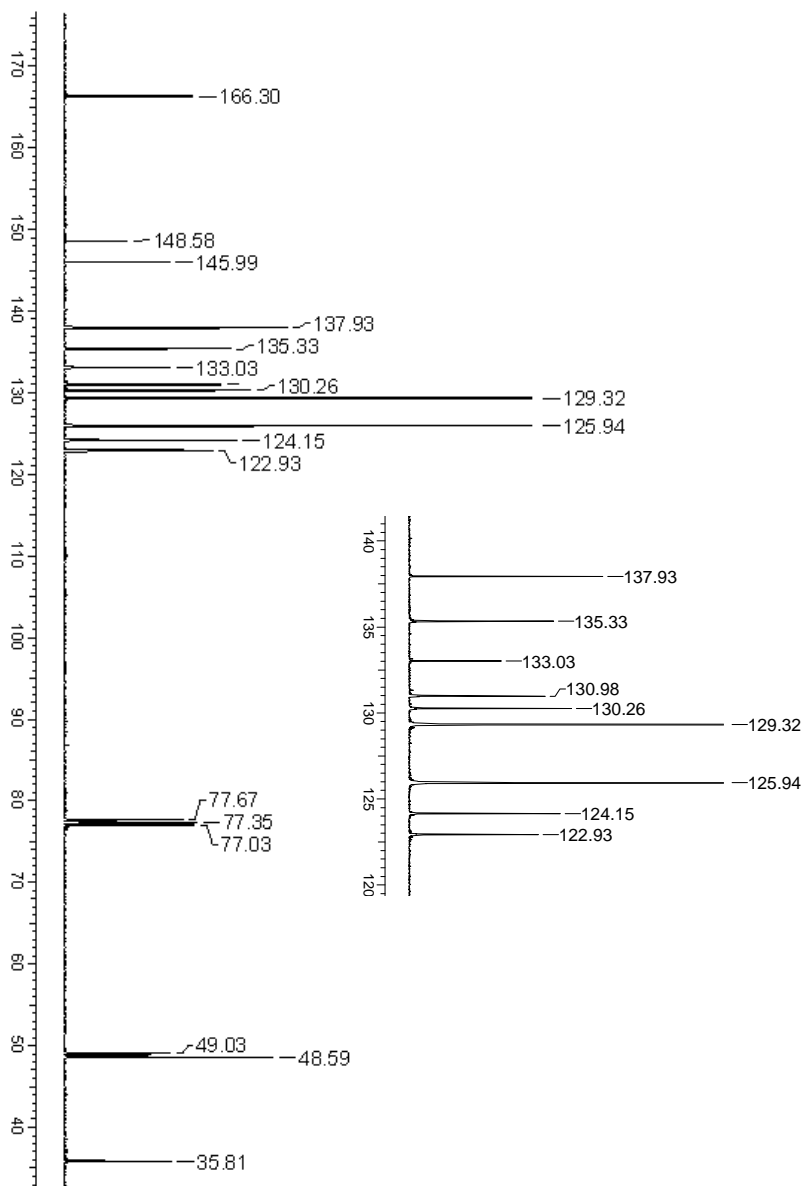
Espectro 59: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **18b**.



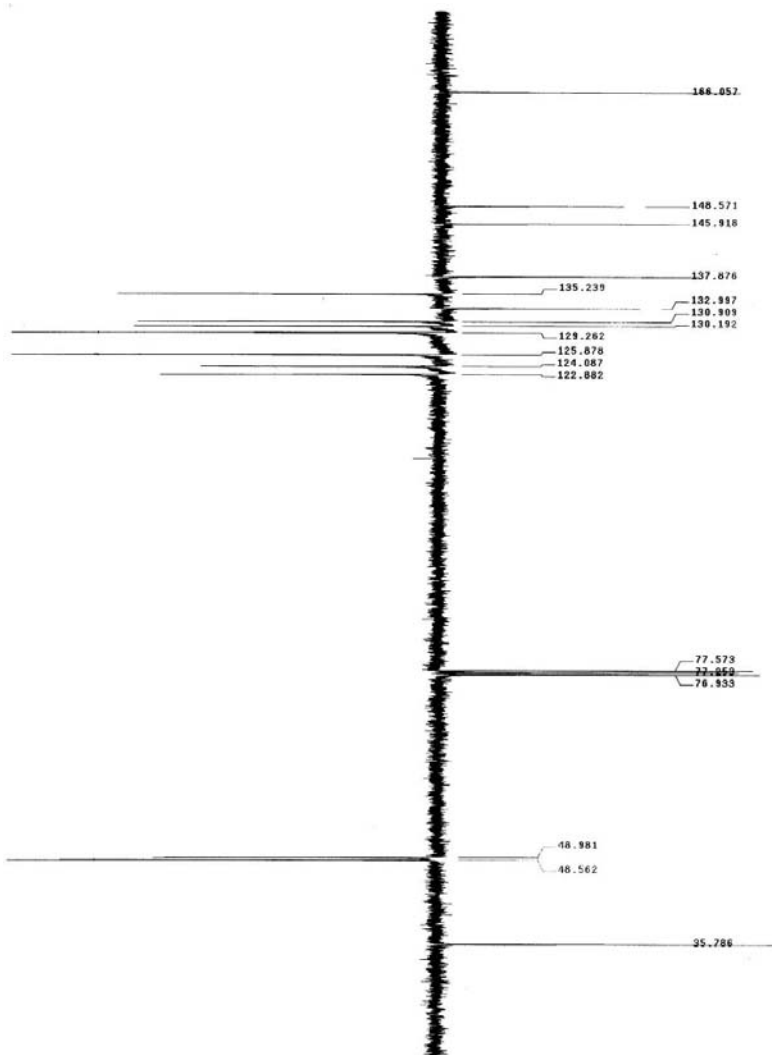
Espectro 60: Espectrômetro de massas do composto **18b**.



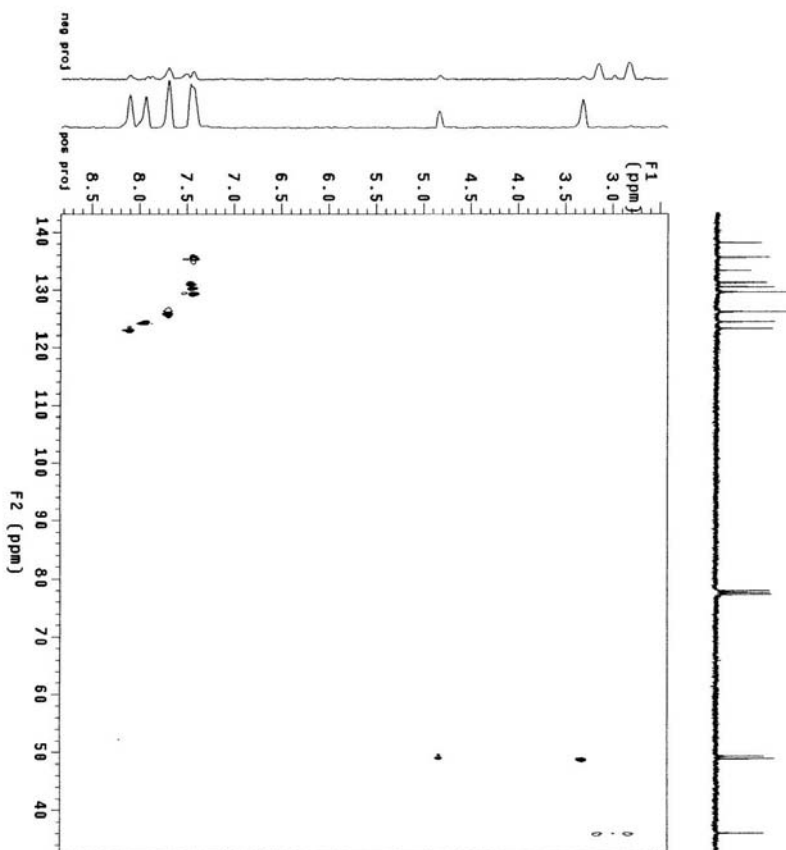
Espectro 61: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **18c**.



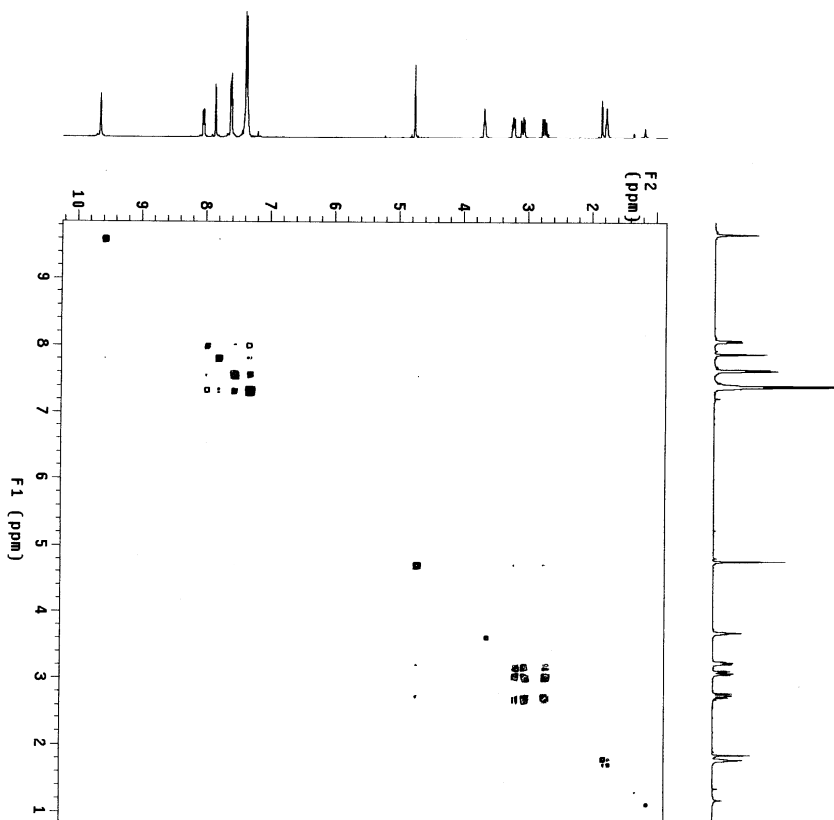
Espectro 62: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **18c**.



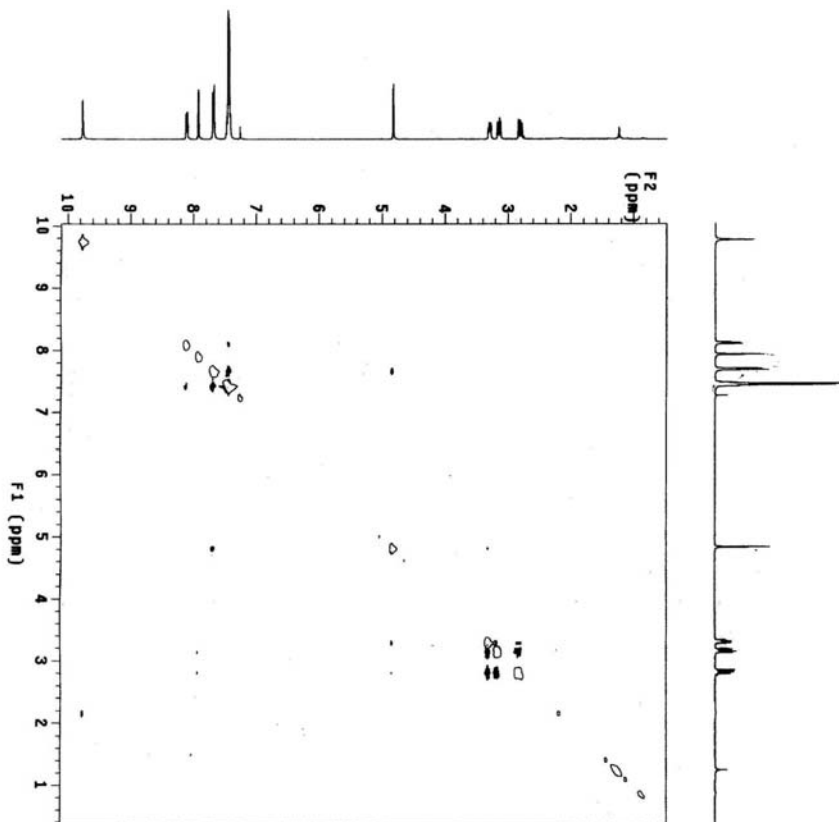
Espectro 63: Espectro de APT (CDCl₃, 100 MHz) do composto **18c**.



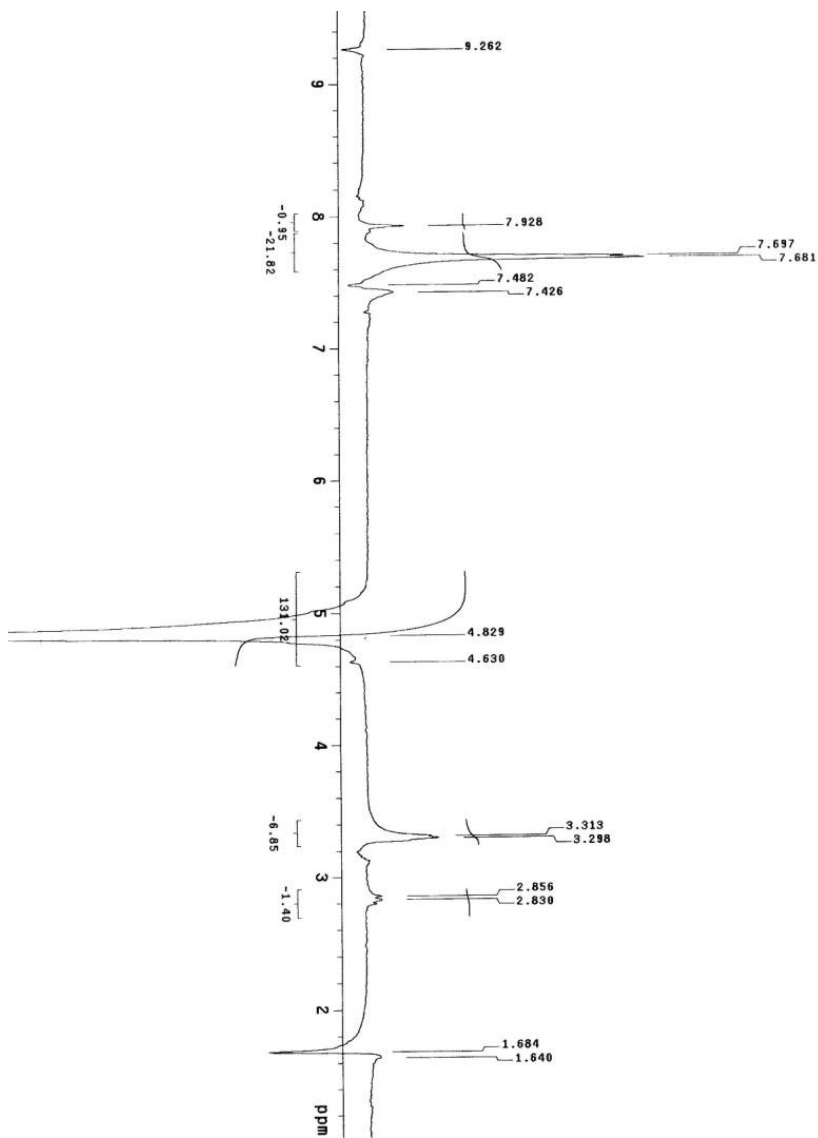
Espectro 64: Espectro de HETCOR (CDCl₃) do composto **18c**.



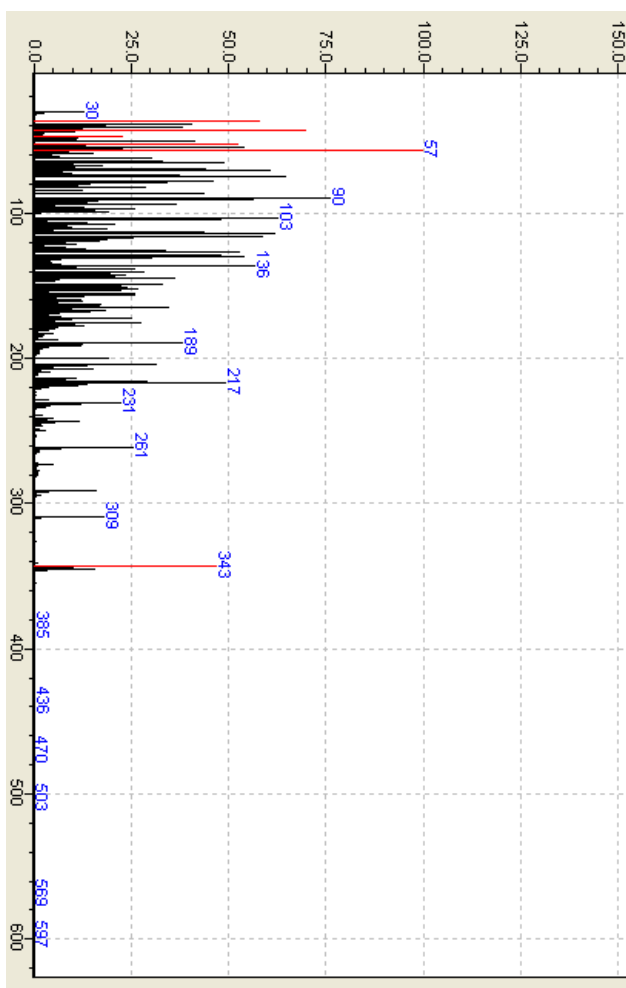
Espectro 65: Espectro de COSY(CDCl₃, 400 MHz) do composto **18c**.



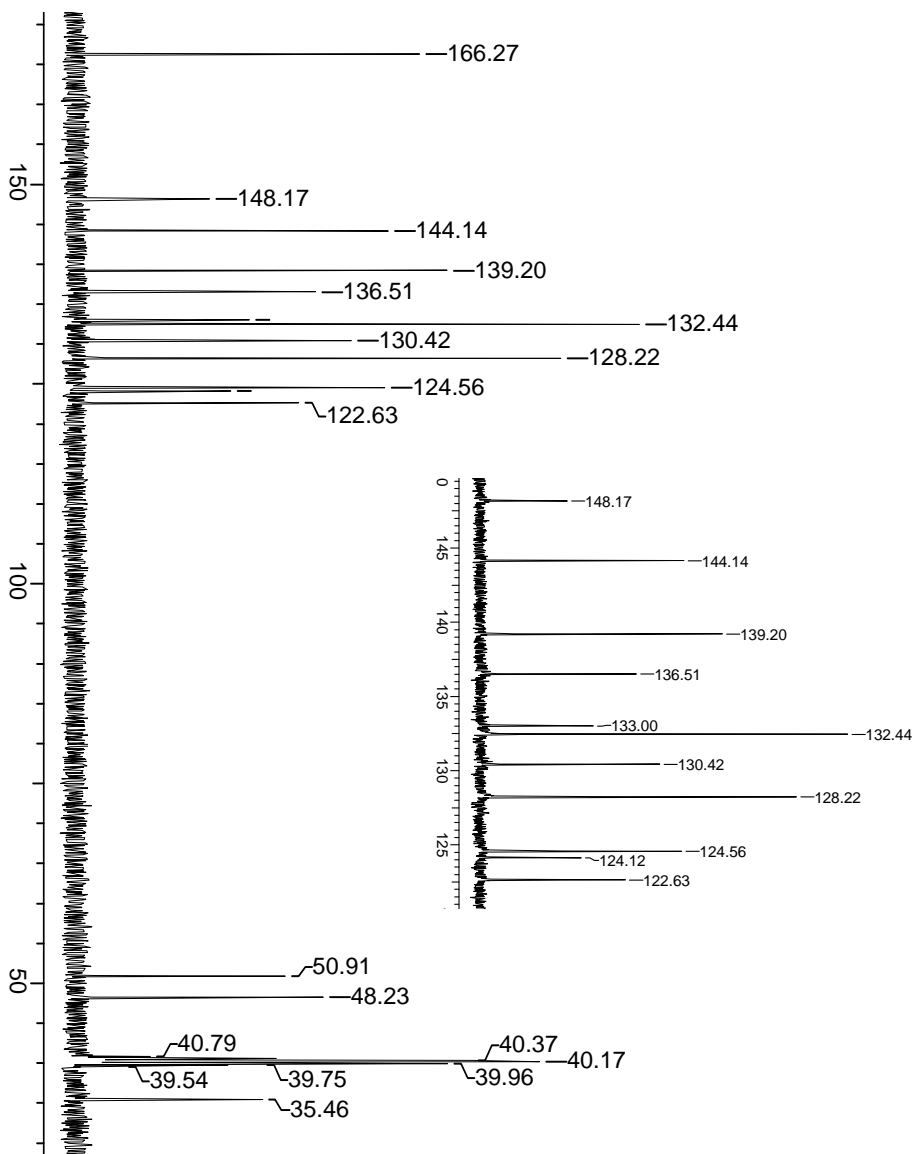
Espectro 66: Espectro de NOESY(CDCI₃, 400 MHz) do composto **18c**.



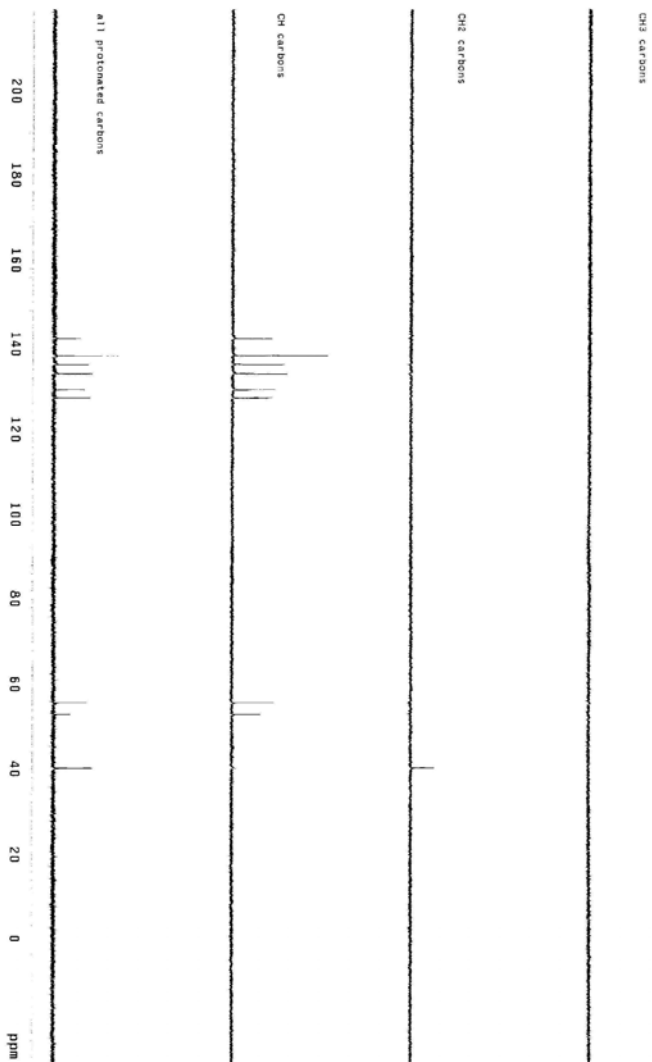
Espectro 67: Espectro de NOEDIFF (CDCl₃, 400 MHz) do composto 18c.



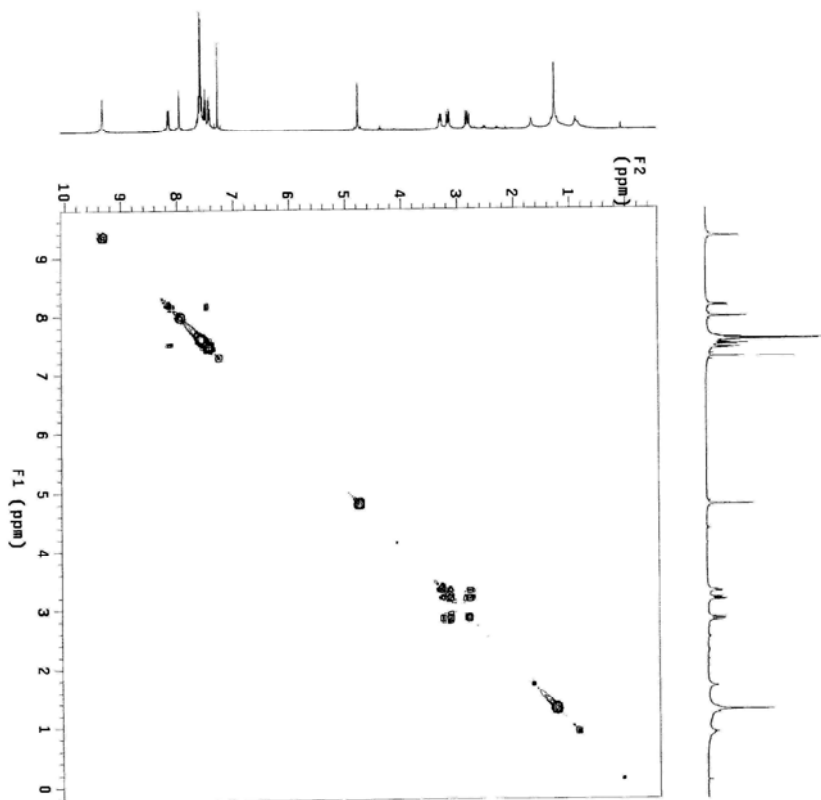
Espectro 68: Espectrômetro de massas do composto **18c**.



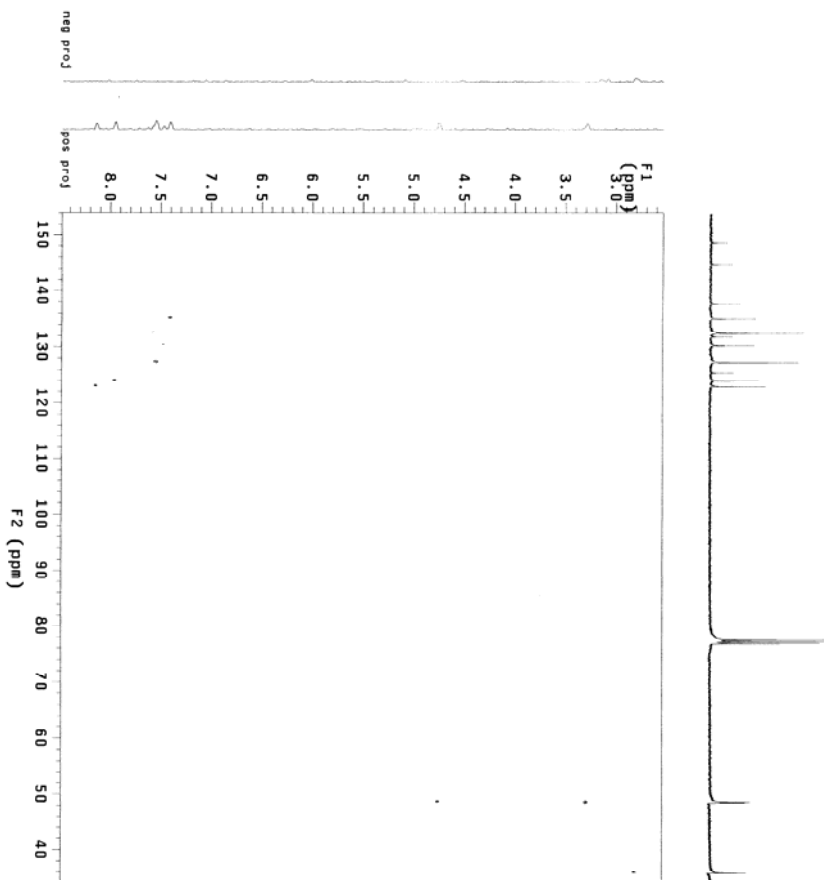
Espectro 70: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 18d.



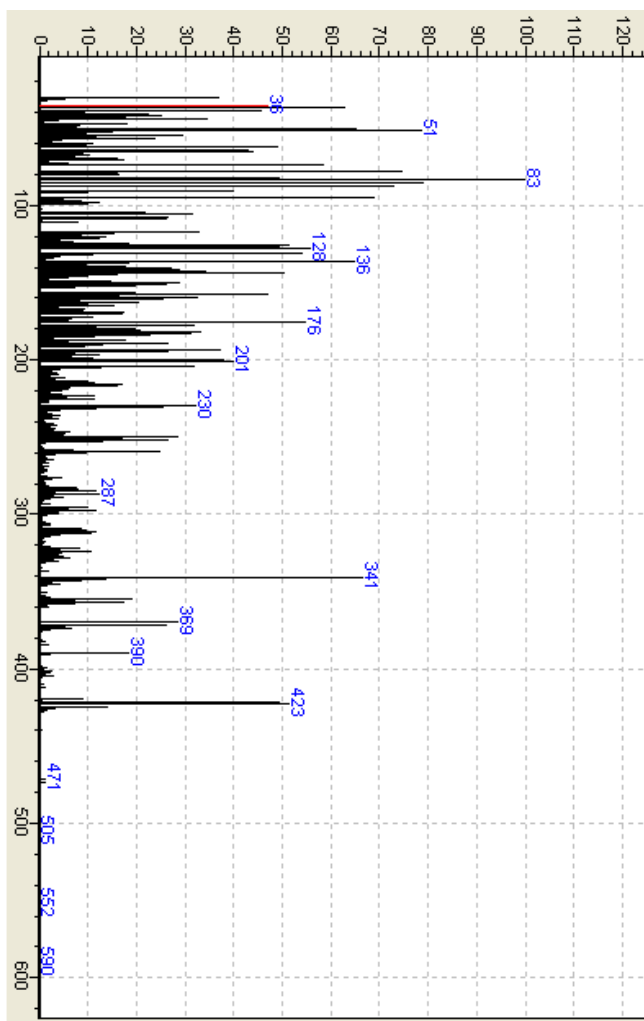
Espectro 71: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **18d**.



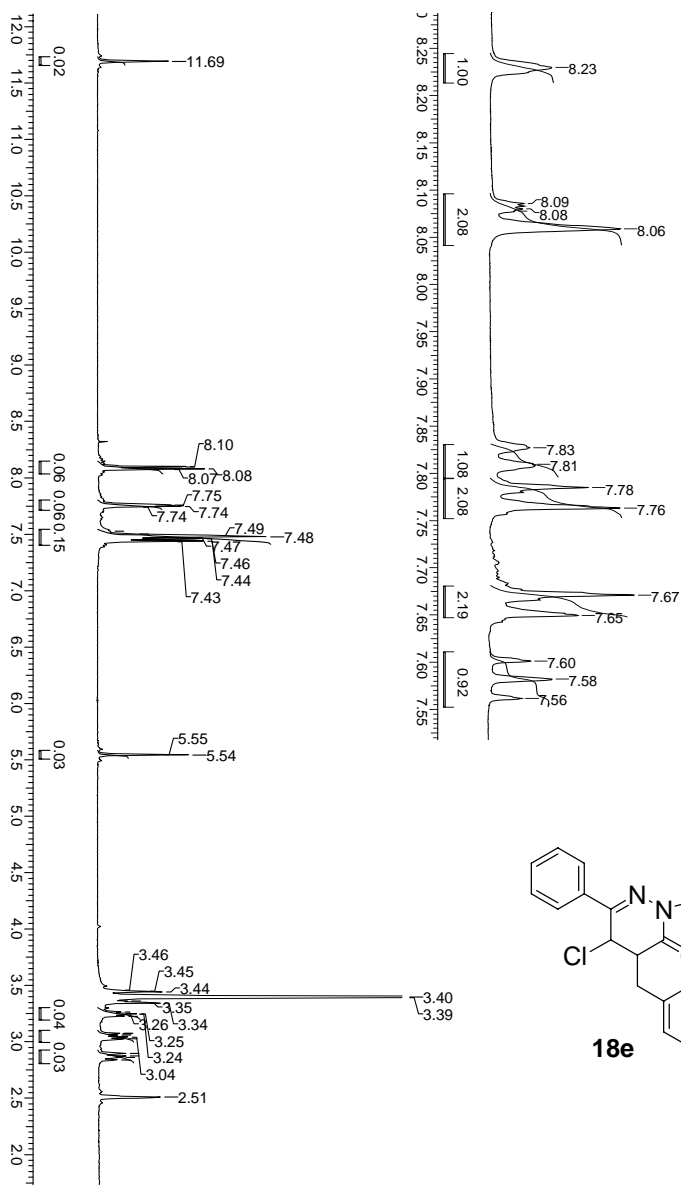
Espectro 72: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto **18d**.



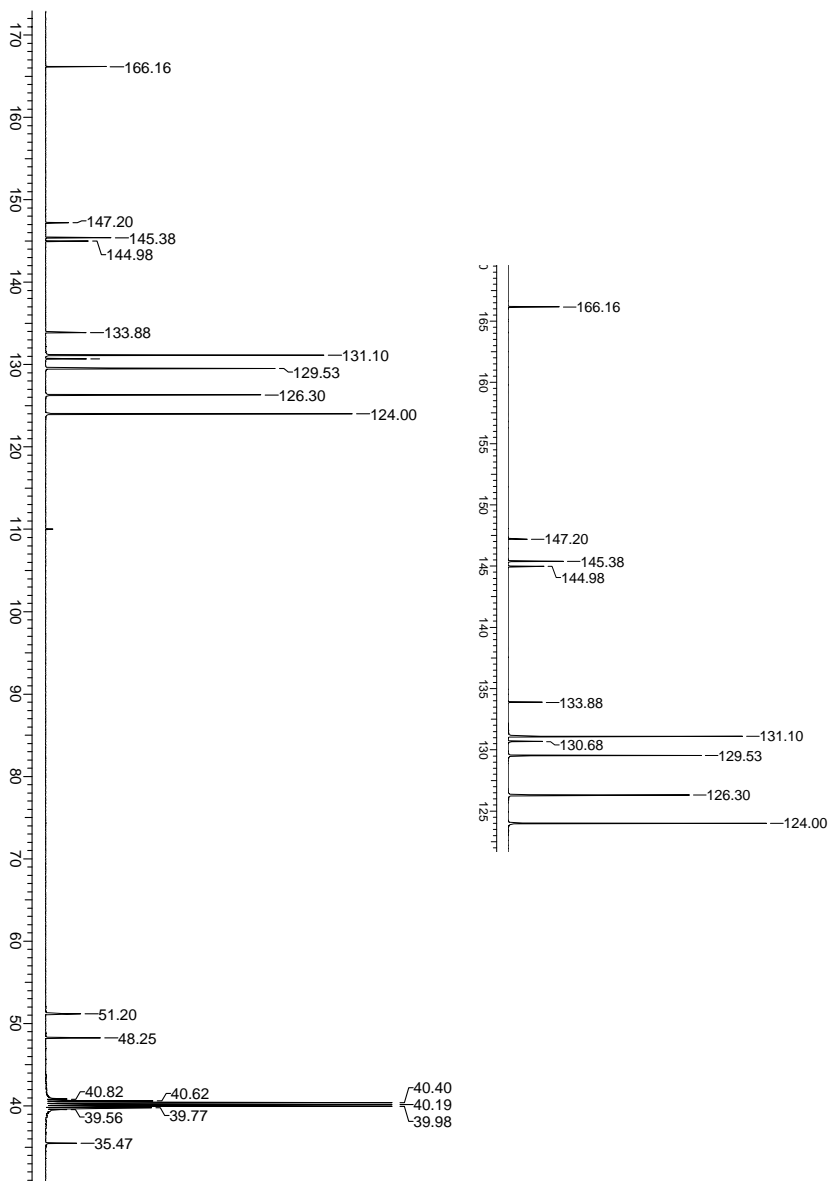
Espectro 73: Espectro de HETCOR (DMSO) do composto **18d**.



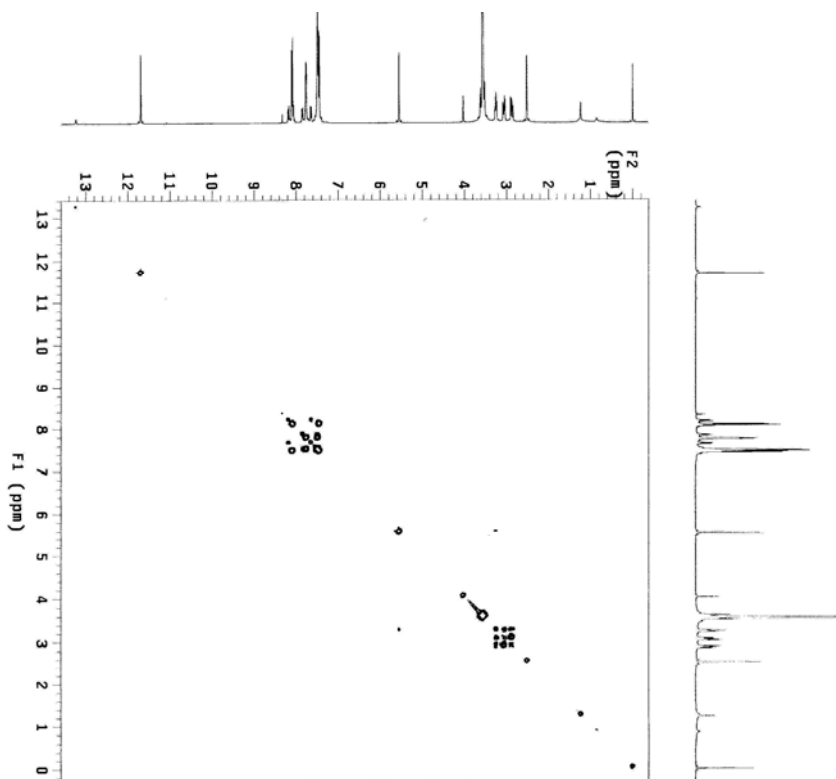
Espectro 74: Espectrômetro de massas do composto **18d**.



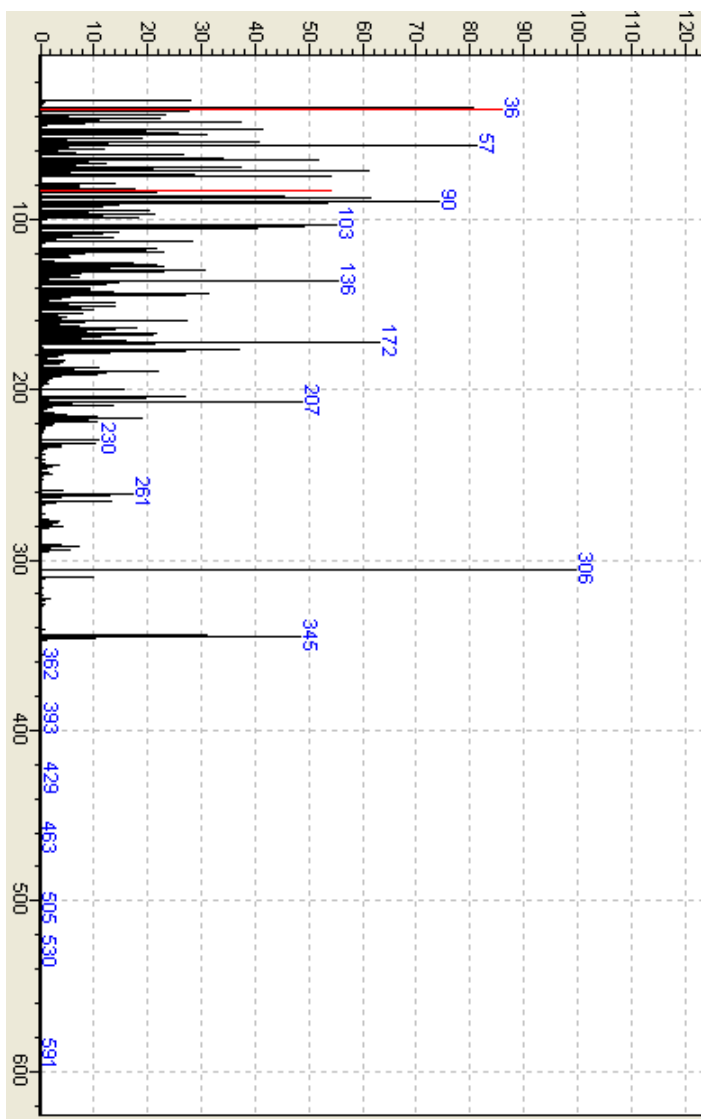
Espectro 75: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **18e**.



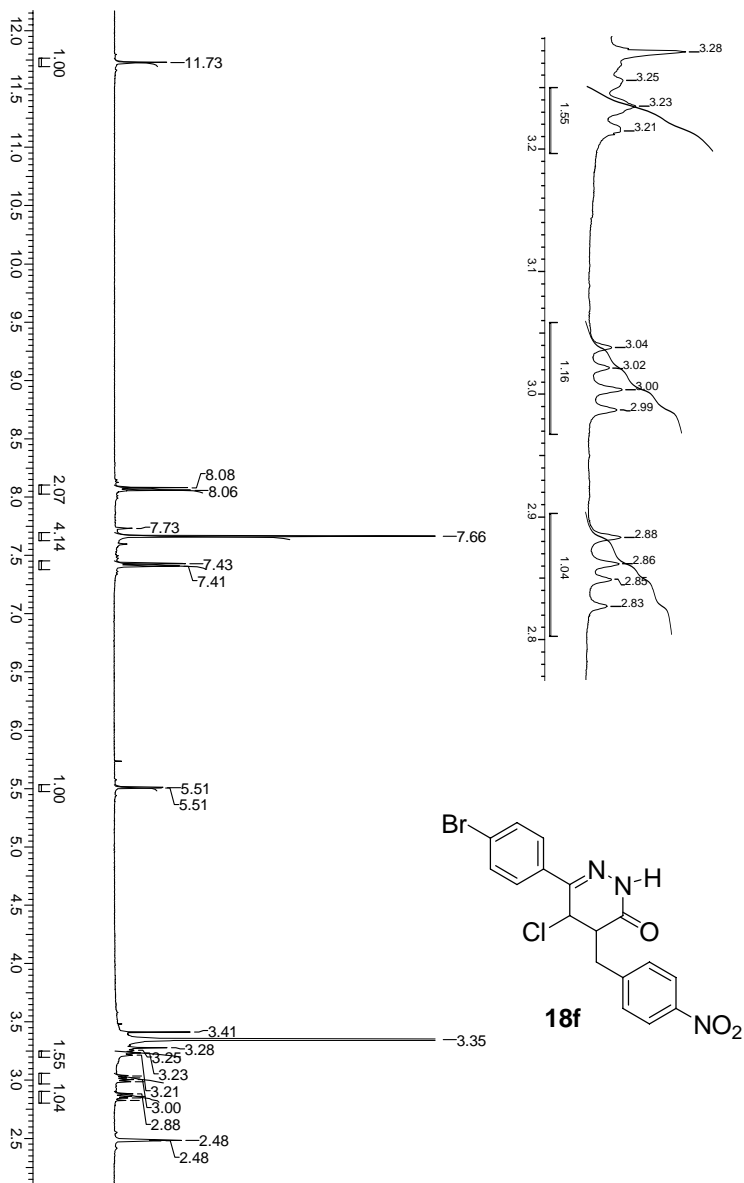
Espectro 76: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **18e**.



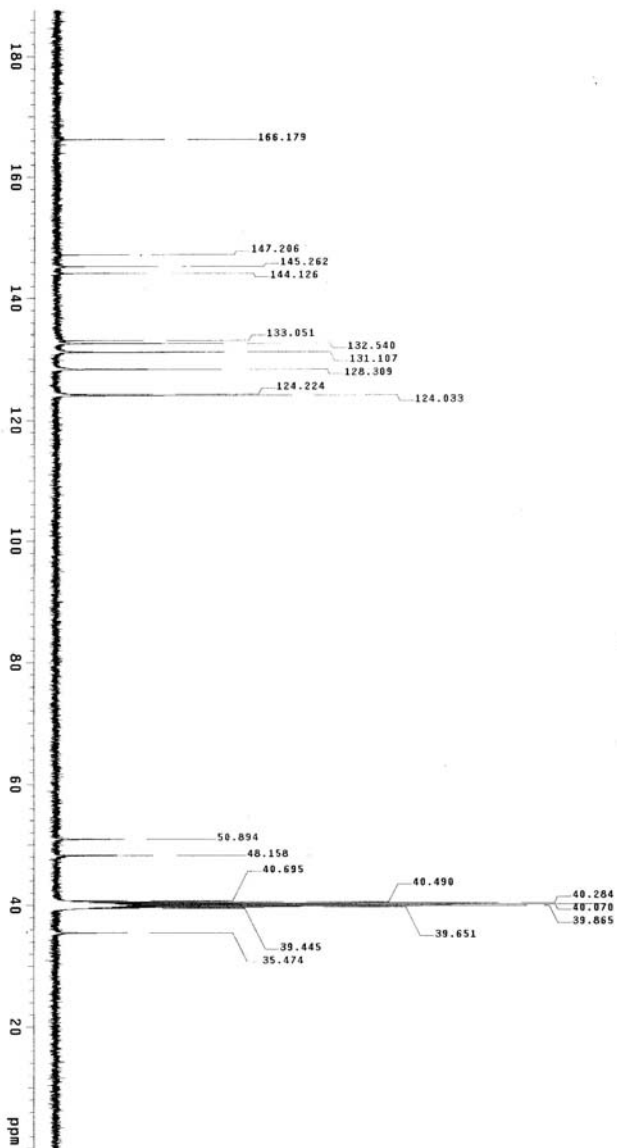
Espectro 77: Espectro de COSY (DMSO, 400 MHz) do composto **18e**.



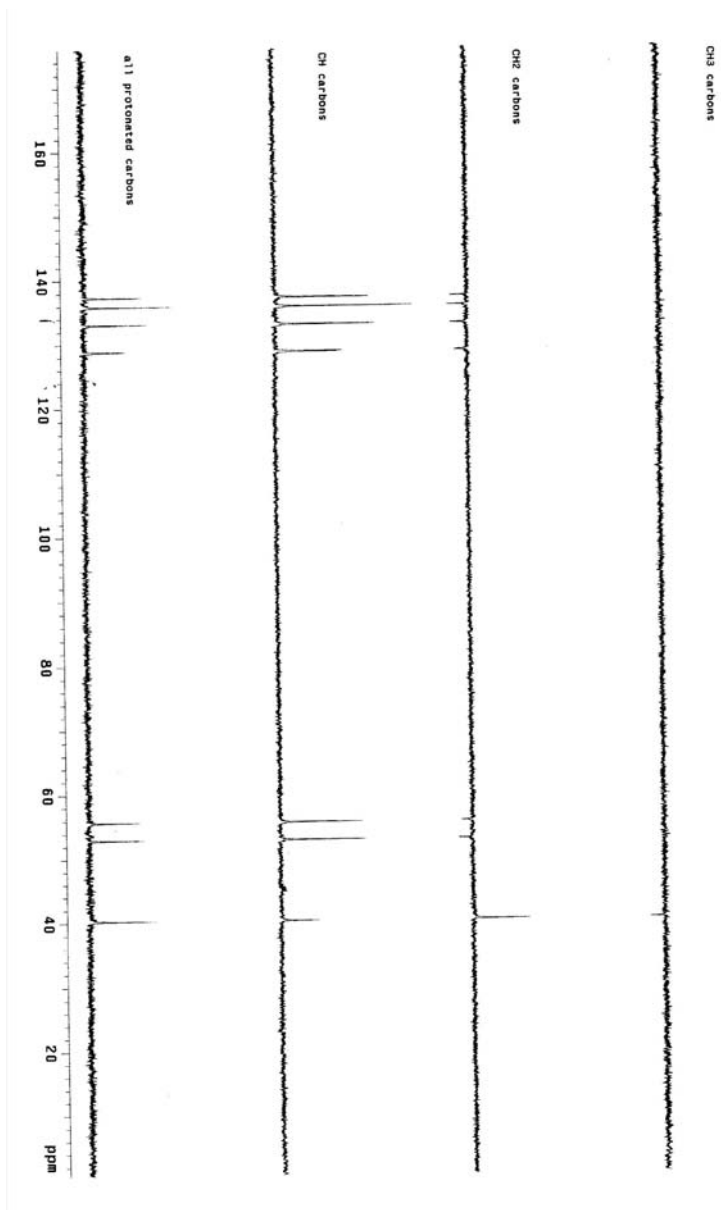
Espectro 78: Espectrômetro de massas do composto **18e**.



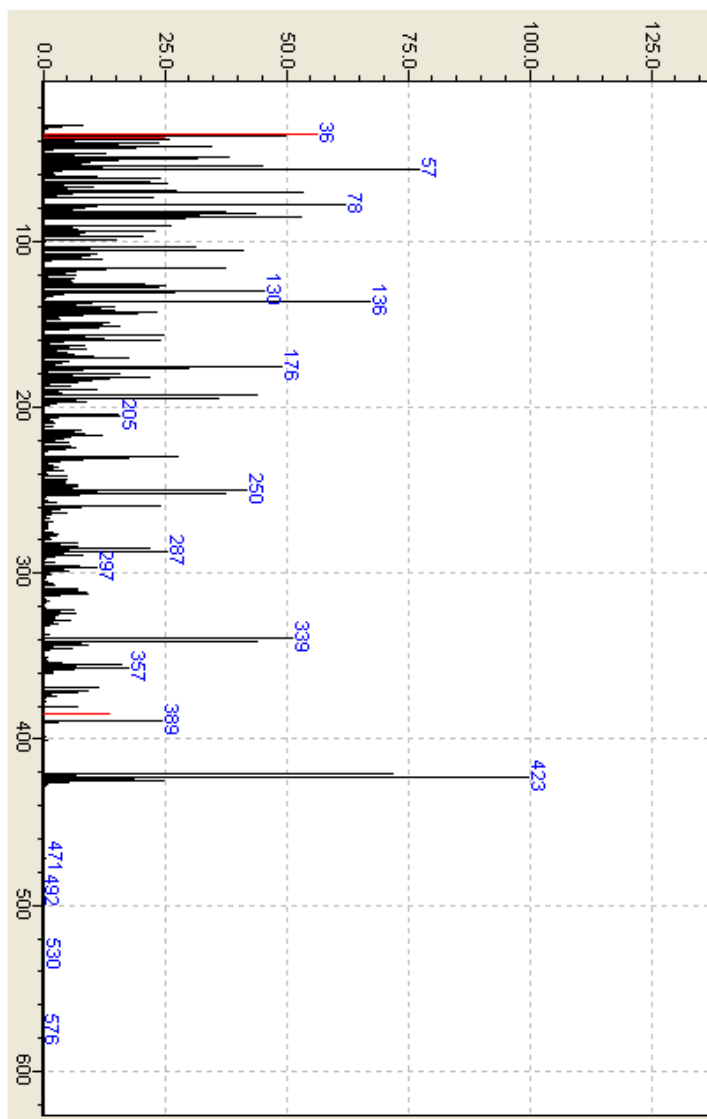
Espectro 79: Espectro de RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) do composto **18f**.



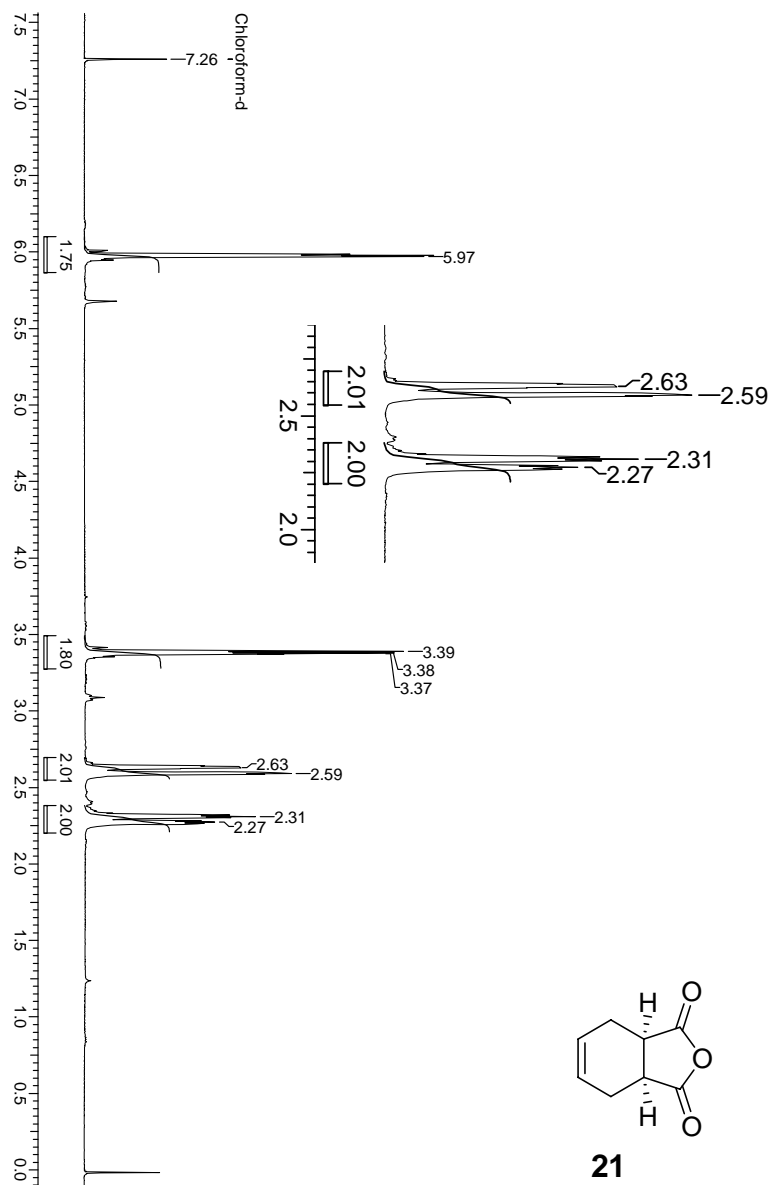
Espectro 80: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 18f.



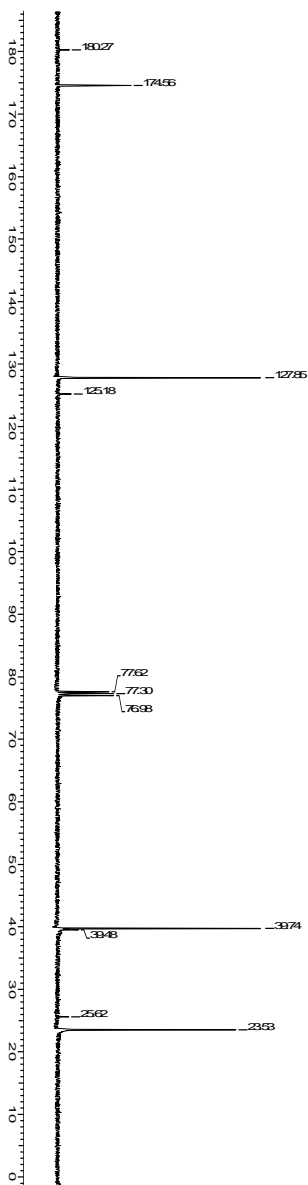
Espectro 81: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **18f**.



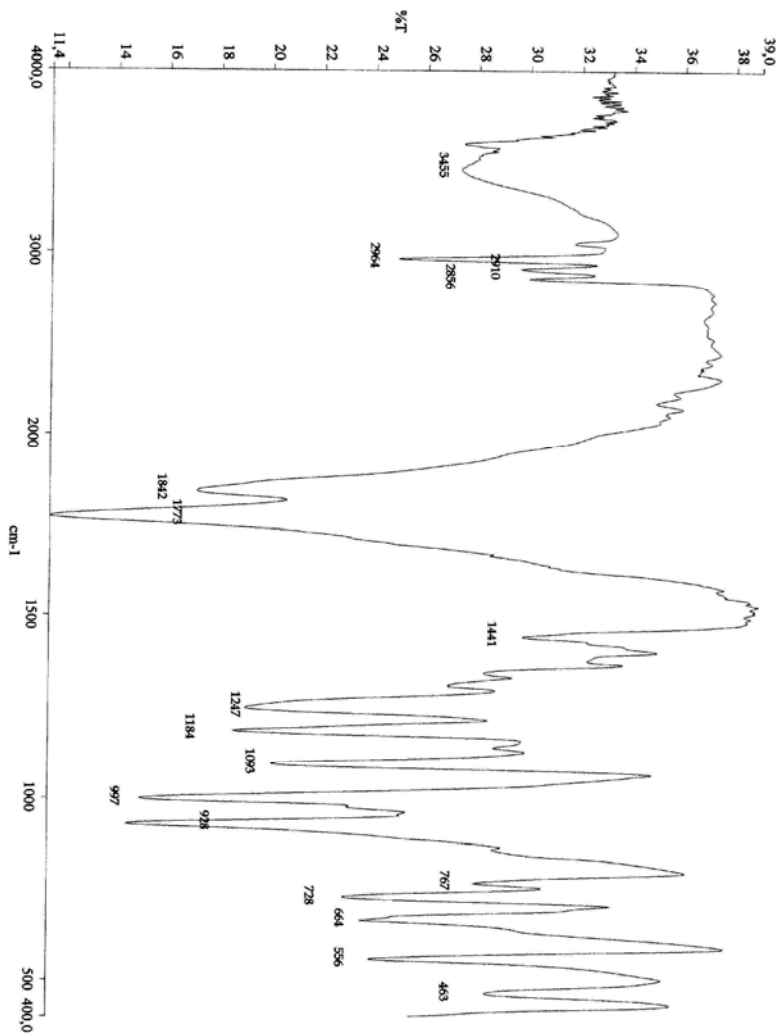
Espectro 82: Espectrômetro de massas do composto **18f**.



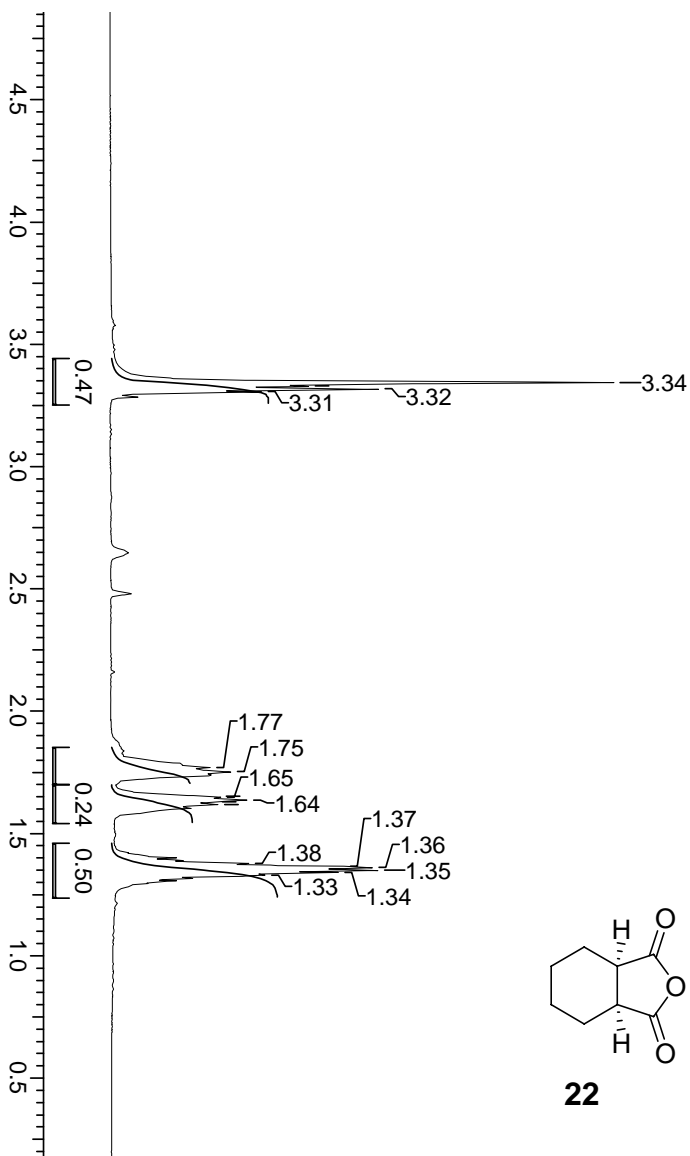
Espectro 83: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **21**.



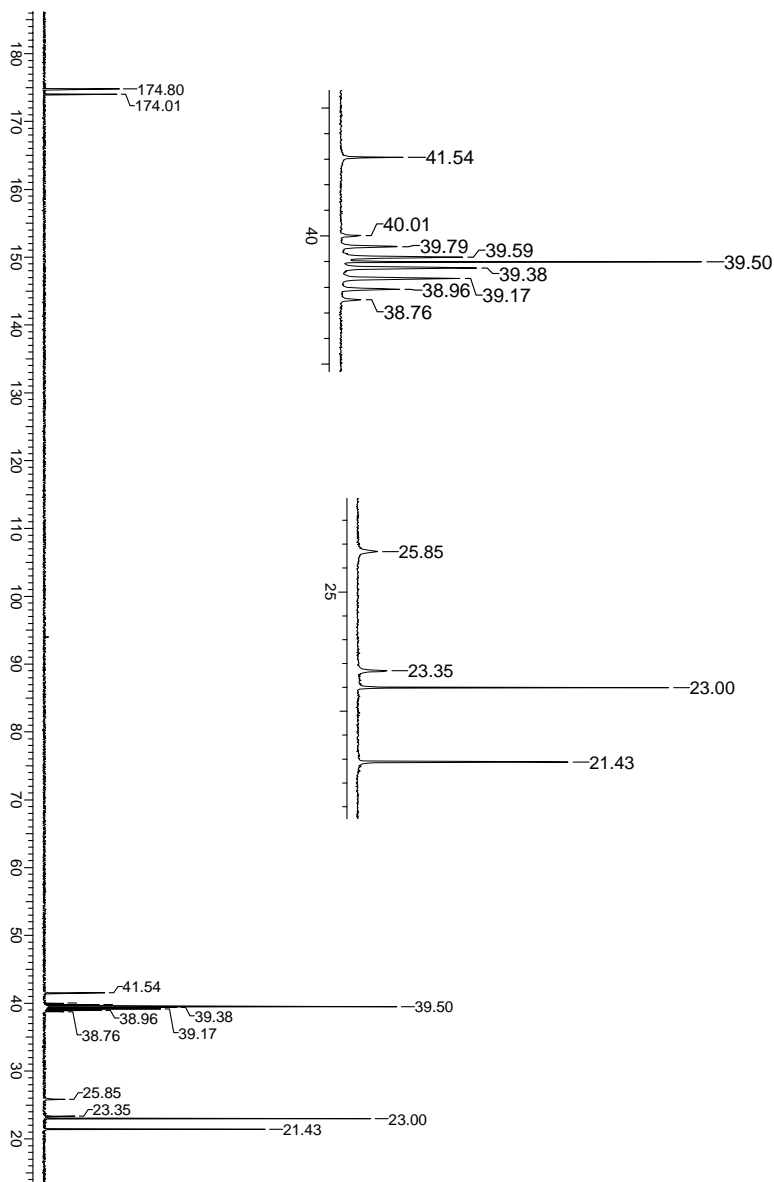
Espectro 84: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 21.



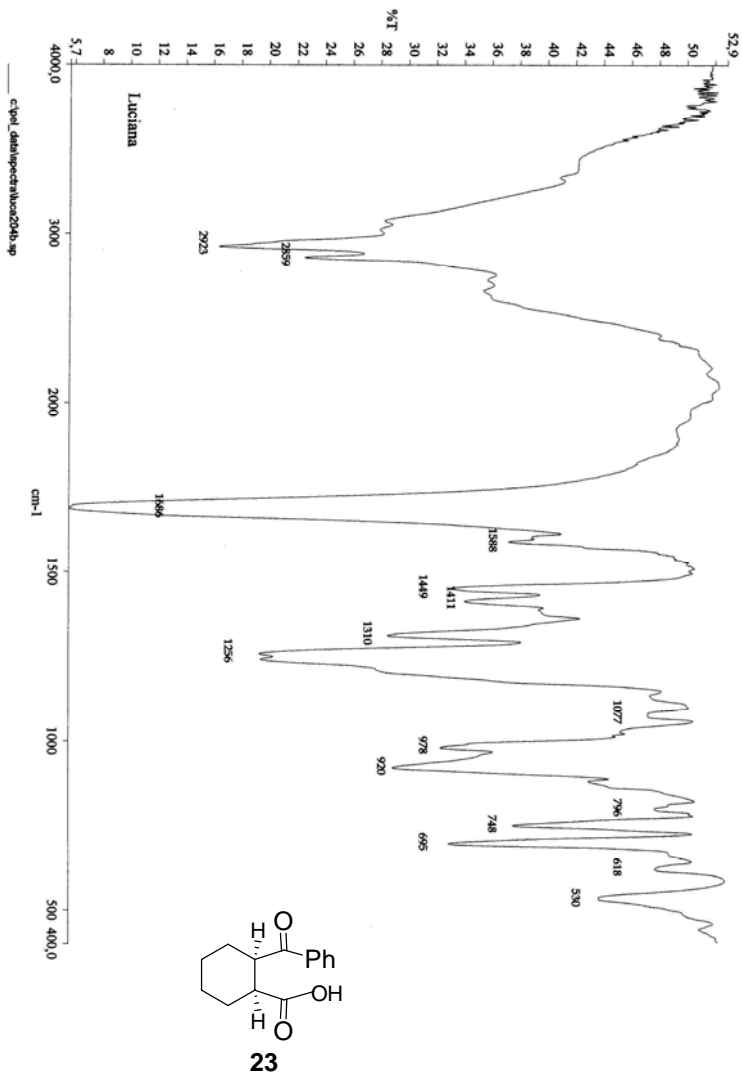
Espectro 85: Espectro de IV (KBr) do composto **21**.



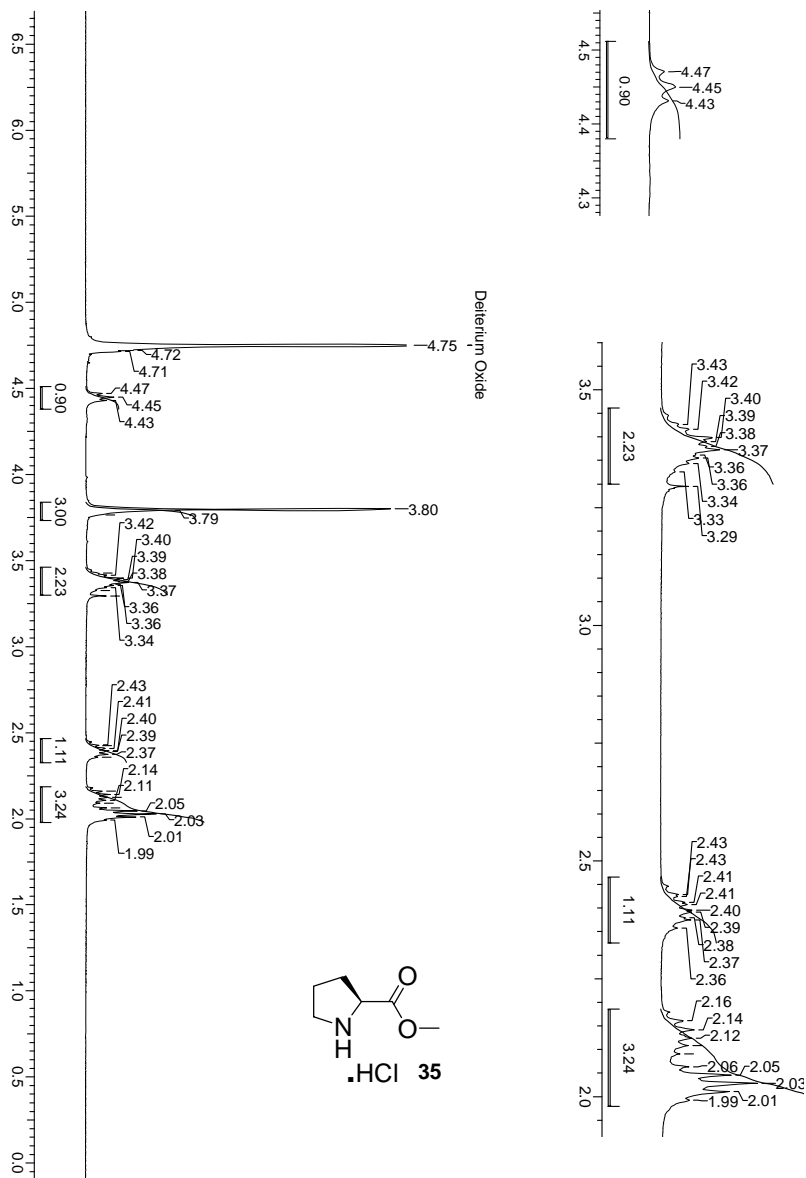
Espectro 86: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **22**.



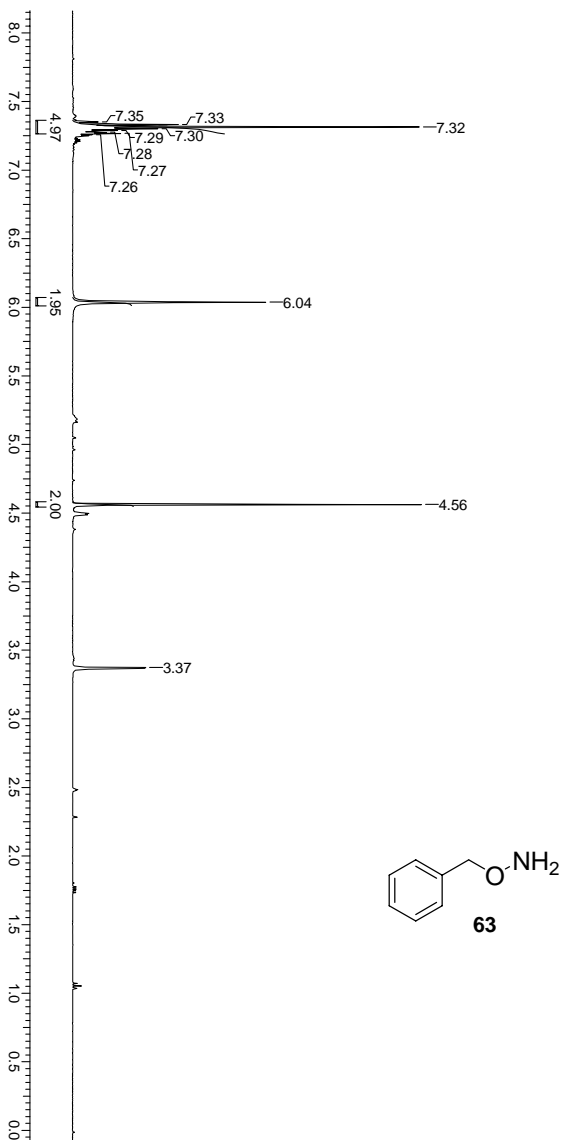
Espectro 87: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **22**.



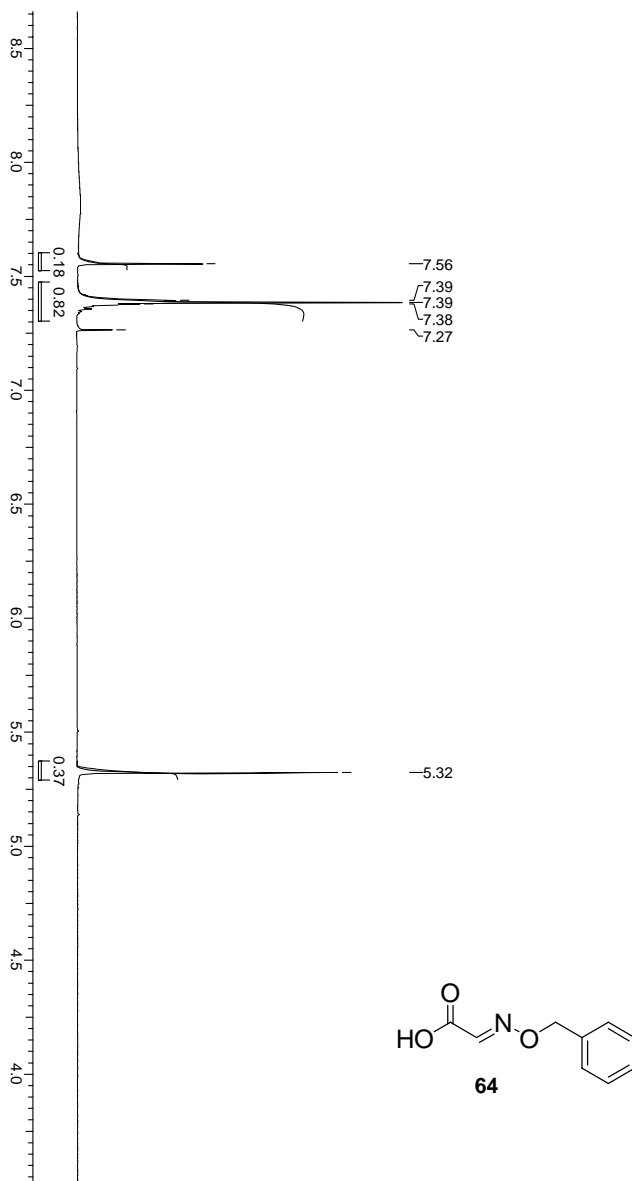
Espectro 88: Espectro de IV (KBr) do composto **23**.



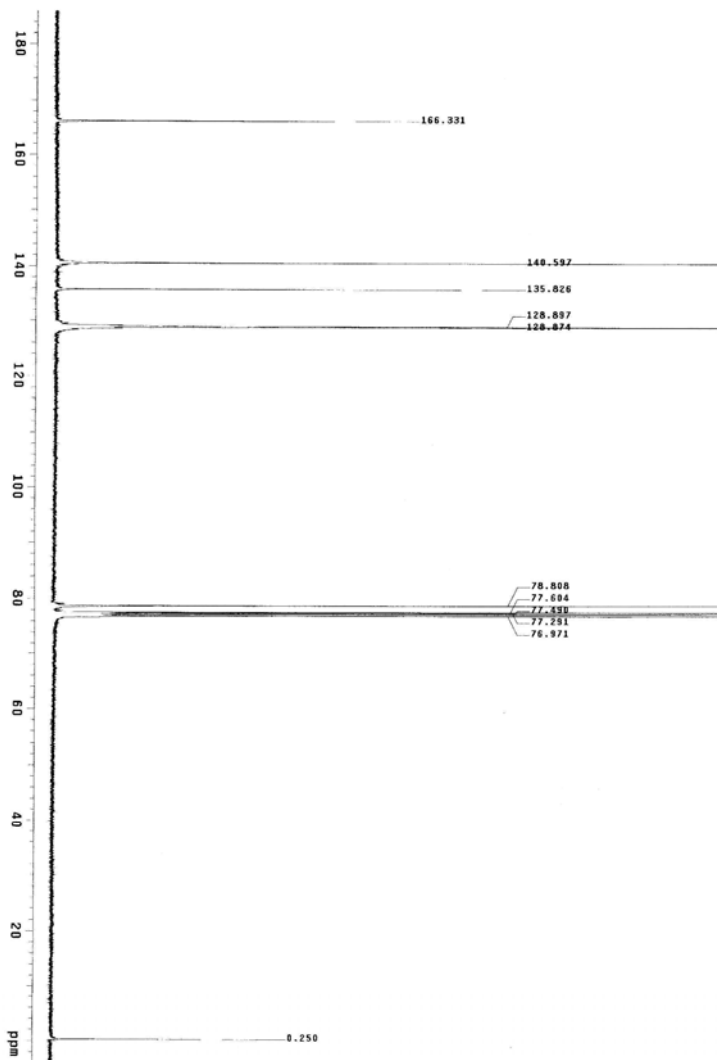
Espectro 89: Espectro de RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) do composto **35**.



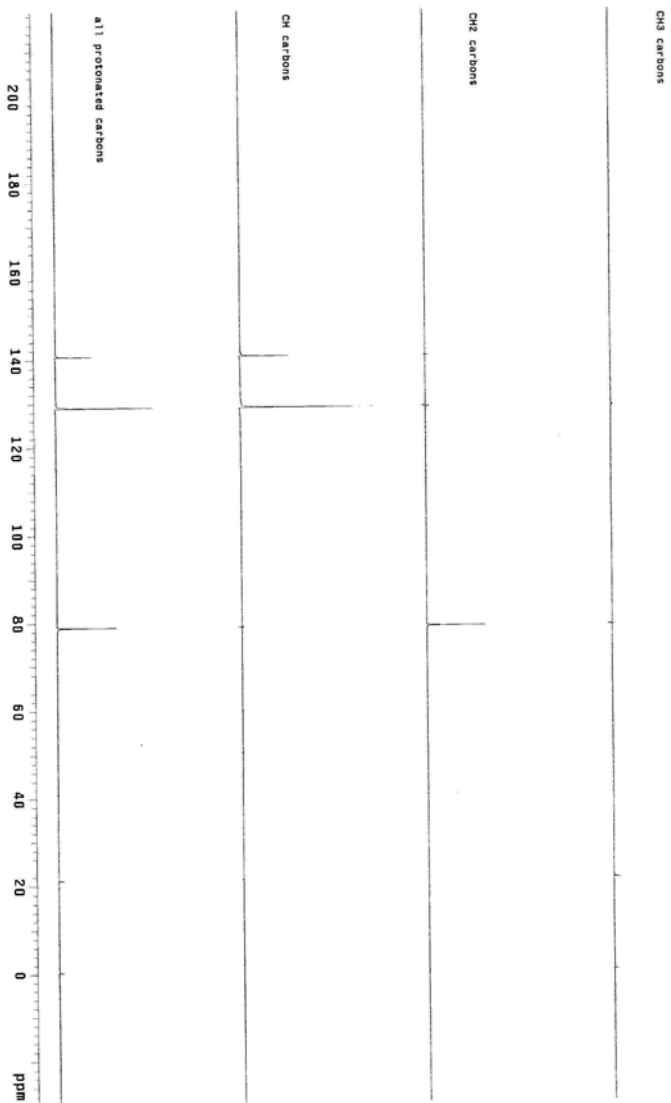
Espectro 90: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **63**.



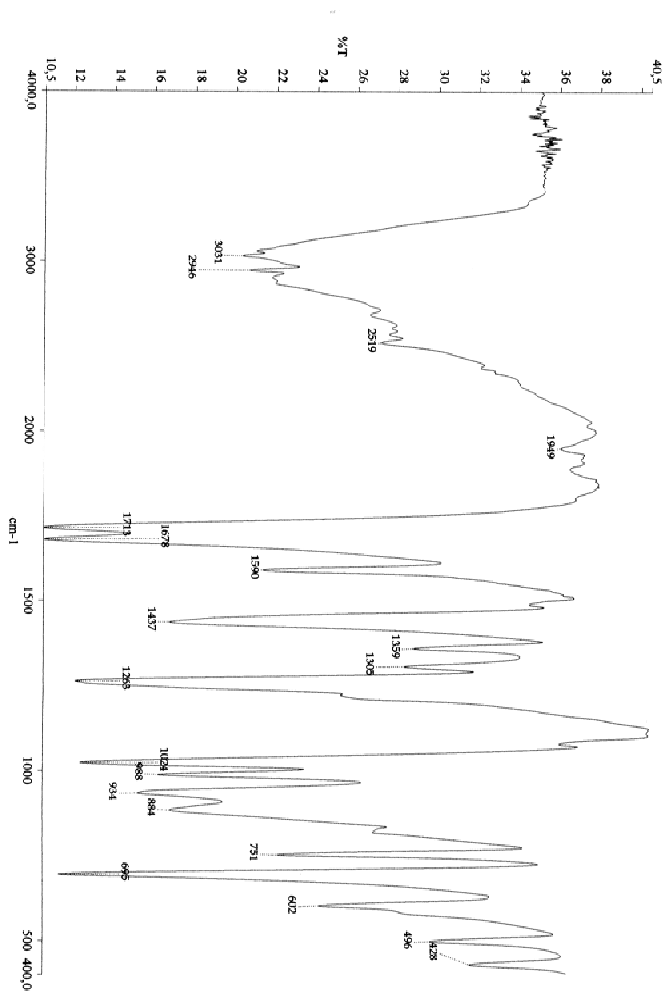
Espectro 91: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **64**.



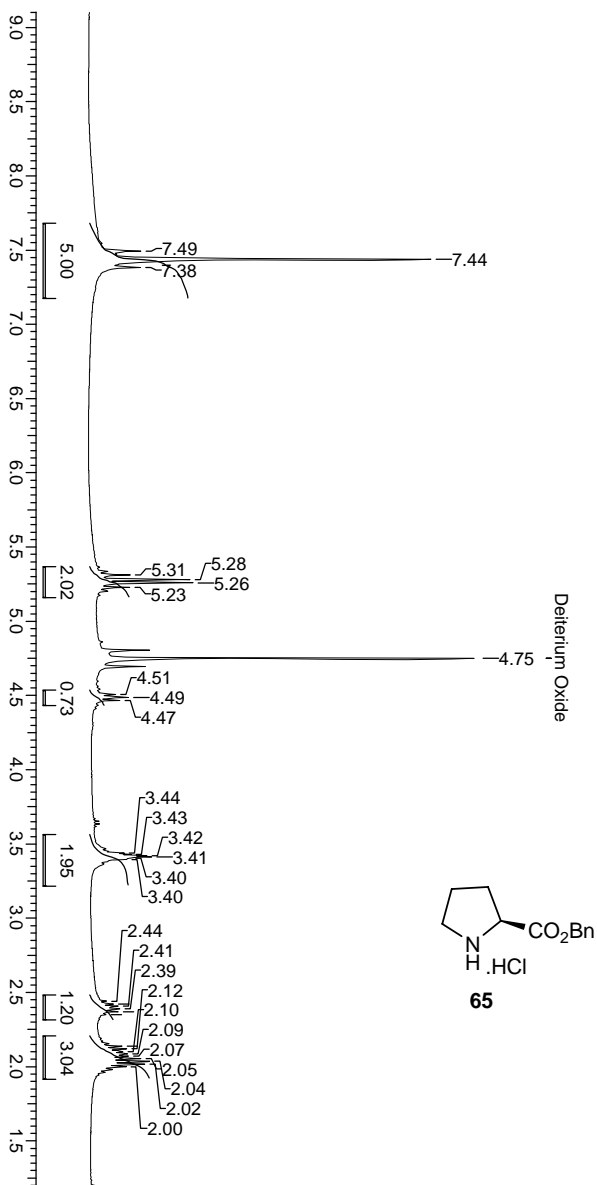
Espectro 92: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **64**.



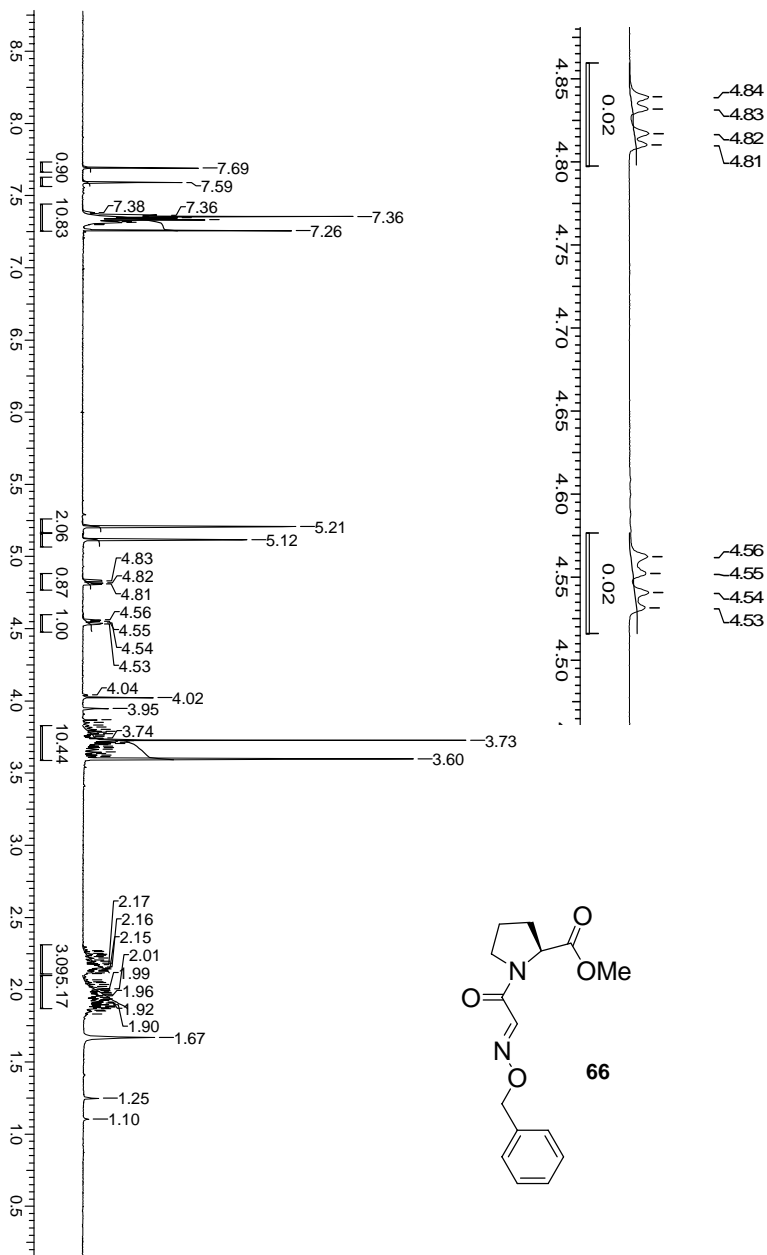
Espectro 93: Espectro de DEPT (CDCl₃, 100 MHz) do composto **64**.



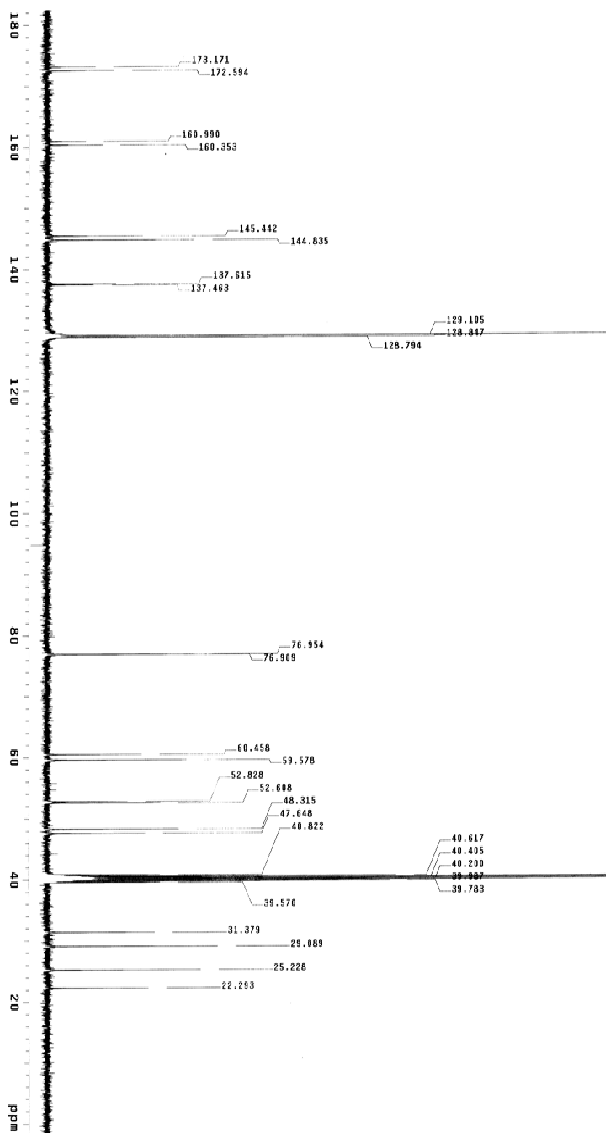
Espectro 94: Espectro de IV (KBr) do composto **64**.



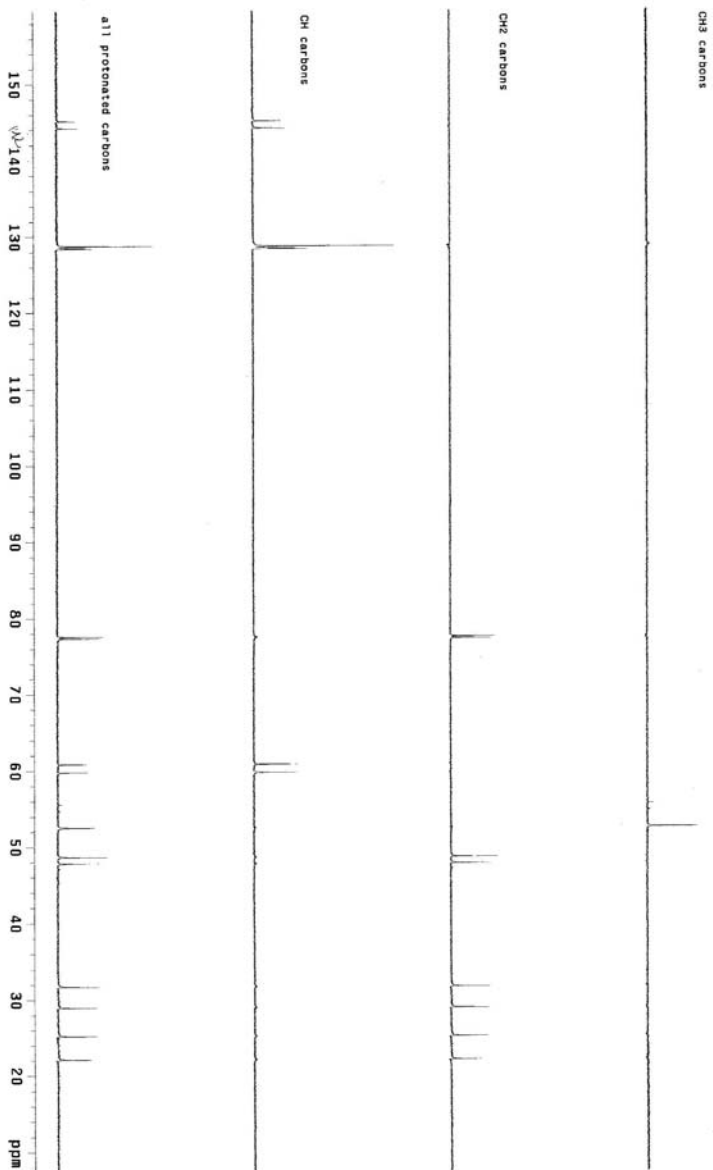
Espectro 95: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **65**.



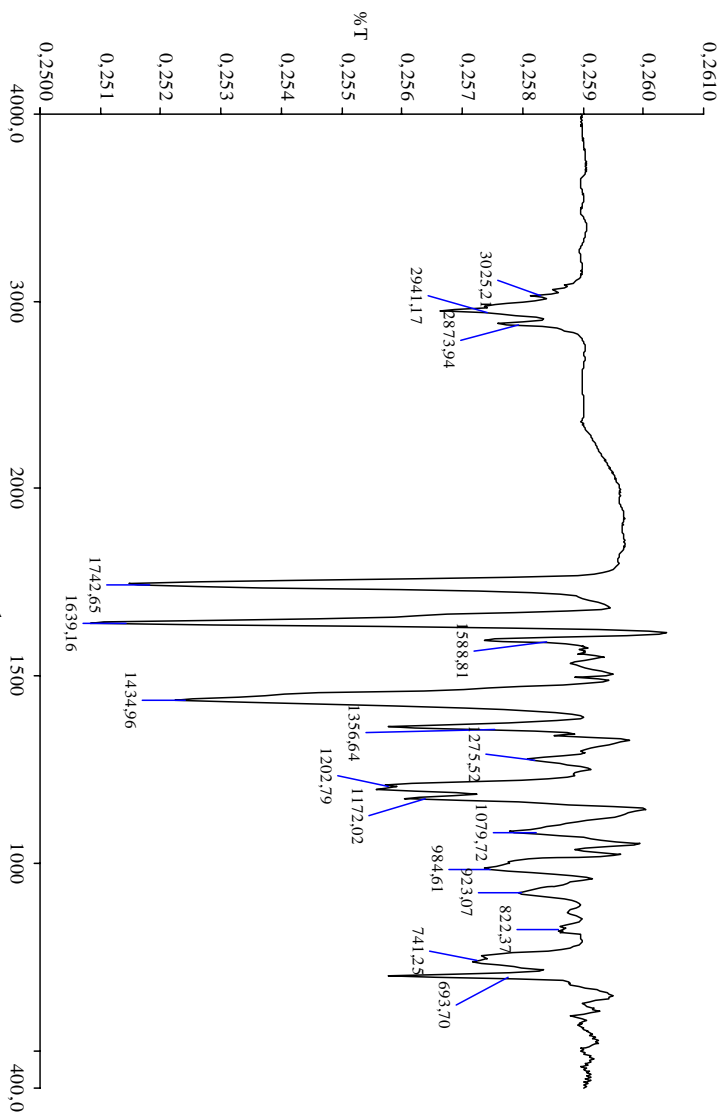
Espectro 96: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **66**.



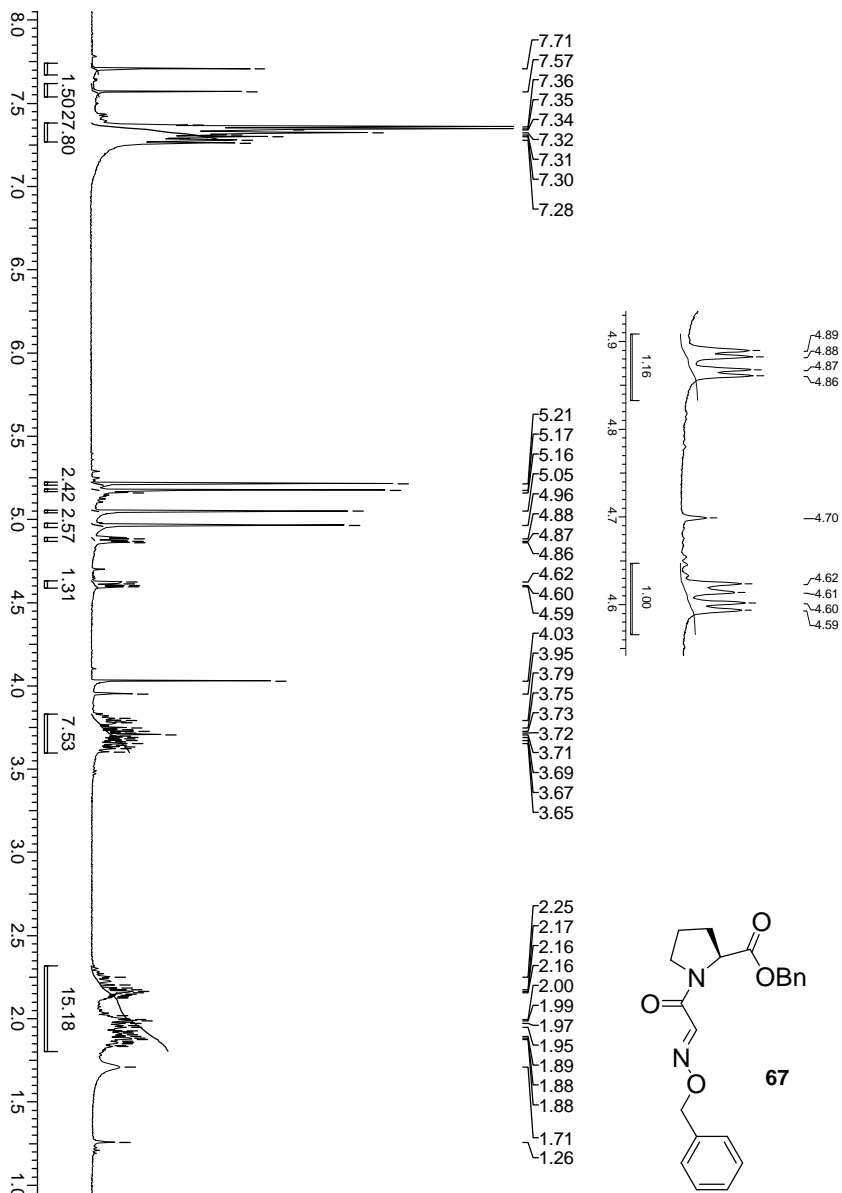
Espectro 97: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto **66**.



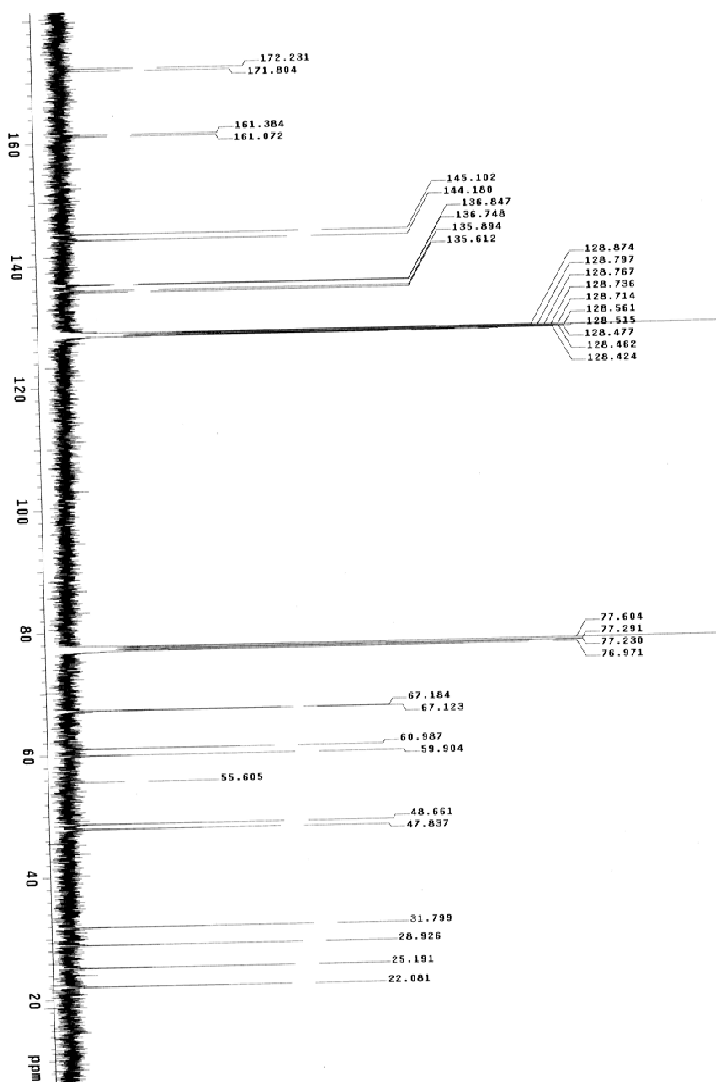
Espectro 98: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **66**.



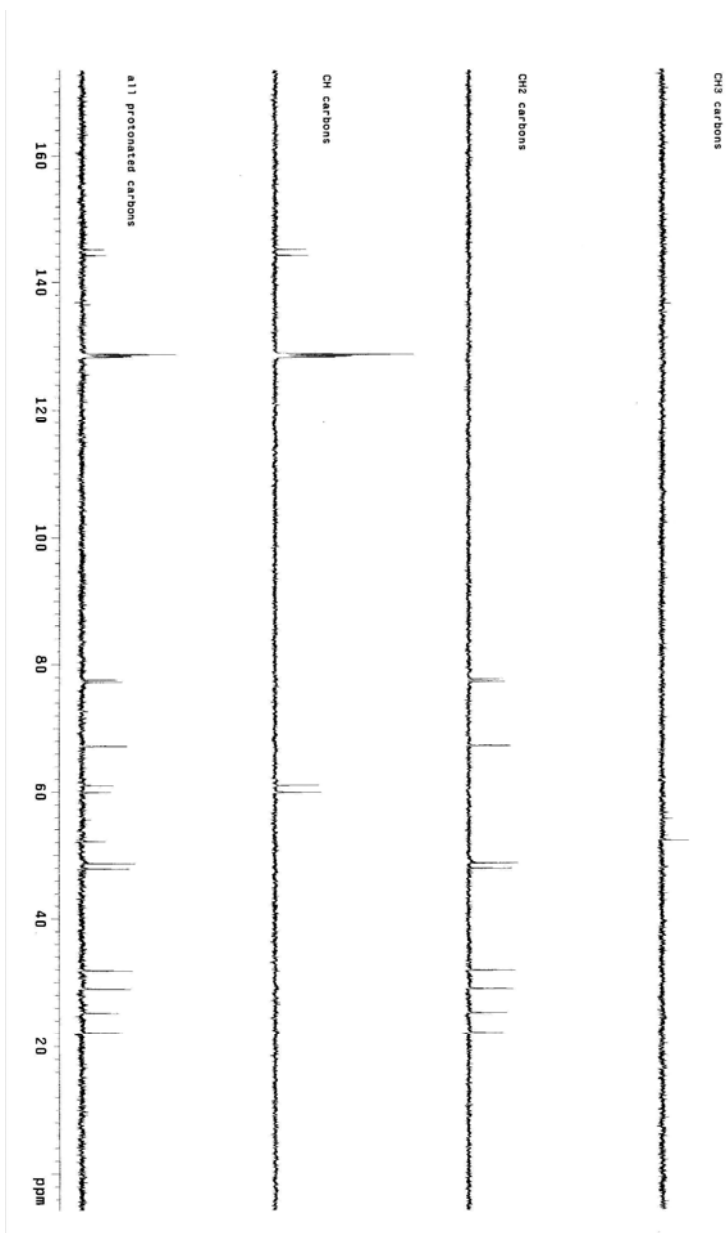
Espectro 99: Espectro de IV (KBr) do composto **66**.



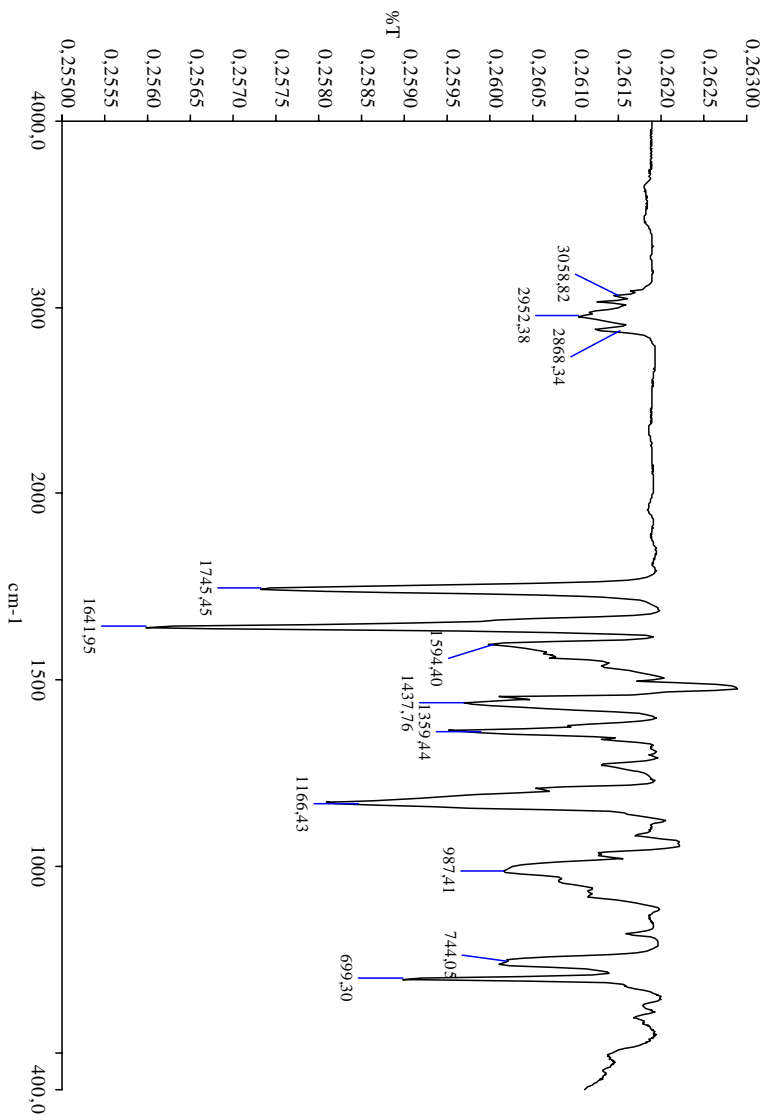
Espectro 100: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **67**.



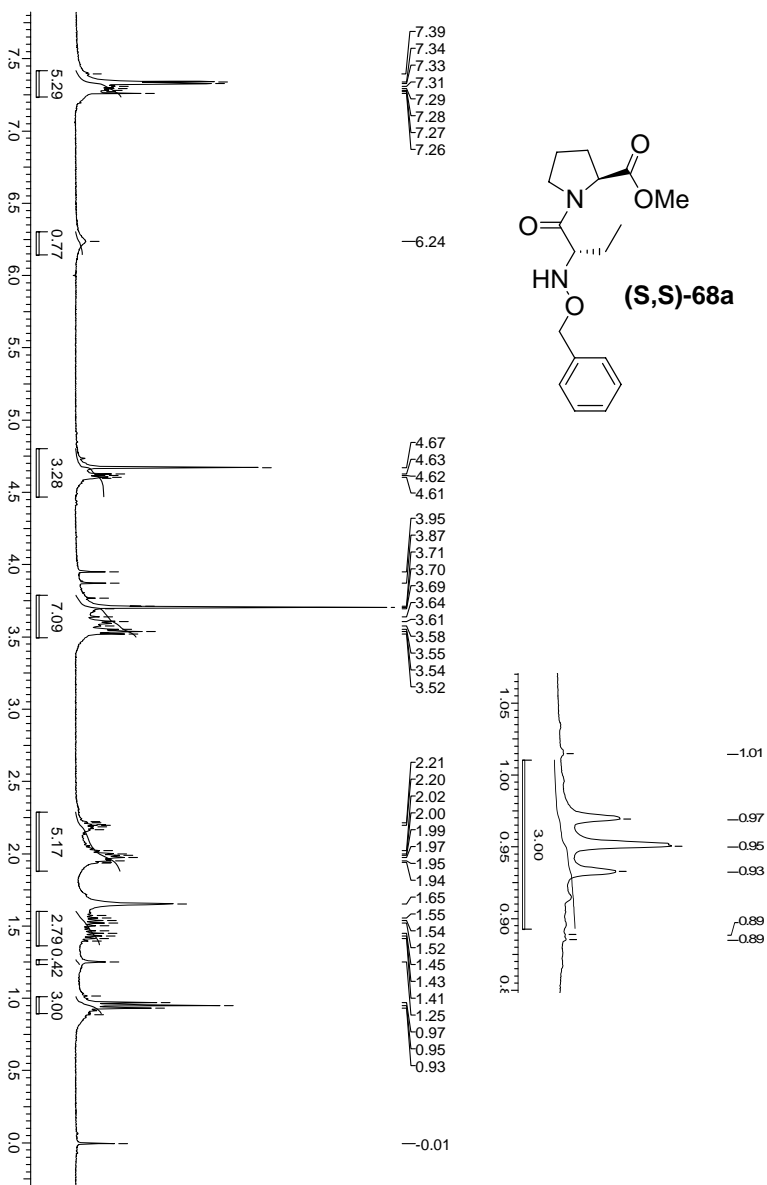
Espectro 101: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 67.



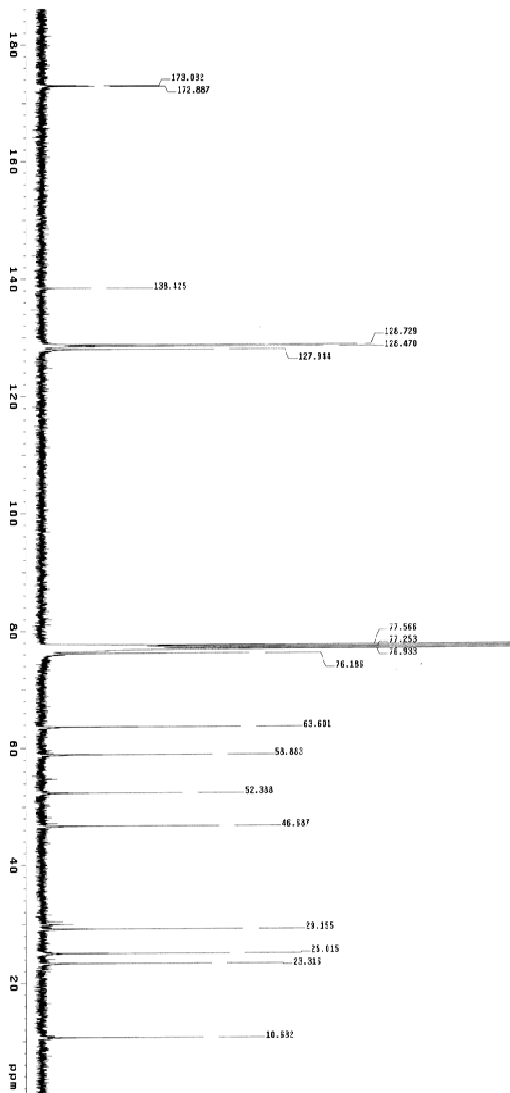
Espectro 102: Espectro de DEPT (CDCl₃, 100 MHz) do composto 67.



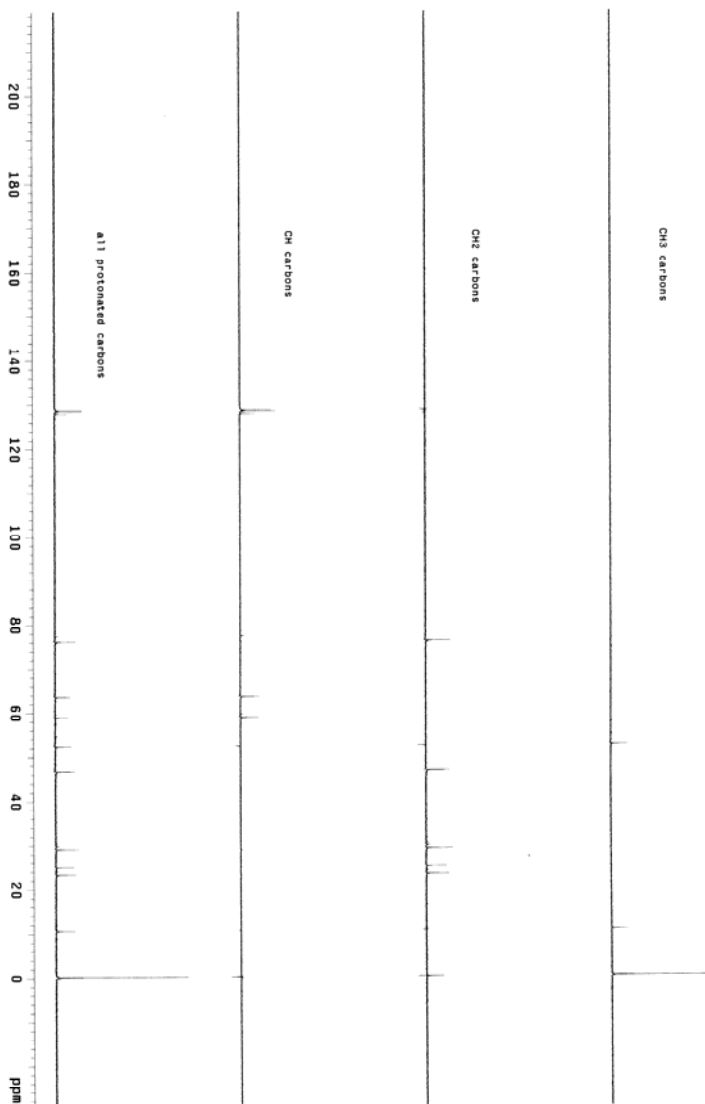
Espectro 103: Espectro de IV (KBr) do composto **67**.



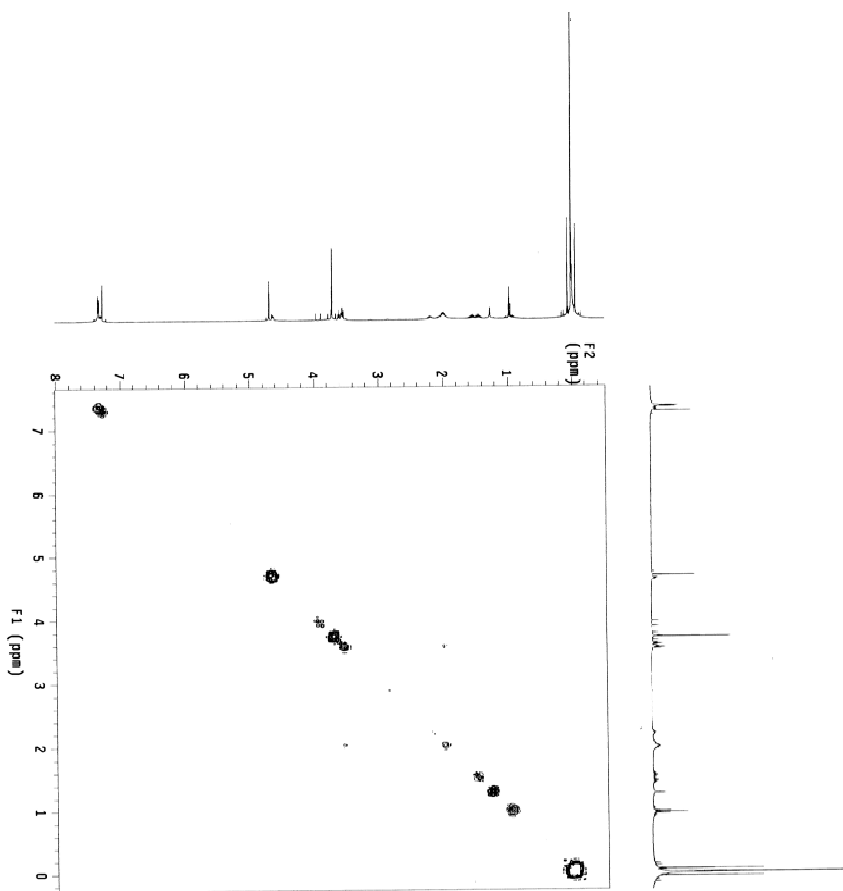
Espectro 104: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **(S,S)-68a**.



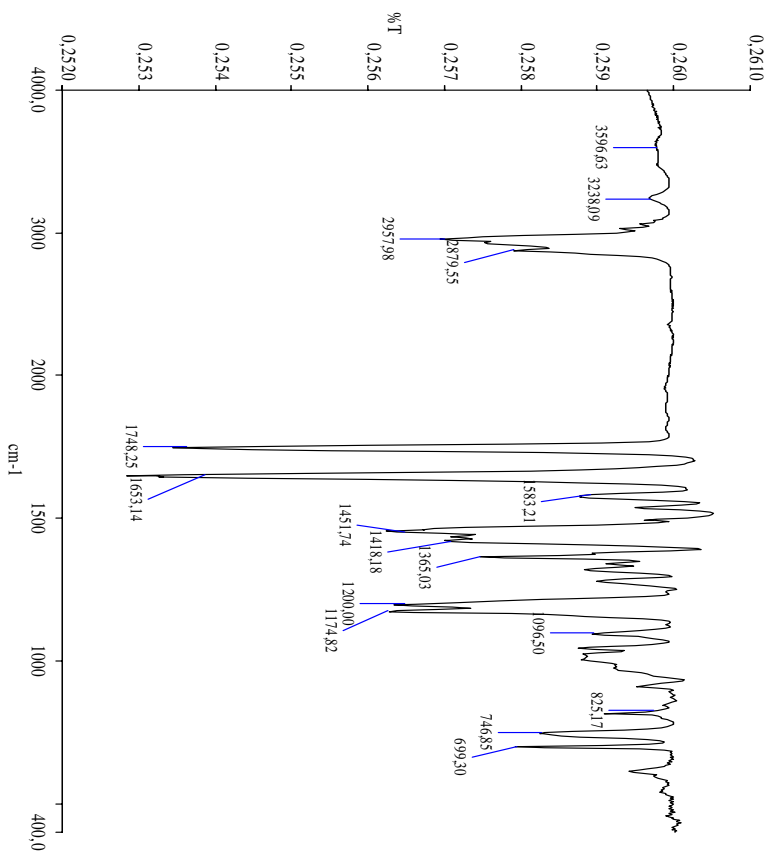
Espectro 105: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-68a.



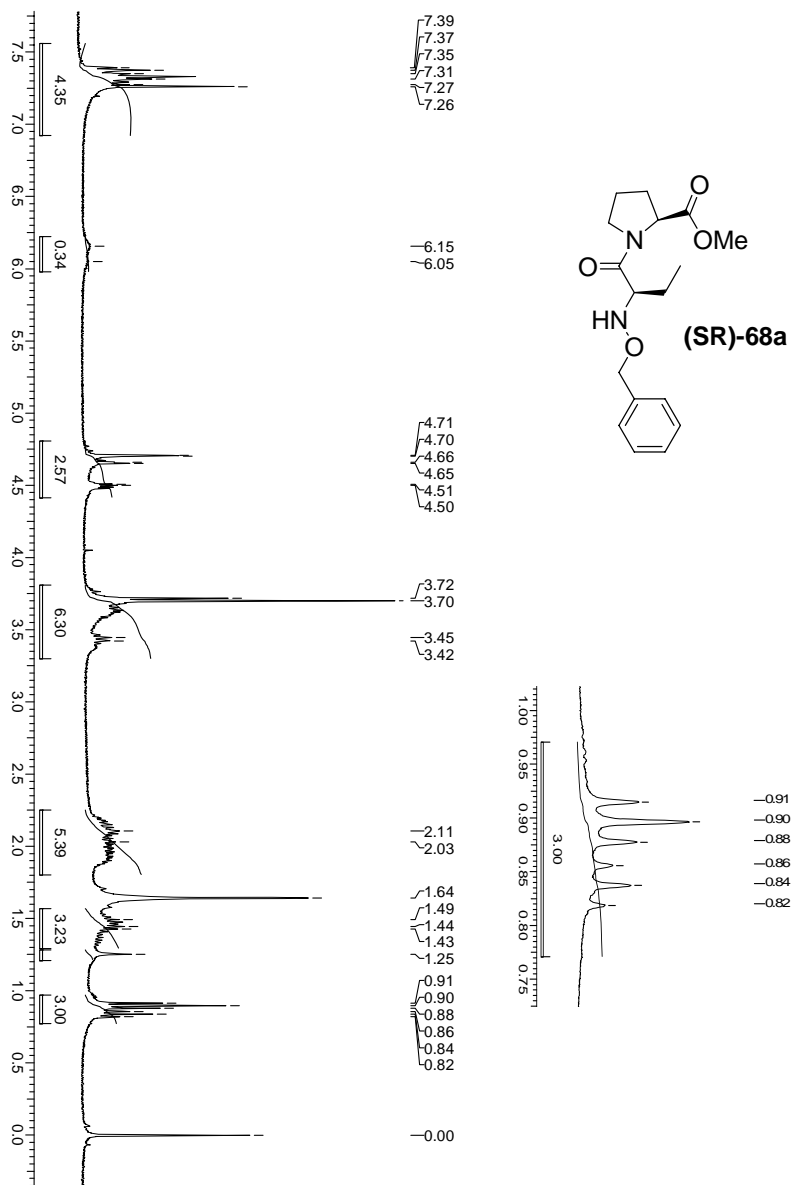
Espectro 106: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-68a.



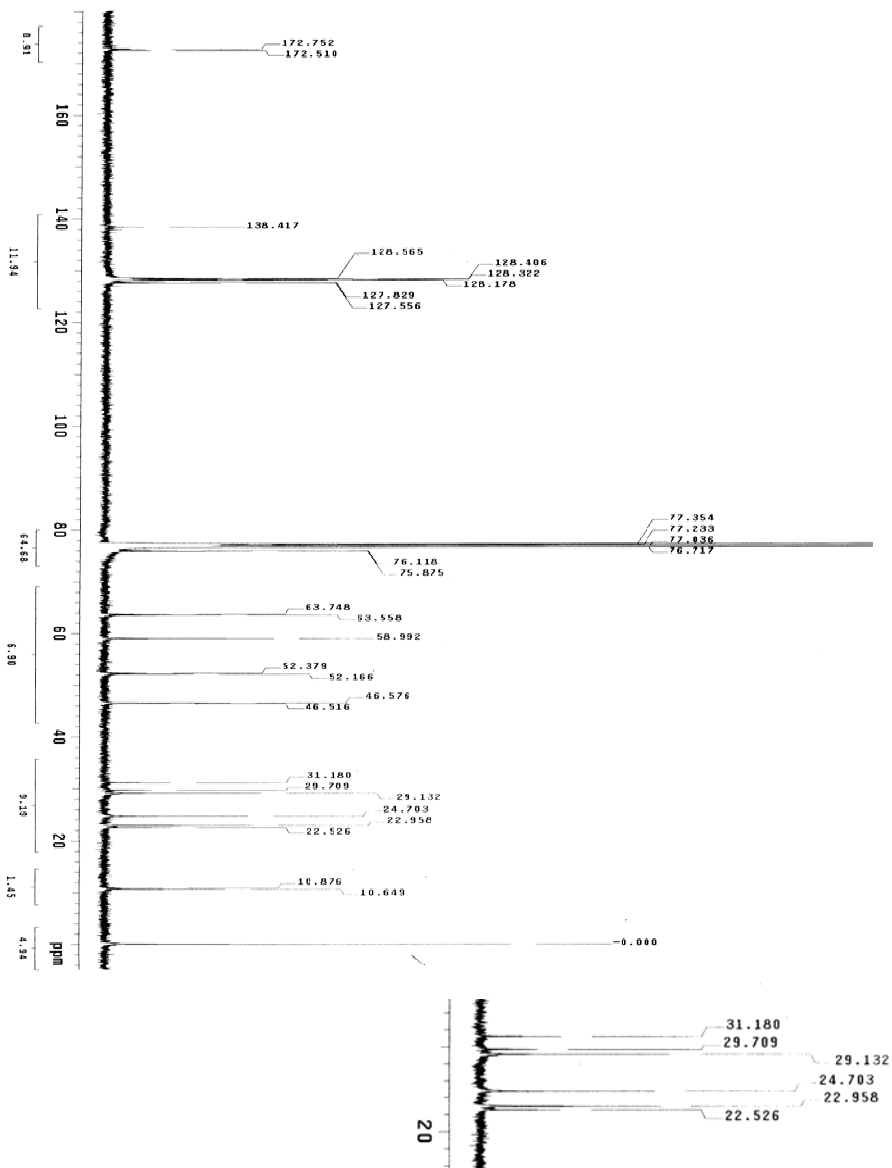
Espectro 107: Espectro de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,S)-68a.



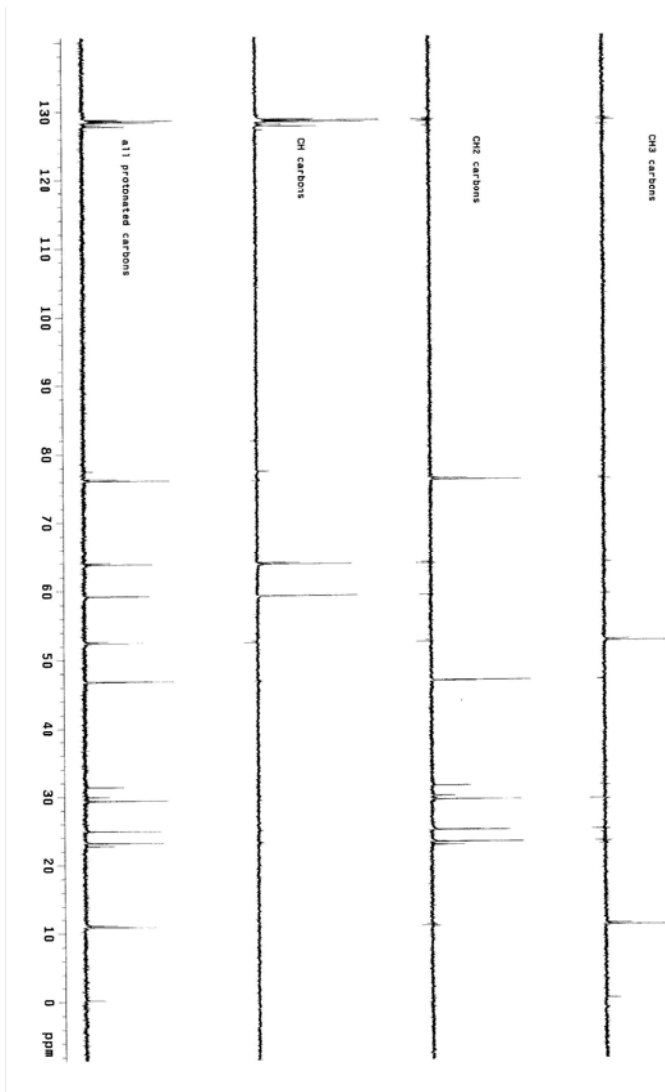
Espectro 108: Espectro de IV (KBr) do composto **(S,S)-68a**.



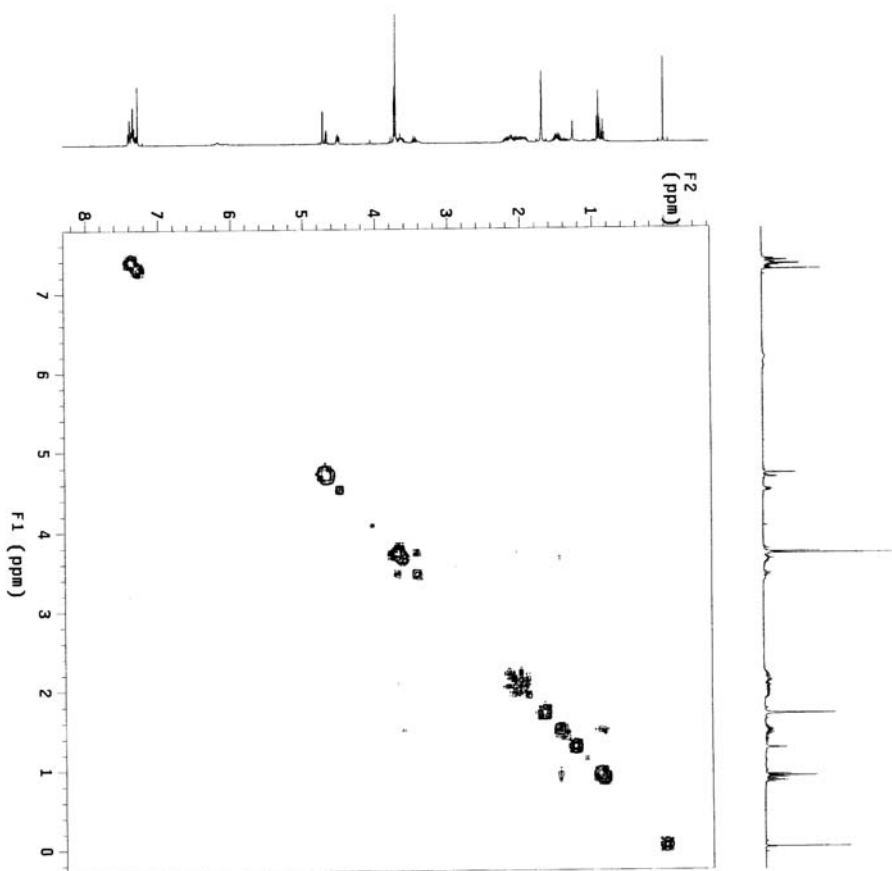
Espectro 109: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-68a.



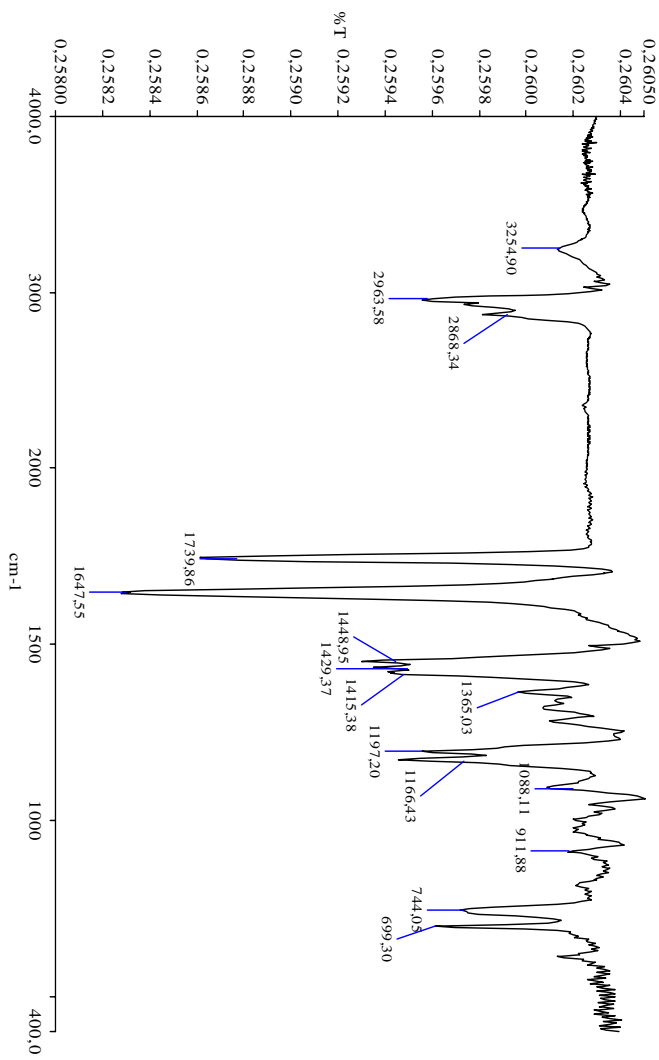
Espectro 110: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-68a.



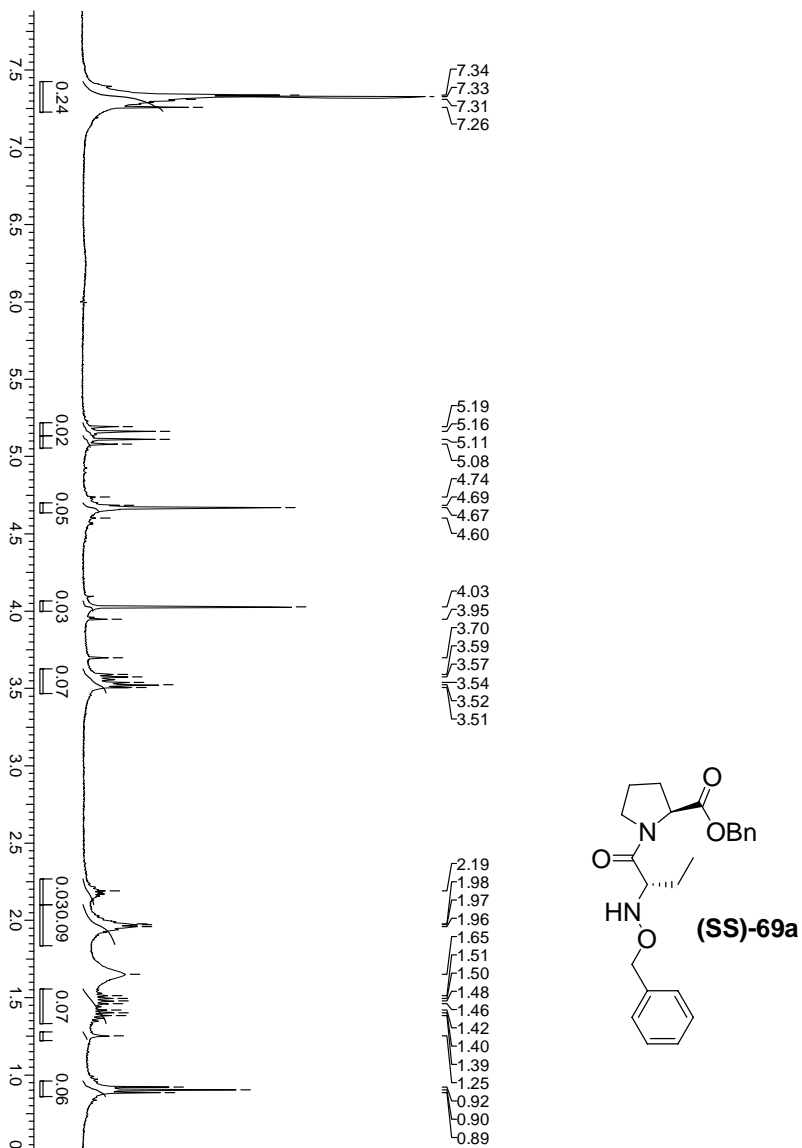
Espectro 111: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-68a.



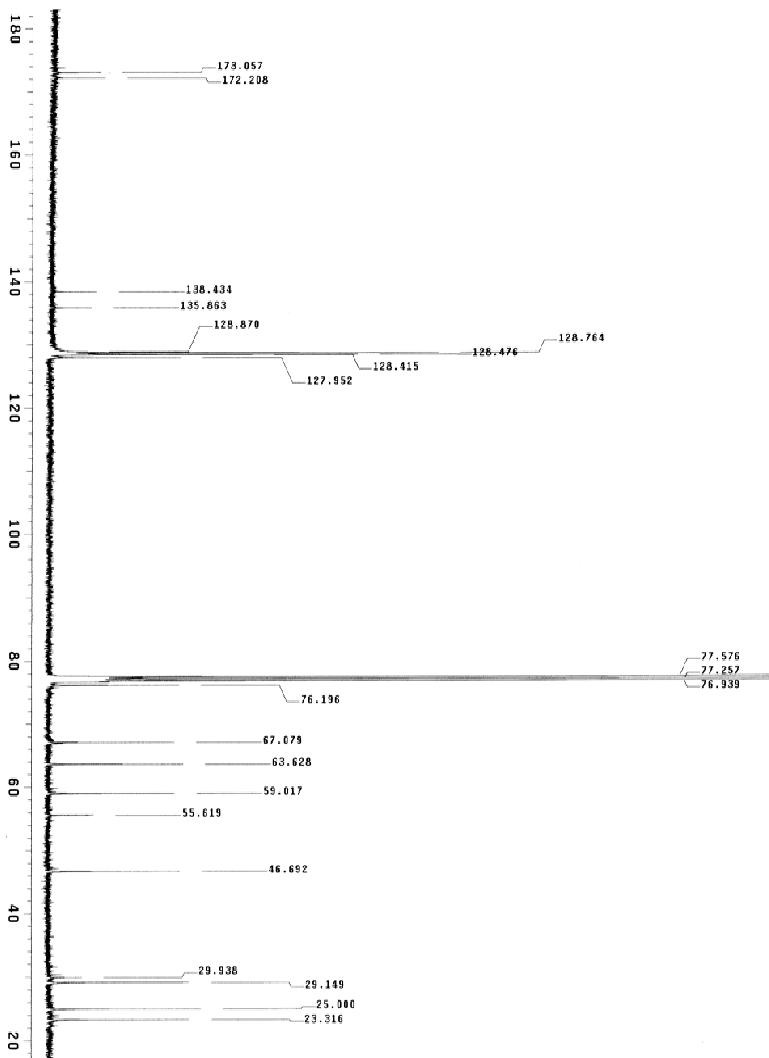
Espectro 112: Espectro de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,R)-68a.



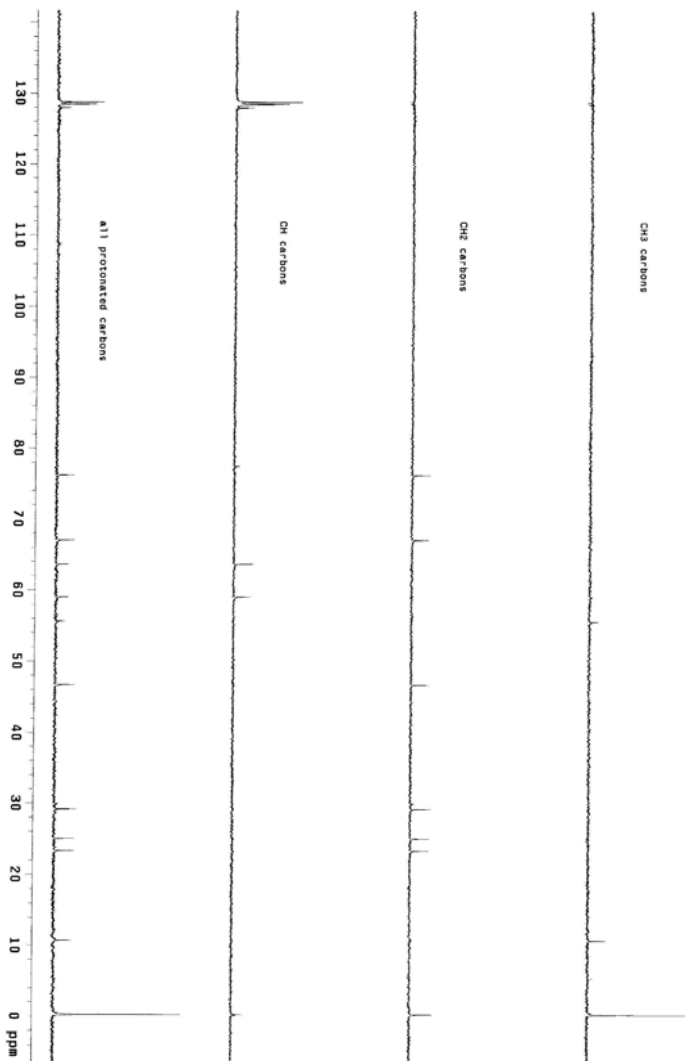
Espectro 113: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-68a.



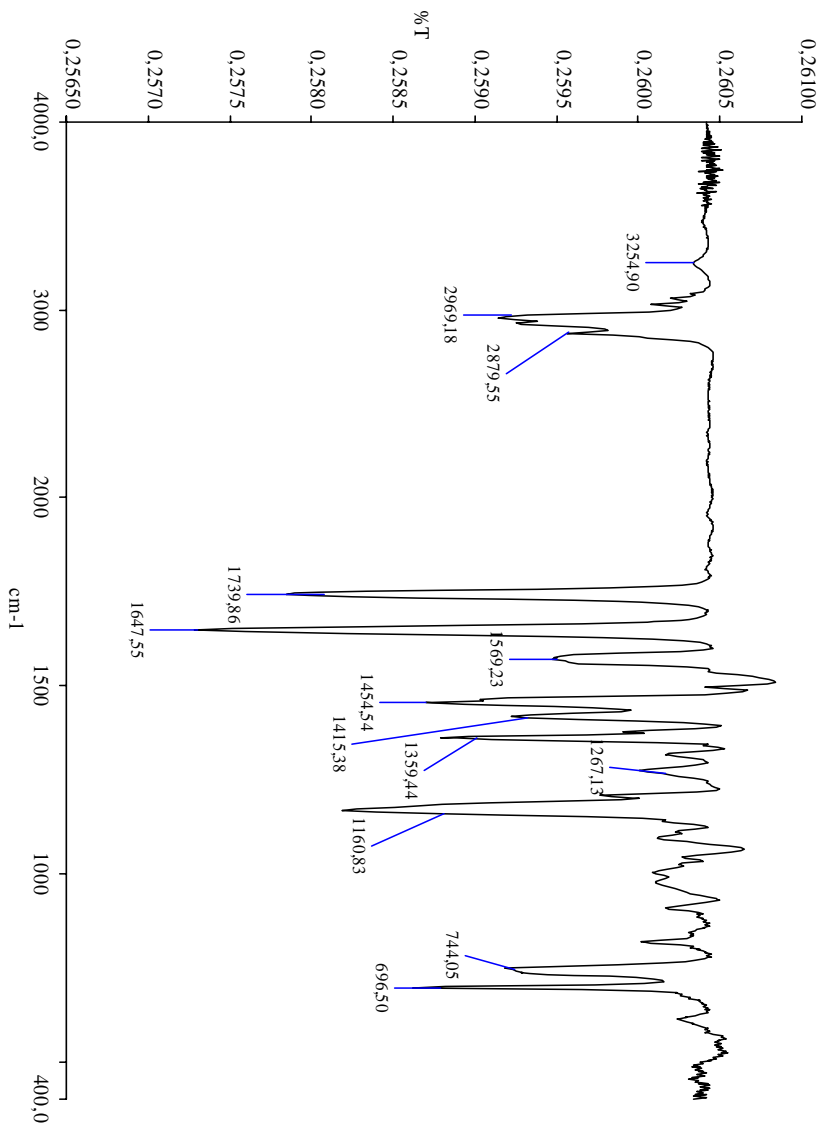
Espectro 114: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **(S,S)-69a**.



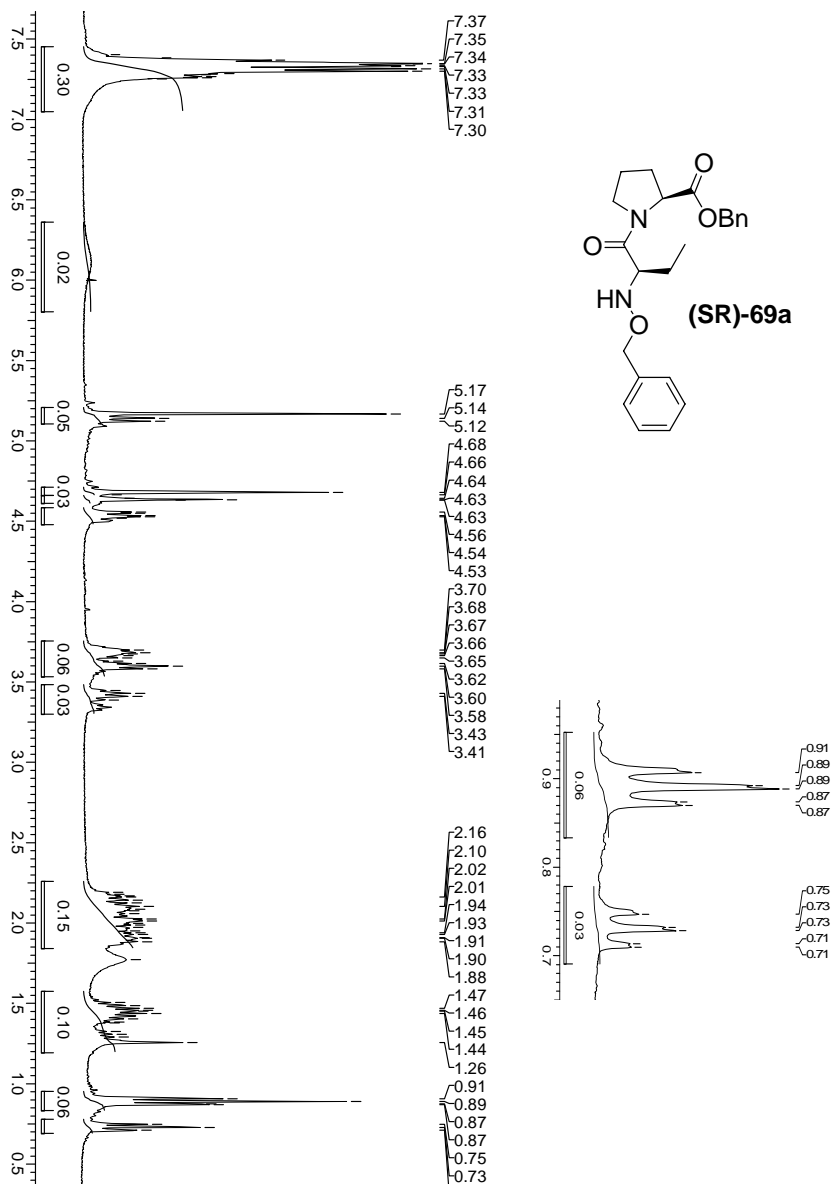
Espectro 115: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,S)-69a.



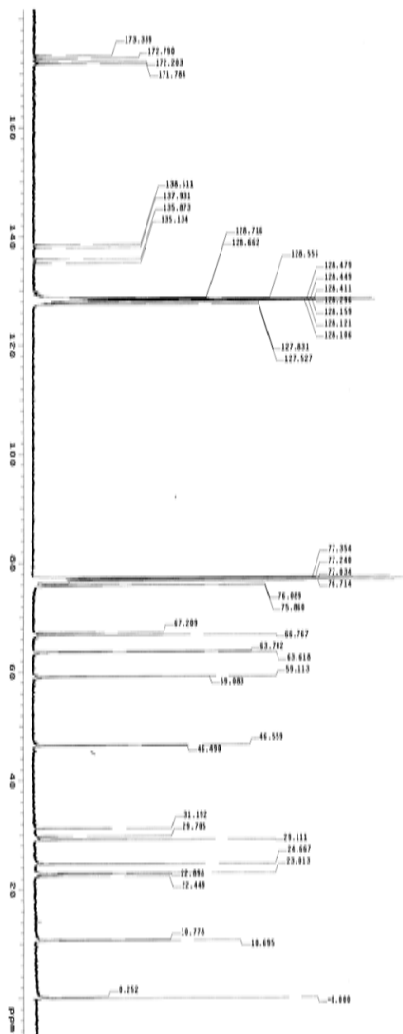
Espectro 116: Espectro de DEPT (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,S)-69a.



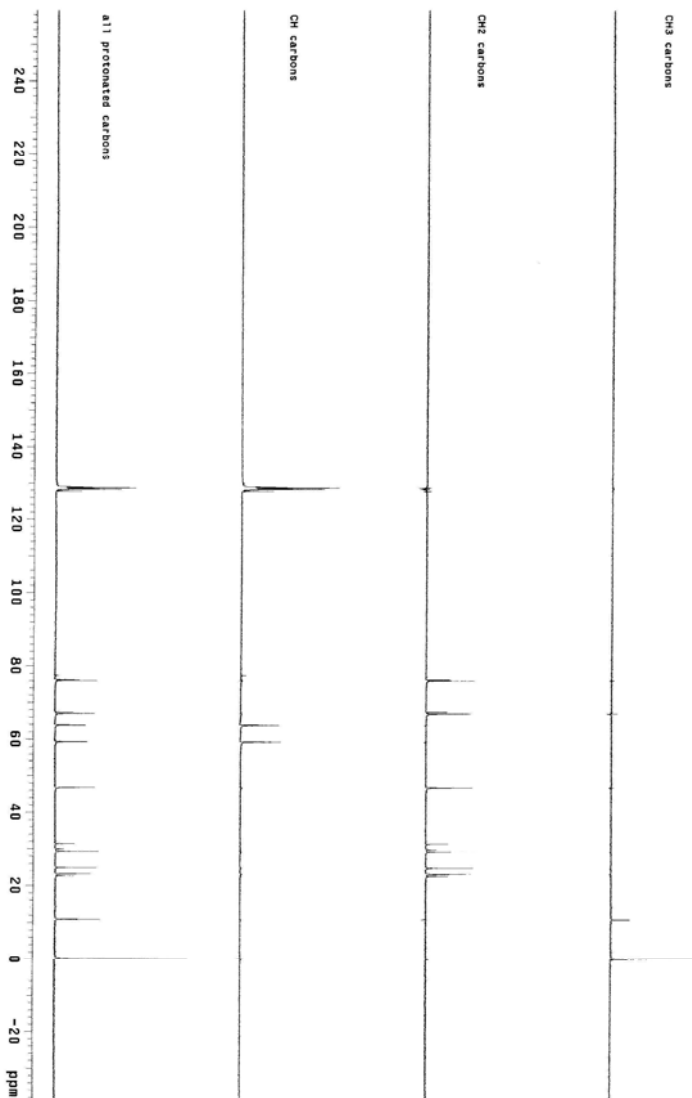
Espectro 117: Espectro de IV (KBr) do composto **(S,S)-69a**.



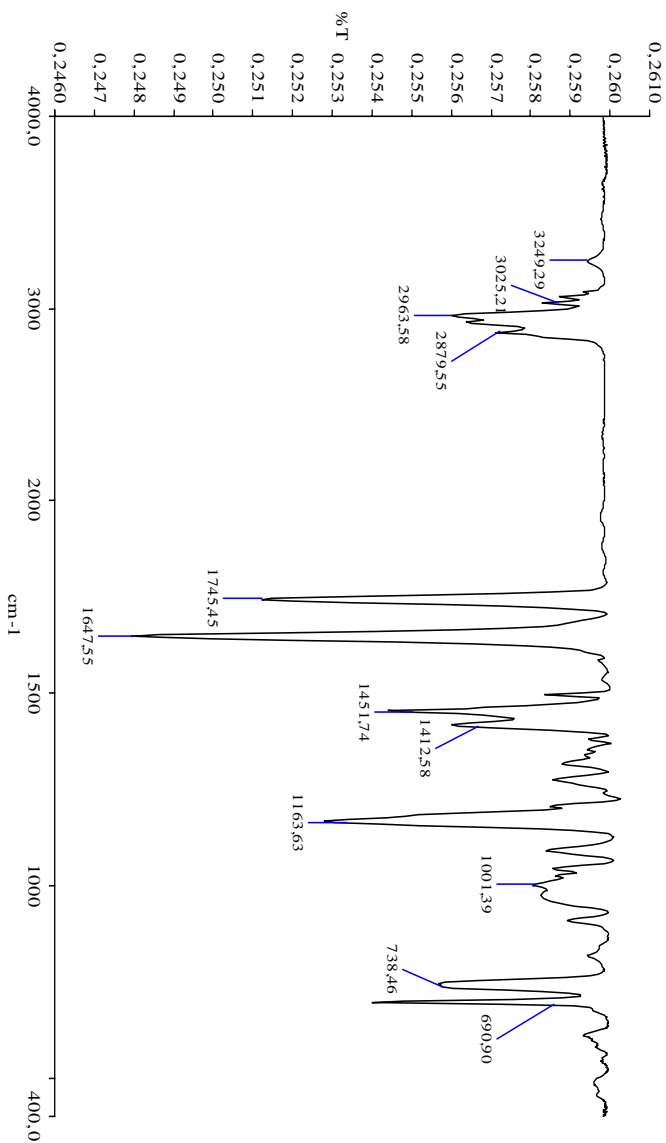
Espectro 118: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-69a.



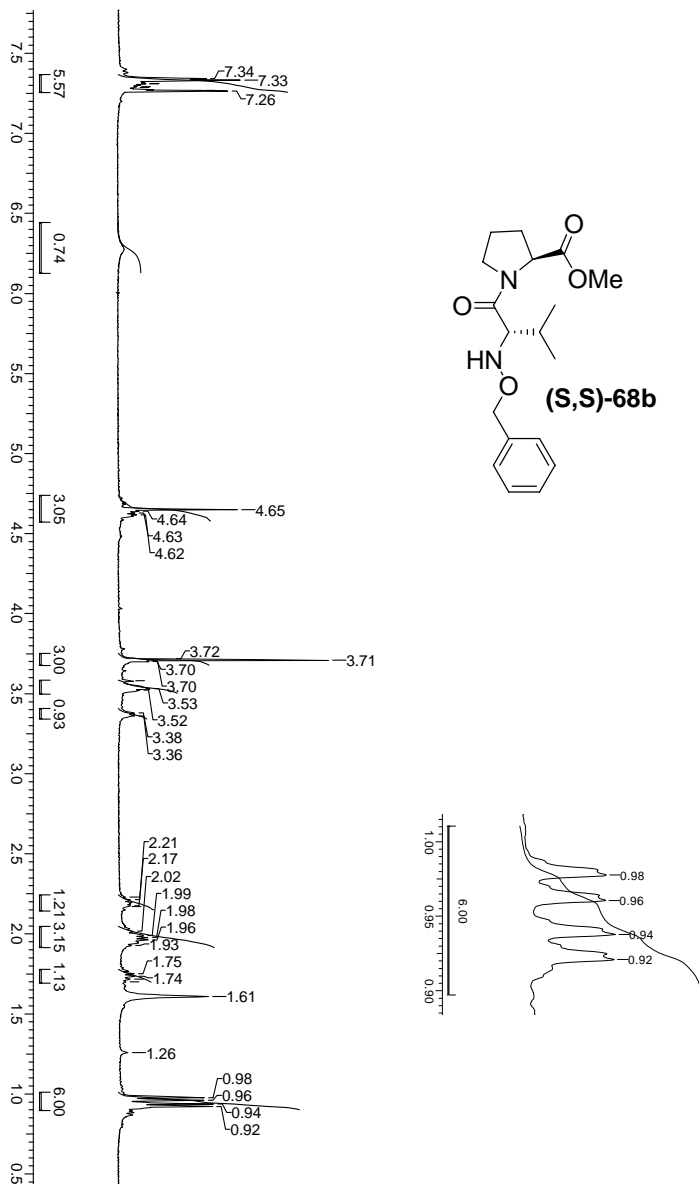
Espectro 119: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69a.



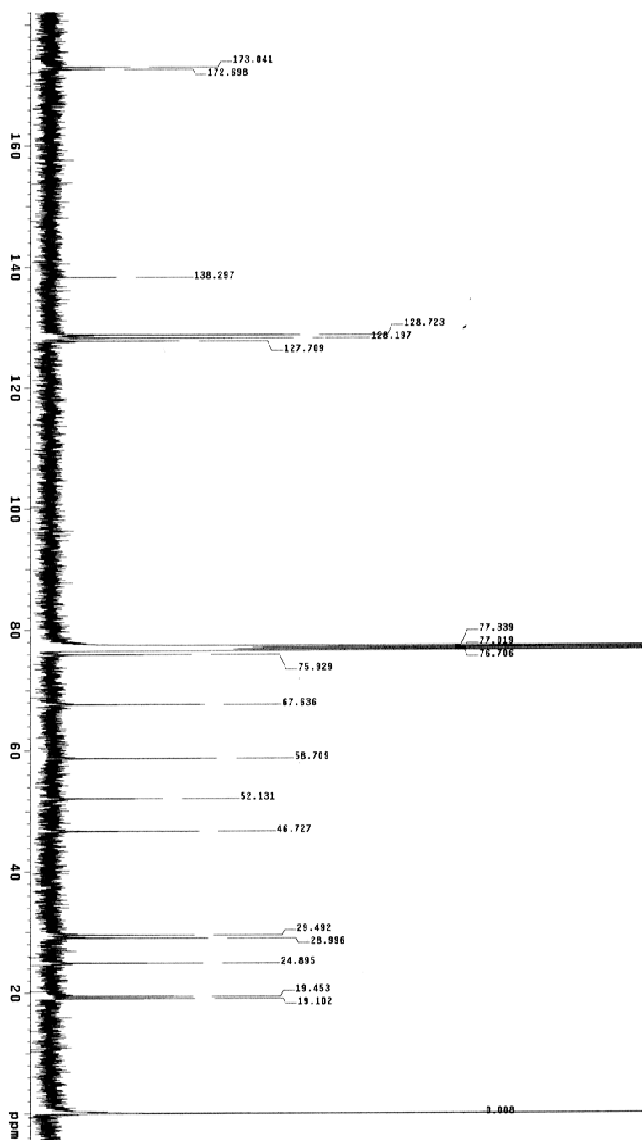
Espectro 120: Espectro de DEPT (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,R)-69a.



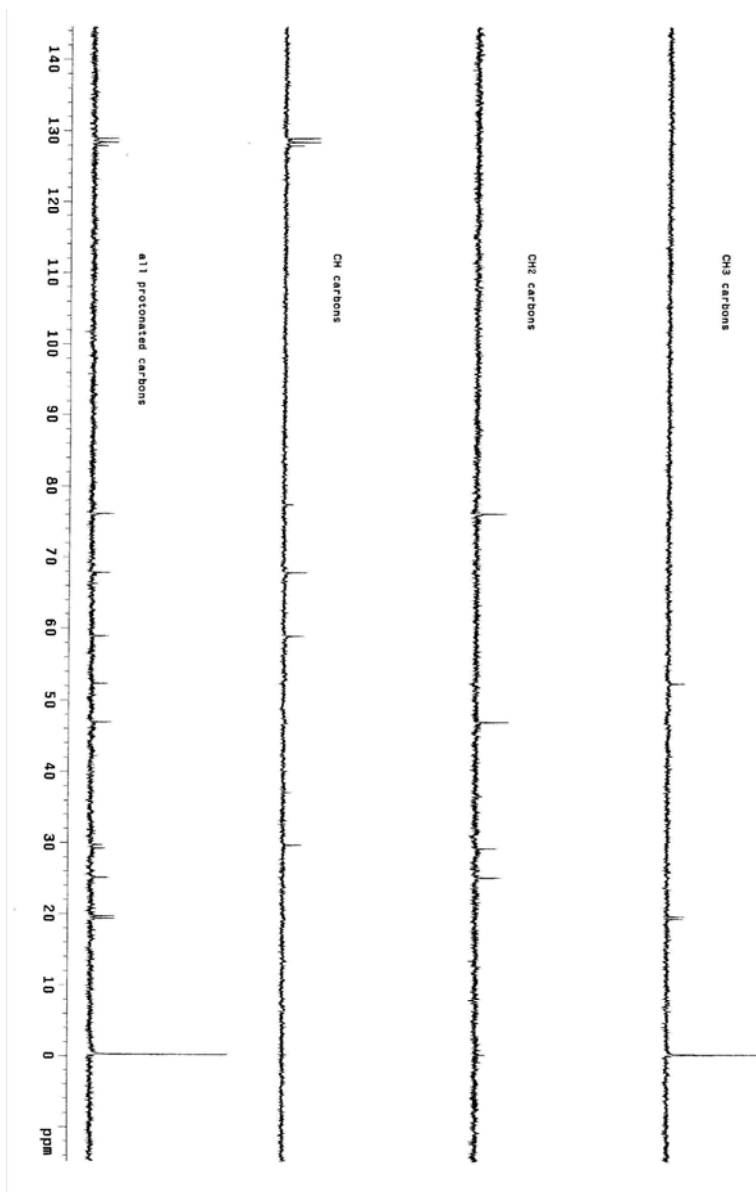
Espectro 121: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-69a.



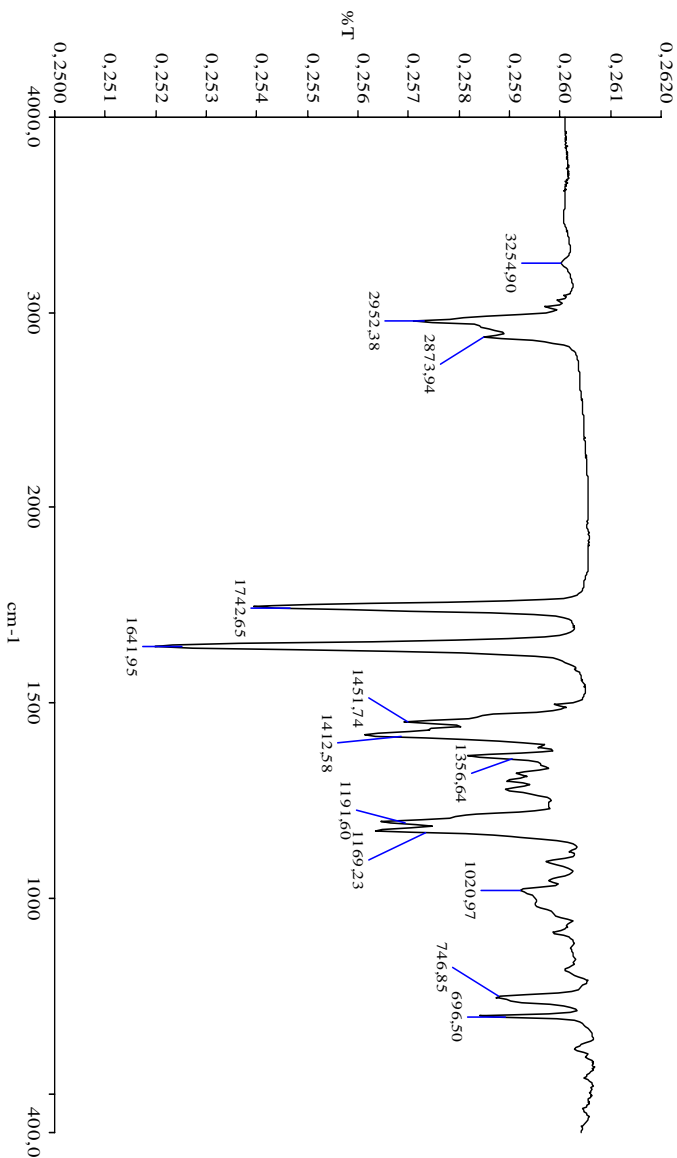
Espectro 122: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-68b.



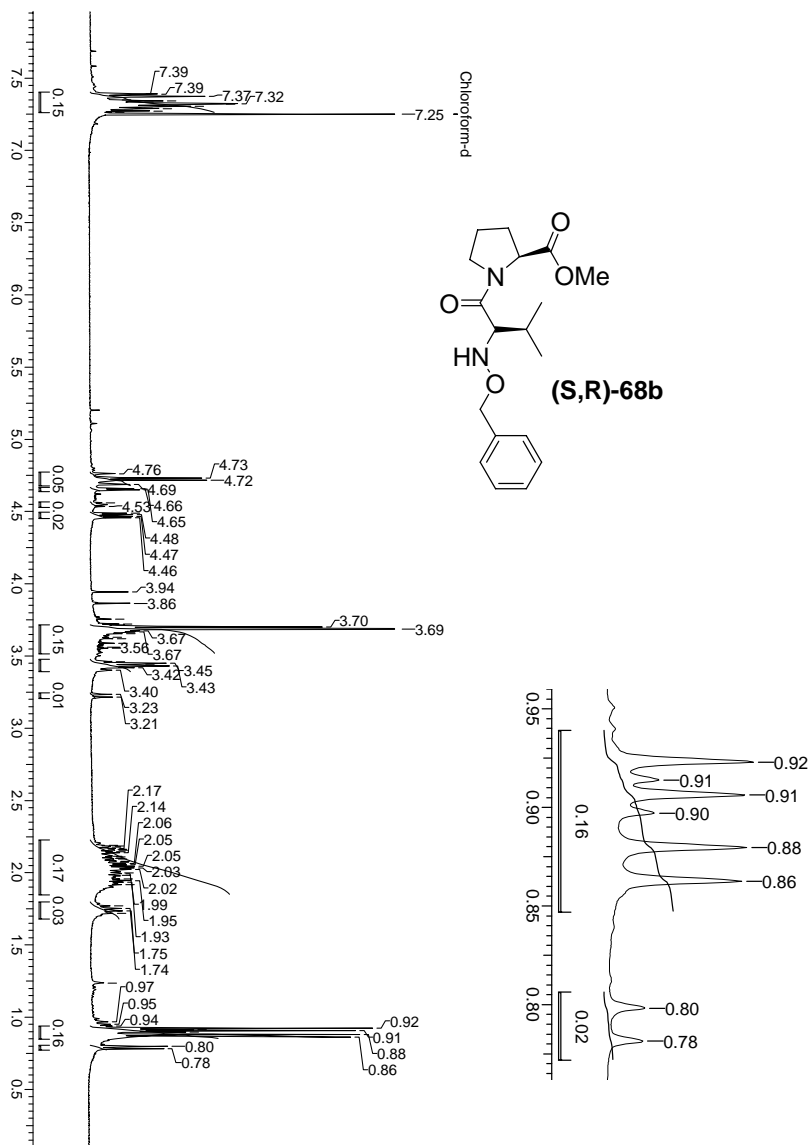
Espectro 123: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,S)-68b.



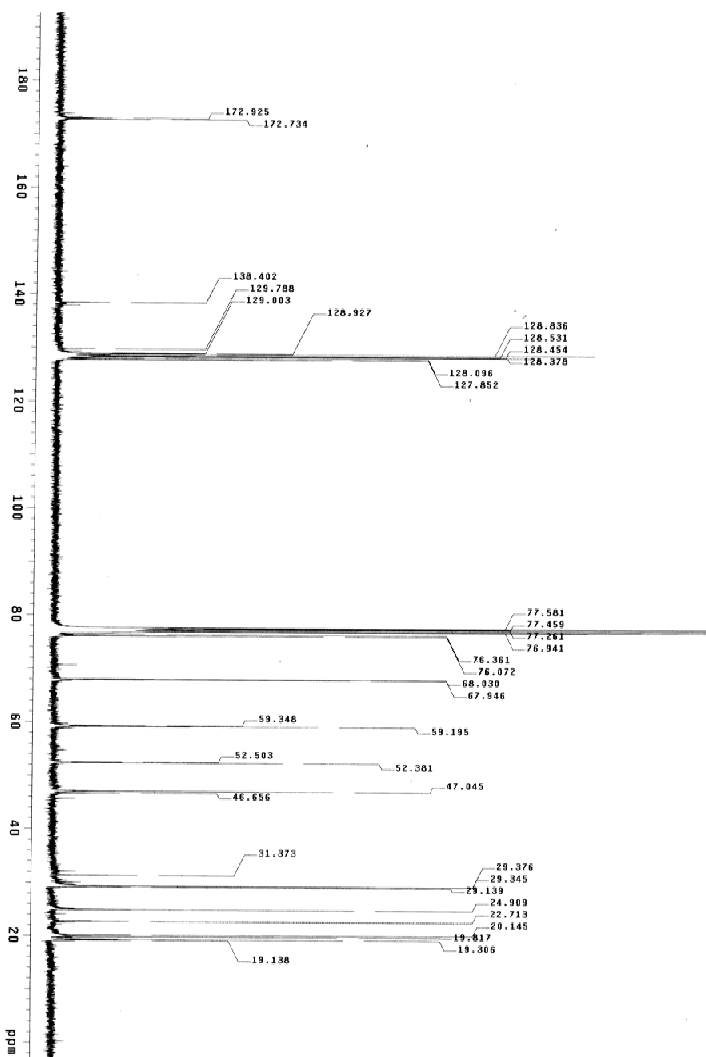
Espectro 124: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-68b.



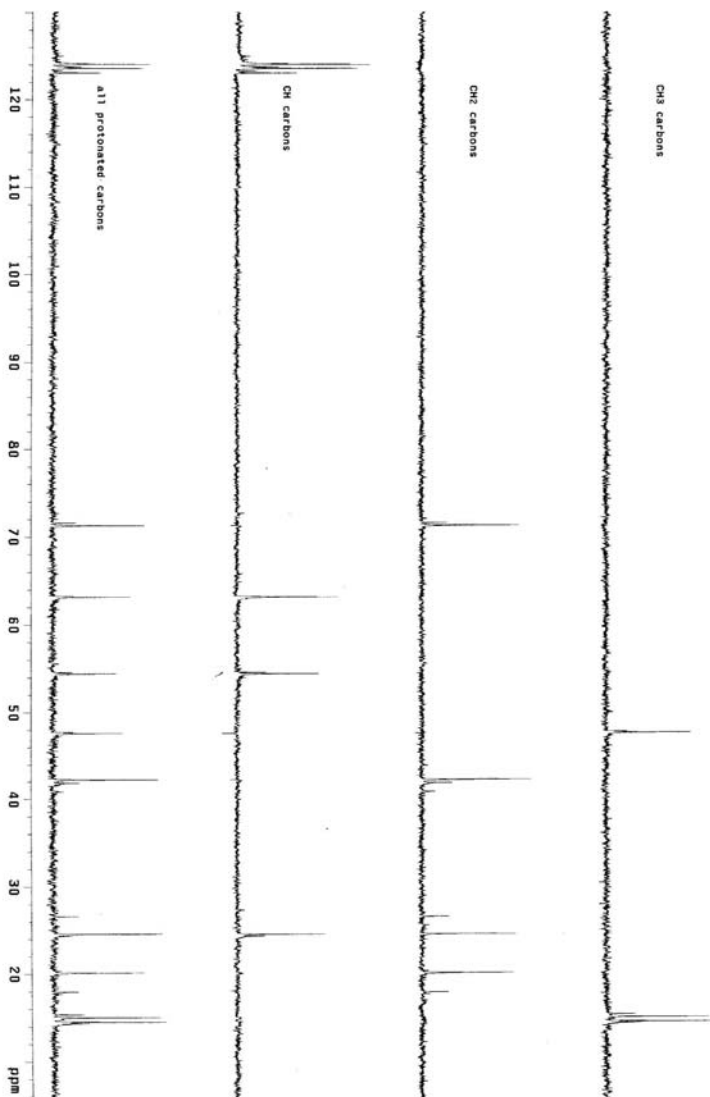
Espectro 125: Espectro de IV (KBr) do composto **(S,S)-68b**.



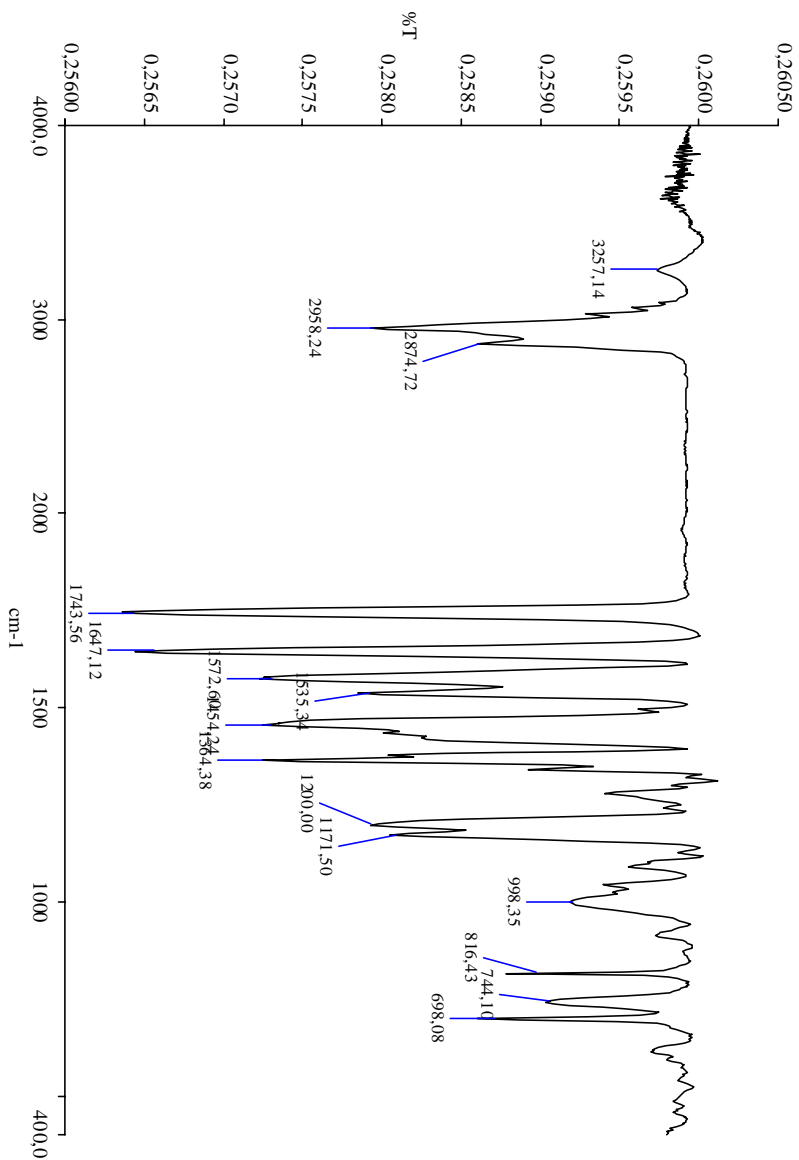
Espectro 126: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-68b.



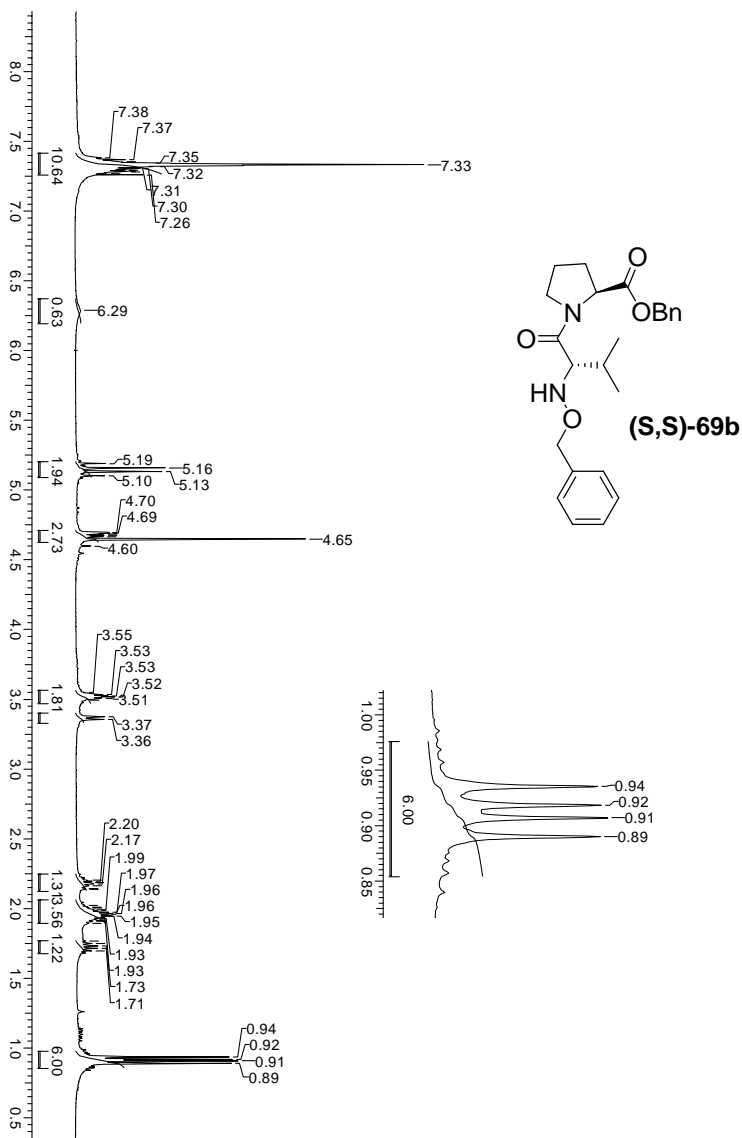
Espectro 127: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,R)-68b.



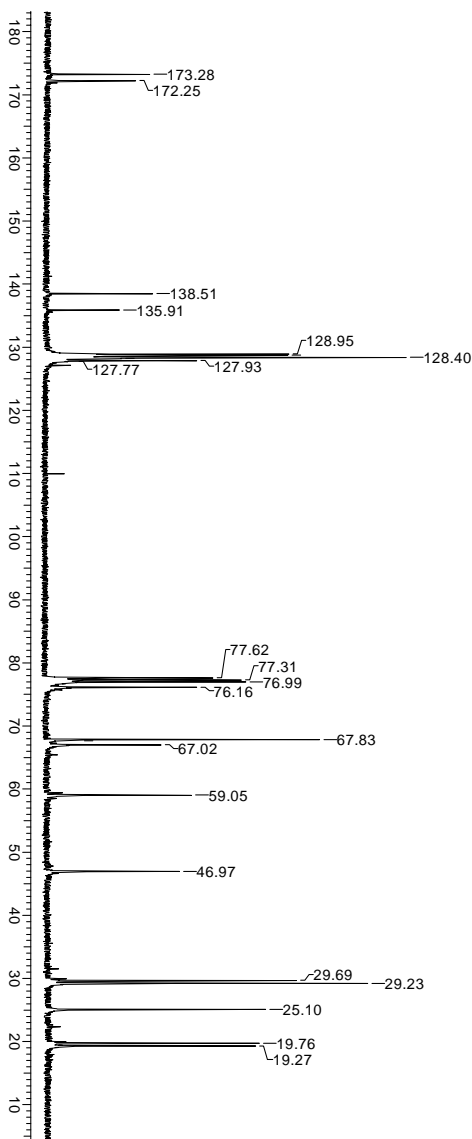
Espectro 128: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-68b.



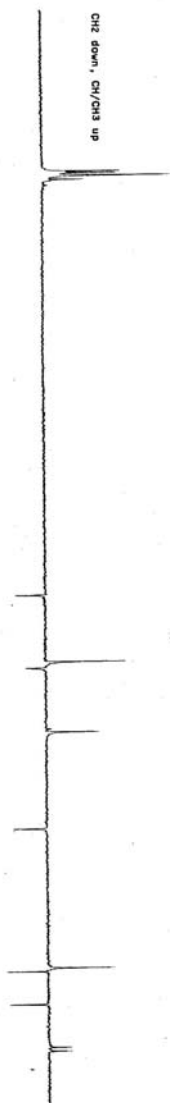
Espectro 129: Espectro de IV (KBr) do composto **(S,R)-68b**.



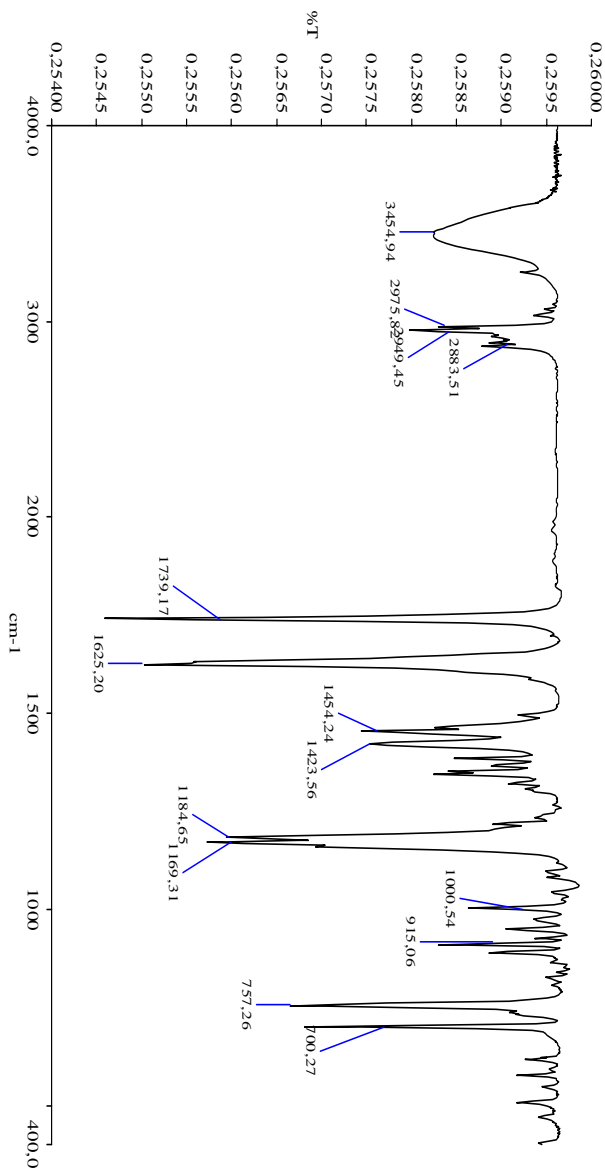
Espectro 130: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,S)-69b.



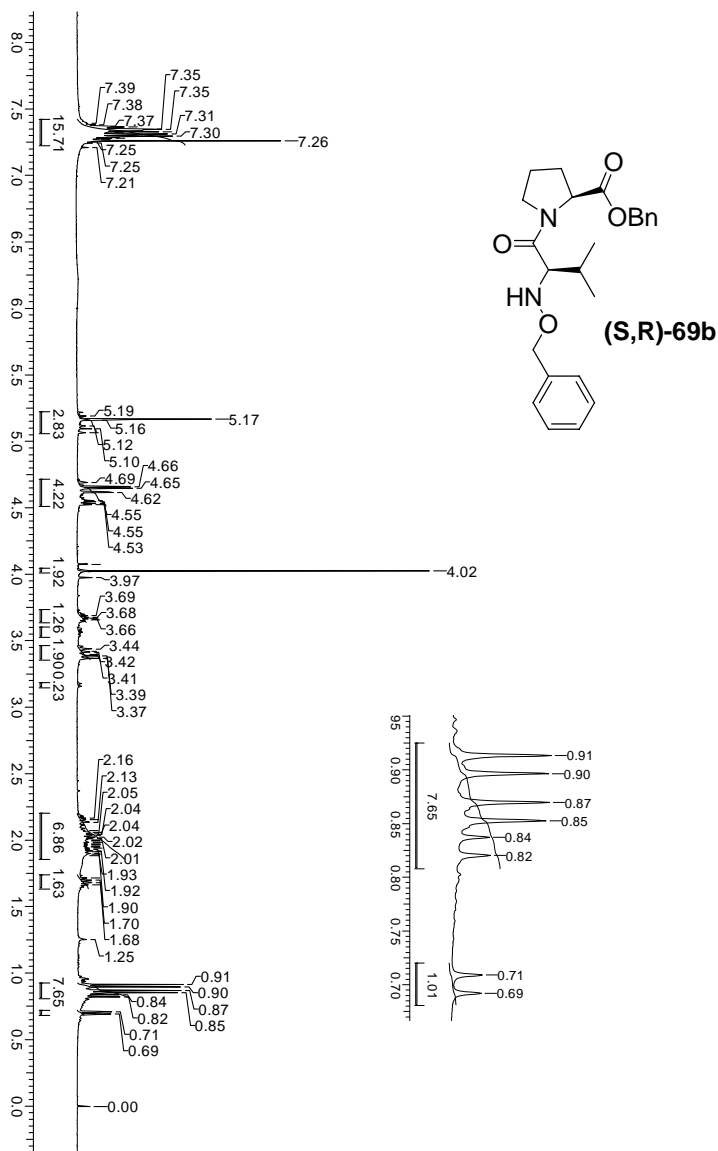
Espectro 131: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,S)-69b.



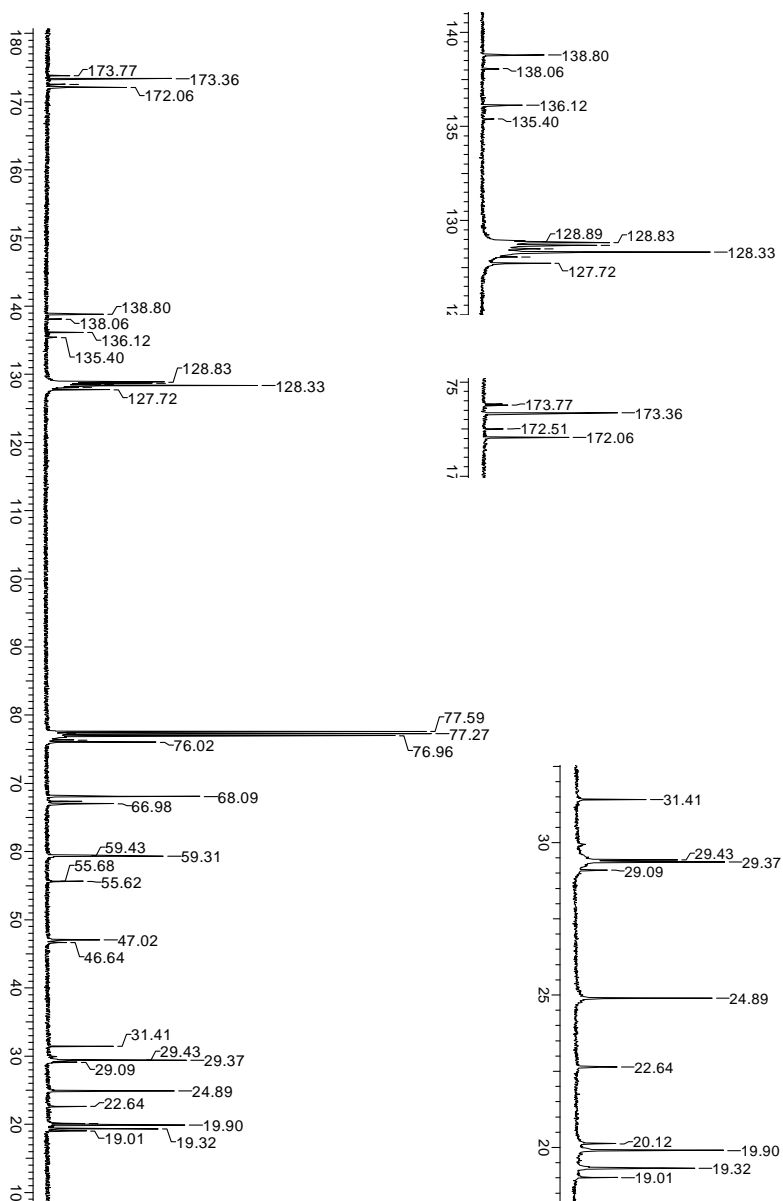
Espectro 132: Espectro de ATP (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (**S,S**)-69b.



Espectro 133: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-69b.



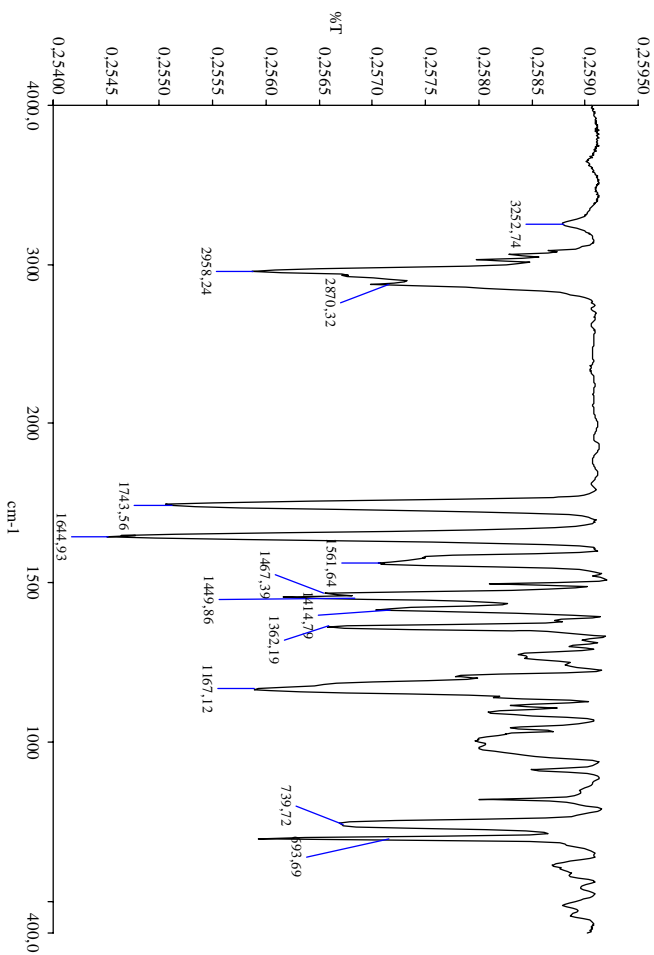
Espectro 134: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-69b.



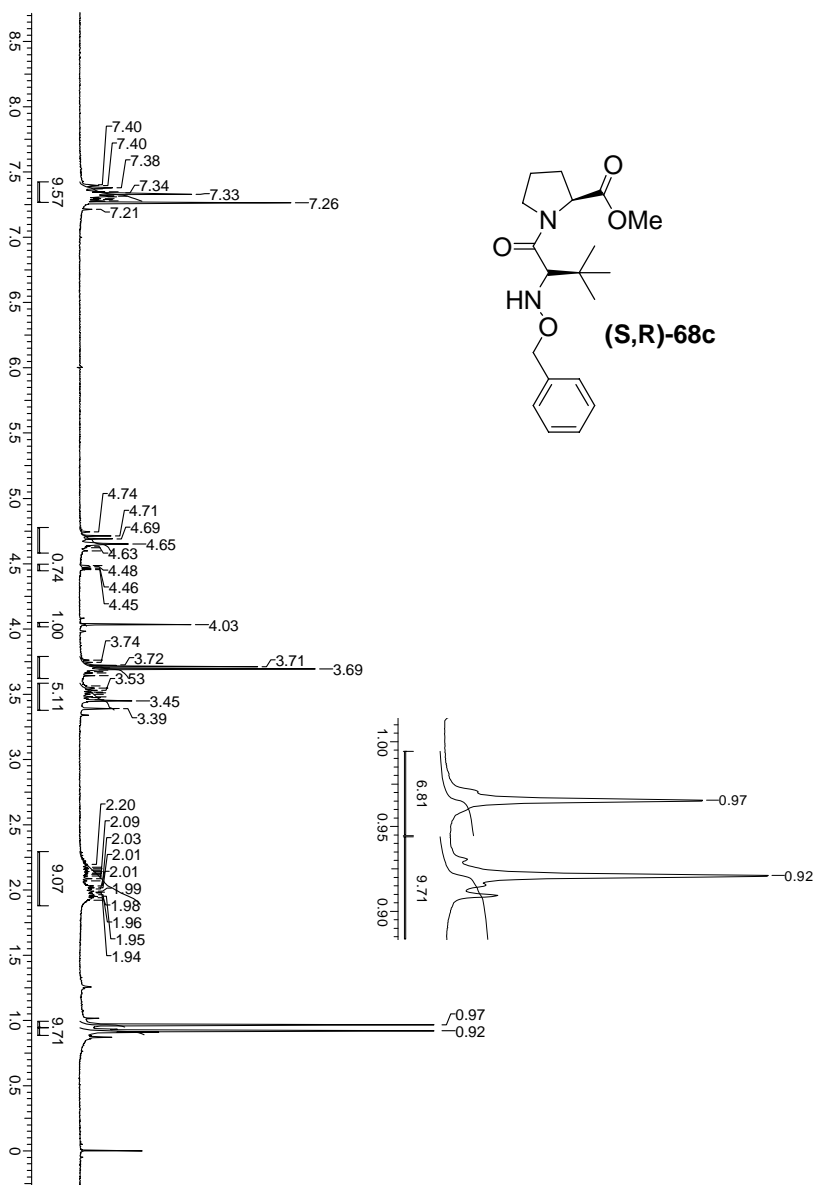
Espectro 135: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69b.



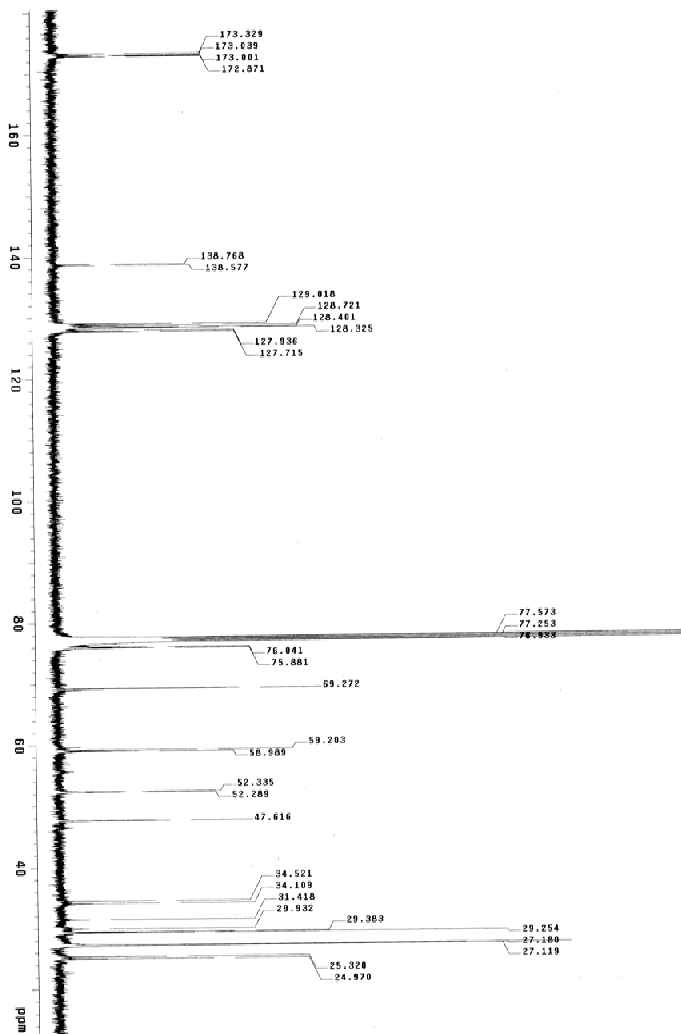
Espectro 136: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-69b.



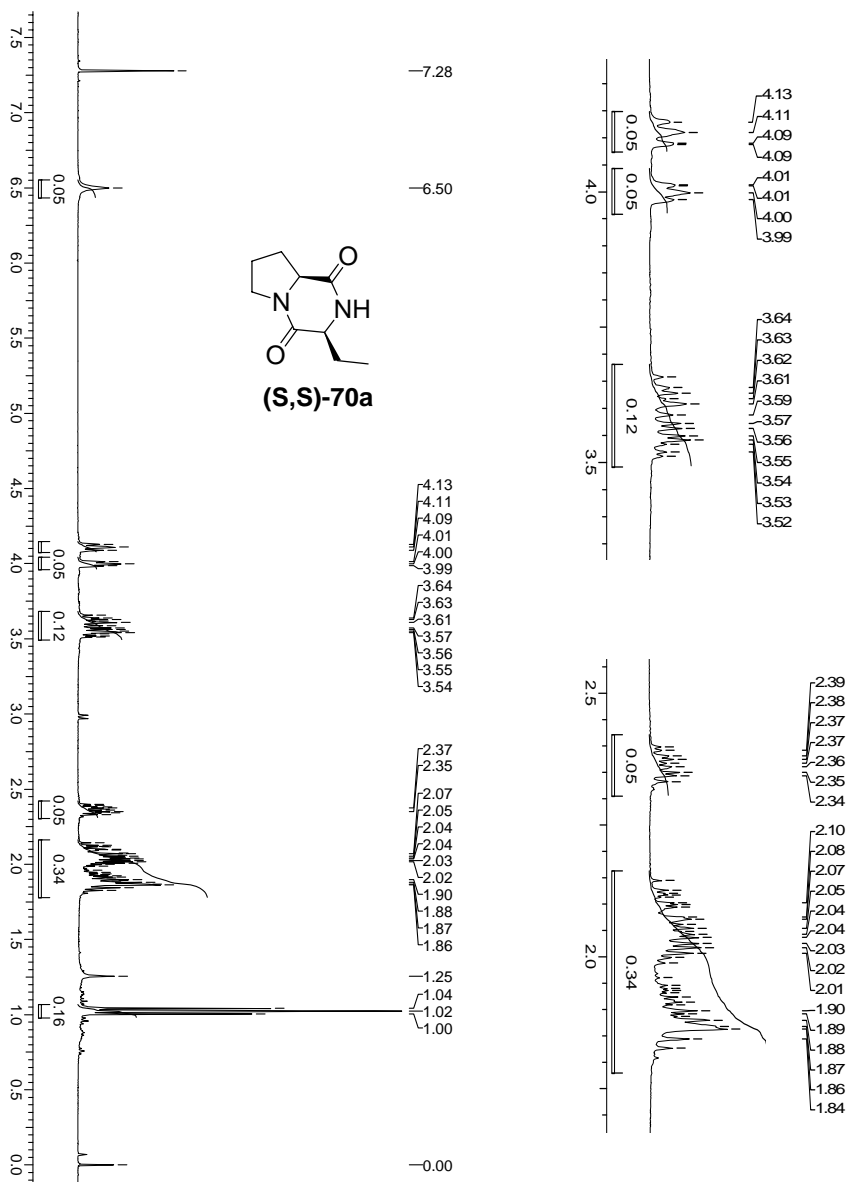
Espectro 137: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-69b.



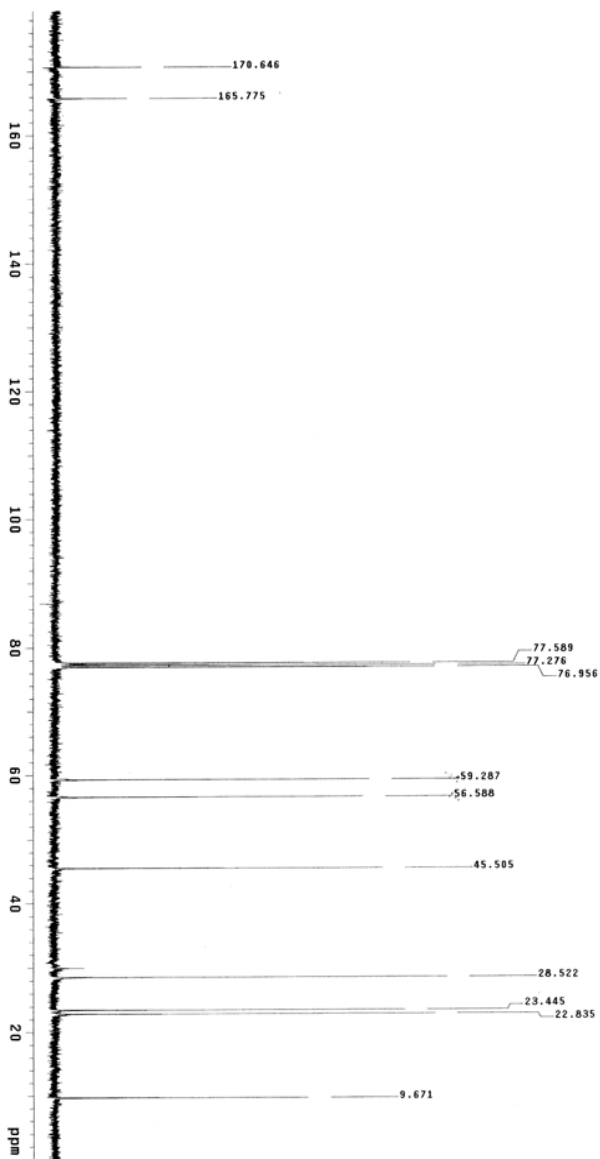
Espectro 138: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-68c.



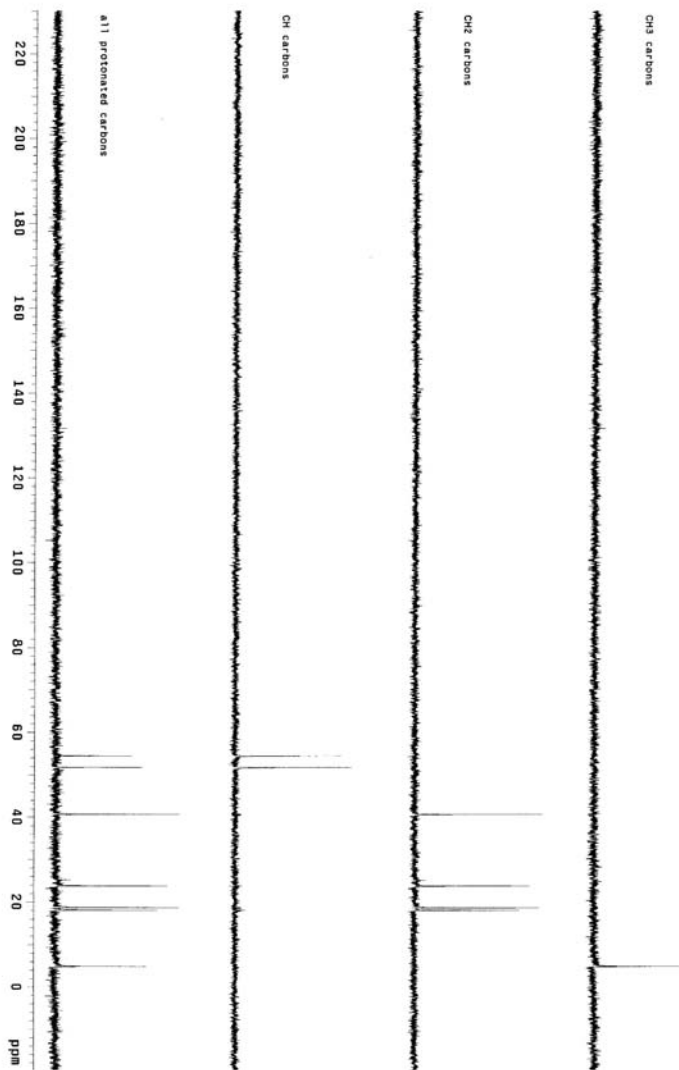
Espectro 139: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,R)-68c.



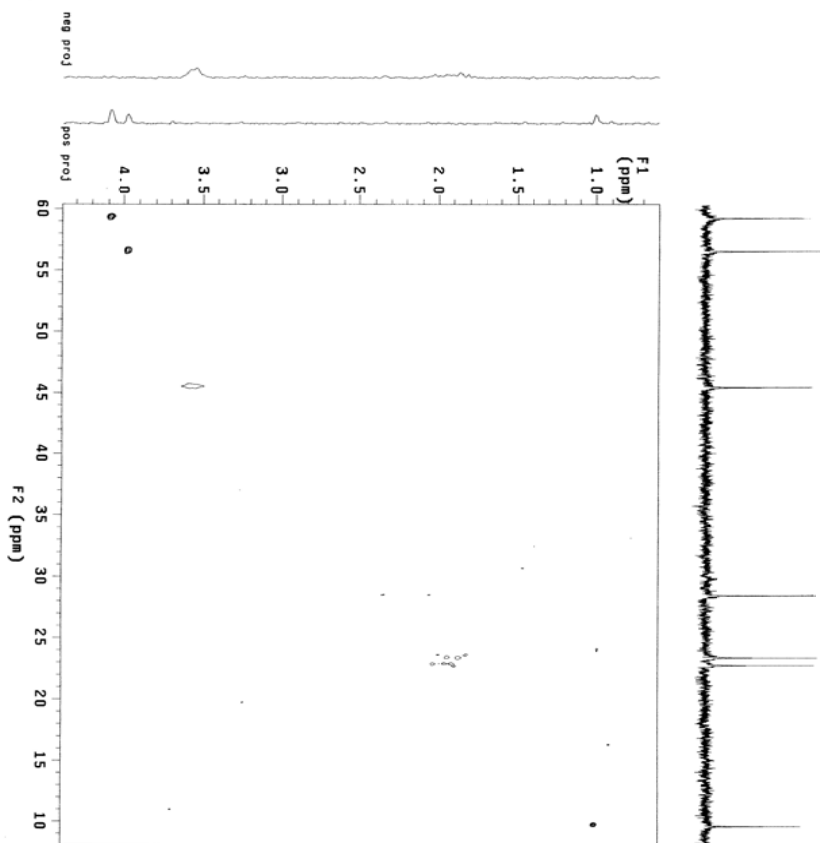
Espectro 140: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **(S,S)-70a**.



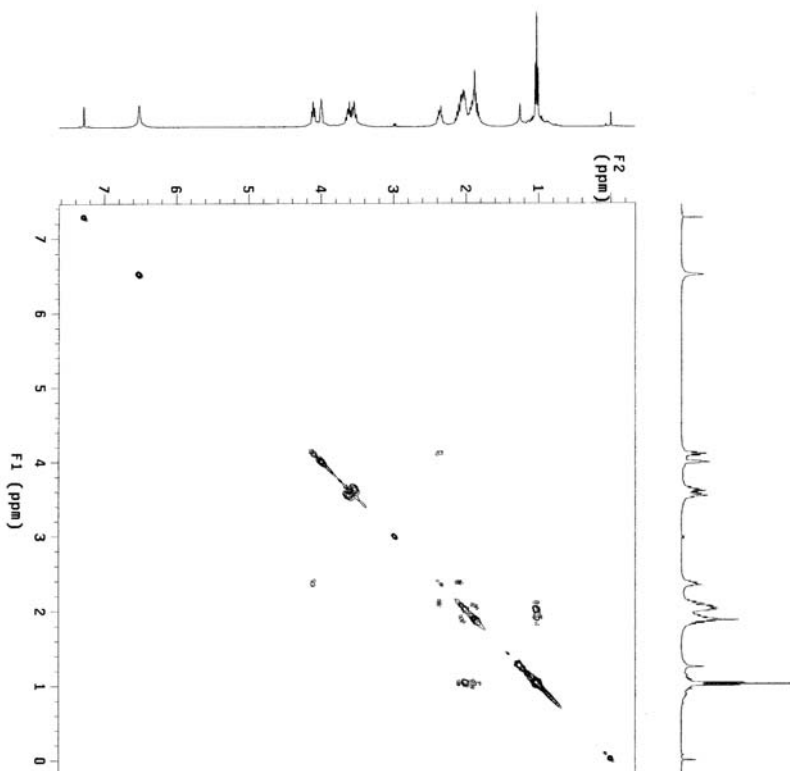
Espectro 141: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,S)-70a.



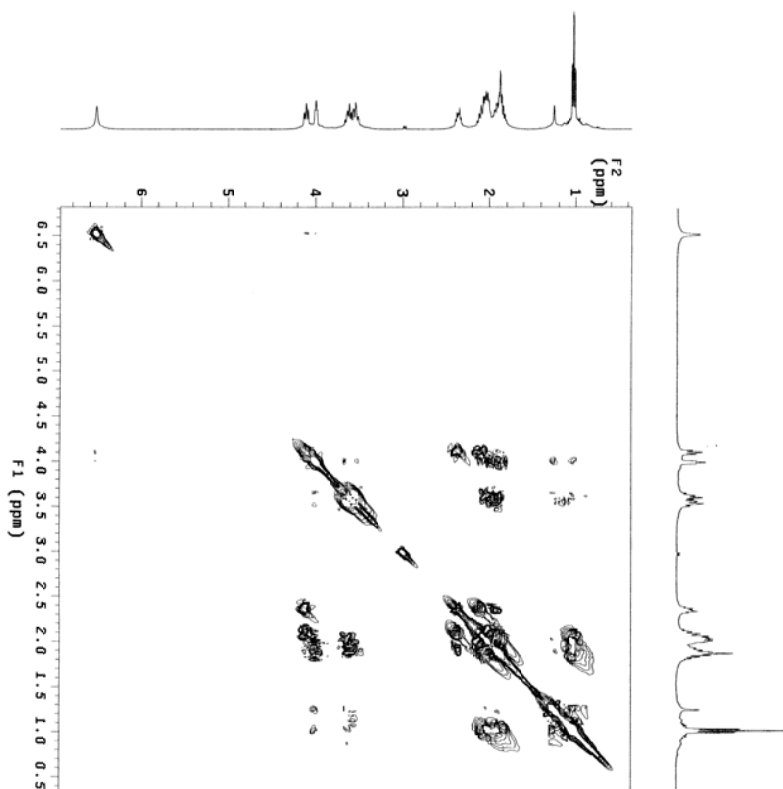
Espectro 142: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-70a.



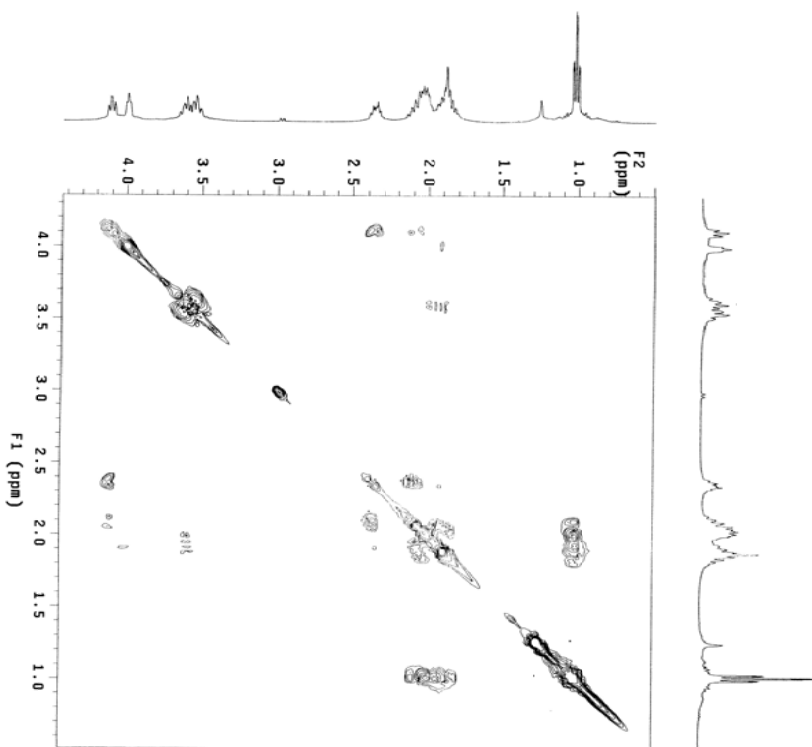
Espectro 143: Espectro de gHETCOR (CDCl_3) do composto (**S,S**)-70a.



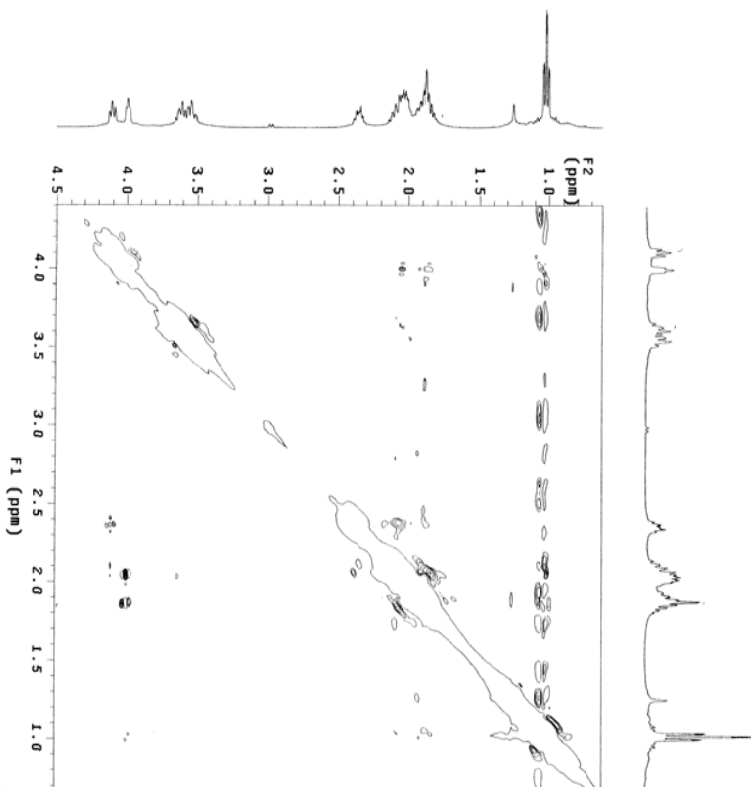
Espectro 144: Espectro de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,S)-40a.



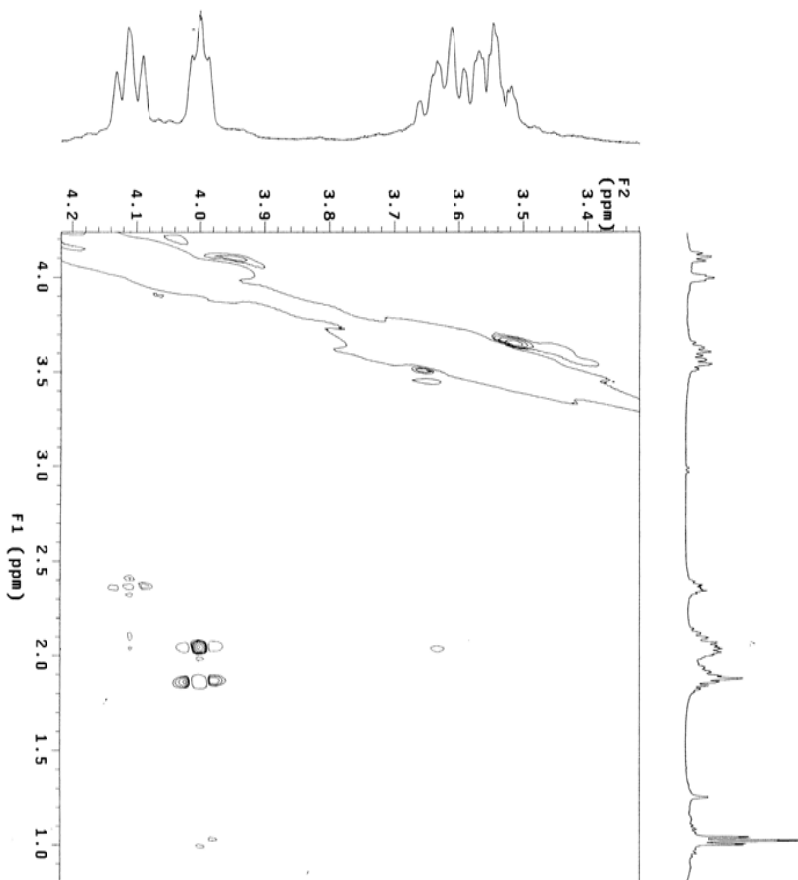
Espectro 145: Espectro ampliado (0-6,5 ppm) de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,S)-70a.



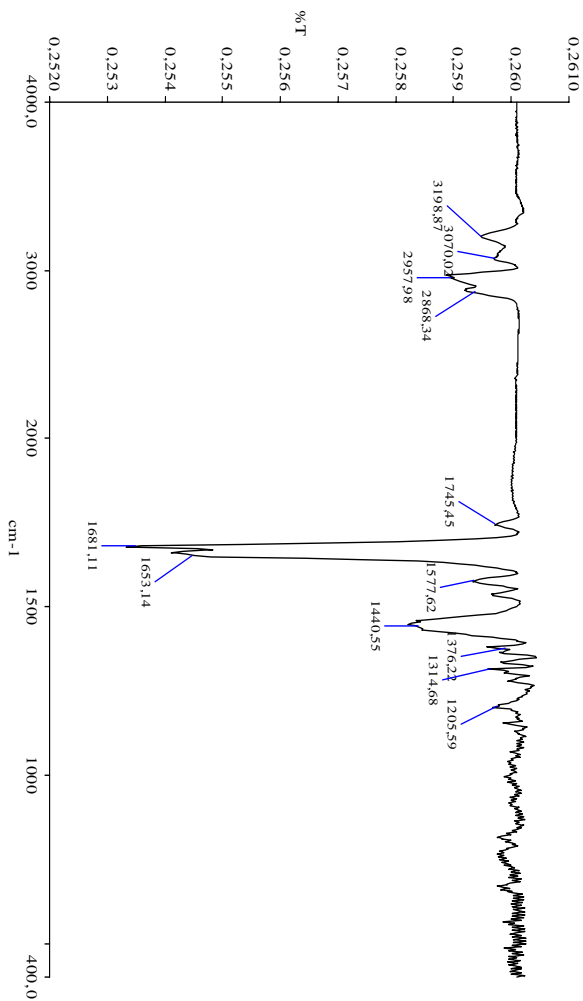
Espectro 146: Espectro ampliado (0-4,5 ppm) de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (**S,S**)-70a.



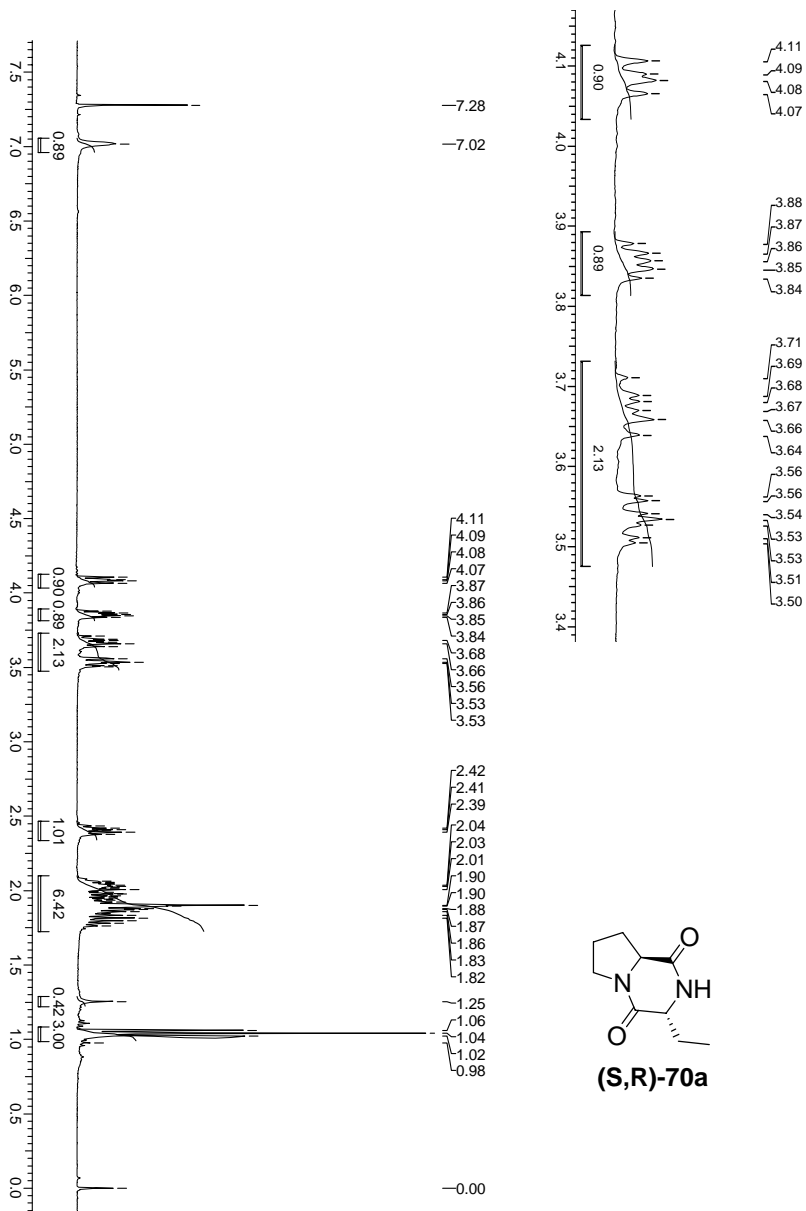
Espectro 147: Espectro de gNOESY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,S)-70a.



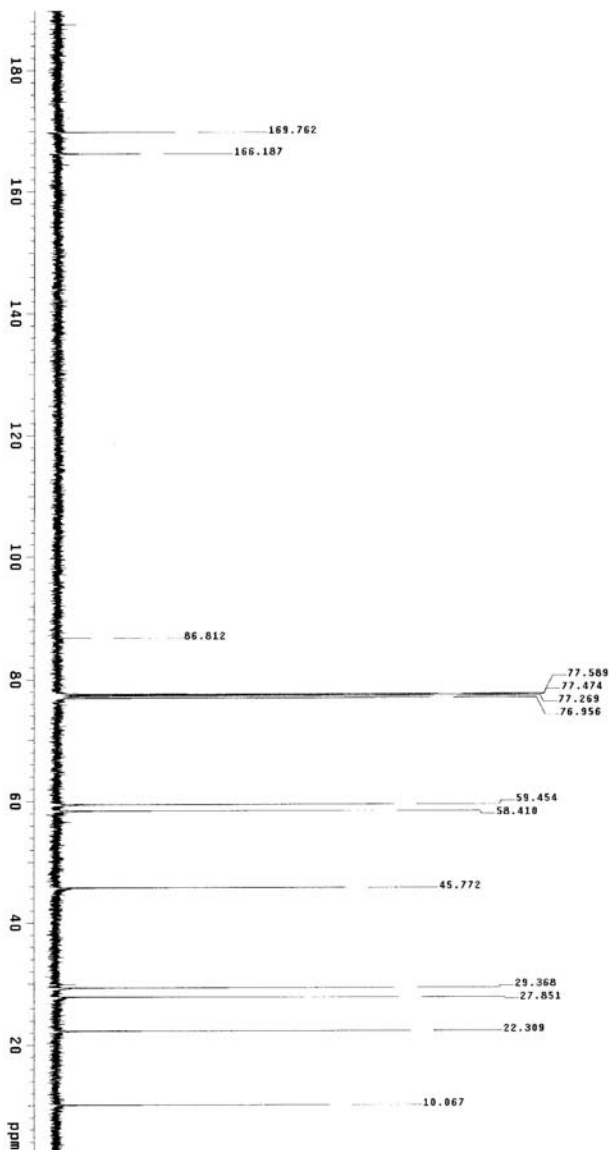
Espectro 148: Espectro ampliado (3,2-4,2 ppm) de gNOESY (CDCl₃, 400 MHz) do composto **(S,S)-70a**.



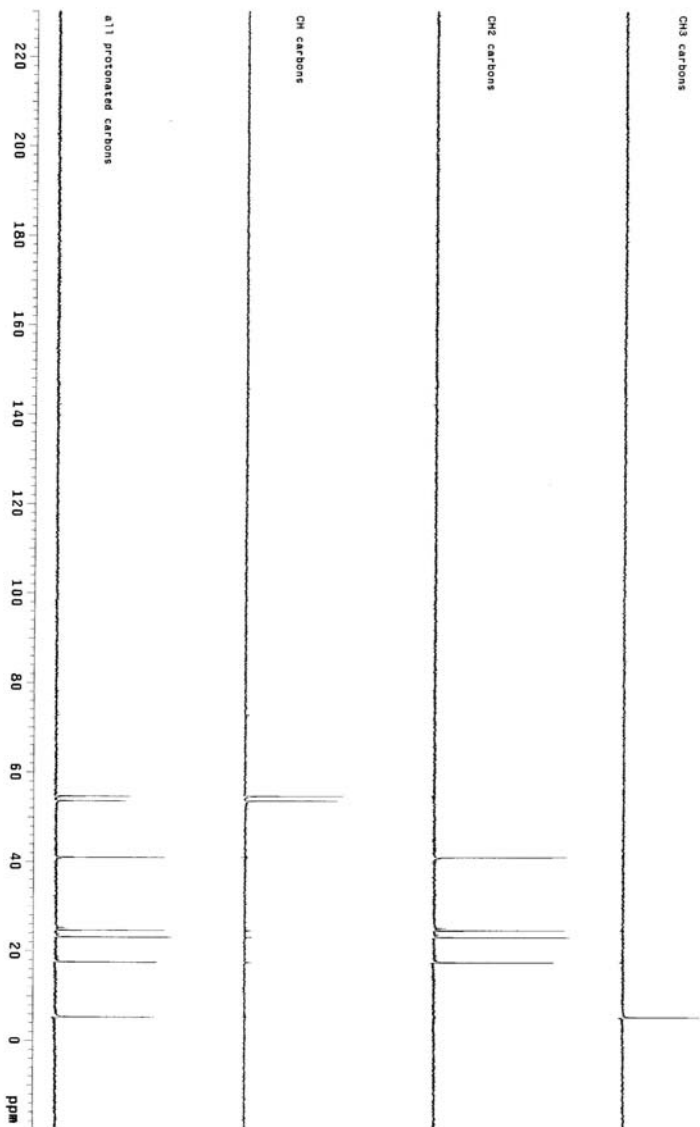
Espectro 149: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-70a.



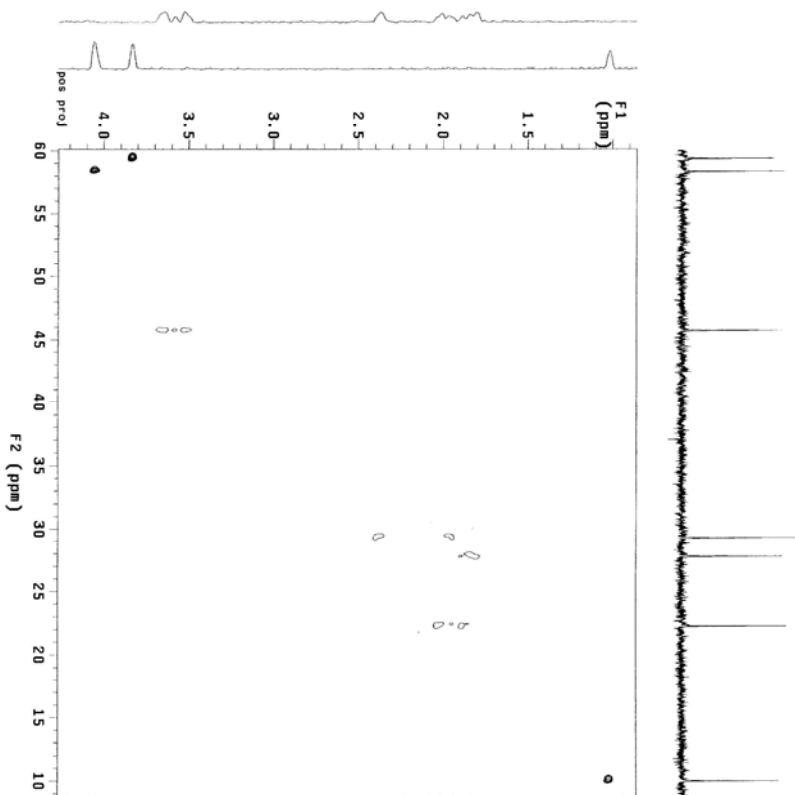
Espectro 150: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-70a.



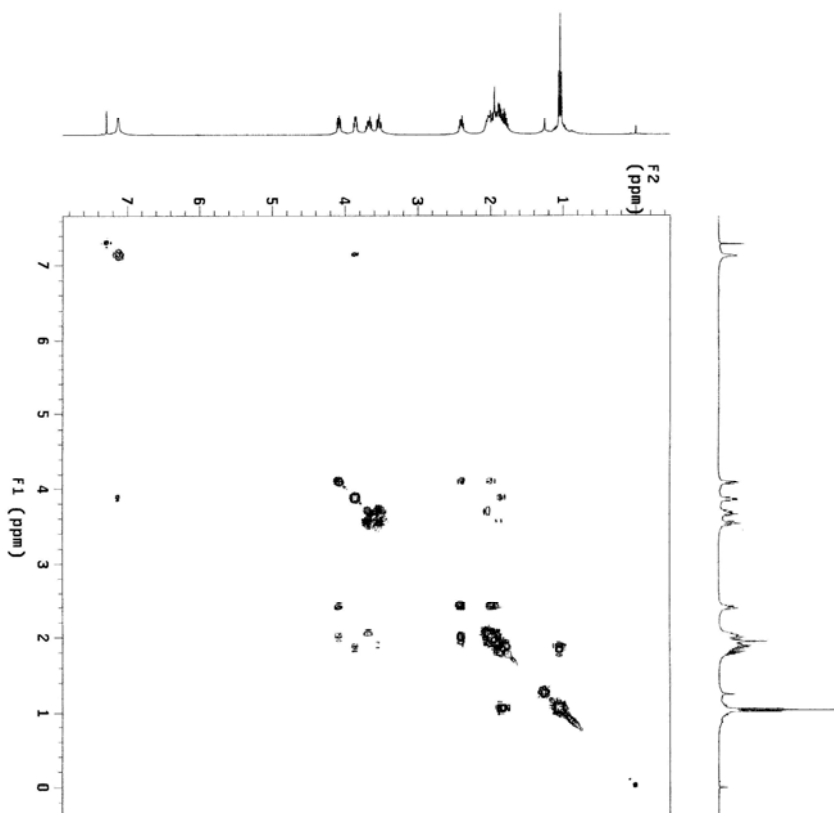
Espectro 151: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (S,R)-70a.



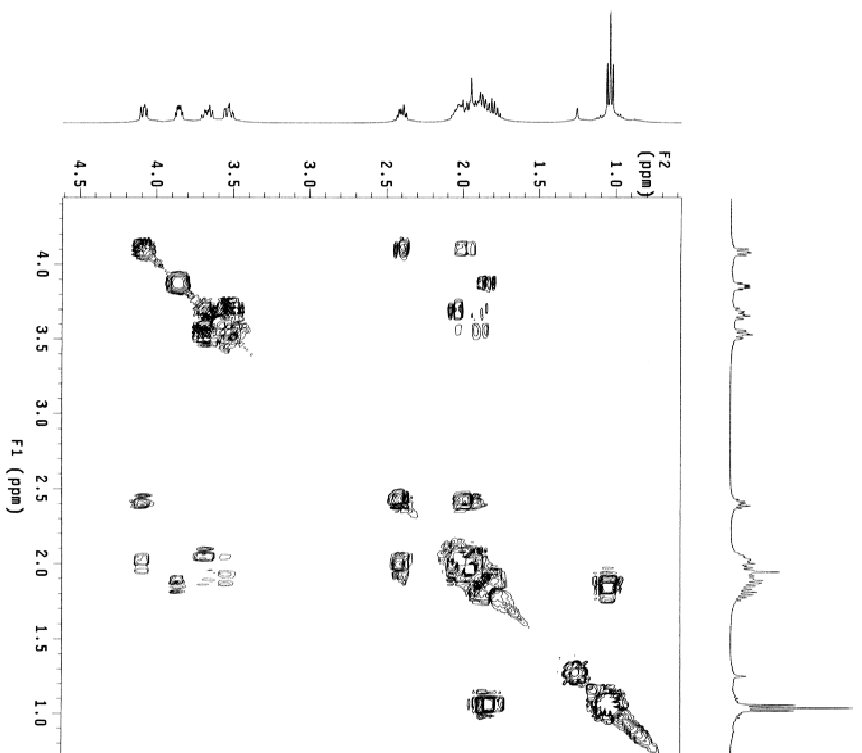
Espectro 152: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-70a.



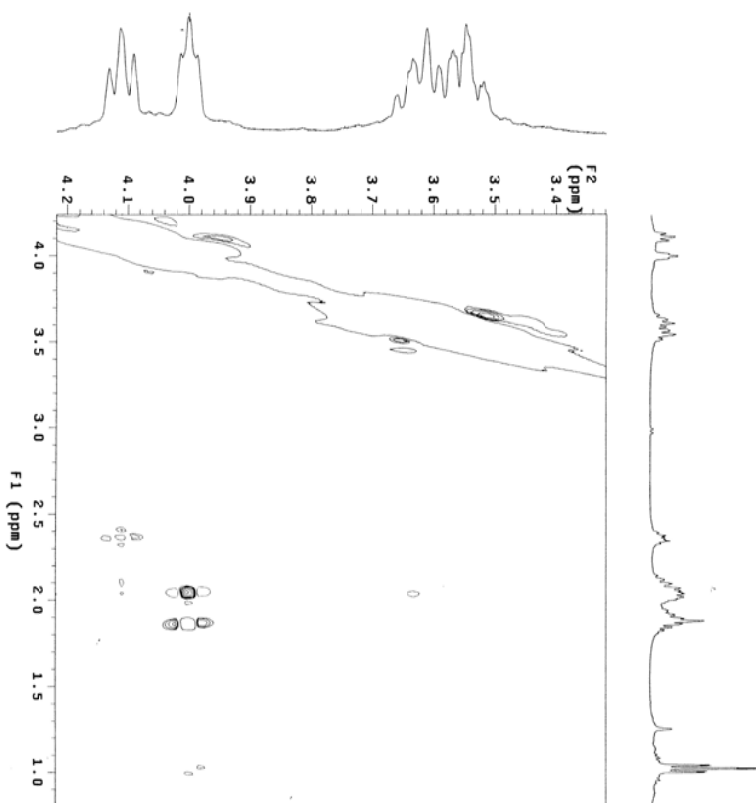
Espectro 153: Espectro de gHETCOR (CDCl₃) do composto (S,R)-70a.



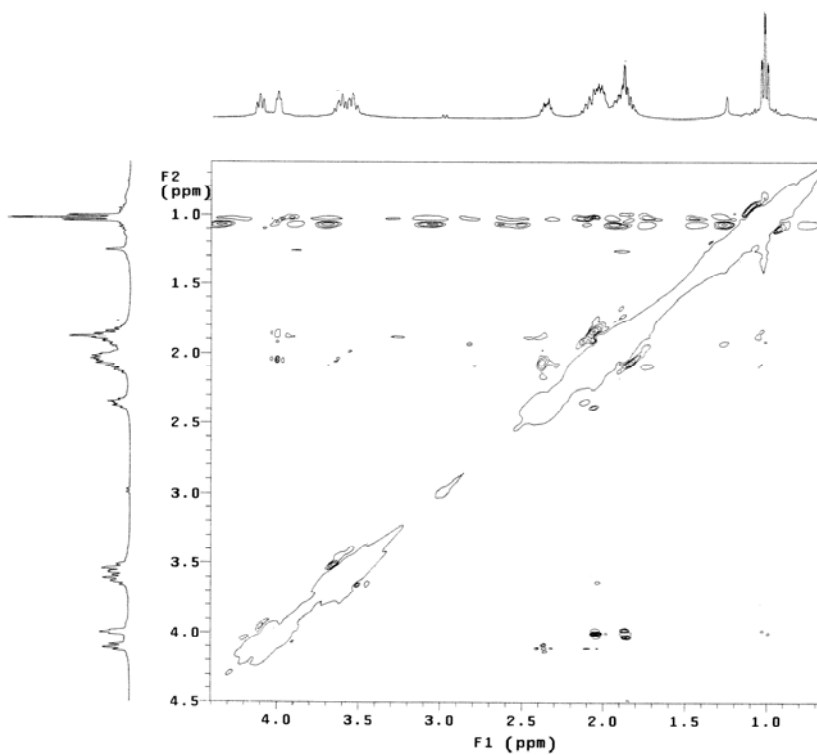
Espectro 154: Espectro de gCOSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,R)-70a.



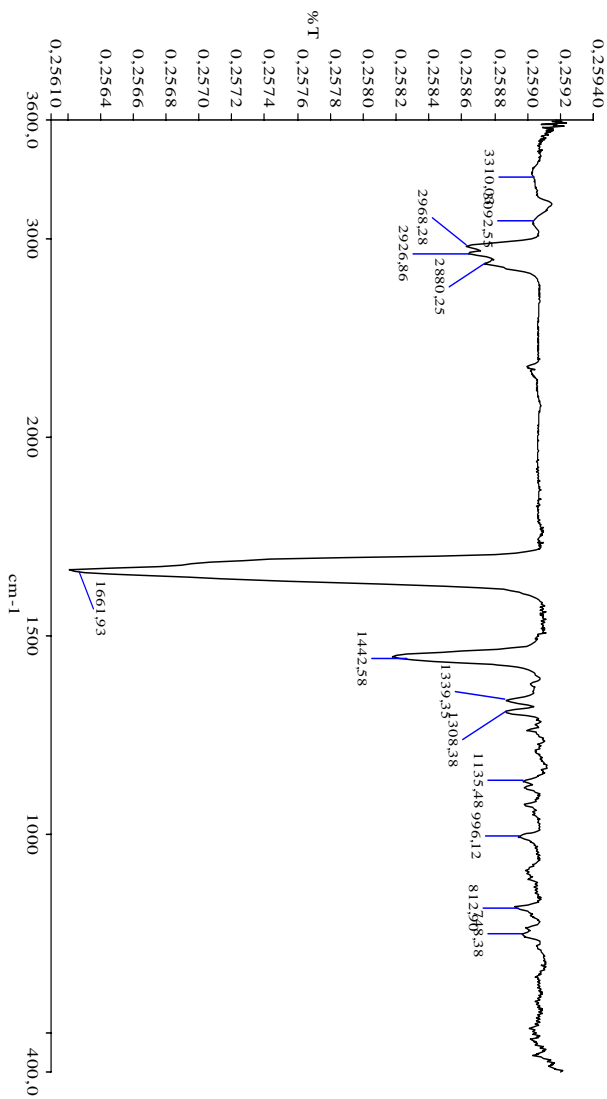
Espectro 155: Espectro ampliado de gCOSY (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (S,R)-70a.



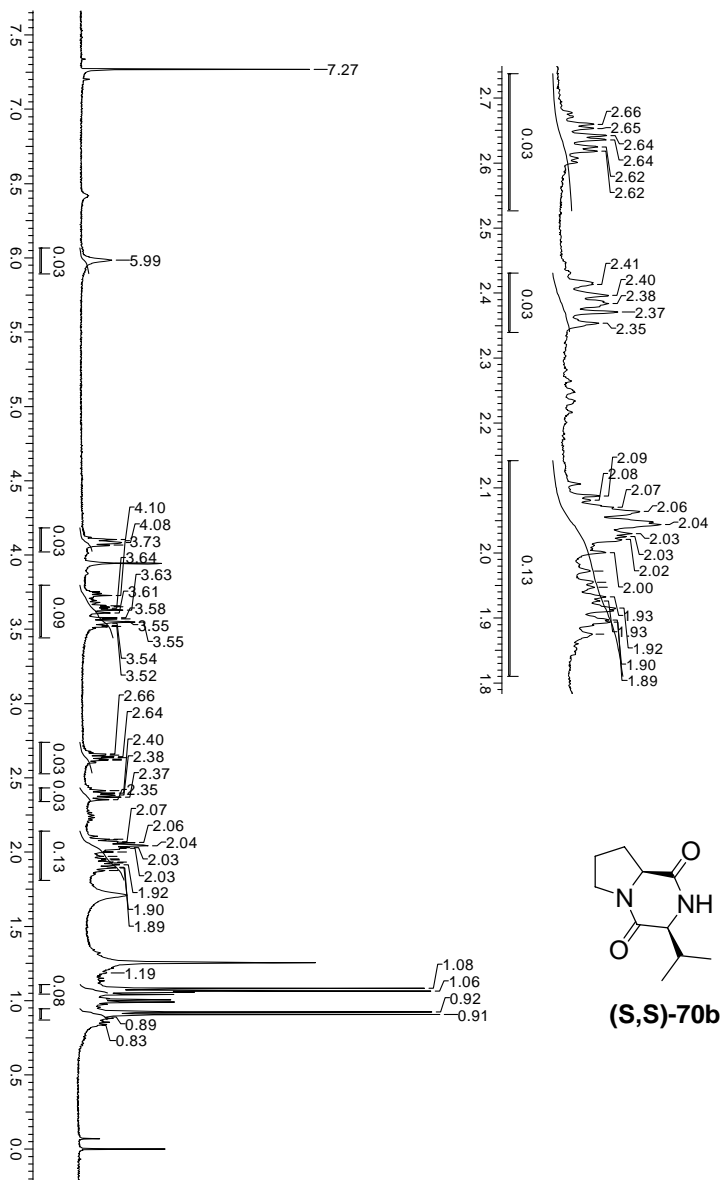
Espectro 156: Espectro de gNOESY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (S,R)-70a.



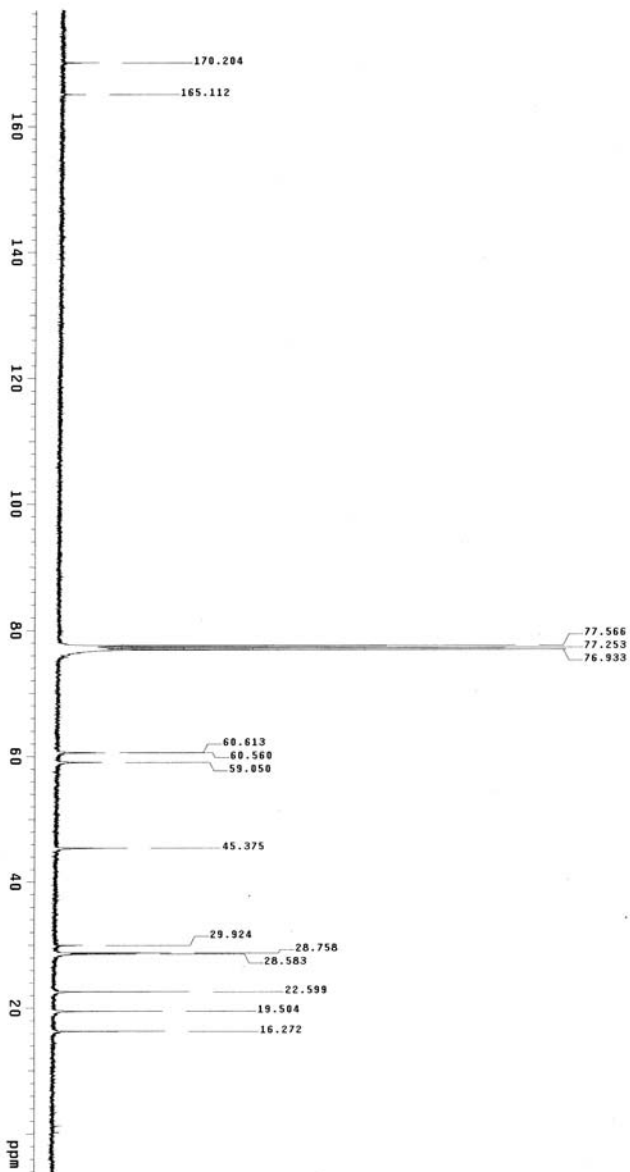
Espectro 157: Espectro ampliado de gNOESY (CDCl₃, 400 MHz) do composto (**S,R**)-70a.



Espectro 158: Espectro de IV (KBr) do composto **(S,R)-70a**.



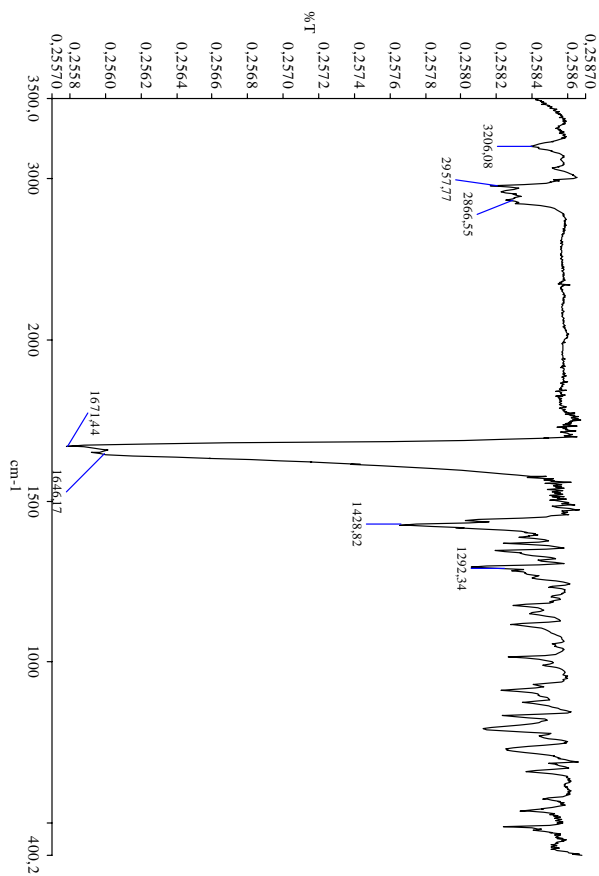
Espectro 159: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **(S,S)-70b**.



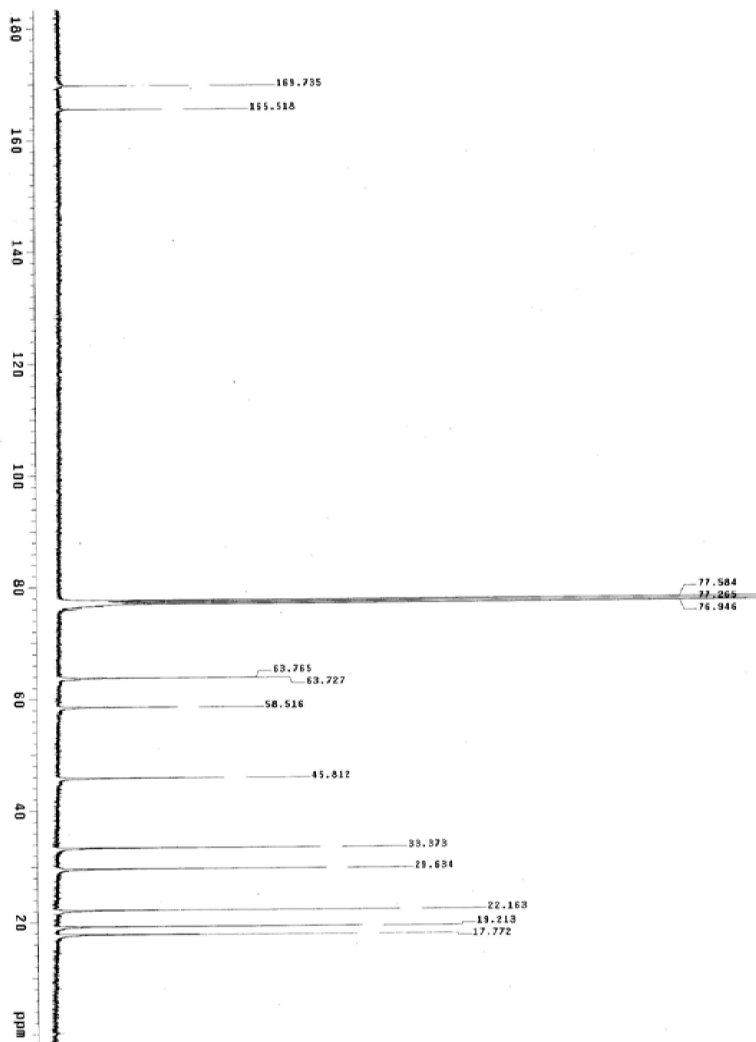
Espectro 160: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,S)-70b.



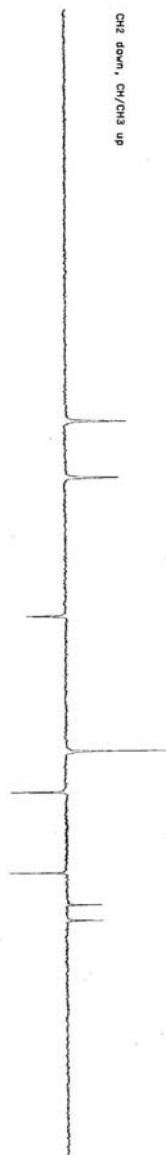
Espectro 161: Espectro de ATP (CDCl₃, 100 MHz) do composto **(S,S)-70b**.



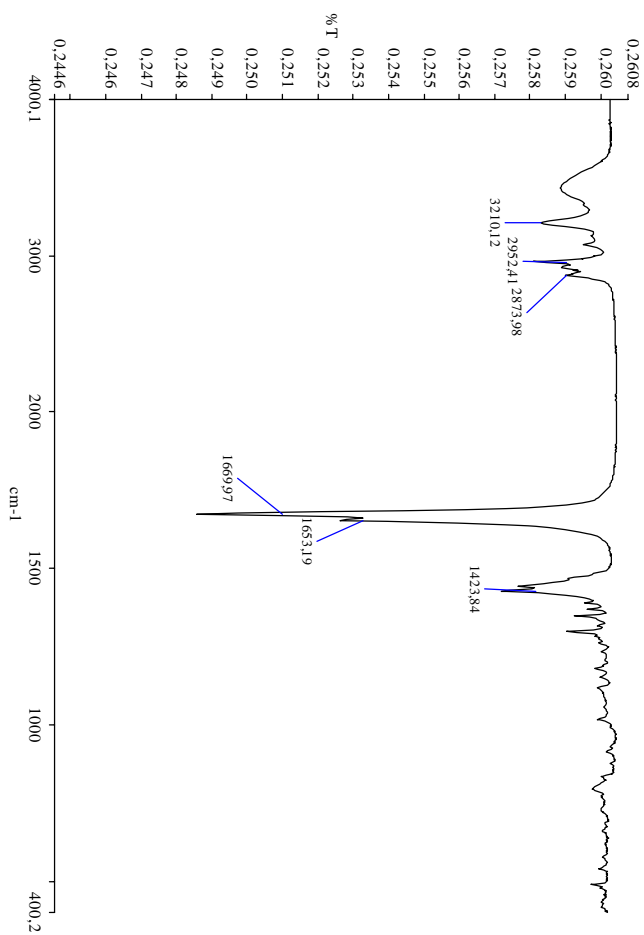
Espectro 162: Espectro de IV (KBr) do composto (S,S)-70b.



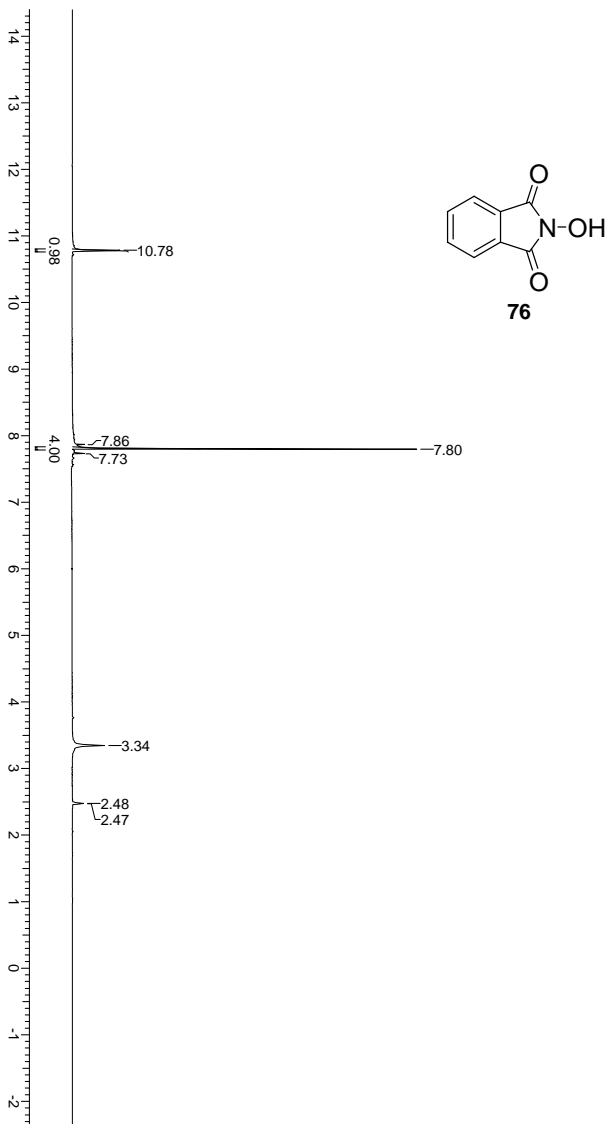
Espectro 164: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-70b.



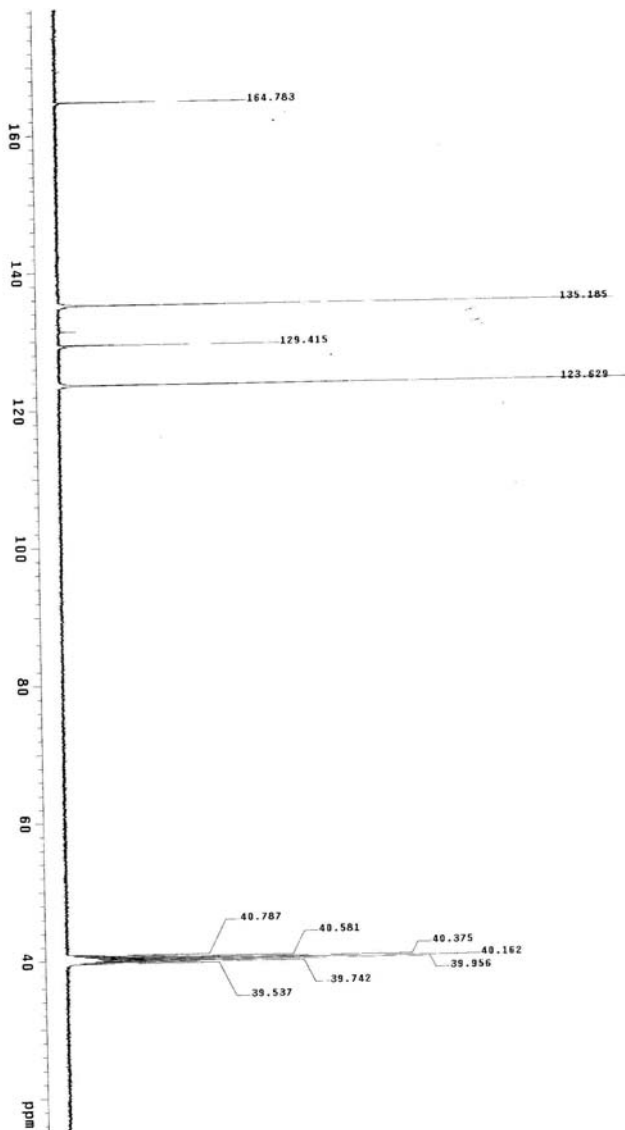
Espectro 165: Espectro de ATP (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (S,R)-70b.



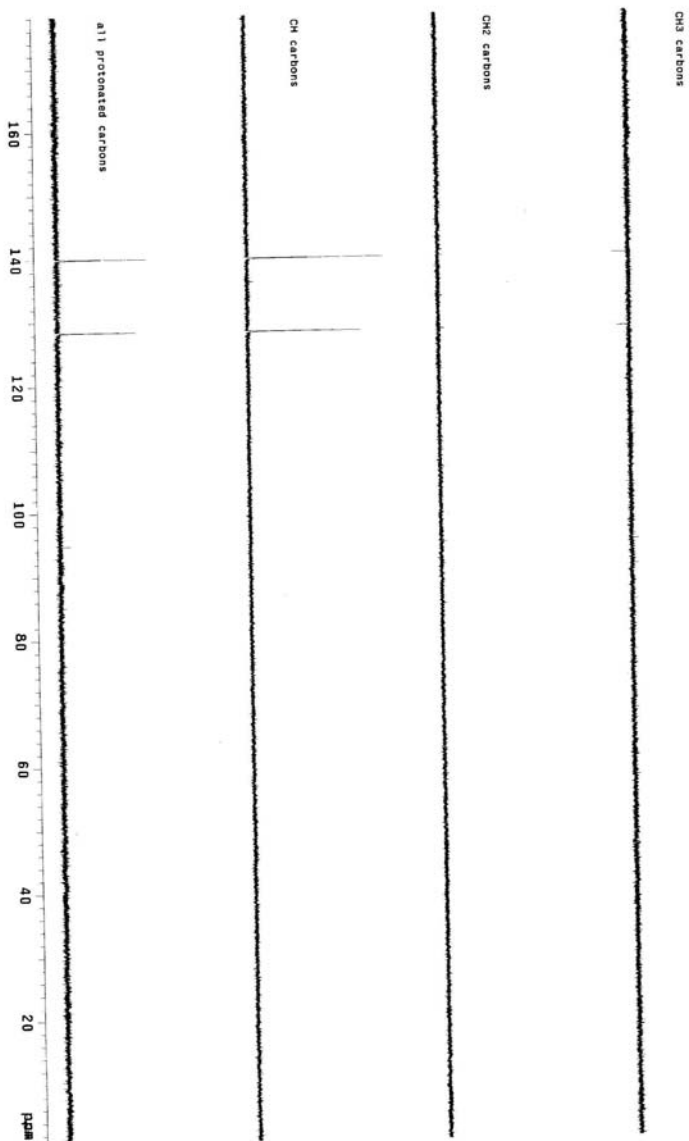
Espectro 166: Espectro de IV (KBr) do composto (S,R)-70b.



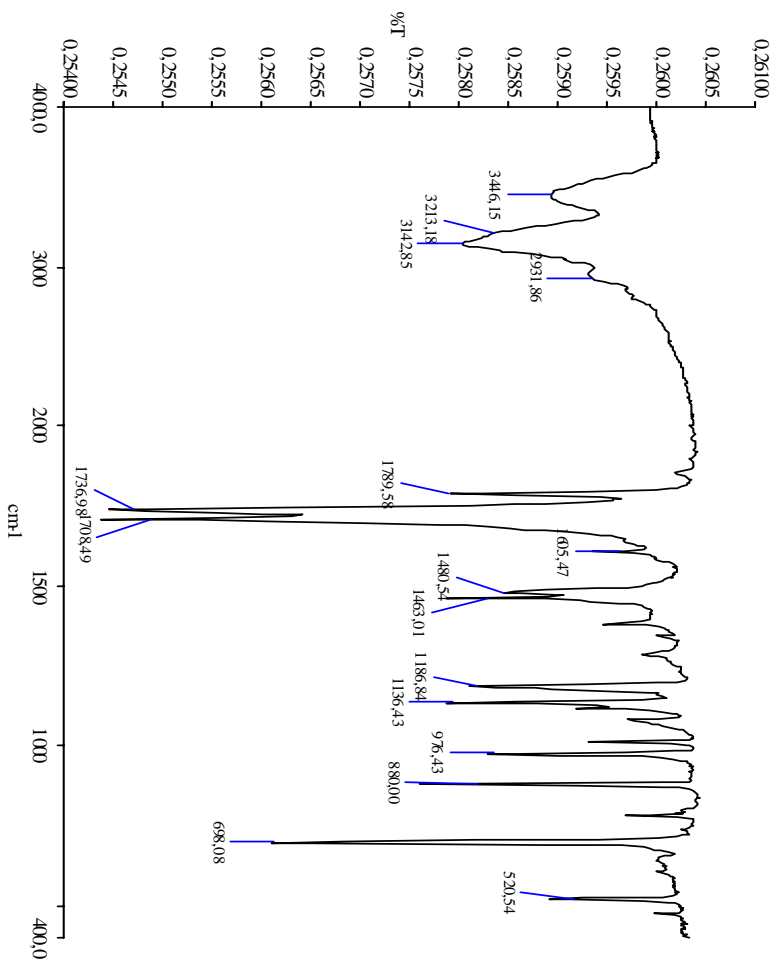
Espectro 167: Espectro de RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) do composto **76**.



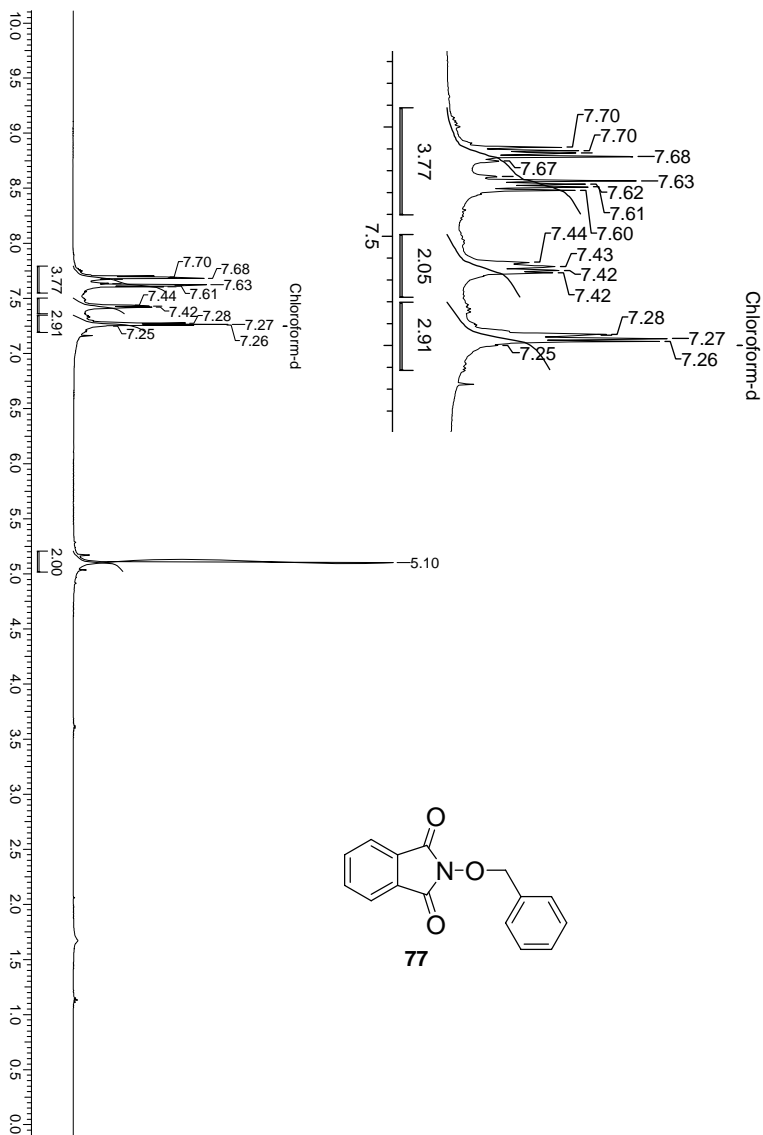
Espectro 168: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz) do composto 76.



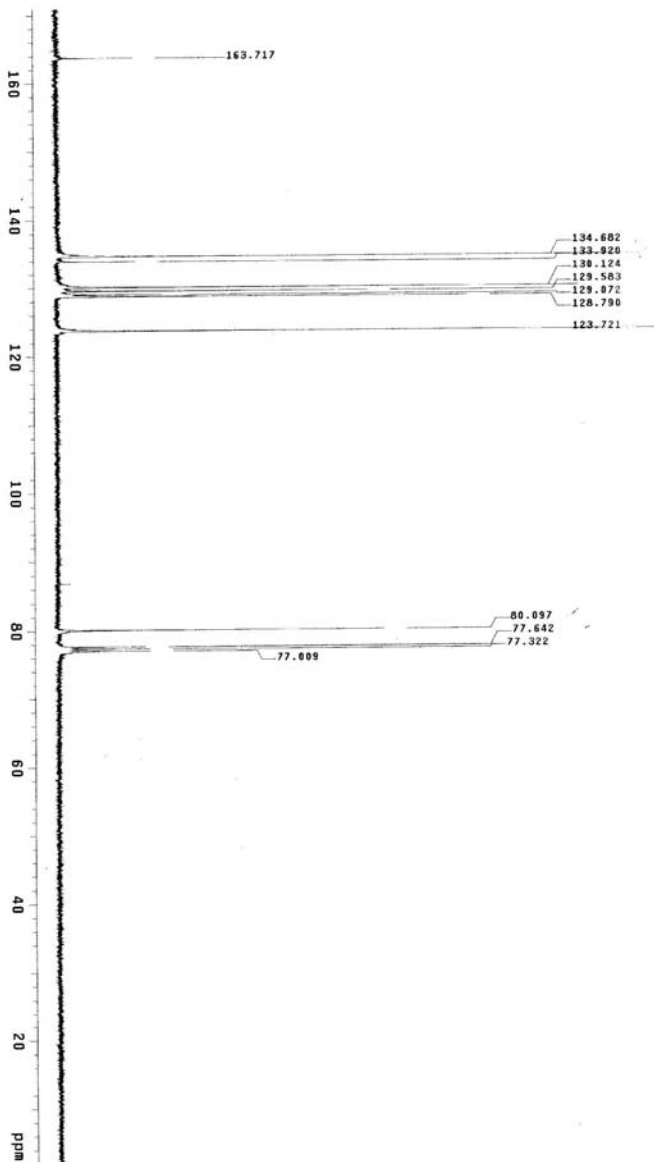
Espectro 169: Espectro de DEPT (DMSO, 100 MHz) do composto **76**.



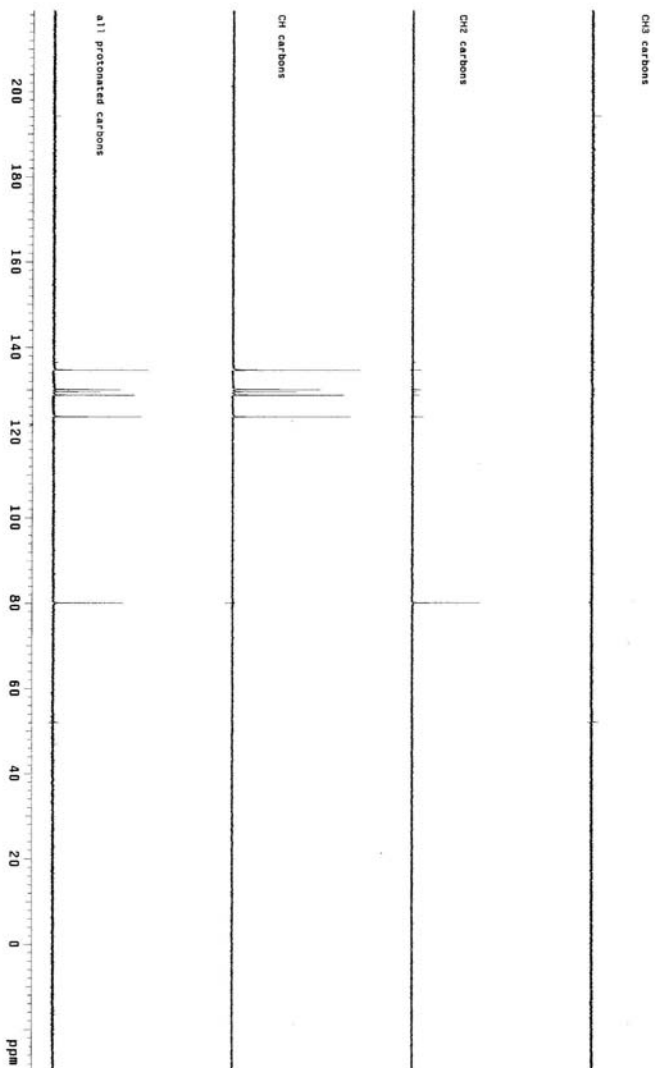
Espectro 170: Espectro de IV (KBr) do composto **76**.



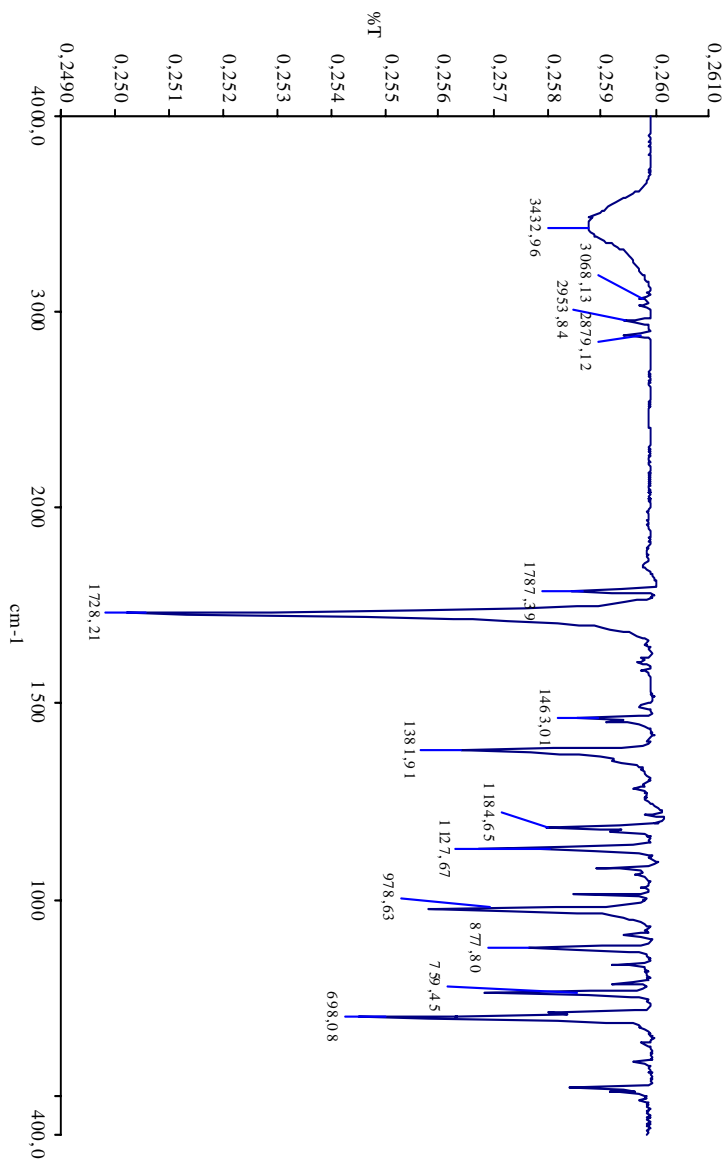
Espectro 171: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **77**.



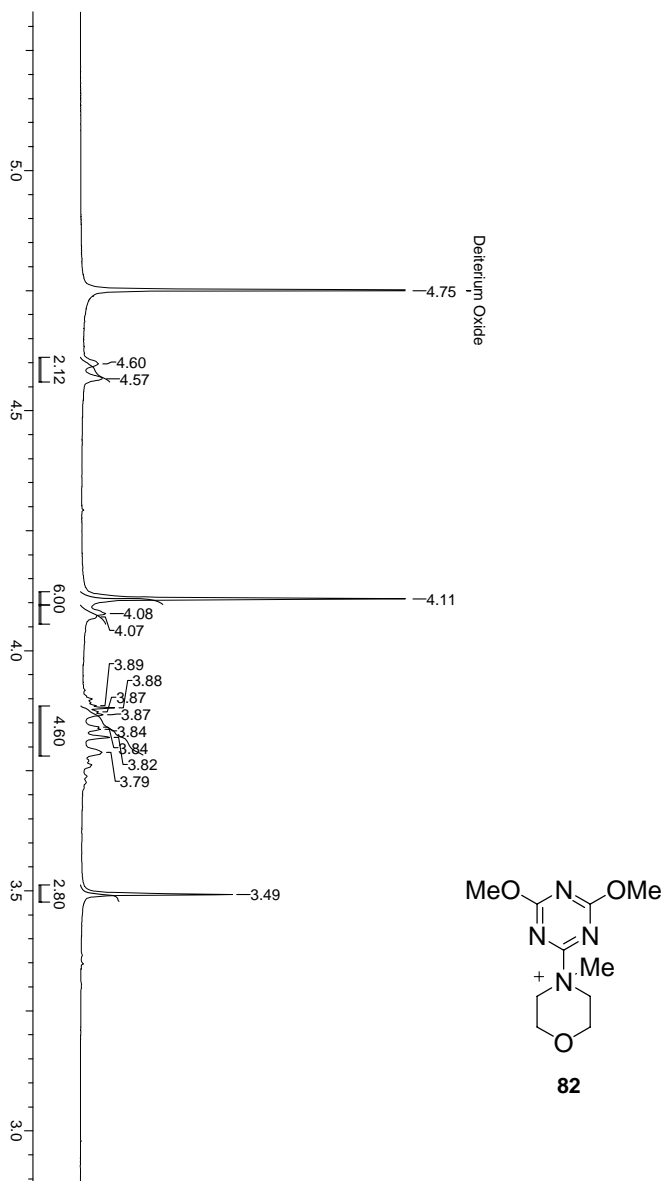
Espectro 172: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 77.



Espectro 173: Espectro de DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 77.



Espectro 174: Espectro de IV (KBr) do composto **77**.



Espectro 175: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) do composto **82**.

ANEXO

Dados cristalográficos do (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-70*a*

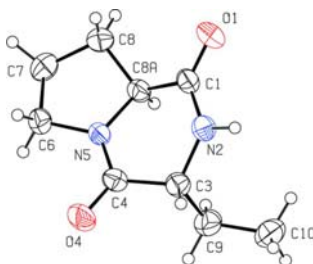


Figura 1: Estrutura molecular (ORTEP) para o (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-70*a*, elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1: Dados cristalográficos do (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-70

Fórmula empírica	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂
Massa molecular	182.22 g/mol
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P 21
Dimensão da célula unitária	a = 6.8657(4) Å α = 90° b = 9.9258(17) Å β = 90.892(6)° c = 7.0040(5) Å γ = 90°
Volume	477.25(9) Å ³
Z	2
Densidade (calculada)	1.268 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0.091 mm ⁻¹
F(000)	196
Dimensões do cristal	0.43 x 0.30 x 0.23 mm ³
Intervalo de coleta	2.97 para 27.94°
Faixa de hkl medidos	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 0, -9 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas	1290
Reflexões independentes	1200 [R(int) = 0.0324]
Correção na absorção	Não
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F ₂
Dados / restrições / parâmetros	1200 / 1 / 119
GOOF	1.088
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1081
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0740, wR2 = 0.1197
Densidade eletrônica residual	0.170 e · Å ⁻³ a -0.151 e · Å ⁻³

Tabela 2: Comprimento [Å] e ângulos [°] das ligações para o composto (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-70

C1—O1	1.210 (4)	C7—H7A	0.9700
C1—N2	1.347 (4)	C7—H7B	0.9700
C1—C8A	1.512 (4)	C8—C8A	1.519 (4)
C3—N2	1.464 (4)	C8—H8A	0.9700
C3—C4	1.519 (4)	C8—H8B	0.9700
C3—C9	1.529 (4)	C8A—N5	1.468 (4)
C3—H3	0.9800	C8A—H8AA	0.9800
C4—O4	1.223 (4)	C9—C10	1.513 (5)
C4—N5	1.312 (4)	C9—H9A	0.9700
C6—N5	1.467 (4)	C9—H9B	0.9700
C6—C7	1.519 (5)	C10—H10A	0.9600
C6—H6A	0.9700	C10—H10B	0.9600
C6—H6B	0.9700	C10—H10C	0.9600
C7—C8	1.527 (6)	N2—H2	0.8717
O1—C1—N2	123.9 (3)	C8A—C8—H8B	111.1
O1—C1—C8A	122.5 (3)	C7—C8—H8B	111.1
N2—C1—C8A	113.6 (3)	H8A—C8—H8B	109.0
N2—C3—C4	111.0 (2)	N5—C8A—C1	111.6 (2)
N2—C3—C9	113.7 (3)	N5—C8A—C8	102.4 (2)
C4—C3—C9	110.4 (3)	C1—C8A—C8	115.7 (3)
N2—C3—H3	107.1	N5—C8A—H8AA	109.0
C4—C3—H3	107.1	C1—C8A—H8AA	109.0
C9—C3—H3	107.1	C8—C8A—H8AA	109.0
O4—C4—N5	122.8 (3)	C10—C9—C3	113.3 (3)
O4—C4—C3	121.2 (3)	C10—C9—H9A	108.9
N5—C4—C3	116.0 (3)	C3—C9—H9A	108.9
N5—C6—C7	103.6 (3)	C10—C9—H9B	108.9
N5—C6—H6A	111.0	C3—C9—H9B	108.9
C7—C6—H6A	111.0	H9A—C9—H9B	107.7
N5—C6—H6B	111.0	C9—C10—H10A	109.5
C7—C6—H6B	111.0	C9—C10—H10B	109.5
H6A—C6—H6B	109.0	H10A—C10—H10B	109.5
C6—C7—C8	104.5 (3)	C9—C10—H10C	109.5
C6—C7—H7A	110.8	H10A—C10—H10C	109.5
C8—C7—H7A	110.8	H10B—C10—H10C	109.5
C6—C7—H7B	110.8	C1—N2—C3	125.6 (3)
C8—C7—H7B	110.8	C1—N2—H2	119.3
H7A—C7—H7B	108.9	C3—N2—H2	114.5
C8A—C8—C7	103.4 (3)	C4—N5—C6	123.2 (3)
C8A—C8—H8A	111.1	C4—N5—C8A	124.3 (2)
C7—C8—H8A	111.1	C6—N5—C8A	112.5 (2)
N2—C3—C4—O4	-152.4 (3)	O1—C1—N2—C3	-179.1 (3)
C9—C3—C4—O4	80.6 (4)	C8A—C1—N2—C3	0.2 (4)
N2—C3—C4—N5	28.2 (4)	C4—C3—N2—C1	-31.8 (4)
C9—C3—C4—N5	-98.8 (3)	C9—C3—N2—C1	93.3 (3)
N5—C6—C7—C8	-23.9 (4)	O4—C4—N5—C6	3.8 (5)
C6—C7—C8—C8A	36.4 (4)	C3—C4—N5—C6	-176.8 (3)
O1—C1—C8A—N5	-147.5 (3)	O4—C4—N5—C8A	-173.9 (3)
N2—C1—C8A—N5	33.2 (3)	C3—C4—N5—C8A	5.4 (4)
O1—C1—C8A—C8	-31.1 (4)	C7—C6—N5—C4	-175.5 (3)

N2—C1—C8A—C8	149.7 (3)	C7—C6—N5—C8A	2.5 (3)
C7—C8—C8A—N5	-33.9 (3)	C1—C8A—N5—C4	-37.8 (4)
C7—C8—C8A—C1	-155.4 (3)	C8—C8A—N5—C4	-162.1 (3)
N2—C3—C9—C10	59.2 (4)	C1—C8A—N5—C6	144.3 (3)
C4—C3—C9—C10	-175.3 (3)	C8—C8A—N5—C6	20.0 (3)

Tabela 3: Ligações de hidrogênio para o composto (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-**70** [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2)...O(4)	0.87	1.98	2.817(3)	161

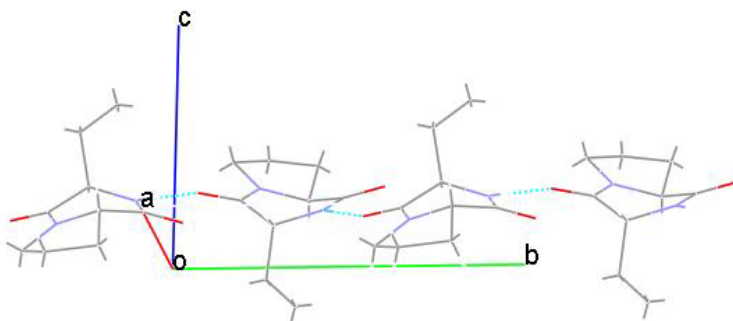


Figura 2: Ligações de hidrogênio para o composto (3*R*,8*aS*)-3-Etil-hexahidropirroló[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (**S,R**)-**70**.