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

JULIANA MINO NAKAGAWA

OBTENÇÃO DE β - AMINOÁLCOOIS UTILIZANDO SAIS DE PIRIDÍNIO

Versão corrigida da Dissertação conformeResolução CoPGr 5890 O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

06/12/2016

JULIANA MINO NAKAGAWA

OBTENÇÃO DE β - AMINOÁLCOOIS UTILIZANDO SAIS DE PIRIDÍNIO

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

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

São Paulo

2016

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

Nakagawa, Juliana Mino
N1630 Obtenção de β-aminoálcoois utilizando sais de piridínio / Juliana Mino Nakagawa. -- São Paulo, 2016. 209p.
Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Marzorati, Liliana
1. Síntese : Química orgânica 2. Aldeídos 3. Saponificação I. T. II. Marzorati, Liliana, orientador.
547.2 CDD

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, aos meus pais que foram os primeiros a acreditar no meu potencial e se esforçaram em permitir que eu construísse uma base intelectual sólida cujos frutos se manifestam nesse trabalho. Ao meu tio (Marcos) Kiyoshi que, ainda criança, me permitiu o primeiro contato com a ciência através de revistas, livros e conversas, sempre respondendo ao meus "porquê". Ao Prof.º Pedro Gomes cuja maneira de mostrar a Química foi tão cativante que me fez, no Ensino Médio, decidir que era essa a área que me despertara tamanha curiosidade e fascinação a ponto de querer saber mais e mais.

A Prof.^a Liliana que desde a Iniciação Científica foi não apenas uma orientadora científica mas sim uma conselheira, amiga e um ombro nas horas difíceis. Agradeço por toda a disponibilidade tanto nos assuntos científicos quanto nos pessoais, por me incentivar quando eu achava que minhas habilidades estavam aquém das necessárias e por ser esse exemplo de pessoa e profissional a qual tive a maravilhosa oportunidade de conviver.

Ao Prof.º Cláudio de Vitta, pelo apoio nos experimentos, disponibilidade do laboratório e pelo aprendizado. Aos Profs. Paulo Olivato e Alcindo dos Santos pela disponibilidade de equipamentos e reagentes.

Aos Funcionários da Central Analítica, em especial a Janaína por ser sempre solícita e paciente em discutir e me ajudar com a aquisição e análise dos espectros.

Aos funcionários da seção de Pós Graduação e técnicos de laboratório.

A CNPQ pela bolsa concedida.

Aos colegas de trabalho pela ajuda, dicas e companhia: Pedro, Patrícia, Brunos, Rebeca, Thiago, Dimitri, Douglas, Ronaldo, Charles, Alexandre, Henrique, Jéssica, Daniel, Andreas e ao Nailson pelos momentos de descontração e pelas dicas de formatação desse trabalho. Não poderia deixar essa seção sem agradecer à duas pessoas que contribuíram grandemente nesse período não apenas academicamente mas participaram "nos bastidores" me acompanhando meio a experimentos, relatórios, conquistas e frustrações, risos e choros. Marquinho (Marco Lázaro) que é mais que um amigo: foi um irmão de alma que Deus me deu de presente. Além de um exemplo de pessoa, é alguém a qual sei que posso sempre contar seja com seu conhecimento científico ou com sua palavra amiga.

Matheus, que se apresentou como um colega de laboratório e agora está ao meu lado como um grande amor e grande amigo. Obrigada por todas as vezes em que quando desacreditei em mim, dizia o quanto eu era uma pessoa incrível e por me ajudar a não entrar em desespero nos momentos de dificuldade. Obrigada por todo o companheirismo, atenção, dedicação, conversas e puxões de orelha. E que Deus permita que trilhemos um lindo caminho juntos.

A todos vocês e aqueles que indiretamente permitiram a execução desse trabalho, o meu MUITO OBRIGADO!

RESUMO

Nakagawa, J. M. "Obtenção de β - Aminoálcoois Utilizando Sais de Piridínio". 2016. (209 p.) Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Quando o tetrafluoroborato de N-(α -carbometoximetil)-2,4,6-trifenilpiridínio (la) foi tratado com hidróxido de potássio em etanol, resultou uma betaína que, ao ser aquecida na presença de benzaldeído ou p-clorobenzaldeído, não produziu a esperada oxazolidina **IIa**. Em lugar desta 1,2-di-hidropiridina, formou-se um sal cujo cátion correspondia à estrutura de um *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (III). Este composto resultaria da protonação da ilida intermediária, formada pela descarboxilação da betaína. Porém, quando o mesmo tipo de reação foi efetuada com o derivado α -metilado **Ib**, o espectro de RMN de H do produto bruto indicou a formação da di-hidropiridina (IIb), na forma de 4 estereoisômeros. A oxazolidina IIa, como um isômero largamente majoritário, pôde ser obtida pela reação do tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (III) com p-clorobenzaldeído, na presença de uma solução diluída de álcali. Esta oxazolidina era bastante instável e não pode ser purificada, sendo submetida na forma bruta à reação de Diels-Alder com a N-metil-maleimida. Esta reação conduziu a dois adutos isoméricos (IV e V). Embora o aduto majoritário (V) fosse estável em solução de deutero-clorofórmio, o aduto minoritário (IV), na presença desse solvente e à temperatura ambiente, isomerizava-se após algumas horas. A estrutura dos três adutos foi determinada por experimentos de RMN de H (NOESY e NOE 1D seletivo). A adição de um pequeno volume de solução diluída de ácido clorídrico aos compostos IV e V, dissolvidos em acetonitrila e à temperatura ambiente, resultou na isomerização catalítica desses adutos. Porém, quando esta reação de protonação foi efetuada sob refluxo de acetonitrila, formaram-se dois produtos (VI e VII), cuja estrutura era compatível com ocorrência de uma reação de retro-aza Diels-Alder.

Finalmente, foi estudado o equilíbrio conformacional de dois novos sais de 2,4,6-trifenil- piridínio, e os resultados foram comparados com aqueles obtidos para os sais análogos 2,4,6-trimetil-substituídos.

(Vide Esquema na próxima página)

Palavras chave: sais de piridínio; oxazolidinas; Diels-Alder; β -aminoálcoois.



ABSTRACT

Nakagawa, J. M. "**Preparation of β - aminoalcohols from Pyridinium Salts**". 2016. (209 p.) Master's Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

When the tetrafluoroborate of N-(α -carbomethoxymethyl)-2,4,6triphenylpridinium (la) was submitted to alkaline hydrolysis followed by decarboxylation upon heating, the resulting betaine failed to undergo the aldol addition reaction with aromatic aldehydes leading, in lieu of the expected oxazolidine (**IIa**), a salt bearing the cation *N*-methyl-2,4,6-triphenylpyridinium (III), as a result of the easy protonation of the intermediate ylide. However, for the corresponding α -methylated salt (**Ib**), the formation of four stereoisometric 1.2dihydropiridines was confirmed by inspection of the H NMR of the crude product. As an alternative to this method for obtaining IIa, a mixture of III and pchlorobenzaldehyde was stirred at room temperature for several hours, in the presence of a diluted aqueous alkali. The resulting 1,2-dihidropyridine (IIa) was rather unstable precluding its isolation from the crude product mixture, and was submitted, without further purification, to the Diels-Alder reaction with Nmethylmaleimide, leading to two diastereomeric isoquinuclidines (IV) and (V). Although the major isomer showed to be stable in a deuterochloroform solution, the minor isomer (IV) underwent a spontaneous isomerization, upon standing in such solvent at room temperature. The stereochemical features of these three aducts could be accessed by NOESY and 1D NOE selective H NMR experiments. By treating a solution of adducts **IV** and **V** in acetonitrile with a small volume of aqueous HCl, at room temperature, an acid catalyzed isomerization took place. However, when the protonation reaction of the major diastereoisomer (\mathbf{V}) was performed in acetonitrile at the reflux temperature, two products (VI and VII) were isolated, highlighting the occurrence of a retro-aza Diels Alder reaction.

Finally, the conformation equilibria for two new 2,4,6-triphenyl- pyridinium salts was investigated. Results were correlated with previous ones referring to analogous 2,4,6-trimethyl- salts.

(See scheme on next page)

Keywords: pyridinium salt; oxazolidines; Diels-Alder; β-aminoalcohols



.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

- δ deslocamento químico
- Boc terc-butiloxicarbonila
- COSY correlação homonuclear (acoplamento ¹H- ¹H)
- d dupleto
- dd duplo dupleto
- DMF dimetilformamida
- DMP 2,2-dimetóxipropano
- DMSO dimetilsufóxido
- e.e.= excesso enantiomérico
- e.d.= excesso diastereomérico

HMBC – correlação heteronuclear de multiplas ligações (acoplamentos de longa distância)

- HMQC correlação heteronuclear quântica múltipla (acoplamento ¹H- ¹³C)
- HSQC correlação heteronuclear quântica simples (acoplamento ¹H- ¹³C)
- J constante de acoplamento
- m multipleto
- NMO N-óxido de N-metilmorfolina
- NOE efeito nuclear Overhauser nuclear
- NOESY espectroscopia 2D do efeito nuclear Overhauser nuclear
- RMN de H ressonância magnética nuclear de prótons
- RMN de ¹³C ressonância magnética nuclear de carbono
- s simpleto
- t tripleto
- tap tripleto aparente

- t.a. temperatura ambiente
- TBHP hidroperóxido de terc-butila
- TEBAC cloreto de benzil trietil amônio
- TfO⁻ trifluorometano sulfonato
- THF tetra-hidrofurano
- TMS trimetilsilila
- Ts tosila

۱.	- INTRODUÇAO	. 14
	I.1 - Objetivos	. 14
	I.2 - β-aminoálcoois: importância e métodos de preparação	. 15
	I.2.1 - Métodos de preparação de β-aminoálcoois	. 15
	I.2.2 - Oxazolidinas	. 35
	I.3 - Sais de Piridínio	. 45
	I.3.1 - Reações e importância sintética	. 45
	I.3.1.1 - Transformação de aminas em outras funcionalidades	. 45
	I.3.1.2 - Di-hidropiridinas e seus adutos de Diels-Alder	. 47
	I.3.1.3. Betaínas e ilidas derivadas de sais de piridínio	. 78
	I.3.2 - Métodos de preparação de sais de piridínio	. 84
	I.3.3 - Considerações sobre as conformações dos sais de piridínio	. 88
11	- RESULTADOS E DISCUSSÃO	. 93
	II.1 - Preparação de oxazolidinas a partir dos sais dos tetrafluoroboratos de 2,4,6- trifenilpiridínio	. 96
	II.1.1 - Preparação dos sais de piridínio 1, 2a e 2b	. 96
	II.1.2 - Preparação das 1,2-di-hidropiridinas 4	. 97
	II.1.2.1 - Utilizando o tetrafluoroborato de <i>N</i> -(α-metoxicarbonilmetil)-2,4,6-trifenilpiridíu (2a).	nio . 97
	II.1.2.2 - Utilizando o tetrafluoroborato de <i>N</i> -(α-metoxicarboniletil)- 2,4,6-trifenilpiridíni (2b)	io 102
	II.1.2.3 - Utilizando o tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1)	105
	II.2 - Estudo sobre os adutos de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridina- oxazolidinas, derivadas do <i>p</i> -clorobenzaldeído	108
	II.2.1 - Reações empregando 4a (R=H, Ar= <i>p</i> -CI-C ₆ H ₄)	108
	II.2.2 - Reações empregando 4b (R=CH ₃ , Ar= p -CI-C ₆ H ₄)	114
	II.3 - Estudos visando a alquilação ou a protonação do nitrogênio isoquinuclidínico do adutos de Diels Alder 5a e 5'a	os 116
	II.3.1 - Reações efetuadas à temperatura ambiente	117
	II.3.2 - Reações efetuadas sob aquecimento	121
	II.4 - Estudo conformacional de tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenilpiridínios derivados aminoálcoois	de 123
	II.4.1 - A preparação dos sais 10b - 12b	125

Sumário

III - CONSIDERAÇÕES FINAIS1	131
IV - PARTE EXPERIMENTAL1	132
IV.1 - Instrumentos, solventes e reagentes1	32
IV.2 - Preparação dos sais de piridínio1	33
IV.2.1 - Tetrafluoroborato de N-metil- 2,4,6-trifenilpiridínio (1) 1	33
IV.2.2 - Tetrafluoroborato de N-(α -metoxicarbonil)- 2,4,6-trifenilpiridínio (2a) 1	33
IV.2.3 - Tetrafluoroborato de N-(α -metoxicarboniletil) -2,4,6-trifenilpiridínio (2b) 1	34
IV.3 - Reações de saponificação 1	35
IV.3.1 - Do tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarbonilmetil)-2,4,6- trifenilpiridínio (2'a) 1	35
IV.3.2 – Do tetrafluoroborato de N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6- trifenilpiridínio (2'b) 1	36
IV.4 - Preparação das oxazolidinas1	37
IV.4.1 - Reação do tetrafluoroborato de N-metil- 2,4,6-trifenilpiridínio com p- clorobenzaldeído (4a)	37
IV.4.1.1 - Em meio alcoólico1	37
IV.4.1.2 - Em meio aquoso1	37
IV.4.2 - Reação do tetrafluoroborato de <i>N</i> -metil- 2,4,6-trifenilpiridínio (1) com outros aldeídos: <i>p</i> -anisaldeído, <i>m</i> -Cl-benzaldeído e benzaldeído	38
IV.4.3 - Reação do tetrafluoroborato de N-(α-carboximetil)-2,4,6-trifenilpiridínio (2a') com benzaldeído ou p-CI-benzaldeído1	38
 IV.4.4 - Reação do tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (2'b) com aldeídos aromáticos: benzaldeído e p-clorobenzaldeído	39
IV.5 - Formação dos adutos de Diels-Alder 1	40
IV.5.1 - A partir da oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de N-metil- 2,4,6-	
trifenilpiridínio (4a)1	40
IV.5.1.1 - Aduto "Majoritário" (5a) 1	41
IV.5.1.2 - Aduto "Minoritário" (5'a)1	42
IV.5.2 - A partir da oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de <i>N</i> -(α-metoxicarbonileti 2,4,6-trifenilpiridínio (4b)1	l)- 43
IV.5.2.1 - Aduto 1 (5b) 1	43
IV.5.2.2 - Aduto 2 (5'b) 1	44
IV.6 - Tentativa de alquilação / protonação dos adutos 5a 1	45
IV.6.2 - Isomerização do aduto Minoritário 5'a 1	46
IV.7 - Reação de retro-aza Diels-Alder do aduto 5a 1	47
IV.7.1 - Dieno (7') 1	48

IV.7.2 - Imina (8')
IV.8 - Preparação de Sais de 2,4,6-trifenilpiridínios derivados de β- aminoálcoois 149
IV.8.1 - Tetrafluoroborato de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-hidróxi-2-fenil-1-metilenohidróxi)-2,4,6- trifenilpiridínio (10b)
IV.8.2 – Tetrafluorborato de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-hidróxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (12b)
IV.8.3 - Tetrafluorborato de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-hidróxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (11b)
V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS153
APÊNDICES157
CURRICULUM VITAE

I – INTRODUÇAO

I.1 - Objetivos

O presente trabalho teve como objetivos:

Estudar as reações de adição aldólica a ilidas geradas pela desprotonação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-*N*-metilpiridínio (I) ou pela descarboxilação das betaínas geradas a partir do tetrafluoroborato de *N*-(α-metoxicarbonilmetil) - 2,4,6-trifenilpiridínio (II) ou a partir do tetrafluoroborato de *N*-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (III).



- Sintetizar novas 1,2-di-hidropiridinas contendo, como substituinte ligado ao nitrogênio anelar, uma oxazolidina.
- Utilizar os dienos citados no item anterior em reações de Diels-Alder.
- Esclarecer a estereoquímica relativa dos centros estereogênicos contidos na estrutura dos adutos de Diels-Alder sintetizados.
- Investigar a formação de β-aminoálcoois pela reação de retro-aza Diels-Alder dos adutos sintetizados.
- Determinar a conformação preferencial de dois tetrafluoroboratos de 2,4,6trifenilpiridínio inéditos.

I.2 - β-aminoálcoois: importância e métodos de preparação

β-aminoálcoois são intermediários de grande interesse devido à sua variada aplicabilidade como, por exemplo, na síntese de organogéis de baixa massa molecular¹, na obtenção de películas anti-corrosão², como intermediários na síntese de produtos naturais e fármacos^{3,4}, ou atuando como ligantes⁵ ou auxiliares quirais⁶ em sínteses assimétricas.

I.2.1 - Métodos de preparação de β-aminoálcoois

A conversão de epóxidos em β -aminoálcoóis, pelo aquecimento na presença de excesso de amina, é bem conhecida e se constitui no método clássico de obtenção deste tipo de composto. Porém, esse método apresenta uma série de desvantagens: exige o emprego de altas temperaturas, por um longo tempo de reação, e a necessidade de empregar grandes quantidades de aminas para que se possa obter um rendimento apreciável. Além disso, aminas pouco nucleofílicas, altamente impedidas ou volumosas são pouco efetivas na abertura de epóxidos.

Em anos mais recentes, há, na literatura, estudos envolvendo a abertura de epóxidos via compostos aminolitiados, com resultados mais promissores. Como exemplo, pode ser citado o trabalho de Harris *et al.*⁷ em que epóxidos terminais (óxido de estireno e óxido de 1,2-dodeceno) reagiram com amidetos de lítio, sob condições brandas (temperatura ambiente). Estas reações eram mais rápidas (em média 3 h), conduzindo de maneira regiosseletiva ao isômero de adição à posição terminal do anel do oxirano. A Figura 1 resume os resultados obtido pelo autores, pelo emprego de diferentes amidetos de lítio.



Figura 1: Rendimento de alguns β -aminoálcoois obtidos via abertura de epóxido e utilizando compostos amino litiados

Quando foram utilizados epóxidos opticamente ativos e um equivalente de morfolina *N*-litiada, foram obtidos β -aminoálcoois opticamente ativos, com 99% de excesso enantiomérico e excelente rendimento (Esquema 1).

Esquema 1



Considerando que a reação de óxido de ciclo-hexila (um epóxido interno), com amidetos de lítio resulta na formação majoritária do correspondente álcool alílico, os autores passaram a empregar, como catalisador para este tipo de reação, 20% de uma aminoborana. Este procedimento, aplicado às reações do óxido de ciclo-hexila e com amidetos derivado de várias aminas, conduziu aos produtos esperados em bons rendimentos, como exemplificado (Esquema 2), para a reação com a morfolina litiada.



A abertura de epóxidos com aminas também pode ocorrer sob catálise por sólidos inorgânicos mesoporosos. Assim, utilizando quantidades equimolares de epóxido e amina e o catalisador MCM-41 e submetendo a mistura reacional à temperatura de 120 °C, Heravi *et al.*⁸ obtiveram uma série de β-aminoálcoois em bons rendimentos de maneira regiosseletiva (Esquema 3).

Esquema 3



Tabela 1. Síntese de β -aminoálcoois pela abertura de epóxidos, na presença do catalisador MCM-41

R	R'	R"NH₂	Tempo (min)	Rend.(%)
— (CH ₂) ₄ —		Ph	60	85
— (CH	l2)4 —	4-(Br)C ₆ H ₄	50	80
— (CH	l2)4 —	4-(CI)C ₆ H ₄	45	82
PhOCH ₂	H	Ph	55	75
PhOCH ₂	Н	2-(NO ₂)C ₆ H ₄	45	66
PhOCH ₂	Н	3-(NO ₂)C ₆ H ₄	45	68
— (CH	l2)4 —	— (CH ₂) ₅ —	100	70
— (CH ₂) ₄ —		Bn	90	75
— (CH	l ₂) ₄ —	<i>n-</i> Bu	75	75

Em 2007, Yadav *et alTa*.⁹ relataram a abertura de epóxidos com aminas de variada estrutura, sob catálise de triflato de samário e em temperatura inferior à ambiente (Esquema 4). Os resultados obtidos foram excelentes, tanto no que diz respeito ao rendimento dos β-aminoálcoois obtidos, como também com relação à

regiosseletividade da reação. Quanto à regiosseletividade, a formação preferencial de um ou outro regioisômero, derivado do ataque ao óxido de estireno, era dependente da estrutura da amina. Para os casos estudados, havia o favorecimento da abertura pelo ataque ao carbono benzílico, o que não era observado na reação em que se utilizou a isopropil amina. No caso de glicidil aril éteres e oxiranas alquílicas, o ataque do nucleófilo ocorreu no carbono terminal e, para o epóxido interno (óxido de ciclo-hexila), a abertura se deu segundo a estereoquímica *trans.* Na Tabela 2, estão apresentados alguns exemplos selecionados que demonstram este padrão de regiosseletividade.

Cabe ressaltar que o trabalho acima mencionado é particularmente importante pois, pela utilização deste método, foi possível sintetizar vários β-bloqueadores, tais como o propanolol e o atenolol, largamente utilizados no controle da hipertensão arterial e no tratamento pós-infarto.

Esquema 4



R= Arila, oxiarila, alquila, cicloalquila R'=Arila, alquila, substituinte heterocíclico

Epóxido	Amina	Produto	Tempo(h)	Rend.(%)
	NH ₂	OH N	1,0	96
	Ph N H	OH 60% OH OH OH N Ph 40%	2,0	92
	NH ₂	OH N	1,5	90
	NH ₂	NO ₂ OH H	2,5	90
	NH ₂	OH H	3,0	90
	NH ₂	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	2,5	93

 Tabela 2. Abertura regiosseletiva de epóxidos sob catálise de triflato de samário

Outro método para a obtenção de β -aminoálcois consiste na redução de α aminocetonas¹⁰ (Esquema 5). Tais cetonas foram preparadas em três etapas, quais sejam: (i) transmetalação de *N*-Boc-*N*-alquil-aminoestananas com butil-lítio¹¹; (ii) tratamento dos compostos α -aminolitiados, obtidos na primeira etapa com aldeídos, com formação de β -aminoálcoois sob a forma de uma mistura diastereomérica (*syn* e *anti*); (iii) oxidação dos β -aminoálcoois obtidos na etapa anterior, com TPAP (perruterato de tetrapropilamônio).

As α -aminocetonas, obtidas como descrito acima, foram submetidas a dois protocolos de redução alternativos, quais sejam: (i) tratamento com o hidreto de boro e lítio usualmente denominado de "super hidreto" (LiEt₃BH), ou (ii) tratamento com boridreto de zinco – Zn(BH₄)₂, após remoção do grupo protetor.

É digno de nota que os processos redutivos mencionados conduziram a β aminoálcoois de forma estereosseletiva, porém de configuração relativa contrária. Assim, a redução com o "super-hidreto" conduziu a produtos *syn*, em excelentes rendimentos e excessos diastereoméricos. Porém, os produtos obtidos pela redução com o boridreto de zinco apresentavam estereoquímica relativa *anti*, sendo também obtidos em excelentes rendimentos e excessos diastereoméricos.

Quando essas reduções foram aplicadas a α-aminocetonas em que o carbono ligado ao grupo amino tinha configuração definida, a porcentagem máxima de racemização deste centro foi de apenas 2%.



Amino ácidos são matérias-primas de baixo custo, apresentando a vantagem de estarem na forma enantioméricamente puras. A redução desses compostos, seguida de oxidação, produz α -aminoaldeídos que, por sua vez, podem sofrer transformações interessantes sob o ponto de vista sintético. Uma dessas transformações é a adição de um reagente organometálico à carbonila aldeídica, gerando novos β -aminoálcoois. Idealmente, esta adição deverá ocorrer com bom rendimento e alta estereosseletividade. Nesse sentido, Jung e Yi¹², em 2012, estudaram a adição do dimetilcuprato de lítio a vários aldeídos, preparados a partir dos α -aminoácidos serina, treonina e tirosina. O Esquema 6 ilustra este método e os resultados obtidos estão sumariados na Tabela 3. Em todos os casos estudados, o β -aminoálcool foi obtido com elevado excesso diastereomérico, a favor do estereoisômero *syn*.

Esquema 5





Tabela 3. Resultados para a reação de α -aminoaldeídos com dimetilcuprato de lítio

Р	R	rendimento(%)	e.d.ª(%)
Вос	CH ₂ STr	92	≥99
Cbz	CH ₂ Ot-Bu	87	≥95
Вос	CH₂O <i>t</i> -Bu	88	≥95
Вос	CH ₂ OTIPS	91	≥95
Вос	CH ₂ OBn	88	≥95
Cbz	(CH ₂) ₂ O <i>t</i> -Bu	82	≥95
Cbz	(CH ₂) ₃ O <i>t</i> -Bu	85	≥95
Вос	(R) MeCHOBn	90	≥95
Cbz	CH ₂ CO ₂ t-Bu	83	≥90
Cbz	(CH ₂) ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	90	≥95
Вос	CH ₂ -4-(OBn)C ₆ H ₄	85	≥95

^ae.d.= excesso diastereomérico

Os excelentes resultados obtidos pelo emprego do dimetilcuprato de lítio reproduziram-se quando foram empregados cupratos de maior cadeia alquílica (*n*-Bu e *n*-Hex). Porém, as reações empregando organometálicos vinílicos não conduziram a bons resultados em termos de estereosseletividade e o possível motivo é a fraca quelação existente. Assim, as reações da *N*-benzil-serina (OH

protegido) com brometo de vinil magnésio e com o divinilcuprato de bromomagnésio $-(CH_2CH)_2CuMgBr$ – conduziram a misturas isoméricas de β -aminoálcoois, em que a proporção *syn:anti* era cerca de 60:40. Em busca de melhores resultados, os autores trataram o mesmo aminoácido com uma mistura de dimetil ou dibutilcuprato de lítio, iodeto de Cu(I) e cloreto de vinilmagnésio, com a intenção de propiciar uma quelação inicial pelo dialquilcuprato e a formação, "*in situ*", de novos cupratos, que agiriam como os nucleófilos de ataque ao grupo carbonila. Os resultados obtidos estão sumariados na Tabela 4.

NHBoc R OH	DMP NaHCO3 CH2CI2	R R	Boc <u>Nucleófil</u> CHO		HBoc Nu E OH
Nucleófilo	R	Solvente	Temp./ tempo	Rend.(%)	syn : anti
VinilMgCl	CH₂OBn	Et ₂ O/THF	-78 a 0 °C/ 1h	nd	60 : 40
(Vinil)₂CuMgCl	CH₂OBn	Et ₂ O/THF	-78 a 0 °C/ 1h	nd	63 : 37
Me₂CuLi (1 eq) + (vinil)₂MgCl	CH₂OBn	Et₂O/THF	-78 a 0 °C/ 1h	62	76 : 24
Me₂CuLi (1eq.) + CuI + VinilMgCl	CH₂OBn	Et₂O/THF	-78 a 0 °C/ 1h	69	78 : 22
Bu₂CuLi (1eq.) + CuI + VinilMgCl	CH₂OBn	Et₂O/THF	-78 a 0 °C/ 1h	80	85 : 15

 Tabela 4. Reação de derivados da N-Boc serina com cupratos vinílicos

β-aminoálcoois racêmicos puderam ser preparados por uma reação radicalar em cascata, partindo de produtos comerciais (aminas, aldeídos e metanol). Essa reação, inicialmente descrita em 2008, por Clerice *et al*..¹³, ocorreu em meio ácido com TiCl₃/*t*BuOOH (TiCl₃/TBHP),conduzindo a bons rendimentos de produto, tanto quando se empregaram aminas primárias como secundárias. Uma exceção era constituída pela reação do formaldeído com aminas primárias, em que eram obtidos, em mistura, produtos de mono e di-substituição. Neste caso, haveria a formação de uma segunda imina, derivada do produto e que seria passível de nova reação com o metanol (Tabela 5).

Tabela 5.	Adição	radicalar	de	metanol	a iminas	geradas	"in	situ"	pela	reação	de
aldeídos d	com ami	nas primá	rias	ou secu	ndárias ^a						

R	R'	R "	rend. ^b (%)	R	R'	R "	rend. ^b (%)
Ph	Н	Н	30	Ph	Me	Н	83
Ph	Н	Me	66	Ph	Me	Me	65
4-MeOC ₆ H ₄	Н	Н	35	Ph	Me	<i>i-</i> Pr	50
4-MeOC ₆ H ₄	Н	Me	62	Ph	Me	Ph	30
4-MeOC ₆ H ₄	Н	<i>i-</i> Pr	46	Bn	Me	Н	95
4-MeOC ₆ H ₄	Н	Ph	82	Bn	Me	Me	17
4-BrC ₆ H ₄	Н	Н	35	–(CH	l ₂₎₅ —	Н	80
4-BrC ₆ H ₄	Н	Me	64	–(CH	l2)5—	Me	23
<i>n-</i> dodecil	Н	Н	-	Bu	Bu	Н	30
<i>n-</i> dodecil	Н	Me	60				

^a reações efetuadas na seguinte relação molar amina : aldeído : tert-butilhidroperóxido : TiCl₃ - 1 : 3,75 : 2,5 : 4. ^b rendimento baseado na quantidade molar de amina.

Quanto ao mecanismo desse tipo de reação, os autores sugeriram um Esquema mecanístico, em que o sal de titânio (III) agiria como um indutor da formação de um radical alcoxila pela decomposição do hidro-peróxido (etapa 1). Em um passo subsequente, este radical abstrairia um átomo de hidrogênio da molécula de metanol, gerando um radical hidróxi-metila (etapa 2). Este novo radical se

adicionaria à imina formada pela reação entre a amina e o aldeído (etapa 3). Na última etapa mecanística, a oxidação do Ti (III) a Ti (IV) promoveria a redução do cátion-radical, que se transformaria no produto final (etapa 4) (Esquema 7)

$\begin{array}{c} \text{etapa 1} \\ \text{Ti (III)} \quad \text{Ti (IV)} \quad \text{CH}_{3}\text{OH} \ t\text{-BuOH} \\ \text{H}^{+} \quad t\text{-BuOH} \quad \bullet \quad \text{CH}_{2}\text{OH} \\ \text{H}_{2}\text{O} \quad \text{H}_{2}\text{OH} \quad \text{H}_{2}\text{OH} \\ \text{H}_{2}\text{OH} \quad \text{H}_{2}\text{OH} \quad \text{H}_{2}\text{OH} \quad \text{H}_{2}\text{OH} \\ \text{H}_{2}\text{OH} \quad \text{H}_{2}\text{O$

É importante ressaltar que este tipo de reação apresenta algumas qualidades intrínsecas, quais sejam: opera em meio aquoso, sem a necessidade de pré-formar a imina e sem a necessidade de proteger o amino grupo da amina utilizada como reagente.

Esquema 7

Alguns anos mais tarde (2012), o método de hidróxi-metilação, anteriormente descrito, foi estendido a cetonas, pela formação "*in situ*" de cetiminas, com a consequente formação de β -aminoálcoois β , β '-dissubstituídos¹⁴. Essa preparação, realizada em uma única etapa, consistia em fazer reagir uma cetona com uma amina aromática, dissolvidas em metanol, na presença do sistema TiCl₄-Zn/*t*-BuOOH (Esquema 8)

Esquema 8



R' = Me; Et R'' = Me,Bu rendimento = 20-78% R' = R'' = $(CH_2)_4$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_7$ rendimento = 35-96%

Tanto para as cetonas alicíclicas como para as cíclicas, verificou-se que o rendimento não dependia do efeito eletrônico do substituinte, mas sim da sua posição no anel aromático da amina. Assim, rendimentos progressivamente menores foram observados para anilinas *para-*, *meta-* e *orto-* substituídas. Da mesma forma, o aumento da cadeia das cetonas dificultou a reação, demonstrando a importância do impedimento estérico em torno da ligação C=N da cetimina formada.

O mecanismo proposto para esse tipo de reação é o apresentado no Esquema 9, em que o sal de Ti (IV) exerce a função de ácido de Lewis para a formação da cetimina, e o sal de Ti (III) tem papel central na formação do radical *t*-BuO• que, por sua vez, será o gerador do radical hidróxi-metila. Nesse método, o Zn é responsável pela redução do íon de Ti(IV) a Ti(III).



Esquema 9

Um avanço significativo na simplificação do método de obtenção de β aminoálcoois pelo ataque nucleofílico de radicais hidróxi-metila foi desenvolvido em 2010. Nesse trabalho, Clerici, Punta e col.¹⁵ demonstraram que era possível preparar tais compostos, diretamente, pela reação de aminas aromáticas com metanol ou etanol, na presença do sistema Ti(III)/*t*-BuOOH, sem a necessidade de adicionar aldeídos ou cetonas ao meio reacional. O composto carbonílico era formado "*in situ*" com evidente vantagem operacional. (Esquema 10, Tabela 6).





Embora bons rendimentos de produto fossem obtidos quando foram empregadas anilinas, tentativas de efetuar o mesmo tipo de reação utilizando aminas alifáticas não obtiveram sucesso. Além disso, é importante ressaltar que os β -aminoálcoois, assim preparados, apresentavam-se como misturas diastereoméricas.

Ar-NH ₂	R'CH₂OH	Rend.(%)	Ar-NH ₂	R'CH ₂ OH	Rend.(%)
H ₃ CO	H Me Et <i>n-</i> Pr <i>i-</i> Pr	13 80 59 37 0	Br	Et	82
	Et	75	NC	Et	80
OCH3	Et	45	ОН	Et	47
H ₃ C	Et	77	0	Et	52
CH ₃	Et	78		Et	48
СН3	Et	70			

 Tabela 6.
 Reações de aminas aromáticas com etanol, mediadas por peróxido

O mecanismo proposto para esse tipo de reação é o que se segue (Esquema11), em que os radicais *terc*-butoxila seriam gerados em um processo redutivo, cujo agente seria o sal de Ti (III) (etapa 1). Estes radicais, por sua vez, poderiam gerar radicais provenientes do álcool empregado (etapa 2). Tais hidróxiradicais competiriam favoravelmente com o sal de Ti (III) na redução do peróxido, oxidando-se a aldeído, que seria assim gerado "*in situ*" (etapa 3). Os próximos passos desse mecanismo seriam análogos aos apresentados no Esquema 7.



Em um aperfeiçoamento do método acima relatado, o mesmo grupo de pesquisadores modificou a reação direta entre aminas e álcoois, porém utilizando, agora, o sistema TiCl₄-Zn/*t*-BuOOH em lugar de TiCl₃/*t*-BuOOH¹⁶ (Esquema 12). Essa modificação permitiu estender o método a aminas alifáticas, além de aumentar o rendimento de produto quando se utilizou propanol ou butanol.



A Tabela que se segue apresenta, de forma comparativa, os resultados obtidos utilizandoo mesmo peróxido, na presença de um sal de Ti(III), ou na presença do par sal de Ti(IV)-Zn.

A A	B'OLL OLL	Rend	.(%)
Ar-NH ₂	R'CH ₂ OH	TiCl₃ Ti	Cl₄-Zn
	Ме	80	95
	Et	59	87
H ₃ CO	<i>n-</i> Pr	37	35
	Мо	70	96
		10	90
H ₃ C	El	12	82
	Me	82	63
Br	Et	10	61
HN N	Me	82	36
	Et	49	50
N	Ме	0	95
	Et	0	94
Ť			
	Ме	0	80
	Et	0	52

Tabela 7. Reações de aminas aromáticas e alifáticas com álcoois, mediadas por peróxido

Quanto ao mecanismo dessas transformações, os autores propuseram que, contrariamente ao que deve ocorrer no caso das reações mediadas por $TiCl_3$ (em

que o radical terc-butoxila é responsável pela oxidação do radical hidroxilado) na presença do par Ti (IV)-Zn, a oxidação deve ocorrer pela mediação dos íons de Ti (IV) (etapa 4). Por outro lado, a constante regeneração de íons de Ti (III), pela ação do Zn (etapa 1), parece ser fundamental para o sucesso da reação já que, na ausência deste aditivo, as reações não conduziram a produto. O Esquema que se segue apresenta o mecanismo completo proposto pelos autores.

Esquema 13


I.2.2 - Oxazolidinas

Um método bastante geral para a síntese de β-aminoálcoois consiste na hidrólise de oxazolidinas com ácidos inorgânicos ou ácido cítrico aquosos (Esquema 14).



Esquema 14

Um dos vários métodos de preparação de tais heterociclos é a cicloadição [3+2] de epóxidos com iminas. Este tipo de reação foi efetuado com sucesso para a preparação de oxazolidinas, a partir de tosiliminas de epóxidos contendo um grupo elétron-atraente em posição α . O epóxido, sob ação de uma base de Bronsted, formaria um alcóxido alílico que seria equivalente a um dipolo do tipo 1,3- que, por sua vez, poderia se adicionar à imina, gerando oxazolidinas¹⁷ (Esquema 15)





Pelo emprego da base TBD (Figura 2) foram obtidas oxazolidinas em excelentes rendimentos e elevada diastereosseletividade (Tabela 8)



Figura 2. Fórmula estrutural da base TBD.



Tabela 8. Preparação de oxazolidinas pela reação de β , γ -époxi ésteres e tosiliminas

^ae.d.= excesso diastereomérico

Também fazendo uso de uma cicloadição 1,3-dipolar, Seashore-Ludlow *et al.*.¹⁸ fizeram reagir ilidas azometínicas, derivadas de α -imino ésteres, com o dipolarófilo benzaldeído (Esquema 16), obtendo uma série de oxazolidinas com boa taxa de conversão, mas com baixo excesso diastereomérico (Tabela 9).





R,R'	Sol.	conversão (%)	Oxazolidina trans : cis
H,Me	THF	56	1,6 : 1
F, Et	THF	61	1,7 : 1
Cn,Et	THF	90	2,3 : 1
CF₃,Et	THF	96	2,3 : 1
CF₃,Et	DCM	93	2,0 : 1
CF ₃ ,Et	PhMe	78	2,0 : 1

Tabela 9. Cicloadição 1,3-dipolar de α -imino ésteres a benzaldeído

No mesmo trabalho, os autores apresentaram os resultados para a reação análoga, porém utilizando a cetimina da glicina em lugar de sua aldimina. Segundo os autores, em lugar de ocorrer via uma cicloadição dipolar, neste caso a reação se dá via uma adição aldólica catalisada. A espécie reativa seria o enolato da cetimina que seria responsável pelo adição nucleofílica à carbonila do aldeído. O principal argumento para a proposição desse mecanismo foi o fato de ser isolado, como subproduto, um aldol aberto que revertia ao aldeído e à cetimina, quanto ressubmetido às condições reacionais. Esta reversibilidade foi considerada, pelos autores, como evidência da ocorrência de uma reação reversível e, portanto, do tipo aldol.

As reações da cetimina da glicina com diferentes aldeídos conduziram, predominantemente, a oxazolidinas de estereoquímica *trans* (Esquema 17, Tabela 10).

Esquema 17



Tabela 10.	Preparação	oxazolidinas.	pela	reacão	da	cetimina	da	alicina	com	aldeído
		•••••••••••••••••••••••••••••••••••••••						3		

D	Conversão ^a	oxazolidina	Rend. ^b de amino	amino éster
n	(%)	trans : cis	éster (%)	trans : cis
C ₆ H ₅	89	58 : 1	79°	18 : 1
<i>p</i> -FC ₆ H₄	89	26 : 1	62 ^c	16 : 1
<i>p</i> −BrC ₆ H₄	83	18 : 1	52	3:1
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<10		-	
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	95	18 : 1	48	11:1
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	78	46 : 1	76	13 : 1
o-MeC ₆ H ₄	51	36 : 1	49	3 : 1
furoíla	94	1,5 : 1	91°	1,3 : 1

^a determinado por RMN antes da hidrólise, ^bisômero *syn* isolado, ^cmistura de isômeros *syn* e *anti*

Como se pode observar, embora os rendimentos dos amino ésteres obtidos fossem de moderados a bons, houve queda do excesso diastereomérico durante a hidrólise da oxazolidina.

Oxazolidinas e seus correspondentes β -aminoácidos foram preparados a partir de uma aldimina e diferentes aldeídos, utilizando dois métodos, ambos constituídos por sistemas sólido/líquido¹⁹. Em um deles, os reagentes foram dissolvidos em etanol e carbonato de potássio sólido, o qual foi empregado como gerador do enolato. No outro, foi utilizada a mesma base, mas em presença de um catalisador de transferência de fase (TEBAC) e do solvente acetonitrila.



Esquema 18

Tanto as oxazolidinas como os β -aminoácidos foram obtidos em bons rendimentos. Porém, os autores desse trabalho não relataram o excesso diastereomérico de cada um desses produtos (Tabela 11).

R	R'	R "	rend. oxazolidina método. Aª	rend. oxazolidina método. B ^b	rend. de β- aminoácido método. Aª	rend.de β- aminoácido método. B ^b
Н	Et	$4-(NO_2)C_6H_4$	95%	88%	64%	62%
Н	Et	$4-(CI)C_6H_4$	75%	75%	43%	45%
Н	Et	Ph	64%	70%	10%	7%
Me	Me	Н	82%	80%	56%	54%
aK2C	CO ₃ /TI	EBA/MeCN ¹	• K ₂ CO ₃ /R'OH			

Tabela 11. Resultados de adição aldólica a uma cetimina da glicina e hidrólise do produto de adição

Um trabalho de relevante importância se deve a Maruoka e col.²⁰, que obtiveram uma série de α -hidróxi-aminoácidos a partir da reação de uma base de Schiff da glicina com diferentes aldeídos mas, desta feita, sob catálise de

transferência de fase, na presença de sais de amônio quirais e de configuração definida (Esquema 19).



Esquema 19

As reações efetuadas com aldeídos alifáticos conduziram, predominantemente, ao isômero *anti* e tais compostos apresentaram elevado excesso enantiomérico. Porém, quando foi empregado o benzaldeído, a relação diastereomérica era próxima de 1 e o excesso enantiomérico do produto era de apenas 25% (Tabela 12).

R	tempo (h)	Rend.(%)	anti : syn	e. e. ªa <i>nti</i> (%)
PhCH ₂ CH ₂	1,5	82	96;4	98
$CH_3(CH_2)_4CH_2$	10	80	96;4	97
$CH_3(CH_2)_3CH_2$	10	79	>96;4	97
<i>i-</i> PrSiOCH ₂	4,5	73	>96;4	98
BnOCH ₂ CH ₂ CH ₂	2	83	96;4	96
<i>i</i> -PrCH₂	10	64	>96;4	96
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	3	82	96;4	98
CH ₃	8	54	>96;4	99
<i>i-</i> Pr	10	39	>96;4	98
<i>c</i> -Hex	5	70	96;4	98
Ph	10	58	47 : 53	25

Tabela 12. Reações aldólicas assimétricas de uma base de Schiff com aldeídos

^ae.e.= excesso enantiomérico

Em 2015, Tang *et al.*.²¹ relataram a obtenção de misturas diastereoméricas contendo β- imino-álcoois e uma oxazolidina *trans*. Estas misturas resultaram da reação entre vários aldeídos e um ânion aza-alílico, gerado por descarboxilação de um sal de tetra-butilamônio de um derivado da glicina (Esquema 20). Cabe ressaltar que os componentes dessas misturas não foram isolados, a não ser para sua

caracterização em pequena quantidade. Assim sendo, os rendimentos que constam da Tabela a seguir referem-se à mistura da oxazolidina com os dois β -iminoálcoois isoméricos.



Esquema 20

43

R	condições	rend .	anti: syn
4-(CN)C ₆ H ₄	PhCH ₃ , 20h	s.r.*	-
4-(CN)C ₆ H ₄	Yb(OTf) ₃ 30% mol, PhCH ₃ , 18h	86%	1 : 2,1
4-(CN)C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ , 6h	82%	1:1,1
4-(CN)C ₆ H ₄	Sc(OTf)3 30% mol, CH2Cl2, 20h	76%	1: 1,1
4-(Br)C ₆ H ₄	Yb(OTf) ₃ 10% mol, CH ₂ Cl ₂ , 18h	66%	1 : 1,2
4-(F)C ₆ H ₄	Ln(OTf) ₃ 10% mol, CH ₂ Cl ₂ , 18h	77%	1:1,4
Ph	Ln(OTf)3 10% mol, CH2Cl2, 24h	89%	1 : 1,9
1-naftila	Ln(OTf)3 10% mol, CH2Cl2, 15h	47%	1:1,6
3-piridila	Yb(OTf) ₃ 10% mol, CH ₂ Cl ₂ , 18h	46%	1,5 : 1
✓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Ln(OTf)3 13% mol, CH2Cl2, 15,5h	83%	1.7 : 1
s s	Ln(OTf) ₃ 10% mol, CH ₂ Cl ₂ , 13h	38%	1 : 1,9
4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Ln(OTf)3 10% mol, CH2Cl2, 20h	s.r. ª	-
4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄	Ln(OTf)3 10% mol, CH2Cl2, 22h	S.r ^a	-
2-(OAc)-5-(Br)C ₆ H ₃	PhCH ₃ , 50min	53%	b

Tabela 13. Resultados para a reação da difenilglicina com aldeídos, em presença de ácidos de Lewis

^asem reação

^bno produto, o grupo hidroxila estava acetilado.

I.3 - Sais de Piridínio

I.3.1 - Reações e importância sintética

I.3.1.1 - Transformação de aminas em outras funcionalidades

Sais de piridínio são compostos heterocíclicos, contendo um átomo de nitrogênio ligado a um grupo alifático ou aromático. Sua importância, em química orgânica sintética, se deve à facilidade com que este tipo de sal reage com variados nucleófilos, com o deslocamento de uma piridina como grupo de partida, e consequente funcionalização do substituinte alquílico ligado ao nitrogênio piridínico. Considerando que sais de piridínio são preparados pela reação de sais de pirílio com aminas, esse tipo de reação constitui um método muito útil para converter um grupo amino em outro grupo funcional. O Esquema 21 exemplifica essa sequência reacional, para o caso de sais de piridínio 2,4,6-trifenil-substituídos²².





R = alquila

Através do deslocamento nucleofílico, sais de piridínio podem gerar uma grande variedade compostos, tais como: haletos, ésteres, ésteres, alcoóis, ésteres derivados do ácido nítrico, éteres, tiocianatos, xantatos, sais de fosfônio, tióis, succinatos e ftalatos substituídos, sulfonamidas, azidas, aminas secundárias, terciárias etc., como exemplificado no Esquema 22.





Estudos mecanísticos, bastante detalhados, permitiram concluir que a de substituição nucleofílica em sais de piridínio depende de fatores tais como: (i) tipo de cadeia alifática ligada ao nitrogênio anelar e (ii) polaridade do solvente empregado em tais reações. Assim, para sais com um grupo como o terc-butila ligado ao nitrogênio piridínico, o mecanismo é claramente do tipo S_N^1 . Para grupo alquila secundários, ocorrerá solvólise pelo mecanismo unimolecular em presença de solventes não nucleofílicos, pouco nucleofílicos ou na presença de baixas concentrações de nucleófilos. Porém, na presença de solventes muito nucleofílcos,

como o pentanol, passa a existir competição entre os mecanismos de tipo $S_N^1 e S_N^2$. A situação é bastante complexa no caso de grupos alquila primários ligados ao nitrogênio anelar pois, embora seja esperada a predominância do mecanismo do tipo S_N^2 , há evidências da coexistência do mecanismo do tipo S_N^1 , em função da natureza do solvente e do contra-íon²³.

I.3.1.2 - Di-hidropiridinas e seus adutos de Diels-Alder

Outras reações de sais de piridínio com aplicação sintética consistem na adição, ao anel heterocíclico, de nucleófilos tais como: hidretos, ditionito, organometálicos, enolatos, silil – cetenocetais e carbânions gerados a partir de mercaptais e metilsulfonas. Tais adições podem ocorrer nas posições 2-, 6- ou 4- do anel piridínico e foram revisadas recentemente²⁴.

A reatividade de sais de piridínio *N*-alquil-substitídos é inferior à de *N*acilpiridínios e, nesse tipo de reação, a presença de um substituintes eletroatraentes em posição 3- do anel heterocícilico tem uma grande importância no aumento da reatividade. A seguir, serão apresentados alguns trabalhos em que a adição de hidreto conduziu, prioritariamente a 1,2-di-hidropiridinas, em detrimento dos isômeros mais estável, as 1,4-di-hidropiridinas. Esta escolha se deve ao fato de 1,2-di-hidropiridinas serem excelentes dienos para reações de Diels-Alder, conduzindo a isoquinuclidinas, muitas das quais são precursoras sintéticas de vários fármacos derivados de produtos naturais, como exemplificado na Figura 3²⁵.



Figura 3. Alcalóides do tipo Iboga, com atividade biológica.

A redução de sais de piridínio *N*-alquil-2,4,6-trimetil-substituídos, utilizando boroidreto de sódio, conduziu a uma mistura complexa de produtos, composta por tetra-hidro e hexa-hidropiridinas²⁶. Quando se utilizou um redutor mais brando, Zn(BH₄)₂, não houve reação. Por outro lado, sais de piridínio *N*-alquil e *N*-aril-2,4,6-trifenil-substituídos puderam ser reduzidos, eficientemente, pela utilização de boroidreto de sódio e, como solventes, uma mistura de metanol e acetonitrila^{27–30}. Porém, em alguns casos, as di-hidropiridinas eram obtidas como óleos instáveis, que se decompunham completamente em 24h.

Quanto à adição de organometálicos a sais de piridínio, para sais em que a posição 2- ou 6- está ocupada, o produto predominante é o da adição na posição 4, conduzindo a 1,4-dihidropiridinas³¹. Constituem exceções esta regra sais em que a posição 2- ou 2- e 4- estão ocupadas por um grupo carbometóxi. Neste caso, a regiosseletividade do ataque, dirigido para a posição 2-, foi atribuída à maior eletrofilicidade do C-2, ligado a um grupo bastante elétron-atraente³² (Esquema 23).



Em 2000, Marazano e col.³³ efetuaram a adição de compostos de Grignard a sais de piridínio, contendo o auxiliar quiral (R)-(-)-fenilglicinol ligado ao nitrogênio anelar. Neste caso, a presença de um grupo hidroxila no substituinte conduziu à formação de oxazolidinas distereoméricas (Esquema 24).



Esquema 24

R = Me, CH₂=CH, Pr, *i*-Pr, Bn

As oxazolidinas A foram obtidas em rendimentos moderados, mas com bons excessos diastereoméricos, exceto quando o composto de Grignard era benzílico (Tabela 14).

R em RMgX	Rend. oxazolidina A	e. d. ª
Ме	70%	80%
CH ₂ =CH	48%	70%
$CH_3CH_2CH_2$	58%	70%
(CH ₃) ₂ CH	40%	82%
$C_6H_5CH_2$	32%	54%

Tabela 14. Adição de compostos de Grignard a um sal de piridínio derivado do glicinol

^ae.d.= excesso diastereomérico

A maioria das 1,2-di-hidropiridinas descritas na literatura são instáveis, escurecendo e decompondo-se em poucas horas. Porém, podem ser capturadas por dienófilos, conduzindo a estruturas isoquinuclidínicas. A Tabela a seguir, apresenta alguns exemplos desse tipo de reação que, por vezes, conduziu a adutos diastereoméricos.



Tabela 15 . Adutos de Diels-Alder de algumas 1,2-di-hidropiridinas

^a diastereoisômero principal



(*)

^a diastereoisômero principal

(*)

Ig= R₁= Bu; R₂=R₃=Me; R₄=R₅=Et; R₆=Bn Ih= R₁=R₃=Me; R₂=R₄=R₅=Et; R₆=Bn Ii= R₁=R₂ =Me; R₃=Ph; R₄=R₅=Et; R₆=Bn Ij= R₁=R₃=H; R₂ =Me; R₄=R₅=Et; R₆=Bn Ik= R₁=R₃=H; R₂=R₄=Me; R₅= *i*-Pr; R₆=Bn II= R₁=R₂=H; R₃=R₄=Me; R₅= *i*-Pr; R₆=Bn Os carbonos que compõem o anel isoquinuclidínico dos alcalóides do tipo Iboga possuem configuração definida (vide Figura 3). Assim sendo, para que as reações de cicloadição de di-hidropiridinas com dienófilos possam conduzir a uma isoquicuclidina de estereoquímica adequada é necessário que: (i) as dihidropiridinas empregadas possuam um auxiliar quiral ligado ao nitrogênio anelar, ou que (ii) os adutos sejam gerados na presença de catalisadores quirais.

O primeiro trabalho em que foram efetuadas reações de Diels-Alder assimétricas, envolvendo di-hidropiridinas, deveu-se a Marazano e col.³⁸. Estes autores preparam duas di-hidropiridinas contendo substituintes de configuração absoluta definida, ligados ao nitrogênio anelar (IV e V no Esquema 25) e as fizeram reagir com acrilato de metila. Estas reações conduziram, para uma das dihidropiridina, a dois pares de adutos *endo* e *exo* e, para outras duas, a um par de adutos *endo* diastereoméricos (Esquema 25). As configurações absolutas das isoquinuclidinas foram determinadas por experimentos de raios-X e são as apresentadas na Tabela 16. A determinação do excesso enatiomérico para os isômeros VIIa (e.e=95%) demonstrou que houve pouca racemização, provavelmente originária da preparação dos sais precursores das di-hidropiridinas.



A Tabela que se segue apresenta as proporções relativas dos adutos isoméricos obtidos pelos autores³⁸.

di-hidropiridina ^a	Adutos (%)	Rend. total(%)	exo/endo	e.d.º(endo) (%)
IVa	exo VIa (traço) endo VIa (11) exo VIIa (6) endo VIIa (18)	35	20 : 80	24
IVa ^b	exo VIa (traço) endo VIa (5) exo VIIa (4) endo VIIa (10)	32	23 : 77	33
IVb	endo VIb (11) endo VIIb (17)	28	0 : 100	20
V	endo VIII (23) endo IX (45)	68	3 : 97	33

Tabela 16. Distribuição isomérica dos adutos de Diels-Alder obtidos por Marazano e col.³⁸

^a acrilato de metila, aquecimento, 15h ^b acrilato de metila, 20 °C, 48h ^c excesso diastereomérico

Como exemplos de reações de Diels-Alder em que a di-hidropiridina é aquiral mas o dienófilo tem configuração definida, citaremos os trabalhos de Matsuyama e col.^{39,40}, em que foram investigadas as reações de cicloadição da 1-fenoxicarbonilou da 1-metoxicarbonil-1,2-di-hidropiridina com N-acriloil-2,10-canforsultamas, em que o carbono 1 possuia a configuração R ou a configuração S. Nessas reações, foram empregadas diferentes ácidos de Lewis (Esquema 26).

Esquema 26



A análise dos resultado obtidos pelos autores (Tabela 17) indica que o emprego dos vários ácidos de Lewis conduziu, de forma geral, a adutos em bons rendimentos e sempre com estereoquímica predominantemente *endo*. Um fato interessante diz respeito a reações efetuadas na ausência de ácido de Lewis. Neste caso, havia menor diastereosseletividade *endo/exo*.

v	Estereoquímica	Ác. Lewis	Temp.	rend	andaraya	% endo
~	dienófilo	(mol eq.)	(°C)	(%)	endo.exo	majoritário
Ph	1 <i>S</i>	TiCl ₄ (1,3)	-78	99	96 : 4	94
Ph	1 <i>S</i>	ZrCl ₄ (2)	t.a	78	98 : 2	96
Ph	1 <i>S</i>	HfCl ₄ (2)	-78	45	98 : 2	98
Ph	1 <i>S</i>	SnCl ₄ (1,3)	-78	12	99 1	82
Ph	1 <i>S</i>	$Sc(OTF)_3(1)$	-78	60	99 1	68
Ph	1 <i>S</i>	$Ti(^{i}PrO)_{2}Cl_{2}(2)$	t.a	34	100 : 0	94
Ph	1 <i>R</i>	TiCl ₄ (1,3)	-78	98	99 : 1	96
Ph	1 <i>R</i>	ZrCl ₄ (2)	t.a	78	99 : 1	92
Ph	1 <i>R</i>	HfCl ₄ (2)	t.a	97	99 : 1	94
Ph	1 <i>R</i>	$Ti(^{i}PrO)_{2}Cl_{2}(2)$	-78- t.a	30	100 : 0	98
Ph	1 <i>R</i>	-	refluxo	82	57:43	38
Me	1 <i>S</i>	TiCl ₄ (1,5)	-78	63	100 : 0	95
Me	1 <i>S</i>	HfCl ₄ (1,5)	t.a	87	100 : 0	98
Me	1 <i>R</i>	TiCl ₄ (2)	-78	91	100 : 0	>99
Me	1 <i>R</i>	HfCl ₄ (2)	t.a	52	100 : 0	98
Me	1 <i>S</i>	-	refluxo	89	60 :40	63
Me	1 <i>R</i>	-	refluxo	95	67 :33	65

Tabela 17. Resultados obtidos por Matsuyama e col^{39,40}, para a adição de uma dihidropiridina aquiral a um dienófilo quiral oticamente puro

As estereoquímica absolutas dos adutos *endo* majoritários, obtidos para as reações com os dienófilos 1R e 1S, foram determinadas transformando-os em ésteres metílicos de configuração conhecida (Esquema 27).





Este resultado estereoquímico foi racionalizado, pelos autores, por um ataque seletivo a uma das faces do dienófilo associado ao ácido de Lewis, como exemplificado para a reação de uma das di-hidropiridinas com o dienófilo de configuração 1*S* (Esquema 28). Neste caso, o grande volume estérico do grupo canfoíla impede o ataque do dieno à face *si* do dienófilo.





O primeiro trabalho, utilizando ácidos de Lewis como catalisadores em reações de cicloadição de 1,2-di-hidropiridinas, foi publicado em 2002 por Rawal e col.⁴¹. Considerando que tais dienos são instáveis na presença de vários outros ácidos de Lewis, para efetuar esse tipo de reação, esses autores buscaram um complexo metálico mais fraco. De fato, três diferentes complexos de Cr(III), todos derivados de uma naftil di-amina, foram efetivos para catalisar a reação de uma *N*-fenilcarboxi-1,2-di-hidropiridina, com uma *N*-acriloil-oxazolidona (Esquema 29). Esta metodologia resultou em bons rendimentos das isoquinuclidinas de estereoquímica *endo*, que foram obtidas com excessos enantioméricos moderados (Tabela 18).

Esquema 29





Tabela 18. Resultados obtidos por Rawal e col.41

Cat.	R	R'	Tempo (h)	Rend. (%)	Produto	e.e.(%) ^b
(R) – A	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	24	99	ent-l	85
(R) – A	Me	<i>t</i> -Bu	24	99	ent-l	70
(R) – A	OMe	<i>t</i> -Bu	48	93	ent-l	81
(R) – A	CI	CI	72	54	não dete	rminado
(S) – A ^a	Me	adamantila	24	86	I	65
(S) – A ^a	<i>t</i> -Bu	SPh	72	61	ent-l	23
(S) – B	-	-	24	96	I	28
(S) – C	-	-	48	78	I	9

^a contra-íon = TFO⁻

^be.e= excesso enantiomérico

Quanto aos solventes utilizados nesse tipo de reação, os autores demonstraram que solventes com maior poder de coordenação, ou seja, com maior força básica, conduziam a melhores resultados. Assim, a acetona, quando comparada a outros solventes de menor força básica, foi o solvente em que a reação se mostrou mais enantiosseletiva. Outra conclusão importante foi a de que contra-íons menos associados à porção catiônica são melhores na indução de assimetria. Nesse sentido, os contra-ions SbF_6^- e BF_4^- foram mais efetivos do que o íon CI^- , de menor raio-iônico.

Resultados mais promissores foram relatados, em 2006, por Nakano e col.⁴² que utilizaram catalisadores catiônicos de paládio com fosfino-oxazolidinas em reações de cicloadição 1,4- de *N*-carboxi-1,2-di-hidropiridinas com os dienófilos 2acriloil-1,3-oxazolidin-2-ona e 1-benzil-2-acriloil-pirazolidina-3-onas substituídas (Esquema 30 e Tabela 19).

Esquema 30



R	Dienófilo (X)	Contra- íon Y (% mol)	Temper. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)ª
Ph	I	SbF ₆ (10)	0	24	98	76
Ph	I	CIO ₄ (10)	0	24	90	84
Ph	I	BF ₄ (10)	0	24	46	88
Ph	I	OTf (10)	0	24	37	74
Ph	I	SbF ₆ (10)	-25	48	84	82
Ph	I	CIO ₄ (10)	-25	48	73	82
PhCH ₂	I	SbF ₆ (10)	0	24	90	74
Ph	II(Ph)	SbF ₆ (10)	0	24	80	97
Ph	II(Naph)	SbF ₆ (10)	0	72	47	33
Ph	II(Me)	SbF ₆ (10)	0	72	44	43
Ph	II(Ph)	CIO ₄ (10)	0	24	87	94
Ph	II(Ph)	BF ₄ (10)	0	24	76	97
Ph	II(Ph)	OTf (10)	0	24	60	89
Ph	II(Ph)	SbF ₆ (10)	-25	48	76	95
Ph	II(Ph)	BF ₄ (10)	-25	48	76	89
Ph	II(Ph)	SbF ₆ (5)	0	24	78	95
Ph	II(Ph)	SbF ₆ (2,5)	0	24	59	84
PhCH ₂	II(Ph)	SbF ₆ (10)	0	24	74	89
<i>t</i> -Bu	II(Ph)	SbF ₆ (10)	0	24	85	67

Tabela 19. Resultados da cicloadição 1,4- de 1,2-di-hidropiridinas catalisada por um complexo de paládio⁴²

^ae.e= excesso enantiomérico

A estereoquímica absoluta dos adutos *endo* obtidos foi determinada por correlação química, como exemplificado para o aduto I (X=Ph do Esquema 31). Neste caso, a correlação foi estabelecida com o aduto II, de configuração absoluta conhecida (*R*). (Esquema 31)

Esquema 31



Para explicar a formação preferencial do aduto de configuração *R*, os autores propuseram um modelo em que o ataque do dieno ocorreria pela face *si* do dienófilo, estando este último associado ao átomo de Pd central do catalisador (Esquema 32).



Em 2010⁴³, o grupo de pesquisa liderado por Nakano ampliou o estudo anterior⁴² sobre as reações de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinas. Os resultados

daquele primeiro estudo levaram os autores a sugerir que, na estrutura do ligante fosforado (POZ), a estrutura responsável pela indução assimétrica seria a da oxazolidina (Figura 4).



Figura 4. Porção oxazolidínica do catalisador Pd-POZ.

Com base nessa premissa, os autores decidiram testar a eficiência catalítica de uma série de oxazolidinas fenil-substituídas na posição 2- e 5- e com ariados substituintes na posição 4- do anel heterocíclico (Figura 5). Ao empregarem os novos organocatalisadores em reações de Diels-alder entre 1,2-di-hidropiridinas e acrilaldeído, os autores obtiveram bons resultados, tanto em termos de diastereocomo enantiosseletividade (Esquema 33 e Tabela 20).



 $R = Bn, X = CF_3; R = Ph, X = CF_3; R = t-Bu, X = CCI_3;$ R = t-Bu, $X = CCI_3$; R = t-Bu, $X = CHF_2$

Figura 5. Catalisadores preparados por Nakano e col⁴³.

Esquema 33



Tabela 20. Resultados da cicloadição 1,4- de 1,2-di-hidropiridinas catalisada por oxazolidinas43

R'	ReX emA	R em B	Rend. (%)	endo:exo	e.e. ^d endo(%)	e.e. ^d exo(%)
Ph	<i>t</i> -Bu ; CF₃	-	71	endo	>99(S)	-
Ph	<i>i</i> -Pr ; CF₃	-	70	endo	97(S)	-
Ph	-	<i>t</i> -Bu	19	12 : 1	27(S)	29
Ph	-	<i>i</i> -Pr	19	51 : 1	85(S)	39
Ph	<i>t</i> -Bu ; CCl₃	-	73	75 : 1	39(S)	18
Ph	<i>t</i> -Bu ; CBr₃	-	16	endo	33(S)	-
Ph	<i>t</i> -Bu ; CHF	-	53	endo	42(S)	-
Bn	<i>t</i> -Bu ; CF₃	-	90	exo	-	>99(S)
Bn	<i>t</i> -Bu ; CF₃ª	-	61	endo	97(S)	-
Bn	<i>t</i> -Bu ; CF₃ ^{a,b}	-	67	endo	97(S)	-
Bn	<i>t</i> -Bu ; CF₃ ^c	-	44	67:33	85(S)	73
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu ; CF₃	-	51	exo	-	>99(S)

^a10% mol eq.; ^b 48h de reação; ^c 2,5% eq. ^de.e= excesso enantiomérico

Embora o emprego das oxazolidinas desenvolvidas por Nakano e col⁴³ conduzisse a bons resultados, esses catalisadores eram relativamente instáveis ao ar. À procura de organocatalisadores de mais fácil manuseio, o mesmo grupo de pesquisa decidiu investigar a eficiência catalítica de β -aminoálcoois (Tabela 21) em reações de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinas com acroleinas^{44,45}

catalisador	R ₁	R ₂	R ₃	HA
а	<i>t-</i> Bu	Ph	OH	TFA
b	<i>i-</i> Pr	Ph	OH	TFA
С	Me	Ph	OH	TFA
d	Ph	Ph	ОН	TFA
е	Bn	Ph	OH	TFA
f	<i>t-</i> Bu	$4-F-C_6H_4$	ОН	TFA
g	<i>t-</i> Bu	4-Me-C ₆ H ₄	OH	TFA
h	<i>t-</i> Bu	Et	OH	TFA
i	<i>t-</i> Bu	Me	ОН	TFA
j	<i>t-</i> Bu	н	OH	TFA
k	<i>t-</i> Bu	Ph	Н	TFA
I	CH₂OH	Ph	ОН	TFA
m	<i>t-</i> Bu	Ph	OH	TCA
n	<i>t-</i> Bu	Ph	OH	TBA
О	<i>t-</i> Bu	Ph	OH	AcOH
р	<i>t-</i> Bu	Ph	OH	HCI

Tabela 21. β-aminoálcoois preparados por Nakano e col.44,45

Inicialmente, os autores empregaram os novos catalisadores na reação da 1-fenoxicarbonil-1,2-di-hidropiridina com acroleina (Esquema 34).

Esquema 34



Na Tabela 22 estão sumariados os resultados obtidos pelos autores.

Cat.	R	X	Rend. (%)	endo:exo	e.e. ^b
	(dieno)	(dienófilo)			endo (%)
а	Ph	Н	98	100:0	96
а	^t Bu	Н	traços		
b	Ph	Н	90	100:0	94
С	Ph	Н	31	17:1	64
d	Ph	Н	27	4:1	13
е	Ph	Н	80	100:0	87
f	Ph	Н	73	100:0	93
g	Ph	Н	75	100:0	95
h	Ph	Н	traços		
i	Ph	Н	10	6:1	21
j	Ph	Н	traços		
k	Ph	Н	traços		
I	Ph	Н	50	19:1	83
m	Ph	Н	65	100:0	95
n	Ph	Н	traços		
0	Ph	Н	traços		
р	Ph	Н	10	100:0	90
aª	Ph	Н	traços		
а	Ph	CO ₂ Me	96	100:0	98
а	Bn	CO ₂ Me	83	100:0	98
а	Ph	CN	50	100:0	95

Tabela 22. Resultados de cicloadição 1,4- de 1,2-di-hidropiridinas, utilizando β -aminoálcoois como catalalisadores^{44,45}

^acat. *N*-metilado

^be.e= excesso enantiomérico

O conjunto de resultados apresentados na Tabela 22 permitiu aos autores concluir que:

- Utilizando o mesmo catalisador (a), a 1,2-di-hidropiridina contendo um grupo *t*-Bu ligado ao nitrogênio anelar não reagiu, ao contrário da 1,2di-hidropiridina contendo um grupo N-Ph.
- (ii) Houve decréscimo do rendimento e do excesso enantiomérico quando se utilizaram os catalisadores b, c e d, em lugar de a. Além disso, os catalisadores c e d conduziram a produto com baixo excesso diastereomérico, o que sugere que o grupo ligado ao carbono α- do catalisador tem influência sobre a reatividade e sobre a esteresseleção.
- (iii) A eficiência catalítica e a estereosseleção não dependem do caráter eletrônico do grupo arila ligado ao carbono α do catalisador, já que os catalisadores f e g conduziram a resultados semelhantes. Quando este grupo é alquílico (catalisadores h e i), há perda de eficiência do catalisador.
- (iv) O grupo OH, ligado ao carbono α-, é necessário para o efeito catalítico. Sua supressão resultou em rendimento desprezível de produto.
- (v) O contra-íon trifluoroacetato é mais efetivo do que os análogos gerados a partir dos ácidos TBA (n), HOAC (o) e HCl (p).
- (vi) O sal derivado de um β-aminoálcool secundário (a*) não mostrou atividade catalítica.
- (vii) O catalisador a tem eficiência semelhante nas reação de Diel-Alder entre 1,2-di-hitropiridinas com diferentes grupos ligados ao nitrogênio anelar e diferentes acroleínas β-substituídas.

Em resumo, os autores concluíram que o melhor catalisador é aquele em há grupos volumosos ligados tanto ao carbono α - como ao carbono β -, em que o contra-íon é o trifluoroacetato e que contém, em sua estrutura, um grupo OH, ligado ao carbono α -. Este é o catalisador **a**. Partindo dessas premissas, os autores
apresentaram um possível modelo mecanístico para este tipo de reação, particularizando-o para a cicloadição 1,4- da acroleiína à 1-fenoxicarbonil-1,2-dihidropiridina (Esquema 35).

Esquema 35



Como se pode observar neste modelo, a presença de dois grupos fenila e de um grupo terc-butila impede a aproximação do dieno pela face *si* do dienófilo. A estereoquímica absoluta, observada para o aduto *endo* majoritário, resulta do ataque preferencial à face *re*.

Em 2012, Matsuyama e col.⁴⁶ efetuaram três interessantes experimentos (Esquema 36). No primeiro, fizeram reagir uma 1,2-di-hidropiridina aquiral com um dienófilo quiral, na presença de alguns ácidos de Lewis, obtendo resultados moderados de diastereosseletividade, a favor do isômero *endo*. No segundo,

fizeram reagir a mesma di-hidropiridina com um dienófilo aquiral, na presença de um catalisador quiral. Neste caso, os resultados de excesso enantiomérico para o isômero *endo* variaram de 10 a 73%, em função do solvente utilizado na reação. Finalmente, em um terceiro experimento, os autores empregaram a mesma dihidropiridina aquiral com o dienófilo quiral empregado no primeiro experimento, mas em presença de um catalisador quiral. Na Tabela 23 estão apresentados os dados obtidos no primeiro experimento.



Esquema 36

Tabela 23. Resultados obtidos por Matsuyama e col⁴⁶ (dieno aquiral, dienófilo quiral + ácido de Lewis)



Configuração	Ác. de	Dieno:dienófilo:	Rendimento	e.d. ^a
C-4 (dienófilo)	Lewis	ác. de Lewis	endo(%)	endo(%)
S	$Ti(iPrO)_2Cl_2$	2:1:2	99	63
S	ZrCl ₄	2 :1 : 1	42	48
S	ZrCl ₄	3 :1 : 1	72	57
S	HfCl ₄	2 :1 : 1	73	59
S	HfCl ₄	3 :1 : 1	94	43
S	Sc(OTf) ₃	2 :1 : 1	99	52
R	Ti(iPrO) ₂ Cl ₂	2 :1 : 2	99	58
R	Sc(OTf) ₃	2 :1: 1	99	54

^ae.d= excesso diastereomérico

Na Tabela 24 estão apresentados os resultados obtidos em um segundo experimento. Estes resultados evidenciam a influência da polaridade do solvente e, portanto, de seu poder competitivo de coordenação. Assim sendo, solventes como o tolueno e o hexano, mais apolares, são os que menos prejudicam a coordenação do dienófilo com o catalisador.

Tabela 24. Resultados obtidos por Matsuyama e col⁴⁶ (dieno aquiral, dienófilo aquiral + catalisador quiral)



Catalisadorª	Solvente	Rendimento (%)	e.e. ^b endo(%)
В	diclorometano	97	10
В	tolueno	78	70
В	mesitileno	85	67
В	<i>n</i> -hexil-benzeno	94	68
В	tolueno/hexano 2 : 1	98	73

^a vide Esquema 36

^be.e= excesso enantiomérico

Tabela 25. Resultados obtidos por Matsuyama e col⁴⁶ (dieno aquiral, dienófilo quiral + catalisador quiral)



Configuração	Catalicador	Rendimento	e.d. ª
C-4 (dienófilo)	Calansauur	endo(%)	endo(%)
S	Α	96	87
S	В	99	92
S	С	99	88
R	Α	55	70
R	В	73	68
R	С	51	68

^ae.d= excesso diastereomérico

A análise de Tabela 25 revela que o conjunto dienófilo de configuração S / catalisador é pareado ("matched"), e é mais efetivo na indução assimétrica do que o conjunto dienófilo de configuração R / catalisador que não é pareado ("mismatched"). Para explicar esses resultados, os autores propuseram um modelo mecanístico em que o dienófilo estaria coordenado ao tadolato, via o átomo de titânio central (Esquema 37). No caso do conjunto pareado, a face *re* do dienófilo é bloqueada pelo grupo benzila do dienófilo e por um dos grupos fenila do catalisador, favorecendo o ataque da 1,2-di-hidropiridina à face *si*. No caso do conjunto não

pareado, há bloqueios para a aproximação da 1,2-di-hidropiridina a ambas as faces, com consequente diminuição do excesso diastereomérico.





Mais recentemente, Ishiara e col⁴⁷ efetuaram reações de Diels-Alder de 1,2dihidropiridinas, utilizando catalisadores quirais derivados do ácido fosfórico, e segundo um novo conceito, qual seja o princípio de ativação pelo emprego concomitante de um ácido de Lewis. Esta ativação baseia-se na coordenação do ácido de Lewis ao centro básico da molécula de catalisador, o que aumenta a sua força como ácido de Bronsted, e é usualmente representada pela sigla LBA ("Lewis-assisted Bronsted acid") (Esquema 38).



Utilizando um catalisador desse tipo, em que o grupo Ar era um bifenilo (4-PhC₆H₄) e como ácido de Lewis o tribrometo de boro, os autores fizeram reagir a *N*fenoxicarbonil-1,2-di-hidropiridina com quatro diferentes acroleínas, obtendo excelentes resultados tanto de diastereo- como de enantiosseletividade (Tabela 26)

77

Tabela 26. Resultados de cicloadição 1,4 com catalisador ativado por ácido de Lewis



R	Rendimento	anda Lava	e.e. ^a
	(%)	endo : exo	<i>endo</i> (%)
Ме	82	>99 : 1	95
Br	63	>99 : 1	98
Et	58	>99 : 1	92
н	96	99 : 1	94

^ae.e= excesso enantiomérico

I.3.1.3. Betaínas e ilidas derivadas de sais de piridínio.

Em artigo de 1953, Bergmann *et al.*.⁴⁸ relataram a preparação de betaínas (**A**) derivadas de sais de piridínio, partindo do brometo de *N*-etoxicarbonilmetilpiridínio e reagindo-os com aldeídos aromáticos, em presença de uma solução etanólica de hidróxido de sódio (Esquema 39). Embora os autores não tenham apresentado uma proposta mecanística para essa reação, é possível sugerir que o primeiro passo deva consistir na desprotonação do hidrogênio ligado ao carbono α do substituinte ligado ao nitrogênio, com a formação de uma ilida (**B**). A seguir, deve ocorrer o ataque nucleofílico à carbonila do aldeído, com formação de um aldol, que é então saponificado, dando origem à betaína (**A**).



Em 1982, Katritzky e col.⁴⁹, relataram que, contrariamente a sais de piridínio *N*-alquil-substituídos, sais de *N*-alcoxicarbonil-2,4,6-trifenil -piridínios não sofriam deslocamento nucleofílico liberando a 2,4,6-trifenil-piridina, mas sim adição - eliminação no carbono carbonílico do grupo éster. Assim, estes sais são saponificados com relativa facilidade, gerando betaínas em rendimentos ligeiramente superiores a 50% (Esquema 40).



De forma análoga ao descrito por Katritzky e col.⁴⁹, Lin e col.^{50,51}preparam as mesmas betaínas, acrescidas de outra, em que o grupo R era o 2-feniletila. Estas betaínas, em que X era o tetrafluoroborato, foram obtidas em rendimentos de 72 a 80%.

As betaínas preparadas por Katritzky⁴⁹ e col. e por Lin e col.⁵⁰ podem ser facilmente descarboxiladas por aquecimento, gerando ilidas. Estas ilidas, por sua vez, podem reagir com eletrófilos, gerando novos sais de piridínio funcionalizados⁵⁰ (Esquema 41).



Cabe ressaltar que, na reação descarboxilativa com benzaldeído, os autores detectaram a presença de uma espécie intermediária, pouco estável e para a qual, com base em dados de RMN de H, os autores atribuíram a estrutura representada

no Esquema 42 que se segue. Esta espécie, ao ser tratada com solução aquosa de ácido tetrafluorobórico, produziu o sal de piridínio correspondente à abertura do anel da oxazolidina.

Esquema 42



A preparação de sais de piridínio *N*- β -hidroxilados já havia sido descrita em 1969 por Ratts e col.⁵². Naquele caso, os autores aqueceram uma mistura de piridina, ácido bromoacético e benzaldeído, a 160 °C, observando a evolução de CO₂ e formação de brometo de *N*-2-hidróxi-2-feniletil-piridínio, em 34% de rendimento. A proposta mecanística apresentada pelos autores, para esse tipo de reação, é análoga à descrita no Esquema 41, com formação "in situ" do sal de piridínio *N*-metilcarboxi-substituído.

llídas podem ser geradas diretamente pela desprotonação do carbono α ao átomo de nitrogênio de sais de piridínio. Em um artigo datado de 1982, Katritzky e col⁵³ descreveram a reação de vários sais de piridínio *N*-alquil-substituídos com vários aldeídos, em presença de NaOH alcoólico. Estas reações teriam ocorrido via a formação de ilidas, que ao reagirem com os aldeídos conduziriam a oxazolidinas-1,2-di-hidropiridinas. Estes compostos foram isolados em alguns casos mas, para

sua caracterização, foram transformados, por tratamento com ácido, nos correspondentes sais de piridínio. (Esquema 43).



Esquema 43

Vários sais de piridínio hidroxilados foram obtidos por este método, em rendimentos moderados a bons (Tabela 27).

Ar	Ar'	Ânion	Rendimento (%)
Ph	$3-NO_2C_6H_4$		70
Ph	$3-NO_2C_6H_4$	BF4	68
Ph	3-CIC ₆ H ₄	BF4	64
Ph	2-CIC ₆ H ₄	BF4	57
2-CIC ₆ H ₄	$3-NO_2C_6H_4$	CIO4	65

Tabela 27. N-β-hidroximetil-piridínios preparados por Katritzky e col.⁵³

I.3.2 - Métodos de preparação de sais de piridínio

Sais de piridínio podem ser facilmente preparados pela reação de sais de pirílio com aminas. Os sais de pirílio precursores podem ser preparados em uma única etapa pela reação, a partir de dois mols de uma metil ou metileno-cetona com um mol de aldeído, ou pela reação de uma chalcona com uma cetona (Esquema 44). Em ambos os casos, quando as reações são conduzidas na presença eterato de trifluoreto de boro ou de ácido perclórico, formar-se-ão sais de piridínio em que o contra-ion é o tetrafluoroborato ou o perclorato²³.



O mecanismo de formação do cátion piridínio, a partir do cátion pirílio, foi estudado acompanhando-se a reação de um sal de 2,4,6-trifenil-pirílio com nbutilamina, por espectroscopia de RMN de ¹³C. Nesse trabalho, Katritzky e col.⁵⁴ demonstraram que a reação ocorre por uma sequência de abertura e fechamento de anel, como indicado no Esquema 45. Assim, em uma primeira etapa rápida, a amina atacaria o centro eletrofílico constituído pelo C-2 do anel. Uma rápida desprotonação e abertura do anel promoveria a formação de uma amida diviníloga. Esta espécie química, detetada espectroscopicamente, seria, a seguir, convertida no cátion piridínio, com eliminação de água. A conversão será completa se fôr utilizada a proporção mínima 2:1 de amina: pirílio. Como a função do segundo equivalente de amina é desprotonar o intermediário precursor da amida diviníloga, pode ser substituído por trietilamina com bons resultados. Para proporções menores do que 2:1, há a formação uma pseudobase, atribuível à reação do pirílio com traços de água presentes no meio reacional. No entanto, essa dicetona pode reagir a amina, formando a amida diviníloga numa reação muito mais lenta (Esquema 45). Cabe observar que, quando são empregadas aminas secundárias, não ocorre a etapa final de fechamento do anel, sendo isoladas as respectivas amidas divinílogas de cadeia aberta.



Estudos cinéticos⁵⁵, empregando a espectroscopia no UV, mostraram que para proporções maiores que 2:1 (amina/pirílio) não houve alteração na velocidade da reação, indicando que se trata de uma reação de primeira ordem em relação ao sal de pirílio, e que a etapa determinante da reação é a etapa final de fechamento do anel. Para a formação das amidas divinílogas, a reação é rápida quando são utilizadas aminas fortemente básica (pKaH > 8). No entanto, para aminas menos básicas, se faz necessário o uso de 1 mol equivalente de trietilamina. A etapa de fechamento do anel é influenciada por fatores estéricos e eletrônicos. Assim sendo, aminas mais impedidas ou com grupos eletro-atraentes dificultam a etapa de formação do anel piridínico.

Em alguns casos, ao final da reação deve ser adicionado um ácido carboxílico, o qual catalisa o fechamento do anel, provavelmente por interações dos átomos de nitrogênio e oxigênio da amida diviníloga com o grupo carboxílico do ácido (Esquema 46).



Quanto à influência dos solventes na reação, a taxa de conversão é maior em solventes menos polares. Desta forma, para a reação de *n*-butilamina com o sal de 2,4,6-trifenilpirílio, a velocidade relativa nos solventes DMF, acetonitrila e diclorometano foi 1 : 20 : 270. Quanto à natureza do ânion, foram observadas apenas pequenas variações na velocidade de reação para os diferentes contraíons, as quais foram justificadas pelo estado de agregação dos pares-iônicos⁵⁵.

Quanto à preparação de sais de piridínio mais funcionalizados, é interessante citar a síntese de tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenilpiridínio, derivados de α -aminoésteres e β -aminoálcoois. Esses sais puderam ser preparados pela reação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio com cloridratos de α -aminoésteres ou β -aminoálcoois^{49,56–59}, respectivamente, em diclorometano e na presença de trietilamina (Esquema 47).



I.3.3 - Considerações sobre as conformações dos sais de piridínio

Um tipo particular de interação não ligante, envolvendo anéis aromáticos, é a chamado "interação cátion/ π ". A Figura 6 ilustra alguns casos em que pode ocorrer este tipo de interação⁶⁰.



Figura 6. Interações do tipo cátion-π.

Em sais de piridínio, em que há um anel aromático preso ao nitrogênio piridínico via uma cadeia alifática, existe a possibilidade de interações do tipo cátion- π , com implicação direta em um equilíbrio conformacional entre a forma aberta (A) e fechada (B) desses sais (Figura 7).



Figura 7. Equilíbrio conformacional em sais de piridínio.

Para investigar este equilíbrio conformacional, foi feita uma busca computacional para as possíveis conformações do cátion de 2,4,6-trimetil- piridínio. Esta análise, utilizando o programa Gaussian 09, em nível IEFPCM (acetona)-B971D3/cc-pVTZ⁶¹, resultou em seis confôrmeros. Na Figura 8 estão apresentados o confôrmero de menor e maior energia, com as respectivas proporções no equilíbrio conformacional, já considerado o efeito do solvente⁶².



65%

1,3%

Figura 8. Confôrmeros de menor e maior energia para o cátion de 2,4,6trimetil-piridínio.

Cabe ressaltar que estes resultados, em que há predomínio da conformação fechada no equilíbrio conformacional, corroboram outros, anteriormente obtidos, para o mesmo cátion, empregando a difração de raios-X e experimentos de RMN de H/ NOE diferencial⁶³.

A importância de interações do tipo cátion- π em sais de piridínio e sua aplicação a sínteses estereosseletivas foi revisada por Yamada em 2007⁶⁰. Uma racionalização destas reações pode ser feita considerando-se o ataque nucleofílico a sais de piridínio, como exemplificado no Esquema 48⁶⁴, ou o ataque de ilidas geradas a partir de sais de piridínio a eletrófilos, como exemplificado no Esquema 49⁶⁵.



rendimento = 80% excesso diastereomérico = 99%

Modelo de interação:



Esquema 49



 $R_1 = OMe, R_2 = Ph$, rendimento 78%, excesso enantiomérico = 66% $R_1 = Ph, R_2 = {}^tBu$, rendimento = 82%, excesso enantiomérico = 82%

Modelo de interação:



Colocadas as necessárias premissas bibliográficas, apresentar-se-ão, a seguir, os resultados obtidos no presente trabalho.

II - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nosso laboratório de pesquisa dedica-se a duas linhas principais, quais sejam:

 (i) Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas visando, principalmente, o desenvolvimentos de métodos alternativos para a preparação de alguns fármacos;

(ii) Estudos sobre a reatividade de sais de piridínio.

Um estudo anterior, ligado à primeira linha de pesquisa citada, visava a síntese do fármaco Baclofen[®] e seus análogos⁶⁶. Naquela ocasião, chamou a atenção o fato de existirem poucos métodos gerais para a preparação de α -aril- β - aminoácidos ou de α -aril- β - aminoálcoois, com variado padrão de substituição no anel aromático.

Em outro trabalho do laboratório, foi estudada a preparação e a reatividade de dois sais de piridínio 2,4,6-trifenil-substituídos, um dos quais derivado da benzilamina e outro do aminoácido alanina, sob forma racêmica. Estes sais de piridínio deram origem às 1,2-di-hidropiridinas correspondentes e estas a adutos de Diels-Alder, ao reagirem com os dienófilos *N*-fenilmaleimida e anidrido maléico. Por aquecimento brando de tais adutos, ocorria uma reação de retro-aza-Diels-Alder, com liberação do substituinte ligado ao nitrogênio isoquinuclidínico, acrescido de um grupo amino⁶⁷ (Esquema 51).





Com base nos resultados acima relatados para a decomposição térmica de isoquinuclidinas, foi proposta uma nova rota preparativa para a obtenção de α -aril- β -aminoálcoois, e que constitui o objetivo final deste trabalho (Esquema 52).



Nesta proposta, a ilida **3** poderia ser obtida a partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-*N*-metilpiridínio (**1**)⁵³ ou do seu análogo éster (**2**)^{49–51}. Esta ilida (**3**), reagindo com aldeídos aromáticos produziria 1,2-di-hidropiridinas (**4**)^{50,51,53}. A cicloadição 1,4- desses dienos com *N*-metil-maleimida conduziria a adutos de Diels-Alder, passíveis de decomposição térmica, com formação de precursores dos α -aril- β -aminoálcoois desejados.

II.1 - Preparação de oxazolidinas a partir dos sais dos tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenilpiridínio

II.1.1 - Preparação dos sais de piridínio 1, 2a e 2b

Dando início ao estudo da exequibilidade da rota proposta, foram preparados os sais de piridínio **1**, **2a** e **2b**, conforme descrito na literatura. Assim, o tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-*N*-metil-piridínio foi obtido em 75% de rendimento, pela reação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio com solução aquosa (40%) de *N*-metilamina^{26,67} (Esquema 52).





Para a preparação dos sais **2a** e **2b**, fez-se reagir o tetrafluoroborato de 2,4,6trifenil-pirílio com o cloridrato do éster metílico da glicina^{49,50} ou da (L)-alanina, na presença de trietilamina e de ácido acético glacial, obtendo-se os sais desejados em 15% e 45% de rendimento, respectivamente. Estudos anteriores demonstraram que nesta reação há racemização do aminoácido L-alanina, sendo obtido o sal de piridínio racêmico²⁶ (Esquema 53).

Esquema 53



II.1.2 - Preparação das 1,2-di-hidropiridinas 4

II.1.2.1 - Utilizando o tetrafluoroborato de *N*-(α-metoxicarbonilmetil)-2,4,6trifenilpiridínio (2a)

Sabendo que oxazolidinas análogas à **4** poderiam ser geradas via saponificação do grupo éster de *N*-(α -alcoxicarbonil)-piridínios, seguida de descarboxilação⁵², iniciamos a investigação deste método, determinando as melhores condições para a saponificação do éster **2a**. Segundo a literatura⁴⁹, esta saponificação deve ser efetuada pelo tratamento do éster com uma solução

etanólica de KOH a 10% m/v, na proporção de 2:1 com relação ao sal de piridínio. Naquela descrição, após agitação à temperatura ambiente por 2h, a suspensão era filtrada, o solvente removido e o produto bruto triturado na presença de éter dietílico, rendendo a betaína esperada, sob a forma de um sólido amorfo de cor laranja.

O produto bruto obtido pelo procedimento descrito na literatura⁴⁹, para a reação de saponificação, poderia conter algum resíduo de KBF₄. Por esta razão, decidiu-se tratar o produto bruto da reação com diclorometano, esperando separar este sal insolúvel nesse solvente. Efetivamente, ao adicionar o solvente, verificou-se que uma parte do produto bruto se solubilizou, atribuindo à solução uma intensa coloração alaranjada. O sólido branco residual foi separado por filtração, e o filtrado, assim obtido, teve o solvente removido à pressão reduzida, resultando um sólido amorfo de coloração laranja.

O espectro de RMN de ¹H do produto assim obtido permitiu sua caracterização por apresentar um simpleto em 4,70 ppm, correspondente à ressonância dos prótons metilênicos ligados ao nitrogênio piridínico. Este valor de deslocamento químico concorda com o relatado para o mesmo composto⁴⁹.

A seguir, antes de efetuar a reação de adição aldólica via descarboxilação da betaína, decidiu-se testar a que temperatura mínima essa descarboxilação ocorreria. Considerando que um dos objetivos era efetuar a reação aldólica na presença de catalisadores quirais, seria desejável que, a descarboxilação ocorresse em temperatura próxima da ambiente já que, em temperaturas elevadas, torna-se menos provável a formação do par iônico nucleófilo/catalisador.

A experiência, que visava verificar se a descarboxilação ocorreria a cerca de 40 °C, foi planejada da seguinte forma: (i) dissolver a betaína em diclorometano, na presença de um equivalente de etanol (doador de prótons); (ii) aquecer a mistura a refluxo pelo tempo necessário para reação completa; (iii) eliminar o solvente sob pressão reduzida; (iv) registrar o espectro de RMN de ¹H do produto bruto. Uma vez efetuada esta série de operações, registrou-se o espectro de RMN de ¹H do produto bruto bruto o produto bruto, o que evidenciou que a descarboxilação havia ocorrido. Assim, não mais se

observava a presença do sinal a 4,70 ppm, característico dos prótons metilênicos da betaína. Por outro lado, um novo sinal, a 4,02 ppm, foi atribuído aos prótons metílicos do composto gerado pela protonação da ilida intermediária. Para confirmar este resultado, foi reproduzida a condição descrita na literatura, qual seja aquecimento do sal **2a** em etanol a refluxo (Esquema 54). O produto assim obtido também apresentou um simpleto em 4,02 ppm, o que confirmou que, mesmo a uma temperatura menor, a reação de descarboxilação ocorria de forma completa, em um tempo médio de 3h.



Considerando que a reação de descarboxilação ocorria à temperatura de 40 °C, decidiu-se efetuar uma tentativa de fazer reagir a ilida assim formada com benzaldeído. Para tanto, escolheu-se dissolver a betaína e o benzaldeído em diclorometano e aquecer a mistura a refluxo. Porém, não foi observada a formação do produto de adição aldólica, mesmo quando o experimento foi repetido utilizando um aldeído mais reativo, o *p*-clorobenzaldeído. Os espectros de RMN de ¹H dos produtos brutos dessas duas reações não apresentavam os sinais esperados, embora a ausência do sinal em 4,70 ppm, característico dos prótons metilênicos da betaína, demonstrasse ter ocorrido algum tipo de reação. No espectro de RMN de ¹H do produto bruto, estava presente o sinal a 4,02 ppm, o que indicava que a descarboxilação havia ocorrido, mas fôra imediatamente seguida de protonação da ilida formada, sem que esta pudesse reagir com o aldeído presente no meio

reacional. Este resultado poderia ser atribuído a duas fontes de próton: (i) traços de água presentes no solvente utilizado na reação ou (ii) captura do próton do solvente. A primeira hipótese era pouco provável pois a protonação ocorria mesmo quando era utilizado diclorometano seco sobre sulfato de magnésio. A favor da segunda possibilidade, é preciso lembrar que Lin *et al.*.⁵¹ observaram que as ilidas **3** reagiam abstraindo próton do clorofórmio, mesmo à temperatura de 40 °C. Para investigar essa possibilidade, a cinética da reação de protonação em diclorometano foi acompanhada em um experimento simples. Assim, a betaína foi mantida em contato com diclorometano, por tempos pré determinados, ao final dos quais era destilado o solvente e registrado o espectro de RMN de ¹H. Os espectros registrados nos tempos 0, 2h e 6h mostraram claramente a formação progressiva do compostos protonado, com o aumento da intensidade do sinal em 4,02 ppm, e o desaparecimento do sinal em 4,70 ppm (Figura 9).



Figura 9. Protonação progressiva da betaína 2'a em diclorometano, com o decorrer do tempo (até 6 horas em contato).

Em função do resultado obtido quando a reação com o aldeído foi realizada em diclorometano, repetiu-se a mesma reação, em benzeno. Cabe ressaltar que esta era a condição utilizada com sucesso por Lin *et al.*.⁵¹. Porém, não se observou formação significativa da oxazolidina esperada. O espectro do produto bruto dessa reação mostrava a presença da espécie protonada, cujo sinal aparece em 4,02 ppm ou 4,20 ppm, para diferentes contra-íons.

Diante deste último resultado, e considerando que, apesar de ter sido utilizado um solvente aprótico ainda assim estava presente a espécie protonada, decidiu-se investigar se esta espécie já não estaria presente na betaína utilizada. De fato, a análise dos espectros de ressonância de várias reações de saponificação do éster **2a** mostrou que, frequentemente, estava presente o sinal correspondente à espécie protonada. Exemplo disso é o extrato do espectro de uma dessas reações, em que podem ser vistos os sinais correspondentes aos prótons metlênicos da betaína **2'a** (4,70 ppm) e do sal de piridínio (4,02 ppm) (Figura 10).



Figura 10. Espectro de RMN de ¹H (3,0 a 5,5 ppm) do produto bruto de uma preparação da betaína **2a**.

Diante da falta de reatividade da ilida **3** e das dificuldades em obter a betaína **2'a** pura devido a espontaneidade da reação de descarboxilação, decidiu-se investigar o comportamento da betaína **2'b**.

ll.1.2.2 - Utilizando o tetrafluoroborato de N-(α -metoxicarboniletil)- 2,4,6-trifenilpiridínio (2b)

A preparação a betaína derivada do tetrafluoroborato de *N*-(αmetoxicarboniletil) -2,4,6-trifenilpiridínio foi realizada de modo análogo à da betaína **2'a**, qual seja via saponificação do éster correspondente em meio etanólico.

O espectro de RMN de ¹H do sólido obtido na reação de saponificação apresentava dados compatíveis com os apresentados na literatura para o mesmo composto^{49–51}. O sinal mais característico da betaína era um quarteto em 5,50 ppm, atribuível ao próton metínico, agora ligado a um grupo carboxilato. A preparação da betaína **2'b** foi repetida algumas vezes, para que se obtivesse uma massa de produto que permitisse efetuar algumas experiências relativas ao passo de descarboxilação. Cabe ressaltar que, à diferença do que ocorria na preparação da betaína **2'a**, nas várias reações de preparação da betaína **2'b**, não se observou formação do composto protonado, sendo esta nova betaína obtida em forma bastante pura, via um procedimento reprodutível (Figura 11).



Figura 11. Espectro de RMN de ¹H da betaína 2'b.

A seguir, antes de efetuar a reação aldólica via descarboxilação da betaína, decidiu-se testar se, para esta nova betaína (**2'b**), a descarboxilação poderia ocorrer a 40 °C. Sob as mesmas condições aplicadas a betaína **2'a**, o espectro de RMN de ¹H do produto bruto mostrou que a descarboxilação havia ocorrido parcialmente, o que era atestado pela formação do sal etóxido de *N*-etil-2,4,6-trifenilpiridínio, com os seguintes sinais característicos: 4,70 ppm (q,2H) e 1,0 ppm (t,3H). Diante desse resultado, passamos a estudar a reação aldólica entre a ilida **3b**, gerada pela descarboxilação da betaína **2'b**, e um aldeído aromático (benzaldeído ou p-clorobenzaldeído).

A reação de adição aldólica foi realizada em diclorometano a refluxo, obtendo-se um produto bruto em cujo espectro de RMN de ¹H eram observados quatro dupletos, correspondentes aos grupos metila de 4 estereoisômeros (δ = 0.55, 0.69, 0.80 e 0.96 ppm e 0,53, 0,67, 0,78 e 0,95 ppm, para a reação com benzaldeído e com *p*-clorobenzaldeído, respectivamente) (Figura 12). A formação desses estereoisômeros era esperada para o produto ciclizado **4b** e **4d** (Ar=*p*-Cl-C₆H₄ ou Ph), que possui três centros estereogênicos.



Figura 12. Espectro de RMN de ¹H do produto bruto da reação entre a ilida **3b** e p-clorobenzaldeído, na região de 1,15 ppm a 0,45 ppm.

Em artigo datado de 1982, Katritzky e col.⁵³ relataram que ao submeter o tetrafluoroborato de *N*-etil-2,4,6-trifenilpiridínio à reação com di-isopropil-amideto de lítio, seguida de adição de eletrófilos, houve apenas recuperação do sal de piridínio original. Diante dos resultados aqui relatados, e que confirmam os de Lin e col.⁵⁰, a geração da ilida por descarboxilação da betaína **2'b** parece ser a metodologia adequada para sua subsequente adição a eletrófilos, tais como o benzaldeído.

Como relatado acima, a reação de adição aldólica da ilida **3b** conduziu a uma mistura de 4 estereoisômeros. Infelizmente, todas as tentativas de separação desses produtos por cromatografia em camada delgada foram infrutíferas, resultando em intensa decomposição.

Em uma tentativa de simplificação, decidiu-se um método alternativo de obtenção das oxazolidinas desejadas, sem que fosse necessário recorrer à reação de descarboxilação. Para isto, iniciou-se o estudo da reação do sal **1** com aldeídos, na presença de base. Nesse caso, a adição aldólica da ilida **3a** poderia conduzir,

diretamente, a uma oxazolidina com apenas dois centros quirais, em lugar dos três centros estereogênicos gerados pelo emprego da betaína **2'b.**

II.1.2.3 - Utilizando o tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1)

Para esta reação, foram empregadas as condições descritas por Katritzky e col.53 para a reação de ilidas benzílicas com aldeídos. O aldeído escolhido foi o pclorobenzaldeído, que foi feito reagir com o sal de piridínio 1, na presença de hidróxido de sódio dissolvido em uma mistura de solventes (EtOH/MeOH/CHCl₃), e à temperatura de 0 °C. Para esta reação, a taxa de conversão em produto foi muito baixa, embora o espectro de RMN de ¹H do produto bruto apresentasse sinais compatíveis com a estrutura da oxazolidina esperada. Diante desse resultado insatisfatório, outra condição experimental foi investigada. A reação aldólica efetuada em meio aguoso (solução 10% de KOH), em lugar da mistura de solventes se mostrou mais eficiente à preconizada na literatura⁵³. Outra mudança nas condições experimentais dizia respeito à temperatura de reação. Por se tratar de reação de longa duração, decidiu-se investigar se a velocidade de reação seria significativamente aumentada efetuando a reação à temperatura ambiente, sem que houvesse aumento na formação de subprodutos. De fato, esta nova condição experimental (meio aquoso e temperatura ambiente) mostrou-se bastante favorável. Embora o tempo de reação continuasse bastante longo, verificou-se uma menor formação do álcool p-clorobenzílico, proveniente da reação de Cannizzarro do pclorobenzaldeído. Esta reação deve ocorrer na interface da fase aquosa (contendo a base) com a fase orgânica (sal de piridínio + aldeído). Nesta interface, a concentração de íons hidroxila é baixa, o que limita a velocidade da reação de Cannizzarro, mas não a da reação aldólica, que é auto-catalítica.

Como a oxazolidina **4a** (R=H, Ar= p-Cl-C₆H₄) é composta por dois centros estereogênicos, seria esperada a formação de 2 diastereoisômeros. Porém, pela

análise do espectro de H, observou-se a formação quase que exclusiva de um único diastereoisômero. Possivelmente, a origem dessa diastereosseletividade reside em um maior impedimento para a ciclização que conduziria ao diastereoisômero minoritário. Esse impedimento teria origem na interação estérica entre os anéis aromáticos em posição 2- ou 6- do anel do sal de piridínio e o anel aromático do aldeído original. A direção da ciclização com o menor impedimento estérico é mostrada na Figura 13. Cabe ressaltar que, na Figura, é considerada apenas a conformação aberta do aldolato, já que na conformação fechada não há um posicionamento adequado à ciclização.



Figura 13. Ataque do grupo OH do aldol à posição 2- do sal de piridínio.
Quanto ao espectro de RMN de ¹H dessa oxazolidina, é interessante citar um fenômeno que dificultou sobremaneira a correta atribuição dos sinais observados. A reação foi repetida inúmeras vezes e, ao registrar o espectro de RMN de ¹H dos produtos dessas reações, frequentemente eram obtidos sinais de muito baixa resolução, embora com a integração e a posição esperadas para a estrutura proposta. Como exemplo, apresentamos de forma comparativa, um dos espectros de baixa resolução e outro que foi utilizado, com maior segurança, na identificação do produto de reação (Figura 14).



Figura 14. Comparação entre dois espectros de RMN de ¹H do produto bruto da formação de **4a**: um apresenta sinais de boa resolução (a) e outro com os sinais largos (morros) (b) na região de 6,5 – 2,5ppm.

Nos espectros registrados, foi possível observar a presença também de sinais de baixa intensidade, sob a forma de duplos dupletos, centrados em 2,75 e 3,13 ppm, que poderiam ser atribuídos ao diastereoisômero minoritário ou, eventualmente, ao aldol não ciclizado.

Uma vez estabelecidas as melhores condições de reação para obtenção da oxazolidina **4** (Ar = 4-ClC₆H₄), foram efetuadas tentativas para seu isolamento. Utilizando cromatografia em coluna de sílica ou alumina, houve total decomposição do produto. Tentativas de isolamento por recristalização em metanol também foram infrutíferas com a formação do 2,4,6-trifenil piridínio, o que evidenciou a ocorrência de reação de retro-aldol. Cabe ressaltar que, na literatura, oxazolinas preparadas dessa forma foram raramente isoladas sendo, com frequência, diretamente transformadas nos sais de piridínio correspondentes, por tratamento com ácido tetrafluorobórico^{49,50}.

A seguir, testou-se a reatividade do sal **1** frente a outros aldeídos. O emprego do *p*-anisaldeído resultou em baixíssima conversão, o que pode ser explicado pela menor eletrofilicidade do grupo carbonila desse aldeído. Empregando *m*-clorobenzaldeído e benzaldeído, houve uma maior conversão em produto, porém a formação de subprodutos se tornou mais evidente. Ao utilizar um aldeído mais reativo, o *p*-nitrobenzaldeído, houve predominância de reações paralelas à aldólica. Por esse motivo, decidiu-se prosseguir o trabalho experimental preparando sempre oxazolidinas derivadas do *p*-clorobenzaldeído.

II.2 - Estudo sobre os adutos de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinaoxazolidinas, derivadas do *p*-clorobenzaldeído.

II.2.1 - Reações empregando 4a (R=H, Ar= p-CI-C₆H₄)

Diante das dificuldades encontradas no isolamento e purificação da oxazolidina **4a**, decidiu-se prepará-la e, imediatamente, fazê-la reagir "in situ" com um dienófilo, com o objetivo de obter o respectivo aduto de Diels-Alder.

Inicialmente, foi utilizada, como dienófilo, a benzoquinona. No espectro de RMN de ¹H do produto bruto dessa reação, era possível identificar sinais atribuíveis

ao aduto; porém, a separação deste produto não foi possível, ocorrendo decomposição. Foram testados também outros dienos, tais como: anidrido maleico, maleato de dietila e cinamaldeído, porém, nestes casos, não houve indícios de reação.

A única reação de Diels-Alder da 1,2-di-hidropiridina **4a** (R=H, Ar = p-Cl-C₆H₄), em que seus produtos foram separados com sucesso, foi aquela em que se utilizou, como dieno, a *N*-metilmaleimida, em quantidade equimolar, sob refluxo de *n*-hexano ou em temperatura ambiente em diclorometano, por aproximadamente 15 horas (Esquema 55)





A primeira 1,2-di-hidropiridina-oxazolidina empregada na reação de Diels-Alder com *N*-metilmaleimida foi a derivada do sal **1** e do *p*-clorobenzaldeído **4a** (R=H. Ar = p-Cl-C₆H₄). Esta reação foi repetida inúmeras vezes e a razão máxima entre os diastereoisômeros, calculada com base nos espectros de RMN de ¹H do produto bruto, era, em média, igual a 3. A figura que se segue apresenta a região do espectro de RMN de ¹H do produto bruto na região de 5,1 a 3,8 ppm, em que podem ser identificados os sinais relativos aos prótons metínicos dos dois adutos. (Figura 15).



Figura 15. Espectro de RMN de ¹H do produto bruto da reação de Diels-Alder entre a oxazolidina **4a** (R=H, Ar = p-Cl-C₆H₄) e a *N*-metilmaleimida, região ampliada entre 5,0 e 3,8 ppm. Os sinais correspondentes aos estereoisômeros estão assinalados pelas letras A e B.

Os dois adutos diastereoméricos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica, caracterizados pelos seus espectros de RMN de ¹H e identificados por análise elementar.

A oxazolidina empregada nesta reação era praticamente constituída de um único diastereoisômero. A partir desse dieno estereoquimicamente definido e possuindo dois centros quirais, esperar-se-ia a formação de 4 adutos diastereoméricos, quais sejam: dois adutos *endo*, e dois adutos *exo*, cada par *endo/exo* originário do ataque a uma das faces da 1,2-di-hidropiridina (Figura 16)



Figura 16. Adutos de Diels-Alder diastereoméricos, que poderiam ser gerados a partir da di-hidropiridina 4a (Ar = p-Cl-C₆H₄).

No espectro de RMN de ¹H do aduto majoritário, os sinais correspondentes a os prótons alifáticos foram atribuídos com o auxílio dos experimentos COSY, HMQC e HMBC. Quanto à estereoquímica desse aduto, experimentos de NOE 1D seletivo e NOESY permitiram verificar a proximidade de alguns grupos de prótons. Os efeitos observados estão sumariados na Tabela 28 e representados na Figura 17.

Próton cujo sinal foi irradiado	Prótons cujo sinal foi afetado
H-1	H-2; H-4; H-5ª
H-3	H-1*; H-4
H-5	H-1*; H-2

Tabela 28. Efeitos observados sobre grupos de prótons do aduto majoritário

^asinais fracos



Figura 17. Efeitos observados sobre grupos de prótons do aduto majoritário.

Como se pode observar, no aduto majoritário o anel da oxazolidina se encontra voltado *anti* à dupla ligação. Por outro lado, considerando que este aduto se formou como um par de enantiômeros, estes deverão ter a configuração R/R e S/S nos dois centros quirais da oxazolidina. Portanto, é possível definir esta como a configuração dos mesmos centros na 1,2-di-hidropiridina original.

Como afirmado anteriormente, a oxazolidina **4a** (R=H, Ar= p-CI-C₆H₄) formava-se na forma praticamente exclusiva de um estereoisômero, com configuração provável *S*/*S* ou *R*/*R* para os dois centros estereogênicos da oxazolidina. Para o aduto minoritário seria esperado: uma adição exo pela face da oxazolidina (ii); ou resultado de uma adição endo pela face das fenilas (iii) Surpreendentemente, ao determinar a estereoquímica do aduto minoritário da reação de Diels-Alder, pelas mesmas técnicas utilizadas no caso do isômero majoritário, verificou-se que o anel oxazolidínico também se orientava *anti* à dupla ligação, porém a estereoquímica dos dois centros quirais de tal anel era S/R ou *R*/*S*. Tal resultado foi inferido pelos resultados de incremento do efeito nuclear Overhauser nuclear por irradiação seletiva, como representado na Figura 18 e sumariado na Tabela 29.



Figura 18. Estrutura do aduto minoritário, deduzida por experimentos de irradiação seletiva.

Próton cujo sinal foi irradiado	Prótons cujo sinal foi afetado
H-2	H-1; H-4; H-5
H-5	H-2; H-3; H-4

Tabela 29. Efeitos observadas sobre grupos de prótons do aduto minoritário

Este resultado era bastante inusitado, considerando que na oxazolidina de partida (**4a**), o isômero S/R e seu enantiômero estavam sempre em muito baixa proporção. Cabe ressaltar que quando a reação de Diels-Alder foi repetida inúmeras vezes, inclusive sendo realizada à temperatura ambiente em lugar de sob aquecimento, a proporção 3:1 entre os adutos diastereoméricos era uma constante.

Outro fato chamou a atenção quando realizada a análise do aduto minoritário: quando o espectro de RMN de ¹H de uma mesma amostra do aduto minoritário dissolvido em CDCl₃, era registrado após alguns dias, era observada uma grande mudança no deslocamento químico dos sinais originais, embora com manutenção da sua multiplicidade. Este fenômeno, inicialmente inexplicável, foi esclarecido a posteriori, e será discutido mais adiante (vide item II.3).

II.2.2 - Reações empregando 4b (R=CH₃, Ar= *p*-CI-C₆H₄)

Dando prosseguimento ao estudo das reações de Diels-Alder, efetuou-se a reação da oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-*N*-(α -metoxicarboniletil)-piridínio (**4b**, R = CH₃, Ar = *p*-Cl-C₆H₄) com a *N*-maleimida, em condições análogas às anteriormente empregadas para as reações de **4a**. Pela análise do espectro de RMN de ¹H do produto bruto dessa reação, foi possível identificar a presença de dois diastereoisômeros em praticamente igual proporção. Este resultados era bastante inesperado, considerando que a oxazolidina **4b** (R=CH₃,Ar= *p*-Cl-C₆H₄) era constituída por uma mistura de 4 estereoisômeros. É possível que, em função de constrições estéricas, os estados de transição que

conduziriam aos outros dois adutos sejam de muito mais alta energia, o que inviabilizaria sua formação nas condições da reação.

Ambos os adutos derivados de **4b** ($R = CH_3$, $Ar = p-CI-C_6H_4$) foram identificados por análise elementar e espectrometria de massas. Os sinais dos prótons não aromáticos, no espectro de RMN de ¹H, foram atribuídos via os experimentos COSY, HSQC e HMBC. Quanto à estereoquímica desses dois adutos, experimentos de NOESY permitiram deduzir que ambos os adutos tinham a configuração *endo*, e o anel oxazolidínico, em *anti* à dupla ligação, diferindo apenas na configuração do carbono ligado ao grupo *p*-clorofenila.

Um fato interessante diz respeito ao valor de deslocamento químico atribuível, no espectro de RMN de ¹H desses dois adutos, ao grupo metila do substituinte. Assim, para o aduto **5b**, o valor desse deslocamento é 0,19 ppm e para o aduto **5'b** é 0,04 ppm. Estes valores são excepcionalmente baixos para grupos metila em cadeia alifática. A visualização de modelos moleculares indicam que, de fato, o grupo metila do aduto **5'b** está submetido à região de blindagem dos três anéis aromáticos que o rodeiam. No caso do aduto **5b**, há apenas dois desses anéis na proximidade do grupo metila.



Figura 19. Estrutura dos adutos 5b e 5'b com base em resultados de NOESY – setas em azul corresponde as interações observadas e em vermelho as interações ausentes

115

Uma vez determinadas as condições para a reação de Diels-Alder, decidiuse investigar a possibilidade de obter os adutos, que até então haviam sido preparados como misturas racêmicas, sob forma enantiomericamente enriquecida. Para tanto, foram realizadas reações na presença dos catalisadores quinidina, e (1R, 2S)(-)-2amino-1,2-difeniletanol. Estes catalisadores, possuindo um grupo hidroxila e anéis aromáticos em sua estrutura, poderiam estabelecer ligações de hidrogênio e interações do tipo π - π diferenciadas com as di-hidropiridinas enantioméricas, conduzindo a uma resolução cinética.

Na análise dos produtos brutos dessas reações, foi empregado o reagente de deslocamento quiral tris[3-(trifluorometil-hidroximetileno)(+)-canforato] de európio. Como resultado, verificou-se que nenhum dos catalisadores empregados havia promovido a esperada indução de assimetria, sendo os adutos obtidos como racemados.

II.3 - Estudos visando a alquilação ou a protonação do nitrogênio isoquinuclidínico dos adutos de Diels Alder 5a e 5'a

Prosseguindo com os experimentos, foram efetuadas tentativas de reagir o o nitrogênio isoquinuclidínico dos adutos **5a** e **5'a** (R=H, Ar= *p*-Cl-C₆H₄) com o eletrófilo sulfato de metila. O interesse dessas tentativas era verificar se estes novos adutos apresentariam um comportamento semelhante aos anteriormente preparados²⁶, os quais sofriam uma reação de retro-Diels-Alder ao serem transformados em um sal. Caso ocorresse essa mesma reação, um dos produtos deveria ser um β-aminoálcool, cujo nitrogênio estaria alquilado (Esquema 56).

Esquema 56



II.3.1 - Reações efetuadas à temperatura ambiente

Inicialmente, a reação do aduto de Diels majoritário **5a** (R=H, Ar= *p*-CI-C₆H₄) com sulfato de metila foi realizada à temperatura ambiente, pois esperava-se que, nessa condição mais branda, fosse possível evitar a reação de retro-aza Diels-Alder e assim isolar o composto alquilado. De fato, observou-se a formação de um único produto, mas cujo espetro de RMN de ¹H indicava que não havia ocorrido alquilação do nitrogênio, mas sim a formação de um produto similar ao de partida, pois embora houvesse mudança no deslocamento químico dos sinais, suas multiplicidades e integrações eram mantidas. Em outro experimento, em que em lugar de sulfato de

metila se empregou HCI(aq) 10% (v/v) observou-se a formação do mesmo produto. Isto parecia indicar que o produto comum aos dois experimentos era formado por simples protonação do nitrogênio isoquinuclidínico, já que o sulfato de metila apresenta, frequentemente ácido dissolvido.

A estrutura do produto comum às reações, realizadas tanto com sulfato de metila como com ácido clorídrico, foi determinada pela análise do resultado dos experimentos COSY, HSQC, HMBC e NOESY. Surpreendentemente, ao contrário do aduto de origem (Figura 17), não havia mais nenhuma interação entre os prótons do anel da oxazolidina com os prótons do dienófilo. Na figura que se segue (Figura 20), as setas vermelhas indicam as interações entre prótons que foram evidenciadas pelo experimento NOESY. A partir desses dados, foi possível deduzir que o anel oxazolidínico, no novo aduto, se posicionava *syn* com relação à dupla ligação.



Figura 20. Estrutura do aduto majoritário supostamente protonado e resultados do experimento NOESY para o mesmo composto.

Outro dado interessante, dizia respeito ao fato de o espectro de massas de alta resolução indicar que o novo aduto era uma espécie neutra. Nesse sentido, teria ocorrido apenas uma catálise ácida e não uma protonação permanente. Por outro lado, para explicar a inversão de configuração dos centros estereogênicos do anel oxazolidínico, é possível propor que a força motriz para essa transformação é a protonação inicial do oxigênio desse anel, seguida de clivagem da ligação C–O, com formação de um íon imínio. Este íon poderia ser atacado por qualquer uma das faces. Estes fatos parecem indicar que esta nova configuração é mais estável do que a inicial.



Figura 21. Estrutura do aduto 6 resultante da mudança de configuração do composto 5a.

A partir dos resultados encontrados foi proposto um mecanismo para essa isomerização (Esquema 57). Primeiramente ocorre a protonação do oxigênio oxazolidínico seguido da abertura e formação de umm imínio, cuja re-ciclização pode ocorrer pelas duas faces do carbono insaturado: em uma delas é reconstituído o composto original; na outra face é formado o composto isomerizado **6**. Pelo fato do composto **5a** ser totalmente convertido ao composto **6**, esse se trata da configuração termodinamicamente mais estável

Esquema 57



Os resultados obtidos nas experiências descritas lançaram uma luz quanto à origem de outro fato experimental, já mencionado anteriormente. Tratava-se da isomerização do aduto minoritário **5'a** (R=H, Ar= p-Cl-C₆H₄), observada em CDCl₃, ao longo do tempo. Ao comparar os espectros de RMN de ¹H do produto isomerizado e do aduto **6**, observou-se que eram bastante semelhantes, mas não idênticos, tanto quanto ao deslocamento químico como quanto à multiplicidade dos sinais. Para verificar a possibilidade de ter havido uma isomerização semelhante à verificada para o aduto **5a** (R=H, Ar= p-Cl-C₆H₄), foram efetuados os experimentos COSY, HMBC, HSQC e NOE 1D seletivo. Na Tabela 30 estão sumariados os efeitos observados nesse último experimento, e a Figura 22 representa a estrutura que foi deduzida a partir dessas observações experimentais. É interessante notar que essa isomerização só ocorreu em solução de clorofórmio deuterado e não quando o composto minoritário foi mantido no estado sólido. Assim conclui-se que a

transformação observada poderia ser devida à presença de trações de ácido no clorofórmio utilizado.

Tabela	30 .	Efeitos	observadas	sobre	grupos	de	prótons	do	aduto	minoritário
isomeriz	zado	(6')								

Próton cujo sinal foi irradiado	Prótons cujo sinal foi afetado ^a		
H-1	H-2; H3		
H-2	H-1; H-7		
H-5	H-4; H-6		
*sinais recíprocos também foram detectados			



Figura 22. Estrutura do aduto **6'** (R=H, Ar= p-CI-C₆H₄), que resulta da isomerização do aduto **5'a** (R=H,Ar= p-CI-C₆H₄).

II.3.2 - Reações efetuadas sob aquecimento

A seguir, foram efetuadas tentativas de protonação do aduto majoritário **5a** (R=H, Ar= p-Cl-C₆H₄) com sulfato de metila ou HCl 10% (v/v), na temperatura de refluxo do solvente acetonitrila. Esta reação foi acompanhada por cromatografia de

121

camada delgada, observando-se, após 6 horas o quase total desaparecimento do aduto de partida, com o aparecimento de dois produtos. Um desses produtos foi identificado como sendo o dieno 7' e não o dieno 7, o que foi inferido pela presença, no seu espectro de RMN de ¹H, de um duplo dupleto que caracterizou os prótons metilênicos vizinhos à junção dos anéis. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do outro produto foram registrados e, pela análise dos sinais presentes no espectro de RMN de ¹H, poderia ser sugerida uma estrutura cíclica correspondente aos compostos **8**, **8**' ou ao seu correspondente produto de hidrólise **9**. De fato, a ausência de um sinal de próton ligado ao átomo de nitrogênio eliminava a possibilidade de formação do íon imínio **8**. Por outro lado, a ausência de um sinal referente ao carbono carbonílico, no espectro RMN de ¹³C, eliminava a formação do éster **9**. Finalmente, os resultados de espectrometria de massas indicaram que a estrutura mais provável seria a da imina **8**' (Esquema 58). Estes resultados são coerentes com a ocorrência de uma reação de retro-aza Diels-Alder.



Esquema 58

Até aquele momento, sabia-se que a protonação provocava a isomerização do aduto **5a**, e que o tratamento com ácido, a quente, promovia a reação de retroaza Diels-Alder. Para verificar se esta última reação era ou não dependente de: a) uma isomerização prévia do aduto original e b) da presença de ácido, foram feito os seguintes experimento: o aduto isomerizado **6** (R=H, Ar= p-Cl-C₆H₄) foi submetido a aquecimento em refluxo de acetonitrila, na ausência de ácido. Nesta condição, não se observou qualquer mudança. Concluiu-se, portanto, que traços de ácido são suficientes para promover a isomerização inicial e também iniciar o processo de decomposição do aduto isomerizado. É provável que, em ambos os processos, o ácido presente atue apenas como catalisador, já que não foi possível isolar em qualquer um dos dois caso, uma espécie protonada no átomo de nitrogênio.

II.4 - Estudo conformacional de tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenilpiridínios derivados de aminoálcoois

Em trabalho anterior de nosso laboratório⁶³, foi estudado o equilíbrio conformacional de alguns sais de 2,4,6-trimetilpiridínio, em que o substituinte ligado ao nitrogênio anelar tinha configuração definida. Estes sais haviam sido preparados pela reação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio com aminoálcoois enantiomericamente puros (Figura 23).



Figura 23: Sais de 2,4,6-trimetilpiridínio quirais e de configuração definida.

Experimentos de RMN de H (NOE diferencial) indicaram que os sais **11a** e **12a** existem, preferencialmente, na conformação fechada (**B**), em que há uma interação de tipo π - π entre o grupo fenila do substituinte e o anel heterocícilico. Porém, o composto **10a** permanece, em solução, preferencialmente na conformação aberta (**A**). O Esquema que se segue exemplifica este equilíbrio (Esquema 59, sal **10a**).

Esquema 59



Cabe ressaltar que a existência de um tal equilíbrio conformacional tem reflexos sobre a aplicação sintética desses sais, como relatado no capítulo de introdução (pg. 91). Como ali descrito, sais de conformação fechada puderam ser utilizados, com sucesso, em reações esteresseletivas⁶¹.

Com o objetivo de estudar o mesmo equilíbrio conformacional em sais análogos, porém 2,4,6-trifenil-substituídos, planejou-se a preparar os sais **10b,11b** e **12b** (vide Figura 23)

II.4.1 - A preparação dos sais 10b - 12b

O sal **10b** foi preparado a partir do tetrafluoroborato de 2,3,6-trifenilpirílio e do amino álcool (1*S*,2*S*) -2-amino-1-fenil-1,3-propanediol. Essa preparação foi bem sucedida e mostrou-se reprodutível. O espectro de RMN de ¹H do produto recristalizado de etanol apresentou os sinais esperados para os prótons alifáticos e aromáticos, acrescidos de outros dois sinais, largos de 3,13 e 3,32 ppm originalmente atribuídos aos grupos OH da molécula. Essa atribuição foi confirmada pelo registro do espectro de RMN de ¹H na presença de água deuterada, o que resultou no desaparecimento desses sinais (Figura 24)



Figura 24. Espectro de RMN de ${}^{1}H$ (a) em CDCl₃ ; (b) com adição de D₂O.

Para verificar qual era a conformação do sal **10b** foi realizado um experimento de NOE 1D seletivo, observando-se o incremento do efeito NOE de alguns sinais.

Como indicado na Tabela 31 e na Figura 25, em que são indicados os efeitos mútuos através de setas, o sal **10a** existe, em solução, predominantemente na conformação aberta. Esse resultado concorda com o observado para o análogo desse sal, mas com 3 grupos metila em lugar dos grupos fenila ligados ao anel heterocíclico.



Figura 25: Estrutura da sal 10b.

Tabela 31. Efeitos observados sobre grupos de prótons do sal 10b

Próton cujo sinal foi irradiado	Prótons cujo sinal foi afetado ^a			
H-1	H-2 ; H-3; H-4*			
H-2	H-1; H-3; H-5*			
sinais pertencentes ao anel aromático				

A seguir, foram efetuadas inúmeras tentativas de preparação do sal **12b**, por procedimento análogo ao empregado para a preparação do sal 10a, variando o solvente (diclorometano ou etanol) e a temperatura (ambiente ou a refluxo do solvente). Quando a reação foi efetuada em presença de diclorometano, à temperatura ambiente ou com aquecimento, resultou um gel que dificultou a agitação, e não houve formação de produto. A aplicação de aquecimento, na presença de etanol como solvente, produzia uma solução e isto parecia resolver o problema. No entanto, o registro do espectro de RMN de ¹H do produto bruto indicou que o sal de piridínio, uma vez formado, havia se decomposto, com liberação de 2,4,6-trifenilpiridina. Este resultado inesperado parece ser o resultado de um ataque nucleofílico, provavelmente do solvente prótico ou do próprio aminoálcool utilizado em excesso, sobre o carbono ligado ao nitrogênio anelar. A facilidade de saída do grupo de partida 2,4,6-trifenilpiridina é bem documentada na literatura²² e, nesse caso, parece ser facilitada pelo impedimento estérico entre um dos anéis aromáticos, presentes nas posições 2- ou 6- do anel heterocíclico, e o outro anel aromático, ligado ao carbono α - com relação ao nitrogênio anelar.

Os amino álcoois, (+) ou (-) norefedrina, deixaram de ser comercializados para nosso País, o que impediu, definitivamente, a preparação de **11b**. Porém, dentre os compostos anteriormente preparados em nosso laboratório, encontravase esse sal de piridínio, porém sob forma bruta e portanto muito impura. Além disso, nos trabalhos publicados pelo laboratório, não foi possível encontrar a descrição da preparação desse sal e sua caracterização. Diante desses fatos, decidiu-se efetuar a purificação e a total caracterização do sal encontrado. Depois de realizada a recristalização em etanol/éter etílico, foram determinados o seu ponto de fusão, registrado o espectro de RMN de ¹H e o ângulo de rotação óptica. Essa última determinação era fundamental para definir a configuração do sal.

Os dados obtidos pela análise do espectro de RMN de¹ H eram os esperados e concordantes para os relatados por Garcia e col⁶⁸ para o sal derivado da (-)norefedrina. Porém, o valor de α_D determinado (α_D = -104,6°) tinha sinal oposto ao relatado (α_D = +82,5°) e era maior em valor absoluto, embora fossem empregados o mesmo solvente e a mesma concentração. Este dado evidenciou que o sal purificado tinha a configuração absoluta contrária ao sintetizado na literatura⁶⁸. Considerando que o dado da literatura se refere a uma preparação empregando a (-)-norefedrina, concluímos que o sal ora purificado era um derivado da (+)-norefedrina. Quanto ao fato de o valor em módulo ser maior do que o relatado, isto se justifica, já que o composto purificado tem um intervalo de fusão bastante estreito e a análise elementar é mais próxima do valor calculado do que a apresentada por Garcia e col⁶⁸.

Depois de identitificado o sal **11b**, e assim como realizado para o sal **10b**, foi realizado o experimento de NOE 1D seletivo. Neste caso, verificou-se que o sal existe, em solução, em uma conformação intermediária entre a fechada e a aberta (Figura 26 e Tabela 32). Garcia e col.⁶⁹ apresentaram, em sua publicação, os resultados da análise do sal derivado da (-)-norefedrina, por difração de raios-X. Comparando o resultado daqueles autores com o ora obtido para o sal **11b**, verifica-se plena concordânica, a favor de uma conformação intermediária para ambos os enantiômeros.



Figura 26: Estrutura da sal 11b.

Próton cujo sinal foi irradiado	Prótons cujo sinal foi afetado
H-1	H-2 (5%); H-3(5%)
H-2	H-1 (4%); H-3(7%)

 Tabela 32. Efeitos observados sobre grupos de prótons do sal 11b

Cabe ressaltar que, para o sal análogo a **11b**, porém 2,4,6-trimetilsubstituído, havia sido proposta uma conformação preferencial fechada. Esta pequena diferença conformacional poderia ser atribuída a um maior impedimento estérico, para atingir a conformação fechada, no caso do sal 2,4,6-trifenilsubstituído.

III - CONSIDERAÇÕES FINAIS

• Ilidas de tetrafluoroboratos de piridínio 2,4,6-trifenilpiridínio, derivados de ésteres da glicina ou da alanina, podem ser preparadas pela saponificação desses sais, seguida de descarboxilação. Porém, para a ilida formada a partir do sal derivado da glicina, a adição aldólica a aldeídos aromáticos não conduz ao produto esperado, o que pode ser atribuído à sua facilidade de protonação com formação do corrrespondente sal de *N*-metil-piridínio. Um método alternativo, qual seja a formação da ilida por desprotonação do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio, conduz a melhores resultados, embora requeira um longo tempo de reação. Para a reação de desprotonação é possível empregar uma solução diluída de NaOH em água, em lugar de bases mais fortes, o que se deve à pronunciada acidez do substituinte ligado ao nitrogênio positivo.

• A ilida gerada por desprotonação do sal *N*-metil-substituído reage diastereosseletivamente com *p*-clorobenzaldeído, gerando uma di-hidro-piridina, a qual reage com *p*-clorobenzaldeído, gerando duas isoquinuclidinas isoméricas, uma das quais se transforma em um novo isômero, quando dissolvida em clorofórmio.

• A análise estrutural das isoquinuclidinas demonstrou que, embora os adutos de Diels-Alder inicialmente formados apresentem o anel oxazolidínico em posição *anti* com relação à dupla ligação, sob catálise ácida ocorre rápida isomerização para uma forma mais estável, em que o referido anel está em posição *syn* com relação à dupla ligação. A força motriz dessa isomerização pode ser atribuída fatores estéricos.

 O tratamento das isoquinuclidinas com traços de ácido e sob aquecimento promove uma reação de retro-aza Diels-Alder, constituindo-se em método preparativo para a obtenção de β-aminoálcoois.

 Os compostos 7 e 7', subprodutos da rota de síntese de β-aminoálcoois podem , através de processo de redução, originar isoindóis com promissora aplicação em compostos eletrônicos ⁶⁹.

• Os resultados obtidos nesse trabalho podem abrir caminho para uma versão assimétrica desse novo método de obtenção de β-aminoálcoois.

IV - PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 - Instrumentos, solventes e reagentes

Os espectros de RMN de H e de C-13 foram registrados em um aparelho Varian, modelo Gemini-300, na freqüência de 300 MHz. Os espectros de RMN bidimensionais (COSY, HMBC, HMQC) e NOE 1D diferencial foram registrados em um aparelho Bruker, modelo AIII-500, na freqüência de 500 MHz.

As análises elementares foram realizadas pela Central Analítica do IQ-USP, em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN.

Os espectros de massas de alta resolução foram realizados pela Central analítica do IQ-USP, utilizando um aparelho BrukerDaltonics, modelo Q-ToF Maxis 3G.

Os pontos de fusão foram determinados com um aparelho de microfusão do tipo Thomas Hoover Kofler, equipado com microscópio DynamicOptiics AHT.

As medidas de rotação óptica foram realizadas em polarímetro digital JASCO, modelo 9100.

O tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio utilizado foi comercial (Aldrich).

O benzaldeído foi tratado como indicado na literatura⁷⁰, visando a eliminação do ácido benzoico formado por oxidação.

A trietilamina foi tratada com KOH, destilada e armazenada sobre peneiras moleculares.

Os solventes utilizados foram purificados de acordo com os procedimentos descritos na literatura⁷⁰.

Os demais reagentes eram de procedência comercial e foram utilizados sem tratamento prévio.

IV.2 - Preparação dos sais de piridínio

IV.2.1 - Tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1)

Em etanol (25 mL), foi feita a dissolução de 1,00g (2,5 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (CAS 448-61-3). A esta solução, sob agitação, foram lentamente adicionados, 0,85mL (9,9 mmol) de solução aquosa de metilamina (40% em água). Após duas horas de agitação, o sólido branco formado foi lavado com etanol e recristalizado em etanol absoluto. Rendimento de 75%. CAS 2355-56-8.



<u>RMN de ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> -7,92 (s, 2H, b); 7,75-7,66 (m, 15H, c);3,90 (s, 3H, a).

IV.2.2 - Tetrafluoroborato de *N*-(α -metoxicarbonil)- 2,4,6-trifenilpiridínio (2a)

Em diclorometano (7mL), foram adicionado tetrafuoroborato de 2,4,6trifenilpirílio (0,80 g, 2,0 mmol), cloridrato do éster metílico da glicina (0,25 g, 2,0 mmol) e trietilamina (0,56mL, 4,0 mmol) sob agitação e temperatura ambiente, por duas horas. Após este período de tempo, foram adicionados 2 equivalentes de ácidoacético (0,85 mL) e a agitação continuada por mais duas horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório, sob pressão reduzida, e o resíduo oleoso foi tratado com éter dietílico e água, resultando um sólido branco que foi recristalizado de metanol. Rendimento de 15 %.

CAS 83755-42-4



2a

<u>RMN de ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> -7,98 (s, 2H, c); 7,83-7,59 (m, 15H, d); 5,12 (s, 2H, a); 3,55 (s, 3H,b).

IV.2.3 - Tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarboniletil) -2,4,6-trifenilpiridínio (2b)

Foi preparado de modo análogo ao descrito no item anterior, mas utilizando o cloridrato do éster metílico da *L*- alanina. Rendimento de 45%. CAS 45593-99-5.



<u>RMN de ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> -7,93 (s, 2H, d); 7,84-7,52 (m, 15H, e); 5,56 (q, 1H, b, J=7,2Hz); 3,68 (s, 3H, c); 1,50 (d, 3H, a, J=7,2Hz).

IV.3 - Reações de saponificação

IV.3.1 - Do tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarbonilmetil)-2,4,6trifenilpiridínio (2'a)

Adicionaram-se 2,4 mL de solução etanólica de hidróxido de potássio (4,3 mmols) a uma suspensão de 1,00 g do sal de piridínio (2,14 mmol) em 10 mL de etanol. A solução de coloração laranja foi agitada por duas horas, à temperatura ambiente. Após filtração do sólido formado, o solvente foi removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, e a goma formada foi triturada em éter dietílico, até que se formasse um pó de coloração amarela. Devido à facilidade de descarboxilação da betaína formada, não foram feitas tentativas de purificação. Massa obtida: 0,32 g.Rendimento de 41%.

CAS 83755-49-1



2'a

<u>RMN de ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> -7,91 (s, 2H, b); 7,75-7,55 (m, 15H, c); 4,70 (s,2H, a).

IV.3.2 – Do tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6- trifenilpiridínio(2'b)

Adicionaram-se 2,3 mL de solução etanólica de hidróxido de potássio (4,2 mmols) a uma suspensão de 1,00 g do sal de piridínio (2,08 mmol) em 10 mL de etanol. A solução de coloração roxa foi agitada por duas horas, à temperatura ambiente. Após filtração do sólido formado, o solvente foi removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, e a goma formada foi triturada em éter dietílico, até que se formasse um pó de coloração alaranjada. Devido à facilidade de descarboxilação da betaína formada, não foram feitas tentativas de purificação. Massa obtida: 0,52 g. Rendimento de 66%.

CAS 83755-52-6



2'b

<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> -7,85 (s,2H, **c**); 7,75 (m, 6H, **d**); 7,58 (d, 9H, **d**, J=2,8Hz); 5,49 (q, 1H, **b**, J = 7,2 Hz); 1,17 (d, 3H,**a**, J = 7,2 Hz).

IV.4 - Preparação das oxazolidinas

IV.4.1 - Reação do tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4,6-trifenilpiridínio com *p*clorobenzaldeído (4a)

IV.4.1.1 - Em meio alcoólico

A uma mistura de 4,0 mL de etanol/metanol (1:1) foram adicionados 2,5 mL de solução aquosa de NaOH de concentração 10 mol.L⁻¹ e 102 mg de tetrafluoroborato de N-metil- 2,4,6- trifenilpiridínio (0,25mmol), dissolvidos em 1,0 mL de diclorometano. Após resfriar a mistura até atingir 0 °C, e mantendo-a em banho de gelo e água, foram adicionados 175mg de *p*-clorobenzaldeído (1,2 mmol). Após 15 horas de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório, e o resíduo tratado com éter etílico e água. O espectro de RMN de H do produto foi registrado sem purificação prévia.

IV.4.1.2 - Em meio aquoso

A 0,8 mL de uma solução aquosa de KOH (10% m/v), foram adicionados 140mg de tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (0,34mmol) e 190mg de *p*-clorobenzaldeído (1,4 mmol). Após 5 dias de reação, o resíduo foi extraído com éter etílico. O espectro de RMN de H do produto foi registrado sem purificação prévia. Os deslocamentos químicos citados a seguir se referem à sinais de pouca resulção cuja aparência são de bandas largas (morros) cujo detalhes foram obtidos no item IV.4.3.



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> - 5,84 (1H, **c**); 5,71 (1H, **d**); 4,67 (1H, **b**); 3,78 (1H, **a**); 3,39 (1H, **a**').

IV.4.2 - Reação do tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4,6-trifenilpiridínio (1) com outros aldeídos: *p*-anisaldeído, *m*-Cl-benzaldeído e benzaldeído

A 0,4 mL de uma solução aquosa de KOH (10%), foram adicionados 70 mg de tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4,6-trifenilpiridínio (0,17mmol) e 5 equivalentes mol do aldeído aromático (*p*-anisaldeído, *m*-CI-benzaldeído e benzaldeído). Após 5 dias de reação, o resíduo foi extraído com éter etílico. O espectro de RMN de H do produto foi registrado sem purificação prévia, observando-se que não havia sido formado o produto esperado.

IV.4.3 - Reação do tetrafluoroborato de *N*-(α-carboximetil)-2,4,6 trifenilpiridínio (2a') com benzaldeído ou *p*-Cl-benzaldeído

Uma solução do tetrafluoroborato de *N*-(α -carboximetil)-2,4,6-trifenilpiridínio (22mg, 0,06 mmol,), em diclorometano (3,0 mL), foi agitada, sob refluxo, na presença 4 equivalentes de benzaldeído ou *p*-clorobenzaldeído, por aproximadamente 5h. O solvente foi removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, resultando um resíduo oleoso. O espectro de RMN de H do produto foi

registrado sem purificação prévia. O espectro permitiu a identificação dos prótons não aromáticos.



4a

<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> - 5,83 (s,1H, **c**); 5,70 (s, 1H, **d**); 4,65 (t_{ap}, 1H, **b**, J=6,4Hz); 3,77 (dd, 1H, **a**, J = 6,9 e 11,3 Hz); 3,37 (dd, 1H, **a**', J = 6,0 e 11,3 Hz).

IV.4.4 - Reação do tetrafluoroborato de *N*-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6trifenilpiridínio (2'b) com aldeídos aromáticos: benzaldeído e *p*clorobenzaldeído

Uma solução do tetrafluoroborato de N-(α-metoxicarboniletil) -2,4,6trifenilpiridínio (23mg, 0,06mmol), em 3 mL de diclorometano, foi agitada, sob refluxo, na presença 4 equivalentes de benzaldeído ou *p*-clorobenzaldeído, por aproximadamente 5h. O solvente foi removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, resultando um resíduo oleoso. O espectro de RMN de H do produto foi registrado sem purificação prévia. Este espectro permitiu deduzir a formação de 4 estereoisômerosa través dos dupletos correspondentes aos prótons metílicos (**a**) do produto bruto.



(**4b**) - <u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> – 0,95 (d, 3H, **a**, J=6,7Hz); 0,78 (d, 3H, **a**, J=6,4Hz); 0,67 (d, 3H, **a**, J=6,7Hz); 0,53 (d, 3H, **a**, J=6,4Hz).

(**4d**) - <u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> – 0,96 (d, 3H, **a**, J=6,7Hz); 0,80 (d, 3H, **a**, J=6,1Hz); 0,69 (d, 3H, **a**, J=6,8Hz); 0,55 (d, 3H, **a**, J=6,4Hz).

IV.5 - Formação dos adutos de Diels-Alder

IV.5.1 - A partir da oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4,6trifenilpiridínio (4a)

Foi utilizada uma quantidade equimolar de *N*-metilmaleimida e da dihidropiridina-oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de *N*-metil- 2,4,6trifenilpiridínio, ambos dissolvidos em 4 mL de benzeno ou diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 10 horas em benzeno ou, em diclorometano, por 20 horas, sob agitação à t.ambiente. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto submetido a purificação em coluna de sílica, utilizando, como eluente, uma solução de hexano/acetato de etila 4:1. Em seguida, as frações foram reunidas, o solvente das frações puras removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, e o sólido resultante recristalizado de clorofórmio e hexano na proporção 1:4. Foram obtidos dois produtos, sendo um deles em quantidade maior (chamado de majoritário) e outro em menor quantidade (chamado de minoritário).

IV.5.1.1 - Aduto "Majoritário" (5a)

Rendimento: 44% (massa); P.F.= 243-244 °C

<u>Análise elementar</u>: C₃₆H₂₉ClN₂O₃ (P.M.= 572) C=75,45%; H=5,10%; N=4,89 (calculado) C=75,42%; H=4,95%; N=4,71 (obtido)

Espectrometria de massas de alta resolução: 572,1868 (calculado), 573,1909 (M+1 obtido)



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u>-7,90-6,76 (m, 19H, i); 6,68 (d, 1H, h, J=1,5Hz); 4,65 (dd, 1H, c, J=6,0 e 10,1 Hz); 4,30 (d, 1H, d, J= 7,3 Hz); 4,17 (dd, 1H, g, J=1,5 e 3,1 Hz); 4,16 (dd, 1H, e, J=3,1 e 7,3Hz); 2,80 (m, 4H, b e f); 2,61 (t_{ap}, 1H, a, J=9,8Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 178,1; 176,9; 143,5; 142,1; 140,5; 137,5; 136,7; 133,7; 131,9; 129,2; 128,8; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,9; 127,6; 126,7; 125,2; 97,6; 77,6; 65,4; 54,9; 47,4; 39,8; 39,4; 29,7; 24,8.

IV.5.1.2 - Aduto "Minoritário" (5'a)

Rendimento: 22% (massa); P.F.= 199-200 °C

<u>Análise elementar</u>: C₃₆H₂₉ClN₂O₃(P.M.= 572) C=70,98%; H=5,46%; N=4,60 (calculado 2H₂O) C=70,13%; H=5,00%; N=4,24 (obtido)

Espectrometria de massas de alta resolução: 572,1868 (calculado); 573,1938 (M+1 obtido)



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u> – 8,01-6,81 (m, 19H, **i**); 6,72 (d, 1H, **h**, J=1,8Hz); 5,00 (dd, 1H, **c**, J=6,4 e 10,0 Hz); 4,19 (dd, 1H, **g**, J=1,8 e 3,1 Hz); 4,10 (d, 1H, **d**, J= 7,7 Hz); 4,02 (dd, 1H, **e**, J=3,1 e 7,7Hz); 3,33 (dd, 1H, **a**, J=6,4 e 13,5Hz); 2,81(s, 3H, **f**); 2,55 (dd, 1H, **b**, J=10,0 e 13,5Hz).
<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 177,6; 176,0; 144,1; 142,5; 140,6; 139,1; 136,7; 133,4; 132,0; 129,7; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,4; 126,6; 125,2; 101,4; 80,5; 77,2; 65,8; 55,1; 49,1; 43,8; 40,2; 24,8.

IV.5.2 - A partir da oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de *N*-(αmetoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (4b)

Foi utilizada uma quantidade equimolar de *N*-metilmaleimida e da dihidropiridina-oxazolidina derivada do tetrafluoroborato de *N*-(α-metoxicarboniletil)-2, 4,6-trifenilpiridínio, ambos dissolvidos em benzeno ou diclorometano. A mistura reacional foi mantida a refluxo 10 horas em benzeno ou, em diclorometano, por 20 horas sob agitação à t.a. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto submetido a purificação em coluna de sílica, utilizando como eluente uma solução de hexano/acetato de etila na proporção 4:1 o solvente das frações puras removido em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi recristalizado de clorofórmio e hexano na proporção 1:4 . Foram obtidos dois produtos em abundância equivalente, sendo o de menor tempo de retenção na coluna chamado de **Aduto 1**, e o de maior tempo de retenção na coluna chamado de **Aduto 2**.

IV.5.2.1 - Aduto 1 (5b)

Rendimento: 33% (massa); P.F. = 211-214 °C

<u>Análise elementar</u>: C₃₇H₃₁ClN₂O₃(P.M.= 572) C=74,30%; H=5,73%; N=4,68 (calculado x 0,5H₂O) C=74,70%; H=5,52%; N=4,61 (obtido) Espectrometria de massa de alta resolução:

572,1868 (calculado); 573,1942 (M+1 obtido)



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u> – 7,87-6,76 (m, 19H, i); 6,74 (d, 1H, h, J=1,8Hz); 4,32 (d, 1H, d, J=7,8Hz); 4,26 (dd, 1H, e, J=3,2 e 7,8 Hz); 4,15 (dd, 1H, g, J= 1,8 e 3,1Hz); 4,13 (d, 1H, c, J=9,0Hz); 2,93 (m, 1H, a); 2,81(s, 3H, f); 0,19 (d, 3H, b, J=6,0Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 178,0; 176,8; 143,98; 142,5; 139, 5; 137,4; 136,8; 134,0; 132,0; 129,8; 128,9; 128,4; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,7; 127,5; 125,2; 97,9; 85,0; 65,4; 62,6; 47,9; 40,1; 40,0; 24,8; 17,8.

IV.5.2.2 - Aduto 2 (5'b)

Rendimento: 25% (massa); P.F.= 253-255 °C



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u> – 8,02-6,70 (m, 19H, **i**); 6,68 (d, 1H, **h**, J=2,0Hz); 5,28 (d, 1H, **c**, J=6,5Hz); 4,15 (d, 1H, **d**, J=7,8 Hz); 4,09 (dd, 1H, **g**, J= 2,0 e 3,1Hz); 3,93 (dd, 1H, **e**, J=3,1 e 7,8Hz); 3,56 (m, 1H, **a**); 2,80(s, 3H, **f**); 0,04 (d, 3H, **b**, J=7,1Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 177,5; 176,1; 145,8; 142,6; 140,5; 137,1; 136,7; 133,0; 132,1; 129,8; 128,9; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 128,1; 127,8; 127,6; 127,0; 126,9; 125,2; 99,8; 82,9; 66,0; 58,0; 50,0; 43,8; 40,2; 24,8; 18,8.

IV.6 - Tentativa de alquilação / protonação dos adutos 5a

Foi adicionada uma pequena amostravdo aduto em 3mL de acetronitrila e um equivalente de sulfato de metila ou uma gota de HCl 10%. A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente por 10 horas. Após este tempo, o solvente foi removido, sob pressão reduzida, e o produto bruto precipitado em éter etílico, obtendo-se um sólido de P.F.= 129-131°C em quantidade suficiente para as análises efetuadas.

Espectrometria de massas de alta resolução: 572,1868 (calculado); 573,1942 (M+1 obtido)

<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u> – 8,11-7,30 (m, 15H, i); 7,17 (d, 1H, h, J=1,6Hz); 7,03 (d, 2H, j, J=8,5Hz); 6,74 (d, 2H, k, J=8,50); 4,50 (dd, 1H, a, J=6,0 e 9,9 Hz); 4,33 (dd, 1H, g, J= 1,6 e 3,0Hz); 3,58 (d, 1H, d, J=8,0Hz); 3,33 (dd, 1H, c, J=6,0 e 13,1Hz); 2,93 (dd, 1H, e, J=3,0 e 8,0Hz); 2,73 (s, 3H, f); 2,67 (dd, 1H, b, J=9,9 e 13,1Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 177,1; 174,7; 144,1; 142,0; 139,1; 138,8; 138,3; 133,1; 129,5; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,3; 126,4; 125,9; 123,6; 103,5; 80,2; 64,8; 58,3; 53,3; 48,6; 40,0; 24,7.

IV.6.2 - Isomerização do aduto Minoritário 5'a

Uma amostra do composto **5'a** foi deixado em contato com clorofórmio deuterado por aproximadamente 10 dias. Ao final desse tempo, o espectro de RMN de H foi registrado, observando-se modificação dos sinais anteriormente registrados. A remoção do solvente, sob pressão reduzida, produziu um sólido de p.f.= 231-232°C.



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz)</u> – 8,27-7,36 (m, 15H, i); 7,11 (d, 1H, h, J=1,4Hz); 7,06 (d, 2H, j, J=8,5Hz); 6,92 (d, 2H, k, J=8,50); 4,41 (dd, 1H, a, J=6,1 e 10,2 Hz); 4,37 (dd, 1H, g, J= 1,4 e 3,2Hz); 3,43 (d, 1H, d, J=8,1Hz); 3,26 (dd, 1H, b, J=6,1 e 9,7 Hz); 2,84 (dd, 1H, e, J=3,2 e 8,1Hz); 2,74 (s, 3H, f); 2,31 (dd, 1H, c, J=9,9 e 13,1Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 177,0; 174,6; 144,8; 142,0; 138,9; 138,1; 137,2; 133,4; 129,2; 128,9; 128,7; 128,5; 128,4; 128,1; 127,8; 127,3; 127,0; 126,1; 124,4; 100,5; 75,3; 65,4; 60,5; 52,3; 46,7; 40,3; 24,8.

IV.7 - Reação de retro-aza Diels-Alder do aduto 5a

Uma pequena quantidade do aduto **5a**, dissolvido em acetonitrila, foi tratado com uma gota de ácido clorídrico de concentração 10% (v/v) e submetido à temperatura de refluxo até total decomposição do reagente (acompanhada por CCD). Em seguida, os produtos formados foram separados por cromatografia em sílica, utilizando como eluente clorofórmio, resultando o dieno esperado (**7**') e uma imina (**8**').

IV.7.1 - Dieno (7')

Espectrometria de massas de alta resolução: 315,1259 (calculado); 316,1337 (M+1 obtido)



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> - 7,60-7,34 (m, 10H, **e**); 6,72 (d, 1H, **d**, J=2,8 Hz); 3,76 (dd, 1H, **a**, J=8,1 e 18,5 Hz); 3,32 (dd, 1H, **a**', J=8,1 e 16,8 Hz); 3,07 (s, 3H, **c**); 2,76 (m, 1H, **b**).

IV.7.2 - Imina (8')

Espectrometria de massas de alta resolução: 257,0607 (calculado); 258,0685 (M+1 obtido)



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> – 8,04-7,29 (m, 9H, **c**); 5,64 (dd, 1H, **b**, J=7,8 e 10,0 Hz); 4,49 (dd, 1H, **a**, J=10,0 e 14,8 Hz); 3,95 (dd, 1H, **a**', J=7,8 e 14,8 Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 139,5; 134,1; 131,6; 129,0; 128,4; 128,3; 127,1; 80,3; 63,1.

IV.8 - Preparação de Sais de 2,4,6-trifenilpiridínios derivados de βaminoálcoois

Os sais de piridínios foram preparados agitando-se uma solução do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (0,20g, 0,50 mmol) em diclorometano (5mL), com 20% de excesso molar do aminoálcool escolhido, à temperatura ambiente e por um período de 12 horas. Após esse tempo, a solução foi vertida sobre 20 mL de éter etílico, e o sólido formado foi isolado por filtração. O produto bruto foi recristalizado de uma mistura de etanol/éter. Os dados abaixo correspondem aos sais assim preparados:

IV.8.1 - Tetrafluoroborato de (1*S*,2*S*)-*N*-(2-hidróxi-2-fenil-1-metilenohidróxi)-2,4,6-trifenilpiridínio (10b)

Sólido cristalino, sob a forma de agulhas incolores; P.F.= 126-127°C. Rendimento = 16% (massa)

<u>Análise elementar</u>: C₃₂H₂₈BF₄NO₂(P.M.= 545) C=69,33%; H=5,27%; N=2,53 (calculado x 0,5H₂O) C=69,35%; H=5,20%; N=2,47 (obtido)



 α_{D} = +108,1° (c=5,5.10⁻³, CH₂Cl₂)

<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> – 8,04-7,50/7,22-7,08/6,73-6,66(m, 22H, **d**); 5,46 (m, 1H, **b**); 4,49 (d, 1H, **c**, J=10,5 Hz); 3,63 (dd, 1H, **a**, J=5,1 e 12,0 Hz); 2,99 (dd, 1H, **a**', J=10,7 e 12,0 Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 160,0; 156,7; 155,1; 139,8; 134,1; 133,6; 132,9; 132,2; 131,2; 130,6; 130,0; 129,7; 129,6; 129,5; 129,0; 128,0; 128,8; 128,7; 128,2; 126,3; 126,2; 75,9; 72,8; 59,9.

IV.8.2 – Tetrafluorborato de (1*S*,2*R*)-*N*-(2-hidróxi-1,2-difeniletil)-2,4,6trifenilpiridínio (12b)

Além da tentativa de reação pelo procedimento geral descrito em IV.8, foram feitos outros experimentos, em que foram utilizadas as seguintes condições:

- sob refluxo de diclorometano por 1,5 h

- sob refluxo em 5 mL de etanol, por 1,5 h

Após o tempo descrito, a solução foi vertida sobre 50mL de éter etílico e o sólido formado foi isolado por filtração. O produto bruto foi identificado como sendo 2,4,6-trifenilpiridina (Figura e dados de RMN de H abaixo).



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> – 8,26 - 8,17 (m, 4H, **b**); 7,90 (s, 2H, **a**); 7,79 – 7,72 (m, 2H, **c**); 7,58 – 7,40 (m, 9H, **d**).

IV.8.3 - Tetrafluorborato de (1*S*,2*R*)-*N*-(2-hidróxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6trifenilpiridínio (11b)

O sal, anteriormente preparado em nosso laboratório, foi recristalizado de etanol/éter. p.f..= 110-112°C.

<u>Análise elementar</u>: $C_{32}H_{28}BF_4NO$ (P.M.= 529) C=70,45%; H=5,51%; N=2,57 (calculado . 0,9 H₂O) C=70,55%; H=5,43%; N=2,33 (obtido) α_D = -104,6° (c=5.10⁻³, CH₂Cl₂) CAS 445497-51-8



<u>RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz)</u> - 7,92-7,78/7,75-7,44/7,22-7,8/6,71/6,63 (m, 20H, **e**); 7,76 (s, 2H, **d**); 5,36 (m, 1H, **b**); 5,02 (d, 1H, **c**, J=60, Hz); 1,22 (d, 3H, **a**, J=7,1 Hz).

<u>RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 75MHz)</u> – 158,2; 155,0; 139,8; 134,2; 133,7; 132,0; 130,8; 130,5; 129,6; 128,9; 128,4; 128,2; 128,1; 125,4; 74,1; 72,0; 58,4; 18,3; 17,4.

V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Kang, C.; Bian, Z.; He, Y.; Han, F.; Qiu, X.; Gao, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10746.
- (2) Brew, J.; Baxter, A. D.; Bannister, R. M. WO 2007/102008 A1., 2007.
- Rogers, G. A.; Parsons, S. M.; Anderson, D. C.; Nilsson, L. M.; Bahr, B. A.; Kornreich, W. D.; Kaufman, R.; Jacobs, R. S.; Kirtmant, B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1217.
- (4) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew Chem Int Ed Engl* **1999**, *38*, 1931.
- (5) Mansawat, W.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3805.
- (6) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. Chem. Rev. (Washington, D. C.) 1996, 96, 835.
- (7) Harris, C. E.; Fisher, G. B.; Beardsley, D.; Lee, L.; Goralski, C. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7746.
- (8) Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Alinejhad, H.; Saeedi, M.; Malakooti, R. *Chinese J. Chem.* **2010**, *28*, 269.
- (9) Yadav, J. S.; Reddy, A. R.; Narsaiah, A. V.; Reddy, B. V. S. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *261*, 207.
- (10) Fraser, D. S.; Park, S. B.; Chong, J. M. Can. J. Chem. 2004, 82, 87.
- (11) Peterson, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 4027.
- (12) Jung, M. E.; Yi, S. W. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 4216.
- (13) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063.
- (14) Rossi, B.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C. Tetrahedron 2012, 68, 10151.
- (15) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2044.
- (16) Prosperini, S.; Pastori, N.; Ghilardi, A.; Clerici, A.; Punta, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3759.
- (17) Kondoh, A.; Odaira, K.; Terada, M. Angew. Chemie Int. Ed. 2015, 54, 11240.
- (18) Seashore-Ludlow, B.; Torssell, S.; Somfai, P. *European J. Org. Chem.* **2010**, *3*, 3927.

- (19) Yaozhong, J.; Changyou, Z.; Shengde, W.; Daimo, C.; Youan, M.; Guilan, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5343.
- (20) Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.
- (21) Tang, S.; Park, J. Y.; Yeagley, A. A.; Sabat, M.; Chruma, J. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2042.
- (22) Katritzky, A. R. *Tetrahedron Rep.* **1980**, *78*, 679.
- (23) Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. J. Phys. Org. Chem. 1988, 1, 1.
- (24) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. *Chem. Rev.* (*Washington, D. C.*) **2012**, *112*, 2642.
- (25) Sundberg, R. J.; Bloom, J. D. **1980**, *45*, 3382.
- (26) Di Vitta, P. B. "Estudo da aplicação de adutos de Diels-Alder como intermediários de novos catalisadores de Transferência de Fase assimétrica". Tese de Doutorado, Instituto de Química - USP, 2001.
- (27) Katritzky, A. R.; Lewis, J.; Nie, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 **1979**, 442.
- (28) Boulton, A. .; Epsztajn, J.; Katritzky, A. R.; Nie, P. L. **1976**, No. 31, 2689.
- (29) Katritzky, A. R.; Horvath, K.; Plau, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 **1980**, 2554.
- (30) Katritzky, A. R.; Horvath, K.; Plau, B. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 300.
- (31) Dimroth, K.; Wolf, K.; Kroke, H. Angew Chem Int Ed Engl 1964, 678, 183.
- (32) Donohoe, T. J.; Connolly, M. J.; Walton, L. Org. Lett. 2009, 11, 5562.
- (33) Guilloteau-Bertin, B.; Compe, D.; Gil, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *European J. Org. Chem.* **2000**, 1391.
- (34) Arakawa, Y.; Murakami, T.; Ozawa, F.; Arakawa, Y.; Yoshifuji, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7555.
- (35) Raucher, S.; Lawrence, R. F. Tetrehedron Lett. 1983, 24, 2927.
- (36) TOMISAWA, H.; NAKANO, H.; HONGO, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **1988**, *36*, 1692.
- (37) Martin, R. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Org. Lett. 2013, 15, 444.
- (38) Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Singh, R.; Gillet, B.; Césario, M.; Fourrey, J. L.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4423.

- (39) Hirama, M.; Kato, Y.; Seki, C.; Matsuyama, H.; Oshikiri, N.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 924.
- (40) Hirama, M.; Kato, Y.; Seki, C.; Nakano, H.; Takeshita, M.; Oshikiri, N.; Iyoda, M.; Matsuyama, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7618.
- (41) Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. Tetrahedron 2002, 58, 8299.
- (42) Nakano, H.; Tsugawa, N.; Takahashi, K.; Okuyama, Y.; Fujita, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10879.
- (43) Nakano, H.; Osone, K.; Takeshita, M.; Kwon, E.; Seki, C.; Matsuyama, H.; Takano, N.; Kohari, Y. *Chem. Commun. (Camb).* **2010**, *46*, 4827.
- (44) Suttibut, C.; Kohari, Y.; Igarashi, K.; Nakano, H.; Hirama, M.; Seki, C.; Matsuyama, H.; Uwai, K.; Takano, N.; Okuyama, Y.; Osone, K.; Takeshita, M.; Kwon, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (37), 4745.
- (45) Kohari, Y.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Furuyama, T.; Kobayashi, N.; Otuki, T.;
 Kumagai, J.; Seki, C.; Uwai, K.; Dai, G.; Iwasa, T.; Nakano, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9500.
- (46) Seki, C.; Hirama, M.; Hutabarat, N. D. M. R.; Takada, J.; Suttibut, C.; Takahashi, H.; Takaguchi, T.; Kohari, Y.; Nakano, H.; Uwai, K.; Takano, N.; Yasui, M.; Okuyama, Y.; Takeshita, M.; Matsuyama, H. *Tetrahedron* 2012, *68*, 1774.
- (47) Hatano, M.; Goto, Y.; Izumiseki, A.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13472.
- (48) Bergmann, E. D.; Bendas, H.; Resnick, C. J. Chem. Soc. 1953, 2564.
- (49) Katritzky, A. R.; Yeung, W. K.; Patel, R. C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1982, 2365.
- (50) Lin, S. S.; Wang, J. M.; Wang, X.; Li, C. Y. . *Chinese Chem. Lett.* **2002**, *13*, 597.
- (51) Lin, S. S.; Wang, J. M.; Li, C. Y. Chinese Chem. Lett. 2003, 14, 111.
- (52) Ratts, K. W.; Howe, R. K.; Phillips, W. G. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 6115.
- (53) Katritzky, A. R.; Chermprapai, A.; Patel, R. C.; Tarraga-Tomas, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 492.
- (54) Katritzky, A. R.; Brownlee, R. T. C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1643.
- (55) Katritzky, A. R.; Manzo, R. H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1981, 571.
- (56) Katritzky, A. R.; Langthorne, R. T.; Patel, R. C.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2383.

- (57) Katritzky, A. R.; Bapat, J. B.; Claramunt-Elguero, R. M.; Yates, F. S.; Dinoulescu, A.; Balaban, A. T.; Chiraleu, F. *J. Chem. Res.* **1978**, 4783.
- (58) Katritzky, A. R.; Rubio-Teresa, O.; Patel, R. C. Chem. Scripta. 1982, 20, 147.
- (59) Katritzky, A. R.; Rubi, O.; Aurrecoeches, J. M.; Patel, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 941.
- (60) Yamada, S. Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 2903.
- (61) Grimme, S. J. Comput. Chem. 2006, 27, 1787.
- (62) Marzorati, L.; Ducati, L. C. resultados ainda não publicados.
- (63) Lucchese, A. M. Síntese de Sais de Piridinio Novos catalizadores de Transferencia de Fase. Tese de Doutorado, Instituto de Química - USP, 1997.
- (64) Yamada, S.; Morita, C. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8184.
- (65) Yamada, S.; Yamamoto, J.; Ohta, E. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 855.
- (66) Barazzone, G. C. Estudo de uma Nova Rota Sintética para o Fármaco (R) -Baclofen. Tese de Doutorado, Instituto de Química - USP, 2007.
- (67) Marzorati, L.; Di Vitta, P. B.; Wladislaw, B.; Zukerman-Schpector, J.; Di Vitta, C. *Heterocycles* **2009**, *78*, 1223.
- (68) Álvaro, M.; Formentín, P.; Garcia, H.; Palomares, E.; Sabater, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5184.
- (69) Ohmura, T.; Kijima, A.; Komori, Y.; Suginome, M. Org. Lett. 2013, 3510.
- (70) Morita, T. *Manual de Soluções , Reagentes e Solventes*; Ltda, E. B., Ed.; 2005.

APÊNDICES

Apêndice 1: Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (1)



Apêndice 2: Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de Nmetoxicarbonilmetil- 2,4,6-trifenilpiridínio **(2a)**



Apêndice 3: Espectro de RMN de H da saponificação do tetrafluoroborato de Nmetoxicarbonilmetil- 2,4,6-trifenilpiridínio – Betaína (2'a)



Apêndice 4: Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de N-(αmetoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (2b)



Apêndice 5: Espectro de RMN de H da saponificação do tetrafluoroborato de Nmetoxicarbonilmetil- 2,4,6-trifenilpiridínio – Betaína (2'b)



Apêndice 6: Espectro de RMN de H do etóxido de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio – Ilida **(3a)** protonada.





Apêndice 7: Espectro de RMN de H do processo de formação do etóxido de *N*-etil-2,4,6-trifenilpiridínio – Ilida **(3b)** protonada.

Apêndice 8: Espectro de RMN de H de formação da oxazolidina **(4a)** oriunda do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio e para-cloro benzaldeído



Apêndice 9: Espectro de RMN de H da reação entre o tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio e anisaldeído.



Apêndice 10: Espectro de RMN de H da reação entre o tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio e meta-cloro benzaldeído.



Apêndice 11: Espectro de RMN de H de formação da oxazolidina **(4a)** oriunda do tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio e benzaldeído

jumna010



6.0 5.5 5.0 4.5 f1 (ppm) 10.5 10.0 9.5 8.0 7.5 7.0 6.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5 9.0 8.5

Apêndice12: Espectro de RMN de H da formação da oxazolidina **(4a)** oriunda da Betaína **(2'a)** e benzaldeído



Apêndice13:Espectro de RMN de H da formação da oxazolidina (4a) oriunda da Betaína (2'a) e para-cloro benzaldeído



163

Apêndice 14: Espectro de RMN de H da formação da oxazolidina (4b) oriunda da Betaína (2'b) e benzaldeído



3.5 2.0 10.0 9.5 8.5 8.0 6.5 4.5 4.0 3.0 2.5 1.0 0.5 0.0 -0.5 10.5 9.0 7.5 7.0 6.0 5.5 5.0 f1 (ppm) 1.5 Apêndice 15: Espectro de RMN de H da formação da oxazolidina (4b) oriunda da Betaína (2'b) e para-cloro benzaldeído









Apêndice 19: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 5a



Apêndice 20: Espectro HMQC do aduto de Diels-Alder 5a



Apêndice 21: Espectros NOE 1D seletivo do aduto de Diels-Alder 5a



Apêndice 22: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 5a





Apêndice 25: Espectro COSY do aduto de Diels-Alder 5'a

[wdd] [] 00 L 190 **99** 1 F2 [ppm] - 01 2 e 2 ÷ - **છ** umna026 hmbc ω r r i i i i \square

Apêndice 26: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 5'a



Apêndice 27: Espectro HMQC do aduto de Diels-Alder 5'a







Apêndice 29: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 5'a

Apêndice 30: Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder 5b





Apêndice 32: Espectro COSY do aduto de Diels-Alder 5b


Apêndice 33: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 5b



Apêndice 34: Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 5b



Apêndice 35: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 5b







Apêndice 38: Espectro COSYdo aduto de Diels-Alder 5'b



Apêndice 39: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 5'b

Apêndice 40: Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 5'b





Apêndice 41: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 5'b





Apêndice 44: Espectro COSYdo aduto de Diels-Alder 6



Apêndice 45: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 6

Ju270 hmbc



Apêndice 46: Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 6



Apêndice 47: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 6

Apêndice 48: Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder 6'



Apêndice 50: Espectro COSY do aduto de Diels-Alder 6'





Apêndice 51: Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 6'

[udd] 13 09 00 L 120 F2 [ppm] - N - **છ** umna029 hsqc - 00 Π

Apêndice 52: Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 6'



Apêndice 53: Espectros NOE 1D diferencial do aduto de Diels-Alder 6'



9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm



Apêndice 54: Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 6'



Apêndice 56: Espectro de RMN de H do dienófilo resultante da Retro-aza 8'





Apêndice 58: Espectro de RMN de H do sal de piridínio **10b** (com adição de uma gota de D₂O)





Apêndice 59: Espectro de RMN de 13C do sal de piridínio 10b



Apêndice 60: Espectro COSY do sal de piridínio 10b



Apêndice 61: Espectros NOE 1D diferencial do do sal de piridínio 10b



Apêndice 62: Espectro de RMN de H do sal de piridínio 11b



Apêndice 64: Espectros NOE 1D diferencial do sal de piridínio 11b





CURRICULUM VITAE

DADOS PESSOAIS

Juliana Mino Nakagawa

Nascimento: 11 de junho de 1987/ Santos - SP

FORMAÇÃO ACADÊMICA

• Fev/13 - até período atual

Universidade de São Paulo - Instituto de Química IQ-USP Mestrado em Química – Química Orgânica

• Fev/06 - Dez/10

Graduação em Química com Aribuições Tecnológicas Universidade de São Paulo - Instituto de Química IQ-USP

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Fev/13 até o momento
 INSTITUTO DE QUÍMICA / USP - Depto de Química Fundamental –.

Mestrado sob a orientação da prof. Dra. Liliana Marzorati. O seguinte projeto,
<u>"Obtenção de β-aminoálcoois utilizando sais de piridínio",</u>
Trata de um método para a síntese de β-aminoálcoois enriquecidos enantiomericamente, além da síntese de sais de piridínio como potenciais reagentes de deslocamento quiral.
Vínculo: Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (fev/13-mar/15)

- Mar/11 jun/12
 WM EMPREENDIMENTOS EDUCACIONAIS Cargo: Professora assistente de Química.
- Mar/08 dez/10

INSTITUTO DE QUÍMICA / USP - Iniciação Científica

Estágio na área de pesquisa científica sob a orientação da prof. Dra. Liliana Marzorati em "<u>Preparação de β -hidróxi- α -aminoácidos e cis- oxazolidinas</u>". A preparação de aminoácidos têm ampla aplicação na síntese de fármacos e as oxazolidinas podem servir como base em experimentos exploratórios para a síntese de compostos químicos de alto valor agregado.

Vínculo: Bolsa de Iniciação Científica Institucional RUSP (Reitoria da USP) de Nov/09 - Out/10

• Jul/07 – dez/07

INSTITUTO DE QUÍMICA / USP - Iniciação Científica

Estágio na área de pesquisa científica sob a orientação do prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito em "<u>Experimentos exploratórios para a síntese catalítica de poligliceróis</u>", com o objetivo de encontrar novos usos para o Glicerol – subproduto da formação do biocombustível.

Vínculo: Livre

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS E APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

- XXIII SEMANA DA QUÍMICA. 2006. (seminários- ouvinte).
- USP na Semana Nacional de Ciência e Tecnologia.Monitoria do evento. 2008. (Organização).
- 18 SIICUSP PREPARAÇÃO DE β-HIDRÓXI-α-AMINOÁCIDOS E CIS-OXAZOLIDINAS. 2010. (Simpósio- apresentação de pôster).
- 37ª Reunião Anual da SBQ BETAÍNAS E OXAZOLIDINAS DERIVADAS DE SAIS DE 2,4,6-TRIFENILPIRIDÍNIO. 2014. Congresso – Apresentação de Pôster

ATIVIDADES DIDÁTICAS

• Etapa de Preparação Pedagógica: Prática de Ensino de Química e Bioquímica

Disciplina:Química Geral I Período :11/03/2013 -23/06/2013 Carga horária total :45hrs

• Estágio Supervisionado em Docência

Apoio PAE - Programa de Aperfeiçoamento de Ensino

Disciplinas: Físico - Química Experimental -Curso de Engenharia de Petróleo; Química Geral –Curso de Licenciatura em Física Período: jul/14 – nov/14 e jul/15 – nov/15 Carga horária: 240hrs