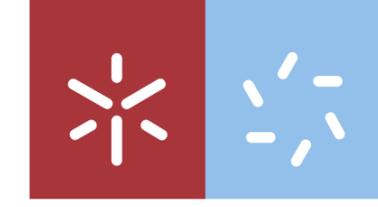


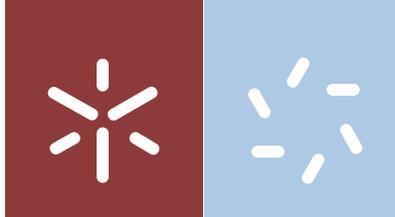


Joana Rita Raimundo Santos

**Abordagens à síntese do antidepressivo
paroxetina mononitrada**

Universidade do Minho
Escola de Ciências





Universidade do Minho

Escola de Ciências

Joana Rita Raimundo Santos

Abordagens à síntese do antidepressivo paroxetina mononitrada

Dissertação de Mestrado em Química
Medicinal

Trabalho efetuado sob a orientação da **Professora
Doutora Maria Fernanda Proença**

outubro de 2019

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Agradecimentos

Com a finalização do Mestrado em Química Medicinal na Universidade do Minho não posso deixar de agradecer a algumas pessoas que, direta ou indiretamente, me ajudaram nesta etapa tão importante da minha vida pessoal e profissional.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, Doutora Maria Fernanda Proença por todo o apoio, toda a paciência, toda a disponibilidade e por todos os conhecimentos transmitidos durante a realização do meu trabalho. Foi, sem dúvida, uma satisfação enorme poder trabalhar consigo.

Queria agradecer a todos aos meus amigos que me acompanham durante anos neste percurso académico. À Rita, Sara, Caroline e Ana Catarina pela enorme amizade criada durante estes anos e para a vida, por todo o apoio e disponibilidade, todas as conversas e lamentações e por todos os momentos que tornaram tudo mais fácil.

À Catarina, Sofia, David, Filipe e Vitor que me acompanharam diariamente neste trabalho, sofreram comigo, riram comigo e fizeram com que os meus dias fossem melhores. Obrigado por todas as memórias que criamos juntos nesta Universidade.

Quero agradecer também às minhas amigas Bárbara, Sara e Ana que sempre me apoiaram nos meus sonhos e desde sempre caminharam ao meu lado neste percurso.

Ao Ivo, por estar ao meu lado nestes meses, por todo o amor, paciência, apoio e motivação.

Agradeço do fundo do meu coração aos meus pais e avós que me proporcionaram a realização do meu sonho durante estes anos, que sempre estiveram ao meu lado em todas as minhas escolhas, que foram sempre as melhores pessoas comigo, sem eles eu não estaria a lutar pela realização dos meus sonhos. Um obrigado do tamanho do mundo.

Por fim, e um dos maiores agradecimentos vai para a minha irmã. Obrigado por nunca me teres deixado desistir, por acreditares sempre em mim (por vezes, mais do que eu própria), obrigado por me levatares sempre que eu achava que já não dava mais. Obrigado por seres o meu apoio e por teres sempre aquele otimismo e força para mim que me fez chegar até aqui.

Obrigada!

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Resumo

Abordagens à síntese do antidepressivo paroxetina mononitrada

O objetivo deste trabalho foi a síntese da paroxetina nitrada para posterior ligação a anticorpos com o intuito de monitorizar a metabolização deste fármaco. Para isso, foram estudadas as condições experimentais que permitissem a mononitração da unidade de sesamol e paralelamente as condições que permitissem gerar a unidade de arilpiperidina substituída.

A síntese do sesamol nitrado baseou-se na reação de Menke, que envolveu o tratamento do sesamol com anidrido acético e nitrato de cobre(II). O produto desejado foi isolado com um rendimento de 52%.

As abordagens à síntese da arilpiperidina substituída foram testadas por diferentes métodos baseando-se em dois principais reagentes de partida, o 4-fluorobenzaldeído e a 1-benzil-4-piperidona. A partir destas abordagens foram obtidos 4 produtos puros dos quais o 4-(4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona isolado com um rendimento de 71%, o 3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo com um rendimento de 93% e o 4-(4-fluorofenil)piperidina-2,6-diona com um rendimento de 86%, partindo do 4-fluorobenzaldeído. As tentativas de incorporar uma unidade de hidroximetil na 1-benzil-4-piperidona por reação com paraformaldeído ou com formaldeído aquoso, resultaram apenas na formação do 1-benzil-3,3,5,5-tetra(hidroximetil)piperidin-4-ona, onde foram introduzidas 4 unidades de formaldeído. As condições de hidroxialquilação foram também estudadas tanto em compostos-modelo como na 4-(4-fluorofenil)piperidina-2,6-diona, não se tendo conseguido isolar o produto desejado com nenhum dos métodos testados.

Por fim, as condições de nitração foram testadas diretamente na paroxetina comercial devido às dificuldades encontradas na síntese do fragmento de arilpiperidina substituída. A paroxetina nitrada, por ^1H RMN, parece estar presente na mistura contaminada com pelo menos mais dois produtos. Apesar do elevado preço da paroxetina, este ensaio mostrou-se promissor e deverá ser repetido em condições reacionais que precisam ainda de ser otimizadas.

A nitração da paroxetina e do sesamol ocorreu com sucesso e a síntese da arilpiperidina substituída requer ainda estudos de otimização.

Palavras-chave: antidepressivo, paroxetina, nitro-sesamol, arilpiperidina substituída, mononitração.

Abstract

Approaches to the synthesis of mononitrated paroxetine antidepressant

The aim of this work was the synthesis of nitrated paroxetine for binding to an antibody in order to monitor the metabolization of this drug. For this purpose, a number of studies was performed on the experimental conditions that allowed the mononitration of the sesamol unit and the conditions that allowed to generate the substituted arylpiperidine unit.

The synthesis of nitrated sesamol was based on the Menke reaction, which involved the treatment of sesamol with acetic anhydride and copper (II) nitrate. The desired product was isolated in 52% yield.

Approaches to the synthesis of substituted arylpiperidine were tested by different methods based on two main starting reagents, 4-fluorobenzaldehyde and 1-benzyl-4-piperidone. From these approaches 4 pure products were obtained from which 4-(4-fluorophenyl) dihydro-2*H*-pyran-2,6(3*H*)-dione was isolated with a yield of 71%, 3-(4-fluorophenyl) acrylate methyl in 93% yield and 4-(4-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione in 86% yield starting from 4-fluorobenzaldehyde. Attempts to incorporate a hydroxymethyl moiety into 1-benzyl-4-piperidone by reaction with paraformaldehyde or aqueous formaldehyde resulted only in the formation of 1-benzyl-3,3,5,5-tetra(hydroxymethyl)piperidin-4-one, where 4 units of formaldehyde were incorporated.

The conditions for hydroxyalkylation were also studied for two model compounds and for 4-(4-fluorophenyl)piperidine-2,6-dione, and the desired product could not be isolated with the methods that were tested.

Finally, nitration conditions were tested directly on commercial paroxetine due to the difficulties encountered in the synthesis of the substituted arylpiperidine fragment. The nitrated paroxetine seems to be present in the mixture, contaminated with at least two other products as evidence by ¹H NMR. Despite the high price of paroxetine, this trial was promising and should be repeated under reaction conditions that still need to be optimized.

The nitration of paroxetine and sesamol was successful and the synthesis of substituted arylpiperidine still requires optimization studies.

Keywords: antidepressant, paroxetine, nitrosesamol, substituted arylpiperidine, mononitration

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de figuras.....	viii
Índice de tabelas.....	ix
Índice de esquemas.....	x
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xiv
CAPÍTULO 1 - Introdução	1
1.1 Depressão <i>major</i>	2
1.1.1 Tipos de fármacos existentes e mecanismo de ação.....	3
1.1.2 Paroxetina.....	4
1.2 Síntese da Paroxetina.....	6
1.2.1 Síntese a partir do 4-fluorobenzaldeído.....	6
1.2.2 Síntese a partir de piperidonas <i>N</i> -substituídas.....	13
1.2.3 Síntese a partir de piridinas <i>N</i> -substituídas.....	18
1.2.4 Síntese a partir de compostos carbonílicos α,β -insaturados.....	21
1.2.5 Síntese a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos.....	30
1.2.6 Síntese a partir de diferentes compostos.....	32
CAPÍTULO 2 - Resultados e Discussão	38
2.1 Introdução.....	39
2.2 Nitração do Sesamol.....	39
2.3 Nitração da unidade de Sesamol na Paroxetina.....	44
2.4 Estudos para a síntese da arilpiperidina substituída.....	46
2.5 Conclusões gerais e Perspetivas futuras.....	74
CAPÍTULO 3 - Procedimentos experimentais	77
3.1 Instrumentação e Reagentes.....	78
3.2 Síntese Química.....	78
3.2.1 Nitração do sesamol.....	78
3.2.2 Reação de nitração da paroxetina comercial.....	79
3.2.3 Síntese da arilpiperidina substituída.....	80
CAPÍTULO 4 - Bibliografia	89

Índice de figuras

Figura 1.1 - Mecanismo de ação dos ISRSs. a) No estado normal a serotonina é libertada e liga-se aos recetores 5-HT. b) No estado de depressão há uma diminuição da concentração de serotonina na fenda sináptica. c) Os ISRSs vão inibir a recaptção da serotonina permitindo uma maior disponibilidade para se ligar aos recetores. Adaptado de Castrén. ¹¹	3
Figura 1.2 - Estrutura da paroxetina na forma de sal de cloreto hemihidratado (paroxetina·HCl 1/2H ₂ O).	4
Figura 1.3 - Via metabólica da paroxetina. O metabolito III é um intermediário-chave na síntese da paroxetina. Adaptado de Jornil <i>et al.</i> ¹⁸	5
Figura 1.4 - Estrutura do anidrido 17 e do SuperQuat oxazolidin-2-ona 18	9
Figura 2.1 - Síntese da paroxetina nitrada 180 a partir da mononitração da unidade de sesamol (composto 9) e da formação da unidade de arilpiperidina 6	39
Figura 2.2 - Orientação <i>orto/para</i> do ataque eletrofílico ao anel aromático induzida pelos grupos eletrodadores (grupos hidroxilo (oxigénio A) e grupo acetal (oxigénio B e oxigénio C)).	41
Figura 2.3 - Espetro de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) da mistura reacional contendo a paroxetina (HCl·1/2H ₂ O) nitrada.	45
Figura 2.4 - Espetro de ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) da mistura reacional contendo a paroxetina (HCl·1/2H ₂ O) nitrada.	45
Figura 2.5 - Estrutura do anidrido succínico 196 e da <i>N</i> -benzilsuccinimida 197	50
Figura 2.6 - Espetro de ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) referente à redução seletiva do grupo nitrilo catalisada por sódio para gerar o composto 222	67
Figura 2.7 - Espetro de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) referente à redução seletiva do grupo nitrilo catalisada por Pd/C (A). Espetro de ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) depois do primeiro produto ter sido evaporado com hexano, para remover o ácido fórmico presente na forma de uma mistura azeotrópica de ponto de ebulição 85°C (B).	69

Índice de tabelas

Tabela 2.1 - Condições testadas para otimizar a reação de nitração do sesamol 9 com anidrido acético 183 (2,8 eq.) e nitrato de cobre (II) 182 (1,4 eq.).....	43
Tabela 2.2 - Condições testadas para otimizar a condensação de Knoevenagel entre o 4-fluorobenzaldeído 1 e o malonato de dietilo 186	47
Tabela 2.3 - Condições testadas para otimizar a condensação de Knoevenagel envolvendo o 4-fluorobenzaldeído 1 e o malonato de dimetilo 192	49
Tabela 2.4 - Condições testadas para a reação do anidrido succínico 196 com 2 eq. de paraformaldeído 198 para obtenção do produto 199	51
Tabela 2.5 - Condições testadas para a reação do anidrido succínico 196 e a benzilamina 202 para gerar a <i>N</i> -benzilsuccinimida 197	53
Tabela 2.6 - Condições testadas para a reação da <i>N</i> -benzilsuccinimida 197 com paraformaldeído 198	54
Tabela 2.7 - Condições testadas para a reação da <i>N</i> -benzilsuccinimida 197 com formaldeído aq. 37% 206	55
Tabela 2.8 - Condições testadas para a adição de Michael de cianoacetato de metilo 210 (2 eq.) ao composto 2 em MeOH seco para gerar o composto 3	57
Tabela 2.9 - Adição de Michael do acrilato de metilo 211 ao malonato de dimetilo 192 (1 eq.) na presença de 1 eq. de Et ₃ NH, à temperatura ambiente, para gerar o composto 212	59
Tabela 2.10 - Ciclização do tricarboxilato de trimetilo 212 para a formação do composto 213 e isolamento do intermediário 215	61
Tabela 2.11 - Estudos sobre a adição de Michael do malonato 192 ao carboxilato de potássio 217 catalisada por base ou ácido.	63
Tabela 2.12 - Estudos da adição de Michael do ácido malónico 208 ao composto 221 para gerar o produto 220	65
Tabela 2.13 - Reação da benzilpiperidona 40 com paraformaldeído numa tentativa de gerar o composto 225	71
Tabela 2.14 - Introdução da unidade de formaldeído na benzilpiperidona 40 a partir do formaldeído aq. 37% numa tentativa de gerar o composto 225	72
Tabela 2.15 - Introdução da unidade de formaldeído 206 à benzilpiperidona 40 catalisada por NaHCO ₃ 0,05 M numa tentativa de gerar o composto 225	73

Índice de esquemas

Esquema 1.1 - Síntese da paroxetina a partir do 4-fluorobenzaldeído 1 , tendo sido sintetizado um intermediário-chave, o composto (-)- 6 . Adaptado de Itaya <i>et al.</i> ¹⁵	7
Esquema 1.2 - Síntese da paroxetina a partir do 4-fluorobenzaldeído 1 , através de dessimetrização mediada por esterases do fígado de porco. Adaptado de Yu <i>et al.</i> ²⁰	8
Esquema 1.3 - Síntese da paroxetina baseada na dessimetrização, a partir do benzaldeído 1 . Foram sintetizados dois intermediários-chave, 13 e 17 . Adaptado de N.Chaubey e S.Ghosh ²¹	10
Esquema 1.4 - Síntese da (-)-paroxetina por dessimetrização do anidrido 17 com (<i>S</i>)-metilbenzilamina 23 . Adaptado de Liu <i>et al.</i> ²²	11
Esquema 1.5 - Síntese da paroxetina a partir do benzaldeído 1 e do composto 31 por condensação aldólica seguida de uma adição de Michael intramolecular. Adaptado de Bandichhor <i>et al.</i> ²³	12
Esquema 1.6 - Síntese do precursor da paroxetina 13 usando a adição de Michael de nucleófilos de malonato. Adaptado de Dixon <i>et al.</i> ²⁴	13
Esquema 1.7 - Síntese a partir de 1-benzil-4-piperidona 40 , sintetizando o composto 15 por adição do reagente de Grignard e a aplicação da reação de Prins. Adaptado de Nemes <i>et al.</i> ²⁵	14
Esquema 1.8 - Síntese da paroxetina a partir da <i>N</i> -Boc δ -valerolactama 46 por adição conjugada do di(<i>p</i> -fluorofenil) cuprato de lítio a amidoésteres 51 . Adaptado de Cossy <i>et al.</i> ²⁷	15
Esquema 1.9 - Síntese a partir da piperidona 54 , obtendo-se a paroxetina por reação de acoplamento cruzado catalisada por cobalto a partir de 57 . Adaptado de Linclau <i>et al.</i> ²⁹	16
Esquema 1.10 - Síntese do precursor 64 da paroxetina por reação de Heck. Adaptado de Chavan <i>et al.</i> ³⁰	17
Esquema 1.11 - Síntese da paroxetina a partir de 64 , sintetizado anteriormente a partir da piperidona 54 . Correia <i>et al.</i> ³¹	17
Esquema 1.12 - Síntese do intermediário 73 a partir da piperidona por acoplamento cruzado Suzuki Miyaura. Adaptado de Hall <i>et al.</i> ³²	18
Esquema 1.13 - Síntese do precursor da paroxetina 6 , a partir da nicotinamida quiral não racêmica 74 . Adaptado de Yamada e Jahan ³³	19
Esquema 1.14 - Síntese da paroxetina a partir de uma nova estratégia de aromatização/borilação enantiosseletiva catalisada por difosfina/Cu(I). (pin)B-B(pin) = Bis(pinacolato)diboro. Adaptado de Ito <i>et al.</i> ³⁴	20

Esquema 1.15 - Síntese da (-)-paroxetina com base na arilação da <i>N</i> -benzil di-hidropiridinona 88 catalisada por fosfina para gerar a enona 89 arilada, um intermediário sintético atrativo. Adaptado de Koech e Krische ³⁵	21
Esquema 1.16 - Síntese da piperidona 13 a partir da cicloadição entre α -sulfonilacetamida 95 e <i>p</i> -fluorocinamato de etilo 96 . Adaptado de Chang <i>et al.</i> ³⁶	22
Esquema 1.17 - Síntese da piperidona 13 por reação de acoplamento/ciclização induzida por α -sulfonilacetamida 96 com 2-bromo- 2-propenoato de etilo 99 . Adaptado de Chang <i>et al.</i> ³⁷	23
Esquema 1.18 - Síntese a partir da reação do malonato de dibenzilo com <i>trans</i> -(4-fluoro)-cinamaldeído 102 na presença do catalisador homoquiral (+)- 103 , para gerar o intermediário 15 . Adaptado de Jørgensen <i>et al.</i> ³⁸	23
Esquema 1.19 - Síntese do composto 15 por adição conjugada organocatalítica do amidomalonato 106 ao aldeído α,β -insaturado 102 , seguida de redução. Adaptado de Rios <i>et al.</i> ³⁹	24
Esquema 1.20 - Síntese do composto 53 por adição de Michael de uma malonamida a um composto carbonílico α,β -insaturado incorporando um auxiliar quiral. Adaptado de Reddy <i>et al.</i> ⁴⁰	25
Esquema 1.21 - Síntese do precursor da paroxetina 117 baseada na esterificação oxidativa do aldeído 102 , seguida da reação com uma amina primária e formaldeído aquoso. Adaptado de Jørgensen <i>et al.</i> ⁴²	26
Esquema 1.22 - Proposta mecanística para a formação do produto 116 . Adaptado de Jørgensen <i>et al.</i> ⁴²	26
Esquema 1.23 - Síntese da paroxetina por reação do composto carbonílico α,β -insaturado 102 com o nitroalceno 119 catalisada por 120 . É apresentada como uma das sínteses mais curtas já descritas e na qual todos os carbonos são incorporados na estrutura final num único passo estereocontrolado. Adaptado de Rovis <i>et al.</i> ⁴³	27
Esquema 1.24 - Síntese da paroxetina por reação entre a pirazoleamida α,β -insaturada 122 e o amidomalonato 123 . O produto é formado em apenas 4 etapas. Adaptado de Feng <i>et al.</i> ⁴⁴	28
Esquema 1.25 - Síntese do precursor da paroxetina 4 , a partir da adição do cianoacetato de metilo à imida 126 catalisada por 127 . Adaptado de Jacobsen <i>et al.</i> ⁴⁵	28
Esquema 1.26 - Síntese do precursor da paroxetina 134 por ciclização redutiva do éster α,β -insaturado 132 . Adaptado de Sudalai ⁴⁶	29
Esquema 1.27 - Síntese do precursor da paroxetina 137 a partir da alquilação catalítica de transferência de fase de 132 e posterior procedimento constituído por 8 passos. Adaptado de Jew <i>et al.</i> ⁴⁷	30

Esquema 1.28 - Síntese da paroxetina a partir da adição de Michael de cuprato <i>p</i> -fluorofenilo a 64 . Adaptado de Jew <i>et al.</i> ⁴⁷	31
Esquema 1.29 - Síntese do precursor da paroxetina 15 a partir de um composto 1,3-dicarbonílico, o β -ceto éster 141 . Adaptado de Gallagher <i>et al.</i> ⁴⁸	32
Esquema 1.30 - Síntese da paroxetina a partir do ácido L-piroglutâmico 157 baseando-se em reações de expansão do anel de prolinol substituído. Adaptado de Cossy <i>et al.</i> ⁴⁹	33
Esquema 1.31 - Síntese do precursor 6 da paroxetina por alquilação assimétrica de carbonatos alílicos terminais catalisada por Ir e usando DIAPHOXs. Adaptado de Hamada <i>et al.</i> ⁵⁰	34
Esquema 1.32 - Síntese de paroxetina por redução enantiosseletiva de uma lactama α,β -insaturada na presença de um catalisador de cobre. Adaptado de Buchwald <i>et al.</i> ⁵¹	35
Esquema 1.33 - Síntese do precursor da paroxetina 15 a partir da γ -butirolactona 168 . Adaptado de Sudalai <i>et al.</i> ⁵²	36
Esquema 1.34 - Síntese da γ -butirolactona 168 e do epóxi éster substituído 179 por iodolactonização diastereoseletiva de 176 . Adaptado de Sudalai <i>et al.</i> ⁵²	37
Esquema 2.1 – Proposta mecanística para a nitração do sesamol com nitrato de cobre (II) 182 e anidrido acético 183 . ⁵⁴	40
Esquema 2.2 - Clivagem da função acetilo do composto 185 para regenerar o grupo hidroxilo gerando o composto 181	44
Esquema 2.3 - Mononitração da paroxetina (HCl·1/2H ₂ O) comercial para gerar o composto 180 ... 44	44
Esquema 2.4 - Síntese do anidrido 17 iniciada por condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído 1 com malonato de dietilo 187	46
Esquema 2.5 - Proposta de síntese do precursor da paroxetina 6 a partir do anidrido 17 por duas vias, A ₁ ou A ₂ . Este estudo foi feito em compostos modelo.....	49
Esquema 2.6 - Reação do anidrido succínico 196 com a benzilamina 202 para obtenção do sal 203 . Ciclização intramolecular do composto 203 para gerar a <i>N</i> -benzilsuccinimida 197	51
Esquema 2.7 - Equilíbrio ácido-base. Ciclização intermolecular com perda de água para gerar o composto 204	52
Esquema 2.8 - Síntese do precursor 6 iniciada por condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído 1 com ácido malónico 208	56
Esquema 2.9 - Síntese do precursor da paroxetina 6 iniciada pela condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído 1 com cianoacetato de metilo 210 (Método C ₁).....	58

Esquema 2.10 - Proposta mecanística para a ciclização intramolecular do composto 212 , gerando o composto 213	60
Esquema 2.11 - Síntese do precursor da paroxetina 6 iniciada pela hidrólise seletiva do éster e posterior adição de Michael do malonato de dimetilo 192 ao composto 217 (Método C ₂).....	62
Esquema 2.12 – Proposta mecanística para o possível ataque do malonato de dimetilo 192 ao composto 217 induzido por ácido.....	64
Esquema 2.13 – Síntese do precursor 6 a partir da adição de Michael do ácido malónico 208 ao composto 211 e posterior redução e ciclização para gerar o composto 221	64
Esquema 2.14 – Redução seletiva do nitrilo para formação do composto 223 por ciclização intramolecular. A posterior hidrólise e descarboxilação gera o composto 224 , que sofre redução para gerar o produto 6	66
Esquema 2.15 - Abordagem sintética com o objetivo de sintetizar a paroxetina utilizando como reagente de partida a 1-benzil-4-piperidona 40	70

Lista de abreviaturas e símbolos

AADC	L-aminoácido aromático descarboxilase
ACN	Acetonitrilo
Ac	Grupo acetilo
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
AIBN	Azobisisobutironitrilo
aq.	aquoso
Bn	Grupo benzilo
Bu	Grupo butilo
°C	Graus Celcius
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
Δ	Refluxo
δ	Desvio químico (expresso em unidades de ppm)
DCE	Dicloetano
DCM	Diclorometano
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DPTTA	Ácido (-)- <i>O</i> , <i>Q</i> -Di- <i>p</i> -toluoil-L-tartarico
d	Dupleto (espectro de ¹ H RMN)
dd	Dupleto de dupletos (espectro de ¹ H RMN)
eq.	Equivalentes
Et	Grupo etilo
η	Rendimento
h	horas
HMBC	Do inglês: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	Do inglês: <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>

HMTA	Hexametilenotetramina
Hz	Hertz
IMAOs	Inibidores da monoamina oxidase
IPA	Álcool isopropílico (propan-2-ol)
ISRSs	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (expressa em Hertz (Hz))
LDA	Diisopropilamida de lítio
m	Multiplete (espectro de ¹ H RMN)
M	Molar (mol/dm ³)
Me	Grupo metilo
MeTHF	2-metil-tetrahidrofurano
μM	Micromolar
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimole
Ms	Grupo metilsulfonilo (mesilo)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
PCF	Cloroformiato de fenilo
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenilo
(pin)B-B(pin)	Bis(pinacolato)diboro
PMHS	Polimetil-hidrosiloxano
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
s	Singleto (espectro de ¹ H RMN)
SERT	Transportador de serotonina

t	Tripleto (espectro de ^1H RMN)
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
Tf	Grupo trifluorometanosulfonilo (triflato)
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina (Do inglês: <i>Thin-layer chromatography</i>)
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TPH	Triptofano hidrolase
Ts	Grupo <i>p</i> -toluenosulfonilo (tosilo)
ν_{max}	Frequência de onda máximo (expresso em cm^{-1})

CAPÍTULO 1

Introdução

Introdução

Os antidepressivos são a primeira linha no tratamento da depressão *major*. No entanto, uma elevada proporção de doentes com depressão não responde ao tratamento com estes fármacos, mesmo após a administração de vários antidepressivos.¹ A paroxetina faz parte da classe dos inibidores da recaptção da serotonina (ISRS), uma das classes de antidepressivos mais prescritos para o tratamento da depressão.² Há evidências de que a existência de polimorfismos genéticos no gene que codifica a principal enzima que metaboliza a paroxetina - a CYP2D6 - conduz a diferenças no processo de metabolização, e conseqüentemente, a variações na resposta ao tratamento.³ Torna-se por isso importante avaliar o perfil de metabolização deste e outros fármacos no contexto do tratamento da depressão, de forma a prever como o paciente vai responder ao tratamento. Desta forma, e no seguimento de um projeto de investigação a decorrer em parceria com o Hospital de Braga e o Centro Clínico Académico, um grupo de investigação da Escola de Medicina da Universidade do Minho está interessado em desenvolver um anticorpo que reconheça a paroxetina em amostras de sangue periférico. Para criar este anticorpo, há necessidade de desenvolver a paroxetina 2-monosubstituída, para ser acoplada à albumina do soro bovino através de um ligando convenientemente substituído. O presente trabalho consiste no estudo das condições experimentais que permitissem a mononitração da unidade de sesamol e paralelamente as condições que permitissem gerar a unidade de arilpiperidina substituída.

1.1 Depressão *major*

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o DSM-V, a depressão é uma condição clínica caracterizada por um sentimento de tristeza permanente e perda de interesse por atividades que antes eram tidas como agradáveis. Para ser considerada uma perturbação e não uma reação normal, estes sintomas devem persistir por mais de duas semanas seguidas e serem, geralmente, acompanhados por perda de energia, alterações no apetite e sono, ansiedade, dificuldades de concentração e pensamentos de inutilidade ou suicidas.⁴

De acordo com o relatório *Health at a Glance* em 2018, divulgado pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), 18,4% da população portuguesa sofre de doença mental, sendo a depressão o problema mais comum.⁵

A depressão traz sobrecarga emocional aos próprios pacientes, às suas famílias e à sociedade, mas mesmo nos casos mais graves, pode ser tratada e quanto mais cedo o tratamento é iniciado, mais

eficiente é. Apesar de uma proporção significativa dos doentes apresentar melhoria dos sintomas quando tratados com fármacos antidepressivos, psicoterapia ou uma combinação dos dois ainda existem limitações importantes na terapêutica disponível.^{6,7} Estima-se que 10% a 30% dos pacientes com depressão *major* não respondem à terapia convencional.⁸

1.1.1 Tipos de fármacos existentes e mecanismo de ação

A neurotransmissão é o meio fundamental de comunicação no cérebro. Um componente essencial desse processo é a recaptação dos neurotransmissores após a neurotransmissão.⁹ Entre outros mecanismos, a diminuição dos níveis de alguns neurotransmissores, nomeadamente monoaminas, ocorre em regiões específicas do cérebro de doentes com depressão (Figura 1.1).^{10,11}

Atualmente, os antidepressivos são o tratamento de primeira linha para a depressão *major*.⁸ Existem diversas classes destes fármacos, que incluem antidepressivos tricíclicos (ADTs), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs).¹²

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é um neurotransmissor que regula entre outras funções, a atividade motora, a secreção hormonal, a cognição e processos complexos associados ao afeto, emoções e recompensa. É sintetizada pelos neurónios a partir do aminoácido triptofano, pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), que converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, a enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina.¹³

Os ISRSs são uma das classes de antidepressivos mais utilizada por terem um perfil de segurança e tolerabilidade superior ao dos ADTs.¹² Os ISRSs existentes apresentam diferenças no seu perfil farmacológico, mas todos possuem alta afinidade para os transportadores de serotonina (SERT). Este transportador é o alvo de múltiplos agentes psicoativos, incluindo o antidepressivo paroxetina, o mais potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina conhecido.⁹

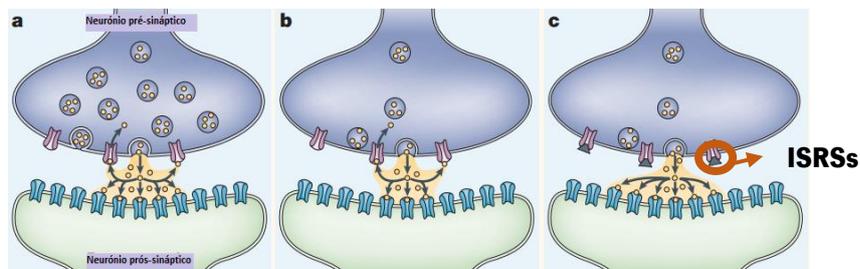


Figura 1.1 - Mecanismo de ação dos ISRSs. **a)** No estado normal a serotonina é libertada e liga-se aos receptores 5-HT. **b)** No estado de depressão há uma diminuição da concentração de serotonina na fenda sináptica. **c)** Os ISRSs vão inibir a recaptação da serotonina permitindo uma maior disponibilidade para se ligar aos receptores. Adaptado de Castrén.¹¹

1.1.2 Paroxetina

A paroxetina é um derivado da fenilpiperidina (Figura 1.2). É comercializado na forma de sal de cloreto (paroxetina-HCl)¹⁴ e existe em duas formas no estado sólido, hemihidrato (forma I) e na forma anidro (forma II). A forma I é termodinamicamente mais estável e a forma II converte-se na forma I quando expostos a condições de humidade. A natureza não higroscópica da forma I pode ser vantajosa na medida em que as complicações da absorção de humidade durante o processo ou análise seriam evitadas.^{15,16} Existe uma maior solubilidade para a forma II em todas as temperaturas, e o efeito que essas diferenças entre as duas formas têm na absorção é importante. Essa análise implica que a forma II é farmacologicamente mais desejável se for constantemente produzido.¹⁵

Este fármaco é uma das terapias mais comuns e eficazes atualmente disponíveis para uma gama de doenças neuropsiquiátricas, incluindo depressão.¹⁷

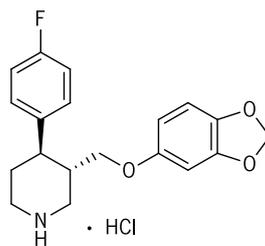


Figura 1.2 - Estrutura da paroxetina na forma de sal de cloreto hemihidratado (paroxetina-HCl 1/2H₂O).

A paroxetina apresenta um carácter de amina lipofílica e, portanto, é amplamente distribuída nos tecidos, sendo absorvida fundamentalmente no trato gastrointestinal. Este fármaco é metabolizado principalmente no fígado pela enzima CYP2D6, onde é convertido em metabolitos inativos (Figura 1.1).¹⁸ A natureza polimórfica desta enzima leva a uma grande variabilidade no metabolismo do fármaco e, conseqüentemente, a respostas discrepantes no tratamento da depressão.³ O seu metabolismo envolve oxidação, metilação e conjugação. Todos esses fatores levam a uma ampla variação na farmacocinética da paroxetina. Os principais metabolitos da paroxetina são conjugados que não comprometem a sua seletividade nem contribuem para a resposta clínica, ou seja, não apresentam efeito terapêutico. De acordo com a via metabólica conhecida dos compostos metilenodioxifenilo, o fármaco é inicialmente oxidado a um intermediário catecol instável. O catecol é em parte metilado na posição meta ou para e conjugado a um glicuronídeo ou sulfato.^{18,19} Um dos metabolitos, o metabolito III, revelou ser (3*S*, 4*R*)-

trans-4-(4-fluorofenil)-3 hidroximetilpiperidina, que parece ser um intermediário atrativo na preparação de paroxetina.

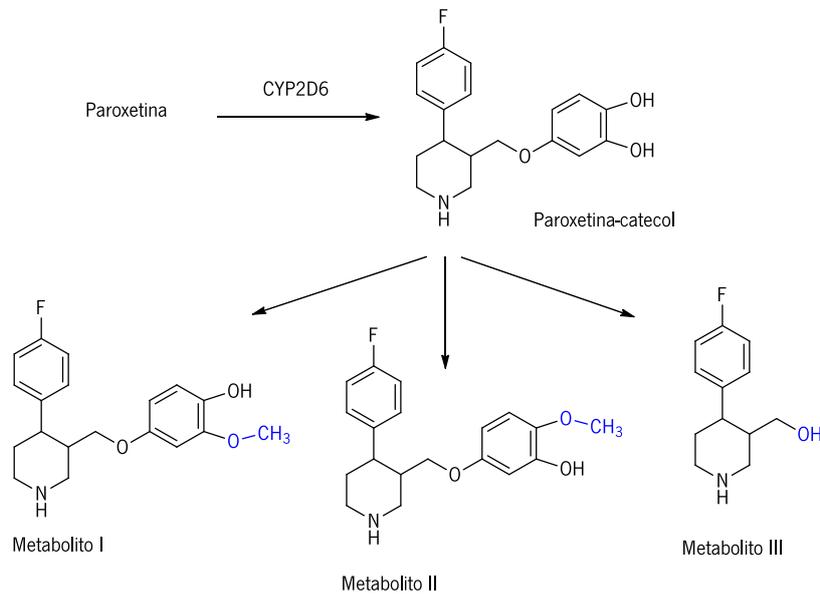


Figura 1.3 - Via metabólica da paroxetina. O metabolito III é um intermediário-chave na síntese da paroxetina. Adaptado de Jornil *et al.*¹⁸

Considerando as diferenças na metabolização da paroxetina e a sua possível contribuição para disparidades na eficácia do tratamento, espera-se que a monitoração da metabolização deste fármaco preveja, ainda que parcialmente, as respostas individuais ao tratamento com paroxetina. Atualmente, os níveis de paroxetina e seus metabolitos no sangue humano podem ser determinados por espectrometria de massa e técnicas baseadas em cromatografia. No entanto, são métodos morosos que requerem uma preparação complexa de amostras e equipamentos volumosos, incompatíveis com a prática clínica diária. Tendo isto em conta, foi proposto o fornecimento de uma tecnologia alternativa para adicionar informações relevantes sobre o metabolismo da paroxetina de maneira rápida, simples e de baixo custo, e assim prever a resposta/eficácia do tratamento. Consiste na elaboração de um biossensor que consiga determinar a concentração de paroxetina (e eventualmente seus metabolitos) no sangue de pacientes. Para tal, é necessária a síntese de um anticorpo específico para a paroxetina, pois não se encontra comercialmente disponível, para colocar no biossensor. Para isso, há necessidade de desenvolver derivados de paroxetina substituídos, tais como a paroxetina 2-monossubstituída. A molécula modificada será conjugada com a albumina de soro bovino (bovine serum albumin - BSA), e administrada em ovos de cordoniz para produzir uma resposta imunológica.

O presente trabalho tem como objetivo a nitração da paroxetina para posterior ligação ao anticorpo que será usado para quantificar a paroxetina no sangue periférico.

1.2 Síntese da Paroxetina

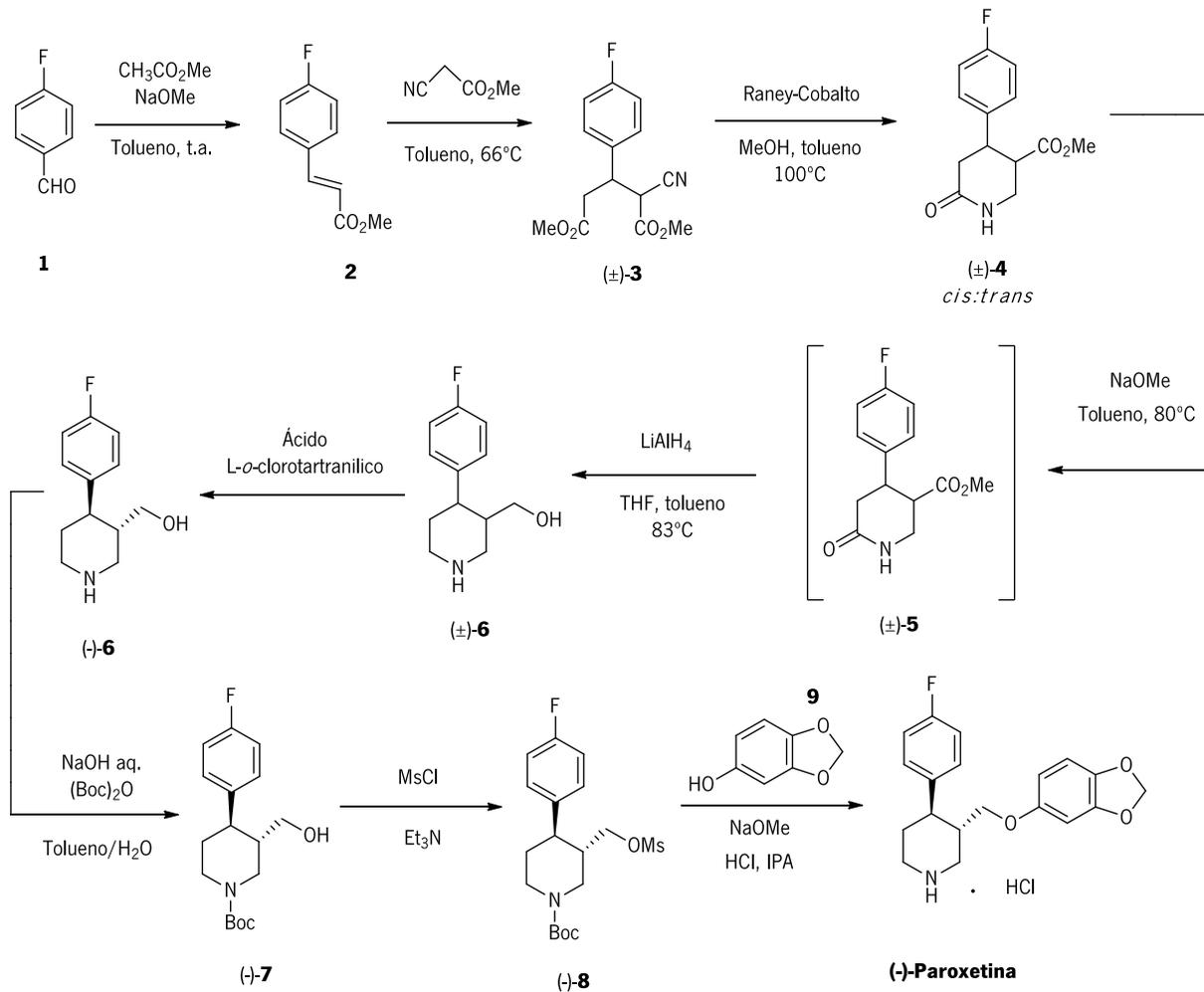
A procura de processos sintéticos simples, seguros, ambientalmente favoráveis e que satisfaçam positivamente quanto ao rendimento e estereoseletividade, tem sido um desafio para os químicos orgânicos. Hoje em dia existe um aumento na procura de novas tecnologias e reações químicas que não gerem produtos com toxicidade para a saúde humana e para o ambiente. A literatura mais atual foca-se na utilização de reagentes alternativos e renováveis, bem como na substituição de solventes tóxicos por outras abordagens ecológicas. Outro fator importante a ter em conta é o aperfeiçoamento de métodos sintéticos que minimizem o número de produtos secundários formados.

Ao longo dos anos, foram reportadas muitas sínteses inovadoras para a paroxetina, partindo de reagentes e reações distintas. Neste capítulo, iremos apresentar algumas destas sínteses, agrupando-as de acordo com o reagente de partida utilizado. As várias propostas de síntese distribuem-se assim pela síntese a partir do 4-fluorobenzaldeído, a partir de piperidonas *N*-substituídas, a partir de piridinas *N*-substituídas e também a partir de compostos carbonílicos α,β -insaturados e de compostos 1,3-dicarbonílicos. Num último grupo são apresentadas abordagens sintéticas diversificadas, mas consideradas igualmente relevantes.

1.2.1 Síntese a partir do 4-fluorobenzaldeído

Itaya *et al.*¹⁵ reportaram uma abordagem para a síntese de paroxetina que se inicia com o 4-fluorobenzaldeído **1** comercialmente disponível. Esta síntese envolve o 4-fluorocinamato de metilo **2**, preparado a partir do aldeído **1** e acetato de metilo na presença de metóxido de sódio (Esquema 1.1). O cianoacetato de metilo foi adicionado à mistura reacional para se obter 2-ciano-3-(4-fluorofenil) glutarato de dimetilo (\pm)-**3** isolado com 79% de rendimento. Este foi hidrogenado utilizando Raney-Cobalto para gerar o produto **4** como uma mistura de isómeros (90%). Essa mistura foi depois tratada com metóxido de sódio, o que permitiu isolar o isómero (\pm)-**5**. O grupo éster foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio para dar (\pm)-**6** (83%). O álcool racémico (\pm)-**6** foi resolvido opticamente utilizando o ácido L- α -clorotartranílico e foram obtidos cristais de sal de (-)-**6**, um metabolito da paroxetina.

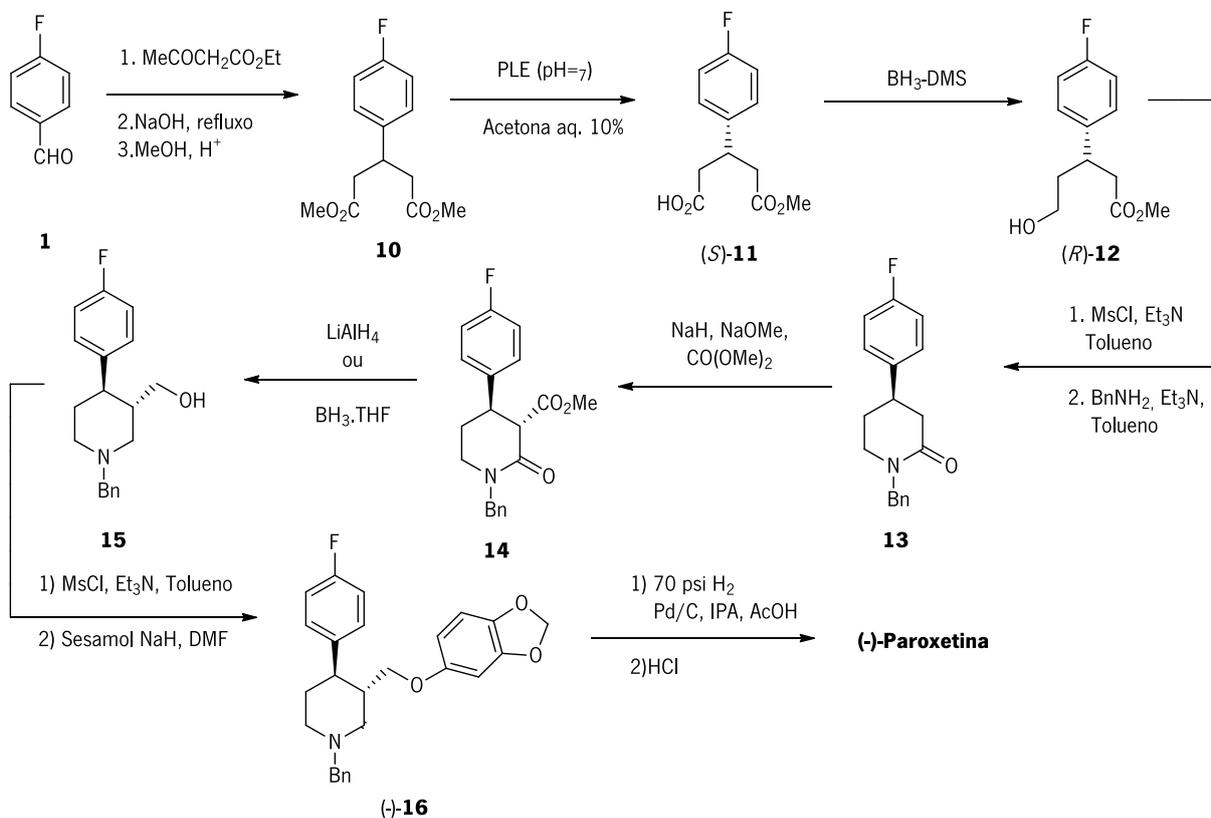
O derivado *N*-Boc **7** foi preparado por adição de hidróxido de sódio aquoso a uma mistura do sal do ácido *L*-*o*-clorotartranílico do amino álcool **6** com (Boc)₂ em tolueno e água. De seguida, o grupo hidroxilo do composto **7** foi mesilado a **8** e este posteriormente reagiu com o sesamol **9** gerando a paroxetina *N*-Boc. A desproteção da amina permitiu isolar cristais de paroxetina na forma de sal de cloreto.



Esquema 1.1 - Síntese da paroxetina a partir do 4-fluorobenzaldeído **1**, tendo sido sintetizado um intermediário-chave, o composto (-)-**6**. Adaptado de Itaya *et al.*¹⁵

Yu *et al.*²⁰ reportaram uma nova abordagem à síntese da paroxetina, através de dessimetriação mediada por esterases do fígado de porco (PLE). Esta dessimetriação foi seguida por uma sequência de redução-alkilação para obtenção da estereoquímica necessária no anel de piperidina. A assimetriação de substratos pró-quirais por meio de lipases é uma estratégia sintética muito útil porque o rendimento máximo possível após a transformação catalisada por lipases não se limita a 50%, como acontece na resolução de racematos. Além disso as lipases são bastante estáveis em solventes orgânicos.

Esta síntese iniciou-se com a reação do 4-fluorobenzaldeído **1** com acetoacetato de etilo em hidróxido de sódio aquoso, seguida de esterificação para dar **10** (Esquema 1.2). A hidrólise com PLE permitiu isolar o éster metílico do ácido oticamente ativo (*S*)-**11** com 86% de rendimento e 95% ee. A estereoquímica absoluta de **11** não foi inicialmente determinada. No entanto, tanto o grupo ácido como o grupo éster podem ser seletivamente reduzidos usando borano ou boro-hidreto de lítio, respetivamente. Portanto, para a redução do ácido de **11** foi utilizado borano, gerando o hidroxi-éster (*R*)-**12** com 94% de rendimento. O álcool **12** foi mesilado e tratado com benzilamina para fornecer a piperidona **13** com 82% de rendimento. A acilação ocorreu seletivamente num dos carbonos do anel para dar **14** (88%). Depois da redução do composto anterior para gerar **15**, a síntese ficou completa por reação do álcool mesilado com sesamol (80%) seguida de hidrogenólise do grupo benzilo (93%).



Esquema 1.2 - Síntese da paroxetina a partir do 4-fluorobenzaldeído **1**, através de dessimetriação mediada por esterases do fígado de porco. Adaptado de Yu *et al.*²⁰

A dessimetriação de anidridos simétricos também tem sido amplamente usada, devido ao número de produtos naturais que é possível preparar com base nesta abordagem sintética.

Recentemente N.Chaubey e S.Ghosh²¹ reportaram também uma estratégia a partir do benzaldeído **1** envolvendo a dessimetrização do anidrido 3-(4-fluorofenil) glutárico **17** com SuperQuat oxazolidin-2-ona **18** para a síntese das piperidonas intermediárias na síntese da paroxetina (Figura 1.4).

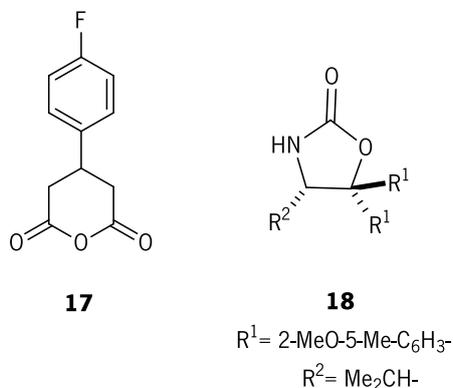
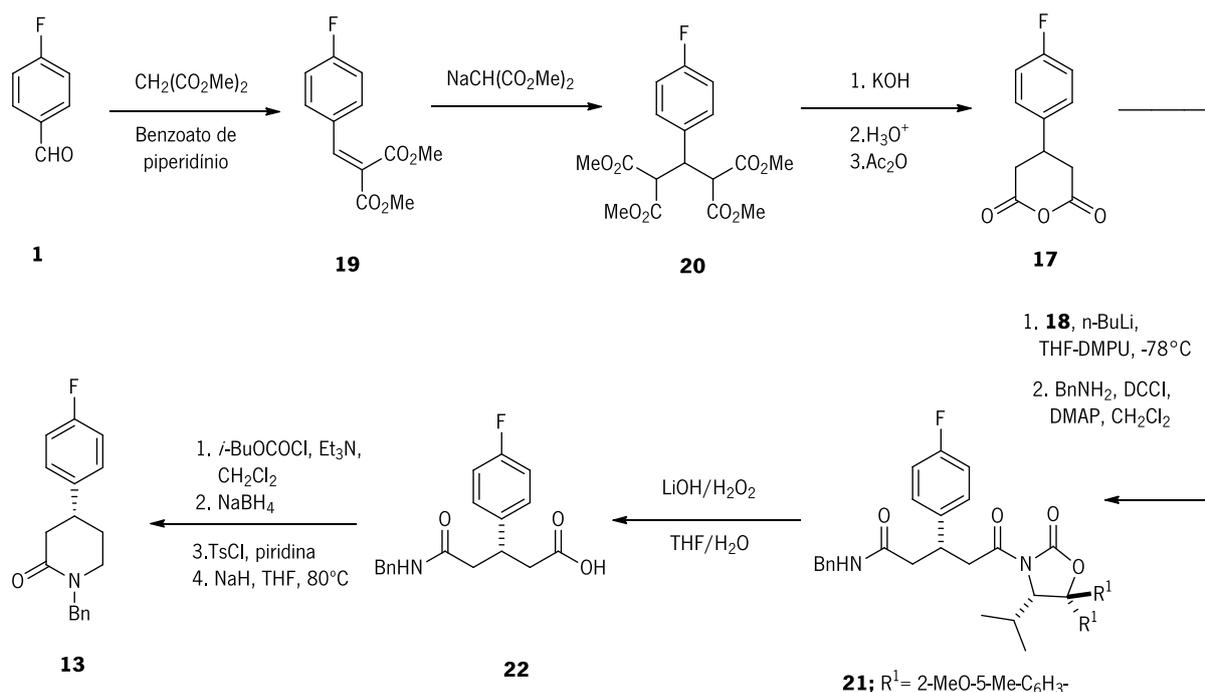


Figura 1.4 - Estrutura do anidrido **17** e do SuperQuat oxazolidin-2-ona **18**.

O anidrido **17** foi sintetizado a partir do 4-fluorobenzaldeído **1** como apresentado no Esquema 1.3. A condensação de Knoevenagel envolvendo 4-fluorobenzaldeído e malonato de dimetilo originou o produto **19**, que após tratamento com malonato de dimetilo/NaOMe, deu origem ao tetraéster **20** (77%). O intermediário **20**, após hidrólise e descarboxilação, gerou o diácido que, na presença de anidrido acético originou o anidrido **17** com um rendimento de 65%.

O SuperQuat oxazolidin-2-ona em *n*-butil lítio reagiu com o anidrido **17** a -78 ° C em THF-DMPU (4/1) para gerar a estrutura aberta como uma mistura de dois diastereoisômeros incorporando a função ácido carboxílico. Esta mistura foi convertida na benzilamida **21** e a oxazolidina-2-ona **18** foi posteriormente recuperada com 92% de rendimento, usando LiOH/H₂O₂. O ácido foi convertido no respectivo anidrido misto por reação com cloroformiato de isobutilo e a redução com boro-hidreto de sódio originou o álcool. O grupo álcool foi tosilado e por fim ocorreu a ciclização utilizando NaH em THF para dar o composto **13**, isolado com um rendimento de 65%. Este composto foi usado como precursor da (-)-paroxetina²⁰, seguindo a sequência reacional apresentada no Esquema 1.3²¹.

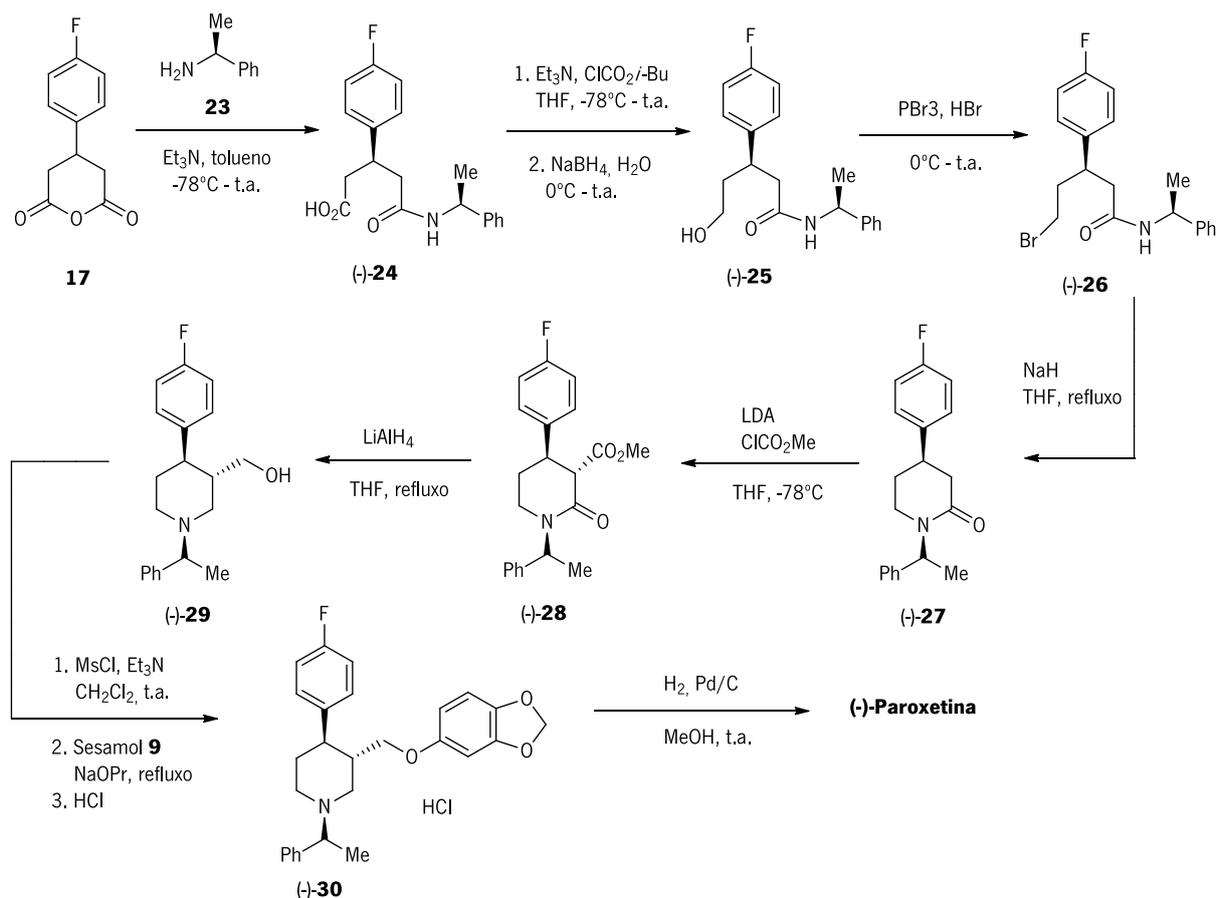


Esquema 1.3 - Síntese da paroxetina baseada na dessimetriação, a partir do benzaldeído **1**. Foram sintetizados dois intermediários-chave, **13** e **17**. Adaptado de N.Chaubey e S.Ghosh²¹.

A paroxetina foi também anteriormente sintetizada pela dessimetriação do anidrido **17** com (*S*)-metilbenzilamina (Esquema 1.4), como relatado por Liu *et al.*²². No entanto, a amina quiral não era recuperável por ser destruída durante a sua remoção. Este problema foi ultrapassado com o uso de SuperQuat como auxiliar quiral, principalmente devido à sua fácil clivagem e reciclagem.

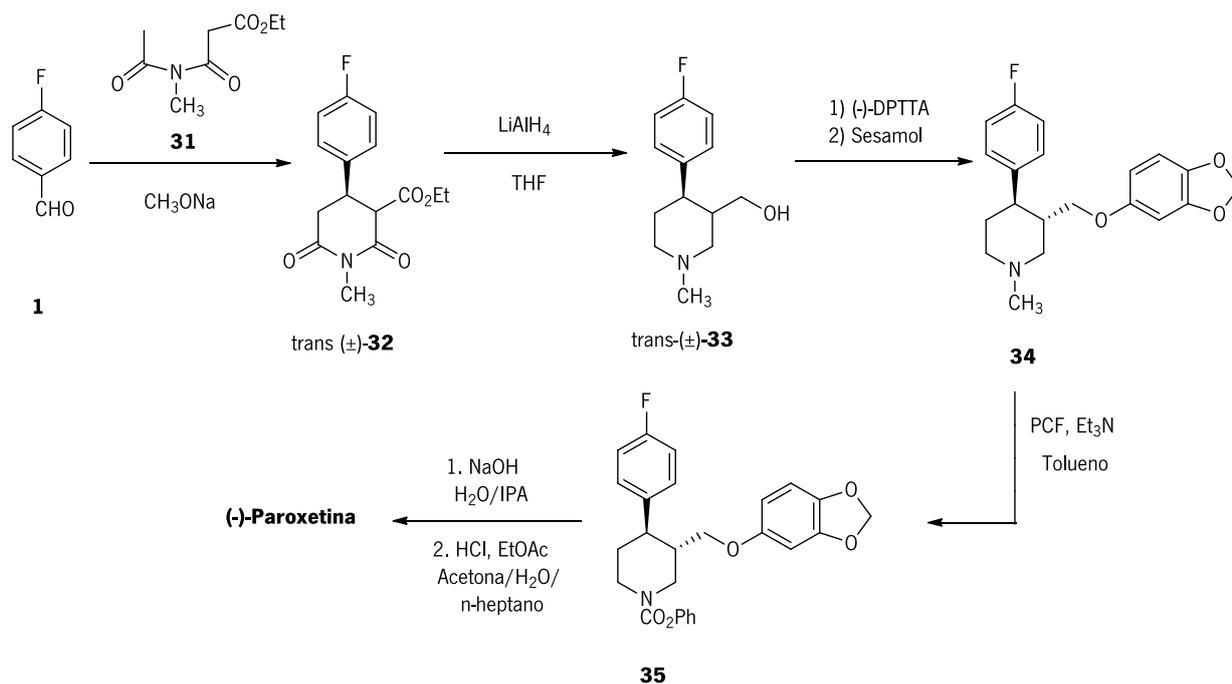
O passo inicial desta abordagem foi a dessimetriação do anidrido **17** com (*S*)-metilbenzilamina **23** em tolueno a -78°C. O produto (-)-**24** foi obtido com um rendimento de 70% e excelente diastereoselectividade (95% ee) após recristalização. O ácido carboxílico foi reduzido com NaBH₄ a álcool primário (-)-**25**. Este foi posteriormente transformado no brometo (-)-**26** através do tribrometo de fósforo e do ácido bromídrico. O composto **26** ciclizou intramolecularmente na presença de hidreto de sódio em refluxo de THF, produzindo 2-piperidinona (-)-**27** com um rendimento de 85% após recristalização (pureza diastereomérica > 99%).

A acilação no carbono α por tratamento com um excesso de LDA e cloroformiato de metilo produziu o derivado de piperidina 3,4-dissubstituído (-)-**28**. A redução deste composto com LiAlH₄ deu origem à 3-hidroxi metil piperidina (-)-**29**. Por fim, a mesilação do grupo hidroxilo seguida da substituição nucleofílica com o sal de sódio do sesamol **9** produziu o éter arílico. Este foi purificado por recristalização do sal de cloreto (-)-**30**. A remoção do auxiliar quiral por hidrogenação completou a síntese da (-)-paroxetina (68%).



Esquema 1.4 - Síntese da (-)-paroxetina por dessimetriação do anidrido **17** com (*S*)-metilbenzilamina **23**. Adaptado de Liu *et al.*²²

Também Bandichhor *et al.*²³ reportaram uma seqüência sintética que se inicia com 4-fluorobenzaldeído, e passa pela preparação de *trans*(±)-**33**. O aldeído **1** reage com etil 3-(*N*-metilacetamido)-3-oxopropanoato **31** por um processo que parece envolver uma condensação aldólica seguida de uma adição de Michael intramolecular, para obter o intermediário *trans*(±)-**32**. Posteriormente, este último reagiu com LiAlH₄ para gerar o intermediário *trans*(±)-**33** que foi tratado com (-)-DPTTA e reagiu com sesamol para dar o composto **34**. A sua desmetilação com cloroformiato de fenilo e Et₃N em tolueno originou o composto **35**. Essa mistura reacional foi hidrolisada com NaOH. Destilou-se a camada de tolueno e obteve-se assim a base de paroxetina, que foi posteriormente convertida no seu sal de cloreto, em acetato de etilo. Para evitar a presença de vestígios de solvente, o material húmido foi recristalizado de acetona/H₂O/*n*-heptano, a temperatura elevada, obtendo-se a paroxetina pura (Esquema 1.5).

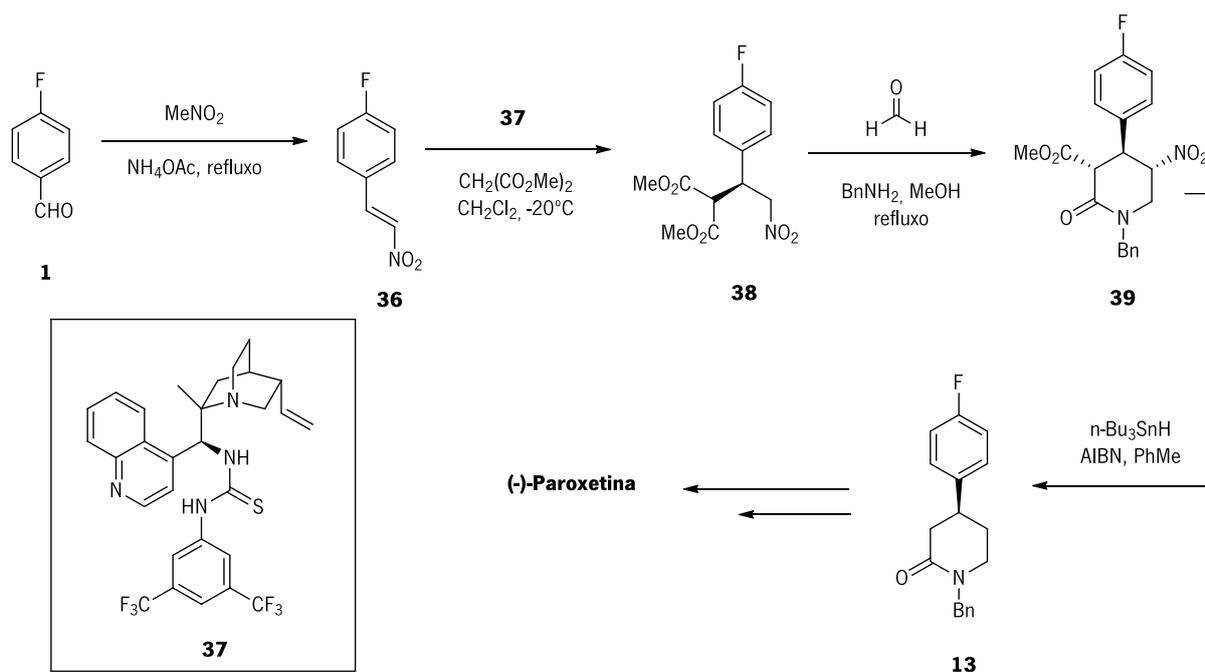


Esquema 1.5 - Síntese da paroxetina a partir do benzaldeído **1** e do composto **31** por condensação aldólica seguida de uma adição de Michael intramolecular. Adaptado de Bandichhor *et al.*²³.

Dixon *et al.*²⁴ propuseram também uma síntese eficiente da (3*S*, 4*R*)-paroxetina mas desta vez a etapa principal foi a adição de Michael, altamente enantiosseletiva, de nucleófilos de malonato (Esquema 1.6).

Esta síntese baseia-se na adição de Michael de nucleófilos a nitroalcenos na presença do catalisador orgânico **37**. Essa reação fornece acesso direto a derivados do ácido γ -nitrocarboxílico substituídos em β , compostos com alto potencial sintético.

O processo sintético começou pela preparação do nitroalceno **36** numa única etapa a partir do aldeído **1**, com 92% de rendimento. Em seguida ocorreu a adição de Michael do malonato de dimetilo ao composto **36** catalisada por **37**, originando o produto **38**, isolado com um rendimento de 92% e 92% ee. A recristalização a partir de Et₂O/éter de petróleo (1:1) aumentou a proporção enantiomérica para mais de 99% ee, num único passo. O rendimento global para a síntese de **38** foi de 78%. O tratamento deste último produto com benzilamina e formaldeído em metanol conduziu à δ -lactama **39** como um único diastereoisómero com 68% de rendimento. A remoção reductiva de grupos nitro de alcanos foi feita usando hidreto de tributilestanho e AIBN. Ocorreu a remoção simultânea do grupo nitro e a descarboxilação para dar **13** com 78% de rendimento. O composto **13** foi anteriormente usado como precursor da paroxetina, pelo que a sua síntese já se encontra reportada.²⁰



Esquema 1.6 – Síntese do precursor da paroxetina **13** usando a adição de Michael de nucleófilos de malonato. Adaptado de Dixon *et al.*²⁴.

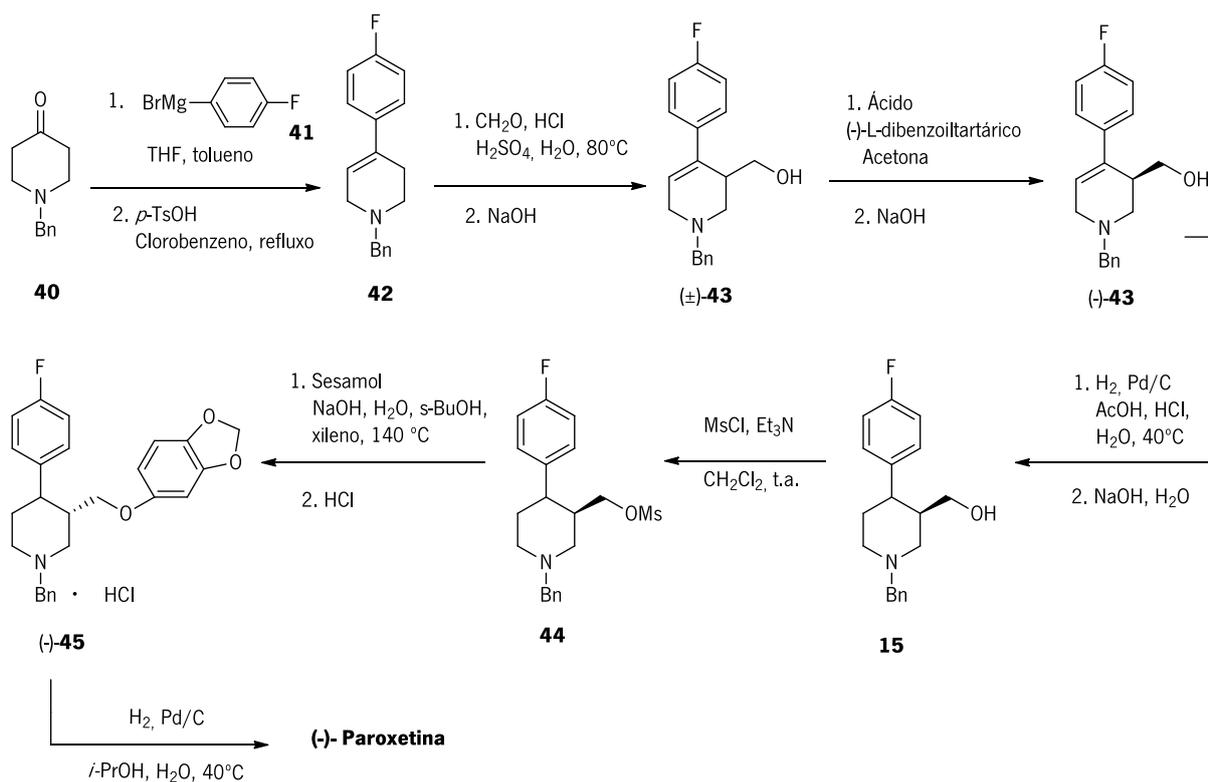
1.2.2 Síntese a partir de piperidonas *N*-substituídas

As piperidonas *N*-substituídas também são ótimos reagentes de partida para a síntese da paroxetina, e foram já publicados vários trabalhos com base neste reagente.

Nemes *et al.*²⁵ propuseram uma estratégia a partir de 1-benzil-4-piperidona, comercialmente disponível, que envolvia apenas 7 passos (Esquema 1.7), o que representa uma vantagem considerável face a sínteses anteriores, que envolviam 12-15 passos²⁶.

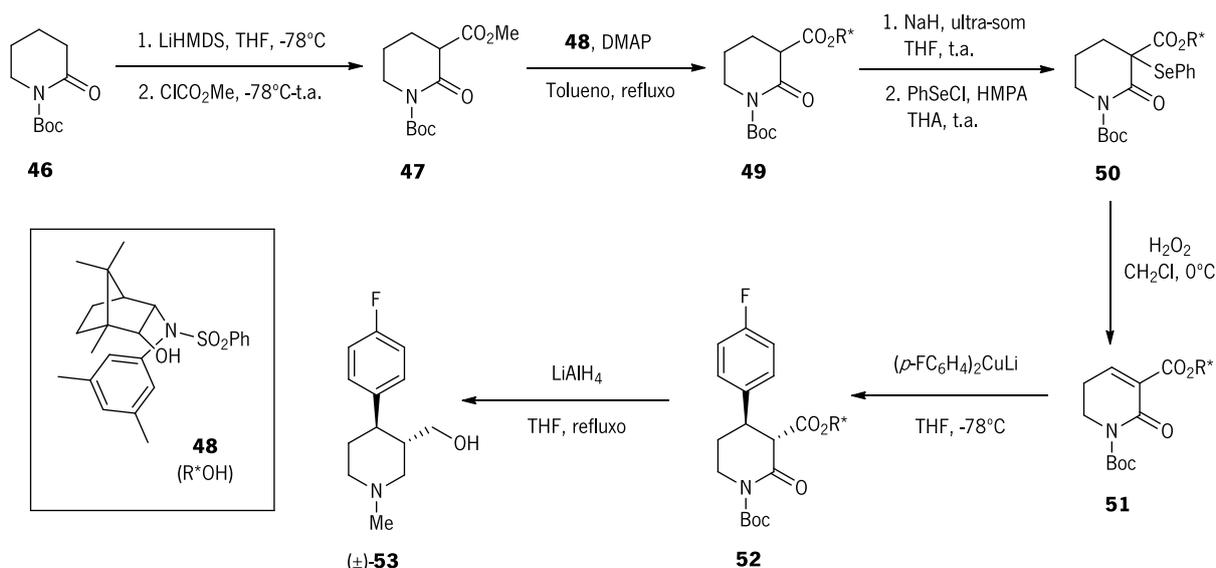
A adição do reagente de Grignard **41** ao grupo carbonilo do composto **40**, seguida da desidratação promovida pelo *p*-TsOH em clorobenzeno produziu a tetrahidropiridina protegida **42** (73%). A reação de Prins de **42** deu origem à tetrahidropiridina-3 metanol (\pm)-**43**, que foi posteriormente tratada com ácido (-)-L-dibenzoiltartárico proporcionando (-)-**43** (41%).

A hidrogenação com catálise de Pd/C em meio ácido, permitiu a retenção do grupo protetor *N*-benzilo, conduzindo à formação de **15**. O álcool foi convertido no mesilato **44** e reagiu com sesamol em xileno na presença de NaOH, permitindo a formação da *trans-N*-benzil paroxetina (-)-**45**, isolado na forma de sal de cloreto (78%). A remoção do grupo protetor completou a síntese de (-)-paroxetina, isolada como cloridrato com 89% de rendimento.



Esquema 1.7 - Síntese a partir de 1-benzil-4-piperidona **40**, sintetizando o composto **15** por adição do reagente de Grignard e a aplicação da reação de Prins. Adaptado de Nemes *et al.*²⁵.

Uma metodologia bem conhecida para a síntese de moléculas orgânicas estruturalmente complexas é a adição conjugada diastereoselectiva de um reagente organocobre a amido ésteres olefinicos cíclicos racémicos. Esta abordagem foi utilizada por Cossy *et al.*²⁷ para a preparação de piperidinas 3,4-dissubstituídas, como é o caso da paroxetina. Usou como reagente de partida a *N*-Boc δ -valerolactama **46** (Esquema 1.8). Assim, o tratamento de **46** com LiHMDS em THF a -78°C, seguido da adição de cloroformiato de metilo, gerou o produto **47**, que por reação de transesterificação mediada por DMAP com o álcool racémico quiral **48** levou à formação do amidocarboxilato olefinico racémico quiral **49**. Este foi isolado como uma mistura diastereomérica 65:35 com 50% de rendimento. A fenilselenação de **49** deu uma mistura inseparável 75:25 de selenetos diastereoméricos **50**. Esta mistura foi diretamente oxidada com um excesso de H₂O₂ para se obter o éster **51**. A adição de di(*p*-fluorofenil) cuprato de lítio a **51** levou à formação da *trans*-piperidona **52** como um único produto, com um rendimento de 80%. O composto **52** foi reduzido com LiAlH₄ em THF para produzir o aminoálcool conhecido **(±)-53**, que já tinha sido usado como precursor da paroxetina.²⁸



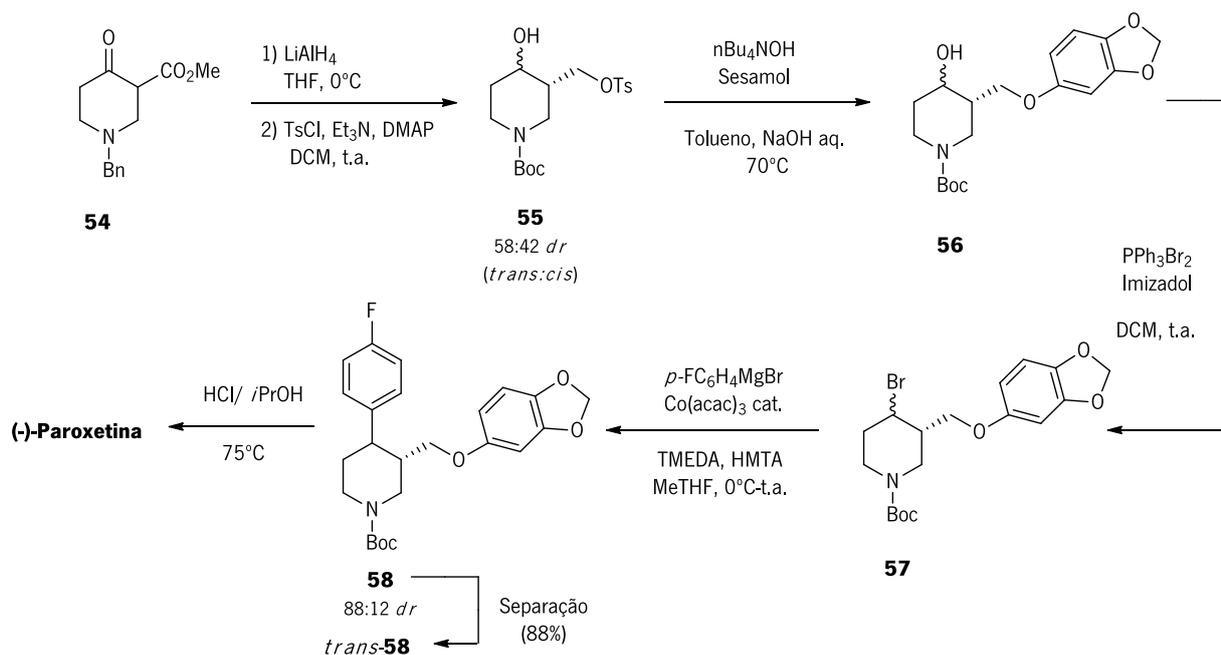
Esquema 1.8 - Síntese da paroxetina a partir da N-Boc δ-valerolactama **46** por adição conjugada do di(*p*-fluorofenil) cuprato de lítio a amidoésteres **51**. Adaptado de Cossy *et al.*²⁷.

Uma pesquisa na literatura revelou que derivados de 4-bromopiperidina *N*-protegidos têm sido usados como substratos em reações de acoplamento catalisadas por Fe/Co, mas ainda nenhum dos exemplos relatados apresentou substituição α-alkílica.

Linclau *et al.*²⁹ realizaram a síntese 4-bromopiperidina **57** em três etapas a partir da piperidona **54**, comercialmente disponível (Esquema 1.9). O reagente de partida **54** foi reduzido a diol e posteriormente tosilado para originar **55** com um rendimento de 77%. A introdução do grupo sesamol foi realizada em NaOH aquoso e tolueno, utilizando hidróxido de tetrabutilamônio como catalisador de transferência de fase. Seguidamente a conversão do álcool **56** em brometo **57** ocorreu com um rendimento de 65%, na presença de brometo de bromotrifetilfosfônio.

Os diastereoisômeros de **57** foram separados por precipitação seletiva com hexano/Et₂O. Para o acoplamento cruzado do brometo com o brometo de 4-fluorofenilmagnésio foi usado o acetilacetonato de cobalto (III)(acac) em combinação com TMEDA e HMTA. O produto de acoplamento **58** foi obtido com um rendimento de 16% como uma mistura 88:12 de *trans/cis*. Finalmente, a síntese de (-)-paroxetina foi completada por remoção do grupo protetor Boc.

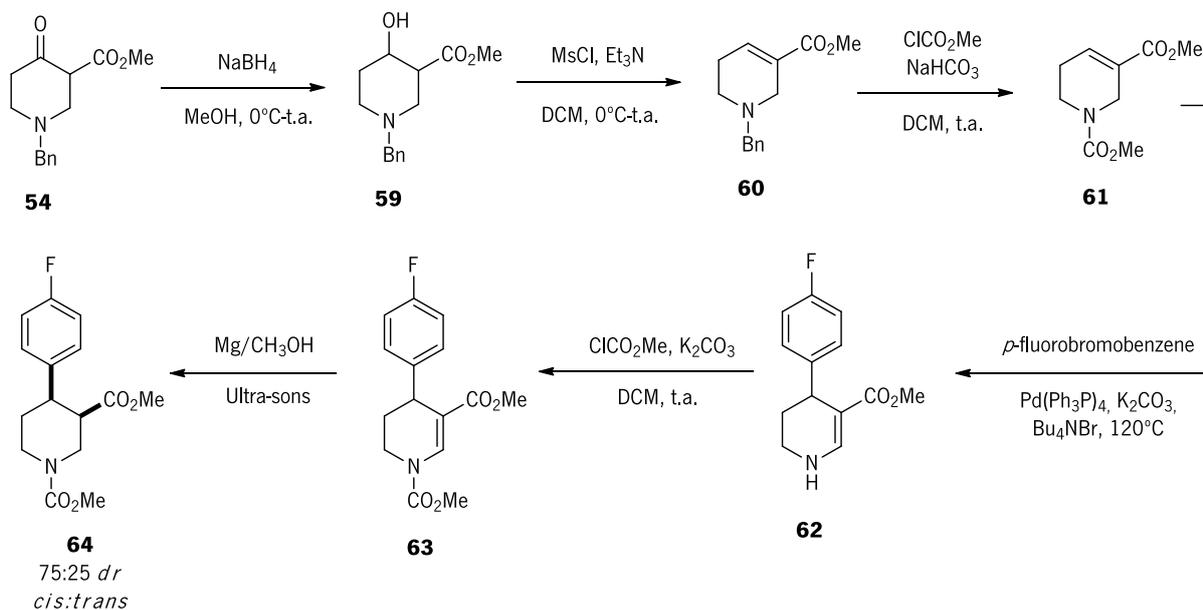
Em conclusão, este método representa uma síntese curta para a paroxetina usando uma reação de acoplamento cruzado catalisada por cobalto para construir a estrutura de piperidina 3,4-dissubstituída. Esta síntese de paroxetina é a única em que o anel *p*-fluorofenilo é introduzido no penúltimo passo.



Esquema 1.9 - Síntese a partir da piperidona **54**, obtendo-se a paroxetina por reação de acoplamento cruzado catalisada por cobalto a partir de **57**. Adaptado de Linclau *et al.*²⁹.

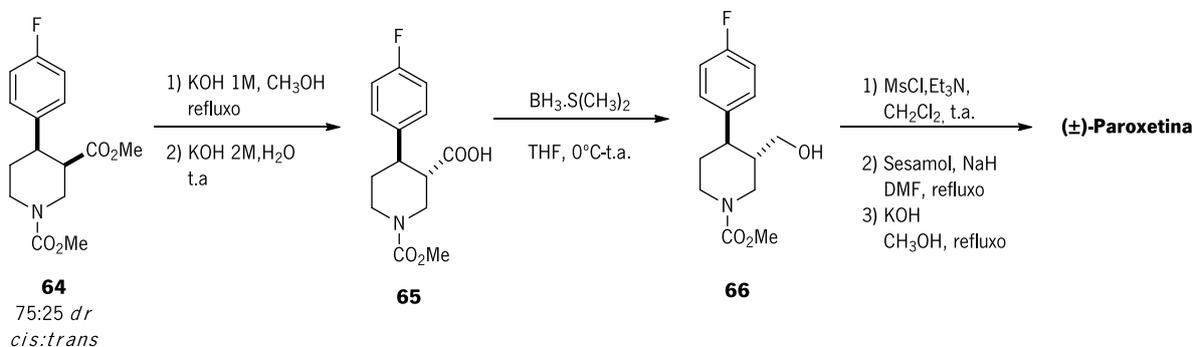
A reação de Heck é vista como uma reação importante devido à sua versatilidade e pelas suas aplicações na síntese total de estruturas orgânicas complexas. Também Chavan *et al.*³⁰ se basearam no cetoéster **54** para uma nova abordagem à síntese da paroxetina. Usaram a síntese de Heck para construir um sistema de 4-aryl-piperidina, criando uma ligação entre o C-4 do núcleo de piperidina e o grupo arila (Esquema 1.10). O cetoéster **54** foi reduzido com NaBH_4 em metanol. O álcool **59** resultante foi mesilado em diclorometano, e posteriormente sofreu eliminação para gerar o alceno **60**.

O grupo protetor benzilo em **60** foi trocado por carbamato de metilo usando ClCO_2Me e NaHCO_3 para dar **61**. De acordo com o procedimento relatado por Correia *et al.*³¹, a reação da unidade de acrilato de metilo com fluorobromobenzeno não originou o produto de Heck esperado. Nas condições usadas, o carbamato **61** sofreu arilação acompanhada por eliminação do grupo protetor para originar a amina livre **62**, que foi novamente protegida. O enamino-éster **63** foi eficientemente reduzido com Mg em metanol para gerar quantitativamente a mistura diastereomérica de *cis/trans* **64** numa proporção de 75:25. A quantidade de magnésio utilizada afeta significativamente essa proporção, e os melhores resultados foram obtidos usando 20 eq. de magnésio.



Esquema 1.10 - Síntese do precursor **64** da paroxetina por reação de Heck. Adaptado de Chavan *et al.*³⁰.

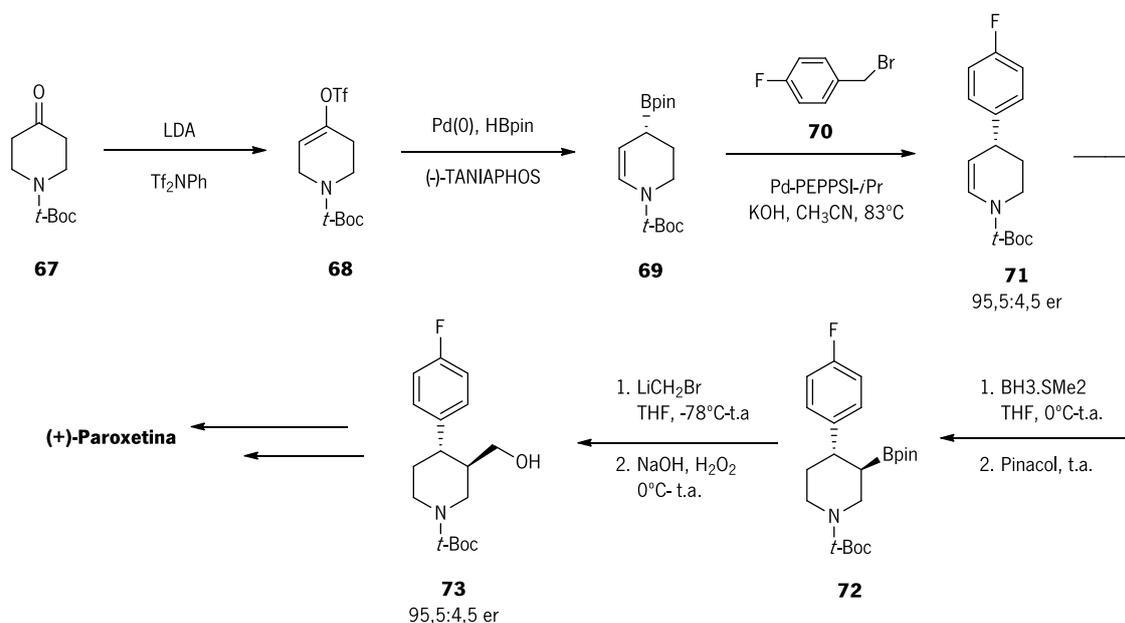
A mistura *cis/trans* de ésteres dimetilicos foi tratada com KOH 1M em metanol sob refluxo para gerar predominantemente o isómero *trans*-**65** (Esquema 1.11). De seguida, o solvente foi evaporado e a mistura foi hidrolisada utilizando KOH 2 M aq. à temperatura ambiente. O ácido carboxílico **65** foi isolado com 64% de rendimento. A redução de **65** com diborano gerou o álcool primário **66** (82%), que foi convertido no respetivo mesilato. A reação com o sal de sódio de sesamol levou à formação da *N*-carbometoxi paroxetina que depois de sofrer hidrólise básica com KOH em metanol gerou a paroxetina com 73% de rendimento.³¹



Esquema 1.11 - Síntese da paroxetina a partir de **64**, sintetizado anteriormente a partir da piperidona **54**. Correia *et al.*³¹.

Hall *et al.*³² propuseram uma síntese de heterociclos quirais por acoplamento cruzado Suzuki Miyaura, regiodivergente e estereoespecífico, onde a regioquímica é condicionada pela natureza dos ligandos no catalisador de paládio (Esquema 1.12).

Este método inicia-se a partir da *t*-Boc 4-piperidona **67** que originou o éter enólico **68** na presença de LDA e Tf₂NPh. O boronato alílico heterocíclico **69** foi obtido por borilação de **68** usando o ligando quiral TANIAPHOS. O catalisador Pd-PEPPSI-*i*Pr, o brometo de 4-fluorofenilo **70** e a base aquosa foram, posteriormente, adicionadas a **69**, que evoluiu para a 4-*l*-4-fluorofenil desidropiperidina **71** ao fim de 12 h em agitação sob azoto a 83°C. A hidroboração altamente regio- e diastereoseletiva de **71** proporcionou o boronato secundário **72** (61%). A reação com bromometil lítio, gerado *in situ* a -78 °C, seguida de tratamento oxidativo com peróxido de hidrogénio em base, levou à formação do álcool **73** com 67% de rendimento. Este último é um intermediário conhecido da síntese da paroxetina, permitindo que a sua formação ocorra em apenas dois passos.



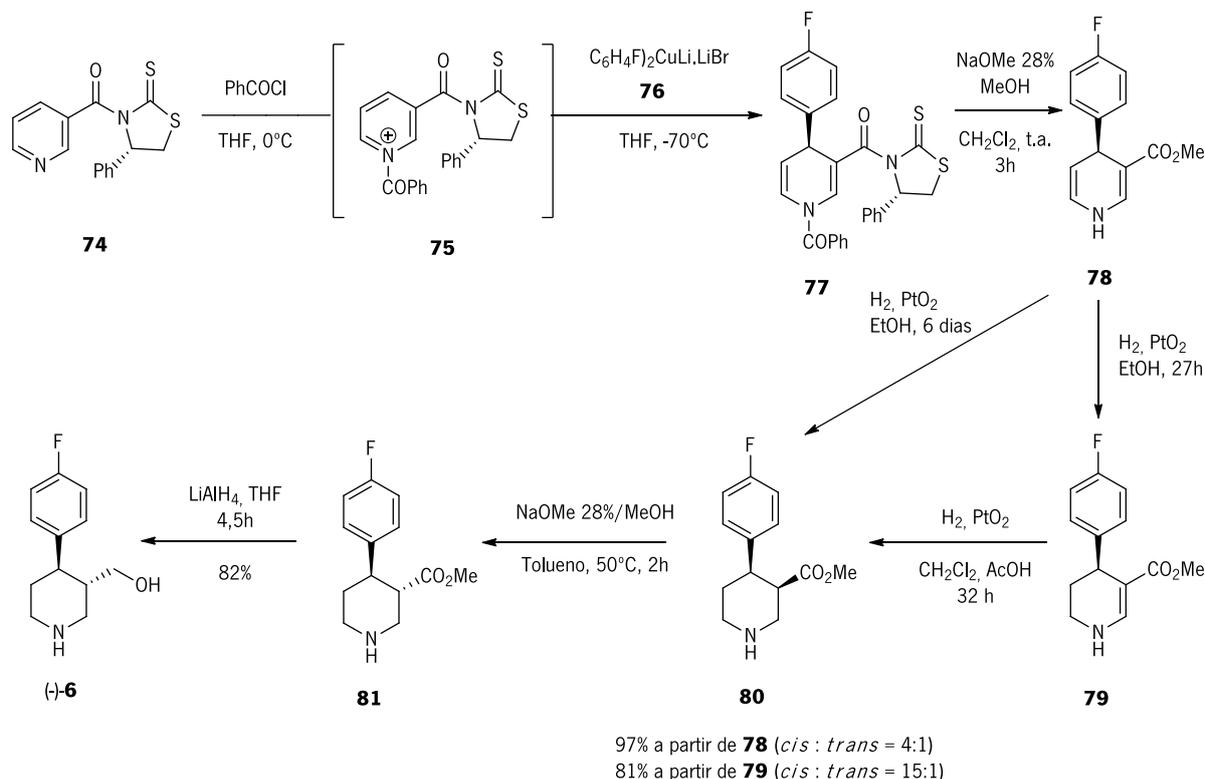
Esquema 1.12 - Síntese do intermediário **73** a partir da piperidona por acoplamento cruzado Suzuki Miyaura. Adaptado de Hall *et al.*³².

1.2.3 Síntese a partir de piridinas *N*-substituídas

Yamada e Jahan³³ descreveram uma nova síntese de (-)-paroxetina a partir de derivados homocirais de 1,4-di-hidropiridina (Esquema 1.13).

A nicotinamida quiral não racêmica **74** foi usada como precursora do sal de piridínio **75**. O composto **76**, gerado a partir de (*p*-fluorofenil) lítio e CuBr.SMe₂ permitiu introduzir o grupo 4-fluorofenilo na posição 4 do sal de piridínio **75**, originando o produto **77**. A remoção do auxiliar quiral por tratamento de **77** com NaOMe originou o intermediário **78**. Este por sua vez, depois da hidrogenação catalítica em EtOH gerou a di-hidropiridina **79**. Prosseguindo o processo de redução, foi possível preparar a piperidina **80** como uma mistura *cis:trans*=1:15. Os tempos de reação prolongados (EtOH, 6 dias) na redução de **78** permitiram o isolamento direto do mesmo intermediário **80**, mas numa proporção diastereomérica diferente (*cis:trans* = 4:1).

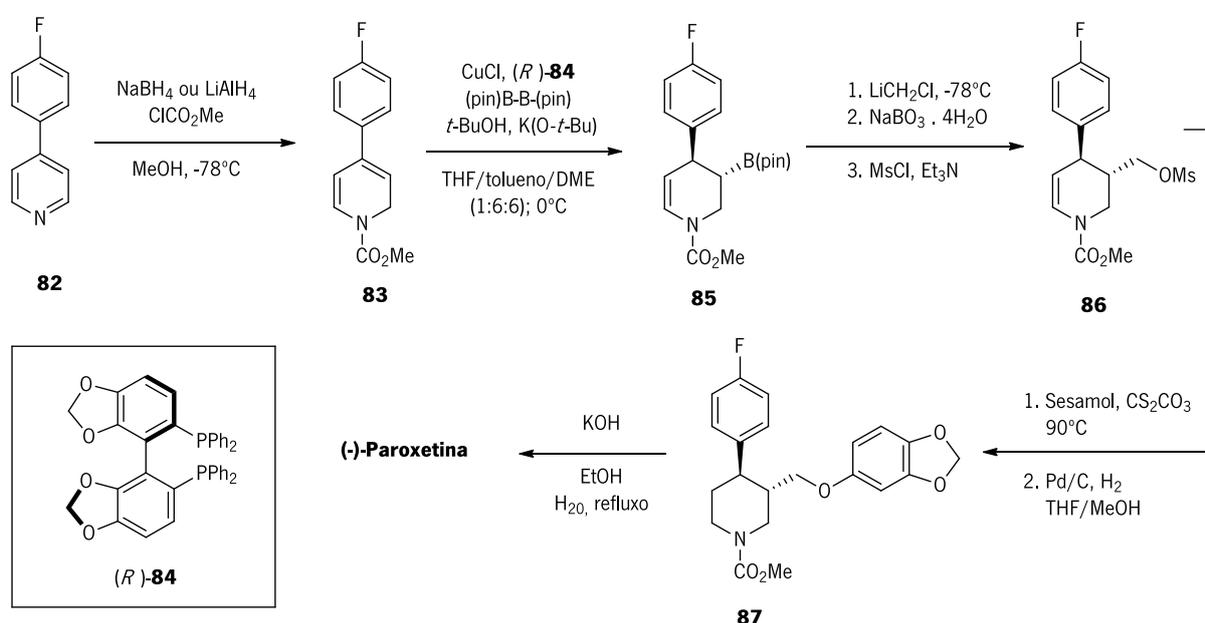
O composto **80** foi isomerizado em *trans*-piperidina **81** com rendimento quantitativo por tratamento com NaOMe. A redução do grupo éster originou (-)-**7**, um precursor bem estabelecido da paroxetina.¹⁵ O auxiliar quiral pode ser recuperado e reutilizado.



Esquema 1.13 - Síntese do precursor da paroxetina **6**, a partir da nicotinamida quiral não racêmica **74**. Adaptado de Yamada e Jahan³³.

Ito *et al.*³⁴ desenvolveram uma outra estratégia de aromatização/borilação enantiosseletiva catalisada por difosfina/Cu(I) para a preparação de 3-boril-tetrahidropiridinas quirais a partir de piridinas. Esta metodologia representa um método simples e direto para a síntese de piperidinas com um estereocentro em C-3 (Esquema 1.14).

A síntese iniciou-se por redução de Fowler de 4-(4-fluorofenil)piridina **82**, tendo-se isolado a dihidropiridina **83**. Os estudos realizados sobre o processo de borilação mostraram que o uso do ligando quiral (*R*)-**84** com *t*BuOH num sistema tolueno/DME/THF originava a 3-boril-tetrahidropiridina quiral (*S,S*)-**85** pretendida, com um rendimento de 94% (*dr* 97:3, 92% ee). O grupo borilo de **85** foi funcionalizado com sucesso por uma reação de homologação de um carbono. Os passos seguintes de oxidação e proteção geraram o mesilato correspondente (*R,S*)-**86**, o que permitiu incorporar a unidade de sesamol, e reduzir a ligação dupla, formando-se o composto (*R,S*)-**87** com alta pureza enantiomérica (94% ee). Finalmente, a desproteção do grupo carbamato de metilo com KOH proporcionou a (-)-paroxetina.

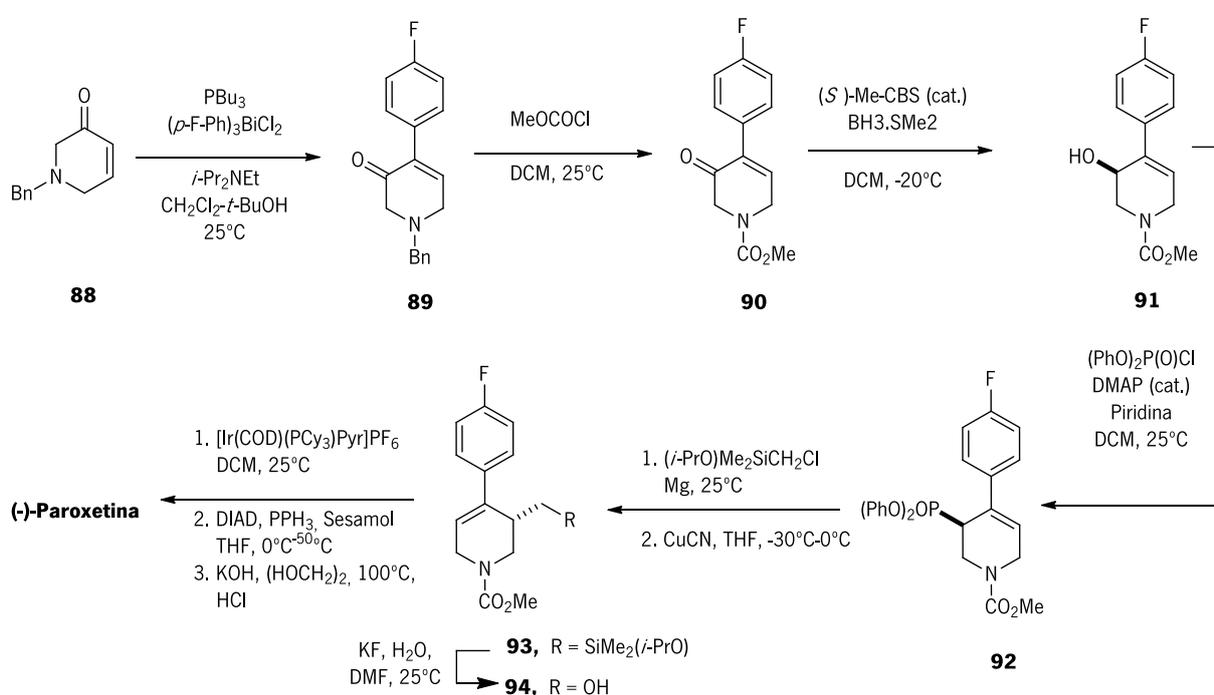


Esquema 1.14 - Síntese da paroxetina a partir de uma nova estratégia de aromatziação/borilação enantiosseletiva catalisada por difosfina/Cu(I). (*pin*)B-B(*pin*) = Bis(pinacolato)diboro. Adaptado de Ito *et al.*³⁴.

Koech e Krische³⁵ reportaram uma abordagem que é iniciada pela arilação da *N*-benzil dihidropiridinona **88** (Esquema 1.15). Nesta reação, o composto **88** é combinado com $(p\text{-F-Ph})_3\text{BiCl}_2$ na presença de tributilfosfina (PBU_3) e de base à temperatura ambiente em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/t\text{BuOH}$. A dihidropiridinona α -arilada **89** foi isolada com um rendimento de 79% como um único regioisômero. A enona arilada **89** representa um intermediário sintético atraente na síntese da paroxetina, já que estes compostos são passíveis de uma variedade de transformações enantiosseletivas catalíticas. Neste caso, o grupo *N*-benzilo na enona foi substituído pelo grupo éster por reação com cloroformiato de metilo. O composto **90** foi isolado com 35% de rendimento e 70% ee. A redução assimétrica da enona **90**

catalisada por oxazaborolidina forneceu o álcool **91** com 95% de rendimento e 96% ee. O composto **91** foi convertido no difenilfosfato **92** que foi submetido a condições de substituição SN2' utilizando (*i*-PrO)Me₂SiCH₂Cl na presença de magnésio e cobre para gerar o composto **93** (96%). Este foi posteriormente oxidado para gerar o álcool **94** com um rendimento de 70% em 92% ee. O álcool **94** sofreu hidrogenação para gerar o álcool saturado correspondente com 69% de rendimento como um único diastereoisômero.

O álcool foi convertido em éter fenólico com 76% de rendimento através da reação com sesamol. Finalmente, a desproteção do carbamato ocorreu sob condições básicas. A amina livre foi tratada com HCl anidro para proporcionar a (-)-paroxetina como sal de cloreto com 92% de rendimento.



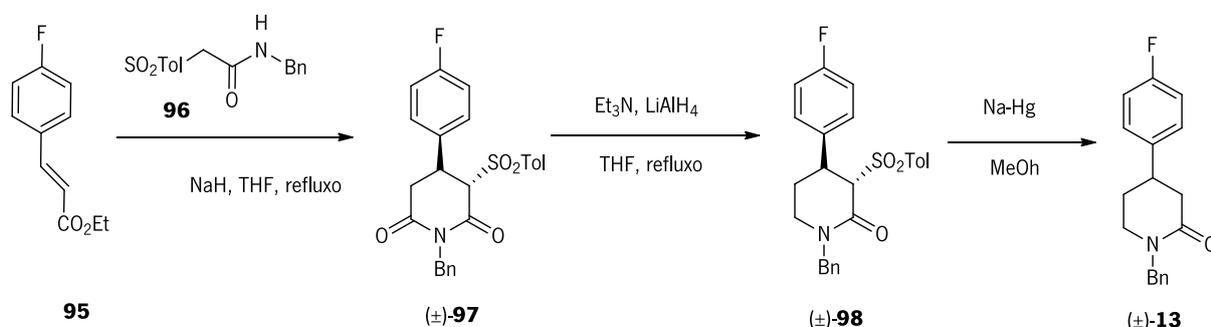
Esquema 1.15 - Síntese da (-)-paroxetina com base na arilação da *N*-benzil di-hidropiridinona **88** catalisada por fosfina para gerar a enona **89** arilada, um intermediário sintético atrativo. Adaptado de Koech e Krische ³⁵.

1.2.4 Síntese a partir de compostos carbonílicos α,β -insaturados

Os compostos carbonílicos α,β -insaturados mostraram ser regantes de partida relevantes na síntese da paroxetina.

Chang *et al.*³⁶ relataram uma síntese que implica uma via geral para as δ -lactamas substituídas. Esta via utiliza a redução regioseletiva de *N*-alquil-3-sulfonil glutarimidas **97** geradas por reação entre *N*-benzil- α -sulfonil-acetamida **96** e o composto carbonílico α,β -insaturado **95** (Esquema 1.16).

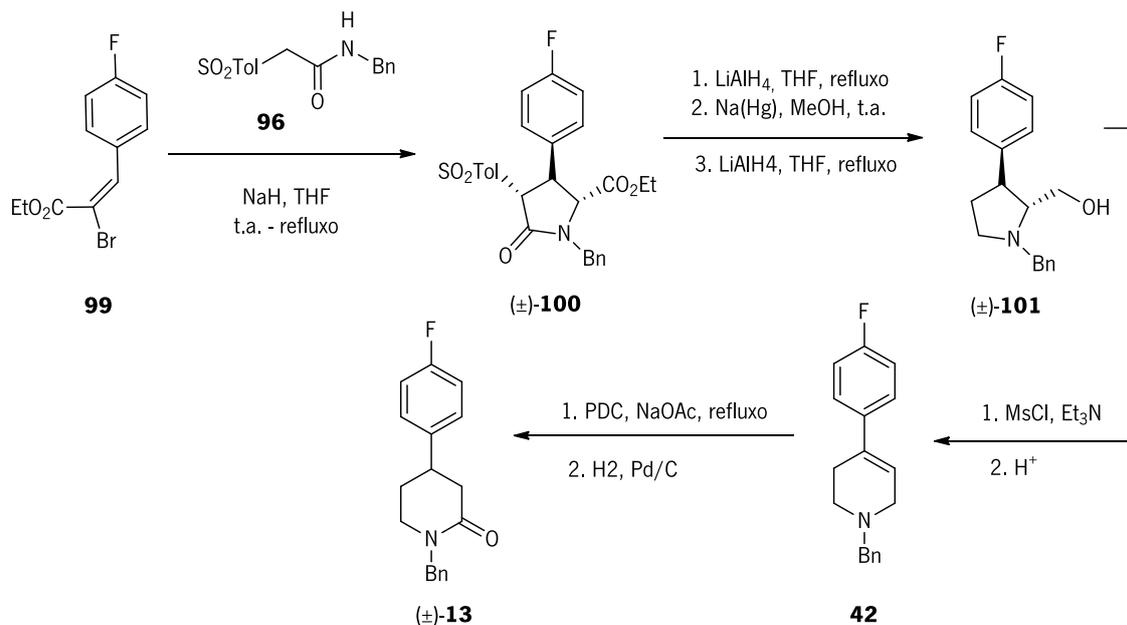
A redução regiosseletiva de um dos grupos carbonilo no composto **97** envolveu o tratamento com hidreto de alumínio e lítio e trietilamina em THF, à temperatura ambiente. A δ -lactama (\pm)-**98** foi isolada com um rendimento de 76%. Finalmente, a dessulfonação redutiva de (\pm)-**98** com amálgama de sódio permitiu gerar (\pm)-**13**. A síntese de paroxetina a partir deste precursor já foi anteriormente relatada.²⁰



Esquema 1.16 - Síntese da piperidona **13** a partir da cicloadição entre α -sulfonilacetamida **96** e *p*-fluorocinamato de etilo **95**. Adaptado de Chang *et al.*³⁶.

A estratégia da expansão do anel de pirrolidina 3-substituída em piperidina 4-substituída foi usada por Chang *et al.*³⁷ como a etapa principal na síntese da paroxetina, tendo também como reagente de partida um composto carbonílico α,β -insaturado (Esquema 1.17). O esquema sintético envolveu a preparação de 3-(*p*-fluorofenil) prolinol (\pm)-**101** por redução e dessulfonação do piroglutamato (\pm)-**100**. Este composto foi obtido por reação de acoplamento/ciclização entre a α -sulfonilacetamida **96** e 2-bromo-2-propenoato de etilo **99**.

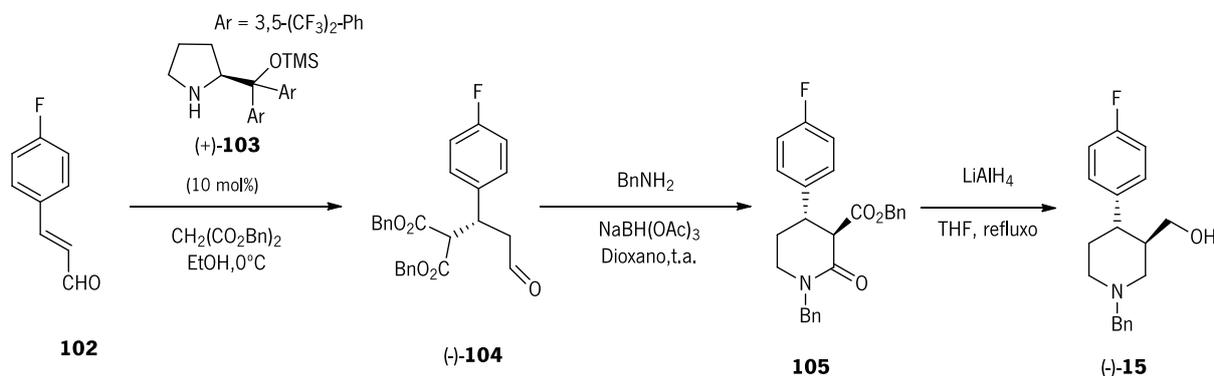
A expansão do anel no composto **101** para gerar a piperidina **42**, ocorreu por reação do grupo hidroxilo com cloreto de mesilo na presença de trietilamina seguida pela adição de ácido clorídrico. Por oxidação alílica seguida da hidrogenação da enona resultante formou-se a piperidona (\pm)-**13**, a partir da qual já é conhecida a via sintética para a paroxetina.²⁰



Esquema 1.17 - Síntese da piperidona **13** por reação de acoplamento/ciclização induzida por α -sulfonilacetamida **96** com 2-bromo-2-propenoato de etilo **99**. Adaptado de Chang *et al.*³⁷

A organocatálise enantiosseletiva constitui um método prático e geralmente simples para a produção de pequenas moléculas funcionalizadas, com alta pureza enantiomérica.

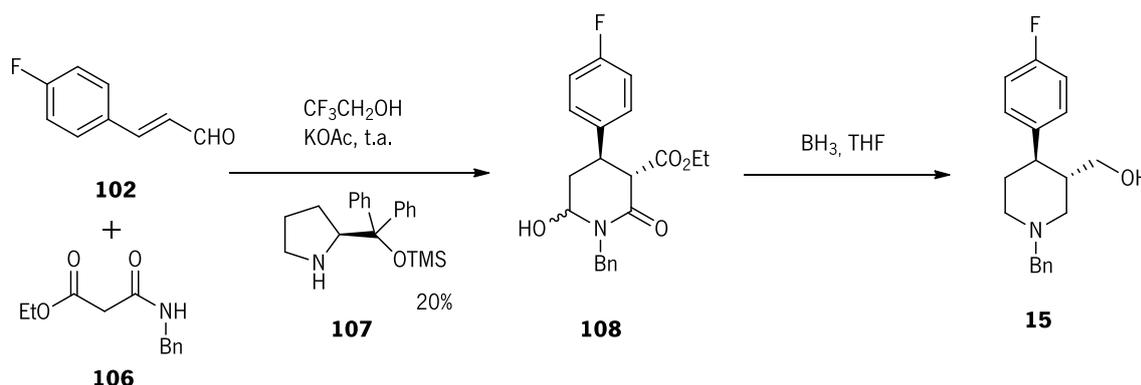
Nesse contexto, Jørgensen *et al.*³⁸ relataram um método simples para a produção de intermediários quirais da lactama **105**. Este método baseia-se na adição de malonatos ao aldeído aromático α,β -insaturado **102** na presença do catalisador homoquiral **103**. Formou-se o aducto $(-)$ -**104** com 72% de rendimento e 86% ee (Esquema 1.18).



Esquema 1.18 - Síntese a partir da reação do malonato de dibenzilo com *trans*-(4-fluoro)-cinamaldeído **102** na presença do catalisador homoquiral $(+)$ -**103**, para gerar o intermediário **15**. Adaptado de Jørgensen *et al.*³⁸.

Um procedimento em três etapas que envolve a formação da imina, redução e formação da lactama, permitiu gerar o produto **105** como o principal isômero (*cis:trans*=1:13). Finalmente, a redução deste último com LiAlH₄ originou o aminoálcool (-)-**15**, a partir do qual a síntese da paroxetina já foi descrita.²⁰

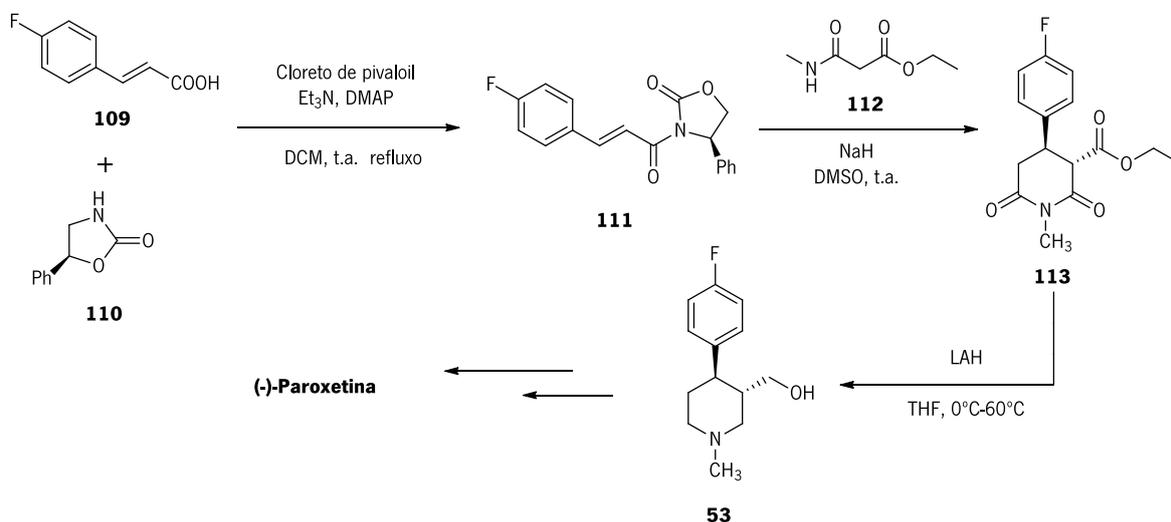
Rios *et al.*³⁹ também abordaram a síntese da paroxetina através de uma adição conjugada organocatalítica altamente enantiosseletiva. Nesta proposta, a adição do amidomalonato **106** ao aldeído α,β -insaturado **102** foi feita na presença do catalizador quiral **107**. Formou-se a piperidina quiral **108** com um excelente rendimento e enantiosseletividade (84% numa mistura de diastereoisômeros 5:1). Esta proposta de síntese envolve apenas três etapas a partir de reagentes comerciais e por isso apresenta vantagens relativamente aos procedimentos relatados, não só pelo número reduzido de etapas, mas também pelos elevados níveis de enantiosseletividade (Esquema 1.19). A reação requer uma base adicional, como KOAc, para proporcionar altos rendimentos e o uso de 2,2,2-trifluoroetanol, um solvente mais ácido, que contribuiu para aumentar a enantiosseletividade e o rendimento. A redução do composto **108** originou a piperidina **15**, composto já descrito como um precursor quiral na síntese da (-)-paroxetina.²⁰



Esquema 1.19 - Síntese do composto **15** por adição conjugada organocatalítica do amidomalonato **106** ao aldeído α,β -insaturado **102**, seguida de redução. Adaptado de Rios *et al.*³⁹.

Reddy *et al.*⁴⁰ usaram uma estratégia que começa com o acoplamento do ácido 4-fluorocinâmico **109** à oxazolidinona **110** usando cloreto de pivaloilo, Et₃N e DMAP em DCM (Esquema 1.20). O ataque quimiosseletivo do auxiliar quiral **110** levou ao produto **111**. Em seguida, ocorreu a adição de Michael da etil-*N*-metilmalonamida **112** ao composto carbonílico α,β -insaturado **111** na presença de NaH. Seguiu-se a ciclização *in situ* com eliminação do auxiliar quiral para gerar o diceto-éster **113** isolado com 80% de rendimento. O tratamento da amida **112** com excesso de base facilitou a etapa de ciclização com alta diastereoseletividade (95:5).

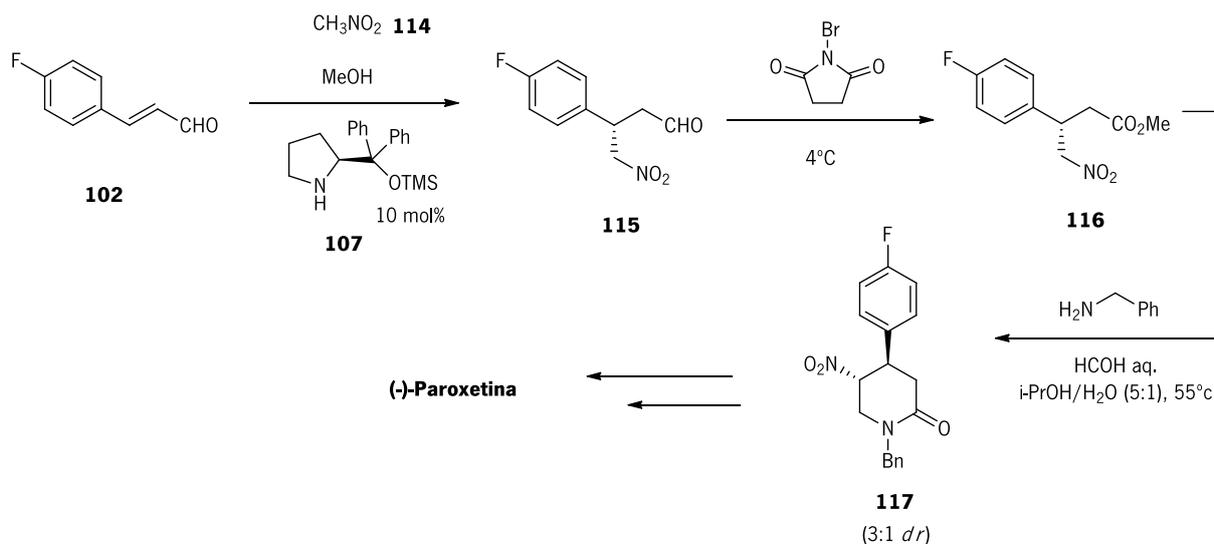
A oxazolidinona **110** foi recuperada na forma pura por ser insolúvel em éter diisopropílico usado para purificar o produto. O diceto-éster **113** foi convertido no álcool **53** com hidreto de alumínio e lítio em THF. O composto **53** é um precursor já conhecido da paroxetina⁴¹ o que permitiu também confirmar a estereoquímica nos carbonos 3 e 4 do anel.



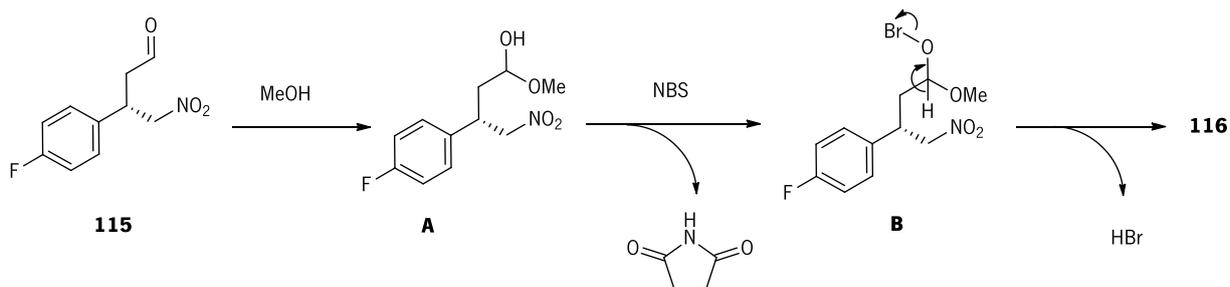
Esquema 1.20 - Síntese do composto **53** por adição de Michael de uma malonamida a um composto carbonílico α,β -insaturado incorporando um auxiliar quiral. Adaptado de Reddy *et al.*⁴⁰

Jørgensen *et al.*⁴² propuseram uma síntese enantiosseletiva de γ -nitroésteres iniciada por adição de Michael do nitrometano **114** ao cinamaldeído **102** e usando a pirrolidina **107** como catalisador em MeOH à temperatura ambiente (Esquema 1.21). Nestas condições, foi observada uma conversão completa e limpa no produto **115**. Foi posteriormente realizada a esterificação oxidativa com NBS que originou a conversão no produto desejado **116**, por incorporação do solvente, MeOH. O produto **116** foi obtido com 58% de rendimento e 94% ee. Nesta transformação, supõe-se que o intermediário hemiacetal **A** reage com o NBS para formar o hipobromito hemiacetal **B**. A eliminação posterior de HBr resulta no produto oxidado **116** (Esquema 1.22).

A síntese do composto **117** resultou da reação entre o produto **116**, benzilamina e formaldeído aquoso. Após 4 h, a 2-piperidona **117** foi obtida como uma mistura diastereomérica 3:1 e o principal *trans*-diastereoisómero foi isolado com um rendimento de 48% e 94% ee. Este produto é um potencial precursor da paroxetina.



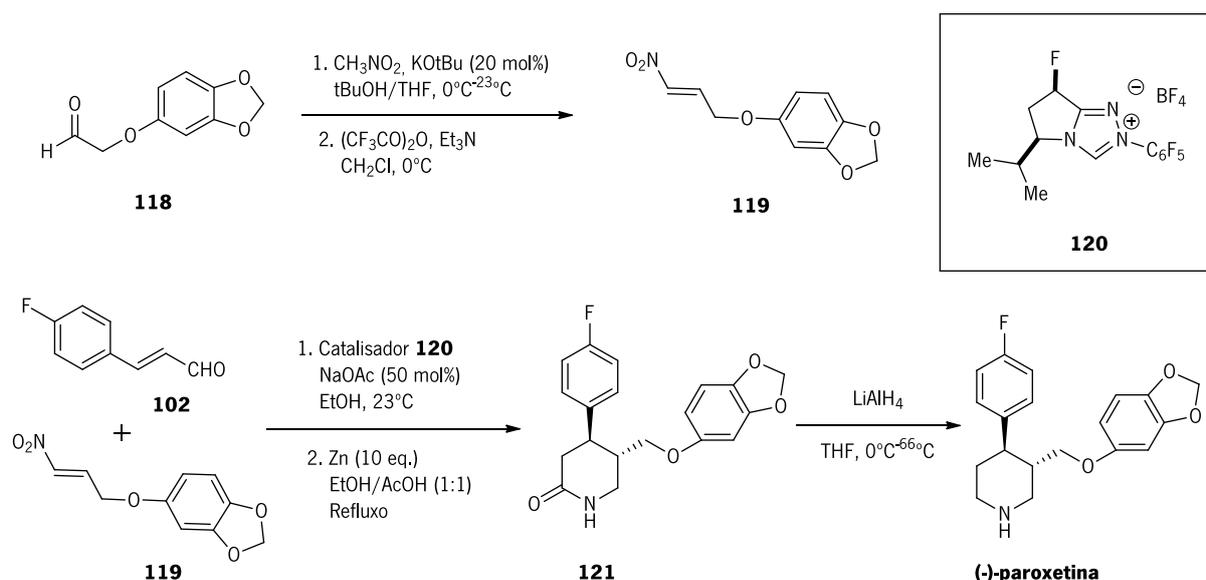
Esquema 1.21 - Síntese do precursor da paroxetina **117** baseada na esterificação oxidativa do aldeído **102**, seguida da reação com uma amina primária e formaldeído aquoso. Adaptado de Jørgensen *et al.*⁴².



Esquema 1.22 - Proposta mecanística para a formação do produto **116**. Adaptado de Jørgensen *et al.*⁴²

Rovis *et al.*⁴³ reportaram uma nova abordagem à síntese da paroxetina, na qual todos os carbonos são incorporados na estrutura final num único passo estereocontrolado.

Estes autores iniciaram a síntese a partir da reação de Henry entre nitrometano e o aldeído **118**, disponível comercialmente, seguida de eliminação da molécula de água com anidrido trifluoroacético. Nessas condições obteve-se o nitroalceno **119** com 68% de rendimento (Esquema 1.23). Com o uso do catalisador **120**, a reação entre o nitroalceno **119** e o composto carbonílico α,β -insaturado **102** originou a lactama desejada **121** com 82% ee, 10:1 dr e 58% de rendimento. A redução da lactama com LiAlH_4 levou à formação da paroxetina, isolada com 88% de rendimento. O rendimento total foi de 35% nas quatro etapas e 82% ee. Este trabalho representa uma das sínteses mais curtas da paroxetina.

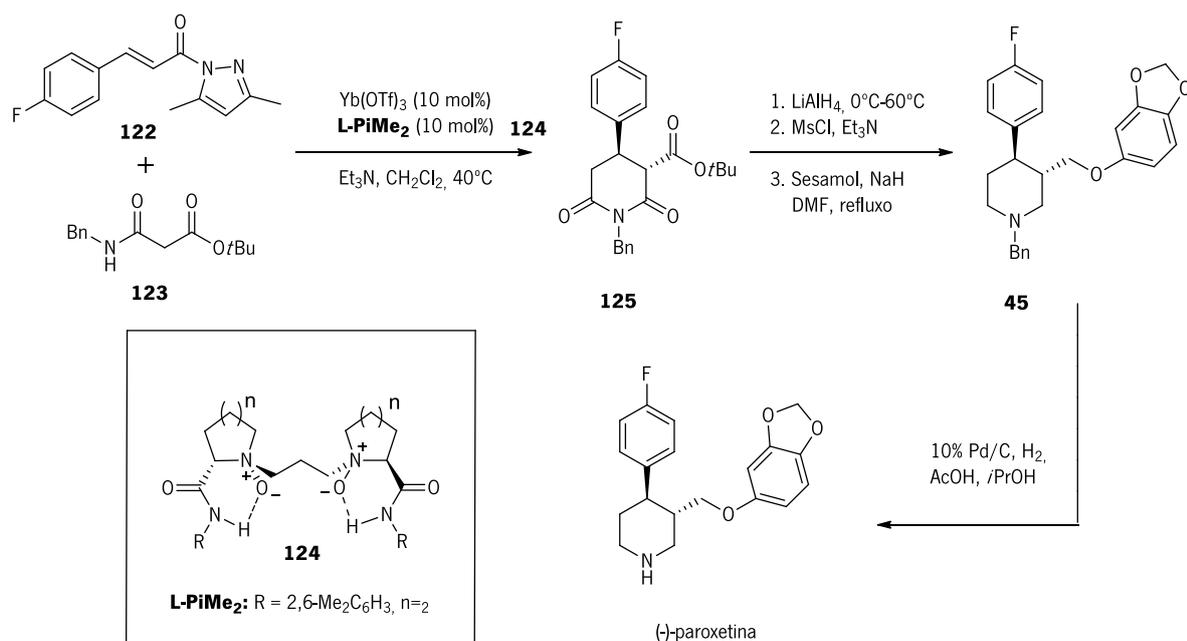


Esquema 1.23 - Síntese da paroxetina por reação do composto carbonílico α,β -insaturado **102** com o nitroalceno **119** catalisada por **120**. É apresentada como uma das sínteses mais curtas já descritas e na qual todos os carbonos são incorporados na estrutura final num único passo estereocontrolado. Adaptado de Rovis *et al.*⁴³.

Outra síntese considerada igualmente curta foi apresentada por Feng *et al.*⁴⁴. Embora as adições de Michael de malonatos a aldeídos α,β -insaturados ou nitroalcenos já tenham sido extensamente estudadas, foi necessária uma etapa de ciclização intramolecular que permitisse a síntese enantioselectiva da imida **125**.

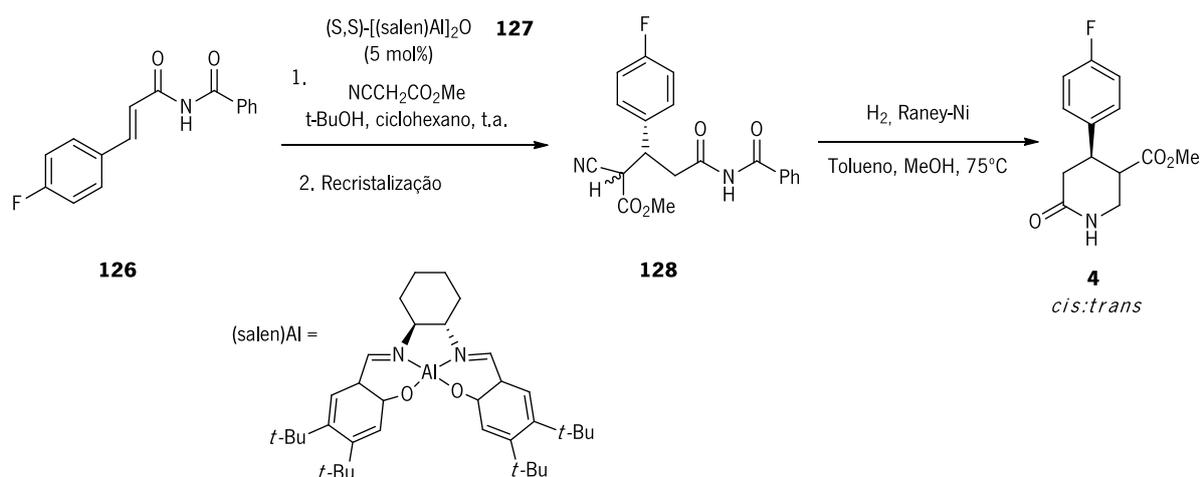
A reação entre a pirazoleamida α,β -insaturada **122** e o amidomalonato **123** foi promovida por triflato de itérbio em combinação com *N,N'*-dióxido de L-PiMe₂ **124**. O produto **125** obtido foi reduzido com LiAlH_4 seguida da formação ao intermediário mesilado. A introdução de sesamol originou a formação do produto *N*-Bn **45** com 68% de rendimento.

Finalmente, o composto alvo foi obtido após a remoção do grupo benzilo por hidrogenação. Assim, a (-)-paroxetina pode ser sintetizada com um rendimento total de 66% com d.r.>95/5 e 98% ee em apenas quatro etapas (Esquema 1.24).



Esquema 1.24 - Síntese da paroxetina por reação entre a pirazoleamida α,β -insaturada **122** e o amidomalonato **123**. O produto é formado em apenas 4 etapas. Adaptado de Feng *et al.*⁴⁴.

Jacobsen *et al.*⁴⁵ apresentaram a síntese da paroxetina a partir da adição de Michael de cianoacetato de metilo a imidas acíclicas α,β -insaturadas catalisada pelo complexo quiral (Salen)-Al **127** (Esquema 1.25). Este dímero catalisa a formação do produto **128** com elevada enantioselectividade. O uso de solventes não polares como é o caso do ciclohexano também contribuiu para o aumento da enantioselectividade.

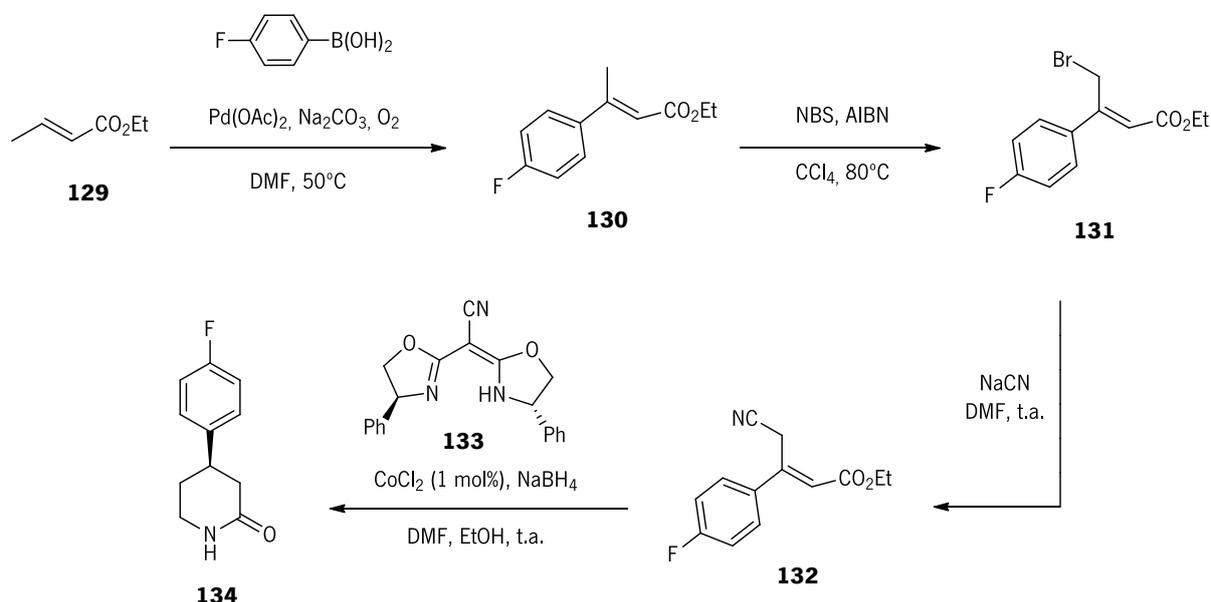


Esquema 1.25 - Síntese do precursor da paroxetina **4**, a partir da adição do cianoacetato de metilo à imida **126** catalisada por **127**. Adaptado de Jacobsen *et al.*⁴⁵.

O intermediário **128** foi obtido por recristalização a partir de etanol e convertido na lactama **4** (dr =2:1) por redução do grupo nitrilo e ciclização intramolecular. A partir da mistura de isômeros (*cis:trans*), a paroxetina foi isolada com um rendimento total de 47% após sete etapas, seguindo uma abordagem sintética já anteriormente desenvolvida.¹⁵

O NaBH₄ em combinação com quantidades catalíticas de CoCl₂ tem sido utilizado como um excelente sistema catalítico nas ciclizações redutivas de ésteres α,β-insaturados, azido e ciano-substituídos por permitir as formação de γ- e δ-lactonas com altos rendimentos.

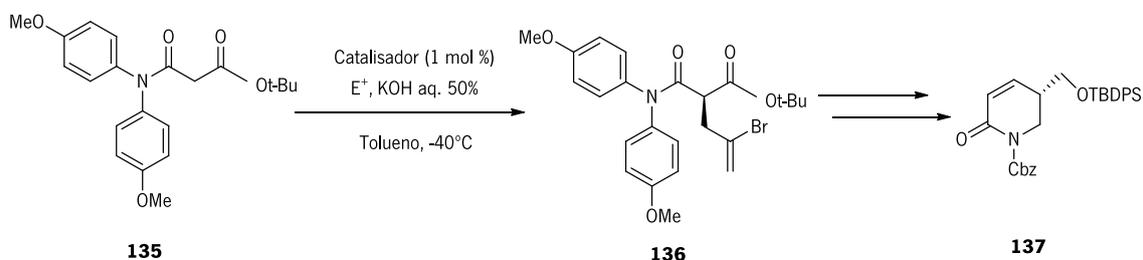
A eficiência do processo foi demonstrada por Paraskar e Sudalai⁴⁶ através da síntese enantiosseletiva de (*R*)-4-fluorofenilpiperidinona (+)-**134**, um precursor da paroxetina (Esquema 1.26). Esta síntese começou pela arilação do éster α,β-insaturado **129** usando o ácido fenilborônico num processo catalisado por Pd. O produto **130** foi isolado com um rendimento de 80%. A bromação alílica e a substituição posterior de brometo por cianeto permitiram o isolamento do cianoéster **132** com 68% de rendimento nas duas etapas. A redução assimétrica catalisada por Co com o sistema NaBH₄-bisoxazolina **133** permitiu a formação do composto (+)-**134** com 99% de rendimento e 86% ee.



Esquema 1.26 - Síntese do precursor da paroxetina **134** por ciclização redutiva do éster α,β-insaturado **132**. Adaptado de Sudalai⁴⁶.

1.2.5 Síntese a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos

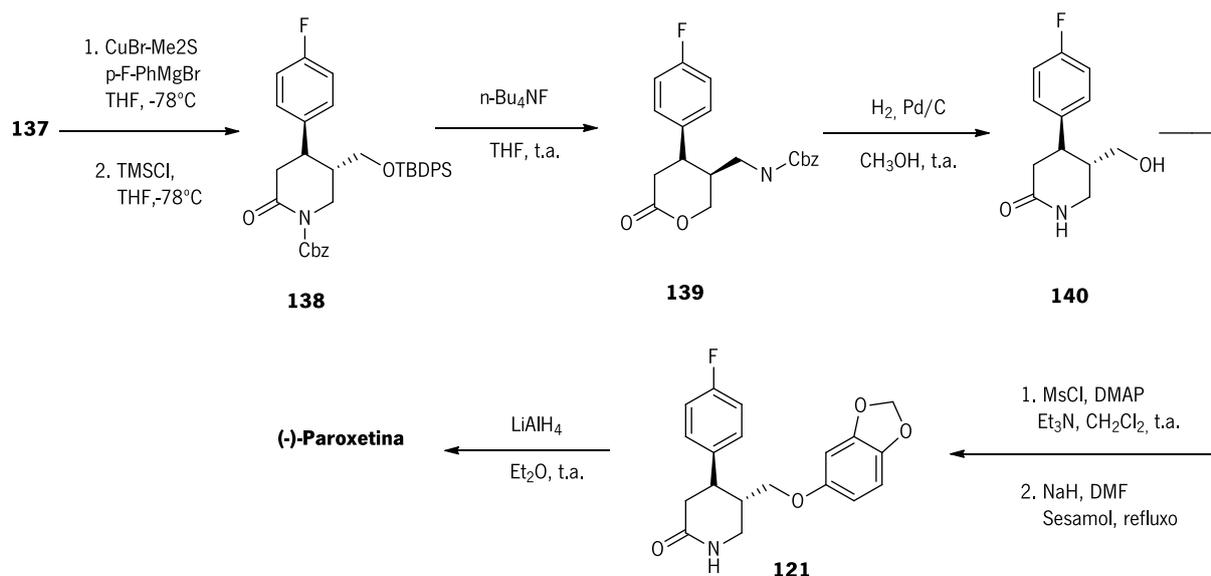
Na maioria dos métodos sintéticos para a síntese da paroxetina é incorporado primeiro o grupo (4*R*)-*p*-fluorofenilo e só depois o grupo (3*S*)-hidroximetilo. Jew *et al.*⁴⁷ desenvolveram uma abordagem onde o centro (3*S*) é introduzido primeiro a partir do éster *tert*-butilico de *N,N*-bis(*p*-metoxifenil) malonamida **135**. A alquilação do reagente é feita com brometo de 2-bromoalilo usando um catalisador de transferência de fase. O produto **136** formou-se com um rendimento de 95%. Este intermediário foi usado na preparação de **137**, num processo em 8 passos com um rendimento global de 23% (Esquema 1.27).



Esquema 1.27- Síntese do precursor da paroxetina **137** a partir da alquilação catalítica de transferência de fase de **135** e posterior procedimento constituído por 8 passos. Adaptado de Jew *et al.*⁴⁷.

Em seguida, a adição de Michael de cuprato *p*-fluorofenilo a **137** em THF a -78 ° C originou o (3*S*, 4*R*)-**138** com um rendimento de 88%. O grupo TBDPS (*tert*-butildifenilsililo) de **138** foi desprotegido com fluoreto de tetrabutylamónio em THF e o álcool gerado atacou intramolecularmente o carbono carbonílico da lactama transformando-o na lactona. O grupo *N*-Cbz da imida **138** passou a ocupar uma posição exocíclica (**139**) e por hidrogenação catalítica foi clivado o grupo protetor, regenerando-se a lactama **140** (> 99%).

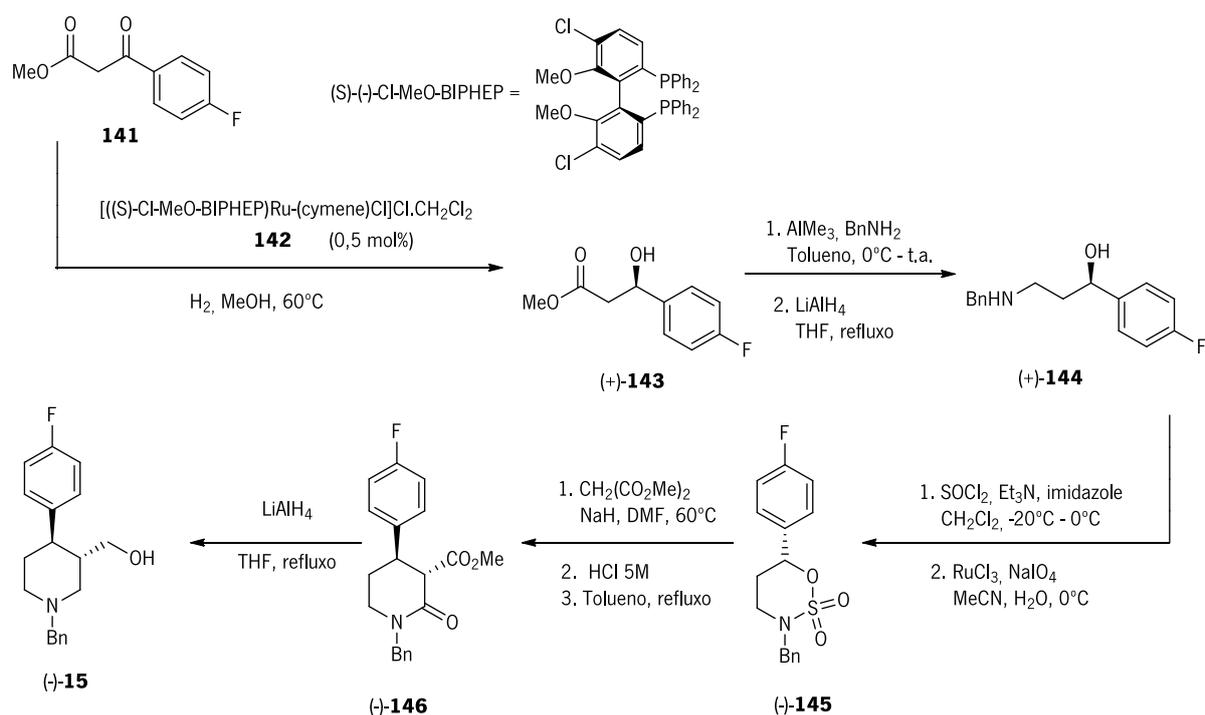
A reação de **140** com sesamol foi realizada após transformação do grupo hidroxilo no seu mesilato, por acoplamento com sesamolato de sódio. Finalmente, a paroxetina foi obtida por redução da amida em **121** com LiAlH₄ (90%). No final, a (-)-paroxetina foi sintetizada em 15 etapas com um rendimento global de 9,1%, 95% ee (Esquema 1.28).



Esquema 1.28 - Síntese da paroxetina a partir da adição de Michael de cuprato *p*-fluorofenilo a **137**. Adaptado de Jew *et al.*⁴⁷.

Também Gallagher *et al.*⁴⁸ propuseram a abordagem sintética seguinte que partiu de um composto 1,3-dicarbonílico, o β-ceto éster **141** disponível comercialmente, que foi reduzido ao β-hidroxi éster (+)-**143** com 95% de rendimento e 97% ee, usando o catalisador **142** (Esquema 1.29). A formação da amida, catalisada por alumínio, seguida de redução com LiAlH₄ forneceram o aminoálcool (+)-**144** com 98% de rendimento. A ciclização com cloreto de tionilo na presença de trietilamina e imidazol gerou um sulfamidito intermediário, que evoluiu para o sulfamidato (-)-**145** (83%) por tratamento com periodato de sódio. Após o ataque nucleofílico do malonato de dimetilo ao sulfamidato **145**, a hidrólise ácida do *N*-sulfato intermediário regenera a amina secundária que, por refluxo em tolueno, cicliza intramolecularmente para gerar a lactama **146**.

Esta sequência de três etapas permitiu a formação da *N*-benzil piperidona (-)-**146** com rendimento de 70% como um único diastereoisômero. Para completar a síntese da paroxetina, o composto (-)-**146** foi reduzido ao aminoálcool (-)-**15**, que é um precursor na síntese deste fármaco.²⁰



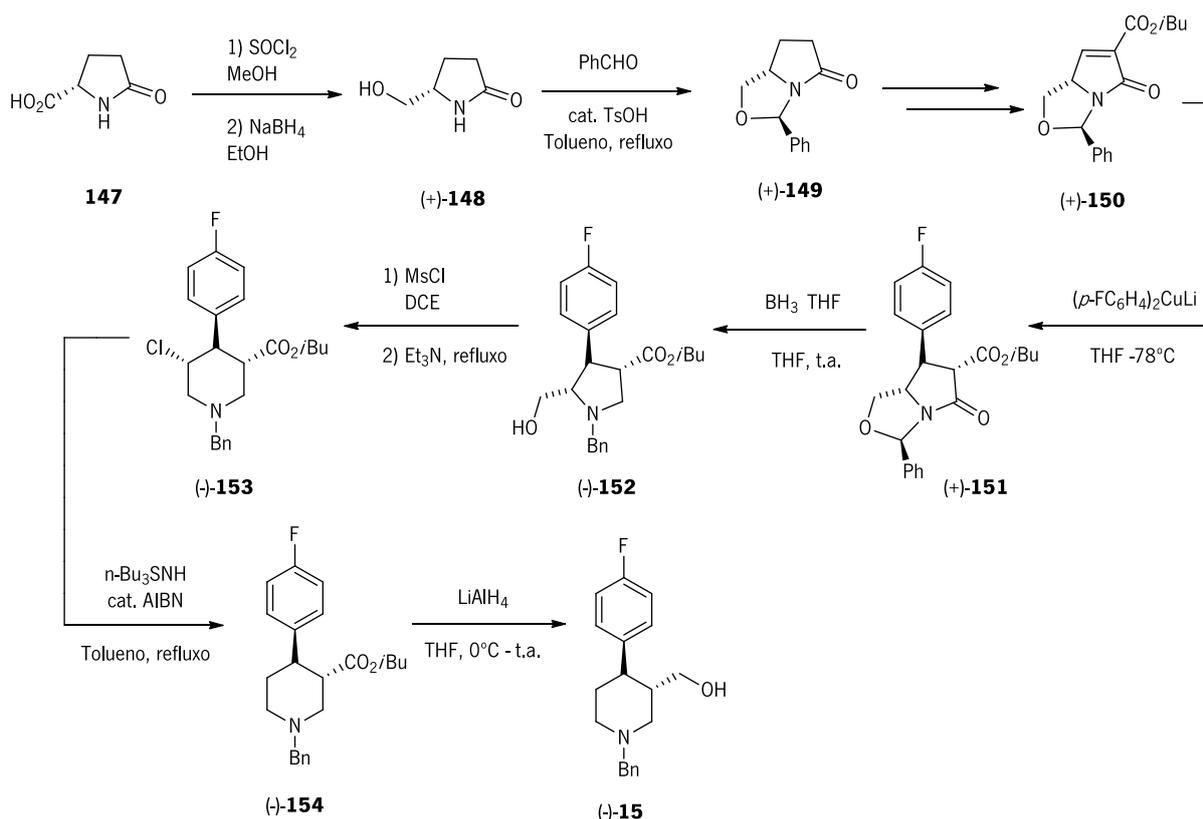
Esquema 1.29 - Síntese do precursor da paroxetina **15** a partir de um composto 1,3-dicarbonílico, o β -ceto éster **141**. Adaptado de Gallagher *et al.*⁴⁸.

1.2.6 Síntese a partir de diferentes compostos

Síntese a partir do ácido (L)-piroglutâmico

Cossy *et al.*⁴⁹ nos seus estudos sobre reações de expansão do anel de prolinol substituído relataram a síntese da (-)-paroxetina. O composto **15**, um precursor conhecido nesta síntese foi sintetizado em dez etapas a partir do ácido L-piroglutâmico **147** (Esquema 1.30). Este, quando tratado com cloreto de tionilo em metanol (88%) originou o éster metílico correspondente, sendo este posteriormente reduzido com NaBH_4 , para gerar o prolinol (**148**) com um rendimento de 90%. O amidoálcool (+)-**148** foi protegido com benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica de TsOH , obtendo-se o composto bicíclico opticamente puro (+)-**149** com um rendimento de 69%. Para introduzir o grupo aromático, presente na paroxetina, o composto (+)-**149** foi transformado no éster insaturado (+)-**150** em várias etapas. A adição de bis(4-fluorofenil)cuprato de lítio a (+)-**150** foi realizada a -78°C em THF e o composto (+)-**151** formou-se com 70% de rendimento.

O éster isobutílico bicyclico (+)-**151** foi transformado no prolinol substituído (-)-**152**, que, após tratamento com MsCl e aquecimento, expandiu o anel para produzir a piperidina (-)-**153** (84%). A clivagem homolítica da ligação C-Cl com hidreto de *n*-tributilestanho (*n*-Bu₃SnH) na presença de AIBN em tolueno deu origem ao composto (-)-**154** (71%). A redução do grupo éster com LiAlH₄ em THF forneceu a piperidina (-)-**15**, sintetizada com um rendimento global de 13,9%. A síntese de paroxetina a partir deste precursor já é conhecida.²⁰



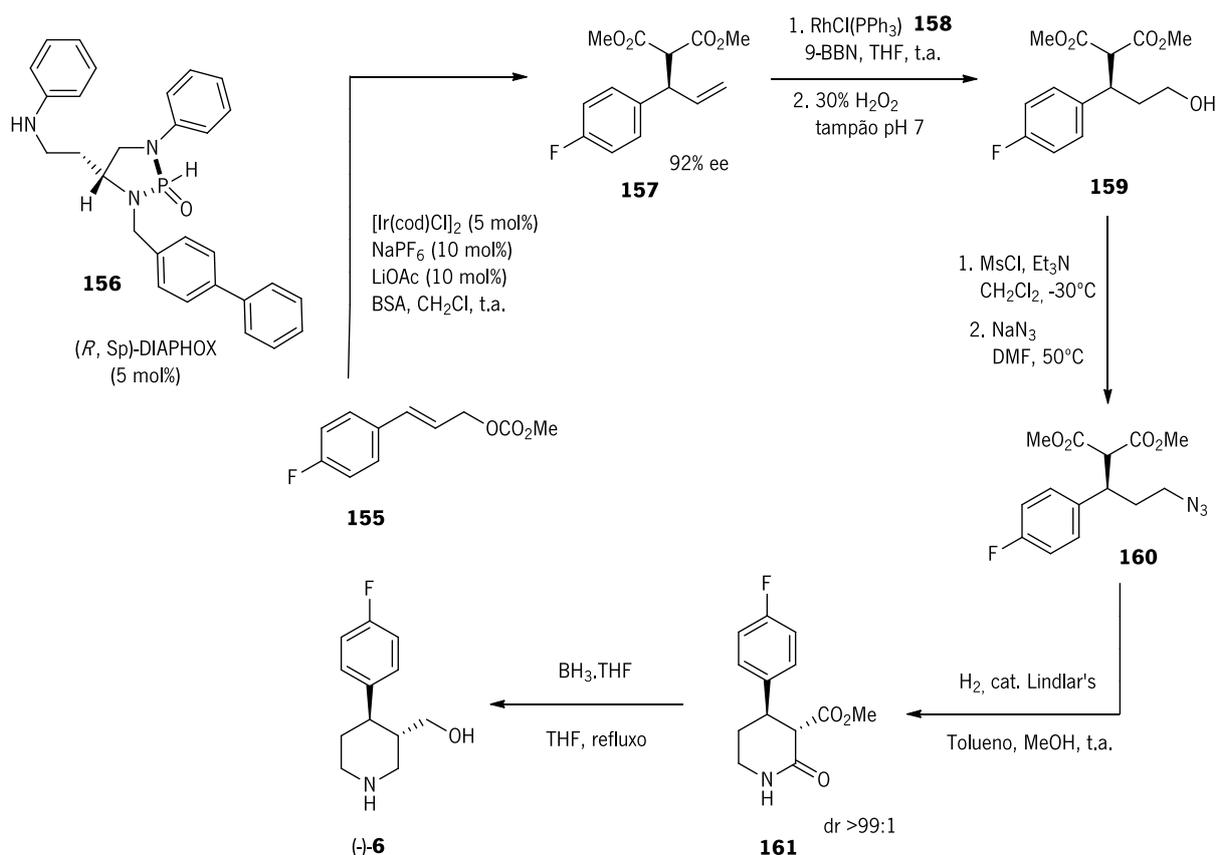
Esquema 1.30 - Síntese da paroxetina a partir do ácido L-piroglutâmico **157** baseando-se em reações de expansão do anel de prolinol substituído. Adaptado de Cossy *et al.*⁴⁹.

Síntese a partir do carbonato de cinamilo

Uma metodologia geral para a alquilação assimétrica de carbonatos alílicos terminais catalisada por Ir e usando óxidos de diaminofosfina quiral (DIAPHOXs) foi recentemente desenvolvida pelo grupo Hamada *et al.*⁵⁰. Constataram que as melhores condições experimentais envolviam a mistura do catalisador-Ir (5 mol%), do DIAPHOX (5 mol%), NaPF₆ (10 mol%) e LiOAc (10 mol%) na presença de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (BSA, 3 eq.). Os produtos foram obtidos com excelente rendimento e alta enantioselectividade (Esquema 1.31).

Assim, a alquilação alílica de **155** com malonato de dimetilo usando (*R*, *Sp*)-**156** e o catalisador-Ir permitiu obter (*R*)-**157** com 90% rendimento e 92% ee.

A hidroboração na presença do catalisador de Wilkinson **158**, seguida do tratamento com peróxido de hidrogénio, originou o álcool primário **159**, que foi convertido na azida **160**. A sua redução catalítica e posterior ciclização da amina primária intermediária, levou à formação da lactama **161** como um único diastereoisómero (dr >99:1). Finalmente, a redução de **161** com o complexo BH₃·THF permitiu o isolamento do precursor da paroxetina (-)-**6**.¹⁵



Esquema 1.31 - Síntese do precursor **6** da paroxetina por alquilação assimétrica de carbonatos alílicos terminais catalisada por Ir e usando DIAPHOXs. Adaptado de Hamada *et al.*⁵⁰.

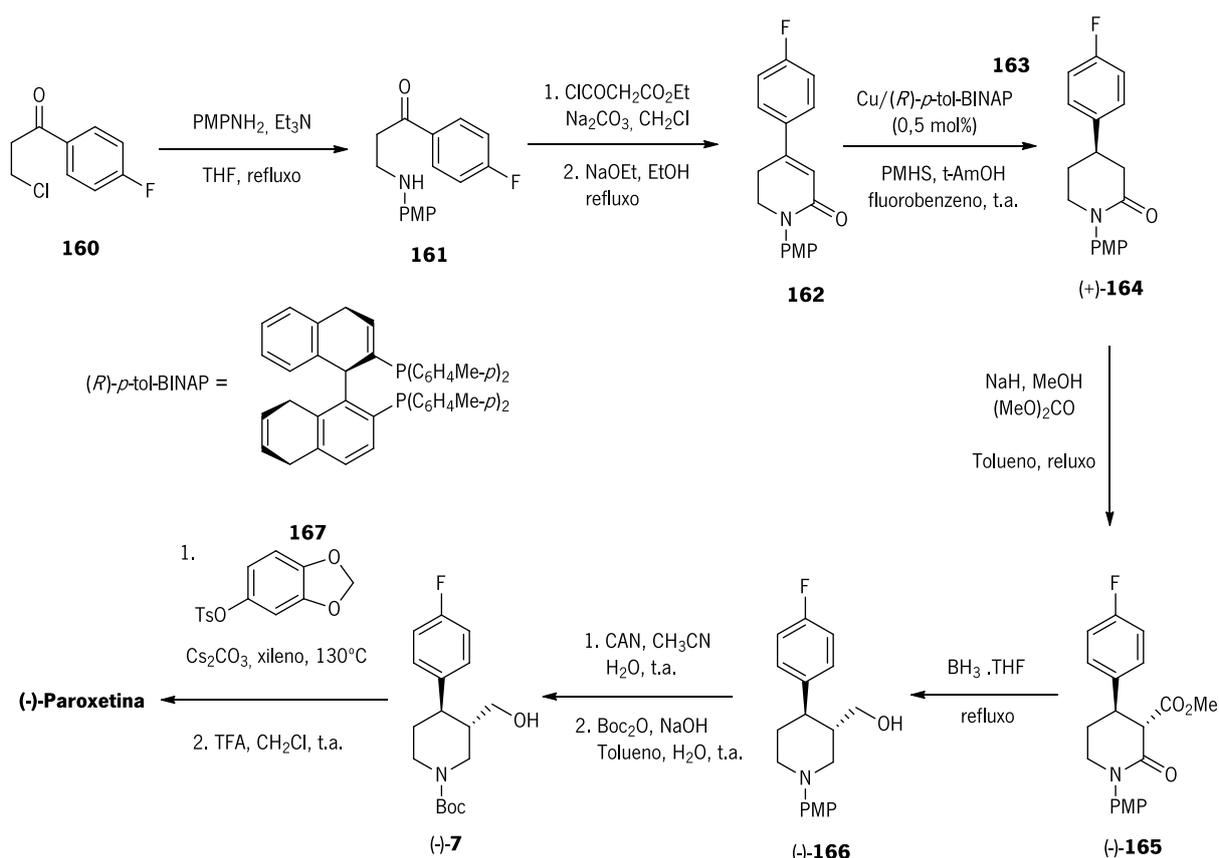
Síntese a partir da 4-fluoro-3¹-cloropropiofenona

Buchwald *et al.*⁵¹ desenvolveram uma metodologia geral para a redução enantioselectiva de lactonas e lactamas α,β -insaturadas de modo a criar um estereocentro no carbono β . Este processo ocorre na presença de um catalisador de cobre, gerado *in situ* a partir de CuCl₂, H₂O, *t*-BuONa, *p*-tol-BINAP e PMHS. Os autores verificaram ainda que a adição de um álcool era crucial não só para aumentar o rendimento dos produtos, mas também para acelerar a reação.

Este novo método foi aplicado à síntese da paroxetina a partir da lactama **162** (Esquema 1.32), preparada com base na cetona **160**, nas condições identificadas no esquema. A lactama α,β -insaturada **162** foi reduzida com polimetilhidrosiloxano (PMHS) usando o catalisador quiral bisfosfino-cobre **163**, gerado *in situ* a partir de (*R*)-*p*-tol-BINAP (0,5 mol%), CuCl₂ (2,5 mol%) e *t*BuONa (5 mol%). Este passo originou a piperidona (+)-**164** com 90% de rendimento e 90% ee.

A conversão de (+)-**164** em (-)-**166** foi feita em dois passos, com um rendimento global de 83%. As dificuldades encontradas na remoção oxidativa do grupo PMP na presença de um segundo anel aromático rico em elétrons levaram ao uso do grupo Boc como grupo protetor. O composto (-)-**7** foi isolado com um rendimento total de 75% após duas etapas.

A introdução do grupo sesamol foi também invulgar já que ocorreu por reação do seu ariltosilato (**167**) com o álcool primário de (-)-**7**, na presença de Cs₂CO₃ e com aquecimento em xileno a 130 °C. Finalmente, a remoção do grupo Boc originou a molécula alvo com 52% de rendimento.

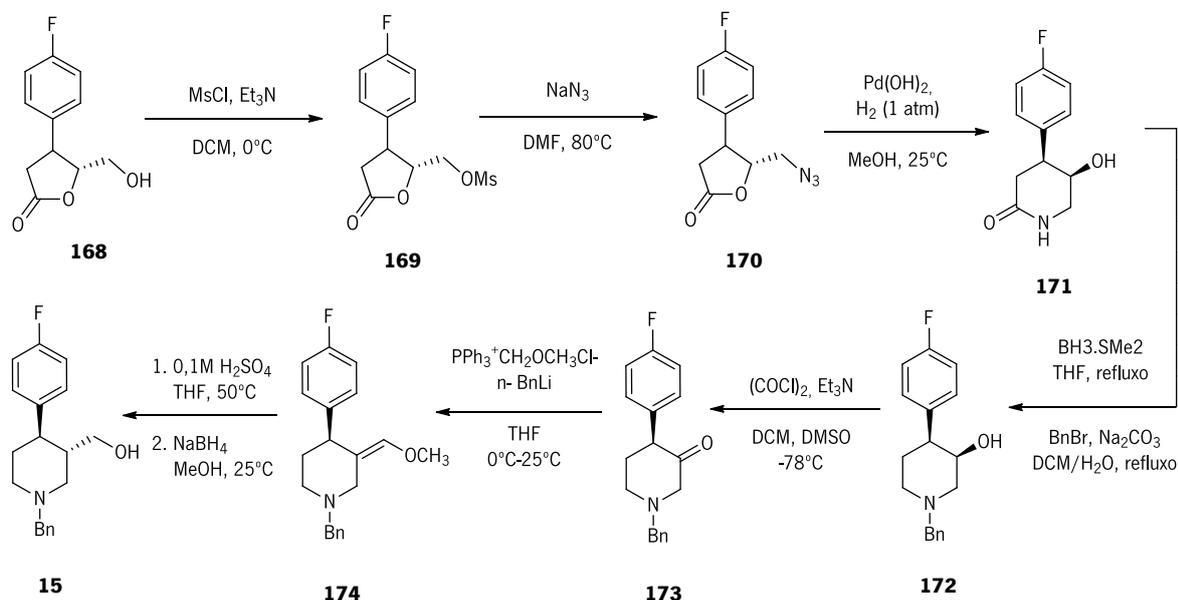


Esquema 1.32 - Síntese de paroxetina por redução enantiosseletiva de uma lactama α,β -insaturada na presença de um catalisador de cobre. Adaptado de Buchwald *et al.*⁵¹.

A unidade de γ -butirolactona pode ser considerada um importante sintão quiral para aceder a diversas estruturas onde a presença de centros quirais é um fator fundamental. Esta unidade também faz parte de muitos produtos naturais biologicamente ativos.

Sudalai *et al.*⁵² relataram um novo método de síntese da paroxetina a partir da γ -butirolactona **168**, seguindo a sequência reacional representada no esquema 1.33.

A mesilação do álcool primário em **168** permitiu gerar a azida **170**, isolada com 95% de rendimento. A redução desta azida em condições experimentais que permitiram a ciclização intramolecular levou à formação do produto **171** com um rendimento de 98%. A redução da amida em **171** usando $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ seguida de proteção da amina secundária com o grupo benzilo, gerou o derivado de piperidina **172** com 85% de rendimento. A oxidação de Swern do álcool em **172** permitiu a formação da cetona **173**, usada como precursora do enol éter **174** através de uma reação de Wittig. Este produto, isolado com um rendimento de 60%, sofreu hidrólise ácida seguida de redução do aldeído resultante, com NaBH_4 . O *N*-benzil amino álcool **15** (rendimento total 25% a partir de **168**) é um precursor já conhecido na síntese da paroxetina.²⁰

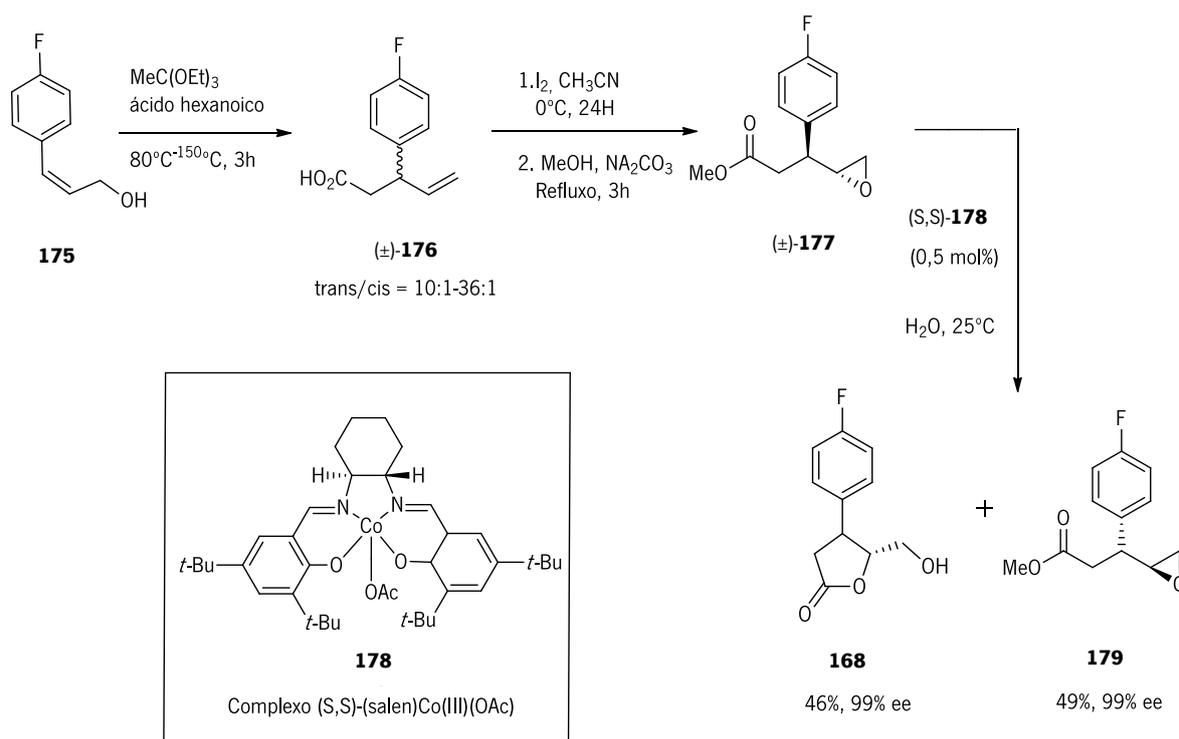


Esquema 1.33 - Síntese do precursor da paroxetina **15** a partir da γ -butirolactona **168**. Adaptado de Sudalai *et al.*⁵².

De notar que são conhecidos vários métodos para a síntese de γ -butirolactonas 3,4-dissubstituídas, alguns deles recorrendo a catalisadores caros ou envolvendo várias etapas e gerando produtos com baixa pureza ótica. A síntese da γ -butirolactona **168** usada neste trabalho foi inspirada no método descrito anteriormente que reportou a iodolactonização estereoseletiva do ácido 3-hidroxi-4-alquenónico como

forma de gerar γ -butirolactonas quirais. Estes autores mostraram que o controlo cinético ou termodinâmico da reação permitia controlar o estereoisómero formado durante o passo de ciclização intramolecular. O trabalho reportado por Jacobsen *et al.*⁵³ veio complementar o estudo anterior, mostrando que a hidrólise assimétrica de epóxidos terminais podia ser catalisada por complexos quirais de cobalto comerciais e de custo reduzido.

Assim, a γ -butirolactona **168** foi preparada a partir do álcool alílico **175** (Esquema 1.34) que deu origem ao ácido carboxílico acíclico **176** por um rearranjo de Johnson-Claisen. A iodolactonização diastereoseletiva de **176** originou uma iodolactona que por transesterificação na presença de metanol evoluiu para a estrutura aberta em que o grupo hidroxilo e o iodo, ligados a carbonos adjacentes, permitiram gerar o epóxido terminal (**177**). Por hidrólise do éster, em condições suaves de temperatura e na presença do catalisador de cobalto **178**, foi gerada a γ -butirolactona *trans*-3,4-disubstituída **168** (46%) e o éster epóxi 3-substituído **179** (49%) com elevado rendimento e pureza ótica [**168** (99% ee) e **179** (99% ee)].



Esquema 1.34 - Síntese da γ -butirolactona **168** e do epóxi éster substituído **179** por iodolactonização diastereoseletiva de **176**. Adaptado de Sudalai *et al.*⁵².

CAPÍTULO 2

Resultados e Discussão

2.1 Introdução

A paroxetina é um derivado da fenilpiperidina comercializado na forma de sal de cloreto (paroxetina·HCl·1/2H₂O). Este fármaco é metabolizado principalmente no fígado por uma enzima que permite uma grande variabilidade no seu metabolismo, e, portanto, uma grande variedade na resposta ao tratamento.³ Devido a tal facto, há a necessidade de monitorizar a metabolização do fármaco, que para isso deve estar ligado a um anticorpo. A ligação é feita através de uma função amina incorporada na unidade de sesamol e obtida por redução do grupo nitro. O objetivo deste trabalho foi sintetizar a paroxetina nitrada **180** (Figura 2.1). Para isso, iriam ser estudadas as condições experimentais que permitissem a mononitração da unidade de sesamol (composto **9**) e paralelamente iria ser gerada a unidade de arilpiperidina **6**. Posteriormente, estas duas unidades seriam acopladas dando origem à paroxetina mononitrada. Neste trabalho descrevem-se os estudos feitos para otimizar as condições experimentais para a mononitração do sesamol (secção 2.2) e posteriormente da paroxetina comercial (secção 2.3). Foram depois estudadas diferentes abordagens à síntese da arilpiperidina substituída (secção 2.4) agrupadas como métodos A, B, C e D.

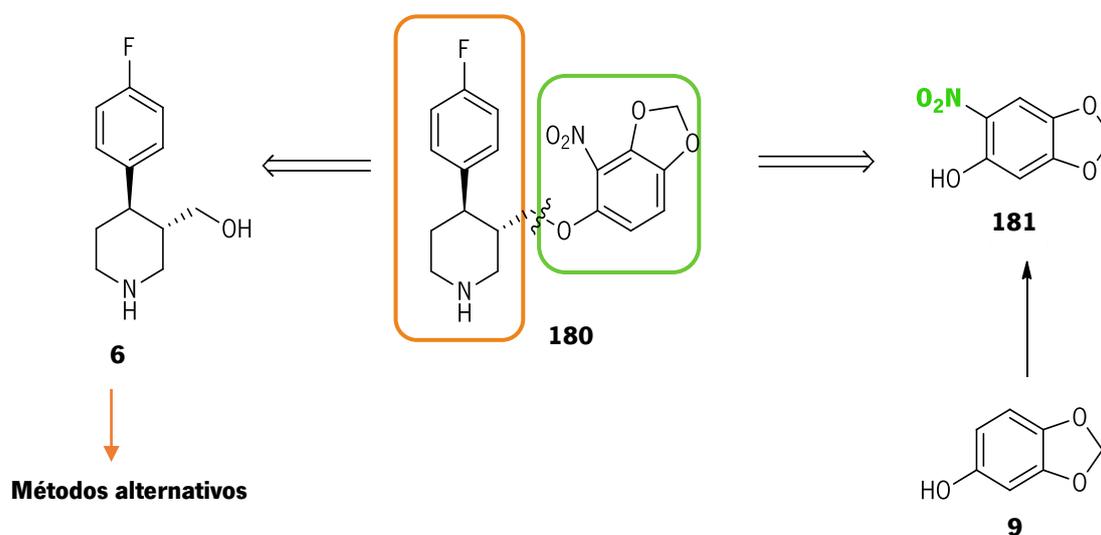


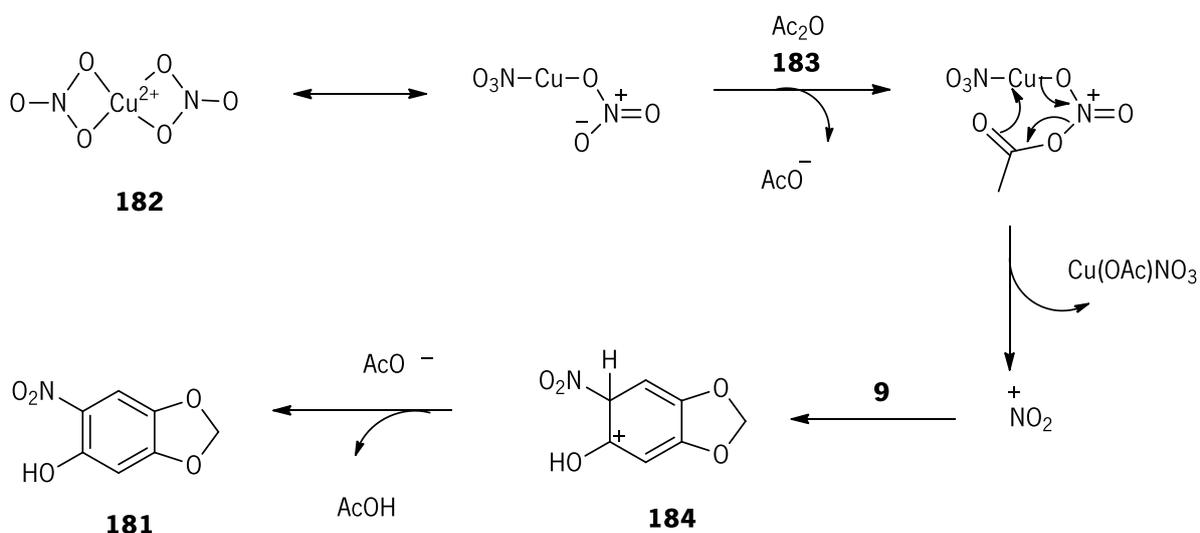
Figura 2.1 - Síntese da paroxetina nitrada **180** a partir da mononitração da unidade de sesamol (composto **9**) e da formação da unidade de arilpiperidina **6**.

2.2 Nitração do Sesamol

A nitração do sesamol é um passo fundamental neste trabalho. O processo de nitração mais comum na literatura envolve o uso de ácido sulfúrico e ácido nítrico sob aquecimento. Neste caso, era importante

evitar ácidos fortes devido ao risco de causarem a abertura do anel de 5 membros. Tendo isto em conta, foi necessário encontrar um procedimento suficientemente suave para manter intacta a estrutura do sesamol.

A reação de Menke⁵⁴ foi escolhida como um método suave para a nitração do anel aromático. O ião nitrónio, que atua como agente de nitração, foi gerado com nitrato de cobre **182** na presença de anidrido acético **183**. Forma-se o intermediário catiónico **184**, que por perda do protão regenera a aromaticidade para gerar o produto estável desejado **181**, como podemos observar na proposta mecanística apresentada no esquema 2.1.



Esquema 2.1 – Proposta mecanística para a nitração do sesamol com nitrato de cobre (II) **182** e anidrido acético **183**.⁵⁴

A entrada do grupo nitro na estrutura do sesamol, para obtenção do composto **181**, deverá acontecer seletivamente na posição *-orto* relativamente ao grupo hidroxilo, mais especificamente na posição 6 (Figura 2.2). Ambos os grupos presentes no composto, o grupo hidroxilo e o acetal cíclico, apresentam um carácter dador de elétrons por efeito de ressonância, por isso orientam o ataque eletrofilico para as posições *-orto* e *-para*. A figura 2.2 apresenta 3 modelos do sesamol nos quais são indicadas as posições mais ativadas por cada um dos átomos de oxigénio nesses grupos. Observamos assim que as posições 2 e 6 são ativadas tanto pelo grupo hidroxilo como por um dos oxigénios da função acetal, tendo uma maior densidade de carga negativa do que os restantes carbonos do anel. Ainda assim, a posição 6 é a mais suscetível de sofrer substituição eletrofilica aromática devido ao possível impedimento estereoquímico no ataque à posição 2.

Outro potencial problema considerado no início deste estudo foi a possibilidade de ocorrer nitração em várias posições do anel aromático. O grupo nitro é considerado um desativador devido ao seu efeito retirador de elétrons sobre o sistema π do anel, que fica assim menos ativado. O sesamol será um composto mais reativo para ataque eletrofílico do que o composto mononitrado, o que faz com que a entrada de uma segunda unidade nitro só deva acontecer depois de todo o reagente de partida ser consumido.

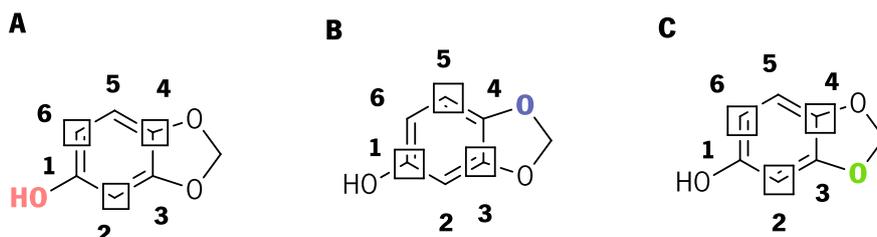


Figura 2.2 - Orientação orto/para do ataque eletrofílico ao anel aromático induzida pelos grupos eletro-dadores (grupos hidroxilo (oxigênio **A**) e grupo acetal (oxigênio **B** e oxigênio **C**)).

Foram feitos vários estudos baseados na reação de Menke (Tabela 2.1) numa tentativa de otimizar as condições experimentais para a mononitração seletiva do sesamol.

Realizou-se a reação usando sempre 1,4 eq. de nitrato de cobre(II) ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) **182** e 2,8 eq. de anidrido acético **183**. O primeiro ensaio foi feito em acetato de etilo a 80 °C durante 16 h (Entrada 1). Passado uma hora, a solução reacional adquiriu uma cor azul, atribuída à formação de acetato de cobre. Ao fim de 16 h, o sólido formado, composto majoritariamente por produtos inorgânicos, foi filtrado, lavado com acetato de etilo e descartado. Depois de removido todo o acetato de etilo da solução-mãe observou-se a presença de um óleo laranja. Baseado no seu espectro de ^1H RMN foi possível concluir que se tratava de uma mistura dos compostos **185** e **186** (Tabela 2.1). Os restantes sinais presentes no espectro mostraram a presença de pelo menos mais um produto que não foi possível identificar. Este resultado parece indicar que a temperatura utilizada foi demasiado elevada levando à formação de produtos laterais. O anidrido acético para além de ser necessário para a nitração, também pode induzir a acetilação do grupo hidroxilo do sesamol.

No segundo ensaio foi usado éter etílico como solvente e a reação foi mantida a 8 °C (Entrada 2) numa tentativa de controlar a formação de produtos laterais. Ao fim de 4 dias evaporou-se o éter etílico, adicionou-se H_2O e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. A fase orgânica foi separada, seca e evaporada, tendo-se obtido novamente um óleo laranja. Com base no seu espectro de ^1H RMN verificamos que se tratava de uma mistura contendo apenas os produtos **185** e **186**. Este resultado mostrou que

a baixa temperatura usada para a reação poderia estar a reduzir a velocidade da nitração, obtendo-se igualmente o sesamol não nitrado. De modo a perceber a influência da temperatura no processo de nitração, realizou-se a reação à temperatura ambiente (Entrada 3). Passadas 22 horas, procedeu-se ao tratamento da mistura de forma análoga à referida acima na entrada 2, obtendo-se o mesmo resultado. A reprodutibilidade de resultados a diferentes temperaturas de reação (8 °C e t.a.) levou a concluir que o problema pode não estar na temperatura, mas sim no método de extração. Na entrada 4 é apresentada a tentativa de nitração do sesamol em refluxo de éter etílico, onde o sólido presente na mistura foi filtrado após 24 h. Após evaporação do solvente, o óleo continha apenas o produto desejado puro, isolado com um rendimento de 28%. É possível que o éter etílico solubilize seletivamente o produto desejado, separando-o de todos os produtos laterais, que precipitam do meio.

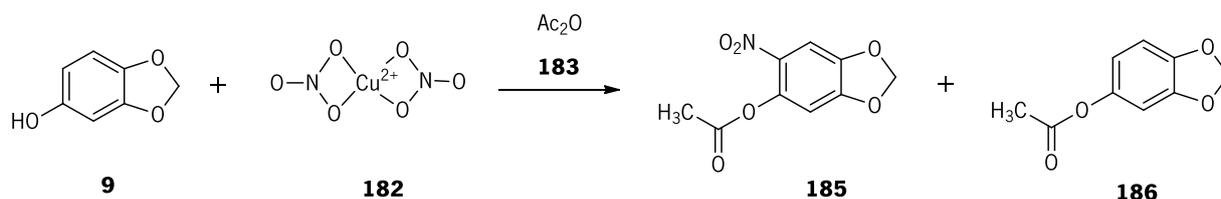
Este resultado levou-nos a um novo ensaio (Entrada 5), em que se mantiveram as condições reacionais anteriores, mas o nitrato de cobre e o anidrido acético foram incorporados em três doses mais pequenas ao longo do tempo. Nestas condições o rendimento de reação subiu para 36 %.

Numa tentativa de minimizar a formação de produtos secundários, que parecia estar na base do baixo rendimento com que era isolado o produto, foram reproduzidas as condições reacionais anteriores, mas o tempo de refluxo foi reduzido para 9 h (entrada 6) e depois para 4 h (entrada 7). Verificou-se que no primeiro caso o rendimento do produto puro passou para 46% e no segundo caso para 52%. Este resultado parece confirmar que o aumento do tempo de refluxo em éter etílico pode estar a induzir a nitração em mais do que uma posição do anel ou até a permitir a abertura do acetal devido à exposição prolongada ao ácido acético formado durante a acetilação. A abertura do anel de 5 membros pode também estar associada à humidade existente no sistema pois não foram tomadas precauções para evitar o contacto com a atmosfera.

Podemos concluir que mesmo que possa haver a formação de outros produtos laterais, o éter etílico é o solvente ideal para solubilizar seletivamente o sesamol mononitrado **185**.

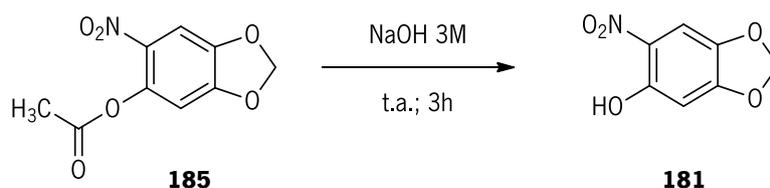
A ocorrência de acetilação do grupo fenol, induzida pelo anidrido acético, levou à necessidade de clivar a função acetilo para regenerar o grupo hidroxilo. Para tal, adicionou-se uma solução de NaOH 3 M (4 eq.) ao composto **185** e a mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 9 h (Esquema 2.2). Após esse tempo, extraiu-se a mistura com acetato de etilo e a fase orgânica foi seca e evaporada. Obteve-se um óleo amarelo que por espectroscopia de ¹H RMN confirmou ser o produto **181** puro (43%).

Tabela 2.1 - Condições testadas para otimizar a reação de nitração do sesamol **9** com anidrido acético **183** (2,8 eq.) e nitrato de cobre (II) **182** (1,4 eq.).



Entrada	Condições reacionais	Isolamento do produto	Produto(s) (η)
1	AcOEt, 80°C, 16 h	Adição de H ₂ O e secagem e evaporação da fase orgânica.	Mistura de 185 e 186 (1,3:1) contaminada com um produto não identificado, por ¹ H RMN
2	Et ₂ O, 8°C, 4 dias	Remoção do Et ₂ O, adição de H ₂ O e extração com AcOEt	Mistura de 185 e 186 (1:2), por ¹ H RMN
3	Et ₂ O, t.a., 22 h	Remoção do Et ₂ O, adição de H ₂ O e extração com AcOEt	Mistura de 185 e 186 (1,4:1), por ¹ H RMN
4	Et ₂ O, Δ , 24 h	Filtração do sólido (descartado) e evaporação da solução-mãe	185 (28%)
5	Et ₂ O, Δ , 24 h	Adição dos reagentes em 3 doses. Filtração do sólido (descartado) e evaporação da solução-mãe	185 (36%)
6	Et ₂ O, Δ , 9 h	Adição dos reagentes em 3 doses. Filtração do sólido (descartado) e evaporação da solução-mãe	185 (46%)
7	Et ₂ O, Δ , 4 h	Adição dos reagentes em 3 doses. Filtração do sólido (descartado) e evaporação da solução-mãe.	185 (52%)

No reagente de partida **185** o próton adjacente ao grupo nitro surge a δ 7,60 ppm na forma de singleto, o próton adjacente ao grupo acetilo surge a δ 6,65 ppm como um singleto e os prótons do metilo do grupo acetilo surgem também como um singleto a δ 2,37 ppm. Como seria de esperar, no produto **181** o sinal referente aos prótons do grupo acetilo estão ausentes no espectro, confirmando a clivagem deste grupo. O próton adjacente ao grupo nitro surge na forma de singleto, mas a δ 7,48 ppm e o próton adjacente ao grupo hidroxilo é também um singleto a δ 6,57 ppm. Os prótons do grupo acetal surgem na forma de singleto em ambas as estruturas, a δ 6,15 ppm (**185**) e a δ 6,08 ppm (**181**) integrando para dois prótons.

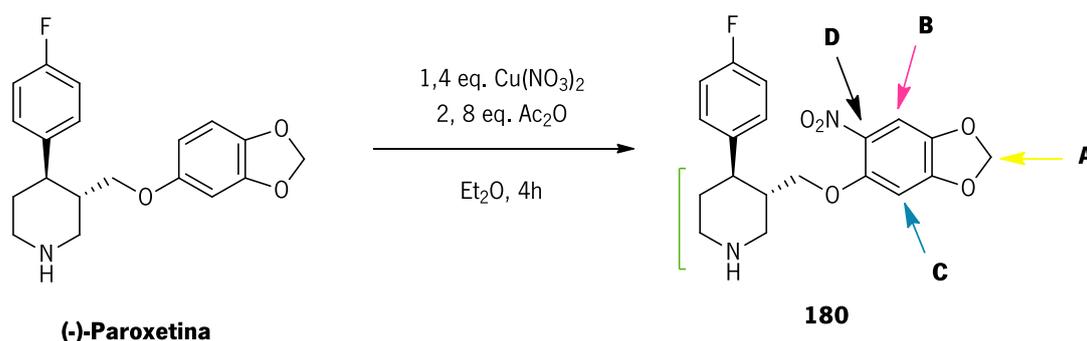


Esquema 2.2 - Clivagem da função acetilo do composto **185** para regenerar o grupo hidroxilo gerando o composto **181**.

2.3 Nitração da unidade de Sesamol na Paroxetina

Uma amostra da paroxetina ($\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) comercial foi submetida às condições reacionais anteriormente otimizadas para a mononitração do sesamol (Entrada 7, Tabela 2.1) A nitração parece ter ocorrido na posição pretendida, atendendo ao espectro de ^1H (Figura 2.3) e ^{13}C RMN do óleo obtido (Figura 2.4).

Na paroxetina comercial o próton B surge a δ 6,62 ppm na forma de duplete ($J= 8,4$ Hz), o próton D surge a δ 6,12 ppm como um duplete de dupletos ($J_1= 8,4$ Hz e $J_2= 2,4$ Hz) e o próton C é também um duplete a δ 6,34 ppm ($J= 2,4$ Hz). Como seria de esperar, no produto **180** o sinal de do próton D está ausente no espectro, confirmando a entrada do grupo nitro neste carbono. O próton B surge na forma de singlete a δ 7,51/7,50 ppm e o próton C é também um singlete a δ 6,30/6,34 ppm. Os prótons A surgem na forma de singlete em ambas as estruturas, a δ 6,04/6,05 ppm (**180**) e a δ 5,89 ppm no reagente de partida comercial, integrando para dois prótons.



Esquema 2.3 – Mononitração da paroxetina ($\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) comercial para gerar o composto **180**.

Verifica-se que o óleo isolado apresenta todos os picos associados aos prótons do sesamol duplicados, o que pode ser indicativo da presença de dois compostos distintos que incluem esta unidade, embora não seja claro o processo que conduz à sua formação.

No espectro de ^{13}C RMN do composto **180** é visível o sinal a δ 29,69 ppm atribuído ao carbono A e confirmado por DEPT que se trata de um carbono metilênico. A δ 102,91 ppm é visível o sinal atribuído ao carbono C e a δ 106,01 ppm surge o sinal do carbono B.

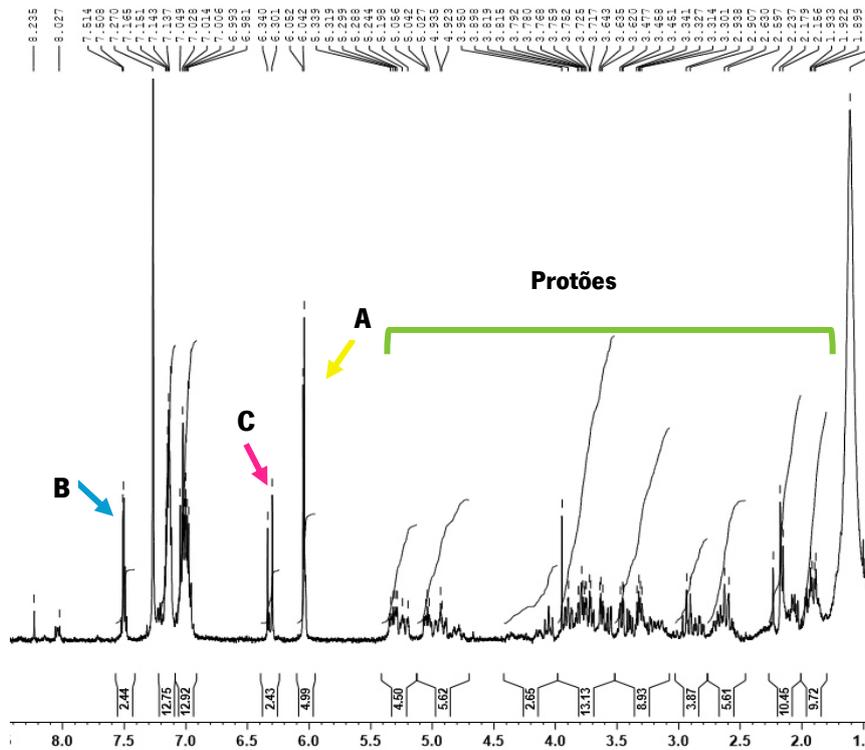


Figura 2.3 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) da mistura reacional contendo a paroxetina ($\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) nitrada.

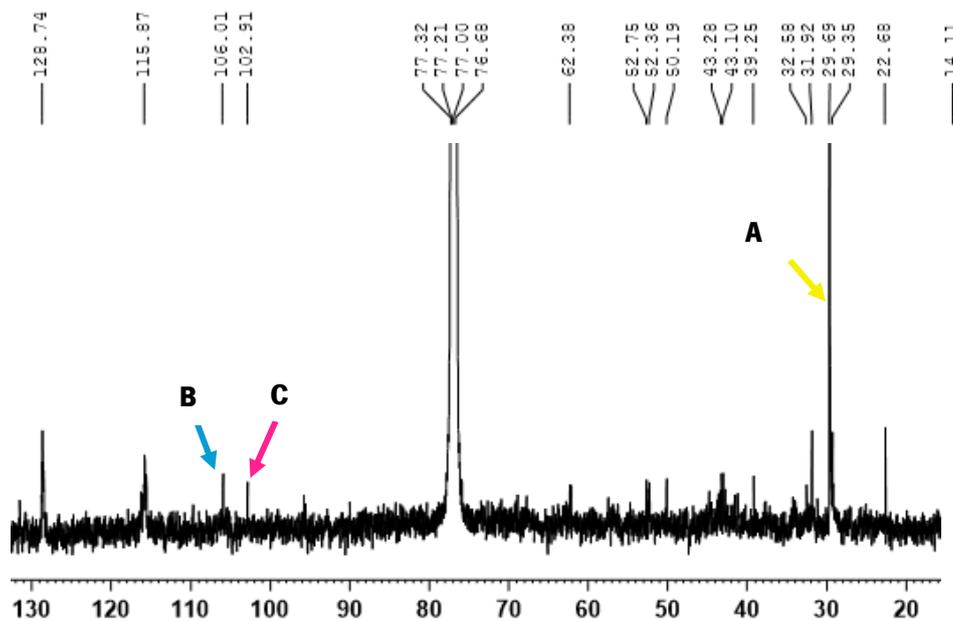


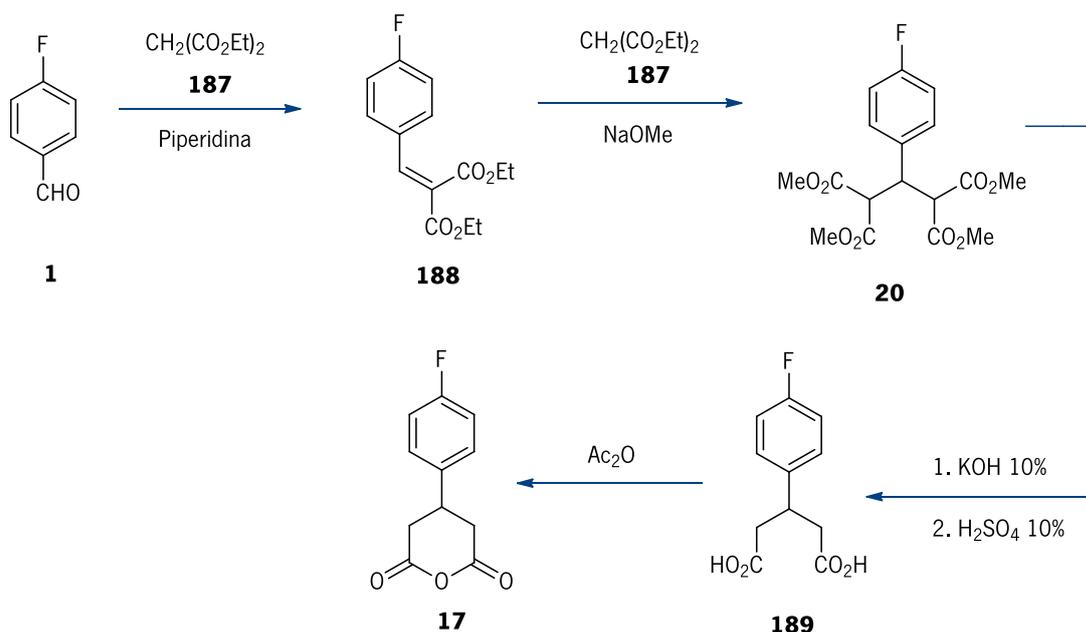
Figura 2.4 - Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) da mistura reacional contendo a paroxetina ($\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) nitrada.

2.4 Estudos para a síntese da arilpiperidina substituída

Método A

Depois de isolar seletivamente o sesamol mononitrado na posição desejada, procedimento que ainda não tinha sido reportado, fomos tentar sintetizar a unidade de arilpiperidina substituída, seguindo procedimentos já descritos na literatura. Foi inicialmente seguida a sequência reacional apresentada no esquema 2.4 e identificada como Método A. Este método tem como objetivo a síntese do anidrido **17**, que é utilizado como precursor na síntese da paroxetina. N. Chaubey e S. Ghosh propuseram como primeiro passo a condensação de Knoevenagel entre o 4-fluorobenzaldeído **1** e o malonato de dietilo. Nesta reação foi usado como catalisador o benzoato de piperidínio em benzeno.²¹ Atendendo às fortes restrições que existem atualmente quanto ao uso de benzeno, optou-se por um procedimento alternativo, livre deste solvente.

Numa tentativa de otimizar as condições reacionais para obter o produto pretendido, foram realizados diversos ensaios em que se variaram alguns parâmetros da reação (Tabela 2.2).



Esquema 2.4 - Síntese do anidrido **17** iniciada por condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído **1** com malonato de dietilo **187**.

Num primeiro ensaio, a mistura de malonato de dietilo e aldeído foi agitada à temperatura ambiente (Entrada 1). Não se verificando avanços na reação, optou-se por usar condições mais drásticas mantendo os reagentes de partida a uma temperatura de 90°C. Obteve-se um óleo que, por análise do espectro de ¹H RMN, parecia tratar-se de uma mistura do ácido 4-fluorobenzóico **190** e de malonato de dietilo **187**.

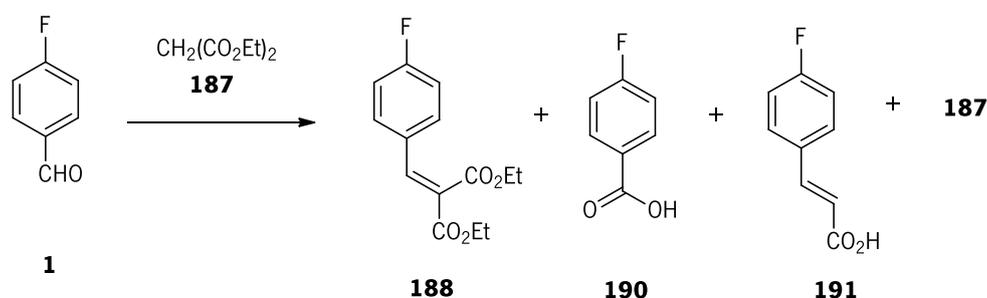
numa proporção relativa de 1:2. O ácido **190** deve resultar da oxidação do aldeído **1** nas condições de temperatura elevada que foram usadas.

Numa segunda tentativa de obter o produto **188**, usou-se meio equivalente de piperidina e ácido benzoico (Entrada 2). Esperava-se a formação de benzoato de piperidínio, recriando parte das condições reacionais usadas anteriormente pelos autores²¹ excluindo o uso de benzeno. Como não se verificou evolução da reação à temperatura ambiente, o balão foi aquecido num banho de água a 70°C. Ao fim de 30 h, foi obtida uma mistura de 4 produtos, identificados por ¹H RMN como sendo os dois reagentes de partida, o ácido **190** formado por oxidação do aldeído e o produto **191**.

Posteriormente, foram usadas duas bases orgânicas, a piridina e a piperidina (Entrada 3), tradicionalmente usadas nas reações de Knoevenagel. Após 10 h a uma temperatura de 70°C, adicionou-se água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca e evaporada para se obter uma mistura de 3 produtos, **187**, **188** e **190**, em que o reagente **187** era o componente maioritário.

Atendendo ao insucesso das reações anteriores decidimos usar apenas 0,5 eq. de piperidina, sem solvente, mantendo os reagentes a uma temperatura de 70°C durante 28h (Entrada 4). Nestas condições, o produto **188** foi isolado com um rendimento de 48%.

Tabela 2.2 - Condições testadas para otimizar a condensação de Knoevenagel entre o 4-fluorobenzaldeído **1** e o malonato de dietilo **186**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	1 eq. 187 ; 1) t.a.; 6 dias; 2) 90 °C; 22 h	187 e 190 (2:1), por ¹ H RMN
2	1 eq. 187 ; 0,5 eq. piperidina; ácido benzoico; 70 °C; 30 h	187 , 188 , 190 e 191 (2:1:1:1), por ¹ H RMN
3	1 eq. 187 ; 2 eq. piridina; 0,25 eq. de piperidina 70 °C; 10 h	187 , 188 e 190 (4:2:1), por ¹ H RMN
4	1 eq. 187 ; 0,5 eq. piperidina 70 °C; 28 h	188 (48%)

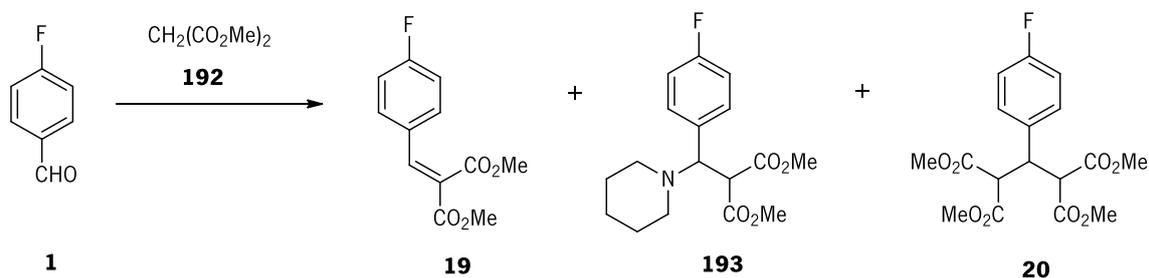
De acordo com a literatura²¹, e na tentativa de sintetizar o tetraéster **20**, o composto **188** foi tratado com malonato de dietilo e NaOMe em MeOH. Obteve-se o composto **20**, que sofreu transesterificação, e foi isolado com 43% de rendimento. A hidrólise e descarboxilação deste tetraéster levaram ao diácido intermediário **189**, que apesar de não ter sido isolado pelos autores, foi recolhido neste trabalho experimental com um rendimento de 56%. Quando o composto **189** foi tratado com anidrido acético a 100°C gerou o anidrido **17** com um rendimento de 71%, superior ao apresentado na literatura (65%).

A reação de Knoevenagel foi igualmente estudada usando malonato de dimetilo **192** e foram realizados alguns ensaios no sentido de encontrar as melhores condições para a síntese do produto **19** (Tabela 2.3). Num primeiro ensaio, foram reproduzidas as condições otimizadas para a síntese de **19** (Entrada 1) adicionando 1 eq. de piperidina ao aldeído **1**, a 70 °C. O sólido isolado por adição de etanol foi identificado como sendo o composto **193** (36%) mostrando que neste caso a piperidina atuou também como nucleófilo. Considerando que a temperatura poderia ser responsável pela formação deste produto, a reação foi repetida nas condições anteriores, mas à temperatura ambiente (Entrada 2). Obteve-se uma mistura de **1**, **19** e **193** numa proporção relativa de 1:4:5, indicando que o ataque da amina ocorre mais lentamente a uma temperatura mais baixa.

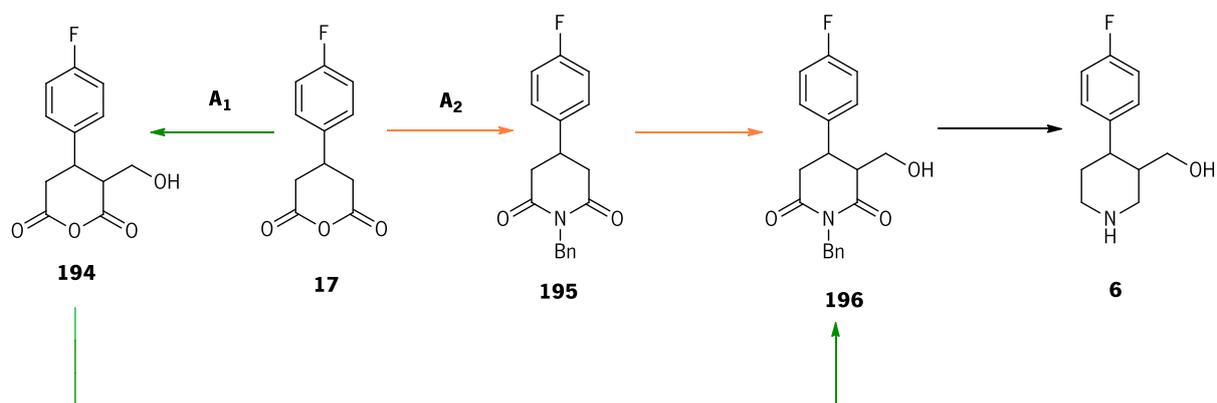
Numa tentativa de evitar esta reação lateral, usou-se como base a dietilamina, em que a nucleofilia é reduzida pelo facto dos dois grupos etilo se encontrarem livres. A adição de 1 eq. de dietilamina ao reagente de partida **1** e ao malonato de dimetilo **192** (Entrada 3) levou ao isolamento de um óleo ao fim de 4 h à temperatura ambiente. O ¹H RMN mostrou que se tratava de uma mistura de 4 produtos incluindo o aldeído de partida e o malonato de dimetilo. A reação torna-se mais lenta na presença da dietilamina, à temperatura ambiente, e o passo seguinte envolveu o aumento do tempo de reação e o reforço do número de equivalentes de malonato de dimetilo usados (Entrada 4). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente durante 15 h e isolou-se o produto **20** com um rendimento de 37%. Quando a mistura reacional anterior foi deixada a 40°C durante 17 h (Entrada 5), o rendimento do produto **20** aumentou para 48%.

Depois de ter sido isolado o anidrido **17**, foram feitas várias tentativas para introduzir diretamente no anel o grupo hidroximetilo por reação com formaldeído. O objetivo era isolar o composto **6** (Esquema 2.5) que seria posteriormente tosilado e ligado ao sesamol nitrado.

Tabela 2.3 - Condições testadas para otimizar a condensação de Knoevenagel envolvendo o 4-fluorobenzaldeído **1** e o malonato de dimetilo **192**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	1 eq. 192 ; 1 eq. piperidina; 70 °C; 2 h	193 (36%)
2	1 eq. 192 ; 1 eq. piperidina; t.a.; 3 h	Mistura de 1 , 19 e 193 (1:4:5), por ^1H RMN
3	1 eq. 192 ; 1 eq. Et ₃ NH; t.a.; 4 h	Mistura de 1 , 192 , 19 e 20 (4:4:8:1), por ^1H RMN
4	3 eq. 192 ; 2 eq. Et ₃ NH; t.a.; 15 h	20 (37%)
5	3 eq. 192 ; 2 eq. Et ₃ NH; 40 °C; 17 h	20 (48%)



Esquema 2.5 - Proposta de síntese do precursor da paroxetina **6** a partir do anidrido **17** por duas vias, **A₁** ou **A₂**. Este estudo foi feito em compostos modelo.

A introdução do grupo hidroximetilo poderia ser feita diretamente no anidrido (via **A₁**) ou em alternativa seria gerada a benzilimida a partir do anidrido succínico (via **A₂**) e só depois introduzido o grupo -CH₂OH. No final, as duas vias permitiriam gerar a composto **196**, precursor do produto **6** após clivagem do grupo protetor.

Todos os estudos realizados no sentido de encontrar as condições reacionais mais apropriadas foram feitos em compostos modelo comerciais, neste caso o anidrido succínico (**196**) e a *N*-benzil succinimida (**197**) (Figura 2.5). O formaldeído foi usado em solução aquosa, ou gerado a partir do paraformaldeído, um polímero do formaldeído que liberta o monómero por aquecimento a temperaturas acima dos 100°C.

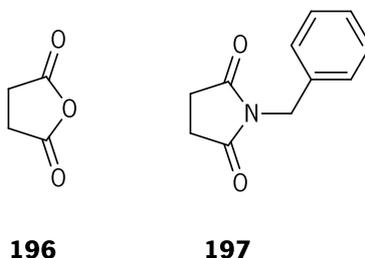


Figura 2.5 - Estrutura do anidrido succínico **196** e da *N*-benzilsuccinimida **197**.

Inicialmente foi estudada a reação do anidrido succínico com o paraformaldeído (Tabela 2.4). Num primeiro ensaio, o anidrido succínico foi combinado com 2 eq. de paraformaldeído em dioxano (p.e.=101 °C) e a mistura foi refluxada durante 9 h. Não foi adicionada base à mistura reacional por se considerar que o formaldeído gerado seria suficientemente reativo para adicionar ao composto **196**, assumindo que este estaria em equilíbrio com a sua forma enólica. Obteve-se uma mistura de **196** e **200** numa proporção relativa de 1:1 (Entrada 1). A hidrólise do composto **196** para gerar o composto **200** poderá dever-se à humidade incorporada no sistema, visto que a reação foi realizada em sistema aberto.

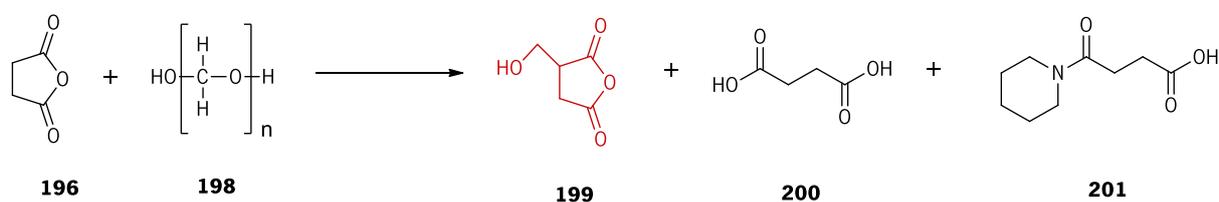
O insucesso desta abordagem foi atribuído à ausência de base e no ensaio seguinte foi adicionado 1 eq. de piridina à mistura reacional (Entrada 2). Após 10 h de refluxo em dioxano obteve-se uma mistura de reagente de partida **196** e da sua forma aberta **200** numa proporção relativa de 6:1.

Num terceiro ensaio, a piridina foi substituída pela piperidina, uma base mais forte, mas que pode também funcionar como nucleófilo. Foi o que se verificou neste caso, pois após 10 h de refluxo em dioxano isolou-se o produto **201** com 67% de rendimento (Entrada 3).

Na experiência seguinte foi usado DABCO, uma amina terciária que não funciona como nucleófilo (Entrada 4). Neste caso e após 7 h de refluxo foi a água que funciona como nucleófilo para gerar o composto **200**. Obteve-se uma mistura do reagente de partida **196** e da sua forma aberta **200** (2:1).

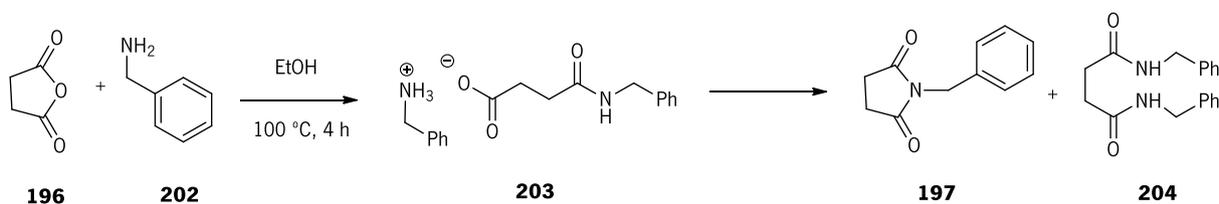
Por fim, foi ainda usada uma base aquosa, Na₂CO₃ 2 M a uma temperatura de 70°C mas ao fim de 6 h a 70°C só foi isolado o reagente de partida **196** (Entrada 5).

Tabela 2.4 - Condições testadas para a reação do anidrido succínico **196** com 2 eq. de paraformaldeído **198** para obtenção do produto **199**.



Entrada	Condições reacionais	Produto(s) (η)
1	Dioxano, Δ ; 9 h	196 e 200 (1:1), por ^1H RMN
2	1 eq. piridina; Dioxano, Δ ; 10 h	196 e 200 (6:1), por ^1H RMN
3	1 eq. piperidina; Dioxano, Δ ; 10 h	201 (67%)
4	1 eq. DABCO; Dioxano, Δ ; 7 h	196 e 200 (3:1), por ^1H RMN
5	25% mol eq. Na_2CO_3 2 M (aq.); 70°C; 6 h	196 (57%)

Outra alternativa a este método, que iria reduzir o problema da hidrólise do anidrido, era gerar a imida e só depois induzir o tautomerismo ceto-enólico para a reação com formaldeído (Esquema 2.6). Para tal, o anidrido **196** foi aquecido na presença de 2 eq. de benzilamina **202** em etanol. Nestas condições isolou-se o sal **203** com um rendimento de 83%, ao fim de 4 h a 100°C. Quando o aquecimento foi prolongado por 40 h considerando que nestas condições iria ocorrer a ciclização intramolecular para gerar **197**, apenas se verificou que o rendimento do produto **203** reduzia para 56%.



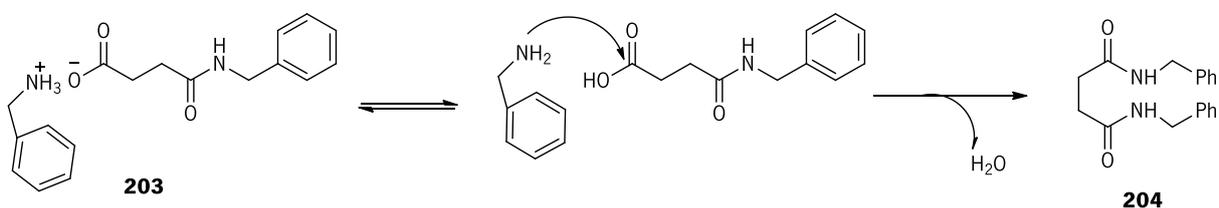
Esquema 2.6 - Reação do anidrido succínico **196** com a benzilamina **202** para obtenção do sal **203**. Ciclização intramolecular do composto **203** para gerar a *N*-benzilsuccinimida **197**.

Foram testadas algumas condições experimentais que permitiram otimizar a síntese do composto **197** e que se encontram resumidas na tabela 2.5.

No primeiro ensaio, o anidrido **196** e a benzilamina **202** foram aquecidos em etanol a 100°C durante 5 h (Entrada 1). Depois de evaporado o etanol, adicionou-se ácido acético e a mistura reacional foi aquecida a 120°C durante 6 h. O sólido branco obtido foi identificado como sendo a *N*-benzilsuccinimida **197**, isolada com um rendimento de 16%.

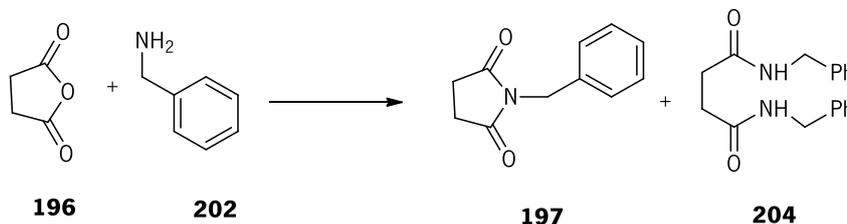
Com o objetivo de melhorar o rendimento deste produto foram variados os tempos de cada uma das etapas da reação (Entradas 2 e 3). Verificou-se que as melhores condições para a formação do composto **197** puro correspondiam a um aquecimento em etanol durante 3,5 h e depois em ácido acético durante 13 h. Nestas condições, o produto cíclico foi isolado com um rendimento de 71% (Entrada 3). Este rendimento corresponde à reação com menor tempo no passo inicial, onde deve estar a ocorrer a formação do sal **203**, e com maior tempo de aquecimento em ácido. Nesta segunda etapa, a reprotonação do carboxilato associada à elevada temperatura, devem estar a favorecer a ciclização intramolecular responsável pela formação do produto **197**.

Condições reacionais sem solvente e sem ácido foram também usadas numa tentativa para gerar o composto **197** num único passo. Quando o composto **196** e 2 eq. da amina **202** foram aquecidos a 120 °C durante 2 h, obteve-se uma mistura de 3 compostos, **203**, **197** e **204** numa proporção relativa de 2:1:1 (Entrada 4). Aumentando a dose de benzilaminapara 6 eq. e aquecendo a mistura reacional a 120°C durante 12 h resultou na formação do composto **204** puro, isolado com um rendimento de 83%. Neste caso o excesso de amina associado à ausência de solvente faz com que ocorra o processo intermolecular em vez da ciclização intramolecular (Esquema 2.7).



Esquema 2.7 - Equilíbrio ácido-base. Ciclização intermolecular com perda de água para gerar o composto **204**.

Tabela 2.5 - Condições testadas para a reação do anidrido succínico **196** e a benzilamina **202** para gerar a *N*-benzilsuccinimida **197**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	1. 2 eq. 202 ; Etanol; 100 °C; 5 h 2. AcOH; 120 °C; 6 h	197 ^{a)} (16%)
2	1. 2 eq. 202 ; Etanol; 110 °C; 4 h; 2. AcOH; 120 °C; 8 h	197 ^{a)} (65%)
3	1. 2 eq. 202 ; Etanol; 100 °C; 3,5 h; 2. AcOH; 120 °C; 13 h	197 ^{a)} (71%)
4	2 eq. 202 ; 120 °C; 2 h	Mistura de 203 , 197 e 204 (2:1:1), por ¹ H RMN
5	6 eq. 202 ; 120 °C; 12 h	204 (83%)

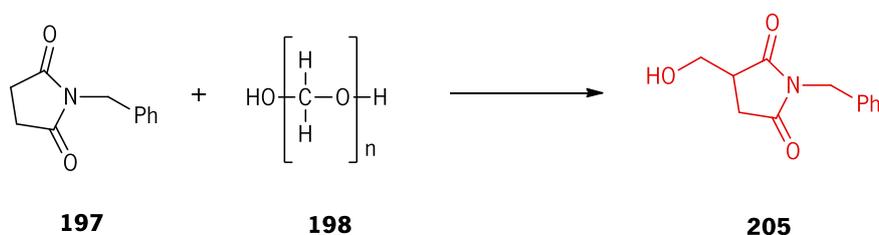
a) O produto **197** foi isolado com uma ligeira contaminação do composto **204** (cerca de 8%).

Depois do composto **197** ter sido obtido com sucesso, e na tentativa de introduzir o grupo hidroximetilo (composto **205**), foi feito um estudo da reação da succinimida com o paraformaldeído **198** (2 eq.) (Tabela 2.6) usando condições reacionais anteriormente testadas com o anidrido succínico **196**. A reação foi feita em refluxo de dioxano durante 5 h (Entrada 1) e em refluxo de acetonitrilo durante 8 h, após adição de 1 equivalente de DBU (Entrada 2). Em ambas as reações, foi isolado o reagente de partida com 46% e 63% de rendimento, respectivamente. Nestas condições, ocorreu abertura do anel no anidrido **196**, mas na *N*-benzilsuccinimida, possivelmente um composto mais estável devido à presença do grupo imida, não ocorreu qualquer reação.

Nemes e colaboradores propuseram um conjunto de condições reacionais para a entrada da unidade de formaldeído no anel de piperidina da paroxetina.²⁵ Reproduzindo as condições usadas por estes autores, adicionou-se ácido clorídrico 37% a uma solução aquosa de ácido sulfúrico contendo o composto **197** e paraformaldeído **198** à temperatura ambiente. Após agitação a 80 °C durante 1 h, foram adicionados tolueno e água. Finalmente, a mistura foi tornada básica adicionando NaOH 2 M enquanto se arrefecia até os 40 °C. A fase aquosa foi extraída com tolueno e a fase orgânica evaporada até à secura. Neste processo, isolou-se apenas o reagente **197** com um rendimento de 76% (Entrada 3).

Num novo ensaio, a solução do composto **197** e 2 eq. de paraformaldeído **198** em ácido acético aquoso foi agitada durante 24 h a 80°C (Entrada 4). O sólido que precipitou por arrefecimento à temperatura ambiente tratava-se novamente do reagente de partida **197**, isolado com um rendimento de 90%.

Tabela 2.6 - Condições testadas para a reação da *N*-benzilsuccinimida **197** com paraformaldeído **198**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	2 eq. 198 ; Dioxano; Δ, 5 h	197 (46%)
2	2 eq. 198 ; Acetonitrilo; 1 eq. DBU; Δ, 8 h	197 (63%)
3^{a)}	1. 1,6 eq. 198 ; H ₂ SO ₄ /HCl; 80 °C; 1 h; 2. Água/tolueno; NaOH 2 M a pH básico	197 (76%)
4	2 eq. 198 ; AcOH aq.; 80 °C; 24 h	197 (90%)

a) condições reacionais adaptadas de Nemes *et al.*²⁵

Nos estudos subsequentes, o paraformaldeído foi substituído pelo formaldeído em solução aquosa 37% (Tabela 2.7). No primeiro ensaio, o composto **197** em etanol foi combinado com uma solução previamente preparada com 10 eq. de formaldeído aq. 37% e 1 eq. de NaOH (Entrada 1). A mistura permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante 3 h e o sólido formado após remoção do etanol e adição de éter etílico tratava-se do produto **207**.

No segundo ensaio, adicionou-se o formaldeído aquoso (11 eq.) e Triton-B (4% mol eq.) a uma suspensão de **197** em água. A suspensão foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 3 h (Entrada 2). Como a reação não estava a evoluir (evidência por TLC), o balão foi deixado num banho de óleo a 68°C durante 4 h. O sólido formado era ainda o reagente de partida **197** isolado com um rendimento de 80%.

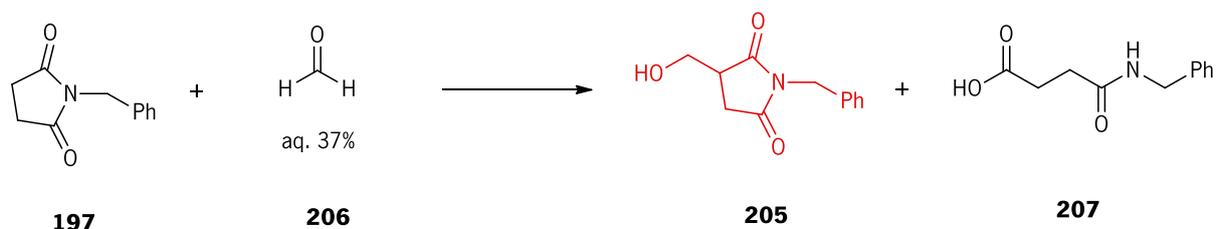
Seguidamente, foi usada uma solução de **197** em DMSO à qual se adicionou 2 eq. de formaldeído e L-prolina (10% mol eq.) (Entrada 3). Todos os reagentes passaram para solução e após 24 h em

agitação à temperatura ambiente verificou-se que a reação não evoluía. A mistura foi então aquecida a 100°C e permaneceu a essa temperatura durante 6 h. No final, isolou-se o reagente de partida com um rendimento de 73%.

Num novo ensaio, à solução de **197** em DMSO foram adicionados 5 eq. de formaldeído e ácido acético. A mistura foi mantida a 120°C durante 7 h e depois arrefecida à temperatura ambiente. A adição de água fez precipitar um sólido que foi mais uma vez identificado como o reagente **197** (70%, Entrada 4).

Quando se adicionou ácido sulfúrico a uma suspensão do composto **197** em THF contendo 10 eq. de formaldeído aquoso e a mistura foi aquecida a 70°C durante 3 h, isolou-se novamente o reagente e partida com um rendimento de 92% (Entrada 5).

Tabela 2.7 - Condições testadas para a reação da *N*-benzilsuccinimida **197** com formaldeído aq. 37% **206**.



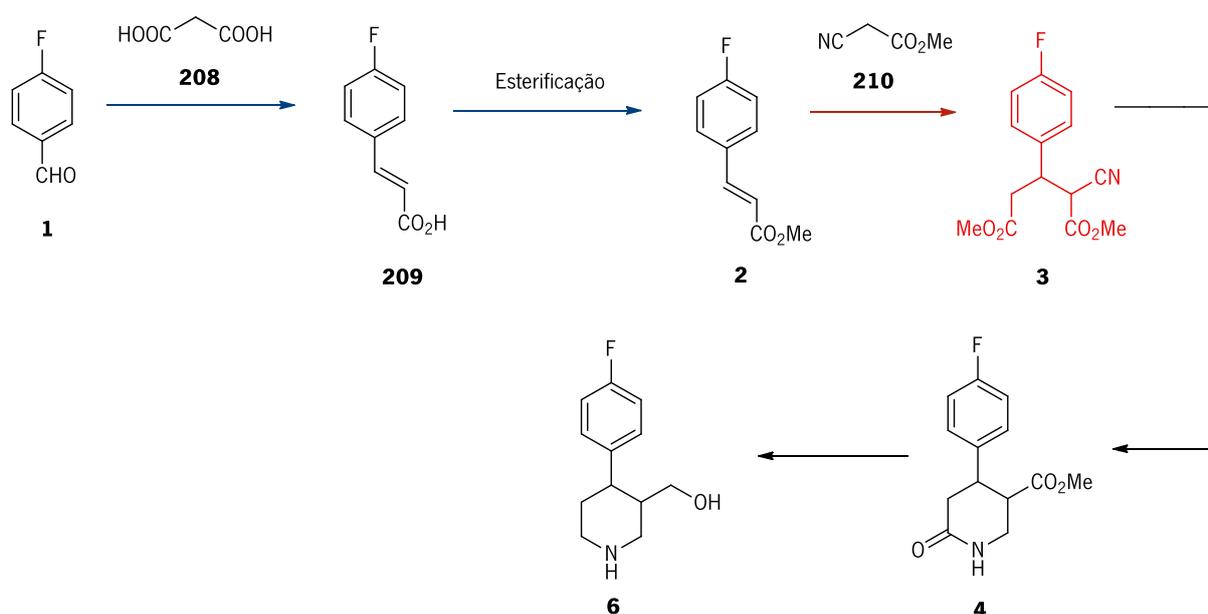
Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	10 eq. 206 ; Etanol; 1 eq. NaOH; t.a.; 3 h	207 (65%)
2^{a)}	11 eq. 206 ; Água; 4% mol eq. Triton-B; 1. t.a.; 3 h 2. 68°C; 4 h	197 (80%)
3^{b)}	2 eq. 206 ; DMSO; 10% mol eq. L-prolina; 1. t.a.; 24 h 2. 100°C; 6 h	197 (73%)
4	5 eq. 206 ; DMSO; AcOH; 120°C; 7h	197 (70%)
5^{c)}	10 eq. 206 ; THF; 35% mol eq. H ₂ SO ₄ ; 70°C; 3 h	197 (92%)

a) procedimento adaptado de Azhar Hashmi⁵⁵. b) procedimento adaptado de Meninno e Lattanzi⁵⁶. c) procedimento adaptado de Amarasekara *et al.*⁵⁷.

O insucesso desta abordagem sintética, nas condições experimentais testadas, levou-nos a testar um novo caminho para gerar a unidade de arilpiperidina.

Método B

Foi apresentada uma nova proposta sintética para a unidade de arilpiperidina substituída, inspirada em parte nos procedimentos já descritos na literatura.¹⁵ Inicialmente seguiu-se a sequência reacional apresentada no esquema 2.8 e identificada como Método B. Este método tem como objetivo a síntese do composto **6**, que é utilizado como precursor na síntese da paroxetina. Itaya e colaboradores propuseram a formação do composto **3** num único passo a partir do aldeído **1**, para ser usado como precursor na síntese da arilpiperidina **6**.



Esquema 2.8 - Síntese do precursor **6** iniciada por condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído **1** com ácido malônico **208**.

O composto **209** foi gerado a partir de uma mistura de 4-fluorobenzaldeído **1** e ácido malônico **208** em piperidina e piridina. A mistura reacional foi aquecida a 70°C durante 2,5 h e a adição de HCl 2 M fez precipitar um sólido identificado como sendo o ácido **209**, isolado com um rendimento de 80%.

O produto da condensação de Knoevenagel foi exposto a condições de esterificação (MeOH e H₂SO₄ em refluxo) formando-se cristais aciculares brancos do composto **2**, com um rendimento de 93%.

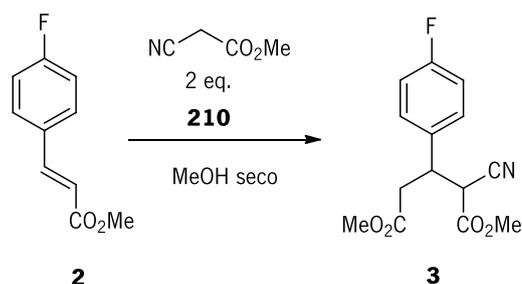
De acordo com a literatura¹⁵ e na tentativa de sintetizar o composto **3**, adicionou-se cianoacetato de metilo **210** e NaOMe ao composto **2**. Ao fim de 4 h a 66°C apenas foi isolado o reagente de partida **2** com um rendimento de 98% (Entrada 1, Tabela 2.8).

Pelo insucesso obtido usando as condições descritas na literatura e na tentativa de gerar o produto pretendido **3**, foram realizados diversos ensaios em que se variou a base utilizada (Tabelas 2.8).

A adição de Michael foi catalisada por 3 bases diferentes em metanol seco para evitar a hidrólise do éster induzida pela humidade da atmosfera. As reações foram também realizadas em sistema protegido com um tubo de cloreto de cálcio.

Nestes ensaios adicionou-se 2 eq. de base à solução do composto **2** e cianoacetato de metilo **210** em metanol seco. Quando a mistura foi agitada à temperatura ambiente tanto com piperidina (Entrada 2), como com trietilamina (Entrada 3) ou DBU (Entrada 4), o produto isolado foi identificado como sendo o reagente de partida **2**. A reação foi também realizada em refluxo com as mesmas três bases (Entradas 5, 6 e 7) mas por ¹H RMN verificou-se que o produto obtido era uma mistura de um composto não identificado com o reagente de partida **2**. Estes resultados parecem indicar que o composto de partida **2** é muito pouco reativo e a adição de Michael de cianoacetato de metilo não acontece nem na presença de uma base orgânica forte como é o caso do DBU.

Tabela 2.8 - Condições testadas para a adição de Michael de cianoacetato de metilo **210** (2 eq.) ao composto **2** em MeOH seco para gerar o composto **3**.



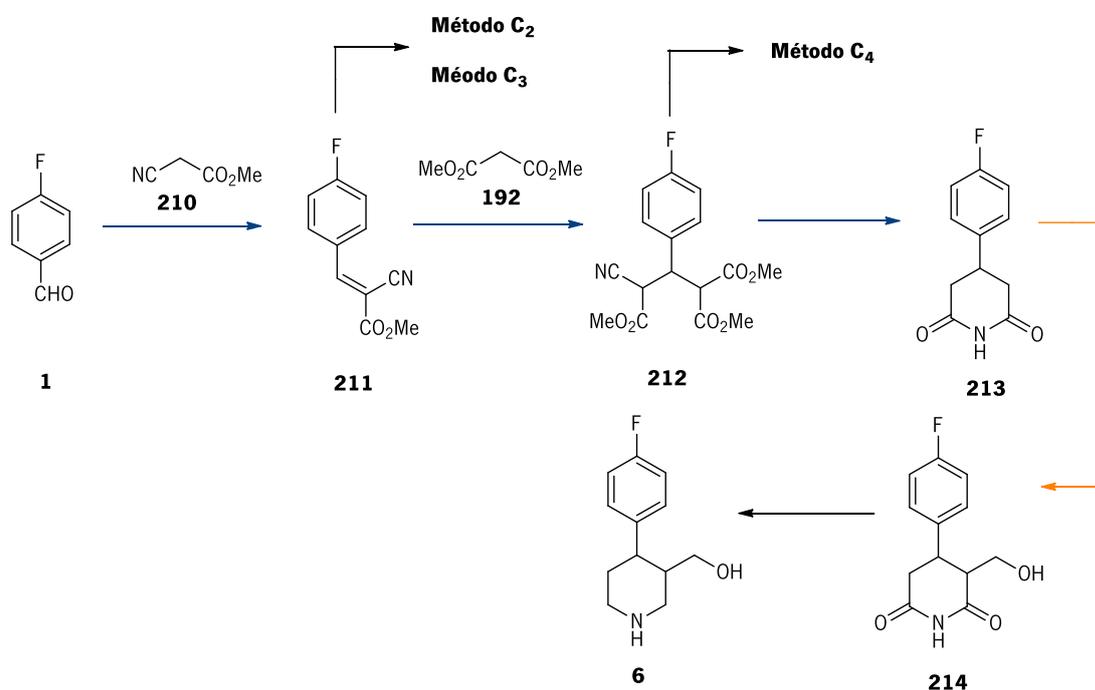
Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1^a	1/2 eq. NaOMe 0,9M; 65 °C; 4 h	2 (98%)
2	2 eq. piperidina; t.a.; 5 dias	2 (94%)
3	2 eq. NEt ₃ ; t.a.; 3,5 dias	2 (67%)
4	2 eq. DBU; t.a.; 15 dias	2 (56%)
5	2 eq. piperidina; Δ ; 17 h	Mistura de um produto não identificado e 2 , por ¹ H RMN
6	2 eq. NEt ₃ ; Δ ; 10 h	Mistura de um produto não identificado, 2 e 210 , por ¹ H RMN
7	2 eq. DBU; Δ ; 7 h	Mistura de pelo menos um produto não identificado, 2 e 210 , por ¹ H RMN

a) procedimento adaptado de Itaya *et al.*¹⁵.

O insucesso desta abordagem sintética, nas condições experimentais testadas, levou-nos a testar uma nova alternativa para gerar a unidade de arilpiperidina.

Método C

No esquema 2.9 é apresentada uma nova abordagem sintética para a unidade de arilpiperidina substituída **6**, identificada como Método C₁. O composto **6** tem sido utilizado como precursor na síntese da paroxetina. Alguns intermediários desta sequência sintética, como os compostos **211**, **212** e **213** podem também ser usados para seguir outras vias sintética com o mesmo objetivo final, identificadas como Métodos C₂, C₃ e C₄.

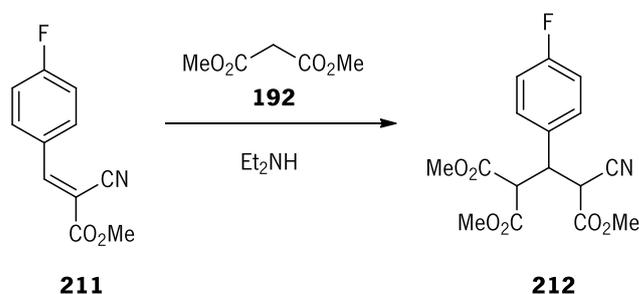


Esquema 2.9 - Síntese do precursor da paroxetina **6** iniciada pela condensação de Knoevenagel do 4-fluorobenzaldeído **1** com cianoacetato de metilo **210** (Método C).

Foram testadas 3 condições experimentais que permitiram otimizar a síntese do composto **211**. Inicialmente, adicionou-se dietilamina ao 4-fluorobenzaldeído **1** e cianoacetato de metilo **210**. A reação foi instantânea após a adição de base e o sólido amarelo isolado era o produto **211**, isolado com um rendimento de 70%. A reação foi repetida em éter etílico à temperatura ambiente e obteve-se o mesmo produto, mas com um rendimento de 76%. Quando se usou metanol como solvente o produto **211** foi isolado com um rendimento de 91%. O metanol parece ser o solvente mais adequado para precipitar o produto desejado enquanto mantém em solução a dietilamina e qualquer outro produto lateral formado.

Na tentativa de obter o composto **212**, a solução de acrilato de metilo **211** em acetato de etilo foi combinada com 1 eq. de malonato de dimetilo **192** e 1 eq. de dietilamina. Ao fim de 1 hora e 40 minutos à temperatura ambiente verificou-se a formação de um sólido branco identificado como o tricarboxilato de trimetilo **212** isolado com um rendimento de 67% (Tabela 2.9, Entrada 1). Quando a reação foi realizada em metanol durante o mesmo tempo (Entrada 2) o rendimento aumentou para 84%. Aumentando o tempo de reação para 3 h resultou na formação do produto com um rendimento de 98% (Entrada 3). Este aumento no rendimento com o aumento do tempo de reação pode dever-se simplesmente à necessidade de consumir todo o reagente de partida, uma vez que o produto **212** precipita diretamente da mistura reacional.

Tabela 2.9 – Adição de Michael do acrilato de metilo **211** ao malonato de dimetilo **192** (1 eq.) na presença de 1 eq. de Et₂NH, à temperatura ambiente, para gerar o composto **212**.



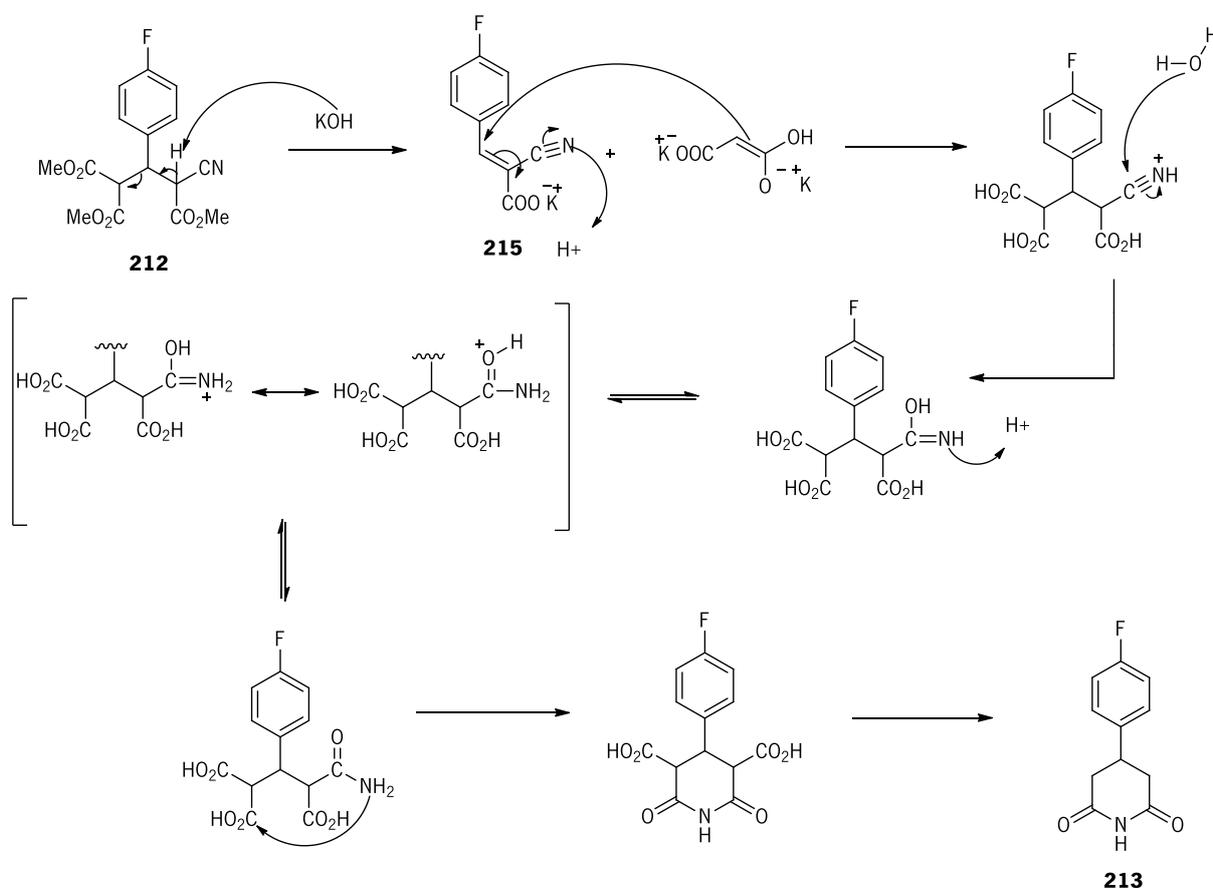
Entrada	Condições reacionais	Produto(s) (η)
1	AcOEt; 1h 40 min	212 (67%)
2	MeOH; 1h 40 min	212 (84%)
3	MeOH; 3h	212 (98%)

Depois do composto **212** ter sido isolado com bom rendimento, foram usadas condições já descritas na literatura para induzir a ciclização intramolecular e assim gerar o composto **213**.²¹

Neste sentido, o composto **212** foi refluxado durante 2 h numa solução previamente preparada de KOH 10% em EtOH/H₂O (1,2 ml). Ao fim deste tempo, o solvente foi parcialmente removido e adicionou-se H₂SO₄ 10% (1 ml). A mistura ficou novamente em refluxo durante 2 h e foi extraída com acetato de etilo. Obteve-se um óleo amarelo, que por caracterização espectroscópica verificou-se ser piperidona **213** isolada com um rendimento de 86% (Table 2.10, Entrada 1).

Com o intuito de perceber o mecanismo envolvido na reação isolou-se o primeiro intermediário formado (Entrada 2). O sólido branco que precipitou da mistura e foi isolado por filtração, foi identificado

como sendo o produto **215**. Neste caso, a base usada parece captar o próton mais ácido, do carbono adjacente ao grupo nitrilo, fazendo com que a unidade de malonato funcione como grupo abandonante. Observou-se que a hidrólise básica do nitrilo não ocorre nestas condições, facto confirmado pela ausência dos prótons da amida no espectro de ^1H RMN e da presença do pico identificativo do grupo nitrilo no espectro de IV a 2209 cm^{-1} . No esquema 2.10 apresenta-se uma proposta de mecanismo para a ciclização intramolecular do composto **212**. A adição de ácido vai induzir protonação, hidrólise do nitrilo, ciclização e descarboxilação para gerar o produto **213**.

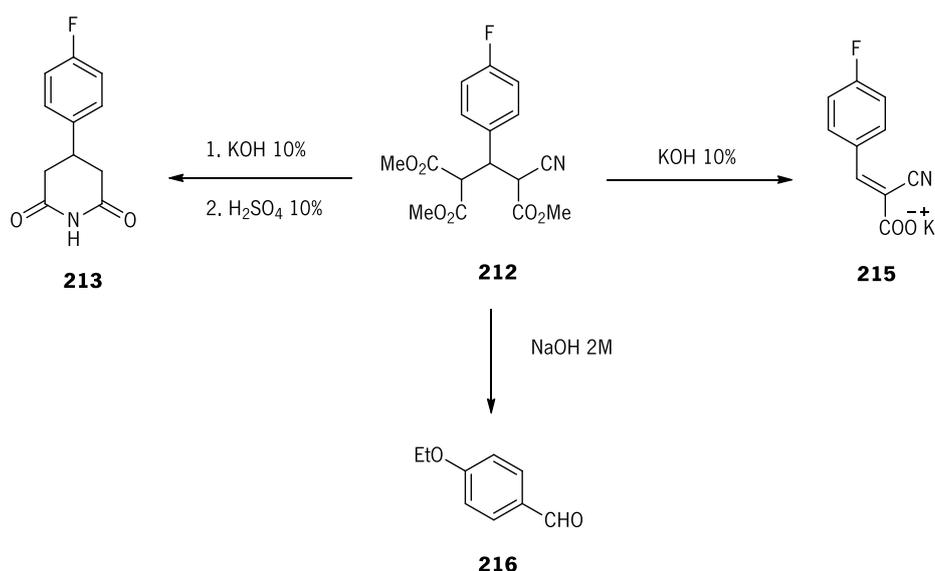


Esquema 2.10 - Proposta mecanística para a ciclização intramolecular do composto **212**, gerando o composto **213**.

Numa tentativa de reproduzir estes resultados usando NaOH 2 M (em substituição de KOH) a base foi adicionada a uma solução do composto **212** em etanol e a mistura foi refluxada durante 4 h. Isolou-se um sólido amarelo por extração da fase aquosa com acetato de etilo (entrada 3). Por comparação do espectro de ^1H e ^{13}C RMN deste produto com espectros descritos na literatura, verificou-se que o sólido formado se tratava do 4-etoxibenzaldeído **216** embora não seja evidente a razão da formação deste produto.

A adição de ácido sulfúrico a 10% ao composto **212** seguida de refluxo levou à recuperação do reagente de partida com 70% de rendimento. De facto, observou-se que na presença de ácido o composto **212** permanece inalterado.

Tabela 2.10 - Ciclização do tricarboxilato de trimetilo **212** para a formação do composto **213** e isolamento do intermediário **215**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1 ^{a)}	1. 5 eq. KOH 10% EtOH/H ₂ O; Δ ; 2 h; 2. 3 eq. H ₂ SO ₄ 10%; Δ ; 2 h;	213 (86%)
2	5 eq. KOH 10% EtOH/H ₂ O Δ ; 2 h	215 (58%)
3	8 eq. NaOH 2 M; EtOH Δ ; 4 h;	216 (63%)
4	6 eq. H ₂ SO ₄ 10%; Δ ; 2 h;	212 (70%)

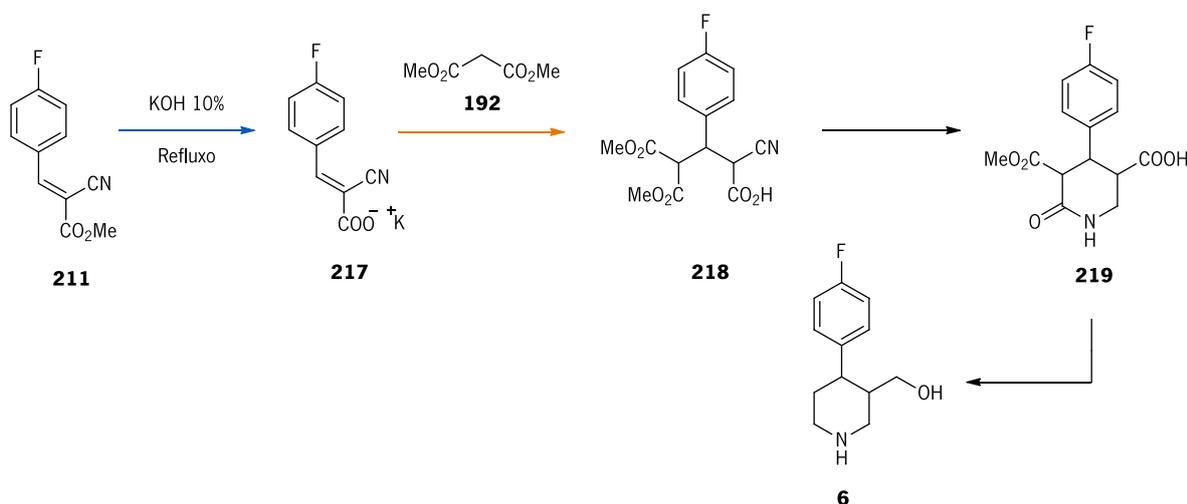
a) procedimento adaptado de N.Chaubey e S. Ghosh²¹.

Como foi referido no esquema 2.9, o composto **213** seria posteriormente usado para gerar o produto **214** incorporando uma unidade de formaldeído no anel de piperidina. Na tentativa de gerar o composto desejado, adicionou-se 1,2 eq. de formaldeído aquoso a 37% a uma solução do composto **213** em NaHCO₃ 0,05M e etanol e a mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 24 h. Por extração da fase aquosa com acetato de etilo, obteve-se um óleo incolor. O espectro de ¹H RMN deste óleo mostrou a ausência do protão ligado ao carbono central do anel de piperidina presente no espectro do reagente de partida. Devido à complexidade do espectro não foi possível identificar nenhum dos

produtos. No futuro, a reação poderá ser repetida a uma temperatura inferior para tentar reduzir a formação de produtos laterais.

Método C₂

Devido à impossibilidade de gerar o produto pretendido através das abordagens anteriores, foi seguido um novo caminho sintético para gerar a arilpiperidina **6**, apresentado no esquema 2.11 e identificado como Método C₂. Este método foca-se inicialmente na hidrólise seletiva do éster para gerar **217** e posterior redução seletiva do nitrilo no aducto **218**. A vantagem deste método é a presença da unidade -CH₂OH ligada ao anel depois da redução do nitrilo, seguida de ciclização intramolecular para formar o composto **219**. A hidrólise da função éster e descarboxilação seguida de redução das funções amida e ácido carboxílico iriam permitir a formação do produto **6** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11 - Síntese do precursor da paroxetina **6** iniciada pela hidrólise seletiva do éster e posterior adição de Michael do malonato de dimetilo **192** ao composto **217** (Método C₂).

As condições experimentais usadas para a hidrólise do éster envolveram a reação do composto **211** com KOH 10% (6 eq.) à temperatura ambiente durante 1 h. O sólido que precipitou da solução foi identificado como sendo o carboxilato de potássio **217** isolado com um rendimento de 84%.

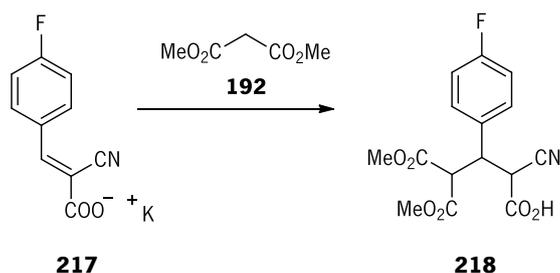
Na tentativa de obter o composto **218**, foram testadas algumas condições reacionais apresentadas na tabela 2.11. Num primeiro ensaio, a uma mistura de **217** em metanol com 1 eq. de malonato **192** e 1 eq. de dietilaminda foi agitada à temperatura ambiente durante 17 h (Entrada 1). O sólido obtido foi identificado como sendo o reagente de partida **217** recuperado com um rendimento de 76%. Num outro

ensaio, foi usada a base DBU em acetonitrilo, à temperatura ambiente, tendo-se obtido igualmente o composto **217** com um rendimento de 92% (Entrada 2).

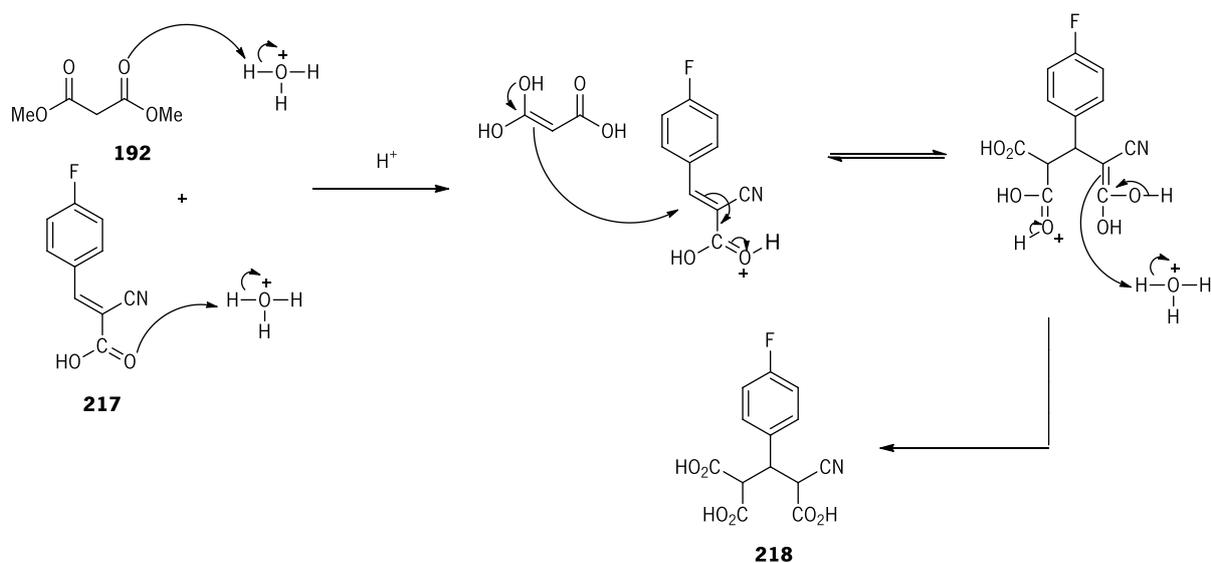
A adição de Michael poderá não estar a ocorrer devido ao reduzido efeito retirador de eletrões do anião carboxilato. Tendo em conta tal facto, o anião foi protonado por adição de HCl 2 M ao composto **217** (Entrada 3). A mistura ficou em agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, adicionando-se posteriormente 2,2 eq. de malonato **192**. Uma proposta mecanística para esta reação em ácido foi apresentada no esquema 2.12. Por análise de ^1H RMN, o sólido obtido verificou tratar-se do composto **217** isolado na forma protonada com um rendimento de 96%.

O composto **217** parece muito pouco reativo para o ataque do malonato ao carbono β , não sendo possível obter o composto **218** nas condições experimentais testadas.

Tabela 2.11 – Estudos sobre a adição de Michael do malonato **192** ao carboxilato de potássio **217** catalisada por base ou ácido.



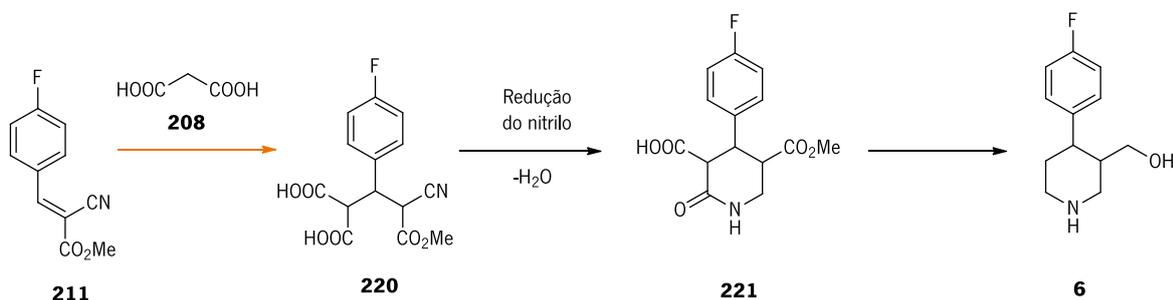
Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	1 eq. 192 ; MeOH; 1 eq. de Et ₃ NH; t.a.; 17 h	217 (76%)
2	1 eq. 192 ; MeCN; 4 eq. de DBU; t.a.; 18 h	217 (92%)
3	1. HCl 2M, t.a.; 30 min. 2. 2.2 eq. 192 ; t.a.; 2 h	217 (96%)



Esquema 2.12 – Proposta mecanística para o possível ataque do malonato de dimetilo **192** ao composto **217** induzido por ácido.

Método C₃

A partir do composto **211** isolado anteriormente com um bom rendimento (91%), foi desenhada uma nova abordagem à síntese do precursor **6** (esquema 2.13), identificada como método C₃. Inicialmente seguiu-se a sequência reacional iniciada pela adição de Michael do ácido malônico **208** ao composto **211**. Na tentativa de obter o produto **220** foram testadas várias condições reacionais apresentadas na tabela 2.12. Também este método teria a vantagem de o grupo $-CH_2OH$ ficar incorporado no anel para posterior ativação e ligação ao sesamol.



Esquema 2.13 – Síntese do precursor **6** a partir da adição de Michael do ácido malônico **208** ao composto **211** e posterior redução e ciclização para gerar o composto **221**.

Num primeiro ensaio, adicionou-se 2 eq. de ácido malônico e 8 eq. de dietilamina a uma suspensão de **211** em metanol. Ao fim de 17 h à temperatura ambiente (Entrada 1), obteve-se um sólido amarelo

que por ^1H RMN foi possível identificar como sendo uma mistura de 2 produtos, o reagente de partida **211** e outro produto não identificado.

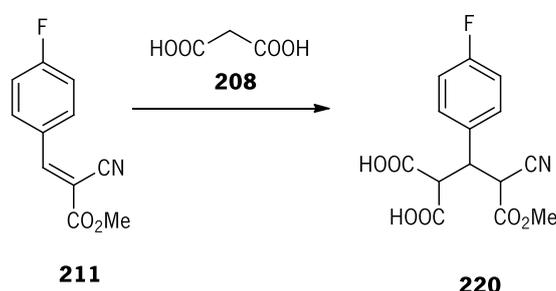
Pelo facto de os protões do grupo metileno serem menos acídicos e devido ao insucesso do ensaio anterior, possivelmente associado à basicidade da dietilamina ($\text{pK}_a=10,98$), optou-se por uma base mais forte como o DBU em acetonitrilo ($\text{pK}_a=13,5$ em H_2O ; $\text{pK}_a=24,34$ em CH_3CN)^{58,59}. Adicionou-se 2,5 eq. de ácido malónico e 6 eq. de DBU a uma solução do composto **211** em acetonitrilo (Entrada 2). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 h e o espetro de ^1H RMN do óleo obtido por extração com acetato de etilo foi identificado como sendo uma mistura em que está presente DBU e um produto não identificado. Não está presente o reagente de partida, pois o singlete a 8,23 ppm identificativo do protão da dupla ligação já não é visível no espetro.

Num terceiro ensaio, o DBU foi substituído por *tert*-butóxido de potássio (6 eq.) que foi adicionado, juntamente com 2 eq. de ácido malónico, a uma solução de **211** em éter etílico (Entrada 3). A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 1 h e a fase orgânica, recolhida após neutralização da mistura com H_2SO_4 , era um óleo essencialmente formado por 3 produtos que não foi possível identificar.

Por fim, a reação foi realizada em meio ácido com a adição de HCl 2 M e 4 eq. de ácido malónico a uma suspensão do composto **211** em metanol (Entrada 4). Agitou-se a mistura reacional a 4°C durante 6 h, mas o reagente foi isolado puro com um rendimento de 80%.

A adição de Michael do ácido malónico **208** ao composto **211** não ocorreu com sucesso, possivelmente devido à baixa reatividade do ácido malónico.

Tabela 2.12 - Estudos da adição de Michael do ácido malónico **208** ao composto **211** para gerar o produto **220**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	1 eq. 208 ; MeOH 6 eq. Et_2NH ; t.a.; 3 h	211 e outro produto não identificado, por ^1H RMN

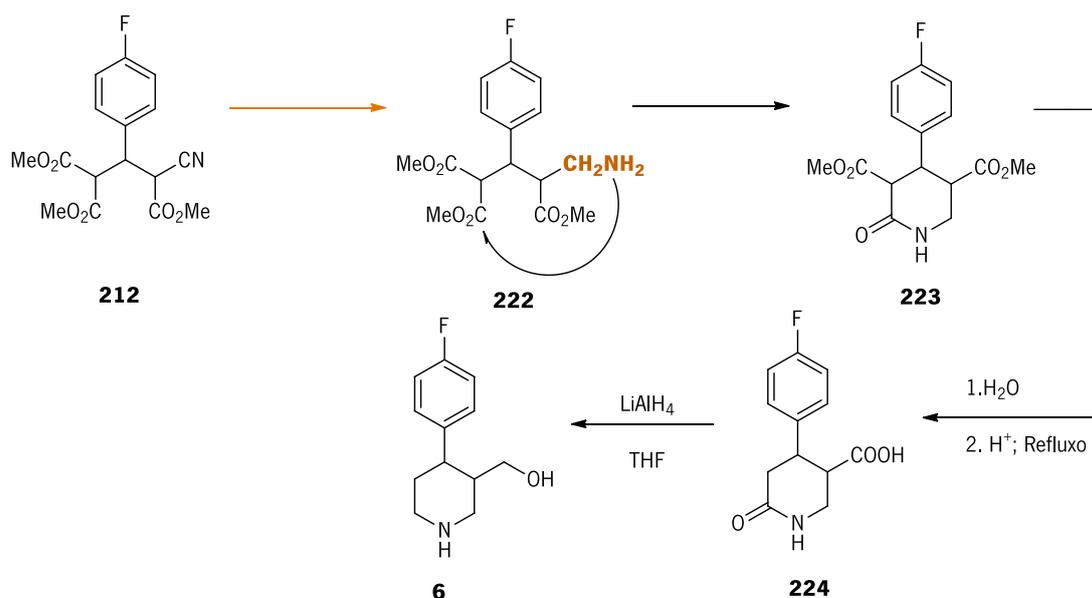
2	2,5 eq. 208 ; Acetonitrilo 6 eq. DBU; t.a.; 22 h	DBU e um produto não identificado, por ¹ H RMN
3	2 eq. 208 ; Et ₂ O; 6 eq. t-BuOK; t.a.; 1 h	Mistura de 3 produtos não identificados, por ¹ H RMN
4	4 eq. 208 ; MeOH HCl 2M; 40 °C; 6 h	211 (80%)

Método C₄

Foi proposta uma nova abordagem sintética resumida no esquema 2.14 e identificada como método C₄. A partir do composto **212**, isolado anteriormente com um rendimento excelente, pretendeu-se reduzir seletivamente o grupo nitrilo para induzir a ciclização intramolecular. Para tal foram selecionados alguns agentes redutores considerados seletivos para o grupo nitrilo na presença da função éster.

Redução seletiva do nitrilo catalisada por sódio

Jien An e colaboradores reportaram a redução eficiente do grupo nitrilo usando sódio em condições heterogêneas, em hexano e etanol.⁶⁰ A suspensão do composto **212** em hexano foi combinada com uma suspensão de sódio em hexano. A mistura ficou sob atmosfera de azoto a 0°C e adicionou-se etanol, mantendo uma agitação vigorosa durante 10 minutos. Após esse tempo, a reação foi terminada por adição de uma solução aquosa de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e depois de seca e evaporada a fase orgânica adicionou-se uma solução de HCl 2 M precipitando um sólido que foi filtrado e lavado com água.



Esquema 2.14 – Redução seletiva do nitrilo para formação do composto **223** por ciclização intramolecular. A posterior hidrólise e descarboxilação gera o composto **224**, que sofre redução para gerar o produto **6**.

Por análise do espectro de ^1H RMN (Figura 2.6) observou-se a presença de uma mistura de três produtos que incorporam o anel aromático. O composto maioritário parece ser o composto **217** devido à presença do singlete a δ 8,33 ppm atribuído ao próton da dupla ligação e à ausência do singlete relativo aos prótons do grupo metoxilo a δ 3,95 ppm. Por IV percebe-se que um dos compostos ainda apresenta o grupo $-\text{CN}$ que poderá pertencer ao composto **217**.

Redução seletiva do nitrilo catalisada por Pd/C

Belher e colaboradores descreveram um procedimento direto, simples e seletivo para a redução de nitrilos aromáticos na presença de Pd/C.⁶¹ Apesar do nitrilo do composto **212** não ser aromático foram reproduzidas as condições reacionais descritas neste artigo.

Adicionou-se uma mistura de ácido fórmico e trietilamina (5:2) a uma solução do composto **212** em THF, sob atmosfera de azoto. Após a adição de Pd/C (10% mol eq.), à temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 1 h enquanto a temperatura era aumentada até 40°C. A mistura foi filtrada por sílica gel usando THF e acetato de etilo e isolou-se um óleo laranja por evaporação do solvente.

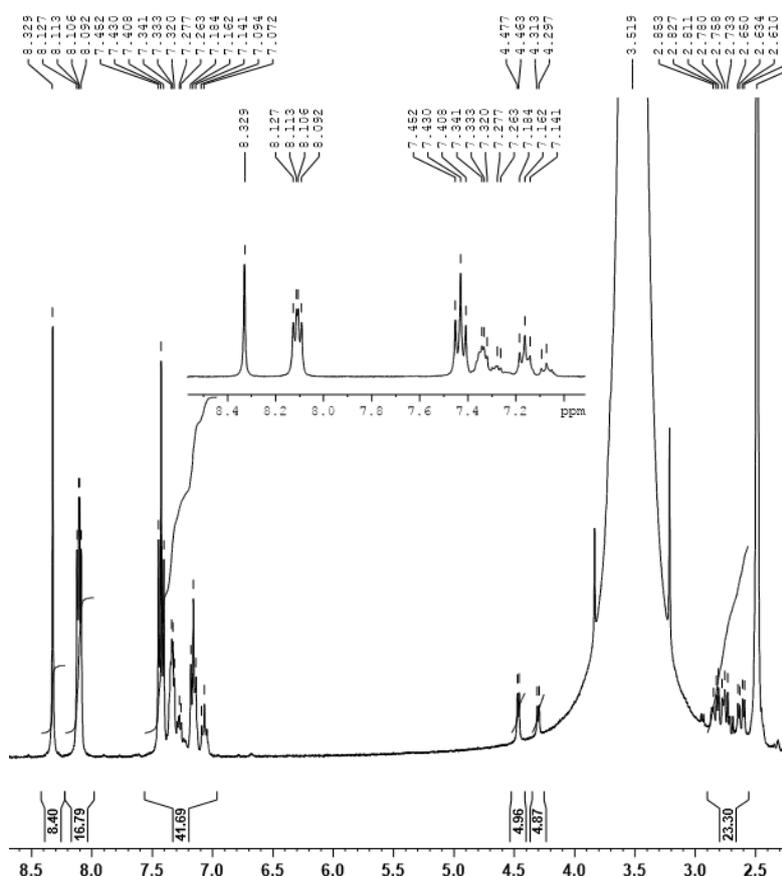
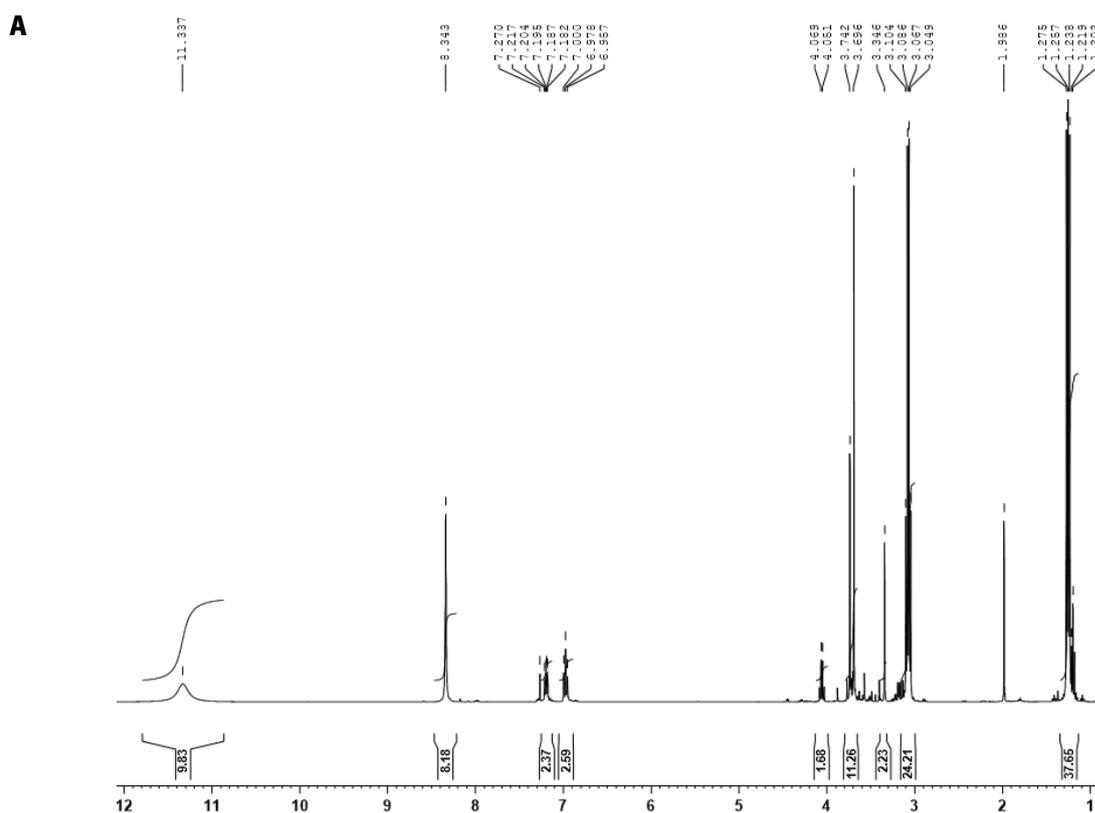


Figura 2.6 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) referente à redução seletiva do grupo nitrilo catalisada por sódio para gerar o composto **222**.

O espectro de ^1H RMN mostrou a ausência de reagente de partida (ausência de dois dupletos e um dupleto de dupletos na zona dos δ 4-4,5 ppm) e mostrou também a presença de uma grande quantidade de ácido fórmico/ Et_3N (Figura 2.7 A).

Na tentativa de remover esta mistura foi adicionado hexano para formar uma mistura azeotrópica que baixa o ponto de ebulição do ácido fórmico de 100°C para 85°C . Depois de removido o solvente no evaporador rotativo, realizou-se novamente a análise do óleo por ^1H RMN (Figura 2.7 B). No espectro B o produto maioritário parece ser o composto **211**, devido á presença do singlete a δ 8,4 ppm que não estava presente no óleo inicialmente isolado (A). É possível que no espectro A a presença de ácido fórmico no meio altere os valores de deslocamento químico dos prótons, impedindo uma avaliação correta da composição da mistura, já que a presença do composto **211** faz pensar que o reagente de partida **212** deveria estar presente. Este ensaio será realizado novamente usando tempos de reação mais longos, já que os grupos metoxilo permanecem visíveis no espectro indicando que as condições usadas para a redução não parecem afetar a função éster.



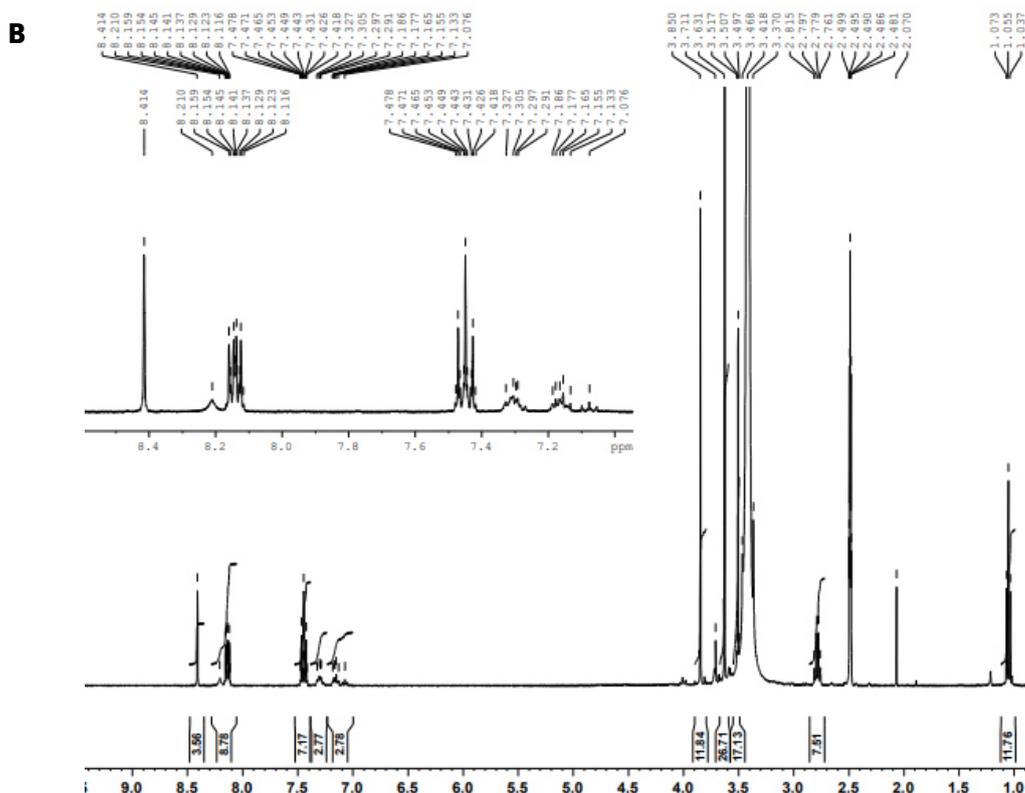
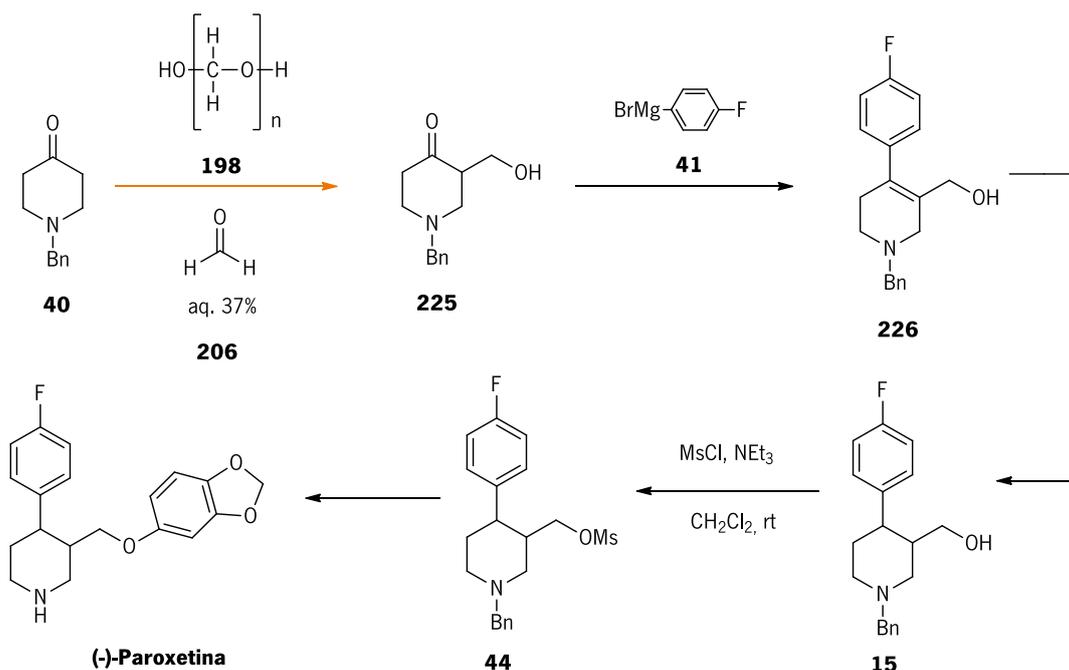


Figura 2.7 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) referente à redução seletiva do grupo nitrilo catalisada por Pd/C (A). Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) depois do primeiro produto ter sido evaporado com hexano, para remover o ácido fórmico presente na forma de uma mistura azeotrópica de ponto de ebulição 85°C (B).

Método D

Depois da tentativa de sintetizar a unidade de arilpiperidina substituída optamos por uma nova abordagem seguindo procedimentos já descritos na literatura utilizando a 1-benzil-4-piperidona como reagente de partida. Foi inicialmente seguida a sequência reacional apresentada no esquema 2.15, identificada como Método D. Este método tem como objetivo a introdução da unidade de formaldeído no passo inicial e apenas depois a introdução do anel substituído com fluor. Na tentativa de obter o composto **225** foram testadas várias condições reacionais, inicialmente com paraformaldeído (Tabela 2.13) e depois com formaldeído aquoso a 37% (Tabelas 2.14 e 2.15).



Esquema 2.15 - Abordagem sintética com o objetivo de sintetizar a paroxetina utilizando como reagente de partida a 1-benzil-4-piperidona **40**.

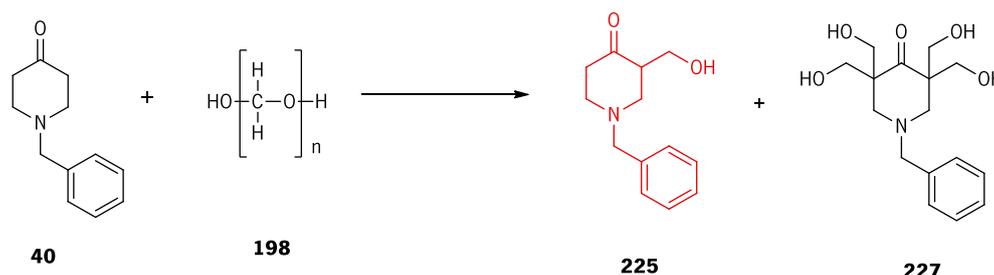
Num primeiro ensaio, a solução do composto **40** em DMSO foi aquecida a 180°C com 5 eq. de paraformaldeído (Tabela 2.13; Entrada 1). Ao fim de 9 horas extraiu-se com acetato de etilo, obtendo-se um óleo amarelo que foi identificado por ^1H RMN como uma mistura complexa em que o reagente de partida **40** parece estar ausente.

Nemes e colaboradores propuseram condições reacionais que foram também reproduzidas neste trabalho (Tabela 2.6; Entrada 3). O composto **40** e 1,6 eq. de paraformaldeído **198** foram adicionados a uma solução aquosa de ácido sulfúrico e ácido clorídrico 37%, à temperatura ambiente.²⁵ Após agitação a 80°C durante 1 h a mistura foi tornada básica adicionando NaOH 2 M. Depois de extraída com acetato de etilo obteve-se um óleo amarelo, que por ^1H RMN mostrou tratar-se de uma mistura complexa, na qual parecia estar presente o anel aromático do grupo benzilo e um conjunto complexo de picos na zona entre δ 1-4 ppm.

Foi realizada uma nova reação utilizando formaldeído gasoso gerado por aquecimento de paraformaldeído (1,5 g) num sistema fechado. O gás foi borbulhado na mistura reacional contendo o composto **40** e 1,2 eq. de *tert*-butóxido de potássio em THF seco (Entrada 3). Esta solução foi mantida num banho de gelo/sal a uma temperatura <-10°C. À medida que o formaldeído borbulhava na solução formava-se um material gelatinoso que foi analisado por ^1H RMN. Observou-se uma mistura não identificada.

Num novo ensaio, seguiu-se o mesmo procedimento, mas o *tert*butóxido de potássio foi substituído por 1,2 eq. de DBU em acetonitrilo (Entrada 4). No final da adição, a solução apresentava uma tonalidade amarela e um sólido pastoso que foi separado da solução por decantação e eliminado por se considerar um produto polimérico (evidência por TLC). A solução mãe foi evaporada obtendo-se um óleo que foi identificado por ¹H e ¹³C RMN como sendo o composto **227**.

Tabela 2.13 – Reação da benzilpiperidona **40** com paraformaldeído numa tentativa de gerar o composto **225**.



Entrada	Condições	Produto(s) (η)
1	5 eq. 198 ; DMSO; IKA 180 °C; 9 h	Mistura complexa, por ¹ H RMN
2^a	1,6 eq. 198 ; H ₂ O/tolueno; H ₂ SO ₄ /HCl; Banho 80 °C; 1 h	Mistura complexa, por ¹ H RMN
3^b	(1,5 g) 198 ; THF seco; 1,2 eq. <i>t</i> -BuOK; T<-10 °C	Mistura complexa, por ¹ H RMN
4^b	(1,5 g) 198 ; ACN; 1,2 eq. DBU; T<-10 °C	227 (31%)

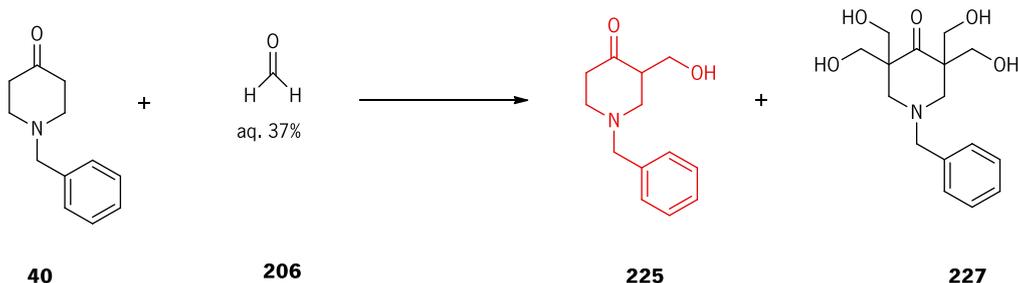
a) procedimento adaptado de Nemes *et al.*²⁵ c) procedimento adaptado de Grieco *et al.*⁶²

Considerou-se que as temperaturas elevadas a que as reações tinham de ser submetidas para decomposição do paraformaldeído poderiam ser responsáveis pela a entrada de várias unidades de formaldeído. Para diminuir essa temperatura foram testadas várias condições utilizando formaldeído aquoso a 37% apresentadas na tabela 2.14. A uma solução de **40** em DMSO foram adicionados 5 eq. de formaldeído e L-prolina (10% mol eq.), seguindo um procedimento experimental descrito na literatura (Entrada 1).⁵⁶ A solução ficou em agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. O espectro de ¹H RMN do produto mostrou a formação de uma mistura complexa.

Adicionou-se 1 eq. de formaldeído e 1 eq. de dietilamina a uma solução de **40** em água e após agitação à temperatura ambiente durante 4 h a solução foi extraída com acetato de etilo. A análise de RMN do óleo obtido indicou a presença de uma mistura de 2 produtos. Um deles foi identificado como sendo o reagente de partida **40** e o outro não foi possível identificar.

O DBU e 5 eq. de formaldeído aquoso foram adicionados a uma solução do composto **40** em água. Ao fim de 16 h em agitação à temperatura ambiente a mistura foi extraída com acetato de etilo (Entrada 3). Depois de evaporada, a fase orgânica gerou um óleo que foi identificado por ¹H RMN como sendo uma mistura de **227** contaminado com pelo menos mais um produto não identificado. Nas mesmas condições a mistura ficou em agitação a uma temperatura de 8°C (Entrada 4). Ao fim de 16 h obteve-se um óleo que mais uma vez se tratava de uma mistura contendo o produto **227**.

Tabela 2.14 – Introdução da unidade de formaldeído na benzilpiperidona **40** a partir do formaldeído aq. 37% numa tentativa de gerar o composto **225**.



Entrada	Condições reacionais		Produto(s)
1^a	5 eq. 206 ; DMSO; 10% mol eq. L-prolina; t.a.; 3 dias		Mistura complexa, por ¹ H RMN
2	1 eq. 206 ; H ₂ O; 1 eq. Et ₃ NH; 8°C; 4 h		40 contaminado com pelo menos mais um produto não identificado, por ¹ H RMN
3	5 eq. 206 ; H ₂ O	30% mol eq. DBU; t.a.; 16 h	227 contaminado com pelo menos mais um produto não identificado, por ¹ H RMN
4		30% mol eq. DBU; 8°C; 16 h	227 contaminado com pelo menos mais um produto não identificado, por ¹ H RMN

a) condições reacionais adaptadas de Meninno e Lattanzi⁵⁶.

Na tentativa de se gerar o composto **225**, foi usada a base aquosa NaHCO₃ 0,05 M a 8°C (Tabela 2.15).

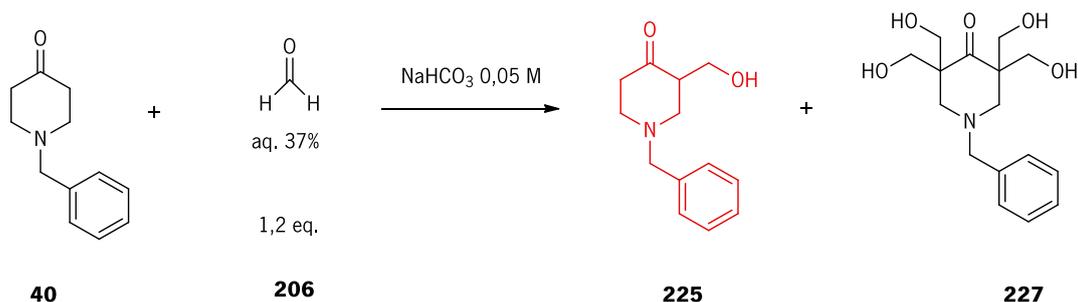
Inicialmente, foi adicionado 1,2 eq. de formaldeído aq. 37% a uma solução do composto **40** em NaHCO₃ 0,05M e a mistura ficou em agitação à temperatura ambiente durante 20h (Entrada 1). Ao fim desse tempo a solução, extraída com acetato de etilo, gerou um óleo que foi identificado por ¹H RMN como sendo uma mistura que continha os compostos **40** e **227**.

Na tentativa de fomentar a incorporação de uma unidade de formaldeído no reagente e reduzir a formação de produtos laterais, a reação anterior foi repetida aumentando a diluição e a uma temperatura

mais baixa, de 15°C (Entrada 2). Após 19 horas obteve-se uma mistura onde estava igualmente presente o reagente de partida **40** e o composto **227**.

Por fim, a reação anterior foi reproduzida a uma temperatura de 8°C (Entrada 3). Após 16 h por adição de clorofórmio obteve-se um sólido branco que foi filtrado e identificado por ¹H RMN como sendo o composto **227**.

Tabela 2.15 – Introdução da unidade de formaldeído **206** à benzilpiperidona **40** catalisada por NaHCO₃ 0,05 M numa tentativa de gerar o composto **225**.



Entrada	Condições reacionais	Produto(s) (η)
1	2ml NaHCO ₃ 0,05 M; t.a.; 20 h	40 e 227 contaminados com pelo menos mais um produto não identificado, por ¹ H RMN
2	5ml NaHCO ₃ 0,05 M; 15°C; 19 h	40 e 227 (1,4:1), por ¹ H RMN
3	5ml NaHCO ₃ 0,05 M; 8°C; 16 h	227 (40%)

Esperava-se que o uso de temperaturas mais baixas permitisse controlar a entrada de unidades de formaldeído e assim evitar a formação de produtos laterais indesejados. Verificou-se que mesmo a 8°C não foi possível gerar o composto **225**, resultante da mono-hidroxiálquilação. Futuramente pretende-se testar condições experimentais envolvendo soluções mais diluídas de formaldeído aquoso.

2.5 Conclusões gerais e Perspetivas futuras

Os estudos realizados focaram a síntese de dois fragmentos essenciais para a obtenção da paroxetina mononitrada: a unidade de sesamol nitrada e o estudo da melhor via sintética para a preparação da unidade de arilpiperidina substituída. O acoplamento destas duas unidades iria permitir obter o produto pretendido.

O sesamol nitrado foi obtido com um rendimento de 52% quando se usou nitrato de cobre e ácido acético para a reação de nitração. O uso de éter etílico permitiu separar seletivamente este produto de outros produtos laterais formados. O grupo hidroxilo foi acetilado durante a reação e precisou de ser regenerado obtendo-se o produto **181** com um rendimento de 43%.

A síntese da unidade de arilpiperidina substituída **6** foi testada por diferentes métodos baseando-se em dois principais reagentes de partida, o 4-fluorobenzaldeído **1** e a 1-benzil-4-piperidona **40**. Foi possível obter 3 precursores da unidade arilpiperidina, os compostos **17**, **2** e **213** (Ar= 4-fluorofenilo). O composto **17** foi gerado a partir do 4-fluorobenzaldeído **1**, após introdução de duas unidades de malonato de dietilo. Este intermediário, isolado com um rendimento de 48%, foi usado como precursor do anidrido **17**, formado com um rendimento de 71%.

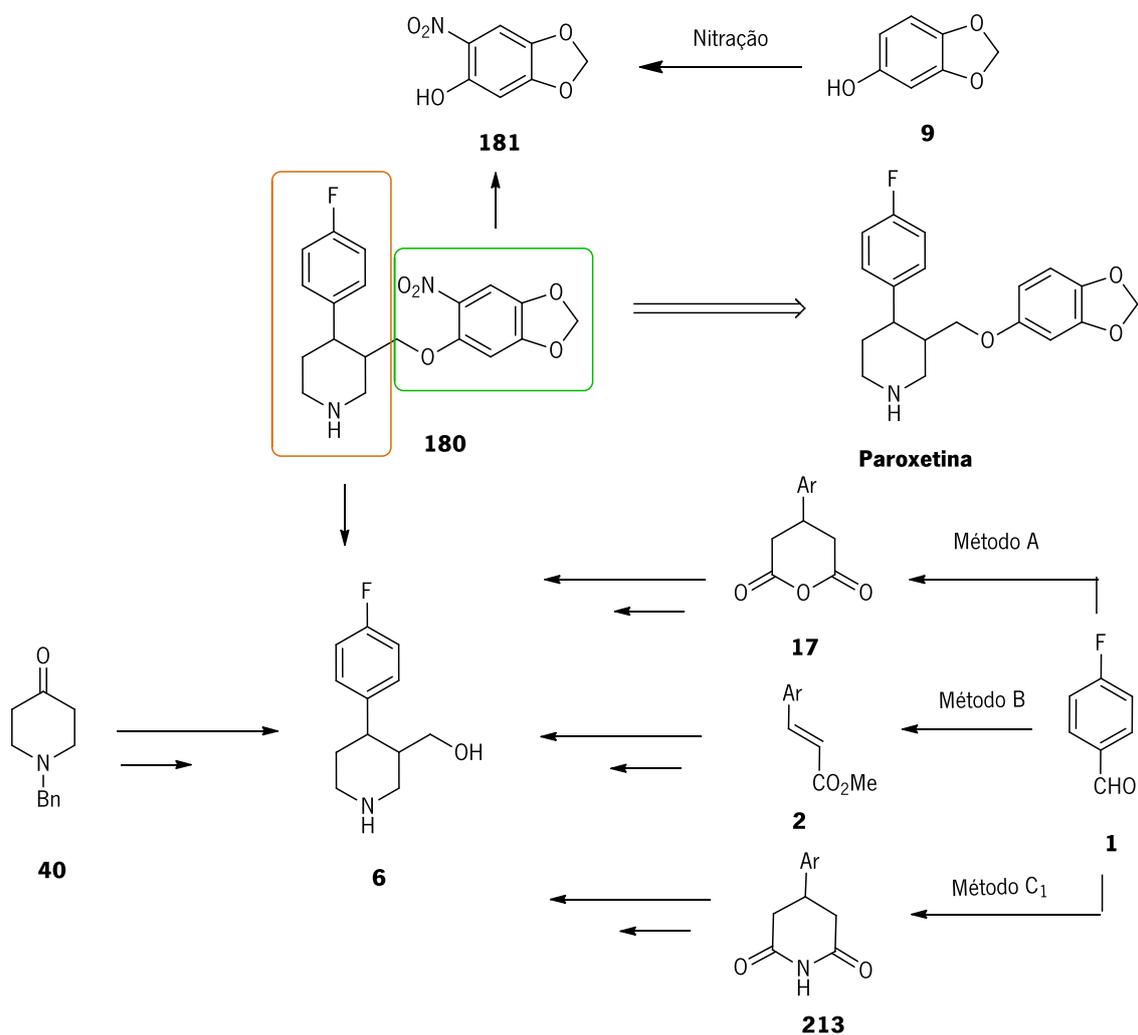
O produto **2**, outro precursor da arilpiperidina **6**, foi também gerado com um excelente rendimento (93%), não tendo sido possível avançar para a formação do produto pretendido por adição de Michael de cianoacetato de metilo devido à baixa reatividade de **2** para este tipo de reação.

Foi usada uma nova abordagem, para gerar um outro possível precursor da arilpiperidina **6**, o composto **213**, isolado com um rendimento de 86% por ciclização intramolecular do intermediário gerado a partir da reação do aldeído **1** com cianoacetato de metilo seguida de malonato de dimetilo.

A introdução da unidade de formaldeído foi testada inicialmente em dois compostos modelo, o anidrido succínico e a benzilsuccinimida. Nenhuma das reações usadas para induzir a mono-hidroalquilação destes reagentes (paraformaldeído ou formaldeído aquoso em diferentes condições experimentais) foi adequada para se obter o produto desejado. O anidrido succínico sofria hidrólise facilmente e por essa razão foi sintetizada a benzilsuccinamida com um rendimento de 71%. Todas as tentativas de mono-hidroalquilação deste reagente resultaram em igual insucesso. Devido às dificuldades encontradas na introdução desta unidade nos compostos-modelo, a reação com formaldeído aquoso foi também realizada diretamente na imida **213**. Formou-se uma mistura complexa que não foi possível caracterizar. Outro composto submetido a vários ensaios com paraformaldeído e formaldeído aq. foi a piperidona **40**. Obteve-se apenas o produto que resultou da incorporação de 4 unidades de

formaldeído nos carbonos adjacentes ao grupo carbonilo, para gerar a estrutura simétrica. A elevada reatividade do formaldeído deve ser responsável por este resultado e pela dificuldade em conseguir a entrada de apenas uma unidade.

Os problemas encontrados nas abordagens anteriores levou-nos a optar por métodos nos quais a unidade de hidroximetilo se formaria a partir de um substituinte apropriado presente na estrutura inicial, sem ser necessário recorrer à hidroxialquilação. Estudaram-se diferentes condições experimentais para a adição de Michael de compostos de metileno ativado (ácido malónico e malonato de dietilo) ao aducto do 4-fluorobenzaldeído com cianoacetato de etilo. Foram depois testadas duas abordagens à redução seletiva do grupo nitrilo na presença dos grupos éster. Os resultados da redução usando sódio metálico foram inconclusivos, mas percebeu-se que o uso de Pd/C, embora tenha resultado numa mistura de produtos onde ainda é possível detetar o reagente de partida, não afeta os grupos metoxilo do éster, que permanecem visíveis no espetro de ^1H RMN. Assim, deve ser possível ajustar as condições reacionais para induzir a redução seletiva do nitrilo deixando inalterada a função éster, trabalho que irá ser retomado futuramente e deverá permitir a ciclização intramolecular para gerar a lactama.



As dificuldades encontradas na síntese do fragmento de arilpiperidina substituída levaram a que fosse testada também a nitração direta da paroxetina comercial. O elevado preço deste reagente não incentivou a que esta fosse a primeira abordagem, mas com a otimização das condições de nitração do sesamol, elas foram usadas num único ensaio de nitração da paroxetina. Confirmou-se que o grupo nitro foi incorporado na posição pretendida da unidade de sesamol, mas o produto encontra-se contaminado, possivelmente com mais dois produtos secundários. Este ensaio mostrou ser bastante promissor e deverá ser repetido em condições reacionais que precisam ainda de ser otimizadas.

CAPÍTULO 3

Procedimentos experimentais

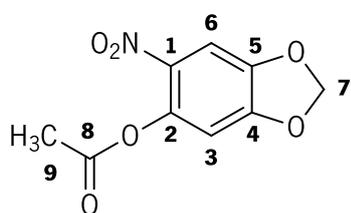
3.1 Instrumentação e Reagentes

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram registados num aparelho Bruker Avance III a 400 MHz e 100,6 MHz respetivamente, usando o pico do solvente como referência interna. A atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C foi efetuada recorrendo às técnicas de correlação heteronuclear bidimensionais HMQC e HMBC. Na espectroscopia de ressonância magnética nuclear foi usado como solvente DMSO- d_6 ou CDCl_3 , com 99,8% de grau de deuteração, da marca Aldrich. A cromatografia em camada fina (TLC) foi efetuada em placa de sílica gel 60 com indicador de fluorescência de espessura 0,20 mm, adquiridas à Macherey-Nagel, e os processos de revelação foram: (i) deteção visual e (ii) ultravioleta ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$) numa câmara CN-6 Viber Lourmat de luz ultravioleta. O eluente geralmente utilizado foi acetato de etilo. Os pontos de fusão foram determinados num aparelho digital Stuart SMP3. As evaporações realizaram-se sob pressão reduzida, num evaporador rotativo Buchi 011 Rotavapor. Os espectros de IV foram obtidos num espectrofotómetro FT-IR/DiffusIR da marca Bomem MBSeries. As amostras foram preparadas por mistura com nujol entre células de cloreto de sódio. Os reagentes e solventes das marcas Acros Organics e Sigma-Aldrich foram utilizados tal como recebidos. Todos os solventes utilizados apresentavam um grau de pureza p.a. não sendo necessária purificação.

3.2 Síntese Química

3.2.1 Nitração do sesamol

Síntese do acetato de 6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilo

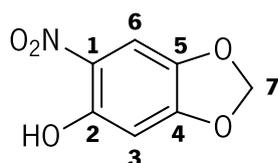


A uma solução de sesamol (100 mg; 0,72 mmol) em éter etílico (2 mL) adicionou-se nitrato de cobre (II) (241 mg; 1 mmol; 1,4 eq.) e anidrido acético (190 μL ; 2 mmol; 2,8 eq.) em 3 doses de uma em uma hora enquanto a solução permanecia em refluxo. Resultou numa solução azul

que foi escurecendo ao longo do tempo. Passada 1 hora a solução apresentou-se escura esverdeada com a formação de um sólido também escuro. Ao fim de 4 horas, a análise do TLC mostrou que a reação estava terminada e efetuaram-se duas filtrações, seguidas de lavagem com éter etílico. O sólido negro obtido da filtração foi descartado. O solvente da solução-mãe foi evaporado no evaporador rotativo e obteve-se um óleo laranja. Identificou-se como sendo o sesamol acetilado e nitrado (80,6 mg; 0,38 mmol; 53%), com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). Bandas representativas no espectro de IV (Nujol),

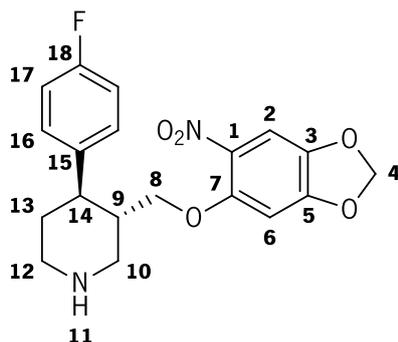
ν_{\max} : 1762; 1629; 1523; 1503; 1460; 1376; 1343; 1263; 1202; ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,37 (3H, s, *H*9); 6,15 (2H, s, *H*7); 6,65 (1H, s, *H*3); 7,60 (1H, s, *H*6). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 20,79 (*C*9); 103,47 (*C*7); 105,24 (*C*3); 105,36 (*C*6); 135 (*C*1); 141,57 (*C*2); 145,69 (*C*5); 152,68 (*C*4); 168,91 (*C*8).

Síntese de 6-nitro[*d*][1,3]benzodioxol-5-ol



Ao sesamol acetilado (103 mg; 0,46 mmol) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 3 M (0,92 mL; 1,84 mmol; 4 eq.) e 1 mL de H_2O . Esta solução foi deixada em agitação à temperatura ambiente, tendo-se formado uma solução amarela ao fim de 40 minutos. Passadas 8 horas extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (4x3mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e filtrada. A solução amarela obtida foi evaporada no evaporador rotativo, tendo-se obtido um sólido amarelo (37 mg; 0,20 mmol; 43%). Com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C) foi identificado como sendo o sesamol nitrado. P.f.: 90°C (dec); ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 6,08 (2H, s, *H*7); 6,57 (1H, s, *H*3); 7,48 (1H, s, *H*6); 11,39 (1H, s, -OH). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 98,76 (*C*3); 102,47 (*C*6); 102,98 (*C*7); 126,88 (*C*1); 141,84 (*C*5); 155,65 (*C*2); 155,99 (*C*4).

3.2.2 Reação de nitração da paroxetina comercial



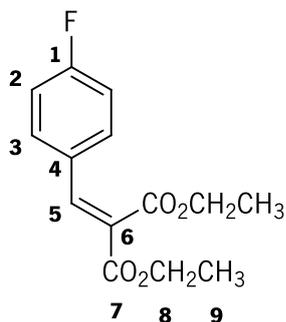
A uma suspensão de paroxetina (50 mg; 0,15 mmol) em éter etílico (3 mL) adicionou-se nitrato de cobre (II) (50 mg; 0,21 mmol; 1,4 eq.) e anidrido acético (40 μL ; 0,42 mmol; 2,8 eq.) em 2 doses de meia em meia hora enquanto a solução permanecia em refluxo. Formou-se uma solução azul que foi escurecendo ao longo do tempo. Passada 1 hora a solução apresentou-se escura esverdeada com a formação de um sólido também escuro. Ao fim de 3 horas, a análise do TLC mostrou que a reação estava terminada e efetuaram-se duas filtrações, seguidas de lavagem com éter etílico. O sólido negro obtido na filtração foi descartado. O solvente da solução-mãe foi evaporado no evaporador rotativo e obteve-se um óleo amarelo/laranja. Este óleo (10 mg) parecia ser uma mistura onde poderá estar presente a paroxetina nitrada com base num conjunto de sinais observado no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). No espectro de ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) observou-se o *H*4 na forma de singlete a δ 6,04 ppm

que integra para dois prótons. O *H*6 surge a um desvio químico de δ 6,32 ppm e integra para um próton. O *H*2 na forma de singlete a δ 7,61 ppm e integra para um próton. Os prótons alifáticos aparecem numa gama de desvios químicos entre δ 2,88 –5,33 ppm. Os sinais do anel aromático fluorado surgem como dois multipletos a δ 6,98-7,05 ppm e a δ 7,14-7,17 ppm. No ^{13}C RMN, δ_c (100 MHz, CDCl_3) é visível o sinal a δ 29,69 ppm de *C*4. A δ 102,91 ppm é visível o sinal atribuído ao carbono *C*6. O sinal de *C*-2 é observado a um deslocamento químico de δ 106,01 ppm. Os sinais dos carbonos ligados ao próton, no anel aromático fluorado, surgem como dois sinais a δ 115,87 ppm e a δ 128,74 ppm. Não são visíveis os sinais dos restantes carbonos do anel, atendendo à baixa concentração da amostra.

3.2.3 Síntese da arilpiperidina substituída

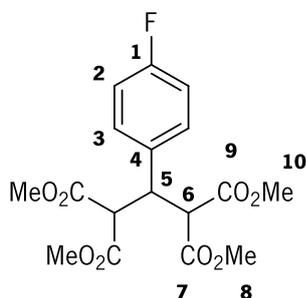
Método A

Síntese de 2-(4-fluorobenzilideno)malonato de dietilo



Ao 4-fluorobenzaldeído (214 μL ; 2 mmol) adicionou-se malonato de dietilo (304 μL ; 2 mmol; 1 eq.) e piperidina (100 μL ; 1 mmol; 0,5 eq.) num banho de óleo a uma temperatura de 70°C resultando numa solução amarela. Ao fim de 2 dias a 70°C, o TLC indicou que a reação estava terminada. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e observou-se imediatamente a formação de um precipitado. Deixou-se alguns minutos no gelo e o sólido foi filtrado e lavado com $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:1). Obteve-se um sólido branco que foi identificado como sendo o 2-(4-fluorobenzilideno)malonato de dietilo (255 mg; 0,96 mmol; 48%), com base no seu espectro de ^1H RMN. Bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} : 1730; 1633; 1602; 1510; 1465; 1448; 1416; 1378; 1305; 1296; 1259 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,32 (6H, m, *H*9); 4,33 (4H, M, *H*8); 7,07 (2H, t, $J = 8$ Hz, *H*2); 7,45-7,48 (2H, m, *H*3); 7,69 (1H, s, *H*5).²¹

Síntese de 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetrametilo

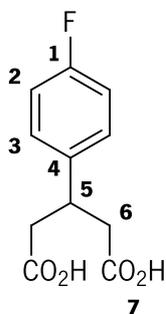


1. Uma solução de malonato de dietilo (650 μL ; 4,25 mmol; 1,41 eq.) em MeOH seco (500 μL) foi adicionada a uma solução de NaOMe 0,5M (3,6 mL; 1,8 mmol) em MeOH seco (1 mL). Após a adição das duas soluções, deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionou-se a solução de 2-(4-fluorobenzilideno) malonato de dietilo (740 mg; 5,96 mmol) em MeOH seco (1 mL) à mistura preparada inicialmente a

0°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A mistura foi neutralizada com HCl 2 M. A fase orgânica foi lavada com água, separada e seca com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente e recristalizou-se o resíduo (hexano/acetato de etilo) para se obter um sólido bege. O produto foi identificado como sendo o 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetrametilo (950 mg; 2,59 mmol; 43%) por comparação do seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C) com o espectro descrito na literatura para uma amostra pura do mesmo composto.²¹

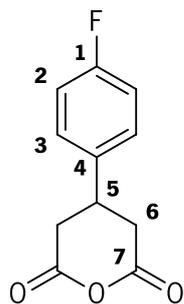
2. Ao 4-fluorobenzaldeído (214 μL ; 2 mmol) adicionou-se malonato de dietilo (690 μL ; 6 mmol; 3 eq.) e dietilamina (416 μL ; 4 mmol; 2 eq.) num banho de óleo a uma temperatura de 40 °C formando-se uma solução amarela. Ao fim de 20h a 40 °C, o TLC indicou que a reação estava terminada. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e observou-se imediatamente a formação de um precipitado. Deixou-se alguns minutos num banho de gelo e o sólido foi filtrado e lavado com etanol. Obtiveram-se cristais que por análise de ^1H RMN foram identificados como sendo o 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetrametilo (380 mg; 1 mmol; 51%) por comparação do seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C) com o espectro descrito na literatura para uma amostra pura do mesmo composto.²¹ ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,51 (6H, s, H8); 3,71 (6H, s, H10); 4,10-4,24 (3H, m, H5 e H6); 6,96 (2H, t, $J = 8$ Hz, H2); 7,29-7,32 (2H, m, H3). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 43,26 (C5); 52,44 (C8 OU C9); 52,73 (C8 OU C9); (54,77 (C6); 115,13 (d, $J = 22$ Hz, C2); 130,86 (d, $J = 8$ Hz, C3); 132 (d, $J = 3$ Hz, C4); 162,15 (d, $J = 245$ Hz, C1); 167,79 (C7 ou C9); 168,23 (C7 ou C9).

Síntese do ácido 3-(4-fluorofenil)pentanodióico



A uma suspensão de 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetrametilo (100 mg; 0,27 mmol) foi adicionada uma solução previamente preparada de KOH 10% (1,72 mmol; 6 eq.) EtOH/H₂O (2/1) (1mL). Deixou-se a mistura reacional em refluxo durante 2h. O solvente foi parcialmente evaporado no evaporador rotativo e adicionou-se H₂SO₄ 10% (0,20 mmol; 75 mol% eq.). A mistura foi refluxada novamente durante 2 h. A solução foi saturada com NaCl e extraiu-se com AcOEt (5x3 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e o solvente evaporado no evaporador rotativo, tendo-se obtido um sólido identificado como sendo o ácido 3-(4-fluorofenil)pentanodióico (38 mg; 0,17 mmol; 62%). P.f.: 132-134°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{\max} : 2666; 1716; 1604; 1413; 1377; 1315; 1290; 1243 cm⁻¹. ¹H RMN, δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆): 2,62 (4H, dd, $J = 16$ Hz, 6,4 Hz; *H*6); 3,61 (1H; t, $J = 6,4$ Hz; *H*5); 7,08 (2H, t, $J = 8,8$ Hz, *H*2); 7,27-7,31 (2H, m, *H*3); 12,27 (1H, s, *H*7). ¹³C RMN, δ_{C} (100 MHz, DMSO-d₆): 37,27 (*C*5); 40,16 (*C*6); 114,83 (d, $J = 21$ Hz, *C*2); 129,33 (d, $J = 8$ Hz, *C*3); 139,54 (d, $J = 3$ Hz, *C*4); 160,84 (d, $J = 240$ Hz, *C*1); 171,12 (*C*7).

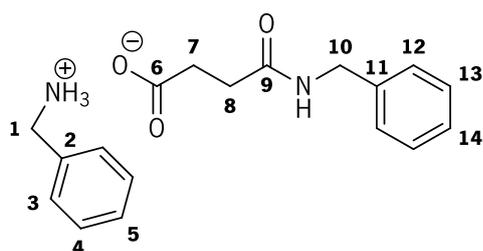
Síntese de 4-(4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



O 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetrametilo (100 mg; 0,48 mmol) foi dissolvido numa solução aquosa de KOH (10%) e EtOH /H₂O (2/1) (1,2 mL) e a mistura foi refluxada durante 2 h. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo e o resíduo foi acidificado com H₂SO₄ aq. 10% e refluxado durante 2 h. A solução foi saturada com NaCl e extraiu-se com AcOEt (4x3 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e o solvente evaporado a pressão reduzida para dar o ácido 3-(4-fluorofenil)glutárico. Uma solução deste diácido em anidrido acético (300 μ L; 11 eq.) foi aquecida a 100°C sob azoto durante 2,5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o excesso de anidrido acético e ácido acético foram removidos no evaporador rotativo. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etilo originando um sólido branco. O produto foi identificado como sendo o anidrido 3-(4-fluorofenil)glutárico (70,7 mg; 0,34 mmol; 71%) por comparação do seu espectro de RMN (¹H e ¹³C)

com o espectro descrito na literatura para uma amostra pura deste composto.²¹ ¹H RMN, δ_H (400 MHz, CDCl₃): 2,84 (2H, dd, $J = 17,2$ Hz, 11,2 Hz; *H*6); 3,11 (2H, dd, $J = 17,2$ Hz, 4 Hz; *H*6'); 3,40-3,47 (1H, m, *H*5); 7,10 (2H, t, $J = 8,8$ Hz, *H*2); 7,17-7,21 (2H, m, *H*3). ¹³C RMN, δ_C (100 MHz, CDCl₃): 33,50 (*C*5); 37,38 (*C*6); 116,39 (d, $J = 21$ Hz, *C*2); 127,87 (d, $J = 8$ Hz, *C*3); 134,76 (d, $J = 3$ Hz, *C*4); 162,31 (d, $J = 246$ Hz, *C*1); 165,47 (*C*7).

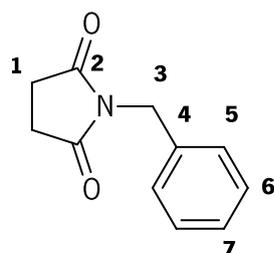
Síntese do sal 4-(benzilamino)-4-oxobutanoato de benzilamónio



A uma suspensão de anidrido succínico (400 mg; 4 mmol) em etanol adicionou-se benzilamina (874 μ L; 8 mmol; 2 eq.).

A mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 4 h, sendo que passado meia hora o reagente de partida tinha solubilizado. Algum do etanol já tinha evaporado, mas o restante foi evaporado no evaporador rotativo a pressão reduzida e adicionou-se éter etílico para induzir a precipitação do produto. O precipitado foi mantido em gelo durante alguns minutos e de seguida procedeu-se à filtração e lavagem com éter etílico. Obteve-se um sólido branco que foi identificado como sendo o sal de 4-(benzilamino)-4-oxobutanoato de benzilamónio (998 mg; 3,17 mmol; 80%) com base no seu espectro de RMN (¹H e ¹³C). P.f.:110-112°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} :3285; 1645; 1595; 1546; 1523; 1454 cm⁻¹. ¹H RMN, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 2,35 (4H, t, $J = 3,6$ Hz, *H*7e *H*8); 3,81 (2H, s, *H*1); 4,24 (2H, d, $J = 6$ Hz, *H*10); 7,19-7,37 (10H, m, *H*3-*H*5 e *H*12-*H*14); 8,41 (1H, t, $J = 5,6$ Hz, -NH). ¹³C RMN, δ_C (100 MHz, DMSO-d₆): 30,60-30,95 (*C*7 e *C*8); 41,97 (*C*10); 44,12 (*C*1); 126,61 (*C*14); 126,99 (*C*12); 127,09 (*C*13); 127,71 (*C*5); 128,20 (*C*3); 128,241 (*C*4); 139,68 (*C*11); 140,30 (*C*2); 171,61 (*C*9); 174, 61 (*C*6).

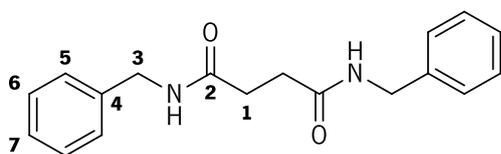
Síntese de 1-benzilpirrolidina-2,5-diona



A uma suspensão de anidrido succínico (200 mg; 2 mmol) em etanol adicionou-se benzilamina (436 μ L; 4 mmol; 2 eq.). A mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 4 h, sendo que passado meia hora o reagente de partida tinha solubilizado. O etanol foi evaporando e ao fim dessas 3,5 h adicionou-se 1 mL de ácido acético que dissolveu o sólido que restou da evaporação do solvente. Obteve-se uma solução amarela que foi mantida a uma temperatura de 120°C durante 13h. Por TLC deu-se a reação por terminada e adicionou-se éter etílico. Depois de alguns minutos

no gelo, filtrou-se e lavou-se o sólido precipitado. Foi obtido um sólido branco identificado como sendo a *M*,*M*-benzilsuccinimida (270 mg; 1,42 mmol; 71%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.:95-97°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} :1696; 1495; 1457; 1430; 1402; 1342; 1310 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,71 (4H, s, *H*1); 4,67 (2H, s, *H*3); 7,26-7,34 (3H, m, *H*5 e *H*7); 7,40 (2H, dd, $J = 6$ Hz; 2 Hz, *H*6). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 28,19 (*C*1); 42,37 (*C*3); 127,97 (*C*7); 128,63 (*C*5); 128,91 (*C*6); 135,76 (*C*4); 176,83 (*C*2).

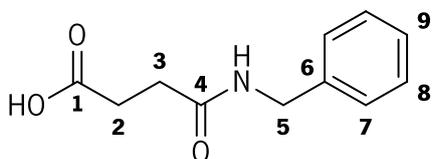
Síntese de *M*,*M*-dibenzilsuccinamida



Ao anidrido succínico (200 mg; 2 mmol) adicionou-se benzilamina (1,3 mL; 12 mmol; 6 eq.). A mistura reacional foi aquecida a 120°C durante 10 h. Ao fim desse tempo, filtrou-se e lavou-se o sólido com 4 mL de HCl 1 M. Foi

obtido um sólido amarelo identificado como sendo a dibenzilsuccinamida (489 mg; 1,65 mmol; 83%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.:220-221°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} :3295; 1634; 1550; 1453; 1367;1336;1217; ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,61 (4H, s, *H*1); 4,42 (4H, d, $J = 5,6$ Hz, *H*3); 6,26 (2H, s, -NH); 7,26-7,30 (3H, m, *H*5 e *H*7); 7,32 (2H, dd, $J = 6,8$ Hz; 2 Hz, *H*6). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 31,77 (*C*1); 43,64 (*C*3); 127,45 (*C*7); 127,65 (*C*5); 127,96 (*C*6); 138,13 (*C*4); 171,99 (*C*2).

Síntese do ácido 4-(benzilamino)-4-oxobutanóico



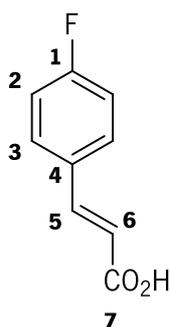
A uma solução de 1-benzilpirrolidina-2,5-diona (100 mg; 0,53 mmol) em etanol foi adicionada uma solução de NaOH (21 mg; NaOH 3 M) em formaldeído aq. 37% previamente preparada. A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura

ambiente durante 3 h. Removeu-se o etanol no evaporador rotativo e adicionou-se éter etílico. Obteve-se um precipitado branco que foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto foi identificado como sendo o ácido 4-(benzilamino)-4-oxobutanóico (57,2 mg; 0,28 mmol; 52%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.:145-147°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} :3285; 1637; 1553; 1421; 1375; 1302; 1259; 1220; ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,11 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, *H*3); 2,26 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, *H*2); 4,22 (2H, d, $J = 6$ Hz, *H*5); 7,18-7,22 (3H, m, *H*7 e *H*9); 7,27-7,31 (2H, m, *H*8); 9,071

(1H, t, $J = 6$ Hz, -NH). ^{13}C RMN, δ_c (100 MHz, CDCl_3): 33,50 (C-3); 34,31 (C-2); 41,86 (C-5); 126,54 (C-9); 127,02 (C-7); 128,24 (C-8); 139,99 (C-6); 173,39 (C-4); 175,80 (C-1).

Método B

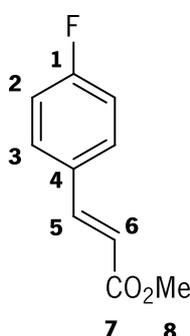
Síntese de ácido 3-(4-fluorofenil)acrílico



Ao 4-fluorobenzaldeído (298 μL ; 2,78 mmol) adicionou-se ácido malónico (291 mg; 2,78 mmol; 1 eq.), piperidina (5 gotas) e piridina (463 μL , 2 eq.) num banho de óleo a uma temperatura de 70°C. Ao fim de uma hora a solução apresentava-se com uma tonalidade amarela e ao fim de 2,5 h precipitou um sólido branco. Depois de se arrefecer a solução, adicionou-se 3 mL de HCl 2 M. O sólido branco foi filtrado e lavado com água. O sólido foi identificado como sendo o ácido 3-(4-fluorofenil)acrílico (371 mg; 2,23 mmol; 80%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C).

P.f.: 210°C (dec); bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} : 1683, 1647, 1629, 1597, 1507, 1460, 1427, 1376, 1344, 1305, 1286, 1229 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_H (400 MHz, CDCl_3): 6,39 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-5); 7,11 (2H, t, $J = 8,8$ Hz, H-2); 7,53-7,57 (2H, m, H-3); 7,75 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-6). ^{13}C RMN, δ_c (100 MHz, CDCl_3): 115,73 (d, $J = 22$ Hz, C-2); 116,44 (C-4); 116,46 (C-5); 129,83 (d, $J = 8$ Hz, C-3); 145,21 (C-6); 163,74 (d, $J = 251$ Hz, C-1); 170,76 (C-7).

Síntese de 3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo



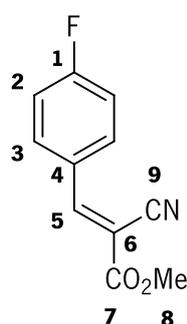
A uma solução de ácido 3-(4-fluorofenil)acrílico (100 mg; 0,60 mmol) em MeOH adicionou-se H_2SO_4 (50 μL ; 0,92 mmol; 1,5 eq.) e a mistura foi refluxada durante 7h. Ao fim desse tempo realizou-se um TLC que indicou o fim da reação. Procedeu-se ao arrefecimento da mistura à temperatura ambiente e de seguida adicionou-se 1,5 eq. de Et_3N . Evaporou-se o MeOH no evaporador rotativo e adicionou-se MeOH aq. 70%. A solução foi deixada 10 minutos em banho de gelo, tendo-se verificado a formação de cristais brancos alongados. Filtrou-se e lavou-se o sólido com a solução de MeOH aq.

70%. Obteve-se um sólido branco que foi identificado com sendo o 3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo (98,2 mg; 0,56 mmol, 93%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.: 39-41°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} : 1707, 1633, 1599, 1510, 1460, 1433, 1416, 1378, 1313, 1282, 1222 cm^{-1} .

^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,82 (3H, s, *H*8); 6,37 (1H, d, J = 16 Hz, *H*5); 7,09 (2H, t, J = 8,4 Hz, *H*2); 7,50-7,54 (2H, m, *H*3); 7,67 (1H, d, J = 16 Hz, *H*6). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 51,65 (*C*8); 115,97 (d, J = 22 Hz, *C*2); 117,50 (*C*5); 129,87 (d, J = 8 Hz, *C*3); 130,58 (d, J = 3 Hz, *C*4); 143,47 (*C*6); 163,85 (d, J = 249 Hz, *C*1); 167,22 (*C*7).

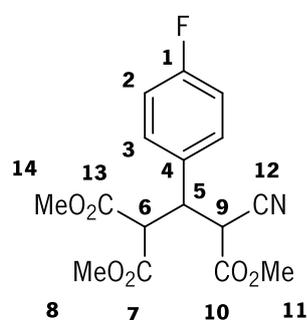
Método C

Síntese de 2-ciano-3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo



A uma solução de 4-fluorobenzaldeído (1,3 mL; 12 mmol) em MeOH foi adicionado cianoacetato de metilo (1,28 mL; 14,4 mmol; 1,2 eq.) e de seguida Et_2NH (1,25 mL; 12 mmol; 1 eq.). A reação foi instantânea logo após a adição de base. Observou-se a formação de um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com MeOH. O produto foi identificado como sendo 2-ciano-3-(4-fluorofenil) acrilato de metilo (2,24 mg; 10,92 mmol; 91%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.: 119-122°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{max} : 2221; 1722; 1599; 1584; 1514; 1460; 1435; 1421; 1377; 1303; 1246; 1282; 1206 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,95 (3H, s, *H*8); 7,21 (2H, t, J = 8,4 Hz, *H*2); 8,02-8,07 (2H, m, *H*3); 8,23 (1H, s, *H*5). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 53,44 (*C*8); 102,12 (*C*6); 115,38 (*C*9); 116,74 (d, J = 22 Hz, *C*2); 127,77 (d, J = 4 Hz, *C*4); 133,65 (d, J = 9 Hz, *C*3); 153,75 (*C*5); 162,90 (*C*7); 165,46 (d, J = 257 Hz, *C*1).

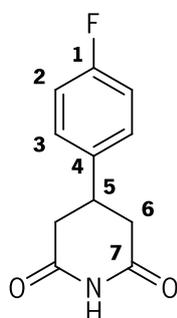
Síntese de 3-ciano-2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo



A uma suspensão de 2-ciano-3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo (1,86 g; 9 mmol) em MeOH foi adicionado malonato de dimetilo (1,03 mL; 9 mmol; 1 eq.) e de seguida Et_2NH (918 μL ; 9 mmol; 1 eq.). A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 4 h. Ao longo desse tempo verificou-se o desaparecimento do sólido amarelo e a formação de um sólido branco. Por TLC concluiu-se que a reação estava terminada. Filtrou-se o sólido branco e lavou-se com MeOH. Depois de seco, o produto foi identificado como sendo o 3-ciano-2-(4-fluorofenil) propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (2,96 mg; 8,82 mmol; 98%) com base no seu espectro de de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.: 117-120°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol),

ν_{\max} : 2254; 1730; 1604; 1512; 1447; 1437; 1375; 1342; 1327; 1305; 1267; 1249 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,51 (3H, s, *H*8 ou *H*14); 3,74 (3H, s, *H*8 ou *H*14); 3,79 (3H, s, *H*11); 4,11 (1H, dd, $J = 6,4; 4,8$ Hz; *H*5); 4,23 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, *H*9); 4,34 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, *H*6); 7,04 (2H, t, $J = 8,4$ Hz, *H*2); 7,26-7,30 (2H, m, *H*3). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 41,67 (*C*9); 44,17 (*C*5); 52,81 (*C*8 ou *C*14); 53,18 (*C*8 ou *C*14); 53,58 (*C*11); 53,66 (*C*6); 114,96 (*C*12); 115,98 (d, $J = 22$ Hz, *C*2); 129,96 (d, $J = 8$ Hz, *C*3); 131,82 (d, $J = 3$ Hz, *C*4); 162,69 (d, $J = 247$ Hz, *C*1); 165,12 (*C*10); 167,11 (*C*7 ou *C*13); 167,90 (*C*7 ou *C*13).

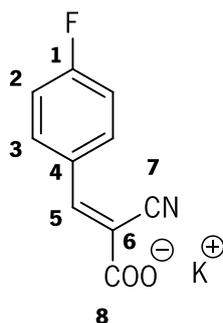
Síntese de 4-(4-fluorofenil)piperidina-2,6-diona



Ao 3-ciano-2-(4-fluorofenil) propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (165 mg; 0,49 mmol) foi adicionada uma solução previamente preparada de KOH 10% em EtOH/ H_2O (2:1) (1,2 mL). A mistura reacional foi refluxada durante 2 h. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo e adicionou-se H_2SO_4 10% (1 mL). A mistura foi deixada em refluxo novamente durante 1 h. A solução foi saturada com NaCl e adicionou-se AcOEt (4 ml). A fase orgânica foi separada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido no evaporador rotativo tendo-se obtido um óleo amarelo. O produto foi identificado como

sendo a 4-(4-fluorofenil) piperidina-2,6-diona (87 mg; 0,42 mmol; 86%) com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{\max} : 1714; 1603; 1509; 1459; 1414; 1377; 1314; 1289; 1241; 1217 cm^{-1} ; ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,65-2,77 (4H, m, *H*6); 3,70-3,77 (1H, m, *H*5); 7,03 (2H, t, $J = 8,8$ Hz, *H*2); 7,20-7,23 (2H, m, *H*3). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 37,54 (*C*5); 41,11 (*C*6); 115,80 (d, $J = 21$ Hz, *C*2); 128,38 (d, $J = 8$ Hz, *C*3); 138,76 (d, $J = 3$ Hz, *C*4); 161,87 (d, $J = 248$ Hz, *C*1); 177,53 (*C*7).

Síntese de 2-ciano-3-(4-fluorofenil)acrilato de potássio

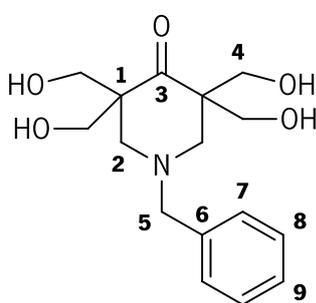


Ao 2-ciano-3-(4-fluorofenil)acrilato de metilo (100 mg; 0,49 mmol) foi adicionada uma solução de KOH 10% (181 mg, 3 mmol; 6 eq.) previamente preparada. Deixou-se a mistura reacional em refluxo durante 1 h. Formou-se um precipitado sólido que foi filtrado e lavado com H_2O . Depois de seco, o produto foi identificado como sendo o 2-ciano-3-(4-fluorofenil)acrilato de potássio (96 mg; 0,41 mmol; 84%), com base no seu espectro de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.: 259°C (dec); bandas representativas

no espectro de IV (Nujol), ν_{\max} : 2209, 1625, 1587, 1514, 1460, 1417; 1395, 1367, 1295; 1251 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 7,42 (2H, t, $J = 8,8$ Hz, H_2); 8,09-8,12 (2H, m, H_3); 8,33 (1H, s, H_5). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6): 103,60 (C_6); 113,96 (C_7); 116,69 (d, $J = 22$ Hz, C_2); 119,71 (C_8); 128,38 (d, $J = 3$ Hz, C_4); 133,60 (d, $J = 10$ Hz, C_3); 153,31 (C_5); 164,62 (d, $J = 258$ Hz, C_1).

Método D

Síntese de 1-benzil-3,3,5,5-tetra(hidroximetil)piperidin-4-ona



A uma solução de 1-benzil-4-piperidona (100 μL ; 0,53 mmol) numa solução aquosa de NaHCO_3 0,05 M (2 mL) foi adicionado formaldeído aquoso (215 μL ; 2,65 mmol; 5 eq.). A mistura reacional foi mantida a uma temperatura controlada de 8°C durante 15 h. Depois permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante 5 h e conclui-se por TLC que a reação estava terminada. Extraiu-se a fase aquosa com AcOEt

(4x2mL) e a fase orgânica foi separada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido no evaporador rotativo. Ao resíduo adicionou-se clorofórmio, que levou à formação de um sólido. O produto foi filtrado, lavado com CHCl_3 obtendo-se um sólido branco identificado como sendo 1-benzil-3,3,5,5-tetra(hidroximetil)piperidin-4-ona (65 mg; 0,21 mmol; 40%) com base no seu espectro de de RMN (^1H e ^{13}C). P.f.: 136-138°C; bandas representativas no espectro de IV (Nujol), ν_{\max} : 3447; 3386; 1683; 1494; 1457; 1377; 1356; 1316; 1271; 1259 cm^{-1} . ^1H RMN, δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 2,60 (4H, s, H_2); 3,52 (8H, dd, $J = 11,2$; 5,2 Hz, H_4); 3,58 (2H, s, H_5); 7,24-7,31 (5H, m, $H_7 - H_9$). ^{13}C RMN, δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6): 55,96 (C_1); 56,22 (C_2); 62,09 (C_5); 62,96 (C_4); 126,96 (C_9); 128,21 (C_8); 128,56 (C_7); 138,46 (C_6); 212,86 (C_3).

CAPÍTULO 4

Bibliografía

- (1) Kato, T.; Furukawa, T. A.; Mantani, A.; Kurata, K.; Kubouchi, H.; Hirota, S.; Sato, H.; Sugishita, K.; Chino, B.; Itoh, K.; et al. Optimising First- and Second-Line Treatment Strategies for Untreated Major Depressive Disorder - the SUND Study: A Pragmatic, Multi-Centre, Assessor-Blinded Randomised Controlled Trial. *BMC Med.* **2018**, *16* (103), 1–16.
- (2) Gao, S. Y.; Wu, Q. J.; Sun, C.; Zhang, T. N.; Shen, Z. Q.; Liu, C. X.; Gong, T. T.; Xu, X.; Ji, C.; Huang, D. H.; et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Early Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies of More than 9 Million Births. *BMC Med.* **2018**, *16* (205), 1–14.
- (3) El-Hage, W.; Leman, S.; Camus, V.; Belzung, C. Mechanisms of Antidepressant Resistance. *Front. Pharmacol.* **2013**, *4* (146), 1–23.
- (4) American Psychiatric Association (APA). Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. *Am. J. Psychiatric* **2010**, *150* (4), 1–26.
- (5) OECD; Europeia, C. Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. **2018**.
- (6) Silva, M.; Sampaio, D. Antidepressivos e Suicídio Nos Adolescentes. *Acta Med. Port.* **2011**, *24* (4), 603–612.
- (7) Xavier, M.; Baptista, H.; Mendes, J.; Magalhães, P.; Caldas-de-Almeida, J. Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal - Rationale, Design and Fieldwork Procedures. *Int. J. Ment. Health Syst.* **2013**, *7* (1), 1–10.
- (8) Al-Harbi, K. S. Treatment-Resistant Depression: Therapeutic Trends, Challenges, and Future Directions. *Patient Prefer. Adherence* **2012**, *6*, 369–388.
- (9) Davis, B. A.; Nagarajan, A.; Forrest, L. R.; Singh, S. K. Mechanism of Paroxetine (Paxil) Inhibition of the Serotonin Transporter. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–13.
- (10) Rhoten, R. D.; D., R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Critical Look at the Antidepressants and an Assessment of Potential Liability Faced by Their Manufacturers. **2002**, 1–59.
- (11) Castrén, E. Is Mood Chemistry? *Nat. Rev. Neurosci.* **2005**, *6*, 241–246.
- (12) Steiner, J. P.; Bachani, M.; Wolfson-Stofko, B.; Lee, M. H.; Wang, T.; Li, G.; Li, W.; Strayer, D.; Haughey, N. J.; Nath, A. Interaction of Paroxetine with Mitochondrial Proteins Mediates Neuroprotection. *Neurotherapeutics* **2015**, *12* (1), 200–216.
- (13) Sangkuhl, K.; Klein, T.; Altman, R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) Pathway. *NIH Public Access* **2009**, *19* (11), 907–909.
- (14) Han, J.; Wang, L.; Bian, H.; Zhou, X.; Ruan, C. Effects of Paroxetine on Spatial Memory Function and Protein Kinase C Expression in a Rat Model of Depression. *Exp. Ther. Med.* **2015**, *10* (4),

- 1489–1492.
- (15) Sugi, K.; Itaya, N.; Katsura, T.; Igi, M.; Yamazaki, S.; Ishibashi, T.; Yamaoka, T.; Kawada, Y.; Tagami, Y.; Otsuki, M.; et al. Improved Synthesis of Paroxetine Hydrochloride Propan-2-ol Solvate through One of Metabolites in Humans, and Characterization of the Solvate Crystals. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *48* (4), 529–536.
- (16) Buxton, P. C.; Lynch, I. R.; Roe, J. M. Solid-State Forms of Paroxetine Hydrochloride. *Int. J. Pharm.* **1988**, *42* (1–3), 135–143.
- (17) Henderson, D. C.; Edwards, R. G.; Weston, B. J.; Dewdney, J. M. Immunological Studies on Paroxetine, a Novel Anti-Depressant Drug. *J. Immunopharmac.* **1988**, *10* (4), 361–367.
- (18) Jornil, J.; Jensen, K. G.; Larsen, F.; Linnet, K. Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of Paroxetine and Estimation of Their Importance for Human Paroxetine Metabolism Using a Population-Based Simulator. *Drug Metab. Dispos.* **2010**, *38* (3), 376–385.
- (19) Kaye, C. M.; Haddock, R. E.; Langley, P. F.; Mellows, G.; Tasker, T. C. G.; Zussman, B. D.; Greb, W. H. A Review of the Metabolism and Pharmacokinetics of Paroxetine in Man. *Acta Psychiatr. Scand.* **1989**, *80* (350 S), 60–75.
- (20) Yu, M. S.; Lantos, I.; Peng, Z. Q.; Yu, J.; Cacchio, T. Asymmetric Synthesis of (-)-Paroxetine Using PLE Hydrolysis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (30), 5647–5651.
- (21) Chaubey, N. R.; Ghosh, S. K. An Enantiodivergent and Formal Synthesis of Paroxetine Enantiomers by Asymmetric Desymmetrization of 3-(4-Fluorophenyl)Glutaric Anhydride with a Chiral SuperQuat Oxazolidin-2-One. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (15–16), 1206–1212.
- (22) Liu, L. T.; Hong, P. C.; Huang, H. L.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J.; Wen, Y. S. Asymmetric Syntheses of Trans-3,4-Disubstituted 2-Piperidinones and Piperidines. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12* (3), 419–426.
- (23) Gangula, S.; Kolla, N. K.; Elati, C.; Dongamanti, A.; Bandichhor, R. Improved Process for Paroxetine Hydrochloride Substantially Free from Potential Impurities. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (22), 3344–3360.
- (24) Hynes, P. S.; Stupple, P. A.; Dixon, D. J. Organocatalytic Asymmetric Total Synthesis of (R)-Risperidone and Formal Synthesis of (3S,4R)-Paroxetine. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1389–1391.
- (25) Czibula, L.; Nemes, A.; Sebök, F.; Szántay, C.; Mák, M. A Convenient Synthesis of (-)-Paroxetine. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, No. 15, 3336–3339.
- (26) De Risi, C.; Fanton, G.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanirato, V. Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of Trans-3,4-Disubstituted-Piperidines: Applications to (-)-Paroxetine.

- Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (2), 131–155.
- (27) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J. R. A Short Formal Synthesis of Paroxetine. Diastereoselective Cuprate Addition to a Chiral Racemic Olefinic Amido Ester. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (44), 7805–7807.
- (28) Engelstoff, M.; Hansen, J. B. Synthesis and 5HT Modulating Activity of Stereoisomers of 3-Phenoxymethyl-4-Phenylpiperidines. *Acta Chem. Scand.* 1996, pp 164–169.
- (29) Despiaud, C. F.; Dominey, A. P.; Harrowven, D. C.; Linclau, B. Total Synthesis of (±)-Paroxetine by Diastereoconvergent Cobalt-Catalysed Arylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, No. 20, 4335–4341.
- (30) Chavan, S. P.; Khobragade, D. A.; Pathak, A. B.; Kalkote, U. R. Convenient Formal Synthesis of (±)-Paroxetine. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (18), 3143–3149.
- (31) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. Efficient Heck Arylations of Cyclic and Acyclic Acrylate Derivatives Using Arenediazonium Tetrafluoroborates. A New Synthesis of the Antidepressant Drug (±)-Paroxetine. *Org. Lett.* **2006**, *8* (8), 1657–1660.
- (32) Ding, J.; Rybak, T.; Hall, D. G. Synthesis of Chiral Heterocycles by Ligand-Controlled Regiodivergent and Enantiospecific Suzuki Miyaura Cross-Coupling. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–9.
- (33) Yamada, S.; Jahan, I. A New Route to 3,4-Disubstituted Piperidines: Formal Synthesis of (-)-Paroxetine and (+)-Femoxetine. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (50), 8673–8676.
- (34) Kubota, K.; Watanabe, Y.; Hayama, K.; Ito, H. Enantioselective Synthesis of Chiral Piperidines via the Stepwise Dearomatization/Borylation of Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (13), 4338–4341.
- (35) Koech, P. K.; Krische, M. J. Enantioselective Total and Formal Syntheses of Paroxetine (PAXIL) via Phosphine-Catalyzed Enone α -Arylation Using Arylbismuth(V) Reagents: A Regiochemical Complement to Heck Arylation. *Tetrahedron* **2006**, *62* (45), 10594–10602.
- (36) Chen, C. Y.; Chang, B. R.; Tsai, M. R.; Chang, M. Y.; Chang, N. C. Regioselective Reduction of N-Alkyl-3-Sulfonyl Glutarimides to δ -Lactams. Formal Synthesis of (±)-Paroxetine and (±)-Tacamonine. *Tetrahedron* **2003**, *59* (47), 9383–9387.
- (37) Chang, M. Y.; Chen, C. Y.; Tasi, M. R.; Tseng, T. W.; Chang, N. C. New Synthesis and Application of 3-Substituted Prolinols. *Synthesis*. **2004**, No. 6, 840–846.
- (38) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to α,β -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (26), 4305–4309.

- (39) Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. Highly Enantioselective Organocatalytic Synthesis of Piperidines. Formal Synthesis of (-)-Paroxetine. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (17), 1943–1946.
- (40) Somaiah, S.; Sashikanth, S.; Raju, V.; Reddy, K. V. An Efficient and Stereoselective Synthesis of (3S,4R)-(-)-Trans-4-(4'-Fluorophenyl)-3-Hydroxymethyl-N-Methylpiperidine. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22* (1), 1–3.
- (41) Faruk, E. A.; Martin, R. T. U.S. Patent. **1990**, 4,902,801.
- (42) Jensen, K. L.; Poulsen, P. H.; Donslund, B. S.; Morana, F.; Jørgensen, K. A. Asymmetric Synthesis of γ -Nitroesters by an Organocatalytic One-Pot Strategy. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1516–1519.
- (43) White, N. A.; Ozboya, K. E.; Flanigan, D. M.; Rovis, T. Rapid Construction of (-)-Paroxetine and (-)-Femoxetine via an N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Homoenolate Addition to Nitroalkenes. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3* (4), 442–444.
- (44) Zhang, Y.; Liao, Y.; Liu, X.; Yao, Q.; Zhou, Y.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic Michael/Ring-Closure Reaction of α,β -Unsaturated Pyrazoleamides with Amidomalonates: Asymmetric Synthesis of (-)-Paroxetine. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (42), 15119–15124.
- (45) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Michael Additions to α,β -Unsaturated Imides Catalyzed by a Salen-Al Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11204–11205.
- (46) Paraskar, A. S.; Sudalai, A. Co-Catalyzed Reductive Cyclization of Azido and Cyano Substituted α,β -Unsaturated Esters with NaBH₄: Enantioselective Synthesis of (R)-Baclofen and (R)-Rolipram. *Tetrahedron* **2006**, *62* (20), 4907–4916.
- (47) Kim, M. H.; Park, Y.; Jeong, B. S.; Park, H. G.; Jew, S. S. Synthesis of (-)-Paroxetine via Enantioselective Phase-Transfer Catalytic Monoalkylation of Malonamide Ester. *Org. Lett.* **2010**, *12* (12), 2826–2829.
- (48) Bower, J. F.; Riis-Johannessen, T.; Szeto, P.; Whitehead, A. J.; Gallagher, T. Stereospecific Construction of Substituted Piperidines. Synthesis of (-)-Paroxetine and (+)-Laccarin. *Chem. Commun.* **2007**, *2* (7), 728–730.
- (49) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J. R. A Formal Synthesis of (-)-Paroxetine by Enantioselective Ring Enlargement of a Trisubstituted Prolinol. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, No. 21, 3543–3551.
- (50) Nemoto, T.; Sakamoto, T.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. Ir-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Formal Enantioselective Synthesis of (-)-Paroxetine. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (29), 4977–4981.

- (51) Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. Catalytic Enantioselective Conjugate Reduction of Lactones and Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253–11258.
- (52) Devalankar, D. A.; Karabal, P. U.; Sudalai, A. Optically Pure γ -Butyrolactones and Epoxy Esters via Two Stereocentered HKR of 3-Substituted Epoxy Esters: A Formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Ro 67-8867 and (+)-Eldanolide. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (8), 1280–1285.
- (53) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis with Water: Efficient Kinetic Resolution of Terminal Epoxides by Means of Catalytic Hydrolysis. *Science*. **1997**, *277* (5328), 936–938.
- (54) Wang, Z. Menke Nitration. *Compr. Org. Name React. Reagents* **2010**, 1893–1896.
- (55) Hashmi, A. Cross-Aldol Condensation of Isobutyraldehyde and Formaldehyde Using Phase Transfer Catalyst. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, 382–386.
- (56) Meninno, S.; Lattanzi, A. Asymmetric Aldol Reaction with Formaldehyde: A Challenging Process. *Chem. Rec.* **2016**, 2016–2030.
- (57) Amarasekara, A. S.; Ha, U.; Fonari, M. S.; Bejagam, S. N.; Margetić, D. Sulfuric Acid and Amberlyst-H+ Catalyzed Condensation Reactions of Renewable Keto Acids with Paraformaldehyde: Synthesis of a New Dispiro Bis-Lactone Ring System 2,9,13-Trioxadispiro[4.1.4.3]Tetradecane-3,6,10-Trione. *RSC Adv.* **2017**, *7* (39), 23917–23923.
- (58) Kaupmees, K.; Trummal, A.; Leito, I. Basicities of Strong Bases in Water: A Computational Study. *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87* (4), 385–395.
- (59) Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. Extension of the Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile to a Full Span of 28 PKa Units: Unification of Different Basicity Scales. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (3), 1019–1028.
- (60) Ding, Y.; Luo, S.; Adijiang, A.; Zhao, H.; An, J. Reductive Deuteration of Nitriles: The Synthesis of α,α -Dideuterio Amines by Sodium-Mediated Electron Transfer Reactions. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12269–12274.
- (61) Vilches-Herrera, M.; Werkmeister, S.; Junge, K.; Börner, A.; Beller, M. Selective Catalytic Transfer Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Using Pd/C. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (3), 629–632.
- (62) Grieco, P. A.; Hiroi, K. α -Hydroxymethylation of γ - and δ -Lactones: A New Synthesis of α -Methylene- γ -Butyrolactones. *J. Chem. Soc.* **1974**, *158* (1), 145–146.