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

CHARLES ROBERTO DE ALMEIDA SILVA

**PREPARAÇÃO DE β -HIDRÓXI- α -AMINO
ÉSTERES E AZIRIDINAS**

Versão Corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

02/08/2019

CHARLES ROBERTO DE ALMEIDA SILVA

**PREPARAÇÃO DE β -HIDRÓXI- α -AMINO
ÉSTERES E AZIRIDINAS**

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

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

São Paulo

2019

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

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

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

S586p	Silva, Charles Roberto de Almeida Preparação de beta-hidróxi-alfa-amino ésteres e aziridinas / Charles Roberto de Almeida Silva. - São Paulo, 2019. 140 p. Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Marzorati, Liliana 1. beta-hidróxi-alfa-aminoácidos. 2. catálise de transferência de fase. 3. oxazolidina. 4. aziridina. 5. diastereosseletividade. I. T. II. Marzorati, Liliana, orientador.
-------	---

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família. Um agradecimento muito especial à minha mãe e ao meu pai pelo apoio e incentivo dados. O sacrifício que fizeram por mim jamais será esquecido. Muito obrigado, Dona Raquel e Seu Carlos!

Agradeço à professora Liliana pelo seu empenho, paciência a nos ensinar e a sempre ver a lado otimista dos problemas que nos são e serão cotidianos. Muito obrigado, professora! Sou muito grato por ter convivido com uma pessoa tão singular.

Gostaria de agradecer ao Artur, a Andreza, a Fernanda, o Neto, o Danilo e a Edna pela amizade fraterna.

Ao cursinho comunitário dos Pimentas que me possibilitou alçar voos que nunca imaginei realizar.

Agradeço ao Davi, Matheus, Erick e Bruno pela amizade e pelas conversas descontraídas que, em alguns momentos, foram tão importantes neste processo. Agradeço à Beatriz pela atenção e preocupação, despendidas a mim, no período que tive o prazer de conviver com sua família. Agradeço aos funcionários do IQ USP pelo suporte, em especial as pessoas da central analítica. Muito obrigado Jana, Cris, Giovana e Márcio por todas as análises que eu precisei e por todas as dúvidas. Agradeço à Geórgia pela disponibilidade e empenho nas análises que fizemos.

Agradeço aos professores Zaim e Cláudio pelo suporte e ensinamentos que me proporcionaram durante a execução deste projeto.

Agradeço aos meus amigos de laboratório Douglas, Rebeca, Bruno, Ronaldo, Gabriel, Fábio e Noemi pelas boas conversas, risadas e bandeijões durante esse tempo. Guardarei ótimas lembranças.

Ao Instituto de Química por ceder a estrutura para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida durante a execução deste mestrado.

RESUMO

Silva, C.R.A. **Preparação de β -hidróxi- α -amino ésteres e aziridinas**. 2019. 140 páginas. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química. Universidade de São Paulo, São Paulo.

Os β -hidróxi- α -aminoácidos são intermediários sintéticos importantes, em especial para a preparação de compostos biologicamente ativos. À procura de um método simples para prepará-los, foi investigada a adição aldólica de aldeídos aromáticos a uma cetimina da glicina, seguida de hidrólise das oxazolidinas assim obtidas. Estas reações foram efetuadas em condições de transferência de fase, e utilizando como base NaOH(aq), na concentração de 1% (m/v). Dois diferentes tipos de catalisadores, o Aliquta-336 e o brometo de *N*-cetil-trimetilamônio foram testados, conduzindo a resultados semelhantes.

Nas reações em que foram empregados o *p*-nitro ou *m*-clorobenzaldeído, não foi observada diastereosseletividade. Porém, a mesma reação efetuada com *p*-clorobenzaldeído conduziu quase que exclusivamente à oxazolidina correspondente de estereoquímica *cis*.

Na tentativa de obter oxazolidinas opticamente ativas, foram empregados catalisadores de transferência de fase de configuração definida. No entanto, tais catalisadores não foram efetivos, obtendo-se oxazolidinas com muito baixo excesso enantiomérico.

Alternativamente, as reações de adição aldólica foram realizadas em etanol, na presença de carbonato de sódio. Nestes casos, as oxazolidinas obtidas apresentavam estereoquímica *trans*.

Na etapa de hidrólise das oxazolidinas, os rendimentos foram bons e os β -hidróxi- α -aminoácidos assim preparados foram transformados nas correspondentes aziridinas tosiladas, pela reação direta com cloreto de tosila em sistema sólido/líquido, empregando carbonato de potássio como base.

Palavras-chave: β -hidróxi- α -aminoácidos, catálise de transferência de fase, oxazolidina, aziridina, diastereosseletividade.

ABSTRACT

Silva, C.R.A. **Preparation of β -hidroxy- α -amino esters and aziridines.** 2019. 140 pages. Master Thesis – Graduate Program in Chemistry . Instituto de Química. Universidade de São Paulo, São Paulo.

β -hidroxi- α -aminoácids are useful synthetic precursors to several biologically active compounds. In a search for a practical method for obtaining this kind of compounds, the aldol addition of aromatic aldehydes to a ketimine of glycine was investigated under phase-transfer conditions. The concentration of the aqueous alkali was 1% (w/v), and the performance of two catalysts, Aliquat-336 and *N*-cetyltrimethylammonium bromide, was evaluated, leading to similar results.

Poor diastereoselectivity was observed for aldol additions to *p*-nitro or *m*-chlorobenzaldehyde. However, for the same reaction, employing *p*-chlorobenzaldehyde, the *anti*-aldol was formed almost exclusively, leading to the corresponding *cis*-oxazolidine, by “in situ” intramolecular cyclization.

Aiming the preparation of optically active oxazolidines, the aldol addition was performed in the presence of chiral phase-transfer catalysts that proved to be inefficient for this kind of reaction, leading to products with very low enantiomeric excess.

Alternatively, the *trans*-oxazolidines were prepared in a liquid/solid system, using ethanol as solvent and solid potassium carbonate as base..

The hydrolysis of the prepared oxazolidines afforded the expected β -hydroxy- α -aminoácids in good yields, and such compounds were readily transformed into the corresponding *N*-tosyl-aziridines, by one-pot tosylation of the amino and hydroxyl groups, followed by ring closure.

Key words: β -hidroxy- α -aminoácids, phase-transfer catalysis, oxazolidine, aziridine, diastereoselectivity.

ABREVIATURAS

δ -deslocamento químico

Boc - terc-butiloxicarbonila

Cbz - Carbóxi benzila

CTF-catálise de transferência de fase

d-duplete

DBAD - Azo-di-carboxilato de terc-butila

DCE- dicloroetano

(-) DIPT- diisopropil tartarato

(-) DMT - dimetil tartarato

ee- excesso enantiomérico

e.d.-excesso diastereomérico

J -constante de acoplamento

LDA- Di-isopropilamideto de lítio

mmol-milimol

NBS- N- Bromo succinimida

PMP- *p*-metóxi-fenila

p-TsCl-cloreto *p*-toluenossulfonila

RMN de ¹H -ressonância magnética nuclear de prótons

RMN de ¹³C -ressonância magnética nuclear de carbono

s-singleto

t.a. -temperatura ambiente

TFA - Trifluoroacético

t- tripleto

TEBAC- Cloreto de benziltriethylamônio

THF-tetra-hidrofurano

TMS -trimetilsilila

Ts-grupo toсила

SUMÁRIO

I. Introdução	11
I.1. Métodos para a preparação de β -hidróxi- α -aminoácidos	13
I.1.1. Via reações de Mannich	13
I.1.2. Via reações de Sharpless	15
I.1.3. Via hidroxilação assimétrica, combinada com resolução cinética dinâmica	22
I.1.4. Via funcionalização de aminoácidos proteinogênicos	30
I.1.5. Via reações Pericíclicas	33
I.1.6. Via reação de Strecker	35
I.1.7. Via Aminação Eletrofílica	36
I.1.8. Via Reações multicomponentes	37
I.1.9. Reações aldólica assimétricas	40
I.1.9.1. Via formação de Bis-lactimas	40
I.1.9.2. Empregando oxazolidinonas como auxiliares quirais	42
I.1.9.3. Pelo emprego de reagentes ou catalisadores organometálicos	43
I.1.9.4. Preparação de oxazolinas como precursores de β -hidróxi- α -aminoácidos	44
I.1.9.5. Preparação de oxazolidinas ou de seus produtos de hidrólise, os β -hidróxi- α -aminoácidos	47
I.10. Pelo emprego de catalisadores não metálicos, derivados de alcaloides da <i>Cinchona</i>	55
I.10.1. Reações aldólicas via enolato ou via sililenol éter	55
I.10.2. Pelo emprego de catálise de transferência de fase	58
II. Objetivos	65
III. Resultados e Discussão	66
III.1. Estudo da diastereosseletividade das reações aldólicas	66
III.1.1. Algumas considerações sobre o mecanismo das reações em CTF e a escolha dos catalisadores.	68
III.1.2. Resultados dos experimentos em que as reações aldólicas de 1 com aldeídos foram efetuadas nos sistemas reagentes/H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O ou Hexano/H ₂ O.	71
III.1.3. Resultados dos experimentos em que as reações aldólicas de 1 com aldeídos foram efetuadas no sistema etanol/K ₂ CO _{3(s)}	77
II.2. Comparação da velocidade de ciclização do aldóis <i>syn</i> e <i>anti</i>	78
II.3. Isolamento e Identificação das oxazolidinas <i>cis</i> e <i>trans</i>	79
II.4. Reações aldólicas na presença de catalisadores quirais	85
II.4.1. A determinação do excesso enantiomérico dos produtos da adição aldólica de 1 com aldeídos aromáticos	86
III. Obtenção do beta-hidróxido-alfa-aminoéster	89
III.1. Tentativa de determinação da configuração absoluta do	90

enantiômero em excesso	
III.2. A preparação de aziridinas tosiladas	92
IV. Conclusões	95
V. Materiais e métodos	96
V.1. Instrumentos, solventes e reagentes utilizados	96
V. 2. Preparação das oxazolidinas	97
V.2.1. Reações de adição aldólica em etanol, na presença de carbonato de sódio	97
V.2.2. Reações de adição aldólica pelo emprego de catalisadores de transferência de fase (CTF)	97
V.3. Determinação do excesso enantiomérico dos produtos obtidos, pelo emprego de RMN de ¹ H e na presença de reagente de deslocamento quiral	98
V.4. Método de cristalização das oxazolidinas preparadas	98
V.5. Dados experimentais para as oxazolidinas preparadas	99
V.6. Hidrólise ácidas das oxazolidinas preparadas	103
V.7. Preparação das aziridinas tosiladas	103
V.8. Purificação e separação das aziridinas tosiladas	104
V.9 Dados experimentais das aziridinas sintetizadas	105
VI. Referências Bibliográficas	110
Apêndices	114
Súmula Curricular	140

I.Introdução

Aminoácidos β -hidroxilados são reconhecidamente importantes na síntese de compostos orgânicos cuja atividade biológica é conhecida. Sendo empregados como blocos construtores em síntese orgânica, sua estrutura básica pode ser identificada na fórmula estrutural de diversos tipos de compostos tais como antibióticos¹, antifúngicos², anti-inflamatórios³ etc., como exemplificado para o antibiótico Vancomicina . (figura 1)

Figura 1. A estrutura do produto natural Vancomicina, que tem atividade antibiótica.

Outro exemplo está no esquema 1, no qual está descrito a síntese do produto natural Ustiloxina D^{2c}, que tem atividade antifúngica, partindo de um composto da classe dos aminoácidos β -hidroxilados.

Esquema 1. Rota sintética do produto natural Ustiloxina D^{2c}.

Além de ser observada a presença destas estruturas nos exemplos citados, convém salientar a importância dos centros estereogênicos vicinais, nas posições alfa e beta, que podem estar presentes nos derivados β -hidróxi-aminoácidos. Essa característica torna-os reagentes de grande importância para síntese assimétrica, pois, além de serem empregados como blocos construtores de configuração definida, podem ser transformados em outros intermediários sintéticos de grande interesse, tais como 2-amino-1,3-diois⁴, beta-lactamas⁵, aziridinas⁶ etc. Assim, devido a estas importantes características, dedicaremos uma parte significativa desta introdução aos métodos existentes para a preparação desse tipo de compostos.

I.1. Métodos para a preparação de β -hidróxi- α -aminoácidos

I.1.1. Via reações de Mannich

Em um primeiro exemplo, citaremos o trabalho de Barbas et. al.⁷ que prepararam derivados de β -hidróxi- α -aminoácidos, de configuração definida, pelo emprego de uma reação de Mannich assimétrica, entre uma α -hidróxi-cetona e um α -iminoéster N-protetido. Nessa reação, aminoácidos foram empregados como catalisadores e os resultados obtidos foram satisfatórios, sobretudo no que tange aos excessos enantioméricos dos produtos. (Esquema 2)

Catalisador	Rendimento	syn/anti	ee(%)
A ⁸	62%	>19:1	99%
B ⁷	67%	1:2	91%

Esquema 2. Diastereo- e enantiosseletividade da reação entre uma α -hidróxi-cetona e um α -imino-etil-ester-N-protetido.

Nesse estudo, observou-se a formação majoritária do diastereoisômero *syn* quando se empregou a (L)-prolina como catalisador. Porém, quando o

catalisador era o (*L*)-triptofano, houve inversão da diastereosseletividade, fato esse que foi relacionado à predominância de um dos isômeros geométrico das enaminas intermediárias. (Esquema 3)

Esquema 3. Isômeros geométricos das enaminas precursoras e o modelo mecanístico para a reação.

No caso das reações em que se empregou a (*L*)-prolina, o estado de transição de menor energia seria derivado do isômero geométrico *E* da enamina, já que este tem menor energia do que isômero geométrico *Z*, em função de um menor impedimento estérico entre a hidroxila e o grupamento derivado de uma amina secundária. Já no caso em que foi empregado o (*L*)-triptofano, a existência de uma ligação de hidrogênio extra, entre o grupo hidroxila e o grupo amino, tornaria o isômero *Z* mais estável do que o correspondente isômero *E*. Além disso, nesse último caso, o impedimento estérico para a formação do estado de transição é menor, pois o triptofano possui um grupo amino primário, enquanto que na prolina tal grupo é

secundário. O conjunto desses fatores estruturais determinaria o sentido da diastereosseletividade observada.

I.1.2. Via reações de Sharpless

Uma das mais importantes reações assimétricas, a reação de Sharpless é conhecida pela sua alta estereosseletividade, resultando, a partir de álcoois alílicos racêmicos, na formação de dois centros estereogênicos vicinais de configuração definida.

Neste contexto, Jung⁹ propôs a síntese de alguns β -hidróxi- α -aminoácidos pela epoxidação de álcoois alílicos nas condições da reação de epoxidação de Sharpless (Esquema 4).

Esquema 4. Síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos via reação de epoxidação de Sharpless.

A etapa principal desse processo consiste na formação de um epóxido de configuração definida via uma reação assimétrica induzida pelo sistema catalítico empregado. Essa etapa se apresentou eficiente para todos os álcoois

alílicos estudados, com uma pureza ótica de >95% para o composto A, 90% para B e 93% para C. Já a pureza ótica dos aminoácidos de interesse foi superior a 95%.

Em outro estudo, Sharpless¹⁰ empregou sulfatos cíclicos, derivados de dióis, opticamente ativos, (esquema 5), como precursores de β -hidróxi-azidas de configuração definida.

Esquema 5. Formação dos sulfatos cíclicos a partir de dióis.

Neste trabalho, o autor apresentou um método simples que consiste em transformar dióis, com alta pureza ótica, em sulfatos cíclicos. Para a formação dos sulfatos cíclicos, Sharpless empregou o cloreto de tionila, originando, assim, o sulfito cíclico que, em seguida, foi oxidado a sulfato na presença de periodato de sódio e quantidades catalíticas de cloreto de rutênio. Cabe citar que essa é uma síntese One-pot, sendo esse o cerne da simplicidade do método estabelecido. Após esse procedimento, os produtos cíclicos foram isolados através de uma filtração em sílica gel. Os rendimentos obtidos foram de 90% para o composto A, 69% para B e 90% para C. A abertura dos sulfatos cíclicos, com azida de sódio, resultou na formação dos respectivos precursores dos β -hidróxi- α -aminoácidos com bons rendimentos. (esquema 6)

Sulfato cíclico	Aminoácido	Rendimento (%)
2A	4A	81%
2B	4B	82%
2C	4C	92%

Esquema 6. Abertura dos sulfatos cíclicos, conduzindo a β -hidróxidos- α -aminoácidos de configuração definida.

Outros sulfatos cíclicos foram sintetizados e outros nucleófilos foram utilizados na abertura. Nestes casos, em geral, foram obtidos rendimentos semelhantes ao que foram apresentados.

Em um método alternativo, Riera et.al.¹¹ efetuou a reação de di-hidroxilação de um éster α,β -insaturado em lugar de um álcool alílico. Nesta proposta, após algumas etapas de transformação, o β -hidróxi- α -aminoácido esperado foi obtido com excesso enantiomérico de 99%. (esquema 7)

Esquema 7. Preparação de um β -hidróxi- α -aminoácido a partir de um éster α,β -insaturado pela reação de di-hidroxilação.

O autor relata que umas das vantagens deste processo é a possibilidade de se obter o produto de interesse em escala comercial (em multigrama) e sem a necessidade de purificação por cromatografia.

O emprego da di-hidroxilação de Sharpless como uma das etapas na preparação de β -hidróxi- α -aminoácidos exige etapas sintéticas subsequentes para que se possa introduzir o necessário grupo amino. Neste cenário, o emprego da reação de aminohidroxilação apresentaria grande vantagem, pois resultaria em grande economia de etapas. Em uma investigação desse tipo, Sharpless^{12a,b} observou que a regiosseletividade da aminohidroxilação do 3-fenil-propanoato de metila pode ser controlada pelo tipo de ligante presente no complexo de ósmio. Assim, na presença do ligante PHAL^{12a}, foi observada a formação do α -hidróxi- β -aminoéster esperado. Porém, na presença do ligante AQN^{12b}, havia a predominância da formação de seu isômero, qual seja o β -hidróxi- α -aminoéster, ambos com elevada pureza ótica (Esquema 8).

Esquema 8. Regioquímica da reação de aminohidroxilação do cinamato de metila.

Em um estudo correlato, Panek et. al.¹³ analisaram a influência da estrutura dos ésteres na regioseletividade e na enantioseletividade deste tipo de reação. Em experimentos iniciais, foi estudada a amino-hidroxilação do 4-metil-2-pentenoato de etila, observando-se a formação majoritária do α -hidróxi- β -aminoéster correspondente. (esquema 9)

Esquema 9. Aminohidroxilação do (*E*)-4-metil-2-pentenoato de etila.

Em uma extensão desse estudo preliminar, diversos arilóxi-pentenoatos foram estudados (Esquema 10)

Entrada	R	Regiosseletividade A:B	Rendimento de A(%)	Excesso enantiomérico de A(%)
1	H	1:1	51	10%
2	Me	4:1	53	16%
3	MeO	5:1	55	30%
4	Br	7:1	60	87%
5	Cl	5:1	58	89%
6	F	3:1	59	96%
7	NC	1.4:1	50	3%
8	O ₂ N	Não reagiu	---	---
9	I	Não reagiu	---	---

Esquema 10. Regiosseletividade da aminohidroxilação cinamatos de arila.

Nessas investigações, os autores¹³ observaram que a presença de grupos doadores no grupo arila contribuiu para a enantiosseletividade da reação. Já na presença de grupo sacadores, foi observada não apenas diminuição do enantiosseletividade, mas, também, em alguns casos, total falta de reatividade. (entrada 8 e 9 do esquema 10)

Empregando-se a relação de energia livre de Hammett, os autores obtiveram uma reta com coeficiente angular negativo, o que indicou a formação

de carga positiva no estado de transição. Assim, grupos doadores de elétrons diminuiriam a energia do estado de transição, enquanto grupos sacadores de elétrons diminuiriam essa estabilidade, sendo que, em casos extremos, o ΔG de ativação seria proibitivo para o sucesso da reação. (entrada 8 do Esquema 10). A falta de reatividade do éster da entrada 9 é atribuída ao grande volume estérico do átomo de iodo ligado ao anel aromático, o que dificultaria a aproximação dos reagentes.

Quanto à maior enantiosseletividade observada para ésteres com grupos doadores de elétrons, é possível propor que em estados de transição mais estáveis à participação do catalisador seja mais efetiva.

Quanto à regiosseletividade observada, os autores a relacionaram à conformação preferencial dos ésteres estudados. Utilizando técnicas espectroscópicas, foi possível definir quais as conformações mais estáveis em solução metanólica, que é um solvente análogo ao utilizado nas reações estudadas. Concluiu-se pela predominância da conformação *s-trans* para o éster com o substituinte arilóxi, a conformação *s-cis* seria a preferencial para o derivado etílico. (figura 2)

Figura 2.Conformações preferenciais para 4-metil-2-pentenoatos.

Segundo Panek et al¹³, a conformação *s-trans* seria favorável ao estabelecimento de interações do tipo π - π entre o substrato e o catalisador. Esse tipo de interação não existiria no caso do derivado etílico. Esta diferença de orientação do catalisador poderia justificar a diferença observada, para os dois substratos, na regiosseletividade da reação.

Os ligantes $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ e $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ apresentam diferenças estruturais significativas. Desta forma, Panek et al¹³ decidiram investigar a influência da estrutura do catalisador sobre a regioseletividade da amino-hidroxilação de um dos 4-metil-pentenoatos de arila em estudo. O substrato escolhido possuía em posição 4- do anel aromático um átomo de cloro e, ao ser submetido à reação na presença do catalisador $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ foi observada a formação predominante do alfa-hidróxi-beta-aminoéster, com reversão da regioseletividade observada para o catalisador $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ (Esquema 11).

Esquema 11. Amino-hidroxilação na presença do catalisador $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$.

I.1.3. Via hidroxilação assimétrica, combinada com resolução cinética dinâmica.

Hidrogenação assimétrica combinado com resolução cinética dinâmica

Uma alternativa para obtenção de derivados de β -hidróxi- α -aminoácidos é a redução de β -oxo-ésteres. Pela redução de uma mistura racêmica do oxo-éster alfa-substituído, podem-se formar 4 possíveis β -hidróxi-ésteres estereoisoméricos. (Esquema 12)

Esquema 12. Estereoisômeros formados pela redução de uma mistura racêmica de β -oxo-ésteres.

A constante de equilíbrio para β -oxo-ésteres tem magnitude considerável, com presença significativa do enol no equilíbrio. Este fato permite antever a possibilidade de interconversão configuracional do carbono alfa e também uma possível resolução cinética dinâmica em reações efetuadas em condições favoráveis.

Noyori et. al.¹⁴ foram os primeiros a estudar a hidrogenação assimétrica de β -oxo- α -amino-ésteres em que ocorria via resolução cinética dinâmica. A reação foi efetuada em diclorometano na presença do complexo *R*-BINAP-Ru e de 100 atm de H_2 . Verificou-se a formação predominante do diastereoisômero *syn* e o produto foi formado com excelente excesso enantiomérico. (Esquema 13)

Entrada	Catalisador	Temp.(°C)	Tempo (h)	<i>syn/anti</i>	%ee
A	$\text{RuBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$	15	50	99/1	98
B	$\text{RuBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$	50	120	99/1	94
C	$\text{RuBr}_2[(R)\text{-BINAP}]$	50	96	99/1	92

Esquema 13. Hidrogenação de β -oxo- α -aminoésteres via resolução cinética dinâmica.

Para explicar a formação majoritária do diastereoisômero *syn*, os autores propuseram um modelo de estado de transição, no qual os dois grupos carbonila, presentes no substrato, estariam coordenados com o metal de transição (Figura 3).

Figura 3. Estado de transição para a formação do produto *syn*.

Em um trabalho correlato, Genet et.al.¹⁵ investigaram a mesma reação, porém empregando diversos complexos de rutênio e de ródio. Os ligantes associados a esses metais foram: (-) DIOP, (-) CHIRAPHOS, (+) NORPHOS, (-) BINAP, (-) DIPAMP. Tanto para os catalisadores de rutênio como para os de ródio, a formação do diastereoisômero *syn* foi majoritária para todos os produtos. Porém, foi observada dependência entre o excesso enantiomérico do produto e o tipo de ligante presente no complexo. O melhor resultado foi obtido pelo emprego do complexo de rutênio com o ligante (-) CHIRAPHOS, sendo obtido o β -hidróxi- α -aminoácido, D-treonina, em uma relação *syn/anti* = 97/3 e excesso enantiomérico de 85%.

Embora a redução de β -oxo- α -aminoésteres conduza aos produtos desejados com alta diastereo- e enantiosseletividade, formar-se-ão quase que exclusivamente isômeros *syn* dos β -hidróxidos- α -aminoácidos, o que torna esse tipo de método inadequado para a produção seletiva dos análogos de estereoquímica *anti*. Coube a Hamada et al.¹⁶ proporem um método que fosse efetivo para a obtenção do desejado isômero *anti*. O isômero *syn*, preparado como descrito anteriormente, foi ciclizado pelo tratamento com cloreto de tionila. A oxazolina, assim formada, foi hidrolisada, resultando o isômero *anti* desejado. (Esquema 14)

Esquema 14. Rota sintética de obtenção do aminoácido 3-hidróxileucina de estereoquímica *anti*.

Apesar de propiciar produtos com alta pureza ótica, o método proposto por Hamada et al¹⁶ supõe o acréscimo de duas etapas reacionais após a redução do aminoéster racêmico. Idealmente, seria desejável que a redução assimétrica ocorra em uma única etapa, conduzindo prioritariamente ao isômero desejado. Neste contexto, Zhang¹⁷ atingiu este objetivo, ao reduzir, com alta estereosseletividade, β -cetoésteres contendo em posição α - um grupo ftalimido. Neste estudo, os autores verificaram a efetividade de diversos complexos de Rh e Ru em diversas condições, sendo que o melhor resultado foi encontrado com o emprego do complexo $\text{Ru}(\text{S-C}_3\text{-TunePhos})$.

A redução das α -ftalimido- β -cetoésteres ocorreu em uma única etapa com excelentes excessos enantiomérico e diastereomérico. O esquema 15 apresenta um dos compostos obtidos, que é um precursor direto de um β -hidróxi- α -aminoácido de estereoquímica *anti* e que pode ser obtido por simples hidrólise da porção ftalimídica.

Esquema 15. Redução alfa-ftalimido cetonas.

Em um estudo mais detalhado, Genet et. al.^{18,19} observaram que o controle diastereomérico da redução assimétrica de α -amino- β -cetoésteres está relacionada à natureza do substituinte aminado. Para investigar tal influência, os autores compararam os resultados da redução assimétrica de um α -benzamido- β -cetoester com a de um α -amino- β -cetoester. (Esquema 16)

Esquema 16. Redução assimétrica de β -cetoésteres com diferentes substituintes amino.

Com o emprego do ligante (S)-SYNPHOS e (R)-SYNPHOS, os autores observaram alta diastereosseletividade na redução assimétrica do α -benzamido- β -cetoester, em concordância com resultados obtidos em trabalhos anteriores.^{14,15} Porém, na redução assimétrica do α -amino- β -cetoester, houve a inversão do sentido da diastereosseletividade, embora, em ambos os casos,

os produtos apresentassem excelentes excessos enantiomérico e diastereomérico.

Com o objetivo de propor um possível estado de transição para estas reações de redução, realizadas na presença de catalisadores fosforados, Hamada et.al.²⁰ recorreram a estudos cinéticos da reação, à labilidade isotópica do substrato e a experimentos espectroscópicos de RMN de ³¹P. A reação para a qual foram efetuados detalhados experimentos está representada no esquema 17.

Esquema 17. Redução assimétrica de um α -amino- β -cetoéster empregando complexo de Irídio.

Nos estudos cinéticos, foi investigada a variação da velocidade inicial com relação às concentrações do complexo de Irídio, do acetato de sódio, do substrato e também com relação à pressão de H_2 . Foi observada uma relação linear entre a velocidade inicial da reação e a concentração do complexo de Irídio. O mesmo comportamento foi observado para acetato de sódio. Porém, para o substrato, não se observou dependência entre sua concentração e a velocidade inicial. Em relação à pressão de H_2 , verificou-se que sua relação com a velocidade dependia da pressão de H_2 . Assim, apenas em pressões abaixo de 15 atm, havia a relação linear com a velocidade inicial. Portanto, a concentração do complexo de Irídio, do acetato de sódio e a pressão do hidrogênio molecular estariam envolvidas na etapa determinante da reação.

Pelos estudos de labilidade isotópica do substrato deuterado em posição alfa, os autores pretendiam determinar se o catalisador estaria ligado prioritariamente à carbonila cetônica ou ao enol presentes no equilíbrio ceto-enólico (esquema 18).

Esquema 18. Representação da interação entre o complexo de Irídio e o substrato.

Os resultados obtidos pelos autores indicaram não ter havido troca isotópica. Assim sendo, os autores concluíram que a redução ocorre no tautômero cetona não no enol. Por fim, resultados de experimentos de RMN de ^{31}P permitiram a proposição de um estado de transição cíclico de 5 membros, em que o grupo carbonila cetônica e o grupo amino estão ambos associados ao metal de transição. (Esquema 19)

Esquema 19. Estado de transição constituído pelo complexo de Irídio e o substrato.

Os experimentos de RMN de ^{31}P consistiram em acompanhar a redução de dois diferentes substratos, quais sejam um β-cetoéster e um α-amino-β-cetoéster, nas mesmas condições reacionais e na presença do mesmo catalisador, cuja estrutura está representada na figura 4.

Figura 4. Estrutura do complexo constituído pelo Irídio e o ligante S-MeO- BIHEP empregado nas reações de redução dos β -cetoésteres.

Durante a redução do alfa-amino-beta-cetoéster, foram observados dois novos sinais que diferiam dos sinais característicos do complexo e que foram atribuídos a uma possível associação substrato/catalisador. Já no caso da redução do β -cetoéster não substituído, estavam presentes, no espectro de RMN de ^{31}P , apenas os sinais esperados para o complexo de Irídio. Estes fatos experimentais foram considerados, pelos autores, como consistentes com a formação do estado de transição proposto para a redução dos α -amino- β -cetoésteres.

I.1.4. Via funcionalização de aminoácidos proteinogênicos

Easton et.al.²¹ apresentaram a síntese de um derivado da β -fenilserina, a partir da modificação do aminoácido (*S*)-fenilalanina. Inicialmente, a fenilalanina sofre uma dupla proteção, sendo, assim, tratada com anidrido ftálico e esterificada. Após esse procedimento, houve uma bromação radicalar do substrato que produziu uma mistura diastereomérica de halo-derivados. O tratamento dessa mistura com nitrato de prata, em uma solução de água/acetona (2/3), resultou no produto que apresentava uma relação diastereomérica de 5:1 e um rendimento de 93%. (Esquema 20)

Esquema 20. Introdução de um grupo OH em posição β- do aminoácido (S)-fenilalanina

Easton et.al.²¹ atribuíram a diastereosseletividade observada ao ataque nucleofílico à conformação mais estável do carbocátion intermediário. (Figura 5)

Figura 5. Modelo mecanístico para a substituição nucleofílica no intermediário catiônico.

Hutton²² ampliou os resultados obtidos por Easton et al²¹, investigando a mesma rota sintética, agora aplicada a derivados arílicos da (S)-fenilalanina (Esquema 21)

Entrada	R ₁	R ₂	<i>Treo;Erythro</i>
A	MeO	MeO	1:1
B	MeO	H	1,7: 1
C	H	H	5:1
D	AcO	AcO	5:1
E	AcO	H	6:1
F	I	H	6:1
G	AcO	I	7:1
H	AcO	Cl	9:1

Esquema 21. Influência dos substituintes no anel aromático dos substratos sobre a diastereosseletividade da reação de substituição nucleofílica estudada por Hutton²².

O autor ²² verificou que substituintes retiradores de elétrons favoreciam a diastereosseletividade da reação de substituição por água. Assim, sugeriu que o fator de maior influência na estereosseletividade deve ser a estabilidade do carbocátion intermediário. Em compostos contendo, em seu anel aromático, grupos retiradores de elétrons, a necessária estabilização ocorreria pela participação do grupo carbonila, com formação de um intermediário de estrutura mais rígida (figura 6). O ataque nucleofílico seria agora mais direcionado. Já no caso dos substituintes doadores de elétrons, a deslocalização da carga é a responsável por estabilizar o intermediário. Portanto a interação entre a carbonila e o carbocátion é reduzida, proporcionando, assim, maior liberdade conformacional ao carbocátion formado.

Figura 6. Modelo estrutural do carbocátion intermediário.

I.1.5. Via reações Pericíclicas

Harwood et.al.²³ demonstraram que é possível obter β -hidróxi- α -aminoácidos pela adição 1,3-dipolar entre aldeídos e derivado imínico da morfolina. (Esquema 22)

Entrada	Solvente	Rendimento(%)	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)
A	Tolueno	69	-87,5
B	Tolueno	61	-108,1
C	Tolueno	45	-145,2
D	Tolueno	50	-110,4
E	Tolueno	51	-17,5
F	Benzeno	86	18,1
G	Benzeno	80	13,7
H	Benzeno	80	-26,8

Esquema 22. Adição 1,3 dipolar entre aldeídos e um derivado imínico da morfolina

Quanto à estereosseletividade desta ciclo-adição, ela seria resultado do ataque à face menos impedida de uma azometino-ilida de geometria *E*, como representado na figura 7.

Figura 7: Modelo mecanístico da reação pericíclica entre o a azometino-ilida e o benzaldeído.

Para a hidrogenólise dos produtos da cicloadição foi empregado o catalisador de Pearlman, na presença de TFA e $H_{2(g)}$. Esse método é reconhecidamente eficiente para a concomitante N-desbenzilação e O-desbenzilação. Esse tipo de reação teve sucesso no caso dos derivados da morfolina em que $R=Ar$. Porém, para os exemplos em que $R=$ grupo alquil, foi necessária uma etapa adicional de hidrólise, antes de ser efetuada a hidrogenólise. (Esquema 23)

Esquema 23. Obtenção do aminoácido desejado via a hidrogenólise.

I.1.6. Via reação de Strecker

A reação de Strecker é classicamente empregada para a síntese de α -aminoácidos a partir de aldeídos. Este tipo de reação foi empregado por Davis et.al.²⁴ que obtiveram beta-hidróxi-alfa-aminoácidos a partir de reação entre β -hidróxi-aldeído de configuração definida com o (*S*)-*p*-toluenosulfinamida, na presença de um composto de titânio. Após o work-up reacional, o bruto produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica. Segundo o autor, o centro estereogênico, presente no composto (*S*)-*p*-toluenosulfinamida, seria o responsável pelo controle estereoquímico da etapa posterior de adição. Subsequentemente, a sulfinimina resultante foi tratada com um complexo de alumínio e, a aminonitrila, formada pela adição de cianeto ao carbono imínico, foi hidrolisada, resultando no β -hidróxi- α -aminoácido desejado. (Esquema 24)

Esquema 24. Rota sintética de obtenção de um β -hidróxi- α -aminoácido via reação de Strecker.

Segundo os autores²⁴, a estereosseletividade observada seria resultado da formação de um estado de transição do tipo cadeira em que o ataque nucleofílico do íon cianeto seria dirigido a uma das faces do grupo imínico (Figura 8)

Figura 8. Estado de transição para a adição de cianeto à sulfilimina.

I.1. 7. Via Aaminação Eletrofílica

Genet et al.²⁵ prepararam derivados da treonina pela aaminação eletrofílica de β -hidróxi-ésteres. (Esquema 25)

R	Rendimento	Excesso diastereomérico de A
Me	58%	64%
Et	57%	54%

Esquema 25. Aaminação eletrofílica de β -hidróxiésteres.

Em uma primeira tentativa, os autores utilizaram um derivado da hidroxilamina como agente aminante, sem obter sucesso. Porém, o emprego do azo-di-carboxilato de terc-butila (DBAD) resultou no produto desejado com rendimentos e excessos diastereoméricos moderados.

I.1.8. Via Reações multicomponentes

Reações multicomponentes são alternativas sintéticas interessantes, pois, pelo seu emprego, se pode obter o produto de interesse em uma única etapa reacional, partindo de três ou mais reagentes. Essa estratégia foi empregada por Hu et. al.²⁶ para a síntese dos β -hidróxi- α -aminoácidos. Em seu artigo, os autores apresentaram uma reação one-pot entre fenil-diazoacetato, anilina e um aldeído aromático, na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Apesar das possibilidades de reações paralelas, foi observada a formação de apenas os produtos A e B. (Esquema 26)

<i>Entrada</i>	<i>R</i>	Rendimento de A(%)	A:B	Isômero de A (Treo:Erythro)
1	4-NO ₂	74%	79:21	52:48
2	4-NO ₂	91%	91:9	47:53
3	H	19%	23:77	30:70
4	H	26%	31:67	32:68
5	4-OCH ₃	traços	<5:95	----

Esquema 26. Síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos via reação “one-pot”, entre um azo derivado, anilina e aldeídos aromáticos.

Com a utilização de aldeídos aromáticos com diferentes substituintes, os autores observaram que grupos retiradores de elétrons a uma maior razão entre os produtos A:B. Porém, no caso de grupo doadores de elétrons havia diminuição desta razão, sendo até mesmo observada uma inversão nesta proporção, com formação majoritária do produto B (entrada 5 do esquema 26).

Adicionalmente, os autores variaram a natureza dos substituintes aromáticos do fenil-diazoacetato e da anilina. Assim foi observado que substituintes aromáticos doadores de elétrons aumentavam a relação A:B enquanto que para substituintes retiradores havia a diminuição desta razão, um comportamento inverso ao observado para os aldeídos substituídos.

Em uma possível explicação para estes fatos experimentais, os autores²⁶ propuseram um possível mecanismo de reação, com a formação intermediária de uma ilida de amônio que, ao reagir com os estudados produziria o produto de tipo **A**. Nessa proposta mecanística, grupo retiradores de elétrons aumentariam a eletrofilicidade do aldeído enquanto que grupo elétron- doadores aumentam a nucleofilicidade da ilida de amônio, o que justificaria, em cada caso, as razões observadas entre os dois produtos da reação. (Esquema 27)

Esquema 27. Proposta mecanística para a formação do aminoácido via reação de one-pot.

Em outro estudo dos mesmos autores²⁷, α -carbetóxi-etanal foi feito reagir com uma série de diazocetonas e de anilinas, em uma reação de uma única etapa, sob catálise de um complexo de ródio. Os β -hidróxi- α -aminoésteres obtidos nesse processo sintético apresentaram razões diastereoméricas com predominância do isômero de estereoquímica *anti* e

bons excessos enantioméricos para o diastereoisômero prioritário (Esquema 28)

R	Ar	Rendimento(%)	<i>anti:syn</i>	e.e(%)
Ph	C ₆ H ₅	78	79:21	85
Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	88	79:21	93
Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	85	75:25	93
Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	74	86:14	86
Ph	3,5Cl ₂ C ₆ H ₃	83	87:13	95
Ph	3,4F ₂ C ₆ H ₃	82	85:15	92
Ph	3,4Cl ₂ C ₆ H ₃	78	89:11	96
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	76	84:16	92
<i>m</i> -Br MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	63	76:24	86
<i>p</i> -Br C ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	65	66:34	86
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	71	78:22	93
β -Naftil	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	68	72:28	86
isobutenil	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	58	70:30	89
ciclohexil	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	61	83:17	91

Esquema 28. Síntese de β -hidróxido- α -aminoéster por Hu et al.²⁷

No mesmo trabalho, quando foram modificados os substituintes da diazoacetofenona e da anilina, houve apenas pequenas mudanças na diastereo- e na enantiosseletividade da reação.

Os autores²⁷ concluíram que a alta estereosseletividade é devida ao emprego do ácido quiral de Bronsted quiral. No esquema 29, está apresentado o caminho reacional proposto para a reação estudada.

Esquema 29. Mecanismo parcial para a reação estudada por Hu et al²⁷.

I.1.9. Reações aldólica assimétricas

I.1.9.1. Via formação de Bis-lactimas

Em 1980, Schöllkopf^{28,29} apresentou um novo método para a síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos, partindo de bis-lactimas. Esses compostos são estruturas cíclicas que podem ter resíduos de aminoácidos quirais. Assim, essa parte quiral tem a função promover o novo centro estereogênico durante a reação aldólica entre a bis-lactima e o composto carbonílico. No esquema 30, está exemplificada a formação dos beta-hidróxi-alfa-aminoésteres a partir de Bis-lactima que contém, em sua estrutura, resíduos de (S)-alanina.

Entrada	R1	R2	Rendimento (%)	Indução assimétrica do C3(%) Config.	Indução assimétrica do C7(%) Config.
1	H	H	70	85 <i>R</i>	---
2	CH ₃	CH ₃	80	80 <i>R</i>	---
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	89	>95 <i>R</i>	---
4	C ₆ H ₅	CH ₃	70	86 <i>R</i>	41 <i>R</i>
5	C ₆ H ₅	H	72	76 <i>R</i>	21 <i>R</i>
6	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	69	73 <i>R</i>	48 <i>R</i>

Esquema 30. Resultados para o aduto **A** pelo método apresentado por Schöllkopf²⁸

I.1.9.2. Empregando oxazolidinonas como auxiliares quirais

Um método eficiente para a síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos, de configuração definida, consiste no emprego de oxazolidinonas como auxiliares quirais. Utilizando esse método, Evans e Weber^{30,31} apresentaram a síntese de alguns aminoácidos dentre os quais o MeBmt (**5A**). A síntese deste aminoácido em questão tem grande importância, pois constitui a estrutura do imunossupressor ciclosporina. O esquema 31 apresenta a síntese desenvolvida por Evans e Weber para obtenção dos β -hidróxi- α -aminoácidos³¹.

Aldeído	Rendimento(%) ^a	<i>syn/anti</i> ^a	Aduto
A	73	94:6	5A
B	71	97:3	5B
C	81	93:7	5C
D	92	99:1	5D
E	75	91:9	5E
F	91	99:1	5F

^a Resultados para a primeira etapa do processo sintético

Esquema 31. Resultados de rendimento e razão diastereomérica para a tio-oxazolidona (**2**) formada na primeira etapa sintética.

I.1.9.3. Pelo emprego de reagentes ou catalisadores organometálicos

Um método bastante inovador para a síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos com alta pureza ótica, faz uso de complexos de níquel como auxiliares quirais. Em uma primeira etapa desse processo, são sintetizados os ligantes que, associados a um sal de níquel, gerarão complexos quirais.

Como exemplo desse método, pode ser citado o trabalho de Belokon et.al.³² em que foi sintetizado o ligante (S)-BPB.glicina. A construção desse ligante envolveu a reação da (S)-prolina com a benzofenona e a glicina. O complexo desse ligante com níquel foi feito reagir com diferentes aldeídos. Nessa reação, o emprego de NaH teve a função de gerar o enolato da glicina que teve a função de nucleófilo frente ao aldeído. A hidrólise do novo complexo conduziu aos esperados β -hidróxi- α -aminoácidos, de estereoquímica *syn*, em bons rendimentos (esquema 32)

R= A- $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$
 B- $(\text{CH}_3)_3\text{CCHO}$
 C- CH_3CHO
 D- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$
 E- CH_3COCH_3

RCHO	Rendimento(%)	e.e(%)
A	87%	96
B	62%	81
C	66%	95
D	55%	94
E	80%	99

Esquema 32. Rota sintética para β -hidróxi- α -aminoácidos, empregando complexos de níquel.

Oxazolinas e oxazolidinas são compostos precursores de β -hidróxi- α -aminoácidos. Assim sendo, serão citados alguns trabalhos em que esse tipo de composto foi obtido, via reações aldólicas, de forma estereosseletiva.

I.1.9.4. Preparação de oxazolinas como precursores de β -hidróxi- α -aminoácidos.

Ito et. al.³³ relataram a síntese de oxazolinas na presença de complexo de ouro. As oxazolinas foram preparadas a partir de reações aldólicas nas quais um complexo de ouro desempenhou a função de catalisador quiral. (esquema 33)

Aldeído	Ligante 1	Rendimento(%)	<i>trans</i> (5)/ <i>cis</i> (6)	<i>trans</i> -5 e.e.(%)	<i>cis</i> -6 e.e.(%)
3a	1a	98	89/11	96%	49%
	1b	91	90/10	94%	4%
3b	1a	83	81/19	84%	52%
	1b	97	80/20	87%	0%
3c	1b	89	91/9	95%	31%
3d	1a	100	84/16	72%	44%
3e	1a	99	98/2	92%	----
3f	1a	95	97/3	90%	----
	1b	96	98/2	81%	----
3g	1a	100	100/0	97%	----

Esquema 33. Resultados para apreparação de oxazolinas empregando um catalisador de ouro com ligante quiral.

Como se pode observar pela análise dos dados do esquema 33, as *trans*-oxazolininas foram obtidas de forma estereosseletiva. Para investigar a origem dessa pronunciada indução assimétrica, os autores repetiram as mesmas reações, porém empregando ligantes análogos (B e C). (Figura 9)

Figura 9. Catalisadores empregados por Ito et. al.³³

Para o ligante **B**, foi obtido um excesso enantiomérico de apenas 26%, enquanto que pelo emprego do ligante **C** foi observada racemização do produto. A queda na enantiosseletividade parece indicar que a distância entre o grupo amino e a porção organo-metálica do ligante tem importância fundamental para o sucesso desta síntese assimétrica. Reações efetuadas na presença de outros ligantes, tais como CHIRAPHOS, DIOP e *p*-Tol BINAP, também não produziram oxazolininas de forma estereosseletiva.

Como esperado, a hidrólise das oxazolininas preparadas conduziu aos β-hidróxi-α-aminoácidos com manutenção da configuração original. (Esquema 34)

Esquema 34. Transformação de oxazolininas em β-hidróxi-α-aminoácidos

Em outro estudo, Dixon et.al.³⁴ apresentaram a síntese de oxazolininas a partir de complexos de prata. Baseados em estudos anteriores, os autores

propuseram, para a preparação de oxazolidinas, o emprego de pré-catalisadores derivados do alcaloide 9-amino-(9-deoxy)-epicinchona. (esquema 35).

Entrada	R	R ₁	Rendimento(%)	e.d.(%)	e.e(%)
1	<i>t</i> -Bu	Ph	72	21:1	96
2	<i>t</i> -Bu	Ph	76	21:1	92 ^a
3	<i>t</i> -Bu	3-Br-C ₆ H ₄	69	10:1	92
4	<i>t</i> -Bu	4-F-C ₆ H ₄	77	15:1	92
5	<i>t</i> -Bu	4-MeO-C ₆ H ₄	60	13:1	89
6	<i>t</i> -Bu	C(Me) ₂ -CO ₂ Me	89	16:1	81
7	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	81	99:1	91
8	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	85	48:1	61
9	Me	Ph	73	14:1	81

a- A reação foi realizada na presença do pré-catalisador **B**.

Esquema 35. Preparação de oxazolidinas catalisada por complexos constituídos por óxido prata e o pré-catalisador **A**.

Nesse estudo foram também empregados diversos compostos de prata, ouro e cobre. Porém, apenas o emprego do óxido de prata, formador do complexo com o alcaloide, apresentou resultados de excessos enantiomérico superiores 90%. Dentre os derivados de cinchona experimentados, os ligantes **A** e **B** foram os de maior efetividade na diastereo- e na enantiosseletividade da reação. Dixon et.al.³⁴ sugeriu que as interações metal-pré-catalisador seriam determinadas pelas características ácido-base de Pearson, tanto do metal a ser empregado, quanto dos sítios do pré-catalisador. Desta forma, o metal se

associaria ao fósforo, deixando, assim, o sítio do nitrogênio livre para atuar como uma base orgânica. (Figura 10)

Figura 10. Modelo associativo do íon metálico com o pré-catalisador.

I.1.9.5. Preparação de oxazolidinas ou de seus produtos de hidrólise, os β -hidróxi- α -aminoácidos.

Somfai et.al.³⁵ propuseram um método de preparação de oxazolidinas baseado na adição 1,3-dipolar de azometino-ilidas a aldeídos. Inicialmente, os autores efetuaram a reação de uma ilida gerada a partir de um sal de N-metil-oxazólio com benzaldeído. Embora esta cicloadição 1,3-dipolar tenha resultado na esperada oxazolidina em bom rendimento, o produto não apresentou um excesso diastereomérico satisfatório. Com o objetivo de melhorar a diastereosseletividade da reação, Somfai et al³⁵ substituíram a ilida derivada do sal de oxazólio pela azometino-ilida derivada de um α -iminoéster. Nessa nova estratégia sintética, o α -iminoéster foi feito reagir com aldeídos, na presença de triflato de prata, trifenilfosfina e di-isopropilamina. A ilida seria formada e estabilizada pela associação a íons prata. Os resultados obtidos para os experimentos entre o α -iminoéster derivado da cetimina da glicina e aldeídos estão apresentados no esquema 36 que se segue:

R	Conversão (%)	<i>trans/cis</i> (oxazolidina)	<i>syn/anti</i> (amino-éster)
Ph	89	58:1	18:1
4-FC ₆ H ₄	89	26:1	16:1
4-BrC ₆ H ₄	83	18:1	3:1
4-MeOC ₆ H ₄	<10	----	----
3-BrC ₆ H ₄	95	18:1	11:1
3-MeOC ₆ H ₄	78	46:1	13:1
2-MeC ₆ H ₄	51	36:1	3:1
Furila	94	1,5:1	1,3:1

Esquema 36. Resultados obtidos por Somfai et al³⁵ cicloadição 1,3-dipolar da azometino-ilida com aldeídos.

O mesmo tipo de reação foi efetuado utilizando-se, como substrato um α -iminoéster derivado de uma aldimina em lugar de uma cetimina. Neste caso, foi observada a formação exclusiva de uma mistura de oxazolidinas *cis* e *trans*,

com baixo excesso diastereomérico. Cabe ressaltar que, quando se utilizou o α -iminoéster derivado da cetimina da glicina, além de uma oxazolidina majoritária de estereoquímica *trans* foi observada a formação, como subproduto, de um β -hidróxi- α -aminoéster. Este último fato experimental chamou a atenção dos autores, que passaram a considerar a probabilidade da ocorrência de dois diferentes mecanismos, caso fosse empregada a aldimina da glicina ou a correspondente cetimina. Tais mecanismos estão representados no esquema 37. Nesta proposta mecanística, no caso da aldimina, ocorreria uma adição 1,3-dipolar direta entre a ilida e o aldeído, com a formação exclusiva de uma oxazolidina (**B**). Já no caso de uma cetimina, o mecanismo consistiria em uma adição aldólica envolvendo a ilida da cetimina e o aldeído. A formação do subproduto (**D**) justificar-se-ia pela protonação da ilida intermediária por impurezas ácidas provenientes da oxidação do aldeído no próprio meio reacional. No caso da adição aldólica, os íons prata, presentes estariam coordenados tanto à ilida como ao aldeído. Esta coordenação seletiva entre as faces da imina e do aldeído seria responsável pela diastereosseletividade observada.

Esquema 37. Possíveis mecanismos para as reações da aldimina ou cetimina da glicina com aldeídos.

Outros dados experimentais corroboraram o modelo mecanístico proposto:

- reversibilidade do aduto *anti*, observada no seguinte experimento: Quando o aduto *anti* isolado foi re-submetido às condições da reação, foi observada a formação das oxazolidina *cis* e *trans*. Além disso, pôde-se identificar a presença da cetimina da glicina e do aldeído originalmente empregado. Portanto, o aldol **D** sofreria uma reação de retro-aldol.
- Em tratamento análogo ao descrito no item anterior, a oxazolidinas isolada não sofreu qualquer modificação estrutural, conservando-se intacta.
- A adição de 10% em mol de N,N-di-isopropiletil benzoato aumentou tanto o rendimento como a diastereosseletividade da reação em que se utilizou a cetimina da glicina. Este fato sugere que a formação do aldol se dê por protonação do aldolato **C**. Portanto, quando há diminuição da disponibilidade de prótons no sistema, há a preferência do produto aldólico cicilizar.

Baseados nestas informações, Somfai et.al.³⁵ sugeriu que o mecanismo reacional dependerá da natureza do substrato sendo que no emprego da cetimina da glicina é sugerida a formação do produto via a adição adólica.

Lou et.al.³⁶ apresentou um trabalho semelhante, porém propondo a proteção do aldol formado com di-carbonato de di-terc-butila (Boc₂O), para que fosse evitada a reação de retro-aldol. Cabe ressaltar que neste caso, a proteção do oxigênio no aldolato, evitou também, a formação da oxazolidina intermediária. (esquema 38)

R	Rendimento(%)	Excesso diastereomérico
Ph	90	15:1
3-F-4-Cl-C ₆ H ₅	84	10:1
4-CF ₃ -C ₆ H ₅	92	8:1
3-NO ₂ -C ₆ H ₅	95	8:1
2-BnO-C ₆ H ₅	71	10:1
1-Naftil	72	15:1
81	9:1
4-piridila	95	10:1
85	8:1
76	8:1
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	80	5:1
<i>t</i> -Bu	73	>20:1

Esquema 38. Resultados obtidos por Lou et.al.³⁶ na reação da cetimina da glicina com aldeídos.

Também empregando complexos metálicos, Shibasaki et.al.³⁷ apresentaram a síntese de derivados de β-hidróxido-α-aminoácidos, efetuada na presença de espécies organometálicas mistas de lantânio e metais alcalinos. (Figura 11)

Figura 11. Alguns catalisadores empregados por Shibasaki et al.³⁷.

Dentre os catalisadores utilizados pelos autores, o que mostrou melhor desempenho foi o de tipo A, em uma associação lítio/lantânio.

Além da influência do tipo de catalisador, os autores investigaram como os substituintes presentes na cetimina da glicina afetavam a estereosseletividade. Verificou-se que a cetimina derivada da 4-clorobenzofenona, descrita no esquema 39, mostrou-se mais reativa. Em função desse fato experimental, essa cetimina passou empregada em uma ampliação do estudo, variando, agora, os aldeídos empregados. Na tabela do esquema 39 estão apresentados os resultados assim obtidos.

(S)-LLB = $Li_3[La(S\text{-binol})_3]$

Aldeído	Rendimento (%)	anti/syn	e.e.(%) anti	e.e.(%) syn
93	59:41	74	20
73	70:30	69	18
71	86:14	76	----
89	28:72	42	1
82	61:39	19	2

Esquema 39. Resultados obtidos para a reação de uma cetimina da glicina com aldeídos na presença de catalisadores bi-metálicos.

Molinski et. al.³⁸ também efetuaram a reação aldólica da cetimina da glicina com aldeídos, porém gerando quantitativamente o enolato da cetimina da glicina. As reações desse enolato com alguns aldeídos foram efetuadas na presença de (-)-esparteína que esperar-se-ia ser o agente indutor de quiralidade. Os resultados obtidos pelos autores estão representados na tabela que compõe o esquema 40.

R	Rendimento(%)	A:B	e.e.(%) A	e.e.(%) B
<i>i</i> -Pr	68	2:1	60	56
BnOCH ₂	62	2,3:1	58	56
<i>c</i> -Hex	63	1:1	42	39
<i>n</i> -Hex	52	1:1	45	49
C ₆ H ₅	71	1,9:1	57	56
2-naftila	69	3:1	52	55
2-furila	75	2,5:1	53	50

Esquema 40. Resultados da reação do enolato da cetimina da glicina com aldeídos, na presença de (-)-esparteína.

Como se pode de verificar, a mediação da (-) - esparteína na reação aldólica resultou em rendimentos e excessos enantiomérico razoáveis para diversos aldeídos empregados.

I.10. Pelo emprego de catalisadores não metálicos, derivados de alcaloides da *Cinchona*.

I.10.1. Reações aldólicas via enolato ou via sililenol éter.

As bases de Schlesinger, como por exemplo, o BTTP, permite efetuar, com sucesso, várias reações em que um enolato é gerado intermediariamente. Castle et.al.³⁹ empregaram esse tipo de base, porém associado a um alcaloide derivado da *Cinchona*, para efetuar a reação de adição aldólica assimétrica da cetimina da glicina a aldeídos. Em experimentos iniciais, foram testados diversos catalisadores, porém apenas aquele contendo um anel aromático tri-fluorado, e com a hidroxila do alcaloide transformada em grupo alilóxi, conduziu a um excesso enantiomérico satisfatório. Assim, esse catalisador foi escolhido para a investigação da influência da estrutura do aldeído na estereosseletividade. Os dados referentes a tais reações estão expressos no esquema 41.

R	Rendimento (%)	<i>anti/syn</i>	<i>anti ee</i> (%)	<i>syn ee</i> (%)
PhCH ₂ CH ₂ (a)	64	1:1,3	33	80
BnOCH ₂ (b)	70	1:1	45	83
<i>p</i> -NO ₂ PhCH ₂ CH ₂ (c)	74	1:1,3	60	75
<i>p</i> -OMePhCH ₂ CH ₂ (d)	78	1:1,2	10	50
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂ (e)	46	1:1,2	19	60
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ (f)	34	1:1,2	6,5	52

Esquema 41. Resultados para reações de adição aldólica entre a cetimina da glicina e aldeídos, na presença de uma base de Schlesinger.

Como se pode verificar pela análise dos dados apresentados no esquema 41, embora fossem obtidos produtos como praticamente nenhuma diastereosseletividade, o excesso enantiomérico para o isômero *syn* era consideravelmente maior do que para o isômero *anti*. Cabe lembrar que, para este tipo de alcaloide, é proposto um modelo de associação por três pontos e que consiste de uma ligação de hidrogênio e duas interações do tipo $\pi-\pi$. Este

conjunto de interações seria responsável pela associação predominante a uma das faces do enolato e, portanto, pela estereosseletividade observada.

Em um trabalho em que fizeram uso da reação aldólica de Mukayama, Corey et.al.⁴⁰ utilizaram, como catalisador, outro alcaloide derivado da Cinchona. Nesta reação foi utilizado o enol de silício da cetimina da glicina, que foi feito reagir com vários aldeídos. No esquema 42 estão apresentados os resultados obtidos pelos autores, após a hidrólise de uma mistura de uma oxazolidina trans e de um aduto syn.

R	Rendimento (%)	syn/anti	ee(%) syn	ee(%) anti
<i>i</i> -Pr	70	6/1	95	83
<i>c</i> -Hex	81	13/1	88	46
<i>n</i> -Hex	79	3/1	89	91
Cl(CH ₂) ₃ -	48	1/1	82	86
Ph(CH ₂) ₂ -	64	1/1	72	86
<i>i</i> -Bu	61	3/1	76	70

Esquema 42. Resultados obtidos por Corey et al.⁴⁰ para a reação aldólica de Mukayama entre o enol de silício da cetimina da glicina e aldeídos alifáticos.

Como se pode observar, o maior excesso diastereomérico resultou do emprego do ciclohexano-1-carboxaldeído. Para explicar esse resultado inusitado, Corey e al.⁴⁰ sugeriram a existência de interações de van der Waals entre o grupo ciclohexila do aldeído e o grupo terc-butila e um dos grupos fenila da cetimina. No caso dos outros aldeídos, a baixa diastereosseletividade estaria relacionada a uma menor intensidade das interações de van der Waals. Já a interação entre os substratos e o catalisador ocorreria com o enolato formado e o nitrogênio do catalisador. Essa explicação foi estendida aos outros aldeídos.

I.10.2. Pelo emprego de catálise de transferência de fase

Em uma série de três artigos, Yaozhong et. al.^{41,42,43} apresentaram dois métodos de síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos a partir de iminas e de sua reação aldólica com aldeídos. Em ambos os métodos, o sistema reacional é heterogêneo do tipo sólido-líquido. Nos dois casos, o produto de reação era uma mistura de oxazolidinas e do aduto aberto. O primeiro método consistia no emprego de K_2CO_3 sólido como base geradora do enolato e metanol como solvente dos reagentes orgânicos. Já no segundo método, foi utilizada a mesma base, acetonitrila como solvente, e foi adicionado um catalisador de transferência de fase, o TEBAAC. (esquema 43)

Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rend(%) K ₂ CO ₃ / Metanol	Rend(%) Cat./K ₂ CO ₃ / CH ₃ CN
1	Et	H	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	H	88	95
2	Et	H	4-ClPh	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	H	95	----
3	Et	H	Ph	C ₆ H ₅	H	70	64
4	Me	H	Ph	H	Me	80	82
5	Et	H	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H	75	75
6	Et	H	4-ClPh	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H	92	----
7	Me	H	4-ClPh	H	Me	80	----
8	<i>t</i> -Bu			<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	H	75	----
9	<i>t</i> -Bu			<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H	94	----
10	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H	Me	----	85
11	Et	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H	----	95
12	Et	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	H	----	96

Em ambos os métodos foram verificados bons rendimentos. Porém, não houve qualquer estereosseletividade na formação dos produtos, sendo ainda observados os estereoisômeros dos produtos abertos (**A**) e dos produtos fechados (**B**). A exceção está no emprego do derivado de cânfora, no qual foi observada a relação isomérica dos adutos Threo/Erithro= 10/13 e os excessos

enantioméricos de 60% para o isômero Threo e 70% para o isômero Erythro. (entrada 8 do esquema 43)

À procura de um método que conduzisse a bons excessos diastereomérico- e enantiomérico e no qual se evitasse o uso de catalisadores organometálicos, Gasparski e col⁴⁴ empregaram o catalisador cloreto de *N*-Benzilcinchonidínio em reações aldólicas diretas. (esquema 44)

entrada	R	Rendimento (%) ^a	e.d.(%)	ee(%) Threo/erithro
1	CH ₃	46	14	
2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	54	43	
3	(CH ₂) ₅ CH ₃	81	39	12/7
4	(CH ₂) ₂ CH=CH ₃	74	40	
5	<i>cis</i> (CH ₂) ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ CH ₃	74	56	
6	CH ₂ CH ₂ CO ₂ R' R'=isopropil; Benzila; <i>p</i> -nitrobenzila; 9-Fluorenila	0	----	
7	Ph	92	0	
8	CH ₂ CH ₂ Ph	76	33	6/6
9	CH ₂ CH ₂ (Ph-4-OCH ₃)	85	40	

Esquema 44. Resultados de reações aldólicas empregando um catalisador de transferência de fase de configuração definida⁴⁴.

Nesse estudo, foram obtidos bons resultados em termos de rendimento de produto, porém com uma baixa diastereosseletividade. Já excesso enantiomérico obtido foi baixo para os produtos determinados.

Este primeiro trabalho parecia que o emprego da catálise de transferência de fase não era uma método promissor para a síntese de β -hidróxi- α -aminoácidos de configuração definida. Porém, alguns anos mais tarde, Maruoka et.al.^{45,46}, empregando um catalisador quiral tetra-naftílico, na reação da cetimina da glicina com aldeídos, obtiveram resultados mais promissores. Em experimentos iniciais, foram obtidos produtos com bons excessos diastereomérico- e enantiomérico razoáveis. Porém, foi observado que com o decorrer do tempo, havia uma diminuição significativa dos excessos enantiomérico e diastereomérico de um dos isômeros (*anti*). (esquema 45)

Entrada	Tempo de reação(h)	Rendimento (%)	anti/syn	e.e. (anti/syn) (%)
1	0,25	70	74/26	89/22
2	2	78	73/27	90/23
3	6	73	50/50	72/23
4	12	75	45/55	62/22

Esquema 45. Resultados, ao longo do tempo, obtidos por Maruoka e col⁴⁶ para a reação aldólica da cetimina da glicina com aldeídos.

Intrigados com esses resultados, os autores investigaram os fatores que poderiam contribuir para a perda da estereosseletividade em função do tempo. Em um primeiro momento, efetuaram a reação aldólica da cetimina da glicina com isobutiraldeído, porém em meio homogêneo e com geração quantitativa do enolato. Assim uma mistura racêmica da oxazolidina *trans* e do aldol *anti* foi obtida. (esquema 46)

Esquema 46. Formação da oxazolidina *trans* e o aduto *anti*.

Os produtos assim preparados foram isolados e tratados, em separado, com isobutiraldeído, base e na presença do catalisador tetra-naftílico, de modo a simular as condições anteriormente empregadas. (Esquema 47)

Esquema 47. Experimentos para determinar a origem da queda da estereosseletividade.

No caso do experimento realizado com o aduto *anti* isolado, verificou-se a formação de dois diastereoisômeros com um maior excesso enantiomérico para o produto *anti*. Contrariamente, na reação com a oxazolidina *trans* isolada, não houve qualquer mudança relevante. Diante desses resultados, os autores propuseram um mecanismo de reação em que, na etapa da adição aldólica, haveria um equilíbrio entre os reagentes e o aldol *anti*, sobre o qual o catalisador teria uma ação mais pronunciada como indicado no esquema 48.

Esquema 48. Representação da gradativa perda do excesso enantiomérico em função do tempo.

Além disso, o catalisador teria preferência de formação de um dos isômeros, produzindo, assim, o enantiômero *Anti* (2S, 3S). Porém, com o passar do tempo, o catalisador atuaria na reação retro-aldólica dos adutos *anti* numa espécie de resolução cinética. Para explicar o porquê de não haver perda de excesso enantiomérico para o aduto *syn*, é preciso lembrar que ele provinha da hidrólise ácida da oxazolidina *trans*, insensível às condições reacionais. Assim, embora a etapa de adição aldólica fosse reversível, a rápida ciclização do aduto *syn* preservaria sua integridade stereoquímica.

II. Objetivos

Nas últimas duas décadas, o olhar da química orgânica tem sido direcionado, com maior intensidade, para alternativas que possam mitigar os impactos ambientais produzidos pelas rotas sintéticas tradicionais. Para orientar ações nesse sentido, algumas diretrizes foram estabelecidas e segui-las é um dos maiores desafios para o químico orgânico.^{47a,b}

Além disso, cada vez mais se torna urgente estabelecer novos métodos sintéticos que permitam a formação de produtos com alta pureza ótica, preferencialmente por rotas catalíticas. Neste contexto, a catálise de transferência de fase (CTF) surge como uma alternativa às rotas clássicas de síntese, e sua principal vantagem é o emprego condições reacionais brandas. Inúmeras reações têm sido efetuadas na ausência de solventes e empregando bases não pirofóricas. Além disso, tem sido utilizados catalisadores quirais e não quirais, que são facilmente encontrados no mercado de reagentes, a preços acessíveis. Nosso grupo de pesquisa tem interesse em aplicar a CTF à preparação de intermediários importantes para a Síntese Orgânica. Nesse cenário, se insere o presente trabalho, em que se objetiva a preparação de β -hidróxi- α -aminoésteres por CTF. Na proposta original, foram considerados alguns fatores importantes tais como a facilidade de obtenção dos materiais de partida e a simplicidade intrínseca da rota em questão. Em função do acima exposto, optou-se por estudar uma reação aldólica direta entre o éster terc-butílico de uma cetimina da glicina e aldeídos aromáticos, efetuada na presença de catalisadores de transferência de fase quirais e não quirais. Resultados preliminares e de literatura indicaram a viabilidade de tais reações, mas que requeriam um estudo mais aprofundado. Pretendia-se, também, avaliar a viabilidade de transformar, os β -hidróxi- α -aminoácidos, obtidos pela hidrólise das oxazolidinas a serem preparadas, em aziridinas. Para tanto, seriam empregadas condições de transferência de fase, segundo método desenvolvido em nosso laboratório⁶.

III. Resultados e Discussão

III.1. Estudo da diastereosseletividade das reações aldólicas.

Estudos anteriores de nosso laboratório⁴⁸ haviam indicado que era possível promover a reação aldólica entre um éster terc-butílico da cetimina da glicina **1** e aldeídos aromáticos, obtendo-se uma mistura de oxazolidinas diastereoméricas. (Esquema 49).

Esquema 49. A adição aldólica entre o éster terc-butílico de uma cetimina da glicina **1** e aldeídos aromáticos.

Naqueles estudos, geralmente as bases utilizadas eram $\text{KOH}_{(\text{aq})}$, em uma concentração de 10% (m/v) ou $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ a 5%(m/v). As reações foram efetuadas na ausência de solvente e os melhores rendimentos foram obtidos pelo emprego do catalisador de transferência de Fase Aliquat-336. Em experimentos finais, pouco detalhados, a concentração da base foi reduzida a 1% (m/v) e a de catalisador a 2 mol%, com bons resultados. Com o objetivo de melhor explorar esta condição experimental e melhor investigar as características da reação em pauta, demos início ao trabalho experimental, repetindo algumas das experiências citadas e ampliando o estudo pelo emprego de dois solventes, quais sejam o diclorometano (polar) e o hexano (apolar) e diferentes catalisadores de transferência de fase. Os catalisadores 1-6 estavam disponíveis em nosso laboratório (figura 12)

Figura 12. Catalisadores empregados no presente trabalho.

Para justificar a escolha desses catalisadores, é necessário que recordemos alguns princípios da Catálise de Transferência de Fase.

III.1.1. Algumas considerações sobre o mecanismo das reações em CTF e a escolha dos catalisadores.

Existem, na CTF, algumas propostas de mecanismo para a transferência de íons, porém não há total consenso entre elas. Isso se deve a complexidade na investigação do mecanismo nos meios heterogêneos. A proposta mais aceita é a formação de uma interface (fase ômega) entre o meio aquoso e não aquoso, na qual os íons interagem com o catalisador, que por vez é responsável pela sua transferência para fase orgânica. A figura 13 representa, esquematicamente, a transferência de tais íons por intermédio do catalisador.

Figura 13: Modelo do mecanismo extrativo conhecido como o mecanismo Bränsdtröm-Montanari.⁴⁹

Com base nesse modelo, o mecanismo operativo em um sistema de catálise de transferência de fase pode ser dividido em duas etapas:

- O transporte do par iônico íon-catalisador da fase ômega para fase orgânica.
- A reação que ocorre na fase orgânica.

Considerando a importância relativa destas duas etapas para a cinética da reação, é possível classificar as reações em CTF em 4 tipos, como indicado na figura 14. Nesta figura, cada quadrante é definido pela velocidade da reação em fase orgânica e pela correspondente velocidade de transferência de íons. Estão também representados os catalisadores a serem empregados em cada caso.

Figura 14. Catalisadores a serem empregados em cada tipo de reação de transferência de fase.⁴⁹

Em função das características da reação, ou seja, da etapa determinante da velocidade de reação, será possível escolher o catalisador mais adequado. Assim, o emprego de um catalisador menos impedido estericamente, também denominado de “face aberta”, é indicado para reações que são limitadas pela transferência de íons entre fase. Por outro lado, para aquelas que são limitadas pela reação em fase orgânica, é indicado um catalisador mais volumoso (bolóide) que, estando menos associado ao contra-íon negativo, aumentará a capacidade nucleofílica do íon de interesse. Nesse último caso, haverá uma aceleração da reação em fase orgânica, pois o íon estará menos associado ao catalisador e, assim, mais disponível para a reação.

Já as reações em que as velocidades nas etapas de transporte e da fase orgânica são rápidas, são classificadas como reações da região rápida do diagrama da figura 14 e, portanto, é indicado o uso de qualquer catalisador de transferência de fase.

Finalmente, para reações que são limitadas tanto pela transferência de íons como pela reação em fase orgânica, sugere-se o uso simultâneo de dois catalisadores de transferência de fase.

Assim, para se determinar a possível etapa limitante da reação em estudo, foram empregados os catalisadores 1 e 2. O catalisador 1, o Aliquat 336, tem características boloidiais, enquanto que o catalisador 2, o brometo de N-cetil-N,N,N-trimetilamônio, pode ser classificado como um catalisador de face-aberta.

Já o emprego do grupo de catalisadores quirais (catalisadores 3,4,5 e 6) foi voltado para o estudo de indução de quiralidade nas reações aldólicas em questão. O foco nestes estudos foi verificar qual catalisador obteve o melhor desempenho. Vale ressaltar que, no caso do catalisador 6, os estudos foram preliminares e também não foi possível determinar o excesso enantiomérico devido a limitações encontradas durante o estudo.

III.1.2. Resultados dos experimentos em que as reações aldólicas de 1 com aldeídos foram efetuadas nos sistemas reagentes/H₂O , CH₂Cl₂/H₂O ou Hexano/H₂O.

Os resultados obtidos nos diferentes experimentos por nós realizados estão sumariados na tabela 1 que se segue:

Tabela 1. Conversão e a diastereosseletividade em três sistemas heterogêneos para a reação da cetimina **1** com o *p*-clorobenzaldeído, em presença de NaOH (aq) 1% m/v, com 10h de reação, a 25°C.

Oxazolidinas			
Catalisador	Condição experimental	Relação <i>cis/trans</i>	conversão ^a (%)
H ₂ O/Reagentes			
Sem catalisador		0,76	5,2%
1		somente <i>cis</i>	59%
2		somente <i>cis</i>	60%
3^b		somente <i>cis</i>	38% e 49% ^c
4^b		1,3	18% ^c
5^b		1,1	19% ^c

CH₂Cl₂/H₂O

Sem catalisador	somente <i>trans</i>	1,18%
1	0,8	10%
2	1,0	38%
3^b	2,0	29%
4^b	1,1	28%
5^b	4,3	34%

Hexano/H₂O

Sem catalisador	não reagiu	0%
1	Somente <i>cis</i>	46%
2	51	43%
3^b	Não reagiu	0%
4^b	Não reagiu	0%
5^b	Não reagiu	0%

a- A conversão foi determinada pelo registro do espectro de RMN de H do produto bruto, na presença de um padrão interno (acetonitrila); **b.** foram empregados 20% em mol de catalisador; **c.** reações de 16 horas.

Na ausência de catalisadores, a reação entre a cetimina **1** e o *p*-clorobenzaldeído mostrou-se muito lenta, a ponto de não se verificar qualquer conversão em produto quando se utilizou hexano como solvente. Nas reações catalisadas, foram observadas diferenças nas proporções diastereoméricas. Assim, na ausência de solvente, empregando os catalisadores **1-3**, houve a formação exclusiva da oxazolidina *cis*. Porém, quando as mesmas reações foram realizadas na presença de diclorometano, as relações diastereoméricas pouco diferiam da unidade. Em hexano, não houve reação na maioria dos

casos, mesmo com a adição de catalisador. Uma hipótese para explicar esse resultado reside na maior lipofilicidade dos catalisadores **1** e **2** que se dissolveriam na fase orgânica, o que permitiria um maior contato com os reagentes e, portanto, uma maior eficiência catalítica. A favor dessa explicação está o fato de que, em diclorometano, deve se dissolver todos os catalisadores e, assim, as taxas de conversão em produto são comparáveis.

Quanto à eficiência catalítica, observou-se que o uso do catalisador **1**, contendo longas cadeias orgânicas (bolóide) e o catalisador **2** menos impedido (de face aberta) conduziu a rendimentos de produto comparáveis. Este fato parece indicar que as etapas de transferência e a reação em fase orgânica são igualmente importantes para a cinética do processo. Por outro lado, quando foram utilizados os catalisadores **3-5** foi necessário aumentar sua concentração (20 mol %) e prolongar o tempo de reação, para que se observasse uma quantidade detectável de produto. Porém, mesmo nessas condições, não houve reação na presença do solvente hexano.

Dando sequência ao trabalho, efetuaram-se as mesmas reações com três outros aldeídos aromáticos para que se pudesse verificar uma possível influência dos substituintes do anel aromático sobre a diastereosseletividade da reação. Os resultados desses experimentos estão sumariados na tabela 2.

Tabela 2. Diastereosseletividade e rendimentos para as reações entre a cetimina **1** e aldeídos aromáticos (ArCHO em que Ar = C₆H₄-4-NO₂ ; C₆H₄-3-Cl ; C₆H₅) com 10h de reação.

Catalisador	<i>p</i> -nitrobenzaldeído			<i>m</i> -clorobenzaldeído			Benzaldeído		
	Condição experimental	Oxazolidinas Relação cis/trans	Conv. ^a (%)	Condição experimental	Oxazolidinas Relação cis/trans	Conv. ^a (%)	Condição experimental	Oxazolidinas Relação cis/trans	Conv. ^a (%)
	H ₂ O/Reagentes			H ₂ O/Reagentes			H ₂ O/Reagentes		
Sem cat.		Somente trans	5		Não efetuada			Não efetuada	...
1		0,8	50		0,5	67		1,2	33
2		0,8	60		0,5	54		0,7	20
3^{b,c}		0,3	49		0,2	54		0,6	27
	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O			CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O			CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O		
1		0,3	52		0,4	40		não reagiu	...
2		0,4	51		0,3	44		não reagiu	...
	Hexano/ H ₂ O			Hexano/ H ₂ O			Hexano/ H ₂ O		
Sem cat.		0,2	9		somente trans	1,5		não efetuada	...
1		0,6	31		1,0	29		não efetuada	...
2		0,4	33		0,8	16		não efetuada	...
3^b		0,4	24		somente trans	5		não efetuada	...

a- Rendimento determinado pelo registro do espectro de RMN de H-1 do produto bruto, na presença de um padrão interno (acetonitrila); **b-** foram empregados 20% em mol de catalisador; **c-** Reações de 16 horas.

Para essas novas reações, o benzaldeído foi o substrato menos reativo, como é esperado em função da conjugação entre o anel aromático e o grupo carbonila, o que diminui a eletrofilicidade do carbono carbonílico. Quanto à conversão em produto, as reações em hexano foram as que produziram as menores taxas. Este resultado pode estar relacionado à polaridade do estado

de transição da adição aldólica. Assim, um estado de transição polar será menos estabilizado em solventes apolares como o hexano. Portanto, a cinética da reação se tornará mais lenta nesse solvente, proporcionando um rendimento menor, no mesmo tempo de reação.

Quanto à diastereosseletividade das reações com os três novos aldeídos, ela não era afetada pela mudança do sistema reacional (reagente/H₂O, Hexano/H₂O ou CH₂Cl₂/H₂O), ou pela mudança de catalisador.

Um dado interessante diz respeito à grande diferença observada na proporção diastereomérica nas reações catalisadas empregando o *p*-clorobenzaldeído, em comparação com as reações dos outros três aldeídos. Para que se possa propor uma explicação para esse fato, é preciso relatar algumas observações experimentais:

- (i) Nas reações efetuadas com *p*-clorobenzaldeído, na ausência de solvente e na presença dos catalisadores **1-3**, era nítida a formação de um sólido floculoso, cuja massa crescia ao longo do tempo. Este comportamento não era observado em diclorometano, em que se percebia apenas a imiscibilidade das fases orgânica e aquosa. À diferença do que ocorria no caso das reações com *p*-clorobenzaldeído, na ausência de solvente, não se observou a formação de sólido em nenhuma das reações com os 3 novos aldeídos. Nos espectros de RMN de H dos produtos brutos das reações em que havia se formado o sólido floculoso, predominavam sinais atribuídos, em analogia à literatura^{35, 38}, ao aldol *anti*.
- (ii) Cada uma das reações deste trabalho foi repetida no mínimo por três vezes. Nas reações em que se empregava o *p*-clorobenzaldeído, ao registrar o espectro de RMN de H dos produtos brutos de diferentes reações, dissolvidos em CDCl₃, ora era observada a presença exclusiva do aduto *anti*, ora a da oxazolidina *cis*, ou a mistura de ambos. Porém, quando, decorrido algum tempo, a amostra contendo apenas o aduto *anti* era submetida a novo registro, verificava-se a diminuição dos sinais atribuídos ao aldol e o aumento dos sinais

correspondentes à oxazolidina *cis*. Neste experimento, comprovou-se a estabilidade do aduto *anti* na ausência de base, já que esta havia sido removida no “workup” da reação.

Com base nessas observações experimentais, é possível propor a seguinte explicação para o fato de as reações com *p*-clorobenzaldeído serem particularmente seletivas: É sabido que as reações aldólicas são reações de equilíbrio. Porém, devido à diferença de estabilidade dos aldóis *syn* e *anti*, e coerentemente dos estados de transição para sua formação, apenas o aduto *anti* seria passível de sofrer a reação de retro-aldol, enquanto que o aldol *syn*, mais estável, se acumularia ao longo da reação, dando origem ao produto ciclizado correspondente. Conclui-se, portanto, que o aldol *anti* é o produto cinético, enquanto que o aldol *syn* é o produto termodinâmico. Na ausência de solvente polar, o aldol *anti* seria pouco solúvel, formando o sólido floculoso e sendo retirado do equilíbrio. A perda de seletividade, quando se empregou o sistema CH₂Cl₂/H₂O, seria devido ao fato de tanto o produto cinético quanto o termodinâmico serem solúveis nesse solvente, possibilitando a equilibração.

Outro fato que corrobora a hipótese da reversibilidade do aduto *anti*, foi relatado em outro trabalho de nosso grupo de pesquisa⁴⁸. Naquele caso, efetuou-se uma reação entre a cetimina **1** e o benzaldeído, na ausência de solvente e na presença de NaOH(aq) a 10% m/v. Após 6h de reação, no espectro de RMN de H do produto bruto, a relação entre os sinais atribuíveis às duas oxazolidinas isoméricas era próxima de 1. Para a mesma reação, efetuada com um tempo de 18h, esta proporção se alterou significativamente, a favor da oxazolidina de estereoquímica *trans*, originária da ciclização do aldol *syn*, mais estável.

III.1.3.Resultados dos experimentos em que as reações aldólicas de **1** com aldeídos foram efetuadas no sistema etanol/ $K_2CO_{3(s)}$.

Nas reações efetuadas na ausência de catalisadores e mesmo nas catalisadas, a conversão aos produtos não era completa. Com o objetivo de melhorar esta taxa de conversão, foi empregado um método análogo ao descrito por Yaozhong e col⁴², que efetuaram o mesmo tipo de reação, mas com os reagentes dissolvidos em etanol e com carbonato de potássio constituindo a fase sólida. Os dados referentes a esses experimentos estão sumariados na tabela 3.

Tabela 3. Reações de adição aldólica da cetimina **1** com aldeídos, em etanol e com carbonato de potássio.

Aldeído	Oxazolidinas relação cis/trans	Conversão(%)
benzaldeído	0,15	26%
<i>p</i>-Clorobenzaldeído	0,06	50%
<i>m</i>-Clorobenzaldeído	0,14	62%
<i>p</i>-Nitrobenzaldeído	0,04	61%

Como se pode observar, comparativamente ao observado para as reações anteriormente descritas, houve uma maior diastereosseletividade a favor da formação da oxazolidina *trans*. Cabe ressaltar que as reações em etanol se completam em um menor tempo, o que deve diminuir o tempo de equilibração rumo ao produto termodinâmico. É interessante notar que, nestas novas reações, foram obtidas relações diastereoméricas bastante semelhantes, inclusive para a reação com *p*-clorobenzaldeído. Este fato parece reforçar a hipótese de que a alta diastereosseletividade observada para reações com este aldeído, sem solvente e na presença de água, deve ser devida à baixa solubilidade do aldol *anti* em meio aquoso.

II.2. Comparação da velocidade de ciclização do aldóis *syn* e *anti*

Como citado anteriormente, o aduto *anti*, em solução, cicliza lentamente dando origem à oxazolidinas de estereoquímica *cis* (Figura 15)

Figura 15. Espectros de RMN de H do produto bruto de uma reação aldólica entre **1** e *p*-clorobenzaldeídos, registrados: (i) logo após o "workup" e (ii) após 10 dias.

Analisando os modelos moleculares dos dois aldóis, posicionados para o fechamento do anel, é possível inferir que a ciclização do aduto *syn* deve exigir menor energia do que para o fechamento do aduto *anti* (figura 16). Este fato justificaria não se observar, nas reações utilizando os catalisadores **1-5**, qualquer traço do aduto *syn*, e sim o seu produto ciclizado.

Figura 16. Modelos moleculares para fechamento dos adutos *syn* e *anti*.

II.3. Isolamento e Identificação das oxazolidinas *cis* e *trans*.

O produto bruto das reações aldólicas deste trabalho continha, além dos produtos esperados, o aldeído que havia sido empregado em excesso. Tornava-se necessário, portanto, separar a mistura. Em um primeiro momento, foi tentada a separação por cromatografia de coluna em sílica ou em alumina, sem sucesso, já que essas tentativas conduziram a degradação das oxazolidinas. Embora Somfai e col.³⁵ tenham isolado a oxazolidina *trans*, derivada da cetimina **1** e benzaldeído, por cromatografia em coluna de sílica, Castle et. al.³⁹ também relataram intensa decomposição de uma oxazolidina análoga, atribuindo o problema a uma possível reação de retro-aldol, promovida pelo contato com a sílica da coluna.

Diante da impossibilidade de realizar uma separação cromatográfica do produto bruto, optou-se por outra estratégia de purificação. Foram feitas várias tentativas de cristalização, porém os produtos foram isolados em baixo rendimento e, muitas vezes na forma de sólidos pouco cristalinos, o que impossibilitou a determinação da estereoquímica relativa por difração de raios-X. Na tabela 4 estão apresentados os rendimentos de produto isolado e purificado por recristalização.

Tabela 4 : Rendimento do produto isolado.

Aldeído empregado	Oxazolidinas	Oxazolidinas
	<i>cis</i> (%)	<i>trans</i> (%)
<i>m</i>-Clorobenzaldeído	---	25 ^{b,d}
<i>p</i>-Clorobenzaldeído	25 ^{a,c}	40 ^{b,d}
<i>p</i>- Nitrobenzaldeído	---	39 ^{b,d}
Benzaldeído	---	20 ^{b,d}

^a recristalização de etanol; ^b recristalização de n-Hexano; ^c reação em água; ^d reação de etanol.

Além do baixo rendimento de produto isolado, outra desvantagem do uso da cristalização como método de separação foi a impossibilidade de recuperar as oxazolidinas *cis* das reações com benzaldeído, *m*-Clorobenzaldeído e *p*-nitro-benzaldeído.

Para aquelas oxazolidinas passíveis de separação, foram realizadas as análises por espectroscopia de RMN de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução. Desta forma, os compostos purificados foram identificados, tendo a massa exata esperada para as oxazolidinas de interesse.

Os dados RMN de ¹H da oxazolidina *cis*, derivada do *p*-clorobenzaldeído já eram conhecidos já que, em trabalho anterior de nosso laboratório⁵⁰, foi possível obter alguns cristais desse composto que, submetidos à difração de raios-X, tiveram sua configuração relativa determinada. A partir desses dados, e sabendo que essa oxazolidina se originava do aldol de configuração *anti*, foi possível atribuir os sinais de RMN de ¹H devidos a esse último composto. A figura 17 mostra, novamente, a mudança observada no espectro de RMN ¹H completo, quando do fechamento do anel da oxazolidina *cis* a partir do aldol *anti*, porém em uma maior faixa de deslocamentos químicos. No espectro (i) são claramente visíveis os sinais característicos do aduto *anti*, quais sejam os dubletos em 6,65 ppm (d, *J*= 6,5Hz), 5,21 ppm (d, *J*= 7,8 Hz), e 4,06 ppm (d, *J*= 7,8 Hz), e um singleto em 1,43 ppm. O sinal em 6,65 ppm (d, *J*= 6,5Hz) não é observado no espectro (ii) que corresponde à da oxazolidina *cis*. Este sinal pode ser atribuído à ressonância prótons aromáticos

especialmente blindados. A atribuição deste sinal ao aduto *anti* é reforçada pelo fato de que, quando da ciclização do aldol, este sinal não está presente no espectro de RMN de H do produto. (figura 17)

Figura 17. O desaparecimento do sinal a 6,65 ppm com a ciclização do aduto *anti*.

No espectro de RMN de H do produto bruto das reações da cetimina **1** com benzaldeído, estavam presentes um conjunto de dois dubletos, com a mesma constante de acoplamento, em 5,00 ppm (d, $J = 9,0$ Hz) e 4,10 ppm (d, $J = 9,0$ Hz) e outro conjunto de dubletos em 4,88 ppm (d, $J = 8,2$ Hz) e 3,73 ppm (d, $J = 8,2$ Hz), que poderiam ser atribuídos a prótons metínicos das oxazolidinas *cis* e *trans*. Além disso, havia dois singletos, um a 0,96 ppm e outro a 1,36 ppm, atribuíveis a dois grupos terc-butila distintos. As integrações relativas estavam de acordo com esta hipótese. A comparação com os dados

espectroscópicos relatados por Somfai e col.³⁵ para a oxazolidina *trans*, em 4,88, 3,73 e 1,36 ppm, permitiu concluir que os outros sinais, em 5,00 ppm, 4,10 ppm e 0,96 ppm deveriam ser atribuídos à oxazolidina *cis*.

Neste ponto, é curioso constatar que, na literatura há total discordância entre os dados espectroscópicos atribuídos por Molinski et al³⁸ e Somfai et al³⁵ para um mesmo composto, qual seja a oxazolidina *trans*, derivada da cetimina **1** e do benzaldeído. Assim, enquanto para Molinski et al³⁸ este composto produziria, na RMN de H, dois dubletos a 5,15 ppm e 4.18 ppm e um singlete a 1,43ppm, para Somfai e col.³⁵ os sinais eram observados como dois dubletos a 4,88 ppm e 3,73 ppm e um singlete a 1,36 ppm. Tanto Molinski e col.³⁸ como Somfai e col. obtiveram dados de espectrometria de massas de alta resolução que sustentavam a atribuição estrutural de seus produtos. Porém, isto não é uma evidência conclusiva, já que os compostos ciclizados e os aldóis, que lhes dão origem, tem a mesma fórmula molecular.

Como já citado, pela análise do espectro de RMN de H dos produtos das reações da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído, foi possível atribuir, inequivocamente, os sinais de RMN de H da oxazolidina *cis* e do aldol *anti*. Complementarmente, pela análise do espectro de RMN do produto principal das reações efetuadas com este aldeído no sistema etanol / K₂CO₃, foi possível atribuir os sinais da oxazolidina *trans*, que são observados como um conjunto de dubletos a 4,85 ppm (d, *J*= 8,0 Hz) e 3,69 ppm (d, *J*= 8,0 Hz) e um singlete a 1,38 ppm.

Nas reações efetuadas com *p*-clorobenzaldeído, na presença dos catalisadores **1-5**, nunca havia sido observados sinais de RMN de H que pudessem ser atribuídos ao aldol *syn*. Porém, quando se utilizou o catalisador **6** (figura 18) , no espectro de RMN de H do produto bruto, era possível visualizar dois conjuntos de dubletos, um a 6,65 ppm (d, *J*= 6,5Hz) e outro em 6,74 ppm (d, *J*= 6,3Hz). O dubleto em 6,65 ppm (d, *J*= 6,5Hz) já havia sido atribuído a prótons aromáticos do aldol *anti*. Pela proximidade e multiplicidade do sinal em 6,74 (d, *J*= 6,3Hz) era possível que fossem devidos à presença do aduto *syn*. O mesmo comportamento foi encontrado ao longo do espectro de RMN de H, ou seja, havia outros sinais que tinham deslocamentos químicos e

multiplicidades semelhantes aos sinais de RMN de H referentes ao aduto *anti*. O espectro de RMN de H da mesma amostra foi registrado após algum tempo, verificando-se que ambos os sinais, em 6,65ppm (d, $J= 6,5\text{Hz}$) e em 6,74 ppm (d, $J= 6,3\text{Hz}$), perdiam intensidade, enquanto que os sinais atribuíveis às oxazolidinas isoméricas surgiam com maior nitidez (figura 19). Este fato parecia confirmar que na reação com o catalisador **6** haviam se formado os dois aldóis.

Figura 18. Catalisador 6, brometo de *N*-metil-naftilefedrínio.

Figura 19. Espectro de RMN de H do produto da reação aldólica de **1** com *p*-clorobenzaldeído.

Uma possível explicação para o fato de aldol *syn* não ter ciclizado durante a reação, pode estar relacionada à formação de um par-iônico íntimo entre o aldolato e o catalisador. Esta interação seria efetivada via uma interação eletrostática, uma ligação de hidrogênio e uma interação do tipo $\pi-\pi$ entre os grupos aromáticos do aldolato e do catalisador. O volume estérico desse par-iônico dificultaria a reação de ciclização, tornando mais fácil a protonação do ânion, conduzindo ao aldol. (figura 20)

Figura 20. Modelo de interação entre o aldolato e o catalisador **6**.

Surpreendentemente, o mesmo comportamento não foi observado para reações efetuadas com o catalisador **5**, que tem estrutura semelhante à do

catalisador **6**. Porém, vários relatos da literatura mostram que pequenas diferenças estruturais podem ter um efeito sobre a formação desse tipo de par-iônico.

II.4. Reações aldólicas na presença de catalisadores quirais.

A proposta central do presente trabalho era o emprego de catalisadores de transferência de fase quirais (CTFA) na preparação de oxazolidinas de configuração definida. Com este objetivo, quatro catalisadores quirais foram testados (**3-6**), embora apenas 3,4 e 5 tenham sido estudados de forma mais detalhada. Com o emprego do catalisador **6** não foi possível determinar o excesso enantiomérico do produto, razão pela qual seu potencial de indução quiral não pode ser avaliado.

A escolha do catalisador **3** foi baseada em artigos de literatura, tais como os de Bhat et.al.⁵¹ que, pelo uso de tal catalisador, obtiveram resultados expressivos para uma reação de Morita-Baylis-Hillman, com valores de 75% em média de rendimento e 50% em média de excesso enantiomérico. Nesta reação, Bhat et.al.⁵¹ empregaram uma quantidade do catalisador acima da concentração micelar crítica do catalisador 3 em água. A intenção destes autores era desenvolver, dentro da solução aquosa, micelas dentro das quais as espécies reativas estariam em alta concentração. Esta proximidade favoreceria as necessárias interações catalisador/substrato para a indução quiral.

Diante dos bons resultados obtidos por aqueles autores, optou-se por efetuar reações aldólicas de **1** e o *p*-clorobenzaldeído na presença do catalisador **3** em concentração análoga. Verificou-se que a reação se desenvolveu, porém o isolamento do produto não foi possível já que o catalisador estava presente em grande excesso e só poderia ser eficientemente eliminado por cromatografia de coluna em sílica, o que, novamente, produziu degradação do produto da reação. Concluiu-se, portanto, que esse método não é exequível para o objetivo pretendido.

Em outro relato da literatura, em que foi utilizado um surfactante catiônico em meio micelar, Peng et. al.⁵² empregaram uma proporção molar surfactante/reagentes de apenas 20%, obtendo bons rendimentos de produto. Considerando que nessa condição o produto bruto poderia ser eventualmente purificado por simples recristalização, decidimos repetir as reações de adição aldólica, empregando o catalisador **3** nessa nova condição. De fato, as reações foram bem sucedidas, com boa conversão em produto.

II.4.1. A determinação do excesso enantiomérico dos produtos da adição aldólica de 1 com aldeídos aromáticos.

Para a determinação do excesso enantiomérico dos produtos das adições aldólicas estudadas, foi utilizado o reagente de deslocamento quiral tris[3-heptafluoropropil(hidroximetileno)-(+)-canforato] de európio e a técnica espectroscópica da RMN de H. Este reagente contendo ligantes quirais associados a um íon de lantanídeo, quando adicionado a uma solução contendo uma mistura racêmica, forma complexos diastereoméricos, cujo deslocamento químico é distinto. A integração relativa de tais sinais corresponde à proporção dos enantiômeros presentes.^{53,54}

Para alguns dos produtos das reações aldólicas estudadas foi possível determinar o excesso enantiomérico, registrando-se os espectros dos produtos brutos de reação na presença do reagente de deslocamento quiral citado. Na figura 21 é apresentado o desdobramento do sinal de RMN de H referente ao grupo terc-butila de uma mistura racêmica da oxazolidina *cis*, ao adicionar, gradativamente, quantidades do reagente tris[3-heptafluoropropil(hidroximetileno)-(+)-canforato] de európio.

Figura 21. Desdobramento do sinal referente aos prótons terc-butílicos da oxazolidina *cis*, na presença de quantidades crescentes de tris[3heptafluoropropil(hidroximetileno)-(+)-canforato] de európio

Pela integração relativa dos sinais desdobrados, foi possível determinar o excesso enantiomérico para o produto das reações da cetimina **1** com o *p*-clorobenzaldeído, na ausência de solvente e com 20% em mol dos catalisadores **3-5**. Na tabela 5 estão sumariadas as taxas de conversão e o excesso enantiomérico do produto dessas reações.

Tabela 5: O excesso enantiomérico da oxazolidinas *cis* da reação entre **1** e o *p*-Clorobenzaldeído na presença dos catalisadores **3,4** e **5**.

Catalisador ^{a,b}	Conversão (%)	Excesso enantiomérico(%)
3	38%	16%
4	18%	Mistura racêmica
5	19%	11%

^aReação entre **1** e o *p*-clorobenzaldeído; ^b10 horas de reação.

Produzindo 38% de conversão e 16% de excesso enantiomérico, o catalisador **3** era o mais eficiente dentre aqueles estudados. Assim estendeu-se o emprego deste catalisador para as reações dos aldeídos benzaldeído, *m*-cloro- e *p*-nitrobenzaldeídos, nas mesmas condições anteriormente empregadas para o *p*-clorobenzaldeído. Em tais reações preponderava a oxazolidina *trans* que foi isolada por recristalização. Para esses produtos foram determinados os excessos enantioméricos, que estão expressos na tabela 6.

Tabela 6. Excessos enantioméricos para as oxazolidinas *trans*, isoladas das reações aldólicas realizadas na presença do catalisador **3**.

Aldeído	Oxazolidina formada	Excesso enantiomérico(%)
<i>p</i> -Nitrobenzaldeído	<i>trans</i>	17%
<i>m</i> -Clorobenzaldeído	<i>trans</i>	13%
Benzaldeído	<i>trans</i>	12%

Outro objetivo do presente trabalho era ampliar o escopo de um método desenvolvido em nosso laboratório em que o éster metílico da (L) serina havia sido transformado na correspondente aziridina em condições de transferência de fase. Para tanto, poderiam ser empregadas as oxazolidinas obtidas que, por hidrólise forneceriam os β -hidróxi- α -aminoácidos precursores de novas aziridinas.

III. Obtenção do beta-hidróxido-alfa-aminoester.

As oxazolidinas obtidas nas reações aldólicas foram hidrolisadas pelo método descrito por Corey et. al.⁴⁰. Assim, tratou-se o produto bruto com uma solução de 0,5M de ácido cítrico em THF. (esquema 49)

R	Rendimento (%)
	a + b
<i>m</i> -CloroBenzaldeído	72%
<i>p</i> -NitroBenzaldeído	71%
<i>p</i> -CloroBenzaldeído	75%
Benzaldeído	-----

Esquema 49. Reações de hidrólise das oxazolidinas obtidas

Em todos os casos foi possível determinar o rendimento de produto hidrolisado, exceto no caso da oxazolidina derivada do benzaldeído em que o produto bruto era uma mistura complexa, contendo várias impurezas.

III.1. Tentativa de determinação da configuração absoluta do enantiômero em excesso.

Nas reações em que se empregou o catalisador quiral **3**, foi obtido produto com algum excesso enantiomérico. Para a elucidação das interações entre os reagentes e o catalisador **3**, era necessário determinar configuração absoluta do enantiômero majoritário. Um método direto seria a comparação do desvio da luz polarizada com dados de literatura, mas que não foi possível pela inexistência de dados para os compostos oxazolidínicos preparados.

Neste cenário, a transformação das oxazolidinas em aziridinas tosiladas era uma alternativa para solução desse impasse, já que, na literatura, há dados de $[\alpha]_D$ para aziridinas que poderiam ser preparadas a partir das oxazolidinas obtidas nas reações aldólicas. (esquema 50)

R	$[\alpha]_D$	Configuração absoluta
C_6H_5	$[\alpha]^{20}_D = -22,9$ ($c=1; CH_2Cl_2$) ⁵⁵	2S,3R
C_6H_5	$[\alpha]^{25}_D = -49,2$ ($c=1; CH_2Cl_2$) ⁵⁶	2S,3R
C_6H_5	$[\alpha]^{24}_D = -36,18$ ($c=1,13; CHCl_3$) ⁵⁷	2S,3R
p-Clorobenzaldeído	$[\alpha]^{24}_D = 27,19$ ($c=0,56; CHCl_3$) ⁵⁷	2R,3S
p-Clorobenzaldeído	$[\alpha]^{20}_D = -25,6$ ($c=1; CHCl_3$) ⁵⁸	2S,3R

Esquema 50. Dados de $[\alpha]_D$ e de configuração absoluta para três aziridinas oticamente puras.

Para obtenção das respectivas aziridinas tosiladas, foi empregada o método já estabelecido pelo grupo⁶ e que consiste na transformação de β -

hidróxi- α -aminoésteres em aziridinas tosiladas via catálise de transferência de fase. Após hidrólise das oxazolidinas obtidas, o aminoéster resultante seria tratado com cloreto de tosilato, em presença de carbonato de potássio e um catalisador de transferência de fase. (esquema 51)

Esquema 51. Transformação de um beta-hidróxi-alfa-aminoéster na correspondente aziridina por CTF.

Nesta reação, o grupo amino e o grupo hidroxila são tosilados simultaneamente. A tosilção do grupo amino aumenta sua acidez e o amideto de potássio formado pela ação do carbonato age como nucleófilo em uma reação do tipo S_N2 , com deslocamento do grupo de partida tosilato.

Como indicado no esquema 50, há dados de literatura do desvio da luz polarizada para as aziridinas enantioméricas derivadas do *p*-clorobenzaldeído. Assim sendo, a comparação seria possível entre esses dados e os da aziridina que obtivéssemos a partir da correspondente oxazolidina. Porém, ao prepararmos a referida aziridina, constatamos que, em alguma etapa do processo, teria havido racemização, já que a aziridina não mostrou atividade ótica. Esse resultado frustrou a tentativa de determinar a configuração do enantiômero prioritário da oxazolidina precursora.

Este resultado causou estranheza, pois não era esperada a presença do produto aziridínico racêmico. Para propor a hipótese desta perda de excesso enantiomérico, é necessário descrever uma das etapas posterior à síntese das oxazolidinas. A formação de oxazolidinas foi sucedida por uma purificação, pois havia um excesso de catalisador quiral (20%) presente no produto bruto, que continuava presente, em quantidades diminutas, nas etapas de aziridinização. Assim, para evitar qualquer variável que pudesse distorcer o valor de alfa D, optou-se por recrystalizar as oxazolidinas.

Observando a etapa descrita acima, supomos que essa recristalização poderia ser a responsável pela perda do excesso enantiomérico.

Sabe-se que misturas racêmicas têm solubilidade diferente de cada um de seus enantiômeros isolados. Essa característica é amplamente empregada para o enriquecimento enantiomérico de soluções. Porém, normalmente, a mistura racêmica tem uma solubilidade menor que os seus enantiômeros. Logo, o produto recristalizado foi o racemato, resultando em uma solução enriquecida enantiomericamente. Devido ao cristalizado ser utilizado para as etapas posteriores, não foi obtida atividade ótica das aziridinas.

III.2. A preparação de aziridinas tosiladas.

Algumas aziridinas tosiladas obtidas a partir das oxazolidinas preparadas são compostos inéditos e, portanto, há o interesse em descrevê-las. Na preparação destas aziridinas tosiladas, empregou-se o catalisador TEBAC que, por suas características estruturais deve favorecer tanto a etapa de extração como a de reação em fase orgânica (esquema 52).

Esquema 52. Preparação de aziridinas por CTF.

O produto de tais reações era constituído de uma mistura de aziridinas diastereoméricas e continha, também, resíduos de cloreto de toсила e do catalisador empregado. A separação cromatográfica em coluna de sílica permitiu a separação de algumas das aziridinas preparadas, que foram identificadas por espectrometria de massas de alta resolução e cujos espectros de RMN de H foram registrados e atribuídos. O esquema 53 apresenta as aziridinas inéditas obtidas neste trabalho.

Esquema 53. Aziridinas inéditas preparada neste trabalho.

No esquema 54 está descrito os rendimentos totais e de cada etapa na obtenção das aziridinas isoladas partindo dos reagentes iniciais.

Aldeído	Oxazolidinas (cis+trans)	Hidrolisados (cis+trans)	Aziridina (cis+trans)	Rendimento Total
67%	72%	38%	18%
59%	75%	48%	21%
50%	71%	44%	16%
33%	----	----	6%

Esquema 54: Os rendimentos referentes às etapas sintéticas.

IV. Conclusões:

- É possível preparar oxazolidinas pela reação aldólica da cetimina da glicina **1** com aldeídos aromáticos, na ausência de solvente e utilizando os catalisadores **1** e **2**, em rendimentos moderados (50-60%). Esta metodologia é particularmente útil para a preparação da oxazolidina *cis* derivada do *p*-clorobenzaldeído que é obtida livre de seu estereoisômero *trans*. Embora tais oxazolidinas não possam ser isoladas por cromatografia de coluna, em alguns casos é possível recrystalizá-las de solventes tais como metanol e hexano.
- O acompanhamento da reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído ao longo do tempo, além da comparação de dados de excesso diastereomérico na ausência e na presença de solventes, permitiu concluir que o aldol *anti* é o produto cinético deste tipo de reação. O isômero mais estável, de estereoquímica *syn* é totalmente ciclizado nas condições da reação.
- As oxazolidinas obtidas podem ser transformadas em aziridinas, via uma curta sequência preparativa, constituída inicialmente uma hidrólise ácida seguida da reação do produto hidrolisado com cloreto de tosilato/ K_2CO_3 , em condições de CTF. Algumas das aziridinas obtidas são inéditas e podem ser precursoras de novos derivados de α -aminoésteres tosilados.
- Catalisadores derivados de alcaloides da *Cinchona* e da *Efedra*, frequentemente empregados em catálise de transferência assimétrica, não foram eficientes para a preparação de oxazolidinas de configuração definida, sendo obtidos produtos com baixos excessos enantioméricos (11-16%).

V. Materiais e métodos

V.1. Instrumentos, solventes e reagentes utilizados

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos nos espectrômetros de RMN Varian Inova 300 MHz ou Bruker Avance 500 MHz. Já a atividade óptica foi determinada utilizando um polarímetro digital JASCO modelo DIP-370.

Para separação e purificação dos produtos, foi utilizada a técnica cromatografia por gravidade. Como fase estacionária, foram empregadas a sílica gel 60 e a alumina, ambas comercializadas pela Sigma-Aldrich. Já as análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas Merck com indicador fluorescente, também de origem Sigma-Aldrich.

O aparelho Bruker Daltonics, modelo Q-ToF Maxis 3G, foi empregado na obtenção dos espectros de massas de alta resolução.

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos, em sua maioria, da Sigma-Aldrich Brasil e LabSynth. A cetimina da glicina **1** foi adquirida de dois fornecedores, quais sejam ; Sigma-Aldrich e Start BioScience.

As purificações necessárias de solventes e reagentes foram realizadas conforme descrito na literatura.⁵⁹

V. 2. Preparação das oxazolidinas

V.2.1. Reações de adição aldólica em etanol, na presença de carbonato de sódio.

A uma solução do éster *terc*-butílico da glicina (50 mg, 0,17 mmol) e 11 μ L de benzaldeído (0,21 mmol) em etanol (2 mL) adicionou-se carbonato de potássio sólido (5mg 0,036 mmol). A suspensão assim formada foi agitada vigorosamente por 8 horas e, ao final deste tempo, o etanol foi retirado sob pressão reduzida. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada determinando-se o tempo necessário para se atingir o equilíbrio. O resíduo, tratado com água, foi extraído em diclorometano. O extrato orgânico foi secado com sulfato de sódio anidro e, após a remoção do solvente, registrou-se o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do produto bruto em clorofórmio deuterado. As reações com os aldeídos *p*-clorobenzaldeído, *m*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzalaldeído foram repetidas sob as mesmas condições experimentais.

V.2.2. Reações de adição aldólica pelo emprego de catalisadores de transferência de fase (CTF)

Sistema reagentes/ H_2O

Procedimento padrão. A uma solução de hidróxido de sódio (1% m/v, 0,7 mL) foram adicionados 50mg (0,17mmol) do éster *terc*-butílico da *N*-(difenilmetileno)glicinae 11 μ L de benzaldeído (0,21mmol), previamente purificado. A esta mistura foi adicionado o catalisador, na proporção de 2% em mol ($3,4 \times 10^{-3}$ mmol) Quando foram empregados os Aliquat[®] 336 ou brometo de *N*-cetil-*N,N,N*-trimetilamônio, a mistura reacional foi agitada vigorosamente por 10 horas. Quando foram empregados os catalisadores brometo de *N*-dodecil-*N*-metil-efedrínio, cloreto de *O*-(9)-benzil-*N*-9-antracenilmetilcinchonidínio e cloreto de *N*-Benzilquinínio, a proporção catalisador/substrato era de 20% em mol ($3,4 \times 10^{-2}$ mmol). Para estes três últimos catalisadores, o tempo reacional

foi de 16 horas. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada determinando-se o tempo necessário para se atingir o equilíbrio. Após o tempo de agitação necessário, foi feita a extração com diclorometano, secagem com sulfato de magnésio anidro e posterior filtração do secante. O solvente diclorometano foi retirado sob pressão reduzida, resultando um óleo o qual foi analisado por RMN de ^1H . As reações com os aldeídos *p*-clorobenzaldeído, *m*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído foram repetidas sob as mesmas condições experimentais.

Sistemas $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ e Hexano/ H_2O

Para reações no sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, empregaram-se as mesmas proporções de reagentes e catalisador, porém houve a adição de 4 mL de CH_2Cl_2 para a formação do sistema heterogêneo. Já para formação do sistema Hexano/ H_2O , foram adicionados 4 mL de hexano.

V.3. Determinação do excesso enantiomérico dos produtos obtidos, pelo emprego de RMN de ^1H e na presença de reagente de deslocamento quiral.

Os excessos enantioméricos das oxazolidinas formadas foram determinados a partir da adição progressiva de massas conhecidas do reagente de deslocamento quiral, tris[3-heptafluoropropil(hidroximetileno)-(+)-camforato], à solução do produto bruto de reação em CDCl_3 . Para cada fração adicionada à amostra, foi registrado um espectro de RMN de ^1H . Para o espectro em que foi obtida a melhor separação entre os sinais dos complexos diastereoméricos, foi determinada sua integração relativa, a partir da qual foi possível calcular o excesso enantiomérico.

V.4. Método de cristalização das oxazolidinas preparadas.

Para as recristalizações foram empregados os solventes etanol e *n*-hexano, em temperaturas próximas a 0°C . A técnica empregada nessas purificações, consistiu em adicionar a menor quantidade de diclorometano que produzisse a solubilização do produto bruto. A seguir, *n*-hexano (ou etanol) foi gotejado na solução, até que ela se turvasse, indicando, assim, o limiar da

precipitação. Na escolha do solvente a ser gotejado sobre a solução, levou-se em consideração a sua miscibilidade com diclorometano e a insolubilidade do produto desejado.

V.5. Dados experimentais para as oxazolidinas preparadas:

trans-4-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2,5-Trifeniloxazolidina(1a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 402,2069; (M+Na) = 424,1889.

Massa obtida: (M+H)= 402,2073; (M+Na) = 424,1883.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 7,98-6,86(m,15H); 4,88 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 3,73(d, J = 8.2 Hz, 1H); 1,36 (s,9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 169,59; 144,88; 144,44; 139,40; 128,35; 128,25; 128,24; 128,01; 127,79; 127,55; 127,05; 126,41; 125,73; 101,11; 84,44; 82,30; 69,34; 27,93.

trans-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**2a**)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 436,1679; (M+Na) = 458,1499.

Massa obtida: (M+H)= 436,1677; (M+Na) = 458,1493.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 7,75- 6,96 (m, 14H); 4,85 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 3,69 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 1,38 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 169,38; 144,64; 144,18; 138,13; 133,74; 128,41; 128,40; 128,37; 128,32; 127,89; 127,67; 126,37; 125,69; 101,35; 83,63; 82,56; 69,29; 27,97.

cis-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**2b**)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 436,1679

Massa obtida: (M+H)= 436,1676

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,04-7,00(m,14H); 4,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,06 (sl,1H); 3,46(sl,1H); 1,02 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 171,69; 170,60; 139,19; 138,96; 135,92; 133,29; 130,51; 128,78; 128,60; 128,57; 128,19; 128,05; 127,98; 127,69; 82,49; 74,34; 71,98; 28,04.

trans-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-Nitrofenil)-2,2-difeniloxazolidina(3a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 447,1920.

Massa obtida: (M+H)= 447,1914

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,37-7,06(m,14H); 5,00 (d, $J=8,2\text{Hz}$,1H); 3,74(d, $J=8,2\text{Hz}$,1H);1,42 (s,9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz):169,01; 147,63; 147,26; 144,15; 143,74; 128,46; 128,44; 127,75; 126,32; 125,70; 123,48; 102,07; 83,01; 82,96; 74,14; 70,93; 69,35; 28,00.

trans-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(3-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (4a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 436,1679; (M+Na) = 458,1499.

Massa obtida: (M+H)= 436,1681; (M+Na) = 458,1493

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,23-6,77 (m, 14H); 4,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 3,42 (sl, 1H); 1,39 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 169,34; 144,50; 144,10; 141,79; 134,05; 129,54; 128,38; 128,33; 128,01; 127,90; 127,72; 127,28; 126,36; 125,69; 124,96; 101,49; 83,50; 82,64; 69,26; 27,96.

V.6. Hidrólise ácida das oxazolidinas preparadas

Ao produto bruto resultante da reação aldólica entre a cetimina **1e** os aldeídos aromáticos, adicionou-se 1,25 mL de uma solução aquosa de ácido cítrico 0,05 mol/L, juntamente com 2 mL de THF. Após 16 horas de agitação em temperatura ambiente, THF foi removido, sob pressão reduzida, e feita uma extração com éter sulfúrico (2x2 mL). Em seguida, a solução resultante foi neutralizada com NaHCO_3 (0,06g) e saturada com NaCl. Esta solução foi extraída com diclorometano (3x2 mL) e, à solução de diclorometano, foi adicionado Na_2SO_4 anidro. Por fim, o produto bruto, obtido após a remoção do solvente, foi dissolvido em CDCl_3 e analisado em RMN de H.

V.7. Preparação das aziridinas tosiladas

O método empregado para síntese aziridinas tosiladas é uma catálise de transferência de fase (CTF), na qual foi utilizado o catalisador TEBAC. Assim, em balão de 25mL, foi adicionado 0,1g (0,44 mmol) foram misturados o β -hidróxi- α -aminoéster, 0,17g (0,88mmol) de cloreto de tosilato, 0,01g (0,044 mol) de TEBAC, 0,24g(1,8 mmol) de K_2CO_3 e 3,0mL de diclorometano. Após 21

horas de agitação vigorosa, a mistura foi filtrada em Florisil[®] e a solução resultante foi concentrada.

V. 8. Purificação e separação das aziridinas tosiladas

Para a separação e purificação das aziridinas preparadas como descrito no item anterior, optou-se por coluna cromatográfica por gravidade, sendo a fase estacionária constituída por sílica 60 e a fase móvel de misturas de hexano/acetato de etila

Purificação da *cis* 2-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina(9a)

Coluna cromatográfica de sílica.

Hexano/acetato de etila 9: 1

Separação e purificação da *cis*2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-tosilaziridina (10a) e da *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-tosilaziridina (10b):

Coluna cromatográfica de sílica.

Hexano/ acetato de etila9: 1

Separação e purificação da *cis*2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina (11a) e da *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina(11b):

Coluna cromatográfica de sílica.

Hexano/ acetato de etila 12: 1

Separação e purificação da *cis* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina(12a) e da *trans*2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-Clorofenil)-1-tosilaziridina(12b):

Coluna cromatográfica de sílica.

Hexano/ acetato de 9: 1

IV.9 Dados experimentais das aziridinas sintetizadas:

cis 2-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina(9a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 374,1426; (M+Na) = 396,1245.

Massa obtida: (M+H)= 374,1417; (M+Na) = 396,1256

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,16-7,68 (m,2H);7,38-7,34(m,2H);4,33-7,23(m,5H) 4,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 3,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,13(s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 163,32; 144,96; 134,46; 131,51; 129,81; 128,35; 128,09; 128,06; 127,53; 82,65; 44,97; 44,20; 27,58; 21,67.

cis2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-tosilaziridina (10a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 408,1036; (M+Na) = 430,0856

Massa obtida: (M+H) = 408,1034; (M+Na) = 430,0854.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 7,92(d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,36 (d, J =8,2Hz, 2H); 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 4H); 4,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,59 (d, J =7,5 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,17(s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 163,07; 145,16; 134,35; 134,15; 130,00; 129,86; 128,93; 128,31; 128,02; 82,93; 44,26; 44,19; 27,64; 21,70.

trans 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-tosilaziridina (10b):

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 408,1036; (M+Na) = 430,0856

Massa obtida: (M+H)= 408,1037; (M+Na) = 430,0861.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7,79(d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,37-7,18 (m, 5H); 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 3,38 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 2,42 (s, 3H); 1,54 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 164,29; 144,27; 137,41; 134,72; 131,69; 129,56; 128,77; 128,56; 127,33; 83,68; 48,65; 46,78; 27,82; 21,59

cis-2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina (11a)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+Na) = 441,1096

Massa obtida: (M+Na) = 441,1095.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 8,22-8,06(m, 2H); 8,02-7,88(m, 2H); 7,57-7,45(m, 2H); 7,43-7,32(m, 2H); 4,13(d, J =7,6Hz, 1H); 3,66(d, J =7,6Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,16(s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 162,71; 147,96; 145,49; 138,81; 134,00; 129,99; 128,71; 128,09; 123,33; 83,33; 44,29; 43,91; 27,67; 21,71.

trans 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina(**11b**)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 419,1277 (M+Na) = 441,1096

Massa obtida: (M+H) = 419,1266 (M+Na) = 441,1094.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 8,26-8,05(m,2H); 7,88-7,75(m, 2H); 7,49-7,36(m, 2H); 7,33-7,28 (m, 2H); 4,46(d, $J=3,8\text{Hz}$, 1H); 3,38(d, $J=3,8\text{Hz}$, 1H); 2,43(s,3H); 1,56 (s,9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 163,76; 148,16; 144,68; 140,74; 137,21; 129,74; 128,06; 127,44; 123,85; 82,15; 49,42; 45,96; 27,85; 21,64.

cis 2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-Clorofenil)-1-tosilaziridina(**12a**)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: (M+H) = 408,1036 (M+Na) = 430,0856

Massa obtida: (M+H) = 408,1027 (M+Na) = 430,0851

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7,93(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H); 7,54-7,02(m, 6H); 4,04(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H); 3,59(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H); 2,46(s, 3H); 1,17(s, 9H).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 163,08; 142,23; 134,11; 134,07; 133,59; 129,90; 129,47; 128,63; 128,08; 127,65; 125,89; 83,03; 44,24; 44,05; 24,61; 21,73.

trans 2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-Clorofenil)-1-tosilaziridina(12b)

Espectrometria de massas de alta resolução:

Massa calculada: $(\text{M}+\text{Na}) = 430,0856$

Massa obtida: $(\text{M}+\text{Na}) = 430,0852$

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7,81(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H); 7,4-7,02(m, 6H); 4,34(d, $J=3,8\text{ Hz}$, 1H); 3,37(d, $J=3,8\text{ Hz}$, 1 H); 2,44(s, 3H); 1,55(s, 9H)

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 164,17; 144,37; 135,39; 134,58; 129,86; 129,61; 128,95; 127,47; 127,23; 125,41; 83,77; 48,84; 46,49; 29,71; 27,84; 21,63.

VI. Referências Bibliográficas.

- [1] Williams, D.H. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 364-369.
- [2] a- Joullié, M.M.; Li, P.; Evans, C.D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2351-2364. b- VanMiddlesworth, F.; Dufresne, C.; Wincott, F.E.; Mosley, R. T.; Wilson, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 297-300. c- Li, P.; Evans, C.D.; Joullie, M. M. *Organic Letters* **2005**, 7, 23, 5325-5327.
- [3] a- Moore, B.S.; Schultz, A.W.; Oh, D.C.; Carney, J.R.; Williamson, R.T.; Udvary, D.W.; Jensen, P.R.; Gould, S.J.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4507-4516. b- Clardy, J.; Fenical, W.; Renner, M.K.; Shen, Y. C.; Cheng, X. C.; Jensen, P.R.; Frankmoelle, W.; Kauffman, C. A.; Lobkovsky, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11273-11276.
- [4] Zhu, J.; Chastanet, J.; Laïb, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1709 - 1713.
- [5] a- Mattingly, P.G.; Kerwin, J.F.; Miller, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 3983-3985. b- Miller, M.J.; Teng, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 548-554.
- [6] Marzorati, L.; Barazzone, G. C.; Bueno Filho, M. A. B.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6509-6513.
- [7] Barbas III, C.F.; Tanaka, F.; Zhang, H.; Ramasastry, S.S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288-289.
- [8] Barbas III, C.F.; Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842- 1843.
- [9] Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6637-6640.
- [10] Sharpless, K. B.; Gao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538-7539.
- [11] Riera, A.; Alonso, M.; Santacana, F.; Rafecas, L. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 690-693.
- [12] a- Sharpless, K. B.; Angert, H.H.; Li, G. *Angew. Chem.* **1996**, 35, 2813-2817. b- Sharpless, K.B.; Tao, B.; Schlingloff, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2507-2510.
- [13] Panek, J. S.; Masse, C.E.; Morgan, A.J. **1999**, 1, 1949-1952.
- [14] Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9134-9135.

- [15] Genet, J.P.;Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry***1991**, 2, 555-567.
- [16] Hamada, Y.;Hara, O.; Okamoto, N.; Makino, K. *Tetrahedron: Asymmetry***2001**, 12, 1757-1762.
- [17] Zhang. X.; He, M.; Wu, S.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1626-1627.
- [18] Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V; Dünkermann, P.; Mordant, C.*Chem. Commun.* **2004**, 1296–1297.
- [19] Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V; Dünkermann, P.; Mordant, C.*Eur. J. Org. Chem.***2004**, 3017-3026.
- [20] Hamada, Y.; Iwasaki, M.; Makino, K.; Maeda, T.*Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11954-11962.
- [21]Easton, C.J.; Hutton, C. A.; Tan, E. W.; Tiekink, E. R. T.*Tetrahedron Lett.***1990**, 31, 7059- 7062.
- [22] Craig A. Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5899-5902.
- [23]Harwood, L.M.;Alker, D.; Hamblett, G.; Robertson, S. M.; Watkin, D.J.; Williams, C. E.*Tetrahedron Lett.***1998**, 54, 6089-6098.
- [24] Davis,F. A.; Srirajan,V.; Fanelli, D. L.; Portonovo, P. *J. Org. Chem.***2000**, 65, 7663-7666.
- [25] Genet. J.P.;Juge. S.;Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6765- 6768.
- [26] Hu. W.; Mi, A.; Chen, Z.; Wang, Y. *Chem. Commun.* **2004**,2486–2487.
- [27] Hu. W.; Liu, S.; Jing, C.; Qian, Y.*Chem. Commun.***2013**, 49, 2700-2702.
- [28] Schollkopf, U.; Groth, U.; Hartwig, W.*Angew. Chem.***1980**, 19, 212-213.
- [29]Schollkopf, U.; Groth, U.; Beulshausen,T. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**,1207-1209.
- [30] Evans, D. A.; Weber, A. E.*J. Am. Chem. Soc.* **1987**,109, 7151- 7157.
- [31] Evans, D. A.; Weber. A. E.*J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108,6757-6761.
- [32]Belokon, Y.N.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Strelkova, T. V.; Harutyunyan, S. R.; Saghiyan, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 481-485.

- [33] Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405- 6406.
- [34] Dixon, D.J.; Guarna, A.; Trabocchi, A.; Sladojevich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1710-1713.
- [35] Somfai, P.; Torrsell, S.; Seashore-Ludlow, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3927-3933.
- [36] Lou, S.; Ramirez, A.; Conlona, D. A. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 28-34.
- [37] Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8289-8298.
- [38] Molinski, T. F.; MacMillan, J. B. *Org. Lett.* **2002**, 11, 1883-1886.
- [39] Castle, S. L.; Dangerfield, B.S.; Srikanth, G. S. C.; Mettath, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6489- 6492.
- [40] Corey, E. J.; Busch-Petersen, J.; Horikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 3843-3846.
- [41] Yaozhong, J.; Changyou, Z.; Shengde, W.; Daimo, C. ; Youan, M.; Guilan, L. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5343 -5353.
- [42] Yaozhong, J. ; Changyou, Z.; Daimo, C. *Synth. Comm.* **1987**, 17, 1377-1382.
- [43] Yaozhong, J.; Changyou, Z.; Shengde, W. *Synth. Comm.* **1986**, 16, 1479-1484.
- [44] Gasparski, C.M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5367-5378.
- [45] Maruoka, K.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Ooi, T. *Angew. Chem*, **2002**, 41, 4542-4544.
- [46] Maruoka, K.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9685-9694.
- [47] a- Farias, L.A.; Fávaro, D. L.T. *Quím. Nova* **2011**, 34, 1089-1093. b- Prado, A. G. S. *Quím. Nova* **2003**, 26, 738-744.
- [48] Campiotti, V. *Dissertação de mestrado*, IQUSP, **2016**.
- [49] Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**.
- [50] Barazzzone, G.C. *Tese de Doutorado*, 2007. IQUSP, **2007**.
- [51] Baht, B.A.; Dar, A.A.; Shairgojray, B.A. *Catalysis Commun.* **2016**, 83, 58-61.
- [52] Peng, Y.; Chen, P.; Yang, Q.; Yang, M. *Chin. J. Chem* **2011**, 29, 499-503.

- [53] Parker, D. *Chemical Reviews* **1991**, 91, 1441-1457.
- [54] Casy, A. F. *Trends in Analytical Chemistry* **1993**, 12, 185-189.
- [55] Ding, K.; Wang, X. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4568-4575.
- [56] Scott, P.; Thickitt, C.P.; Westmoreland, I.; O'Shaughnessy, P.; Sanders, C.J.; Gillespie, K.M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3450-3458.
- [57] Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Ibata, T. ; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003** , 76, 189-199.
- [58] Shi, M.; Wang, C. *Chirality* **2002**, 412-416.
- [59] Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4a ed., 1996.

Apêndice 1

NORPHOS

CHIRAPHOS

DIOP

BINAP

DIPAMP

SYNPHOS

C₃- TunePhos

TEBAC

Tol -BINAP

Apêndice 2

Espectro de RMN de ^1H do *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2,5-Trifeniloxazolidina(**1a**)

Espectro de RMN de ^{13}C de *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2,5-Trifeniloxazolidina(**1a**)

Espectro de RMN de ^1H de *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**2a**)

Espectro de RMN de ^{13}C de *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (2a)

Espectro de RMN de ^1H do *cis*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**2b**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *cis*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**2b**)

Espectro de RMN de ^1H do *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)-2,2-difeniloxazolidina (**3a**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)-2,2-difeniloxazolidina (3a)

Espectro de RMN de ^1H do *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(3-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (4a)

Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(3-Clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina (4a)

Espectro de RMN de ^1H do *cis* 2-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina (**9a**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* 2-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina (**9a**)

Espectro de RMN de ^1H do *cis* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-
tosilaziridina (**10a**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *cis*2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-tosilaziridina (**10a**)

Espectro de RMN de ^1H de *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-
tosilaziridina (**10b**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-Clorofenil)-1-
tosilaziridina (**10b**)

Espectro de RMN de ^1H docis2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina
(11a)

Espectro de RMN de ^{13}C docis2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina
(11a)

Espectro de RMN de ^1H do *trans*2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina (**11b**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*2-(t-butoxicarbonil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina (**11b**)

Espectro de RMN de ^1H docis2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)-1-tosilaziridina
(12a)

Espectro de RMN de ^{13}C docis2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)-1-
tosilaziridina (**12a**)

Espectro de RMN de ^1H do *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)-1-
tosilaziridina (**12b**)

Espectro de RMN de ^{13}C do *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)-1-tosilaziridina (**12b**)

Súmula Curricular

Dados Pessoais

Charles Roberto de Almeida Silva

Nascimento: 04/08/1988 – São Paulo –SP

Educação

E.E. Profª Maria Aparecida Rodrigues.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Bacharel em Química - Instituto de Química.

Ocupação

Bolsista de Mestrado, Cnpq 05/082016 à 31/07/2018.