UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

RONALDO CESAR DA SILVA

**ESTUDOS SOBRE A PREPARAÇÃO DE
ISOQUINUCLIDINAS A PARTIR DE SAIS DE
PIRIDÍNIO**

Versão corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG

29/07/2019

RONALDO CESAR DA SILVA

**ESTUDOS SOBRE A PREPARAÇÃO DE
ISOQUINUCLIDINAS A PARTIR DE SAIS DE
PIRIDÍNIO**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências (Área: Química)*

Orientador (a): Prof (a). Dr (a). Lílana Marzorati

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

Silva, Ronaldo Cesar
S586e Estudos sobre a preparação de isoquinuclidinas a partir de sais de piridínio / Ronaldo Cesar Silva. - São Paulo, 2019.
117 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Marzorati, Liliansa

1. Sais de piridínio. 2. oxazolidinas. 3. isoquinuclidinas. I. T. II. Marzorati, Liliansa, orientador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por todo o suporte em todos os aspectos da vida, sem os quais a conclusão ou até mesmo o início deste trabalho não teria sido possível, em especial a minha mãe por sempre acreditar em mim, te amo mãe.

Agradeço a CNPQ, pela oportunidade de bolsa que permitiu a devida dedicação a execução deste trabalho.

Agradeço a Prof^a Liliana Marzorati, por todo o apoio e orientação nesta jornada, uma excelente profissional e ainda mais excelente amiga e conselheira, sou extremamente grato por ter tão maravilhosa pessoa em minha jornada.

Agradeço aos professores Claudio, Alcindo, Zaim, Jonas, Paulo, Frank, Pérola e Joseph, quer seja pelos conselhos e discussões que enriqueceram este trabalho, quer seja pelo empréstimo de reagentes ou outros recursos que se fizeram necessários para conclusão deste.

Agradeço em especial as meninas da central analítica, Cristiane e Janaína, que realizaram um verdadeiro milagre e possibilitaram a conclusão deste trabalho no devido prazo, além de todas as dicas e sugestões de análises (Janaína em especial também por uma conversa que restaurou minha paz de uma forma única), Marcos Archilla, não é da central, mas contribuiu de igual maneira.

Agradeço aos meus ICs, vocês foram fantásticos, vocês fizeram parte disto, em especial você Maíra.

Agradeço a Rebeca, pois além de ser uma excepcional colega de laboratório, se mostrou uma mentora adicional, foi uma honra trabalhar com alguém que no futuro será uma doutora sem igual.

Aos demais colegas, Bruno, Charles, Douglas, Fábio, Noemi, pelas boas lembranças.

Aos amigos: Juliana, Yuly, Diego, TJ, Michael, Fernanda, Palha, Smurff, Caterine, Alessandra, Anabel, Gi Bonesi, Gi Correia, Karina, Romano, Celeste, Bruna e também Andrea, agradeço por toda compreensão e apoio, por ouvirem, por falarem, por me apoiar e não me deixarem fraquejar e manterem minha psique saudável, pelas risadas, choros e momentos compartilhados, vocês sempre morarão em meu coração.

E por último, mas não menos importante, a Matheus Duarte de Oliveira, meu namorado, meu melhor amigo, meu amado, seu amor me renasce todas as vezes que sinto não ter mais forças, eu te amo.

RESUMO

Silva, R.C. “**Estudos sobre a preparação de isoquinuclidinas a partir de sais de piridínio**” . 2019. (117 p). Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Quando os sais tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1a**) e tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio (**1b**) foram submetidos à reação aldólica com dois aldeídos aromáticos, na presença de hidróxido de sódio aquoso, na concentração de 10% (m/v), em lugar dos aldóis esperados, formaram-se oxazolidinas, pelo ataque do oxigênio às posições adjacentes ao átomo de nitrogênio do anel heterocíclico. Em ambos os casos foram obtidas duas oxazolidinas isoméricas e, para o sal **1b**, observou-se completa regioseletividade, a favor do ataque ao carbono do anel heterocíclico substituído pelo grupo fenila.

O procedimento para a preparação das oxazolidinas foi otimizado, passando-se a utilizar um sistema líquido/líquido (diclorometano/água) e, como catalisador de transferência de fase, o brometo de hexadecil-trimetilamônio.

As reações aldólicas produziram as oxazolidinas derivadas do sal **1a** e do *p*-cloro ou *m*-clorobenzaldeídos, em cerca de 60% de conversão. Estas oxazolidinas instáveis que não puderam ser isoladas, mas que foram utilizadas diretamente na reação de Diels-Alder com o dienófilo *N*-metilmaleimida. Os adutos formados foram isolados por cromatografia de coluna em sílica e a análise estrutural, realizada por experimentos de RMN de ¹H, indicou que se tratavam das formas isomerizadas dos adutos originais. Nestes novos adutos, o anel oxazolidínico está voltado para a dupla ligação do biciclo.

A reação aldólica do sal **1a** com um aldeído contendo um centro estereogênico (aldeído de Garner) produziu em uma mistura de oxazolidinas isoméricas. O produto bruto desta reação foi submetido à cicloadição com *N*-metilmaleimida, resultando um produto, isolado por cromatografia em coluna de sílica, cujos dados espectroscópicos sugerem trata-se de uma isoquinuclidina sob a forma de dois rotâmeros.

Palavras chave: sais de piridínio, oxazolidinas, isoquinuclidinas

ABSTRACT

Silva, R.C. “**Studies on the preparation of Isoquinuclidines from Pyridinium salts**” . 2019. (117 p). Master Thesis – Graduate Program in Chemistry, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Two pyridinium salts, namely N-methyl-2,4,6-triphenylpyridinium (**1a**) and N-methyl-2,4-diphenyl-6-tert-butylpyridinium (**1b**) tetrafluoroborates were submitted to aldol addition to two aromatic aldehydes, in the presence of aqueous sodium hydroxide (10% w/v). In lieu of the expected aldol products, oxazolidines were formed, as a result of the nucleophilic attack of the aldolate to the heterocyclic ring. Such products were unstable and could not be isolated by usual purification methods. Improved conversion (60%) could be achieved under phase transfer conditions, using as catalyst the hexadecyltrimethyl ammonium bromide. Some diastereoselectivity was observed for the aldol addition of salt **1a** to *p*-chlorobenzaldehyde (3:1). As for **1b**, although complete regioselectivity could be observed in the analogous aldol addition, the diastereomeric oxazolidines were formed in equal amounts. However after some time, the diastereomeric ratio changed substantially.

The cycloaddition of oxazolidines, derived from *p*-chloro or *m*-chlorobenzaldehyde, and using *N*-methylmaleimide as dienophile, yielded the corresponding isoquinuclidines that were isolated by column chromatography. However, using such purification method, the original adducts were isomerized to new isoquinuclidines, bearing the oxazolidine ring *syn* to the bicycle double bond.

In order to try to prepare optically active isoquinuclidines, the aldol reaction was performed with **1a** and an aldehyde bearing a stereo defined center (Garner aldehyde). Purification by column chromatography on silica allowed for the isolation of a single product. Spectral data point to an isoquinuclidine structure, but full interpretation was precluded by the presence of rotamers.

Keywords: pyridinium salts, oxazolidines, isoquinuclidines.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ – deslocamento químico

Boc – terc-butiloxicarbonila

CDCl_3 – clorofórmio deuterado

COSY – correlação homonuclear (acomplamento $^1\text{H} - ^1\text{H}$)

DEAD – di-etil-azo-di-carboxilato

DIAD – di-isopropil-azo-di-carboxilato

DMA – *N,N*-di-metilacetamida

d – dubleto

dd – duplo dubleto

DMSO – dimetilsufóxido

J – constante de acoplamento

m – multiplete

NOE – efeito nuclear Overhauser

NOESY – espectroscopia 2D do efeito nuclear Overhauser

Nu – nucleofilo

Ph - fenila

RMN de ^1H – ressonância magnética nuclear de prótons

RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono

s – singlete

t – tripleto

t_{ap} – tripleto aparente

TEBAC – hidroperóxido de terc-butila

SUMÁRIO

I - INTRODUÇÃO	10
I.1. A preparação de sais de piridínio	11
I.2. A reatividade dos sais de 2,4,6-trifenilpiridínio	22
I.2.1. O deslocamento nucleofílico	22
I.2.2. Sais de piridínio como precursores de radicais livres	24
I.2.3. Os primeiros relatos da reação de sais de piridínio com aldeídos	28
I.2.4. A formação de oxazolidinas-di-hidropiridinas a partir de sais de 2,4,6-trifenil piridínio	31
I.3. Isoquinuclidinas preparadas pela reação de Diels-Alder de di-hidropiridinas com dienófilos	33
I.3.1. Di-hidropiridinas	33
II. OBJETIVOS	37
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
IV. CONCLUSÕES	62
V – PARTE EXPERIMENTAL	63
V.1 - Instrumentos, solventes e reagentes	63
V.2 - Preparação dos sais de piridínio	64
V.2.1 - Tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1a)	64
V.2.2 - Tetrafluoroborato de N-metil- 2,4-difenil-6-tertbutilpiridínio (1b)	64
V.3 – Preparação das oxazolidinas- 1,2-dihidropiridinas	65
V.3.1 – Procedimento geral	65
V.3.2 – Reação do piridínio (1a) com o p-clorobenzaldeído	66
V.3.3 – Reação do piridínio (1a) com o m-clorobenzaldeído	67
V.3.4 – Reação do piridínio (1a) com o p-nitrobenzaldeído	67
V.3.5 - Reação do piridínio (1a) com o aldeído de Garner de configuração (S)	68
V.3.6 – Reação do piridínio (1b) com o p-clorobenzaldeído	68
V.4 – Preparação das isoquinuclidinas	69
V.4.1 – Procedimento geral das reações de cicloadição de Diels-Alder com a N-metilmaleimida	69
V.4.2 – Reação da N-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e p-clorobenzaldeído	69
V.4.2.1 – Aduto “Majoritário”	70
V.4.2.2 – Aduto “Minoritário” isomerizado	70
V.4.2.3 – Aduto “Majoritário” isomerizado	71
V.4.3 – Reação da N-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e m-clorobenzaldeído	72
V.4.3.1 – Aduto “Majoritário”	72
V.4.3.2 – Aduto “Minoritário”	73
V.4.4 – Reação da N-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e aldeído de Garner de configuração (S)	73
V.4.4.1 – Aduto único	74
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	75
APÊNDICES	78
SÚMULA CURRICULAR	116
LISTA DE ANEXOS	117

I. INTRODUÇÃO

Sais de piridínio são heterocíclicos em que um átomo de nitrogênio participa de um anel de seis membros, provido de aromaticidade. Nestes sais o anel de seis membros pode apresentar variados padrões de substituição, sendo os mais comuns:

em que A, B e C podem ser iguais ou diferentes

Figura 1. Padrões de substituição de sais de piridínio tri-substituídos.

Sais de piridínio têm diferentes aplicações, quer sejam biológicas quer sejam industriais. Assim, possuem reconhecida atividade anti-microbiana¹, podem ser utilizados como líquidos iônicos², como catalisadores de transferência de fase³, como agentes de transfecção⁴ etc. Além disso, alguns produtos naturais, presentes em esponjas marinhas, apresentam mais de um anel piridínico, que podem estar contidos em macrociclos ou compoendo estruturas abertas⁵ (figura 2)

Figura 2. Alguns produtos naturais presentes em esponjas marinhas

I.1. A preparação de sais de piridínio;

Para a preparação de sais de piridínio, o método mais simples é a alquilação de piridinas com o padrão de substituição desejado, em uma reação de substituição nucleofílica alifática. Porém, este método aparentemente simples, apresenta alguns problemas já que não pode ser aplicado a haletos arílicos. Além disso, para haletos secundários e terciários o rendimento do sal desejado pode ser comprometido por reações paralelas de desidro-halogenação. No caso em que se pretenda preparar um sal de piridínio em que o grupo R é quiral, tornar-se-á necessário considerar uma possível racemização do centro estereogênico em um processo de substituição unimolecular.

Uma alternativa interessante para a preparação desse tipo de composto é a chamada reação de Zincke, em que o cloreto de 1-(2,4-dinitro-fenil)piridínio reage com anilinas ou aminas alifáticas. O esquema 1 exemplifica a reação para a preparação de uma série de sais de piridínio, a partir de várias anilinas⁶.

Esquema 1

R = o-CN, p-CN, p-CoMe, p-CO₂H, o-CF₃, o-Cl, m-CN, m-CO₂H, m-Cl, m-CF₃, p-CONH₂, m-CONH₂, p-Cl, 1-naftil, m-OH, o-Me, o-OMe, H, m-Me, o-OH, p-Me, p-OH

Um dado interessante diz respeito às condições empregadas para anilinas menos nucleofílicas ($pK_{aH} < 2,75$). Neste caso, foi empregado um grande excesso de anilina, temperatura de 150 °C e prolongados tempos de reação. Tais condições drásticas foram necessárias para vencer a nucleofugidade competitiva da anilina reagente, quando comparada à da dinitroanilina.

O mecanismo proposto para a reação de Zincke é do tipo S_N (ANRORC), já que envolve uma substituição nucleofílica via adição de um nucleófilo, seguida de uma abertura de anel e subsequente fechamento, como ilustrado no esquema que se segue, para a formação do cloreto de *N*-fenil-piridínio⁷.

Esquema 2

A reação do sal de Zincke com aminas primárias contendo um centro estereogênico procede sem que haja racemização, como exemplificado para a preparação do sal derivado do (*R*)-(-)-fenilglicinol⁸ (Esquema 3).

Esquema 3

A importância do conhecimento do mecanismo da reação é evidenciado na obtenção de sais de piridínio derivados de aminoácidos, via reação de Zincke. Quando esta reação foi feita empregando ésteres de α -aminoácidos e em condições análogas às descritas no esquema 4, os sais de piridínio correspondentes foram obtidos em bom rendimento, mas sob forma racêmica. Surpreendentemente, quando foram empregados α -aminoácidos, não foi observada qualquer reação. O emprego de um novo procedimento experimental, em duas etapas, foi a solução encontrada para a preparação dos sais de piridínio desejados. Assim, em uma primeira etapa, um sal de Zincke, dissolvido em metanol, foi feito reagir com uma mistura equimolar de L-Leucina e dietilamina, na presença de carbonato de potássio. Após 16h de reação, isolou-se um intermediário de reação, análogo ao intermediário **A** (vide esquema 2), proposto no esquema 4. Este composto foi isolado em bom rendimento e, após tratamento com ácido acético, em etanol, a 45 °C, conduziu à betaína correspondente opticamente ativa⁹.

Esquema 4

Quando o procedimento acima foi aplicado a uma série de α -aminoácidos, foram obtidas as betaínas correspondentes em rendimentos que variaram de 28 a 55%⁹ (Tabela 1).

Tabela 1. Preparação de betaínas derivadas de α -aminoácidos

α -aminoácido	betaína	α -aminoácido	betaína
L-Leucina	28%	L-Triptofano	28%
L-Fenilalanina	30%	D-Fenilglicina	28%
L-Serina	27%	L-Carnosina	55%

A utilização de sais de Zincke para a preparação de sais de piridínio apresenta duas principais limitações:

(i) não é efetiva para a preparação de sais substituídos nas posições 2- e 6- , em função do impedimento estérico ao ataque da amina reagente a tais posições⁷.

(ii) nas condições mais frequentemente utilizadas em tais reações (aquecimento convencional e longos tempos de reação), baixos rendimentos de sais de piridínio foram obtidos quando foram empregadas anilinas menos nucleofílicas. Assim, para anilinas cujo ácido conjugado (pK_aH) era inferior a 2,75, o rendimento máximo foi de 20%. Porém, para anilinas cujo pK_aH era superior a 3,75, os correspondentes sais de piridínio N-arilados foram obtidos em rendimentos quantitativos⁶.

A limitação descrita em (ii) pôde ser contornada pelo emprego de microondas e excessos de anilina variáveis em função do seu valor de pK_aH ⁶. Assim, para a anilinas com $pK_aH < 2,75$ foram utilizados 12 equivalentes de anilina. Para anilinas com pK_aH entre 2,75 e 3,75, era necessário utilizar 3 equivalentes de anilina e apenas de 1,2 a 2 equivalentes para anilinas com pK_aH superior a 3,75. Estes protocolos experimentais foram empregados partindo da premissa de que a 2,4,-dinitro-anilina e a anilina reagente podem apresentar nucleofugicidade semelhantes, tornando necessário um deslocamento do equilíbrio pelo emprego de um grande excesso da amina reagente (vide mecanismo, esquema 2)⁶.

Alternativamente, sais de piridínio sem substituição anelar foram N-alquilados empregando a reação de Mitsunobu a partir de alcoóis¹⁰ (esquema 5).

Esquema 5

R = Me, Et, n-Bu, n-Oct, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$, PhCH_2 , i-Pr

DIAD = Azo-dicarboxilato de di-isopropila

Pela utilização deste método, mesmo substratos de baixa nucleofilicidade, tais como os sais derivados da lutidina (**3**) ou a acridina (**4**) puderam ser transformados nos correspondentes sais de piridínio (Esquema 6)

Esquema 6

Quando a mesma reação foi realizada a partir da piridina e de β -amino-álcoois de configuração definida, foi possível preparar sais de piridínio quirais, via uma alquilação seletiva do sal de amônio de menor pKa, permanecendo intacto o grupamento amônio do β -amino-álcool empregado (Esquema 7).

Esquema 7

O esquema 8 apresenta o mecanismo da reação de Mitsunobu¹¹ com alcoóis, conduzindo à alquilação do nitrogênio anelar do sal de piridínio original.

Esquema 8

PS ; em lugar de DEAD, como expresso no mecanismo, pode-se usar DIA

Sais do tipo 3 (vide figura 1), com os mesmos substituintes nas posições 2-, 4- e 6-, podem ser facilmente preparados a partir dos correspondentes sais de pirílio, como exemplificado no esquema que se segue para os tetrafluoroboratos de 2-,4- e 6- trimetil- ou trifenil-piridínio¹².

Esquema 9

Estudos mecanísticos^{13,14} conduziram à proposição do seguinte mecanismo para a reação do sal de pirílio com aminas (Esquema 10)

Esquema 10

A formação da amida di-viníloga **5** pode ser detectada por espectroscopia de C-13, na reação do tetrafluoroborato de 2-,4-,6-pirílio com butilamina. Estudos cinéticos demonstraram que a abertura do anel do sal de pirílio e a desprotonação, conduzindo a **5**, são passos rápidos. Porém, o fechamento que leva à formação do anel do sal de piridínio é o passo lento da reação, já que foram observadas as seguintes ordens de reação : ordem 1 com relação ao sal de pirílio e ordem zero com relação à amina¹⁴.

Para a reação entre o sal de pirílio e a amina, um dado interessante diz respeito à proporção entre os reagentes que deve ser empregada para melhores resultados. Assim, a relação ideal é de 1:2 (amina:sal de pirílio). Quando se empregam relações inferiores, é possível detectar a formação da pseudo-base **6**, resultante do ataque de traços de água presentes no meio e que, lentamente, se converte no sal de piridínio esperado. Estes dados experimentais, levaram à conclusão de que o segundo equivalente de amina é responsável pela desprotonação de **4**. O emprego de excesso de amina pode ser substituído pelo emprego de um equivalente de trietilamina, o que reforça a proposição do papel da amina na desprotonação de **4**. Por outro lado, o fechamento da amida viníloga **5** pode ser acelerado pela adição de ácido que, associando-se por ligação de hidrogênio ao grupo amino e ao grupo carbonila da amida viníloga, facilita o necessário contato para o fechamento do anel¹².

As considerações acima permitem delinear dois procedimentos ideais para a preparação de sais de piridínio pela reação do sal de pirílio **3** com aminas: (i) agitação, à temperatura ambiente, de uma mistura de sal de pirílio e amina (em excesso), dissolvidos em diclorometano ou éter (recomendado para a reação com aminas primárias), (ii) adição de ácido acético logo após efetuada a mistura dos reagentes. Este último procedimento é indicado para as reações com aminas secundárias e anilinas, que são mais lentas do que aquelas empregando aminas primárias.

Embora o tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio esteja disponível comercialmente, é possível prepará-lo na escala de multigramas por dois métodos distintos: (i) pela condensação de 2 equivalentes de acetofenona com um equivalente de benzaldeído, na presença de eterato de trifluoreto de

boro e (ii) fazendo reagir chalcona com fenilacetileno, na presença de éterato de trifluoreto de boro, em uma reação de Diels-Alder de demanda inversa¹⁶ (Esquema 11)

Esquema 11

O método (ii) ilustrado no esquema 11, é bastante recente (2018) e, permite obter o sal de 2,4,6-trifenil-pirílio em rendimento superior ao do método (i) (65% x 40%).

I.2. A reatividade dos sais de 2,4,6-trifenilpiridínio:

I.2.1. O deslocamento nucleofílico.

Os sais de 2,4,6-trifenil-piridínio são precursores importantes em processos preparativos em que aminas são transformadas em uma grande variedade de funções orgânicas, quer seja por reação com um nucleófilo externo, quer seja pela reação com o contra-íon do sal de piridínio. Inúmeros exemplos dessas transformações se devem ao grupo de pesquisa do Prof. A.R. Katritzky¹⁷. Algumas delas estão representadas no esquema que se segue e referem-se a estudos que tiveram seu início na década de 70 e se estenderam, com grande intensidade, até os anos 90 do século passado (Esquema 12).

Esquema 12

Para que se possam apresentar os possíveis mecanismos operando em tais reações, é preciso considerar que segundo o modelo Ingold / Winstein, diferentes espécies podem ser formadas no meio reacional, conduzindo a diferentes caminhos para a reação com o nucleófilo. Assim, em um mecanismo puramente S_N2 não deve haver qualquer dissociação do substrato antes do ataque do nucleófilo. Porém, no caso de haver dissociação, poderão ser formados um par iônico íntimo, com forte atração eletrostática entre cátion e ânion, ou um par separado por solvente ou, finalmente, um carbocátion livre, totalmente dissociado de seu contraíon. Este último caso caracterizaria o mecanismo clássico S_N1 , com racemização total de um substrato opticamente ativo (Esquema 13).

Esquema 13

No caso de sais de piridínio, o grupo de partida é uma piridina e, portanto, uma espécie neutra. Neste caso, segundo Katritzky e Masumarra¹⁸, em lugar de pares iônicos, formar-se-iam pares íon/molécula, em que haveria maior concentração de carga positiva sobre o N-substituinte. Assim sendo, os autores consideraram que há quatro possibilidades para deslocamento nucleofílico em sais de piridínio (Esquema 14). Com base em evidências cinéticas, os autores identificaram casos em que os mecanismos S_N1 e S_N2 devem atuar simultânea e competitivamente.

Esquema 14

I.2.2. Sais de piridínio como precursores de radicais livres.

Atualmente, novos usos sintéticos dos sais de 2,4,6,-trifenilpiridínio surgiram na literatura. Assim, em 2002, Garcia e col.¹⁹ relataram a ciclização do ácido 5-metil-4-hexenóico, na presença de luz e sais de piridínio quirais, os quais atuaram como foto-sensibilizadores. Nesta ciclização, a transferência de um elétron do substrato α,β -insaturado para o estado excitado tripleto do sal de piridínio deve ter gerado um radical e um cátion-radical, respectivamente. Este último, por ataque nucleofílico do oxigênio do grupo hidroxila, resultou no produto ciclizado em bom rendimento, porém com baixo excesso enantiomérico (menos de 10% para os três catalisadores quirais empregados). (Esquema 15). Embora Katritzky e col.²⁰ já tivessem relatado uma reação de sal de 2,4,6-trifenilpiridínio a qual ocorria via um mecanismo SET (single electron transfer),

o trabalho de Garcia e col.¹⁸ é o primeiro em que este tipo de sal, reagindo por transferência de elétrons, induziu quiralidade.

Esquema 15

Para demonstrar a importância deste novo despertar no uso dos sais de 2,4,6-trifenilpiridínio, em síntese orgânica, passaremos a relatar alguns dos vários trabalhos, datados de 2018 e 2019, em que tais sais foram empregados em reações de desaminação, via um processo de transferência mono-eletrônica (SET), promovido por luz visível. Um detalhe importante diz respeito ao fato de nesses processos não ser necessário utilizar qualquer tipo de catalisador.

Em um trabalho de Glorius e col.²¹, foram investigadas as reações de desaminação borilativa de aminas primárias, secundárias e benzílicas, via sais de piridínio e mediada por luz visível (Esquema 16) (Vide anexo A).

Esquema 16

O mecanismo proposto com base em evidências experimentais e cálculos teóricos é o que se segue, em que a etapa SET consiste na redução do sal de piridínio que subsequentemente gerará o radical a ser borilado (Esquema 17).

Esquema 17

A transferência de elétron para o sal de piridínio ocorreria pela ação da luz sobre um complexo ternário do tipo aceptor/doador, estabilizado por interação do tipo $\pi-\pi$, em que a dimetilacetamida tem participação, associando-se à diborana (figura 3)

Figura 3. Complexo entre o sal de piridínio, a diborana e DMA

Em outro trabalho, em que Gruko e col.²² utilizou sais de 2,4,6-trifenilpiridínio em um processo de fotoredox, aminas foram transformadas em uma grande série de alcinos substituídos (Esquema 18)(Vide anexo B).

Esquema 18

Embora de larga aplicação, é preciso lembrar que o baixo rendimento obtido para a desaminação de aminas primárias é uma limitação do método apresentado por Gruko e col.²².

Adições do tipo Michael também foram bem sucedidas²³ a partir de sais de 2,4,6-trifenilpiridínio, um doador de elétrons (éster de Hantzsch) e irradiação com LED azul, em presença de DMA. Neste caso, o complexo ternário seria constituído pelo doador/sal de piridínio/DMA (Esquema 19) (Vide anexo C)

Esquema 19

O acoplamento de Negishi entre sais de 2,4,6-trifenil-píridínio e vários compostos alquilzinco foi utilizado para a formação de ligação $C(sp^3)-C(sp^3)$ ²⁴. Este método sintético apresenta a vantagem de transformar aminas, que frequentemente compõem catálogos comerciais, em uma plêiade de outros compostos, incluindo compostos heterocíclicos e intermediários para a construção de moléculas de interesse farmacêutico (Esquema 20) (Vide anexo D).

Esquema 20 **1.2.3. Os primeiros relatos da reação de sais de piridínio com aldeídos.**

A desprotonação do grupo metila ligado ao anel aromático do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-piridínio gera uma azometino-ilida. A reatividade deste intermediário pode ser exemplificada por (i) cicloadições 1,3-dipolares ou por (ii) adições nucleofílicas ao grupo carbonila de aldeídos (Esquema 21).

Esquema 21

A reação de adição nucleofílica de uma ilida de piridínio a um aldeído foi descrita pela primeira vez por Krohnke²⁵, em 1935 (Esquema 22).

Esquema 22

Outro método para a preparação de N-(2-hidróxi-2-ariletil)piridínios foi descrito por Ratts et al²⁶ e consistiu em aquecer uma mistura de piridina, excesso de aldeído e ácido bromoacético (Esquema 23)

Esquema 23

Ar = Ph-X em que X= H, 4-CH₃, 3,4-Cl₂, 3,4-metilenodióxi, 4-NO₂, CCl₃, furila

Bergmann et al.²⁷ prepararam betaínas derivadas de sais de 1-(1-Carboxi-2-hidróxi-2-aril)piridínio, pela reação do brometo de 1-carbetóxi-metilpiriínio com aldeídos aromáticos (Esquema 24).

Esquema 24

Ar = 4-ClC₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄

Em 1967, Albrecht e Krohnke²⁸ identificaram, por RMN de ^1H , as oxazolidinas formada pela reação do brometo de p-nitrobenzil-quinolínio com três diferentes aldeídos aromáticos e propuseram um mecanismo para sua formação (Esquema 25).

Esquema 25

1.2.4. A formação de oxazolidinas-di-hidropiridinas a partir de sais de 2,4,6-trifenil piridínio.

Na literatura, há apenas dois relatos de reações de sais de trifenil-piridínio com aldeídos em meio básico. No mais antigo, Katritzky e col.²⁹ efetuaram a reação do tetrafluoroborato de *N*-benzil-2,4-difenil-piridínio com 3 aldeídos aromáticos, na presença de NaOH aquoso, obtendo as oxazolidinas correspondentes em rendimentos medianos (Esquema 26). Os autores

relataram que as oxazolidinas apresentavam-se como sólidos de baixo ponto de fusão, insolúveis em CDCl_3 e que se decompunham em DMSO-d_6 . Assim sendo, para identificá-las, os autores as dissolveram em CDCl_3 adicionando gotas de ácido trifluoroacético e registraram o RMN de ^1H dos trifluoroacetatos de 2,4-difenilpiridínio assim formados. Não há, em seu artigo, qualquer dado de constantes físicas ou de RMN de ^1H para as oxazolidinas preparadas, apenas dos sais delas derivados.

Esquema 26

Em um relato mais recente, Lin e col³⁰, reagiram as betaínas *N*-1-carboxi-etil- e *N*-1-carboximetil-2,4,6-trifenil-piridínio, com benzaldeído em benzeno a refluxo, por duas horas. O aquecimento provocou a descarboxilação das betaínas, com formação das ilidas correspondentes. Estas ilidas adicionaram-se ao aldeído, em uma reação aldólica (Esquema 27). Os autores não isolaram as oxazolidinas formadas, mas inferiram sua formação com base em um espectro de RMN de ^1H dos produtos brutos. O tratamento dos produtos brutos com ácido tetrafluorobórico produziu os correspondentes sais de piridínio, que foram identificados por RMN de ^1H , mas cujo rendimento não foi especificado.

Esquema 27

I.3. Isoquinuclidinas preparadas pela reação de Diels-Alder de di-hidropiridinas com dienófilos .

I.3.1. Di-hidropiridinas.

As di-hidropiridinas são uma importante classe de compostos pois podem ser utilizadas na construção do anel isoquinuclidínico, que está presente em uma série de produtos naturais e em intermediários sintéticos de vários fármacos, como por exemplo o Tamiflu, utilizado no tratamento de infecções provocadas pelo vírus H1N1 (figura 4).

Figura 4. O anel isoquinuclidínico, o alcaloide Ibogaina e o fármaco Tamiflu.

Em princípio, di-hidropiridinas podem ser obtidas pela desaromatização de sais de piridínio, a qual pode ser conseguida por dois processos reacionais : (i) redução pela adição de nucleófilos, dentre os quais hidretos e (ii) adição nucleofílica a uma das posições do anel aromático (Esquema 28)

Esquema 28

Um exemplo do primeiro desses métodos é o relatado por Marazano e col.³¹ ao tratar um sal de isoquinolínio com NaBH_4 obtiveram a 1,2-dihidroisoquinolina correspondente que não pode ser isolada, ciclizando espontaneamente, com formação de oxazolidinas estereoisoméricas (Esquema 29).

Esquema 29

Outro trabalho mais recente, também de autoria de Marazano e col.³², é ilustrativo do segundo método, qual seja a obtenção de 1,2-dihidropiridinas pela adição de nucleófilos a sais de piridínio. Neste trabalho, os autores estudaram a adição de compostos de Grignard ao carbono 2- de sais de piridínio sem substituição no anel aromático. Nesses experimentos foram empregados compostos de Grignard com grupos alquila de diferente volume estérico. Os resultados obtidos estão expressos no esquema 30.

Esquema 30

RMgX	A/B	rendimento (%)		excesso diastereomérico
		A	B	
MeMgCl	90/10	40	5	80
$\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$	90/10	27	-	80
$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$	85/15	43	10	70
Me_2CHMgBr	72/7	35	15	82

Neste caso a preferência por um dos diastereoisômeros foi atribuída à formação de um complexo (figura 5), em que o ataque do nucleófilo se daria preferencialmente por uma das faces do anel, com régio- e estereosseletividade.

Figura 5. Modelo de ataque ao carbono 2- do anel piridínico.

Di-hidropiridinas substituídas por grupos fenila nas posições 2- e 6- do anel piridínico foram preparadas pela reação de cetonas diênicas com aminas. Estas di-hidropiridinas eram instáveis mesmo quando guardadas a 4 °C e por esta razão foram feitas reagir “in situ” com *N*-metilmaleimida³³ (Esquema 31).

Esquema 31

R ₁	rendimento de Aduto de Diels-Alder
4-MeOC ₆ H ₄	37
C ₆ H ₅	30
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	50
CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	42

A estereoquímica *endo* e a posição relativa dos substituintes Ph e R₁ na ponte etilênica foram confirmadas por experimentos de RMN de H (HMBC e NOESY).

II. OBJETIVOS

Em trabalho anterior de nosso laboratório³⁴, foram preparados dois pares de isoquinuclidinas isoméricas, a partir do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1**) e do tetrafluoroborato de *N*-(α -metoxycarboniletil)-2,4,6-trifenil-piridínio (**2**), em duas etapas reacionais principais (Esquema 32).

Esquema 32

Os adutos de estereoquímica relativa **3a** foram obtidos em maior quantidade com relação aos de estereoquímica **3b**.

Os adutos racêmicos **3a** e **3b** ($R = H$), isomerizavam-se, com o tempo e na presença de traços de ácido, dando origem a outro par, em que o anel oxazolidínico deveria estar voltado para a dupla olefínica (**3c** e **3d**)

O presente trabalho teve como objetivos:

- Otimizar o método de preparação de oxazolidinas-di-hidropiridinas a partir do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1**) já que, no trabalho anterior, o tempo de preparo era de 5 dias.
- Utilizar o procedimento otimizado para preparar novas oxazolidinas, fazendo reagir o sal **1** com os aldeídos : benzaldeído, *m*-clorobenzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído e o aldeído Garner, este último de configuração definida.
- Preparar o sal tetrafluoroborato de *N*-metil 2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio para estudar a influência de um grupo volumoso sobre regioseletividade da reação de formação de sua oxazolidina com *p*-clorobenzaldeído.
- Determinar a estrutura dos adutos majoritário e minoritário formados pela cicloadição de Diels-Alder das oxazolidinas preparadas com *N*-metilmaleimida.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho experimental teve início com a preparação dos tetrafluoroboratos de *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1a**) e de *N*-metil-2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio (**1b**). O segundo destes sais é inédito, e foi preparado pelo mesmo procedimento empregado para a preparação do primeiro (Esquema 33)

Esquema 33

Em nosso laboratório, foram testados dois métodos para a preparação do tetrafluoroborato *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1a**), quais sejam:

- (i) Adição lenta da solução de metilamina, a uma suspensão de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio em etanol, mantida à temperatura ambiente. Após agitação por duas horas, o sal de piridínio formado é filtrado³⁴.
- (ii) Adição da solução de metilamina a 0°C e agitação por duas horas a essa temperatura. Após esse tempo, a agitação é mantida, à temperatura ambiente, até que a coloração do meio reacional se mantenha constante. Segue-se a filtração do sólido branco formado, que é o sal de piridínio.

Pelo emprego desse segundo método, foi possível obter o sal esperado em melhor rendimento com relação ao resultado anterior do laboratório,

provavelmente por terem sido minimizadas perdas por volatilização da metilamina, que se desprende continuamente da solução aquosa.

É interessante notar que, imediatamente após a adição da metilamina, o meio reacional adquire uma intensa coloração vermelha que, com o tempo, passa de vermelho para laranja e, finalmente, para amarelo claro. Esta coloração é devida, provavelmente, à formação da amida viníloga, que sofre fechamento lento para dar origem ao sal de piridínio.

Analogamente, as mesmas mudanças foram observadas quando da preparação do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio (**1b**). Porém, o rendimento deste sal foi muito mais baixo (cerca de 25%), o que pode ser devido ao maior impedimento para o fechamento do anel piridínico, provocado grupo terc-butila, bastante volumoso.

Tendo preparado o tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenil-piridínio (**1a**), passou-se ao estudo das melhores condições para a preparação da oxazolidina derivada deste sal e do *p*-clorobenzaldeído (Esquema 34). Estas condições seriam posteriormente aplicadas à preparação da oxazolidina do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio (**1b**).

Esquema 34

Na literatura²⁹, há um único relato de preparação de oxazolidinas a partir de um sal análogo a **1a**. Naquele caso, o sal foi dissolvido em uma mistura ternária de solventes (metanol/etanol/clorofórmio), à qual foi adicionada uma solução aquosa de KOH na concentração de 10 mol/L e, em cada caso, um de

Diante do acima exposto, decidiu-se investigar como seria possível reduzir o tempo de reação. Para tanto, foram efetuados alguns experimentos, a maioria deles sob condições de transferência de fase. Para tanto, foram testados os catalisadores cloreto de *N*-benzil-trietilamônio (TEBAC), cloreto de *N*-metil-trioctilamônio (Aliquat-336) e brometo de *N*-cetil-trimetilamônio (figura 3)

Figura 3. Catalisadores de transferência de fase

Para a escolha dos catalisadores a serem empregados, foi considerado o possível mecanismo da reação. Assim, haveria duas etapas fundamentais,

quais sejam (i) formação do nucleófilo, pela desprotonação do grupo metila do sal de piridínio, para o que deveria haver um bom contato com a base; (ii) reação em fase orgânica, ou seja, a adição aldólica do nucleófilo ao grupo carbonila do aldeído. Em função da taxa de conversão em produto, obtida para os diferentes catalisadores, seria possível estimar qual dessas etapas é determinante da velocidade de reação³⁶.

A ação de cada tipo de catalisador, sobre a velocidade de reação, pode ser resumida da seguinte forma:

- catalisadores com longas cadeias hidrocarbônicas, como é o caso do Aliquat-336, favorecem a reação em fase orgânica, já que permanecem afastados do nucleófilo, liberando-o para a reação aldólica. Por outro lado, transferem mal íons como o hidróxido que, por serem muito solvatados, requerem forte interação eletrostática;
- sais como o brometo de *N*-cetil-trimetilamônio, menos impedidos, são considerados de “face aberta”, e associam-se fortemente à base. Este último tipo de catalisador favorece a etapa de transferência do íon hidróxido e, portanto, a etapa de desprotonação;
- sais como o TEBAC têm um caráter intermediário e podem favorecer uma ou as duas etapas reacionais.

Para que se possa discutir os resultados obtidos nos experimentos, é preciso lembrar que a reação do sal de piridínio **1a** com o *p*-clorobenzaldeído, na presença de base aquosa concentrada, pode conduzir, além da oxazolidina desejada, aos seguintes sub-produtos:

- uma mistura de álcool *p*-clorobenzílico com o sal do ácido *p*-clorobenzóico, formados pela reação de Cannizzaro.
- trifenilpiridina e o epóxido formado pelo deslocamento nucleofílico intramolecular do aldolado, como representado no esquema 35.

Uma vez realizada a série de experimentos, variando o tipo de sistema, o catalisador, a concentração da base e o tempo de reação, foram obtidos os resultados expressos, de forma sucinta, na tabela que se segue:

Tabela 2. Condições experimentais testadas para a preparação da oxazolidina derivada do sal **1a** e do *p*-clorobenzaldeído.

Sistema	Catalisador	Tempo de reação (h)	Resultado
Sólido/Líquido ^{a,f}	---	50	Oxazolidina + epóxido
Sólido/Líquido ^a	C ou D	25	Não houve reação
Sólido/Líquido ^{a,f}	E	15	Epóxido + Reagentes
Sólido/Líquido ^{a,f}	E	25	Epóxido (principal)
Sólido/Líquido ^{b,f}	---	15	Álcool benzílico(principal) + Oxazolidina
Sólido/Líquido ^{b,f}	E	15	Álcool benzílico (principal) + Oxazolidina
Líquido/Líquido ^e	---	15	Não houve reação
Líquido/Líquido ^{a,c,d}	---	15	Oxazolidina (55%) + epóxido (traços) + álcool benzílico (traços)
Líquido/Líquido ^{a,c,d}	E	15	Oxazolidina (65%) + epóxido (traços) + álcool benzílico (traços)

^a base 10% m/v ; ^b base 20% m/v ; ^c diclorometano/água ; ^d rendimentos calculados utilizando DMSO ou acetato de etila como padrão interno; ^e em presença de trietilamina; ^f rendimento não determinado.

O fato de o catalisador **E** favorecer a cinética da reação, sugere que a etapa de transferência do íon hidróxido é a etapa determinante da velocidade da reação.

Com base nos resultados obtidos, definiu-se o protocolo para a reação aldólica, qual seja: dissolver o sal de piridínio em diclorometano, adicionar o catalisador **E**, na proporção 10% em mol, adicionar a base aquosa e agitar à temperatura ambiente, por 15-20h.

Um fato interessante diz respeito ao registro dos espectros de RMN de ^1H dos produtos brutos obtidos nos experimentos apresentados na tabela 2. Nesses espectros, registrados em CDCl_3 , embora os sinais atribuíveis ao epóxido e ao álcool benzílico fossem bem definidos, aqueles atribuíveis às oxazolidinas eram muito largos, sem qualquer definição. Desta forma, não era possível determinar a relação diastereomérica para esse tipo de produto. Para explicar esse fenômeno, foi proposto um equilíbrio de interconversão entre os diastereoisômeros, via abertura e fechamento do anel oxazolidínico. Esta interconversão seria lenta frente ao tempo excitação da amostra, resultando no registro de sinais alargados. Cada sinal corresponderia a mais de uma espécie química, sendo que, para cada uma, a ligação C-2/oxigênio estaria em diferentes estágios de dissociação.

Esquema 36

Para tentar resolver este problema, os espectros de RMN de ^1H das reações de adição aldólica passaram a ser registrados em DMSO-d_6 . Desta feita, os sinais tornaram-se mais definidos. A título exemplificativo, são apresentados os espectros registrados nos dois solventes, com ênfase na região compreendida entre 4,6 - 5,9 ppm (figura 5). Esta região era particularmente útil para a determinação da relação diastereomérica.

Figura 5. Espectros do produto bruto da reação entre o sal **1a** e o *p*-clorobenzaldeído, registrados (i) em CDCl_3 e (ii) em DMSO-d_6 .

O registro dos espectros de RMN de ^1H em DMSO- d_6 resolveu outro problema, que dificultava sobremaneira o trabalho experimental. Assim, em várias ocasiões, ao registrar o espectro do produto bruto em CDCl_3 , em lugar dos sinais característicos da oxazolidina, estavam presentes os do aldol aberto correspondente. Esta transformação pode ser atribuída ao fato de, após algum tempo, este solvente deuterado apresentar traços de ácido, provenientes de sua decomposição em fosgeno e HCl (g). Assim sendo, a presença de meio ácido provocaria a abertura do anel oxazolidínico.

Em trabalhos correlatos de nosso laboratório, foram feitas várias tentativas de isolamento e purificação de oxazolidinas provenientes de reações aldólicas, sem sucesso, já que tanto na cromatografia de coluna em sílica como em alumina foi observada total decomposição do produto. Além disso, em tentativas de recristalização, massas muito pequenas de produto foram recuperadas³⁷. Assim sendo, na reação de cicloadição, as oxazolidinas deveriam ser utilizadas na forma bruta. Porém, era necessário calcular a taxa de conversão do sal de piridínio em oxazolidina, para que se pudesse calcular a massa de maleimida a ser utilizada na preparação das isoquinuclidinas. Com este objetivo, fez-se uso de acetato de etila como padrão interno, resultando, para a oxazolidina derivada de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, uma taxa de conversão média de 60%

A partir de duas oxazolidinas com dois centros quirais, seriam esperadas apenas duas isoquicuclidinas diastereoméricas, sob forma racêmica (Esquema 37). Porém, estudos anteriores de nosso laboratório³⁴ demonstraram que os produtos representados no esquema 37 transformam-se, ao longo do tempo ou na presença de traços de ácido, nos seus correspondentes produtos isomerizados, em que o anel oxazolidínico está voltado para a dupla ligação.

Esquema 37

De fato, uma vez efetuada a reação aldólica entre a oxazolidina derivada de **1a** e do *p*-clorobenzaldeído e após a separação do produto bruto em coluna de sílica, foram isolados 3 adutos, um dos quais correspondendo ao aduto majoritário **3a** não isomerizado, e outros dois, correspondentes aos adutos majoritário e minoritário isomerizados. Os espectros de RMN de H das isoquinuclidinas isomerizadas estão apresentados nas figuras 6 e 7.

Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do aduto majoritário (**A**) isomerizado CDCl_3 .

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do aduto minoritário isomerizado em CDCl_3 .

Um provável mecanismo para a isomerização observada consiste na protonação do oxigênio da oxazolidina, seguida de abertura do anel com formação de um íon imínio. O ataque nucleofílico do grupo OH pela face oposta do íon imínio seria responsável pela isomerização, como exemplificado para a isomerização do aduto majoritário **3a** (Esquema 38).

Esquema 38

Prosseguindo o trabalho experimental, foram efetuadas as reações aldólicas do sal **1a** com os seguintes aldeídos: benzaldeído, *m*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído. Para estas reações, a única bem sucedida foi aquela que conduziu à oxazolidina derivada do *m*-clorobenzaldeído. Para a reação com benzaldeído, o produto foi formado, mas em baixo rendimento. No caso da reação com o *p*-nitrobenzaldeído, o produto estava acompanhado de um material polimérico, de forte coloração marrom, o que impossibilitou sua utilização para a cicloadição com a *N*-maleimida. Considerando que as oxazolidinas não podem ser isoladas e purificadas, o produto bruto das reações aldólicas é utilizado diretamente nas reações de cicloadição. Assim sendo, a presença de um grande excesso de aldeído ou de material polimérico dificulta sobremaneira o isolamento dos adutos de Diels-Alder.

No caso da reação aldólica com benzaldeído, o espectro do produto bruto indicava a formação das isoquinuclidinas, mas a separação em coluna de sílica não foi bem sucedida, obtendo-se sempre frações de mistura.

Tentando resolver a dificuldade encontrada na separação dos adutos preparados, foram efetuadas novas reações aldólicas, em que foi variada a relação entre o sal e o aldeído. Porém, como esperado para esse tipo de reação, a utilização de uma quantidade menor de aldeído conduziu sempre a piores resultados.

No que tange ao produto bruto da reação de cicloadição do sal **1a** com o *m*-clorobenzaldeído, seu espectro de RMN de ¹H apresentava sinais coerentes para as duas isoquinuclidinas esperadas, apresentando, inclusive, dois sinais a 2,80 e 2,81 ppm, atribuíveis a prótons metílicos ligados ao átomo de nitrogênio. A relação diastereomérica, determinada a partir dos sinais atribuídos a cada isoquinuclidina, era cerca de 3:1, bastante semelhante à obtida para as reações efetuadas com *p*-clorobenzaldeído.

O isolamento e a purificação dos produtos desta reação de cicloadição foram efetuados por cromatografia em coluna de sílica, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato na proporção 3:1. Como esperado, para cada um dos adutos assim isolado, o espectro de RMN de ¹H apresentava um singlete atribuível ao grupo metila ligado ao nitrogênio. Porém, não havia concordância os observados no espectro de RMN de ¹H do produto bruto. Estes fatos pareciam ser indicativos de que os adutos originais haviam sofrido isomerização. Para verificar esta hipótese, foi feita uma comparação entre os espectros de RMN de ¹H destas novas isoquinuclidinas com os dos adutos isomerizados provenientes da reação com o *p*-clorobenzaldeído. A grande similaridade não deixou dúvidas sobre a ocorrência da isomerização durante o processo de purificação (figura 8)

Figura 8a. Comparação entre os espectros de RMN de ^1H , adutos majoritários *p*- e *m*-fenilclorados.

Figura 8b. Comparação entre os espectros de RMN de ^1H , adutos minoritários *p*- e *m*-fenilclorados.

A molécula do sal **1a** é simétrica e, portanto, o ataque nucleofílico do oxigênio do aldolato às posições 2- e 6- é igualmente provável. Em função da simetria molecular, o ataque ao C-2 por uma face do anel piridínico equivale ao ataque ao C-6 pela face oposta. Porém, para o tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-terc-butil-piridínio (**1b**), não há simetria e, teoricamente, pode haver alguma regioseletividade na formação da oxazolidina. Se o ataque do oxigênio do aldolato ocorrer indiscriminadamente, deverão ser formadas quatro oxazolidinas diferentes sob forma racêmica, mas apenas duas se o ataque ocorrer em apenas uma das posições. Para investigar esta questão, fez-se reagir o sal **1b** com *p*-clorobenzaldeído, nas mesmas condições empregadas para o sal **1a** (Esquema 39).

Esquema 39

Após 20 h de reação, o espectro de RMN de ^1H do produto bruto foi registrado em DMSO-d_6 , sendo claramente distinguíveis os prótons do anel heterocíclico, na forma de apenas dois conjuntos (figura 9, sinais c e d), o que evidenciou a formação de apenas duas oxazolidinas isoméricas, aproximadamente na mesma proporção.

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 das oxazolidinas derivadas do sal **1b** com *p*-clorobenzaldeído, imediatamente após workup.

Era agora necessário determinar a estrutura de tais compostos. Para esta determinação, foram escolhidas as técnicas de RMN de ^1H (NOESY e irradiação seletiva 1D). Ao registrar um novo espectro para realizar esses experimentos, surpreendentemente, a relação entre a intensidade dos sinais atribuíveis a uma e outra oxazolidina havia mudado significativamente (figura 9).

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H das oxazolidinas derivadas do sal **1b** com *p*-clorobenzaldeído, após várias horas.

Comparando-se os espectros de RMN de ^1H para as oxazolidinas obtidas pela reação dos sais **1a** e **1b** com o *p*-clorobenzaldeído (figura 11), é possível observar que:

- Os prótons do anel heterocíclico apresentam deslocamentos químicos muito próximos para isoquinuclidina derivada de **1a** e muito afastados no caso de **1b**
- Para as isoquinuclidinas derivadas de **1a** e de **1b**, os prótons metínicos do anel oxazolidínico têm deslocamentos químicos muito diferentes

Figura 11. Comparação entre os espectros de RMN de ^1H de **1b** e **1a**.

O experimento de irradiação seletiva 1D permitiu elucidar a estrutura das oxazolidinas diastereoméricas formadas, como sumariado na tabela 4

Tabela 4 . Dados de irradiação seletiva 1D (RMN de H)

Composto	Sinal (ppm) Próton irradiado	Sinal (ppm) Próton afetado
3,51 (Hb)	1,08 (e) ; 3,22 (a ou a'); 4,58 (b), prótons aromáticos
	5,20 (Hb)	4,14 (a ou a') 3,19 (a ou a')

À luz desses resultados e pela análise de modelos moleculares, foi possível concluir que o ataque do aldolato teria ocorrido regioseletivamente sobre o carbono substituído pelo grupo fenila, mais eletrofílico e menos impedido. Porém, restava explicar a mudança espectral observada ao longo do tempo. Uma hipótese que poderia explicar esse fato experimental seria a facilidade com que oxazolidinas sofrem abertura do anel. Neste caso, poderia ter se estabelecido um equilíbrio em que predominaria o diastereoisômero mais estável.

Finalmente, foi investigada a reação do sal **1a** com um aldeído contendo em posição α -um carbono de configuração definida. O aldeído escolhido foi o (S)-(-)-3-Boc-2,2-dimetiloxazolidina-4-carboxaldeído, também chamado de aldeído de Garner (figura 12).

Figura 12. O aldeído de Garner (configuração S).

Este aldeído existe, em solução, na forma de dois rotâmeros. Na literatura, a determinação da proporção relativa dos dois rotâmeros foi feita por RMN de ^1H , pela integração dos sinais correspondentes a cada um dos confôrmeros³⁸, resultando uma relação de 0,6 para 0,4. Cálculos de DFT, no nível de B3LYP/6-31G(d), indicaram que o confôrmero α é mais estável do que o β , sendo o valor de $\Delta\Delta G^\circ$ de 0,52³⁹ (Figura 13).

Figura 13. Equilíbrio rotamérico para o aldeído de Garner.

Neste novo experimento, pretendia-se investigar a possibilidade de construir isoquinuclidinas opticamente ativas, que poderiam se apresentar como rotâmeros. Além disso, a existência de um centro quiral na molécula do aldeído poderia conduzir a um elevado excesso diastereomérico, em especial considerando o volume estérico da molécula. (Esquema 40)

Esquema 40

Inicialmente, era necessário verificar se, nas condições da reação aldólica com o sal **1a**, haveria auto-condensação do aldeído. O aldol formou-se em pequena quantidade, provavelmente devido ao fato de o aldeído ser estericamente impedido. Concluída esta primeira etapa, efetuou-se a reação aldólica do sal **1a** com o aldeído de Garner. O espectro de RMN de ^1H do produto bruto mostrou-se bastante complexo. Assim, na região em que eram esperados os sinais referentes aos prótons do anel heterocíclico, havia pelo menos 4 sinais. Considerando que fossem devidos às oxazolidinas formadas, determinou-se a taxa de conversão utilizando padrão-interno.

Tendo em mãos a mistura bruta de oxazolidinas, efetuou-se a reação com a *N*-maleimida, visando obter as isoquinuclidinas isoméricas. Considerando que no produto esperado haveria 3 centros quirais na porção

oxazolidínica, sendo um deles previamente definido, o número máximo de estereoisômeros esperados seria 4. No espectro de RMN do produto bruto dessa reação foi possível visualizar 2 sinais largos, referentes aos prótons metílicos ligados ao nitrogênio. Os sinais observados poderiam provir das diferentes isoquinuclidinas isoméricas, ou de apenas um isômero registrado em suas formas rotaméricas. Para tentar separar e purificar o produto bruto, decidiu-se utilizar cromatografia em coluna de sílica, após exaustiva busca de uma mistura de solventes adequada.

A separação citada no parágrafo anterior mostrou-se difícil, em função da presença de excesso do aldeído. Finalmente, na cromatografia em camada delgada das últimas 30 frações, havia uma única mancha, que poderia corresponder à isoquinuclidina formada majoritariamente. Porém, no espectro de RMN de ¹H continuava a haver 2 sinais relativos a prótons metílicos ligados ao átomo de nitrogênio. Feitas as integrações relativas, entre estes sinais, tomados como um todo, os sinais de prótons aromáticos e os dos outros prótons alifáticos, observou-se o resultado esperado para a estrutura de uma isoquinuclidina. Assim sendo, poderiam ser enunciadas duas hipóteses:

- (i) Não teria havido separação das isoquinuclidinas previstas.
- (ii) O produto isolado seria uma única isoquinuclidina, na forma de um par de rotâmeros.

A favor da segunda hipótese, havia o fato de, no espectro de ¹³C do produto, haver menos sinais do que o previsto para duas isoquinuclidinas isoméricas. Além disso, eram visíveis apenas dois sinais referentes a carbonos carbonílicos, na região característica das duas carbonilas da porção proveniente da maleimida.

A pequena quantidade de produto isolado não permitiu efetuar novos experimentos para decidir entre estas duas hipóteses. É interessante notar que, o produto apresentou atividade óptica ($\alpha_D^{25} = +12$).

IV. CONCLUSÕES

- Pela utilização de um catalisador de transferência de fase, em sistema líquido/líquido e na presença de álcali, é possível efetuar reações de adição aldólica de sais de piridínio a aldeídos aromáticos. Tais reações apresentam uma cinética mais favorável quando comparadas a reações análogas conduzidas em sistema sólido/líquido, na ausência de catalisador.
- Para piridínios com substituição assimétrica é possível observar um alto grau de regioseletividade, como demonstrado pelo resultado da reação do sal **1b** com o *p*-clorobenzaldeído.
- A reação de Diels-Alder entre o sal **1a** e os aldeídos *p*-cloro e *m*-clorobenzaldeído conduz à formação majoritária de uma das isoquinuclidinas esperadas. A separação cromatográfica do produto bruto de tais reações provoca a isomerização dos adutos originais.
- Visando facilitar a separação dos adutos de Diels-Alder, poderia ser de interesse testar a seguinte rota preparativa, embora com o acréscimo de uma etapa reacional:

- A reação com aldeídos de configuração definida é viável, porém requer a escolha de uma estrutura mais simples.

V – PARTE EXPERIMENTAL

V.1 - Instrumentos, solventes e reagentes

Os espectros de RMN apresentados aqui foram registrados em três aparelhos, um Varian, modelo Gemini-300, na frequência de 300 MHz (H1 e C13), um Bruker, modelo AIII-300, na frequência de 300 MHz (H1, C13, COSY, NOESY) e um Bruker, modelo AIII-500, na frequência de 500 MHz (H1, C13, COSY, NOESY e NOE 1D diferencial)

Os solventes utilizados neste estudo eram comerciais ou foram devidamente tratados.

Os reagentes utilizados neste estudo eram em sua maior parte comerciais e foram utilizados sem tratamento prévio.

V.2 - Preparação dos sais de piridínio

V.2.1 - Tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1a)

A um balão de fundo redondo de uma boca, munido de condensador de refluxo e mergulhado em um banho de gelo e água, adicionou-se 1,00g (2,5 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio. A seguir, adicionaram-se 25mL de etanol e, lentamente, 2,0 mL (23 mmol) de solução aquosa de metilamina (40% em água), sob agitação constante. Após 3h de agitação a essa temperatura, o sólido branco resultante foi filtrado sob pressão reduzida e recristalizado de etanol absoluto. Posteriormente, o sólido obtido foi conservado em dessecador a vácuo, sobre cloreto de cálcio granulado para retirada de água residual aderida ao sólido. Foram obtidas 0,65 g (1,58 mmol), rendimento = 63%

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 7,95-7,45 (m, 17H, **b-c**); 3,93 (s, 3H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 156,98; 155,46; 133,99; 132,74; 131,87; 131,04; 129,57; 129,28; 129,08; 127,89; 125,68; 44,76.

V.2.2 - Tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4–difeníl–6-tercbutilpiridínio (**1b**)

Em um balão de fundo redondo, munido de condensador de refluxo e mergulhado em um banho de água e gelo, pesaram-se 500mg (1,33mmol) de tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-tercbutilpirílio. A seguir, adicionaram-se 25mL de etanol e, lentamente, 1,0 mL (12 mmol) de solução aquosa de metilamina (40% em água), sob agitação constante. Foi-se então adicionado ao balão ,já em temperatura baixa, 1mL (12 mmol) de solução aquosa de metilamina (40% em água). Após 3h de agitação, o sólido branco resultante foi filtrado sob pressão reduzida. o filtrado foi rotoevaporado. Os dois sólidos assim obtidos foram reunidos e dissolvidos em clorofórmio. A eliminação do solvente, a pressão reduzida resultou em um sólido branco de massa 0,13 g (0,33 mols) rendimento = 25%

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 8,14-7,52 (m, 12H, **c-d**); 4,21 (s, 3H, **a**); 1,76 (s, 9H, **b**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 165,18; 158,97; 156,26; 134,75; 133,50; 131,86; 130,60; 129,56; 129,14; 128,85; 127,97; 125,50; 123,28; 45,40; 38,52; 30,59.

V.3 – Preparação das oxazolidinas- 1,2-dihidropiridinas

V.3.1 – Procedimento geral

Em um balão de fundo redondo e uma boca, pesaram-se 500mg (1,20 mmol) de **1a** ou **1b** (0,25 mmol). Após dissolução em diclorometano, adicionou-se o aldeído desejado em excesso de 4:1 mols em relação ao sal de piridínio empregado, além do catalisador brometo de hexadeciltrimetilamonio (10% em mols em relação ao sal de piridínio). A mistura foi então dissolvida em diclorometano (24 mL), foi então adicionado NaOH aquoso de concentração 10% m/v, de maneira que o mesmo estivesse em um excesso, em mols, de 2:1 em relação ao sal de piridínio. O sistema foi mantido sob agitação por um período de 20h à temperatura ambiente. Após o este tempo, o meio reacional foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa descartada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi rotoevaporado. O óleo resultante era uma mistura do produto com o aldeído em excesso e o catalisador.

V.3.2 – Reação do piridínio (1a) com o *p*-clorobenzaldeído

Rendimento médio de 60%, calculado por RMN de ^1H , com relação a padrão interno. O excesso diastereomérico é 1:0,6.

RMN de ^1H (δ ppm, DMSO-d_6 , 300MHz) – 5,87 (s_{ap} , 3H, **d,g,h**); 5,67 (s, 1H, **c**); 4,77 (dd, 1H, **b**, $J=3,6$ e $7,6\text{Hz}$); 4,70 (dd, 1H, **f**, $J=4,9$ e $9,3\text{Hz}$); 3,87 (dd, 1H, **e'**, $J=6$ e $9,3\text{Hz}$); 3,78 (dd, 1H, **a'**, $J=7,6$ e $11,4\text{Hz}$); 3,35 (dd, 1H, **e**, $J=4,9$ e 6Hz); 3,25 (dd, 1H, **a**, $J=3,6$ e $11,4\text{Hz}$).

V.3.3 – Reação do piridínio (1a) com o *m*-clorobenzaldeído

Rendimento médio de 60%, calculado por RMN de ^1H , com relação a padrão interno. O excesso diastereomérico é 1:0,5.

RMN de ^1H (δ ppm, DMSO^{d6} , 300MHz) – 5,86 (s_{ap} , 3H, **d,g,h**); 5,65 (s, 1H, **c**); 4,80 (dd, 1H, **b**, $J=2,7$ e $7,4\text{Hz}$); 4,69 (dd, 1H, **f**, $J=5,8$ e $9,9\text{Hz}$); 3,93 (dd, 1H, **e'**, $J=5,8$ e 11Hz); 3,74 (dd, 1H, **a'**); 3,41-3,25 (m, 2H, **e-a**).

V.3.4 – Reação do piridínio (1a) com o *p*-nitrobenzaléido

Rendimento médio de 10%, calculado por RMN de ^1H , com relação a padrão interno.

RMN de ^1H (δ ppm, DMSO^{d6} , 300MHz) – 5,86 (s_{ap} , 3H, **d,d',e**); 5,66 (s, 1H, **e**); 4,76 (dd, 1H, **a** ou **a'**); 4,70 (dd, 1H, **a** ou **a'**); 3,94 – 3,19 (m, 4H, **b,b',c,c'**).

V.3.5 - Reação do piridínio (1a) com o aldeído de Garner de configuração (S)

Rendimento médio de 50%, calculado por RMN de H, com relação a padrão interno.

RMN de ^1H (δ ppm, DMSO^{d6} , 300MHz) – 7,90-7,28 (m, 15H); 5,82-5,67 (m, 2H); 4,20-3,18 (m, 3H).

V.3.6 – Reação do piridínio (1b) com o *p*-clorobenzaldeído

Rendimento de 20%, calculado por RMN de H, com relação a padrão interno. Não há um excesso diastereomérico.

RMN de ^1H (δ ppm, DMSO^{d6} , 300MHz) – 5,92(d, 1H, $J=1\text{Hz}$); 5,73(d, 1H, $J=1,1\text{Hz}$); 5,58(d, 1H, $J=1\text{Hz}$); 5,55(d, 1H, $J=1,1\text{Hz}$); 5,20(dd, 1H, $J=3,5$ e $7,6\text{Hz}$); 4,57(dd, 1H, $J=4,8$ e $10,2\text{Hz}$); 4,13(dd, 1H, $J=7,6$ e $10,4\text{Hz}$); 3,51(dd, 1H, $J=4,8$ e $9,6\text{Hz}$); 3,27-3,16(m, 2H); 1,08(s, 9H); 1,03(s, 9H).

V.4 – Preparação das isoquinuclidinas

V.4.1 – Procedimento geral das reações de cicloadição de Diels-Alder com a N-metilmaleimida

Em um balão mono tubulado, protegido da umidade com tubo secante curvo, cada uma das oxazolidinas obtidas nos itens anteriores foi dissolvida em diclorometano, previamente seco com sulfato de sódio anidro. A esta solução foi adicionada *N*-metilmaleimida na proporção estequiométrica 1:1, considerando o número de mols de oxazolidina obtido para cada caso. Após 5h de agitação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se assim as isoquinuclinas esperadas em mistura com o aldeído residual e o catalisador. O isolamento do produto desejado foi realizado por cromatografia em coluna comum de sílica ou cromatografia de camada delgada preparativa.

V.4.2 – Reação da *N*-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e *p*-clorobenzaldeído

Após metodologia de purificação se obtiveram 2 produtos, chamados aqui de adutos, caracterizados como majoritário e minoritário, nomes estes atribuídos a quantidade de massa obtida dos produtos isolados. Após análises, foi possível determinar com precisão suas estruturas, e de acordo com estudos anteriores foi possível perceber que o aduto minoritário já se encontrava em sua forma isomerizada. O rendimento desta reação foi de 66%, calculado por RMN de H, com relação a padrão interno.

V.4.2.1 – Aduto “Majoritário”

Massa isolada: 0,02g (0,03mmol)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 7,90-6,79 (m, 19H); 6,70 (d, 1H, $J=1,53$); 4,66 (dd, 1H, $J=5,8$ e 10Hz); 4,31 (d, 1H, $J=7,3$ Hz); 4,20-4,16 (m, 2H); 2,82 (m, 4H); 2,62 (t_{ap} , 1H, $J=10$ Hz).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 177,81; 176,68; 143,28; 141,88; 140,23; 137,31; 136,48; 133,48; 131,63; 130,64; 129,22; 128,94; 128,53; 128,13; 127,92; 127,84; 127,81; 127,73; 127,64; 127,36; 126,47; 124,92; 77,48; 65,22; 54,67; 47,16; 39,60; 39,17; 29,45; 24,56.

V.4.2.2 – Aduto “Minoritário” isomerizado

Massa isolada: 0,008g (0,01mmol)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 8,26-7,39 (m, 15H); 7,12 (d, 1H, $J=1,4$ Hz); 7,08 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 6,94 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 4,43 (dd, 1H, $J=6$ e 10Hz); 4,38 (dd, 1H, $J=1,4$ e 3,3Hz); 3,44 (d, 1H, $J=8$ Hz); 3,27 (dd, 1H, $J=6$ e 9,5Hz); 2,86 (dd, 1H, $J=3,3$ e 8Hz); 2,75 (s, 3H); 2,32 (t_{ap} , 1H, $J=10$ Hz).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 176,93; 174,58; 144,73; 141,98; 138,85; 138,11; 137,18; 133,37; 129,20; 128,82; 128,69; 128,51; 128,39; 128,35; 128,05; 127,75; 127,72; 127,23; 127,02; 126,09; 124,40; 100,50; 75,31; 65,44; 60,43; 52,23; 46,71; 40,28; 24,75.

V.4.2.3 – Aduto “Majoritário” isomerizado

O aduto majoritário resiste a isomerização um pouco mais que o minoritário, porém após algum tempo em presença de traços de ácido ele também se isomeriza, sendo possível sua caracterização.

Massa isolada: 0,02g (0,03mmol)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 8,11-7,21 (m, 18H); 7,18 (d, 1H, $J=1,3\text{Hz}$); 7,05 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$); 6,75 (d, 2H, $J=8,4$); 4,51 (dd, 1H, $J=6$ e 10Hz); 4,34 (dd, 1H, $J=1,9$ e $3,1\text{Hz}$); 3,59 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 3,33 (dd, 1H, $J=5,9$ e 13Hz); 2,94 (dd, 1H, $J=3,1$ e $7,6\text{Hz}$); 2,74 (s, 3H); 2,67 (dd, 1H, $J=10$ e 13Hz).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 177,04; 174,69; 144,11; 142,03; 138,33; 133,05; 129,47; 128,88; 128,79; 128,57; 128,39; 128,33; 128,28; 128,22; 128,05; 127,87; 127,32; 126,40; 125,85; 123,55; 80,21; 77,21; 64,79; 58,33; 55,25; 48,55; 40,01; 31,59; 24,71.

V.4.3 – Reação da *N*-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e *m*-clorobenzaldeído

Após metodologia de purificação se obtiveram 2 produtos, aqui caracterizados como adutos, majoritário e minoritário devido as massas obtidas de cada um. Em uma associação aos adutos de *p*-Cl, percebe-se que ambos os produtos isolados aqui já se encontram em suas formas isomerizadas. O rendimento desta reação foi de 55%, calculado por RMN de H, com relação a padrão interno.

V.4.3.1 – Aduto “Majoritário”

Massa isolada: 0,014g (0,02mmol)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 8,53-6,69 (m, 20H); 4,51 (dd, 1H, $J=6$ e 9,8Hz); 4,35 (dd, 1H, $J=1,6$ e 2,9Hz); 3,61 (d, 1H, $J=8$ Hz); 3,36 (dd, 1H, $J=6$ e 13Hz); 2,95 (dd, 1H, $J=2,9$ e 8Hz); 2,75 (s, 3H); 2,66 (dd, 1H, $J=3$ e 13Hz)

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 177,00; 174,64; 144,11; 142,69; 141,86; 138,69; 138,28; 134,35; 133,93; 129,45; 128,87; 128,76; 128,59; 128,37; 128,30; 128,19; 128,05; 127,86; 127,41; 126,39; 126,11; 125,81; 125,19; 123,87; 123,46; 103,52; 80,08; 64,77; 58,16; 53,40; 53,20; 48,53; 39,48; 24,67.

V.4.3.2 – Aduto “Minoritário”

Massa isolada: 0,008g (0,01mmol)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 8,26-6,83 (m, 20H); 4,46-4,36 (m, 2H); 3,45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3,29 (dd, 1H, $J=6,6$ e 10Hz); 2,87 (dd, 1H, $J=3,3$ e 8Hz); 2,75 (s, 3H); 2,34 (t_{ap} , 1H, $J=10\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 176,99; 174,57; 144,80; 141,94; 140,78; 138,89; 138,06; 134,37; 129,40; 129,20; 128,96; 128,76; 128,71; 128,51; 128,38; 128,05; 127,84; 127,79; 127,75; 127,27; 127,23; 126,20; 125,60; 124,39; 123,85; 100,65; 75,28; 65,51; 60,46; 52,38; 46,74; 40,30; 24,76.

V.4.4 – Reação da *N*-metilmaleimida com a oxazolidina derivada do sal 1a e aldeído de Garner de configuração (S)

Após metodologia de purificação obteve-se um único produto com massa significativa, e mesmo este é de difícil caracterização por técnicas de RMN devido a presença de rotâmeros.

V.4.4.1 – Aduto único

Massa isolada: 0,021g (0,03mmol) , $[\alpha]_D^{25} = +2,1$ -12,2°

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz) – 177,16; 174,72; 144,26; 144,03; 142,08; 138,93; 138,74; 137,80; 129,41; 129,22; 129,05; 128,77; 128,71; 128,47; 128,32; 128,21; 127,97; 127,82; 127,74; 127,65; 127,40; 127,01; 126,42; 126,32; 126,11; 125,84; 125,74; 125,65; 125,17; 124,64; 123,84; 80,01; 78,30; 64,86; 53,38; 53,14; 51,18; 48,50; 40,38; 40,25; 39,95; 28,20; 28,11; 27,96; 27,00; 24,63.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. (i) M.Kratky,. e J.Vinsova, *Curr. Pharm.Design* **2013**,19,1343;
(ii)J.Perna, J.Rogoza, e J.Mirska, . *Eur.J.Med.Chem.* **2001**, 36, 313.
2. M.Matandabuzo, P.A.Ajibade, e Z.Anorg .*Allg.Chem.* **2018**, 644,489.
3. D.J.Brunell, e D.A.Singleton, *Tetrahedon Lett.* **1984**, 3383.
4. (i) M.A.Ilies, W.A.Seitz, M.T.Caprolu, M.Wentz, R.E.Garfiels, e A.T.Balaban, *Eur.J.Org.Chem.***2001**,14,2645, (ii) A.M.Luchese, C.Di Vitta, L.Marzorati, P.Yamaoka e S.S.Funari, *Chemistry Select*, **2017**,2,1491.
5. S.Sowmiah, J.S.S.Esperança, L.P.N.Rebelo, e C.A.M.Afonso, *Org. Chem.Front.* **2018**,5,453.
6. N.Zeghibib, P.Thelliere, M.Rivard, e T.Martens, T. *J.Org.Chem.*, **2016**,81,3256.
7. W-C.Cheng, e M.J.Kurth, *Org. Prep. & Proc. Int.*, **2002**,34,585.
8. Y-S.Wong, C.Marazano, D.Gnecco, Y.Génisson, A.Chiaroni, e C.B.Das, *J.Org.Chem.*,**1997**,62,729.
9. T.M.Nguyen, M.Sanchez-Salvatori, J-C.Wypych, e C.Marazano, *J.Org.Chem.*,**2007**,72, 5916.
10. S.Petit, R.Azzouz, C.Fruit, L.Bischoff, e F.Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2008**,3663.
11. T.Y.S.But, e P.H.Toy, *Chem. Asian J.* ,**2007**, 2, 1340.
12. A.B.Susan e A.T.Balaban, *Rev. Roumaine Chim*, **1969**,14,111.
13. A.R.Katritzky, R.T.C.Brownlee, e G.Masumarra, *Tetrahedron*, **1980**, 36,1643.
14. A.R.Katritzky , R.H.Manzo, J.M.Loyd, e R.C.Patel, *Angewandte Chem.*, **1980**,92,315.
15. W.Dilthey, *J.PraktChem.*, **1916**, 94,53.
16. C.T.F.Salfeena, B.K.T.Ashita, P.Kumar, S.Varughese, C.H.Suresh, e B.S.Sasidhar, *Chem. Commun.* **2018**,54,12463.
17. A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 679.
18. A.R.Katritzky e G.Masumarra, *Chem.Soc.Rev.*, **1984**,13,47.
19. M.Álvaro, P. Formentin, H.Garcia, E.Palomares e M.J.Sabatier, *J.Org. Chem.*, **2002**,67,5184.

20. A.R. Katritzky, M.A. Kashmiri, G.Z. de Ville e R.C. Patel, *J.Am.Chem.Soc.*, **1983**, *105*,90.
21. F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F.J.R. Kaluch, M. J.James e F. Glorius, *Chem.Eur. J.* ,**2018**,*24*,17210.
22. M. Ociepa, J. Turkowska e D. Gryko, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11362.
23. J. Wu, P.S. Grant, X. Li, A.Noble e V.K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int., Ed.*, **2019**, *58*, 5697.
24. S. Plunkett, C.H.Basch, S.O.Santana e M.P. Watson, *J.Am.Chem.Soc.*, **2019**,*141*,2257.
25. F. Krohnke., *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1935**, *68*,1351.
26. K.W.Ratts, B.K.Howe e W.G. Phillips, *J.Am.Chem.Soc.*, **1969**, *91*,6115.
27. ,E.D. Bergmann, H. Bendas e Ch. Resnick, *J.Chem.Soc.*, **1953**, 2564.
28. H. Albrecht e F. Krohnke, *Tetrahedron Lett.* **1967**,967.
29. A.R.Katritzky, A.Chernprapai, R.C.Patel e A. Tarraga-Tomas, *J.Org. Chem.*, **1982**,*47*,492.
30. S.S. Lin, J.M Wang, X. Wang e C.Y.Li, *Chinese Chem.Lett.*, **2002**,*13*,597.
31. (a) M.O. Faruk Khan, M.S.Levi, C. Randall Clarck, S.Y. Ablordeppey, S-Y Law, N.H.Wilson and R.F. Borne, *Studies in Natural Products Chemistry*, **2008**, *34*, 753-786; (b) D. Barbier, C. Marazano, C. Riche, B.C.Das e P. Pltier, *J.Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1767.
32. B.Guilloteau-Bertin, D. Campère, I. Gil, C. Marazano e B.C.Das, *J.Org. Chem.* **2000**,1391.
33. P.A.M.M.Varandas, D.H.A.Rocha, F.A.A.Paz, E.M.P.Silva e A.M.S.Silva, *Synthesis*, **2018**, *50*,1965.
34. (i) R.Lombard, A. Kress, *Bull.Soc. Chim.Fr.*,**1960**,1528; (ii) P.B.Di Vitta, Tese de Doutorado, IQ-USP, **2001**.
35. J. M. Nakagawa, Dissertação de Mestrado, IQ-USP, **2016**.
36. C.M.Starks, C.L.Liotta e M.Halpern, "Phse Tranfer Catalysis", Chapman&Hall, N.York, 1994.
37. C.R.Silva, Dissertação de Mestrado, IQ-USP, 2019.

38. R.Malhotra, A.Ghosh, R.Ghosh, S.Chakrabati, S.Dutta, T.K.Dey, S.Roy, S.Basu e S. Hajra, *Tetrahedron Assym.*, **2011**, 22, 1522
39. A.Avenoza, J.H.Busto, F. Corzana, G.Jimenez-Osez e J.M.Peregrina, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5713.

APÊNDICE 1: Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do piridínio **1a**

APÊNDICE 2: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do piridínio **1a**

APÊNDICE 3: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do piridínio **1b**

APÊNDICE 4: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do piridínio **1b**

APÊNDICE 5: Espectro de RMN de ¹H em DMSO^{d6} da oxazolidina formada pela reação de **1a** com o *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 6: Espectro de RMN de ¹H em DMSO-d₆ da oxazolidina formada pela reação de **1a** com o *m*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 7: Espectro de RMN de ¹H em DMSO^{d6} da oxazolidina formada pela reação de **1a** com o *p*-nitrobenzaldeído

APÊNDICE 8: Espectro de RMN de ^1H em $\text{DMSO}-d_6$ da oxazolidina formada pela reação de **1a** com o aldeído Garner (S)

APÊNDICE 9: Espectro de RMN de ¹H em DMSO^{d6} da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 10: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 3,55 ppm

APÊNDICE 11: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 4,14 ppm

APÊNDICE 12: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 4,55 ppm

APÊNDICE 13: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 5,20 ppm

APÊNDICE 14: Espectro de RMN de H 2D (NOESY) da oxazolidina formada pela reação de **1b** com o *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 15 : Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 16 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 17 : Espectro de RMN de H 2D (COSY) do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 18: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 2,60 ppm

APÊNDICE 19: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 4,16 ppm

APÊNDICE 20: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 4,65 ppm

APÊNDICE 21 : Espectro de RMN de H 2D (NOESY) do aduto majoritário da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 22 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 23 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 24 : Espectro de RMN de H 2D (COSY) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 25: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 3,33 ppm

APÊNDICE 26: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 3,50 ppm

APÊNDICE 27: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 4,50 ppm

APÊNDICE 28: Espectro de RMN de H (Irradiação seletiva 1D) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído, irradiado em 7,17 ppm

APÊNDICE 29 : Espectro de RMN de H 2D (NOESY) do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 30 : Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 31 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 32 : Espectro de RMN de H 2D (COSY) do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 33 : Espectro de RMN de H 2D (NOESY) do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 34 : Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *m*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 35 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto majoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *m*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 36 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *m*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 37 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto minoritário isomerizado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com *m*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 38 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do aduto isolado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com aldeído Garner (S)

APÊNDICE 39 : Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do aduto isolado da reação de *N*-metilmaleimida com a oxazolidina preparada pela reação de **1a** com aldeído Garner (S)

APÊNDICE 40 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do subproduto epoxido formado na reação do piridínio **1a** com *p*-clorobenzaldeído

APÊNDICE 41 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do catalisador N-cetil- trimetilamônio

APÊNDICE 42 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da trifetilpiridina

APÊNDICE 43 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do aldol oriundo da reação do piridínio **1a** e *p*-clorobenzaldeído

Ronaldo Cesar da Silva

RG: 35.850.998-1

CRQ (IV): 04496343

Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K8153853H8>

Estrada do Jacarandá, 1960 Quadra A casa 32

CEP: 06361-400

Altos da Santa Lucia – Carapicuíba

(11)947464050

cesardasilvar@gmail.com

Áreas de Interesse: Química, laboratório ou indústria.

Formação Acadêmica:

- Mestrando, Mestre em Ciências (Área: Química, Síntese Orgânica) pela Universidade de São Paulo, concluído em Agosto/2019;
- Graduação, Bacharelado em Química com ênfase em Química Ambiental (Noturno) pela Universidade de São Paulo, concluído em Julho de 2016;
- Ensino Médio - Técnico integrado, Técnico em Análises Químicas pelo Instituto Técnico de Barueri, concluído em 2011;

Experiência Profissional:

- Prepara Cursos, Educador – Inglês, (Jan/2019 – Mar/2019);
- Iniciação Científica no laboratório de Catalise de Transferência de Fase, (Mar/2014 – Jan/2015) (Jan/2016 – Jul/2016);
- Catavento Cultural e Educacional, Monitor, (Fev/2015 – Set/2015).

Outras experiências:

- Grupo de Teatro Químico em Ação: divulgação científica em escolas e eventos (2,5 anos);

Certificações e Cursos:

- IELTS (International English Language Testing System) – 2014.
- Curso de Segurança em Laboratórios Químicos, duração de 5h, 22/05/2010 no Instituto Técnico de Barueri.

Informações Adicionais:

- Inglês avançado – Francês intermediário – Alemão intermediário;
- Informática (Pacote Office em nível de usuário);
- Ciclos de Palestras da FAPESP, referente ao Ano Internacional da Química (2011);
- 29ª Semana da Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo;

LISTA DE ANEXOS

- **ANEXO A**
- **ANEXO B**
- **ANEXO C**
- **ANEXO D**

[illegible]

ANEXO B: Moléculas preparadas no artigo M. Ociepa, J. Turkowska e D. Gryko, ACS Catal. 2018, 8, 11362²².

Rendimentos entre 84% e 40%

The image displays 15 chemical structures, each containing a red bond. The structures are as follows:

- 1. A benzyl group connected to a 1,3-dioxolane ring via a red bond.
- 2. A thiophene ring connected to a 3-ethoxycarbonylpropyl chain via a red bond.
- 3. A Boc-protected piperidine ring connected to a 6-allylhexyl chain via a red bond.
- 4. A Boc-protected cyclobutyl ring connected to a methyl group via a red bond.
- 5. A cyclohexyl ring connected to a 1,3-dioxolane ring via a red bond.
- 6. A 1,3-dioxane ring connected to a 1,3-dioxolane ring via a red bond.
- 7. A Boc-protected cyclohexyl ring connected to a 3-cyanopropyl chain via a red bond.
- 8. A benzofuran ring system connected to a 2-methylpropyl chain via a red bond.
- 9. A 2-(trifluoromethyl)pyridine ring connected to a Bpin-protected cyclohexyl ring via a red bond.
- 10. A Boc-protected pyrrolidine ring connected to a 3-(trifluoromethyl)propyl chain via a red bond.
- 11. A 1,3-dioxane ring connected to a 2-methyl-2-oxiranyl group via a red bond.
- 12. A Bpin-protected cyclohexyl ring connected to a 4-chlorobutyl chain via a red bond.
- 13. A 2-fluorophenyl ring connected to a 2-methyl-2-oxazolidinone ring via a red bond.
- 14. A 2-ethylhexyl chain connected to a 3-ethoxycarbonylpropyl chain via a red bond.
- 15. A 2,6-dimethylphenyl ring connected to a 3-cyanopropyl chain via a red bond.