

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

REBECA GARCIA MOURA

Síntese de um fragmento precursor do Indinavir

Versão corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

04/11/2016

REBECA GARCIA MOURA

Síntese de um fragmento precursor do Indinavir

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Química*

Orientador: Prof. Dr. Claudio Di Vitta

São Paulo
2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Moura, Rebeca Garcia
M929s Síntese de um fragmento precursor do Indinavir / Rebeca
Garcia Moura. -- São Paulo, 2016.
112p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Di Vitta, Claudio

1. Síntese: Química orgânica I. T. II. Di Vitta, Claudio,
orientador.

547.2 CDD

Aos meus pais Carlos e Ana Paula e ao meu irmão Lucas.

Agradecimentos

Ao Professor Cláudio Di Vitta por ter me recebido muito bem em seu laboratório, pela confiança, dedicação e incentivo, pelas discussões construtivas no ensino da ciência.

Agradeço a Professora Liliana Marzorati, pela dedicação, empenho e alegria em ensinar.

Ao Douglas, Bruno, Charles e Juliana, pela amizade desde a minha iniciação científica, por toda a ajuda na obtenção dos meus espectros, além das nossas conversas e risadas.

Ao Henrique e a Jéssica pela disposição em sempre ajudar quando precisei e também pelo companheirismo.

A Lígia e a Sofia, por estarem sempre ao meu lado desde a época da graduação, pela amizade sincera e pelo apoio.

Aos funcionários da Central Analítica pela realização das análises das moléculas deste trabalho.

Ao Instituto de Química por ter me ensinado esta ciência apaixonante que é a Química.

A CNPq pela bolsa concedida durante a execução deste mestrado.

*“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo,
participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”*

Marie Curie

RESUMO

Moura, R.G. **Síntese de um fragmento precursor do Indinavir**. 2016. 112 páginas. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Considerando-se a necessidade brasileira de se obterem fármacos a preços competitivos e usando tecnologia nacional, visamos sintetizar um fragmento do Indinavir empregando como material de partida a L-serina, um aminoácido natural de baixo custo. Desta maneira, desenvolvemos a seguinte rota, em 6 etapas: *p*-tosilação da serina, pelo uso de cloreto de *p*-tosila / NaOH; amidação da *p*-tosilserina, empregando-se o sal de terc-butilamônio da *N*-hidroxissuccinimida / DCC; ciclização da (S)-2-terc-butil-*N*-*p*-tosilserina, em condição de transferência de fase, com cloreto de *p*-tosila / carbonato de potássio / TEBAC; abertura regioseletiva do anel da aziridina pela 3-picolilamina; *N,N*-bis-alkilação da resultante diamina, com triflato de vinildifenilsulfônio e destosilação da piperazina obtida, promovida por HBr 30%, em ácido acético. Deste modo, o fragmento (S)-*N*-terc-butil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina-2-carboxamida foi obtido em 7 % de rendimento global e pode ser usado em uma rota alternativa para a síntese do Indinavir.

Palavras-chave: piperazina, aziridina, Indinavir, catálise por transferência de fase.

ABSTRACT

Moura, R.G. **Synthesis of a precursor fragment of Indinavir**. 2016. 112 pages. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Considering the Brazilian need to obtain drugs at competitive prices and using national technology, we aimed to synthesize a fragment of Indinavir using L-serine, an inexpensive natural amino acid. Thus, we developed the following route in 6 steps: *p*-tosylation of serine by using *p*-tosyl chloride / NaOH; amidation of *p*-tosylserine employing the *N*-hydroxysuccinimide *tert*-butylammonium salt / DCC; cyclization of (*S*)-2-*tert*-butyl-*N*-*p*-tosylserine under phase transfer catalysis with *p*-tosyl chloride / potassium carbonate / TEBAAC; aziridine ring opening with 3-picolylamine; *N,N*-bisalkylation of the resulting diamine with vinylidiphenylsulfonium triflate and detosylation of the obtained piperazine promoted by HBr 30% in acetic acid. In this way, the (*S*)-*N*-*tert*-butyl-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazine-2-carboxamide fragment was obtained in 7 % overall yield and can be used in an alternative route for the synthesis of Indinavir.

Keywords: piperazine, aziridine, Indinavir, phase transfer catalysis.

ABREVIações, SIGLAS E ACRÔNIMOS

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida

CCD: cromatografia em camada delgada

CTF: catálise de transferência de fase

d: duplete

dd: duplo duplete

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida

DCU: *N,N*-diciclo-hexiluréia

DME: etilenoglicol dimetil éter

DMF: dimetilformamida

DNA: ácido desoxirribonucleico

ee: excesso enantiomérico

g: grama

h: hora

HIV: *human immunodeficiency virus*

HOBt: hidroxibenzotriazol

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

m: multiplete

mg: miligrama

min: minuto

mL: mililitro

mmol: milimol

NHS: *N*-hidroxissuccinimida

PF: ponto de fusão

p-TsCl: cloreto *p*-toluenossulfonila

q: quarteto

RMN: ressonância magnética nuclear

s: simpleto

t: tripleto

TEBAC: cloreto de benziltriethylamônio

THF: tetra-hidrofurano

UV: ultravioleta

W: watt

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	13
2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1-Síntese de aziridinas enantiomericamente puras.....	23
2.1.1-a partir de 1,2-amino álcoois.....	23
2.1.2-a partir de α -amino ácidos.....	23
2.1.3-a partir de carboidratos.....	24
2.1.4-a partir de α -hidróxi ácidos.....	24
2.1.5-a partir de alcenos via epóxidos quirais.....	25
2.1.6-a partir de alcenos via formação de sulfato cíclico.....	25
2.1.7-por rota enzimática.....	26
2.1.8-por CTF.....	27
2.2-Síntese de diaminas vicinais.....	30
2.2.1-a partir de alcenos.....	30
2.2.2-a partir de 1,2-diois.....	32
2.2.3-a partir da abertura de aziridinas por nucleófilos nitrogenados.....	34
3-DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	39
3.1-Síntese da <i>S-p</i> -tosilserina (21).....	39
3.2-Síntese da (S)-2-terc-butilcarboxamida- <i>N</i> -tosilserina (23).....	39
3.2.1-Tentativas de síntese de 23 pela amidação direta de 21	39
3.2.1.1-T1 e T2 - Utilizando-se DCC e HOBt ou NHS.....	40
3.2.1.2-T3 a T5 - Utilizando reagentes de boro, como ácidos de Lewis.....	41
3.2.1.3-T6 - Utilizando DCC e o sal de terc-butilamônio do poli(etileno-	

co-succinimida) (32).....	43
3.2.1.4-T7 - Utilizando DCC e o sal de terc-butilamônio de NHS (35).....	46
3.2.2-Tentativas de síntese de 23 por aminólise dos ésteres 26a ou 31.....	47
3.3-Síntese da (S)-2-terc-butilcarboxamida- <i>N-p</i> -tosilaziridina (18), por CTF.....	48
3.4-Síntese da diamina 19 pela abertura da aziridina 18.....	49
3.5-Síntese da piperazina 20.....	50
3.6-Síntese do sal de vinil difenil sulfônio (36).....	51
3.7-Tentativas de destosilação da piperazina 20.....	52
4-CONCLUSÃO.....	59
5-PARTE EXPERIMENTAL.....	60
5.1-Instrumentos utilizados.....	60
5.2-Reagentes e solventes.....	60
5.3-Preparação da (S)- <i>N-p</i> -tosilserina.....	61
5.4-Preparação do éster 26a.....	62
5.4.1-Preparação do (S)-serinato de metila (25a).....	62
5.4.2-Preparação do (S)- <i>N-p</i> -tosilserinato de metila (26a).....	63
5.5-Tentativas de amidação de 21.....	64
5.5.1-T1 - Utilizando DCC e HOBt.....	64
5.5.2-T2 - Utilizando DCC e NHS.....	66
5.5.3-Utilizando ácido bórico.....	67
5.5.4-Utilizando éster de boro.....	68
5.5.5-Utilizando o sal 33.....	69
5.5.5.1-Preparação de 33.....	69
5.5.5.2-Preparação do sal 32	70

5.5.5.3-T6 – Utilizando DCC e sal 32.....	71
5.5.6-Utilizando sal de tercbutilamônio de <i>N</i> -hidroxisuccinimida (35).....	72
5.5.6.1-Preparação do sal 35.....	72
5.5.6.2-T7 – Utilizando DCC e sal 35.....	73
5.5.7-Preparação de 23 por aminólise dos ésteres 26a ou 31.....	74
5.6-Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida- <i>N</i> - <i>p</i> -tosilaziridina (18).....	75
5.7-Preparação da diamina 19 pela abertura da aziridina 18.....	76
5.8-Preparação do triflato de vinildifenilsulfônio (36).....	77
5.8.1-Etapa 1: trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila.....	77
5.8.2-Etapa 2: triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio.....	78
5.8.3-Etapa 3: triflato de vinildifenilsulfônio (36).....	79
5.9-Síntese da piperazina 20.....	80
5.10-Destosilação da piperazina 20.....	81
5.10.1-Empregando Mg ⁰ em metanol.....	81
5.10.2-Empregando naftaleto de sódio.....	82
5.10.3-Reação de fotólise da piperazina 20.....	83
5.10.4-Empregando solução de HBr 30% em ácido acético e fenol.....	84
5.10.4.1-Preparação da solução de HBr a aproximadamente 30% em ácido acético.....	84
5.10.4.2-Destosilação de 20 com solução de HBr 30% em ácido acético e fenol.....	85
6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
APÊNDICE.....	91

1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

No final da década de 70 e início da década de 80, do século passado, surgiram os primeiros casos de pessoas infectadas com o vírus do HIV causador da AIDS. Os laboratórios farmacêuticos logo lançaram os primeiros antirretrovirais¹, que são fármacos inibidores da replicação do vírus da AIDS. O primeiro antirretroviral desenvolvido para o combate do vírus foi o AZT (Azidotimidina), um inibidor de nucleosídeos da transcriptase reversa. Porém, com o tempo, o vírus se tornava resistente a este medicamento. Como apenas o AZT não se mostrava suficiente para reduzir a replicação do vírus, passou-se a utilizar uma combinação de pelo menos três fármacos, conhecida como coquetel antirretroviral.

A terapia antirretroviral utiliza diferentes fármacos capazes de inibir distintas fases da replicação viral. Eles são divididas nas seis seguintes classes^{2,3}:

1. Inibidores de nucleosídeo da transcriptase reversa: a enzima transcriptase reversa é inibida por esses fármacos que se incorporam à cadeia de DNA, criada pelo vírus, bloqueando a reprodução deste. Pertencem a esta classe os fármacos:

- Zidovudina (Retrovir[®]);
- Didanosina (Videx EC[®]);
- Estavudina (Zerit[®]);
- Lamivudina (Zefix[®], Zetlam[®]);
- Abacavir (Ziagen[®]);
- Emtricitabina (Emtriva[®]).

2. Inibidores de nucleotídeo da transcriptase reversa: são inibidores da transcriptase reversa análoga aos nucleotídeos que permitem que alguns passos da conversão de nucleosídeo a nucleotídeo sejam ignorados. Pertencem a esta classe os seguintes fármacos:

- Tinovir;
- Adenovir.

3. Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo: inibem, diretamente, a ação da transcriptase reversa e a sua multiplicação. Pertencem a esta classe os seguintes medicamentos:

- Nevirapina (Viramune[®]);
- Rilpivirina (Edurant[®]);
- Efavirenz (Stocrin[®]);
- Etravirina (Intelence[®]).

4. Inibidores de protease: agem na enzima protease no último estágio do desenvolvimento do vírus e assim inibem a sua atuação e evitam que se produzam células infectadas com o vírus do HIV. Esses inibidores são os seguintes:

- Saquinavir (Invirase[®]);
- Indinavir (Crixivan[®]);
- Ritonavir (Norvir[®]);
- Amprenavir (Agenerase[®]);
- Fosamprenavir (Telzir[®]);
- Lopinavir (Kaletra[®]);
- Atazanavir (Reyataz[®]);

- Tipranavir (Aptivus[®]);
- Darunavir (Prezista[®]).

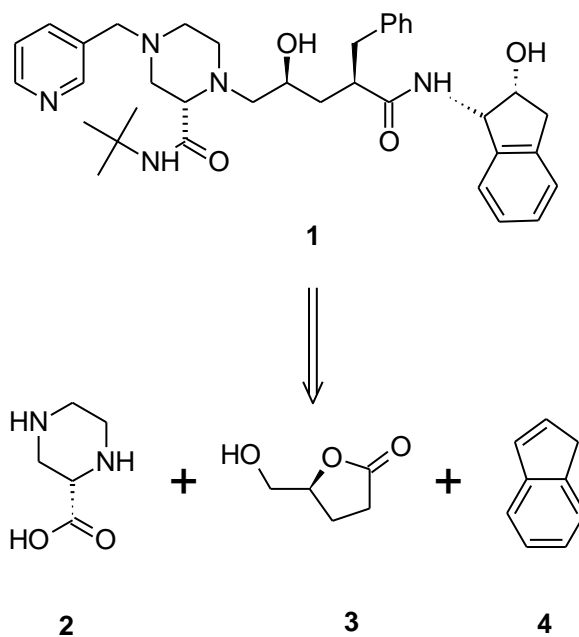
5. Inibidor de fusão: esta droga interfere na ligação, fusão e na entrada do HIV na célula, na etapa de replicação. O inibidor de fusão é a Efurvidina.

6. Inibidor de integrase: bloqueia a atividade da enzima integrase, encarregada pela inserção do DNA do HIV no DNA humano. Pertence a esta classe o Raltegravir.

Cabe mencionar que, no Brasil, a Far-Manguinhos⁴ é responsável por fabricar antirretrovirais de baixo custo e de alta qualidade. Lá se produzem 6 dos 22 antirretrovirais utilizados no coquetel anti-HIV, entre os quais estão Estavudina, Lamivudina, Zidovudina, composto Estavudina + Zidovudina, Efavirenz e Nevirapina.

Dentre os fármacos citados anteriormente, o inibidor de protease Indinavir, vendido comercialmente com o nome de Crixivan[®], fabricado pela Merck, despertou o nosso interesse por conter uma subunidade piperazínica, razão pela qual sobre ela discutiremos neste trabalho.

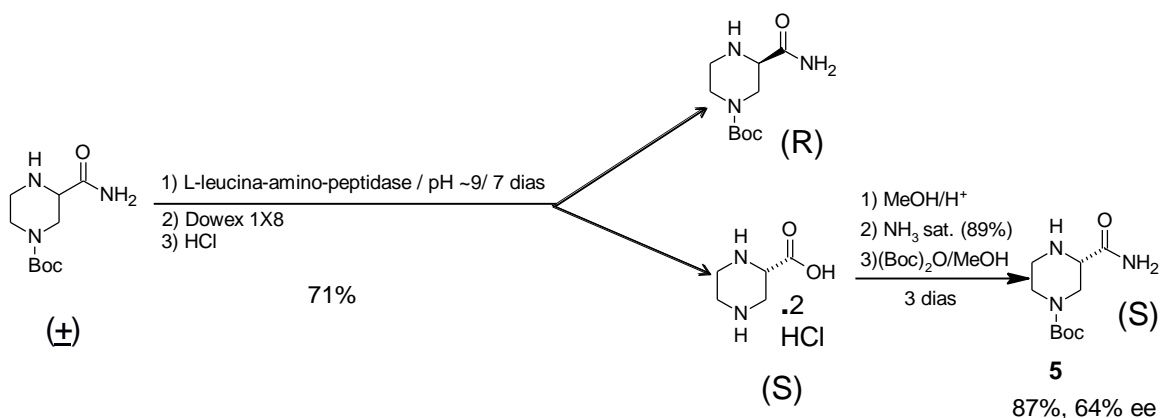
A Merck produz o Indinavir, conforme revisão de Ghosh et al.⁵, a partir da desconexão da estrutura sua **1** em três possíveis fragmentos: o ácido (S)-2-piperazinacarboxílico (**2**), a (S)-hidroximetilfuranona **3** e o indeno (**4**).



Esquema 1. Retrossíntese do Indinavir.

Em relação ao fragmento **2**, Askin et al. (1994)⁶ desenvolveram um dos métodos mais empregados para a sua obtenção pela hidrogenação do ácido 2-piperazinacarboxílico associada a uma resolução química. Desta forma, **2** foi obtido em rendimento satisfatório, mas, para isto, foi necessário realizar diversas etapas de resolução química as quais, além de elevarem o custo do processo, também geraram efluentes carregados em sais do ácido L-piroglutâmico.

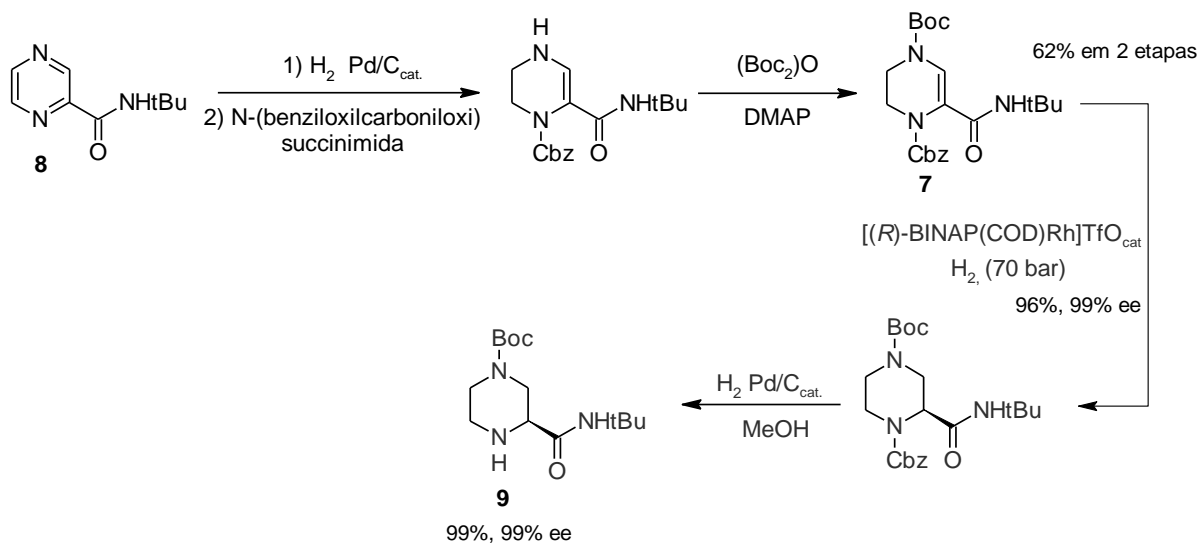
A piperazina **5**, semelhante a **2**, foi obtido por Bruce et al.⁷, em rendimento global de 38%, também fazendo uso de resolução, pelo tratamento de (\pm)-**6** com L-leucina-aminopeptidase (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese do fragmento **5**, por resolução cinética.

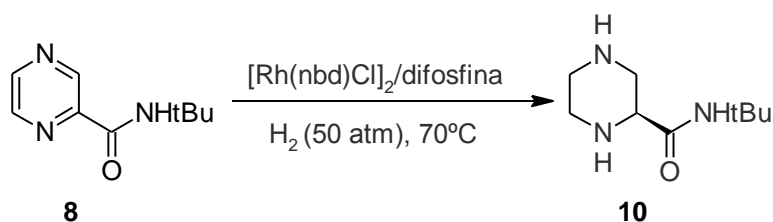
Para esta resolução cinética desejamos apontar algumas desvantagens tais como o prolongado tempo de reação (cerca de 10 dias), o mediano ee de 64% e, por fim, o fato de a amida **5** não ser uma amida terc-butílica, o que resultaria em mais uma etapa de transformação para a obtenção do produto de interesse.

Também em 1995, Rossen et al.⁸ sugeriram um método alternativo para a preparação do composto **2** e de seus análogos, efetuando a hidrogenação catalítica e enantiosseletiva do composto **7** em 62% (em 2 etapas), oriundo da amida **8**, em presença de um complexo de Rh (I), constituindo o composto **9**, em 99% de rendimento e ee superior a 99% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese do fragmento **9**, por hidrogenação enantiosseletiva de **7**.

Diferentemente da hidrogenação enantiosseletiva de Rossen et al., Fuchs^{9a,b} relatou a primeira hidrogenação assimétrica de derivados de ácido 2-pirazinacarboxílico utilizando o catalisador homogêneo de ródio. Assim, partindo-se da mesma amida **8**, sem a necessidade de uso de grupos protetores, foi obtida a piperazina amídica **10**, em rendimentos entre 67-88% e ee igual a 78% (Esquema 4).



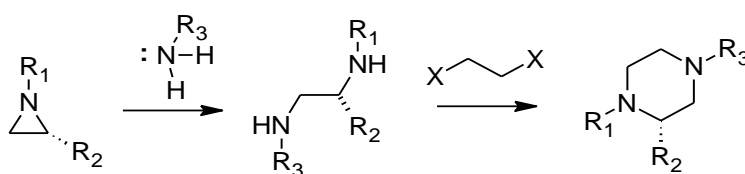
Esquema 4. Síntese do fragmento **10**, por hidrogenação assimétrica de **8**.

Para a obtenção de piperazinas racêmicas, Rossen et al.¹⁰ (1997) empregou a condensação de Ugi¹¹, em uma reação *one pot* entre uma mono-*N*-

3, 4 e 5), no que diz respeito aos elevados custos dos catalisadores de Rh. Catalisadores análogos a estes são comercializados a U\$\$ 1500 / g (conforme catálogo Sigma-Aldrich ref. 88753). Além disto, o catalisador [(R)-BINAP(COD)Rh]TfO foi descontinuado pela Sigma Aldrich.

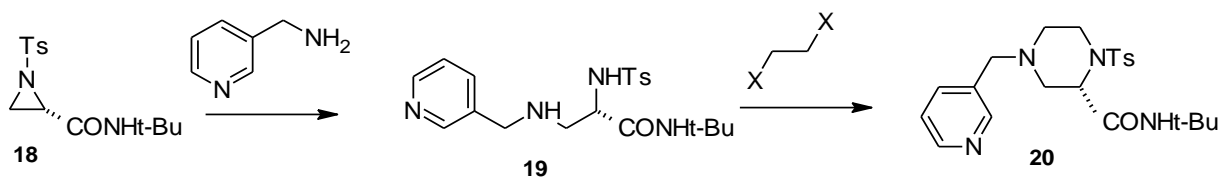
A nosso ver, uma estrutura até mais adequada à síntese de **2** do que **5**, **9**, **10** e **15** poderia ser obtida pela abertura de uma aziridina, um composto heterocíclico de três membros que contém um átomo de nitrogênio no anel. Assim como os epóxidos, os anéis aziridínicos possuem elevada tensão anelar, a qual permite a sua abertura por ataque de nucleófilos, servindo para gerar variados compostos que contenham nitrogênio. Isto as torna um importante intermediário sintético na síntese de fármacos, além de serem usadas como ligantes ou auxiliares quirais para a síntese assimétrica¹⁴.

Assim, pela seguinte sequência: i) abertura do anel aziridínico por uma amina primária; ii) ciclização, por alquilação de ambos os átomos de nitrogênio, obteríamos o fragmento semelhante a **2**. No Esquema 7, abaixo, estas duas etapas se encontram delineadas.



Esquema 7. Nova proposta de obtenção de piperazinas.

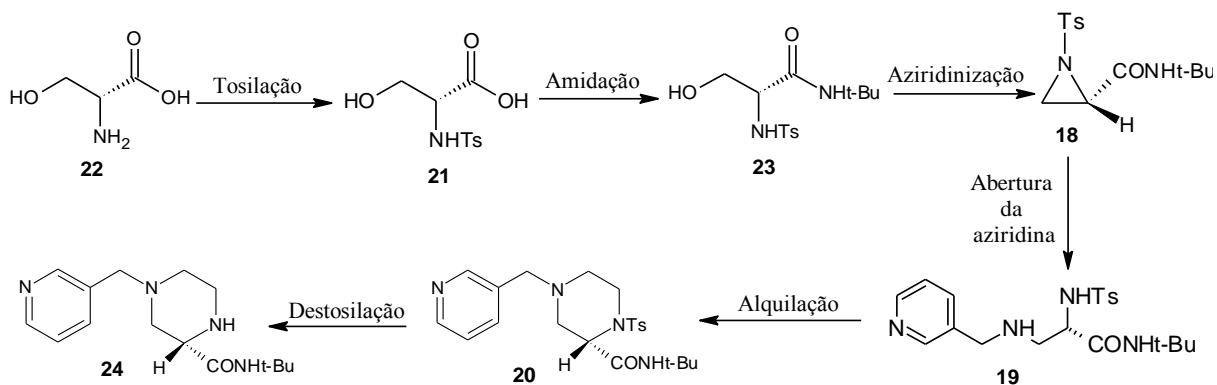
O nosso interesse sintético por fragmentos precursores de **1**, semelhantes a **2**, foi despertado após termos conseguido obter a aziridina **18**, por CTF¹³, a qual poderia ser usada na síntese da diamina **19** e da piperazina **20** pela sequência mostrada no Esquema 8.



Esquema 8. Proposta de síntese de uma piperazina semelhante a **2**, partindo-se da aziridina **18**.

É importante mencionar que o centro estereogênico de configuração *S*, em **19**, deverá ser obtido ao se partir da aziridina **18**, também de configuração *S*.

A vantagem do método mostrado no Esquema 9 reside na possibilidade de obtenção de **18** a partir de um aminoácido natural barato, a L-serina (**22**), conforme delineado no Esquema 9, pelo tratamento desta última com *p*-TsCl levando à L-serina tosilada **21**. Esta vantagem econômica se torna evidente quando se compara o custo de **22** (US\$ 150 / 100 g, segundo catálogo Sigma-Aldrich ref. S4500) com o do ácido pirazinacarboxílico, precursor de **8** (US\$ 352 / 100 g, segundo catálogo Sigma-Aldrich ref. P56100). Assim, após obtenção da amida **23**, a partir de **21**, seguida das reações de aziridinização, abertura do anel aziridínico, bis-alquilação e destosilação, o fragmento (*S*)-*N*-terc-butil-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina-2-carboxamida (**24**) poderá ser obtido.



Esquema 9. Rota proposta para a obtenção de **24**.

Para melhor compreendermos os usos de anéis aziridínicos para a obtenção de diaminas vicinais, pela abertura por nucleófilos, uma revisão bibliográfica será apresentada no Capítulo 2, a seguir, precedida pelos métodos de obtenção de aziridinas enantiomericamente puras.

No Capítulo 3, serão descritos os nossos resultados relativos à rota proposta no Esquema 9.

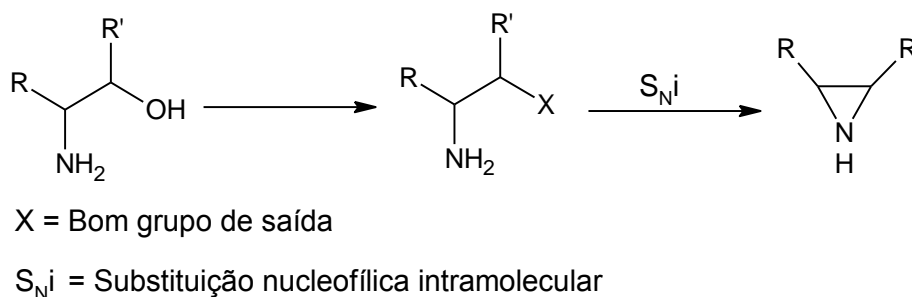
2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1-Síntese de aziridinas enantiomericamente puras

Uma grande gama de reações de aziridinização está descrita a partir de alguns precursores enantiomericamente puros, oriundos de fontes naturais tais como amino ácidos, carboidratos e hidróxi ácidos. Também existem aziridinizações assimétricas de compostos contendo ligações duplas C=C ou C=N¹⁵.

2.1.1-a partir de 1,2-amino álcoois

Os 1,2-amino álcoois são utilizados como precursores para a síntese de aziridinas, em uma reação na qual ocorre a conversão do grupo hidroxila em um bom grupo de saída, seguido pelo deslocamento nucleofílico intramolecular deste, pelo par de elétrons do nitrogênio da amina, formando o anel aziridínico¹⁶, conforme o Esquema 10.

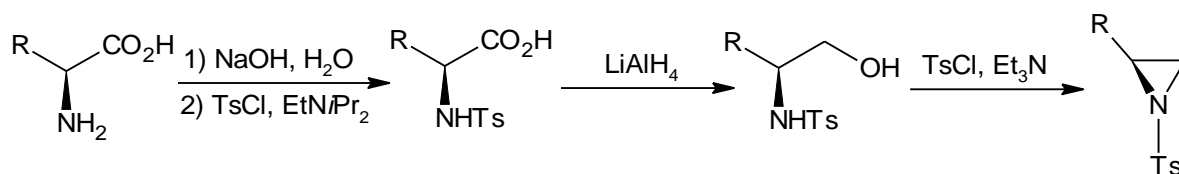


Esquema 10. Síntese de aziridinas a partir de amino álcoois.

2.1.2-a partir de α -amino ácidos

Os α -amino ácidos são largamente usados como materiais de partida para a produção de *N*-*p*-tosil aziridinas enantiomericamente puras. Eles são primeiramente convertidos a *N*-*p*-tosilamino ácidos, em seguida reduzidos a um amino álcool e, por

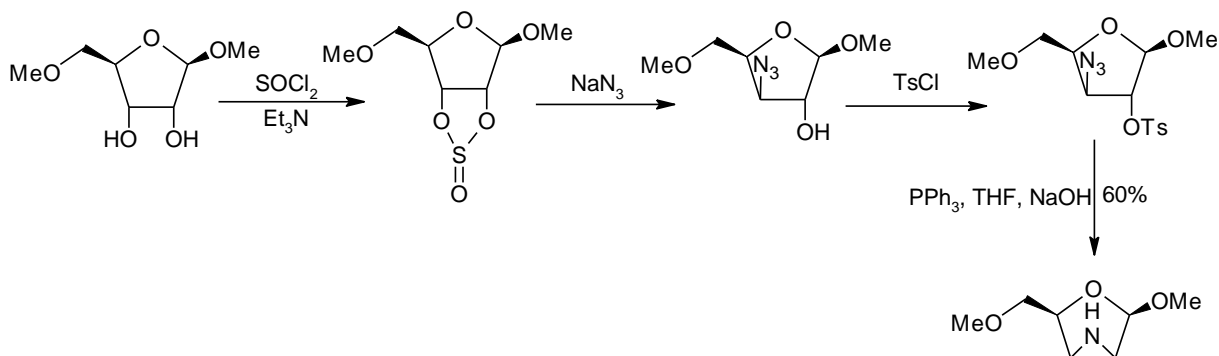
fim, submetidos a uma ciclização intramolecular (processo *one pot*)¹⁷ conforme exemplificado no Esquema 11.



Esquema 11. Síntese de *N-p*-tosil aziridinas enantiopuras.

2.1.3-a partir de carboidratos

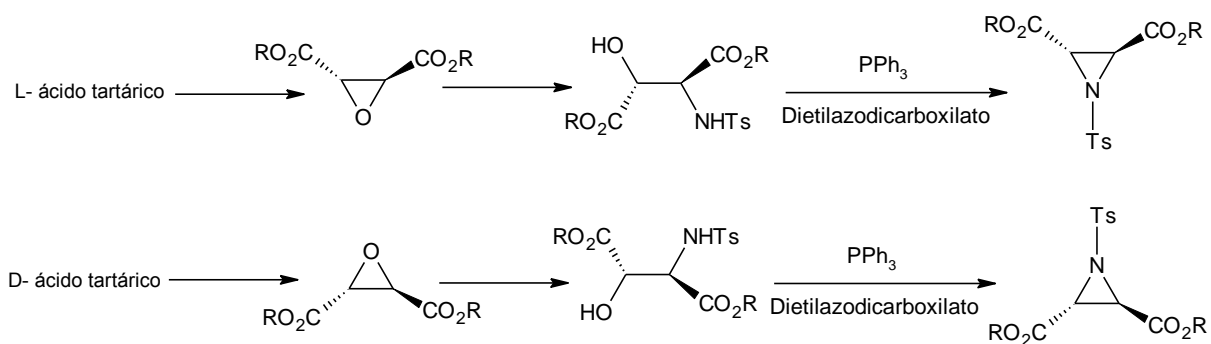
Derivados de açúcares podem ser empregados como materiais de partida quirais em uma variedade de rotas sintéticas para a preparação de aziridinas enantiomericamente puras. Por exemplo, um derivado da D-ribose¹⁸ pode ser utilizado, conforme mostrado no esquema 12.



Esquema 12. Síntese de aziridina a partir de um derivado da D-ribose.

2.1.4-a partir de α -hidroxi ácidos

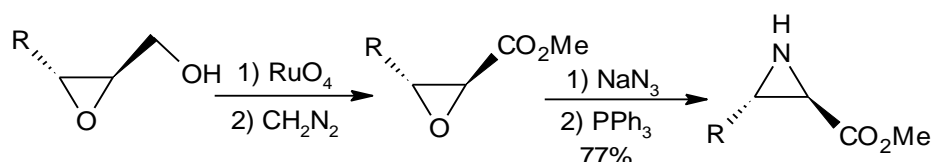
Dentre os α -hidroxi ácidos, o ácido tartárico permite preparar uma variedade de compostos enantiomericamente puros que servem como blocos de construção para síntese. Ambos os enantiômeros do ácido tartárico podem ser convertidos para pares de aziridinas enantiomericamente puras (Esquema 13)^{19a,b,c}.



Esquema 13. Síntese de aziridinas a partir do ácido tartárico.

2.1.5-a partir de alcenos *via* epóxidos quirais

Aziridinas também podem ser preparadas a partir de uma epoxidação assimétrica de um álcool alílico²⁰. A abertura do epóxido é promovida pelo íon azido (excelente nucleófilo), e assim, estes azidoalcoóis podem ser convertidos em aziridinas (Esquema 14).

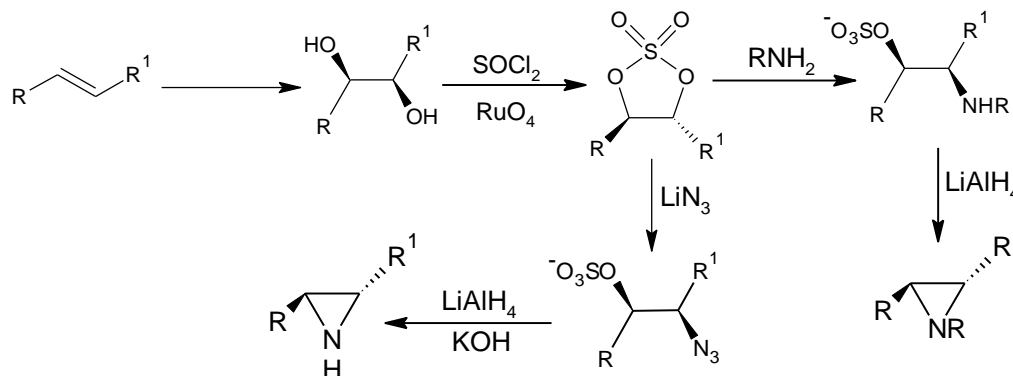


Esquema 14. Síntese de aziridinil éster via epóxidos.

2.1.6-a partir de alcenos *via* formação de sulfato cíclico

Sulfatos cíclicos são intermediários úteis para a síntese de aziridinas, sendo obtidos a partir de uma di-hidroxilação assimétrica de Sharpless²¹. Duas vias são possíveis para a conversão destes intermediários em aziridinas, ambas envolvendo duas reações de deslocamento nucleofílico consecutivos, seguidas de uma reação de substituição nucleofílica intramolecular. Assim, podem-se preparar tanto

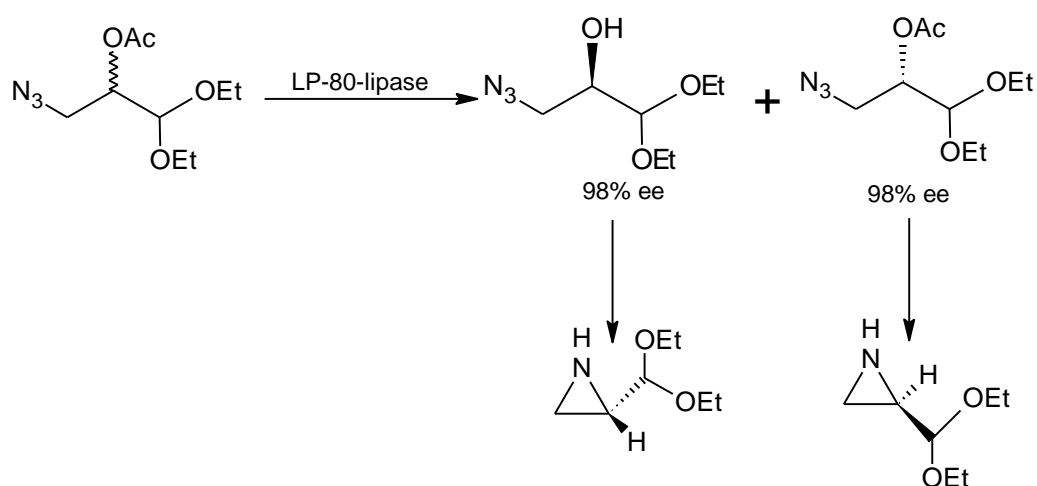
aziridinas *N*-protegidas quanto não protegidas enantiopuras, utilizando amidas e azidas (Esquema 15).



Esquema 15. Dihidroxilação assimétrica de Sharpless para síntese de aziridinas.

2.1.7-por rota enzimática

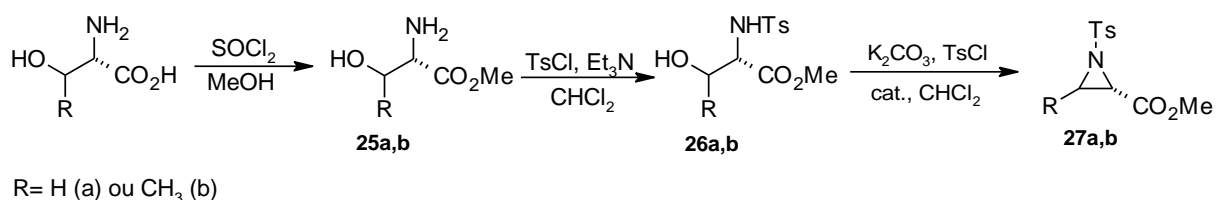
Wong et al.²² conseguiram preparar aziridinas enantiomericamente puras por hidrólises enantiosseletivas usando a enzima LP-80 lipase (Esquema 16).



Esquema 16. O uso de enzima na síntese de aziridinas enantiomericamente puras.

2.1.8-por CTF a partir de amino ácidos

Uma possibilidade de aziridinização foi proposta por Marzorati et al.¹³, que utilizaram os ésteres metílicos da L-serina (**25a**) e da L-treonina (**25b**) para convertê-los nos correspondentes derivados *N-p*-tosilados **26a** e **26b** os quais, em seguida, em um sistema de CTF sólido-líquido, utilizando K_2CO_3 e *p*-TsCl, na presença de um catalisador de transferência de fase (Aliquat 336[®] ou éter 18-coroa-6; Esquema 17) foram ciclizados às aziridinas **27a** e **27b**, isentas de racemização e de produtos de eliminação do grupo *p*-tosilato.

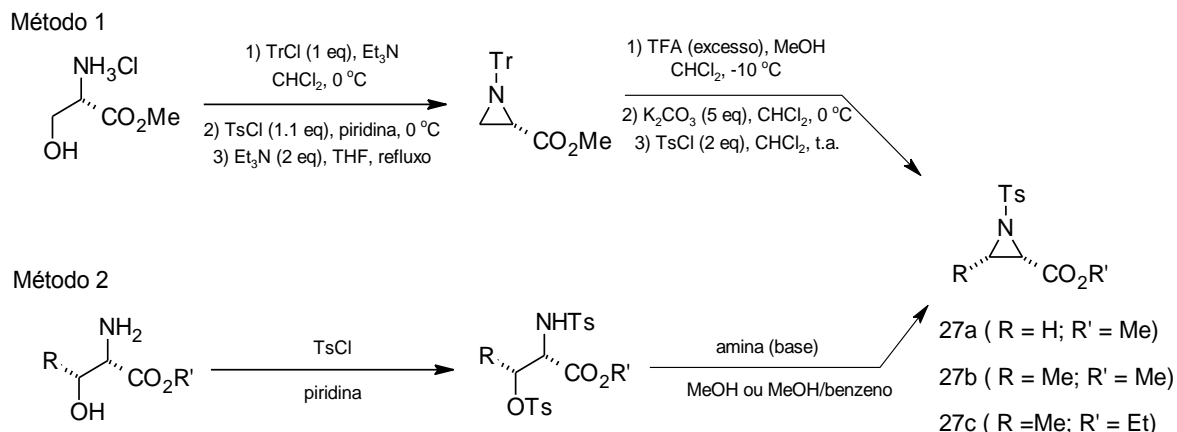


Esquema 17. Obtenção de aziridinas enantiomericamente puras, por CTF.

Os resultados obtidos por Marzorati et al.¹³ para **26a** e **26b** com o uso dos catalisadores (Aliquat 336[®] e éter 18-coroa-6), foram de 54 e 73%; 49 e 50%, respectivamente.

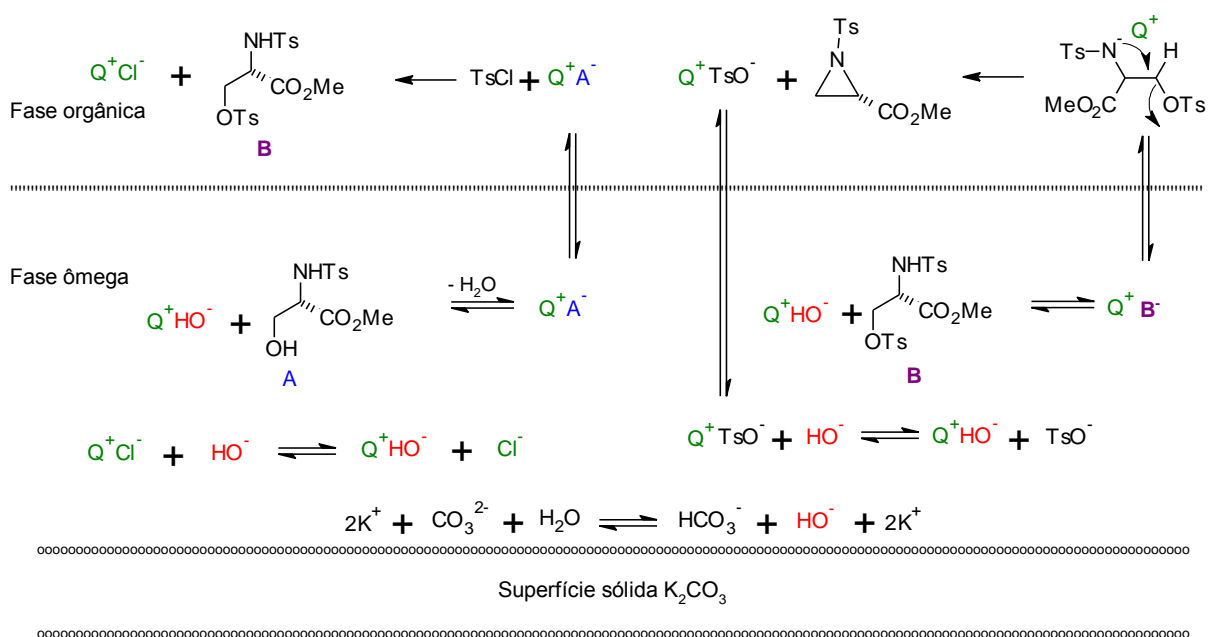
Cabe ressaltar, para efeito de comparação, que métodos de obtenção de aziridinas enantiomericamente puras, análogas daquelas apresentadas

anteriormente, também foram descritos na literatura^{23,24}, conforme o Esquema 18.



Esquema 18. Preparação de N-*p*-tosilaziridinil-2-carboxilatos de alquila semelhantes a **27**, enantiomericamente puros.

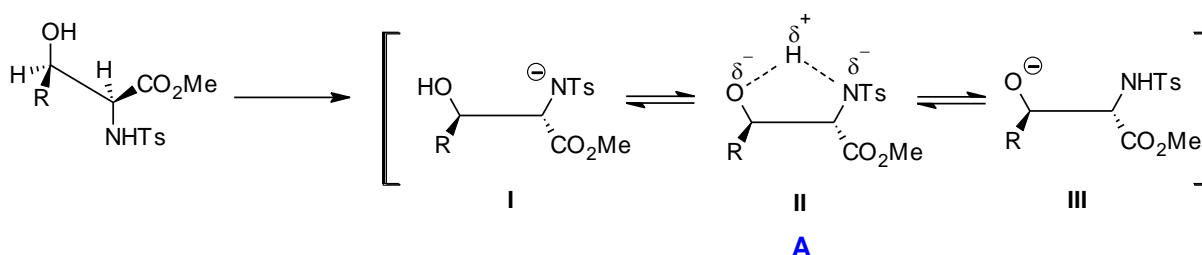
O método 1 apresentou cerca de 50% de rendimento ao final da síntese, no entanto o método 2 forneceu relevantes quantidades de produto de eliminação. Marzorati et al.¹³ lançaram a proposta mecanística de formação da aziridina **27**, por CTF (sólido-líquido), utilizando um sal quartenário de amônio como catalisador, conforme está mostrado no Esquema 19.



Esquema 19. Sistema de transferência de fase proposto por Marzorati et al.¹³

Este sistema sólido-líquido é composto pelo K_2CO_3 (fase sólida) e pelo solvente (fase líquida ou orgânica). No entanto, há uma fase intermediária, chamada de fase ômega, que corresponde a uma fina camada hidratada na interface da fase sólida com a orgânica, a qual desempenha o papel de extrair o catalisador e possibilitar a distribuição deste entre essas duas fases²⁵.

Entre a fase ômega e a fase sólida ocorrem as seguintes reações: inicialmente, **A** está particionado entre a fase ômega e a orgânica; na fase ômega, dá-se a desprotonação de **A** pelo íon hidróxido (oriundo da hidrólise do $K_2CO_3(s)$); em seguida, o ânion **A**⁻ (com carga negativa dispersa, conforme mostrado no Esquema 20), que está associado ao catalisador de transferência de fase (**Q**⁺**A**⁻), é transportado para a fase orgânica e, na presença do *p*-TsCl, forma-se o intermediário *N,O*-di-*p*-tosilado (**B**).



Esquema 20. Desprotonação de **A** levando ao intermediário **A**⁻.

Entre a fase ômega e a fase orgânica ocorrem as seguintes reações: o intermediário (**B**) particiona-se entre a fase orgânica e a fase ômega, quando, então, sucede sua desprotonação, provocada pelo íon hidróxido; o ânion formado **B**⁻ (com carga concentrada) se combina com o catalisador de transferência de fase (**Q**⁺**B**⁻), que o transfere para a fase orgânica onde, por fim, ocorre a sua ciclização, via uma substituição nucleofílica intramolecular.

Vale ressaltar que, embora o íon *p*-tosilato acabe associado ao catalisador (**Q**⁺**TsO**⁻), ao ser transferido da fase orgânica para a fase ômega ocorre, nesta última

fase, a sua precipitação na forma de *p*-tosilato de potássio, o que, por fim, libera o catalisador Q^+ para dar continuidade ao ciclo catalítico.

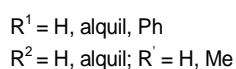
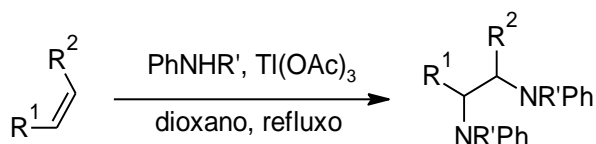
Embora a proposta de Marzorati et al.¹³ para preparação de aziridinas enantiopuras pareça ser adequada ao desenrolar desta dissertação de síntese da piperazina **20**, ainda se faz necessária a conversão da aziridina em uma diamina vicinal, para a obtenção da piperazina. Sobre a obtenção de diaminas acha-se o texto a seguir.

2.2-Síntese de diaminas vicinais

Diaminas vicinais, além de serem de fácil preparação²⁶, são de grande importância em síntese orgânica, principalmente como intermediárias para a formação de compostos heterocíclicos.

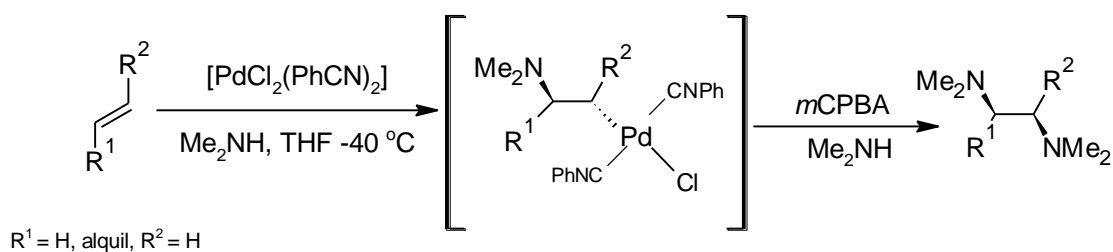
2.2.1-a partir de alcenos

Barluenga et al.²⁷ prepararam diaminas vicinais aromáticas a partir de alcenos, utilizando sal de tálio (II) (Esquema 21) ou de mercúrio. Este método apresentou bons rendimentos (50-93%) para sal de tálio (II). Porém, o método é limitado à obtenção de diaminas vicinais aromáticas.



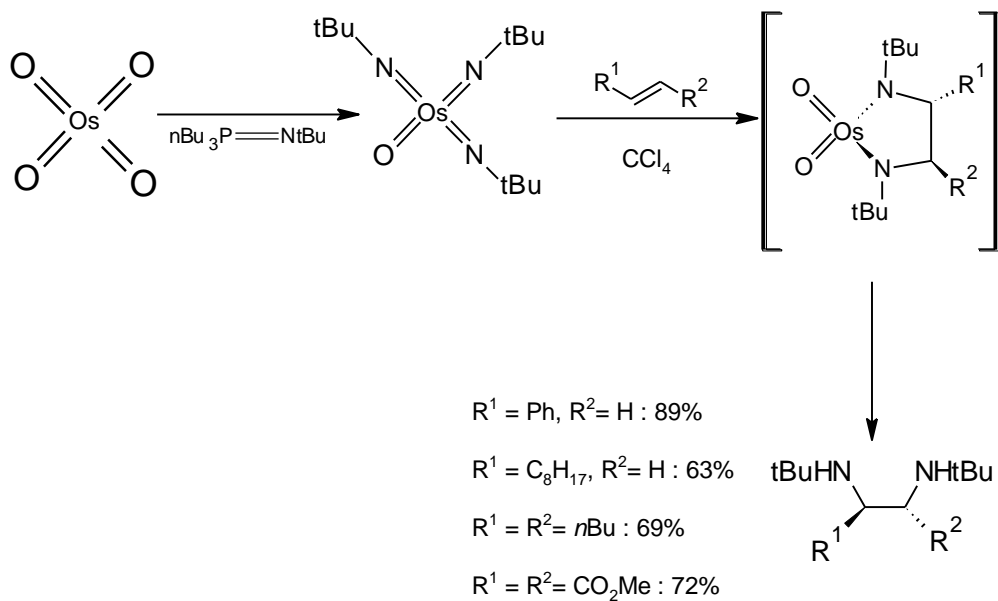
Esquema 21. Diaminação de alcenos na presença de sal de tálio.

Bäckvall^{28a,b} também desenvolveu um método *one pot* de preparo de diaminas a partir dos alcenos de configuração *E*, na presença de um complexo de paládio e excesso de amina secundária, com posterior oxidação com ácido *m*-cloroperbenzóico. Assim, foi obtida a diamina mostrada no Esquema 22. Esta diaminação ocorreu em rendimentos moderados (77-87%) e elevada diastereosseletividade.



Esquema 22. Diaminação de alcenos na presença de complexo de paládio.

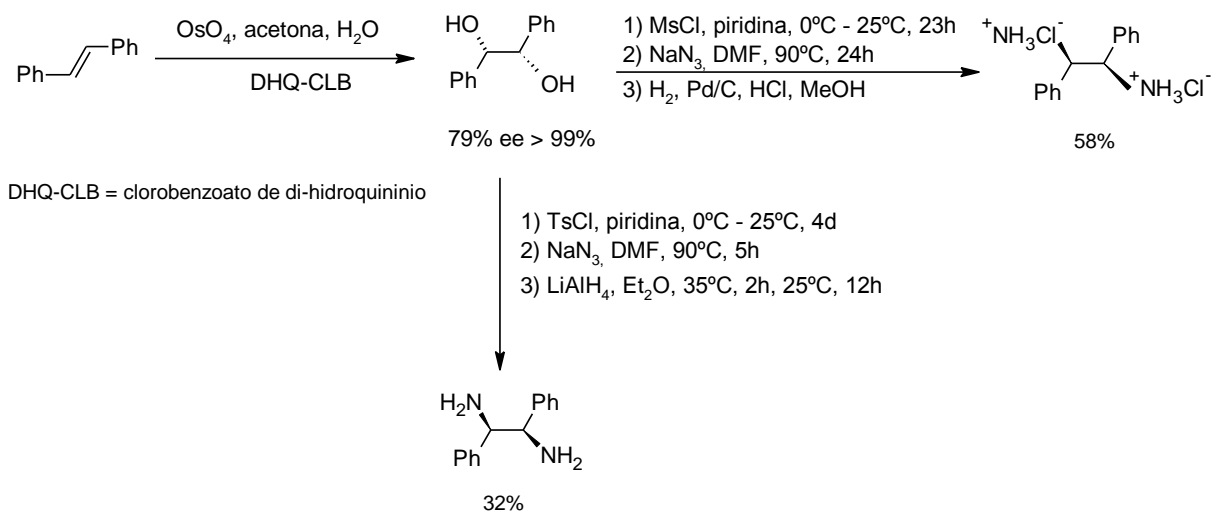
Sharpless et al.²⁹ apresentaram uma proposta na qual olefinas monossustituídas e *trans*-dissustituídas reagiram com um complexo de triimidioósmio, via uma adição estereoespecífica *cis*, para obter diaminas vicinais (Esquema 23). Todavia, este método apresentou a desvantagem da necessidade de preparação prévia do complexo de ósmio, a partir do OsO₄, aliada ao alto custo deste último reagente. Além do mais, olefinas *Z*-dissustituídas não reagiram com o complexo.



Esquema 23. Diaminação de alcenos com complexo de ósmio.

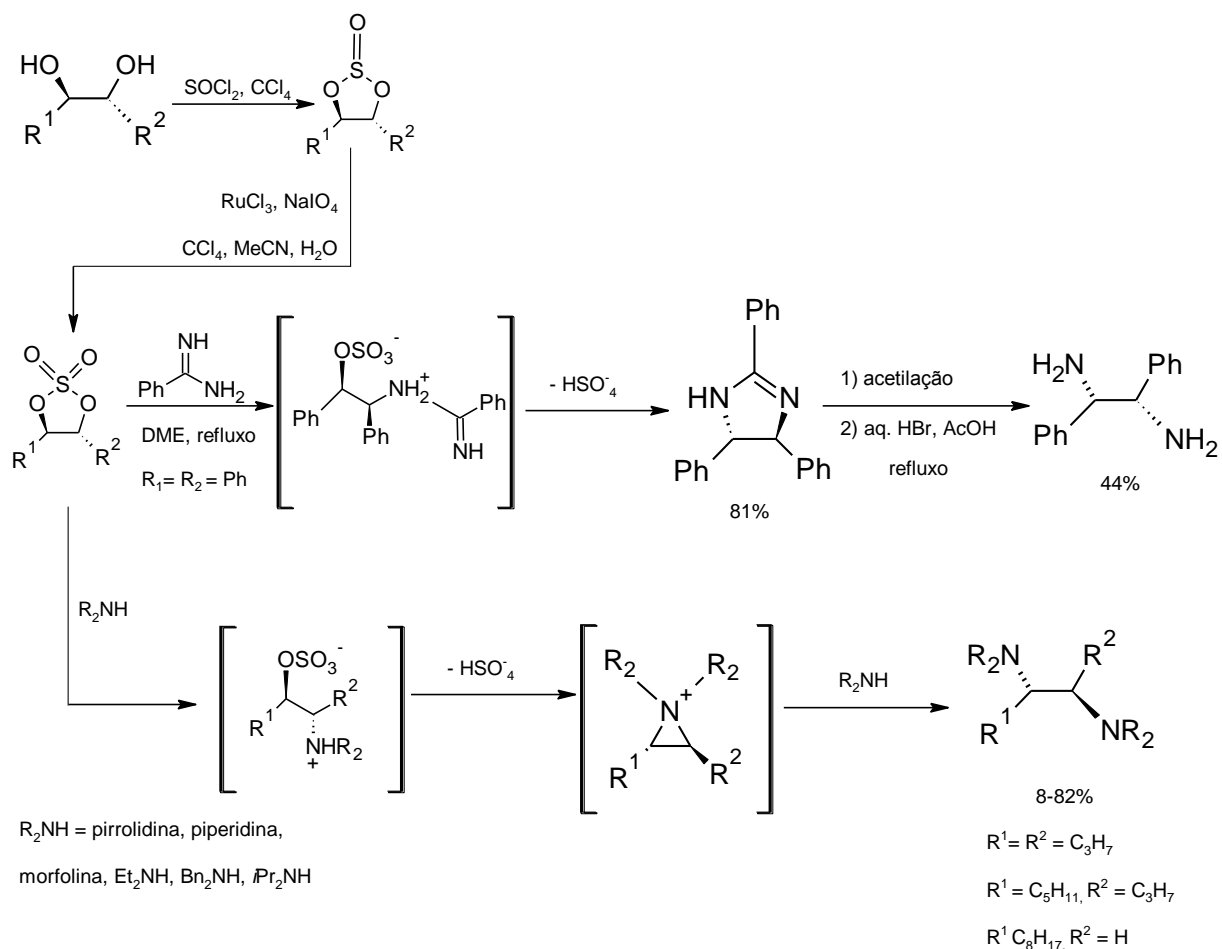
2.2.2-a partir de 1,2-dióis

Salvadori et al.³⁰ e Sharpless et al.³¹ utilizaram 1,2-dióis como intermediários na síntese de diaminas. Após converterem alcenos nos respectivos 1,2-dióis, utilizando-se de reação de di-hidroxilação assimétrica, também pelo emprego de catalisador de ósmio, obtiveram uma variedade de diaminas enantiomericamente puras, em rendimentos de 32-58%, em ee > 99% (Esquema 24).



Esquema 24. Preparação da (*R,R*)-estilbenodiamina, a partir do diol vicinal derivado do estilbeno.

Outra forma de preparação de diaminas vicinais enantiopuras foi relatada por Sharpless et al.^{32a,b}, *via* sulfatos cíclicos oriundos da reação de 1,2-dióis com cloreto de tionila. Estas preparações produziram diaminas vicinais primárias e *N,N*-dissubstituídas, em rendimentos de 44% ou de 8-82%, conforme o caso, segundo mostra o Esquema 25.



Esquema 25. Preparação de 1,2-diaminas enantiopuras a partir de sulfatos cíclicos.

2.2.3-a partir da abertura de aziridinas por nucleófilos nitrogenados

Para a formação de diaminas, pela abertura de aziridinas por nucleófilos nitrogenados, faz-se necessária a prévia proteção do nitrogênio heterocíclico da aziridina, pois se este estiver desprotegido, ele é capaz de atuar como um novo nucleófilo, produzindo oligômeros.

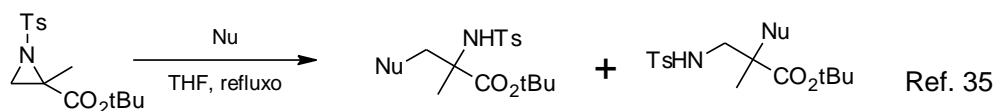
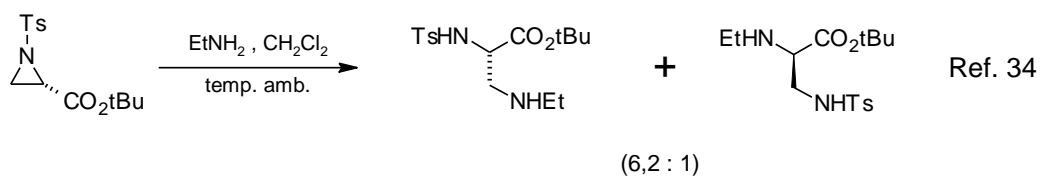
No que tange à abertura, Tanner³³ classificou as aziridinas em dois grupos:

- i) Não ativadas: o átomo de nitrogênio destas aziridinas pode estar ligado a um átomo de hidrogênio, ou a um grupo alquila ou arila; isto confere a elas

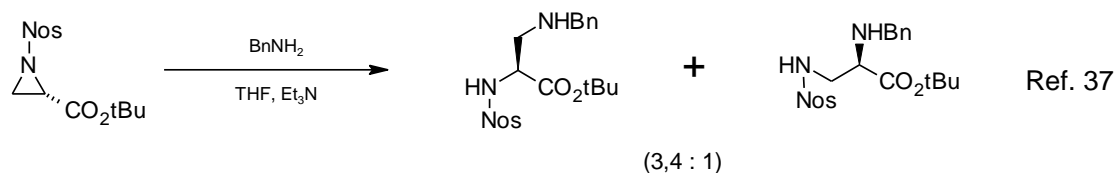
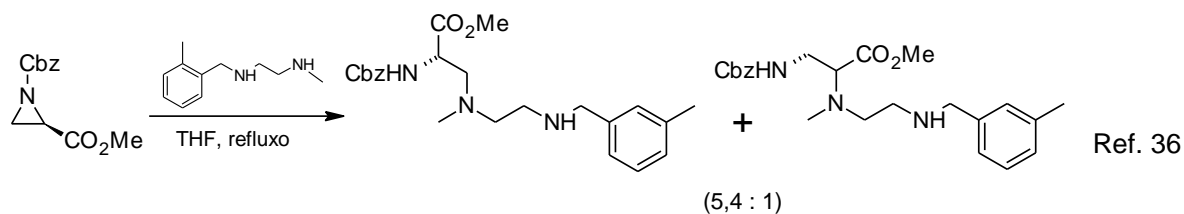
características básicas e poderão ser abertas somente após sofrerem protonação, quartenização ou reação com um ácido de Lewis.

- ii) Ativadas: o átomo de nitrogênio destas aziridinas contém grupos eletroatraentes, tais como COR, CO₂R ou SO₂R, os quais estabilizam a carga negativa adquirida no estado de transição da abertura do anel por um nucleófilo.

Os aziridinil ésteres são importantes intermediários sintéticos e as suas aberturas ocorrem com regiosseletividade moderada. Ainda que, por motivos estéricos, o ataque com nucleófilos seja mais provável no carbono menos substituído, a presença do grupo CO₂X (X = Me, Et ou tBu), ligado ao anel aziridínico, favorece, por indução de carga positiva, o ataque ao carbono no qual este grupo CO₂X esteja unido. Abaixo estão alguns exemplos de aberturas regiosseletivas de aziridinil ésteres ativados, formando diaminas vicinais (Esquema 26).



Nu	Razão Ataque C3 / C2
PhCH ₂ NH ₂	apenas C3
NaN ₃	1,6 : 4,0
HCO ₂ H	1,0 : 1,0

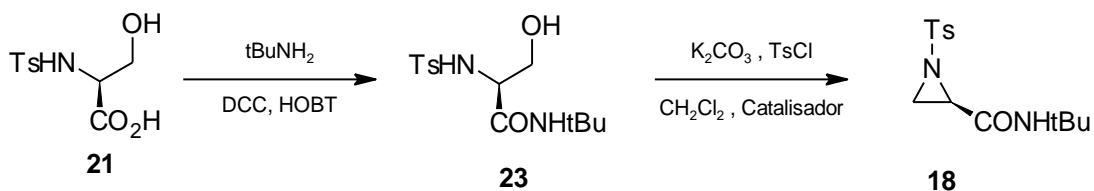


Esquema 26. Abertura de aziridinil ésteres por nucleófilos.

Em contrapartida, a abertura da aziridinil amida **18**, estudada por Bueno³⁸, se deu de modo muito regiosseletivo e em ee maior do que aqueles obtidos para os aziridinil ésteres **27a** e **27b**, mencionados anteriormente, já que o carbono carbonílico de uma amida é menos eletrofílico do que o de um éster.

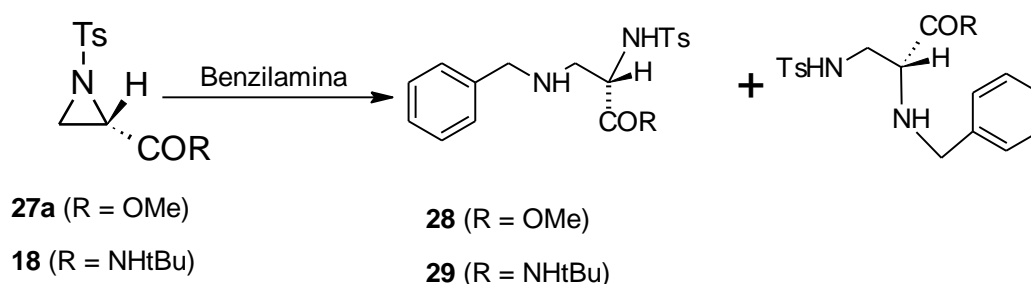
Assim, visando estudar as reações com diferentes nucleófilos, Bueno amidou a *N*-*p*-tosilserina **21** empregando o método clássico de amidação (DCC/ HOBt)³⁹ e,

em seguida, levou a cabo a reação de aziridinização, por CTF, conforme mostrado no Esquema 27.



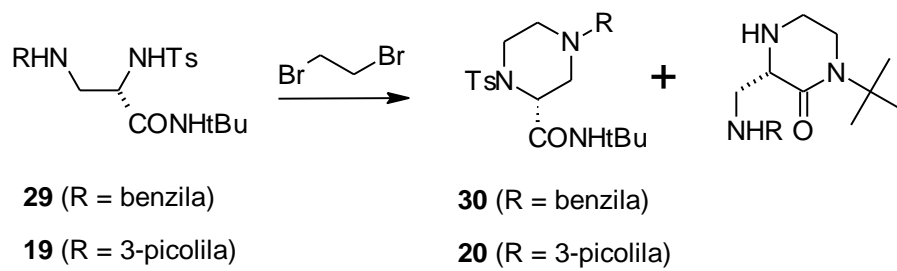
Esquema 27. Síntese da aziridinil amida **18**.

Para efeito de comparação, Bueno também efetuou a abertura regioseletiva do aziridiniléster metílico **27a** e da aziridinilamida terc-butílica **18** pela benzilamina. Foi observado que a reação de abertura de **18** ocorreu de modo mais regioseletivo, consistindo o ataque preferencialmente no carbono menos substituído do anel aziridínico (Esquema 28).



Esquema 28. Aberturas regioseletivas dos anéis das aziridinas **27a** e **18** pela benzilamina.

Uma vez obtida a diamina de interesse, Bueno partiu para a construção do anel piperazínico, envolvendo o emprego de um catalisador de transferência de fase e K_2CO_3 , na presença 1,2-dibromoetano, em acetonitrila, produzindo **30** e **20** em rendimentos de 46 e 55%, respectivamente (Esquema 29).

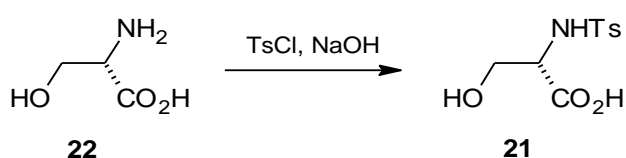


Esquema 29. Formação do anel piperazínico a partir das diaminas **29** e **19**.

3-DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1-Síntese da (S)-N-p-tosilserina (21)

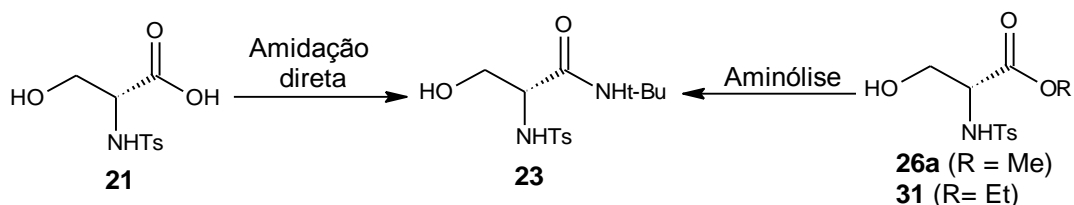
O composto **21** foi preparado⁴⁰ a partir da L-serina (**22**; Esquema 30), a qual foi tratada com *p*-TsCl, em solução de hidróxido de sódio, obtendo-se um sólido branco cristalino, em 57% de rendimento.



Esquema 30. Síntese da (S)-N-p-tosilserina (**21**).

3.2-Síntese da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-tosilserina (23)

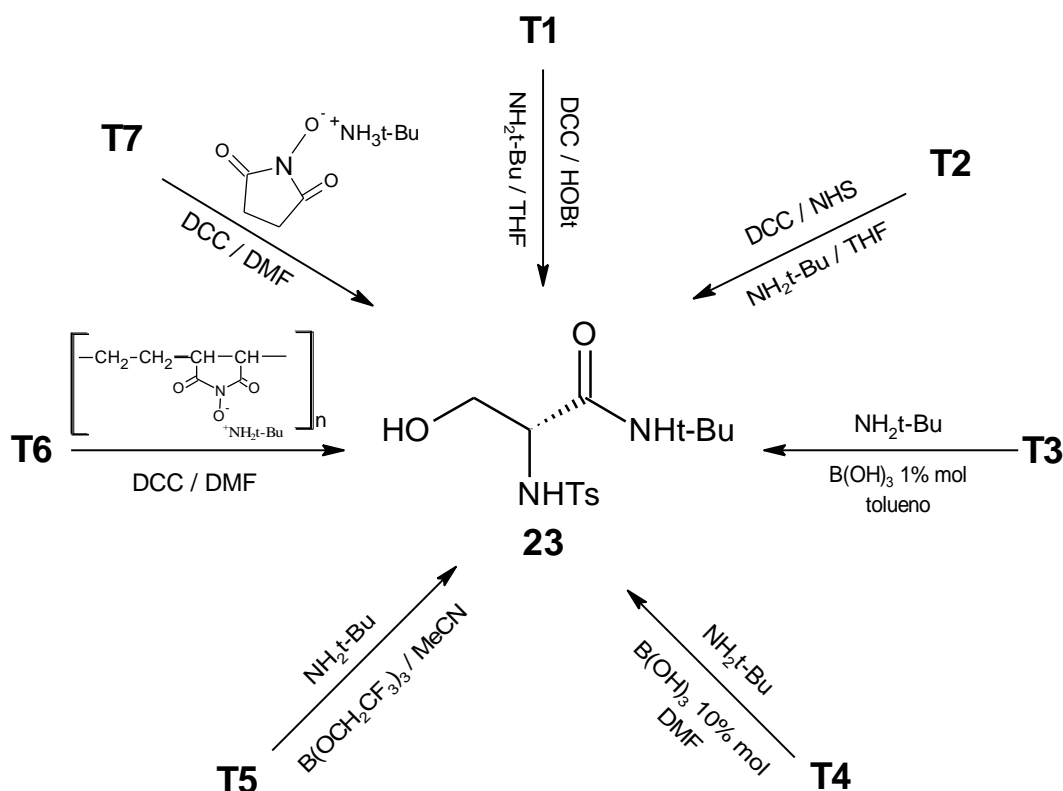
Em seguida, procurou-se obter a amida **23** pelos métodos de amidação direta de **21** ou de aminólise dos ésteres metílico (**26a**) ou etílico (**31**) da serina (Esquema 31).



Esquema 31. Tentativas de amidação de **23**.

3.2.1-Tentativas de síntese de **23** pela amidação direta de **21**

Foram realizadas 7 tentativas de obtenção de **23**, conforme está mostrado no Esquema 32. A seguir, iremos detalhar cada uma destas tentativas.

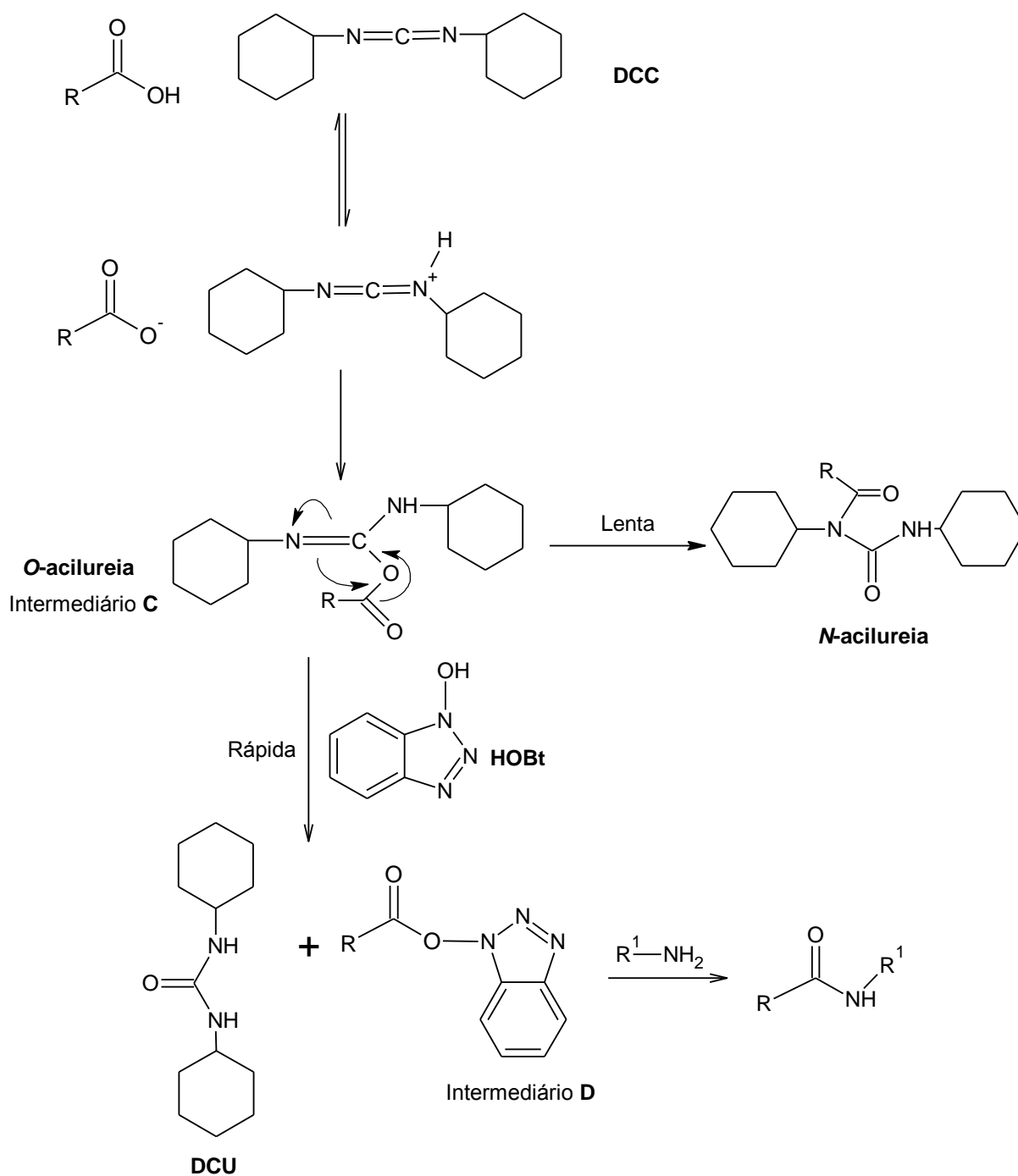


Esquema 32. Tentativas de síntese de **23** a partir de **21**.

3.2.1.1-T1 e T2 - Utilizando-se DCC e HOBt ou NHS

Primeiramente, empregamos os métodos clássicos que usam o DCC, um agente de acoplamento que atua como um desidratante e ativador da carbonila. Ao reagir-lo com o ácido carboxílico forma-se o intermediário **C**, *O*-acilureia (ativo). Para se evitar a formação do *N*-acilureia (inativo) e a racemização, o DCC é combinado com aditivos tais como HOBt ou NHS, gerando o intermediário **D** ativo, o qual acopla com a amina, produzindo a carboxamida de interesse. O uso destes aditivos também evita a ocorrência de reações secundárias. Entretanto, a aplicação do DCC

apresenta o inconveniente de gerar, simultaneamente^{41a,b}, DCU (Esquema 33) que precisa ser separada do produto desejado.



Esquema 33. Reação de amidação de ácido carboxílico pelo emprego de DCC / HOBt.

Na tentativa **T1** encontramos dificuldades no isolamento da amida, por cromatografia em coluna, pois sempre havia a contaminação por HOBt, de modo que os rendimentos de produto puro sempre foram baixos (máximo de 30%). Tentamos contornar esta dificuldade efetuando-se a purificação por recristalização, usando o sistema de solventes CHCl_3 / n-hexano, o que levou a rendimentos de 40%. Porém, o processo mostrou-se muito trabalhoso e demorado.

Devido a este inconveniente na purificação de **23**, decidimos substituir o HOBt pelo NHS. Desta forma, a tentativa **T2**, empregando DCC/NHS, levou a **23**, que foi isolada, facilmente, por cromatografia em coluna, em rendimento de 40%.

No entanto, em vista de tanto da necessidade de purificação como, também, da baixa economia atômica destes processos, devido à “perda” de DCC, HOBt ou NHS, buscamos por processos mais simples de amidação.

3.2.1.2-T3 a T5-Utilizando reagentes de boro, como ácidos de Lewis

Na literatura podemos encontrar algumas propostas de amidação direta de ácidos carboxílicos com aminas, utilizando compostos de boro. O ácido bórico, quando usado em quantidades catalíticas, reage com o ácido carboxílico formando um anidrido (intermediário), que, por sua vez, reage com a amina, produzindo a amida desejada com a liberação de uma molécula de água e regeneração do ácido bórico⁴². Sendo assim, as tentativas **T3** e **T4**, foram efetuadas empregando-se ácido bórico em quantidades catalíticas⁴³, sob aquecimento do ácido carboxílico com a amina, em tolueno, em ampola selada, entre 80 e 110°C. No entanto, como estas condições não conduziram ao produto, resolvemos aumentar a porcentagem em mol de ácido bórico e substituir o tolueno por DMF. Mesmo assim, não obtivemos o

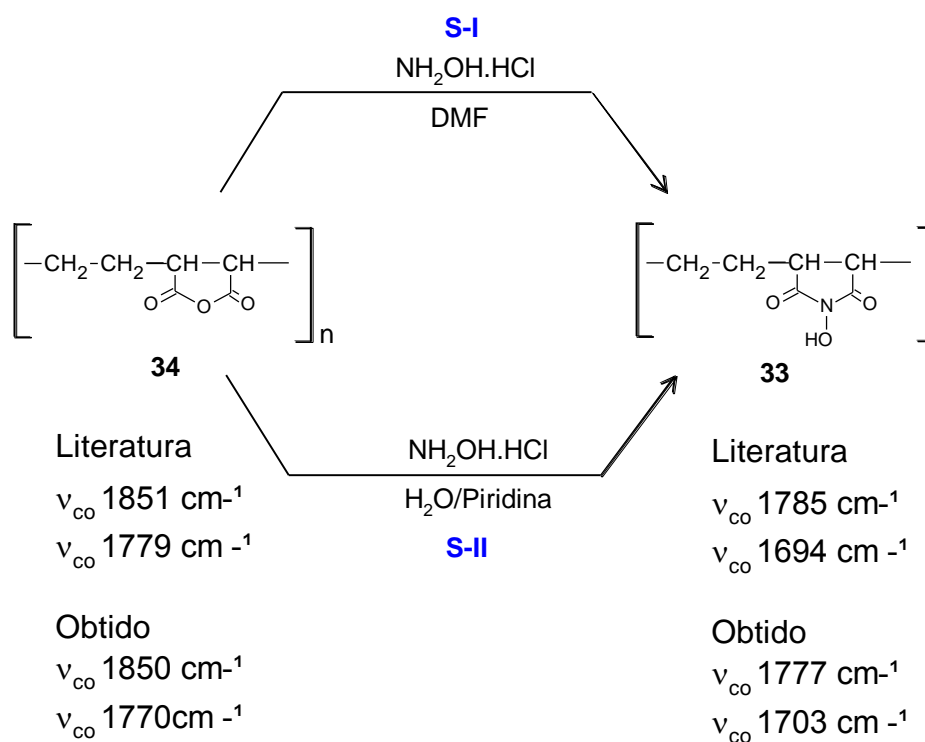
produto de interesse. Cabe ressaltar que o baixo ponto de ebulição da amina terciária (46°C) talvez seja um grande empecilho a este processo.

A seguir, tentamos a amidação pelo emprego do $B(OCH_2CF_3)_3$ ⁴⁴ (tentativa **T5**), um éster de boro que deveria atuar na ativação da carbonila do ácido carboxílico, facilitando o ataque da amina ao carbono carbonílico. Porém, este borato não é comercial. Assim, tivemos que prepará-lo em duas etapas: i) aquecimento do ácido bórico, que foi transformado em óxido de boro; ii) reação entre óxido de boro e trifluoroetanol, sob refluxo. A caracterização deste produto foi confirmada por RMN de ¹H, com o aparecimento de um quarteto que corresponde aos seis hidrogênios metilênicos da molécula. A tentativa de amidação foi efetuada em quantidades equimolares dos reagentes, em ampola selada. Entretanto, pela inspeção do espectro de RMN de ¹H, da mistura reacional, não encontramos evidências de formação do produto desejado.

3.2.1.3-T6-Utilizando DCC e o sal de terc-butilamônio do poli(etileno-co-N-hidroxissuccinimida) (32)

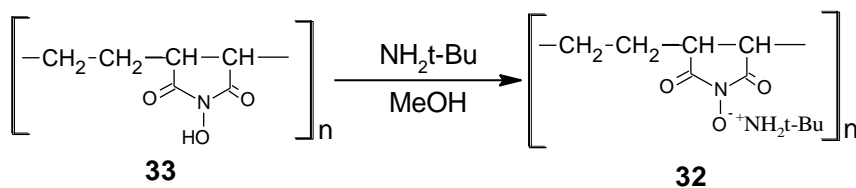
Além das tentativas acima descritas, outro tipo de sistema empregado para reações de amidação direta de ácidos carboxílicos, consiste no uso de um sal de alquil amônio derivado de um aditivo suportado em um polímero tal como o poli(etileno-co-N-hidroxissuccinimida) (**33**). Segundo Náreja et al.⁴⁵, a amidação pelo uso de DCC / sal de alquil amônio de **33** se dá em bons rendimentos, sem racemização e com fácil recuperação de **33**, após a reação. Assim, a tentativa **T6**, empregando DCC / **32**, o sal de terc-butilamônio de **33**, foi planejada. Para isto, foi necessário efetuarem-se as 2 etapas descritas nos Esquemas 34 e 35, para preparação de **33** :

1ª Etapa - síntese de **33**: inicialmente, foram testados os dois sistemas **S-I** e **S-II**. No **S-I**, reagiu-se o poli(etileno-co-anidrido maleico) (**34**) com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, em presença de DMF^{46} . O produto obtido estava na forma de um gel, que não conseguimos transformar em uma forma sólida. Pela análise do seu espectro, no infravermelho, conforme será discutido a seguir, concluiu-se que não foi obtido o produto desejado **33**. Cabe ressaltar que o polímero de partida vendido comercialmente possui uma massa molar média aproximadamente quatro vezes maior que do polímero utilizado na literatura, o que pode ter influenciado negativamente na obtenção de um produto sólido. No **S-II**, reagiu-se **34** com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, em presença de piridina e água⁴⁷. Um sólido foi obtido, em rendimento de 86%. Para a caracterização deste produto como sendo **33**, comparamos os dados por nós obtidos das absorções ν_{CO} , no infravermelho, com os relatados na literatura⁴⁷. Foram observadas duas bandas de carbonila em 1777 e 1703 cm^{-1} que diferem daquelas do anidrido de partida cíclico **34**, observadas em 1850 e 1770 cm^{-1} , podendo, as primeiras, corresponder às da imida desejada. Estas diminuições nas frequências de estiramento das carbonilas, ao se transformar anidrido em imida, seriam análogas àquelas que foram relatadas, para o caso de um polímero semelhante, quando as bandas do anidrido, em 1851 e 1779 cm^{-1} deram lugar às da imida, em 1785 e 1694 cm^{-1} . Assim, apesar das diferenças numéricas entre as posições das bandas por nós observadas e aquelas descritas na literatura, admitimos que ocorreu a formação do produto **33**.



Esquema 34. 1ª Etapa da síntese de **33**.

2ª Etapa - formação⁴⁵ do sal **32**: ao copolímero **33** foi adicionada a terc-butilamina, em metanol, obtendo-se um sólido, em 54% de rendimento. Para caracterizar este produto, recorreremos à determinação de seu teor de nitrogênio, pois, em relação ao polímero **33** (%N = 9,9), era esperado um aumento deste teor, caso fosse obtido o polímero **32** (%N = 13,7). Uma vez que os valores por nós obtidos para **33** e **32** foram, respectivamente 8,7 e 10,8%, consideramos que a formação do sal **32** foi bem sucedida.

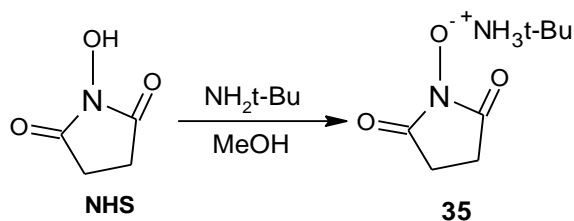


Esquema 35. 2^a Etapa da síntese do sal **32**.

Após a preparação de **32**, a tentativa **T6** foi realizada utilizando-se metanol como solvente⁴⁵. Porém, o espectro de RMN de ¹H do produto demonstrou que **21** havia sido esterificado devido ao sinal característico do grupo metoxila, do éster $\delta_{\text{H}} = 3,61$ ppm (ver apêndice, página 96). Então, optou-se por substituir o metanol por DMF e, assim, obteve-se a amida **23** desejada, conforme indicou o espectro de RMN de ¹H do produto (ver Apêndice, página 98), em rendimento de 19%. No entanto, não foi possível recuperar o polímero **33**, após a reação, devido ao fato de este estar misturado com DCU, o qual não pode ser removido, pois apresenta baixa solubilidade em diversos solventes.

3.2.1.4-T7-Utilizando DCC e o sal de terc-butilamônio de NHS (35)

Em um último intento, decidimos empregar o sistema⁴⁸ DCC / sal de terc-butilamônio de NHS. Para isto, foi necessária a preparação deste último sal (Esquema 36). Isto foi conseguido adicionando-se a terc-butilamina a uma solução de NHS, em metanol, rendendo o correspondente sal **35**, em 97%. Este produto foi analisado por RMN de ¹H, em D₂O, constatando-se a presença de sinais correspondentes aos hidrogênios metílicos do grupo terc-butila, além dos metilênicos, presentes no composto **35**.



Esquema 36. Síntese de **35** a partir do NHS.

Tratando-se **21** com **35** e DCC, em DMF, obteve-se a amida **23**, em rendimento de 63%. Além disso, deve-se destacar que não foi observada, no espectro de RMN de ^1H do produto, a presença de qualquer outro sinal referente à impureza, dispensando a necessidade de purificação de **23**, o que não havia sido possível, até agora, por qualquer outra via.

3.2.2-Tentativas de síntese de **23** por aminólise dos ésteres **26a** ou **31**

Ainda em busca de formas alternativas de obtenção de **23**, visando-se evitar o emprego de DCC / HOBt ou NHS, tentamos efetuar a aminólise do éster metílico **26a**, o qual foi preparado em duas etapas que consistiram de:

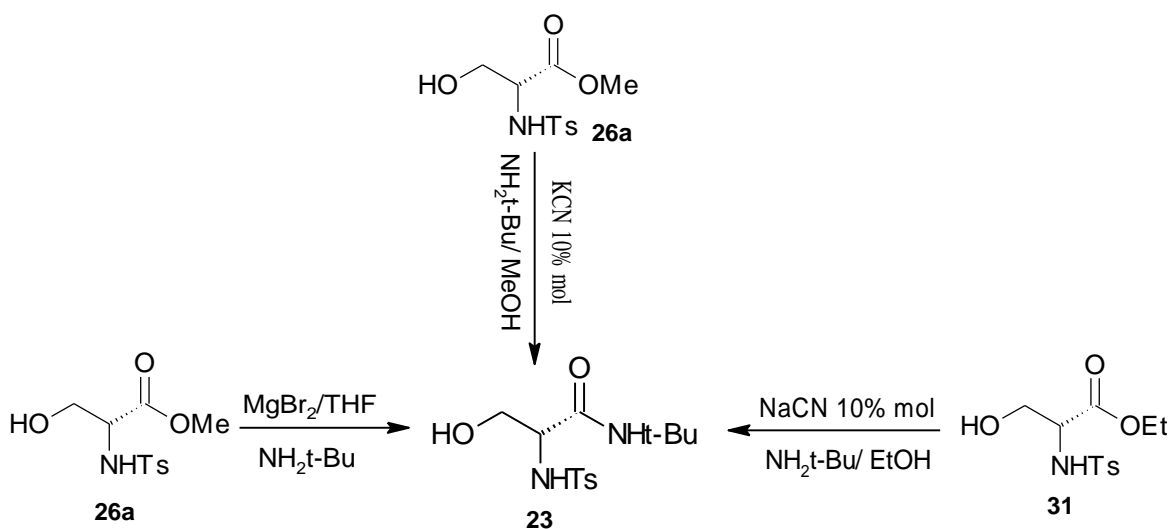
1ª Etapa: transformação da L-serina no éster metílico, pelo emprego de cloreto de tionila em metanol.

2ª Etapa: *p*-tosilação do éster metílico, utilizando *p*-TsCl, em diclorometano.

Como em nosso laboratório já dispúnhamos de um pouco do éster etílico **31**, também o utilizamos em experimentos de aminólise.

As primeiras tentativas de aminólise⁴⁹ dos ésteres **26a** ou **31** consistiram em empregar cianeto de potássio e sódio, respectivamente, em quantidades catalíticas,

em ampola selada. No entanto, pela verificação do espectro de RMN de ^1H da mistura reacional, não se percebeu a existência do sinal característico dos hidrogênios terc-butílicos que seriam esperados em **23**. Situação parecida ocorreu quando usamos novamente o éster **26a**⁵⁰, substituindo o uso de cianeto por brometo de magnésio, como ácido de Lewis. Este método também se mostrou ineficaz para a amidação desejada (Esquema 37).

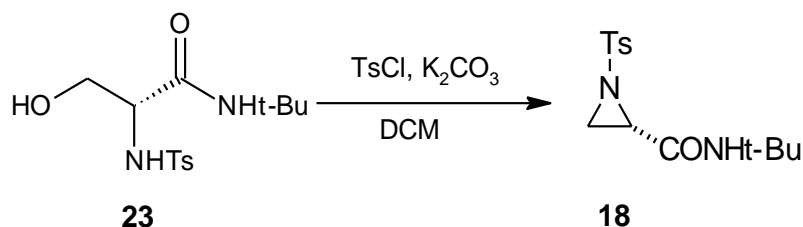


Esquema 37. Tentativas de amidação por aminólise dos ésteres **26a** ou **31**.

3.3-Síntese da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina (**18**), por CTF

Uma vez bem consolidado que o melhor método de obtenção da amida **23** foi **T7**, passamos ao estudo do processo de aziridinização, em condições de CTF (Esquema 38). Dentre os catalisadores testados (éter 18-coroa-6 e TEBAC), o TEBAC se mostrou melhor, pois, pelo seu emprego, dispensou-se a etapa de purificação, já que não se observou, no espectro de RMN de ^1H do produto, sinal de

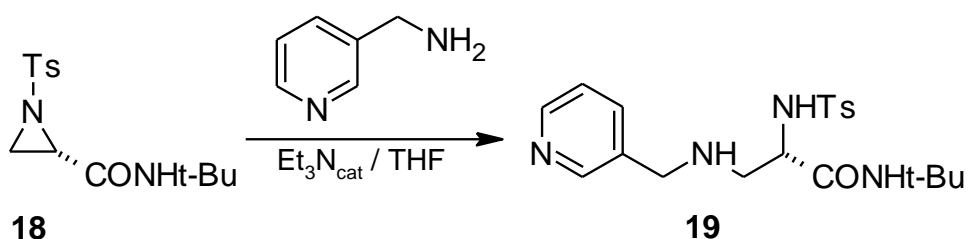
qualquer impureza, o que não ocorreu quando se usou o éter 18-coroa-6. Assim, o rendimento de obtenção de **18**, usando-se TEBAC, foi igual a 84%.



Esquema 38. Formação da aziridina **18**, a partir de **23**.

3.4-Síntese da diamina **19** pela abertura da aziridina **18**

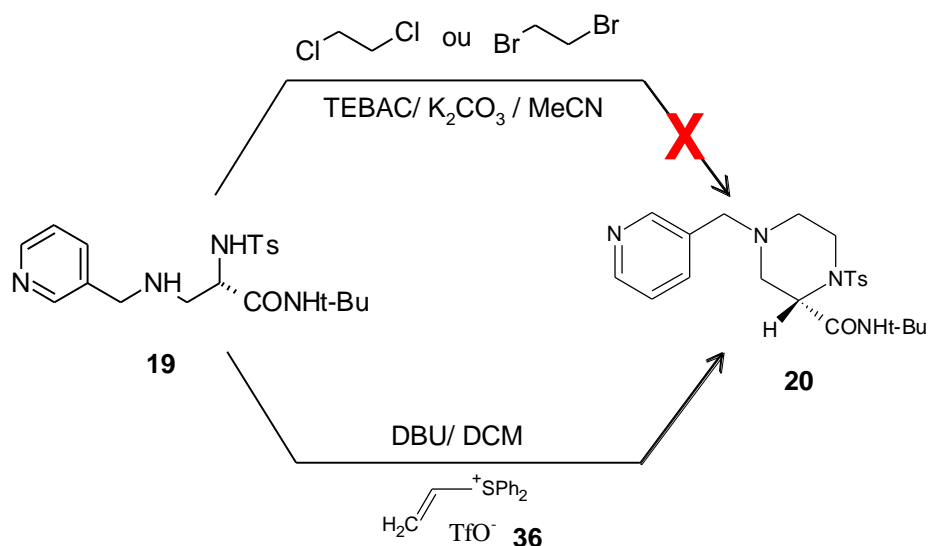
Após estar definida a melhor forma de amidação e o melhor catalisador para a aziridinização, a reação de abertura do anel aziridínico de **18**, se fez pela 3-picolilamina³⁸ (em quantidades estequiométricas), em THF, na presença de trietilamina. Obteve-se a diamina **19**, que foi purificada em coluna cromatográfica *dry-flash*, em rendimento de 55%.



Esquema 39. Reação de abertura do anel aziridínico de **18** por 3-picolilamina.

3.5-Síntese da piperazina 20

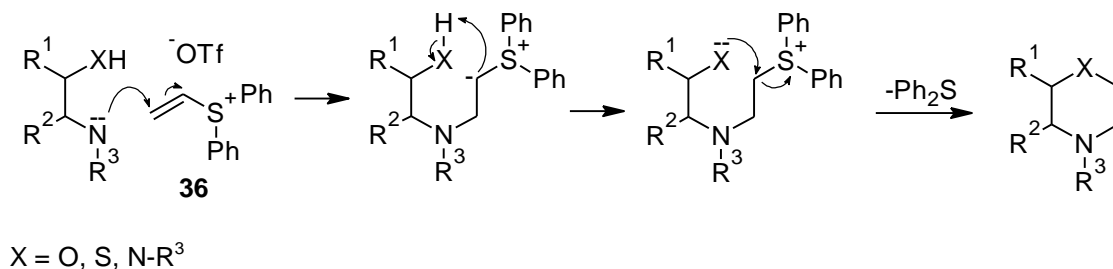
Para a formação do anel piperazínico, foram testadas duas vias de alquilação: usando-se 1,2-di-haloetanos ou o triflato de difenilvinilsulfônio (**36**) (Esquema 40).



Esquema 40. Tentativas de síntese de **20** por alquilação com 1,2-di-haloetanos ou pelo emprego do sal **36**.

Inicialmente utilizamos o 1,2-dibromoetano ou o 1,2-dicloroetano, de modo análogo ao descrito por Bueno³⁸, em condições de CTF. Entretanto, não conseguimos a bis-alquilação, pois, pelo exame do espectro de RMN de ¹H das misturas reacionais, não foi observado qualquer dos sinais esperados para os hidrogênios das metilenas de **20**.

O sal **36** representa uma alternativa como agente de bis-alquilação para a obtenção de compostos heterocíclicos⁵¹. Ele pode ser utilizado não só na síntese de piperazinas, mas também no preparo de morfolinás e tiomorfolinás. No Esquema 41 há uma proposta de mecanismo de como opera o sal de sulfônio na formação destes sistemas heterocíclicos.



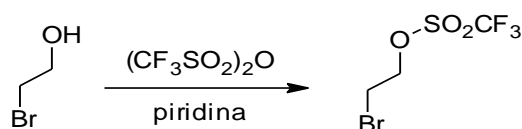
Esquema 41. Mecanismo de atuação de **36** em ciclizações.

Assim, a diamina **19** foi tratada com **36** (preparado previamente como se mostrará no item 3.6) e excesso de DBU, em diclorometano, obtendo-se um óleo amarelo, em rendimento de 98%, após ter sido purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*.

3.6-Síntese do sal **36**

O sal **36** foi sintetizado, em 3 etapas, que seguem:

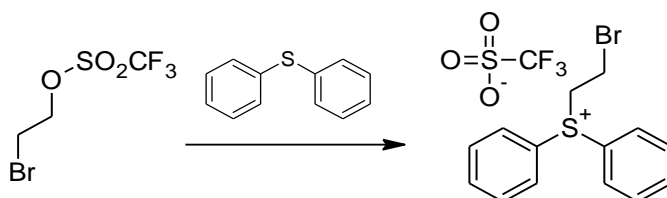
1ª Etapa: preparação do trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila pelo tratamento do anidrido trifluorometanossulfônico com o 2-bromoetanol e piridina, em diclorometano (Esquema 42). Obteve-se um óleo, cujo espectro de RMN de 1H mostrou-se compatível com o descrito para o trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila⁵² (Ver Apêndice, página 103).



Esquema 42. Obtenção do trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila.

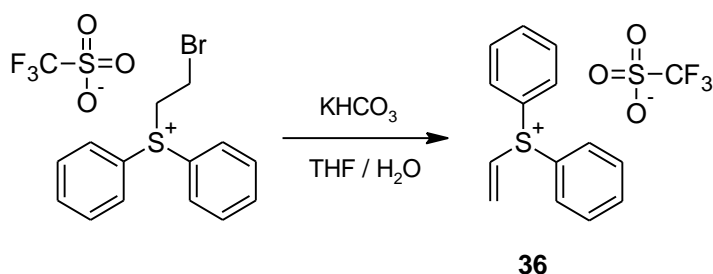
2ª Etapa: consistiu na formação do triflato⁵¹ de difenilvinilsulfônio, pelo tratamento do trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila com difenilsulfeto, em

quantidades equimolares (Esquema 43). Obteve-se um sólido acinzentado, em rendimento de 25%. Pela análise por RMN de ^1H , este produto mostrou-se puro (Ver Apêndice, página 104).



Esquema 43. Obtenção do triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio.

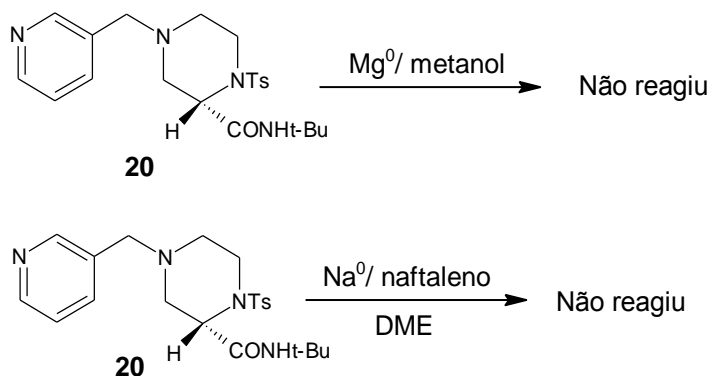
3ª Etapa: tratamento do triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio com bicarbonato de potássio, em uma mistura de THF / H_2O (2:1) (Esquema 44). Isto levou à formação do sal **36**, em rendimento de 72%, na forma de um óleo escuro. Pela inspeção do espectro de RMN de ^1H do produto, constatou-se que este estava puro (Ver Apêndice, página 105).



Esquema 44. Eliminação de HBr e formação do sal **36**.

3.7-Tentativas de destosilação da piperazina 20

Uma vez obtida a piperazina **20**, partimos para as tentativas de remoção do grupo *p*-tosila. Em princípio, testamos dois sistemas de destosilação redutiva^{53,54} usando-se Mg^0 ou Na^0 . Porém, estes metais não foram capazes de destosilar o composto **20** (Esquema 45).

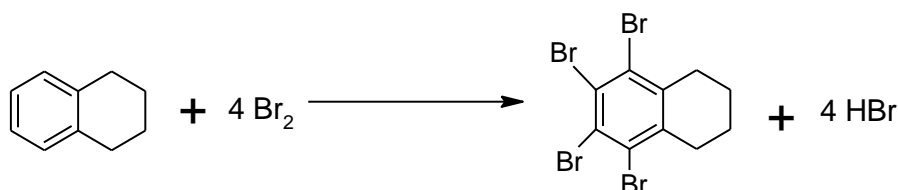


Esquema 45. Tentativas de destosilação de **20** pelo uso de metais.

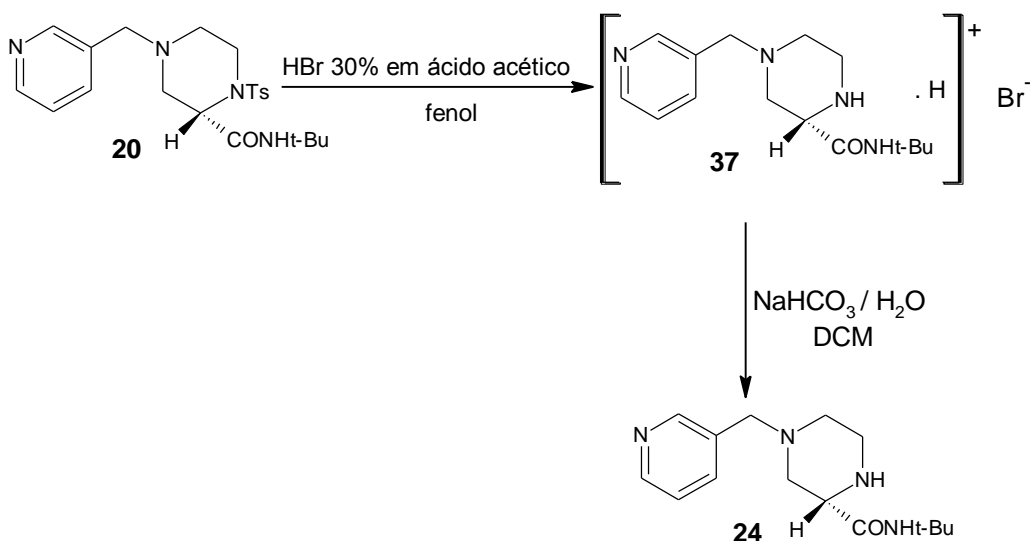
Foram também testadas reações de fotólise para destosilação de sulfonamidas^{55a,b}, utilizando-se lâmpada bactericida UV de 10 W ou de alta pressão de mercúrio, de 125 W. Contudo, não conseguimos obter a piperazina de interesse, pois, pela inspeção do espectro de RMN de ¹H, não foram observados os sinais compatíveis com os esperados para **24**.

Em contrapartida, ao tratarmos **20** com uma solução de 30% de HBr em ácido acético (solução que foi previamente preparada em nosso laboratório pela condensação do brometo de hidrogênio gasoso (gerado a partir da reação de tetralina com bromo) e subsequente dissolução do líquido em ácido acético (Esquema 46)), na presença de fenol⁵⁶, conseguimos levar a cabo a reação de destosilação do nitrogênio (Esquema 47). Esta clivagem é uma reação de oxidação-redução entre o fragmento contendo enxofre e o brometo de hidrogênio, gerando um dissulfeto e Br₂. O fenol não apenas remove o Br₂ da mistura reacional (evitando a sua reação com a amina liberada) como também aumenta a solubilidade da sulfonamida⁵⁷. Com este processo, obtivemos o produto solúvel em água **37**, cujo espectro de RMN de ¹H, em D₂O, mostrou-se compatível com uma suposta forma protonada de **24** (ver Apêndice, página 109). Após o tratamento de **37** com uma

solução aquosa de bicarbonato de sódio e extração com diclorometano (Esquema 47), foi obtido, em rendimento de 45%, o produto **24** cujo espectro de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , em CDCl_3 (Ver Apêndice, páginas 110 e 111), mostraram sinais em campo mais alto do que os de **37**, e compatíveis com aqueles descritos para o composto **24** obtido por hidrólise do Indinavir (**1**)⁵⁸.



Esquema 46. Geração de HBr a partir de tetralina e Br_2 .



Esquema 47. Destosilação de **20** empregando-se HBr 30% em ácido acético.

Uma vez que algumas atribuições dos sinais de ^1H e ^{13}C de **24** não foram completamente estabelecidas na literatura⁵⁸, decidimos obter os dados de HSQC para este composto. Um experimento de HSQC é uma correlação bidimensional que revela quais prótons e carbonos estão diretamente ligados. Nas Figuras 1 e 2,

acham-se algumas expansões para o experimento efetuado. Conforme pode-se notar, o experimento revela, ainda, quais sinais correspondem a grupos metilênicos ou metínicos e metílicos, pois os primeiros estão em coloração vermelha e, os dois últimos, em azul.

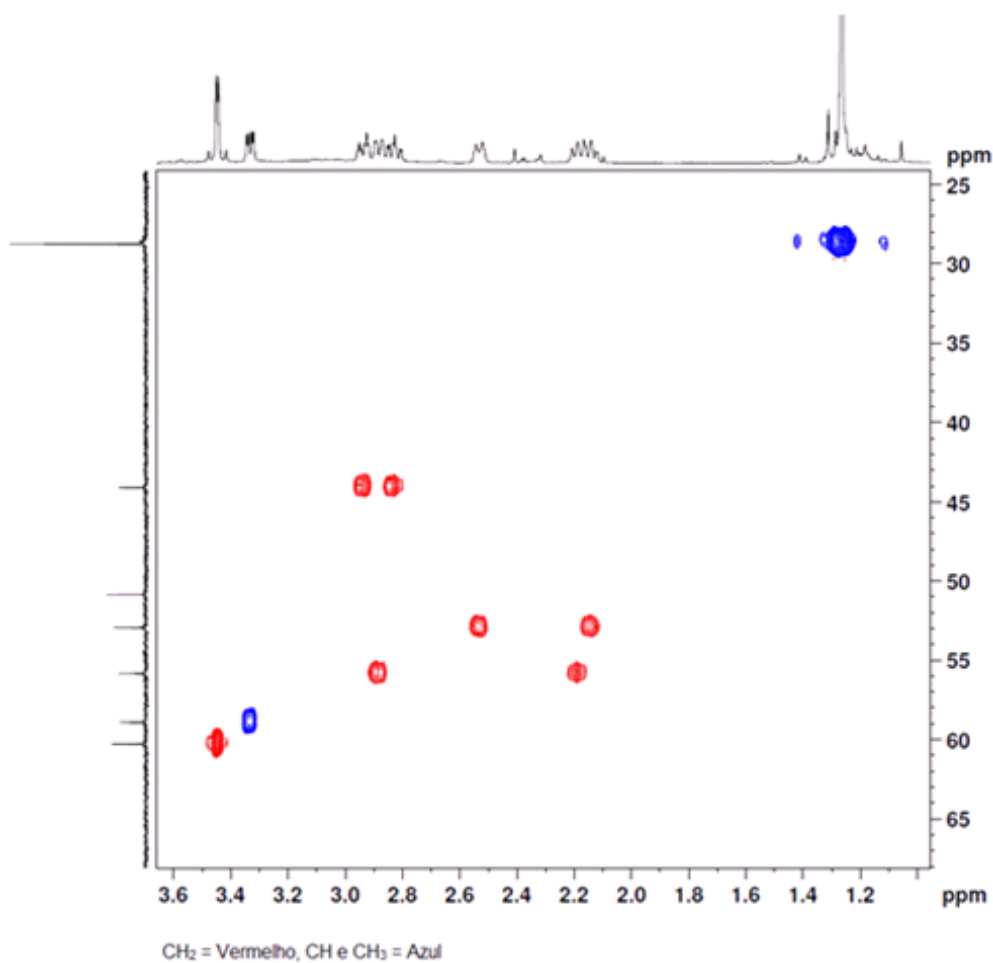


Figura 1. Vista da região $\delta_{\text{H}} = 1,00$ a $3,60$ ppm e $\delta_{\text{C}} = 25,0$ a $68,0$ ppm do experimento HSQC para o composto **24**.

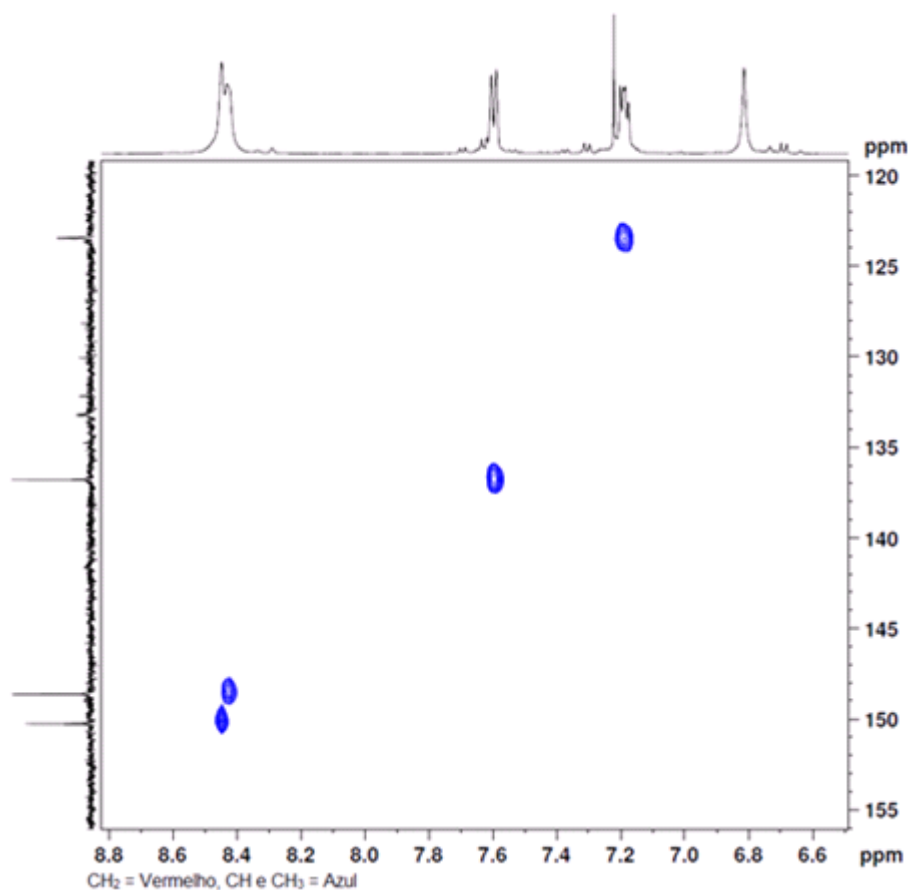


Figura 2. Vista da região $\delta_H = 6,60$ a $8,80$ ppm e $\delta_C = 120,0$ a $155,0$ ppm do experimento HSQC para o composto **24**.

Analisando a Figura 1, nota-se o seguinte:

- i) a existência de carbono metílico em $\delta_C = 28$ ppm que se correlaciona com os hidrogênios do grupo terc-butílico, em $\delta_H = 1,30$ ppm;
- ii) a correlação entre um carbono metínico ($\delta_C = 59$ ppm) e um hidrogênio em $\delta_H = 3,20$ a $3,40$ ppm, que corresponde à metina quiral do composto **24**;
- iii) as conexões entre um carbono metilênico ($\delta_C = 61$ ppm) e dois hidrogênios que ressonam de $\delta_H = 3,40$ a $3,50$ ppm, os quais compõem a metilena ligada ao anel piridínico de **24**;

iv) o acoplamento dos carbonos metilênicos em $\delta_C = 55,9, 53,0$ e $44,2$ ppm com os hidrogênios em $\delta_H = 2,93 / 2,19, 2,57 / 2,15$ e $2,98 / 2,87$ ppm, respectivamente.

Considerando que, em anéis rígidos de seis membros, ocorre a desblindagem dos hidrogênios equatoriais devido ao fato de estes se encontrarem na linha do eixo da ligação sigma C-C do anel e, portanto, dentro do cone de desblindagem desta ligação, o que implica em deslocamentos químicos de $0,1$ a $0,7$ ppm maiores do que os dos hidrogênios axiais⁵⁹, concluímos que os hidrogênios em $\delta_H = 2,93, 2,57$ e $2,98$ ppm são equatoriais e, conseqüentemente, aqueles em $\delta_H = 2,19, 2,15$ e $2,87$ ppm, acham-se nas posições axiais.

No espectro da Figura 2, nota-se que os carbonos a $\delta_C = 123,5, 136,9, 148,7$ e $150,4$ ppm correlacionam-se com os hidrogênios a $\delta_H = 7,22, 7,64, 8,47$ e $8,48$ ppm, da parte aromática do sistema piridínico de **24**.

Em relação às duas Figuras, foi observado que: i) o sinal em $\delta_H = 6,80$ ppm não corresponde a hidrogênio ligado a carbono mas sim ao nitrogênio amídico; ii) o sinal em $\delta_C = 51$ ppm corresponde ao carbono quaternário do grupo terc-butila; iii) está ausente o sinal referente ao carbono aromático quaternário.

Para melhor descrever os resultados acima, resumimos, na Tabela 1 e na Figura 3, as nossas conclusões em relação ao composto **24**.

Tabela 1. Correlações encontradas entre sinais de ^1H e ^{13}C , extraídas do experimento HSQC para o composto **24**.

	$^1\text{H}^a$	^{13}C	
H7	3,48	60,4	C7
H_x	1,30	28,8	C_x
H2	3,37	59,0	C2
H3_E	2,93	55,9	C3
H3_A	2,19	55,9	
H5_E	2,57	53,0	C5
H5_A	2,15	53,0	
H6_E	2,98	44,2	C6
H6_A	2,87	44,2	
H2'	8,48	150,4	C2'
H4'	7,22	123,5	C4'
H5'	7,64	136,9	C5'
H6'	8,47	148,7	C6'

^aA = axial, E= equatorial.

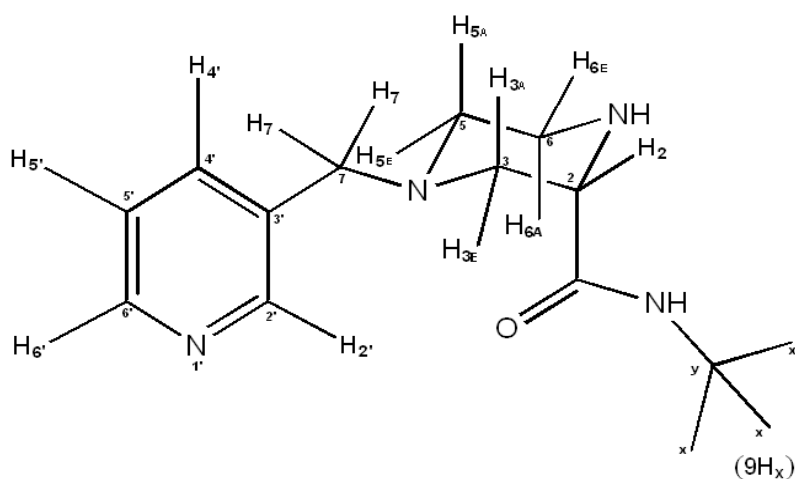


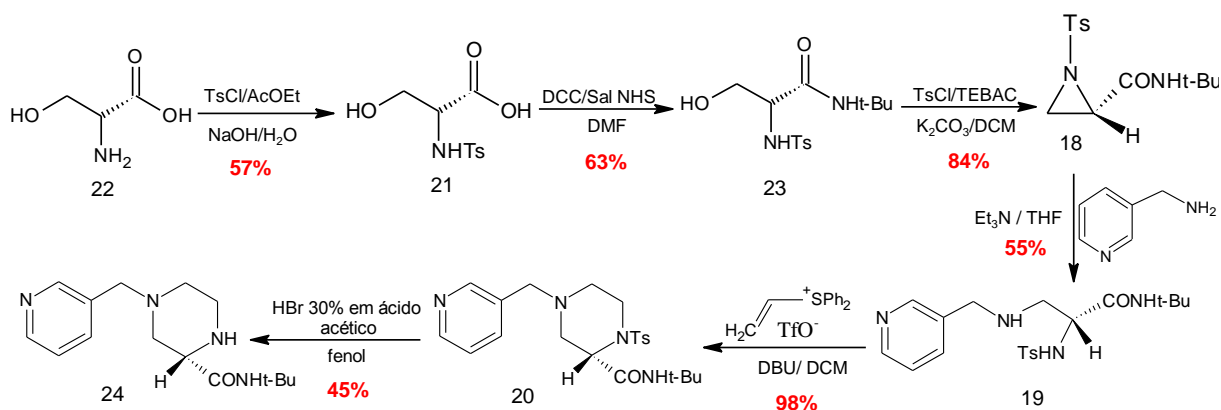
Figura 3. Estrutura do composto **24**.

4-CONCLUSÃO

Foram estabelecidas, experimentalmente, as melhores condições de:

- 1) amidação (pelo uso do sal de NHS/DCC, em DMF);
- 2) aziridinização (em CTF, pelo uso de TEBAC);
- 3) abertura do anel aziridínico, por 3-picolilamina;
- 4) formação da piperazina (pelo uso do triflato difenilvinilsulfônio);
- 5) destosilação da piperazina (pelo emprego de HBr 30% em ácido acético/ fenol.)

Desta forma, a rota desenvolvida para a obtenção de **24** está delineada no Esquema 48, em rendimento global de 7%.



Esquema 48. Rota desenvolvida para a síntese de **24**.

Diferentemente das rotas já descritas por outros autores, a nossa proposta desenvolveu a formação do fragmento piperazínico do Indinavir, a partir da conversão de L-serina em uma aziridina, seguida da abertura do anel desta última por um nucleófilo, a qual constituiu-se na etapa chave de nosso processo. O fragmento obtido contém tanto a parte picolínica como o grupo amida terc-butílico do Indinavir, e foi gerado a partir de um aminoácido natural barato, de modo rápido, sem o uso de catalisadores caros, nem de equipamentos sofisticados para hidrogenação.

5-PARTE EXPERIMENTAL

5.1-Instrumentos Utilizados

Determinaram-se os PF em um microscópio dotado de bloco de aquecimento Kofler-Optics AHT, com termômetro não aferido.

Os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono-13 foram adquiridos nos espectrômetros Varian Inova 300 MHz ou Bruker Avii 500 MHz.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Perkin Elmer - Frontier.

A atividade óptica foi determinada utilizando um polarímetro digital JASCO modelo DIP-370.

O analisador elementar utilizado foi um Perkin Elmer 2400-Series II.

Para as separações cromatográficas, em coluna *dry-flash*, foi utilizada sílicagel 60, adquirida da Sigma-Aldrich; as análises em CCD foram conduzidas em cromatofolhas Merck, de alumínio revestidas de silicagel 60, com indicador fluorescente F₂₅₄.

5.2-Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados neste trabalho são todos de origem Merck, Sigma-Aldrich ou Synth; os solventes foram tratados conforme o que está descrito na literatura⁶⁰.

5.3-Preparação da (S)-N-p-tosilserina (21)

Em um balão equipado com agitação magnética, foi adicionada uma solução de 6,0 g (57 mmol) L-serina, em 40 mL de água e uma solução de 14,4 g (75,5 mmol) de *p*-TsCl, em 200 mL de acetato de etila. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 h, enquanto se efetuava, lentamente, a adição de uma solução de 6,10 g (153 mmol) de hidróxido de sódio, em 76 mL de água. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi resfriada em um banho de gelo e acidificada com ácido clorídrico 6 mol L⁻¹, até pH~4. A mistura resultante foi filtrada em funil de Büchner. O filtrado foi seco e recristalizado de água quente; obtiveram-se 8,6 g de um cristal incolor, em rendimento de 57%.

PF: 228-232 °C. Lit.⁴⁰: 235-236 °C.

5.4-Preparação do éster 26a

5.4.1-Preparação do (S)-serinato de metila (25a)

Em um balão de 125 mL, provido de agitação mecânica, tubo secante e funil de adição, adicionaram-se 12 mL de cloreto de tionila a 48 mL de metanol. Esta reação é exotérmica, sendo executada mantendo-se a temperatura do meio reacional abaixo de -10°C , com banho de gelo e sal. Em seguida, adicionaram-se 5,0 g de L-serina e a mistura reacional foi mantida a 10°C , sob agitação, até que todo o sólido inicial fosse totalmente solubilizado (4 h). Após este período, a agitação foi interrompida e o banho retirado, deixando-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente. Deixou-se em repouso por 48 h. A fase orgânica foi evaporada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em 19 mL de metanol e, em seguida, o produto foi precipitado por adição de 120 mL de éter etílico. Os cristais foram recolhidos em um funil de Büchner e secos em um dessecador; obtendo-se 6,9 g em rendimento de 95%.

PF: $161-167^{\circ}\text{C}$. Lit.³⁸: 168°C .

5.4.2-Preparação do (S)-*N-p*-tosilserinato de metila (26a)

Em um balão tritubulado, munido de termômetro, seringa, agitação magnética e banho de água e gelo, foram adicionados 0,61 g de cloreto de *p*-tosila e 0,50 g de **25a** a 20 mL de diclorometano, resfriados a 0°C. Em seguida, adicionou-se 1 mL de trietilamina. Ao término desta adição, deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, mantendo-se a agitação por 8 h. Após este período, a mistura reacional foi lavada com 28 mL de água e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo, obtendo-se 514 mg de um sólido branco, em rendimento de 70%.

PF: 80-87°C. Lit.³⁸: 88-90°C.

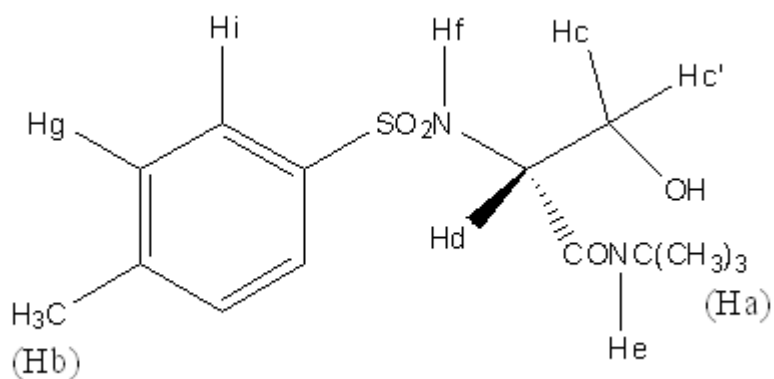
5.5-Tentativas de amidação de 21:

5.5.1-T1 - Utilizando DCC e HOBt

Em um balão tribulado, equipado com agitação magnética, contendo 20 mL de THF absoluto (destilado de sódio/benzofenona), foram adicionados 2,00 g (7,78 mmol) de **21**. A mistura foi resfriada a 0°C e, então, adicionaram-se, lentamente, 1,61 g (7,80 mmol) de DCC e 1,00 g de HOBt (7,40 mmol), previamente dissolvidos em 4,0 mL de THF absoluto. Após 1 h, foram adicionados, gota a gota, 0,650 g (8,89 mmol) de terc-butilamina, mantendo-se a temperatura reacional a 0°C, por 1 h, após o término da adição. Em seguida, a mistura reacional foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado foi lavado com duas porções de 6 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para se obter 4,0 g de um óleo amarelo escuro, o qual foi dissolvido em 30 mL de clorofórmio, a quente. Em seguida, adicionou-se n-hexano frio, até a turvação. Após permanecer em geladeira por 2 dias, formaram-se 630 mg de cristais brancos, os quais foram filtrados. À água mãe foi adicionado mais n-hexano e, após novo resfriamento, obtiveram-se 230 mg de cristais. Repetindo-se o processo, 120 mg de cristais foram coletados, obtendo-se um rendimento global de 40%. A partir desta etapa, a adição de n-hexano levou à precipitação de HOBt.

PF obtido foi de 133-135 °C. Lit.¹³: 135,5-137 °C.

RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; ppm): 1,26 (9Ha, s); 2,42 (3Hb, s); 3,37 (1Hc, dd, $J=11,2$ Hz, 5,2 Hz); 3,61-3,67 (1Hd, m); 3,90 (1Hc', dd, $J=11,1$ Hz, 3,8 Hz); 5,81 (1He, sl); 6,44 (1Hf, s); 7,31 (2H_g, d, $J=8,1$ Hz); 7,75 (2Hi, d, $J=8,2$ Hz).



5.5.2-T2 - Utilizando DCC e NHS

Em um balão tritubulado de 25 mL, equipado com agitação mecânica e termômetro, contendo 10 mL de THF anidro, foram adicionados 1,00 g (3,89 mmol) de **21**. A mistura foi resfriada a 0°C e, então, adicionaram-se, lentamente, 0,80 g (3,87 mmol) de DCC e 0,427 g (3,71 mmol) de NHS, previamente dissolvidos em 2 mL de THF. Após 1h, adicionaram-se, gota a gota, 0,33 g (4,51 mmol) de terc-butilamina, mantendo-se a temperatura do meio reacional a 0°C, por 1h, após o termino da adição. Em seguida, a mistura reacional foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 12h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado lavado com duas porções de 3 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo escuro que foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura hexano / acetato de etila (2:1), fornecendo 480 mg de um sólido levemente amarelo, em rendimento de 40%.

5.5.3-Utilizando ácido bórico

T3-em quantidades catalíticas (1% em mol)

Em uma ampola, adicionaram-se 266 mg de **21** e B(OH)₃, a 1% em mol, em 0,5 mL de tolueno e, em seguida, 1 mL de terc-butilamina (excesso). Aqueceu-se a amostra a 110°C, por 15 h. O sólido foi filtrado e dissolvido em diclorometano. Em seguida, a fase orgânica foi concentrada, obtendo-se um sólido branco.

Ver Apêndice, página 93.

T4-em quantidades catalíticas (10% em mol)

Em uma ampola, adicionaram-se 17 mg de **21** e B(OH)₃, a 10% mol, em 2 mL de DMF e, em seguida, 0,7 mL de terc-butilamina. Aqueceu-se a amostra a 80°C, por 16 h. Extraiu-se a amostra com salmoura, em seguida com éter, por fim, a fase orgânica foi concentrada sob vácuo. Por CCD, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila / n-hexano 1:1, verificou-se que o R_f 0,42 encontrado não correspondia ao da amida **23** (R_f 0,23).

5.5.4-Utilizando éster de boro

I- Preparação de $B(OCH_2CF_3)_3$

Preparou-se o B_2O_3 pela desidratação de 5,33 g de $B(OH)_3$ aquecendo-se este em banho de areia, a 250-260°C, rendendo 3,0 g de B_2O_3 . Em seguida, adicionaram-se 6,2 mL de CF_3CH_2OH , e a mistura foi agitada a 80°C, em refluxo, por 8 h, formando-se um sólido branco. Este sólido foi solubilizado em diclorometano e filtrado. Concentrou-se a fase orgânica, obtendo-se um líquido que foi purificado por destilação a 77°C (200 torr).

RMN de 1H (300 MHz; $CDCl_3$; ppm): 4,24 (6H, q, $J = 8,4$ Hz);

II- T5- Preparação da amida

Em uma ampola adicionaram-se 130 mg de **21**, 312 mg de $B(OCH_2CF_3)_3$ e 69 mg de terc-butilamina em 1 mL de acetonitrila. A ampola foi selada e aquecida a 100°C, por 16 h.

Ver Apêndice, página 95.

5.5.5-Utilização do sal 32

5.5.5.1-Preparação do copolímero (polietileno-co-*N*-hidroximaleimida) (33)

Em um balão de 300 mL, equipado com agitação mecânica, foram adicionados 2,5 g (0,02 mol) do poli(etileno-co-maleico anidrido) em uma solução de 50 mL de água e 6 mL de piridina. Em seguida, acrescentaram-se 1,5 g (0,02 mol) de cloreto de hidroxilamina, previamente dissolvida em 10 mL de água. Após algumas horas, a solução tornou-se límpida e foi deixada, sob agitação, por 1 dia. Foi adicionado, na solução resultante, etanol absoluto para precipitar o polímero e, em seguida, filtrou-se o sólido. O sólido foi suspenso em etanol levemente acidificado com ácido clorídrico para remover traços de piridina. Obtiveram-se 2,31 g (86%) de um sólido levemente amarelo.

IV (KBr): ν_{co} 1777 e 1703 cm^{-1} .

5.5.5.2-Preparação do sal **32**

Em um balão 50 mL, munido de agitação magnética, suspenderam-se 0,705 g (5 mmol) de **33** e 5 mL de terc-butilamina em 11 mL de metanol. A mistura foi deixada sob agitação por 1 dia. O solvente foi evaporado sob vácuo e, em seguida, adicionaram-se 7 mL de tolueno. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo, em um banho de glicerina a 70°C. Obtiveram-se 579 mg de um sólido levemente amarelo., em rendimento de 54%,

Análise elementar calculado para o sal **32**: C, 56,06; H, 8,47; N, 13,07. Encontrado: C, 51,67; H, 8,55; N, 10,85.

5.5.5.3-T6 – Utilizando DCC e sal 32

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados 130 mg (0,50 mmol) de **21**, 128 mg (0,60 mmol) do sal **32** e 108 mg (0,52 mmol) de DCC, em 10 mL de DMF. A mistura permaneceu sob agitação por 18 h, a 65°C. O solvente foi evaporado e resíduo foi precipitado com uma mistura de água (20 mL) e acetato de etila / hexano (30 mL; 2:1). O sólido, que consiste do P-HOSu, foi filtrado e lavado com água e uma mistura de acetato de etila / hexano (2:1). O filtrado foi lavado com uma solução de 5% de NaHCO₃ (3x20mL) e água (20 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado, obtendo-se 29,5 mg de um sólido amarelo, em rendimento de 19%.

O PF foi de 127-129 °C. Lit.¹³: 135,5 -137 °C.

5.5.6-Utilizando sal de tercbutilamônio de *N*-hidroxisuccinimida (35)

5.5.6.1-Preparação do sal 35

Em um erlenmeyer foram dissolvidos 2,5 g (0,020 mol) de NHS em 13 mL de metanol e, em seguida, adicionaram-se 18 mL (0,17 mol) de terc-butilamina, ocorrendo uma reação exotérmica. Obteve-se um sal cristalino branco que foi filtrado e seco em dessecador. A massa obtida do sal foi de 3,65 g, o que corresponde a um rendimento de 97%.

RMN de ^1H (300 MHz; D_2O ; ppm): 1,28 (9H, s); 2,56 (4H, s).

5.5.6.2-T7 – Utilizando DCC e sal 35

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados 1,21 g (4,66 mmol) de **21** e 818 mg (4,70 mmol) de **35**, em 24 mL de DMF. A mistura foi resfriada à temperatura de 0°C (banho de gelo e água). Em seguida, adicionaram-se 1,06 g (5,13 mmol) de DCC, mantendo-se a agitação por 1 h, nesta temperatura e, depois, por 9 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo. A seguir, adicionaram-se 30 mL de acetato de etila para extrair o DCU e, em seguida, filtrou-se em funil de Büchner. O filtrado foi lavado, sucessivamente, com água (20 mL), 5% de NaHCO₃ (20 mL) e água (20 mL), após o quê, foi seco com sulfato de sódio. Após concentração, a massa de sólido obtida foi de 873 mg, correspondendo a um rendimento de 63%.

O PF obtido foi de 131-134 °C. Lit.¹³: 135,5-137 °C.

Ver Apêndice, página 97.

5.5.7-Preparação de 23 por aminólise dos ésteres 26a ou 31

I-Aminólise de 26a com cianeto de potássio (10% em mol)

Em uma ampola, adicionaram-se 10 mg (0,034 mmol) de **26a** e 0,003 mmol de cianeto de potássio, em seguida, adicionaram-se uma solução de 139 mg de terc-butilamina, em metanol. Aqueceu-se a amostra a 80°C, por 15 h. O solvente foi evaporado rendendo um sólido.

Ver Apêndice, página 99.

II-Aminólise de 31 com cianeto de sódio (10% em mol)

Em uma ampola, adicionaram-se 500 mg (1,74 mmol) de **31** e 0,174 mmol de cianeto de sódio, em uma solução de 8,35 g de terc-butilamina em metanol. Aqueceu-se a amostra a 45°C, por 24 h. O solvente foi evaporado rendendo um sólido. Por CCD, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila / n-hexano 1:1, verificou-se que o R_f 0,47 encontrado não correspondia ao da amida **23** (R_f 0,23).

III-Aminólise de 26a com brometo de magnésio

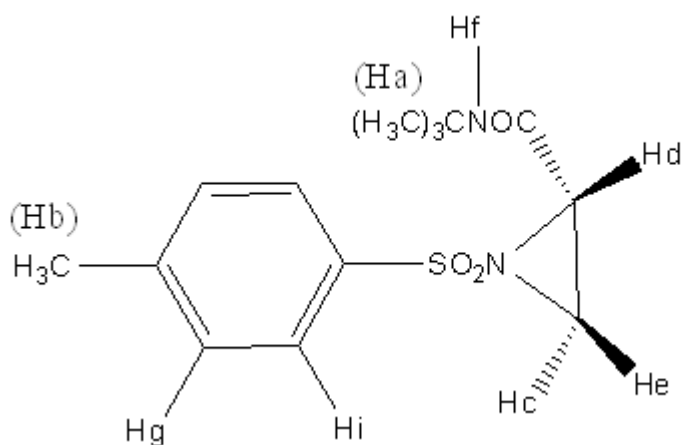
Em um balão de 10 mL adicionaram-se 50 mg de **26a** (0,32 mmol), 20 mg de brometo de magnésio em 1 mL de THF. Em seguida, foram adicionados lentamente uma solução de 35 mg de terc-butilamina. Na mistura reacional foram adicionados 0,5 mL de ácido clorídrico e 0,8 mL de água e foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e em seguida foi filtrada e concentrada sob vácuo, rendendo um sólido.

Ver Apêndice, página 100.

5.6-Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina (18)

Em um balão, equipado com agitação mecânica, foram adicionados 429 mg (1,36 mmol) de amida **23**, 754 mg (5,45 mmol) de K_2CO_3 (previamente secado em estufa a $180^\circ C$), 31,4 mg (1,37 mmol) de TEBAC, 264 mg (1,38 mmol) de cloreto de *p*-tosila e 25 mL de diclorometano anidro. A mistura foi vigorosamente agitada, à temperatura ambiente, por 12 h. A suspensão resultante foi filtrada sobre florisil (adsorvente de cromatografia), sob pressão reduzida, e o florisil foi lavado com 2 porções de 8 mL de diclorometano. A fase orgânica foi concentrada, sob pressão reduzida, obtendo-se 337 mg um sólido levemente amarelo, em rendimento de 84%; $[\alpha]_D^{25} - 60$ (c 3,0; $CHCl_3$). Lit.¹³: $[\alpha]_D^{25} - 51,4$ (c 3,0; $CHCl_3$).

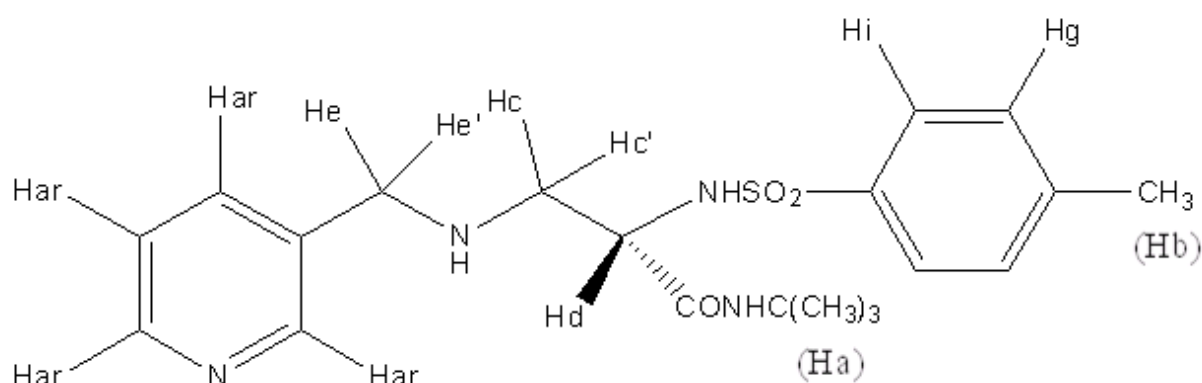
RMN de 1H (300 MHz; $CDCl_3$; ppm): 1,26 (9Ha, s); 2,34 (1Hc, d, $J = 4,3$ Hz); 2,47 (3Hb, s); 2,71 (1He, d, $J = 7,7$ Hz); 3,12 (1Hd, dd, $J = 8,0$ Hz, $4,3$ Hz); 5,89 (1Hf, s); 7,38 (2Hg, d, $J = 8,4$ Hz); 7,82 (2Hi, d, $J = 8,4$ Hz).



5.7-Preparação da diamina **19** pela abertura da aziridina **18**

Em um balão de 10 mL, contendo 1,35 mL de THF, foram adicionados 164 mg (0,562 mmol) de aziridina **18**, 60,9 mg (0,563 mmol) de 3-picolilamina e 14 μ L de trietilamina. A mistura permaneceu sob agitação por 12 h. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura clorofórmio / metanol (50:1), fornecendo 125 mg de um óleo amarelo, em rendimento de 55%.

RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; ppm): 1,21 (9Ha, s); 2,39 (3Hb, s); 2,43 - 2,48 (1Hc, m); 2,72 (1Hc', dd, $J = 12,0$ Hz, 5,1 Hz); 3,14 (1Hd, dd, $J = 12,5$ Hz, 5,8 Hz); 3,81 - 3,92 (2He, m); 6,99 (1H, s); 7,25 - 7,32 (2Hg e 1Har, m); 7,70 (2Hi, d, $J = 8,2$ Hz); 7,76 - 7,83 (1Har, m); 8,53 - 8,60 (2Har, m).



5.8-Preparação do triflato de vinildifenilsulfônio (36)

5.8.1-Etapa 1: trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila

Em um balão tritubulado de 125 mL foram adicionados 3 mL de piridina anidra e 35 mL de diclorometano. O balão foi resfriado em banho de gelo e sal e, então, mantendo-se a temperatura abaixo de 0°C, foram adicionados, lentamente, 6 mL (0,035 mol) de anidrido trifluorometanossulfônico. Após 5 min da adição total do anidrido, adicionaram-se, gota a gota, 2,5 mL (0,035 mol) de 2-bromoetanol. A mistura permaneceu sob agitação por 1,5 h, tempo durante o qual a mistura retornou, gradualmente, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com duas porções de diclorometano / hexano (1:1). A fase orgânica foi concentrada, resultando em um óleo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS , ppm): 3,60 (2H, t, $J= 6,3$ Hz); 4,74 (2H, t, $J= 6,3$ Hz).

5.8.2-Etapa 2: triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio

Em um balão de 10 mL, contendo 32 mL, de tolueno foram adicionados 3,17 g de trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila (0,012 mol) e 2,29 g de difenilsulfeto (0,012 mol). A mistura foi mantida sob refluxo por 5 h e, então, resfriada à temperatura ambiente. Adicionaram-se 32 mL de éter dietílico seco e agitou-se a mistura por 15 min, até a formação de um precipitado branco. Este precipitado foi filtrado e lavado com 15 mL de éter dietílico. Foram coletados 1,33 g de um sólido cinzento, em rendimento de 25%, o qual foi utilizado na próxima etapa, sem purificações.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 / TMS, ppm): 3,70 (2H, t, $J= 6,1$ Hz); 4,93 (2H, t, $J= 6$ Hz); 7,71 - 7,79 (6H, m); 8,1 - 8,13 (4H, m).

5.8.3-Etapa 3: triflato de vinildifenilsulfônio (36)

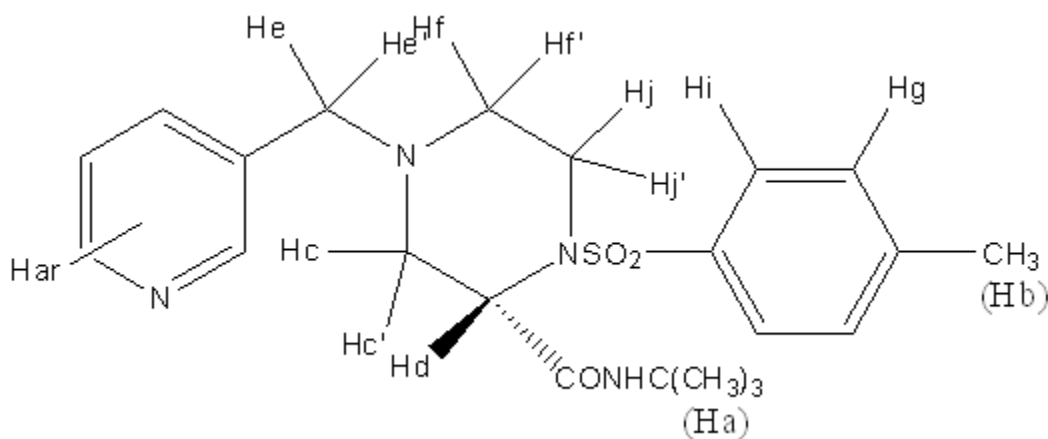
Em um balão de 25 mL, contendo 4 mL de mistura THF / H₂O (2:1), foram dissolvidos 1,00 g de triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio (2,25 mmol) e 273 mg de bicarbonato de potássio (2,72 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 20 min e, então, removeu-se o solvente em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, mantendo-se a temperatura do banho abaixo de 20°C; o resíduo foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e seco com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se 586 mg de um óleo, em rendimento de 72%.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/ TMS, ppm): 6,50 (1H, dd, J= 16,0 Hz, 2,3 Hz); 6,67 (1H, dd, J= 8,8 Hz, 2,3 Hz); 7,49 (1H, dd, J= 16,0 Hz, 8,8 Hz); 7,63 -7,74 (6H, m); 7,84 - 7,88 (4H, m).

5.9-Síntese da piperazina 20

Em um balão de 25 mL, contendo 7 mL de diclorometano, foram dissolvidos 90,1 mg (0,223 mmol) da diamina **19**, a 0°C e 68,8 mg (0,452 mmol) de DBU. Após 10 min sob agitação, adicionaram-se, gota a gota, 86,0 mg (0,237 mmol) do sal de sulfônio previamente dissolvidos em 3 mL de diclorometano. A mistura permaneceu sob agitação a 0°C por 2 h e, depois, por mais 24 h, à temperatura ambiente. Após as 24 h, a mistura foi despejada em 21 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e a fase orgânica foi extraída com 3 porções de 7 mL de diclorometano. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada, resultando em um óleo que foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash* eluída com hexano / acetato de etila (1:1), obtendo-se 92,8 mg de um óleo amarelo, em 98% de rendimento.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; ppm): 1,34 (9Ha, s); 1,80 - 1,96 (1Hc e 1Hf, m); 2,46 (3Hb, s); 2,48 - 2,56 (1Hf', 1Hj', m); 3,22 - 3,48 (1Hj e 1Hc', m); 3,84 - 3,89 (2He, m); 4,31 (1Hd, sl) 6,41 (1H, s); 7,34 (2Hg, d, J= 8,5 Hz); 7,48 - 7,52 (1Har, m); 7,71 (2Hi, d); 7,80 (1Har, d, J= 8,3 Hz); 8,49 (1Har, sl); 8,53 - 8,55 (1Har, m).



5.10-Destosilação da piperazina **20**

5.10.1-Empregando Mg^0 em metanol

Em um balão de 10 mL contendo 10,2 mg de magnésio dispersos em 1 mL de metanol foram adicionados 36,2 mg da piperazina **20** previamente dissolvida em 2 mL de metanol. A mistura foi levada ao ultrassom por 3 h e o consumo da piperazina foi monitorado por CCD, utilizando uma mistura de acetato de etila / n-hexano 1:1. Com este monitoramento pôde-se concluir que não houve consumo da piperazina **20**.

5.10.2-Empregando naftaleto de sódio

Em um balão de 10 mL, contendo 3 mL de DME, foram adicionados 77 mg de lascas finas de sódio metálico e 462,5 mg de naftaleno. A mistura foi levada ao ultrassom, por 2 h, fornecendo uma solução coloração verde-escura do naftaleto de sódio. Esta solução foi adicionada, com o auxílio de uma seringa, gota a gota, a um balão contendo 47 mg da piperazina **20**, previamente dissolvida em DME, mantendo-se a temperatura do meio reacional por volta de -78°C , até que na solução permanecesse a coloração verde-escura por 5 min. Em seguida, foram adicionadas 2 gotas de água para eliminar a cor verde-escura da reação e, então, a mistura foi diluída em 4 mL de éter dietílico. A solução resultante foi seca utilizando sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada.

Ver Apêndice 8, página 107.

5.10.3-Reação de fotólise da piperazina **20**

I-Utilizando lâmpada bactericida UV

Em uma cubeta de quartzo foram adicionadas 20 mg da piperazina **20** dissolvida em 2 mL de éter etílico; em seguida irradiou-se a cubeta com uma lâmpada UV por 6 h. Após este tempo, o solvente foi evaporado, restando um óleo. Ver Apêndice 8, página 108.

II-Utilizando lâmpada de mercúrio de alta pressão na presença de um sintetizador

Em uma cubeta de quartzo foram adicionadas 22 mg da piperazina **20**, 21 mg de NaBH₄ e 76 mg de p-dimetoxibenzeno, dissolvidos em 9 mL de etanol 80%; em seguida, irradiou-se a cubeta com uma lâmpada de mercúrio de alta pressão por 2 h e o consumo da piperazina foi monitorado por CCD, utilizando uma mistura de acetato de etila / n-hexano 1:1. Com este monitoramento pôde-se concluir que não houve consumo da piperazina **20**.

5.10.4-Empregando solução de HBr 30% em ácido acético e fenol

5.10.4.1-Preparação da solução de HBr a aproximadamente 30%, em ácido acético

Em um balão contendo 40 mL de tetralina, foram adicionados, gota a gota, cerca de 20 mL de Br₂. O brometo de hidrogênio gerado foi passado por um *trap* contendo tetralina e condensado em um frasco resfriado em um banho de gelo seco e acetona. Após determinação da massa de HBr condensado (9,4 g), ao frasco foi adicionado ácido acético (22,8 g) para produzir a solução a 29%, de coloração amarela.

5.10.4.2.-Destosilação de **20** com solução de HBr 29% em ácido acético e fenol

Em um balão de 10 mL foram adicionados 114 mg (0,265 mmol) da piperazina **20**, 50 mg de fenol e 0,41 mL de solução de HBr 30% em ácido acético. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 16 h, à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se éter etílico seco para precipitar **37**. Em seguida, **37** (caracterizado por RMN de ^1H) foi filtrado e dissolvido com 15 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi extraída com três porções de 20 mL de diclorometano. A seguir, a fase orgânica oriunda das extrações foi seca com sulfato de sódio anidro. Por fim, o agente secante foi filtrado e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. Obtendo-se **24**, (33 mg) na forma de um óleo amarelo, em rendimento de 45%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 3,9$ (c 3,3; CDCl_3).

Sal **37**: RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; ppm): 1,30 (9H, s); 2,70 – 2,83 (2H, m); 3,08 (1H, t, $J = 12,0$ Hz); 3,27 – 3,35 (2H, m); 3,53 – 3,57 (1H, m); 4,00 (2H, s); 4,07 (1H, dd, $J = 10,25$ Hz, 3,5 Hz); 8,09 - 8,13 (1H, m); 8,67 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,78 (1H, d, $J = 5,5$ Hz); 8,86 (1H, s).

Piperazina **24**: RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; ppm): 1,30 (9H,s); 2,14 – 2,25 (2H,m); 2,57 (1H, d, $J = 11,3$ Hz); 2,84 - 3,00 (3H, m); 3,37 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 3,3 Hz); 3,48 (2H, s); 6,85 (1H, s); 7,24 (1H, m); 7,64 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 8,48 (2H, m).

RMN de ^{13}C (300 MHz; CDCl_3 , ppm): 170,7; 150,4; 148,7; 136,9; 133,3; 123,5; 60,4; 59,0; 55,9; 53,0; 51,0; 44,2; 28,8.

Ver espectro HSQC no apêndice, página 112.

6. Referências Bibliográficas

- [1] <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>. Acesso em: 17 abr. 2016.
- [2] Souza, M. V. N.; Almeida, M. V. *Quim. Nova* **2003**, 26, 366.
- [3] Mandala, D.; Thompson, W. A.; Watts, P., Synthesis routes to anti-HIV drugs, *Tetrahedron* (**2016**), doi: 10.1016/j.tet.2016.04.075.
- [4] <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php/component/content/article/46-medicamentos/76-antirretrovirais>. Acesso em: 20 abr. 2016.
- [5] Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203.
- [6] Askin, D.; Eng, K. K.; Rossen, K.; Purick, R. M.; Wells, K. M.; Volante, R. P. Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 673.
- [7] Bruce, M. A.; St. Laurent, D. R.; Poindexter, G. S.; Monkovic, I.; Huang, S.; Balasubramanian, N. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2673.
- [8] Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Raner, R. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6419.
- [9] (a) Fuchs, R. EP 0803502, **1997**; (b) Chen, Z. -P; Zhou, Y. -G. *Synthesis* **2016**, 48, 1769.
- [10] Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3183.
- [11] Ugi, I., Lohberger, S., Karl, R. in *Comprehensive Organic Chemistry: Selectivity for Synthetic Efficiency*, Vol. 20. (Eds. B.M. Trost, C.H. Heathcock), Pergamon, Oxford **1991**, 1083.
- [12] Rossen, K. US Patent 5.977.364, 11/**1999**.

- [13] Marzorati, L.; Barazzone, G. C.; Bueno Filho, M. A. B.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6509.
- [14] Bisol, T. B.; Sá, M. M. *Quim. Nova* **2007**, 30, 106.
- [15] Stefani, Hélio A. *Introdução à química de compostos heterocíclicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2009**, 28.
- [16] Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693.
- [17] Berry, M. B.; Craig, D. *Synlett* **1992**, 41.
- [18] Dubois, L.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 901.
- [19] (a) Tanner, D.; Birgersson, C.; Dhaliwal, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1903; (b) Mori, K.; Iwasawa, H. *Tetrahedron* **1980**, 36, 87; (c) Saito, S.; Bunya, N.; Inaba, M.; Moriwake, T.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5309.
- [20] Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 1.30, 4881.
- [21] Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2623.
- [22] Pederson, R. L.; Liu, K. K. -C; Rutan, J. F.; Chen, L.; Wong, C. -H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4897.
- [23] Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6309.
- [24] Nakagawa, Y.; Tsuno, T.; Nakagima, K.; Iwai, M.; Kawai, H.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1162.
- [25] Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Quím. Nova* **2000**, 23, 641.
- [26] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580.
- [27] Aranda, V. G.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis* **1974**, 504.

- [28] (a) Bäckvall, J. -E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225; (b) Bäckvall, J. -E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163.
- [29] Chong, A.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3420.
- [30] Pini, D.; Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. *Synthesis* **1990**, 1023.
- [31] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [32] (a) Oi, R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 999; (b) Richardson, P. F.; Nelson, L. T. J.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9241.
- [33] Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.
- [34] Solomon, M. E.; Lynch, C. L.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4955.
- [35] Burgaud, B. G.; Horwell, D. C.; Padova, A.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13035.
- [36] Kato, S.; Harada, H.; Morie, T. *J. Chem. Soc, Perkin. Trans.1* **1997**, 3219.
- [37] Turner, J. J.; Sikkema, F. D.; Filippov, D. V.; Marel, G. A; Boom, J. H. *Synlett* **2001**, 11, 1727.
- [38] Bueno, M. A., *Tese de Mestrado*, IQUSP, **2004**.
- [39] Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Russel, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3761.
- [40] Hofmann, K.; Jöhl, A.; Furlenmeier, A. E.; Kappeler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1636.
- [41](a)https://www.bachem.com/fileadmin/user_upload/pdf/Monographs/CouplingReagents.pdf. Acesso em: 03 mar. 2016; (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827.
- [42] Tang, P. *Organic Syntheses* **2005**, 81, 262.

- [43] Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 813.
- [44] Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512.
- [45] Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Náreja, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 463.
- [46] Laufer, D. A.; Chapman, T. M.; Marlborough; Vaidya, V. M.; Blout, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 2696.
- [47] Johnson, J. H. US Patent Office 3.488.329, 01/1970.
- [48] Somlai, C.; Szókán, G.; Balásperi, L. *Synthesis* **1992**, 285.
- [49] Högberg, T.; Ström, P.; Ebner, M.; Råmsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2033.
- [50] Guo, Z.; Dowdy, E. D.; Wen-Sen, L.; Polniaszek, R.; Delaney, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 41, 1843.
- [51] Yar, M.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem.* **2008**, 47, 3784.
- [52] Wang, J. -Q.; Kreklau, E. L.; Bailey, B. J.; Erickson, L. C.; Zheng, Q. -H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5779.
- [53] Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9455.
- [54] Bergmeier, S. C.; Seth, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6181.
- [55] (a) Abad, A.; Mellier, D.; Pete, J. P.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 47, 4555;
(b) Hamada, T.; Nishida, A.; Yonemitsu, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 140.
- [56] Weisblat, D. I.; Magerlein, B. J.; Myers, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3630.
- [57] Snyder, H. R.; Heckert, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2006.
- [58] Myers, A. G.; Barbay, J. K. *Organic letters* **2001**, 3, 425.

- [59] Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. Tradução de Paula Fernandes de Aguiar e Ricardo Bicca de Alencastro. 6ª ed. Rio de Janeiro: LTC, **2000**, 146.
- [60] Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4ª ed., **1996**.

Apêndice

Espectro de RMN

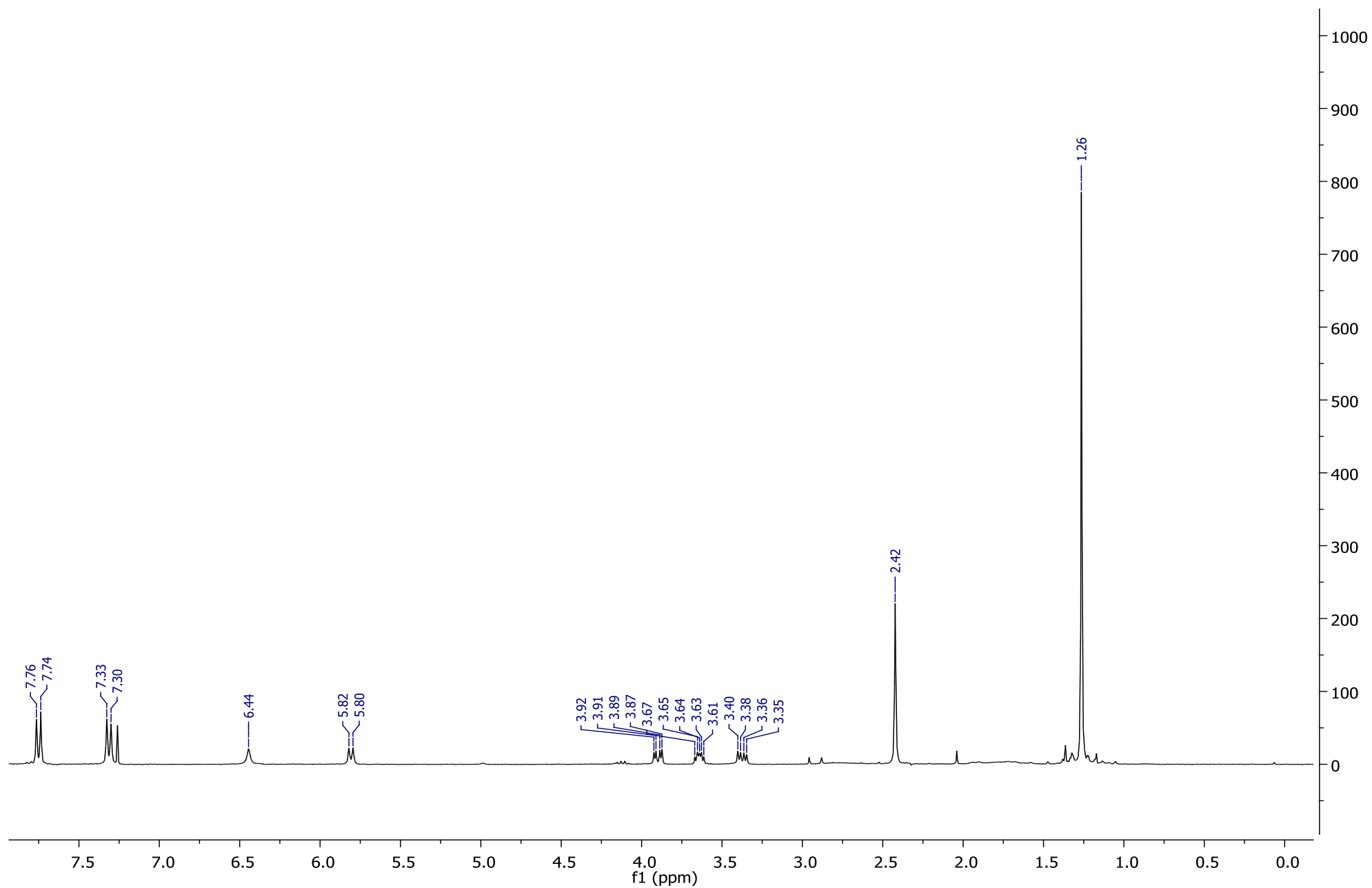


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 23.

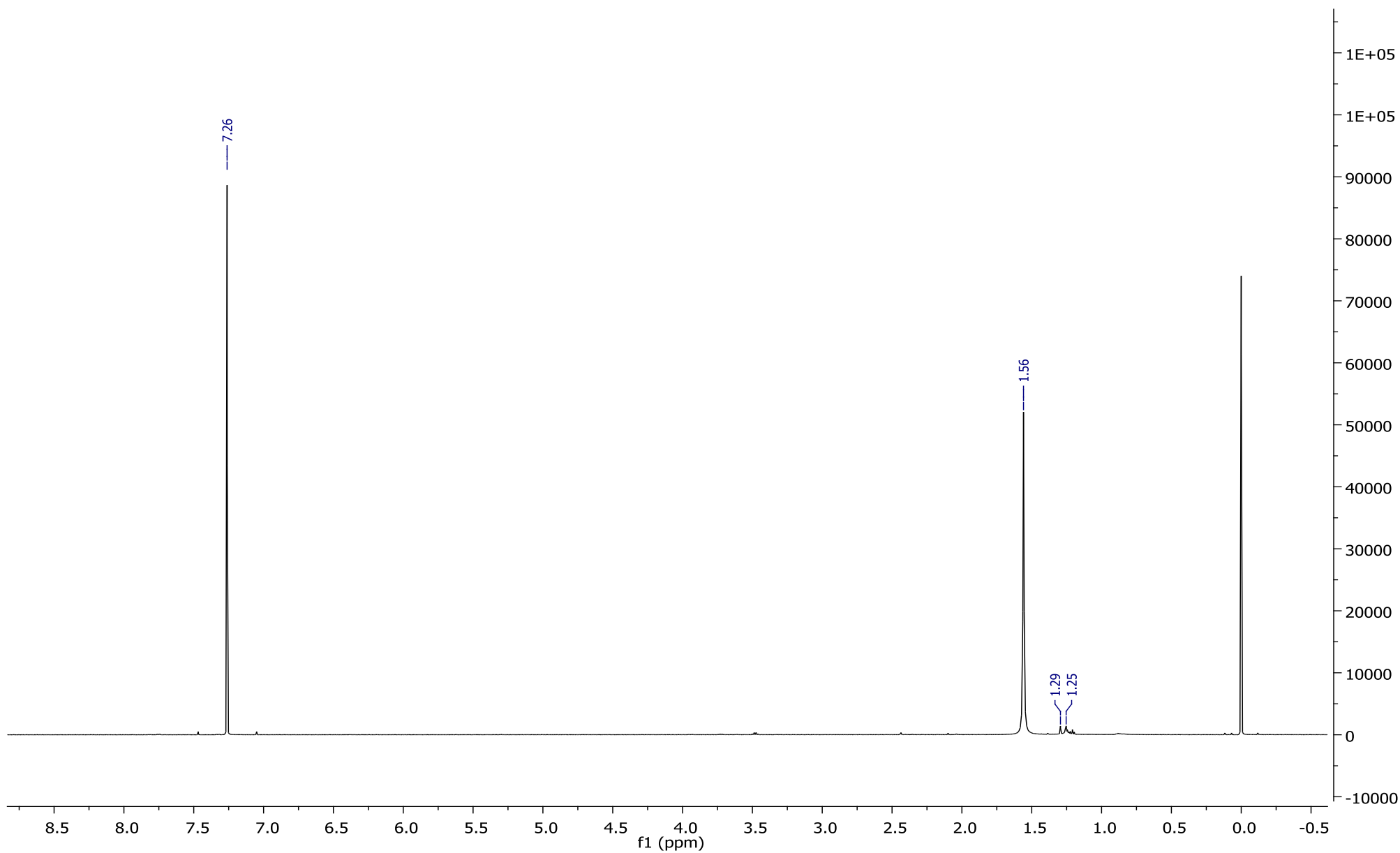


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da tentativa 3 de amidação de 21.

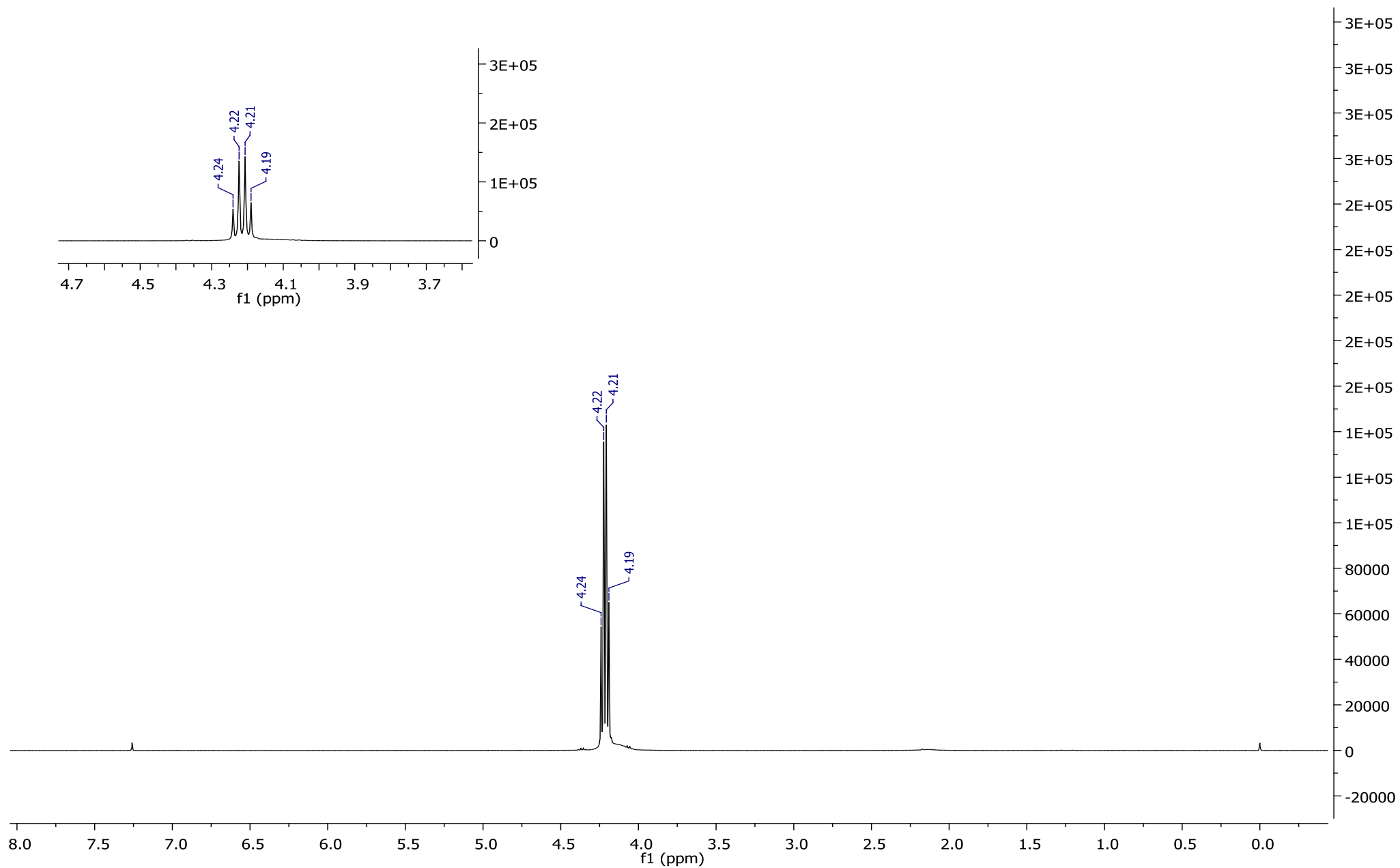


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do $\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$.

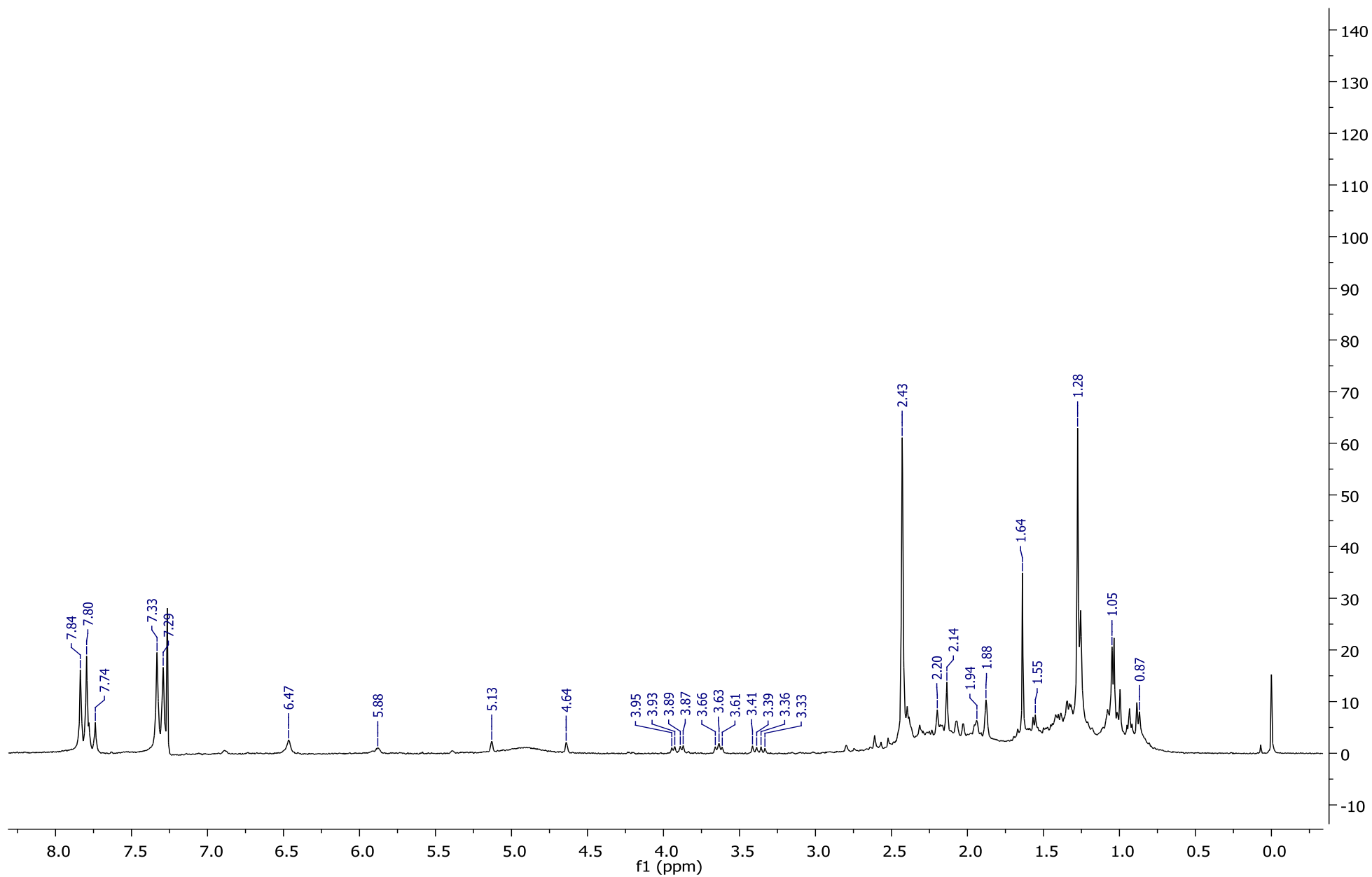


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da tentativa 5 de amidação de 21.

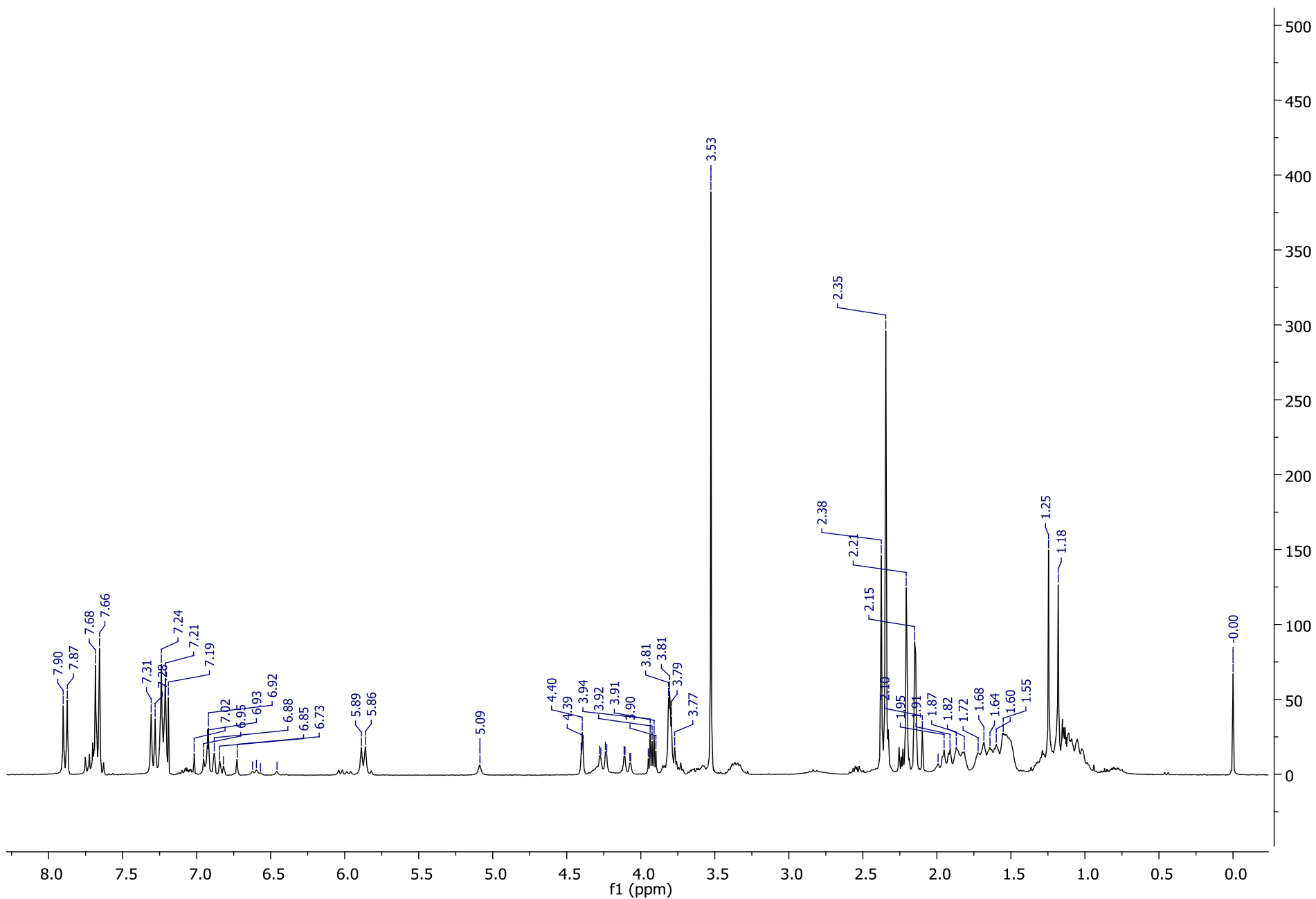


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 tentativa de amidação de 21 com sal 32, em metanol.

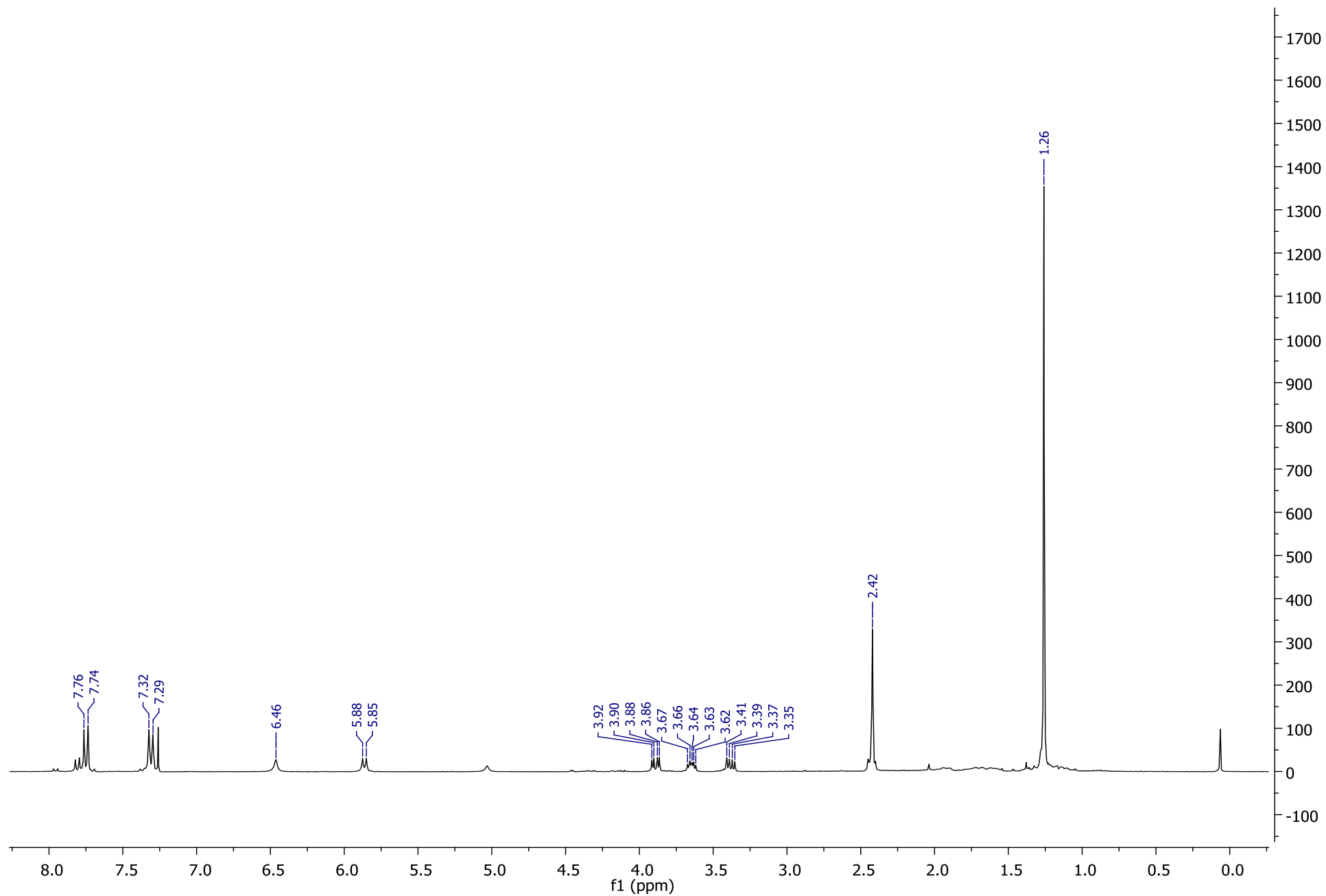


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 tentativa 6 de amidação de 21 com sal 32, em DMF.

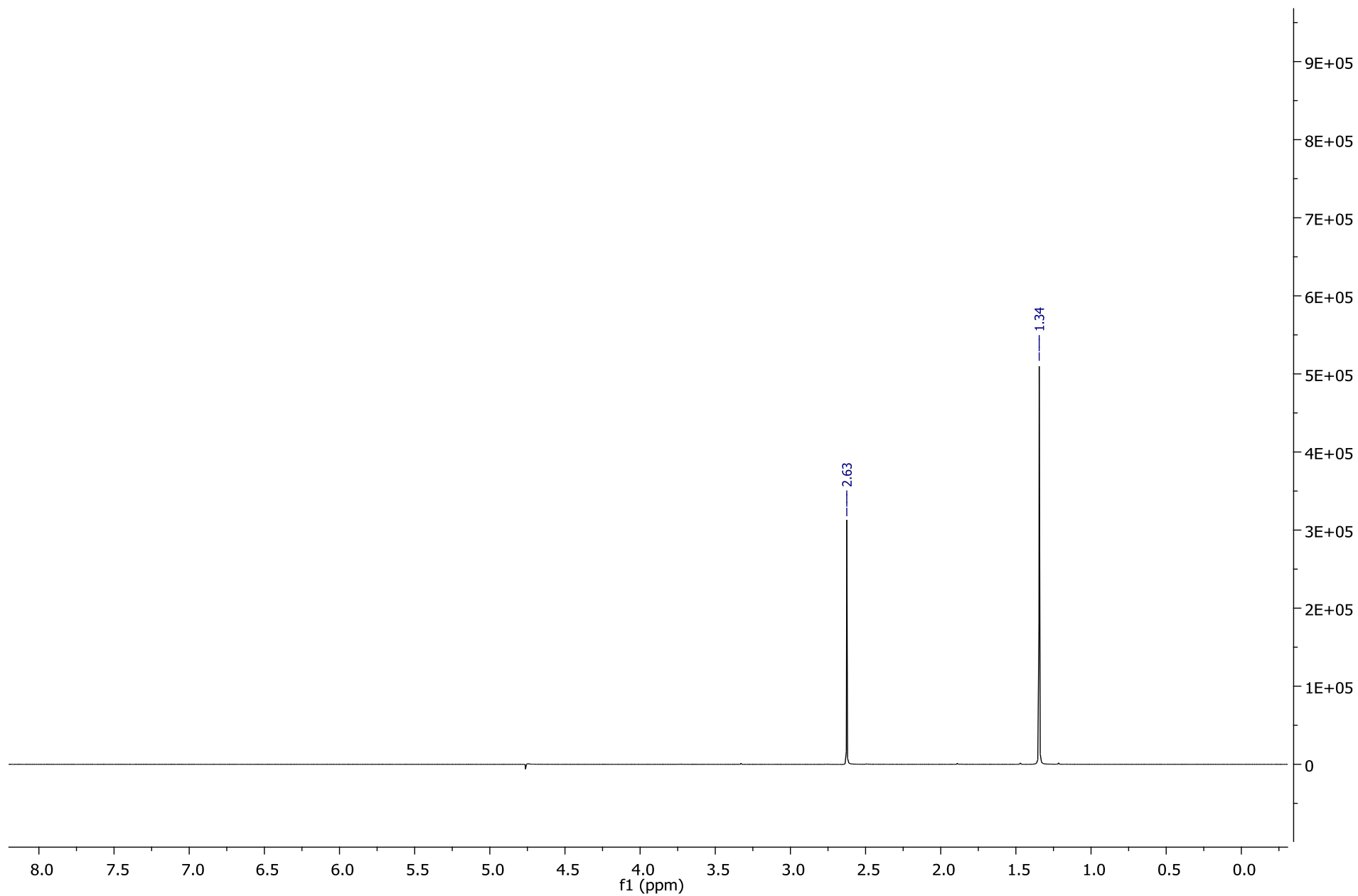


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em D_2O do sal 35.

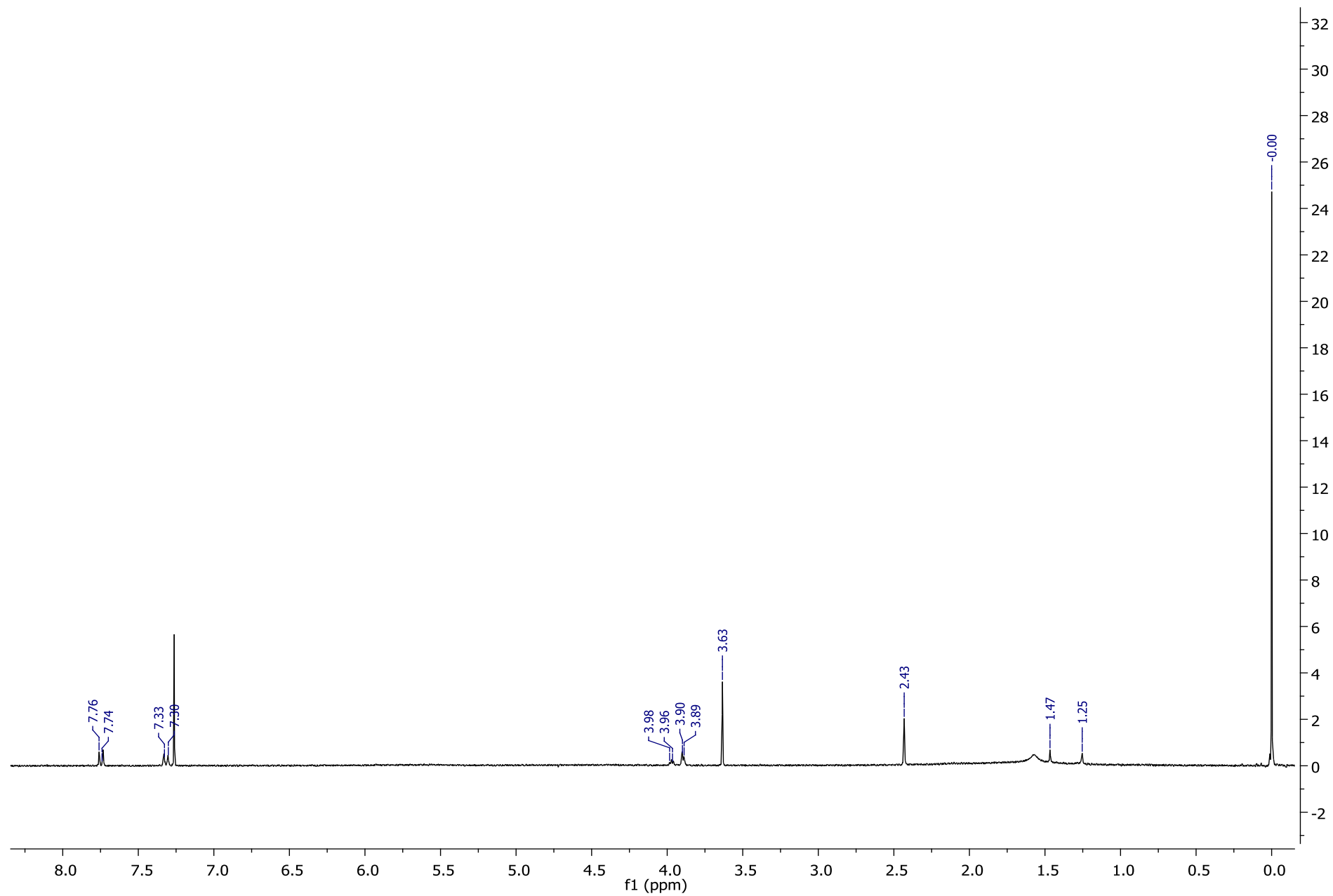


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da aminólise de 31 com cianeto de potássio.

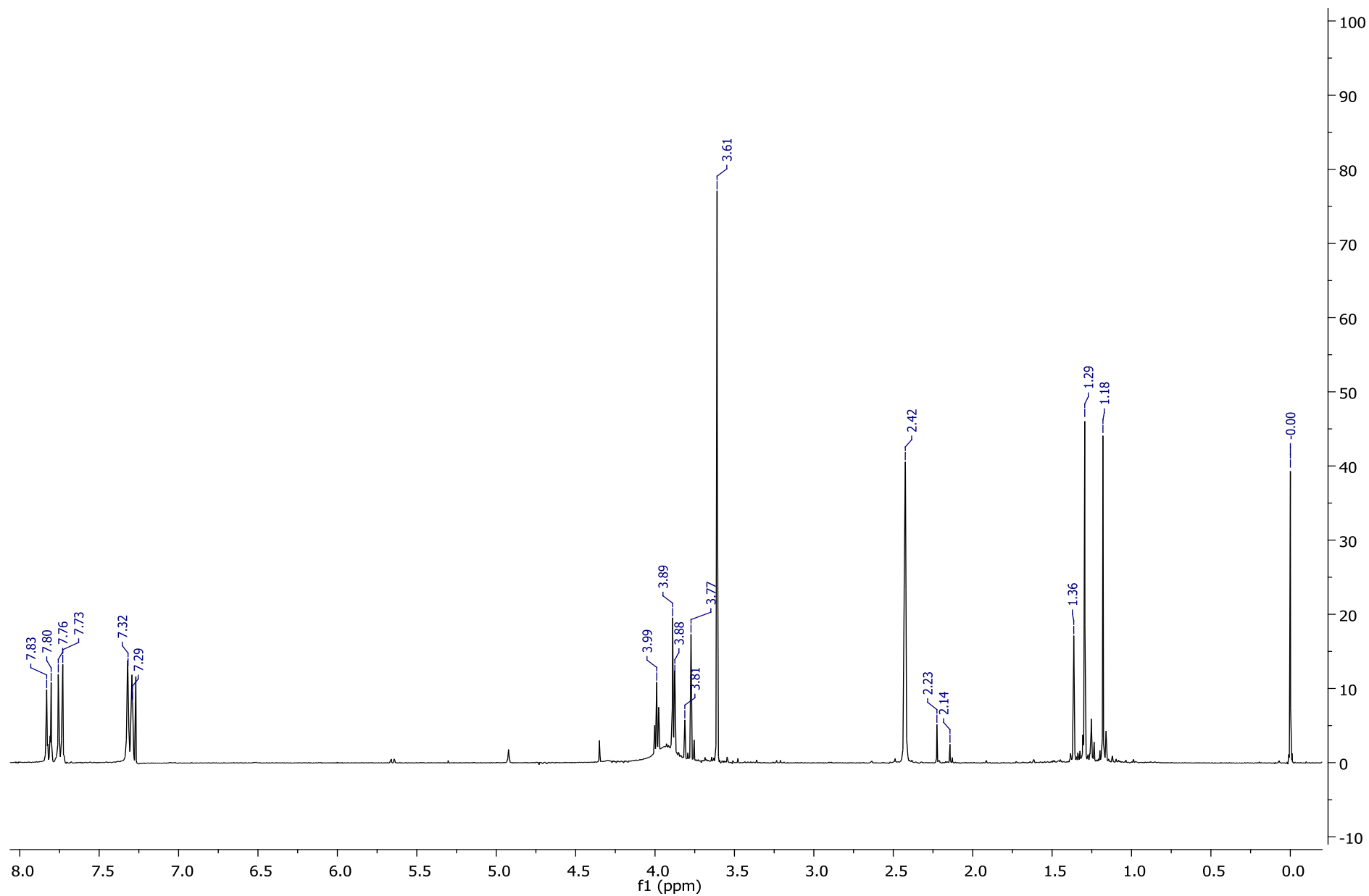


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da aminólise de 26a com brometo de magnésio.

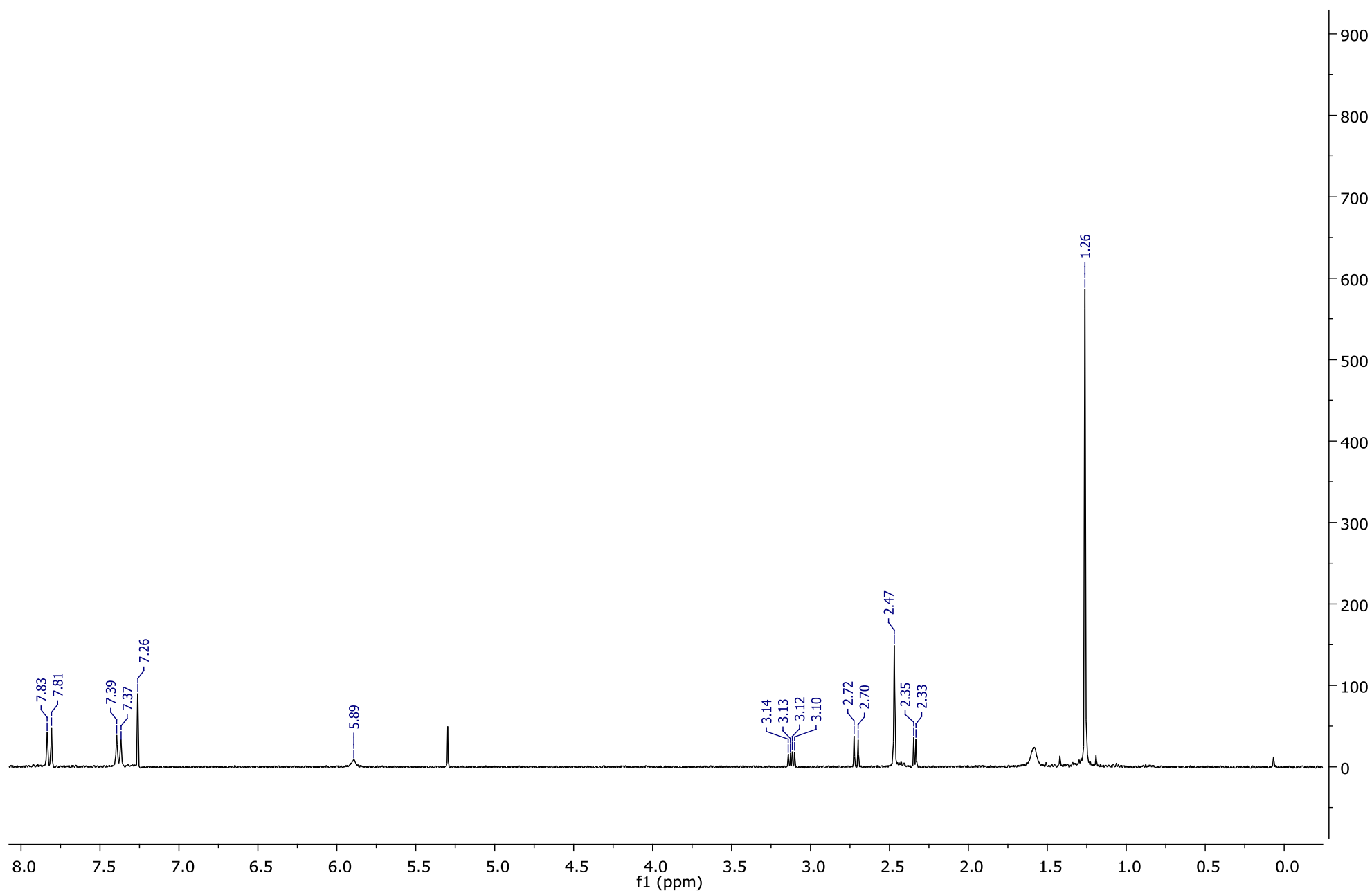


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 18.

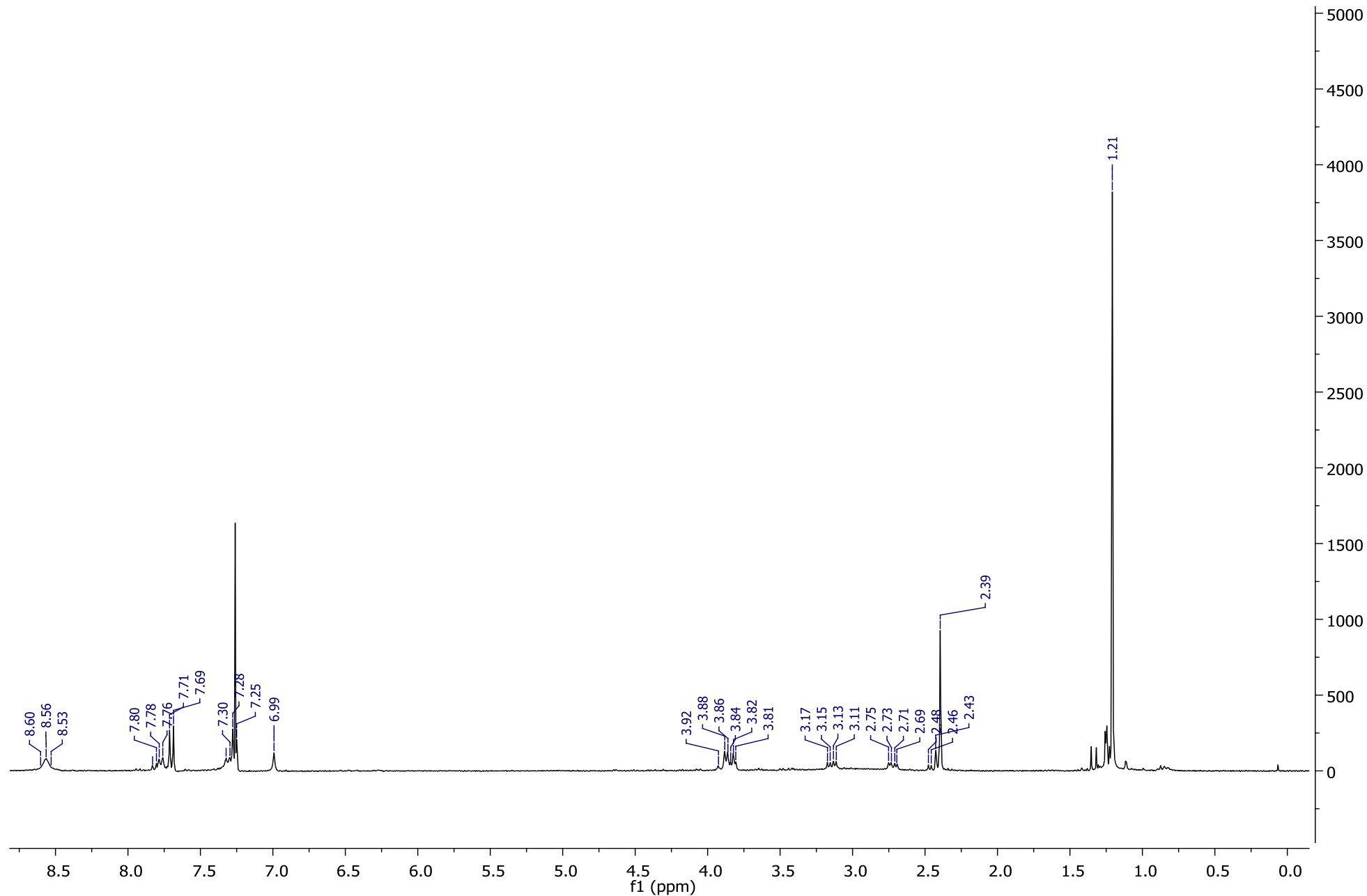


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 19.

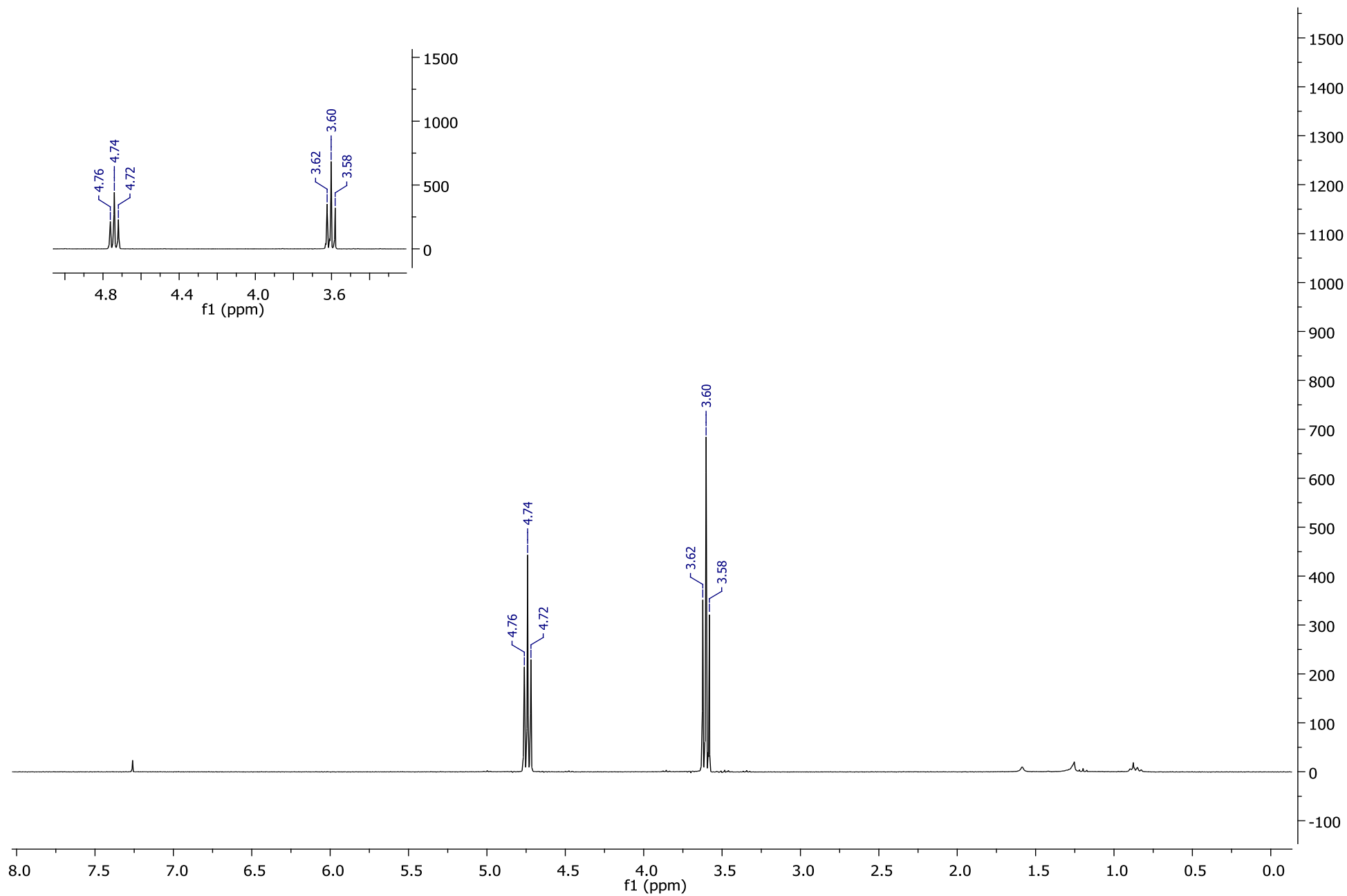


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da etapa 1 do composto 36.

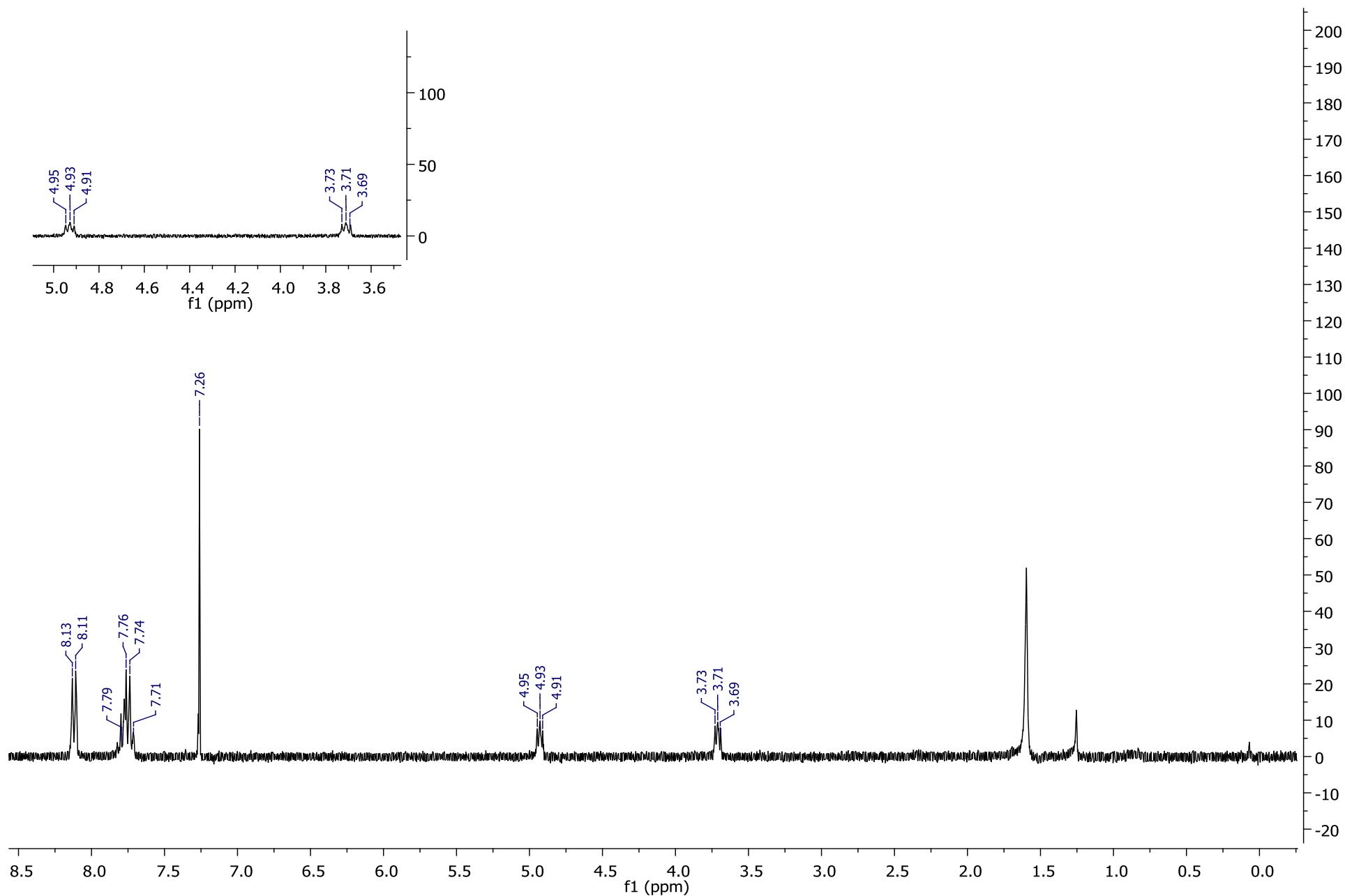


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da etapa 2 do composto 36.

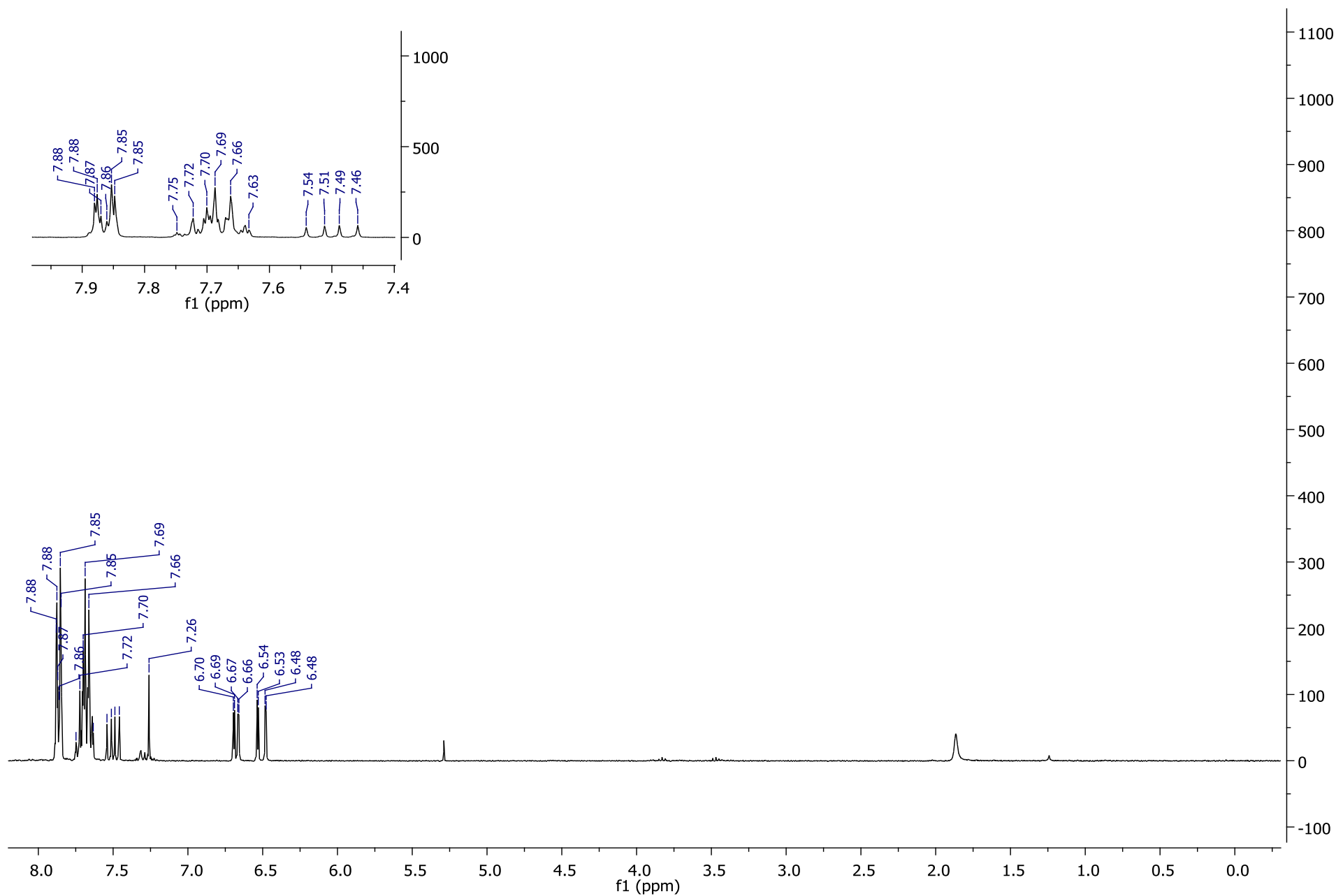


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 36.

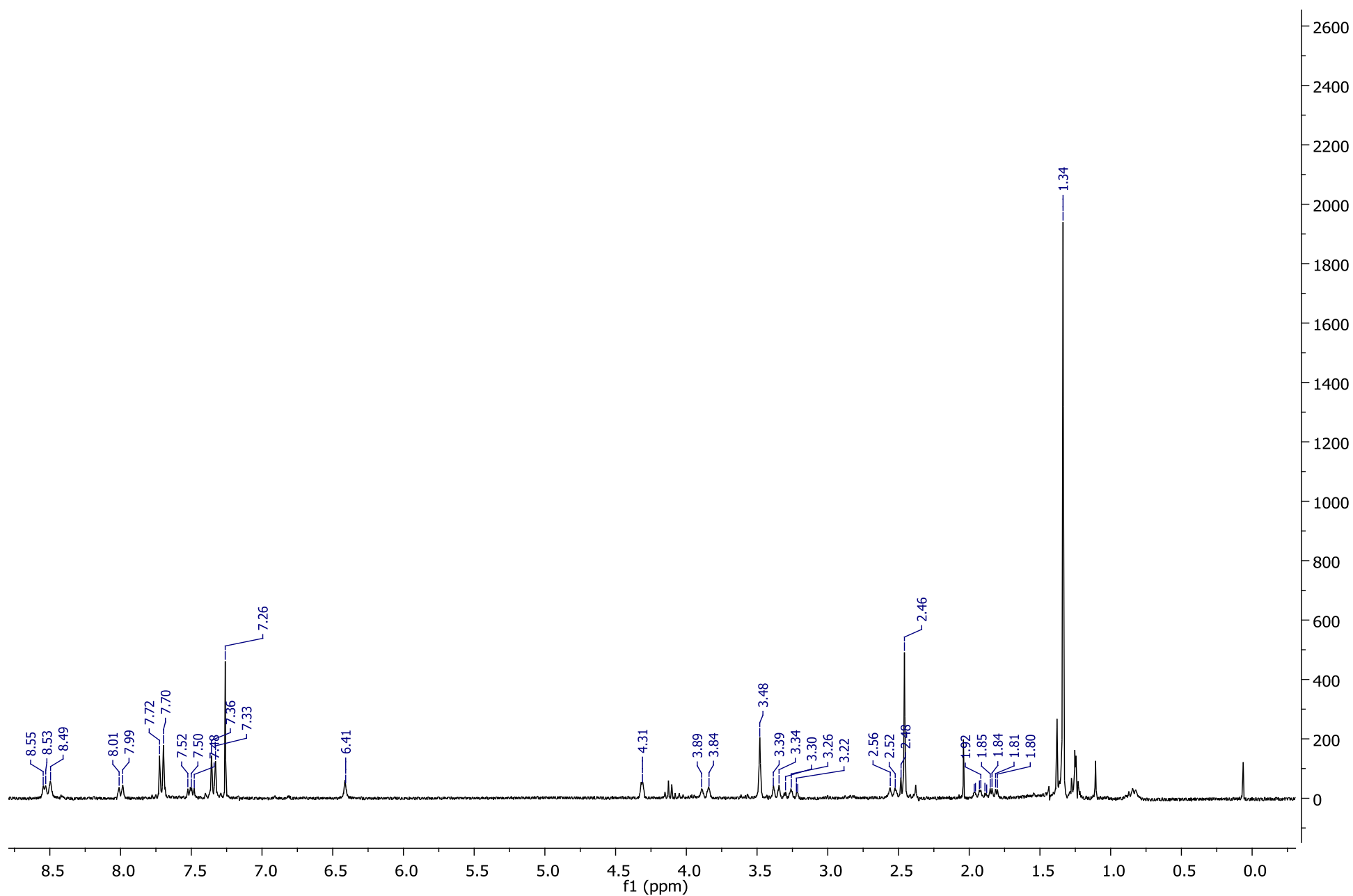


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 20.

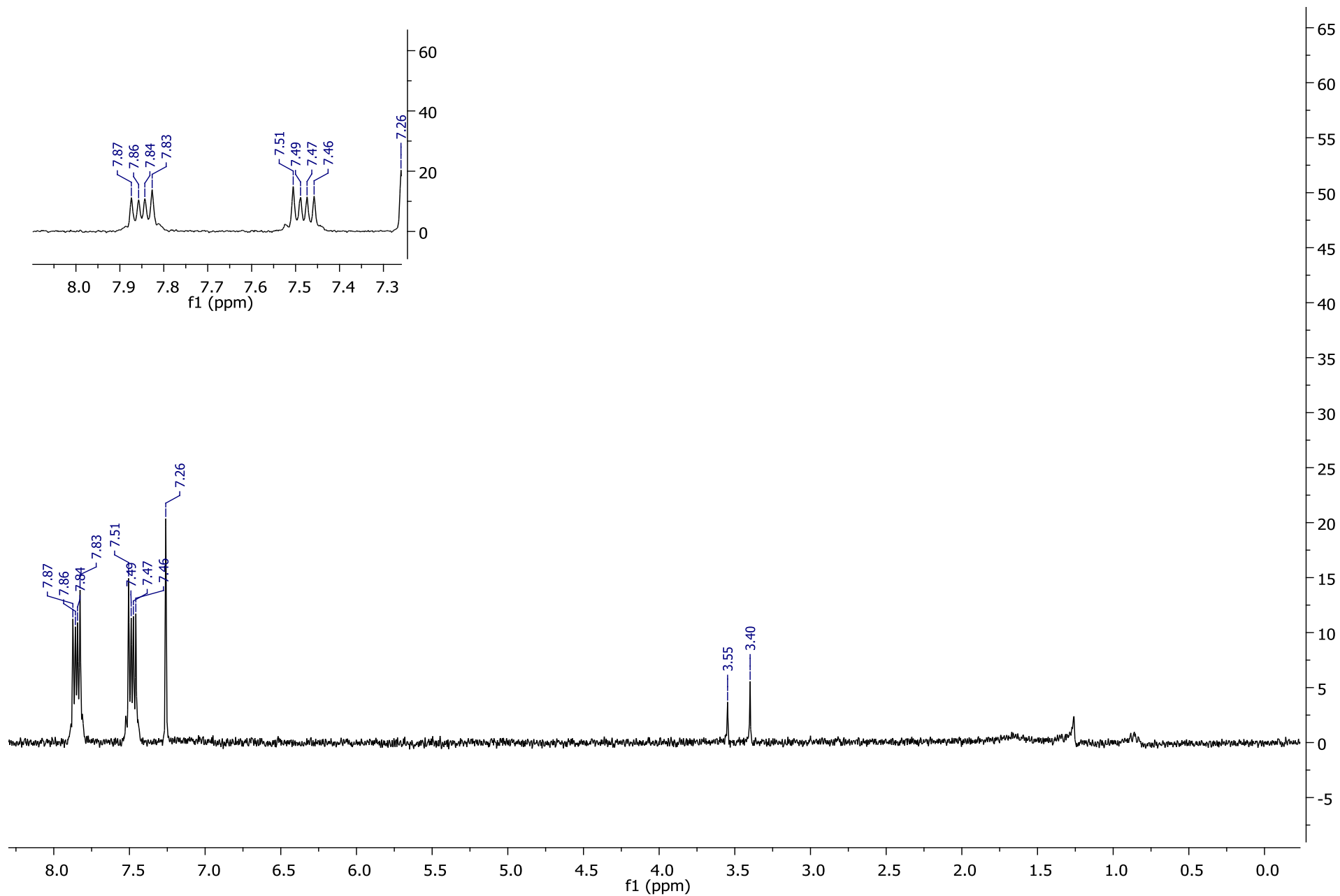


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) em CDCl₃ da destosilação de 20 com naftaleto de sódio.

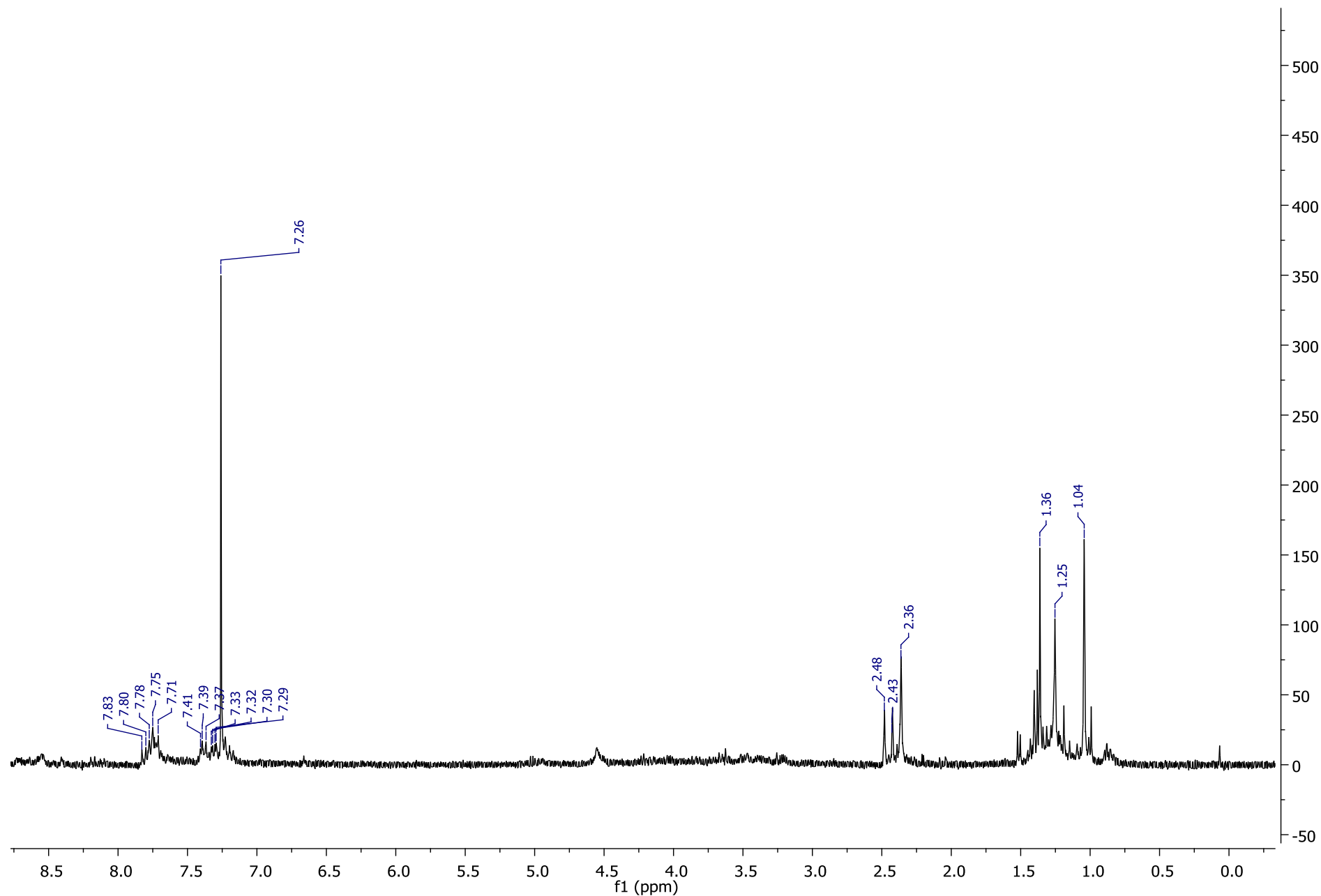


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da destosilação de 20 utilizando lâmpada bactericida UV.

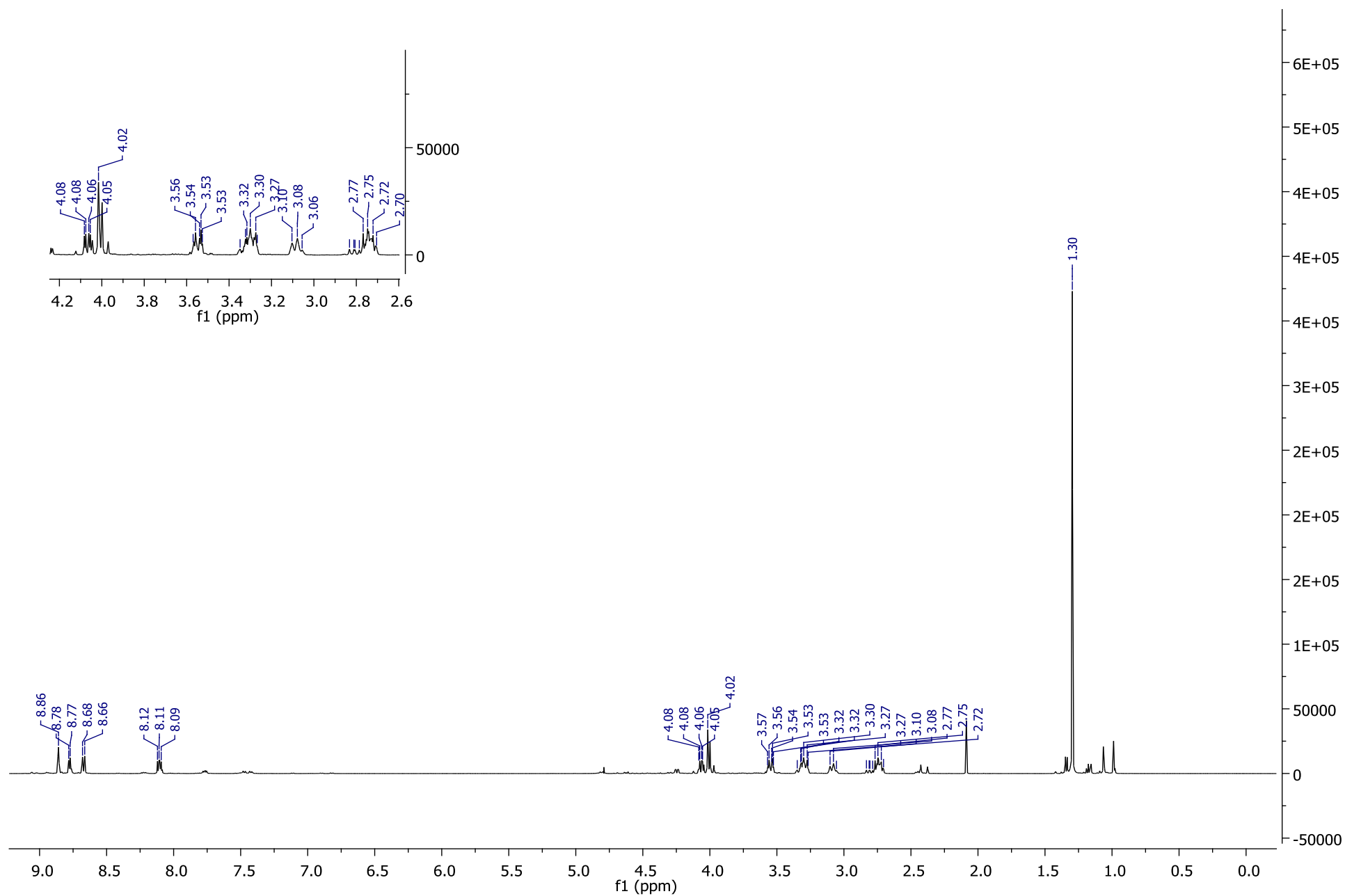


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em D_2O do composto 37 com supressão do pico DHO.

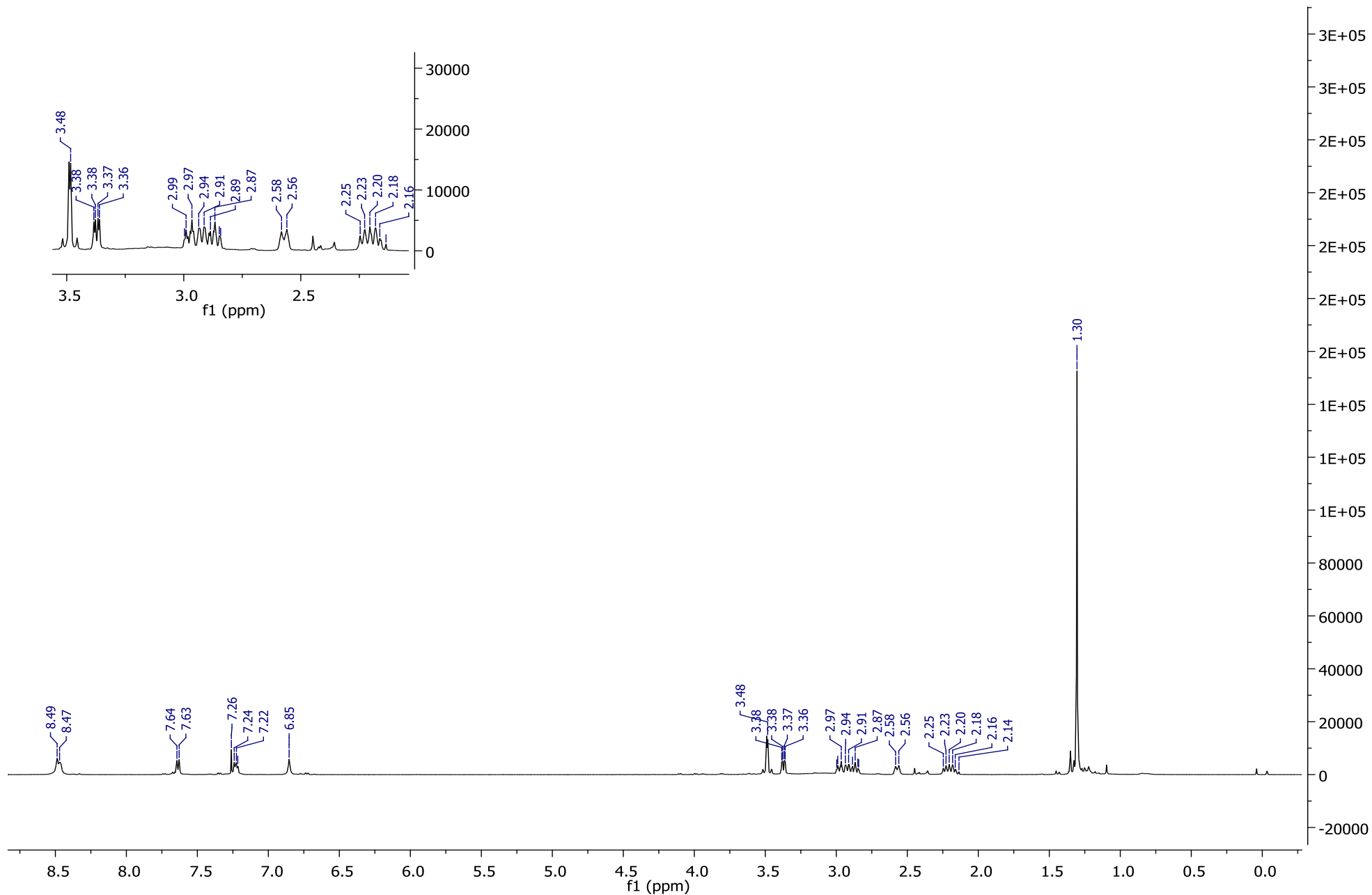


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 24.

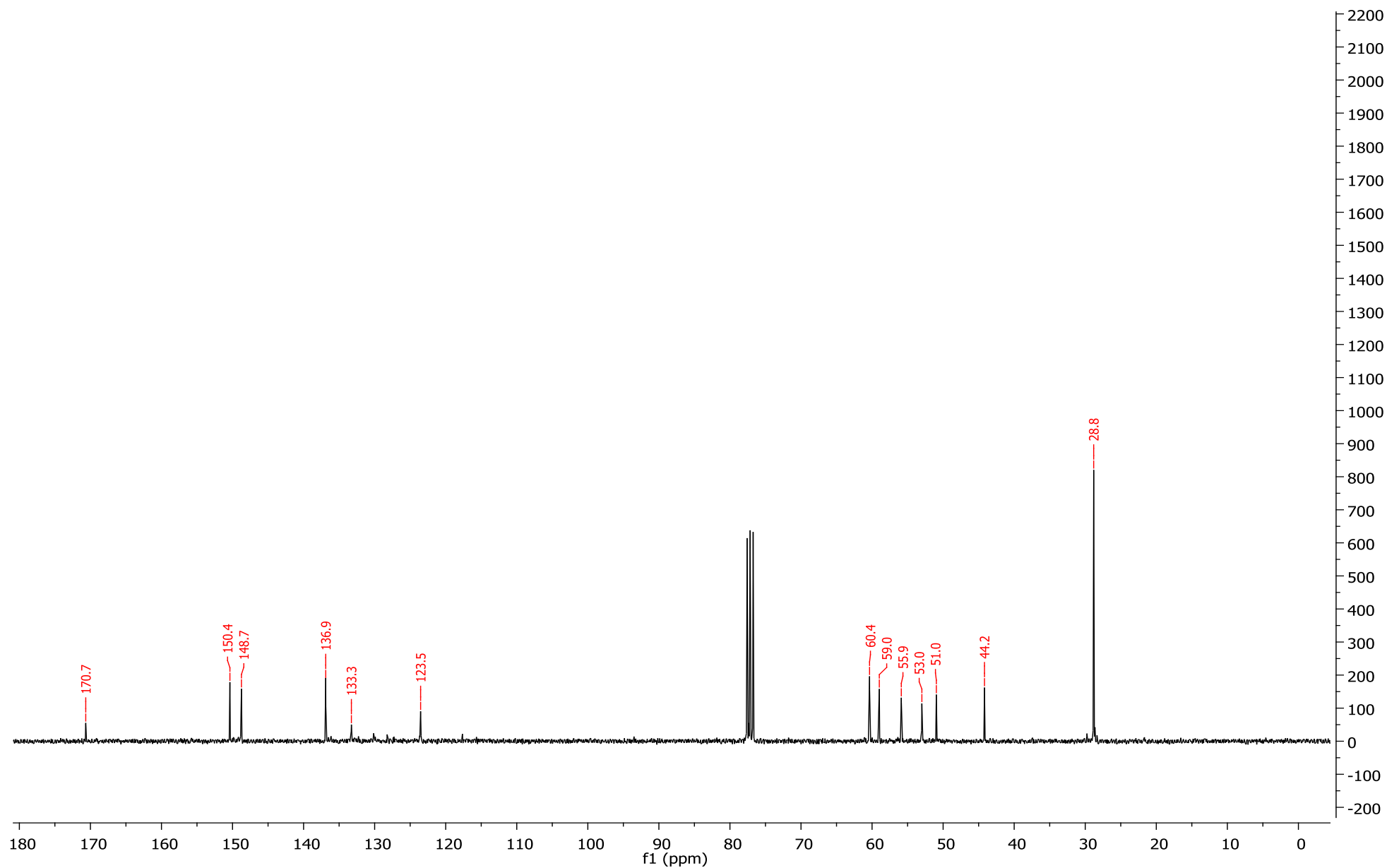


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz) em CDCl_3 do composto 24.

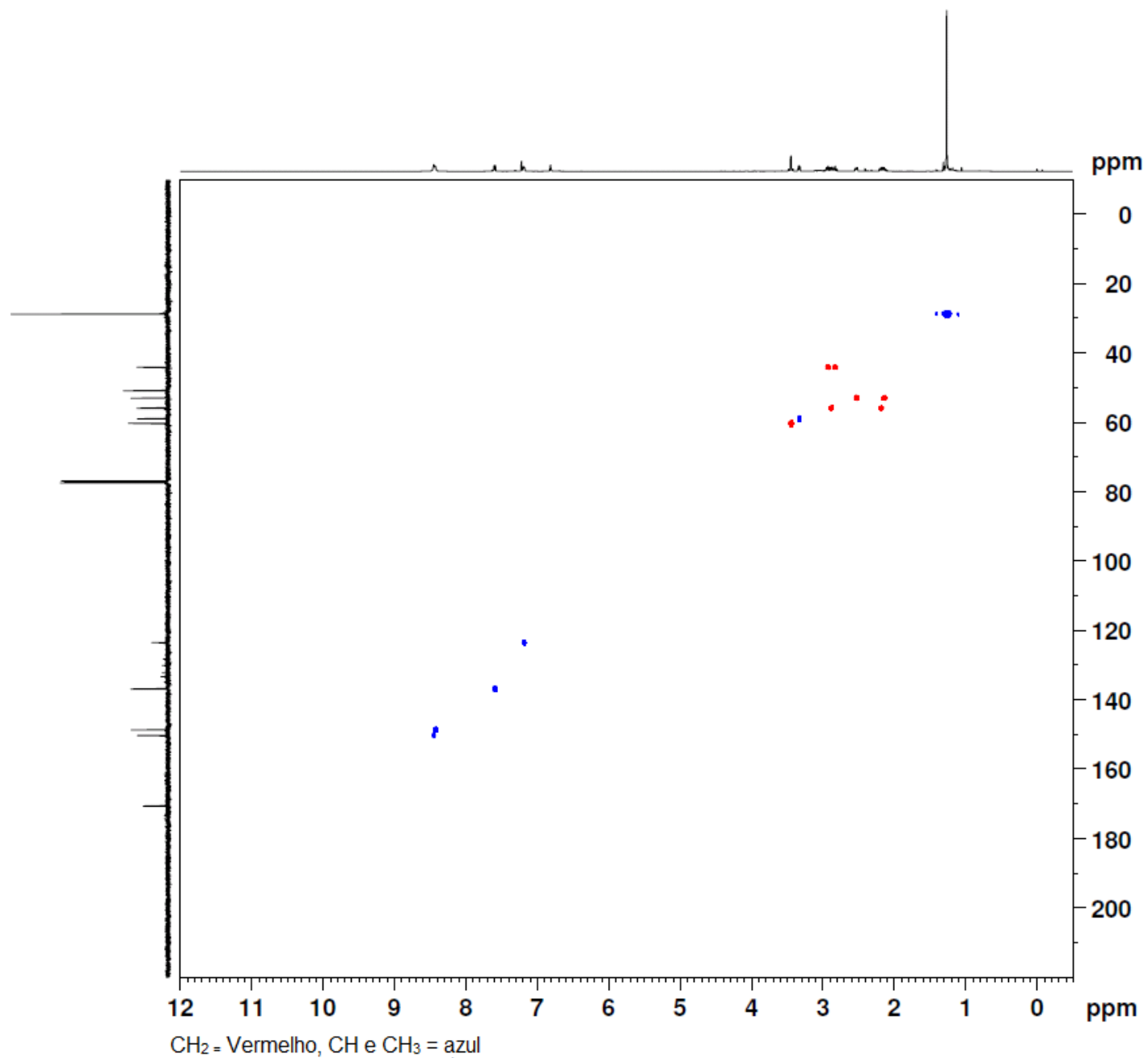


Figura 24. Espectro HSQC (300 MHz) em CDCl_3 do composto 24.

SÚMULA CURRICULAR

1. DADOS PESSOAIS

Rebeca Garcia Moura

Nascimento: 14/12/1990 - São Paulo, SP, Brasil

2. EDUCAÇÃO

E. E. Prof. Manuel Ciridião Buarque, São Paulo, 2008.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Bacharel em Química Ambiental – Instituto de Química

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Mestrado em Química Orgânica – Instituto de Química

3. OCUPAÇÃO

Bolsista de Mestrado, CNPq, 01/11/2014 a 31/10/2016.

4. PUBLICAÇÕES

Moura, R. G.; Di Vitta, C. Síntese de um fragmento precursor do Indinavir. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 39., 2016, Goiânia. *Resumo* Goiânia: SBQ, 2016. Disponível em <<http://www.s bq.org.br/39ra/cdrom/resumos/T0151-1.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2016.