

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

REBECA GARCIA MOURA

**Transformações de sais de piridínio para preparar β -hidróxi-
tioésteres, adutos de Diels–Alder e nanopartículas de ouro
quirais**

Versão corrigida
São Paulo

Data do Depósito na SPG:
23/02/2022

REBECA GARCIA MOURA

**Transformações de sais de piridínio para preparar β -hidróxi-
tioésteres, adutos de Diels-Alder e nanopartículas de ouro
quirais**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutora em Ciências (Programa
Química).*

Orientador(a): Profa. Dra. Liliana Marzorati

São Paulo
2022

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

MM929t Moura, Rebeca
Transformações de sais de piridínio para preparar beta-hidróxi-tioésteres, adutos de Diels-Alder e nanopartículas de ouro quirais. / Rebeca Moura. - São Paulo, 2022.
288 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.

Orientador: Marzorati, Liliana

1. sais de piridínio. 2. 1,2-di-hidropiridinas. 3. isoquinuclidinas. 4. beta-hidróxi-tioésteres. 5. nanopartículas de ouro quirais. I. T. II. Marzorati, Liliana, orientador.

***À minha mãe Ana Paula, pela sua coragem e por sempre me
incentivar a lutar pelos meus sonhos.
Ao meu pai Carlos e ao meu irmão Lucas.
Obrigada pelo amor, carinho e dedicação de sempre.***

Á todas as cientistas que trabalham para um mundo melhor.

***À Profª. Drª Liliana Marzorati. O meu maior agradecimento. A minha
inspiração como cientista. Aquela que ama a ciência !!!***

Obrigada pelo carinho, confiança, amizade e dedicação de sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre me incentivou e por todo o seu amor.

Ao Pedro, o meu amor, agradeço pelo afeto, a ternura e por sempre ter uma palavra de carinho e conforto a todo o momento. Por me alegrar e fazer os meus dias mais felizes. À família dele que sempre me acolheu muito bem.

Agradeço à Profa. Dra. Liliana Marzorati, por ser uma amiga, por me receber muito bem em seu laboratório e a sua alegria em ensinar sempre.

Ao Prof.Dr. Cláudio Di Vitta pelas discussões construtivas no ensino da ciência.

Ao Prof.Dr. Gruber pelo auxílio na execução de experimentos. Por me receber muito bem como estagiária em suas disciplinas de graduação, além da confiança!

Ao Dr.Patrick Rodrigues do laboratório do Prof. Dr. Lucas Ducati pela realização e discussão dos cálculos teóricos deste trabalho.

Ao Professor Henrique Eisi Toma por me receber em seu laboratório, em especial ao Pós-doutorando Douglas Franciscato por me ensinar a preparar as nanopartículas empregadas nesta tese e acompanhá-lo nas análises.

À Dra.Lydia pela ajuda na purificação dos meus compostos e análises.

Aos meus amigos de laboratório Douglas, Charles e Ronaldo, pela amizade desde a minha iniciação científica, por todos os almoços e jantares no bandeirão, as situações engraçadas que vivenciamos durante todo este tempo, além das nossas conversas sérias e também as engraçadas. Sentirei saudades!

Aos iniciandos: Daniel, Guilherme, Fernanda e João Paulo que me auxiliaram durante todo o meu doutorado, fica aqui o meu agradecimento.

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

À Suzana, Georgia, Zaim e aos demais funcionários do bloco 5.

À Bia pelo empréstimo de reagentes e solventes. Pelas nossas conversas e as divisões para corrigir relatórios das disciplinas de graduação.

À Tsai Wen I pela amizade e carinho e por todas as nossas risadas e almoços juntas.

Aos funcionários da Central Analítica pela realização das análises dos compostos deste trabalho. O meu agradecimento especial para a Jana, Cris e Márcio por todo o auxílio.

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

À CNPq pela bolsa concedida durante a execução deste doutorado e à FAPESP (Processo 2018/15343-4) pela verba do projeto de pesquisa.

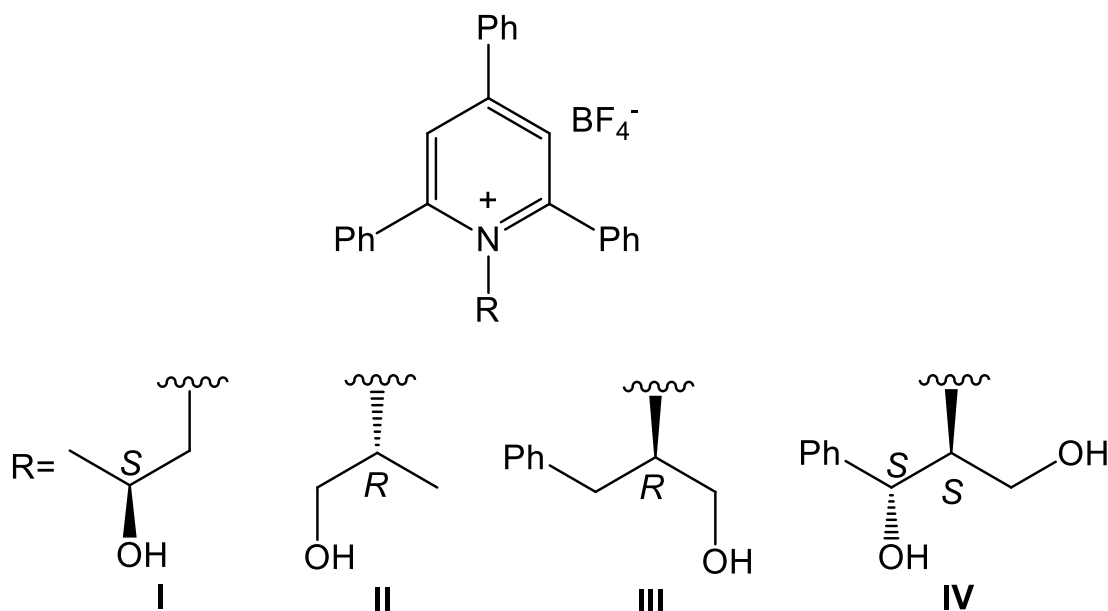
“A ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas.”
Rosalind Franklin

RESUMO

Moura, R. G. **Transformações de sais de piridínio para a preparação de β -hidróxi-tioésteres, adutos de Diels-Alder e nanopartículas de ouro quirais**, 2022. 288p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

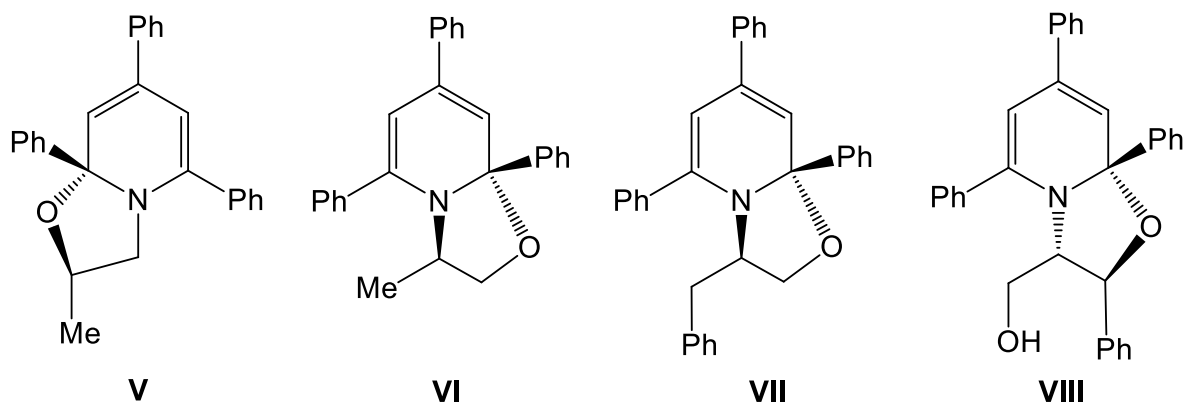
Este trabalho está dividido em três capítulos que abordam os seguintes temas: (i) Preparação de sais de piridínio, a serem empregados como precursores sintéticos de β -hidróxi-tioésteres opticamente ativos (ii) Cicloadição de Diels-Alder da *N*-metil-maleimida a oxazolidinas diênicas; (iii) Preparação e propriedades de algumas nanopartículas de ouro plasmônicas.

Como descrito no Capítulo I, os tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenilpiridínio **I-IV** foram preparados, em bons rendimentos, a partir do sal comercial tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio e β -amino-álcoois opticamente puros.



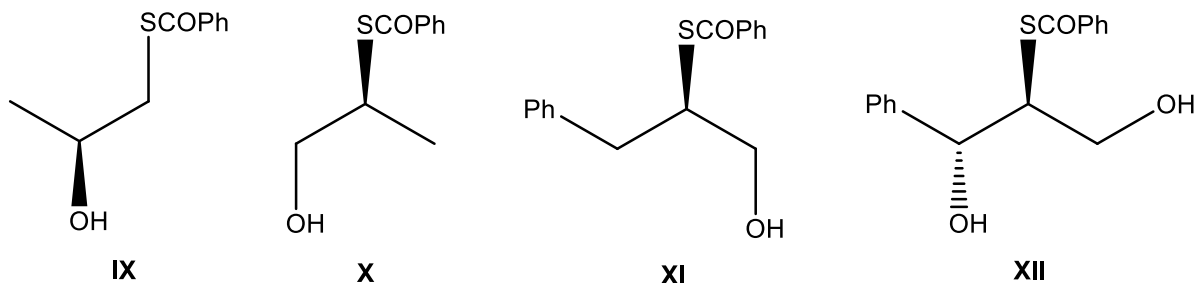
Os sais de piridínio assim preparados, ao serem tratados com uma solução diluída de hidróxido de sódio aquoso, ciclizaram, com formação das di-hidropiridinas **V-**

VIII. Tais di-hidropiridinas foram obtidas na forma de misturas de dois diastereoisômeros, sendo a relação diastereomérica aproximadamente de 1:1, exceto para a oxazolidina **VIII**, para a qual havia muito maior predominância de um dos diastereoisômeros.



Com o objetivo de preparar os β -hidróxi-tioésteres desejados, os sais de piridínio **I-IV** foram submetidos a uma reação de substituição nucleofílica, em que o grupo de partida era a 2,4,6-trifenil-piridina, e o nucleófilo era o tiobenzoato de potássio. Tais reações foram efetuadas em tolueno a refluxo, fornecendo os tioésteres **IX** e **X** em rendimentos de 10% e 51%, respectivamente. Porém, quando a mesma reação foi efetuada, empregando-se os sais **III** e **IV**, os produtos de reação eram misturas complexas, em que os tioésteres esperados eram apenas o componente minoritário. Procurando uma solução para esse problema e para tentar melhorar o rendimento do tioéster **IX**, foi investigado um método alternativo, baseado na excitação, por luz visível, de um complexo de transferência de carga, formado entre o cátion do sal de piridínio e o ânion tiobenzoato. Assim, as oxazolidinas **V** e **VIII** foram tratadas, separadamente, com uma mistura de ácido tiobenzóico e DIPEA, esta última atuando como base para

gerar o ânion tiobenzoato. Tais misturas foram expostas a luz visível (Led azul) de alta intensidade, durante 24 a 48h.



Pela aplicação deste novo método, não foi detectada a formação do tioéster IX, mesmo após irradiação durante mais de 48h, o que pode ser devido à baixa estabilidade do radical alquila formado. Por outro lado, a irradiação da oxazolidina VIII, por 24h, conduziu ao tioéster XII sob a forma de um único estereoisômero.

No capítulo II, são descritas as reações de Diels-Alder entre as oxazolidinas V-VIII e a *N*-metil-maleimida, realizadas à temperatura ambiente. Nessas reações, foram obtidos adutos diastereoméricos, alguns dos quais sofreram isomerização no processo de isolamento por cromatografia de coluna em sílica gel. As estruturas moleculares dos adutos originais e dos adutos isomerizados foram determinadas via experimentos de RMN de H (NOESY, HMBC and NOE seletivo). Foram também realizados cálculos teóricos em nível M06-2X/cc-pVPZ, os quais permitiram melhor compreender o caminho reacional nessas cicloadições.

Finalmente, tendo em mãos os seguintes ligantes: (i) tiopronina; (ii) os β -hidróxi-tioésteres IX e X e um β -aminotiol preparado por outro pesquisador*, foram preparadas e caracterizadas novas nanopartículas de ouro plasmônicas, em colaboração com o grupo de pesquisa liderado pelo Professor H.E.Toma,

*composto preparado pelo Prof. Dr. Claudio Di Vitta.

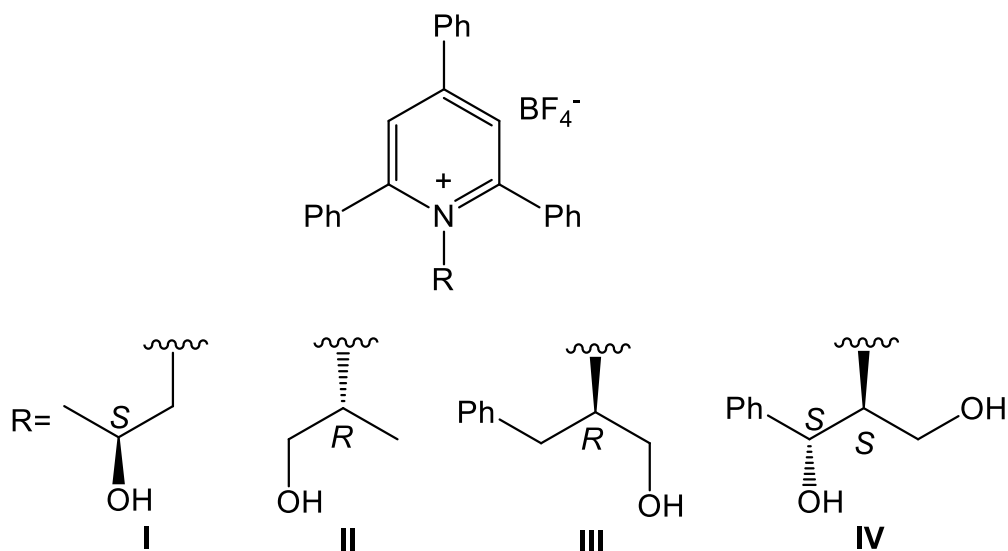
Palavras-chave: sal de piridínio, β -hidróxi-tioéster, oxazolidina, isoquinuclidina, nanopartículas plasmônicas.

ABSTRACT

Moura, R. G. **From Pyridinium Salt to β -Hydroxythioesters, Diels Alder-Adducts and Chiral Gold Nanoparticles**, 2022. 288p..PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

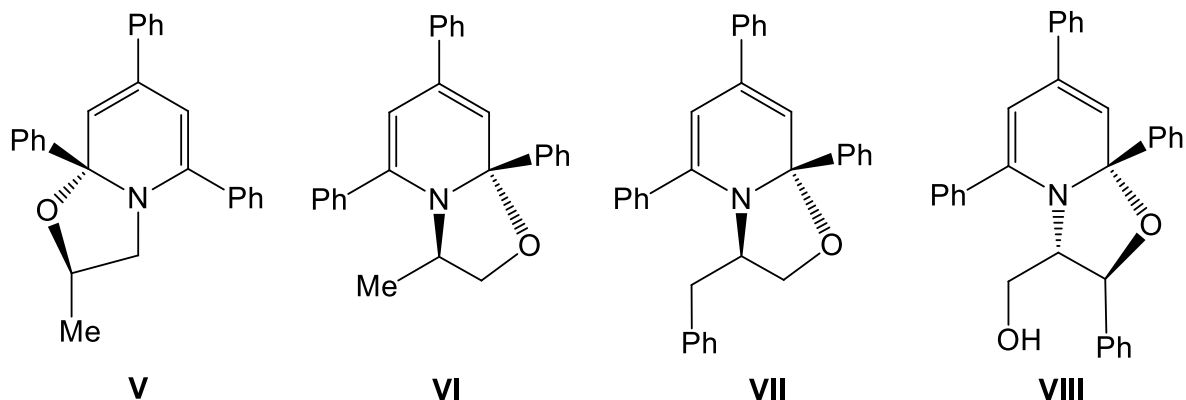
This work is presented in three chapters related to the following subjects: (i) Preparation of pyridinium salts as precursors of optically pure β -hydroxythioesters (ii) Diels-Alder cycloaddition of *N*-methylmaleimide to oxazolidine dienes; (iii) Preparation and properties of some gold plasmonic nanoparticles.

As described in Chapter I, 2,4,6-triphenylpyridinium tetrafluoroborates **I-IV** were prepared, in good yields, by reacting commercial 2,4,6-triphenyl pyrylium tetrafluoroborate with the appropriate optically pure β -aminoalcohols.

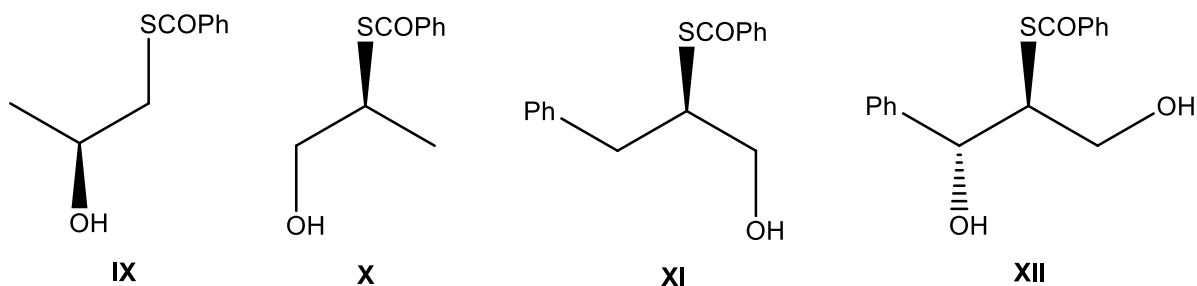


The prepared pyridinium salts underwent cyclization upon treatment with a diluted aqueous solution of sodium hydroxide, affording the corresponding dihydropyridines **V-VIII**. In each case, the dihydropyridines were formed in c.a. 1:1 diastereomeric ration,

except for compound **VIII**, for which the preferential formation of one diastereoisomer could be observed.



In order to prepare the expected chiral β -hydroxythioesters, the pyridinium salts **I-IV** were submitted to the displacement reactions of the nucleofuge 2,4,6-pyridine by the nucleophile potassium thiobenzoate. These reactions were performed in boiling toluene, affording the isomeric thioesters **IX** and **X** in 10% and 51 % yield, respectively. However, the same reaction, as applied to pyridinium salts **III** and **IV**, was unsuccessful, leading to complex mixtures in which thioesters **XI** or **XII** were only minor components. To circumvent such limitation, as well as obtaining thioester **IX** in a better yield, an alternative method, based on the excitation of pyridinium / thiobenzoate charge transfer complexes by visible light, was investigated. To this end, oxazolidinones **V** and **VIII**, in a mixture with thiobenzoic acid and DIPEA were separately exposed to an array of blue leds during 24 to 48h.



The formation of thioester **IX** could not be detected, even after exposing oxazolidine **V** to blue light for more than 48h. This might be due to the higher energy required for the formation of the non stabilized primary alkyl radical. On the other hand, exposure of oxazolidine **VIII** to blue light for 24h afforded thioester **XII** as a single stereoisomer.

As described in Chapter II, oxazolidines **V-VIII** were reacted with *N*-methylmaleimide at room temperature, affording, in each case, diastereoisomeric adducts. Isomerization of the original adducts were frequently observed during the isolation process by column chromatography on silica gel. ¹H NMR experiments (NOESY, HMBC and NOE 1D selective) allowed for the assignment of the molecular structures of the original and of the isomerized adducts. Theoretical calculations, performed at a M06-2X/cc-pVPZ level, paved the way for a better understanding of the course of these cycloaddition reactions.

Finally, having in hands the following compounds: (i) thiopronine, (ii) the optically pure β -hydroxy thioesters **IX** and **X** and (iii) a β -aminothiol of known configuration, prepared elsewhere*, the corresponding gold plasmonic nanoparticles could be prepared, under the guidance of the research group of Professor H.E.Toma, as described in Chapter III.

*prepared by Dr. Claudio Di Vitta

Keywords: pyridinium salt, β -hydroxythioester, oxazolidine, isoquinuclidine, plasmonic nanoparticles.

SUMÁRIO

Objetivos do presente trabalho.....	25
-------------------------------------	----

Capítulo 1

Sais de piridínio

1. Introdução	28
1.1. Preparação de sais de piridínio	33
1.1.1. Sais de piridínio, a partir da piridina.....	33
1.1.1.1. Utilizando ácidos de Bronsted.....	33
1.1.1.2. Utilizando haletos de alquila e arila.....	34
1.1.1.3. Via sais de Zincke.....	36
1.1.1.4. Via haletos de acila.....	44
1.1.1. A partir de produtos da biomassa.....	48
1.1.1.2. Via furfural e aminoácidos.....	48
1.1.2.2. Via 5-hidroximetil-furfural (HMF) reagindo com aminas.....	52
1.1.3. Preparação de sais de piridínio a partir de sais de pirílio.....	56
1.1.3.1. Sais de pirílio.....	56
1.1.3.2. Conversão de aminas em sais de piridínio.....	58
1.2. Reatividade e usos de sais de 2,4,6-trifenil-piridínio <i>N</i> -substituídos.....	62
1.3. Aplicações recentes de sais de 2,4,6-trifenil-piridínio <i>N</i> -substituídos (“Sais de Katritzky”).....	69

1.3.1. Acoplamento cruzado de sais de N-alkuil-piridínio, catalisado por níquel.....	70
1.3.1.1. Arilação via reação de Suzuki-Miyaura.....	70
1.3.1.2. Alquilação via reação de Negishi.....	72
1.3.1.3. Acoplamento redutivo com formação de ligações C(sp ³)-C(Sp ³),C(sp ³)-C(sp ²) e C(sp ³).....	74
1.3.2. Catálise fotoredox desaminativa, via transferência de radicais alquila.....	77
1.3.2.1. Alquilação de <i>N</i> -heterociclos.....	77
1.3.2.2. Alquinilação dessulfonilativa.....	79
1.3.2.3. Alquilação do tipo Heck.....	82
1.3.3. Reação desaminativa fotoinduzida via formação de um complexo doador-acceptor de elétrons (DAE).....	85
1.3.3.1. Reações desaminativas foto-induzidas.....	85
1.3.3.2. Reação fotoinduzida de tioesterificação de α -aminoácidos.....	89
2. Resultados e Discussão.....	93
2.1. Preparação de sais de piridínio derivados de β -amino-álcoois.....	93
2.2. Preparação de β -hidróxi-tioésteres.....	94
2.2.1. Tentativas de deslocamento nucleofílico da 2,4,6-trifenilpiridina.....	94
2.2.2. Tentativas para uma rota alternativa de preparação de β -hidróxi-tioésteres.....	99

3. Parte Experimental.....	106
3.1. Generalidades.....	106
3.2. Preparação de sais de piridínio a partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio e β -amino-álcoois.....	107
3.3. Caracterização dos produtos.....	107
3.4. Procedimento para a preparação de um tioacetato de piridínio, pela abertura de uma 1,2-di-hidropiridina com ácido tioacético.....	111
3.5. β -hidróxi-tioésteres a partir de sais de 2,4,6-trifenil-piridínio.....	112
3.5.1. Por deslocamento nucleofílico.....	112
3.5.2. Por irradiação com luz visível.....	113
4. Referências Bibliográficas para o Capítulo 1.....	115

Capítulo 2

Di-hidropiridinas a partir de sais de piridínio

1. Introdução.....	125
1.1. Preparação de di- hidropiridinas.....	126
1.1.1. Redução de sais de piridínio com boroidreto de sódio.....	126
1.1.2. Redução de sais de piridínio com ditionito de sódio.....	133
1.1.3. Uso de reagentes orgnometálicos na preparação de di-hidropiridinas....	138
1.2. O mecanismo de adição nucleofílica a sais de piridínio.....	141

1.1.1. Formação de complexos de transferência de carga (CTC).....	141
1.3. Reações de Diels-Alder assimétricas de 1,2-di-hidropiridinas.....	146
2. Resultados e Discussão.....	169
2.1. Preparação de oxazolidinas-1,2-di-hidropiridinas derivadas dos sais 1 – 4	169
2.2. Preparação dos adutos de Diels-alder a partir das oxazolidina- di-hidropiridinas 10-13 com a <i>N</i> -metilmaleimida.....	173
2.2.1. Reação de Diels-Alder a partir da oxazolidina 13 e da <i>N</i> -metil- maleimida.....	173
2.2.2. Adutos de Diels-Alder a partir da oxazolidina 11 com a <i>N</i> -metil- maleimida.....	180
2.2.3. Adutos de Diels-Alder a partir da oxazolidina 12 com a <i>N</i> -metil- maleimida.....	190
2.2.4. Adutos de Diels-Alder a partir da oxazolidina 10 com a <i>N</i> -metil- maleimida.....	196
3. Parte experimental.....	206
3.1. Generalidades.....	206
3.2. Preparação das oxazolidinas 10-13 a partir dos sais de piridínio 1-4	207
3.3. Caracterização dos produtos.....	207

3.4. Preparação das isoquinuclidinas a partir das oxazolidinas 1,2-dihidropiridinas.....	211
3.4.1. Caracterização dos produtos.....	211
4. Referências Bibliográficas para o Capítulo 2.....	222

Capítulo 3

Nanopartículas de ouro

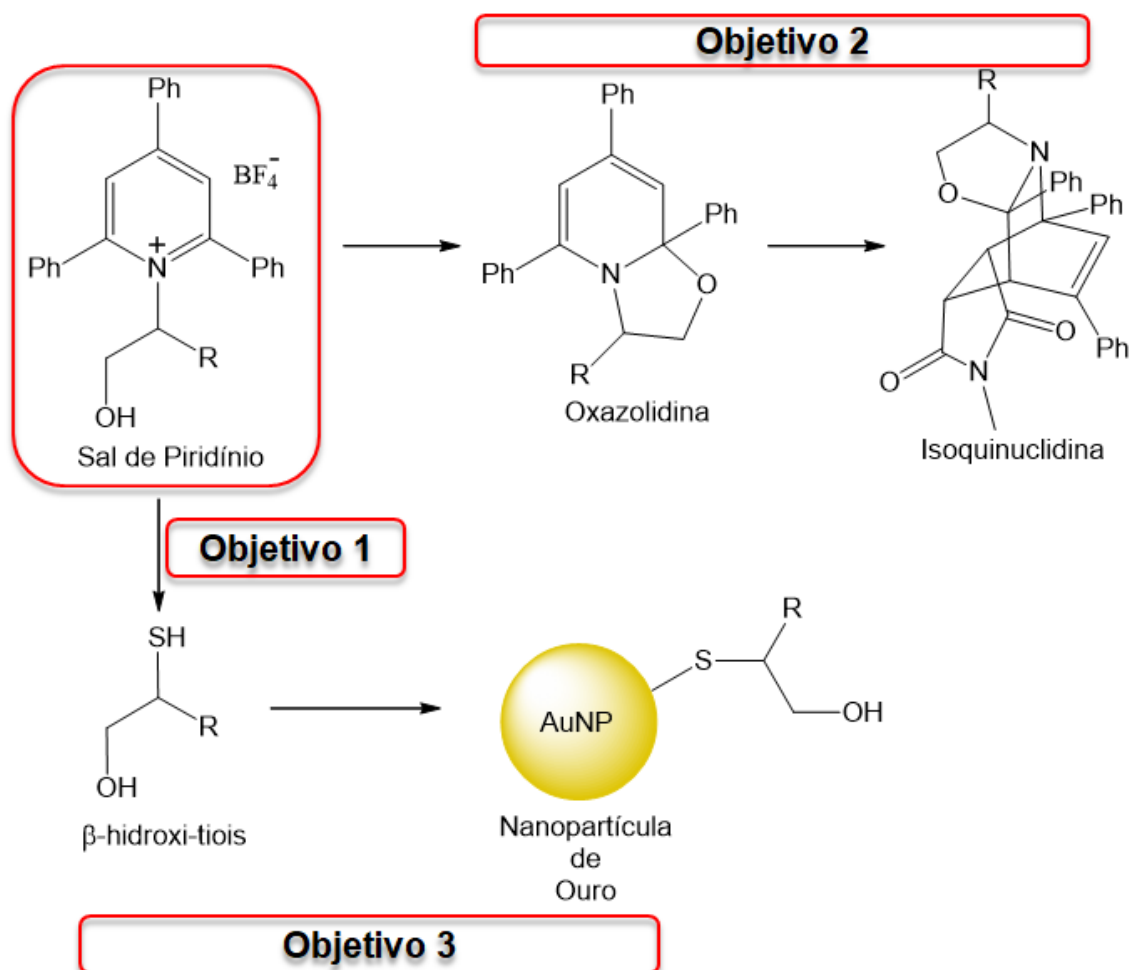
1. Introdução.....	226
1.1. Síntese e estabilidade de nanopartículas de ouro.....	227
1.2. Ressonância plasmônica nas nanopartículas de ouro.....	232
1.3. Espalhamento Raman intensificado por superfície (SERS).....	234
1.4. Quiralidade em nanopartículas plasmônicas.....	236
1.5. Nanoclusters de ouro quirais.....	241
1.5.1. Precisão atômica e preparação dos nanoclusters $Au_n(SR)_m$	243
1.5.1.1. Precisão Atômica.....	243
1.5.1.2. Preparação dos nanoclusters $Au_n(SR)_m$	243
1.5.1.3. Estrutura do núcleo dos nanoclusters.....	247
1.5.1.4. Estrutura da superfície dos nanoclusters.....	248
1.6. Quiralidade em nanoclusters de ouro.....	250

2. Resultados e Discussão.....	256
2.1. Preparo das nanopartículas de ouro.....	256
2.1.1. Preparo das nanopartículas de ouro modificadas com citrato.....	257
2.1.2. Preparo e análise de nanopartículas de ouro modificadas com tióis quirais.....	258
2.1.2.1. Preparo das nanopartículas de ouro modificadas com tiopronina e um β -aminotiol.....	258
2.1.2.2. Construção da isoterma de adsorção (Isoterma de Langmuir).....	261
2.1.2.3. Determinação do tamanho das nanopartículas de ouro AuNP@ β -tiopronina e AuNP@ β -aminotiol e do seu Potencial Zeta (ξ).....	264
2.1.2.3.1. O efeito SERS nas nanopartículas AuNP@ β -tiopronina e AuNP@ β -aminotiol.....	266
2.1.3. Preparo e análise de Nanopartículas de Ouro modificadas com o β -hidróxi-tioéster 7.....	274
3. Parte Experimental.....	279
3.1. Generalidades.....	279
3.2. Preparação de nanopartículas de ouro modificadas com citrato.....	280
3.3. Preparação de nanopartículas de ouro modificadas com tiopronina e com um β -hidróxi-tiol ou com o β -hidróxi-tioéster 7.....	280
4. Referências Bibliográficas para o Capítulo 3.....	282

Conclusões.....287

Apêndices.....289

OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO



Objetivo 1. Preparação de quatro β -hidróxi-tiésteres, precursores de β -hidróxi-tióis opticamente ativos.

Nanomaterias têm sido objeto de um número explosivamente crescente de publicações. Neste panorama, a obtenção de novos nanomateriais, providos de quiralidade, tem grande interesse, tanto sob o ponto de vista acadêmico como à luz de suas aplicações, que incluem a análise de bioativos, a catálise enantiosseletiva, novos sensores, dispositivos para armazenamento de dados, etc.

A investigação de nanopartículas plasmônicas e, sobretudo dos nanoclusters de ouro quirais, tem contribuído significativamente para a compreensão das origens de suas propriedades quirópticas. Porém o número de ligantes quirais para a sua preparação ainda é limitado, restringindo-se quase que exclusivamente à cisteína e à glutatona. Visando ampliar o leque de ligantes disponíveis, e considerando a grande afinidade do ouro por ligantes tiolados, nos pareceu de interesse explorar novas rotas para a preparação de β -hidróxi-tióis quirais. Tais compostos poderiam ligar-se, à superfície metálica, via os grupos SH e OH presentes na molécula.

Para consecução deste objetivo, propusemos uma rota preparativa simples. Inicialmente, seriam preparados tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenil-piridínio, em que o substituinte ligado ao nitrogênio anelar teria uma configuração definida. Esses sais poderiam ser facilmente preparados pela reação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio com β -aminoálcoois opticamente puros, disponíveis comercialmente. A seguir, as reações desses sais com tiobenzoato de potássio, sob aquecimento, produziriam os tioésteres correspondentes que, por redução ou hidrólise, conduziriam aos tióis desejados.

**Objetivo 2. Estudo das reações de Diels-Alder de di-hidropiridinas.
Preparação de novas isoquinuclidinas.**

Estudos anteriores de nosso laboratório demonstraram que é possível preparar isoquinuclidinas, em bom rendimento, pela reação de Diels-Alder de di-hidropiridinas, obtidas pela redução de sais de 2,4,6-trifenil-piridínio. Posteriormente, verificou-se que é possível obter di-hidropiridinas, pelo simples tratamento de sais de 2,4,6-trifenil-piridínio, derivados de β -aminoálcoois, com uma solução aquosa diluída de hidróxido de potássio. Nesse caso, o ataque nucleofílico do grupo OH do *N*-substituinte à posição 2- ou 6- do

anel piridínico produz uma oxazolidina diênica. Esses novos dienos poderiam, ao reagir com a *N*-metilmaleimida, conduzir a isoquinuclidinas inéditas. Era de interesse investigar uma possível diastereosseletividade dessa reação de cicloadição, induzida pelo substituinte quiral.

Objetivo 3. Preparação de novas nanopartículas de ouro quirais.

Uma vez preparados os β -hidróxi-tióis quirais (objetivo 1), esses ligantes poderiam ser empregados na preparação de novas nanopartículas plasmônicas de ouro, cuja caracterização e propriedades seriam o objetivo final de nosso trabalho.

CAPÍTULO 1

SAIS DE PIRIDÍNIO

1. Introdução

Sais de piridínio são compostos heterocíclicos de seis membros que contém um átomo de nitrogênio carregado positivamente. Consistem em um cátion piridínio associado, em geral, a um contra íon não nucleofílico ($X = \text{BF}_4^-$, ClO_4^- , CF_3SO_3^- , PF_6^- , OTs^-)¹ (Figura 1).

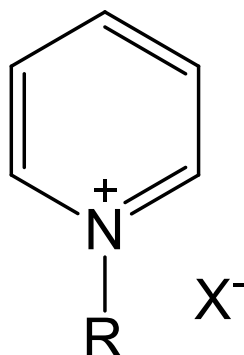


Figura 1. Estrutura de um sal de piridínio não substituído.

Sais de piridínios, quando comparados à piridina, apresentam baixa reatividade frente a eletrófilos, exceto quando as posições α (2- e/ou 6-) e γ (4-) do anel estão substituídas com grupos fortemente ativadores. Neste caso, poderá haver reação com eletrófilos na posição β (3-) do anel piridínico^{2,3}. Para um sal de piridínio não substituído, o cálculo da energia de localização da carga positiva, em cada posição⁴, e suas estruturas mesoméricas estão apresentados na figura 2.

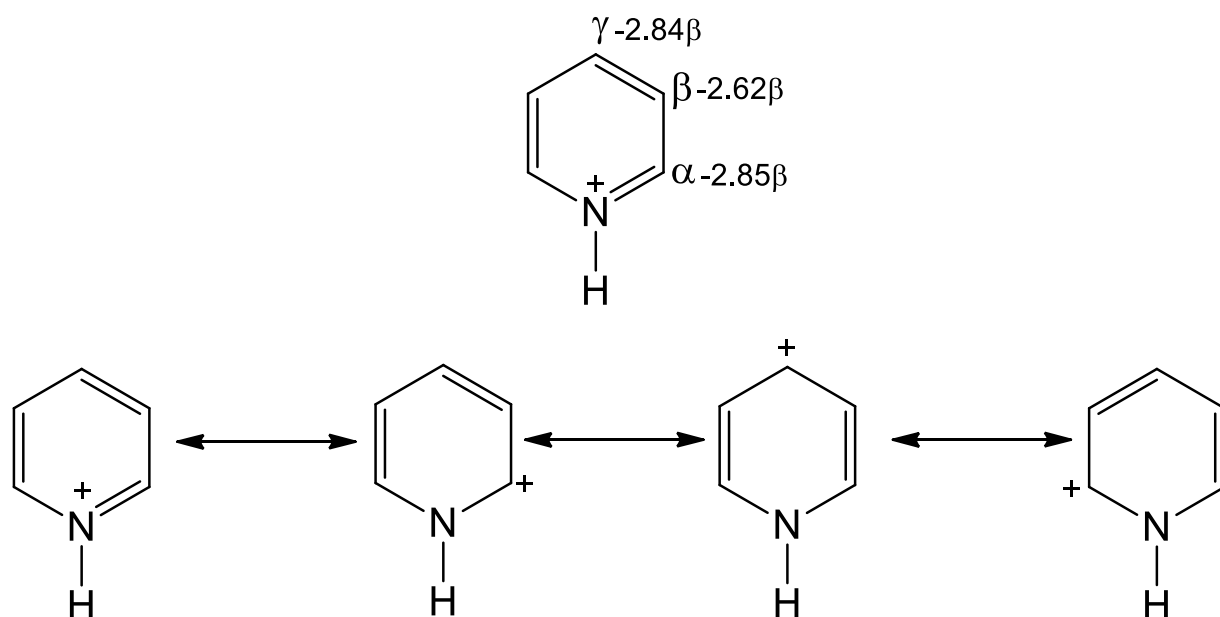


Figura 2. Energia e estruturas de ressonância de um sal de piridínio não substituído.

Em contrapartida, sais de piridínio são suficientemente eletrofílicos para reagirem com nucleófilos, tais como: hidróxidos, cloretos, alcóxidos, cianetos, sulfetos, carbânions, aminas, reagentes de Grignard, organolitiados, organocupratos, entre outros^{3,5}. Katritzky e col.⁶ observaram que o ataque nucleofílico na posição α (2- ou -6-) é promovido por nucleófilos duros e na posição γ (4-) por nucleófilos moles. Os sais de piridínios também são capazes de sofrer outros tipos de reação, tais como: cicloadições, deslocamento nucleofílico do *N*-substituinte, reações fotoinduzidas, acoplamento carbono-carbono, transformações desaminativas de aminas primárias, dentre outros, os quais estarão descritos detalhadamente nas seções 1.2 e 1.3.

Sais de piridínios estão presentes na estrutura de produtos de ocorrência natural como, por exemplo, os sais de 3-(aminoalquil)piridínio (Pachichalinas A–C), que foram isoladas da esponja marinha *Pachichalinas sp.* (ordem Haplosclerida), e que exibem atividades biológicas como citotoxicidade e ictiotoxicidade⁷. Os compostos Nifatoxinas A e

B, isolados a partir da esponja marinha do gênero *Niphates sp.*, apresentam atividades citotóxicas contra células leucêmicas⁸; já as Xestaminas, encontradas em esponjas marinhas do gênero *Calyx podatypa*, possuem atividade antimicrobiana⁹. A Desmosina, um componente encontrado na proteína elastina, é utilizada como um biomarcador para o diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹⁰ (Figura 3).

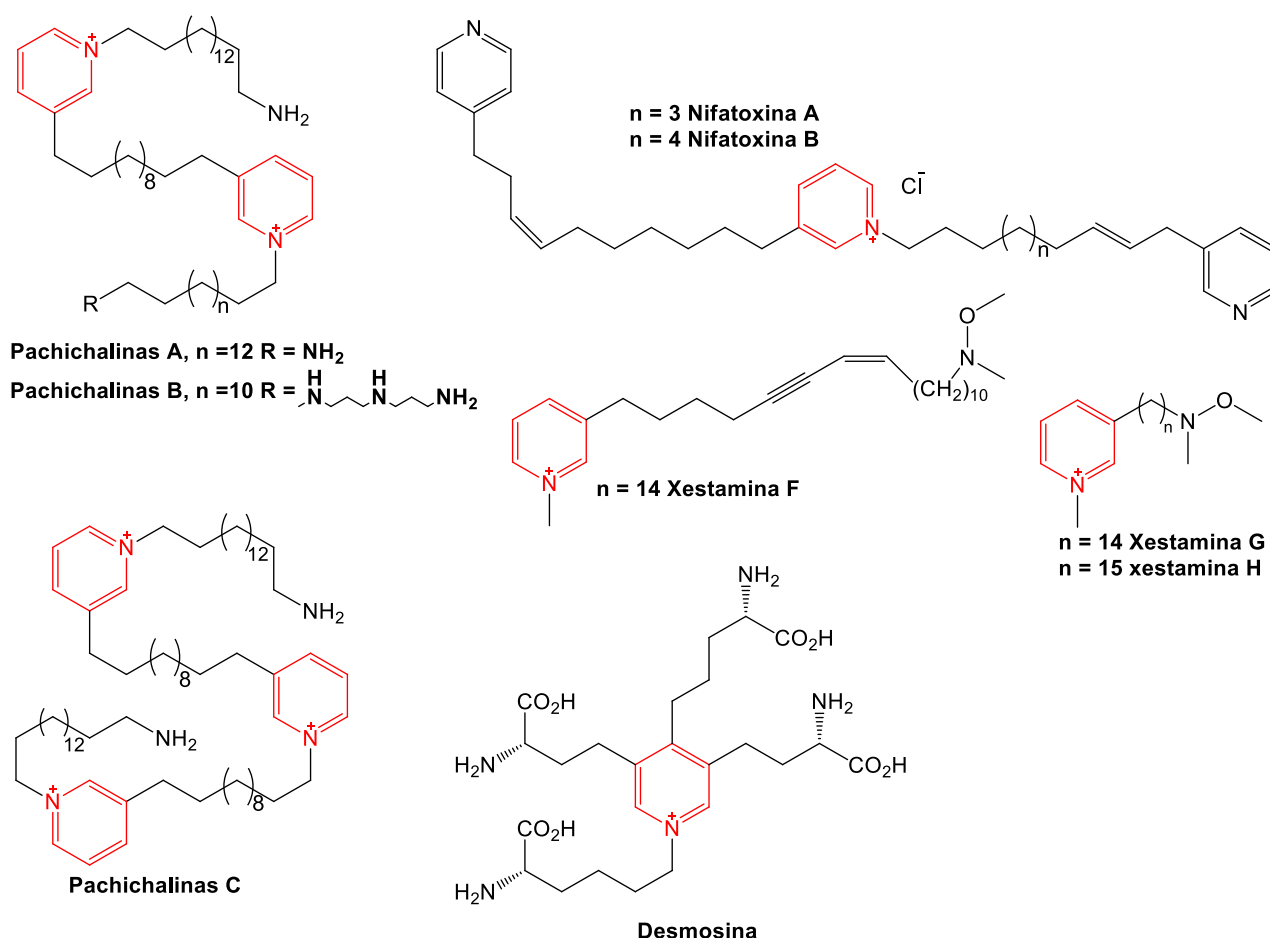


Figura 3. Produtos naturais contendo um sal de piridínio em sua estrutura molecular.

Um importante agente redutor, encontrado na natureza na forma de um núcleo piridínico, é o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD), que é responsável pelas

reações metabólicas de oxirredução nas células, existindo em duas formas NAD^+ (forma oxidada) e NADH (forma reduzida) (Figura 4)¹¹.

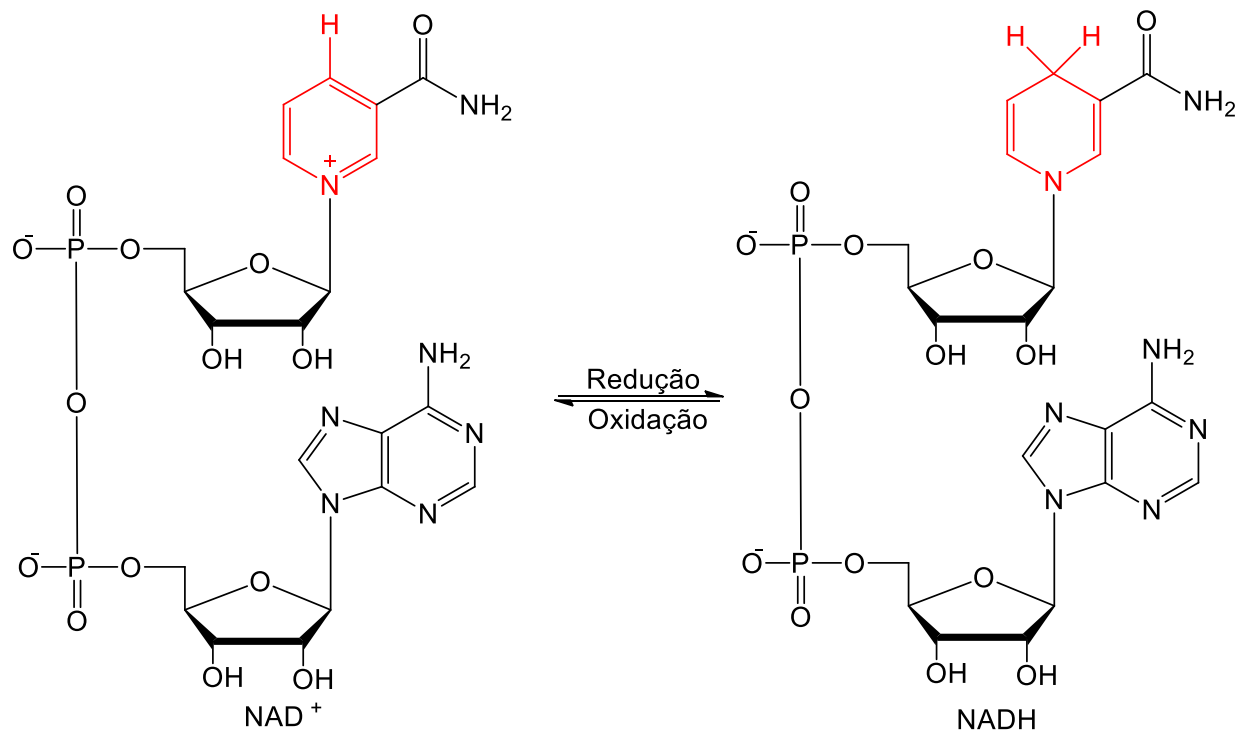


Figura 4. Estrutura do NAD^+ e do NADH .

Sais de piridínio são também precursores na biossíntese de alcaloides indólicos, tendo como exemplos a Geissoschizina, Akagerina, Ervatamina, Vinoxina (Figura 5)^{12a-c}.

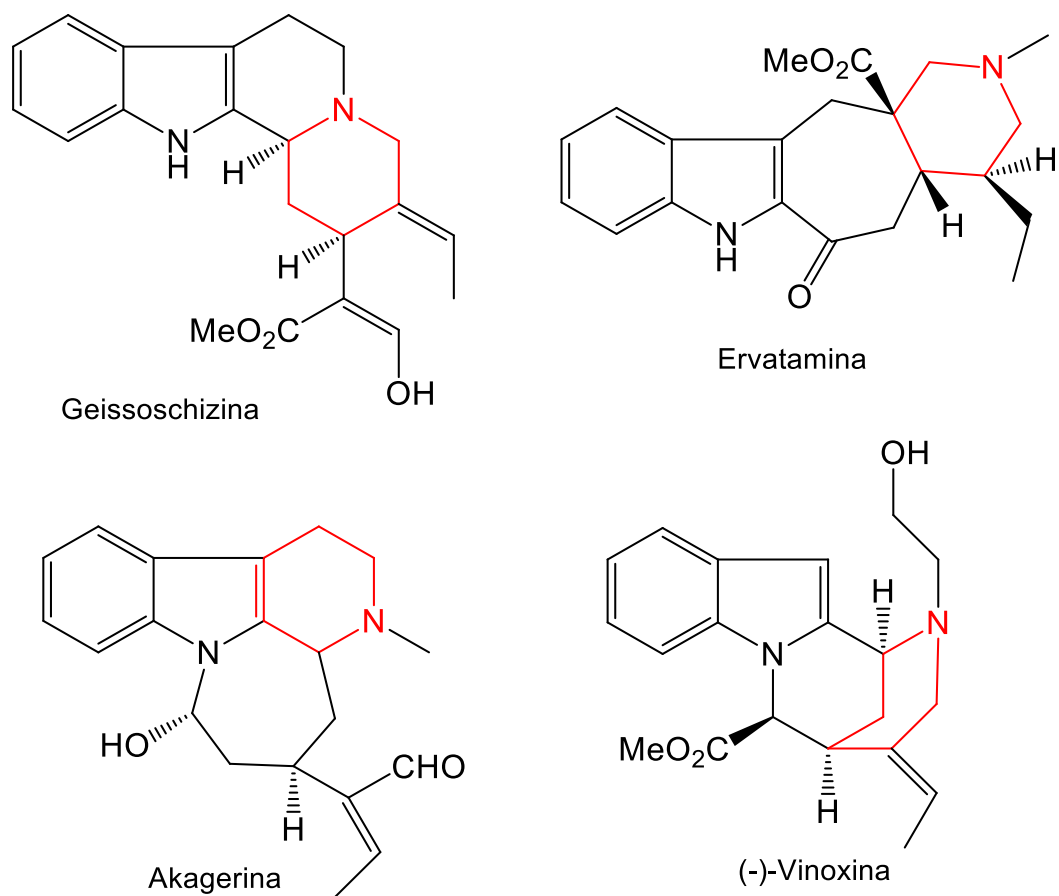


Figura 5. Produtos naturais em que a biossíntese da porção indol deriva de um sal de piridínio.

Na indústria^{12d-e}, sais de piridínio são empregados na fabricação de corantes, surfactantes, cosméticos, polímeros, líquidos iônicos, catálise por transferência de fase e entre outros.

1.1. Preparação de sais de piridínio

Sais de piridínio podem ser preparados a partir dos seguintes precursores: piridina, produtos da biomassa e sais de pirílio. Nas seções que se seguem, estarão descritas as principais vias de seu preparo.

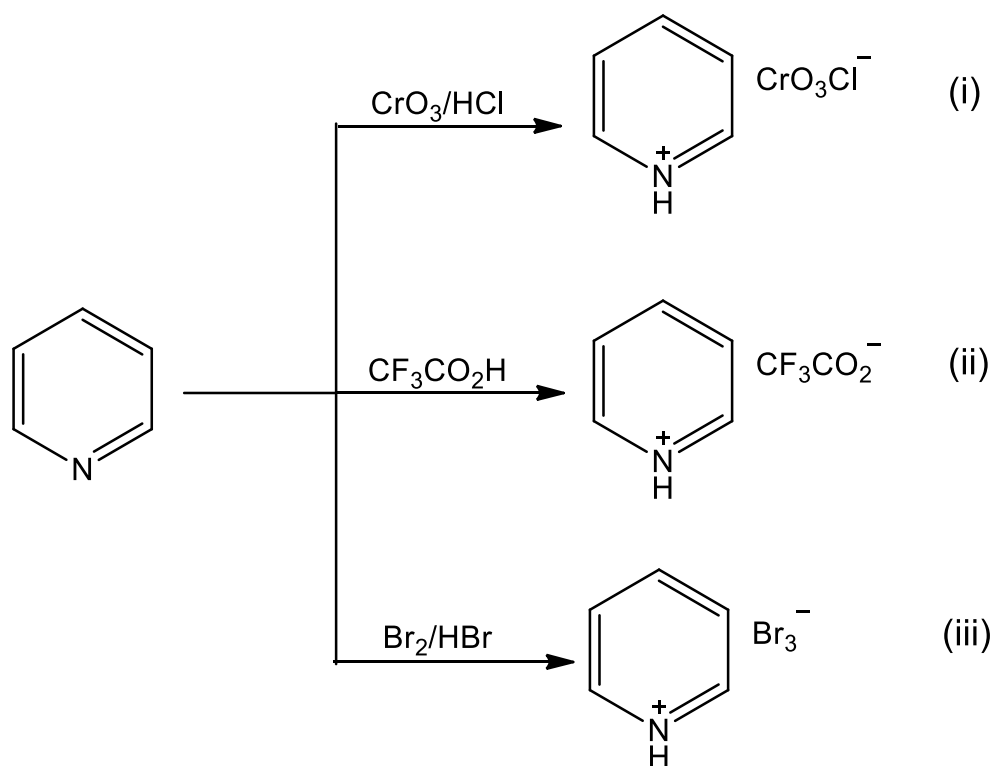
1.1.1. Sais de Piridínio a partir da piridina

1.1.1.1. Utilizando ácidos de Brönsted

Piridinas são menos básicas ($pK_{aH} = 5,2$) quando comparadas as aminas primárias ($pK_{aH} \sim 10$), podendo reagir com ácidos de Brönsted para formar sais. Alguns exemplos seriam (Esquema 1):

- (i) O clorocromato de piridínio, preparado por Corey e col.¹³, utilizando quantidades equimolares de piridina e trióxido de cromo (IV) em ácido clorídrico concentrado. Este sal atua como agente de oxidação de álcoois primários, secundários, benzílicos e alílicos, transformando-os em seus respectivos compostos carbonílicos (cetonas ou aldeídos).
- (ii) Yue e col.¹⁴ prepararam o trifluoracetato de piridínio, a partir de uma solução de piridina em água e ácido trifluoracético em quantidades equimolares. Este sal é utilizado como um catalisador em reações de Mannich.
- (iii) O perbromato de piridínio¹⁵, que atua como agente de bromação, pôde ser preparado a partir de quantidades equimolares de piridina: bromo em uma solução de ácido bromídrico 48%.

ESQUEMA 1

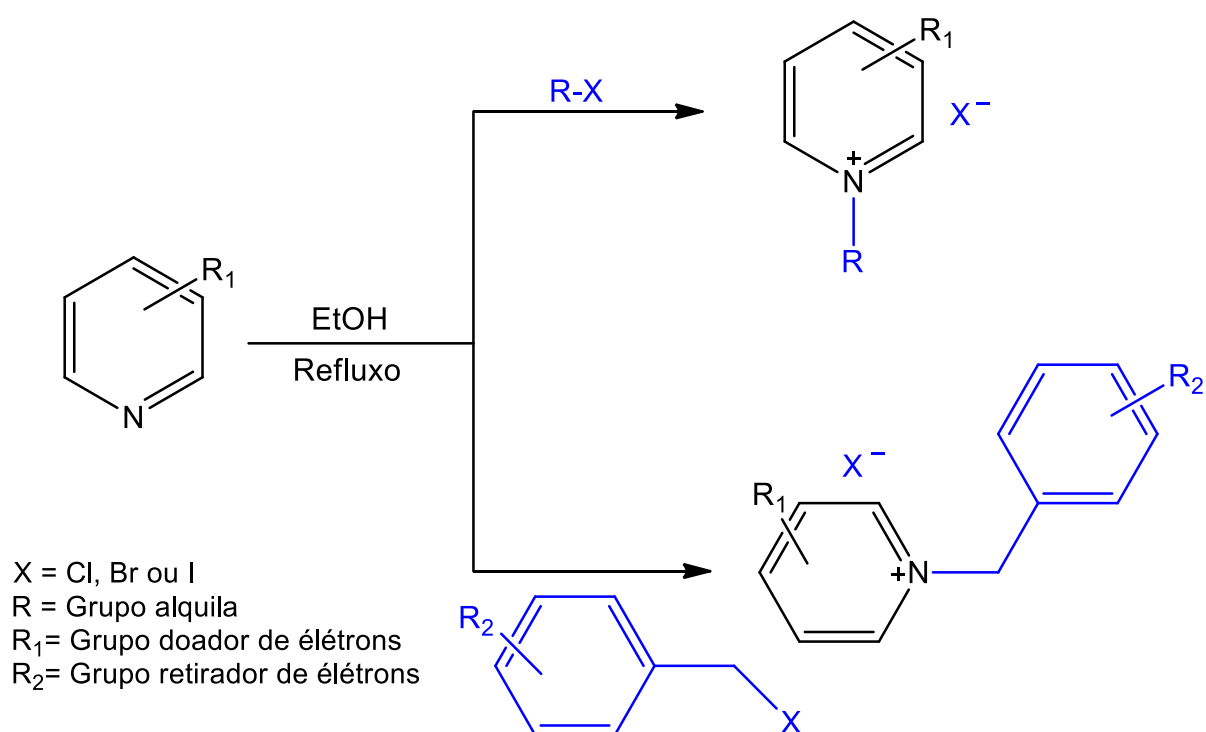


1.1.1.2. Utilizando haletos de alquila e arila

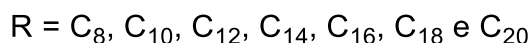
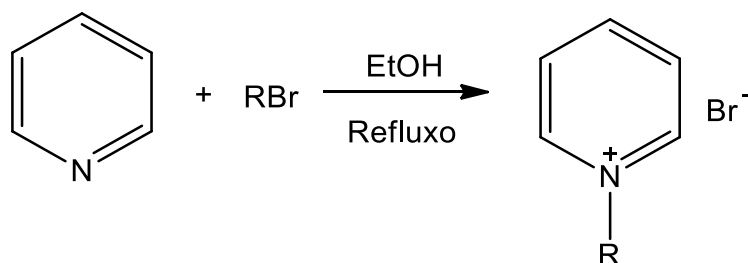
Um dos métodos mais empregados para quaternização do átomo de nitrogênio da piridina e de seus derivados, empregando um haleto de alquila ou arila, é pela reação de Menshutkin¹⁶. O mecanismo desta reação é do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, em que a etapa determinante da reação envolve um estado de transição em que há a formação incipiente da ligação C-N, uma vez que piridinas, atuando como nucleófilos, fazem com que haja o deslocamento do íon haleto¹⁷. A reação de Menshutkin é influenciada pelos seguintes fatores: (i) polaridade do solvente. Solventes polares aumentam a velocidade da reação¹⁸; (ii) altas temperaturas e (iii) natureza do haleto de alquila ou arila, sendo a reação facilitada quando grupos retiradores de elétrons estão presentes no anel aromático do haleto de arila¹⁹. Quando empregadas piridinas substituídas, é necessário

considerar os efeitos indutivos e estéricos de substituintes presentes no anel piridínico. Assim, por exemplo, substituintes volumosos nas posições 2- e/ou 6- do anel impedem a reação e, em relação aos efeitos indutivos, grupos doadores de elétrons facilitam a reação de quartenização¹⁸ (Esquema 2).

ESQUEMA 2



Marek e col.²⁰, a fim de prepararem surfactantes com cadeia alquílica de C_8 a C_{20} , empregaram a reação de Menshutkin utilizando piridina e 1-bromoalcano nas proporções 1:1,4, em refluxo de etanol anidro, obtendo os produtos esperados em rendimentos que variaram de 13 a 99% (Esquema 3).

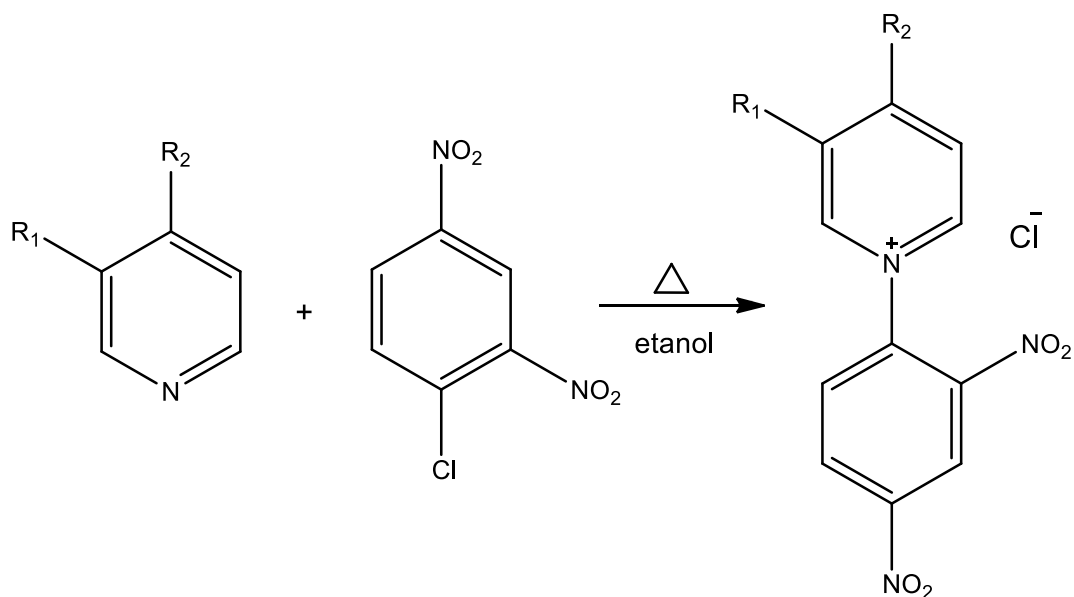
ESQUEMA 3

Quando a reação de Menschutkin é feita empregando haletos de alquila opticamente ativos e piridinas substituídas, verifica-se racemização quando o haleto está ligado diretamente ao átomo de carbono assimétrico (secundário ou terciário), devido à competição entre os mecanismos S_N1 e S_N2 . Além disso, reações paralelas podem ocorrer como, por exemplo, reações de eliminação e rearranjos²¹.

1.1.1.3. Via sais de Zincke

Em 1903, Zincke²² preparou o sal de cloreto de *N*-(2,4-dinitrofenil)-piridínio (conhecido como sal de Zincke), empregando o 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno e piridina, sob aquecimento, em uma solução etanólica, (Esquema 4). Vários sais de Zincke podem ser preparados, empregando diferentes piridinas mono- ou dissustituídas. Entretanto, neste tipo de reação, devem ser considerados alguns detalhes importantes: (i) se $R_1 = \text{Me, I, OH, OMe, NHAc, NMe}_2, \text{CONEt}_2, \text{CONH}_2$ e/ou $R_2 = \text{NHAc, NHPh, OMe}$, o sal de Zincke poderá ser obtido; (ii) se $R_1 = \text{Cl, NO}_2, \text{F, CN}$ ou COOH e/ou $R_2 = \text{NO}_2, \text{Br, Cl}$ ou CN , a piridina não será suficientemente nucleofílica para obtenção do sal de Zincke e (iii) com piridinas com substituintes volumosos nas posições 2- ou 6- do anel, o sal de Zincke não se formará, devido ao impedimento estérico¹⁹.

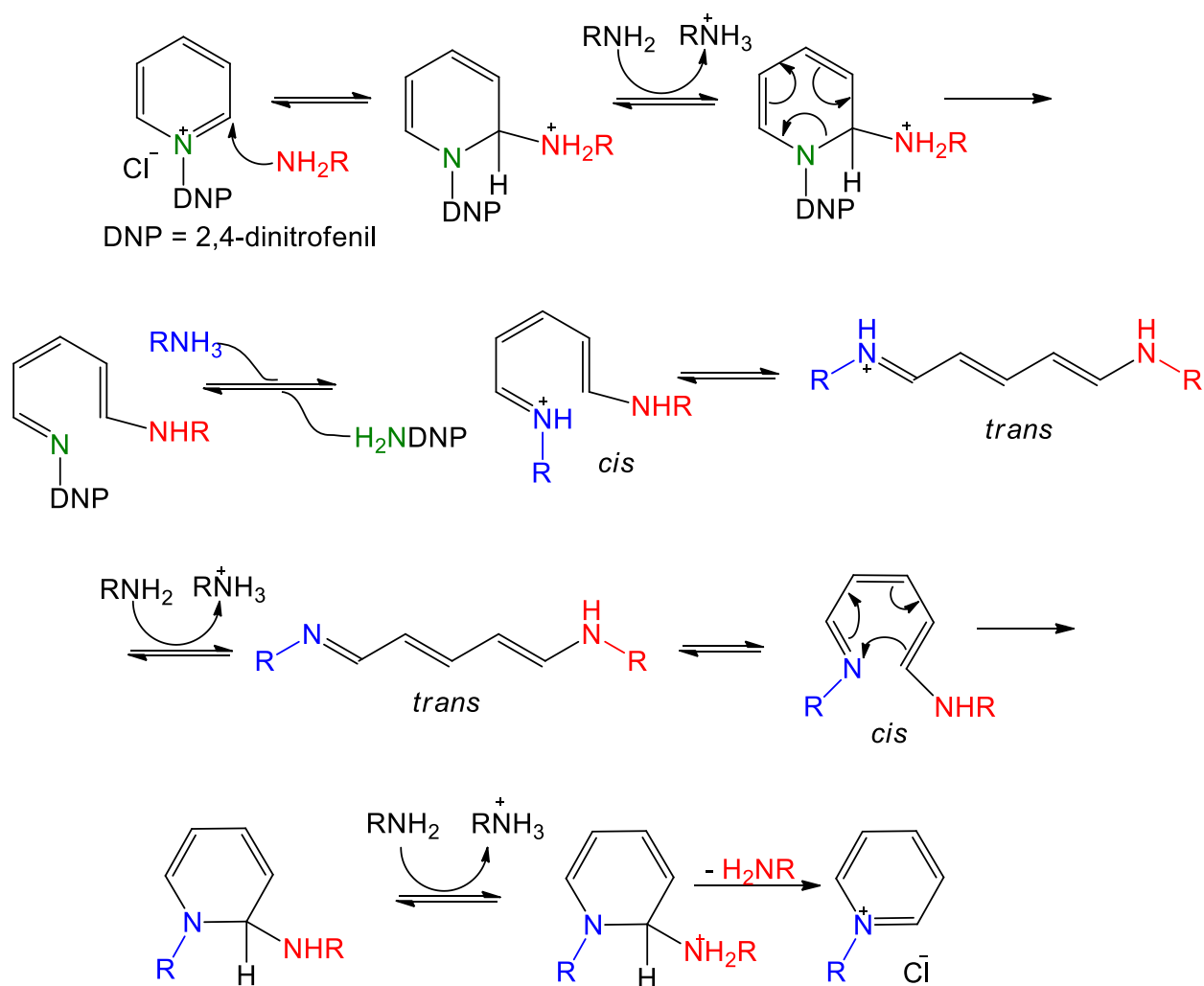
ESQUEMA 4



Sais de Zincke são muito efetivos para o preparo de sais de *N*-alquil e *N*-aril-piridínios. No que tange a *N*-alquilpiridínios, por esse método é possível preparar sais com grupos alquila primários, secundários ou terciários. Outro aspecto sinteticamente relevante é o fato de ser possível preparar sais de piridínio quirais sem qualquer racemização, a partir de aminas primárias contendo carbonos assimétricos¹⁹.

A assim chamada reação de Zincke refere-se à reação entre um sal de Zincke (espécie eletrofílica) com uma alquil ou arilamina, para formação de um novo sal de piridínio. O mecanismo desta reação foi estudado por Marvell e col.²³, sendo do tipo ANRORC (*nucleophilic addition (A_N), ring opening and ring closing*), o qual envolve três etapas principais: (1) abertura do anel; (2) interconversão das estruturas *cis-trans* e (3) fechamento do anel (Esquema 5).

ESQUEMA 5

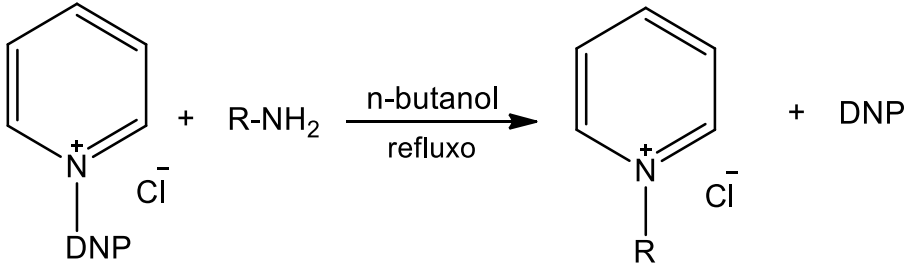
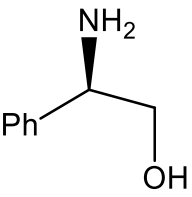
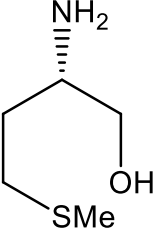
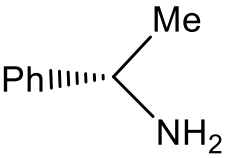
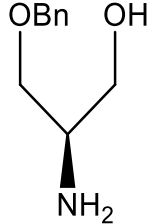
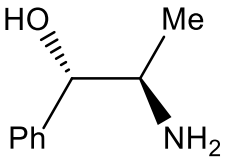
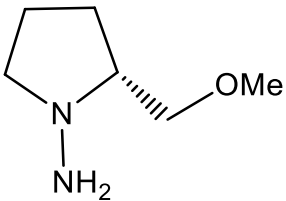


Esta reação ocorre sob aquecimento, e a primeira etapa é a adição nucleofílica da amina às posições 2- ou 6- do anel da piridina do sal de Zincke, com formação de uma 1,2-di-hidropiridina e desprotonação da amina, com conseqüente abertura do anel. A adição de uma segunda molécula de amina leva ao deslocamento do grupo DNPNH_2 , formando-se um intermediário imínio conjugado. O intermediário imínio conjugado estará em um rápido equilíbrio de interconversão das duas estruturas *cis* e das duas estruturas *trans* (uma carregada positivamente e outra neutra). A preferência pelo fechamento do

anel, via uma reação eletrocíclica e não por adição nucleofílica, dar-se-á via o isômero *cis*, via um estado de transição não-polar, com a perda de uma molécula de amina, seguida de protonação, conduzindo ao novo sal de piridínio.

Marazano e col.²⁴ investigaram, por meio da reação de Zincke, a síntese de sais de piridínios oriundos de aminas quirais. (Tabela 1). Os sais de piridínio opticamente ativos foram obtidos em bons rendimentos e sem qualquer racemização ou inversão do centro assimétrico.

Tabela 1. Reação de aminas primárias com sal de Zincke.

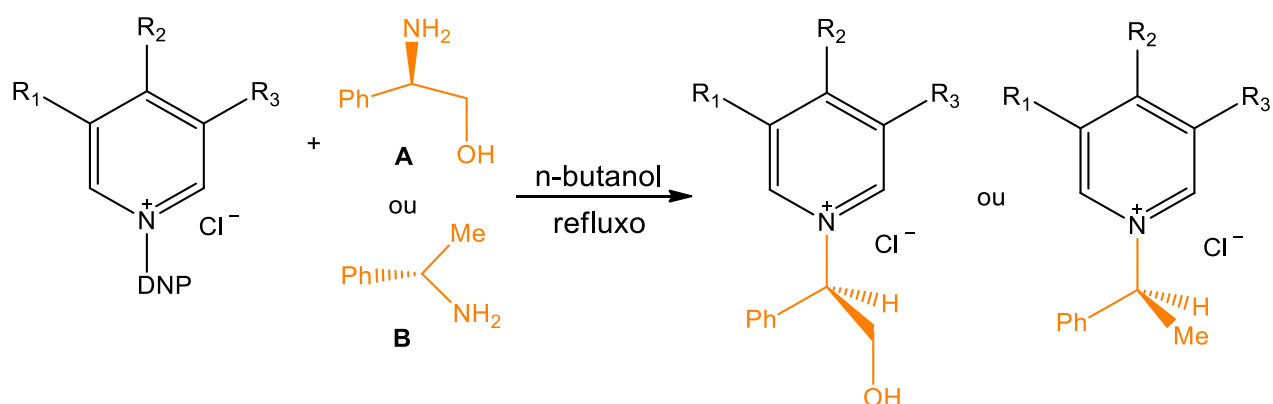
			
Amina primária (R)	Rendimento (%)	Amina primária (R)	Rendimento (%)
	89		70
	90		70
	70		70

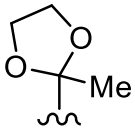
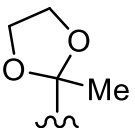
Com o propósito de expandir o uso sintético da reação de Zincke, empregando aminas quirais, Marazano e col.²⁴ investigaram as melhores condições experimentais para essa reação, levando em considerações os seguintes aspectos: (i) a natureza dos substituintes ligados à piridina precursora do sal de Zincke; (ii) o uso de solventes polares próticos ou apróticos; (iii) temperatura e (iv) o excesso de amina primária.

Nesse estudo, as duas primeiras aminas, citadas na Tabela 1, foram tratadas com sais de Zincke mono- ou dissustituídos nas posições 3-,4- ou 5- (previamente

preparados), em diferentes condições experimentais. Os autores²⁴ observaram que os melhores rendimentos (63 a 95%, Tabela 2), eram obtidos quando a reação era efetuada em um solvente prótico (n-butanol) e utilizando 1,1 equivalente de amina primária.

Tabela 2. Preparação de Sais de piridínio a partir de um sal de Zincke monossustituído com aminas primárias em n-butanol.



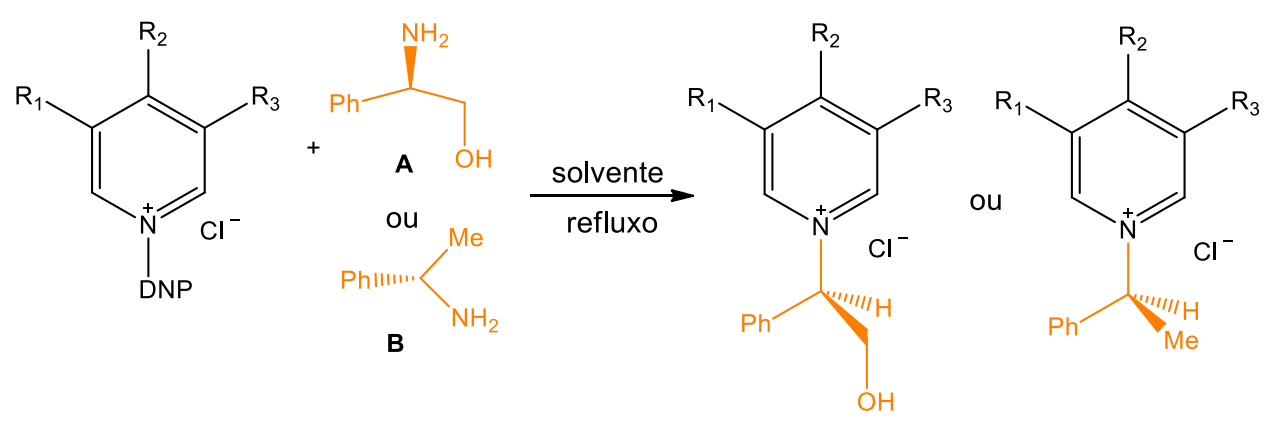
R ₁	R ₂	R ₃	Amina	Rendimento (%) ^a
Me	H	H	A	81
Et	H	H	A	82
			B	86
	H	H	A	88
	Me	H	A	63
H	<i>t</i> -Bu	H	A	64
			A	95
H	C ₆ H ₅	H	B	79
H		H	B	95

^a rendimento do produto isolado.

Para sais de Zincke dissustituídos foi necessário empregar um excesso de amina, variando-a de 1,2 a 3,0 equivalentes. Foi também investigado o uso de dois diferentes solventes (n-butanol e diclorometano). Os melhores resultados foram obtidos

para a reação com a amina quiral **B** em diclorometano, com rendimentos de até 92% (Tabela 3).

Tabela 3. Sal de piridínio a partir do sal de Zincke dissubstituído com aminas primárias em diferentes solventes.



R ₁	R ₂	R ₃	Amina (equiv.)	Solvente	Rendimento (%)
Me	Me	H	A (1,1)	n-butanol	10 ^a
			A (2,0)		31 ^a
			A (1,2)	CH ₂ Cl ₂	10 ^a
			B (1,2)		92 ^b
Me	H	Me	B (1,2)	CH ₂ Cl ₂	87 ^b
-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	H	B (3,0)	n-butanol	7 ^a
			B (3,0)	CH ₂ Cl ₂	52 ^b
					B (1,5)

^a rendimento estimado por RMN de H; ^b rendimento isolado.

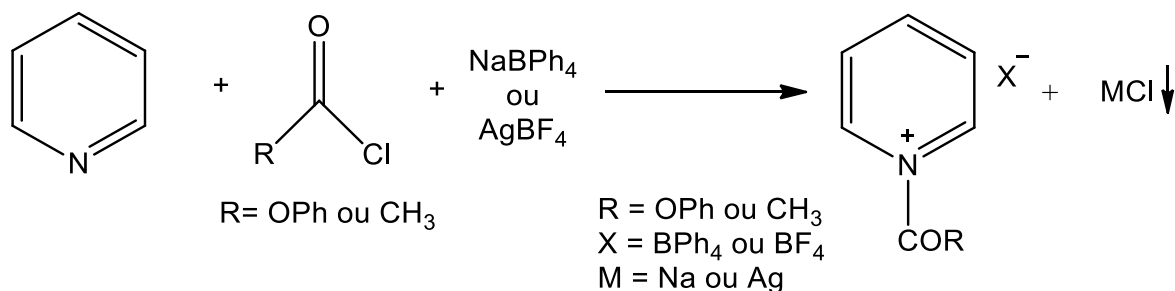
Uma possível explicação para os melhores resultados quando se empregou diclorometano, em lugar de n-butanol, é a seguinte: nesses sais de Zincke, o ataque da

amina primária ao anel piridínico dissubstituído é dificultado pelo efeito doador de elétrons dos grupos alquila, que diminuem a eletrofilicidade do nitrogênio positivo. Porém, esse efeito desativador é contrabalançado pelo uso de um solvente como o diclorometano, que solvata menos o nucleófilo e, portanto, facilita o ataque. Cabe ressaltar que o mesmo efeito de solvente não é observado para sais de Zincke não substituídos e mono-substituídos, sendo a reação favorecida em refluxo de n-butanol.

1.1.1.4. Via haletos de acila

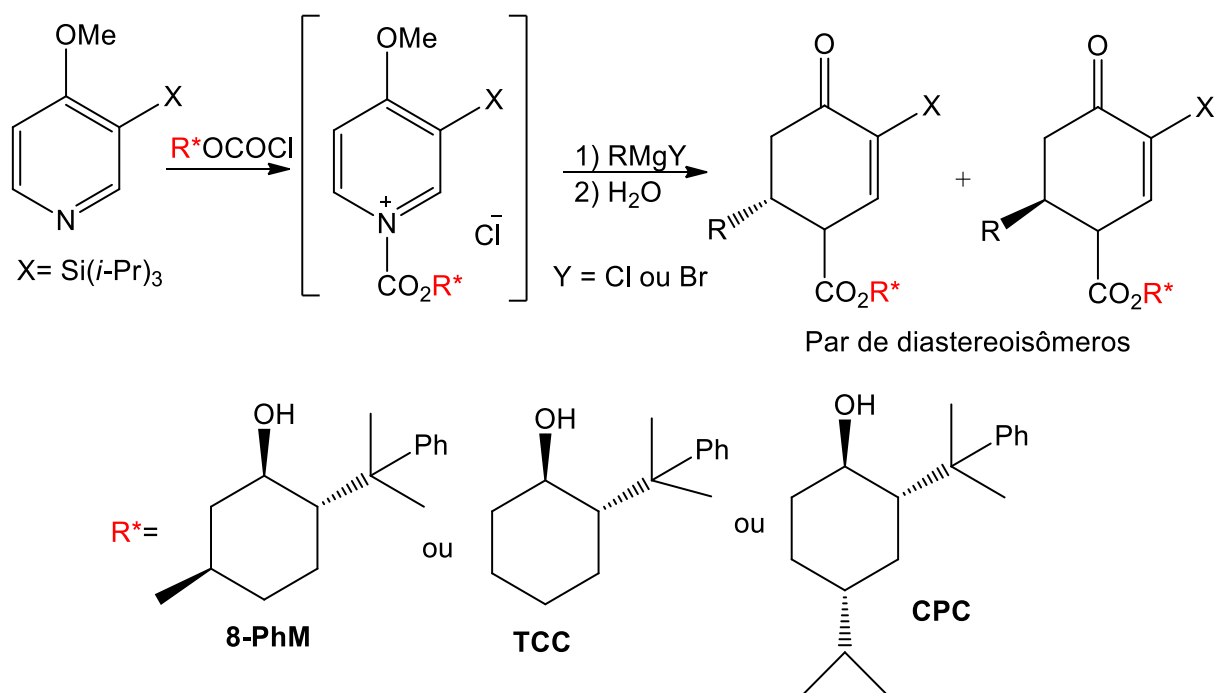
N-acil-piridínios podem ser preparados *in situ*, pela reação da piridina com haleto de acila (cloroformiato ou cloreto de acila). Convém preparar esses sais *in situ* pois, como são mais reativos que os *N*-alquil-piridínios, esses compostos podem sofrer o ataque de nucleófilos nas posições 2- ou 4- do anel piridínico²⁵. Ainda assim, alguns *N*-acil-piridínios puderam ser isolados e suas estruturas foram esclarecidas por difração de raios-X. Esses sais foram preparados, em bons rendimentos, empregando cloroformiato de fenila ou cloreto de acetila, na presença de tetrafenilborato de sódio ou tetrafluorborato de prata, em acetonitrila, com a concomitante precipitação de cloreto de sódio ou de cloreto prata²⁶ (Esquema 6).

ESQUEMA 6



Colmins e col.²⁷ desenvolveram um método para o preparo de uma gama de *N*-acil-2,3-di-hidro-4-piridonas quirais, a serem empregadas como auxiliares quirais na síntese enantiosseletiva de alcaloides. Nessas preparações, foram empregados, como precursores, sais de *N*-acil-piridínio quirais sintetizados, *in situ*, pela reação da 4-metóxi-3-(trisisopropilsilano)-piridina com diferentes cloroformiatos opticamente ativos, tais como: o (-)-8-fenilmentol (8-PhM), os (+)- e (-)-trans-2-(1-metil-1-feniletil)-cicloexanóis (TCC) e o (2-(1-cumil)-4-(2-propil)-cicloexanol (CPC). Este último álcool foi preparado a partir do (+) ou (-) óxido de limoneno²⁸. Em um segundo passo reacional, a adição nucleofílica de um reagente de Grignard e uma hidrólise ácida conduziram a um par de diastereoisômeros, separáveis por HPLC (Esquema 7).

ESQUEMA 7



A tabela 4 sumaria os principais resultados obtidos por Comins e col.²⁸ empregando diferentes reagentes de Grignard, com bons rendimentos de produto e elevados excessos diastereoméricos.

Tabela 4. Formação diastereosseletiva de di-hidropiridonas a partir da 4-metóxi-3-(triisopropilsilano)-piridina.

ROCOCl	RMgY	Rendimento (%)	Excesso diastereomérico ^a
8-PhM	PhMgCl	88	94
8-PhM	VinilMgBr	81	85
8-PhM	<i>o</i> -HexMgBr	90	81
TCC	<i>n</i> -PrMgCl	98	90
TCC	PhMgCl	90	92
CPC	PhMgCl	81	95
CPC	Bu—≡MgBr	76	90
CPC	<i>p</i> -TolMgBr	89	92

^aExcesso diastereomérico determinado por HPLC.

Comins e col.²⁹ também aplicaram seu método à síntese total de alcaloides. Nesse caso, os *N*-acil-piridínios precursores foram preparados utilizando o 8-PhM (na preparação da (-)-Poranteridina) e o TCC (nas preparações da (+)-Canabisativina e da (+)-Lucidulina) (Figura 6).

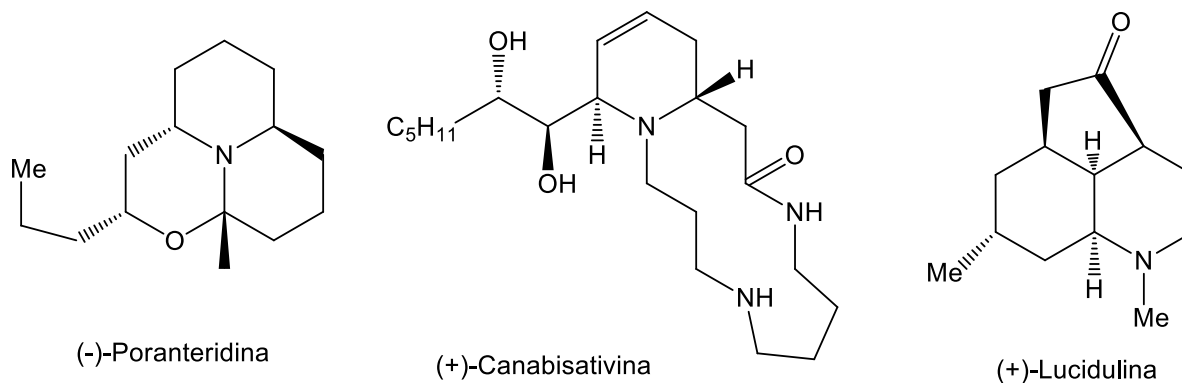


Figura 6. Alcaloides preparados a partir de sais de *N*-acil-piridínio.

1.1.2. A partir de produtos da biomassa

1.1.2.1. Via furfural com aminoácidos

O furfural é um aldeído heterocíclico aromático (Figura 7), servindo como matéria prima natural barata, podendo ser obtido de fontes renováveis de resíduos agrícolas como o sabugo de milho, o bagaço de cana-de-açúcar, a casca de arroz e etc., via catálise ácida de despolimerização da hemicelulose, seguida da desidratação da xilose³⁰. O furfural é empregado diretamente na fabricação de solventes orgânicos tais como o tetrahidrofurano (THF) e o álcool furfurílico, além de servir como um importante intermediário para a síntese da vitamina C, da lisina e, também, na produção de fragrâncias³¹.

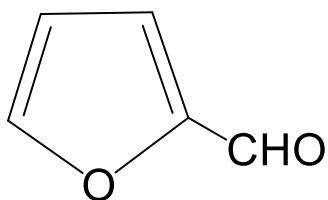


Figura 7. Estrutura da molécula do furfural.

Visando expandir o uso do furfural como bloco de construção para síntese, Kirshchecker e col.³² desenvolveram uma metodologia para obtenção de sais de *N*-alquil-2-hidróxi-piridínios (Figura 8), a serem utilizados como líquidos iônicos para o preparo de ionogel, e como solvente para a reação de acoplamento de Heck.

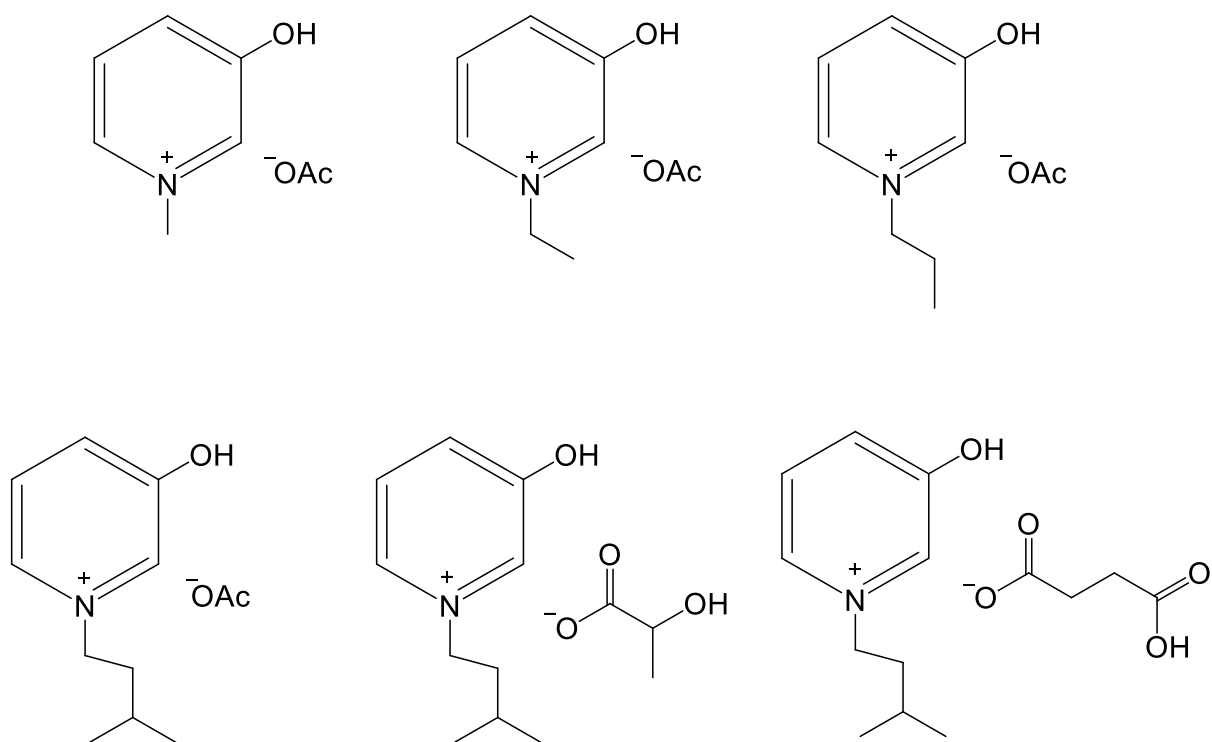


Figura 8. Sais de piridínio empregados como líquidos iônicos.

Esses sais foram obtidos pela descarboxilação hidrotermal de sais de piridínio zwitteriônicos (PirZw). Por sua vez, tais PirZW foram preparados por um processo de uma única etapa, via a condensação do furfural com aminoácidos, em rendimentos entre 55 e 100 % (Tabela 5).

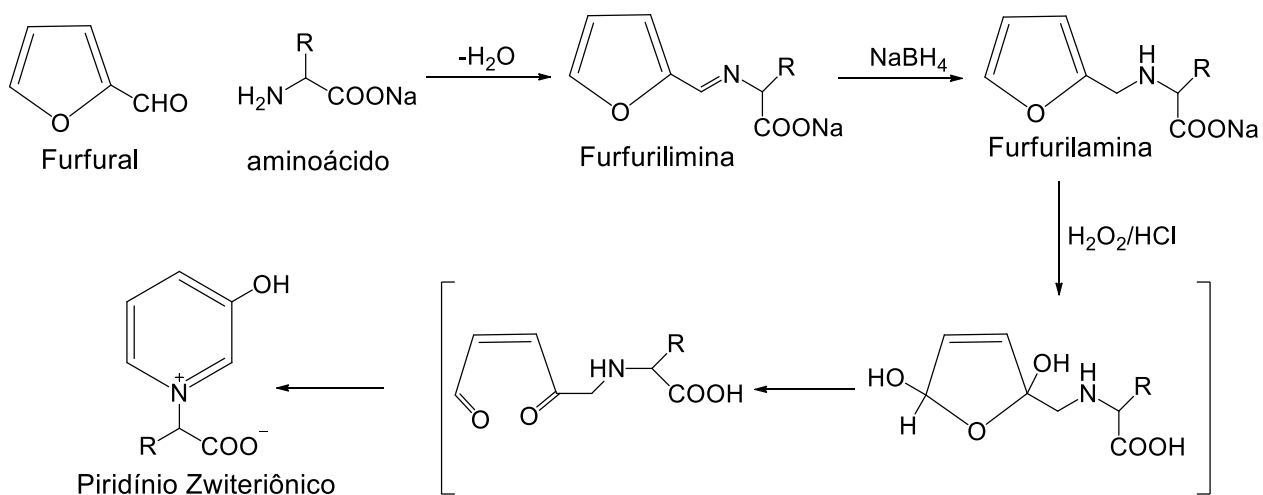
Tabela 5. Preparo de sais de piridínio zwitterion a partir do furfural com aminoácidos.

R= cadeia lateral do aminoácido

Aminoácido	Rendimento (%)
Glicina	78
β-alanina	71,9
Alanina	93,8
Fenilalanina	55,4
Leucina	100

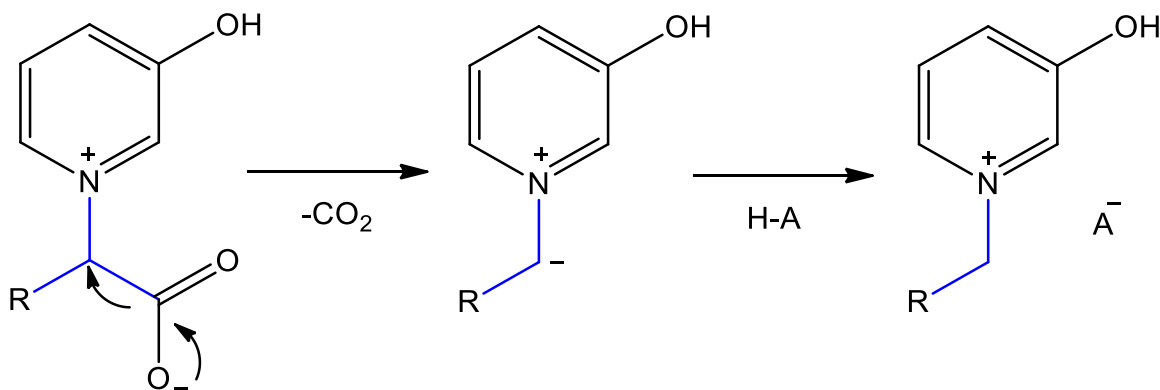
Para a síntese “one-pot” dos PirZws, foram utilizados aminoácidos em meio básico para a formação de seus sais sódicos. A subsequente adição do furfural produziu furfuraliminas. A seguir, as furfuraliminas foram reduzidas a furfuralaminas, pelo emprego de borohidreto de sódio. Pelo tratamento com peróxido de hidrogênio, em presença de ácido clorídrico, essas furfuralaminas foram oxidadas, rendendo os PirZws (Esquema 8).

ESQUEMA 8



A etapa final é uma descarboxilação. Nessa etapa foi utilizado um ácido carboxílico, a uma temperatura de 250°C . Os autores testaram três ácidos carboxílicos: ácido acético, ácido láctico e ácido succínico, estes dois últimos disponíveis a partir da biomassa. Os sais de piridínios descarboxilados foram obtidos em bons altos rendimentos, variando entre 68 a 91%. O mecanismo de descarboxilação encontra-se delineado no esquema 9.

ESQUEMA 9



1.1.2.2. Via 5-hidroximetil-furfural (HMF) reagindo com aminas

O HMF é constituído por um anel furano, contendo os grupos funcionais aldeído e álcool (Figura 9). Assim como o furfural, provém de uma fonte renovável, via a desidratação direta, catalisada por ácidos, da frutose, glicose ou celulose. É utilizado na produção de biocombustível (dimetil-furano), na fabricação de monômeros para polimerização, na formação do ácido levulínico e etc.³¹.

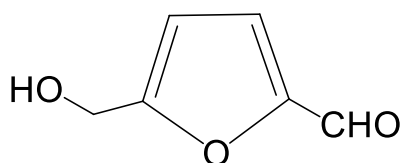
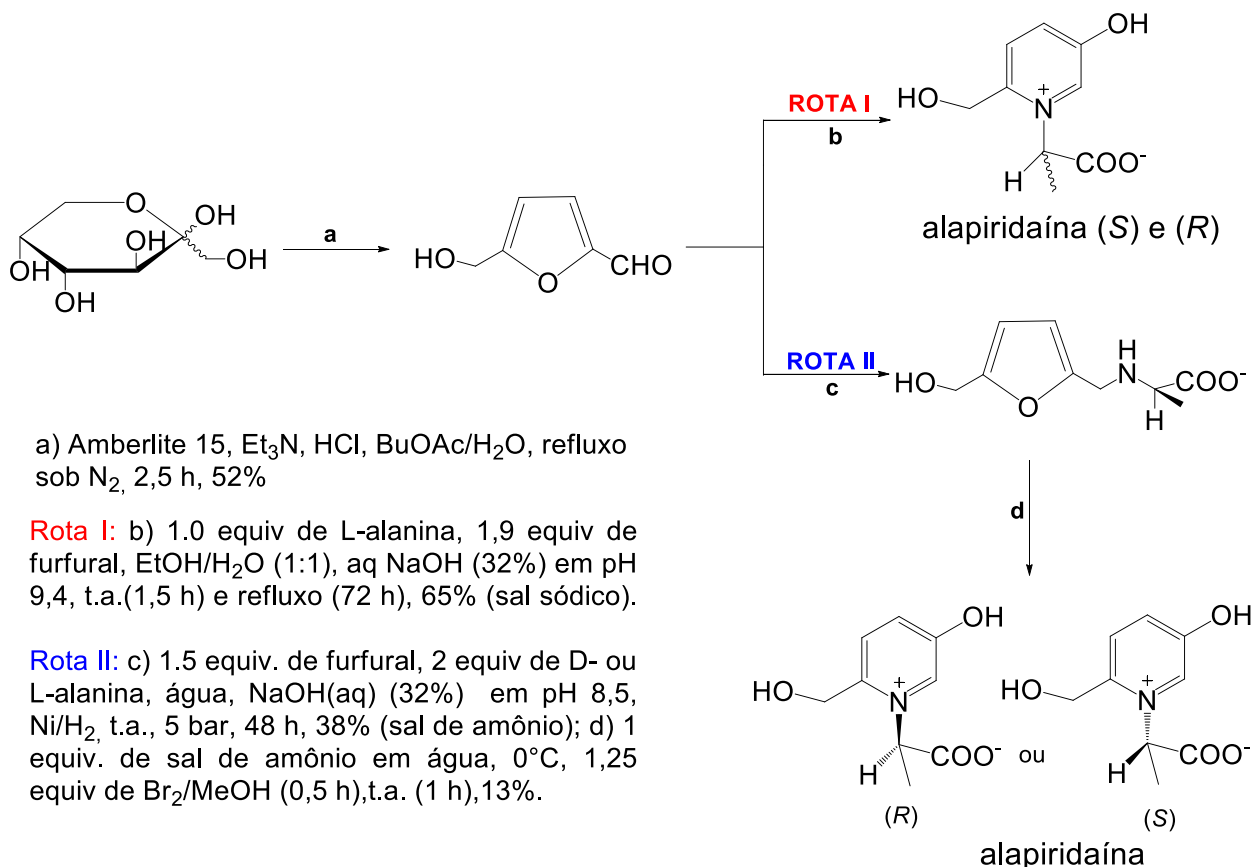


Figura 9. Estrutura da molécula de HMF.

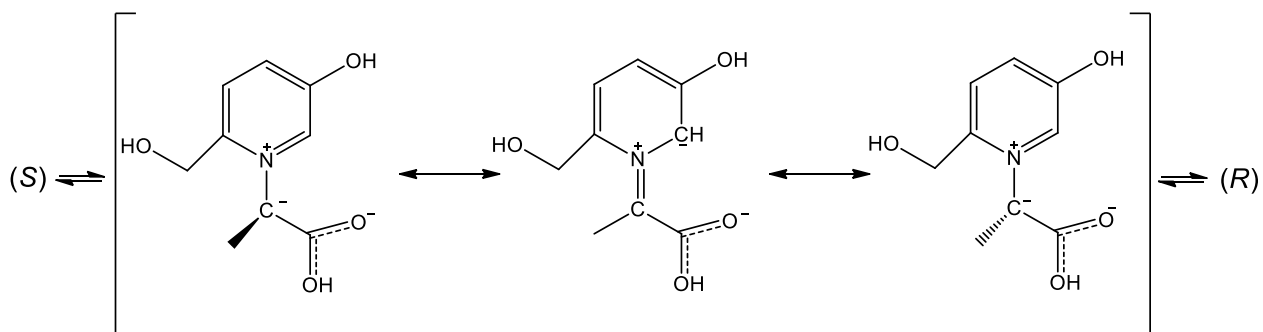
Villard e col.³³ sintetizaram o composto alapiridaína (um piridínio na forma de uma betaína), que é utilizado como um intensificador de sabor em doces na indústria alimentícia, na sua forma racêmica ou enantiopura ((+)-(S) e (-)-(R)). A rota sintética utilizada pelos autores (Esquema 10) se iniciou pela desidratação, via catálise ácida, da D-frutose, fornecendo o HMF. Uma vez obtido o HMF, foram propostas duas rotas alternativas: (I) para obter o racemato da alapiridaína e (II) para obter o mesmo produto, mas sob forma enantiopura. Em (I) o HMF foi feito reagir com a L-alanina, em uma mistura de etanol : água (1:1), em meio alcalino. Em (II) promoveu-se uma aminação redutiva entre o HMF e a L-alanina ou D-alanina, em meio alcalino, na presença de Níquel de Raney (Ni/H₂). Em seguida, esse intermediário foi oxidado por bromo em metanol/água, resultando na alapiridaína. Os enantiômeros (+)-(S) e (-)-(R), resultaram da L-alanina e D-alanina, respectivamente.

ESQUEMA 10



Ao empregarem a rota sinética I, os autores obtiveram produto racêmico, embora tivesse sido empregado o aminoácido opticamente puro. Para esclarecer a origem dessa racemização indesejada, Villard e col.³³ reproduziram as mesmas condições experimentais, porém efetuando a reação em água deuterada e pD = 9,5, e acompanhando a reação por RMN de H. Concluíram que a racemização havia ocorrido via a formação de um carbânion no carbono assimétrico, por meio da abstração do hidrogênio α resultando uma carga negativa estabilizada por dispersão em todo o anel heterocíclico (Esquema 11).

ESQUEMA 11



Sowmiah e col.³⁴ propuseram uma rota alternativa àquela proposta por Villard e col.³³. Assim, foram preparados diversos sais de piridínio na forma de betaínas (*N*-alquil-5-hidróxi-2-(hidroximetil)-piridínio), mediante a reação do HMF com diversas aminas (alquil (cadeia de C₁ a C₈), alil e 3-metóxiopropil), em uma mistura de etanol:água (1:1), utilizando uma quantidade catalítica de ácido fórmico (30%) a 80°C (Tabela 6).

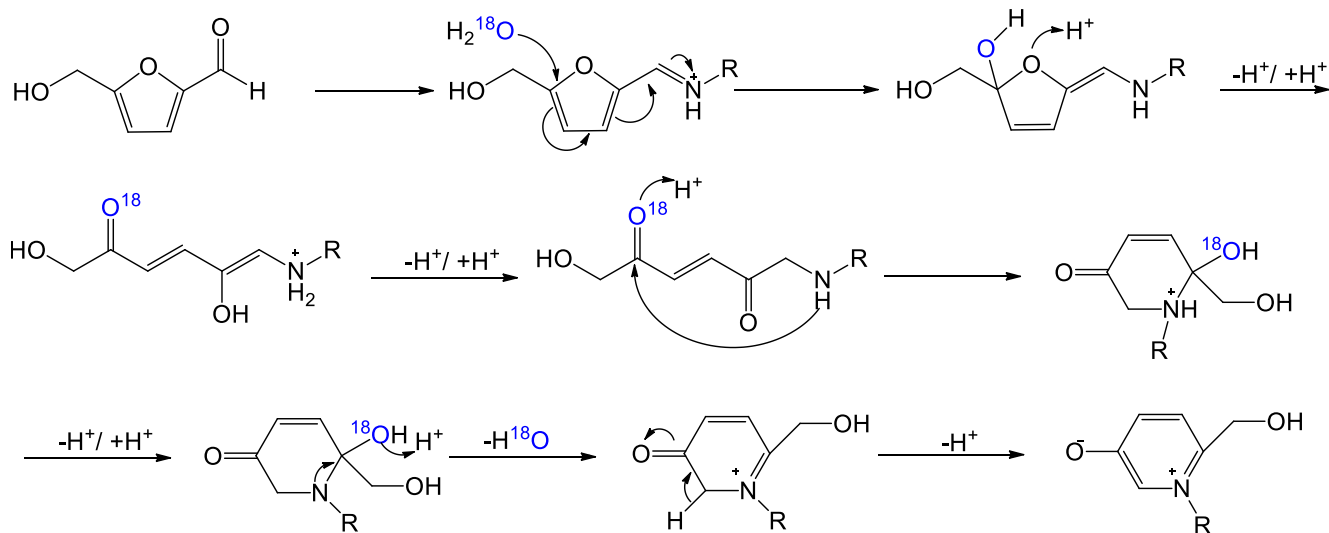
Tabela 6. Síntese de betaínas a partir do HMF, pelo método de Sowmiah e col.³³.

Grupo R	Tempo (h)	Rendimento (%)
	48	78
	48	81
	48	82
	48	72
	72	55
	72 ^a	30
	48	77
	48	62

^a Adição de 1 equivalente de HCO₂H.

O mesmo grupo realizou estudos para esclarecer o mecanismo da reação utilizando H₂¹⁸O, além de cálculos teóricos (DFT) e, ao confirmar que não havia a incorporação de H₂¹⁸O no produto final, propuseram o mecanismo expresso no esquema 12.

ESQUEMA 12



1.1.3. Preparação de sais de piridínio a partir de sais de pirílio

1.1.3.1. Sais de pirílio

O sal de pirílio é um composto heterocíclico aromático de seis membros que contém um átomo de oxigênio carregado positivamente, e um contra íon pouco ou não-nucleofílico ($\text{X} =$ haleto, perclorato, sulfato, tetrafluoroborato, etc.) (Figura 10)³⁵.

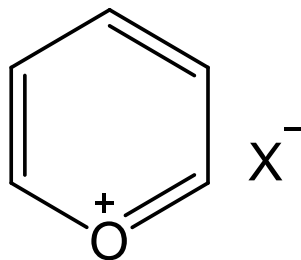
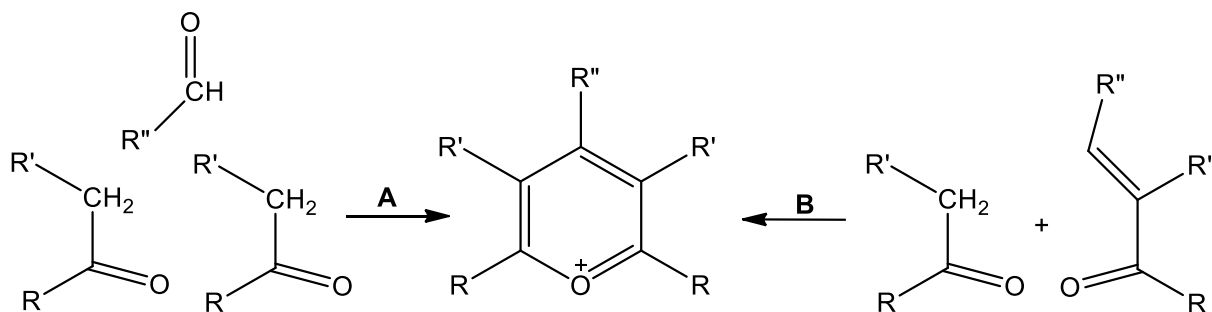


Figura 10. Estrutura da molécula do sal de pirílio.

Desde a década de 1960, Balaban e Katritzky dedicaram-se ao estudo do preparo de sais de pirílio, bem como de sua reatividade frente a diversos nucleófilos,

principalmente aminas primárias. Essas reações de sais de pirílio com aminas primárias levam, com facilidade, à formação de sais de piridínio. Existem inúmeros métodos para o preparo de sais de pirílio e os mais empregados por Katritzky e col.³⁶ foram as rotas **(A)** e **(B)**. Estas rotas diferem quanto aos reagentes empregados, embora conduzam ao mesmo produto (Esquema 13). Por exemplo, a preparação do sal de 2,4,6-trifenilpirílio pela rota **(A)** dar-se-á pela reação de 2 mols de chalcona com 1 mol de acetofenona, na presença de eterato de trifluoreto de boro, ou de ácido perclórico. Neste caso, o segundo mol de chalcona atua como um acceptor de hidreto. Já na rota **B**, a chalcona reage com um composto α,β -insaturado pré-formado. Por qualquer desses dois métodos, é possível preparar uma ampla variedade de sais de pirílio e na escala de vários gramas (Figura 11).

ESQUEMA 13



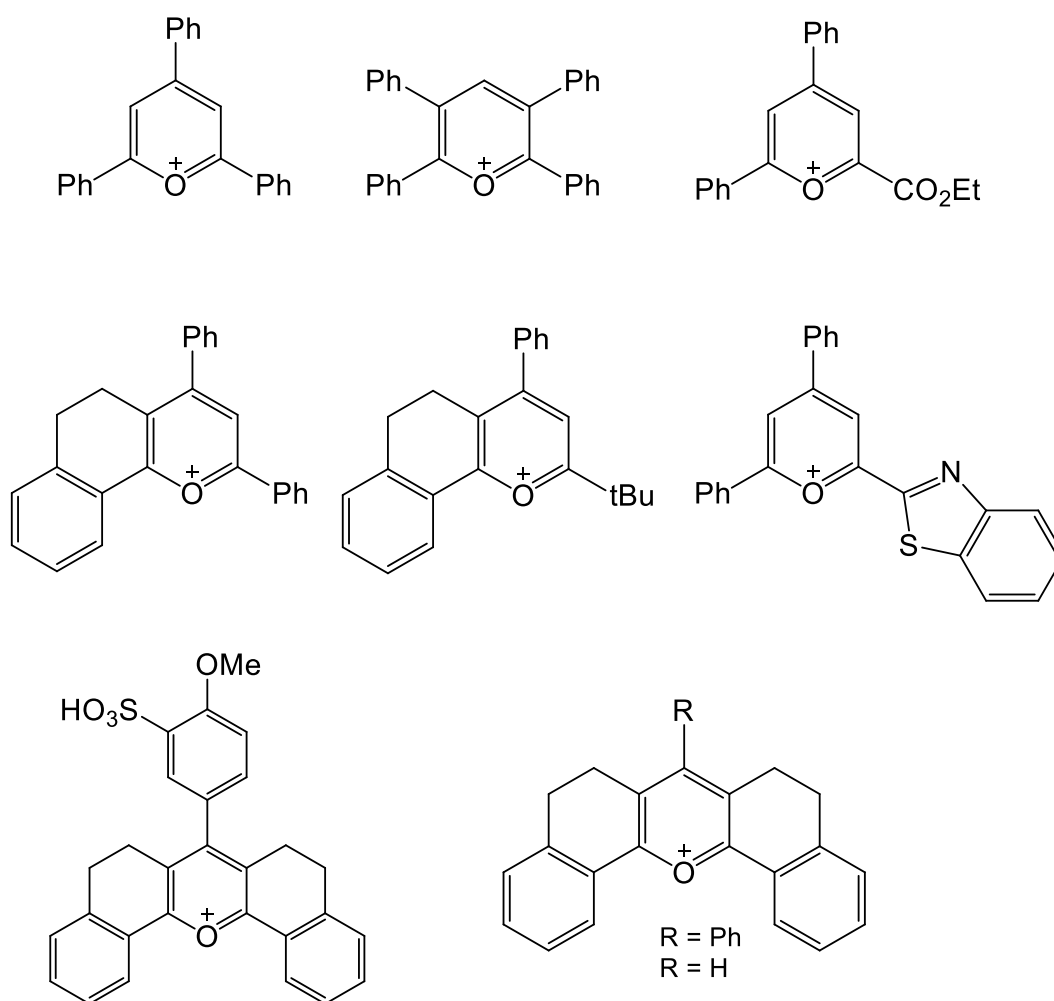
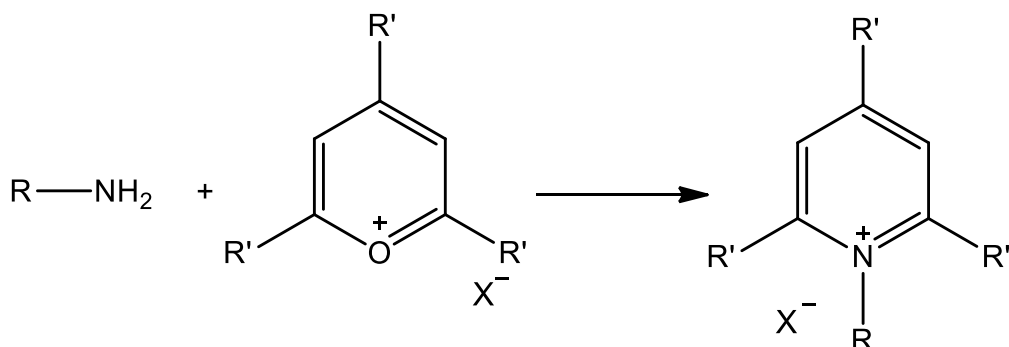


Figura 11. Vários sais de pirílio, preparados pelas rotas **A** ou **B**.

1.1.3.2. Conversão de aminas em sais de piridínio

A reação de condensação do sal de pirílio com aminas primárias resulta nos correspondentes sais de piridínio. As aminas utilizadas nestas reações podem ser: alquilaminas (grupo amino ligado a carbono primário ou secundário), arilaminas, diaminas, aminoálcoois, aminoácidos, hidroxilaminas (produzindo piridinas *N*-óxido) e hidrazinas³⁷ (Esquema 15).

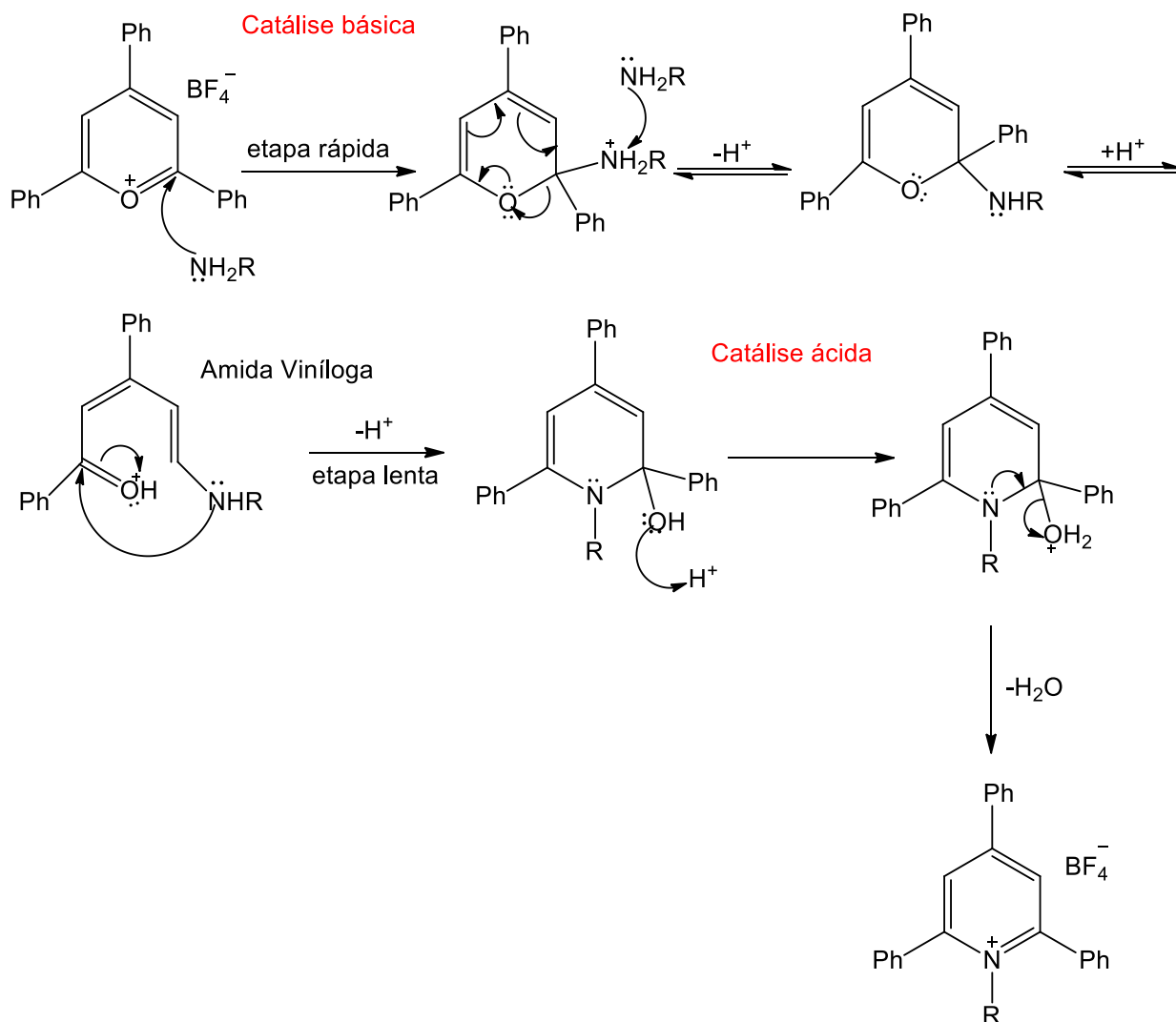
ESQUEMA 15



Para elucidar o mecanismo e a cinética da reação do sal de 2,4,6-trifenilpirílio com aminas, Katritzky e col.^{38a-b} fizeram uso das espectroscopias no UV e de RMN de ^{13}C . Tais experimentos demonstraram que o sal de piridínio resultante pode ser formado por dois mecanismos (**A**) ou (**B**). A diferença entre estes dois mecanismos está na razão molar entre amina : cátion pirílio.

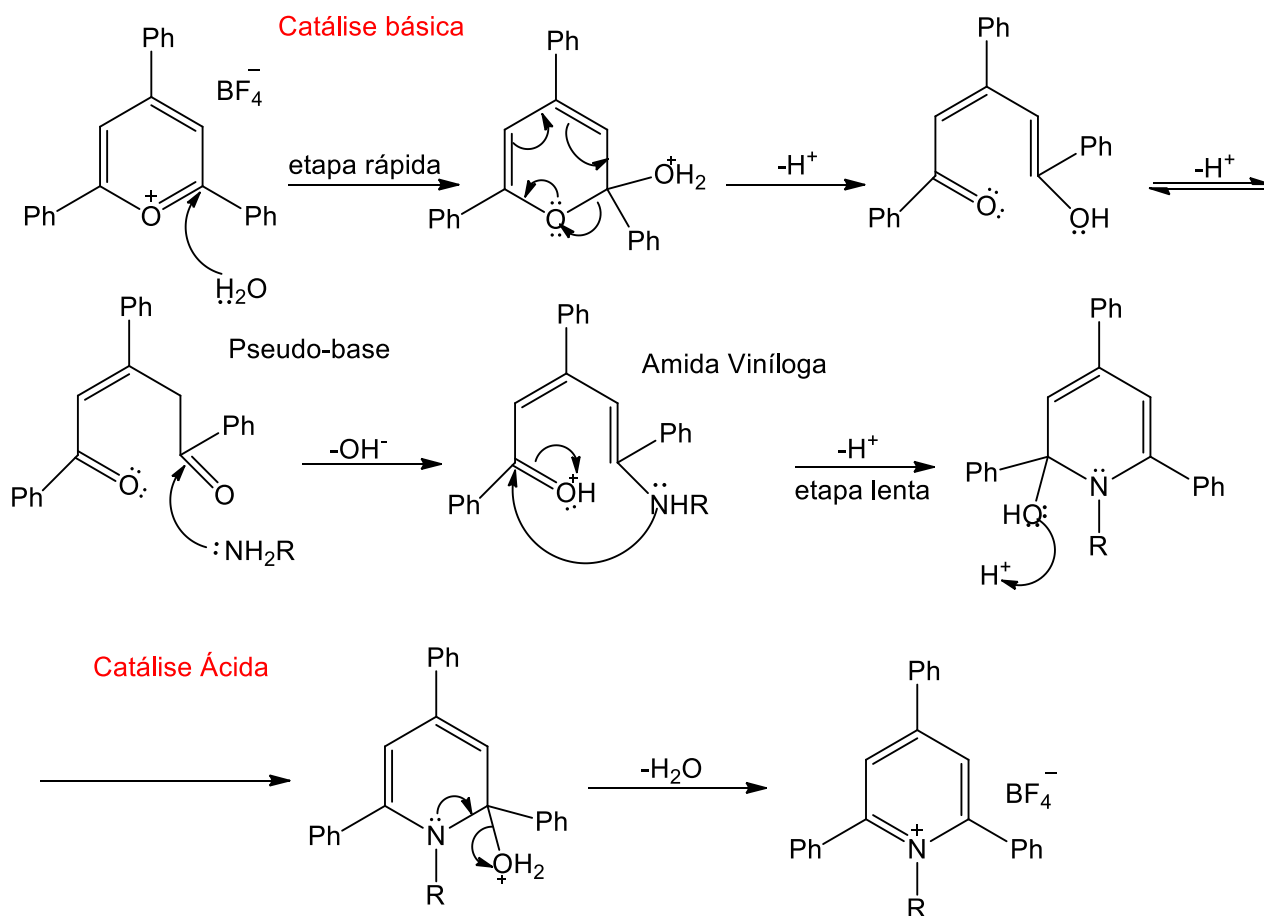
Mecanismo A: Para uma razão molar amina : cátion pirílio 2:1, ocorrerá uma rápida abertura do anel convertendo-o em um intermediário ceto-enamina (também chamado de 'amida viníloga'), que ciclizará para o sal de piridínio. O segundo mol da amina primária será necessário para que haja a desprotonação da amina que se ligou ao anel do pirílio. Cabe esclarecer que, no procedimento experimental, é possível substituir o segundo mol de amina por trietilamina obtendo-se o mesmo resultado, qual seja a formação do sal de piridínio (Esquema 16).

ESQUEMA 16



Mecanismo **B**: Com uma baixa razão molar entre a amina e o cátion pirílio, ou seja, usando menos de 2 mols de amina primária, ocorrerá uma competição entre a amina e a água (através de traços presentes na reação), no ataque ao cátion pirílio. O ataque pela água conduzirá a um intermediário na forma de uma dicetona (conhecida como pseudo-base) e, em seguida a pseudo-base será atacada pela amina para formar a amida viníloga. A partir deste ponto, o mecanismo se torna idêntico ao mecanismo anterior (**A**) (Esquema 17).

ESQUEMA 17



Katritzky e col.^{38b} verificaram que a estequiometria correspondente ao mecanismo **A** leva à rápida obtenção dos sais de piridínio, em rendimentos quantitativos. Já em uma estequiometria menos favorável (mecanismo **B**) a obtenção de tais sais é mais lenta (cerca de 5 dias de reação) e os rendimentos de produto são inferiores.

Na investigação cinética do mecanismo da reação, Katritzky e col.^{38c-d} demonstraram que:

- a) A etapa determinante da reação é a etapa de fechamento do anel via uma reação electrocíclica, que está sujeita a efeitos estéricos e eletrônicos;

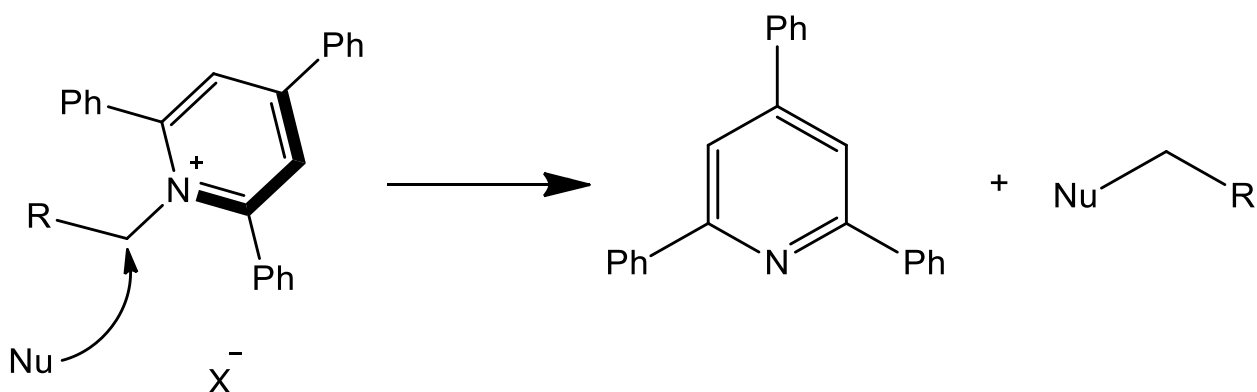
- b) Existe uma relação entre a estrutura da amina e a velocidade da reação: i) a velocidade de reação de alquilaminas primárias é cerca de 100 vezes maior que a das alquilaminas secundárias e ii) em aminas aromáticas a velocidade da reação diminui com a diminuição do pK_{aH} .
- c) As etapas desde o ataque da amina ao sal de pirílio até a formação da amida vinílica estão sujeitas a uma catálise básica, uma vez que aminas com $pK_{aH} > 8$, quando em excesso, atuam como base. No caso da anilina e *m*- ou *p*-nitroanilinas, torna-se necessário o uso de trietilamina para catalisar estas etapas.
- d) A etapa de fechamento do anel é catalisada por ácidos, uma vez que, na presença de ácidos (preferencialmente ácidos carboxílicos), a velocidade da reação é aumentada para um fator de 10^3 .

A seguir, serão apresentados alguns trabalhos clássicos e outros, mais recentes, sobre a utilização de sais de 2,4,6-trifenilpiridínios *N*-substituídos para a preparação de diversas funcionalidades orgânicas.

1.2. Reatividade e usos dos sais de 2,4,6-trifenilpiridínio *N*-substituídos

Katritzky e col.^{38a} estudaram uma nova estratégia para reações de deslocamento nucleofílico em aminas. Para tanto, utilizaram os sais de piridínios *N*-substituídos como eletrófilos, frente a variados nucleófilos. Nesse tipo de reação, a piridina, substituída ou não, funciona como grupo de partida, ocorrendo a funcionalização concomitante do substituinte ligado ao nitrogênio piridínico (Esquema 18).

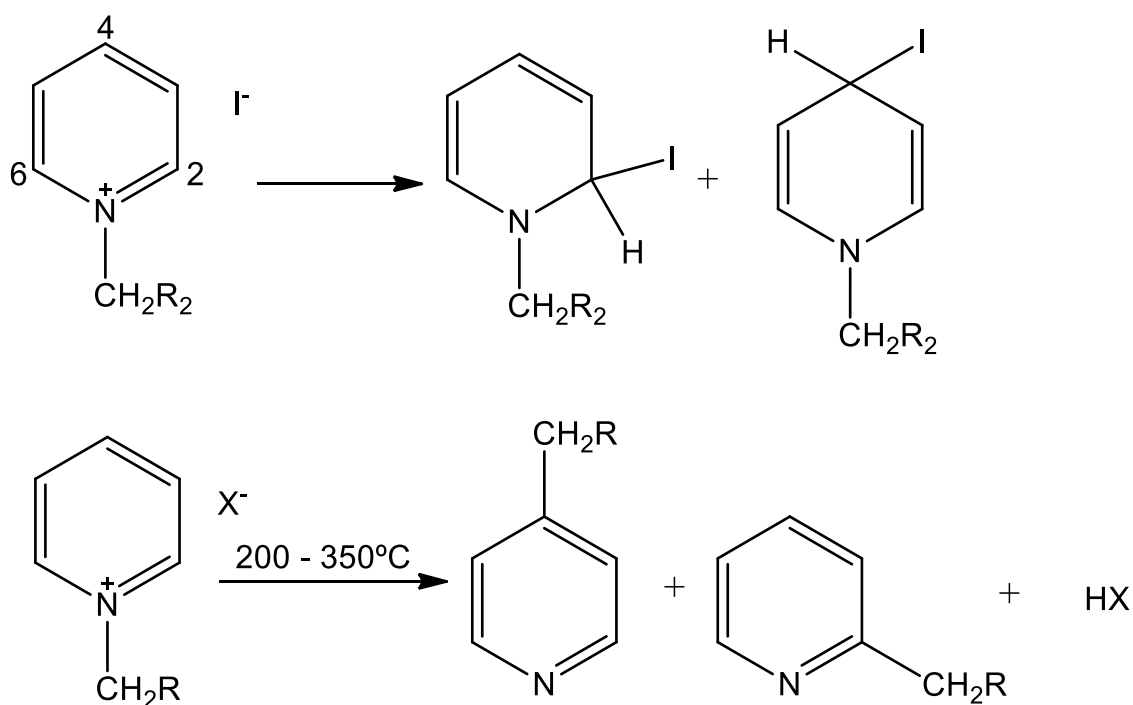
ESQUEMA 18



Katritzky e col.³⁹ demonstraram que quando uma piridina não substituída, é o grupo de partida, a reação de substituição não é muito favorável, ocorrendo os seguintes problemas:

- (i) Ocorrência de reações paralelas, sendo a mais importante o ataque às posições 2-, 4- e 6- do anel por pequenos nucleófilos, tais como: hidróxidos e haletos, competindo com o deslocamento nucleofílico;
- (ii) Possíveis rearranjos (Rearranjo de Ladenburg) do grupo alquila ou benzila ligado ao nitrogênio em direção às posições 2-/6- ou 4- do anel, em especial em altas temperaturas⁴⁰;
- (iii) Necessidade de condições drásticas de reação, já que a piridina é um grupo de partida inferior quando comparado a haletos.

ESQUEMA 19



R = alquila ou benzila

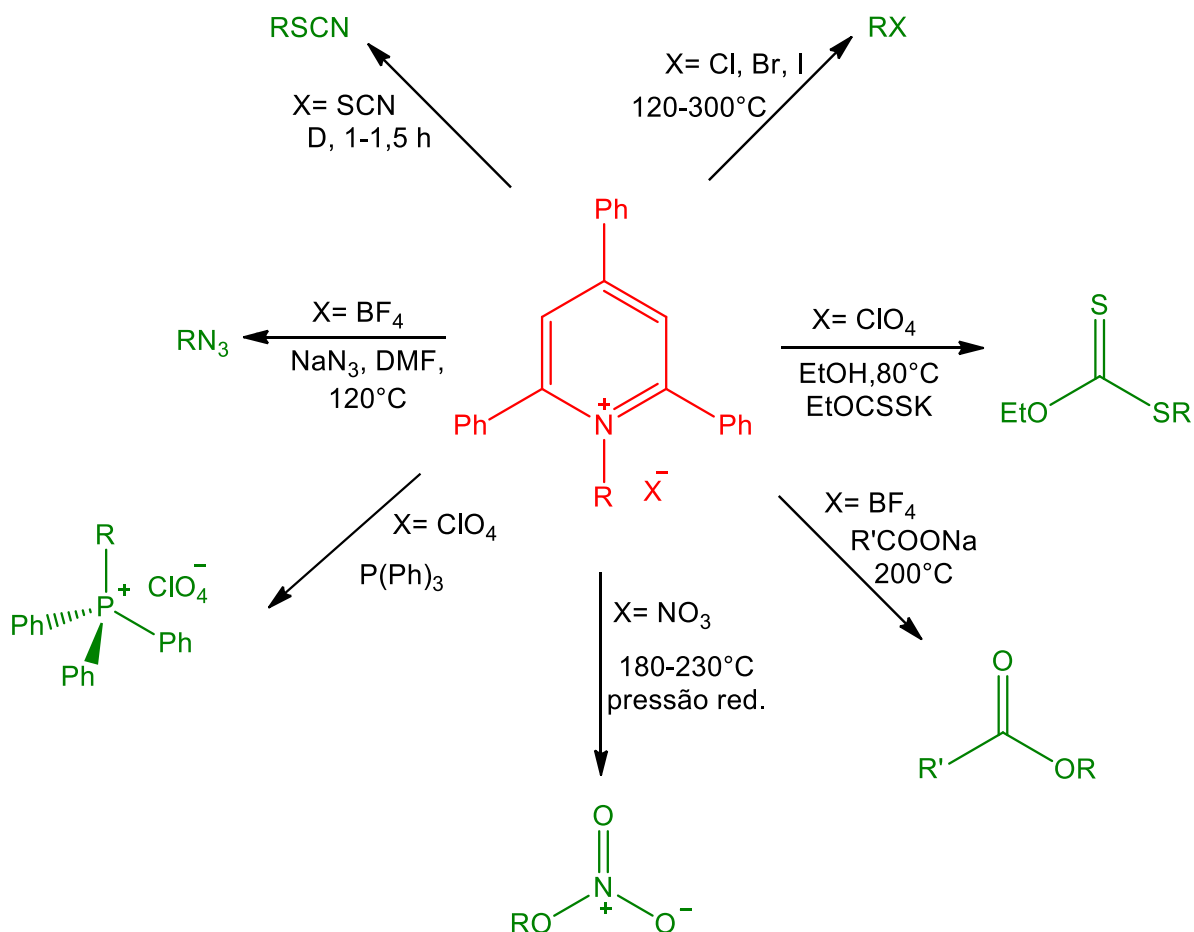
X = haleto

Os sais de piridínio com substituintes feníla nas posições 2,4,6- não apresentam os problemas acima citados. No caso desses sais trifenílicos, a clivagem da ligação C-N é favorecida por efeito estérico, exercido pelos grupos fenila nas posições adjacentes ao nitrogênio anelar. Por outro lado, o carbono ligado ao nitrogênio positivo é mais suscetível ao ataque do nucleófilo, trazendo seletividade à reação³⁹.

O emprego de sais de piridínio 2,4,6-trifenílicos, como eletrófilos, pode resultar em uma grande variedade de funcionalidades derivadas das aminas originais, tais como: álcoois, aldeídos, haletois, ésteres, ésteres do ácido nítrico, éteres, tiocianatos, xantatos, sais de fosfônio, além de outros compostos tais como succinatos e ftalatos substituídos,

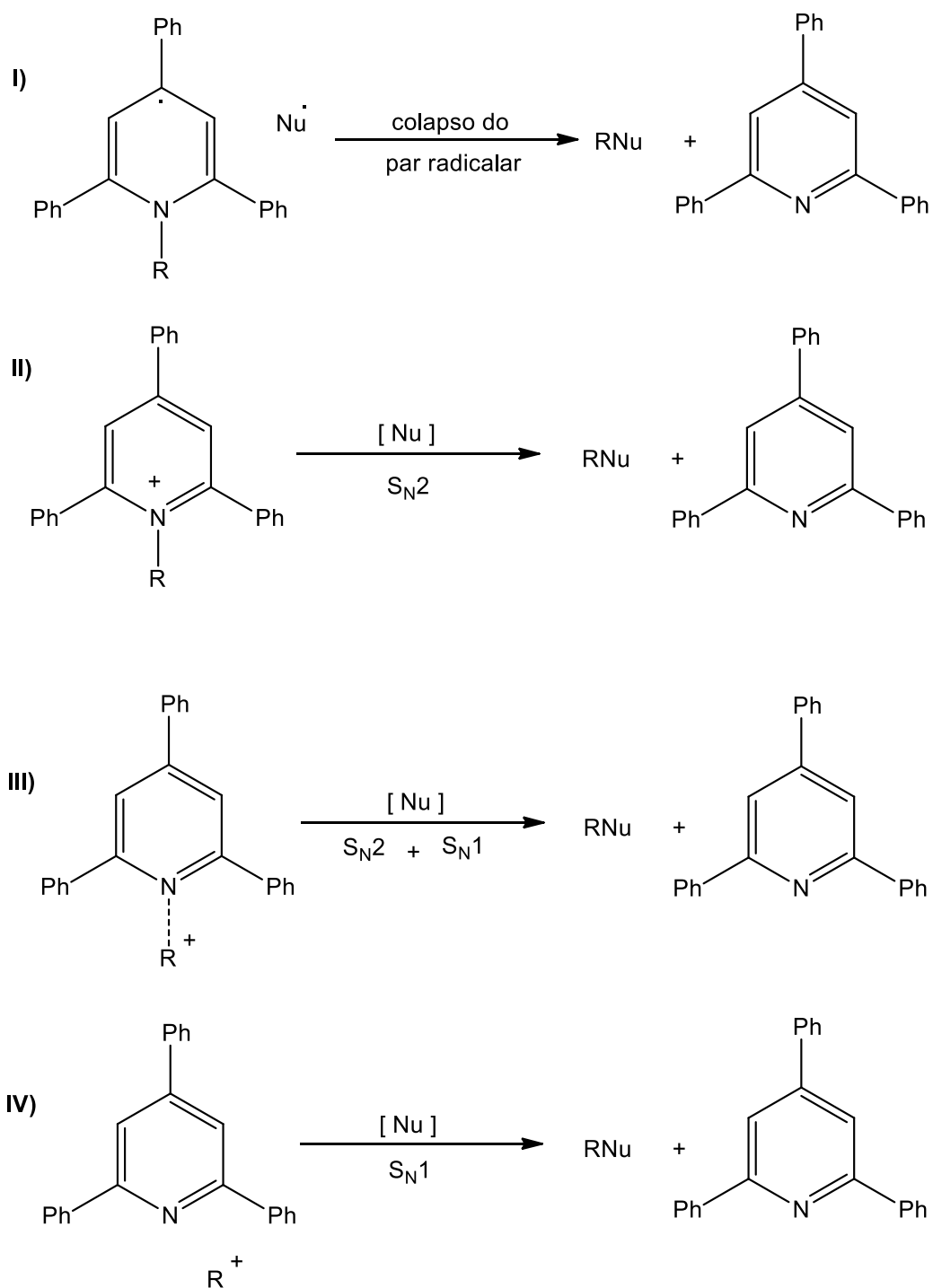
sulfonamidas, azidas, amins secundárias, terciárias e sais quartenários de amônio^{38a}
(Esquema 20).

ESQUEMA 20



Katritzky e col.⁴¹ fizeram um amplo estudo mecanístico das reações de substituição nucleofílica alifática ($\text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$) em sais de piridínio *N*-substituídos. Concluíram que o deslocamento nucleofílico pode ocorrer por uma das quatro rotas alternativas (Esquema 21).

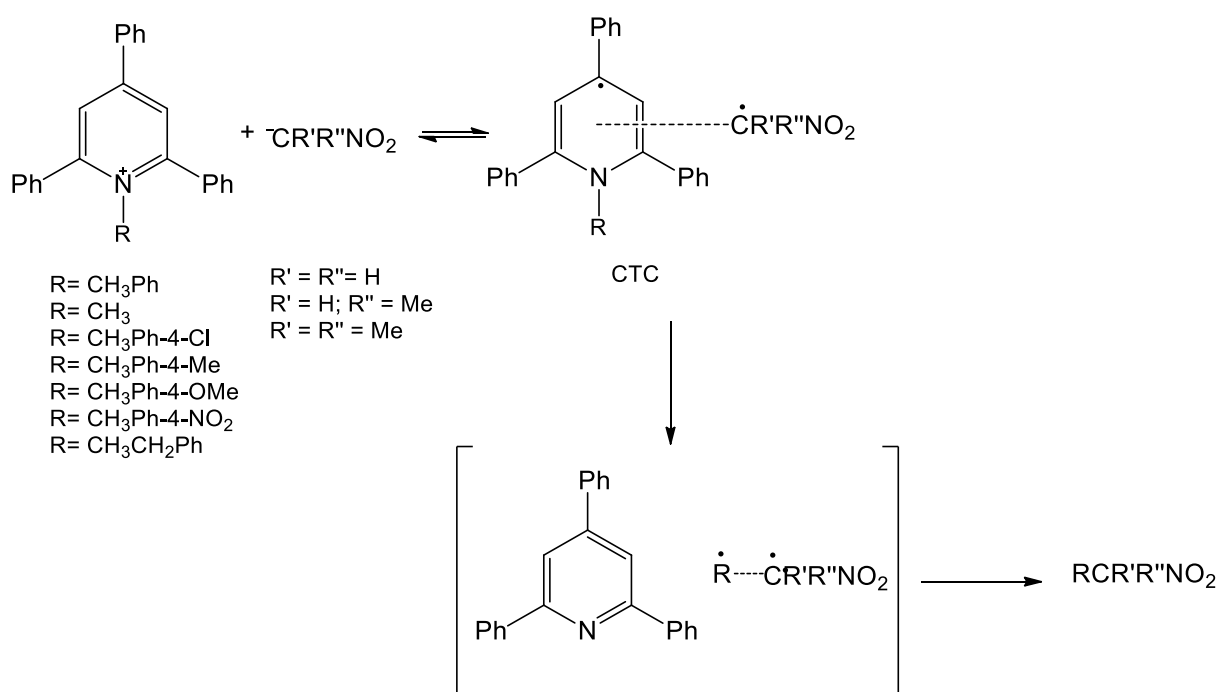
ESQUEMA 21



Na reação de sais de piridínio com ânions de nitroalcanos, deve atuar o mecanismo de tipo I, com transferência de elétrons sem cadeia radicalar. Durante a

reação, haveria a formação de um intermediário na forma de um complexo de transferência de carga (CTC) entre o piridínio e o ânion nitronato (nucleófilo). O CTC se decomporia, então, gerando a trifenilpiridina e um radical derivado do grupo R. A combinação deste radical com o ânion $\text{CR}'\text{R}''\text{NO}_2$ levaria ao produto C-alkilado⁴² (Esquema 22).

ESQUEMA 22

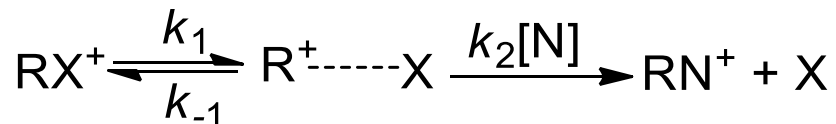


O mecanismo do tipo II é uma $\text{S}_{\text{N}}2$ clássica, havendo o deslocamento do substrato pelo nucleófilo. Sais de 2,4,6-trifenilpiridínio, contendo *N*-substituintes na forma de *N*-benzil e *N*-alquila primário, reagem com nucleófilos por este tipo de mecanismo.

Quando o substituinte ligado ao nitrogênio anelar é um grupo alquila secundário, tal como: *iso*-propila, ciclopentila, cicloexila, além de *p*-metóxi-benzila ou furfurila, os mecanismos $\text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$ podem atuar simultaneamente (tipo III). Estes mecanismos não representam $\text{S}_{\text{N}}1$ e $\text{S}_{\text{N}}2$ puras. Na reação via $\text{S}_{\text{N}}1$, a etapa determinante da reação é a

formação do par iônico íntimo (reação unimolecular). Já via S_N2 , a etapa determinante da reação é o ataque do nucleófilo sobre o par iônico íntimo formado (reação bimolecular). Em reações de ambos os tipos, existe um pré-equilíbrio entre os reagentes e o par iônico íntimo^{41a,43}, que poderá se dissociar completamente em um carbocátion, ou reverter e sofrer o ataque do nucleófilo (Esquema 23). Alguns fatores que resultarão na predominância de um dos dois tipos de mecanismo são: natureza do solvente, temperatura e efeito do substituinte. Por exemplo, no caso de o substituinte ligado ao nitrogênio ser o grupo *p*-metoxi-benzil, a proporção de ocorrência de deslocamento nucleofílico por S_N1 aumenta com a temperatura, enquanto outros sais *N*-benzil-substituídos reagem exclusivamente via S_N2 ^{41b,44}.

ESQUEMA 23



Em um mecanismo do tipo IV, o deslocamento nucleofílico ocorre via uma S_N1 clássica. *N*-substituintes que são grupos alquila terciário (*t*-butil e 1-adamantil) resultam exclusivamente neste tipo de reação.

1.3. Aplicações recentes dos sais de 2,4,6-trifenil-piridínio *N*-substituídos (“Sais de Katritzky”)

Durante as décadas de 70 e 80 do último século, foram publicados inúmeros trabalhos em que sais de 2,4,6-trifenil-piridínio *N*-alquil-substituídos eram utilizados para a transformação de aminas em diferentes funcionalidades orgânicas. Nesses trabalhos, a cisão da ligação C-N era conseguida pelo ataque de nucleófilos ao carbono do

substituinte ligado ao anel, com a liberação de trifenil-piridina como grupo de partida^{38a}. Porém, desde a primeira década de nosso século, os agora assim chamados “Sais de Katritzky”, têm sido utilizados como precursores de radicais, em um novo método de transformação de aminas e amino-ácidos em uma variada gama de compostos. Em especial, o uso de alquilaminas como precursoras de radicais é bastante conveniente em Síntese Orgânica, por se tratar de matéria prima economicamente acessível. Por outro lado, sais de 2,4,6-trifenil-piridínio podem ser facilmente preparados, na escala de multi-gramas, a partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio, disponível comercialmente, ou facilmente obtido em laboratório.

As reações em que radicais são gerados a partir de “Sais e Katritzky”, podem ser catalisadas por metais de transição ou fotocatalisadas ou, mais recentemente, pela simples ação de luz visível (Figura 12). Algumas dessas reações serão apresentadas, a seguir, em maiores detalhes.

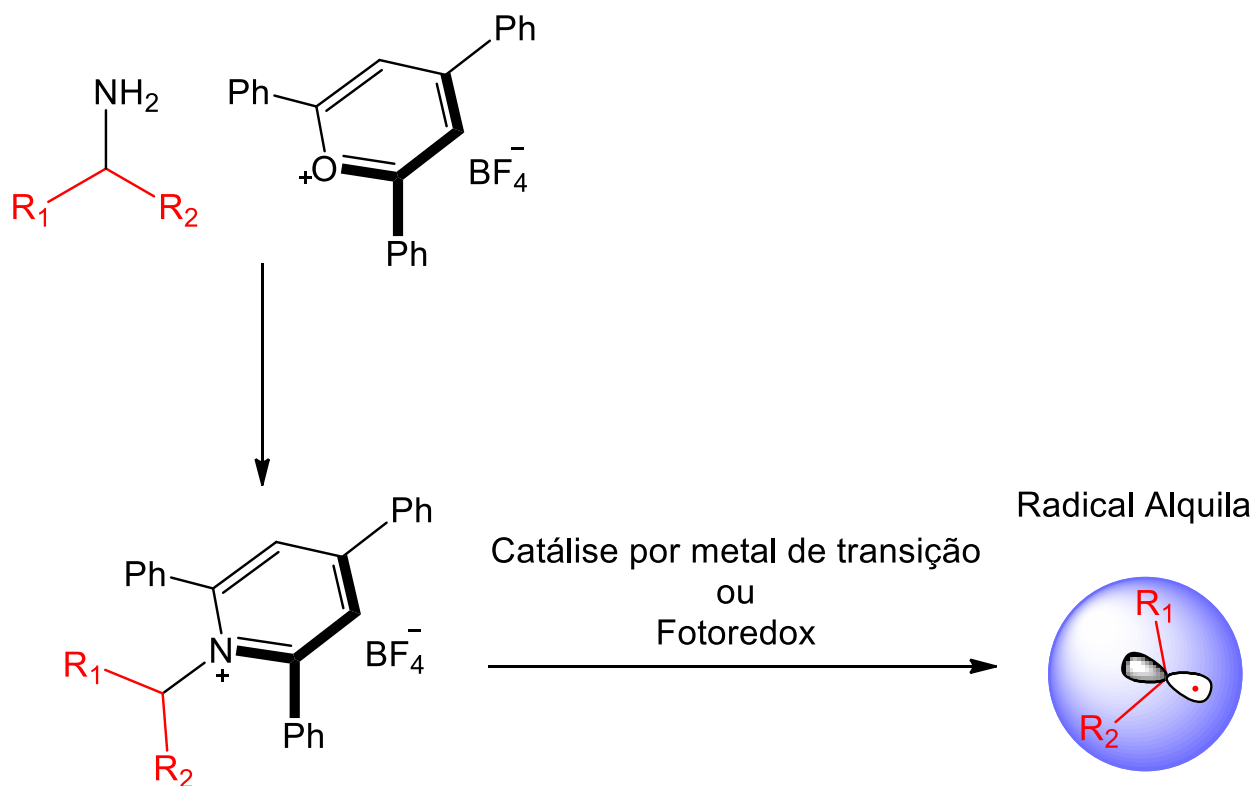
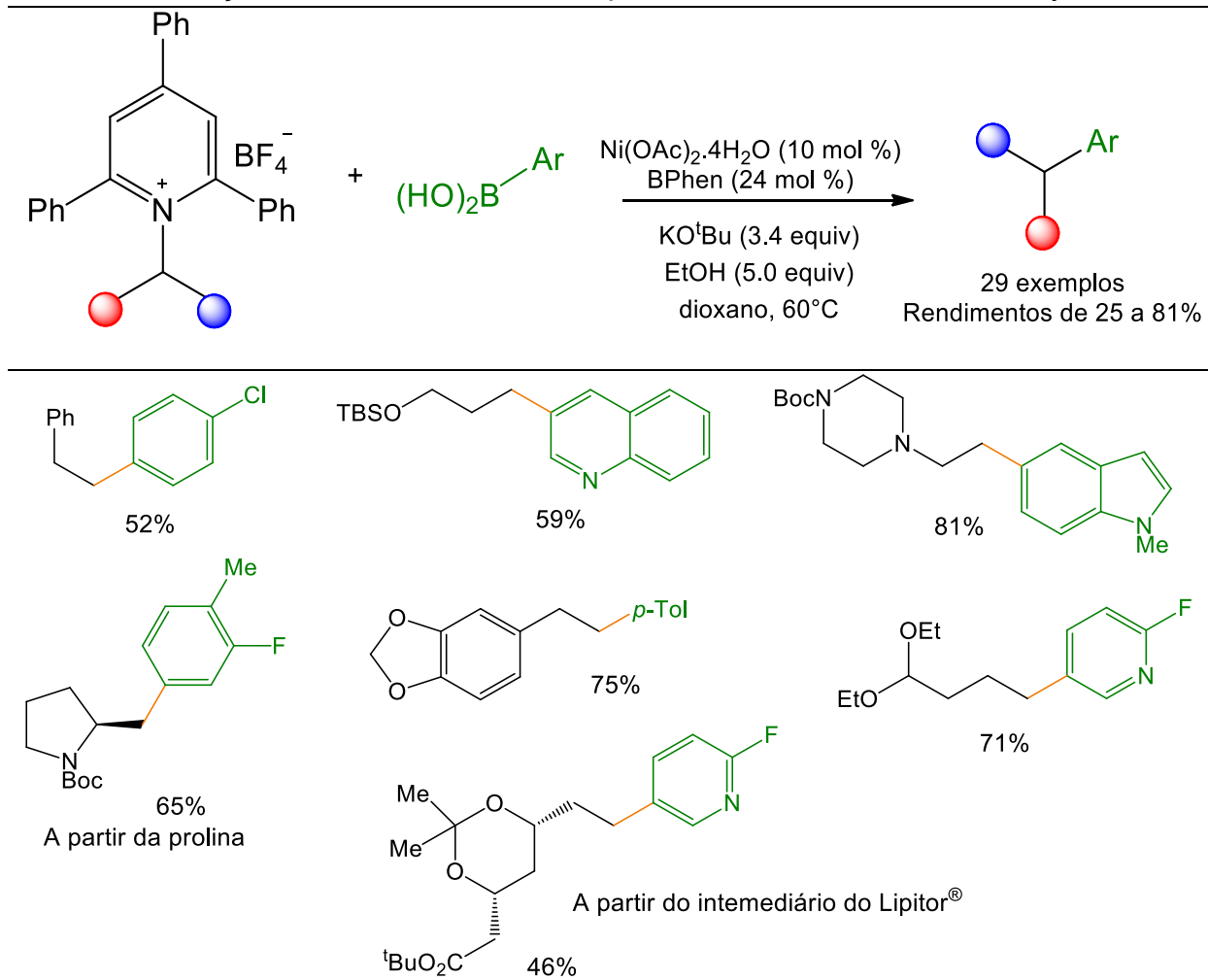


Figura 12. Geração de radicais alquila a partir de “Sais de Katritzky”.

1.3.1. Acoplamento cruzado de sais de *N*-alquil-piridínio catalisado por níquel

1.3.1.1. Arilação via reação de Suzuki–Miyaura

Em 2017, Watson e col.⁴⁵ desenvolveram o primeiro protocolo para a reação desaminativa de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura, com ativação da ligação C-N pela ação de um composto de níquel. Nessa reação, foram utilizados sais de *N*-alquil-piridínio e ácidos borônicos, resultando a transferência do substituinte anelar a um núcleo aromático, com consequente formação de ligações C(sp³)-C(sp²). Nesse trabalho, foram apresentando mais de vinte exemplos, com rendimentos que variaram entre 25 a 81%. Alguns desses exemplos estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Reação de desaminativa de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura.

O grupo de pesquisa liderado por Watson concluiu que tanto grupos alquila primários quanto secundários (cíclicos ou acíclicos), ligados ao nitrogênio do sal de piridínio, funcionam muito bem neste tipo de reação. Além disso, podem estar presentes, na molécula do ácido arilborônico, grupos funcionais variados, tais como: cloreto e fluoreto, acetais, nitrilas, ésteres, amidas, éteres, metil cetonas, etc. Empregando sais de piridínio derivados de aminoácidos, como a prolina e isoleucina foram obtidos bons rendimentos de produto, com exceção da *N*-Boc-lisina, para a qual o produto foi obtido em baixo rendimento e baixo excesso enantiomérico.

A proposta mecanística apresentada para esta reação está representada na Figura 13.

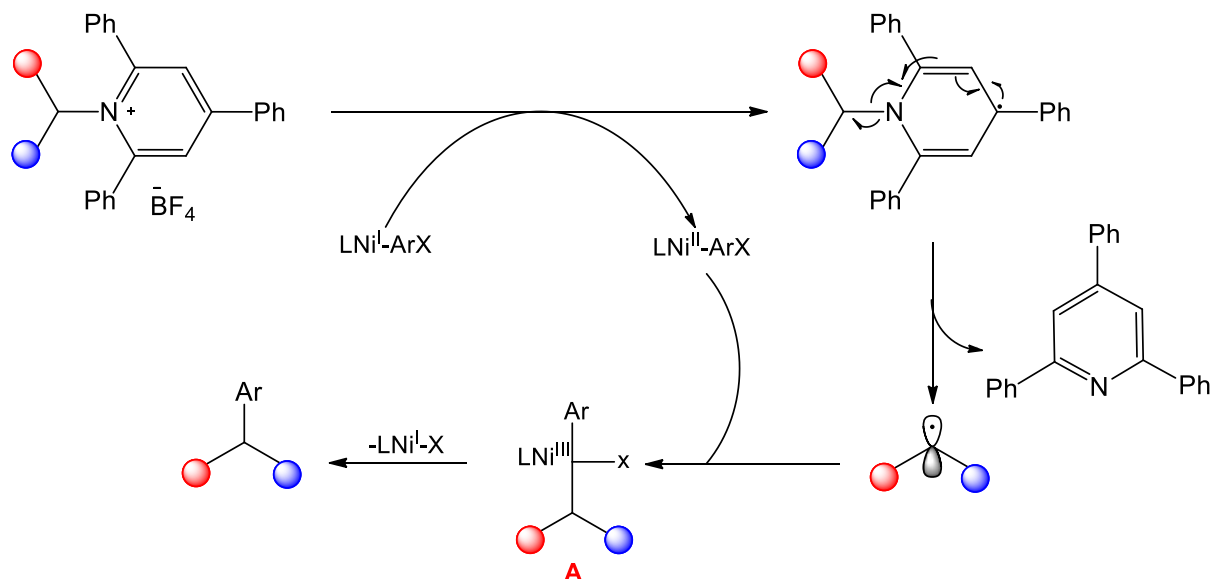


Figura 13. Mecanismo proposto para a reação de arilação desaminativa.

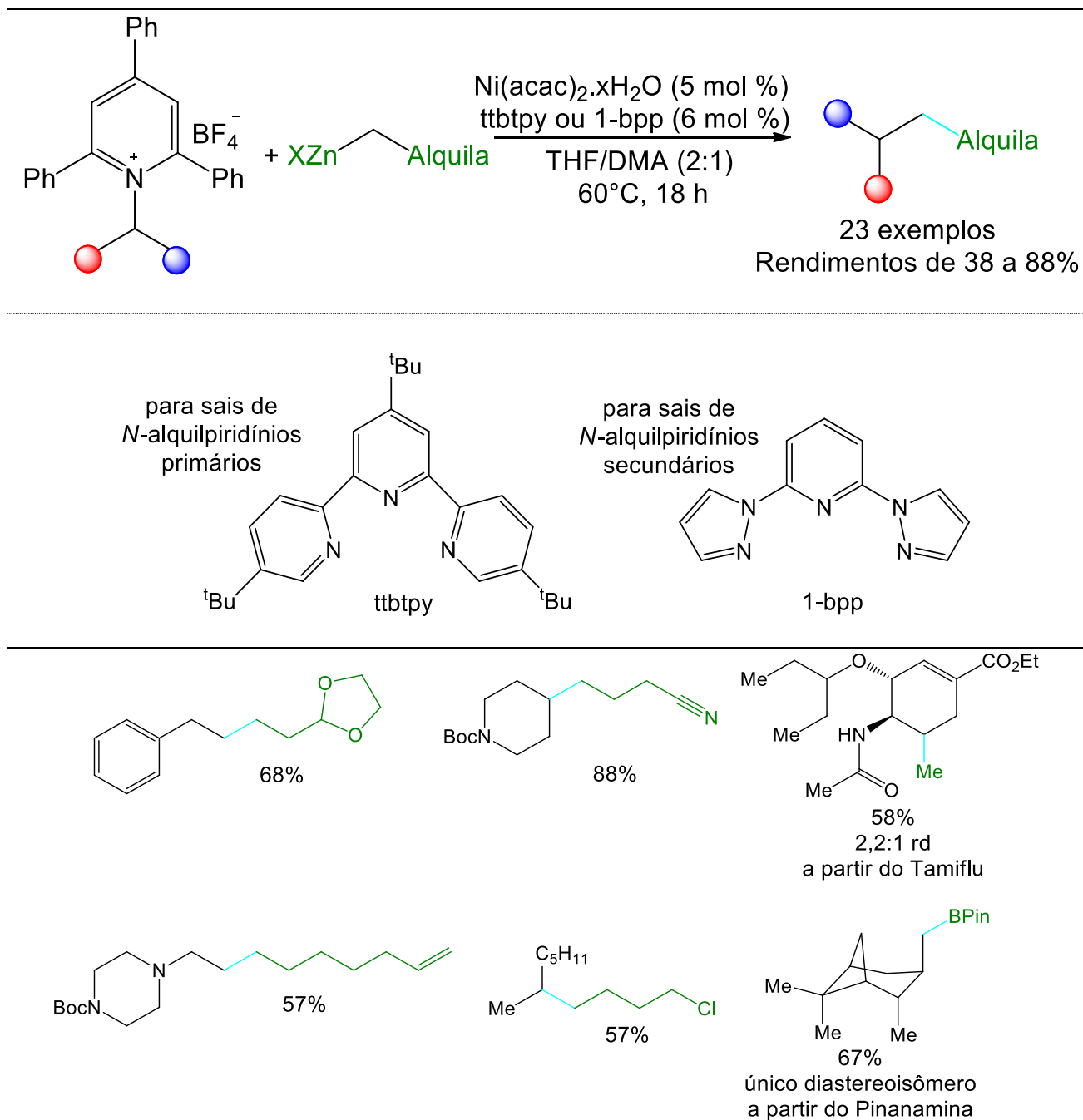
A reação se inicia com a transferência de um elétron do sal de piridínio para o Ni^I gerando, como intermediário, um radical na forma de uma 1,4-di-hidropiridina. A seguir, a fragmentação homolítica da ligação C–N da 1,4-di-hidropiridina libera a trifenilpiridina e origina o radical alquila. Este radical então se combina com o intermediário arilníquel (II), transformando-se na espécie de Ni^{III} (**A**). O produto é finalmente gerado via uma eliminação redutiva.

1.3.1.2. Alquilação via reação de Negishi

Em 2019, Watson e col.⁴⁶ demonstraram os primeiros exemplos para formação da ligação C(sp³)–C(sp³) através de uma reação desaminativa de acoplamento cruzado de Negishi, catalisado por compostos de níquel, com dois diferentes ligantes. Nesse trabalho foram utilizados sais de *N*-alquil-piridínio como eletrófilos, reagindo com

diferentes haletos de alquilzinco, em vinte e três exemplos com rendimentos que variaram entre 38 a 88%. Os principais resultados estão resumidos na tabela 7.

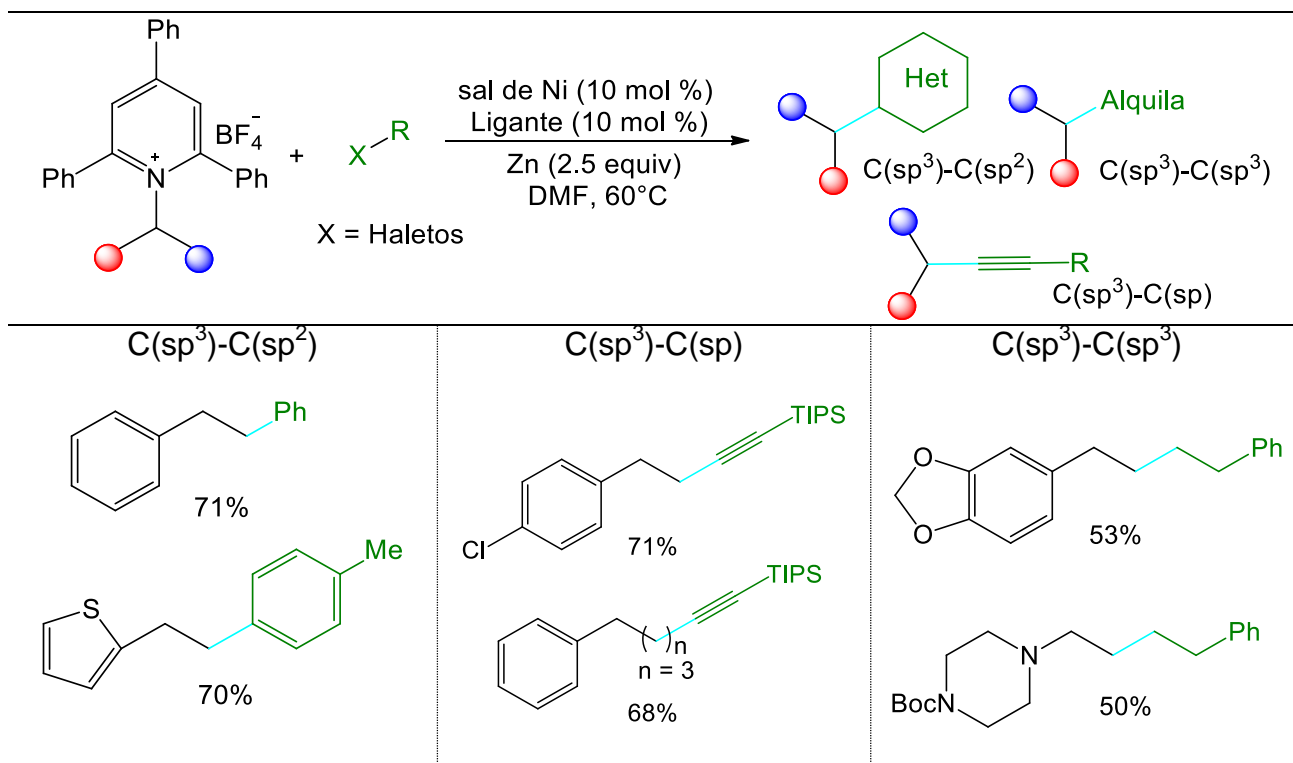
Tabela 7. Reação deaminativa de acoplamento cruzado de Negishi.



Diferentemente da reação de Suzuki-Miyaura reportada anteriormente, neste trabalho foram utilizados o $\text{Ni}(\text{acac})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e dois ligantes, a 4,4',4''-tri-terc-butil terpiridina (ttbtpy) e a 2,6-bis(N-pirazolil)piridina (1-bpp). Quanto aos haletos de alquilzinco, foram testadas com sucesso vários compostos contendo, em sua molécula, diferentes funcionalidades, tais como: acetais, ésteres, alcenos, nitrilas, epóxidos etc. Adicionalmente, a reação foi estendida para fármacos e intermediário de fármacos, tais como o antiviral Tamiflu e o antiarrítmico Mexiletina.

1.3.1.3. Acoplamento redutivo com formação de ligações $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp}^3)$, $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp}^2)$ e $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp})$

Han e col.⁴⁷ reportaram um novo protocolo de acoplamento cruzado de organohaletos e sais de *N*-alquil-piridínio, catalisado por um sal de Ni, e empregando Zn como agente redutor. Nesse estudo, foram apresentados mais de trinta exemplos com formação de novas ligações $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp}^3)$, $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp}^2)$, $\text{C}(\text{sp}^3)$ – $\text{C}(\text{sp})$ (Tabela 8).

Tabela 8. Reação desaminativa de acoplamento cruzado de organo-haletos.

Neste tipo de reação é possível obter diversos compostos a partir de haletos ou de alquilaminas primárias contendo, em suas cadeias alquílicas, diferentes funcionalidades tais como: grupos fenila contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons, tiofenos, piperazinas, etc.. Em relação aos organohaletos, podem ser utilizados iodobenzenos, bromoalcinos ou bromoalcanos.

O mecanismo proposto para essas reações está ilustrado na figura 14. Vale ressaltar que, nesse tipo de reação, é indispensável à presença de zinco metálico, que atuará como agente redutor em uma das etapas do ciclo catalítico.

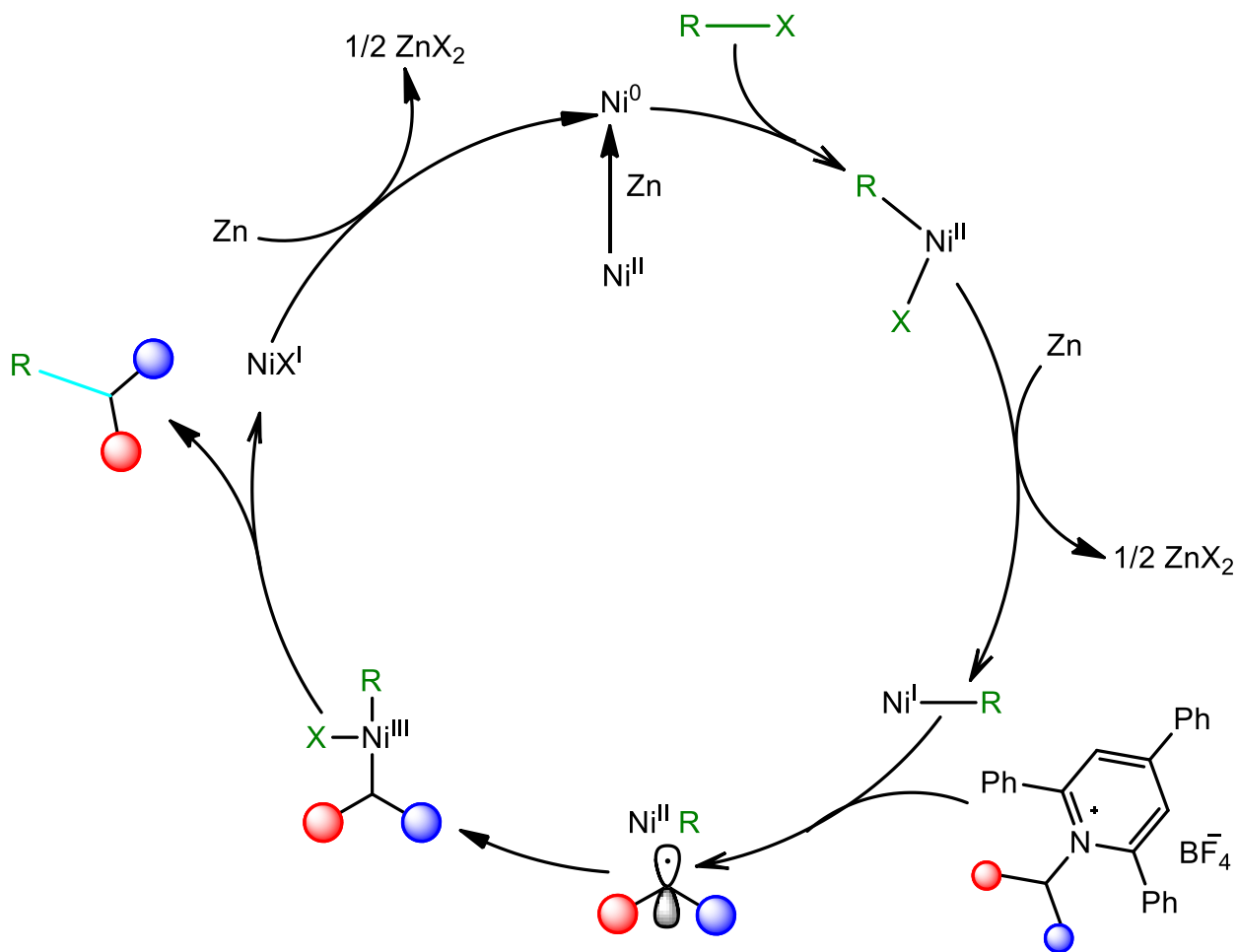


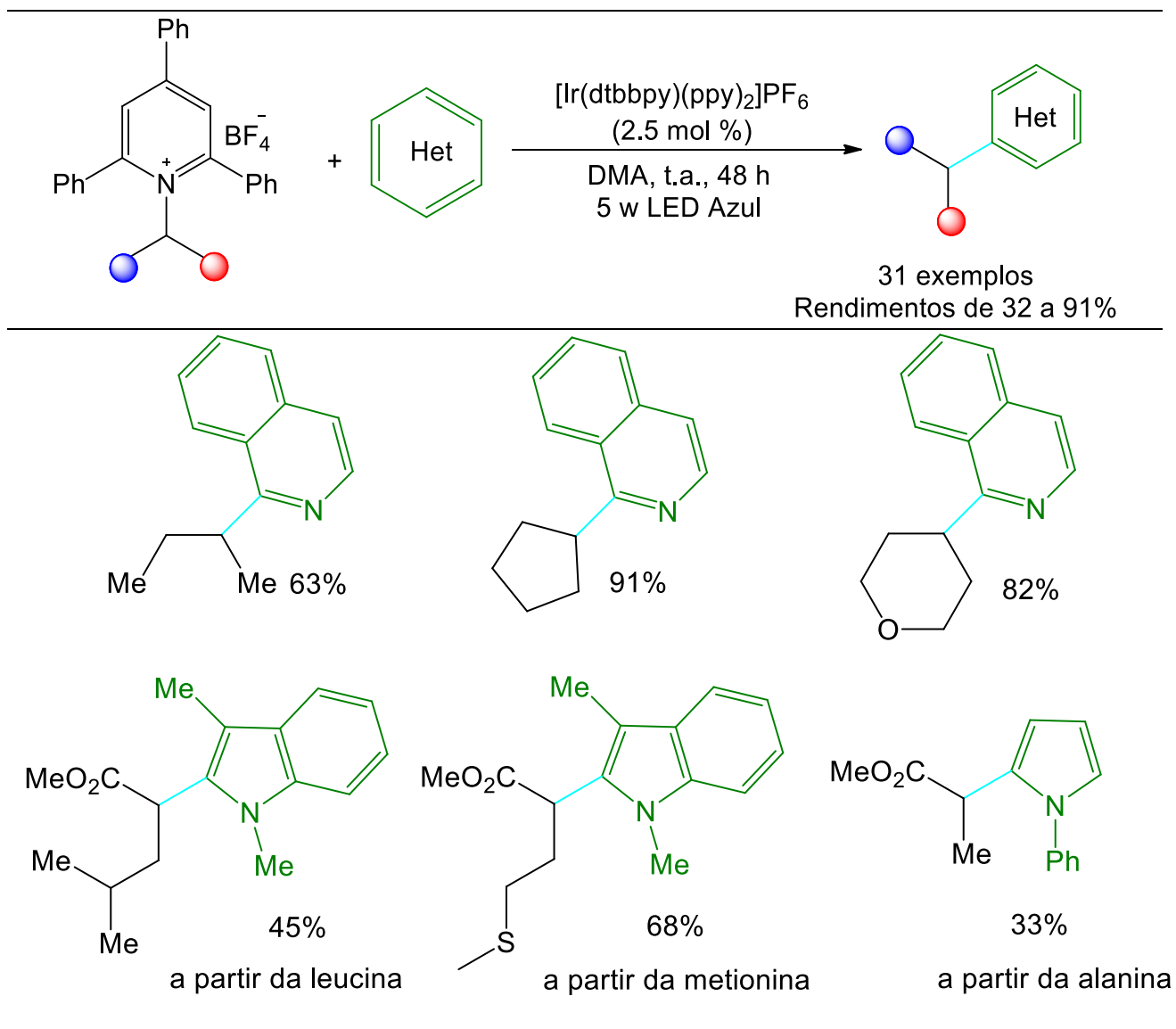
Figura 14. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento redutivo, utilizando sais de piridínio e organo-haletos.

Uma limitação do método aqui apresentado diz respeito ao emprego de benzilaminas como precursores dos sais de piridínio. Neste caso, os radicais benzila gerados são muito estáveis e não reagem com o composto de níquel, deixando de participar do ciclo catalítico.

1.3.2. Catálise fotoredox desaminativa, via transferência de radicais alquila

1.3.2.1. Alquilação de *N*-Heterocíclos

Glorius e col.⁴⁸ inspirados pelos trabalhos de Watson e col.^{45,46}, sugeriram um método alternativo para geração de radicais alquila a partir de sais de *N*-alquil-piridínio. Assim, efetuaram a alquilação de heterocíclicos de nitrogênio (reação do tipo Minisci) empregando fotocatalise, ou seja, irradiando sais de *N*-alquil-piridínio com luz visível, na presença de um fotocatalisador de Ir. Na tabela 9 estão apresentados alguns dos principais resultados obtidos pelos autores, dentre os mais de trinta experimentos.

Tabela 9. Alquilação de *N*-heterociclos sob fotocatalise.

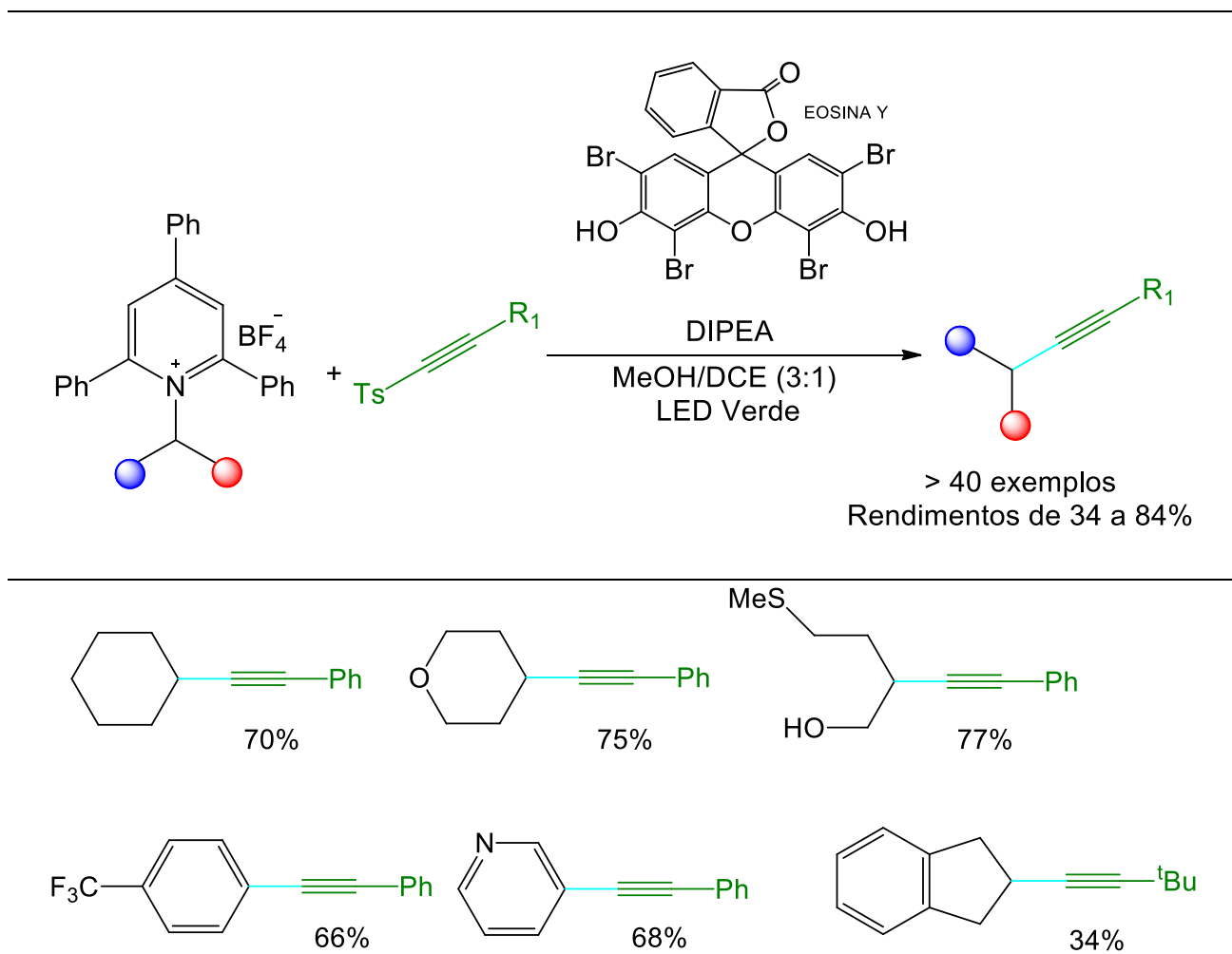
Para a otimização da reação de alquilação de *N*-heterocíclos fotocatalisada, preliminarmente foram testados quatro tipos de fotocatalisadores: fac-Ir(ppy)₃, [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ e [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ que, estando no estado excitado, transferem um elétron ao sal de piridínio.

Encontradas as melhores condições de reação, o grupo de Glorius empregou *N*-heteroarenos deficientes de elétrons na forma de isoquinolinas. A alquilação das

isoquinolinas resultou em compostos com rendimentos entre 47 e 91% enquanto que, para as quinolinas, os rendimentos variaram entre 32 e 86%. Pretendendo expandir o método a radicais mais complexos, os autores empregaram sais de piridínio derivados de amino-ácidos sob a forma de seus ésteres metílicos. Empregando esses novos sais de piridínio, foi possível alquilar heterocíclicos ricos em elétrons, tais como os indóis, em rendimento moderados.

1.3.2.2. Alquilação dessulfonilativa

Em 2018, Gryko e col.⁴⁹ apresentaram uma nova abordagem para reações desaminativas com formação de ligação $C(sp^3)-C(sp)$ via catálise fotoredox, porém agora livre de metais de transição. Neste contexto, foi empregado o corante orgânico Eosina Y como fotocatalisador e uma base (DIPEA) como redutor. Nesta metodologia utilizaram-se sais de piridínio, alcinos tosilados e ledes verdes como fonte de luz visível, sendo obtidos mais de 40 exemplos de alcinos substituídos (Tabela 10).

Tabela 10. Reação deaminativa de alquinição dessulfonilativa.

Para a reação alquinição dessulfonilativa, foram preparados vários sais de *N*-alquil-piridínio, substituídos por grupos alquila secundários, benzila e alila ou derivados de esteroides e fármacos. No entanto, o grupo de Gryko observou algumas limitações neste tipo de reação de alquinição dessulfonilativa, quando utilizaram sais de *N*-benzil-piridínio com grupos ricos em elétrons. Nesse caso, a reação não se processou, assim como no caso de sais de piridínio derivados de aminas com grupo alquila primário.

Em busca de uma explicação para essa diferença de reatividade, os autores efetuaram experimentos cinéticos e de voltametria cíclica. Os experimentos de

voltametria cíclica revelaram que as ondas de redução observadas para os sais de piridínio *N*-substituídos por grupos alquila primário, alquila secundário e benzílico são, respectivamente, completamente reversível, semi-reversível e irreversível, indicando que, no caso de sais com grupo alquila primário, há uma transferência de elétrons reversa, ou seja, os elétrons são transferidos do radical di-hidropiridina para o fotocatalisador. Outrossim, no estudo cinético, era observada a seguinte ordem de conversão do substrato: benzílico > alquila secundário > alquila primário, evidenciando que a velocidade de fragmentação do radical da di-hidropiridina está relacionada à estabilidade do radical formado. A Figura 15 apresenta a proposta mecanística dos autores, para essa reação de desaminação dessulfonilativa.

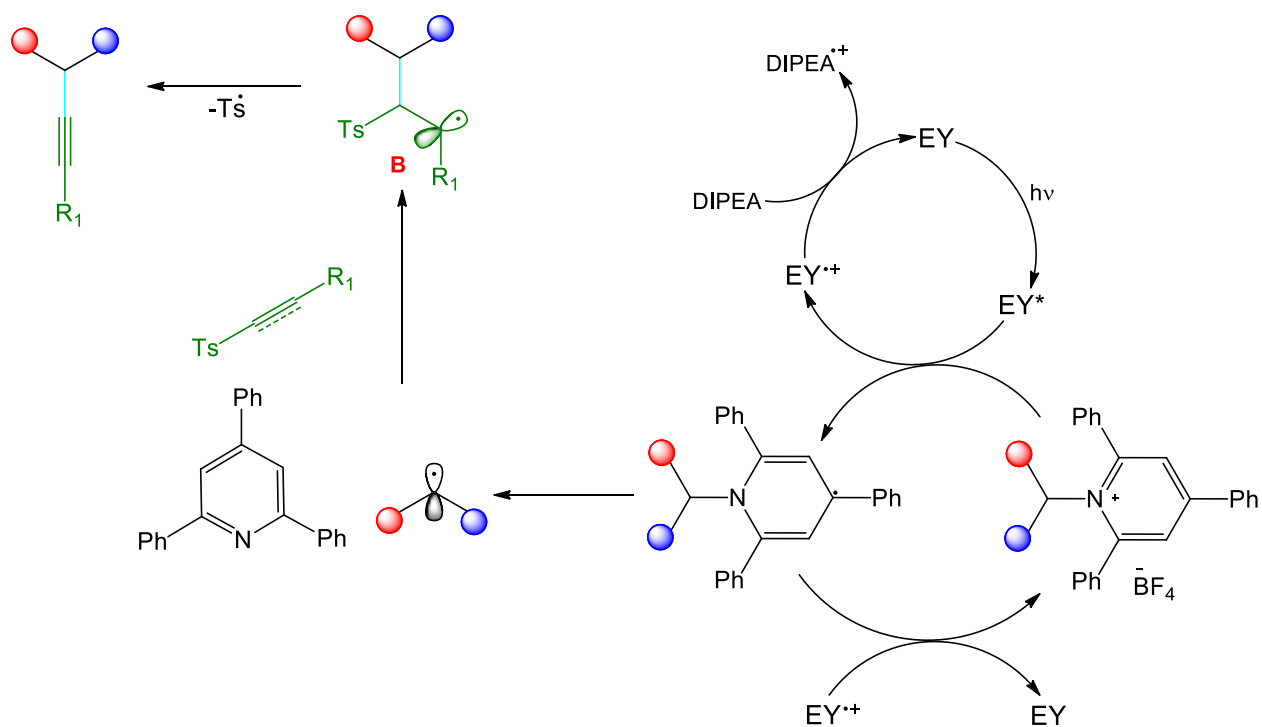


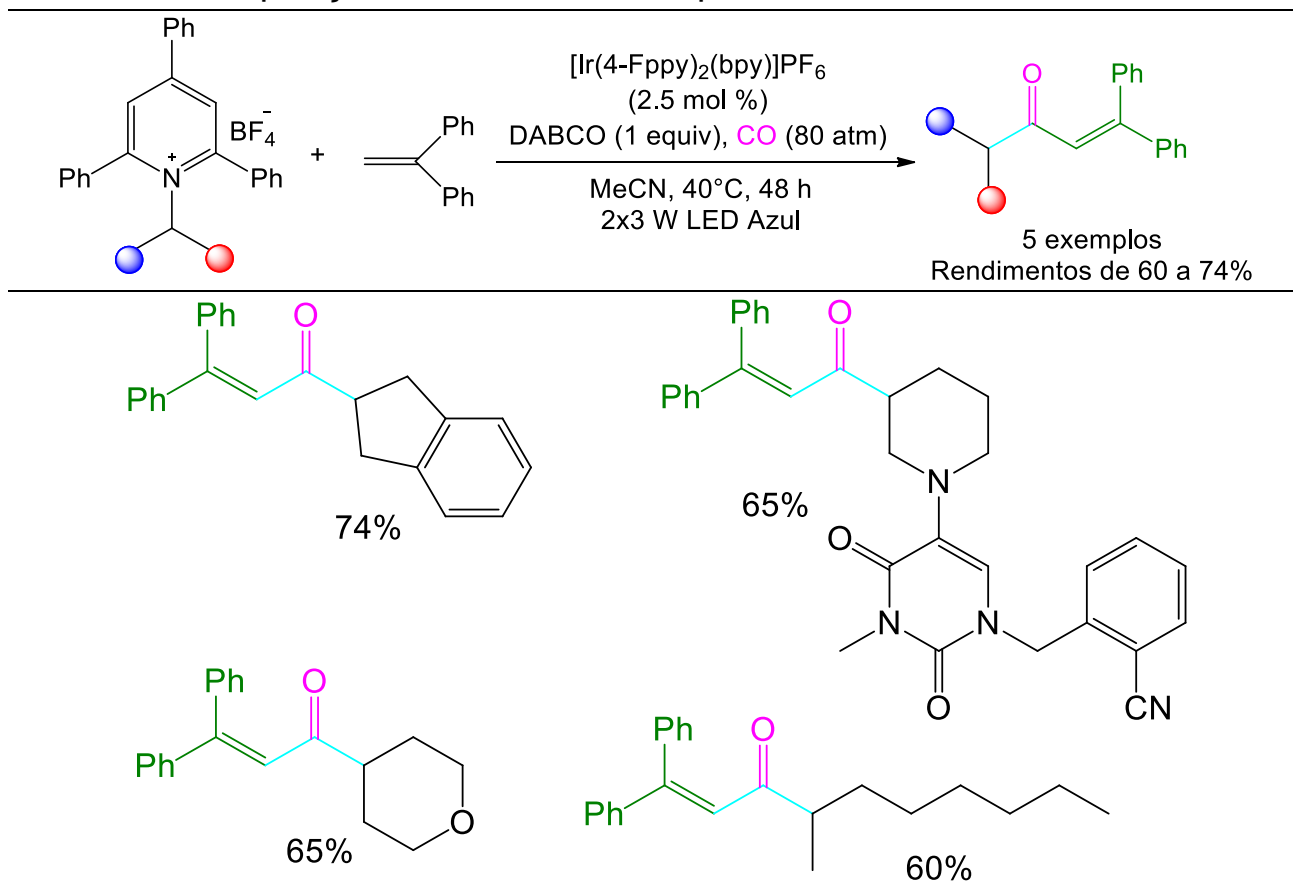
Figura 15. Mecanismo para a reação de desaminação dessulfonilativa.

A reação inicia-se com a transferência de um único elétron do fotocatalisador excitado Eosina Y (EY^*) para o sal de *N*-alkil-piridínio, gerando o radical di-

hidropiridina. Em seguida, ocorre a fragmentação da ligação C–N, formando-se o radical alquila, com liberação da trifenilpiridina. Subsequentemente, a adição do radical alquila ao alcino tosilado fornece o intermediário **B**. A eliminação do radical tosilato conduz ao alcino alquilado.

1.3.2.3. Alquilação do tipo Heck

A reação de Heck, catalisada por paládio, é largamente utilizada, em Síntese Orgânica, para arilação ou vinilação de olefinas. Por outro lado, a alquilação de olefinas (reação do tipo alquil-Heck) ainda se constitui em um grande desafio para os químicos sintéticos. Porém, esse tipo de reação foi descrito, com sucesso, por Xiao e col.⁵⁰, em 2019. Para esse tipo de reação, os autores empregaram sais de piridínio, olefinas, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) e um fotocatalisador de Ir, ativado com luz de led azul. Na tabela 11, estão apresentados alguns dos resultados obtidos por aqueles autores.

Tabela 11. Alquilação desaminativa do tipo Heck.

O método desenvolvido por Xiao e col.⁵⁰ foi estendido a reações de desaminação carbonilativa do tipo Heck, sendo produzidas cetonas α,β -insaturadas em bons rendimentos (60 a 74%). Nesse caso, a reação foi conduzida nas mesmas condições já estabelecidas anteriormente, porém na presença de monóxido de carbono (CO), a uma pressão de 80 atm.

Na Figura 16, está representada a proposta mecanística de Xiao e col.⁵⁰, tanto para a desaminação alquilativa, como carbonilativa do tipo Heck.

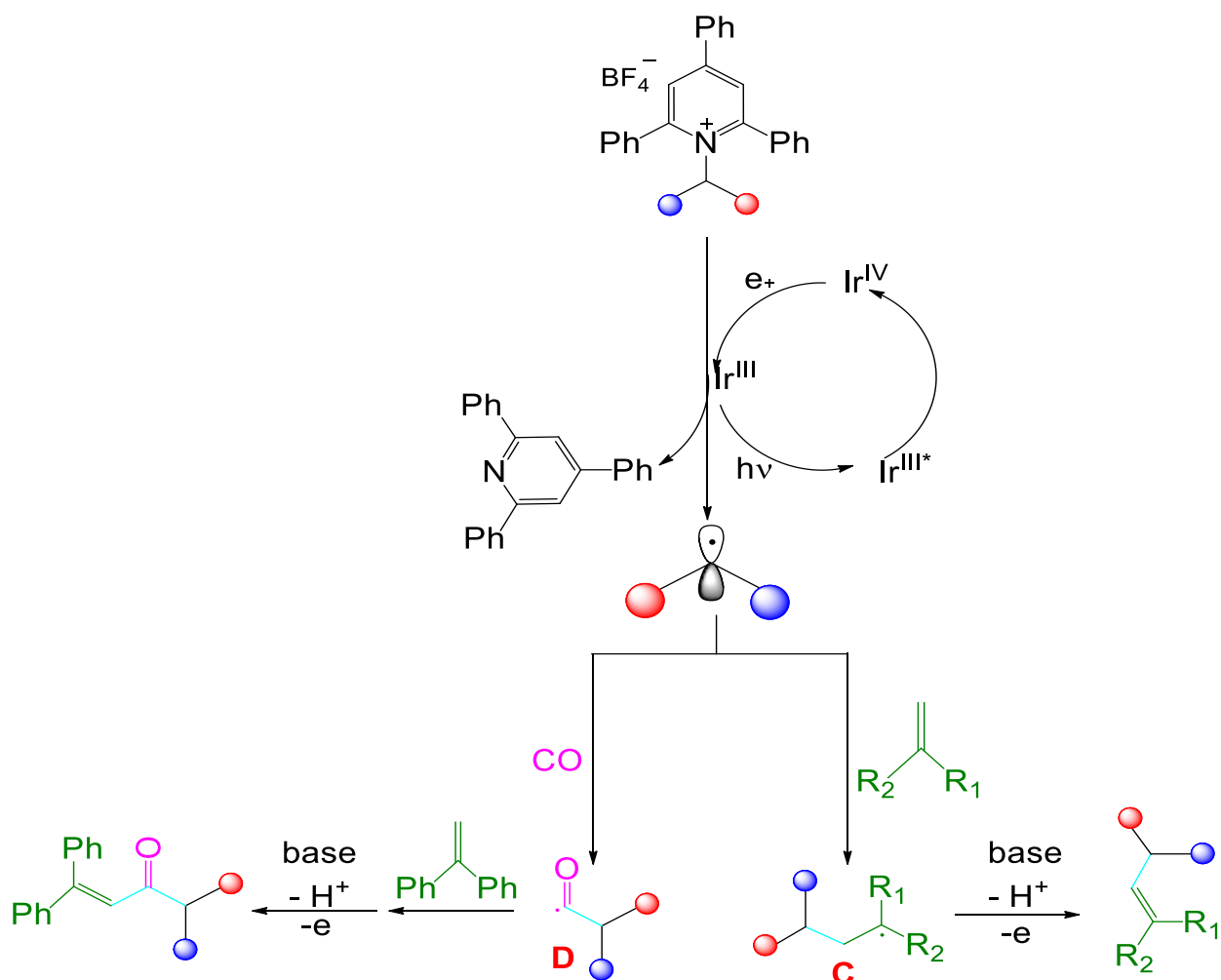


Figura 16. Mecanismo para as reações de desaminação alquilativa e caronilativa do tipo Heck.

Nesse mecanismo, a reação de alquilação desaminativa do tipo Heck é iniciada pela transferência de um único elétron do fotocatalisador excitado $^*\text{Ir}(\text{III})$ para o sal de *N*-alquilpiridínio gerando o radical alquila e liberando a trifenilpiridina. Em seguida, o alceno sofre o ataque pelo radical alquila, fornecendo um radical mais estável **C**. Este novo radical é oxidado pela espécie $\text{Ir}(\text{IV})$. A desprotonação final conduz ao produto desejado.

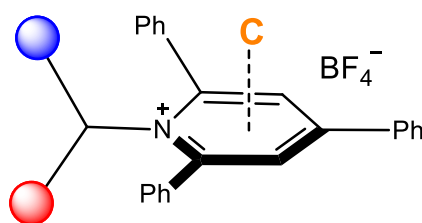
Para a reação deaminação carbonilativa do tipo Heck, o radical alquila é capturado pelo monóxido de carbono, gerando o radical acila **D**. Após a adição do

radical acila **D** ao alceno, e seguindo uma sequência análoga à descrita para a alquilação desaminativa, formar-se-á a cetona α,β -insaturada.

1.3.3. Reação desaminativa fotoinduzida via formação de um complexo doador-aceptor de elétrons (DAE)

1.3.3.1. Reações desaminativas fotoinduzidas

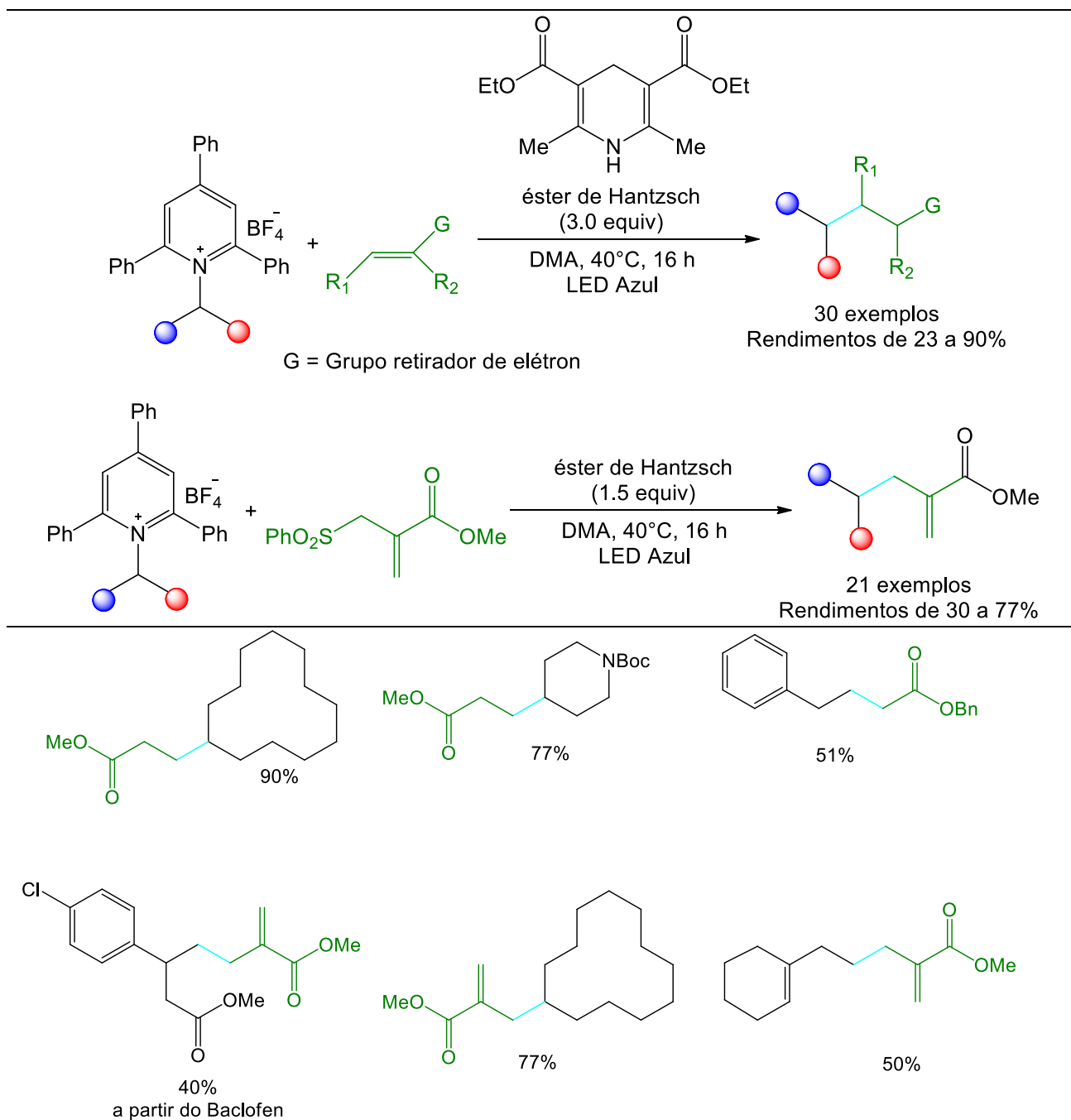
Um novo protocolo para reações de alquilação desaminativa (reação de Giese) foi desenvolvido por Aggarwal e col.⁵¹. Desta feita, não foi utilizado um fotocatalisador, mas apenas irradiação com luz visível, trietilamina e uma espécie capaz de formar complexo doador-aceptor de elétrons (DAE) com o sal de *N*-alquil-piridínio ou com a trietilamina (Figura 17). Este complexo, formado, por exemplo, pela interação do sal de piridínio com um éster de Hantzsch, geraria o radical alquila, responsável pela alquilação do substrato insaturado, via uma transferência de elétron fotoinduzida.



C = Ester de Hantzsch
ou
Base

Figura 17. Complexo DAE.

Alguns exemplos desse tipo de alquilação fotoinduzida são apresentados na tabela 12.

Tabela 12. Reação desaminativa fotoinduzida de aminas primárias.

Primeiramente, Aggarwal e col.⁵¹ exploraram a reação de Giese desaminativa reagindo vários alcenos deficientes de elétrons (aceptores de Michael) com sais de *N*-alquil-piridínio. Para tal reação, foi selecionado o éster de Hantzsch que desempenha o

papel de agente redutor e também atua como elétron-doador para a formação do complexo DAE.

Em relação aos sais de *N*-alquilpiridínio, substratos que continham grupo alquila secundários cíclicos e acíclicos funcionaram muito bem, conduzindo aos produtos com excelentes rendimentos. Derivados farmacêuticos e produtos naturais contendo aminas primárias também foram transformados em sais de piridínio e, também nesses casos, os produtos desejados foram obtidos com sucesso. Por outro lado, apesar dos bons rendimentos obtidos com os sais de *N*-benzil-piridínio, a reação de Giese fracassou quando se utilizaram sais com *N*-substituintes primários não benzílicos. Este problema foi solucionado quando os autores substituíram o éster de Hantzsch por trietilamina e aumentaram a temperatura da reação para 60°C, obtendo os produtos desejados em rendimentos moderados. As condições descritas para a reação de Giese desaminativa foram utilizadas para reações desaminativas de alilação, tendo como precursor do grupo alila a alil sulfona. Embora essa reação fosse bem sucedida para sais de piridínio advindos de aminas secundárias, foi observada a mesma limitação com relação a substituintes primários. Da mesma forma, este problema foi contornado substituindo o éster de Hantsch pela trietilamina e com o aumento da temperatura.

Com base nos resultados experimentais, o grupo liderado por Aggarwal propôs o mecanismo que se encontra apresentado na Figura 18.

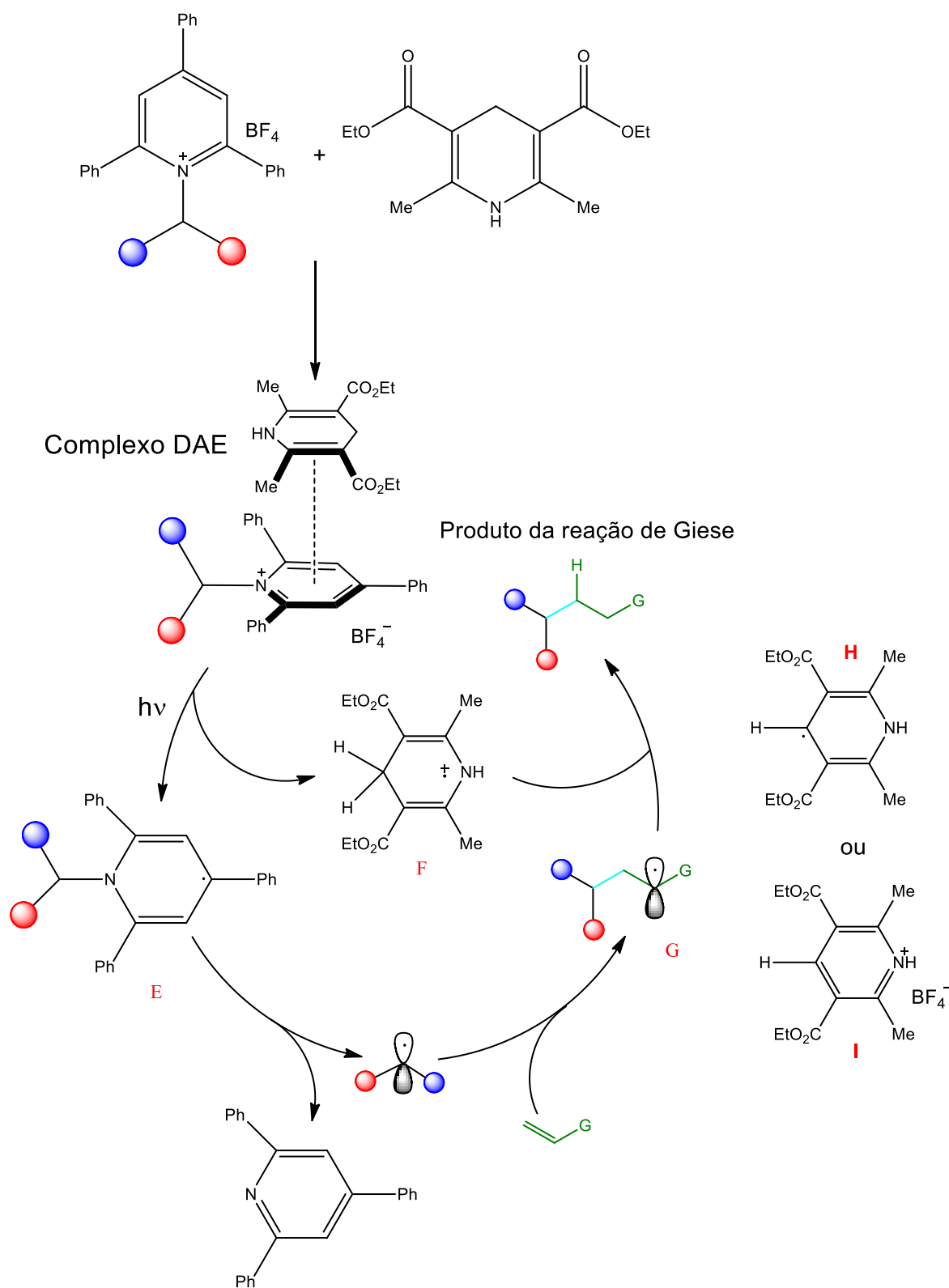


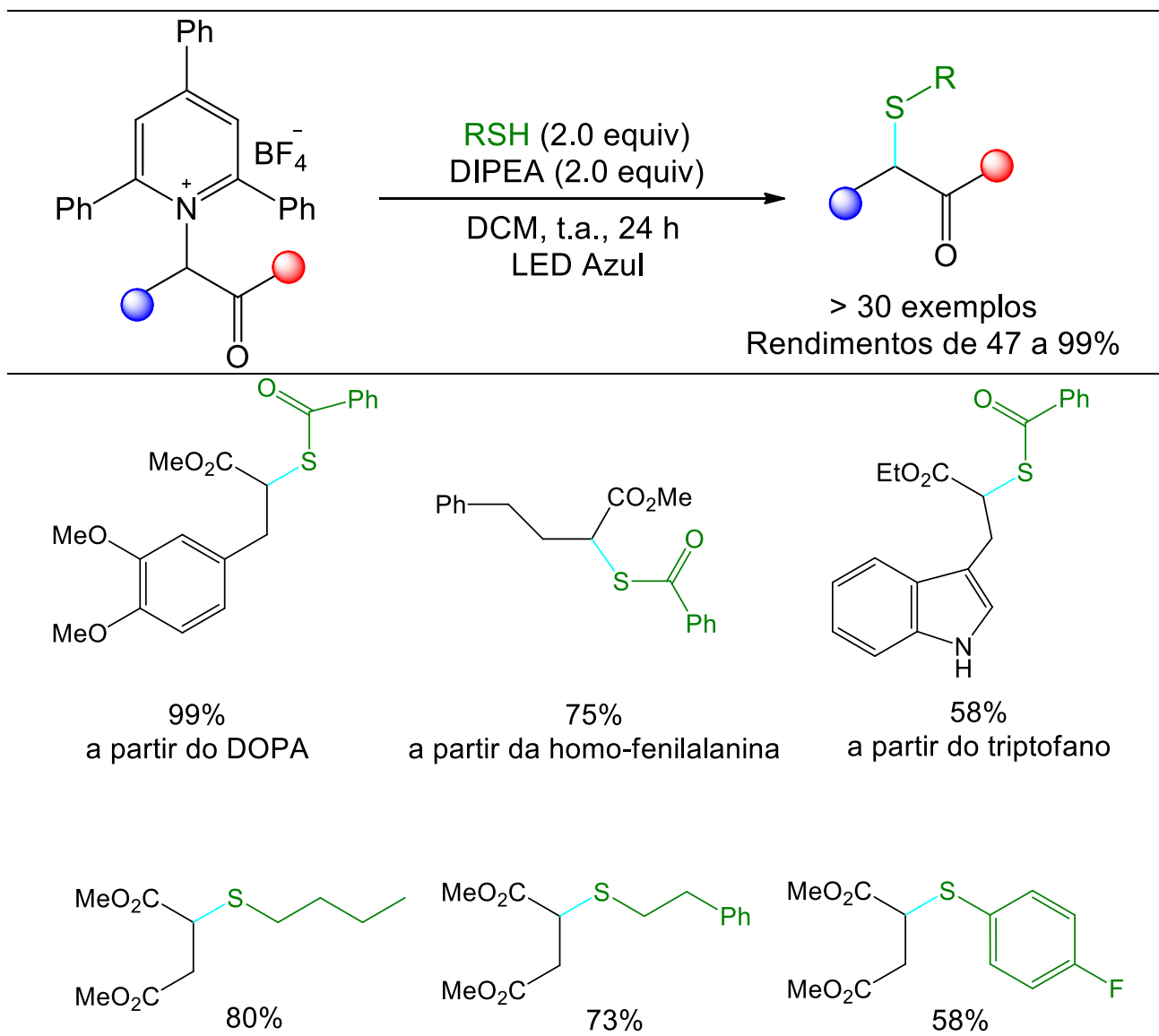
Figura 18. Mecanismo para reações via complexo DAE.

Neste mecanismo, inicialmente haveria a formação do complexo DAE entre o éster de Hantzsch (rico em elétrons) e o sal de *N*-alquil-piridínio (deficiente em elétrons). A seguir, o radical **E** e o cátion-radical **F** resultariam da transferência de um único elétron por fotoindução. O radical alquila, formado pela clivagem da ligação C–N seria adicionado ao alceno deficiente de elétrons, fornecendo o intermediário **G**, finalmente convertido no produto da reação de Giese, pela da transferência de um átomo de hidrogênio do cátion-radical di-hidropiridina **F**. O cátion-radical **F**, após a transferência de hidrogênio, transforma-se no piridínio **H** ou no radical di-hidropiridina **I**.

1.3.3.2. Reação fotoinduzida de tioesterificação de α -minoácidos

Em 2019, Liao e col.⁵² publicaram um artigo em que é descrita a reação fotoinduzida para a formação da ligação C–S por meio de uma tioesterificação desaminativa de sais de Katritzky, derivados de α -aminoácidos, com ácido tiobenzóico, operando em meio básico. Desta forma foram obtidos diversos tioésteres, em altos rendimentos. A hidrólise desses tioésteres produziu os correspondentes tióis.

Ampliando o escopo da reação, foi possível empregar tióis de alquila e arila, frente ao sal de piridínio derivado do ácido aspártico, sendo formados os tioéteres esperados. Tanto tióis de cadeia linear quanto cíclicos foram empregados com sucesso nesse tipo de reação (Tabela 13).

Tabela 13. Reação deaminativa fotoinduzida de funcionalização de aminas primárias.

Na reação de tioesterificação, há a formação do complexo DAE entre o ácido tiobenzóico e o sal de piridínio. Sob a ação da luz visível (LED azul), ocorre a transferência de um único elétron ao sal de piridínio, desencadeando a formação dos radicais provenientes do substituinte anelar e do ânion benzoato. O acoplamento de tais radicais produz os tioésteres esperados, em altos rendimentos. Para a reação que conduziu a tioésteres, os autores propuseram o mecanismo representado na figura 19.

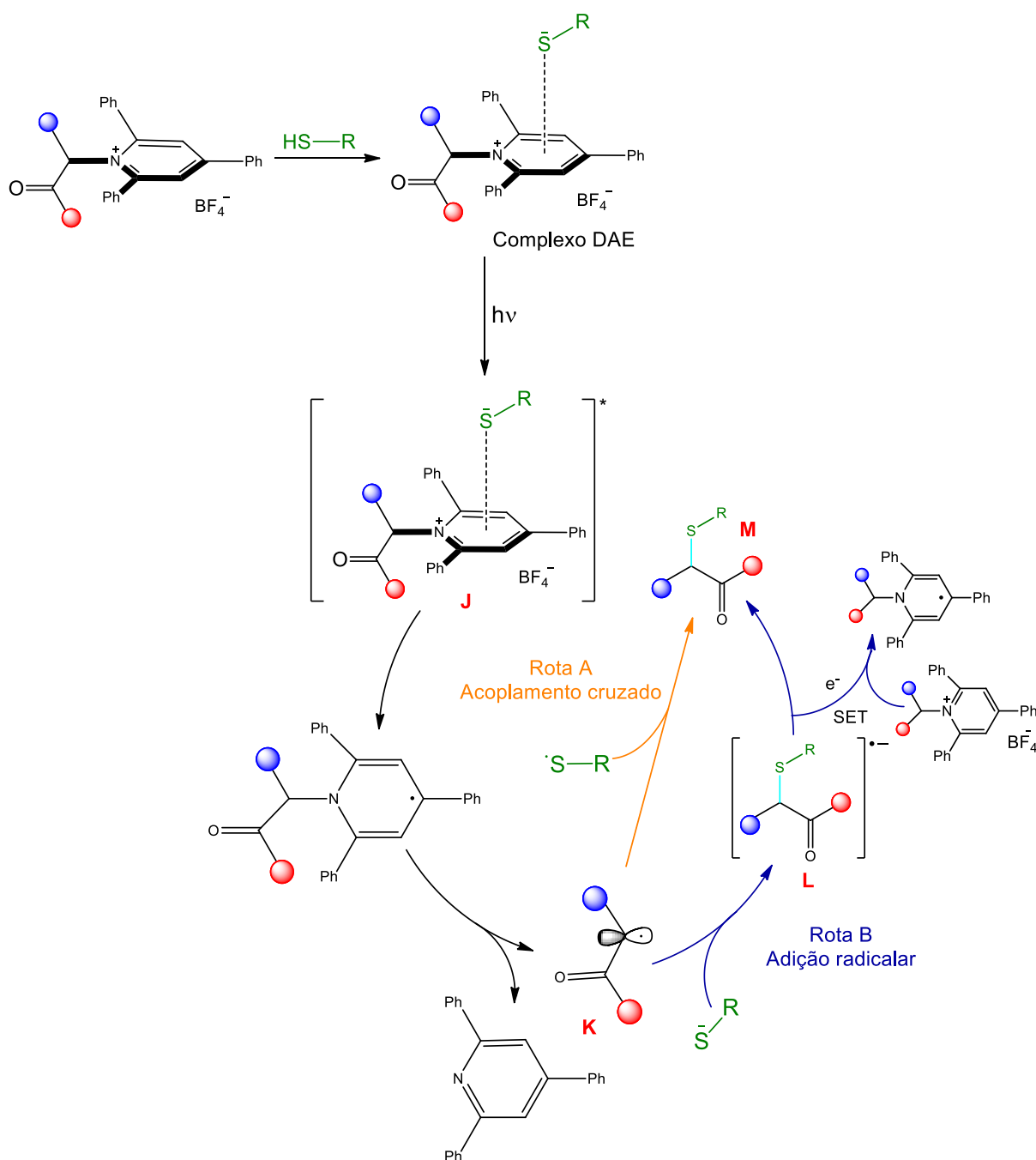


Figura 19. Mecanismo proposto para a tioesterificação fotoinduzida de sais de piridínio.

Nesse mecanismo, o complexo DAE, formado entre o sal de piridínio e o tiobenzoato, absorve luz visível formando um complexo DAE excitado (**J**), o qual, pela transferência de um único elétron, gera o radical di-hidropiridina. Este radical, através da fragmentação da ligação C–N, libera trifenilpiridina, gerando o radical **J**. O radical **J** pode

sofrer um acoplamento cruzado com o radical advindo do tiobenzato, com formação do tioéster desejado **M** (Rota A). Alternativamente, o radical **J** pode sofrer a adição do ânion do tioácido, produzindo o ânion-radical **K**. Este intermediário pode doar um elétron ao sal de piridínio, gerando o produto **L** e o radical di-hidropiridina (Rota B).

A seguir, passaremos a apresentar os resultados por nós obtidos na busca de um método de preparação de β -hidróxi-tioésteres, a partir de sais de piridínio, quer seja por deslocamento nucleofílico com tiobenzato de potássio ou por reação fotoinduzida com ácido tiobenzóico.

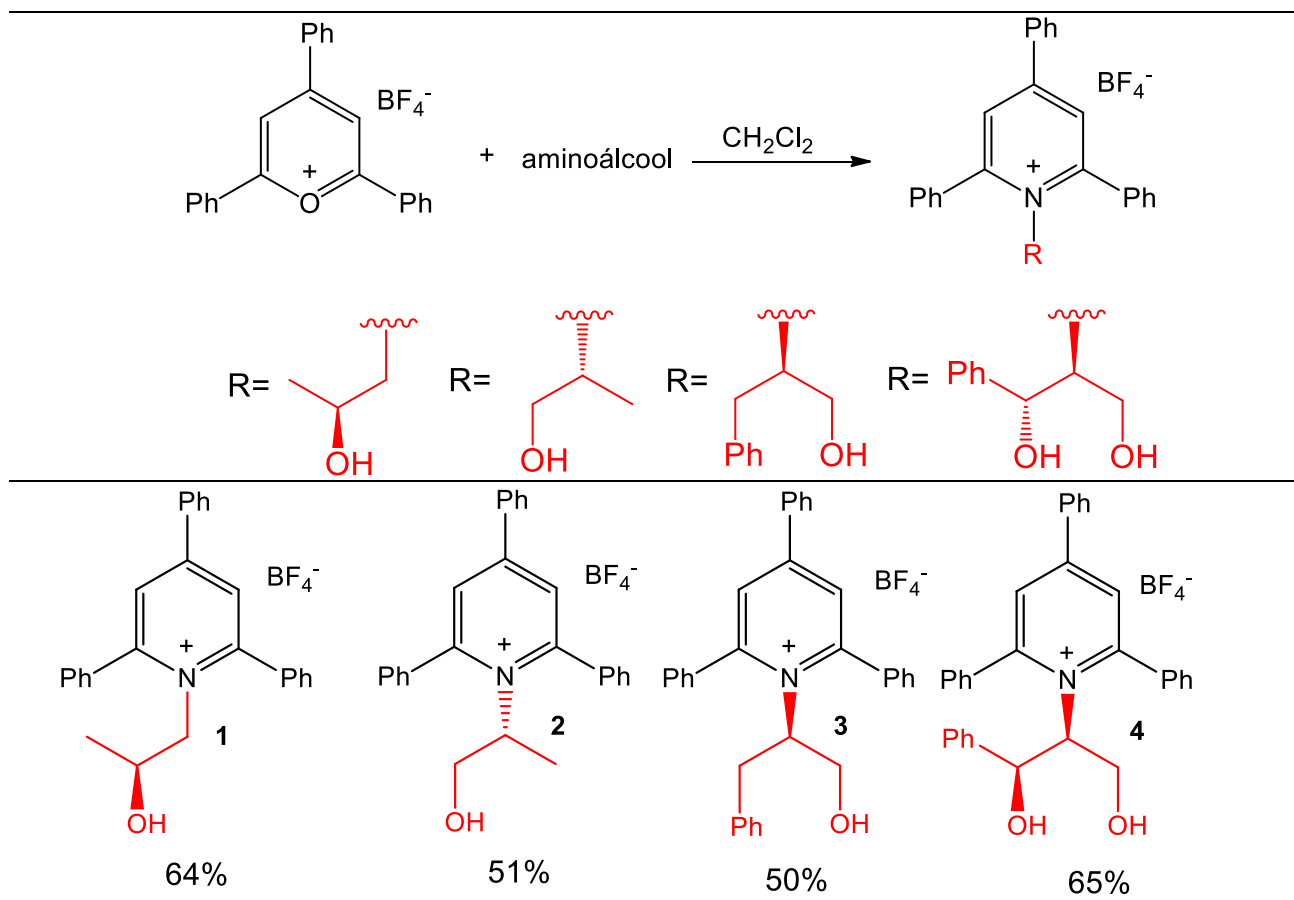
2. Resultados e Discussão

2.1. Preparação de sais de piridínio derivados de β -amino-álcoois

Dando início a nosso trabalho experimental, era necessário preparar os sais de piridínio, os quais seriam precursores tanto dos β -hidróxi-tioésteres, que são objeto da presente discussão, como também das isoquinuclidinas, às quais nos referiremos no Capítulo II. Inicialmente, dedicamo-nos à preparação de quatro tetrafluoroboratos de 2,4,6-trifenil-piridínio, em que os substituintes ligados ao nitrogênio anelar eram β -hidroxilados e possuíam configuração definida. Para tanto, o tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio, disponível comercialmente, foi feito reagir com os seguintes β -aminoálcoois: o (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol, o (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol, o (*R*)-2-amino-3-fenil-1-propanol e o (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol.

As reações de preparação dos sais **1-4** foram conduzidas em diclorometano, à temperatura ambiente, por simples agitação da mistura até total descoloramento da coloração amarela, característica da solução de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenil-pirílio. Quanto à proporção molar entre os reagentes, com base nas considerações mecanísticas, constantes do item 1.1.1.6.2, foi utilizada a proporção 1 : 2 entre o de sal de pirílio e o β -aminoálcool.

Os produtos brutos dessas reações foram recristalizados de etanol/éter e os sais de piridínio **1-4** foram obtidos puros, em rendimentos que variaram entre 50 e 74%. Foram caracterizados pelos seus espectros de RMN de H e C-13 e sua composição molecular foi confirmada por análise elementar (Tabela 14).

Tabela 14. Rendimentos dos sais de piridínios.

2.2. Preparação de β -hidróxi-tioésteres

2.2.1 Tentativas de deslocamento nucleofílico da 2,4,6-trifenilpiridina

Após o preparo dos sais de piridínio **1-4**, iniciamos as tentativas de deslocamento nucleofílico da 2,4,6-trifenilpiridina, por ação de tioacetatos de potássio, com o objetivo de obter os β -hidróxi-tioésteres desejados. Para tanto, foram realizados os seguintes experimentos:

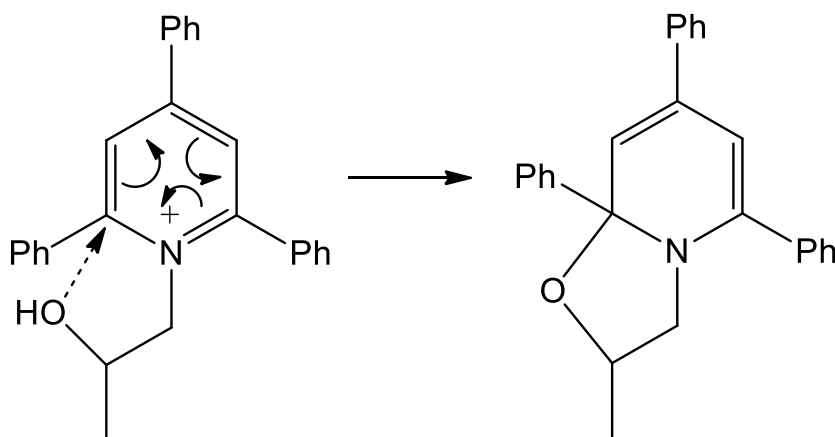
- (i) aquecimento de uma mistura do sal **1** em presença de tioacetato de potássio, em uma micro-aparelhagem de destilação, operando sob pressão reduzida e na

presença de 2,4,6-trifenil-piridina. A adição deste último composto visava baixar o ponto de fusão da mistura que, de fato, se liquefez. Esperava-se que, nesse processo, fosse possível recolher o β -hidóxi-tioéster, sob a forma de um destilado. No espectro de RMN de H do produto recolhido, estavam presentes sinais, na forma de singletos em 1,88 ppm e 0,73 ppm, um dos quais poderia corresponder ao grupo metila ligado ao grupo tiocarbonila. Além disso, estava presente um dubleto, que poderia ser atribuído ao grupo metila ligado ao carbono carbonílico, com o mesmo deslocamento químico para o grupo metila análogo, presente no sal de piridínio original. Esta experiência foi considerada inconclusiva e de difícil execução, além de a massa de destilado ser muito menor do que a esperada. Assim sendo, optamos por um procedimento alternativo, como descrito a seguir:

- (ii) Neste procedimento, cada um dos sais **1-4** foi misturado a tioacetato de potássio. A essa mistura sólida adicionou-se etanol ou dioxano e aqueceu-se à temperatura de refluxo do solvente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, em que o progresso da reação podia ser acompanhado pela formação da 2,4,6-trifenil-piridina e pelo consumo do sal de piridínio. A análise dos produtos brutos por RMN de ^1H indicou que havia a formação de vários produtos, na forma de misturas de difícil separação. Quando se substituiu o solvente por tolueno, os sais **1** e **2** continuaram a resultar em misturas muito complexas. Surpreendentemente, nesse meio reacional os sais **3** e **4**, sofreram uma reação de ciclização, com formação de di-hidropiridina, em uma reação

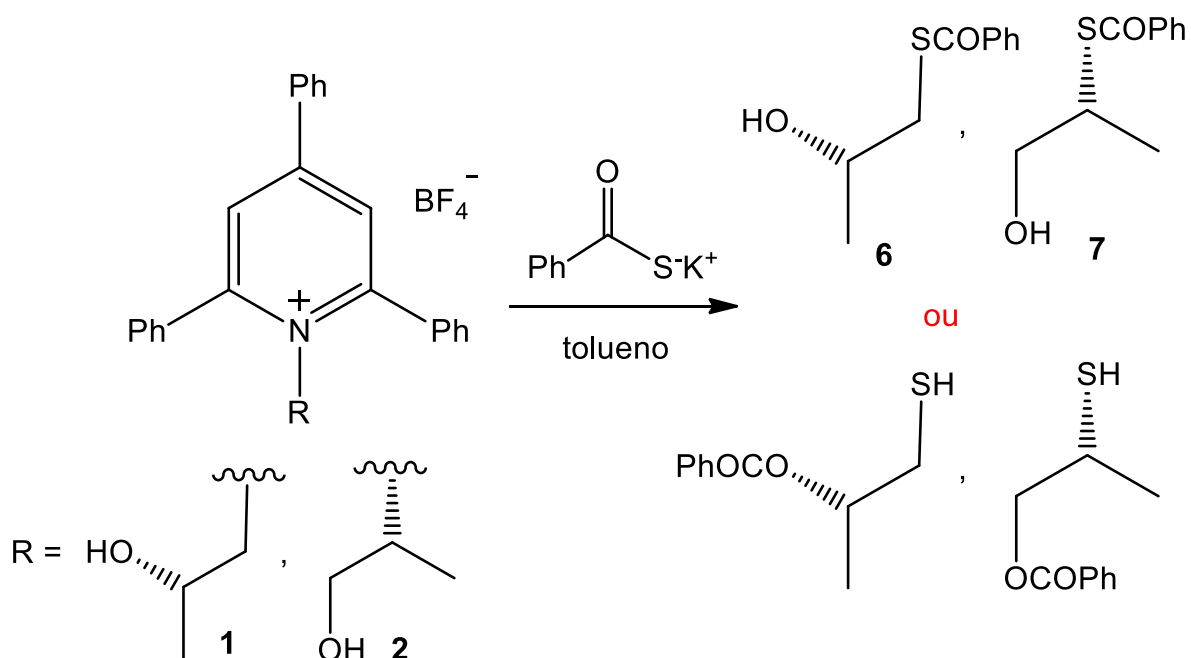
competitiva, que se tornou preponderante. Esta ciclização está exemplificada para o sal **1**, no esquema 25, sem considerações estereoquímicas.

ESQUEMA 25



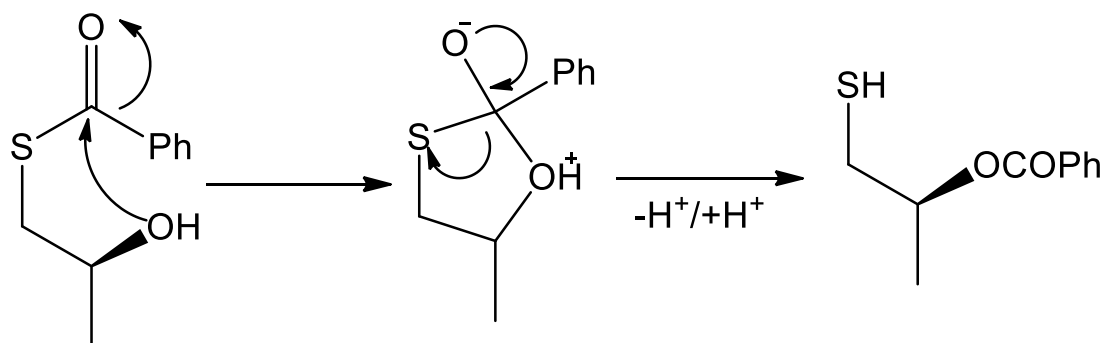
Resultados menos insatisfatórios foram obtidos quando, em lugar do tioacetato de potássio, as reações em tolueno foram conduzidas na presença de tiobenzoato de potássio. Assim, as reações com os sais **1** e **2** conduziram aos tioésteres esperados. Porém, observou-se uma grande diferença entre as reações empregando esses dois sais. Enquanto o produto da reação com o sal **2** pôde ser isolado por cromatografia de coluna em sílica gel em 51% de rendimento, quando se aplicou o mesmo procedimento ao produto da reação com o sal **1**, isolou-se um componente puro em apenas 10% de rendimento. Esta diferença se deve ao fato de a reação com o sal **1** resultar em uma mistura de produtos muito mais complexa do que a reação com o sal **2**. Quanto aos produtos isolados na forma pura, poderiam ter a estrutura dos β -hidróxi-tioésteres **6** e **7** ou a de seus correspondentes β -mercapto-ésteres (Esquema 26).

ESQUEMA 26



A formação de β -mercapto-ésteres, em lugar de β -hidróxi-tioésteres, seria resultado da migração do grupo benzoila em direção ao grupo OH^{53} , como exemplificado para o β -hidróxi-tioéster **6**, no esquema que se segue.

ESQUEMA 27



Para determinar a real estrutura dos produtos isolados, foram registrados os seus espectros de RMN de H e de C-13, além do espectro no infravermelho. Nos espectros de RMN de ^{13}C de ambos os produtos, foram observados sinais em aproximadamente

190 ppm, atribuíveis ao carbono carbonílico de um tioéster. Além disso, no espectro de IV de ambos os produtos, havia uma banda correspondente ao estiramento do grupo carbonila de um tioéster, em aproximadamente 1650 cm^{-1} . Coerentemente, não era observada a frequência de estiramento de um grupo SH, esperada em torno de 2550 cm^{-1} . À luz desses resultados, concluiu-se que os produtos formados eram de fato β -hidróxi-tioésteres e não β -mercapto-ésteres.

Uma vez obtido o tioéster **7**, que possui um centro estereogênico passível de racemização, era necessário investigar a sua pureza óptica. Embora o produto isolado fosse opticamente ativo, como demonstrado pela medida de seu desvio da luz polarizada, poderia tratar-se de mistura escalêmica e não de um produto opticamente puro. Para esclarecer essa questão, foi sintetizado o tioéster racêmico correspondente e foram realizados os experimentos de RMN de ^1H , em presença do reagente de deslocamento quiral tris [3- (heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato] de európio(III) $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$. O experimento revelou que não houve racemização do produto obtido, conforme os espectros apresentados na figura 20.

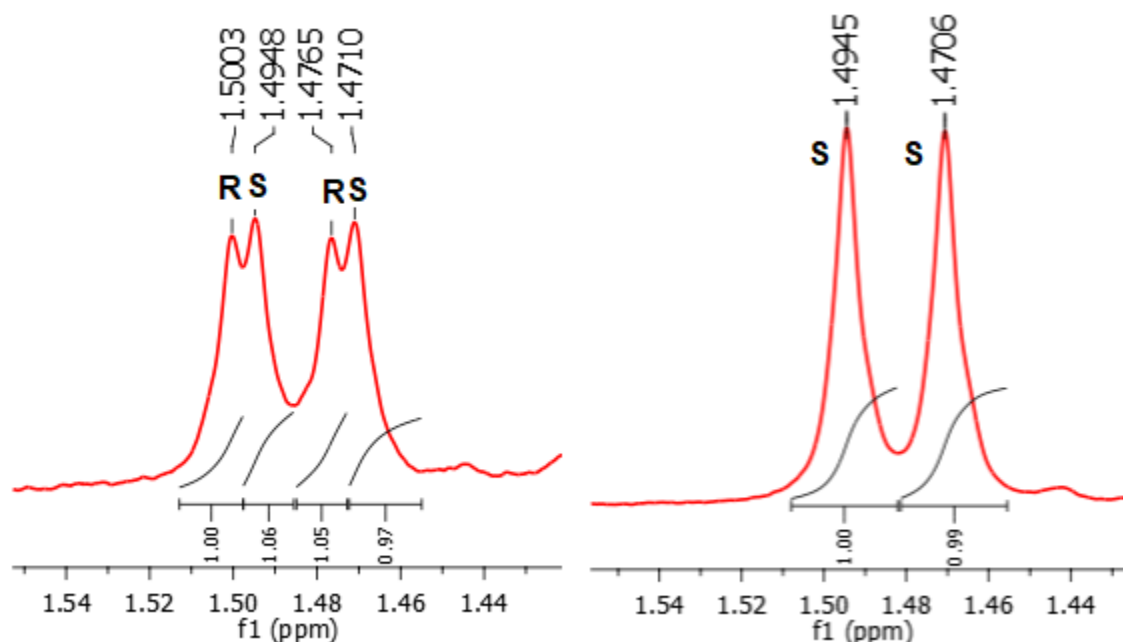


Figura 20. Espectros comparativos para os sinais de prótons metílicos referentes ao tioéster racêmico (a esquerda) e o tioéster enantiomericamente puro (a direita).

Quanto às reações dos sais **3** e **4** com tiobenzoato de potássio, conduzidas em tolueno, os produtos brutos eram misturas muito complexas, em que os tioésteres correspondentes, **8** e **9**, eram componentes minoritários. Nos espectros de RMN de H desses produtos brutos havia, dentre muitos outros, sinais atribuíveis a prótons aldeídicos. Cabe citar que há um precedente de literatura^{36b}, em que é relatada a formação de aldeídos quando o *N*-substituinte de um sal de piridínio é β -hidroxilado. Naquele caso, a formação de aldeídos foi atribuída a rearranjos internos da estrutura do sal.

2.2.2. Tentativas para uma rota alternativa para a preparação de β -hidróxi-tioésteres

Como relatado no item anterior, o deslocamento nucleofílico da 2,4,6-trifenilpiridina pelo tiobenzoato de potássio conduziu ao tioéster **6** em rendimento moderado,

mas foi ineficaz para a preparação dos outros três tioésteres. Esses resultados nos motivaram a procurar uma rota alternativa que conduzisse a melhores resultados. Conhecendo o relato da literatura sobre a tioesterificação de sais de Katritzky, induzida por luz visível⁵² (vide página 89), decidimos aplicar esse método aos sais **1** e **4**. No caso do sal **3**, esta reação, de natureza radicalar, conduziria a um tioéster racêmico, sem interesse para os objetivos de nosso trabalho. Para o sal **4**, haveria a possibilidade de formação de diastereoisômeros de configuração definida.

Inicialmente, era preciso investigar a formação de um complexo de transferência de carga entre os sais de piridínio **1** ou **4** com o ânion tiobenzoato. Como pode ser inferido da figura 19 (vide página 91), que ilustra o mecanismo de uma tiolação induzida por luz, o complexo formado com cada um dos sais, ao ser irradiado com luz visível, poderia conduzir à formação de dois radicais, um deles oriundo do tiobenzoato e outro do *N*-substituinte dos sal de piridínio. O acoplamento de tais radicais conduziria a um tioéster.

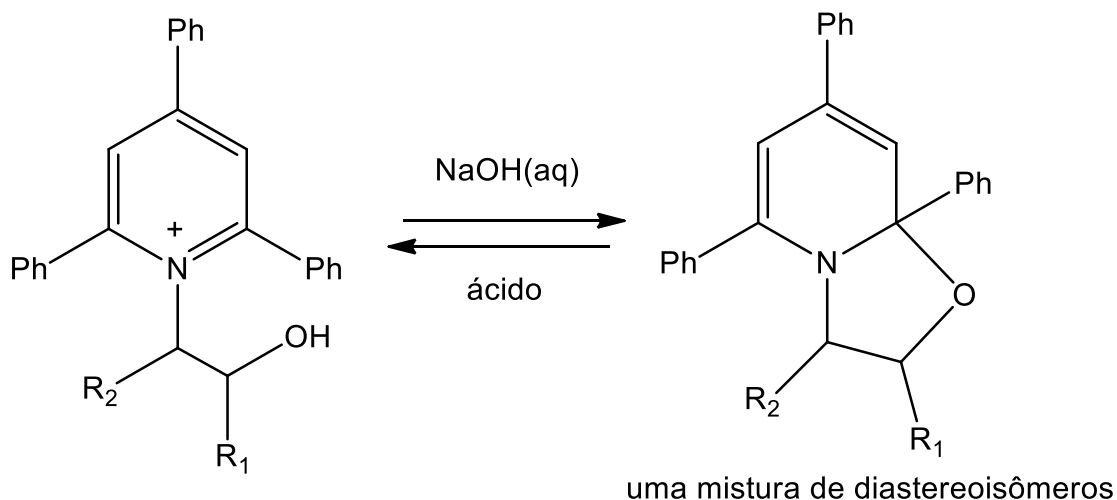
Esse tipo de investigação poderia ser feito registrando-se os espectros na região do UV/visível para a mistura sal de piridínio/ácido tiobenzoico/DIPEA, na proporção 1 : 2 : 2, em analogia ao descrito na literatura⁵². Porém, tínhamos conhecimento de dois fatos experimentais, que nos permitiram conduzir tais experiências de forma ligeiramente diferente. Tais fatos são os seguintes:

- (i) sais de piridínio em que o *N*-substituinte é β -hidroxilado, quando tratados com uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio, sofrem ciclização, gerando di-hidropiridinas diênicas.

- (ii) as di-hidropiridinas-oxazolidinas, citadas no item anterior, reverterem ao sal de piridínio, que lhes deu origem*, quando tratadas com ácido.

Essas transformações estão ilustradas no esquema 28, para os sais **1-4**.

Esquema 28



- 1** $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$
2 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$
3 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$
4 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

- 10** $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$
11 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$
12 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$
13 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

À luz dessas premissas experimentais, o protocolo para a investigação da formação do complexo de transferência de carga entre os sais **1** e **4**, com tiobenzato, foi modificado da seguinte maneira: foram preparadas misturas de cada uma das duas oxazolidinas **10** e **13** com ácido tiobenzóico e DIPEA, na relação molar 1 : 2 : 1. Nessa proporção molar, um equivalente de ácido tiobenzóico seria consumido na reversão da oxazolidina ao sal de piridínio e o equivalente de base geraria um equivalente adicional

*O tratamento da di-hidropiridina gerada a partir do sal de piridínio **2** com ácido tioacético, permitiu o isolamento e caracterização do sal de piridínio correspondente, mas agora com o contra-íon tioacetato (vide parte experimental).

do ânion tiobenzoato. As curvas obtidas, quando se aplicou esse protocolo aos sais **1** e **4**, são as apresentadas na figura 21.

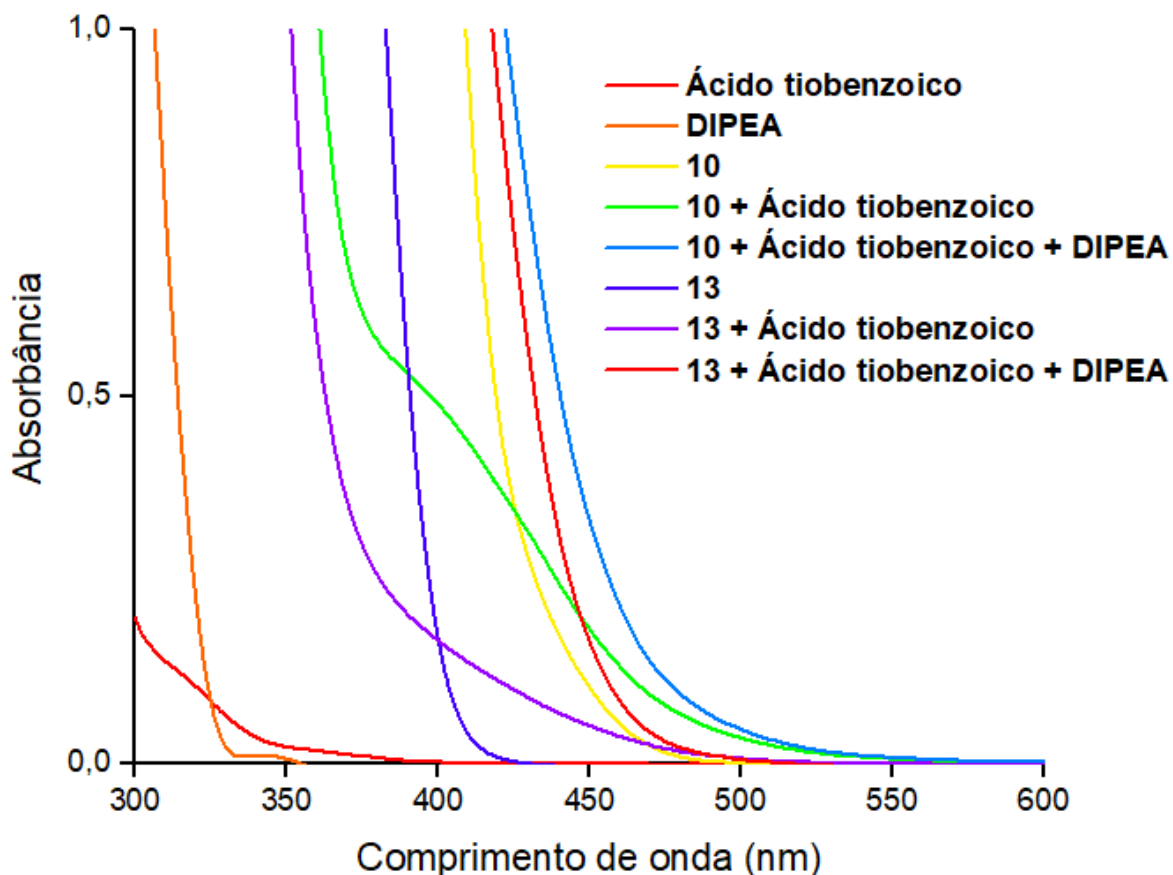


Figura 21. Espectro de absorção UV-vis.

Como se pode observar na figura 21, a formação do complexo de transferência de carga, para cada um dos dois casos, foi evidenciada pelo deslocamento da banda de absorção do sal de piridínio, formado “in situ”, para comprimentos de onda maiores.

Uma vez comprovada a formação do complexo de transferência de carga, foram efetuados experimentos em pequena escala, expondo as misturas, formadas pelas oxazolidinas **10** e **13** com ácido tiobenzóico e DIPEA, à luz de ledes azuis. A figura 22 apresenta a montagem experimental utilizada nessas preparações, em que a potência calculada era de 3W.

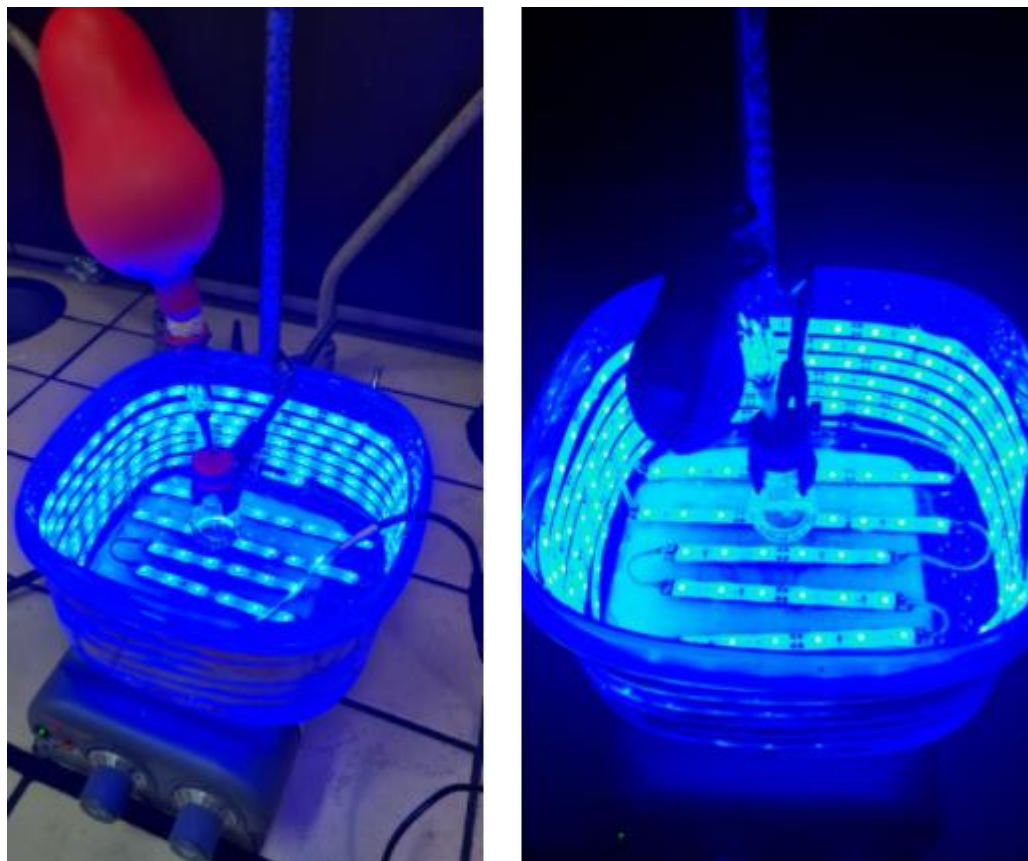


Figura 22. Montagem experimental da reação.

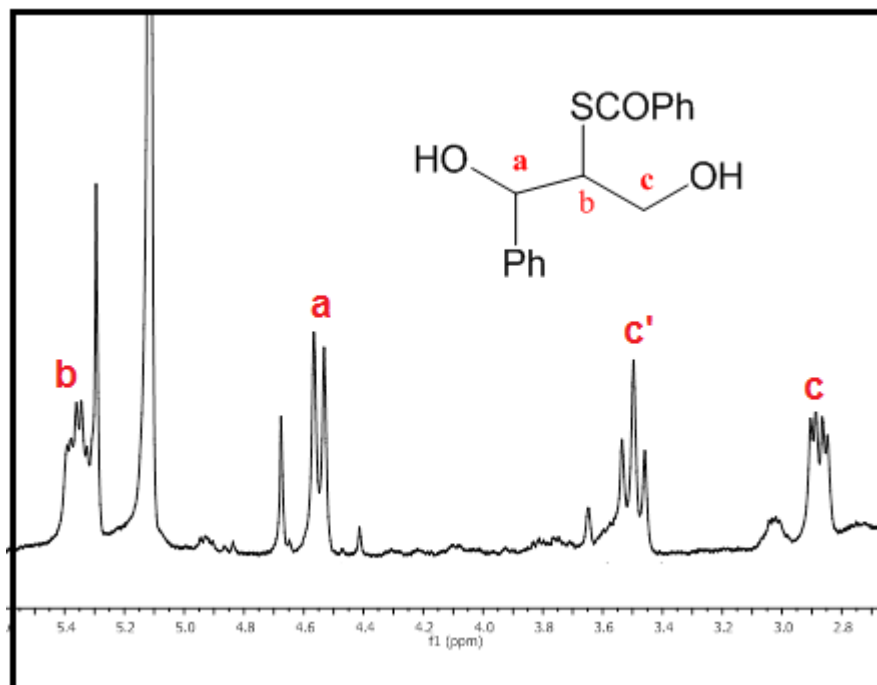
As irradiações foram conduzidas em solução de diclorometano, de forma ininterrupta por 24 ou 48h.

No caso da oxazolidina **10**, após 24h, eliminou-se o solvente e registrou-se o espectro de RMN de H do óleo resultante. Como não foi observada a formação do produto esperado, prosseguiu-se a irradiação da amostra. Porém, mesmo após um período de tempo superior a 48h, não foram identificados, no espectro de RMN de H da massa resultante, quaisquer sinais que pudessem ser atribuídos ao tioéster desejado. Nesse espectro, havia apenas os sinais correspondentes ao sal de piridínio, formado pela abertura da oxazolidina, promovida pelo ácido tiobenzóico. Na reação de tioesterificação deste sal de piridínio, seria gerado um radical primário que, por ser

pouco estável, exigiria maior energia para sua formação. De fato, há um único precedente da literatura⁵¹ em que são gerados radicais primários pela irradiação de “sais de Katritzky” com luz azul. Naquele caso, para que a reação ocorresse, foi necessário aquecer a mistura reacional a 60°C. Futuramente, pretendemos repetir esta reação porém, agora, com uma nova montagem experimental, que está sendo construída, e que emprega um led azul de 10W. O uso de um led de maior potência poderá promover o necessário aquecimento controlado da amostra, agora dissolvida em um solvente de maior ponto de ebulição. É possível, também, que com essa nova aparelhagem, o produto se forme com uma cinética mais favorável.

A seguir, iniciamos as tentativas de preparação do tioéster derivado da oxazolidina **13**, empregando a aparelhagem de 3W.

Após um período de 48h, o espectro de RMN de H mostrava sinais compatíveis com o tioéster desejado, como apresentado no recorte que se segue:



Este ensaio preliminar demonstrou que é possível preparar o tioéster em questão. Porém é necessário otimizar o processo de seu isolamento, visando um isolamento quantitativo.

Surpreendentemente, o espectro de RMN de H indicou a formação de um único estereoisômero, como atestado pelo único duplete observado para o próton **a**. Este resultado deverá ser objeto de investigação futura.

3. Parte experimental

3.1. Generalidades

Os espectros de RMN de H e C-13 foram registrados em um aparelho Varian Inova 300, na frequência de 300 MHz.

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

Os espectros de massas de alta resolução com ionização com eletrospray foram realizados pelo Laboratório do Prof. Dr. Massuo Jorge Kato IQ-USP, utilizando o espectrômetro de massa Bruker micrOTOF-QII.

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

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

Os espectros no UV-Vis foram registrados utilizando o equipamento espectrômetro UV-1650PC – Shimadzu na faixa de comprimento de onda de 250 a 700 nm.

Para as separações, em coluna cromatográfica por gravidade ou placa preparativa, foi utilizada sílicagel 60, adquirida da Sigma-Aldrich. As análises em camada delgada foram conduzidas em cromato folhas Merck, de alumínio e revestidas de sílicagel 60, com indicador fluorescente F254.

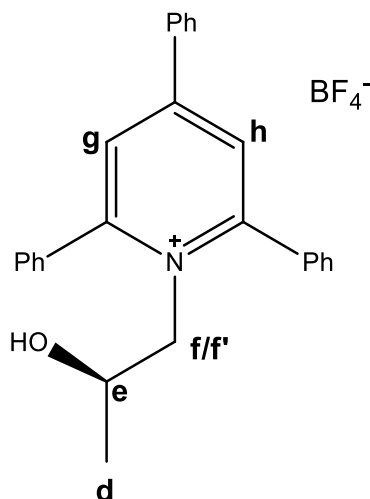
Os reagentes comerciais utilizados neste trabalho eram de origem Merck, Sigma-Aldrich e Oakwood Chemical e foram utilizados sem purificação prévia.

Os solventes utilizados neste trabalho eram de origem Merck e Synth.

3.2. Preparação de sais de piridínio a partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio e β -amino-álcoois

Procedimento geral: A um balão de 25 mL, contendo 2 mmol do sal de pirílio em 5 mL de diclorometano, adicionaram-se 4 mmol da amina correspondente, à temperatura ambiente e sob agitação constante. Após um tempo reacional, determinado pelo máximo consumo do sal de pirílio, o diclorometano foi evaporado e o produto bruto foi redissolvido em etanol e precipitado em éter etílico, com formação de um sólido. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado em etanol a quente.

3.3. Caracterização dos produtos



Tetrafluoroborato de (*S*)-*N*-(2-hidróxipropil)-2,4,6trifenilpiridínio (**1**): após 8h de reação e recristalização foi obtido um sólido amarelo. Rendimento de 64%.

p.f. 203 – 206 °C. Lit^{36b}. 202-204 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +45,3$ ($c = 10,3$ em CH_2Cl_2)

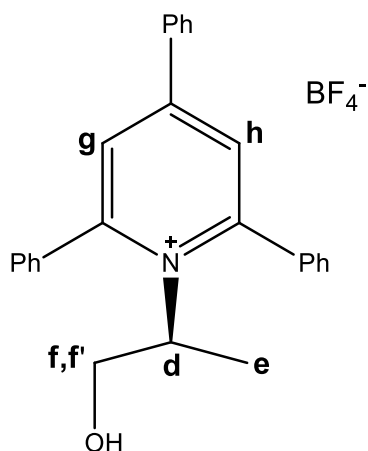
RMN de ^1H (δ ppm, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 300MHz): 8,42 (s, 2H, **g/h**); 8,23 (dd, $J= 8,1; 1,6$ Hz, 2H, **Ar**); 7,92 (m, 4H, **Ar**); 7,70–7,64 (m, 9H, **Ar**); 4,92 (dd, $J= 14,0$ e 3,5 Hz, 1H, **f'**); 4,63 (dd, $J= 14,0$ e 9,8 Hz, 1H, **f**); 3,75 – 3,72 (m, 1H, **e**); 0,74 (d, 3H, $J= 6,2$ Hz, **d**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 300MHz): 159,24; 155,36; 134,97; 134,34; 133,26; 133,26; 131,80; 130,57; 129,62; 129,38; 128,26; 68,89; 64,07; 18,88.

Análise elementar - $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NOBF}_4$ (PM 453,19)

C = 68,80%, H = 5,30%, N = 3,10% (calculado)

C = 69,38%, H = 5,22%, N = 3,16% (obtido)



Tetrafluoroborato de (*R*)-*N*-(2-hidróxi-1-metiletil)-2,4,6trifenillpiridínio (**2**): após 8h de reação e recristalização foi obtido um sólido branco. Rendimento: 51%.

p.f. 176-179 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,4$ ($c = 10$ em CH_2Cl_2)

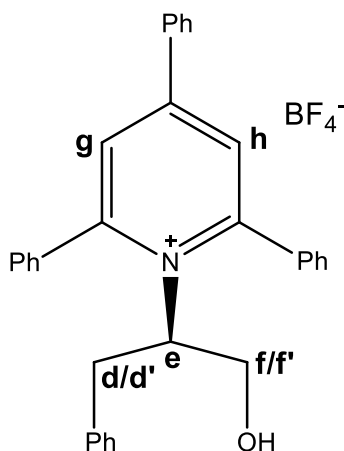
RMN de ^1H (δ ppm, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 300MHz): 8,32 (s, 2H, **g/h**); 8,17 (dd, $J= 8,2; 1,5$ Hz, 3H, **Ar**); 7,86–7,83 (m, 2H, **Ar**); 7,75–7,60 (m, 10H, **Ar**); 5,33–5,23 (m, 1H, **d**), 4,76 (dd, $J= 12,2$ e 10,2 Hz, 2H, **f**); 3,53 (dd, $J=12,3$ e 5,4 Hz, 1H, **f'**); 1,46 (d, 3H, $J= 7,1$ Hz, **e**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 300MHz): 159,24; 155,36; 134,97; 134,34; 133,26; 131,80; 130,57; 129,62; 129,38; 128,26; 68,89; 64,07; 18,88.

Análise elementar - $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NOBF}_4$ (PM 453,19)

C = 68,80%, H = 5,30%, N = 3,10% (calculado)

C = 68,25%, H = 5,26%, N = 3,01% (obtido)



Tetrafluoroborato de (1*R*)-*N*-(1-hidr3xi-3-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpirid3nio (**3**):
ap3s 12h de rea33o e recristaliza33o foi obtido um s3lido branco. Rendimento: 50%.

p.f. 174 – 176°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +138,8^{\circ}$ ($c = 20$ em CHCl_3)

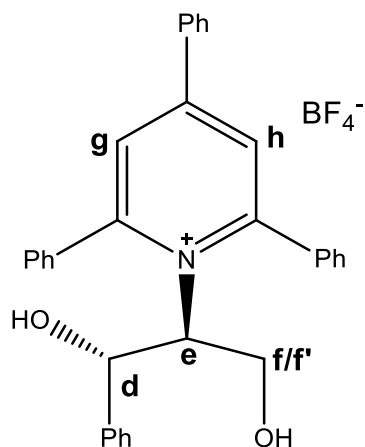
RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7,83–7,68 (m, 7H, **Ar**); 7,66 – 7,41 (m, 10H, **Ar**); 7,27 – 6,92 (m, 3H, **Ar**); 6,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, **Ar**); 5,37 (sl, 1H, **e**); 3,70 (t, $J = 10,9$, 1H, **f**); 3,68 – 3,38 (m, 1H, **f'**); 3,23 (dd, $J = 14,2, 6,4$ Hz, 1H, **d**), 2,50 (dd, $J = 14,1, 8,2$ Hz, 1H, **d'**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 155,0; 135,6; 133,3; 132,2; 131,0; 130,0; 129,7; 129,0; 128,8; 128,5; 128,2; 127,3; 73,1; 62,3; 38,3

Análise elementar – C₃₂H₂₇NOBF₄ (PM 528,37)

C = 72.60; H = 5.33; N = 2.65 (calculado)

C = 72.33; H = 5.30; N = 2.69 (obtido)



Tetrafluoroborato de (1*S*,2*S*)-*N*-(1-hidróxi-1-fenil-2-metilenohidroxi)-2,4,6-trifenilpiridínio (**4**): após 8h de reação como um sólido branco. Rendimento: 65%.

p.f. 126 – 129 °C

[α]_D²⁰ = +79,8 (*c* = 5 em MeOH)

RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 8,04–7,79 (m, 8H, **Ar**); 7,76 - 7,49 (m, 9H, **Ar**); 7,23–7,07 (m, 3H, **Ar**), 6,69 (d, *J*=7,0 Hz, 2H, **Ar**), 5,50–5,40 (m, 1H, **e**); 4,49 (d, *J*= 10,5 Hz, 1H, **d**); 3,66–3,59 (m, **f**); 2,98 (dd, *J*= 12,1 e 5,2 Hz, 1H, **f'**).

RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 155,26; 151,91; 150,48; 134,85; 129,32; 128,90; 128,27; 127,50; 125,97; 125,51; 125,08; 124,96; 124,73; 124,53; 124,22; 124,03; 123,77; 123,52; 121, 61; 121,56; 71,28; 68,19; 55,38.

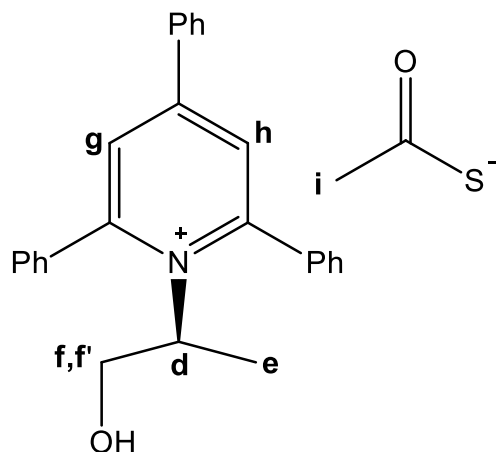
Análise elementar – C₃₂H₂₈NO₂BF₄ (PM 545,37)

C = 70,47%, H = 5,17%, N = 2,57% (calculado)

C = 69,35%; H = 5,20%; N = 2,47% (obtido)

3.4. Procedimento para a preparação de um tioacetato de piridínio, pela abertura de uma 1,2-di-hidropirina com ácido tioacético

A um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,18 mmol da oxazolidina **8** (vide capítulo 2) e 0,18 mmol de ácido tioacético em 2 mL de éter dietílico. Essa mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, durante 3 h. A seguir, decantou-se a mistura, retirou-se o éter sobrenadante e adicionaram-se mais 2 mL de éter dietílico para lavar o produto bruto, que se apresentava sob a forma de um óleo. Em seguida, manteve-se a agitação até a total formação de um precipitado amarelo.



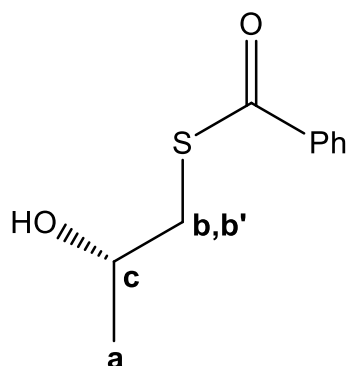
RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7,88 (s, 2H, **g/h**); 7,84 – 7,71 (m, 3H, **Ar**); 7,68 - 7,46 (m, 11H, **Ar**); 5,43 – 5,24 (m, 1H, **d**); 3,74 (ta, $J= 11,2$ Hz 1H, **f**); 3,58 (dd, $J= 12,4$ e 4,9 Hz, 1H, **f'**); 2,38 (s, 3H, **i**); 1,22 (d, $J= 7,0$ Hz, 3H, **e**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 194,69; 154,70; 133,72; 133,64; 132,44; 131,09; 129,90; 129,17; 128,27; 68,91; 63,78; 30,39; 18,96.

3.5. β -Hidróxi-tioésteres tioésteres a partir de sais de 2.4.6-trifenil-piridínio

3.5.1. Por deslocamento nucleofílico

Procedimento geral: A um balão de fundo redondo, munido de um condensador de refluxo, foram adicionados 2,3 mmol do sal de piridínio (**1** ou **2**) e 3,4 mmol de tiobenzoato de potássio em 4 mL de tolueno. A mistura foi deixada sob refluxo até o total consumo do sal de piridínio, o que foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (hexano/acetato de etila 3:1 ou 2:1). Após o total consumo, o sólido formado, que consiste na trifenilpiridina insolúvel, removido por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo assim obtido foi purificado por placa preparativa ou coluna em sílica.



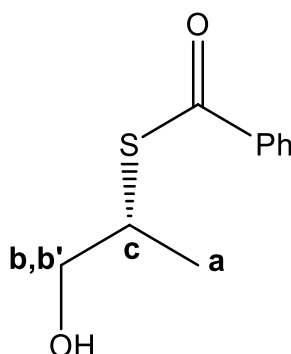
S-(2-hidróxi-propil) benzenocarbottiolato (**6**) foi purificado em placa preparativa (hexano/acetato de etila 3:1), obtendo-se um óleo amarelo. Rendimento: 10%.

$[\alpha]_D^{20} = + 10,49$ ($c = 5,6$ em CH_2Cl_2)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 8,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, **Ar**); 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, **Ar**); 7,62–7,47 (m, 3H, **Ar**); 4,12–4,02 (m, 1H); 3,32 (dd, $J = 13,9$ e 4,1 Hz, 1H, **b'**); 3,12 (dd, $J = 13,8$ e 7,2 Hz, 1H, **b**); 1,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 192,25; 133,37; 130,07; 128,63; 127,46; 67,15; 37,45; 22,26.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 219,0455 (calculado); 219,1450 (obtido).



S-(1-hidróxi-2-propano) benzenocarbottiolato (**7**) foi purificado em cromatografia de sílica gel (hexano/acetato de etila = 2:1), obtendo um óleo amarelo. Rendimento: 51%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,27$ ($c = 15,2$ em CHCl_3)

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, **Ar**); 7,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, **Ar**); 7,65–7,35 (m, 3H, **Ar**); 4,01 – 3,88 (m, 1H); 3,86–3,69 (m, 2H, **b**, **b'**), 1,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, **a**). **R**

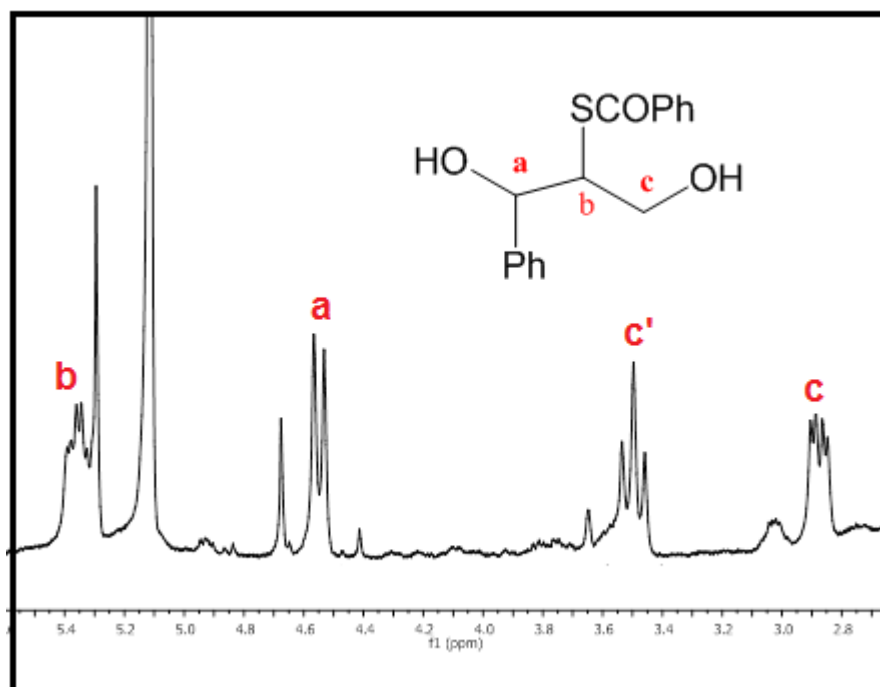
RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 300MHz): 192,0; 136,0; 134,0; 133,0; 128,6; 66,9; 41,7; 17,1.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 219,0455 (calculado); 219,1450 (obtido).

3.5.2. Por irradiação com luz visível

Procedimento geral: A um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,2 mmol de di-hidropiridinas (**10** ou **13**, vide capítulo 2), 0,4 mmol de ácido tiobenzoico e 0,2 mmol de DIPEA, dissolvidos em 2 mL de diclorometano. A mistura foi deixada sob

irradiação de luz visível (ledes azuis, potência total de 3 W) durante 24 ou 48 h. O solvente foi removido por roto-evaporação e o após registro do espectro de RMN de H, o produto bruto foi submetido a cromatografia em placa de sílica, empregando, como eluente, inicialmente a mistura hexano/acetato de etila 4 : 1 e, a seguir, metanol.



4. Referências Bibliográficas para o Capítulo 1

1. Günther, A.; Pelech, R. Bio-Active Pyridinium Salts: A Mini-Review on Properties and Selected Reactions. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2018**, *16* (7), 610–616.
2. Comins, D. L., O'Connor, S., Al-awar R.S. 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry III', A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. V. Scriven, Eds.; Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 7, p. 42.
3. D. L. Comins and S. P. Joseph 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II', A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. V. Scriven, Eds.; Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 5, p. 39-40.
4. Barnes, R. A. A Comparison of the Structure and Reactivity of Pyridine and Pyridine-1-Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (8), 1935–1938.
5. Stout, D. M.; Meyers, A. I. Recent Advances in the Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* **1982**, *82* (2), 223–243.
6. Katritzky, A. R.; Chen, J.; Wittmann, D. K.; Marson, C. M. Formation of δ and π or Charge-Transfer Complexes from Pyridinium Cations. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2481–2485.
7. Laville, R.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Reyes, F.; Amade, P. Pachychalines A-C: Novel 3-Alkylpyridinium Salts from the Marine Sponge Pachychalina Sp. *European J. Org. Chem.* **2008**, N^o1, 121–125.
8. (a) Talpir, R.; Rudi, A.; Ilan, M.; Kashman, Y. Niphatoxin A and B; Two New Ichthyo- and Cytotoxic Tripyridine Alkaloids from a Marine Sponge. *Tetrahedron*

- Letters*. **1992**, 33 (21), 3033–3034. b) Sepčić, K. Bioactive Alkylpyridinium Compounds from Marine Sponges. *J. Toxicol. - Toxin Rev.* **2000**, 19 (2), 139–160.
9. Stierle, D. B.; John Faulkner, D. Antimicrobial N-Methylpyridinium Salts Related to the Xestamines from the Caribbean Sponge Calyx Podatypa. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54 (4), 1134–1136.
10. Suzuki, R.; Yanuma, H.; Hayashi, T.; Yamada, H.; Usuki, T. Syntheses of Natural and Deuterated Desmosines via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1851–1862.
11. Belenky, P.; Bogan, K. L.; Brenner, C. NAD⁺ Metabolism in Health and Disease. *Trends Biochem. Sci.* **2007**, 32 (1), 12–19.
12. a) Bennasar, M. L.; Jiménez, J. M.; Vidal, B.; Sufi, B. A.; Bosch, J. Nucleophilic Addition of 1-Acetylandole Enolates to Pyridinium Salts. Stereoselective Formal Synthesis of (±)-Geissoschizine and (±)-Akagerine via 1,4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (26), 9605–9612. b) Bennasar, M. L.; Vidal, B.; Bosch, J. Biomimetic Total Synthesis of Ervitsine and Indole Alkaloids of the Ervatamine Group via 1,4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (11), 3597–3609. c) Bennasar, M. L.; Zulaica, E.; Alonso, Y.; Vidal, B.; Vázquez J. T.; Bosch, J. Addition of Chiral Enolates to N-Alkyl-3-Acylpyridinium Salts. Total Synthesis of (+)-16-Epivinoxine and (-)-Vinoxine. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 95–106. d) Madaan, P.; Tiyagi, V. K. Quaternary Pyridinium Salts: A Review. *J. Oleo Sci.* **2008**, 57 (4), 197–215. e) Lucchese, A. M.; Marzorati, L. Catálise de Transferência de Fase. *Quim. Nova* **2000**, 23 (5), 641–652.

13. Suggs, E. j. C.; J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647–2650.
14. Yue, C. B.; Yi, T. F.; Zhu, C. B.; Liu, G. Mannich Reaction Catalyzed by Novel Catalyst under Solvent-Free Conditions. *J. Ind. Eng. Chem.* **2009**, *15*, 653–656.
15. Djbrassi, Carl; Scholz, C. R. Brominations with Pyridine Hydrobromide Perbromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *2042* (1), 417–418.
16. Mertel, H. E.; Mizzoni, R. H.; Shaw, E. N.; Tenenbaum, L. E.; Yale, H. L. Pyridine and Its Derivatives Part Two; Klingsberg, E., Ed.; Interscience: New York, **1961**, p. 2-6.
17. Solà, M.; Lledós, A.; Duran, M.; Bertrán, J.; Abboud, J. L. M. Analysis of Solvent Effects on the Menshutkin Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (8), 2873–2879.
18. Cheng, W. C.; Kurth, M. J. The Zincke Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34* (6), 585–608.
19. Marek, J.; Stodulka, P.; Cabal, J.; Soukup, O.; Pohanka, M.; Korabecny, J.; Musilek, K.; Kuca, K. Preparation of the Pyridinium Salts Differing in the Length of the N-Alkyl Substituent. *Molecules* **2010**, *15* (3), 1967–1972.
20. Gee, A. J. De; Sep, W. J.; Verhoeven, J. W.; Boer, T. J. De; Menschutkin, J. Stereospecific Synthesis of Chiral *N*-(*p*-Methoxyphenylalkyl)Pyridinium Salts. *JCS Perkin I* **1972**, *1*, 676–679.

21. Zincke, T. Ueber Dinitropheiiylpyridiniumchlorid Und Deseii Umwandlungsproducte. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 330, 361–374.
22. (a) Marvell, E. N.; Shahidi, I. The Influence of Para Substituents on the Rate of Cyclization of 5-Anilino-N-Phenyl-2,4-Pentadienylidenimine. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (19), 5646–5649. (b) (1) Marvell, E. N.; Li, T. H.; Paik, C. Formation of Phenylpyridinium Chloride from 5-Anilino-N-Phenyl-2,4-Pentadienylideniminium Chloride in Acidic Media. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14 (23), 2089–2092. (c) Marvell, E. N. G. C. and I. S. Mechanism of the Formation of Phenylpyridinium Chloride from 1,7-Diphenyl-1,7-Diazahepta-1,3,5-Triene. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3, 277–280.
23. Y. Genisson, C., Marazano, M. Mehmandoust, D. Gnecco, B. C. Das. Zinckes's Reaction with Chiral Primary Amines: A Practical Entry to Pyridinium Salts of Interest in Asymmetric Synthesis. *Synlett* **1992**, 431–434.
24. Comins, D. L., O'Connor, S., Al-awar R.S. 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry III', A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. V. Scriven, Eds.; Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 7, p. 43.
25. King, J. A.; Bryant, G. L. Preparation and Characterization of Crystalline *N*-Acylammonium Salts. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (19), 5136–5139.
26. Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl(Aryl)-2,3-Dihydro-4-Pyridones by Addition of Grignard Reagents to Chiral 1-Acyl-4-Methoxypyridinium Salts. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (9), 2574–2576. (b) Comins, D. L.; L. G.-W. Asymmetric Addition of Grignard Reagentes to Chiral 1-

- Acylpyridinium Salts A Chiral Auxiliary Study. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (22), 3807–3810. (c) Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl(Aryl)-2,3-Dihydro-4-Pyridones by Addition of Grignard Reagents to Chiral 1-Acyl-4-Methoxypyridinium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (11), 4719–4728.
- 27.** Comins, D. L. A Practical Synthesis of Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries from Limonene Oxide. *Synlett* **1994**, 972–974.
- 28.** Hong, D. L. C. and H. Asymmetric Synthesis of (-)-Porantheridine. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (8), 8851–8852. (b) Jeffrey T. Kuethe and Daniel L. Comins. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Cannabisativine. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5219–5231. (c) Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-Awar, R. S.; Goehring, R. R. IMDA/Retro-Mannich Approach to *cis*-Perhydroquinoline Lycopodium Alkaloids: Asymmetric Synthesis of (+)-Luciduline. *Org. Lett.* **1999**, 1 (2), 229–231.
- 29.** Ribeiro, P. R.; Roque, J.; Carvalho, M. Furfural – Da Biomassa ao Laboratório De Química Orgânica. *Quim. Nov.* **2012**, 35 (5), 1046–1051.
- 30.** Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2411–2502.
- 31.** Kirchhecker, S.; Tröger-Müller, S.; Bake, S.; Antonietti, M.; Taubert, A.; Esposito, D. Renewable Pyridinium Ionic Liquids from the Continuous Hydrothermal Decarboxylation of Furfural-Amino Acid Derived Pyridinium Zwitterions. *Green Chem.* **2015**, 17 (8), 4151–4156.

32. Villard, R.; Robert, F.; Blank, I.; Bernardinelli, G.; Soldo, T.; Hofmann, T. Racemic and Enantiopure Synthesis and Physicochemical Characterization of the Novel Taste Enhancer N-(1-Carboxyethyl)-6-(Hydroxymethyl)Pyridinium-3-Ol Inner Salt. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51* (14), 4040–4045.
33. Sowmiah, S.; Veiros, L. F.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso, C. A. M. Organocatalyzed One-Step Synthesis of Functionalized N-Alkyl-Pyridinium Salts from Biomass Derived 5-Hydroxymethylfurfural. *Org. Lett.* **2015**, *17* (21), 5244–5247.
34. Balaban, A. T.; Schroth, W.; Fischer, G. Pyrylium Salts Part I. Syntheses. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1969**, *10*, 241–326.
35. Katritzky, A. R.; Marson, C. M. Pyrylium Mediated Transformations of Primary Amino Groups into Other Functional Groups. New Synthetic Methods (41). *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1984**, *23* (6), 420–429.
36. (a) Katritzky, A. R.; Al-Omran, F.; Patel, R. C.; Thind, S. S. Improved Methods for Conversion of Primary Amines into Bromides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, *9*, 1890–1894. (b) Katritzky, A. R.; Langthorne, R. T.; Patel, R. C.; Lhommet, G. Transformations of Pyridiniums Derived from Amino-Alcohols and from Diamines. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2383–2390. (c) Katritzky, A. R.; Grzeskowiak, N. E. Triphenylpyridinium Derivatives of α -Amino-Acids and a Dipeptide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, *2*, 497–500. (d) Kargapolova, I. Y.; Shmuilovich, K. S.; Orlova, N. A.; Shakirov, M. M.; Rybalova, T. V.; Shelkovnikov, V. V. Reactions of α -Pentafluorophenylpyrylium Salts with Hydroxylamine. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57* (2), 412–417. (e) Kargapolova, I. Y.; Shmuilovich, K. S.; Orlova, N. A.;

- Shakirov, M. M.; Rybalova, T. V.; Shelkovnikov, V. V. Reactions of α -Pentafluorophenylpyrylium Salts with Hydroxylamine. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57* (2), 412–417.
- 37.** (a) Katritzky, A. R. Conversions of Primary Amino Groups into Other Functionality Mediated by Pyrylium Cations. *Tetrahedron* **1980**, *36* (6), 679–699. (b) Katritzky, A. R.; Brownlee, R. T. C.; Musumarra, G. A C-13 Study of the Reaction of 2,4,6-Triarylpyrylium Cations with Amines. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1643–1647. (c) Katritzky, A. R.; Manzo, R. H.; Lloyd, J. M.; Patel, R. C. Mechanism of the Pyrylium/Pyridinium Ring Interconversion. Mild Preparative Conditions for Conversion of Amines into Pyridinium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 306. (d) Katritzky, A. R.; Manzo, R. H. Kinetics and Mechanism of the Reactions of Primary Amines with Pyrylium Cations. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, *3*, 571–575.
- 38.** Katritzky, A. R.; Bapat, J. B.; Blade, R. J.; Leddy, B. P.; Nie, P.; Ramsden, C. A.; Thind, S. S. Heterocycles in Organic Synthesis. Part 6. Nucleophilic Displacements of Primary Amino-Groups via 2,4,6-Triphenylpyridinium Salts. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 418–425.
- 39.** Mertel, H. E.; Mizzoni, R. H.; Shaw, E. N.; Tenenbaum, L. E.; Yale, H. L. Pyridine and Its Derivatives Part Two; Klingsberg, E., Ed.; Interscience: New York, **1961**, p. 163.
- 40.** Katritzky, A. R.; Musumarra, G. New Insights into Aliphatic Nucleophilic Substitution Reactions from the Use of Pyridines as Leaving Groups. *Chem. Soc. Rev.* **1984**, *13* (1), 47–68. (b) Katritzky, A. R.; Sakizadeh, K. Kinetics and

Mechanisms of Nucleophilic Displacements at Sp^3 Hybridized Carbon Atoms with Heterocyclic Leaving Groups. *Heterocycles* **1985**, 23 (7), 1765–1813.

41. Katritzky, A. R.; Kashmiri, M. A.; de Ville, G. Z.; Patel, R. C. Kinetics and Mechanism of the C-Alkylation of Nitroalkane Anions by 1-Alkyl-2,4,6-Triphenylpyridiniums: A Nonchain Reaction with Radicaloid Characteristics. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (1), 90–96. (b) Katritzky, A. R.; Chen, J. Iuan; Marson, C. M.; Maia, A.; Kashmiri, M. A. The Non-Chain Radicaloid *c*-Alkylation of Nitronate Anions: Further Evidence for the Mechanism. *Tetrahedron* **1986**, 101–108.
42. Katritzky, A. R.; Schultz, H.; Lopez-rodriguez, M. L.; Musumarra, G.; Cirma, G. Kinetics and Mechanisms of Nucleophilic Displacements with Heterocycles as Leaving Groups. Part 22. Reactions with Various Nucleophiles and a Study of the Effects of Substrate Concentration, Traces of Water, and Nature of the Gegenion on the Rates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, No. 1, 4–9.
43. Katritzky, A. R.; Musumarra, G.; Sakizadeh, K.; El-Shafie, S. M.M.; Jovanovic, B. Unimolecular and Bimolecular Transfer of *N*-Substituents from Pyridinium Cations: Evidence for a Clear Mechanistic Changeover. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2697–2699. (b) Katritzky, A. R.; Musumarra, G.; Sakizadeh, K. Kinetics and Mechanisms of Nucleophilic Displacements with Heterocycles as Leaving Groups. 3. *N*-(Substituted Benzyl)-2,4,6-Triphenylpyridiniums: Effects of Benzyl Substitution on First- and Second-Order Rates. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3831–3835.
44. Kong, D.; Moon, P. J.; Lundgren, R. J. Radical Coupling from Alkyl Amines. *Nat. Catal.* 2019, 2 (6), 473–476. (b) He, F. S.; Ye, S.; Wu, J. Recent Advances in

- Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 8943–8960.
- 45.** Basch, C. H.; Liao, J.; Xu, J.; Piane, J. J.; Watson, M. P. Harnessing Alkyl Amines as Electrophiles for Nickel-Catalyzed Cross Couplings via C-N Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (15), 5313–5316.
- 46.** Plunkett, S.; Basch, C. H.; Santana, S. O.; Watson, M. P. Harnessing Alkylpyridinium Salts as Electrophiles in Deaminative Alkyl-Alkyl Cross-Couplings. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (6), 2257–2262.
- 47.** Ni, S.; Li, C. X.; Mao, Y.; Han, J.; Wang, Y.; Yan, H.; Pan, Y. Ni-Catalyzed Deaminative Cross-Electrophile Coupling of Katritzky Salts with Halides via C-N Bond Activation. *ChemRxiv* **2019**, 1–6.
- 48.** Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (40), 12336–12339.
- 49.** Ociepa, M.; Turkowska, J.; Gryko, D. Redox-Activated Amines in C(Sp³)-C(Sp) and C(Sp³)-C(Sp²) Bond Formation Enabled by Metal-Free Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2018**, *8* (12), 11362–11367.
- 50.** Jiang, X.; Zhang, M. M.; Xiong, W.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-Type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (8), 2402–2406.

51. Wu, J.; Grant, P. S.; Li, X.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines by Photoinduced Single-Electron Transfer. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (17), 5697–5701.
52. Yang, M.; Cao, T.; Xu, T.; Liao, S. Visible-Light-Induced Deaminative Thioesterification of Amino Acid Derived Katritzky Salts via Electron Donor-Acceptor Complex Formation. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8673–8678.
53. Jin, Y.; Li, J.; Peng, L.; Gao, C. Discovery of Neat Silica Gel as a Catalyst: An Example of S → O Acetyl Migration Reaction. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (84), 15390–15393.

CAPÍTULO 2

DI-HIDROPIRIDINAS A PARTIR DE SAIS DE PIRIDÍNIO

1. Introdução

As di-hidropiridinas (DHPs) existem em cinco formas isoméricas^{1a}. Porém, as mais conhecidas e comumente encontradas são as 1,2- e 1,4-DHPs (Figura 23). Estes compostos apresentam ampla aplicabilidade como, por exemplo, na síntese de produtos naturais e de alcaloides, no emprego como ligantes quirais e como precursores de piridinas. O anel da 1,4-DHP está presente no sistema biológico sob a forma da molécula de NADH. As DHPs podem sofrer reações fotoquímicas, pericíclicas, eletrofílicas e *N*-alquilação^{1b}.

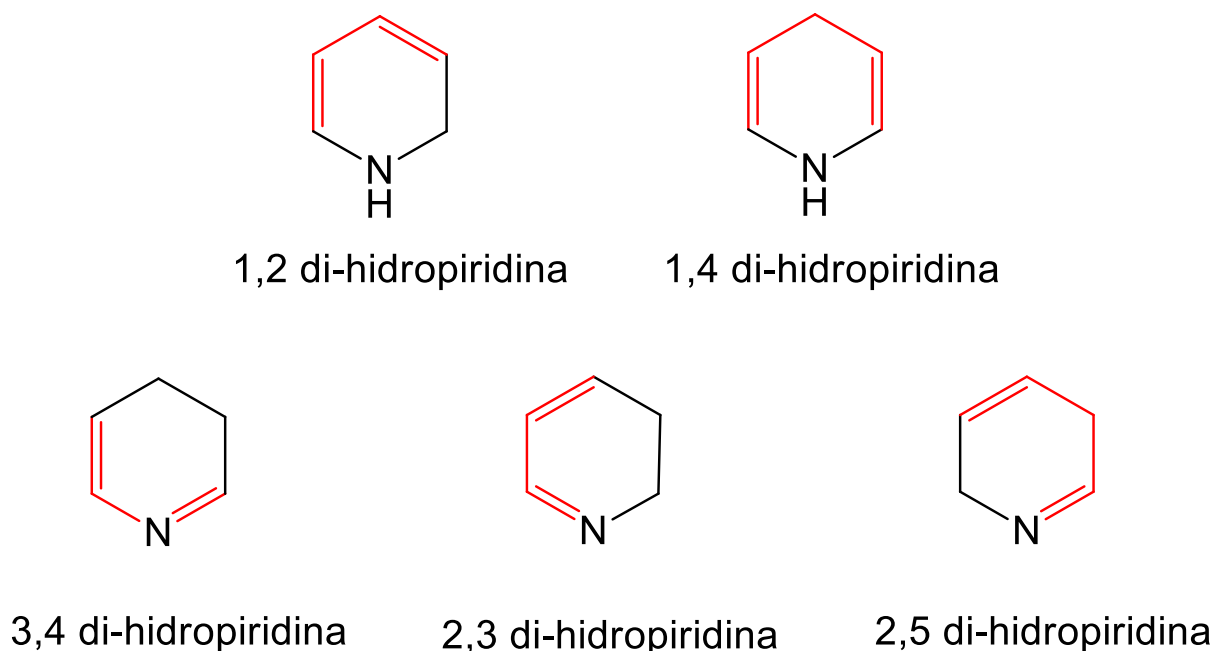


Figura 23. Di-hidropiridinas isoméricas.

1.1. Preparação de di-hidropiridinas

Existem inúmeras estratégias para o preparo de DHPs. Porém, serão apresentadas apenas as preparações de DHPs a partir de sais de piridínio, via reação com borohidreto de sódio ditonito de sódio, reagentes de Grignard, íons hidroxilas e cianetos.

1.1.1. Redução de sais de piridínio com borohidreto de sódio

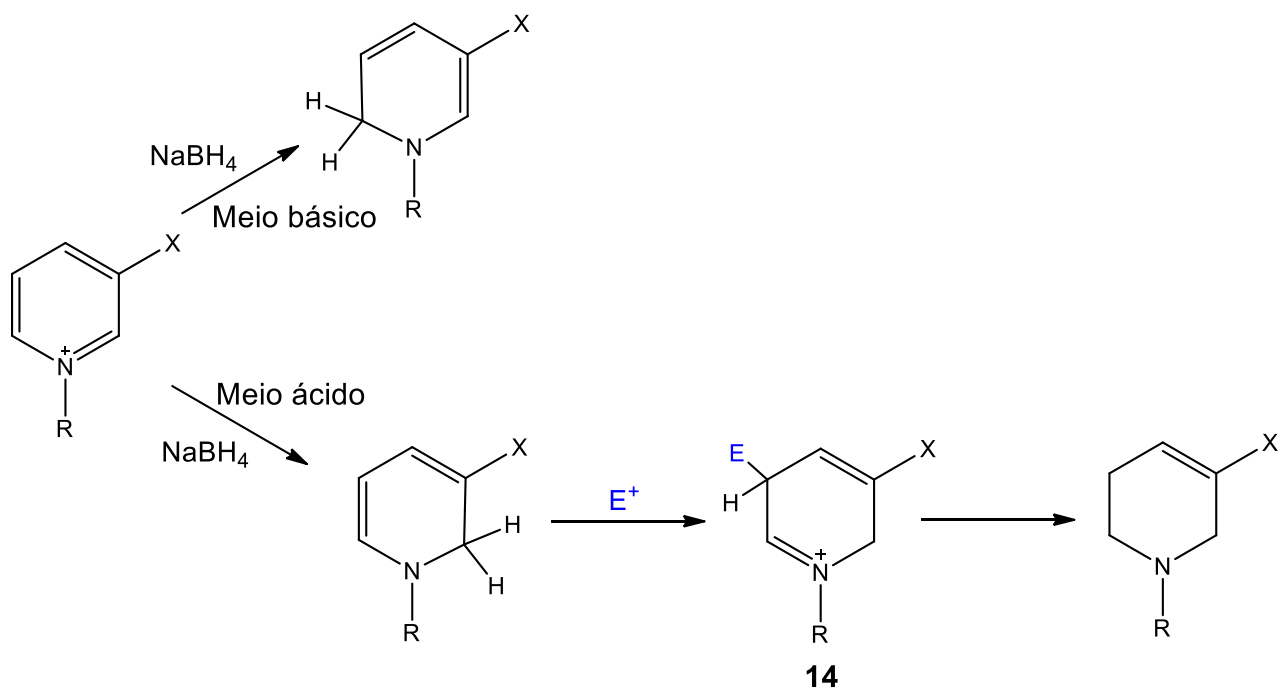
A redução de sais de piridínio com borohidreto de sódio quase sempre fornece como produtos uma mistura de DHPs. O tipo de produto formado depende da posição e da natureza do substituinte ligado ao anel piridínico². As posições 2- e 6- do anel piridínico são eletrofílicas e o ataque do íon hidreto ocorre preferencialmente em uma destas duas posições. Quando o ataque do íon hidreto ocorre nas posições 2- ou 6- , uma 1,2-DHP, ou o seu isômero 1,6-DHP, é obtido; porém, um excesso de borohidreto de sódio conduz às suas formas mais reduzidas, quais sejam a 1,2,5,6- ou a 1,2,3,6-tetrahidropiridina. Em alguns casos pode haver adição do íon hidreto à posição 4-, conduzindo a uma 1,4-DHP que poderá, subseqüentemente, ser reduzida a piperidina (Figura 24).

Tabela 15. Redução de sais de *N*-alquilpiridínio.

Grupo alquila	Tetra-hidropiridina (%)	Piperidina (%)
metil	100	0
<i>n</i>-butil	95	5
benzil	88	12
isopropil	72	28

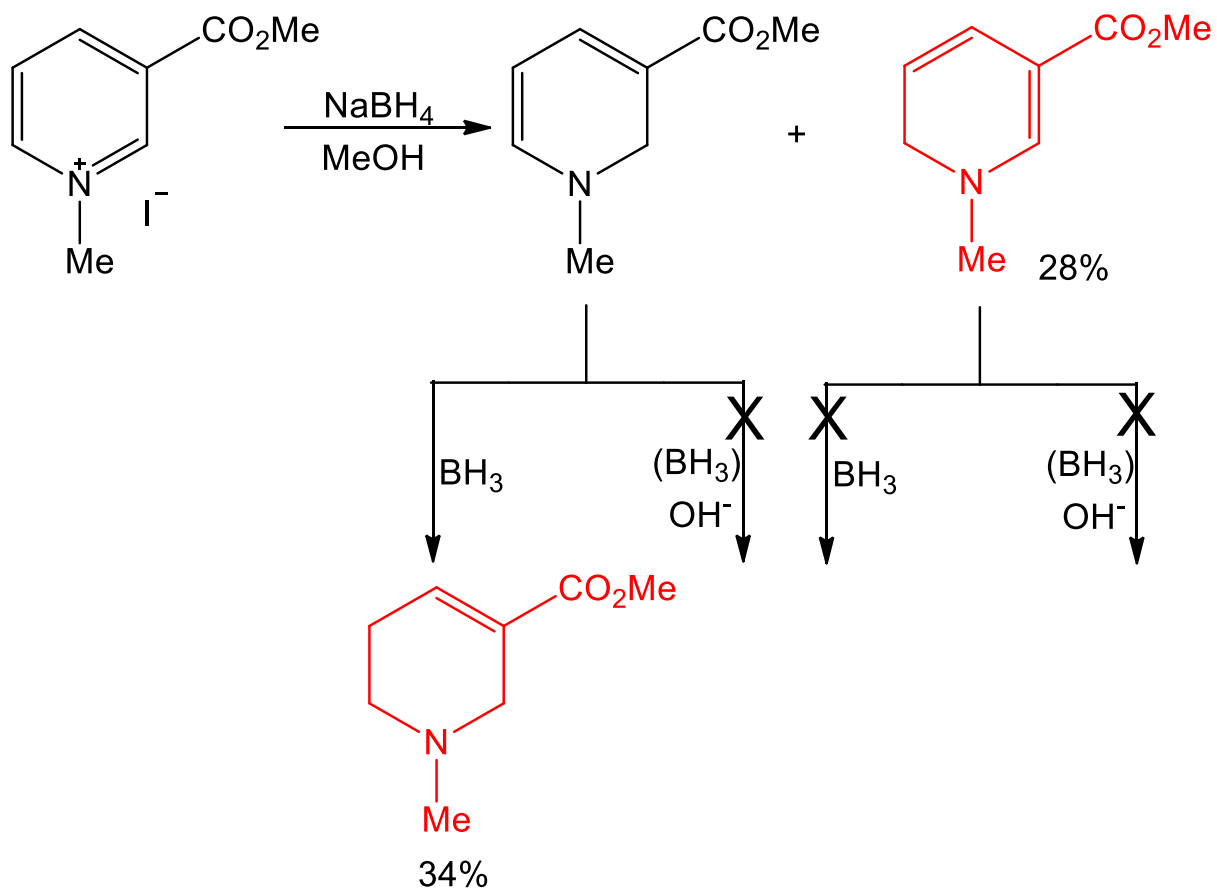
Katritzky e col.⁴ estudaram o mecanismo de redução de sais de piridínio promovido por borohidreto de sódio, conduzindo a tetra-hidropiridinas em solução básica ou levemente ácida. Concluíram que a redução, em meio levemente ácido, contrariamente à redução em meio básico, levava à formação da tetra-hidropiridina. Para explicar a formação da tetra-hidropiridina em meio ácido, os autores propuseram a existência de um equilíbrio entre os intermediários 1,2-DHP e o sal de imínio. O eletrófilo, que ataca o sistema da 1,2-DHP, proviria de um próton do solvente da reação, como água ou álcool, ou de boranas formadas a partir do borohidreto. Após o ataque do eletrófilo, a subsequente redução do sal de imínio conduziria a 1,2,5,6-tetra-hidropiridina. Porém, em meio básico, o cátion (**14**) não seria formado e, portanto, a redução não prosseguiria até a tetra-hidropiridina (Esquema 29).

ESQUEMA 29



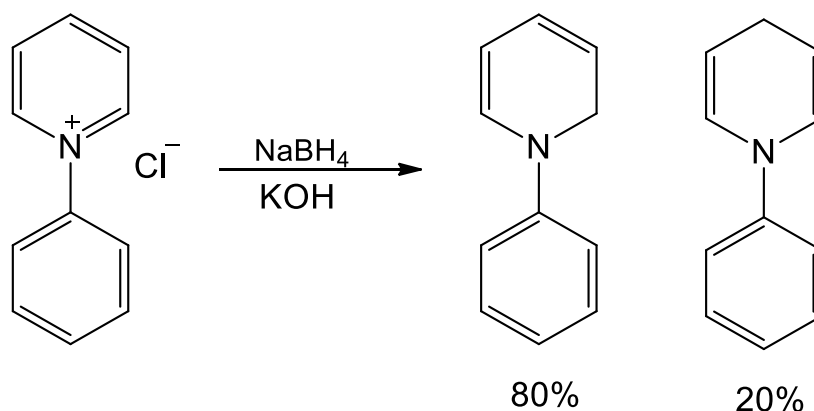
Em 1962, Kawasaki e col.⁵ investigaram o mecanismo de redução do sal de iodeto de 1-metil-3-metóxicarbonil-piridínio por borohidreto de sódio, em meio neutro (MeOH) e meio básico (MeOH-NaOH). Observaram que, em ambas as condições, na primeira etapa de redução formava-se uma mistura de 1,2- e 1,6-DHPs. Observaram, também, que quando a reação ocorria em MeOH, apenas a 1,2-DHP era reduzida a uma 1,2,5,6-tetra-hidropiridina (34%), enquanto o isômero 1,6-DHP era preservado (28%). O fato de apenas uma das DHPs ser reduzida poderia ser explicado pela presença do grupo metóxicarbonila ligado à enamina terminal, o que impediria a ocorrência de uma segunda redução. Em contrapartida, em solução básica (MeOH-NaOH), as 1,2- e 1,6-DHPs foram formadas sem que ocorresse uma segunda redução, o que poderia ser atribuído à captura do BH_3 , formado na primeira redução, pelo NaOH, o que impediria a segunda redução (Esquema 30).

ESQUEMA 30



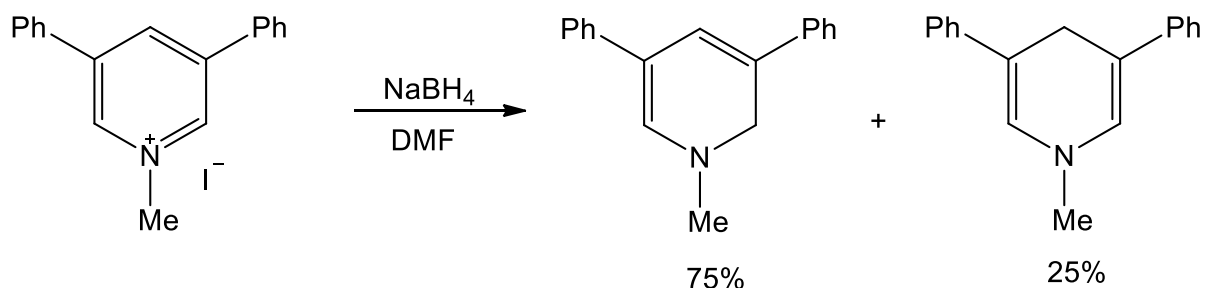
Saunders e col.⁶ efetuaram a redução do sal de cloreto de 1-fenil-piridínio com borohidreto de sódio ou potássio, em meio básico, obtendo uma mistura de 1,2- e 1,4-DHPs. No produto bruto, a 1,2- e a 1,4-DHPs estavam presentes em 80% e 20% de rendimento, respectivamente (Esquema 31).

ESQUEMA 31

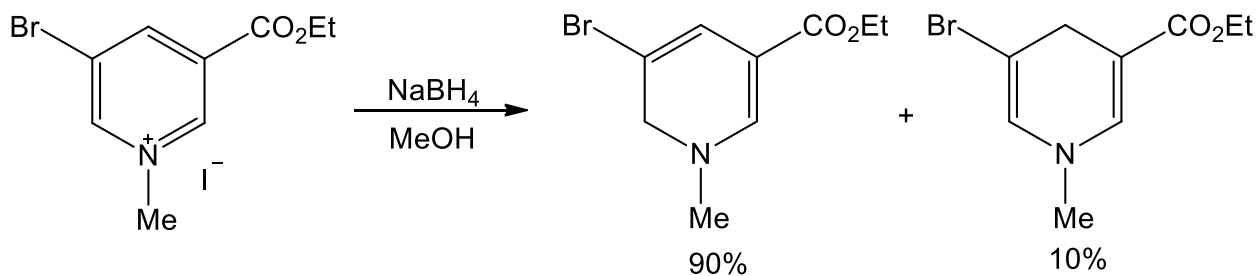


As DHPs assim preparadas eram estáveis, sendo separadas por recristalização, A *N*-fenil-1,2-di-hidropiridina foi obtida em 60%, após o processo de isolamento. Segundo os autores, predominância da 1,2-DHP seria devida a um controle cinético, já que o ataque do íon borodreto seria favorecido, por atração eletrostática, nas posições 2- e 6-, em detrimento do ataque à posição 4-. Os autores observaram, também, que as DHPs inicialmente formadas precipitavam no meio reacional, o que impossibilitava uma nova redução.

Anderson e col.² estudaram a redução de sais de piridínios 3,5-di-substituídos e observaram que as DHPs obtidas mostravam-se resistentes à redução às suas respectivas tetrahidropiridinas ou piperidinas. Quando o sal de iodeto 1-metil-3,5-difenil-piridínio foi reduzido com borohidreto de sódio em solução aquosa de DMF, uma mistura das 1,2- e 1,4-DHPs correspondentes foi obtida, em que esses produtos estavam presentes em 75 e 25% de rendimento, respectivamente (Esquema 32). O fato de somente terem sido formadas DHPs indicou que os grupos fenila, nas posições 3- e 5- do anel, impossibilitaram uma segunda redução, quer seja por efeito estérico, quer seja por efeito eletrônico conjugativo .

ESQUEMA 32

Os mesmos autores observaram que a redução do sal de iodeto de 1-metil-etil-5-bromo-nicotinato, com boroidreto de sódio em solução aquosa de metanol, conduziu às correspondentes 1,6- e 1,4-DHPs em 90% e 10% de rendimento, respectivamente, não sendo observada a formação da 1,2-DHP ou da tetrahidropiridina (Esquema 33). Os autores atribuíram esse resultado a uma possível reversão do produto cinético (1,2-DHP), levando à formação do produto mais estável, sob controle termodinâmico.

ESQUEMA 33

1.1.2. Redução de sais de piridínio por ditionito de sódio

O agente redutor ditionito de sódio, em meio básico, é geralmente empregado para redução de sais de piridínio contendo grupos retiradores de elétrons nas posições 3- ou 3,5- do anel piridínico. Esse tipo de redução conduz somente a formação de 1,4-DHPs,⁷ sendo as 1,2- e 1,6-DHPs formadas apenas em casos especiais^{1a}.

Marazano e col.⁸ descreveram uma nova condição experimental para esse tipo de redução, o que lhes permitiu aplicá-la a sais de piridínio sem substituintes retiradores de elétrons. Inicialmente, esses autores testaram a reação de redução de um sal, que não continha substituinte no anel. Para isso, empregaram um sistema bifásico, que consistia em uma fase orgânica (tolueno) e uma fase aquosa (sais de *N*-alquil-piridínio, bicarbonato de sódio e ditionito de sódio). Esta reação não foi bem sucedida. Empregando o mesmo sistema reacional, os autores testaram esse novo sistema redutor para piridínios com *N*-substituintes de maior cadeia. Observaram que a reação continuava não ocorrendo quando a cadeia alquílica possuía até quatro átomos de carbono, mas passava a ocorrer com o aumento da cadeia, ou quando o *N*-substituinte era um grupo benzila, conduzindo com sucesso a 1,4-di-hidropiridinas. Por outro lado, grupos alquila presentes nas posições 3- ou 3- e 5- não tinham influência sobre o rendimento da reação (vide Tabela 16) . Para explicar o sucesso desse novo sistema reacional, Marazano e col.⁸ concluíram que interações hidrofóbicas presentes no meio reacional são determinantes para o sucesso da reação e que, provavelmente, estas interações desestabilizam o intermediário sulfinato, na fase aquosa (Figura 25).

Tabela 16. Preparo de 1,4-DHP via redução de sais de *N*-alquilpiridínio por ditionito de sódio.

R	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
Me	H	H	–
-(CH ₂) _n -Me	H	H	– (n=1-3)
			50 (n=4)
			80 (n=5-11)
Bz	H	H	>80
Bz	Me	H	80
Bz	Me	Me	80

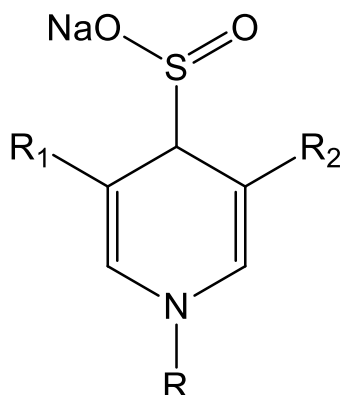
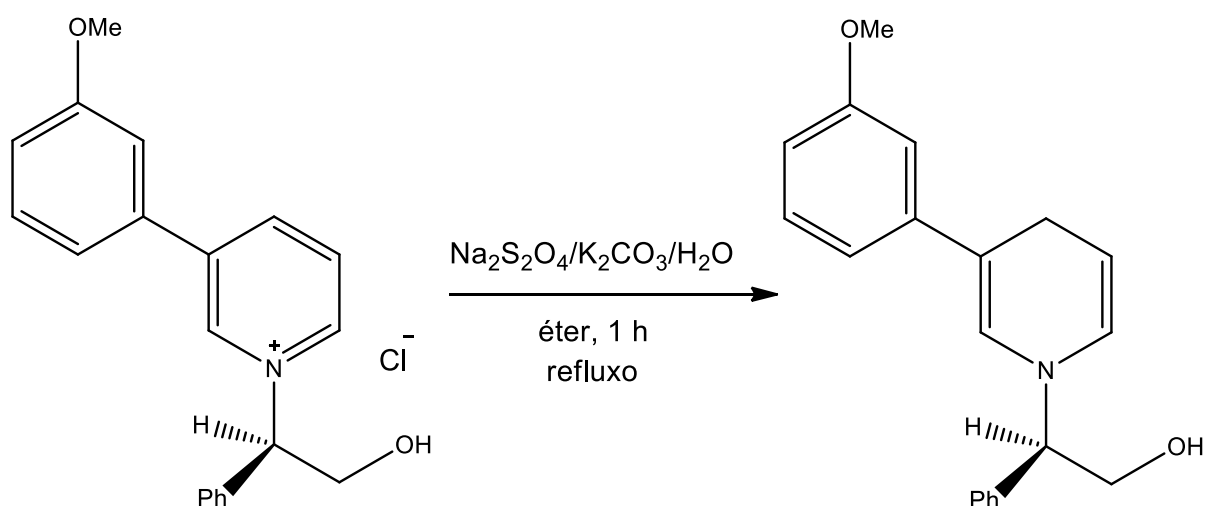


Figura 25. Intermediário sulfinato, formado na redução com ditionito de sódio.

Marazano e col.⁹ também testaram a redução de sais de piridínios quirais empregando o mesmo método anteriormente descrito, porém em refluxo de éter e aumentando a concentração da solução aquosa de ditionito de sódio e de carbonato de

sódio. Nessas condições, a reação ocorreu, conduzindo ao produto opticamente ativo em altos rendimentos (85%) (Esquema 34).

ESQUEMA 34



Em 2005, Lavilla e col.¹⁰ investigaram o emprego de ditionito de sódio na redução de sais de *N*-alquilpiridínio α -substituídos por grupos retiradores de elétrons. Embora os sais com os substituintes CO_2Me , CONH_2 e CN fossem reduzidos com sucesso às correspondentes 1,4-di-hidropiridinas, a reação falhava para sais com os substituintes CHO e $\text{CH}=\text{NOH}$ em posição alfa (Tabela 17). Uma possível explicação para o insucesso da reação com o substituinte CHO seria devido à presença, em equilíbrio, da forma hidratada do aldeído, que seria inativa frente à redução.

Tabela 17. Redução de sais de *N*-alquilpiridínio α -substituídos por ditionito de sódio.

X = Grupo retirador de elétrons

R	X	Rendimento ^a (%)
Me	CO ₂ Me	44
Bz	CONH ₂	97
Me	CHO	–
Me	CH=NOH	–
Me	CN	58

^aRendimento isolado.

Lavilla e col.¹⁰ ressaltaram a importância de empregar bicarbonato de sódio nesta reação. Na sua ausência e na presença de ditionito de sódio, os sais de piridínio são reduzidos às correspondentes piperidinas, em alto rendimento.

Com relação ao mecanismo de redução de sais de piridínio pelo ditionito de sódio, há, na literatura, propostas mecanísticas com a formação de um intermediário na forma de um aduto do íon sulfinato¹¹ ou na forma de um complexo de transferência carga¹² (Figura 26). Porém, Carelli e col,¹³ utilizando espectroscopia de RMN de ¹³C e de ¹⁷O, confirmaram que os adutos intermediários são na verdade S-ânions de ésteres análogos ao ácido sulfínico (Esquema 35).

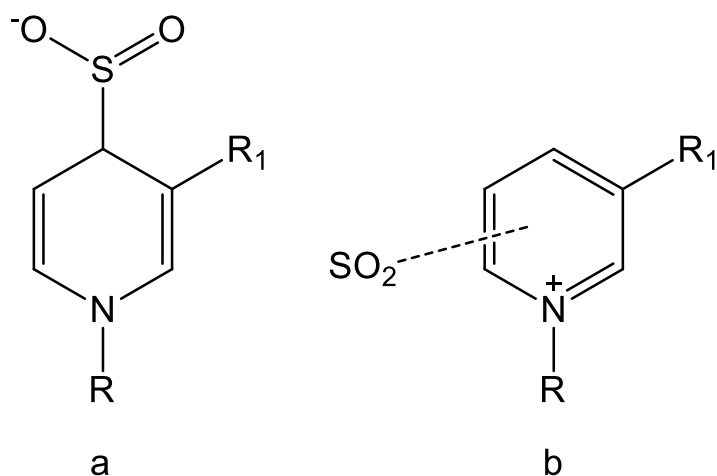
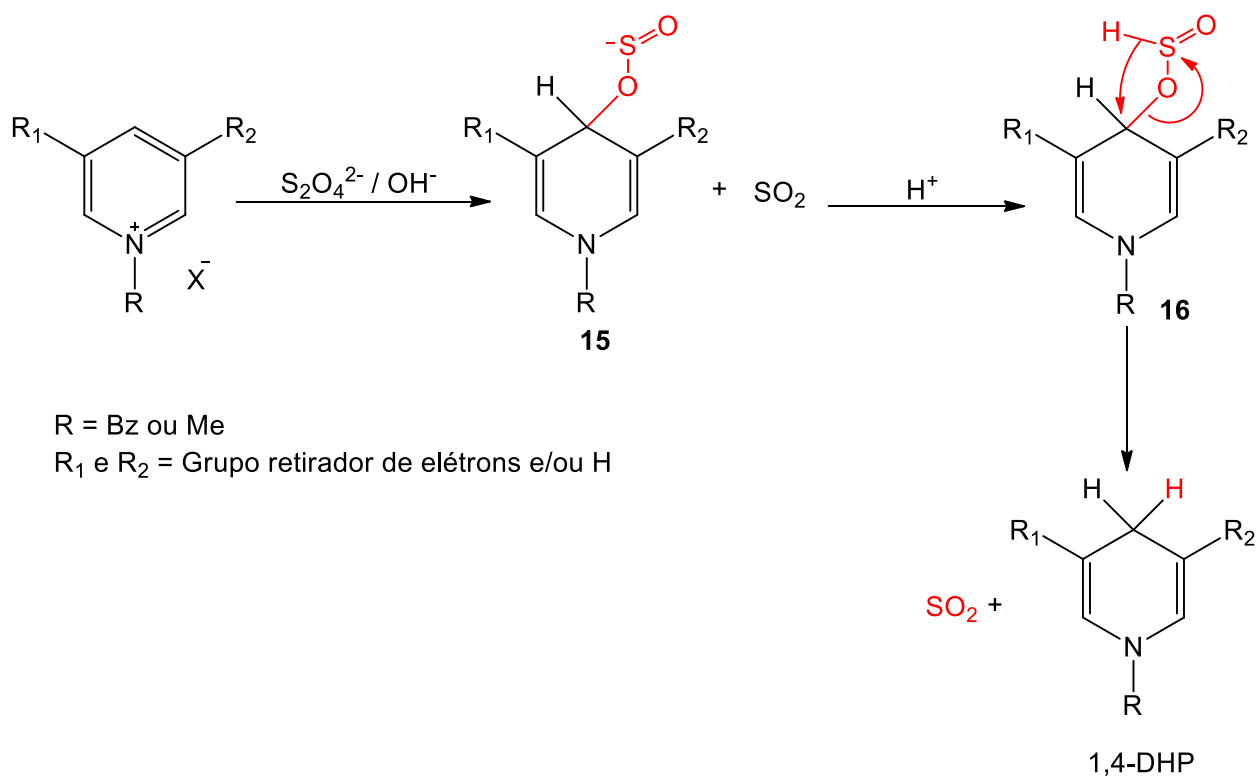


Figura 26. a) Aduto sulfinato e b) complexo de carga.

Por esse mecanismo, inicialmente ocorreria o ataque do oxianion do ditionito ao átomo de carbono eletrofílico (C4) do sal de piridínio. A ruptura da ligação S-S do ditionito conduziria ao intermediário **15**, que, ao ser protonado, formaria o intermediário **16**, o qual liberaria SO_2 de forma concertada, com formação da 1,4-di-hidropiridina. Nesta etapa concertada, haveria uma transferência de hidreto à posição 4- do anel piridínico, o que explicaria a regioseletividade da reação.

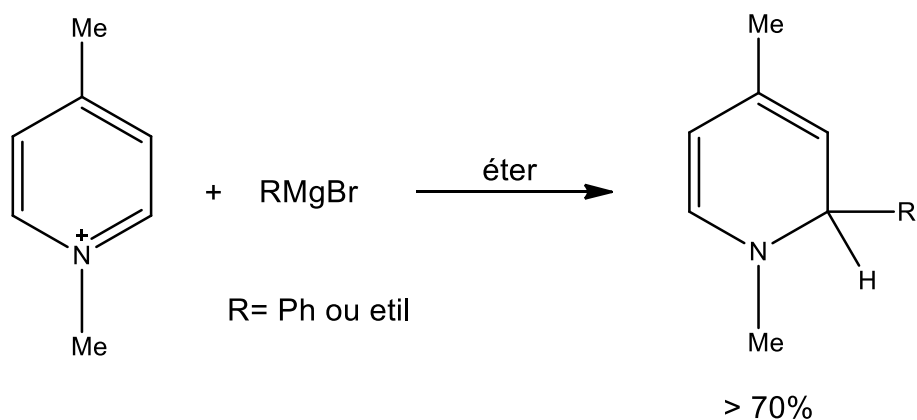
ESQUEMA 35

1.1.3. Uso de reagentes organometálicos na preparação de dihidropiridinas

DHPs podem ser preparadas a partir de sais de piridínio com o auxílio de reagentes organometálicos (organolitiados, organocupratos e reagentes de Grignard).

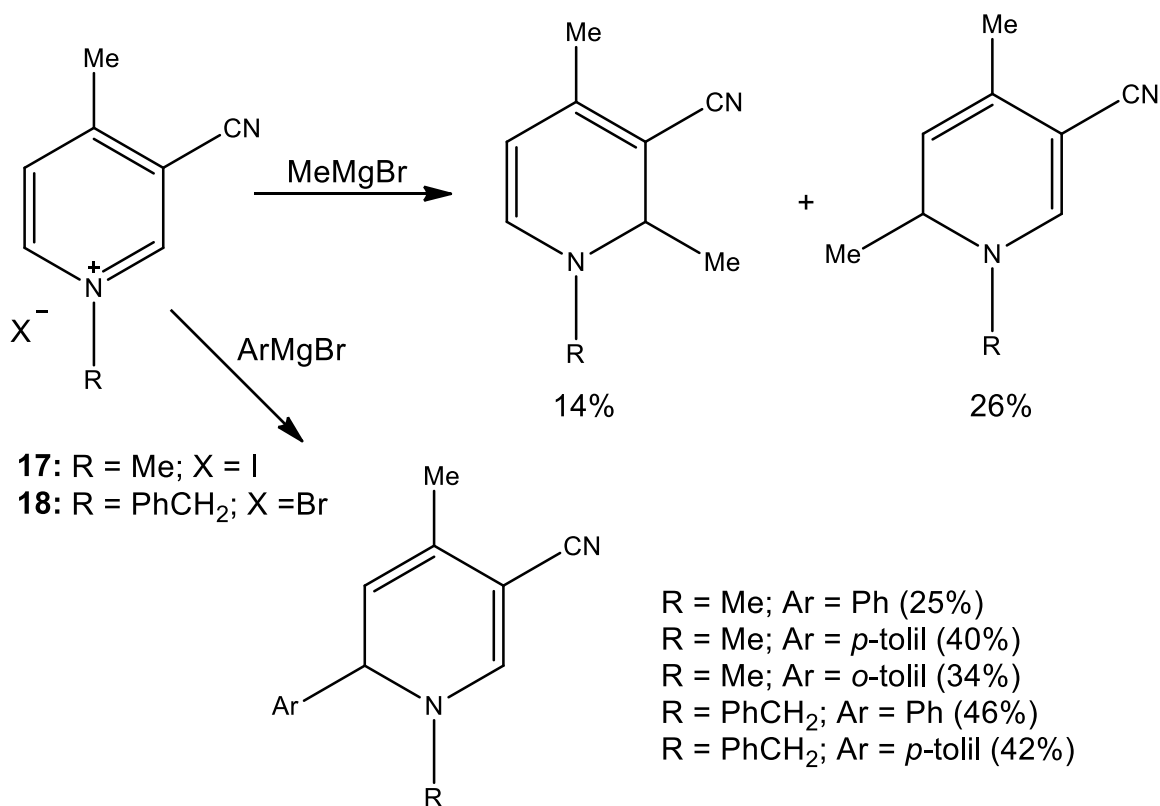
Thiessen e col.¹⁴ obtiveram a 1,2-DHPs a partir de um sal de piridínio 4-substituído, reagindo-o com brometo de fenil ou etilmagnésio, na ausência de oxigênio. O grupo R, advindo do reagente de Grignard, foi adicionado na posição 2- do anel, resultando nas 1,2-DHPs em rendimentos superiores a 70% (Esquema 36).

ESQUEMA 36



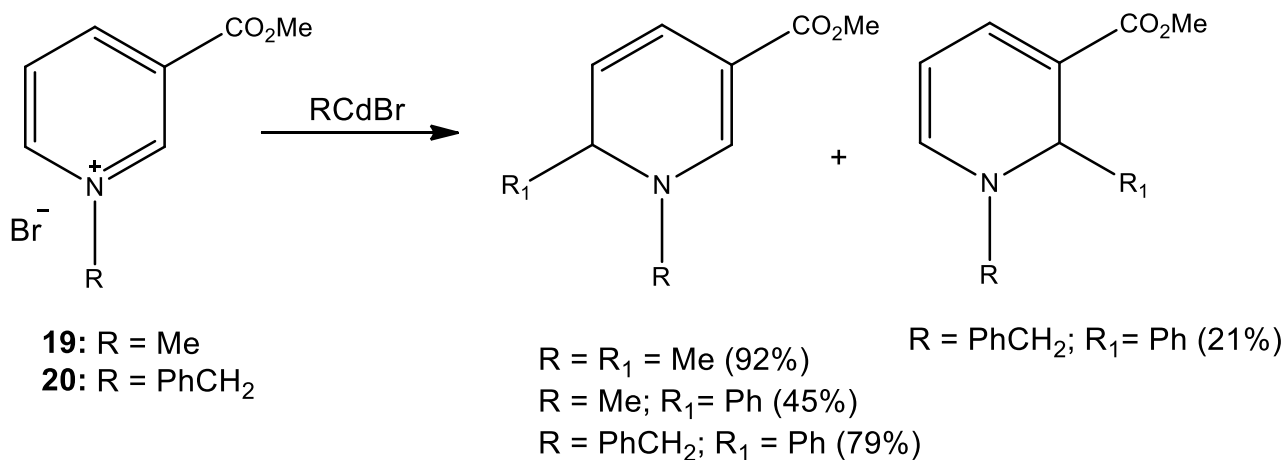
Já Lyle e col.¹⁵ investigaram a influência de grupos retiradores de elétrons, presentes no anel piridínico, na reação de sais de piridínio com reagentes de Grignard. Para esse estudo, escolheram o iodeto de 1-metil-3-ciano-piridínio (**17**) e o brometo de 1-benzil-3-ciano-piridínio (**18**). A reação do iodeto de 1-metil-3-cianopiridínio com brometo de metilmagnésio conduziu a uma mistura de 1,2- e 1,6-DHPs instáveis. Porém, as reações de ambos os sais de piridínio com diversos de brometos de arilmagnésio resultaram no ataque nucleofílico à posição 6- do anel, fornecendo exclusivamente 1,6-DHPs, mais estáveis do que as obtidas pela reação com o brometo de metilmagnésio. Esses novos compostos foram isolados e suas estruturas puderam ser determinadas pelas técnicas espectroscópicas de RMN, IV e UV (Esquema 37).

ESQUEMA 37



Foi também estudada a adição de reagentes de organocádmio a sais de piridínio contendo, no anel, grupos retiradores de elétrons. Assim, os brometos de 1-metil- e 1-benzil-3-metóxicarbonil-piridínio (**19** e **20**) foram feitos reagir com o reagente de metil e fenilcádmio. Em todos os casos o ataque nucleofílico ocorreu, na posição 6- do anel produzindo as correspondentes 1,6-DHPs como produto principal, acompanhadas de pequena quantidade do isômero 1,2-DHP (Esquema 38).

ESQUEMA 38



1.2. O mecanismo da adição nucleofílica a sais de piridínio

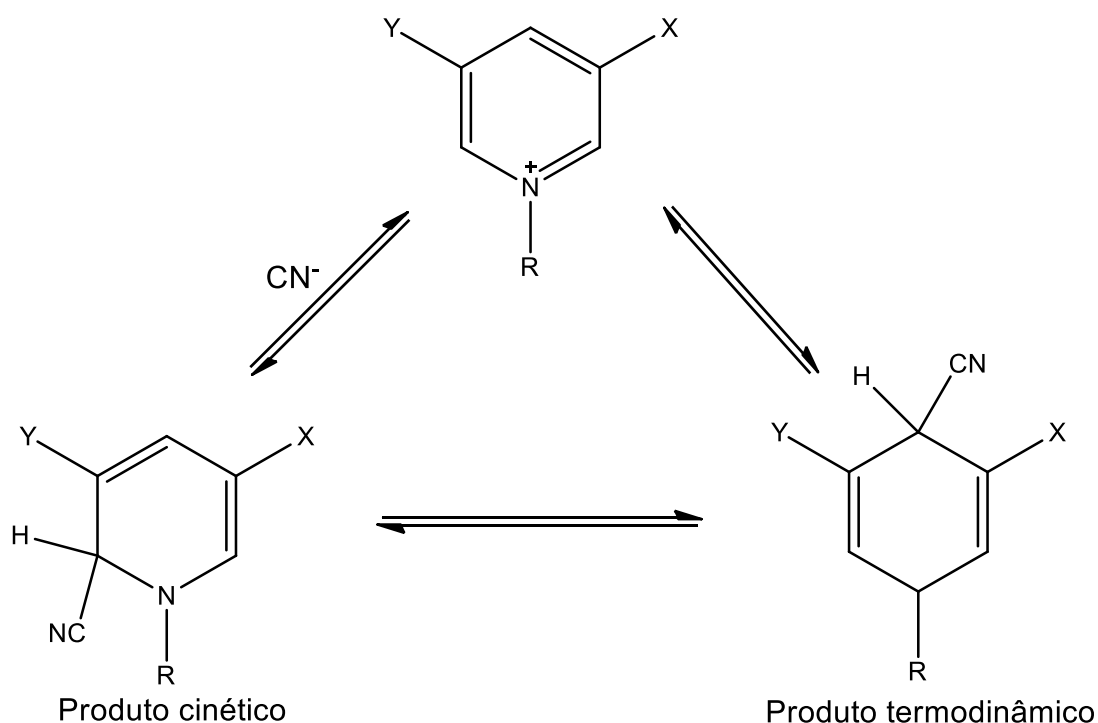
1.2.1. A formação de complexos de transferência de carga (CTC)

Em 1956, Kosower¹⁶ propôs que a orientação do ataque do nucleófilo ao anel piridínico é governado pela intermediação de um complexo de transferência de carga (CTC). Este CTC levaria à adição do nucleófilo na posição 4- do anel, rendendo a 1,4-DHP. Nessas reações, nucleófilos com baixo potencial de ionização (oxidação) como, por exemplo, o íon cianeto ($E^0 = -0,56$ V) e o iodeto ($E^0 = -0,536$ V), seriam capazes de formar CTCs. Já os nucleófilos com alto potencial de ionização, como é o caso do íon hidroxila ($E^0 = -0,95$ V), não formariam o CTC, e produziriam ataque nas posições 2- ou 6- do anel, conduzindo a 1,2 ou 1,6-DHPs.

Lyle e col.¹⁷ investigaram o mecanismo de adição de íon cianeto a diversos sais de *N*-alquil-piridínio contendo grupos retiradores de elétrons nas posições 3- e 5- do anel. Observaram que a reação de adição do íon cianeto é reversível, sendo que o

ataque inicial à posição 6- do anel piridínico conduz a 1,6-DHPs (produtos cinéticos). Entretanto, o produto cinético transforma-se na 1,4-DHP, que possui grande estabilidade termodinâmica (Esquema 39). Nesta proposta mecanística alternativa, haveria a adição direta do íon cianeto, sem a formação de um complexo de transferência de carga (CTC).

ESQUEMA 39



Y = Br

X = CO₂C₂H₅, C₆H₅CO-, CH₃CO-, CN, -CONH₂

R = CH₃, Bz, 2,6-Cl₂Bz

Katritzky e col.⁶ ampliaram a investigação sobre os possíveis intermediários nas reações de sais de piridínio com nucleófilos. Para tanto, escolheram sais de piridínio com diferentes posições livres para o ataque do nucleófilo, quais sejam: o perclorato de 1,2,6- trifenil-piridínio, o tetrafluoroborato de 1,2,4-trifenil-piridínio e o tetrafluoroborato de 1,2,4,5-tetrafenil-piridínio. Todos estes sais foram feitos reagir com uma série de nucleófilos, quais sejam: MeO⁻, PhS⁻, CN⁻, CH₂NO₂⁻, CMe₂NO₂⁻ e *c*-C₆H₁₀NO₂⁻. Nesse

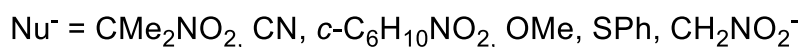
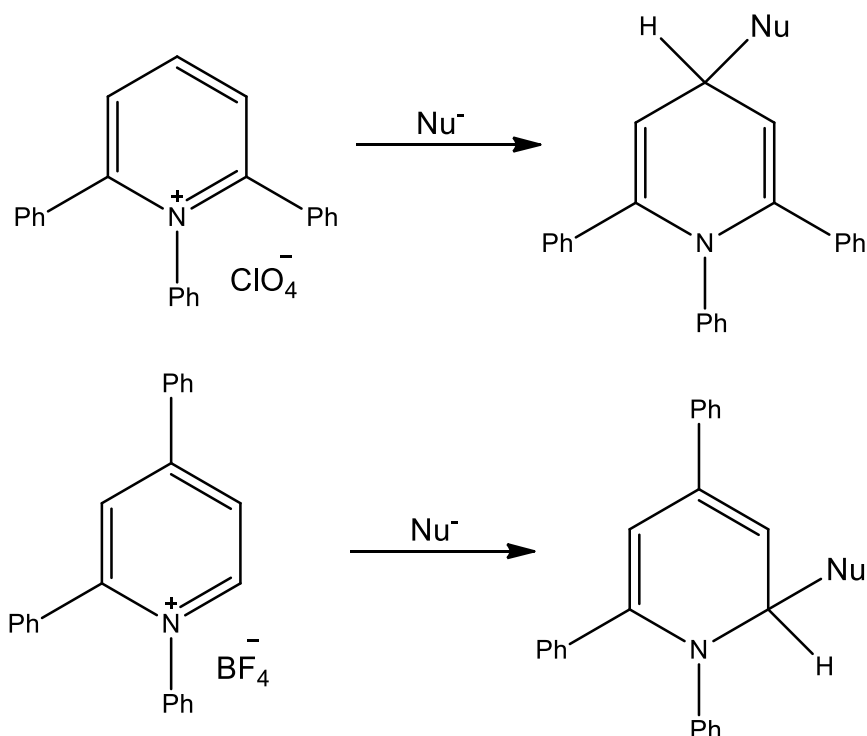
estudo, a estrutura dos produtos formados foi determinada empregando dados de RMN de H e de ^{13}C e também de espectroscopia no Infravermelho.

Como esperado, a adição de nucleófilos ao perclorato de 1,2,6-trifenil-piridínio ocorreu na posição 4-, já que os substituintes nas posições 2-, e 6- dificultam o ataque. Os produtos formados, em todos os casos, eram 1,4-di-hidropiridinas.

Quando do ataque nucleofílico ao tetrafluoroborato de 1,2,4-trifenil-piridínio, formaram-se, para todos os nucleófilos, os produtos de adição à posição livre (6-) com formação de 1,2-di-hidropiridinas.

Os resultados obtidos apontaram para a influência exclusiva de fatores estéricos como determinantes da posição de ataque, sugerindo a formação direta de adutos do tipo δ (Esquema 40).

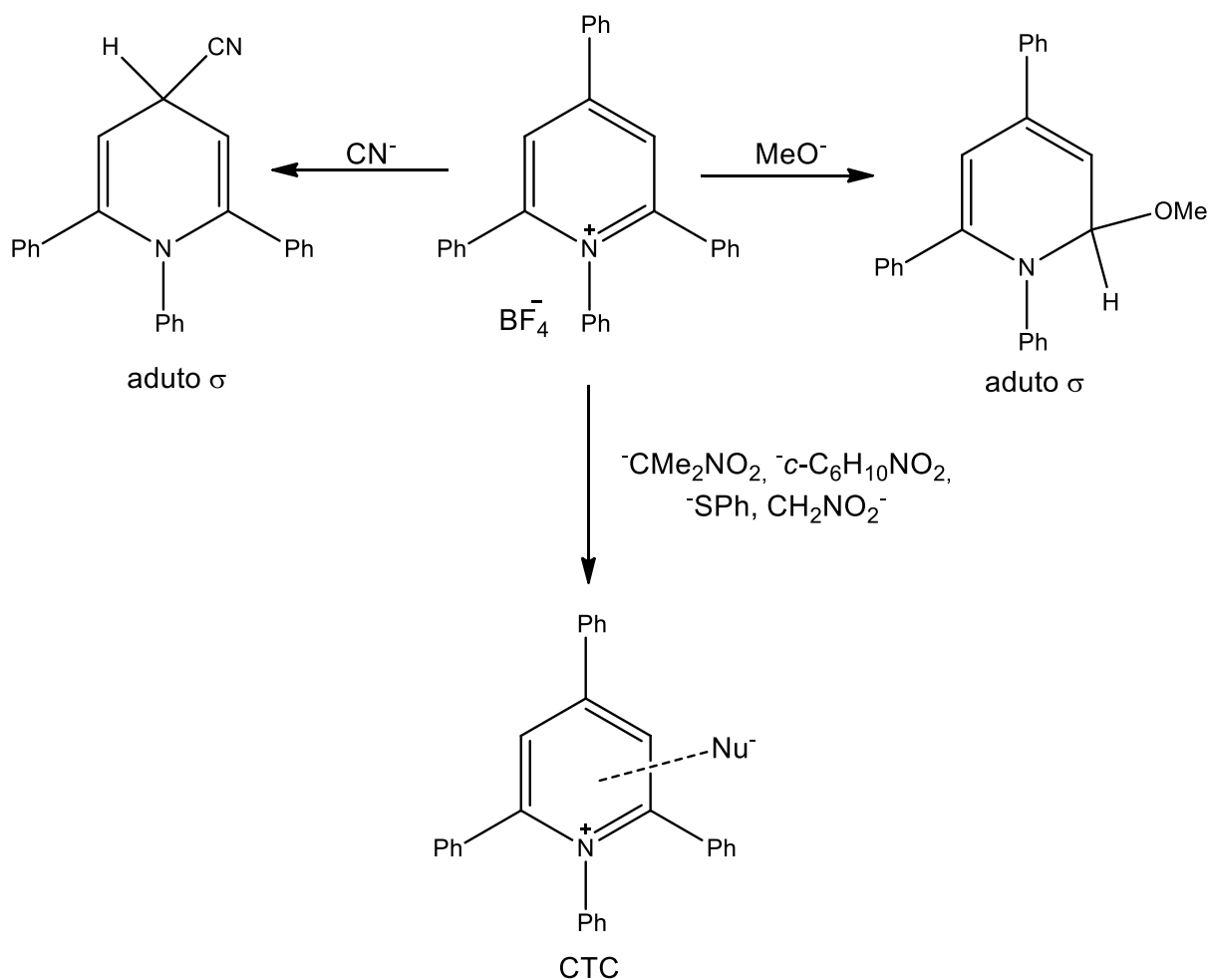
ESQUEMA 40



Para as mesmas reações, efetuadas com os sais de 1,2,4,6-trifenil-piridínio, as três possíveis posições de ataque estariam sujeitas à mesma constrição estérica. Assim sendo, os autores propuseram que, para os nucleófilos testados, operariam fatores de dirigência que poderiam ser interpretados segundo o modelo de Pierce¹⁸ (nucleófilos e posições de ataque duros e moles). Assim, nucleófilos duros como o íon metóxido se ligariam à posição 2- do anel piridínico, enquanto que o íon cianeto, que é um nucleófilo de carbono, e, portanto mole, se dirigiria para a posição 4-. De fato, os resultados experimentais confirmaram essa hipótese. Tais nucleófilos formariam adutos do tipo δ , com sinais bem resolvidos no espectro de RMN de ^{13}C . Porém, para os nucleófilos derivados de nitrocompostos e para o tiofenolato, os sinais na região de 125 ppm, no

espectro de ^{13}C , mostravam-se coalescidos em um único sinal extremamente alargado. Os autores interpretaram este último resultado como devido à formação de um complexo de transferência de carga (CTC) entre o nucleófilo e o sal de piridínio. Em apoio a esta hipótese, foram observados pequenos deslocamentos hipsocrômicos nos espectros no ultravioleta de misturas do 1,2,4,6-tetrafenil-piridínio com nitronatos ou com o íon feniltiolato, com relação ao espectro do sal de piridínio. Tais deslocamentos, assim como a indefinição dos sinais no espectro de ^{13}C , foram atribuídos à formação de complexos de transferência de carga entre o sal de piridínio e o nucleófilo (Esquema 41).

ESQUEMA 41



1.3. Reações de Diels-Alder assimétricas de 1,2-di-hidropiridinas

A estrutura do anel (2-azabicyclo[2.2.2]octano), característico de isoquinuclidinas, está presente em muitos produtos naturais que exibem importantes propriedades farmacológicas¹⁹ (Figura 26). A construção desse elemento estrutural, de maneira diastereo- ou enantiosseletiva, permanece como um interessante desafio sintético, atraindo, em especial, a atenção de pesquisadores de química medicinal.

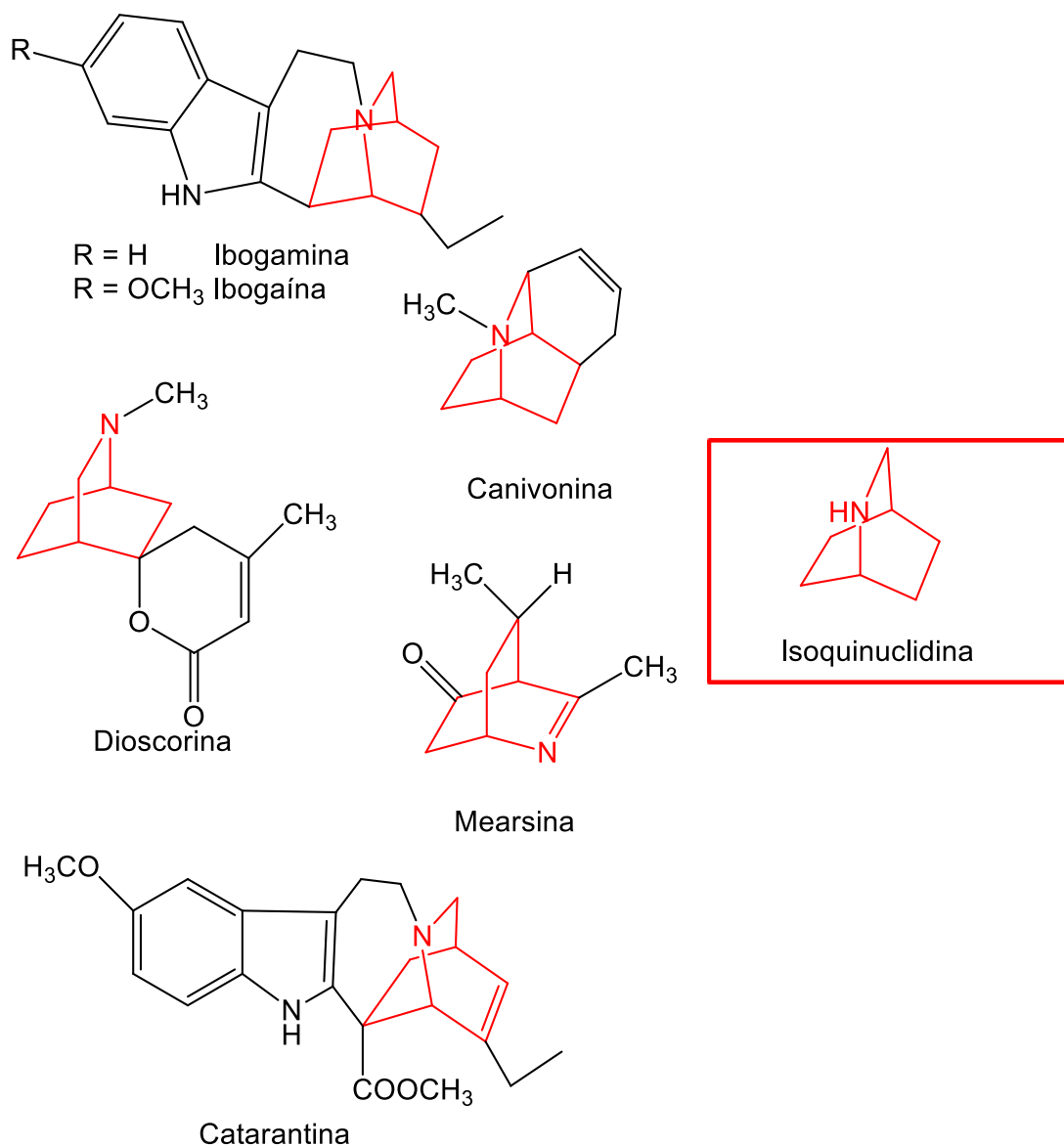


Figure 26. Estrutura de algumas isoquinclidinas naturais.

As 1,2-DHPs, quando submetidas à reação com dienófilos, são precursoras de isoquinclidinas. Na literatura química podem ser encontrados inúmeros trabalhos em que essa estratégia sintética é empregada, quer seja sob a forma diastereo- ou enantiosseletiva e na presença ou ausência de catalisadores. A seguir, serão apresentados alguns desses protocolos, recentemente empregados na síntese de isoquinclidinas.

Hirama e col.²⁰ efetuaram a reação de Diels-Alder (D-A) das 1,2-DHPs (**21** e **22**) com os enantiômeros (1*R*) ou (1*S*) da *N*-acrilóil-2,10-canforil-sultama, na presença dos catalisadores TiCl₄, ZrCl₄ e HfCl₄, obtendo uma mistura de adutos endo:exo (Esquema 42 e Tabela 18).

ESQUEMA 42

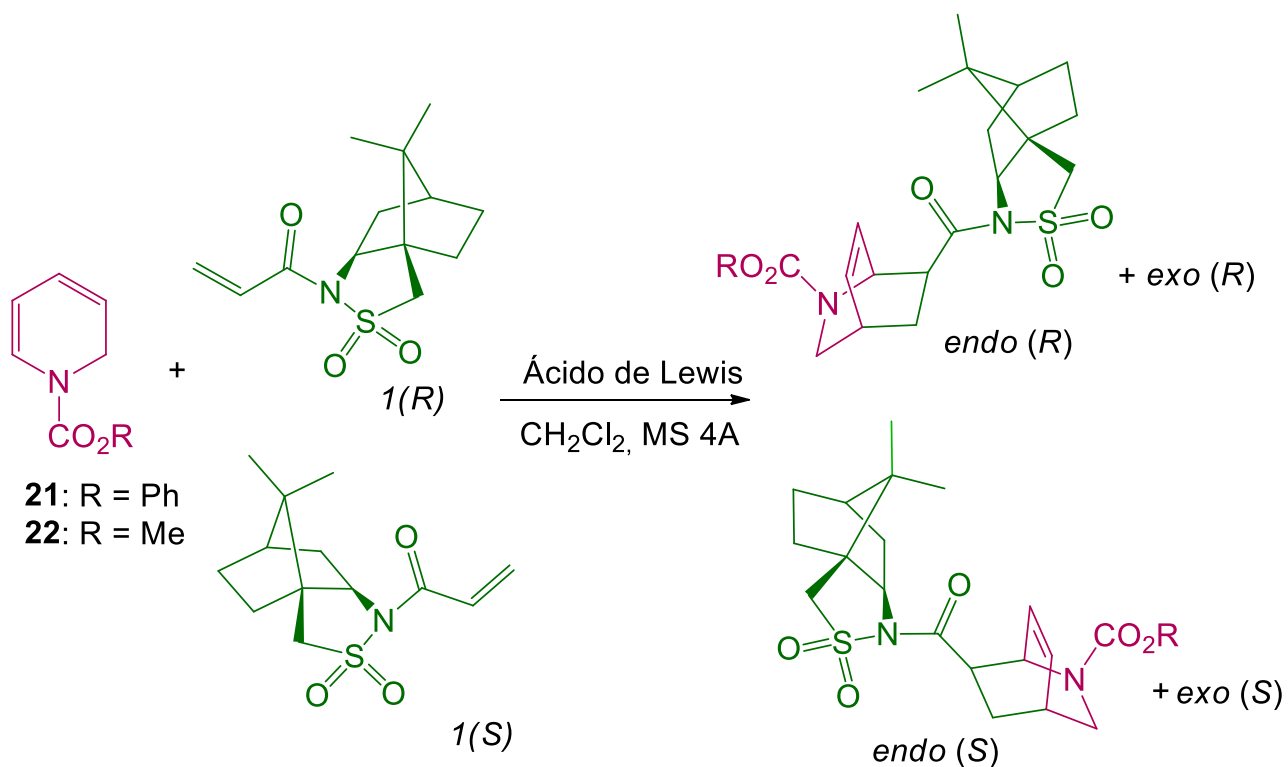


Tabela 18. Cicloadição de 1,2-DHP com dienófilos.

Dieno	Dienófilo	Ácido de Lewis	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>	(%) de rd <i>endo</i>
21	1(<i>S</i>)	TiCl ₄	99	96:4	94
21	1(<i>S</i>)	ZrCl ₄	78	98:2	96
21	1(<i>S</i>)	HfCl ₄	89	99:1	97
21	1(<i>R</i>)	TiCl ₄	98	99:1	96
21	1(<i>R</i>)	ZrCl ₄	78	99:1	92
21	1(<i>R</i>)	HfCl ₄	97	99:1	94
22	1(<i>S</i>)	TiCl ₄	71	100:0	>99
22	1(<i>S</i>)	ZrCl ₄	nd	nd	nd
22	1(<i>S</i>)	HfCl ₄	87	100:0	98
22	1(<i>R</i>)	TiCl ₄	91	100:0	>99
22	1(<i>R</i>)	ZrCl ₄	nd	nd	nd
22	1(<i>R</i>)	HfCl ₄	52	100:0	98%

nd = produto não determinado.

Como se pode observar na tabela 18, a reação de **22** com a sultama quiral e na presença de qualquer dos ácidos de Lewis empregados, conduziu a uma mistura de adutos *endo:exo*, sendo o aduto *endo* o produto majoritário. Porém, quando R é o grupo metila (**22**), e na presença de TiCl₄ e HfCl₄, o produto obtido possuía exclusivamente a estereoquímica *endo*.

Para explicar a alta diastereosseletividade da reação, os autores propuseram um modelo em que haveria seleção de uma das faces da dupla olefínica do grupo aciloíla. De acordo com esse modelo, a sultama formaria um complexo com os ácidos de Lewis (TiCl₄, ZrCl₄ e HfCl₄), via complexação com os átomos de oxigênio da molécula (Figura 27). Esse complexo intermediário só poderia reagir com a DHP pela sua face *re*, já que a aproximação à face *si* seria impedida por fatores estéricos.

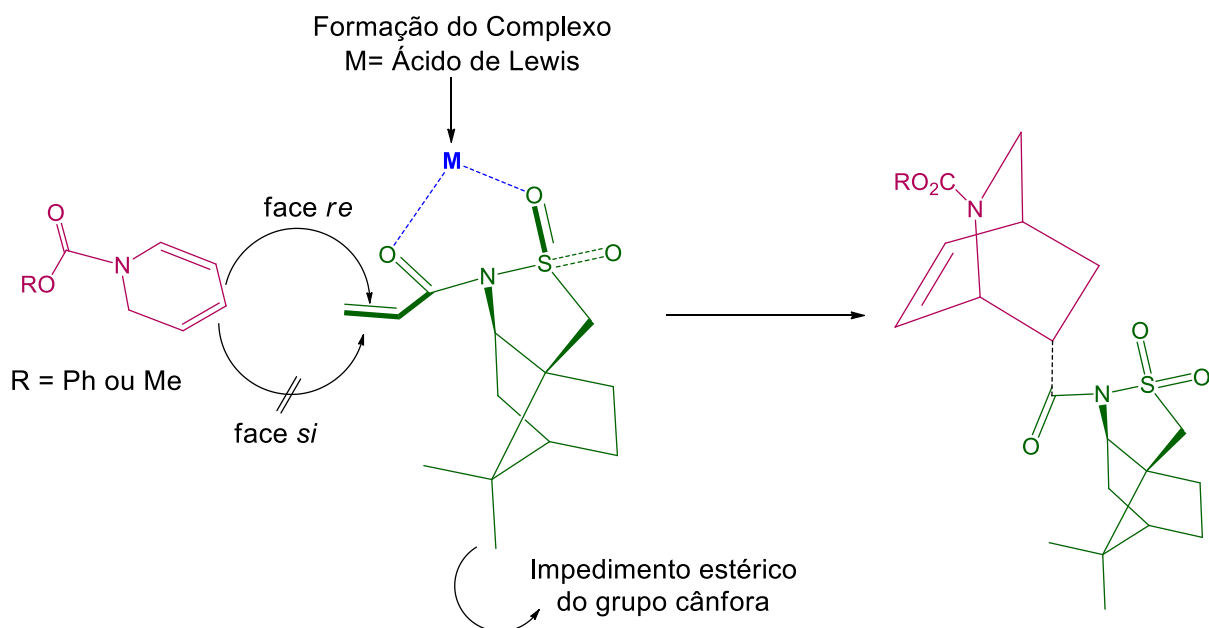
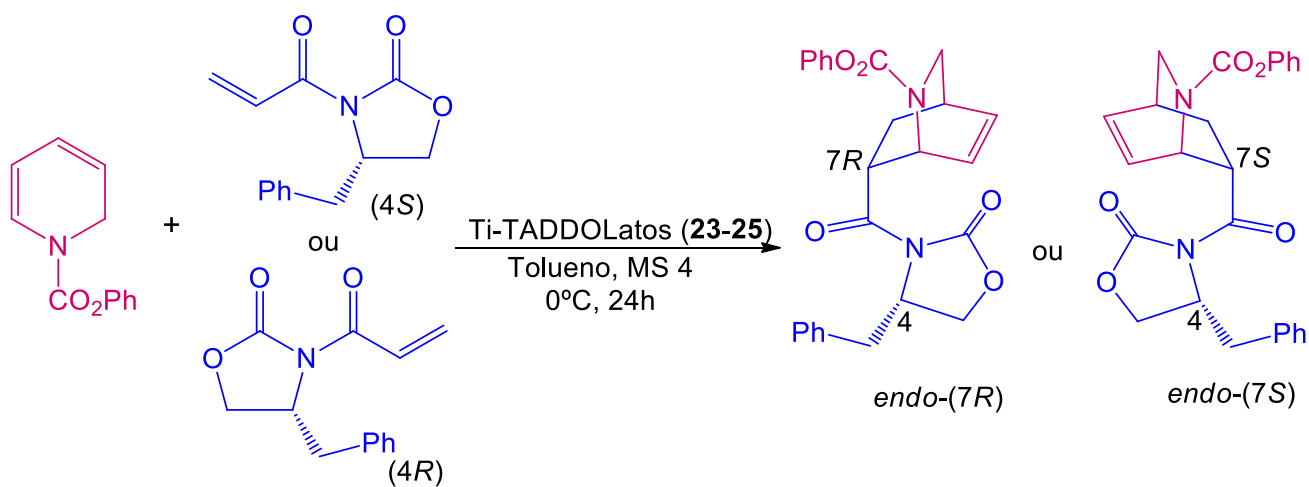


Figura 27. Modelo para a reação de cicloadição de uma DHP a uma *N*-acrilóil-sultama enantiomericamente pura.

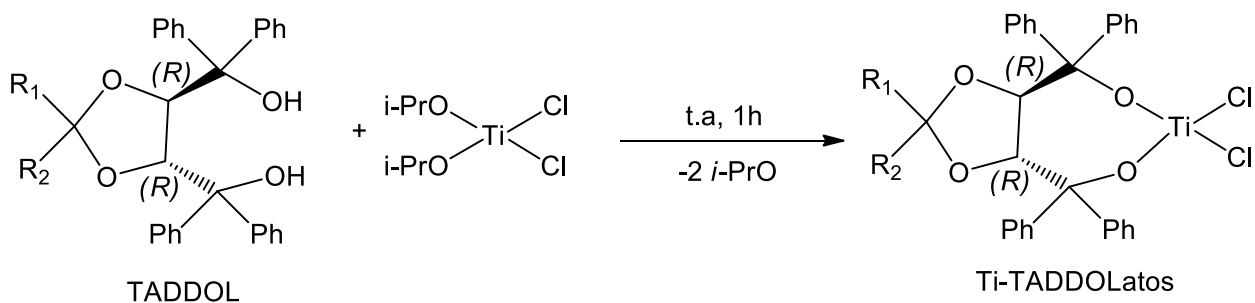
Seki e col.²¹ descreveram uma síntese assimétrica de isoquinuclidinas pela reação de Diels-Alder (D-A) entre uma 1,2-DHP e os dois enantiômeros do dienófilo *N*-acrilóil-4-benziloxazolidin-2-ona, empregando como catalisadores os complexos quirais Ti-TADDOLatos (**23–25**), em tolueno à 0°C (Esquema 43).

ESQUEMA 43



Os catalisadores quirais, na forma de complexos de Ti-(2*R*,3*R*)-TADDOLatos (**23**–**25**), foram preparados previamente a partir do auxiliar quiral TADDOL ($\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraaril-2,2-di-substituído 1,3-dioxolano-4,5-di-metanol), reagindo com o di-isopropóxido de di-clorotitânio, na proporção (1:1) em isopropanol, à temperatura ambiente na presença de peneira molecular de 4Å (Esquema 44).

ESQUEMA 44



23: $R_1 = \text{CH}_3$ e $R_2 = \text{CH}_3$

24: $R_1 = \text{Ph}$ e $R_2 = \text{CH}_3$

25: $R_1 = \text{Ph}$ e $R_2 = \text{Ph}$

Nessas reações de D–A., formaram-se, exclusivamente. Isoquinuclidinas *endo*, em bons rendimentos (51 a 99%) e alto excesso diastereomérico *endo*- (92% ed 7*R*) e (70% ed 7*S*) (Tabela 19).

Tabela 19. Reação de D-A utilizando Ti-TADDOLato.

Dienófilo	Ti-TADDOLato (mol)	Produto	Rendimento de <i>endo</i> (%) ^a	(%) rd de <i>endo</i> ^b
(4 <i>S</i>)	23 (0.3)	(7 <i>R</i>)	96	87
(4 <i>S</i>)	24 (0.3)	(7 <i>R</i>)	99	92
(4 <i>S</i>)	25 (0.3)	(7 <i>R</i>)	99	88
(4 <i>R</i>)	23 (0.3)	(7 <i>S</i>)	55	70
(4 <i>R</i>)	24 (0.3)	(7 <i>S</i>)	73	68
(4 <i>R</i>)	25 (0.3)	(7 <i>S</i>)	51	68

^aRendimento isolado. ^bRazão diastereomérica (% rd) foi determinada por análise em HPLC usando sílica TSKgel de coluna de fase reversa; 5% de isopropanol/hexano.

Ainda nessas reações, Seki e col.²⁰ testaram diversos solventes a fim de investigarem se as propriedades coordenantes do solvente teriam influência no rendimento e na diastereosseletividade do produto de cicloadição. Os solventes escolhidos foram: diclorometano, tolueno, mesitileno, tolueno/hexano (1:1) e tolueno/hexano (2:1). Nesse estudo, concluíram que o solvente ideal era o tolueno que possui baixa capacidade doadora e aceptora, pouco interferindo na orientação relativa dos reagentes com o taldolato. Coerentemente, quando foi usado o diclorometano, de maior polaridade, houve um significativo decréscimo na diastereosseletividade da reação.

Por fim, Seki e col.²¹ propuseram um mecanismo para a reação de D-A de adição da 1,2-DHP com o dienófilo e na presença do complexo de titânio **24**. Na figura 28 estão representados os modelos de associação para o complexo do dienófilo com o taldolato de Ti e a DHP. Assim, a aproximação entre a molécula da 1,2-DHP e o par complexo (**24**,

4S), se daria preferencialmente pela face *si*, já que o grupo benzila do dienófilo e o grupo fenila, em posição pseudo-equatorial do complexo taldolato, blindariam a face oposta. Coerentemente, para o dienófilo de estereoquímica 4*R*, a aproximação se daria preferencialmente pela face *re*, em função do impedimento estérico exercido pelo grupo benzila do dienófilo. Entretanto, ainda haveria algum impedimento ao ataque pela face *re*, exercido pelo grupo fenila na posição pseudo-equatorial do complexo com o dienófilo. Finalmente, esse modelo explicaria porque a diastereosseletividade da reação era mais baixa ao empregar o dienófilo de estereoquímica 4*R* (ed = 70%) do que para o análogo de estereoquímica 4*S* (ed =92%).

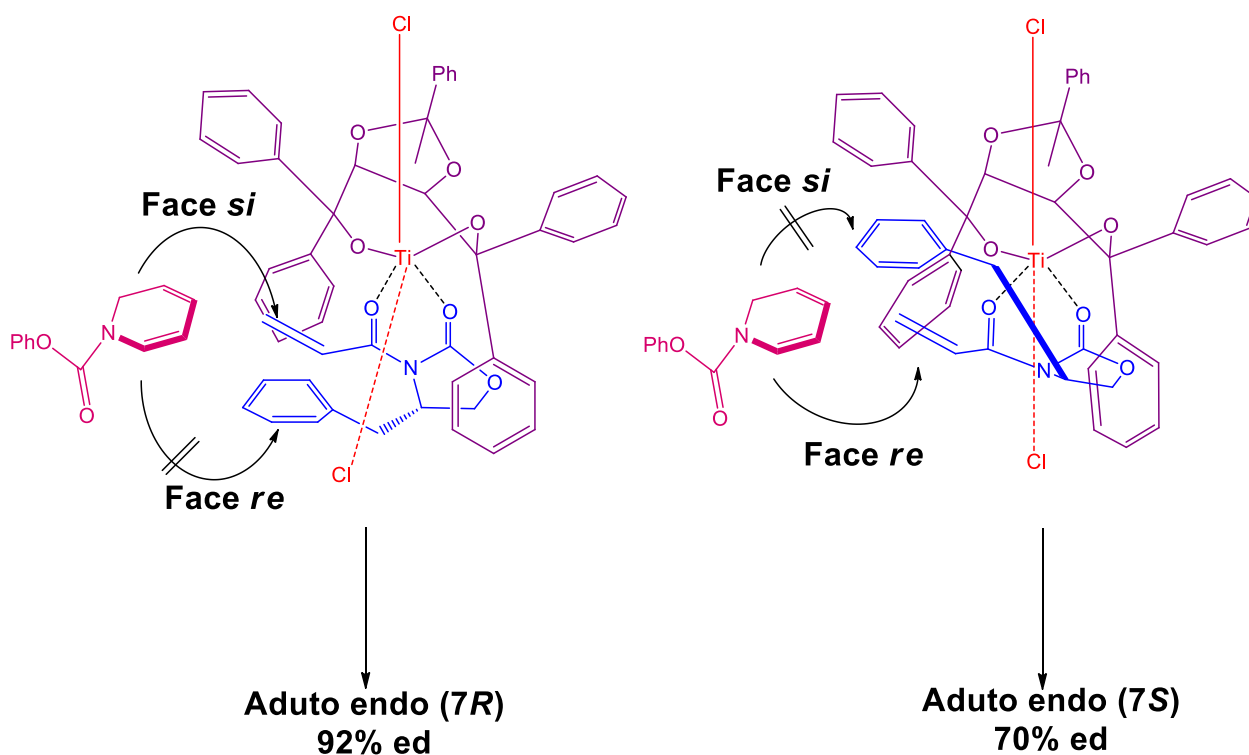
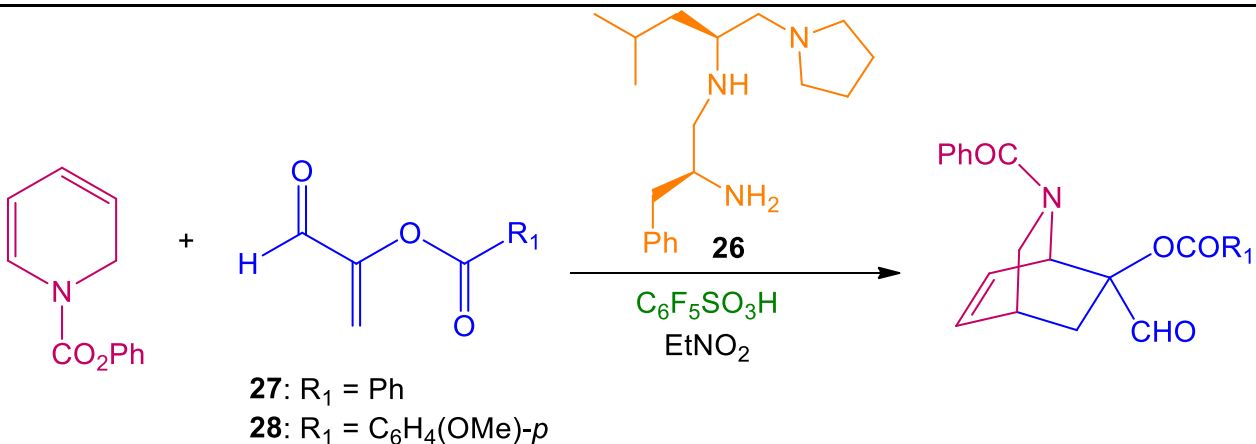


Figura 28. Proposta mecanística para a aproximação entre a DHP e o dienófilo, ligado ao catalisador.

Em 2014, Ishihara e col.²² apresentaram a primeira reação de D-A enantiosseletiva utilizando 1,2-DHP derivadas da α -aciloxiacroleínas, na presença de um

organocatalisador quiral. Este catalisador consistia em um sal de imínio, formado *in situ* a partir do ácido de Lewis $C_6F_5SO_3H$ e o composto quiral **26**, ambos dissolvidos em nitroetano. O objetivo final do trabalho era utilizar as isoquinuclidinas assim preparadas como intermediários para a síntese de alcaloides. A reação assimétrica organocatalisada resultou em adutos *endo*, em bons rendimentos e alta enantiosseletividade, nas condições sumariadas na tabela 20.

Tabela 20. Reação enantiosseletiva de D-A com catalisador chiral.



27: $R_1 = Ph$
28: $R_1 = C_6H_4(OMe)-p$

Dienófilo	Condições	Rendimento (%)	ee (%)
27	-78°C, 5 min a 0°C, 3 dias	58	88
28	-78°C, 5 min a 0°C, 1,5 dias	88	91
28	0°C, 12h	88	69
28	-78°C, 5 min a 20°C, 4 dias	61	95
28	-20°C, 5 min a 0°C, 2,5 dias	81	92

Pela análise desses resultados, é possível concluir que o dienófilo **28** foi mais reativo que o composto **27**, com leve diferença na enantiosseletividade (ee de 88 para **27** e 91% para **28**). O mesmo método sintético, aplicado a DHPs *p*-substituídas por grupos tais como: Me, *i*-Pr, $OCOC_6H_4(OMe)-p$ e $CH_2OSit-BuMe_2$ e o dienófilo **28**, conduziu a novas isoquinuclidinas de configuração *endo*, em excelentes rendimentos (81-95%) e altos excessos enantioméricos (80-95%).

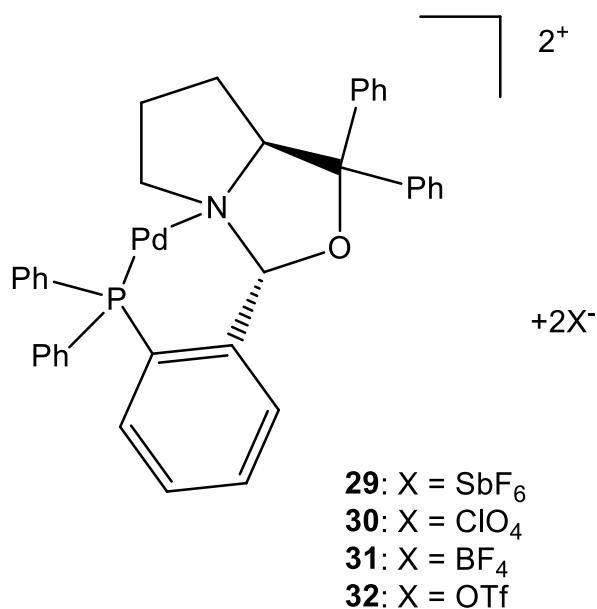
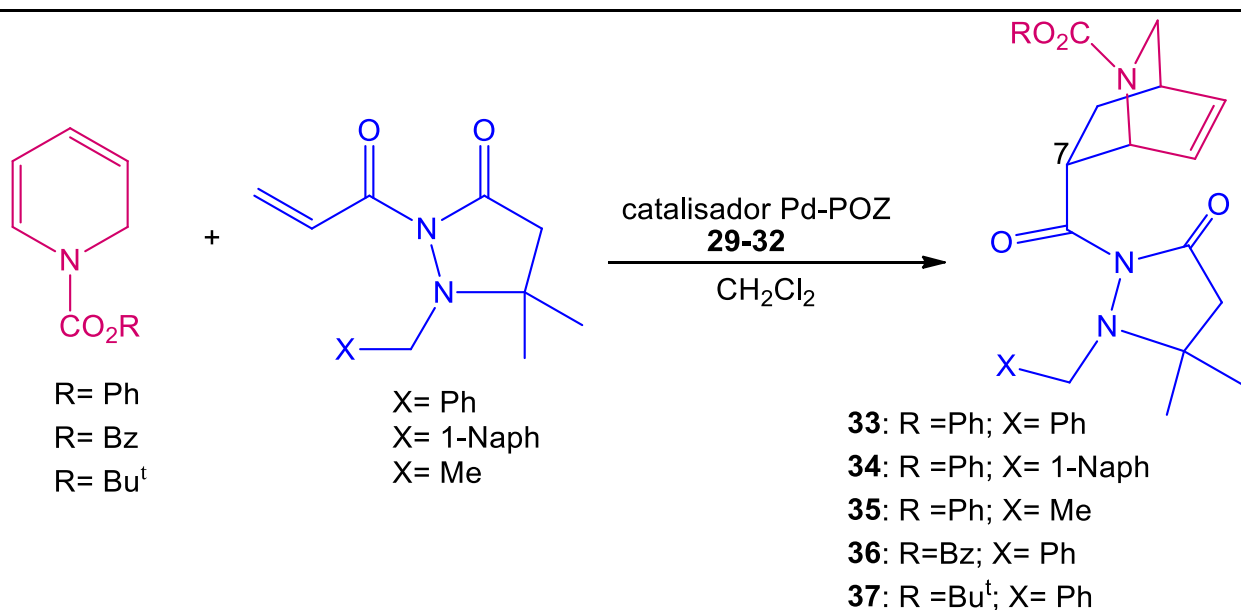


Figura 30. Catalisadores Pd-POZ quirais.

O uso desses catalisadores catiônicos quirais de paládio (Figura 30), associados a variados contra-íons foi muito eficaz para reações assimétricas. Em testes preliminares sobre a eficiência dos catalisadores Pd-POZ (**29-32**) em reações de D-A, foi observado que os catalisadores com os contra íons ClO₄⁻ e BF₄⁻ (**30** e **31**, respectivamente) conduziam a altos rendimentos de produto (87 e 76%, respectivamente), sendo que o melhor excesso enantiomérico foi obtido quando se empregou o catalisador **31** (ee = 97%). Porém o catalisador, cujo contra-íon era o ânion triflato **32**, conduziu a resultados menos satisfatórios, quer seja em termos de rendimento (60%), quer seja em termos de excesso enantiomérico (89%)(Tabela 21) .

Tabela 21. Reação enantiosseletiva de D-A entre 1,2-DHP com dienófilos, na presença de um catalisador de Pd.



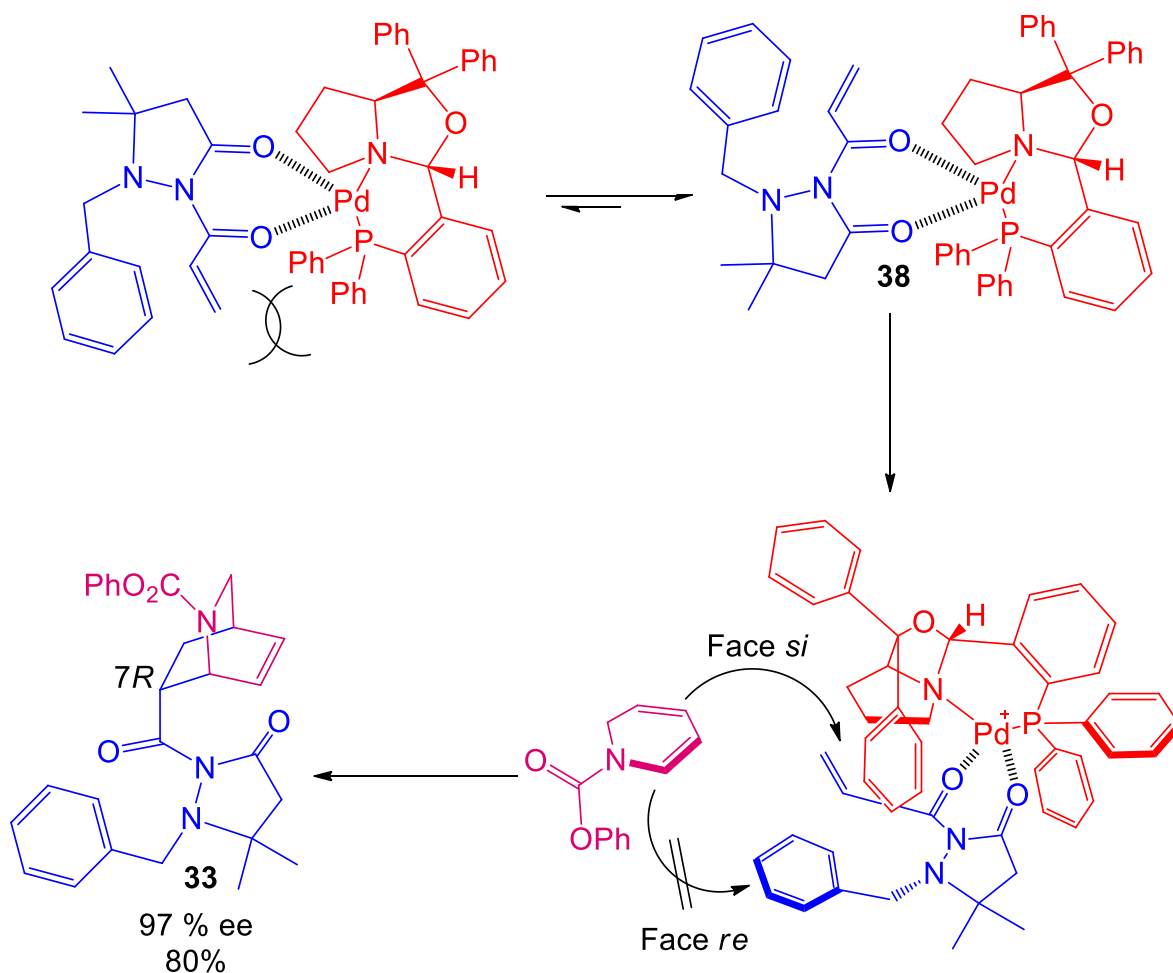
Dieno	Dienófilo	Cat. (mol%)	Temp (°C)	Tempo (h)	Aduto de D-A	Rendimento ^a (%)	ee ^b (%)
Ph	Ph	29 (10)	0	24	33	80	97
Ph	1-Naph	29 (10)	0	72	34	47	33
Ph	Me	29 (10)	0	72	35	44	43
Ph	Ph	30 (10)	0	24	33	87	94
Ph	Ph	31 (10)	0	24	33	76	97
Ph	Ph	32 (10)	0	24	33	60	89
Ph	Ph	29 (10)	-25	48	33	76	95
Ph	Ph	31 (10)	-25	48	33	76	89
Ph	Ph	29 (05)	0	24	33	78	95
Ph	Ph	29 (2,5)	0	24	33	59	84
Bz	Ph	29 (10)	0	24	36	74	89
Bu ^t	Ph	29 (10)	0	24	37	85	67

^aRendimento isolado. ^bExcesso enantiomérico do isomer endo foi determinado por HPLC usando uma coluna DAICEL Chiralcel AD-H.

Nakano e col.²³ propuseram um modelo para as reações que o dieno com R=Ph, reagindo com a 1-benzil-2-acrilóil-pirazolidin-3-ona, e na presença de qualquer dos catalisadores **29-31**, os quais têm a mesma estrutura, diferindo apenas no contraíon. Tais reações foram escolhidas para modelar o mecanismo por terem resultado em um produto com alto excesso enantiomérico.

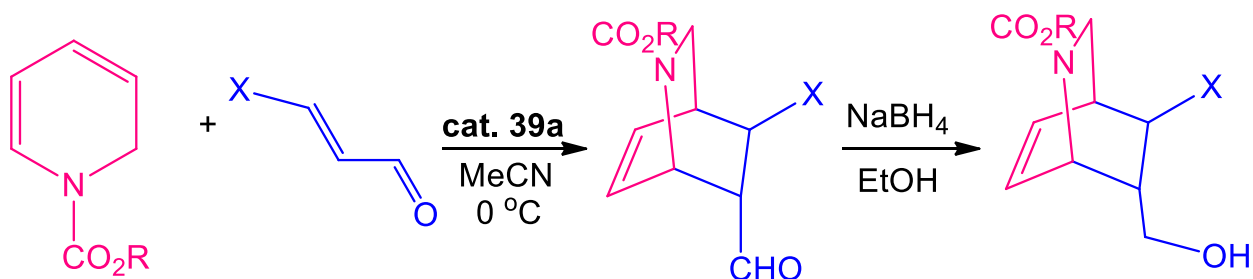
Inicialmente, seria formado o intermediário **38**, reunindo o catalisador e o dienófilo. Neste intermediário, a face *re* do grupo acroleíla estaria impedida pelo grupo benzila do dienófilo, e o ataque do dieno ocorreria pela face *si*. Dessa forma, haveria a formação do aduto de D-A com estereoquímica (*7R*) (Esquema 45).

ESQUEMA 45

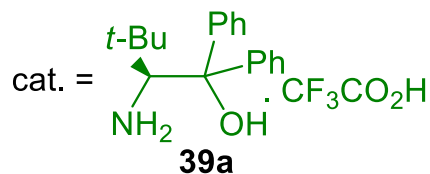


O grupo de pesquisadores liderados por Nakano²⁴ apresentou, em 2018, os resultados de um extenso estudo sobre reações de D-A de DPHs em que β -aminoalcoois eram utilizados como organocatalisadores quirais. Inicialmente, os autores efetuaram reações em que o dienófilo era o fumaraldeidato de metila ou a 4-oxo-2-butenonitrila e os dienos eram DHPs com um grupo carboalcoxila ligado ao nitrogênio anelar (Esquema 46).

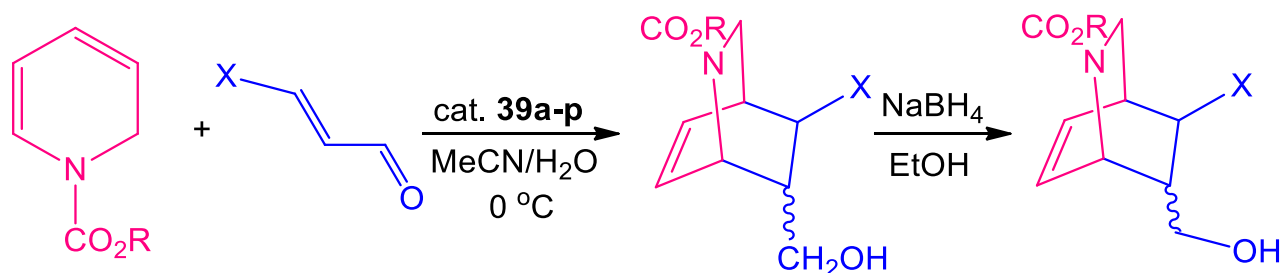
ESQUEMA 46



R = Ph X = CO₂Me, 96%, ee = 98%
 R = Bn X = CO₂Me, 93%, ee = 98%
 R = Ph X = CN, 50 %, ee = 95%



Os mesmos autores estenderam seu estudo às reações de D-A das mesmas DHPs, mas agora em presença de outro dienófilo, a acroleína, e de vários aminoácidos, empregados como catalisadores (Figura 31).

Tabela 22. Resultados para as reações de D-A, catalisadas por β -aminoálcoois.

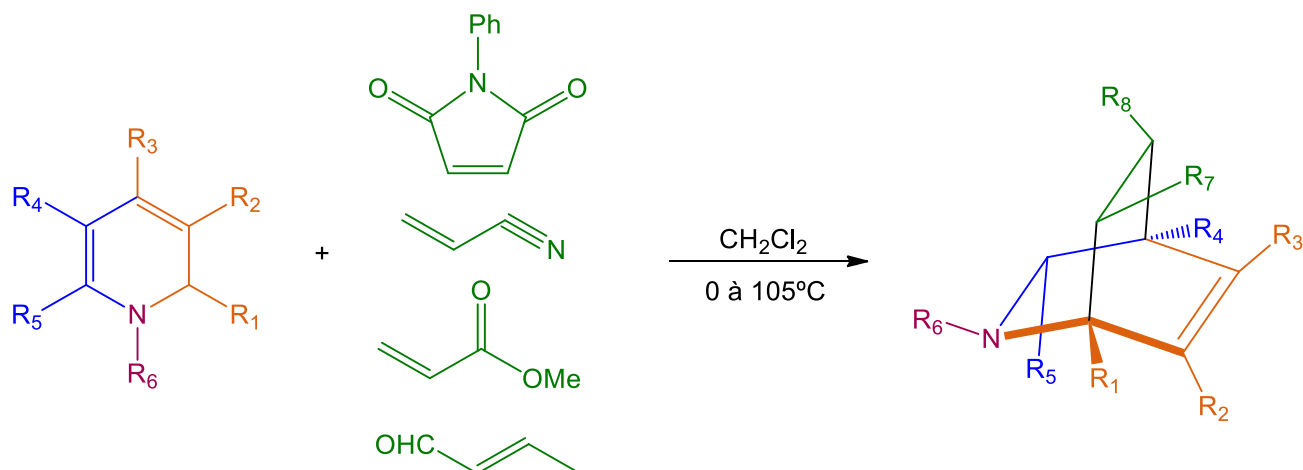
Catalisador	R	Rendimento (%)	ee (%)	Relação endo:exo
39a	Ph	98	96	apenas endo
39b	Ph	90	94	apenas endo
39c	Ph	31	64	17 : 1
39d	Ph	27	13	4 : 1
39e	Ph	80	87	apenas endo
39f	Ph	73	93	apenas endo
39g	Ph	75	95	apenas endo
39h	Ph	traços	-	-
39i	Ph	10	21	6 : 1
39j	Ph	traços	-	-
39k	Ph	traços	-	-
39l	Ph	50	83	19 : 1
39m	Ph	65	95	apenas endo
39n	Ph	traços	-	-
39o	Ph	traços	-	-
39p	Ph	10	90	apenas endo
39p	Ph	64	86	50 : 1
39e	<i>t</i> -Bu	traços	-	-
39e	Bn	75	96	apenas endo

Embora tenham efetuado um estudo muito completo, os autores não apresentaram uma racionalização para os resultados, em função do padrão de substituição dos catalisadores ou das DHPs.

Em 2013, Ellman e col.²⁵ apresentaram reações de D-A estereo- e regioseletivas, entre *N*-alquil- e *N*-feni-1,2-DHPs altamente substituídas, e dienófilos

deficientes em elétrons. Em tais reações eram formadas isoquinuclidinas em altos rendimentos e alta diastereosseletividade (Esquema 47).

ESQUEMA 47



Dentre os dienófilos do esquema 47, a *N*-fenilmaleimida foi o dienófilo mais reativo dentre os escolhidos para o estudo. Neste caso, a reação de cicloadição ocorreu à temperatura ambiente por 16h, conduzindo aos adutos *endo* em bons rendimentos (70-79%) e alta diastereosseletividade (>95:5). Para o metil-acrilato e para a acrilonitrila, as reações foram efetuadas na ausência de solvente e sob aquecimento a 105 °C, rendendo produtos *endo* em moderados rendimentos (66-90%) e alta diastereosseletividade (>95:5). Outras condições experimentais foram necessárias para a reação de D-A com o crotonaldeído, sendo necessário empregar ácidos de Lewis tais como AlEtCl₂ e AlCl₃. Ainda assim, os rendimentos de aduto *endo* foram modestos (10% e 43%, respectivamente). Porém, o emprego de ZnCl₂ mostrou-se mais efetivo, conduzindo, prioritariamente, ao aduto *endo* em rendimento de 65% e com alta diastereosseletividade (>95:5). A figura 32 que se segue, apresenta os vários produtos obtidos, com os respectivos rendimentos e relações diastereoméricas.

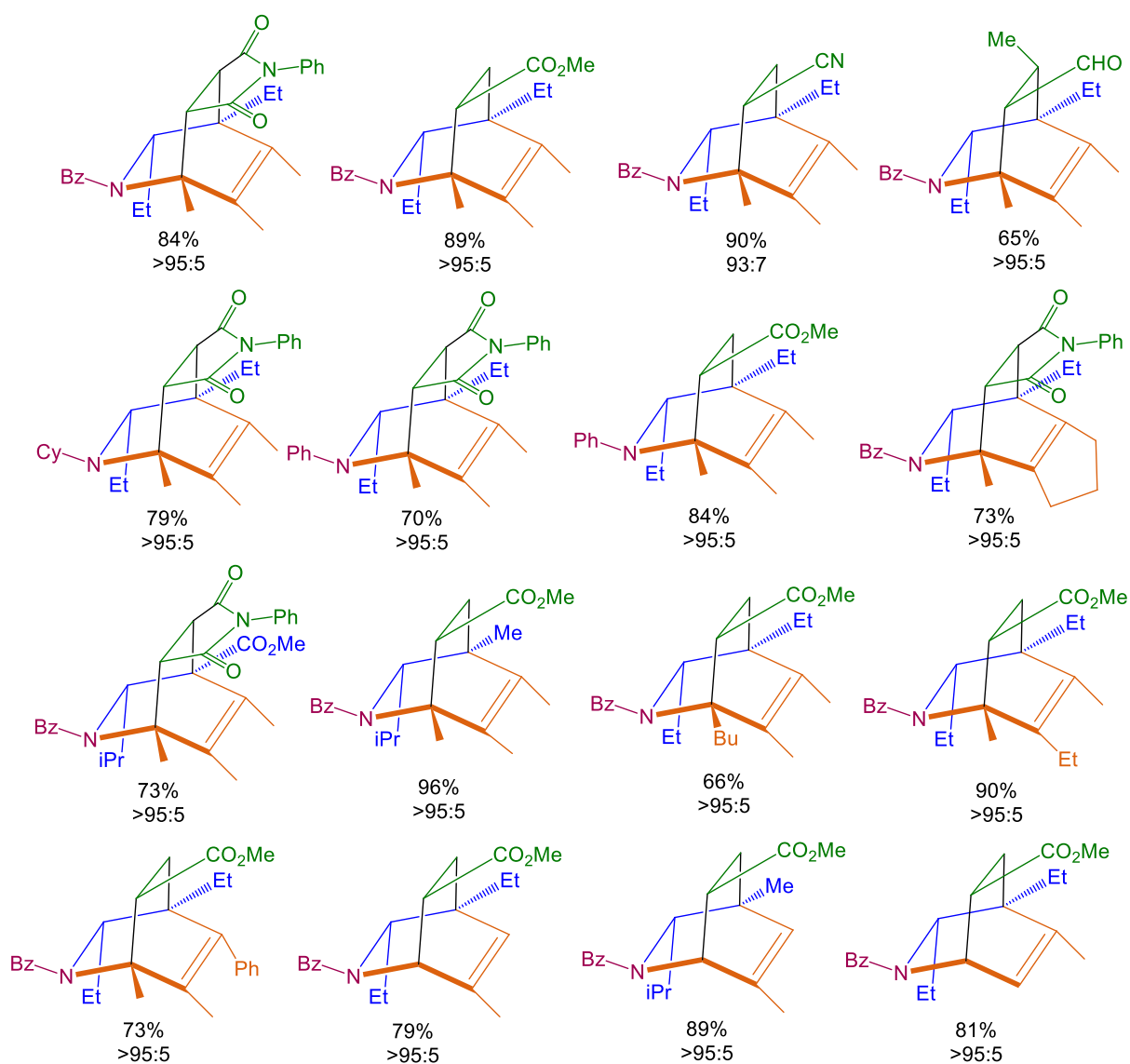


Figura 32. Produtos obtidos no trabalho de Ellman e col.²³

Em 2019, Kumar e col.²⁶ apresentaram uma nova abordagem para a síntese enantio- e diastereosseletiva de isoquinuclidinas quirais. Nesse novo método, uma 1,2-DHP de configuração definida era preparada “in situ”, em uma seqüência de reações, a partir do glutaraldeído e de várias aril-iminas, empregando, na primeira etapa, a prolina como organocatalisador. A reação de D-A entre as 1,2-DHPs assim preparadas e a *N*-fenil-maleimida produziu várias isoquinuclidinas em bons rendimentos, boas relações diastereoméricas e elevados excessos enantioméricos (Tabela 23).

A vantagem do método empregado está na ausência de metais, produzindo exclusivamente isoquinuclidinas na forma *endo* com cinco centros quirais em altos rendimentos (>78%) e excelente estereosseletividade (rd >50:1 rd, e re>99:1).

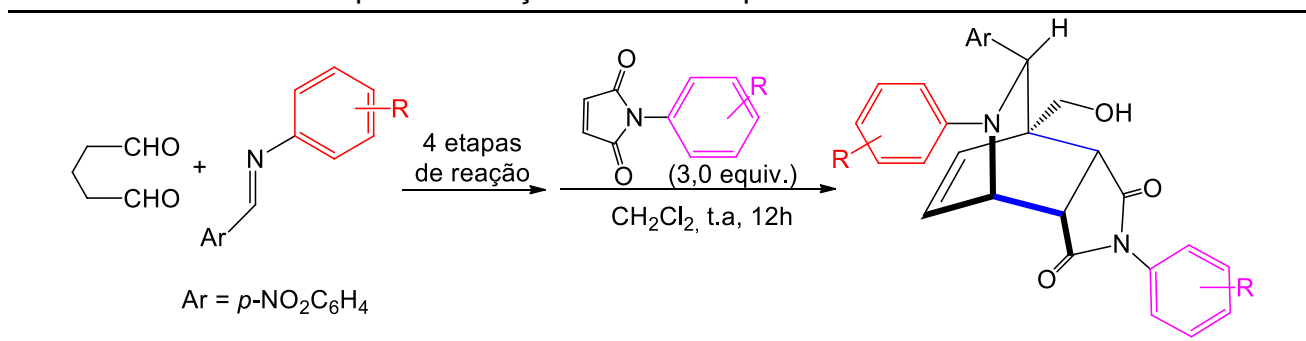
Tabela 23. Resultados para as reações efetuadas por Kumar e col.²⁶.

R			Rendimento (%)	Razão diastereomérica^a	Razão enantiomérica^b
orto	meta	para			
H	NO ₂	H	72	>50:1	91:9
H	H	NO ₂	76	>50:1	94:6
H	F	H	70	>50:1	89:11
H	H	F	71	>50:1	84:16
Cl	H	H	41	>50:1	91:9
H	Cl	H	62	>50:1	93:7
H	H	Cl	68	>50:1	98:2
H	Br	H	67	>50:1	89:11
H	H	Br	69	>50:1	94:6
H	CN	H	66	>50:1	94:6
H	H	CN	68	>50:1	99:1
H	Br	F	66	>50:1	89:11
H	Cl	Cl	63	>50:1	92:8
H	H	H	57	>50:1	91:9
Iminas Heteroaromáticas			Rendimento (%)	Razão diastereomérica^a	Razão enantiomérica^b
3-piridinil			64	>50:1	99:1
4-piridinil			66	>50:1	93:7
Tiofeno			62	>50:1	87:13

^aDeterminada por RMN. ^bDeterminada por HPLC usando coluna quiral de fase estacionária.

Visando expandir a aplicabilidade do método, os autores o aplicaram a uma variedade de *N*-arilmaleimidias e a novas iminas derivadas de anilinas substituídas em posição *para*- pelos grupos Cl, Br e CH₃ (Tabela 24).

Tabela 24. Resultados para as reações efetuadas por Kumar e col.²⁶.



Imina	<i>N</i> -aril-maleimida	Rendimento (%)	Razão diastereomérica ^a	Razão enantiomérica ^b
<i>R</i>	<i>R</i>			
MeO	F	78	>50:1	97:3
MeO	Cl	77	>50:1	94:6
MeO	Br	75	>50:1	95:5
H	H	65	>50:1	96:4
Cl	H	70	>50:1	96:4
Br	H	68	>50:1	96:4
Me	H	66	>50:1	93:7

^aDeterminada por RMN. ^bDeterminada por HPLC usando coluna quiral de fase estacionária.

Cálculos teóricos aplicados à reação de uma 1,2-DHP modelo e à *N*-fenilmaleimida confirmaram que a isoquinuclidina formada deveria ter, preferencialmente, a configuração *endo*, com um estado de transição de $\Delta G^\ddagger = 10,89$ kcal/mol. A energia de reação resultou em um ΔG de -26,11 kcal/mol. Os valores calculados para a formação do aduto *exo*, foram $\Delta G^\ddagger = 11,17$ kcal/mol e ΔG de reação de -22,67 kcal/mol. Os autores concluíram, portanto, que a formação preferencial do aduto *endo* é governada tanto por fatores cinéticos como termodinâmicos (Figura 33).

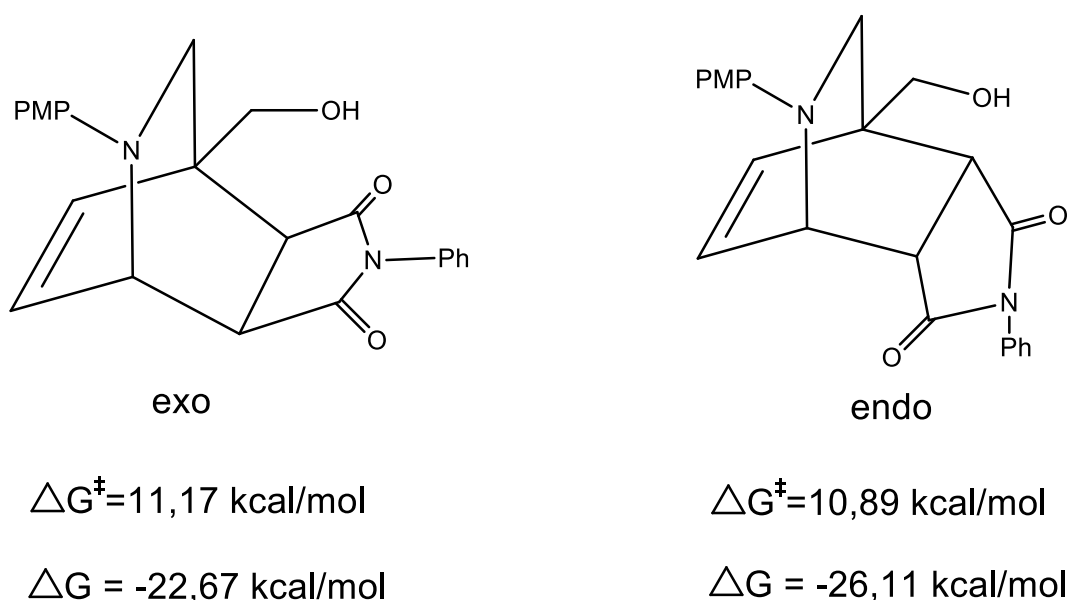


Figura 33. Adutos *exo* e *endo* e suas respectivas energias de ativação e de reação, para a formação de uma isoquinuclidina modelo.

Cálculos teóricos permitiram, também, explicar a origem da alta diastereosseletividade observada quando da formação dos produtos *endo* da reação de D-A. A energia do estado de transição para o ataque a cada uma das faces da 1,2-DHP foi calculada, resultando o seguinte: o ataque da maleimida pela face de cima da 1,2-DHP tem um $\Delta G^\ddagger = 17,55 \text{ kcal/mol}$, com um de reação de $-23,07 \text{ kcal/mol}$, ao passo que o ataque pela face inferior da 1,2-DHP resulta em $\Delta G^\ddagger = 8,78 \text{ kcal/mol}$ com um ΔG de reação de $-24,21 \text{ kcal/mol}$. Portanto, o ataque preferencial se dá pela face inferior, com a maleimida em posição oposta ao grupo arila volumoso (Figura 34).

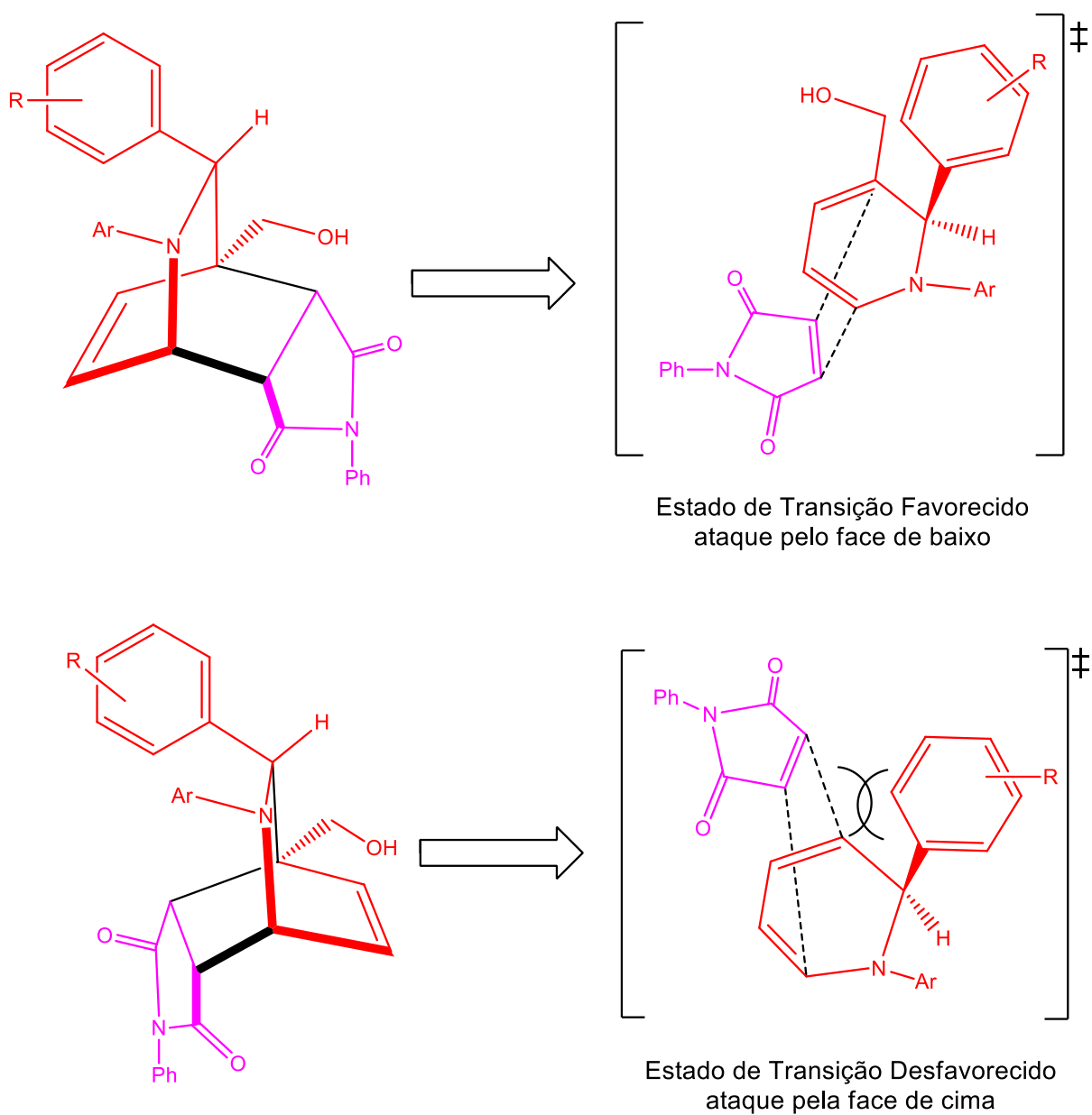
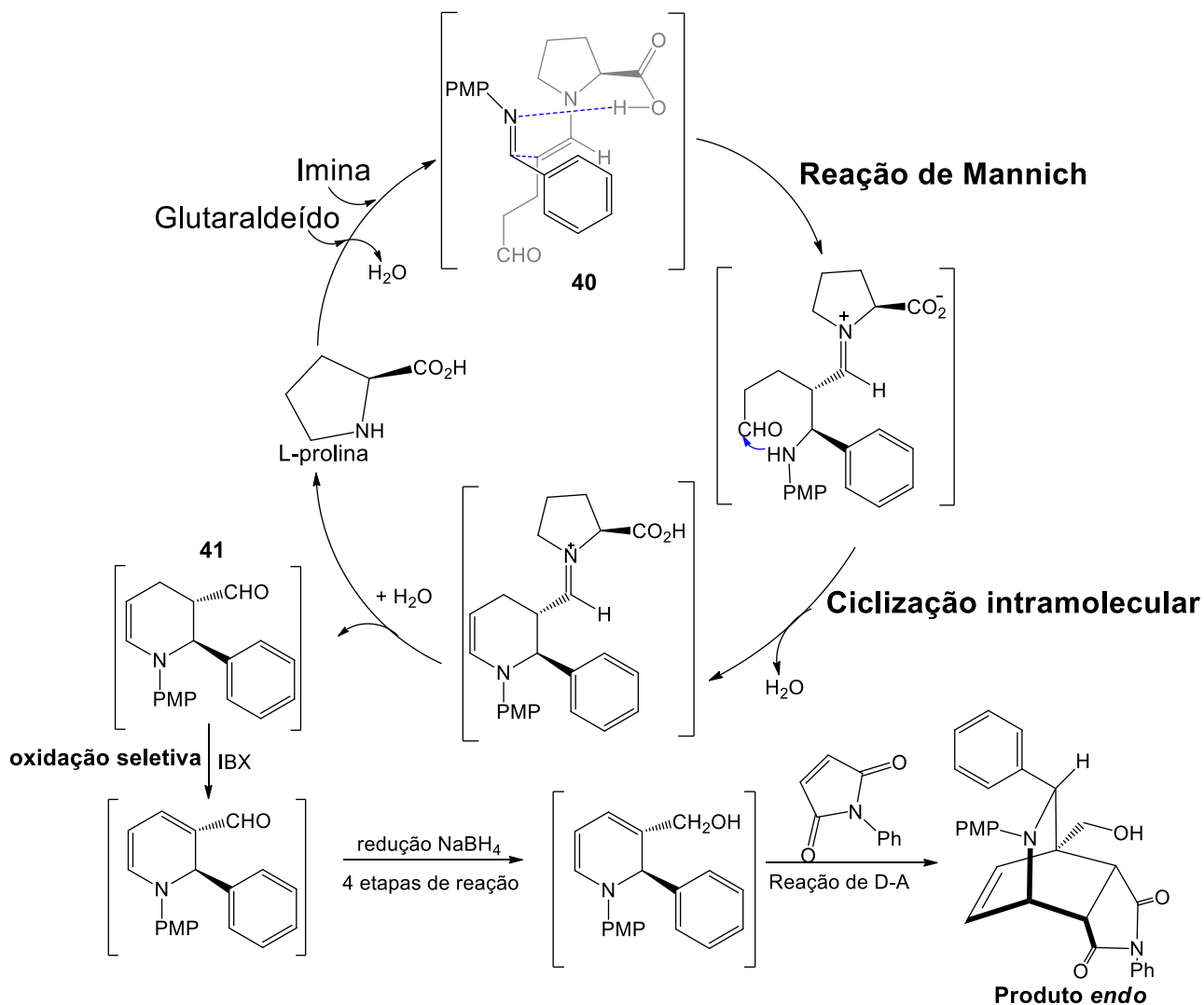


Figura 34. Estados de transição propostos para a reação entre uma DHP e uma *N*-aril-maleimida.

O esquema 48 resume a proposta mecanística apresentada por Kumar e col.²⁶ para as reações por eles estudadas.

ESQUEMA 48



Inicialmente, ocorreria a reação entre o glutaraldeído com a L-prolina gerando, *in situ*, o intermediário enamina **40**. Em seguida, uma reação de Mannich, com subsequente ciclização, produziria o intermediário **41** com concomitante regeneração da L-prolina. O intermediário **41** seria então oxidado seletivamente pelo IBX, gerando a 1,2-DHP, cujo grupo CHO seria reduzido seletivamente pelo NaBH_4 à função álcool. Por fim, a 1,2-DHP reagiria com a *N*-fenil-maleimida, conduzindo à isoquinuclidina na forma de um aduto *endo*, com excelente seletividade.

2. Resultados e Discussão

2.1. Preparação das oxazolidinas-1,2-di-hidropiridinas derivadas dos sais de piridínio 1-4

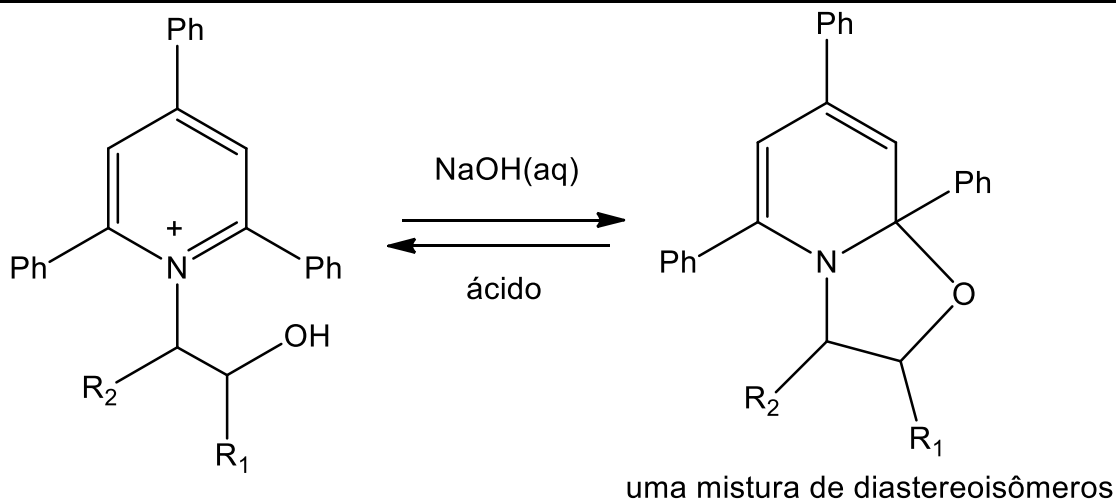
Como relatado durante a discussão dos resultados do Capítulo 1 (página 93), o tratamento dos sais de piridínio **1-4**, com uma solução diluída de hidróxido de sódio, promove o ataque do grupo hidroxila do *N*-substituinte ao C-2 ou ao C-6 do anel piridínico. Forma-se, assim, uma 1,2-di-hidropiridina/oxazolidina.

Inicialmente, com o objetivo de encontrar as melhores condições experimentais para a reação de ciclização, conduzindo às oxazolidinas **5-8**, foram testadas três condições em que o sal de piridínio era tratado (i) com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (20%*m/v*), em um sistema sólido-líquido; (ii) sob condição de catálise por transferência de fase líquido-líquido. Neste caso, o sal de piridínio era dissolvido em diclorometano e, a esta solução, era adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (10%), o catalisador de transferência de fase utilizado era o brometo de *N*-cetil-*N,N,N*-trimetilamônio; (iii) com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (10%*m/v*) em um sistema bifásico (tolueno ou diclorometano/solução aquosa de hidróxido de sódio), em sistema sólido-líquido.

Para término das reações efetuadas nas condições (i) e (ii), efetuou-se a extração da mistura bruta com diclorometano e, após separação de fases, lavou-se a fase orgânica com água e secou-se o extrato com sulfato de sódio anidro. No caso da condição (iii), após separação de fases e lavagem com água, não havia necessidade de adicionar o sal secante, pois a remoção da água ocorria pela formação de um azeótropo, durante o processo de eliminação do solvente.

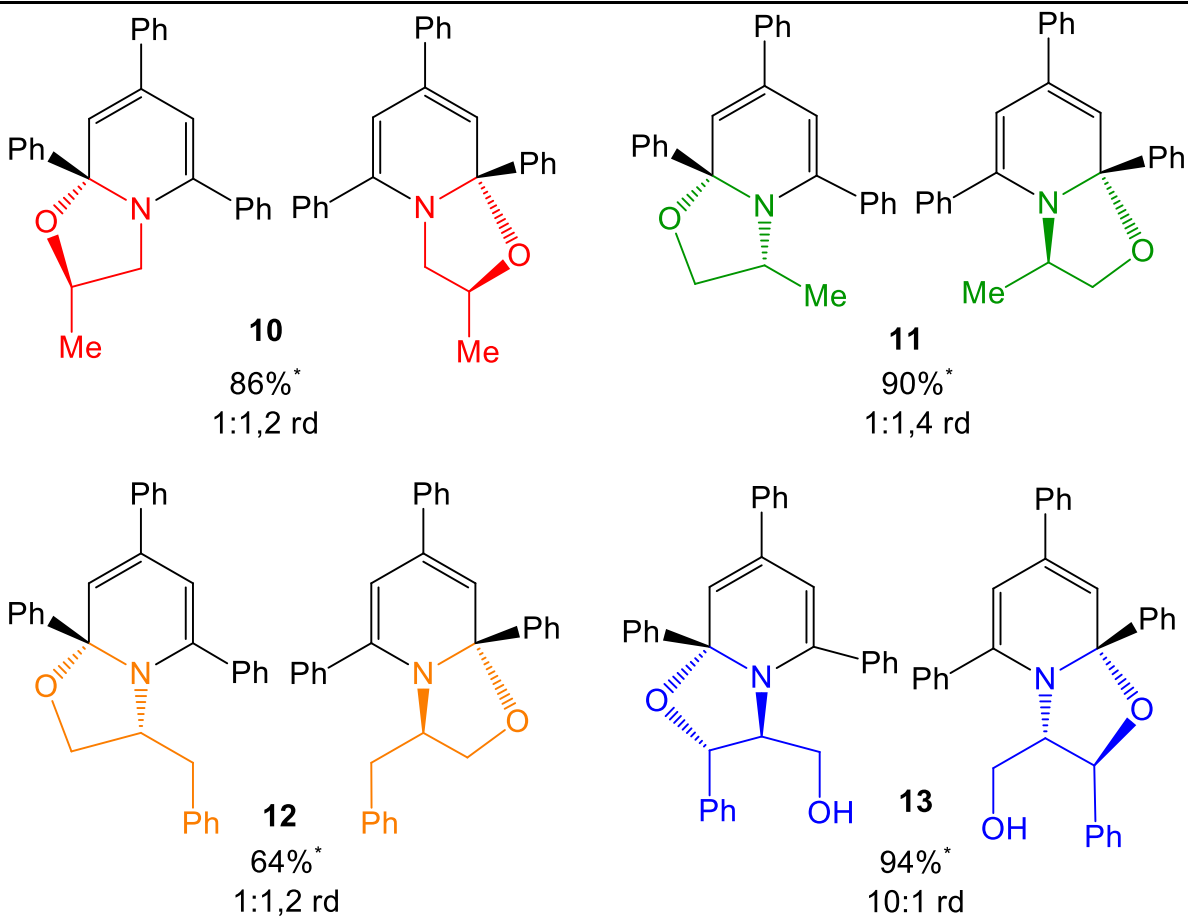
Os melhores resultados foram obtidos empregando-se as condições (ii) e (iii), já que a reação efetuada na condição (i) não era sempre reprodutível, além de exigir um maior tempo de reação (18h), enquanto que, nas condições (ii) e (iii), era suficiente um tempo reacional de 3h para reação completa. Na escolha da condição ideal, optamos pela condição (iii) já que, quando empregávamos a condição (ii), era por vezes difícil eliminar traços residuais de catalisador.

A tabela 25, que se segue, sumaria os resultados obtidos empregando a condição experimental (iii). Cabe ressaltar que as oxazolidinas assim preparadas não foram purificadas, e seus rendimentos foram calculados através do emprego de um padrão interno. Este procedimento foi adotado em função da pouca estabilidade desses compostos quando submetidos a separações cromatográficas em coluna de sílica.

Tabela 25. Oxazolidinas isoméricas a partir de sais de piridínio 1–4.

- 1** $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$
2 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$
3 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$
4 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

- 10** $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$
11 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$
12 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$
13 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$



* cálculo por padrão interno. Numeração dos compostos de acordo com o Capítulo 1

Os produtos brutos das quatro reações foram analisados por RMN de ^1H . Assim, nos espectros registrados observou-se a presença de dubletos na região de 5,0 a 6,0 ppm, atribuíveis a prótons alílicos de di-hidropiridinas (ligados a C3 e C5 do anel), além dos outros sinais característicos da estrutura do substituinte ligado ao nitrogênio anelar e dos sinais aromáticos devidos aos grupos fenila ligados aos carbonos 2, 4 e 6 do anel. Em cada caso, havia dois conjuntos de prótons alílicos, como esperado para a formação das oxazolidinas-di-hidropiridinas diastereoméricas **10–12** (Figura 35).

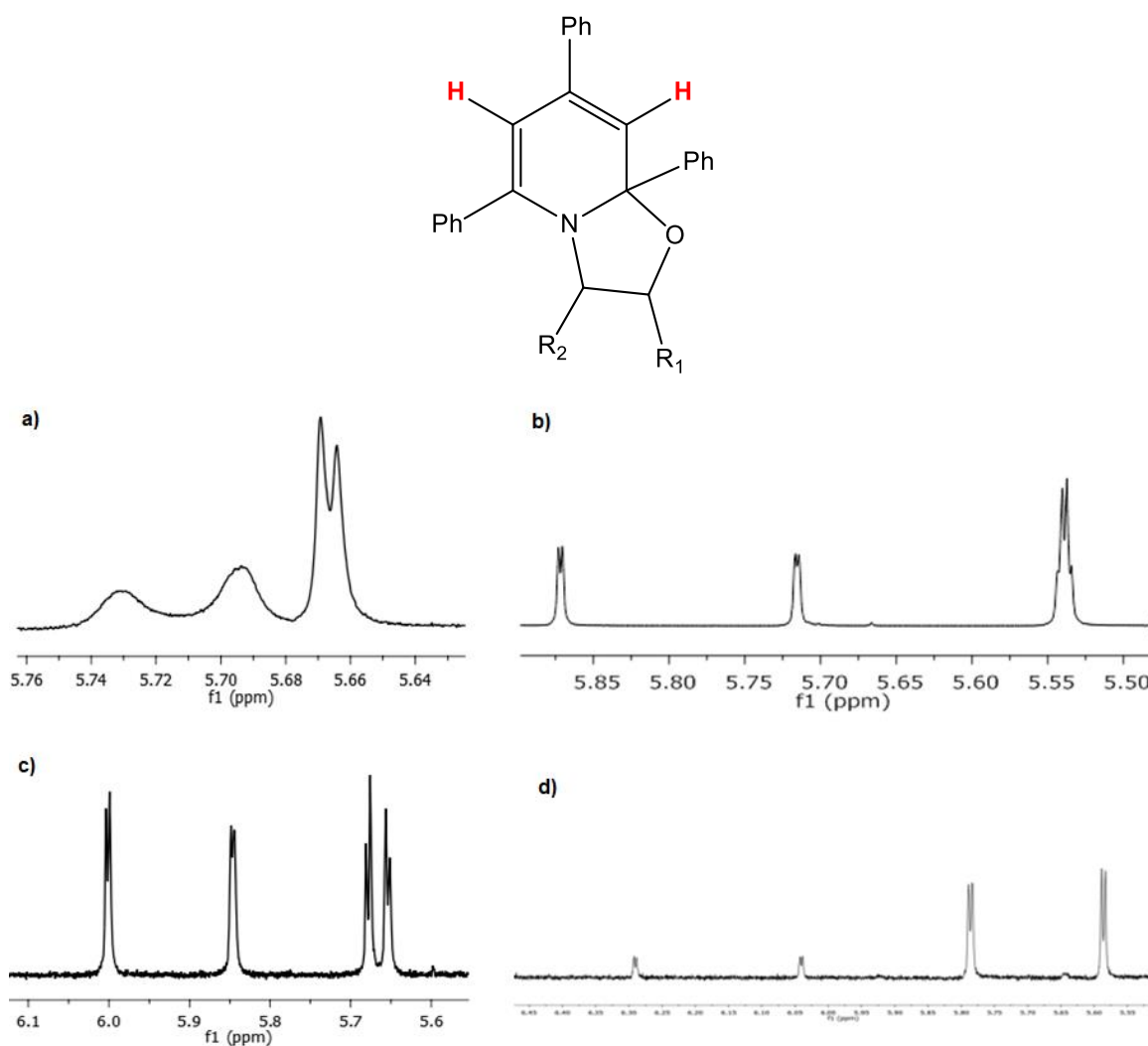


Figura 35. Sinais atribuíveis aos prótons alílicos do anel de **10** (a); **11** (b); **12** (c) e (d) **13**.

2.2. Preparação de adutos de Diels–Alder a partir das oxazolidinas-1,2-di-hidropiridinas 10-13 com a *N*-metil-maleimida

Como relatado no item anterior, os compostos **10–13**, foram obtidos como misturas de diastereoisômeros que não puderam ser separados devido à sua pouca estabilidade. Tais misturas foram submetidas diretamente à reação com a *N*-metil-maleimida, em diclorometano seco, produzindo os adutos correspondentes (isoquinuclidinas) em uma transformação quantitativa. Para os adutos formados a partir das oxazolidinas **10**, **11** e **12**, os produtos obtidos eram misturas de diastereoisômeros, sempre com larga predominância de um deles. Porém, no caso da oxazolidina **13**, observou-se a formação de um único aduto.

A seguir, serão apresentados os resultados obtidos em cada uma das reações de Diels-Alder, considerando, para cada caso, as experiências que permitir deduzir a estrutura de cada aduto, bem como os diagramas de energia resultantes dos cálculos DFT em nível M06-2X/cc-pVPZ), realizados pelo grupo do Prof.Dr. Lucas Ducatti.

2.2.1 Reação de Diels–Alder da oxazolidina 13 com a *N*-Metil-maleimida

Para que se pudesse compreender o caminho da reação de Diels- Alder entre a *N*-metil-maleimida e a oxazolidina **13**, era necessário conhecer a estrutura molecular desta 1,2-di-hidropiridina. Nesse caso, havia a possibilidade de formação de pares de oxazolidinas diastereoméricas, gerados pelo ataque do grupo hidroxila primário, ou do grupo OH secundário ao C-2 ou C-6 do sal de piridínio original **4** (Figura 36). Devido à instabilidade da oxazolidina, não era possível determinar a sua estrutura pelas técnicas espectroscópicas usuais. Porém, essa determinação poderia ser feita de maneira

indireta, pela determinação estrutural da isoquinuclidina resultante de sua reação de Diels-Alder com a *N*-metil-maleimida.

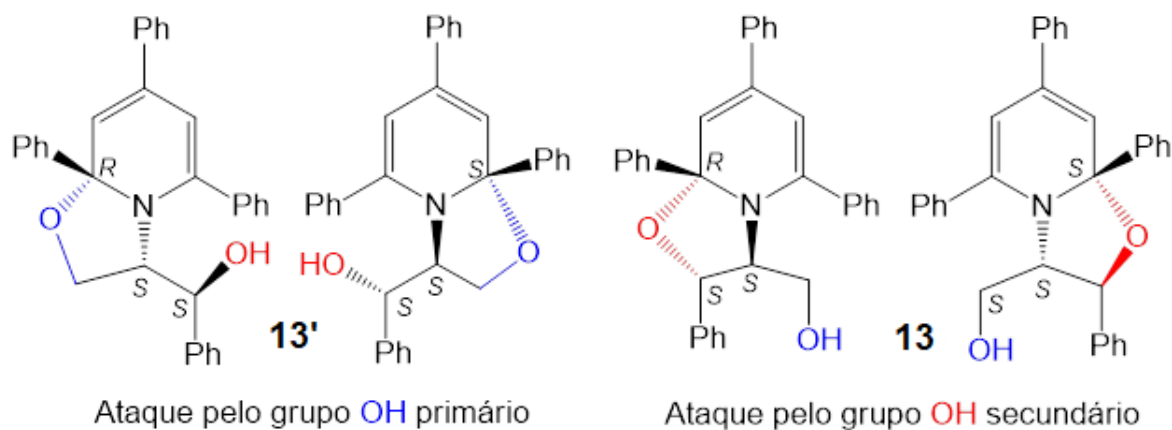


Figura 36. Possíveis estruturas da 1,2-di-hidropiridina **13**.

Os produtos que, teoricamente, seriam possíveis nessa reação estão apresentados na figura 37, em que são considerados os ataques a ambas as faces das duas possíveis 1,2-di-hidropiridinas isoméricas:

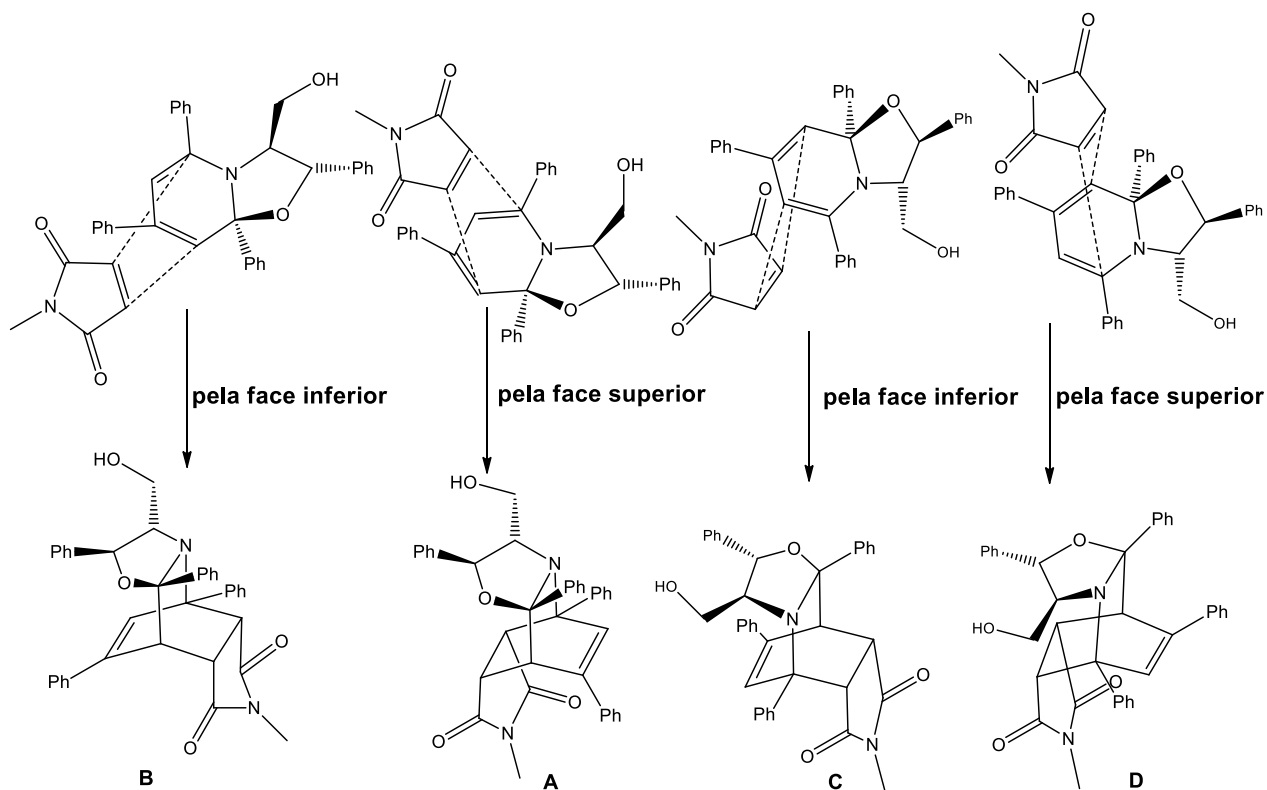


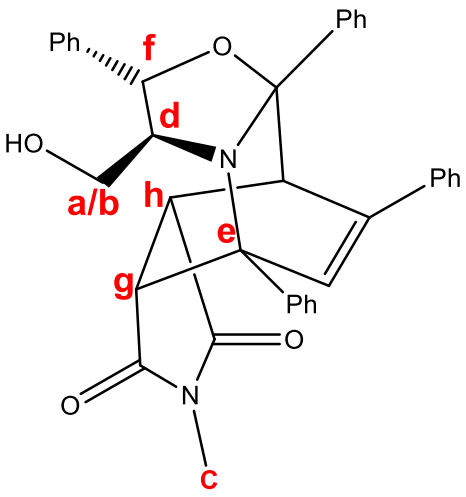
Figura 37. Estruturas dos adutos **42 A-D** que poderiam ser formados a partir da oxazolidina **13**.

Porém, nesta reação, formou-se uma única isoquinuclidina, em 93% de rendimento, como determinado por RMN de H do produto bruto, pelo uso de padrão interno (EDB). O isolamento do produto em coluna cromatográfica de sílica mostrou-se bastante difícil, pois, mesmo empregando diferentes misturas de eluentes, nas várias frações estava sempre presente a *N*-metil-maleimida residual. Para o isolamento e purificação dessa isoquinuclidina, foi necessário empregar o equipamento Isolera Prime e, como eluente, a mistura hexano:acetato, em duas proporções (3:1 e 2:1) O aduto puro foi isolado em rendimento de 28%.

A determinação estrutural deste aduto foi possível pelo experimento NOESY de RMN de H, concluindo-se que se tratava do diastereoisômero **42D** (vide figura 37), que

resulta do ataque pela face superior da 1,2-di-hidropiridina, na qual os três centros estereogênicos têm configuração *S* (tabela 26).

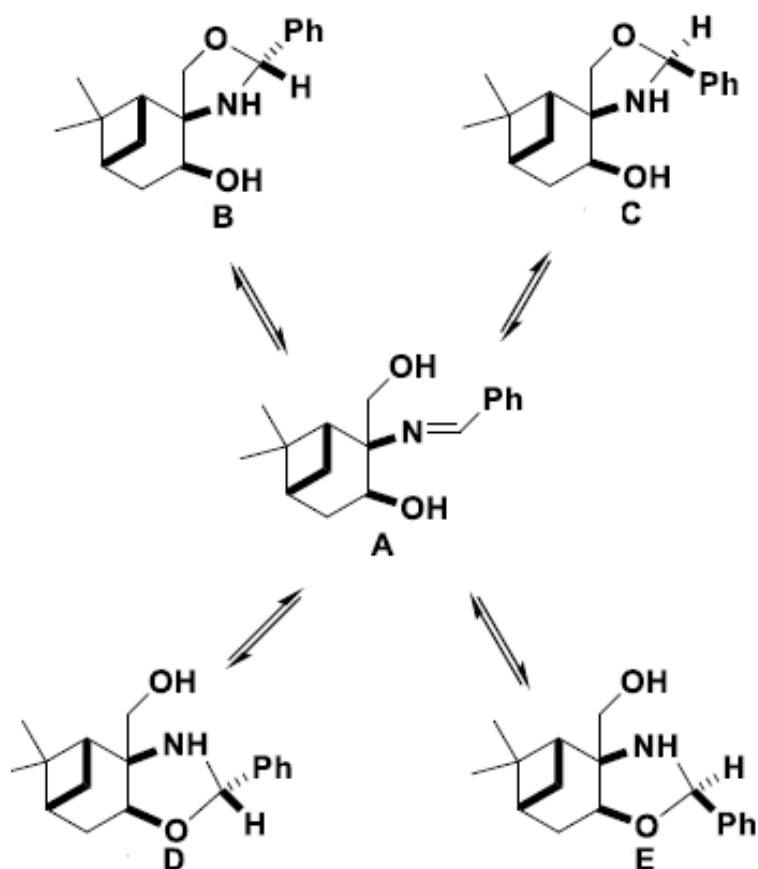
Tabela 26. Interações observadas sobre grupos de prótons do aduto D, derivado da oxazolidina **13**.

Aduto 42 D	Sinal do próton	Interações
		2,79 (b)
	1,85 (a)	3,10 (d) aromáticos
		1,85 (a) 2,79 (b)
	3,10 (d)	4,35 (g) 4,69 (h) aromáticos
	4,09 (e)	4,35 (g) 6,76 (i) aromáticos
		2,79 (b)
	4,35 (f)	3,10 (d) aromáticos

Como se pode observar, pela análise dos dados da tabela 26, o próton **f** interage exclusivamente com os prótons **b** e **d**, o que indica claramente que está distante dos prótons **h** e **g**. Por outro lado, o próton **d** sofre influência dos prótons **g** e **h** que lhe devem estar próximos. Esta última interação indica, claramente, que a porção oxazolidina está oposta à dupla olefínica.

Outrossim, o esclarecimento da estrutura do aduto formado permitiu definir a estrutura da oxazolidina **13**, cuja formação resultaria do ataque do grupo OH secundário ao C-2 do anel. Cabe ressaltar que para esse tipo de ciclização há um precedente de literatura²⁷ sobre a existência de um equilíbrio entre tautômeros formando oxazolidinas (**B**, **C**, **D** e **E**) no qual exibem estrutura semelhante a **13** e **13'**, onde a mistura tautomérica do composto **A** fornece preferencialmente a estrutura **E** (Esquema 49).

ESQUEMA 49



A : B : C : D : E = 4 : <1 : 4 : 12 : 79

Com o objetivo de melhor compreender a origem da seletividade observada para reação de Diel-Alder de **13** com a *N*-metil-maleimida, foram efetuados cálculos teóricos (DFT em nível M06-2X/cc-pVPZ), para os caminhos reacionais para os dois diastereoisômeros da oxazolidina **13** (Figuras 38 e 39).

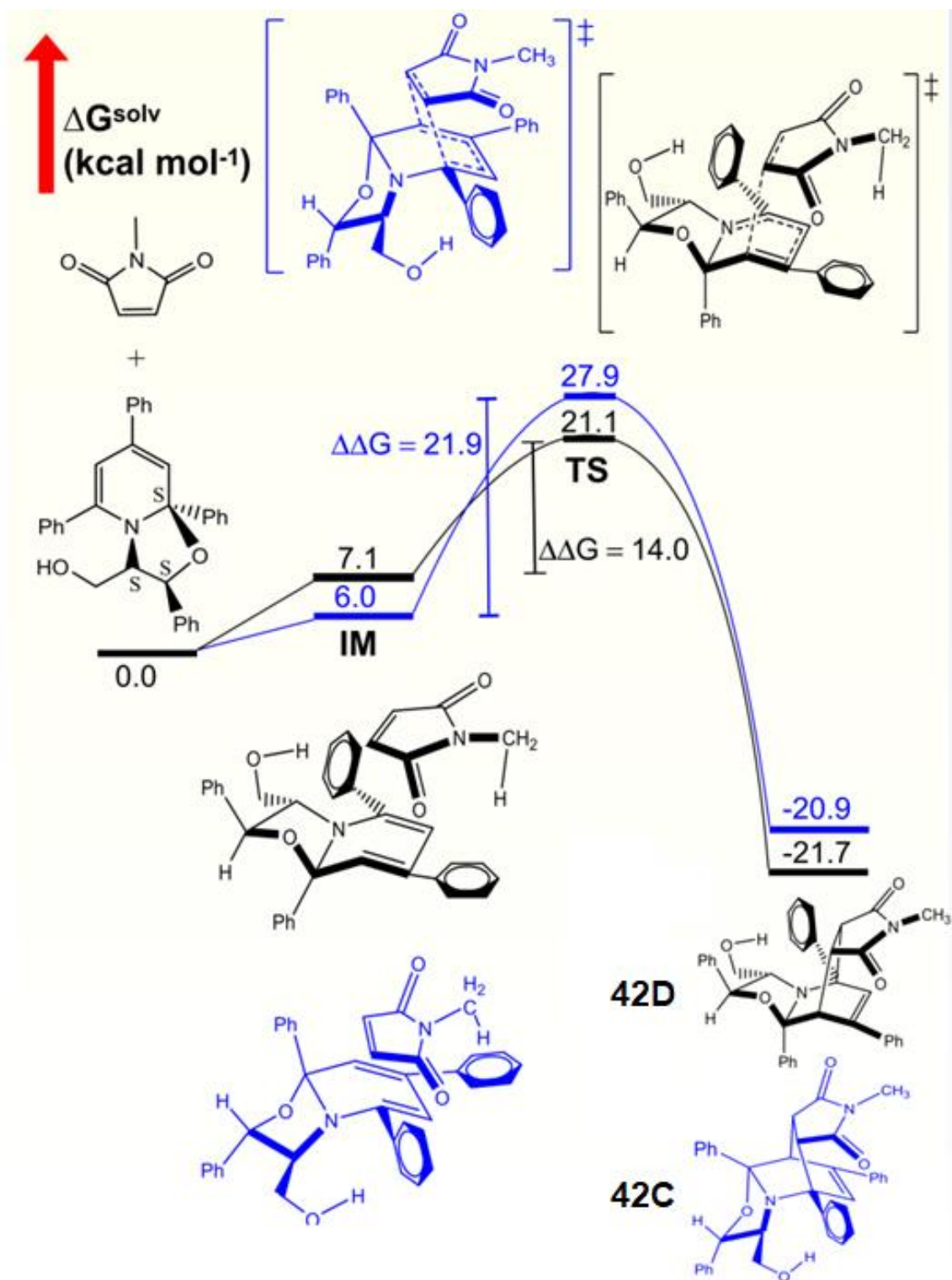


Figura 38. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 2S,3S,8aS-di-hidropiridina **13** com a *N*-metil-maleimida

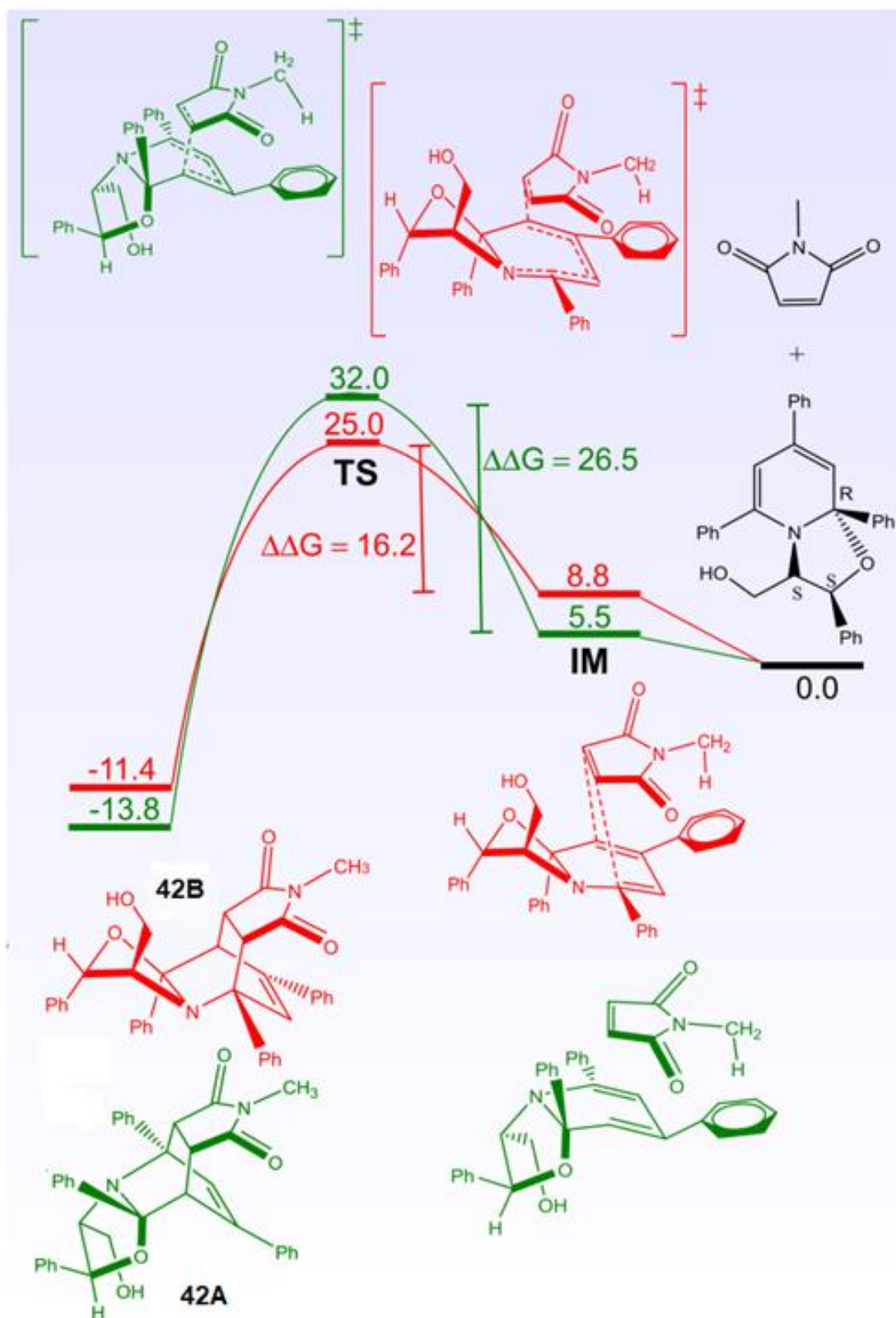


Figura 39. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 2S,3S,8aR-di-hidropiridina **13** com a *N*-metil-maleimida.

Os cálculos, assim efetuados, demonstraram que a formação do aduto **42D** se justifica cinética e termodinamicamente, já que o estado de transição que a ele conduz é o de menor energia. Além disso, o aduto **42D** é mais estável dos que os análogos **42A**, **42 B** e **42C**.

2.2.2. Adutos de Diels–Alder a partir da oxazolidina 11

Ao final da reação da oxazolidina **11** com a *N*-metil-maleimida, registrou-se o espectro de RMN de H do produto bruto da reação. Nesse espectro, havia um dubleto em 0,16 ppm, correspondendo ao grupo metila do anel da oxazolidina, e um singlete em cerca de 2,8 ppm, atribuível ao grupo metila ligado ao nitrogênio da porção imida. Estes sinais correspondiam ao produto majoritário. Porém, era também observado um dubleto, de muito menor intensidade, em cerca de 0,55 ppm, atribuível à outra isoquinuclidina isomérica. O sinal para o outro grupo metila do isômero minoritário coincidia com sinal, para o mesmo grupo no aduto majoritário, ambos a 2,8 ppm. Com base nesse espectro, foi possível determinar a proporção entre as duas isoquinuclidinas isoméricas (6:1) e também o rendimento da reação, contra um padrão interno (EDB). Verificou-se que a reação havia sido quantitativa.

O aduto majoritário era insolúvel em metanol, o que possibilitou seu isolamento, por mera adição de metanol ao produto bruto, seguida de filtração (11%). O filtrado foi roto-evaporado, rendendo um sólido, cujo espectro de RMN de H indicava que ainda estava largamente presente o aduto majoritário. Porém, havia, também, dois sinais atribuíveis a um novo composto: um dubleto em cerca de 0,56 ppm e um singlete em cerca de 2,7 ppm. Considerando que o sinal em 2,7 ppm não estava presente espectro de RMN de H do produto bruto, aventamos a hipótese de que teria havido isomerização do aduto

minoritário, gerando um novo composto, que apresentaria um dubleto a 0,56 ppm e um singlete a 2,7 ppm, ambos com interação compatível com três prótons metílicos.

Para investigar a hipótese de isomerização do produto minoritário, a reação foi repetida e o espectro de RMN do produto bruto foi registrado com diferentes intervalos de tempo. De fato, tornou-se evidente a isomerização do aduto minoritário, como pode ser observado pela comparação dos dois espectros de RMN de H apresentados na figura 40.

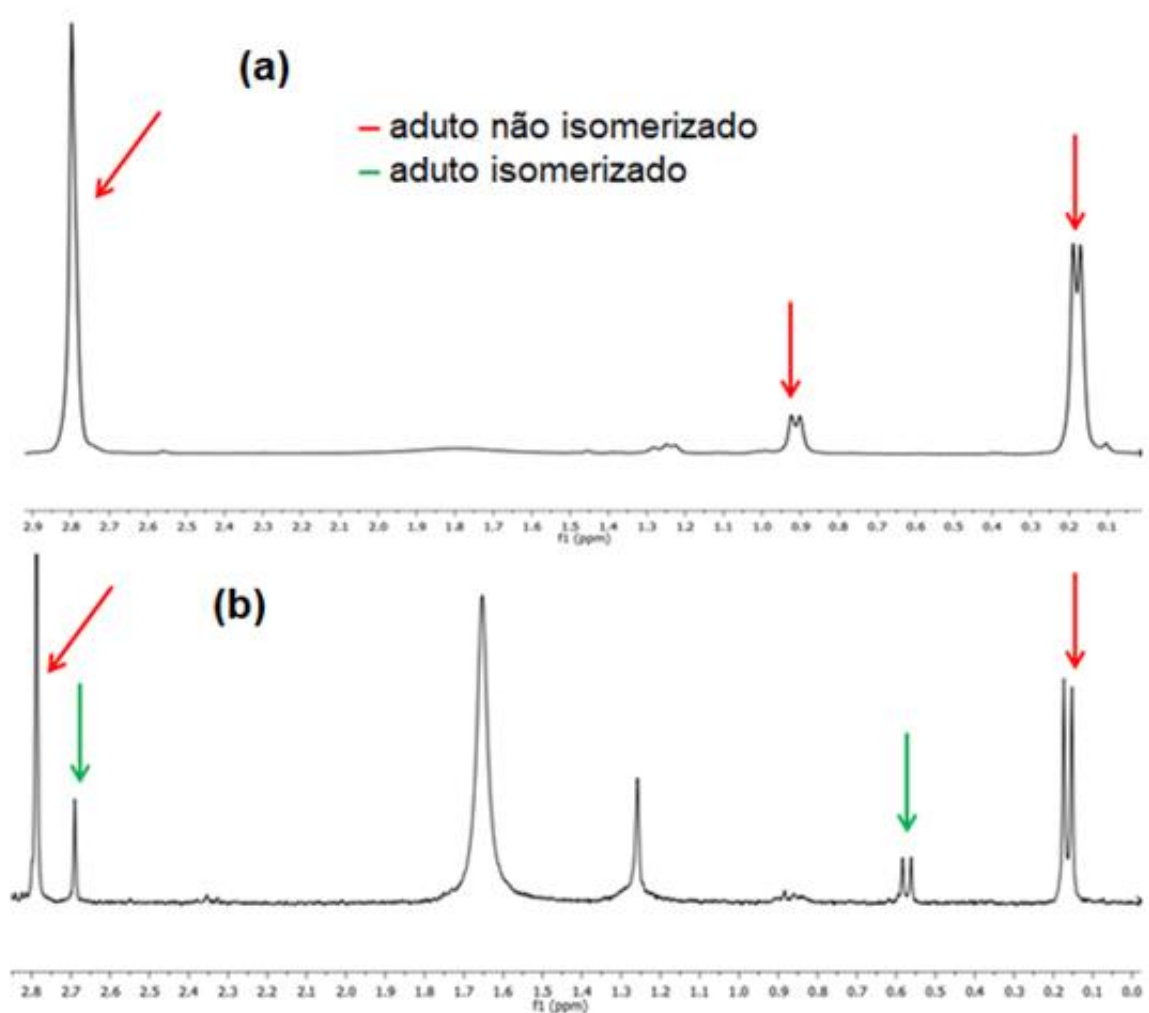


Figura 40. (a) espectro de RMN de H do produto bruto, em CDCl₃. (b) espectro de RMN de H do mesmo produto bruto, registrado após algum tempo.

Com o objetivo de determinar a estrutura molecular da isoquinuclidina isomerizada, tentou-se separá-la em coluna cromatográfica de sílica gel. Porém esta separação se mostrou muito difícil. O isolamento do aduto isomerizado só foi possível empregando o equipamento Isolera Prime, acoplado a um detector UV operando na faixa de 200-400 nm. O gradiente foi definido de acordo com os valores de R_f obtidos na cromatografia em camada delgada, utilizando como eluente, a mistura hexano:acetato (9:1). Desta forma, o aduto minoritário isomerizado foi obtido em 10% de rendimento, e os seus espectros de RMN de H foram registrados.

Neste ponto, era preciso decidir a que estruturas, dentre as quatro possíveis (Figura 41), correspondiam os adutos majoritário e minoritário.

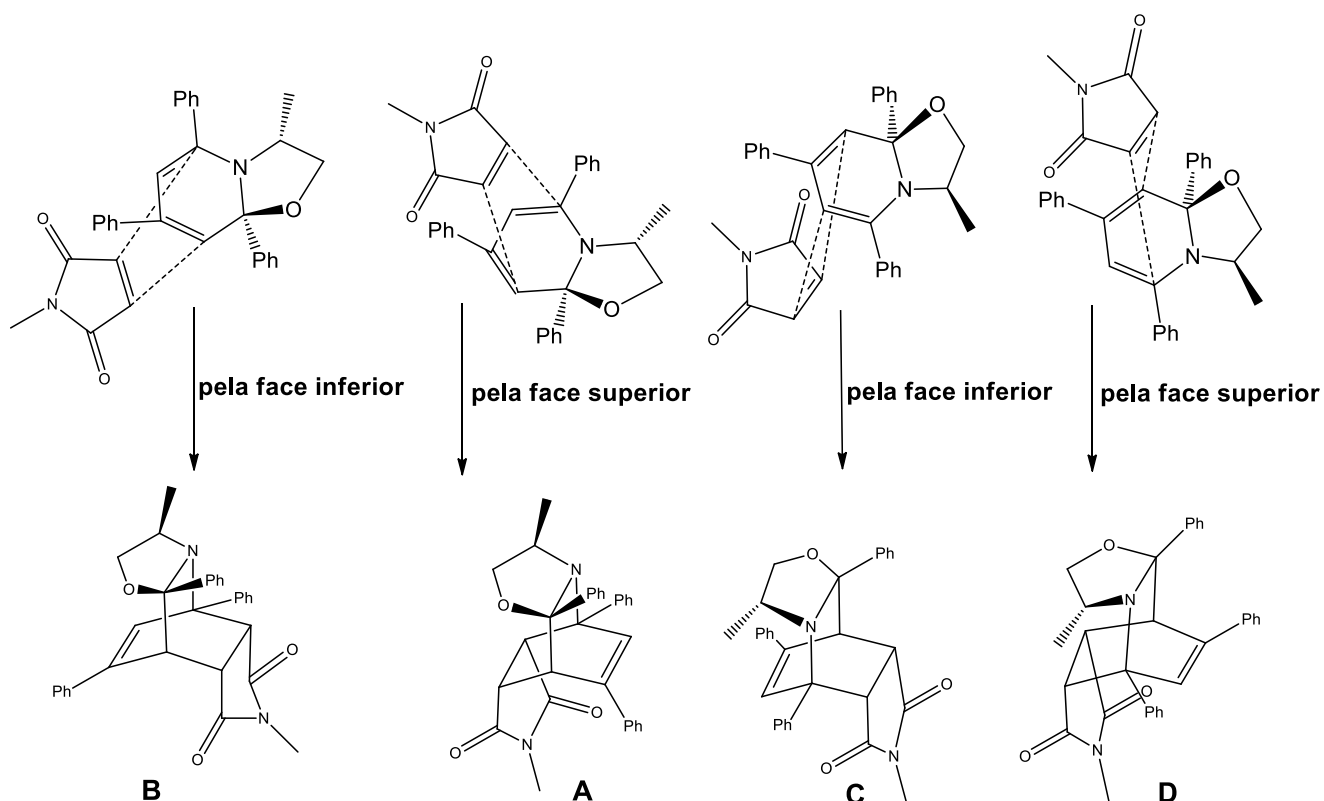


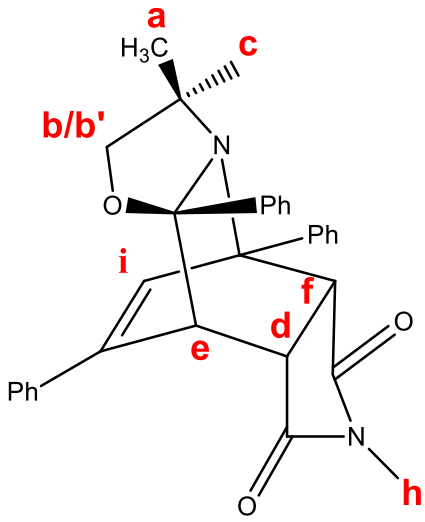
Figura 41. Possíveis adutos de Diels-Alder, formados pela reação da oxazolidina **11** e a *N*-metil-maleimida.

Com auxílio de experimentos HSQC, HMBC e NOESY as estruturas de do aduto majoritário e a do aduto minoritário isomerizado puderam ser determinadas. Para cada um desses compostos, as principais interações entre os prótons da estrutura foram evidenciadas pelo experimento NOESY, e estão apresentadas nas tabelas que se seguem:

Tabela 28. Interações observadas para grupos de prótons do aduto majoritário.

Aduto 43A	Sinal do próton	Interações
	0,16 (a)	3,04 (b) 3,29 (c)
	3,29 (c)	0,16 (a) 4,08 (e) 4,25 (d)
	4,25 (d)	3,29 (c) 4,08 (e)

Tabela 29. Interações observadas para grupos de prótons do aduto minoritário isomerizado.

Aduto 43B	Sinal do próton	Interações
	0,56 (a)	2,91 (b) 3,17 (c) aromáticos
	2,82 (d)	3,70 (f) 4,16 (e) aromáticos
	3,17 (c)	0,56 (a) 2,91 (b) 3,62 (b') aromáticos
	4,16 (f)	2,82 (d) aromáticos

Para que pudéssemos investigar o caminho da reação, incluindo as origens da isomerização observada, foram efetuados cálculos teóricos (DFT em nível M06-2X/cc-pVPZ). Os resultados obtidos, em termos de energias de ativação e estabilidade de produto, estão apresentados nas figuras 41 e 42.

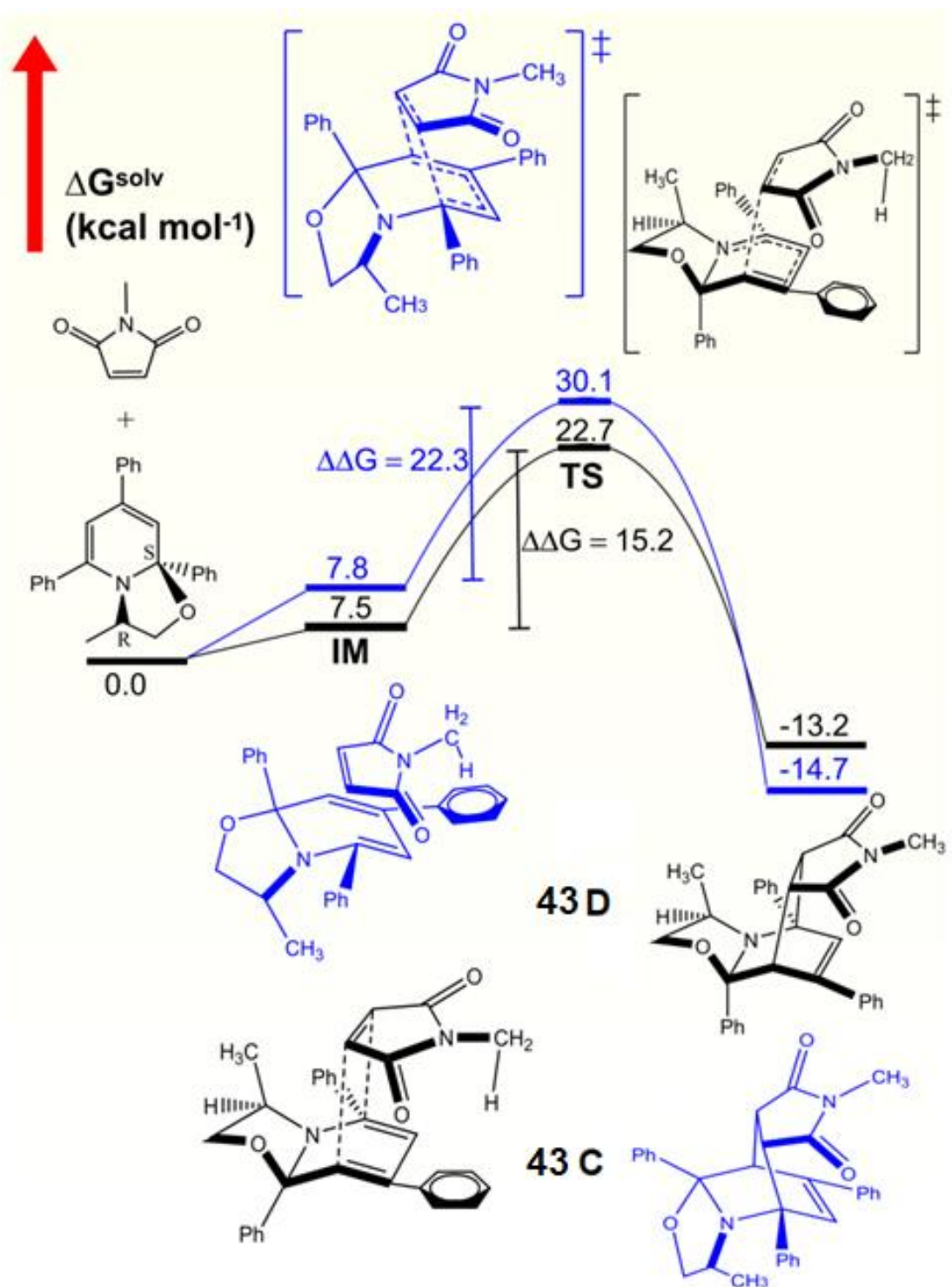


Figura 41. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 3*R*, 8*aS*-di-hidropiridina **11** com a *N*-metil-maleimida.

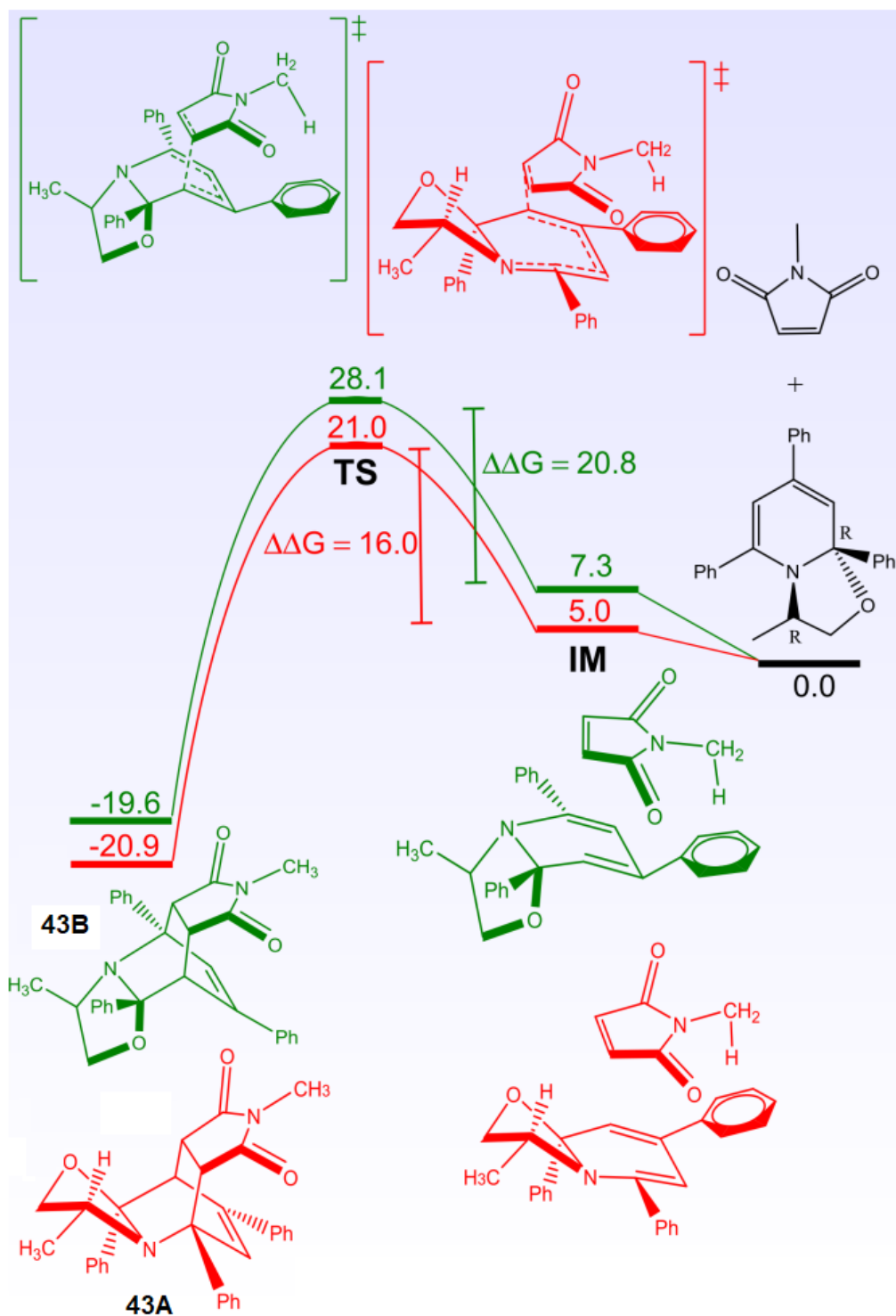


Figura 42. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 3*R*,8*aR*-di-hidropiridina **11** com a *N*-metil-maleimida.

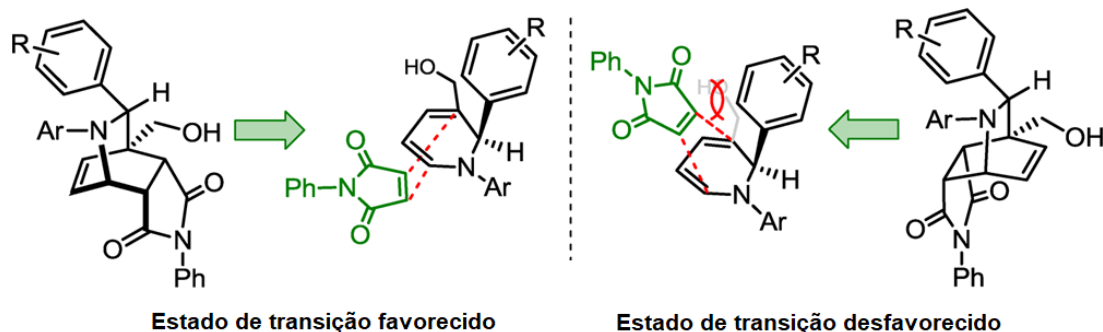
A tabela 30 sumaria as energias relativas calculadas para cada aduto:

Tabela 30. Energias relativas para os adutos **A-D** para a reação entre a *N*-metil-maleimida e a oxazolidina **11**.

Composto	Energia relativa	Energia Relativa
	Estado de Transição kcal.mol ⁻¹	Produto kcal.mol ⁻¹
A	21,0	-20,9
B	28,1	-19,6
C	30,1	-14,7
D	22,7	-13,2

Como se pode observar, o aduto **43A** forma-se com a menor energia de ativação e é, também, o composto mais estável. O segundo composto cineticamente favorável é o composto **43D** que, em princípio, seria o aduto minoritário. Tanto o aduto majoritário, como o minoritário seria formado pelo ataque da *N*-metil-maleimida à face superior de ambas as 1,2-di-hidropiridinas isoméricas. De fato, a face inferior, em ambos os casos, parece ser a mais impedida, pela presença de um grupo fenila (vide figura 30). Esta proposição tem respaldo em relato da literatura, em que uma 1,2-DHP, substituída na posição 2- por um grupo fenila, reagiu com a *N*-fenil-maleimida pela face oposta ao grupo fenila²⁶ (Esquema 50).

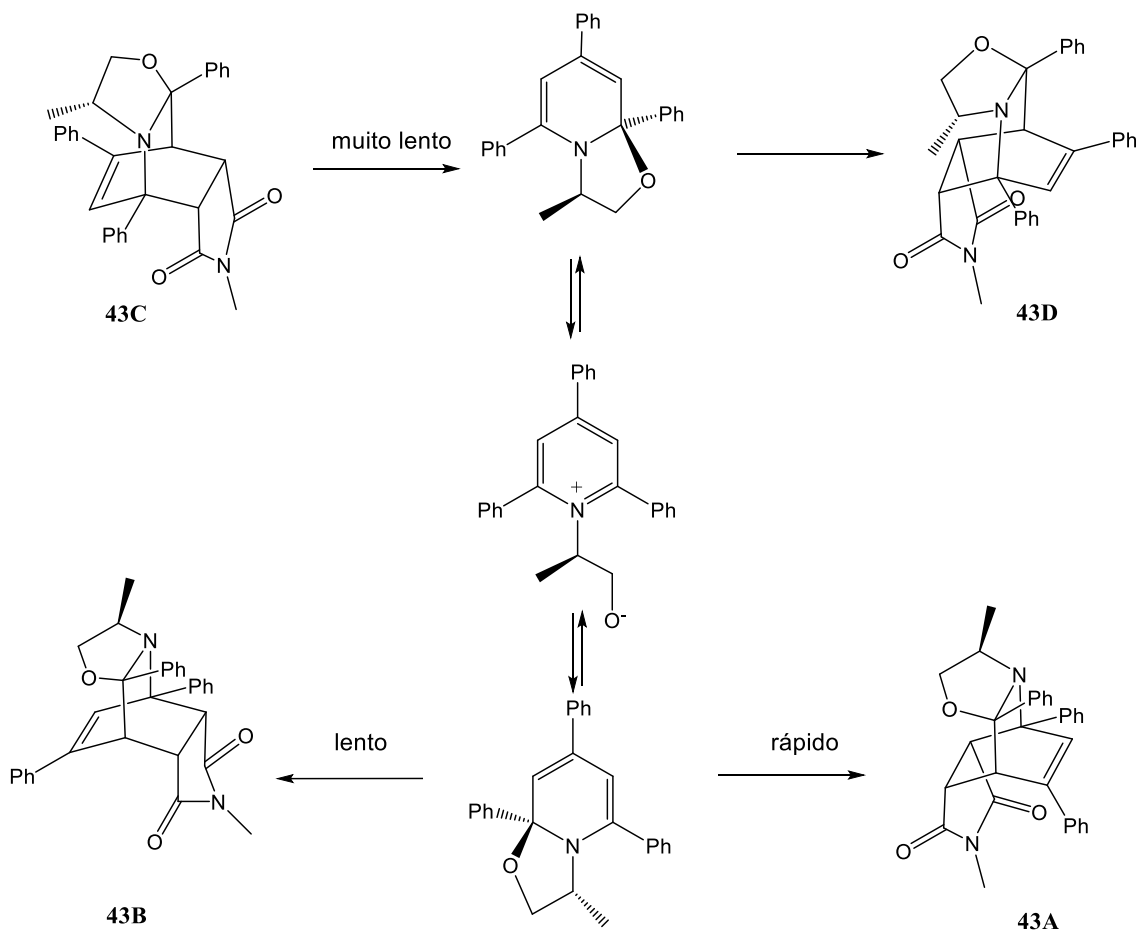
ESQUEMA 50



Concluiu-se, portanto, que o aduto **43D** se transforma no composto **43B** que, embora possua uma energia de ativação maior do que aquela para a formação de **43D**, é o segundo em estabilidade de produto.

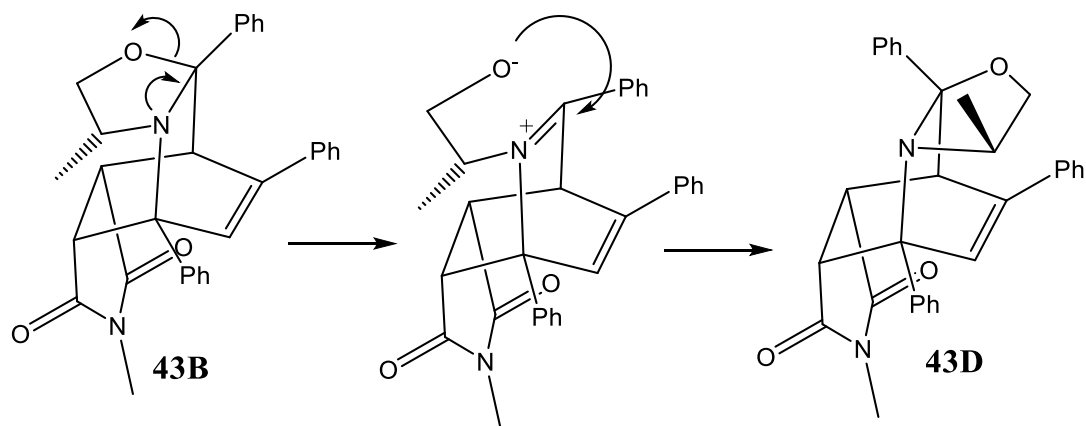
As reações de Diels-Alder com as duas 1,2-di-hidropiridinas isoméricas são estereoespecíficas e ocorrem com diferentes velocidades. Assim, partindo-se de uma mistura equimolar desses dienos, esperar-se-ia que o produto majoritário fosse formado em, no máximo, 50%. Porém, a reação foi quantitativa, com o produto majoritário formado em cerca de 86% estimado pelo uso de padrão interno (EDB). Para explicar esse resultado, é preciso recorrer a uma possível resolução cinética, baseada em um equilíbrio entre as duas oxazolidinas isoméricas. Desta forma, esse equilíbrio seria deslocado como resultado da formação do produto **43A**, cinética e termodinamicamente favorecido (Esquema 51).

ESQUEMA 51



Quanto à isomerização do produto minoritário (**43D**), a força motriz para sua ocorrência seria a formação de um produto mais estável. De fato, no aduto **43D** pode haver repulsão estérica entre o grupo metila do anel oxazolidínico e os prótons exo da junção com a porção imida. A isomerização, gerando **43B**, aliviaria essa tensão estérica. Um possível mecanismo para esse rearranjo está representado no esquema 52.

ESQUEMA 52



2.2.3 Adutos de Diels–Alder a partir da oxazolidina 12

Para a reação entre a *N*-metil-maleimida e a oxazolidina **12**, o registro do espectro de RMN de H do produto bruto, imediatamente após o término da reação apresentava um único sinal atribuível aos prótons metílicos ligados ao nitrogênio da porção imídica do aduto. Porém, um novo registro, após um tempo maior, revelou a existência de um aduto adicional. Havia dois singletos, na região entre 2,7 e 2,8 ppm, um deles atribuível ao aduto majoritário e o outro a um possível novo aduto, provindo da isomerização do aduto minoritário inicial. Esse aduto minoritário poderia não ser visível no espectro de RMN de H original, em virtude de uma coincidência de deslocamento químico para os prótons metílicos de ambos os adutos. Pela análise do espectro de RMN de H após a isomerização, foi possível estimar a proporção entre o aduto majoritário e o aduto minoritário isomerizado, como sendo 5:1 (Figura 43).

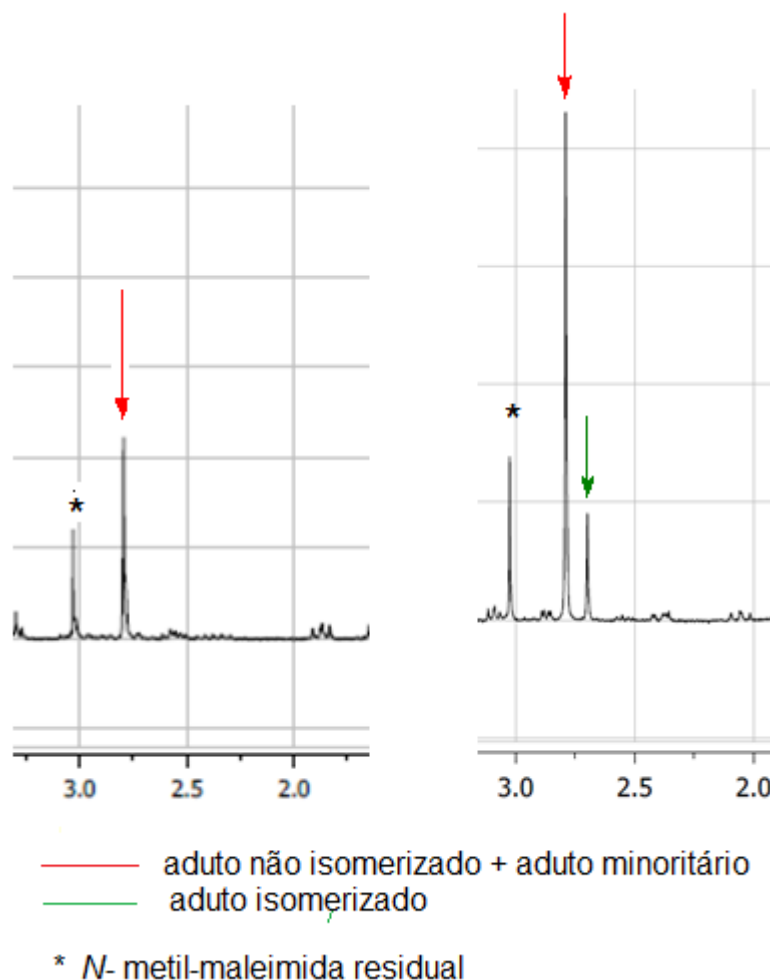


Figura 43. Espectros de RMN de H para dois produtos brutos da reação da *N*-metil-maleimida com a 1,2-di-hidropiridina **12**.

Apesar da larga predominância de um dos adutos no produto bruto da reação, não foi possível isolá-lo, utilizando uma coluna cromatográfica de sílica gel. Nesse processo, ocorria a gradativa isomerização do aduto minoritário, o que resultava em frações que, por vezes, apresentavam-se como uma mistura de três compostos (aduto majoritário + aduto minoritário + aduto minoritário isomerizado). Novamente, recorreremos à separação no equipamento Isolera Prime, acoplado a um detector UV, operando na faixa de 200-400 nm. O gradiente de solvente foi definido com base nos valores obtidos na cromatografia em camada delgada, utilizando como eluentes a mistura

hexano/acetato de etila nas proporções 3:1 e 2:1. Após uma exaustiva separação, foi possível obter pequenas massas do aduto majoritário e o aduto minoritário isomerizado. Todavia, empregando o experimento NOESY, foi possível determinar, inequivocamente, a estrutura desses adutos.

A reação de Diels-Alder havia sido realizada com uma mistura quase equimolar das duas oxazolidinas isoméricas **12**. Assim sendo, teoricamente seria possível a formação de quatro adutos isoméricos, como mostrado na figura 44.

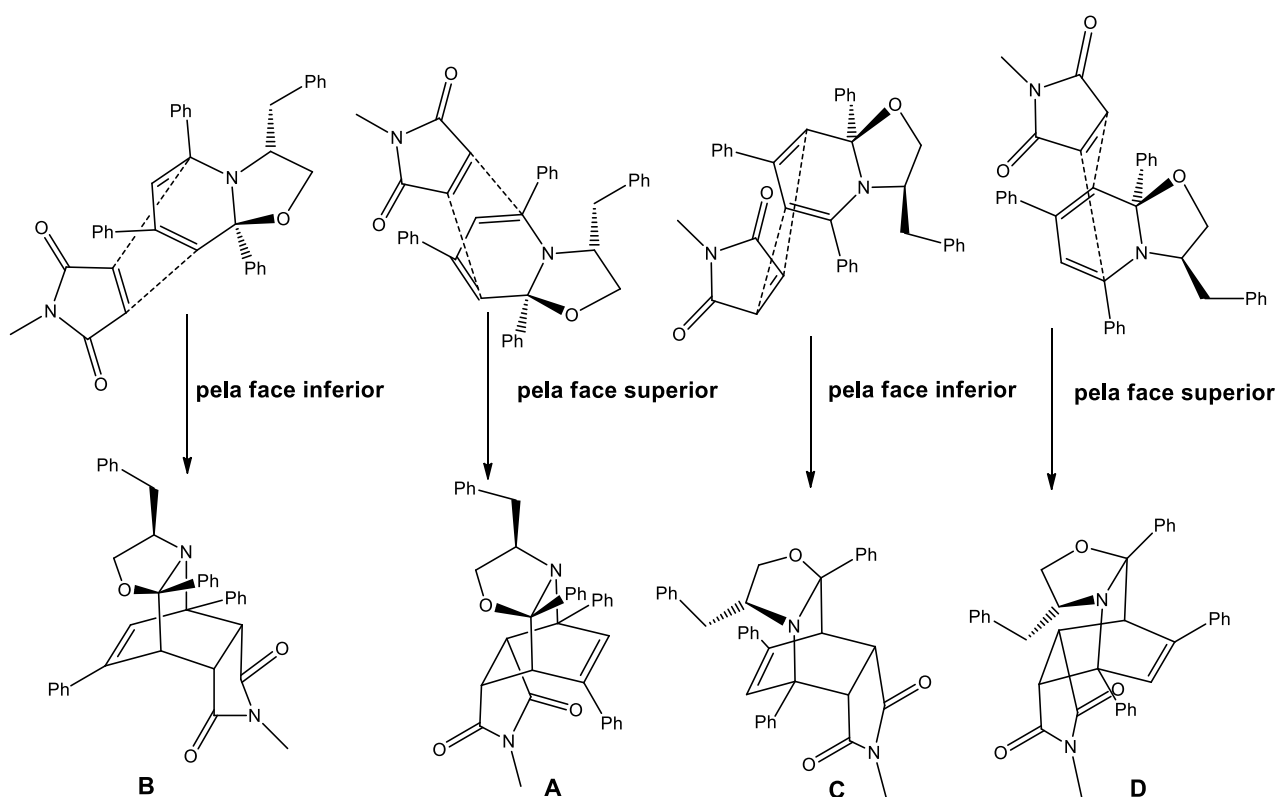


Figura 44. Possíveis adutos de Diels-Alder, formados pela reação da oxazolidina **12** e a *N*-metil-maleimida.

Os resultados do experimento NOESY, para cada um dos adutos isolados, demonstraram que o aduto majoritário tinha a estrutura **A** e o minoritário, a estrutura **B**

(vide figura 44). As tabelas que se seguem detalham as interações observadas entre determinados grupos de prótons.

Tabela 31. Interações observadas para grupos de prótons do aduto majoritário.

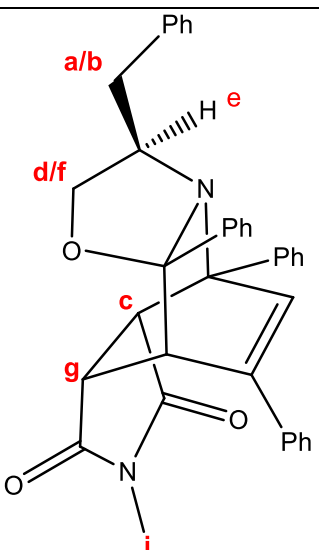
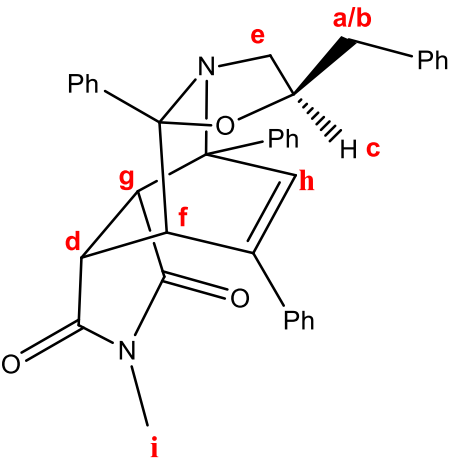
Aduto 44A	Sinal do próton	Interações
	1,62 (a)	1,86 (b) 3,40 (e) aromático
	3,40 (e)	1,62 (a) 1,86 (b) 3,86 (f) 4,26 (c) aromático
	3,86 (f)	3,40 (e) 3,98 (g) aromático
	4,25 (c)	3,40 (e) 3,98 (g) aromático

Tabela 32. Interações observadas sobre grupos de prótons do aduto minoritário isomerizado.

Aduto 44B	Sinal do próton	Interações
	2,05 (a)	2,40 (b) 3,09 (e) aromáticos
	2,87 (d)	3,83 (g) 4,16 (f) aromáticos
	3,27 (c)	2,05 (a) 3,09 (e) aromáticos
	3,83 (g)	2,87 (d) aromáticos

A hipótese de que o adutos **A** e **D** seriam os adutos inicialmente formados e de que o aduto **D** poderia isomerizar-se ao aduto **B**, foi investigada via cálculos teóricos, que

forneceram as energias relativas de cada aduto e dos estados de transição que as eles conduzem. As figuras 45 e 46 apresentam o resultado de tais cálculos para a oxazolidina de estereoquímica 3*R*,8*a**S* e para a oxazolidina 3*R*,8*a**R*, respectivamente.

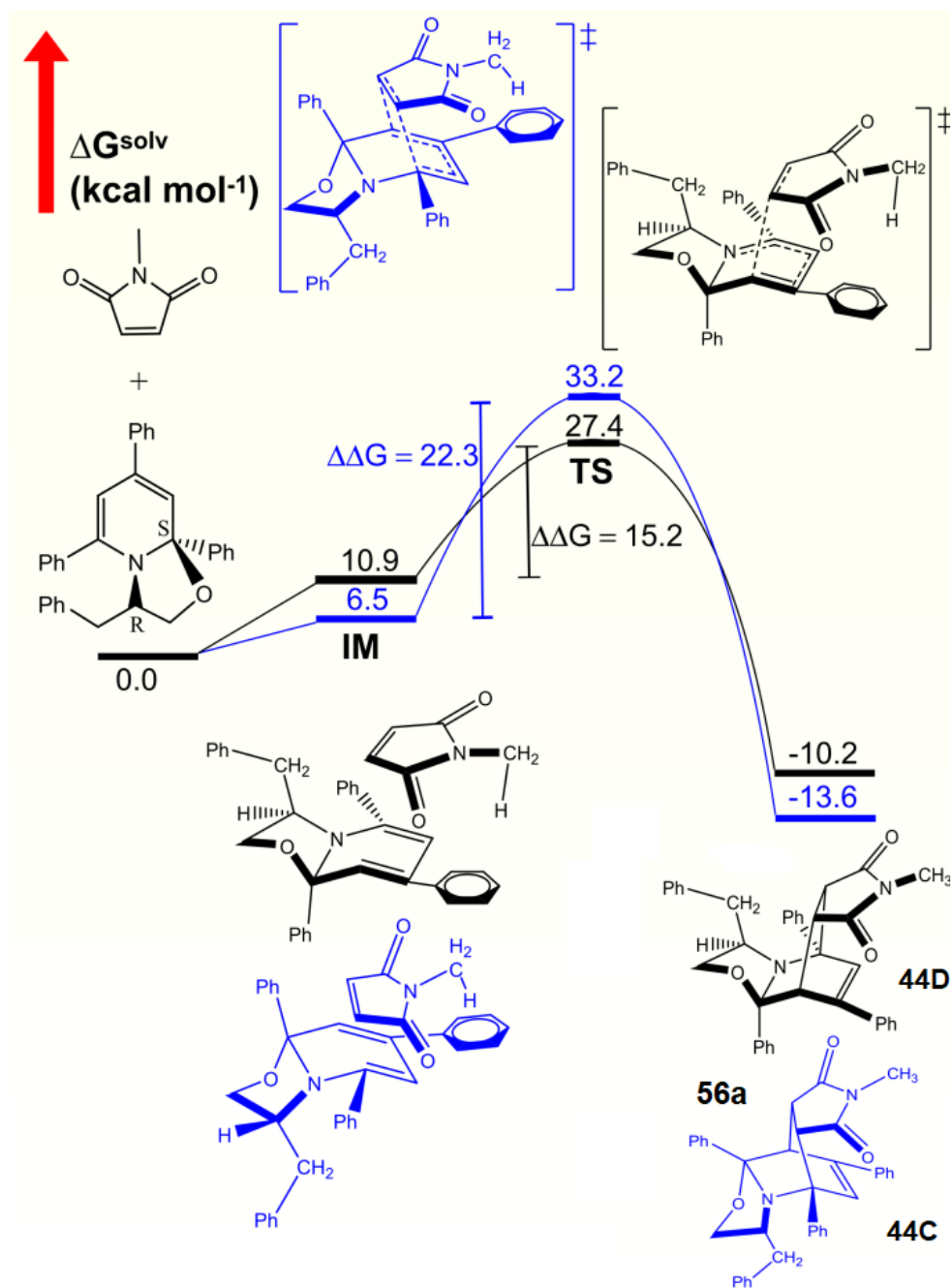


Figura 45. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 3*R*,8*a**S*-di-hidropiridina **12** com a *N*-metil-maleimida.

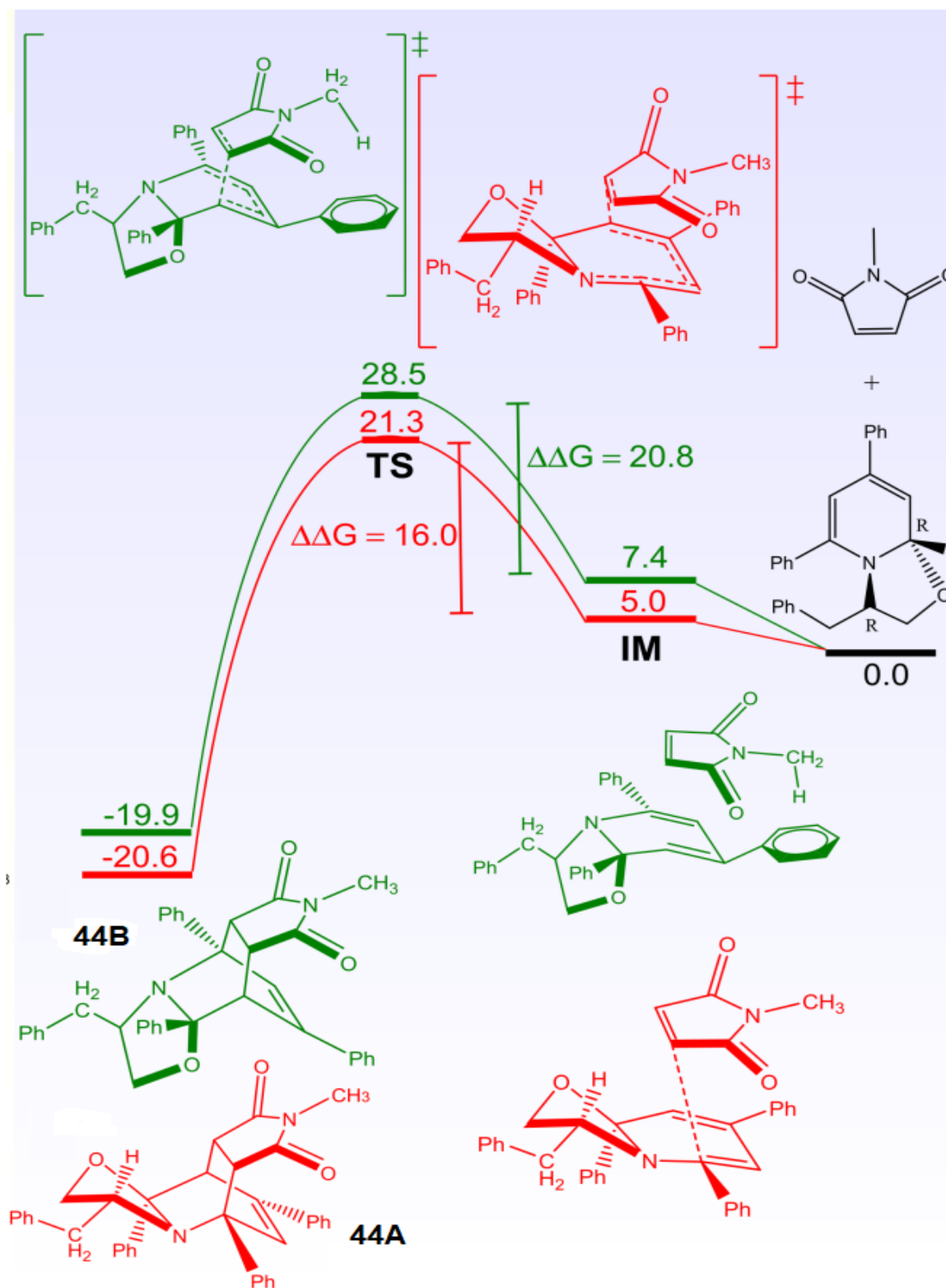


Figura 46. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 3R,8aR-di-hidropiridina **12** com a *N*-metil-maleimida.

A tabela 33 sumaria as energias relativas calculadas para cada aduto:

Tabela 33. Energias relativas para os adutos **A-D** para a reação entre a *N*-metil-maleimida e a oxazolidina **12**.

Composto	Energia relativa	Energia Relativa
	Estado de Transição kcal.mol ⁻¹	Produto kcal.mol ⁻¹
A	21,3	-20,6
B	28,5	-19,9
C	33,2	-13,6
D	27,4	-10,2

Para a reação da oxazolidina **12** com a *N*-maleimida, podem ser feitas as mesmas considerações formuladas para a reação da oxazolidina **11**, quais sejam (i) o aduto formado pelo estado de transição mais estável é o aduto **44A**. O outro aduto formado pelo ataque a face superior (menos impedida) é o aduto **44D**, que se isomeriza ao aduto **44B**, já que este é o segundo produto em uma ordem de estabilidade.

Essa perfeita analogia parece indicar que a estereoquímica do substituinte, ligado ao carbono adjacente ao nitrogênio anelar (no caso *R* para ambas as oxazolidinas) é determinante para o curso da reação.

2.2.4. Adutos de Diels-Alder a partir da oxazolidina **10**

A última reação de Diels-Alder por nós efetuada é aquela em que a oxazolidina **10** reagiu com a *N*-metil-maleimida. A oxazolidina **10** apresentava-se na forma de uma mistura equimolar de epímeros e, pelo registro do espectro de RMN de H na presença de padrão interno (EDB), foi possível observar que a reação era quantitativa. O espectro de RMN de H, registrado imediatamente ao final da reação, apresentava sinais

atribuíveis a dois adutos isoméricos, na proporção de 6 : 1. Surpreendentemente, o registro do mesmo produto bruto, após algum tempo, apresentou novos sinais, de multiplicidade compatível com a estrutura de dois novos adutos, os quais poderiam ter se originado da isomerização dos adutos originais. (Figura 47).

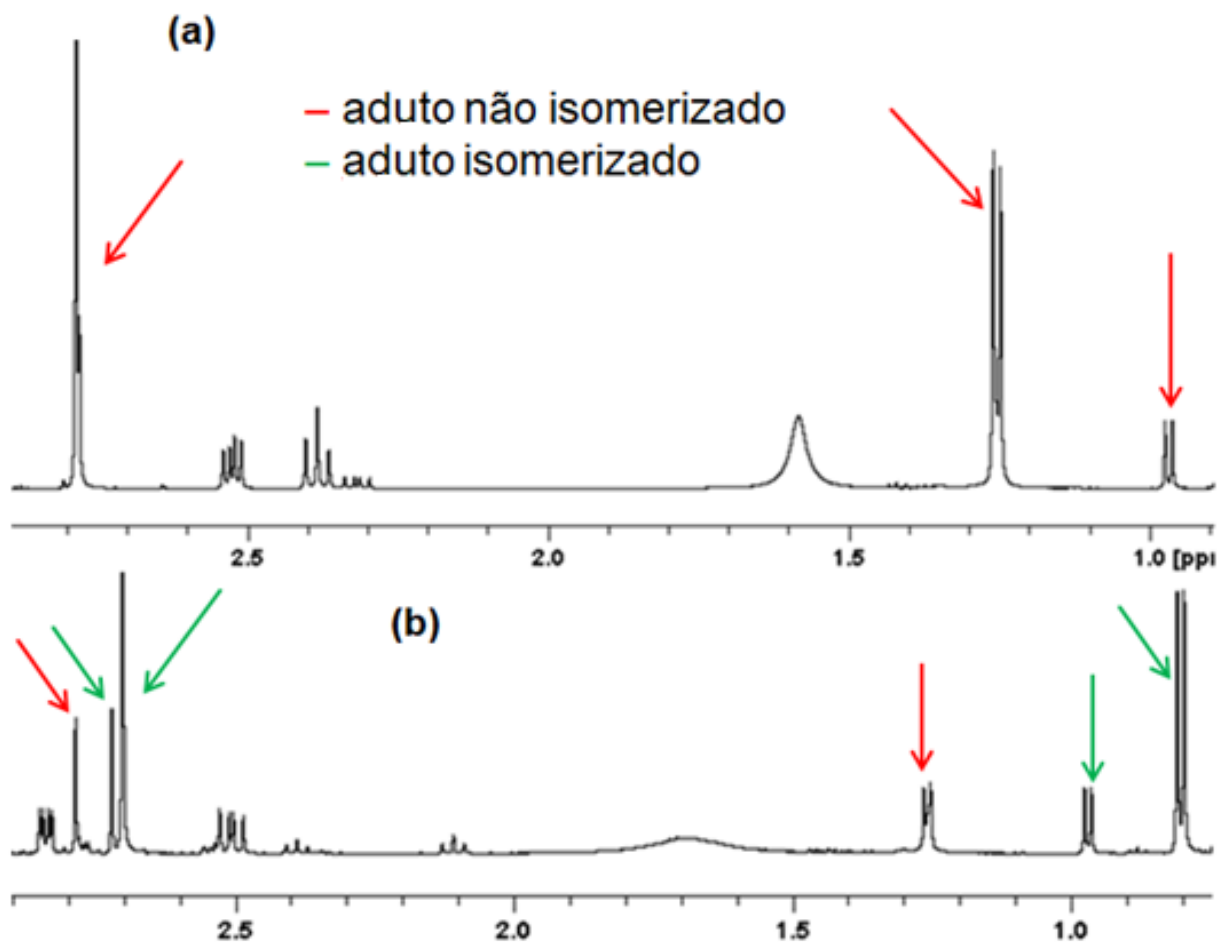


Figura 47. (a) espectro de RMN de H do produto bruto, em CDCl_3 . (b) espectro de RMN de H do mesmo produto bruto, registrado após algum tempo.

Os deslocamentos químicos correspondentes a cada um dos quatro adutos estão sumariados na tabela 34.

Tabela 34. Deslocamentos químicos observados nos espectros da figura 35 e que correspondem a diferentes adutos, formados na reação de Diel-Alder da oxazolidina **10**.

	CH₃ ligado ao anel oxazolidínico (ppm)	CH₃ ligado nitrogênio imídico (ppm)
Espectro (a)	0,98	2,80
	1,27	2,80
Espectro (b)	0,80	2,65
	0,98	2,70

Evidentemente, a ocorrência desta dupla isomerização complicou sobremaneira o processo de isolamento dos adutos formados por cromatografia emcoluna de sílica. Cabe esclarecer que havíamos tentado dissolver o produto bruto em metanol, na tentativa de isolar um dos adutos ou promover a isomerização total dos adutos originais, o que conduziria a uma mistura de apenas dois adutos. Pela adição de metanol, foi possível obter o aduto majoritário, como um sólido insolúvel, mas ainda impurificado por uma pequena quantidade de outro aduto. Este aduto poderia apresentar uma das quatro estruturas representadas na figura 48.

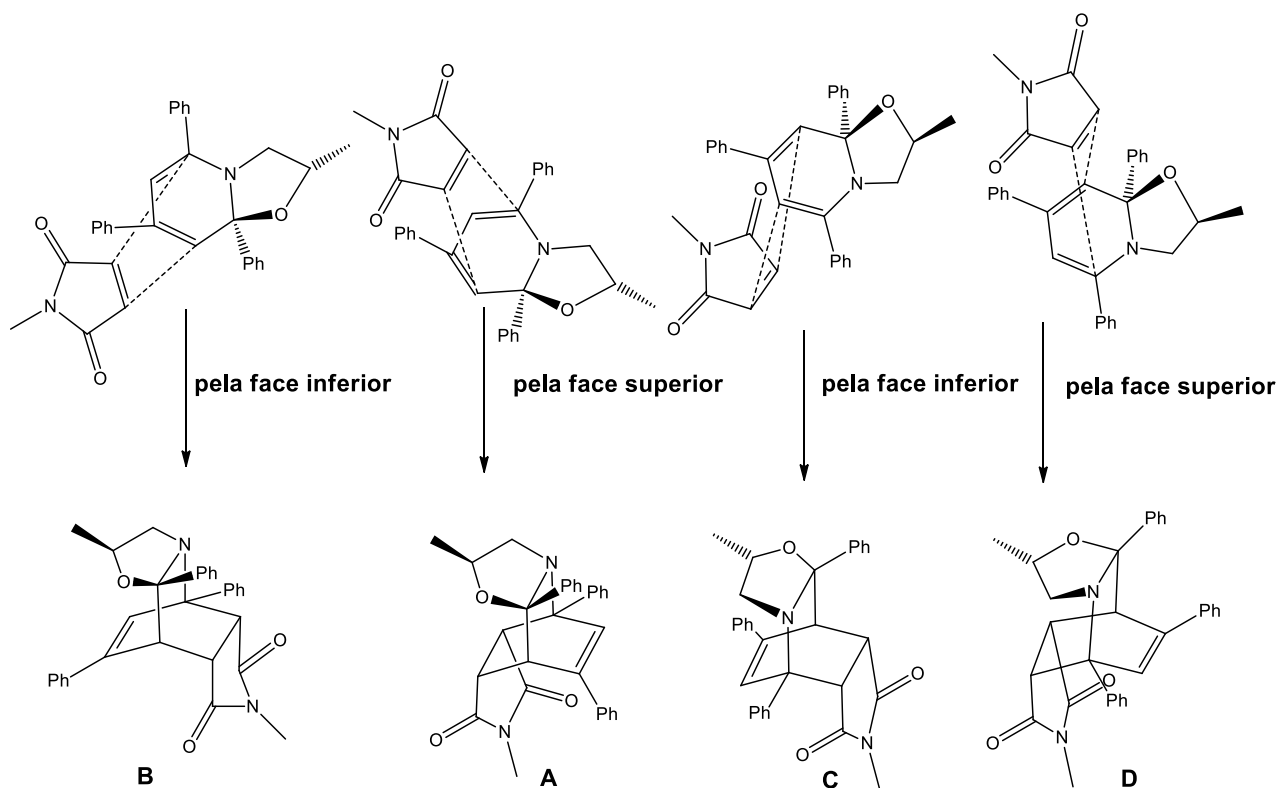
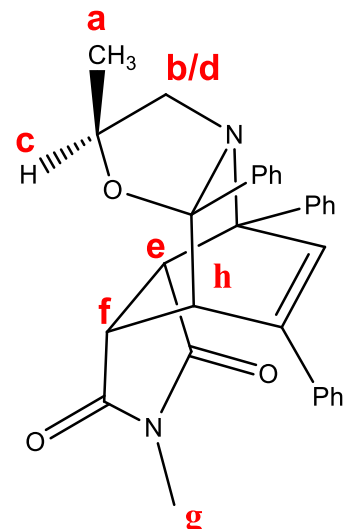


Figura 48. Possíveis adutos de Diels-Alder, formados pela reação da oxazolidina **10** e a *N*-metil-maleimida.

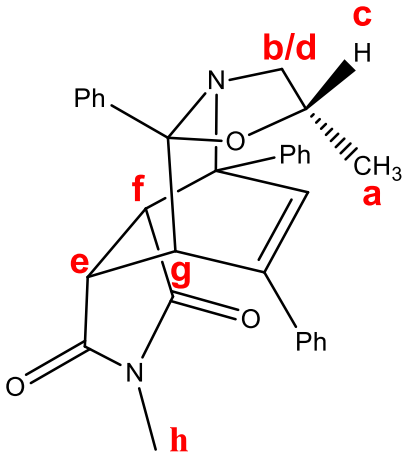
O produto bruto da reação de Diels-Alder foi mantido em contato com metanol por 24 horas. Ao registrar-se um novo espectro de RMN de H do produto bruto, foi possível efetuar irradiações seletivas, utilizando o programa de RMN NOE 1D. Estas irradiações permitiram determinar as estruturas dos quatro componentes da mistura bruta. A irradiação dos sinais majoritários indicou que pertenciam ao aduto **45A**, pois não foram detectadas interações entre o grupo metila do anel oxazolidínico com os prótons *exo* da junção com a porção imídica. Coerentemente, havia interação entre os prótons **d** e **f**, reforçando a hipótese de que o anel da oxazolidina está oposto à dupla olefínica (Tabela 35).

Tabela 35. Interações observadas sobre grupos de prótons do aduto majoritário.

Aduto 45A	Sinal do próton irradiado	Sinal do próton afetado
	1,27 (a)	2,38 (b) 3,77 (c)
	2,38 (b)	2,52 (d) 4,31 (e)
	2,52 (d)	1,27 (a) 2,38 (b) 3,77 (c)
	4,31 (e)	2,38 (b) 4,02 (f)

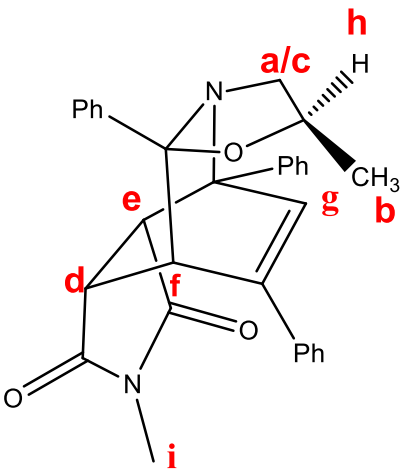
Uma vez esclarecida a estrutura do aduto majoritário, sua isomerização deveria produzir o aduto **45C**. Nesse aduto, o grupo metila da porção oxazolidínica estaria voltado para a dupla olefínica e, portanto, submetido a um efeito anisotrópico. Assim sendo, esperar-se-ia, para o grupo metila do aduto **45C**, um valor de deslocamento químico menor do que o observado para o aduto **45A**. De fato, empregando o experimento NOE-1D seletivo, foi possível atribuir ao aduto, com sinal para o grupo metila em 0,80 ppm, a estrutura do aduto **45C** (vide tabela 36).

Tabela 36. Interações observadas sobre grupos de prótons **45A** isomerizado.

Aduto 45C	Sinal do próton irradiado	Sinal do próton afetado
	0,80 (a)	2,53 (b) 3,76 (c)
	2,53 (b)	0,80 (a) 3,05 (d) aromáticos
	2,84 (e)	3,51 (f) 4,20 (g)
	3,51 (f)	2,84 (e) aromáticos
	3,76 (c)	0,80 (a) 3,05 (d) aromáticos

Para ambos os adutos restantes, o grupo metila do anel da oxazolidina era visível, no espectro de RMN de H, em 0,98 ppm. Para grupo metila ligado ao nitrogênio imínico, eram observados dois valores de deslocamento químico: 2,65 ppm ou 2,73 ppm, cada um atribuível a um dos adutos em questão. O experimento NOE-1D para o aduto cujo grupo metila ligado ao nitrogênio, no espectro de RMN de H, estava em 2,73 ppm, revelou tratar-se do aduto minoritário isomerizado (**45B**) (vide tabela 37).

Tabela 37. Interações observadas sobre grupos de prótons do aduto minoritário isomerizado.

Aduto 45B	Sinal do próton irradiado	Sinal do próton afetado
	2,10 (a)	0,98 (b) 3,02 (c)
	2,77 (d)	3,36 (e) 4,18 (f)
	3,02 (c)	0,98 (b) 3,56 (h)
	3,56 (h)	0,98 (b) 2,10 (a) 3,02 (c)

Para a reação de Diels-Alder com oxazolidina **10**, também foram efetuados cálculos teóricos, que estão apresentados nas figuras 49 e 50.

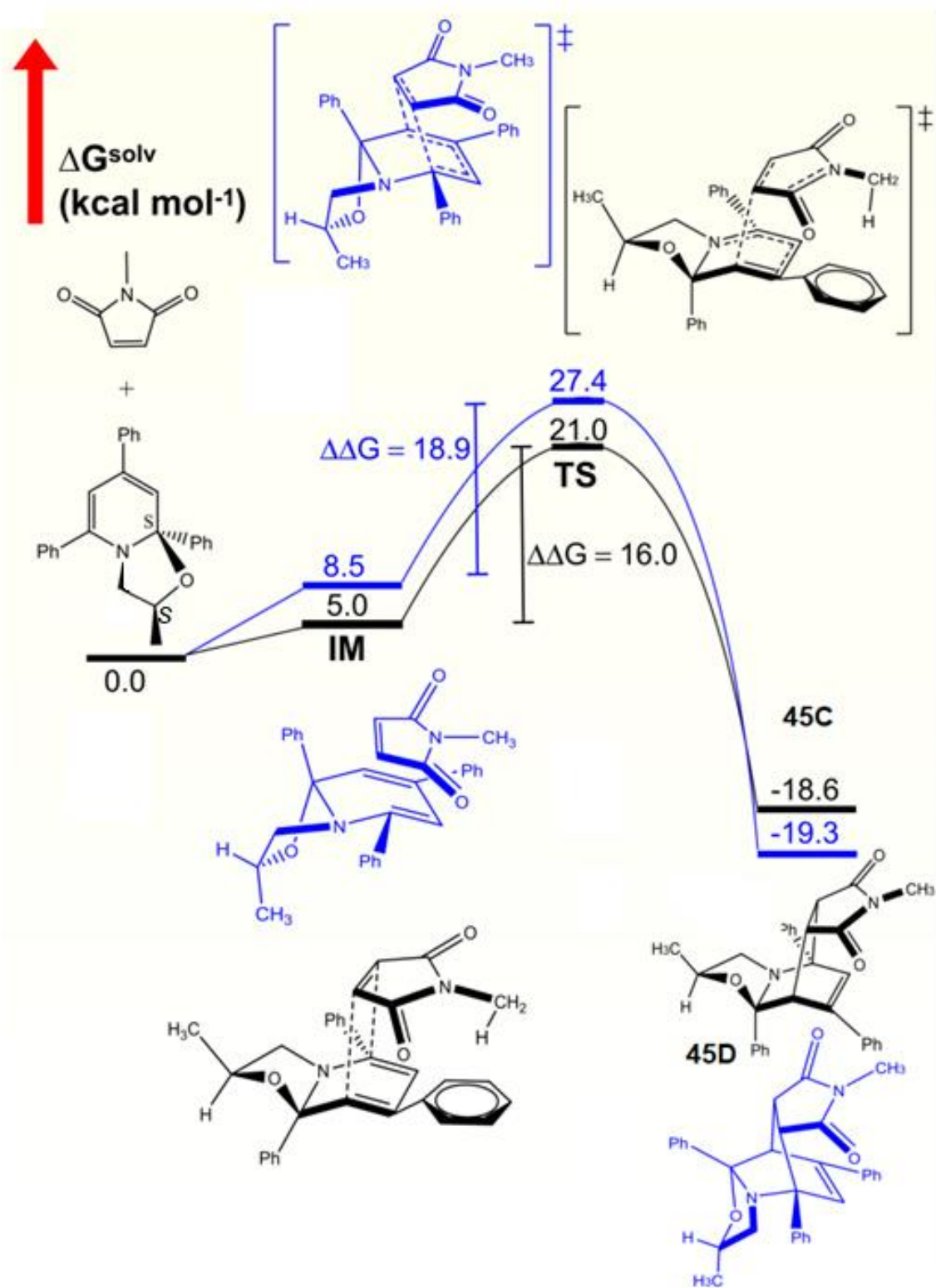


Figura 49. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 2*S*,8*aS*-di-hidropiridina **10** com a *N*-metil-maleimida.

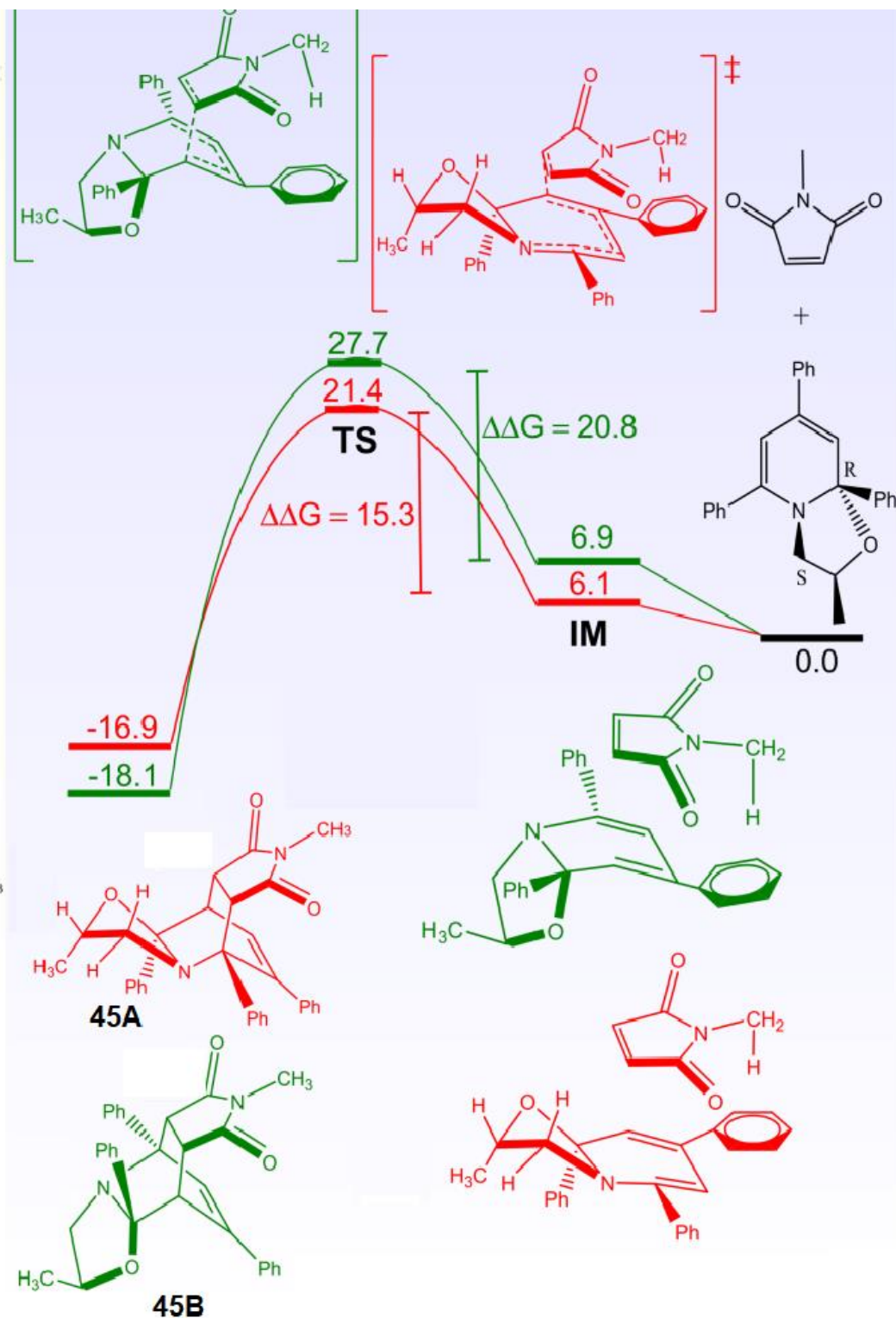


Figura 50. Diagrama de energia do mecanismo de reação de formação dos adutos de Diels-Alder a partir da 2*S*,8*aR*-di-hidropiridina **10** com a *N*-metil-maleimida.

Tabela 38. Energias relativas para os adutos **A-D** para a reação entre a *N*-metil-maleimida e a oxazolidina **10**.

Composto	Energia relativa	Energia Relativa
	Estado de Transição kcal.mol ⁻¹	Produto kcal.mol ⁻¹
A	21,4	-16,9
B	27,7	-18,1
C	27,4	-19,3
D	21,0	-18,6

Como se pode observar, as energias de ativação para a formação de **45A** e **45D** são bastantes próximas. Porém, o aduto **45D** é mais estável. Dessa forma, esperar-se-ia que **45D** fosse o aduto majoritário, o que não está de acordo com o resultado do experimento NOESY. Porém, a favor da formação do aduto **45A**, vale considerar que, no aduto **45D**, o grupo metila do anel da oxazolidina aponta para os prótons *exo* da porção imídica. Esta tensão estérica não está presente no aduto **45A**. Assim sendo, considerando apenas este fator, esperar-se-ia que o aduto **45A** fosse mais estável do que o aduto **45D**. Quanto à aproximação do dienófilo, ela parece ser menos impedida para a formação do estado de transição que conduz a **45A**. Por outro lado, em concordância com os cálculos teóricos, é bastante razoável que o aduto **45A** se isomerize ao aduto **45C** pois, desta forma, haverá um ganho de estabilidade.

3. Parte experimental

3.1. Generalidades

Os espectros de RMN de H e C-13 foram registrados em um aparelho Varian Inova 300, na frequência de 300 MHz e no equipamento Bruker, modelo AIII-500, na frequência de 500 MHz.

Os espectros de RMN bidimensionais (NOESY, HMBC, HMQC) e NOE 1D diferencial foram registrados no aparelho Bruker, modelo AIII-500, na frequência de 500 MHz.

Os espectros de massas de alta resolução com ionização com eletrospray foram realizados pelo Laboratório do Prof. Dr. Massuo Jorge Kato IQ-USP, utilizando o espectrômetro de massa Bruker micrOTOF-QII .

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

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

O isolamento e purificação dos compostos foi realizada utilizando o equipamento de cromatografia flash Isolera Prime com detector de UV 254 nm.

A separação analítica dos vários produtos foi efetuada utilizando o cromatógrafo líquido Shimadzu (Kyoto, Japan) acoplado ao espectrômetro de massa Bruker micrOTOF-QII .

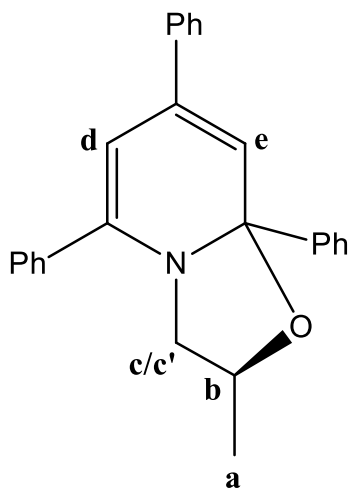
Os reagentes utilizados neste trabalho eram de origem Merck, Sigma-Aldrich e Oakwood Chemical.

Os solventes utilizados neste trabalho eram todos de origem Merck e Synth.

3.2. Preparação das oxazolidinas a partir dos sais de piridínio 1–4

Procedimento geral: Em um balão, contendo o sal de piridínio (0,15 mmol) em 4 mL de tolueno, foi adicionado 0,64 mL (1,5 mmol) de solução aquosa de hidróxido de sódio 10 % m/v. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente por 5h. Após o tempo reacional para total consumo do sal de piridínio, a fase orgânica foi separada e evaporou a fase orgânica sob pressão reduzida. Os produtos não foram isolados, devido à sua instabilidade. Foram empregados diretamente, sem purificação, nas reações de cicloadição de Diels-Alder.

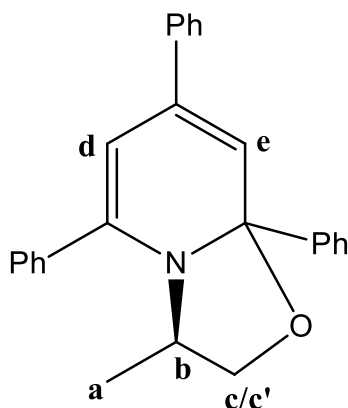
3.3. Caracterização dos produtos por RMN de H



(2S)-2-Metil-4,6,7a-trifenil-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzofurano (**10**): após 5h de reação foi obtido um sólido amarelo. Rendimento: 86%. r.d. 1:1,2.

Majoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,67–7,59 (m, 8H, **Ar**); 7,55–7,51 (m, 4H, **Ar**); 7,44–7,29 (m, 18H, **Ar**); 5,68 (sl, 1H, **e**); 5,68 (sl, 1H, **f**); 3,95 (dd, 1H, $J= 12,9$ Hz e 6,3 Hz, **b**); 3,60 (dd, 1H, $J= 10,2$ Hz e 7,2 Hz, **a**); 3,13–3,05 (m, 1H, **a**); 1,19 (d, 3H, $J= 6,2$ Hz, **c**).

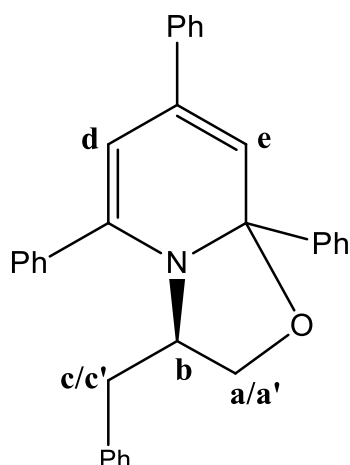
Minoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,67–7,59 (m, 8H, **Ar**); 7,55–7,51 (m, 4H, **Ar**); 7,44–7,29 (m, 18H, **Ar**); 5,75 (sl, 1H, **e**); 5,71 (sl, 1H, **f**); 3,84 (m, 1H, **b**); 3,60 (dd, 1H, $J= 10,2$ Hz e $7,2$ Hz, **a**); 3,13 – 3,05 (m, 1H, **a'**); 1,26 (d, 3H, $J= 5,7$ Hz, **c**).



(3*R*)-3-Metil-4,6,7a-trifenil-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofurano (**11**): após 5h de reação foi obtido um sólido amarelo. Rendimento: 90%. r.d.1:1,4.

Majoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,93–7,24 (m, 15H, **Ar**); 5,63 (d, 1H, $J= 1,6$ Hz, **e**); 5,62 (d, 1H, $J= 1,6$ Hz, **f**); 3,76 (dq, 1H, $J= 6,3$ Hz e $3,1$ Hz, **b**); 3,68 (dd, 1H, $J= 7,5$ Hz e $6,3$ Hz, **c**); 3,42 (dd, 1H, $J= 7,6$ Hz e $3,1$ Hz, **c'**); 1,00 (d, 3H, $J= 6,5$ Hz, **a**).

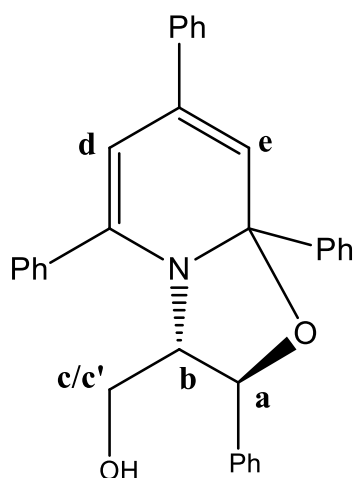
Minoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,93 -7,24 (m, 15H, **Ar**); 5,96 (d, 1H, $J= 1,2$ Hz, **e**); 5,81 (d, 1H, $J= 1,2$ Hz, **f**); 4,12 (dq, 1H, $J= 6,0$ Hz e $1,8$ Hz, **b**); 3,94 (dd, 1H, $J= 8,3$ Hz e $5,7$ Hz, **c**); 3,62 (dd, 1H, $J= 8,3$ Hz e $1,9$ Hz, **c'**); 0,97 (d, 3H, $J= 6,3$ Hz, **a**).



(3*R*,3*aS*)-3-Benzil-4,6,7*a*-trifenil-2,3,3*a*,7*a*-tetrahidrobenzofurano (**12**): após 5h de reação foi obtido um sólido amarelo. Rendimento: 60%. r.d.1,2 : 1.

Majoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,94–7,03 (m, 15H, **Ar**); 6,77– 6,58 (m, 5H, **Ar**); 6,01 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, **e**); 5,85 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, **f**); 4,14 (m, 1H, **b**); 3,77 (d, 1H, $J = 9$ Hz, **c**); 3,63 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz e 2,6 Hz, **c'**); 2,99 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz e 3,6 Hz, **a**); 2,58 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz e 10,7 Hz, **a'**).

Minoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,94–7,03 (m, 15H, **Ar**); 6,77–6,58 (m, 5H, **Ar**); 5,68 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, **e**); 5,66 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, **f**); 3,78 (m, 1H, **b**); 3,69 (dd, 1H, $J = 5,4$ Hz e 1,2 Hz, **c**); 3,41 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz e 6 Hz, **c'**); 2,76 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz e 2,7 Hz, **a**); 2,35 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz e 11,5 Hz, **a'**).



(2*S*,3*S*)-2,5,7,8a-tetrafenil-3,8a-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-3-il)metanol (**13**):

obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 94%. r.d.10:1

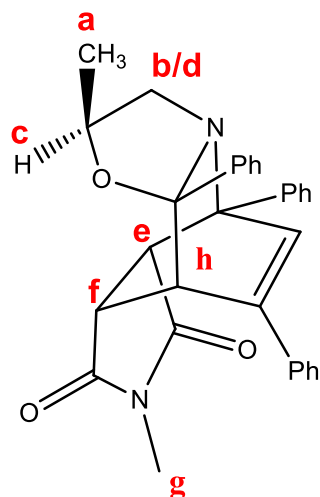
Majoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,78–7,72 (m, 1H, **Ar**); 7,64 (dd, J = 12,2 e 5,1 Hz, 2H, **Ar**); 7,51 (dd, J = 6,1 e 4,8 Hz, 2H, **Ar**); 7,47–7,39 (m, 5H, **Ar**); 7,39–7,28 (m, 9H, **Ar**); 7,25–7,15 (m, 1H, **Ar**); 5,78 (d, 1H, J = 1,5 Hz, **f**); 5,58 (d, 1H, J = 1,6 Hz, **e**); 4,83 (d, 1H, J = 3,7 Hz, **a**); 3,79–3,69 (m, 1H, **b**); 3,39 (ddd, 1H, J = 12,0 Hz, 10,1Hz e 6,2 Hz, **c**); 3,09 (ddd, 1H, J = 11,1 Hz, 8,2 Hz e 6,8 Hz, **c'**).

Minoritário: RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,78–7,72 (m, 1H, **Ar**); 7,64 (dd, J = 12,2 e 5,1 Hz, 2H, **Ar**); 7,51 (dd, J = 6,1 e 4,8 Hz, 2H, **Ar**); 7,47–7,39 (m, 5H, **Ar**); 7,39–7,28 (m, 9H, **Ar**); 7,25–7,15 (m, 1H, **Ar**); 6,29 (d, 1H, J = 1,2 Hz, **f**); 6,04 (d, 1H, J = 1,2 Hz, **g**); 5,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz, **b**); 5,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz, **d**); 4,53 (dd, 1H, J = 10,4 Hz e 2,7 Hz, **b'**); 3,99 – 3,92 (m, 1H, **c**); 3,39 (ddd, 1H, J = 12,0 Hz, 10,1Hz e 6,2 Hz, **a**).

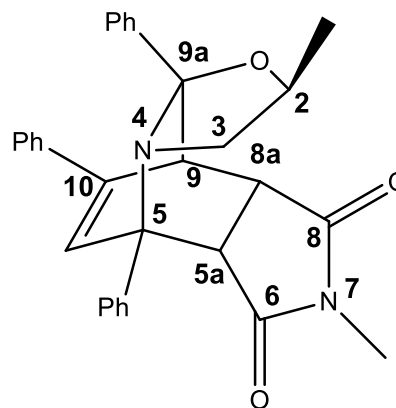
3.4. Preparação das Isoquinuclidinas a partir das oxazolidinas-1,2-di-hidropiridinas 10–13

Procedimento geral: A uma solução da oxazolidina-1,2-di-hidropiridina (1mmol) em diclorometano seco foi adicionado 1 mmol de *N*-metilmaleimida. A mistura reacional foi agitada, à temperatura ambiente, por 6 h. A mistura reacional foi concentrada sobre pressão reduzida e a purificação e isolamento dos vários adutos **42D**, **43B** e **44A** e **44B** foi efetuada utilizando o equipamento Isolera Prime, utilizando como eluentes, misturas de hexano e acetato de etila nas proporções adequadas, definidas a partir da cromatografia em camada delgada de sílica. O aduto 43A foi isolado por precipitação com metanol. Para completar a isomerização dos adutos originalmente presentes no produto bruto, este foi deixado em contato com metanol, após o que registrou-se um novo espectro de RMN de H.

3.5. Caracterização dos produtos



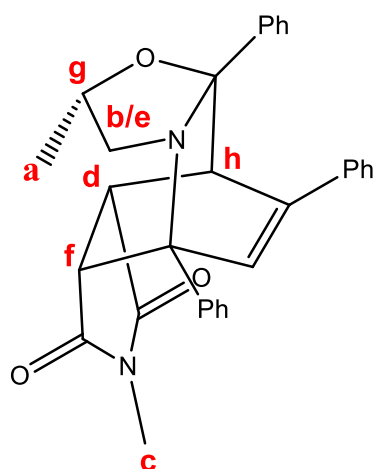
Atribuição do espectro de RMN



Números para a nomenclatura

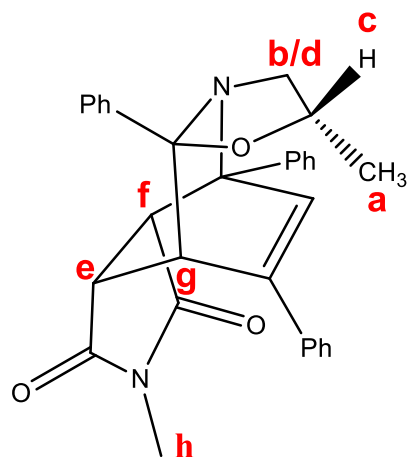
(2*S*,5*S*,5*aS*,8*aS*,9*S*,9*aR*)-2,7-dimetil-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (majoritário) (**45A**):

RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,91–7,87 (m, 1H, **Ar**); 7,64–7,58 (m, 2H, **Ar**); 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, **Ar**); 7,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, **Ar**); 7,27–7,22 (m, 3H, **Ar**); 7,19–7,15 (m, 1H, **Ar**); 7,11–7,04 (m, 3H, **Ar**); 6,77–6,74 (m, 2H, **Ar**); 6,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, **Ar**); 4,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, **e**); 4,04 (m, 2H, **f e h**); 3,83–3,73 (m, 1H, **c**); 2,79 (s, 3H, **g**); 2,53 (dd, $J = 9,4$ e $5,5$ Hz, 1H, **d**); 2,38 (tl, $J = 9,5$ Hz, 1H, **b**); 1,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, **a**).

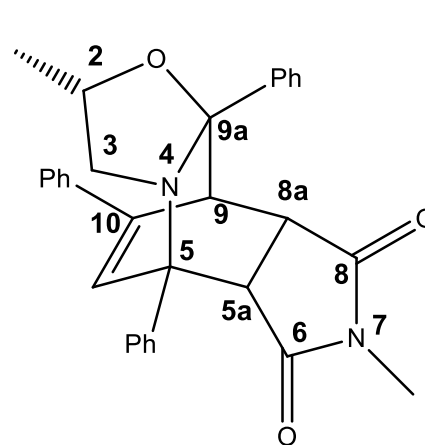


(2*S*,5*R*,5*aR*,8*aR*,9*R*,9*aS*)-2,7-dimetil-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (minoritário) **(45D)**:

RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 7,91–7,87 (m, 1H, **Ar**); 7,64–7,58 (m, 2H, **Ar**); 7,49 (t, $J= 7,7$ Hz, 2H, **Ar**); 7,49 (t, $J= 7,4$ Hz, 1H, **Ar**); 7,27–7,22 (m, 3H); 7,19–7,15 (m, 1H, **Ar**); 7,11–7,04 (m, 3H, **Ar**); 6,77–6,74 (m, 2H, **Ar**); 6,66 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H, **Ar**); 4,30– 4,22 (m, 1H, **g**); 4,01 (m, 2H, **f** e **h**) 3,92 (dd, $J= 7,56$ e $2,89$ Hz, 1H, **d**); 3,10 (dd, $J= 12,5$ e $6,6$ Hz, 1H, **e**); 2,79 (s, 3H, **c**); 2,32 (dd, $J= 12,7$ e $8,2$ Hz, 1H, **b**); 0,98 (d, $J= 6,0$ Hz, 3H, **a**).



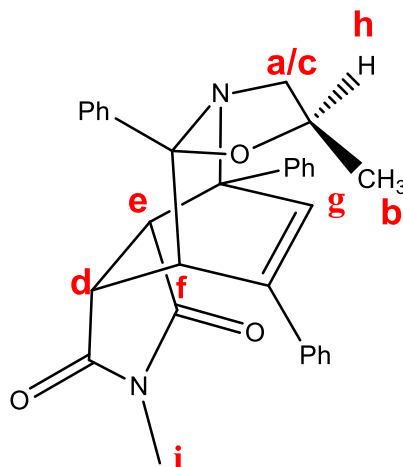
Atribuição do espectro de RMN



Números para a nomenclatura

(2*S*,5*S*,5*aS*,8*aS*,9*S*,9*aS*)-2,7-dimetil-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazol[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (majoritário isomerizado) (**45C**):

RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz): 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H, **Ar**); 7,86 (dd, J = 12,1 e 7,7 Hz, 4H, **Ar**); 7,71–7,30 (m, 12H, **Ar**); 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 2H, **Ar**); 4,19 (dd, J = 3,0 e 1,6 Hz, 1H, **g**); 3,77– 3,69 (m, 1H, **c**); 3,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H, **f**); 3,04 (dd, J = 13,1 e 6,6 Hz, 1H, **d**); 2,83 (dd, J = 9,4 e 4,7 Hz, 1H, **e**); 2,70 (s, 3H, **h**); 2,51 (dd, J = 12,5 e 8,9 Hz, 1H, **b**); 0,80 (d, J = 6,0 Hz, 3H, **a**)

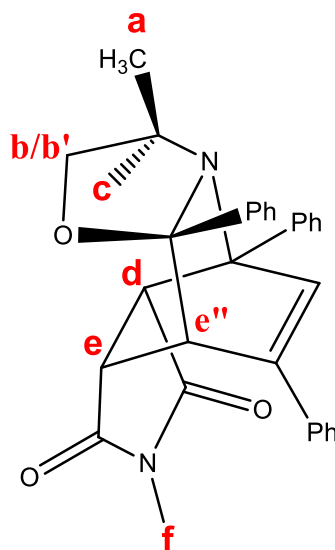


(2*S*,5*R*,5*aR*,9*R*,9*aR*)-2,7-dimetil-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazol[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (minoritário isomerizado) (**45B**):

RMN de H (δ ppm, CDCl₃, 500MHz): 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H, **Ar**); 7,86 (dd, J = 12,1 e 7,7 Hz, 2H, **Ar**); 7,71–7,30 (m, 12H, **Ar**, **g**); 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1H, **Ar**); 4,18 (dd, J = 3,1 e 1,3 Hz, 1H, **f**); 3,62 – 3,54 (m, 1H, **h**); 3,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H, **e**); 3,04 (dd, J = 9,3 e 5,4 Hz, 1H, **c**); 2,80 (dd, J = 8,0 e 3,2 Hz, 1H, **d**); 2,73 (s, 3H, **i**); 2,13 (t, J = 9,7 Hz, 1H, **a**); 0,98 (d, J = 5,9 Hz, 3H, **b**).

Espectrometria de massa de alta resolução determinado por HPLC:

$C_{31}H_{29}N_2O_3$ $[M+H^+]$: 477,5736 (calculado); 477,2185 (obtido).



(3*R*,5*S*,5*aS*,8*aS*,9*S*,9*aR*)-3,7-dimethyl-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (**43A**): obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 11%.

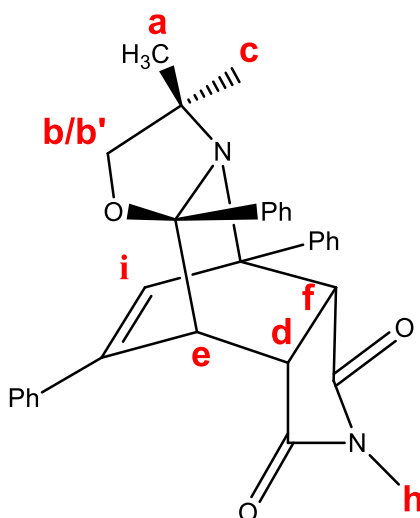
$[\alpha]_D^{20} = -37$ ($c = 10$ em CH_2Cl_2)

p.f. 205 – 206 °C.

RMN de H (δ ppm, $CDCl_3$, 500MHz): 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, **Ar**); 7,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, **Ar**); 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, **Ar**); 7,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, **Ar**); 7,32 – 7,15 (m, 3H, **Ar**); 7,09 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, **Ar**); 6,74 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, **Ar**); 6,69 (s, 1H, **h**); 4,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, **d**); 4,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, **e**); 4,01 (sl, 2H, **b'/e''**); 3,36 – 3,23 (m, 1H, **c**); 3,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H, **b**); 2,78 (s, 3H, **f**); 0,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 178,28; 144,21; 142,43; 140,02; 136,90; 131,93; 129,84; 128,33; 128,16; 128,02; 127,98; 127,65; 125,19; 98,95; 72,55; 65,44; 54,10; 47,84; 40,05; 39,64; 24,72; 19,06.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 499,1997 (calculado); 499,1992 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (obtido).



(*3R,5R,5aR,9R,9aR*)-3,7-dimetil-5,9a,10-trifenil-2,3,5,5a,9,9a-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-a]pirrol[3,4-d]piridina-6,8(7H,8aH)-diona (**43B**): obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 10%.

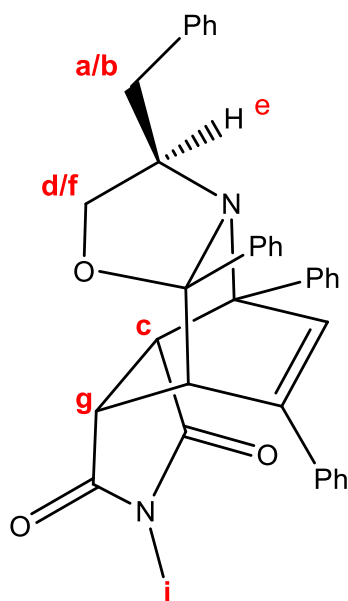
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 46,6$ ($c = 8,3$ em CH_2Cl_2).

p.f. 114 – 116 °C.

RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, **Ar**); 7,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, **Ar**); 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, **Ar**); 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, **Ar**); 7,53 – 7,31 (m, 10H, **Ar**); 7,13 (s, 1H, **i**); 4,16 (s, 1H, **e**); 3,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, **f**); 3,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, **b'**); 3,26 – 3,09 (m, 1H, **c**); 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, **b**); 2,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, **d**); 2,69 (s, 3H, **h**); 0,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 177,22; 175,01; 144,08; 142,98; 138,38; 138,38; 129,62; 128,30; 128,28; 128,18; 128,12; 127,43; 127,17; 125,91; 123,48; 102,07; 70,93; 64,89; 58,16; 51,64; 47,84; 40,33; 24,62; 20,48.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 499,1997 (calculado); 499,2003 (obtido).



(3*R*,5*S*,5*aS*,8*aS*,9*S*,9*aR*)-3-benzil-7-metil-5,9*a*,10-trifenil-2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (**44A**): obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 6,4%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,52$ ($c = 6,7$ em CH_2Cl_2)

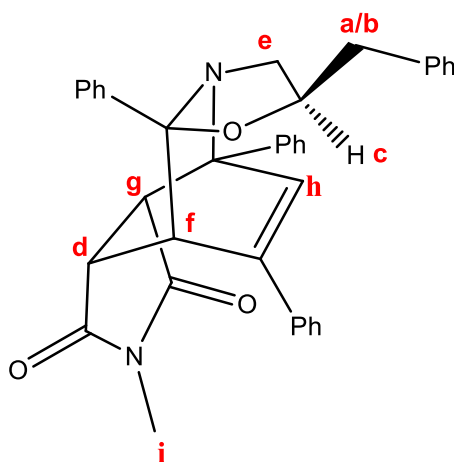
p.f. 124 – 126 °C.

RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, **Ar**); 7,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, **Ar**); 7,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, **Ar**); 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, **Ar**); 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, **Ar**); 7,30 – 7,31(m, 2H, **Ar**); 7,25 – 7,22 (m, 1H, **Ar**); 7,12 – 7,07 (m, 6H, **Ar**); 6,76 – 6,74 (m, 3H, **j e Ar**); 6,57 (d,1H, $J = 1,9$ Hz, **Ar**); 6,56 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz, **Ar**); 4,25 (d , $J = 7,6$ Hz, 1H, **c**); 4,02 (dd, $J = 3,2$ e 1,8 Hz, 1H, **h**); 3,98 (dd, $J = 7,5$ e 3,3 Hz, 1H, **g**); 3,86 (dd, $J =$

8,8 e 6,7 Hz, 1H, **f**); 3,43 – 3,37 (m, 1H, **e**); 3,29 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, **d**); 2,79 (s, 3H, **i**); 1,86 (dd, $J = 13,2$ e $10,7$ Hz, 1H, **b**); 1,62 (dd, $J = 13,2$ e $3,5$ Hz, 1H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 178,14; 176,87; 143,96; 142,65; 139,85; 138,47; 136,88; 131,66; 128,56; 128,37; 128,34; 128,30; 128,26; 128,06; 127,88; 127,62; 127,49; 126,17; 125,22; 99,10; 71,74; 65,66; 60,68; 47,96; 41,69; 40,10; 39,73; 24,75.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 575,2310 (calculado); 575,2305 (obtido).



(2*R*,5*S*,5*aS*,8*aS*,9*S*,9*aS*)-2-benzil-7-metil-5,9a,10-trifenil-2,3,5,5a,9,9a-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-a]pirrol[3,4-d]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona (**44B**): obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 4%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57,1$ ($c = 3,8$ em CH_2Cl_2)

p.f. 109 – 111°C.

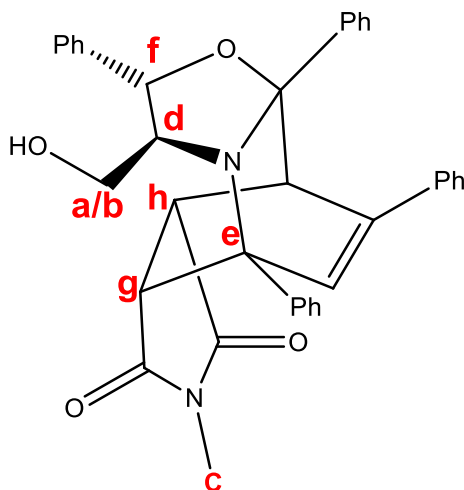
RMN de H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, **Ar**); 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, **Ar**); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, **Ar**); 7,66 (m, 1H, **Ar**); 7,61 (ddd, $J = 7,6$ Hz e $1,3$ Hz, 1H, **Ar**); 7,54 – 7,45 (m, 5H, **Ar**); 7,42 – 7,36 (m, 3H, **Ar**); 7,33 – 7,29 (m, 1H, **Ar**); 7,13 (d, $J = 1,16$ Hz, 1H, **h**); 7,03 (m, 3H, **Ar**); 6,48 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, **Ar**); 6,46 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H,

Ar); 4,16 (dd, $J = 1,5$ e $3,1$ Hz, 1H, **f**); 3,83 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H, **g**); 3,39 (dd, $J = 8,0$ e $6,6$ Hz, 1H, **e'**); 3,33 – 3,21 (m, 1H, **c**); 3,09 (dd, $J = 8,5$ e $6,4$ Hz, 1H, **e**); 2,87 (dd, $J = 8,0$ e $3,1$ Hz, 1H, **d**); 2,70 (s, 3H, **i**); 2,40 (dd, $J = 13,2$ e $3,4$ Hz, 1 H,**b**); 2,05 (dd, $J = 11,0$ e $13,2$ Hz, 1H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 177,20; 175,03; 144,25; 142,70; 138,65; 138,22; 129,70; 129,02; 128,78; 128,59; 128,50; 128,44; 128,39; 128,31; 128,24; 127,73; 127,14; 126,07; 125,91; 123,40; 102,16; 69,47; 65,02; 64,55; 51,14; 47,84; 42,08; 40,31; 24,66.

Espectrometria de massa de alta resolução:

$\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 575,2310 (calculado); 575,2305 (obtido).



(2*S*,3*S*,5*R*,5*aR*,8*aR*,9*R*,9*aS*)-3-(hidroximetil)-7-metil-2,5,9*a*,10-tetrafenil-

2,3,5,5*a*,9,9*a*-hexahidro-5,9-etenooxazolo[3,2-*a*]pirrol[3,4-*d*]piridina-6,8(7*H*,8*aH*)-diona

(**42D**): obtido um sólido branco cristalino. Rendimento: 28%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78,17$ ($c = 42,8$ em CH_2Cl_2)

p.f. 149 – 151°C.

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 7,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, **Ar**); 7,63 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz, **Ar**); 7,50 – 7,43 (m, 2H, **Ar**); 7,41 – 7,33 (m, 8H, **Ar**); 7,24 – 7,22 (m, 1H, **Ar**); 7,16 –

7,09 (m, 3H, **Ar**); 6,82 (d, $J= 1,3$ Hz, 1H, **Ar**); 6,76 (d, $J= 7,1$ Hz, 2H, **i** e **Ar**); 4,68 (d, $J= 9,1$ Hz, 1H, **h**); 4,37 – 4,32 (m, 2H, **f**, **g**); 4,09 (ta, $J= 2,0$ Hz, 1H, **e**); 3,10 (dd, $J= 9,0$ e $2,3$ Hz, 1H, **d**); 2,81 (s, 3H, **c**); 2,79 (d, $J= 11,4$ Hz, 1H, **b**); 1,85 (dd, $J= 11,27$ e $3,31$ Hz, 1H, **a**).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 500MHz): 177,74; 176,42; 143,95; 143,12; 139,29; 138,74; 136,59; 131,40; 128,88; 128,74; 128,55; 128,48; 128,35; 128,21; 127,11; 126,42; 125,21; 97,49; 80,43; 68,11; 65,63; 58,98; 48,11; 40,04; 39,90; 24,84.

Espectrometria de massa de alta resolução: $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 591,2259 (calculado); 591,2254 (obtido).

4. Referências Bibliográficas para o Capítulo 2

1. a) Eisner, U.; Kuthan, J. The Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* **1972**, *72* (1), 1–42. b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. Recent Advances in the Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* **1982**, *82* (2), 223–243.
2. Anderson, P. S. Mechanistic Aspects of the Sodium Borohydride Reduction of Pyridinium Ions, Tese de doutorado, University of New Hampshire, **1963**.
3. Anderson, Paul S.; Krueger, William E.; Lyle, R. E. Mechanism of Sodium Borohydride Reduction of Pyridinium Ions. III. Formation of Piperidines. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *45*, 4011–4017.
4. Katritzky, A. R. An Attempt to Simulate the Biogenesis of Strychnine. Part II. Preparation and Transformations of 3-(2-4'-Pyridylacetamidoethyl)Indole. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2586–2593.
5. Kinoshita, N.; Hamana, M.; Kawasaki, T. Reduction of 1-Methy1-3-and-4-Methoxycarbonyl Pyridinium Iodide with Sodium Borohydride. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *82* (8), 753–755.
6. Saunders, M.; Gold, E. H. The Preparation of N-Phenyl-1,2-Dihydropyridine. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (4), 1439–1441.
7. Comins, Daniel L., O'Connor, S., Al-awar, R. S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: A Review of the Literature 1995-2007*; Katritzky, A. R., Rees, C. W. e Scriven, E. F. V., Ed.; Elsevier: Oxford, 2008; Vol. 15. p. 80-81.

8. Wong, Y. S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Das, B. C. 1,4-Dihydropyridines From Dithionite Reduction of Pyridinium Salts Without Electron-Withdrawing Groups As Substituents. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (5), 707–710.
9. Wong, Y.-S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Génisson, Y.; Chiaroni, A.; Das, B. C. Pyridine-Derived Oxazolidines as Chiral 3-Alkyl-4,5-Dihydropyridinium and 3-Alkyl-3,4,5,6-Tetrahydropyridinium Salt Equivalents. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (3), 729–733.
10. Gómez, E.; Miguel, M.; Jiménez, O.; De La Rosa, G.; Lavilla, R. 1,4-Dihydropicolinic Acid Derivatives: Novel NADH Analogues with an Altered Connectivity Pattern. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (20), 3513–3516.
11. (a) Blankenhorn, G.; Mooret, E. G. Sulfoxylate Ion (HSO_2^-), the Hydride Donor in Dithionite-Dependent Reduction of NAD^+ Analogs. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (3), 1092–1098. (b) Roberts, R. M. G.; Ostović, D.; Kreevoy, M. M. Regioselectivity of Hydride Transfer to and between NAD^+ Analogues. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (12), 2053–2056.
12. Kosower, E. M.; Bauer, S. W. Pyridinium Complexes. II. The Nature of the Intermediate in the Dithionite Reduction of Diphosphopyridine Nucleotide DPN. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (9), 2191–2194.
13. Carelli, V.; Liberatore, F.; Scipione, L.; Musio, R.; Sciacovelli, O. On the Structure of Intermediate Adducts Arising from Dithionite Reduction of Pyridinium Salts: A Novel Class of Derivatives of the Parent Sulfinic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (8), 1235–1240.

14. Thiessen, L. M.; Lepoivre, J. A.; Alderweireldt, F. C. Preparation of 1,2,4-Trialkyl or Aryl Substituted 1,2-Dihydropyridines by Grignard Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *1*, 59–62.
15. Lyle, R. E.; White, E. The Reaction of Organometallic Reagents with Pyridinium Ions. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (6), 772–777.
16. Kosower, E. M. Additions to Pyridinium Rings. III. Chemical and Biochemical Implications of Charge-Transfer Complex Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3497–3501.
17. Lyle, R. E.; Gauthier, G. J. Reactions of Nucleophiles with Pyridinium Ions. Cyanide Ion Reactions with some Pyridinium Ions. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *51*, 4615–4621.
18. Klopman, G. Chemical Reactivity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (2), 223–234.
19. Faruk K, M. O.; Levi, M. S.; Clark, C. R.; Ablordeppey, S. Y.; Law, S. J.; Wilson, N. H.; Borne, R. F. Isoquinuclidines: A Review of Chemical and Pharmacological Properties. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2008**, *34* (C), 753–787.
20. Hirama, M.; Kato, Y.; Seki, C.; Nakano, H.; Takeshita, M.; Oshikiri, N.; Iyoda, M.; Matsuyama, H. An Efficient Synthesis of Chiral Isoquinuclidines by Diels - Alder Reaction Using Lewis Acid Catalyst. *Tetrahedron* **2010**, *66* (38), 7618–7624.
21. Seki, C.; Hirama, M.; Hutabarat, N. D. M. R.; Takada, J.; Suttibut, C.; Takahashi, H.; Takaguchi, T.; Kohari, Y.; Nakano, H.; Uwai, K.; Takano, N.; Yasui, M.; Okuyama, Y.; Takeshita, M.; Matsuyama, H. Asymmetric Synthesis of

- Isoquinuclidines by Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridine Utilizing a Chiral Lewis Acid Catalyst. *Tetrahedron* **2012**, *68* (6), 1774–1781.
- 22.** Ishihara, K.; Yamada, H.; Akakura, M. An Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridines with α -Acylxyacroleins Catalyzed by a Chiral Primary Ammonium Salt. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (48), 6357–6360.
- 23.** Nakano, H.; Tsugawa, N.; Takahashi, K.; Okuyama, Y.; Fujita, R. An Efficient Synthetic Methodology of Chiral Isoquinuclidines by the Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridines Using Chiral Cationic Palladium-Phosphinooxazolidine Catalyst. *Tetrahedron* **2006**, *62* (47), 10879–10887.
- 24.** Nakano, H.; Owolabi, I. A.; Chennapuram, M.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Seki, C.; Tokiwa, M.; Takeshita, M. β -Amino Alcohol Organocatalysts for Asymmetric Additions. *Heterocycles* **2018**, *97* (2), 647–667.
- 25.** Martin, R. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Synthesis of Isoquinuclidines from Highly Substituted Dihydropyridines via the Diels-Alder Reaction. *Or. Lett.* **2013**, *15* (3), 444–447.
- 26.** Ramaraju, P.; Pawar, A. P.; Iype, E.; Mir, N. A.; Choudhary, S.; Sharma, D. K.; Kant, R.; Kumar, I. Enantio- And Diastereoselective Two-Pot Synthesis of Isoquinuclidines from Glutaraldehyde and *N*-Aryl Imines with DFT Calculations. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (19), 12408–12419.
- 27.** Bajtel, Á.; Raji, M.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Szakonyi, Z. Synthesis and Transformation of Sphingosine Analogue Pinane-Based 2-Amino-1,3-Diols. *Beilstein Arch.* **2021**, 1–24.

CAPÍTULO 3

NANOPARTÍCULAS DE OURO

1. Introdução

O ouro é um metal e, na natureza, apresenta-se na sua forma pura. Devido à sua bela cor dourada brilhante, foi utilizado desde a antiguidade em objetos decorativos, na fabricação de vidros, na medicina, como moeda de troca, etc., lhe sendo atribuído um papel importante no desenvolvimento econômico e cultural da sociedade. Na tabela periódica, pertence ao grupo dos metais de transição, exibindo propriedades químicas e físicas excepcionais, tais como: boa condutividade elétrica e térmica, resistência à corrosão, maleabilidade e ductibilidade¹.

Uma das áreas de interesse mais exploradas na nanotecnologia se refere ao grande potencial prático das nanopartículas de ouro (AuNPs). Assim, podem ser empregadas como carregador de fármacos, catalisador, sensor, na incorporação em polímeros, no tratamento de câncer, etc.².

As nanopartículas de Au (AuNPs), em função do seu tamanho, na faixa de 1 a 100 nm, apresentam propriedades físicas e químicas singulares, já que se acham próximas da dimensão atômico-molecular (Figura 51).

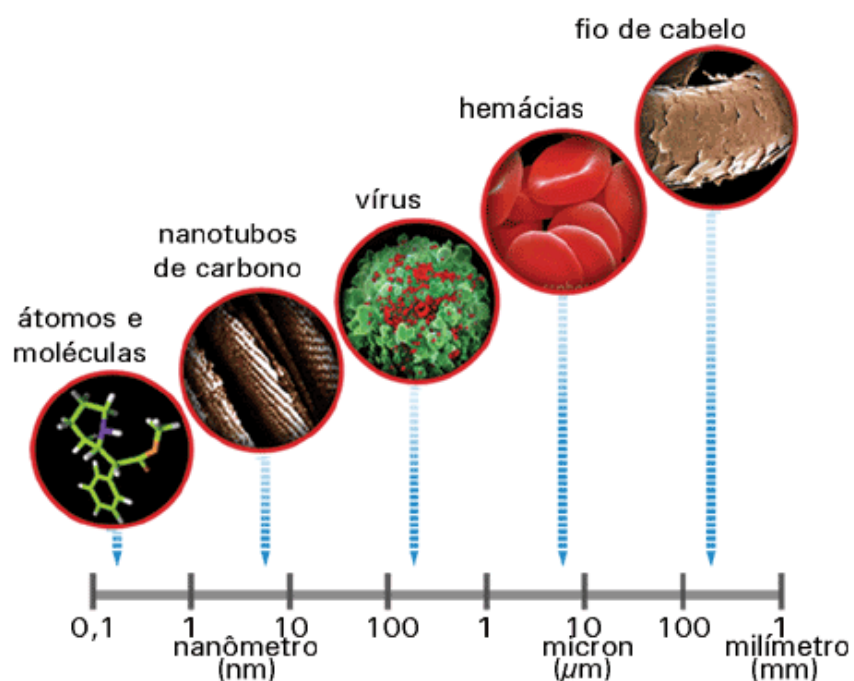


Figura 51. Dimensões representativas de algumas espécies típicas, em suas várias escalas. Reproduzido da referência 2.

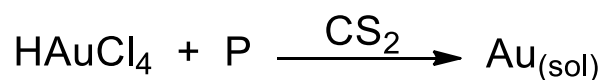
1.1 Síntese e Estabilidade de Nanopartículas de Ouro

O método mais empregado na preparação de AuNPs resulta em nanopartículas esféricas, como será descrito adiante. Contudo, dependendo do protocolo de síntese, é possível gerar nanopartículas anisotrópicas (não esféricas), na forma de bastonete, nanoclusters, triângulos, discos, cubos e estrelas (Figura 52).



Figura 52. Estruturas possíveis para as AUNPs.

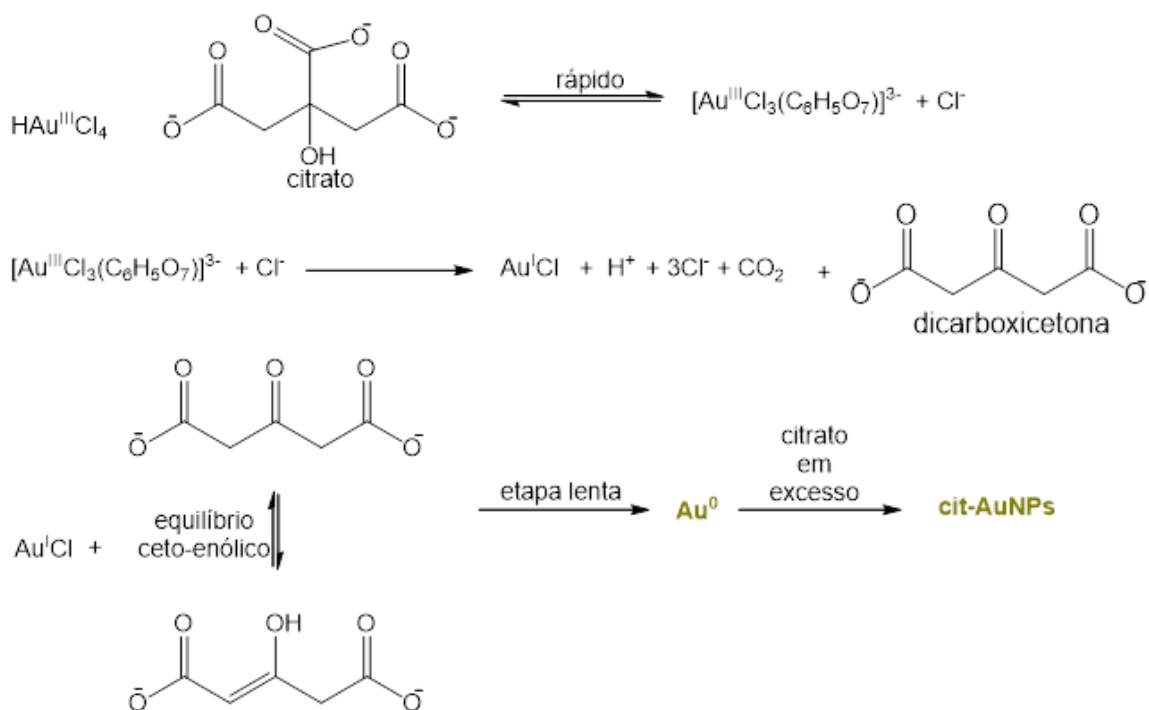
A primeira síntese controlada de AuNPs se deve a Michael Faraday³ que, em 1857, empregou um sistema bifásico, composto por uma solução aquosa de ácido tetracloroáurico (HAuCl_4) e fósforo em dissulfeto de carbono. Desta forma, obteve uma solução de caráter coloidal de coloração vermelha intensa, composta por partículas de ouro dispersas. Faraday observou que estas partículas interagem com a luz em um espalhamento difuso, fenômeno conhecido como efeito Tyndall.



Com o advento da microscopia de transmissão eletrônica (MET) Turkevich e col.⁴ empregaram esse método para analisar soluções de ouro coloidal, com o objetivo de

compreender a forma, o tamanho e outros fatores que determinam suas propriedades. Além disso, propuseram um novo método de preparação em meio aquoso, empregado até os dias de hoje, e que consiste na redução de sais de ouro (cloreto áurico) ou de HAuCl_4 com ácido cítrico, sob aquecimento. Nesse protocolo experimental, o íon citrato, além de funcionar como agente redutor, serve como estabilizante, evitando a agregação das nanopartículas. Pelo controle da concentração do citrato, da temperatura, agitação e adição⁵ é possível controlar o tamanho das AuNPs, entre 5 – 50 nm. O mecanismo dessa redução e formação das AuNPs há muito vem sendo investigado. Uma proposta recente se deve a Gao e col.⁵ (Esquema 53).

Esquema 53

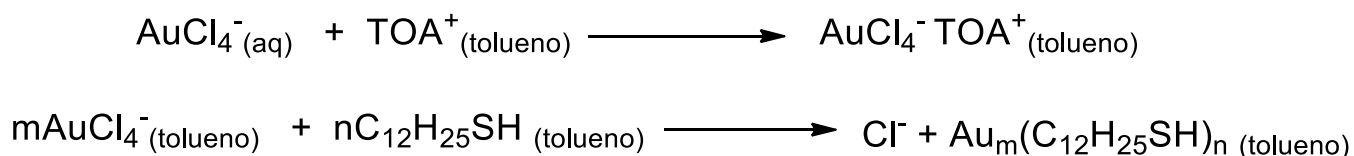


Gao e col.⁵ propuseram que a primeira etapa seria a redução do ouro ($\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^{+1}$), com conseqüente formação do intermediário oxidado, a dicarboxiketona. A dicarboxiketona desempenharia um papel importante nas etapas seguintes, já que

possui um potencial de redução maior que o do próprio citrato, além de garantir a estabilização eletrostática das AuNPs, via coordenação de sua forma enólica. Por fim, a segunda etapa de redução ($\text{Au}^+ \rightarrow \text{Au}^0$) seria a etapa determinante da reação.

Uma nova abordagem, adotada por Brust e col.⁶ para a preparação de AuNPs, consistiu em empregar o boroidreto de sódio na redução o AuCl_4^- , em um sistema bifásico (água-tolueno) e na presença de um alcanotiol (dodecanotiol). Para auxiliar na transferência dos íons AuCl_4^- da fase aquosa para a fase orgânica, fez-se necessário empregar um agente de transferência de fase, o brometo de tetraoctilamônio (TOA). Por este método, foi possível preparar AuNPs em tamanhos entre 1–3 nm.

Como descrito pelos autores, a formação das AuNPs, funcionalizadas por tióis, podia ser acompanhada visualmente. Assim, pela transferência do AuCl_4^- para a fase orgânica e após a adição do agente redutor, é observada uma mudança de coloração do laranja para o marrom, indicando a formação das AuNPs. Essa sequência mecanística pode ser representada pelas seguintes equações químicas:



O tamanho da AuNPs assim preparadas pôde ser controlado por meio das condições da reação, quais sejam a temperatura e a razão da quantidade de ouro para o alcanotiol (m:n). A função do alcanotiol é a de ligar-se à superfície das AuNPs estabilizando-as e evitando sua agregação. Este método permite que as AuNPs possam ser facilmente isoladas por precipitação. Adicionalmente, podem ser

redissolvidas em solventes orgânicos e serem purificadas por cromatografia de coluna em sílica, sem perda de suas propriedades intrínsecas.

No tocante à estabilidade das nanopartículas em solução, vale ressaltar que, nesse meio, é preciso considerar forças repulsivas eletrostáticas ou estéricas e forças atrativas de Van der Waals. Eventuais cargas, em torno da nanopartícula, são contrabalançadas pela adsorção de íons de carga oposta, gerando a chamada camada de Stern, responsável pela formação de uma camada iônica ligada fortemente à nanopartícula. Logo após a camada de Stern haverá o chamado plano de cisalhamento, em que a camada iônica está ligada mais fracamente, o qual confere mobilidade à partícula. Para este plano, pode ser calculado o potencial zeta (ξ), uma vez que AuNPs exibem em seu entorno cargas negativas que as mantêm estáveis. Assim, quanto mais negativo for o potencial zeta, maior será a estabilidade da AuNPs, ou seja, as partículas carregadas repelem-se mutuamente, evitando a agregação⁷ (Figura 53).

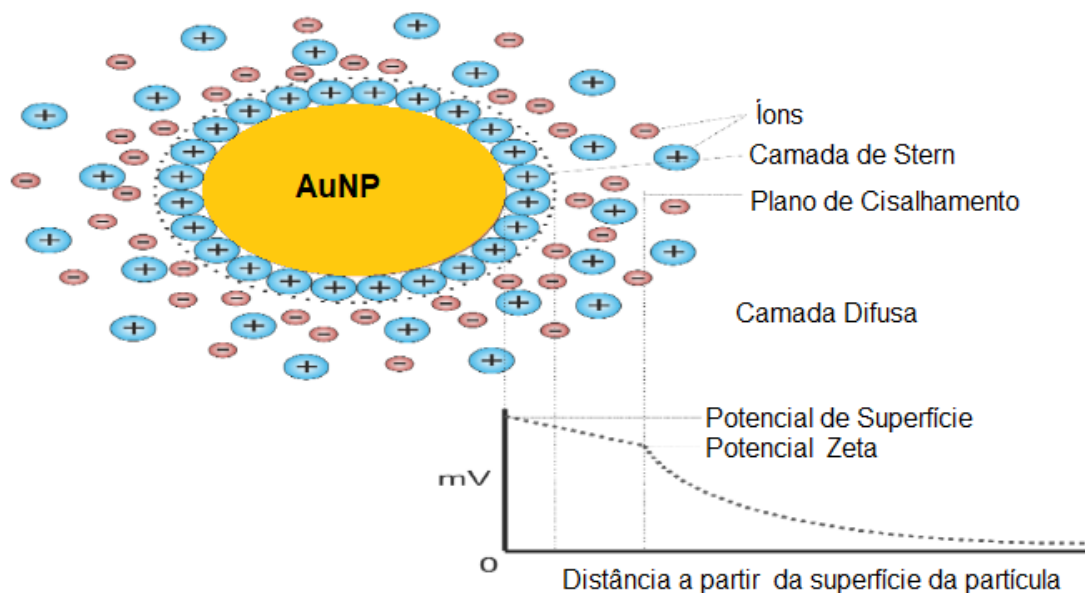


Figura 53. Distribuição de cargas na superfície da nanopartícula. Adaptado da referência 8.

Uma maneira de preservar a estabilização das AuNPs, e evitar a sua agregação, é modificar sua superfície, empregando surfactantes, polímeros, ácidos carboxílicos, ou pela mudança de pH.

1.2 Ressonância plasmônica nas nanopartículas de ouro

As AuNPs apresentam uma coloração vermelha diferente da coloração dourada característica do metal ouro. Esta mudança de cor resulta da transformação do ouro para a escala nanométrica, uma vez que as nanopartículas, que são menores que o comprimento de onda da luz visível, interagem com a luz para produzir o fenômeno denominado de ressonância plasmônica de superfície (*Localized Surface Plasmon Resonance* – LSPR). A LSPR pode ser descrita como a excitação dos elétrons mais externos da nanopartícula, os quais oscilarão pela incidência de luz de um comprimento de onda específico, gerando um campo elétrico intenso. Esta oscilação origina o efeito de oscilação dos plásmos⁹ (Figura 54).

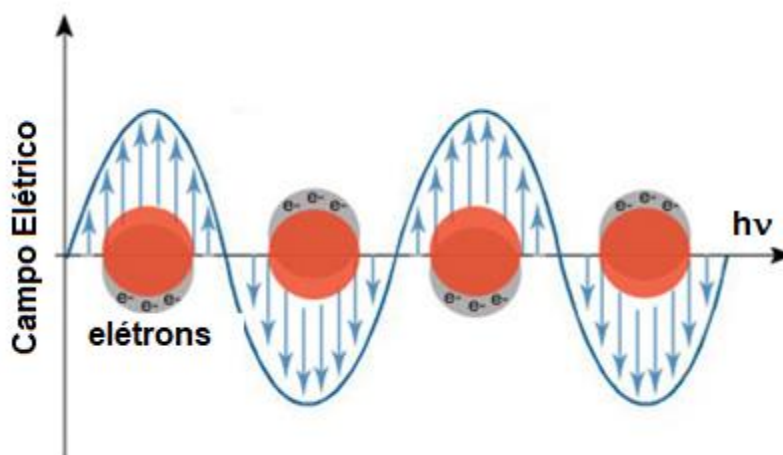


Figure 54. Oscilação dos plásmos de superfície de nanopartículas. Adaptado da referência 8.

A banda plasmônica das AuNPs é observada no visível entre 500–600 nm. Este efeito é dependente do tamanho e da forma da nanopartícula. AuNPs com tamanhos superiores à 100 nm provocam o deslocamento da banda plasmônica para comprimentos de onda maiores, o que resulta em uma variação da cor de vermelho para o azul – violeta⁷ (Figura 55).

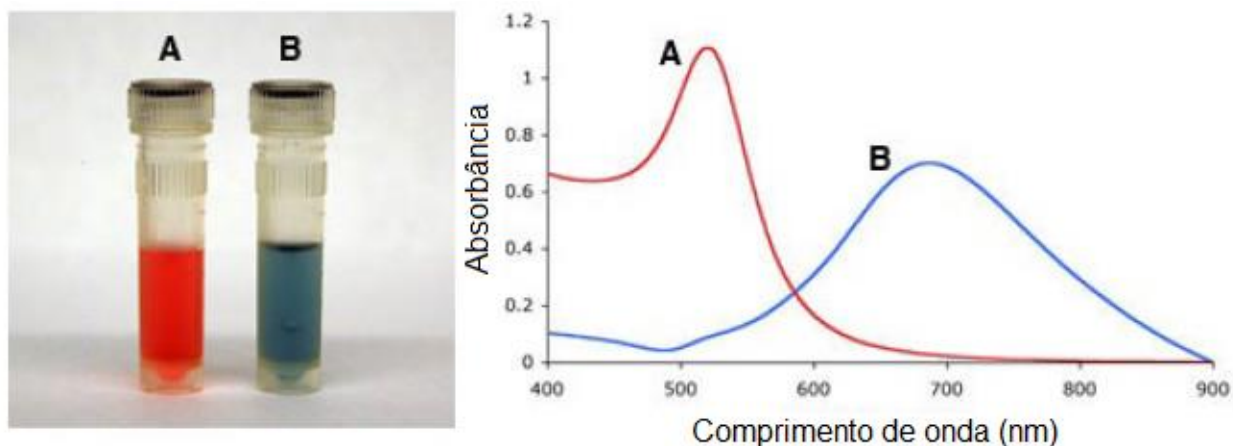


Figura 55. Espectro de UV-VIS de AuNPs. Adaptado da referência 8.

O espectro de LSPR de nanopartículas anisotrópicas como, por exemplo, bastonetes e prismas apresentam duas bandas distintas, visto que, neste caso, há a formação de dipolos elétricos em modo transversal (520 – 530 nm) e longitudinal⁹ (> 700 nm, figura 56), enquanto nanopartículas estreladas assimétricas chegam a apresentar três bandas distintas no espectro UV-Vis.

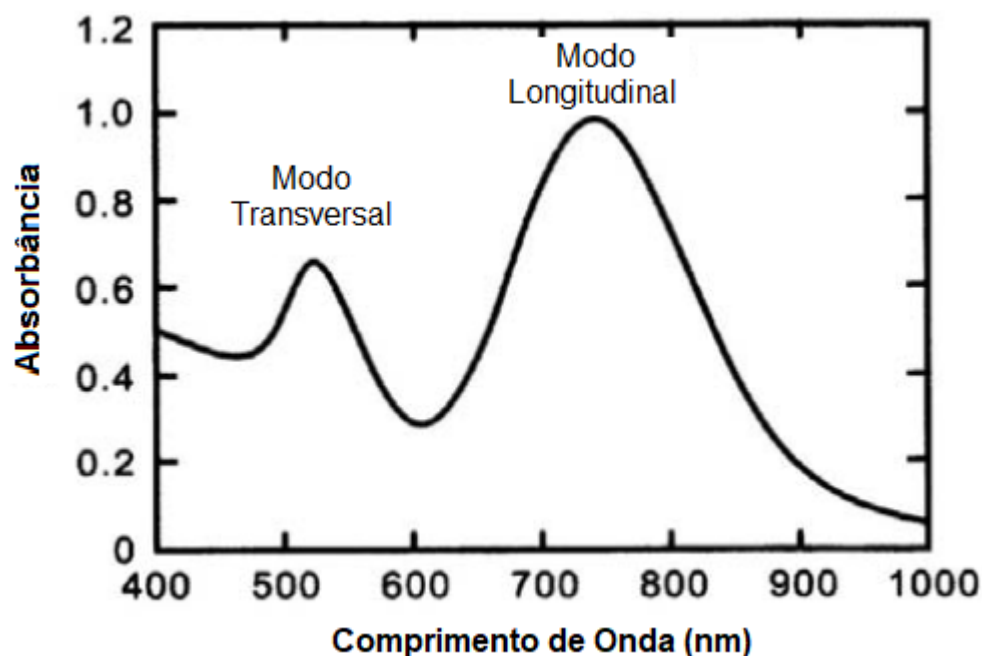


Figura 56. Espectro UV-VIS de partículas não esféricas. Adaptado da referência 9.

1.3. Espalhamento Raman intensificado por superfície

O efeito Raman está relacionado ao espalhamento inelástico de fótons de um sistema molecular. Origina-se quando ocorre, concomitantemente, a absorção de um fóton incidente e a emissão de outro fóton de diferente energia¹⁰. O efeito SERS (surface enhanced Raman scattering) se manifesta quando o sinal de espalhamento Raman é intensificado por moléculas adsorvidas em superfícies metálicas. Este efeito foi descoberto em 1974 por Fleischmann e col.¹¹, que o observaram quando piridinas eram adsorvidas em eletrodos de prata, após ciclos de oxido-redução. Após três anos das primeiras observações realizadas por Fleischmann e col.¹¹ Jeanmaire e col.¹² e Albrecht e col.¹³ observaram que o efeito SERS era amplificado quando se empregavam metais nobres (prata, cobre e ouro), na forma de nanoestruturas de superfícies rugosas. A partir destas novas descobertas, a observação do fenômeno SERS tornou-se uma técnica espectroscópica para estudos de superfície, com uma aplicação direta em

nanociência. Um exemplo de comparação dos espectros de Raman normal e SERS de uma solução coloidal de prata com rodamina é exemplificado na figura 57¹⁰.

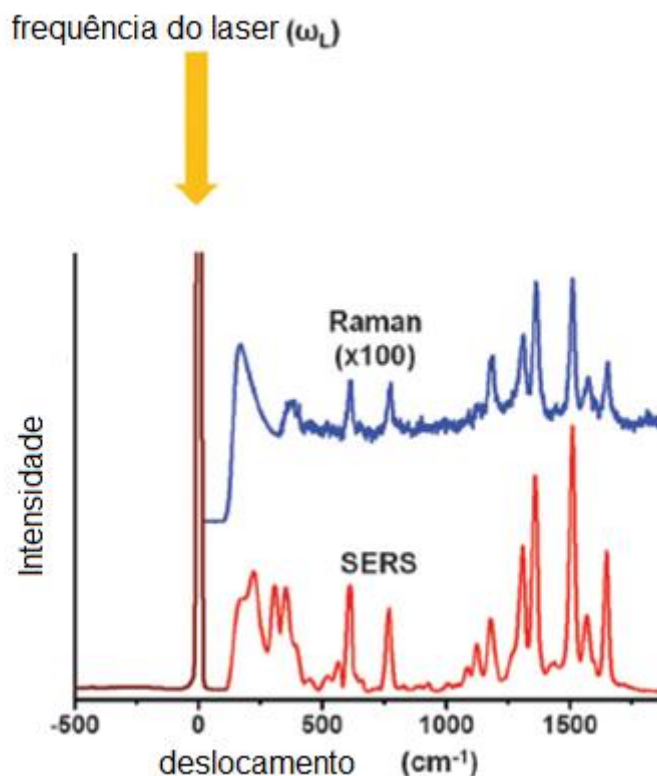


Figura 57. Espectro Raman normal (linha azul) e SERS (linha vermelha) de uma solução coloidal de prata com rodamina. Figura adaptada da referência 10.

A técnica SERS, altamente sensível, pode ser utilizada para detectar baixos níveis de um analito adsorvido em nanopartículas. Nanopartículas plasmônicas de prata e ouro são extensivamente empregados como materiais SERS. O efeito SERS pode ser interpretado com base em dois modelos: o eletromagnético e molecular:

Modelo eletromagnético^{10,14}: A maior contribuição para a intensificação do sinal SERS provém do campo magnético próximo da superfície metálica, produzido pela ressonância plasmônica. Esta amplificação é de cerca de 10^{10} – 10^{11} ordens de magnitude. As propriedades da nanoestrutura, tais como forma, tamanho e constante

dielétrica intrínseca do metal, têm influência sobre intensidade do fenômeno e, em termos da interação com um analito, o campo elétrico gerado é dependente da distância entre a superfície metálica e a molécula adsorvida, não estando sujeito necessariamente ao contato entre elas.

Modelo molecular¹⁰: A intensidade do sinal pode ser aumentada por interações eletrônicas do tipo complexo de transferência de carga, ligações químicas ou interações eletrostáticas entre o metal e moléculas quimicamente adsorvidas. Estima-se que a sua contribuição para o efeito SERS seja de apenas uma a duas ordens de magnitude. Além disso, contrariamente do que ocorre por interações eletromagnéticas, a amplificação do sinal é dependente do analito.

1.4. Quiralidade em nanopartículas plasmônicas

Em 2010, Li e col.¹⁵ apresentaram um interessante trabalho, em que pela primeira vez foram sintetizados nano-bastões recobertos por uma mono-camada de tióis enantioméricamente puros. Estes tióis possuíam, em sua estrutura molecular, um grupo azo e um grupo -1,1' -bis-(2-naftila). Este último grupo possuía uma quiralidade axial definida em cada um dos tióis enantioméricos (Figura 58).

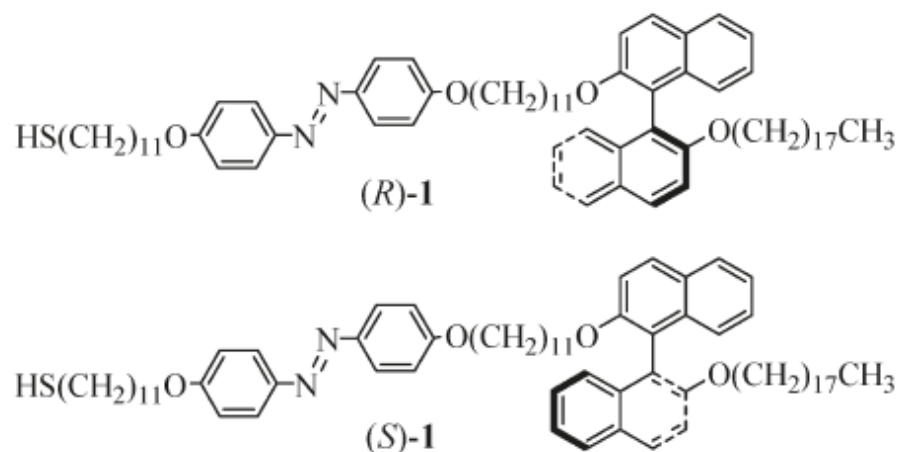


Figura 58. Ligantes opticamente puros, utilizados para formar uma mono-camada em nanobastões de ouro.

Os bastões recobertos com os tióis foram preparados em três etapas. Na primeira, foram produzidas nanopartículas de ouro decoradas com o surfactante brometo de cetil-trimetilamônio (CTAB)¹⁶. Estas nanopartículas serviram de semente para a próxima etapa, em que foram criadas nanopartículas com a morfologia de bastões. Assim, nesta segunda etapa, as sementes anteriormente preparadas foram adicionadas a uma solução de HAuCl_4 em água, na presença de um redutor, no caso o ácido ascórbico. Finalmente, em uma terceira etapa, a camada de CTAB foi substituída por moléculas de tiol, dissolvido em THF. A figura 59 que se segue, adaptada da publicação do trabalho de Li e col.¹⁵.

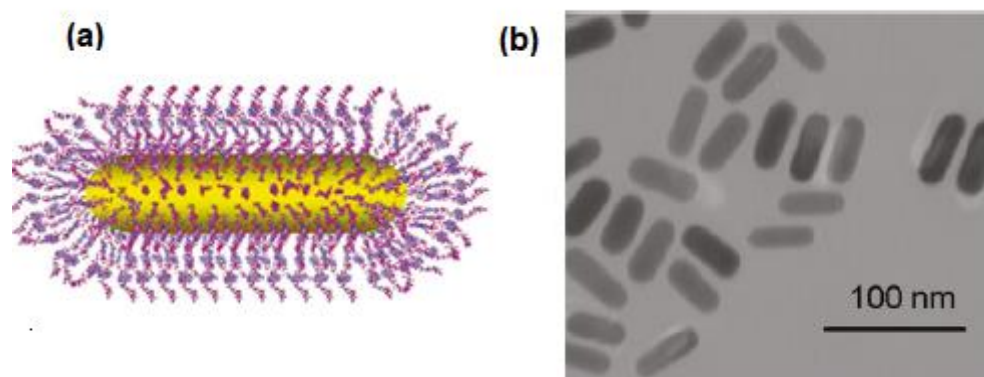


Figura 59. a) uma representação esquemática dos nanobastões, recobertos pela camada de tiol; (b) a imagem de microscopia eletrônica de transmissão, de nanobastões recobertos pelo tiol de configuração *R*.

As soluções dos nano-bastões foram submetidas à análise por UV-Vis/Infravermelho próximo, apresentando as esperadas bandas plasmônicas. A banda mais intensa corresponde à oscilação ao longo do eixo longo e a menos intensa à oscilação transversal (Figura 60).

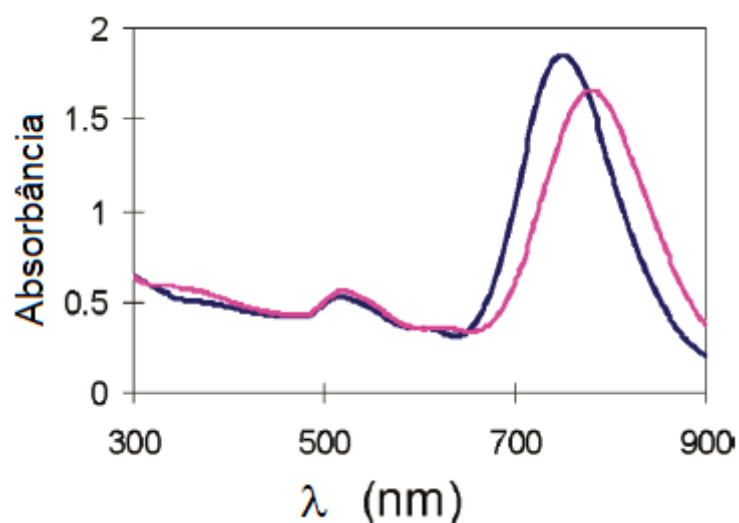


Figura 60. Espectro no UV-Vis/Infravermelho próximo de nano-bastões de ouro, recobertos com tióis.

Por fim, a inequívoca atividade óptica destes nanobastões pôde ser demonstrada pelo registro do espectro de dicroísmo circular, em que os bastões, preparados em separado com cada um dos tióis enantiomérico, apresentaram curvas especulares, de maior intensidade a 240 nm (Figura 61).

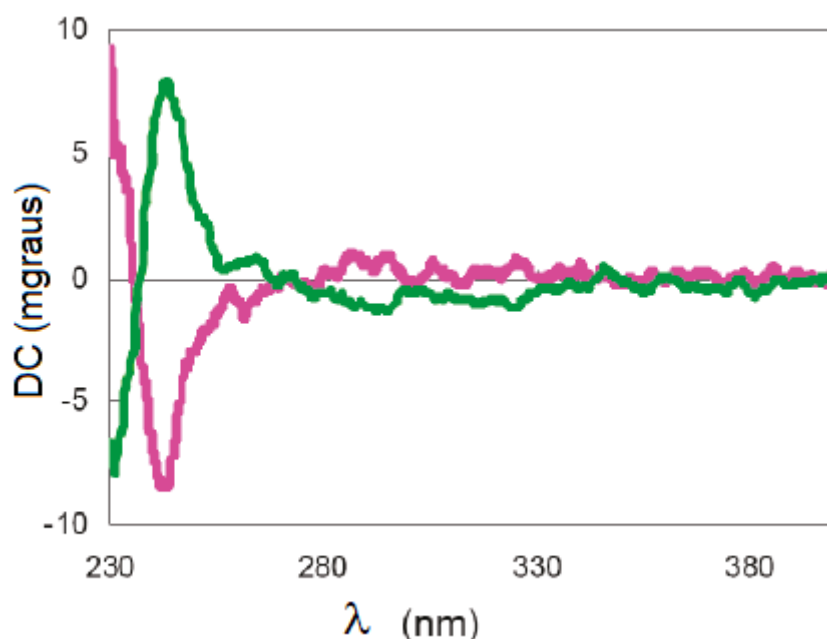


Figura 61. Espectro de dicroísmo circular de nano-bastões de ouro, recobertos com tióis quirais, enantiomericamente puros.

Em 2018, Nam e col.¹⁷ apresentaram um protocolo para a preparação de nanopartículas plasmônicas de ouro, decoradas com L- ou D- cisteína. Com este objetivo, após a etapa de geração da semente¹⁶, a solução aquosa de nanopartículas recobertas por CTAB foi adicionada a uma solução de H₂AuCl₄ e ácido ascórbico. Desta feita, por uma cuidadosa escolha das concentrações de CTAB e de ácido ascórbico, foi possível sintetizar nano-partículas na forma de enantiômeros puros e com morfologia definida. A quiralidade das nanopartículas assim preparadas foi atestada pela análise por dicroísmo circular. De fato, a curva obtida para nanopartículas derivadas da L-

cisteína era perfeitamente simétrica àquela para nanopartículas decoradas com a D-cisteína, com picos a 569 e 699 nm (Figura 62).

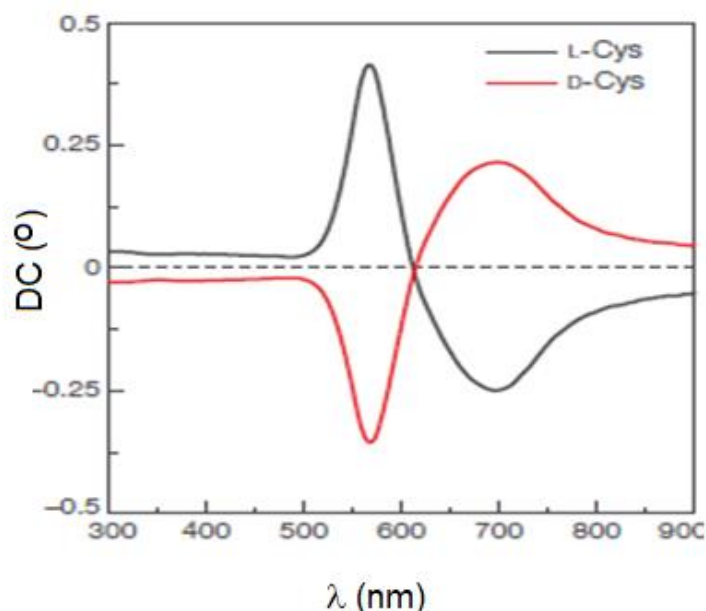


Figura 62. Curvas de dicroísmo circular para nanopartículas plasmônicas, decoradas com L- ou D-cisteína.

Quanto à morfologia, as nanopartículas preparadas por Nam e col.¹⁷ tinham a forma de cubos helicoidais, com um comprimento lateral de 150 nm. Estes cubos apresentavam faces distorcidas, com os vértices adjacentes se afastando de um plano. Esta distorção gera o efeito helicoidal, em sentido oposto para cada um dos enantiômeros. A figura 63, adaptada do artigo original, apresenta as imagens de microscopia eletrônica de varredura (SEM).

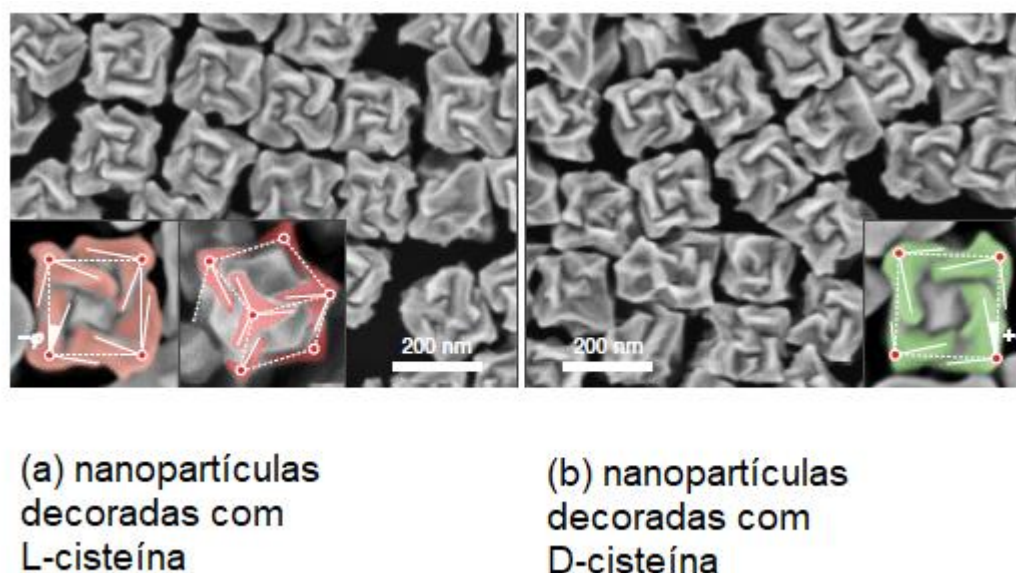


Figura 63. Imagens de microscopia eletrônica de varredura para nanopartículas plasmônicas preparadas por Nan e col.¹⁷.

Os dois trabalhos descritos neste tópico, escolhidos dentre muitos, ilustram a possibilidade de gerar nanopartículas plasmônicas de ouro opticamente ativas, a partir de ligantes quirais. Por outro lado, demonstram que é possível obter tais nanopartículas com diferentes morfologias, em função das condições de preparo utilizadas.

1.5. Nanoclusters de ouro quirais

Nanoclusters (NCs) são compostos híbridos (inorgânicos-orgânicos) e diferem das nanopartículas plasmônicas convencionais por apresentarem dimensões que variam entre 1-3 nm de diâmetro, o que os localiza entre os compostos organometálicos e as nanopartículas plasmônicas. Além disso, as nanopartículas plasmônicas são polidispersas e só podem ser representadas por um diâmetro médio. Já os nanoclusters que têm uma fórmula bem definida, o que faz como sejam chamados de nanopartículas com precisão atômica e pureza molecular.

As dimensões dos nanoclusters lhes atribuem algumas propriedades físicas especiais, tais como: propriedades óticas não lineares, níveis de energia discretos, quiralidade intrínseca, fotoluminescência, magnetismo, múltiplas bandas de absorção para a transição de um elétron, etc.^{18,19}.

Os tiolatos são excelentes ligantes para funcionalização dos NCs de ouro, pois conferem grande estabilização, como resultado da grande afinidade entre os átomos de enxofre e de ouro. Os NCs de ouro são representados por uma “fórmula molecular” Au_nL_m , em que n é um número exato de átomos de ouro (variando entre ~ 10 a ~ 250) e m é o número de ligantes na superfície²⁰ (Figura 64).

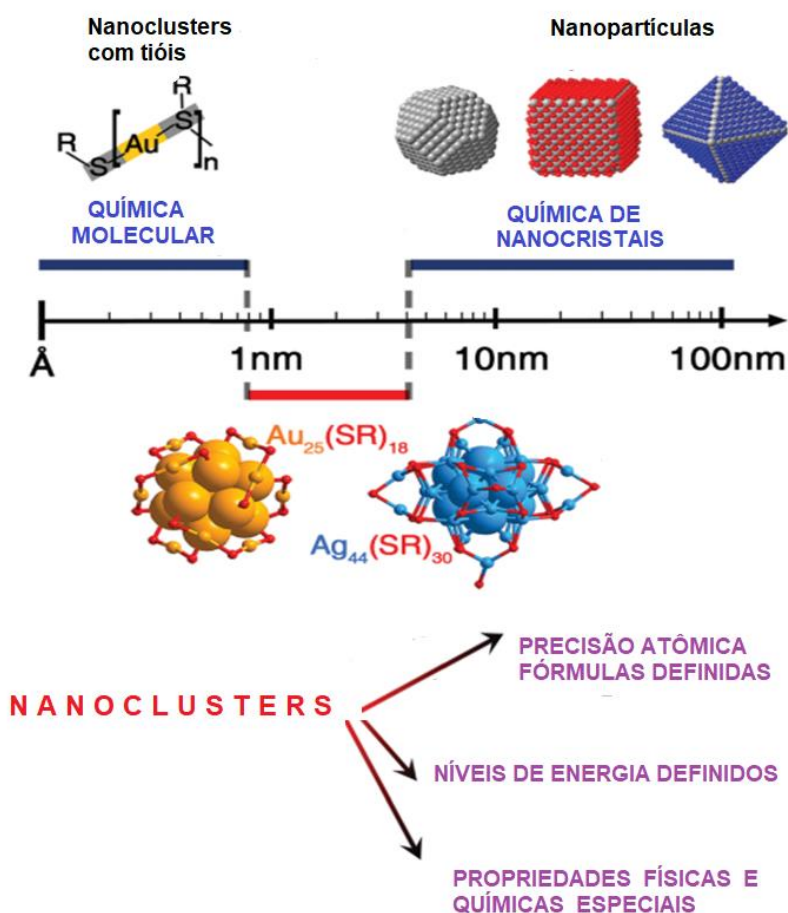


Figura 64. Nanoclusters e Nanopartículas. Adaptado da referência 21.

1.5.1. Precisão atômica e preparação dos nanoclusters $Au_n(SR)_m$

1.5.1.1. Precisão atômica

NCs com precisão atômica²⁰ (termo empregado a fim de diferenciá-los das nanopartículas convencionais), e com pureza molecular, representam uma classe especial de nanomateriais. Suas estruturas podem ser determinadas pela análise de raios-X de um mono-cristal ou por espectrometria de massas. Há uma estreita relação entre as propriedades desses nanoclusteres e o seu tamanho, sua forma e a sua composição.

1.5.1.2. Preparação dos nanoclusteres $Au_n(SR)_m$

A busca por métodos sintéticos de $Au_n(SR)_m$ tem sido objeto de grande interesse na literatura química. Existem dois métodos comumente empregados: o método de focalização de tamanho e o de mudança de tamanho por troca de ligante.

O método de focalização²² consiste na transformação de uma mistura de NCs de diferentes tamanhos em um NCs de tamanho único.

Geralmente, a síntese por focalização é realizada em um sistema bifásico (água/ solvente orgânico), com o auxílio de um agente transferidor de fase como o brometo de tetraoctilamônio (TOA). O método compreende duas etapas: (i) **etapa cinética** de redução do Au(III), para a formação do intermediário polimérico Au(I)/SR a partir do $HAuCl_4$ com excesso de tiol (RSH), em que R pode ser um grupo alquila ou arila, e (ii) **etapa termodinâmica** de redução do Au(I)/SR a Au(0), pelo emprego de boroidreto de sódio, com unificação do tamanho das partículas. O ponto chave deste método é o controle das variáveis experimentais na etapa (1). Tais fatores são: a temperatura, a natureza do agente redutor, o solvente e a proporção entre os reagentes. (Figura 65).

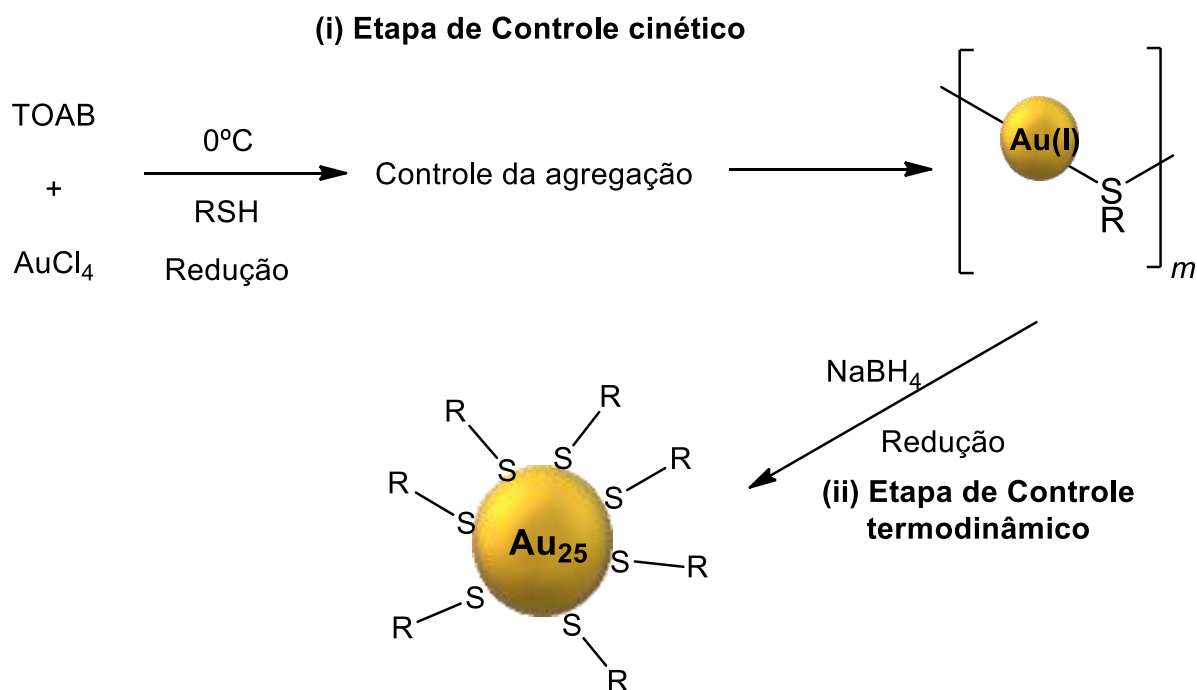


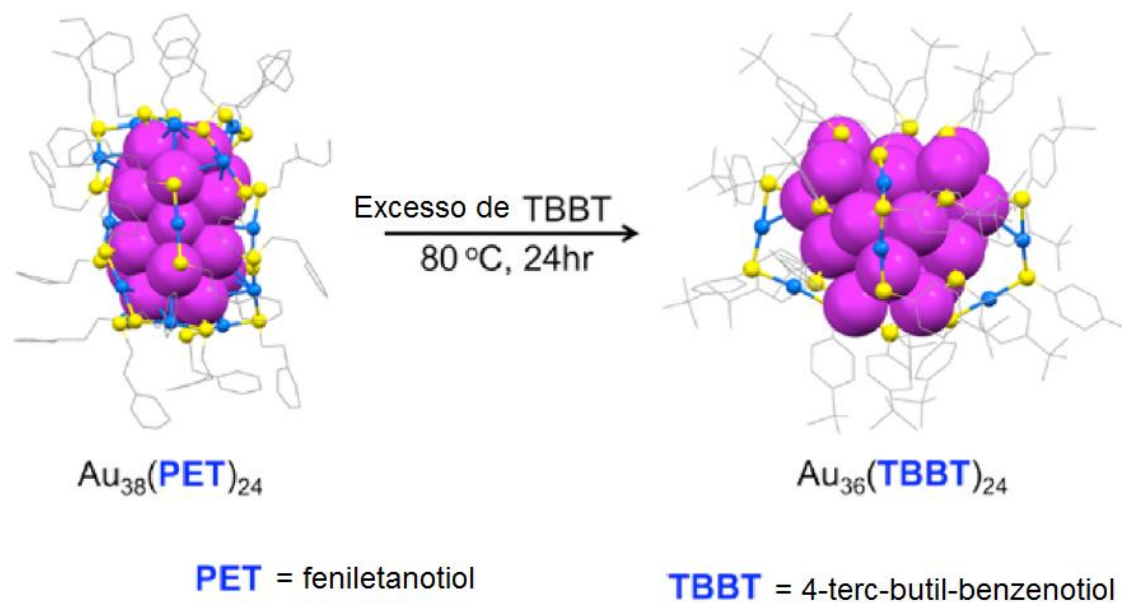
Figura 65. Esquema geral do método de síntese de NCs por focalização.

Com o uso desta metodologia, Jin e col.^{18,23-25} prepararam os seguintes NCs: Au₂₅(SR)₁₈, Au₃₈(SR)₂₄, Au₆₄(SR)₃₂, Au₉₉(SR)₄₂, Au₁₄₄(SR)₆₀ e Au₃₃₃(SR)₇₉, com alta pureza molecular.

O segundo método, empregado na síntese de NCs de ouro de tamanho definido, é o que se baseia na troca de ligantes entre nanopartículas Au_n(SR)_m. A vantagem deste processo é a oportunidade de explorar novos NCs que apresentem uma maior estabilidade termodinâmica, quando comparado a NCs de outros tamanhos.

Um exemplo desse método, utilizado por Zeng e col.²⁶, está ilustrado no esquema

ESQUEMA 54



No exemplo apresentado, foi necessário partir de um NCs de fórmula já definida, obtido pelo método de focalização. Adicionalmente, os autores descreveram a aplicação do método a outros exemplos, que incluíram a transformação de $\text{Au}_{25}(\text{SR}')_{18}$ para $\text{Au}_{28}(\text{SR})_{20}$, $\text{Au}_{38}(\text{SR}')_{24}$ para $\text{Au}_{36}(\text{SR})_{24}$ e $\text{Au}_{144}(\text{SR}')_{60}$ para $\text{Au}_{133}(\text{SR})_{52}$.

Os mesmos autores, investigaram o mecanismo de reação da conversão de $\text{Au}_{38}(\text{PET})_{24}$ (PET= $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) para $\text{Au}_{36}(\text{TBBT})_{24}$, empregando a espectrometria de massas. Concluíram que o mecanismo de transformação pode ser dividido em quatro etapas, como ilustrado na figura 66:

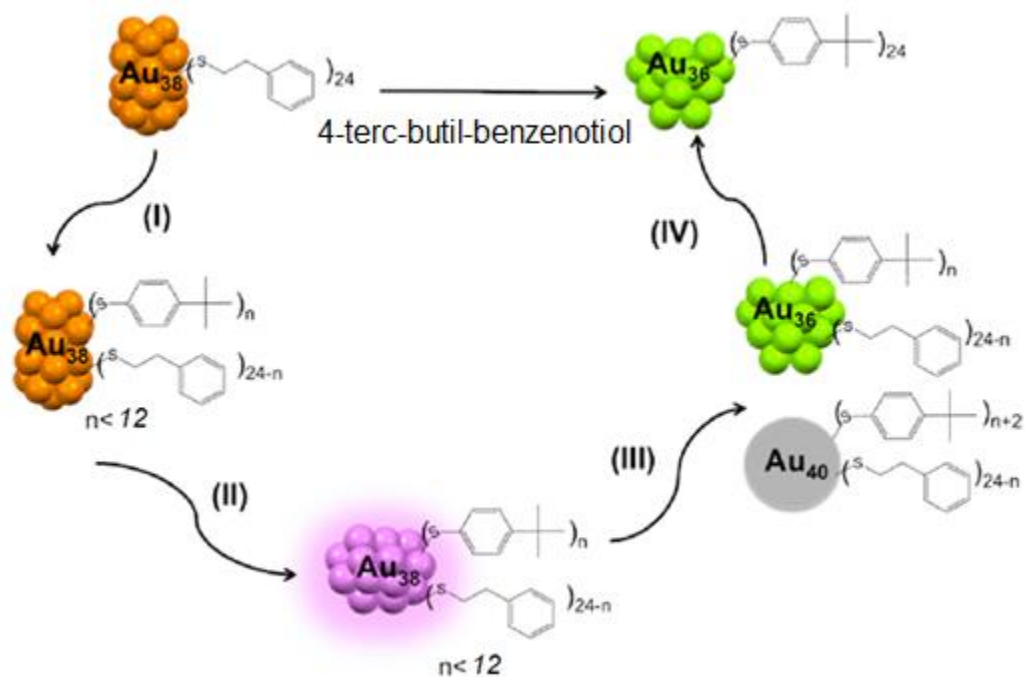


Figura 66. Mecanismo do processo de preparação de NCS com precisão atômica (método da troca de ligantes). Adaptado da referência 21.

Etapa (I): troca aleatória de ligantes até $n < 12$;

Etapa (II) : distorção da estrutura;

Etapa (III): desproporcionamento;

Etapa (IV): focalização pelo emprego de altas temperaturas e excesso do novo tiol.

1.5.1.3. Estrutura do núcleo dos nanoclusters

A partir da cristalografia de Raio-X de um único cristal, foi possível observar que os átomos de ouro em NCs se arranjam segundo formas geométricas bem definidas conforme mostrado na figura 67.

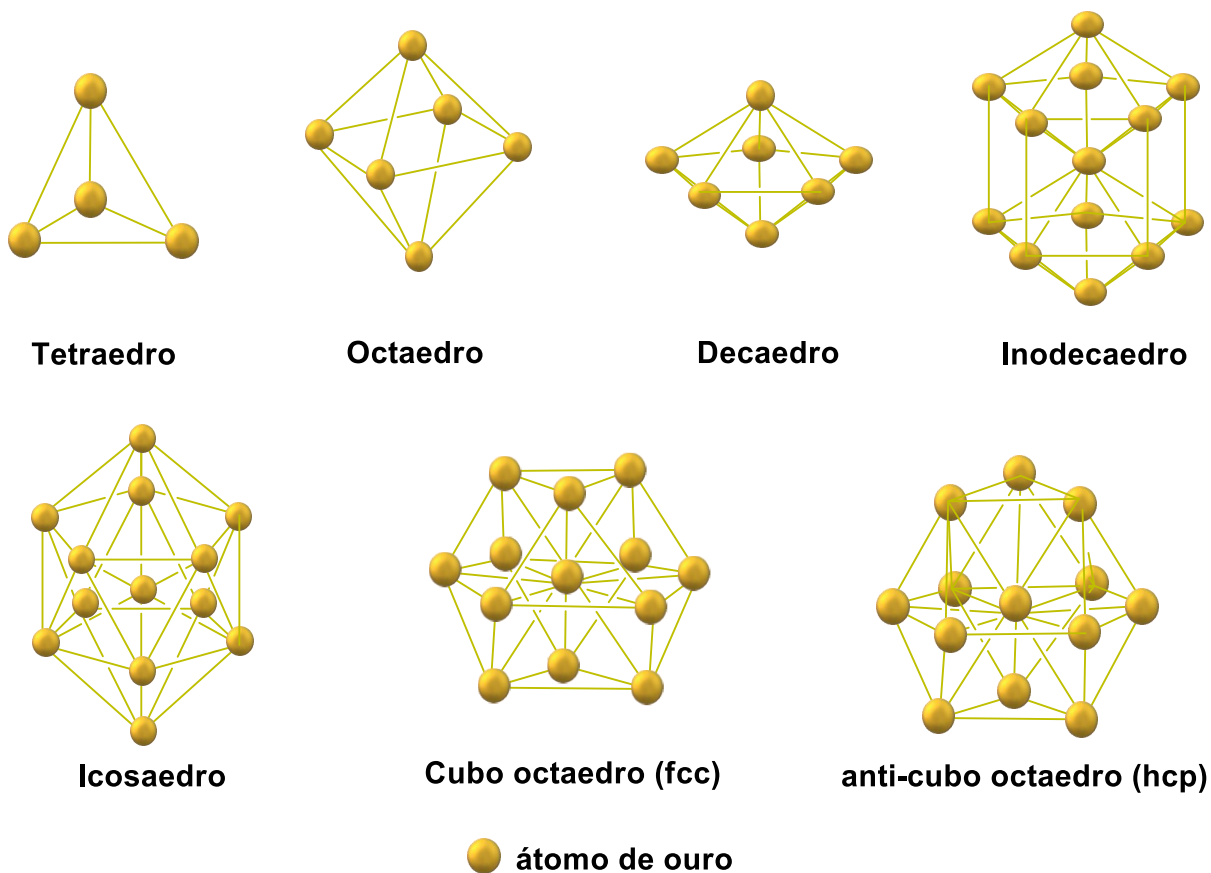


Figura 67. Arranjo geométrico dos átomos de ouro no núcleo de NCs.

1.5.1.4. Estrutura da superfície dos nanoclusters

Os principais ligantes tiolados, comumente utilizados para a preparação de NCs, estão apresentados na figura 68.

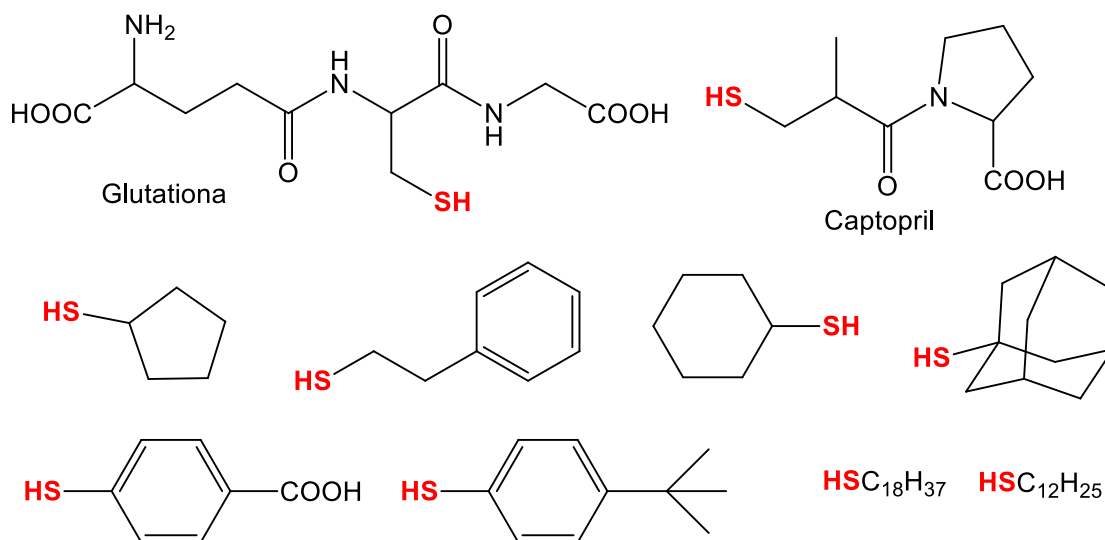


Figura 68. Principais tióis empregados para a construção dos NCs de ouro.

Os ligantes da superfície normalmente apresentam-se na forma de pontes, que se assemelham a “grampos” e são essenciais para manter a estabilidade dos NCs, determinando, também, sua reatividade química e as suas propriedades¹⁸. As pontes, que são formadas por átomos de ouro e pelos tióis, podem apresentar-se em diferentes formas de associação, como representado na figura 69.

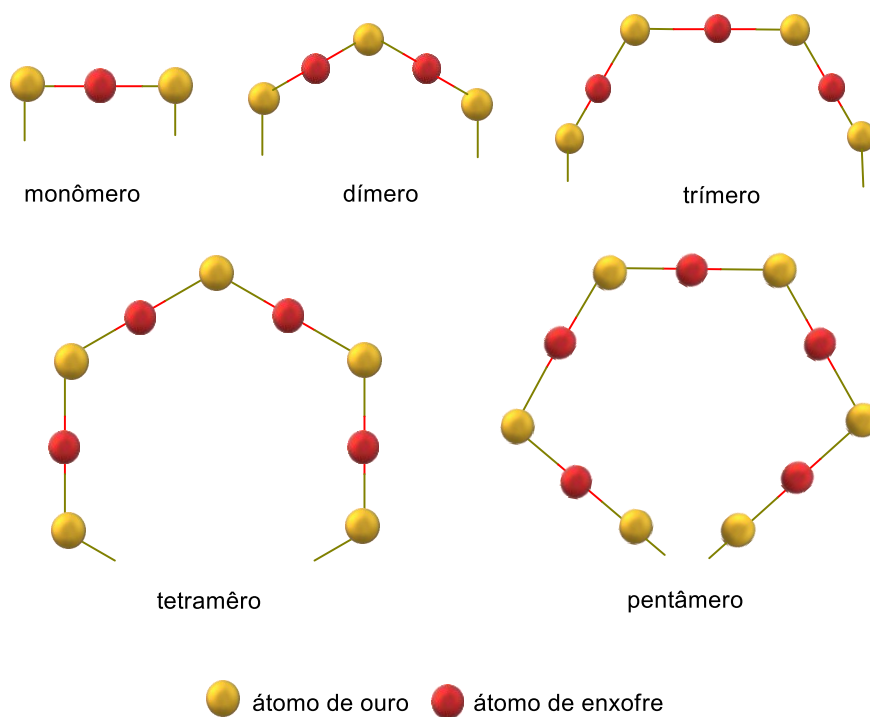


Figura 69. Pontes formadas pela associação de átomos de ouro a moléculas de tióis, cujos grupos alquila ou arila não estão representados.

A estrutura global dos NCs pode ser determinada via raios-X do nanocristal. A figura 60 exemplifica a formação de um NCs, cuja estrutura foi elucidada por essa técnica.

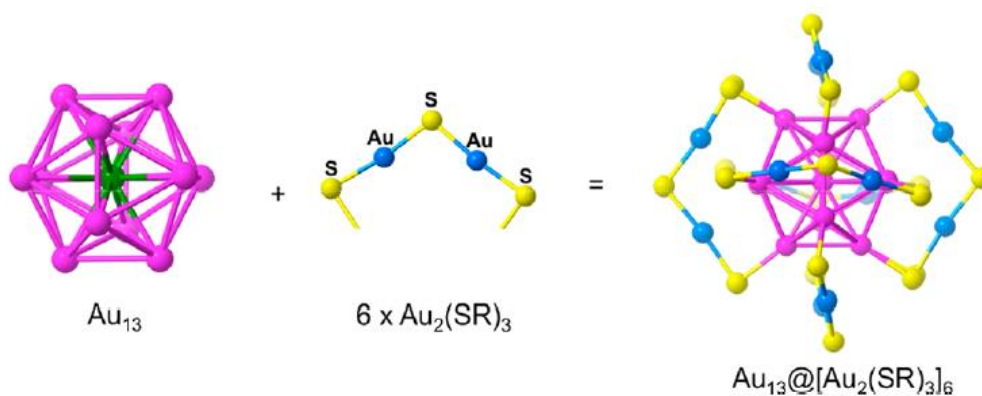


Figura 70. Estrutura do NCs $Au_{25}(SC_2H_4Ph)_{18}$, determinada por raios-X. Extraído da referência 19.

1.6. Quiralidade em nanoclusters de ouro

Recentemente^{27,28} começou a ser explorada a quiralidade em nanoescala, abrindo-se um novo campo para as aplicações destes nanomateriais quirais, que incluem nanotubos de carbono, nanopartículas plasmônicas e NCs. Dentre os nanomateriais quirais destacam-se os NCs de ouro funcionalizados por tióis, uma vez que algumas destas estruturas de $Au_n(SR)_m$ apresentam uma resposta quiroóptica em dicroísmo circular (DC). A origem da quiralidade nesses nanoclusters tem sido investigada utilizando as técnicas de difração de raios-X de mono-cristais, CD e RMN.

A quiralidade em NCs de ouro do tipo $Au_n(SR)_m$ pode ser classificadas como: (A) Quiralidade Induzida e (B) Quiralidade intrínseca^{28,29}.

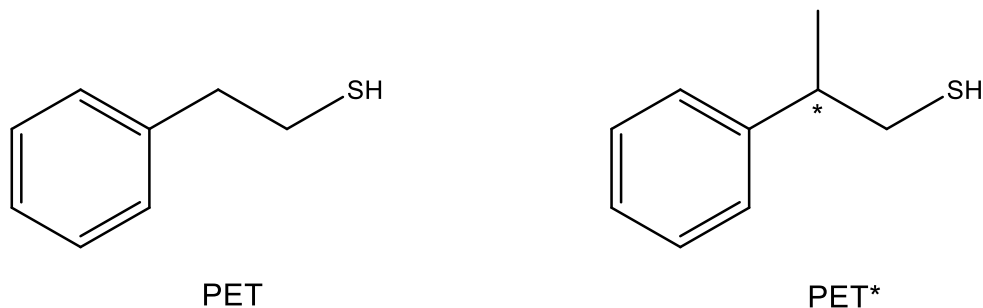
A) Quiralidade induzida

Neste caso, a quiralidade é induzida pela transferência de quiralidade de um ligante quiral para um núcleo aquiral. Um importante exemplo deste tipo é o caso do nanocluster $Au_{25}(SR^*)_{18}$, em que a abreviatura SR^* representa ligantes de enxofre quirais, como será apresentado a seguir.

Na literatura³⁰ há estudos demonstrando que o $Au_{25}(PET)_{18}$ não apresenta resposta quiroóptica no dicroísmo circular, ao contrário de um nanocluster contendo ligantes quirais. A resposta nula para o $Au_{25}(PET)_{18}$, no dicroísmo circular, não se deve a uma mistura racêmica, mas devido à sua estrutura, que exibe um núcleo na forma de um icosaedro de Au_{13} , revestido por seis dímeros de $Au_2(SR)_3$. Essa estrutura possui um centro de inversão. Assim sendo o $Au_{25}(PET)_{18}$ é aquiral e não um racemato.

Zhu e col.³⁰ investigaram os efeitos da indução quiral do $\text{Au}_{25}(\text{PET})_{18}$, ao introduzirem um grupo metila no carbono 2 do ligante PET, transformando-o no ligante PET*, agora na forma de isômeros *R* e *S* (Esquema 55).

Esquema 55



Primeiramente observaram que ambos os $\text{Au}_{25}(\text{PET}^*)_{18}$ (revestidos com *R*-PET* e *S*-PET*) exibiam um espectro de absorção no UV-Vis equivalente ao do $\text{Au}_{25}(\text{PET})_{18}$. Assim não havia influência da quiralidade sobre o modo de absorção. Porém, com relação à resposta quiroóptica, os espectros de DC dos isômeros *R*-PET* e *S*-PET* apresentaram sinais positivo e negativo, respectivamente (Figura 71).

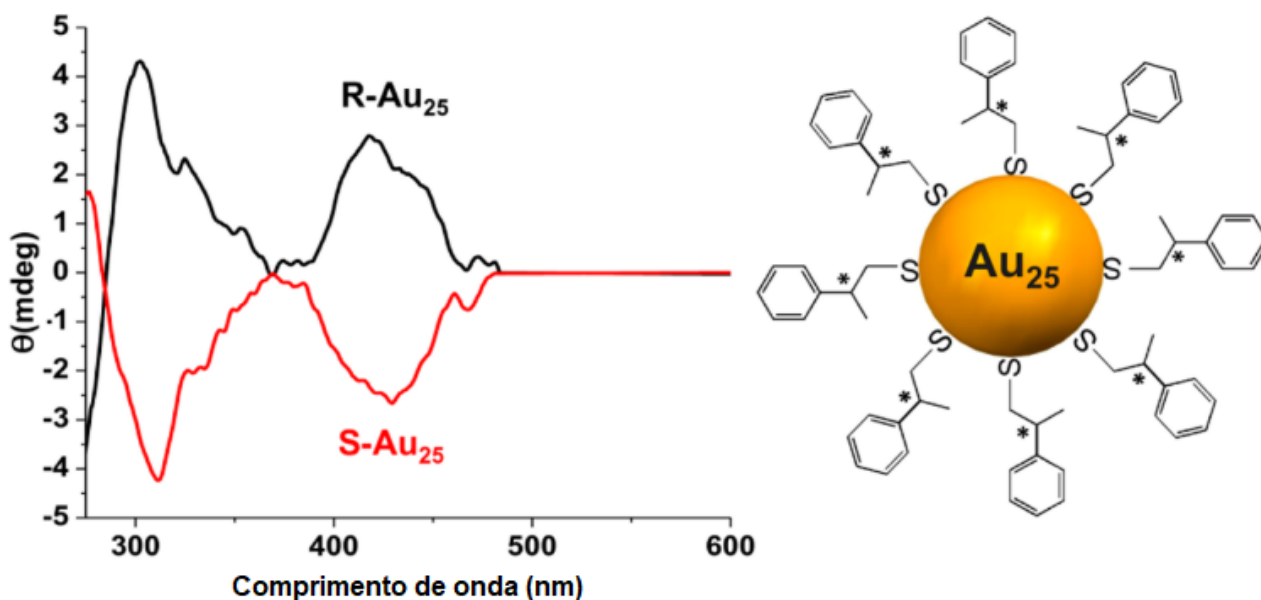


Figura 71. Espectro DC para os isômeros *R* e *S* do nanocluster $\text{Au}_{25}(\text{PET}^*)_{18}$. Extraído da referência 20.

Uma possível explicação para o surgimento de quiralidade, quando da introdução de ligantes PET quirais, reside na interação dos estados eletrônicos quirais do ligante PET* com os estados eletrônicos aquirais da estrutura $\text{Au}_{25}\text{S}_{18}$. Nesse sentido, Garzón e col.³⁰ efetuaram cálculos teóricos para o nanocluster decorado com glutatona ($\text{Au}_{25}(\text{SG})_{18}$), de estrutura análoga ao $\text{Au}_{25}(\text{PET}^*)_{18}$, e concluíram que a quiralidade, em ambos os nanoclusters, provém de uma leve distorção estrutural do centro metálico Au_{25} , como resultado de um campo dissimétrico produzido pelos ligantes quirais que, agindo como um campo elétrico quiral, produz uma quebra da simetria dos estados eletrônicos do núcleo metálico.

B) Quiralidade intrínseca: arranjo quiral de ligantes aquirais na interfase metal /ligantes

Em 2010, Jin e col.³² sintetizaram o nanocluster $Au_{38}(PET)_{24}$ e, após cuidadosa recristalização, obtiveram cristais que foram submetidos à análise por difração de raios-X. A cela unitária de tais cristais era constituída de um par de enantiômeros. Neste nanocluster, o centro metálico (Au_{23}) é um bi-icosaedro aquiral, recoberto por uma segunda camada composta por 15 átomos de ouro dispostos da seguinte maneira: seis dímeros do tipo $-S-Au-S-Au-S-$, e três monômeros de estrutura $-S-Au-S-$. A quiralidade deste nanocluster resulta de um arranjo em forma de hélice das pontes diméricas localizadas na superfície e presas, à semelhança de “grampos”, ao centro metálico. Três dessas pontes ocupam o polo superior do centro metálico e outras três ocupam o polo inferior. O sentido de rotação das pontes ligadas ao polo superior é o mesmo das três pontes ligadas ao polo inferior. Porém, o sentido de giro desses “grampos” é contrário para os dos nanoclusters enantioméricos (Figura 72). Coerentemente, os espectros de dicroísmo circular dos dois enantiômeros separados por HPLC quiral³³, são imagens especulares um do outro.

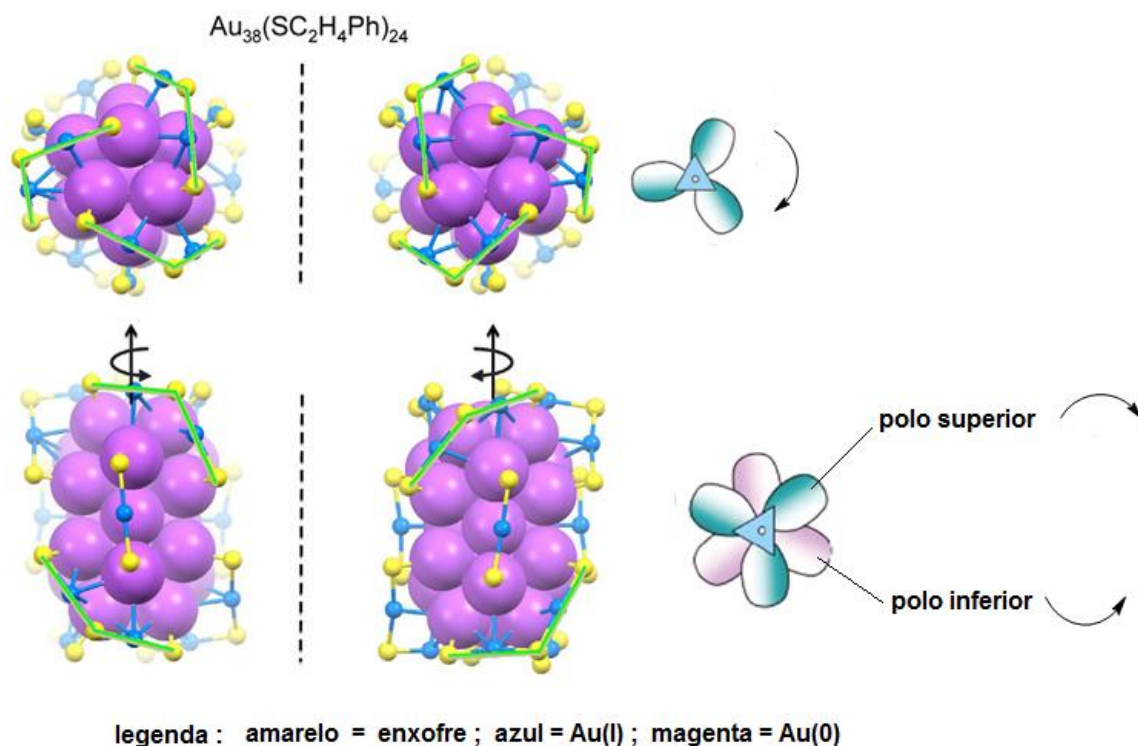
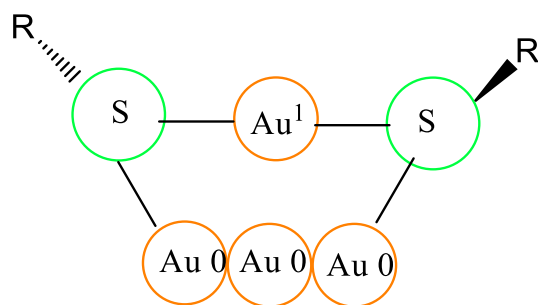


Figura 72. Estrutura quiral do nanocluster $\text{Au}_{38}(\text{PET})_{24}$. Adaptada da referência 29.

É preciso lembrar que, nas pontes, os átomos de enxofre sp^3 podem estar ligados a 4 diferentes substituintes: (Au (0), Au(I), grupo R e par eletrônico (Figura 73). Assim sendo, os átomos de enxofre podem ser considerados como centros estereogênicos tetraédricos com configurações definidas. Desta forma, tais pontes podem induzir o arranjo quiral dos ligantes na interface metal/ ligante, além de produzir distorções no núcleo metálico.



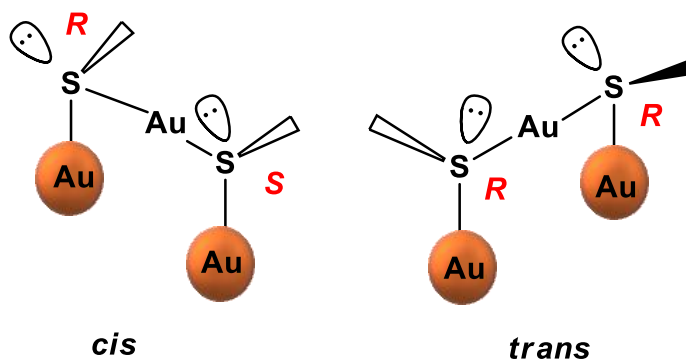


Figura 73. Isomeria configuracional dos átomos de enxofre em pontes ligantes.

Em outro exemplo interessante, a quiralidade resulta, em parte, de uma perda de simetria do núcleo, quando da superposição de diferentes camadas de átomos de ouro. Este fenômeno foi descrito por Zeng e col.³⁴ em uma investigação que permitiu determinar o arranjo dos átomos de ouro no núcleo do nanocluster $\text{Au}_{133}(\text{SR})_{52}$, em que R era $\text{SC}_6\text{H}_5\text{-}p\text{-tBu}$. Os dados cristalográficos coletados por aqueles autores, demonstraram que o núcleo possuía três camadas sobrepostas, em torno de um átomo de ouro central. Essas três camadas eram compostas por 12, 42 e 52 átomos de ouro, respectivamente. À última camada, estão associadas pontes formadas por átomos de enxofre e de ouro, as quais a ela se ligam segundo um padrão helicoidal (Figura 74). Além disso, as cadeias carbônicas dos ligantes também podem adotar um arranjo helicoidal. A esse tipo de construção quiral, gradativa e cumulativa, dá-se o nome de quiralidade hierarquizada.

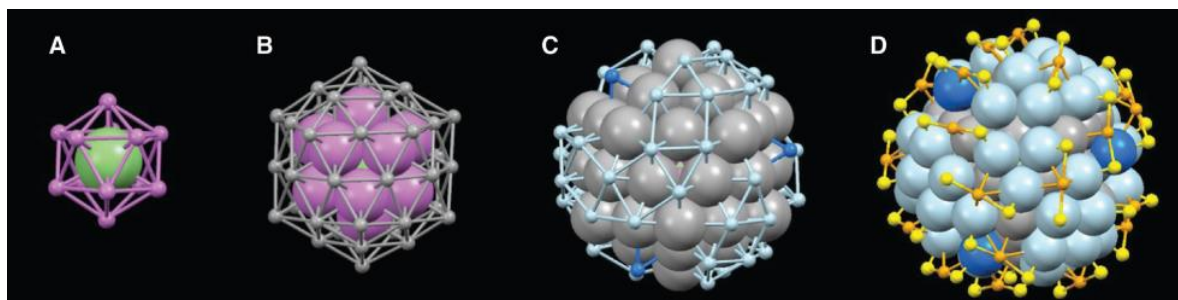


Figura 74. Construção gradativa das camadas do nanocluster $\text{Au}_{133}(\text{SR})_{52}$

A. Camada com 13 átomos de ouro; **B.** Camada com 42 átomos de ouro; **C.** Camada com 52 átomos de ouro; **D.** Cluster com ligantes sem representar as cadeias orgânicas.

Adaptada da referência 33.

2. Resultados e Discussão

Com intuito de nos familiarizarmos com preparo e caracterização de AuNPs modificadas com tiois quirais, iniciamos alguns estudos, no laboratório do Professor H. E. Toma, em conjunto com o Dr. Douglas Franciscato. Para o preparo das nanopartículas plasmônicas, foram empregados, como ligantes, um tiol comercial racêmico (Tiopronina), um β -aminotiol, de configuração definida, preparado previamente por outro pesquisador[†] e o tioéster **7** por nós preparado (vide página 113) (Figura 75). Nas próximas seções detalharemos os resultados obtidos.

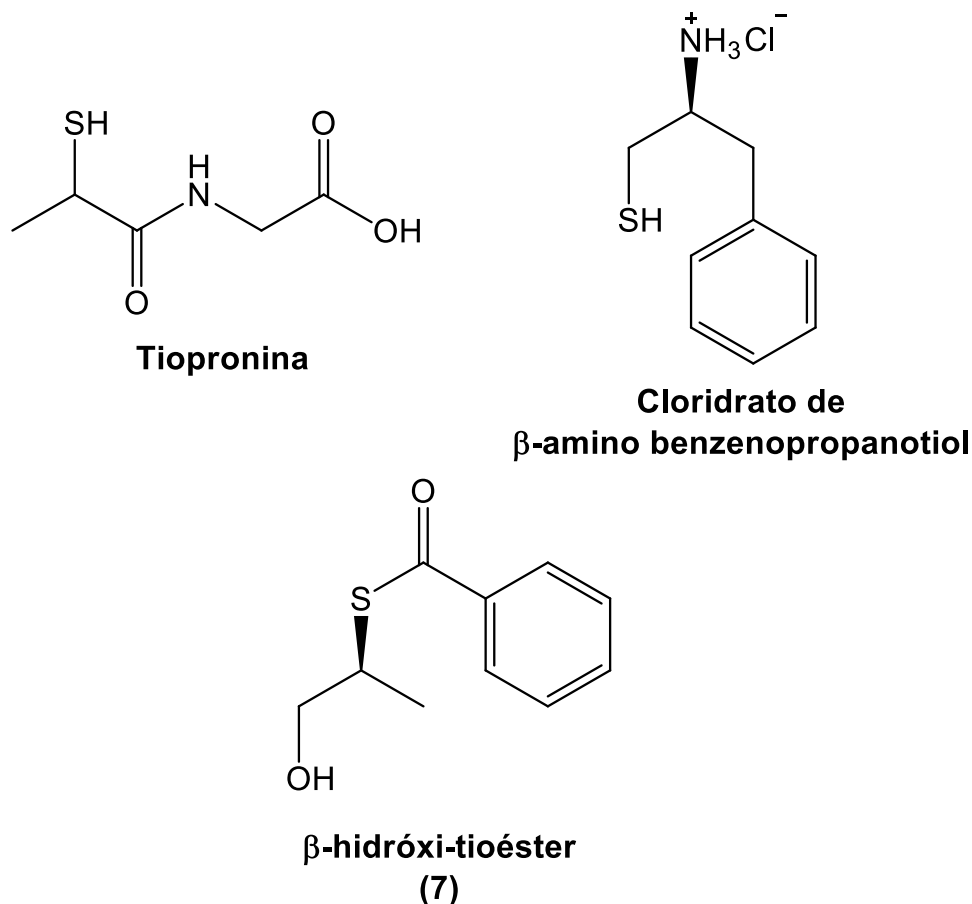


Figura 75. Ligantes utilizados neste trabalho.

[†] Composto preparado pelo Prof. Dr. Claudio Di Vitta.

2.1. Preparo das nanopartículas de ouro

2.1.1. Preparo das nanopartículas de ouro modificadas com citrato

As AuNPs funcionalizadas com citrato (AuNP@cit), de coloração vermelha, (Figura 76) foram preparadas segundo o método de Turkevich⁴. Imediatamente após sua obtenção foi efetuada sua caracterização por UV-Vis e DLS (*Dynamic Light Scattering*). Essas determinações tinham por objetivo verificar a existência de uma banda plasmônica, que foi observada em 520nm (Figura 76), além de determinar o tamanho da nanopartícula, o qual resultou em 12 nm.

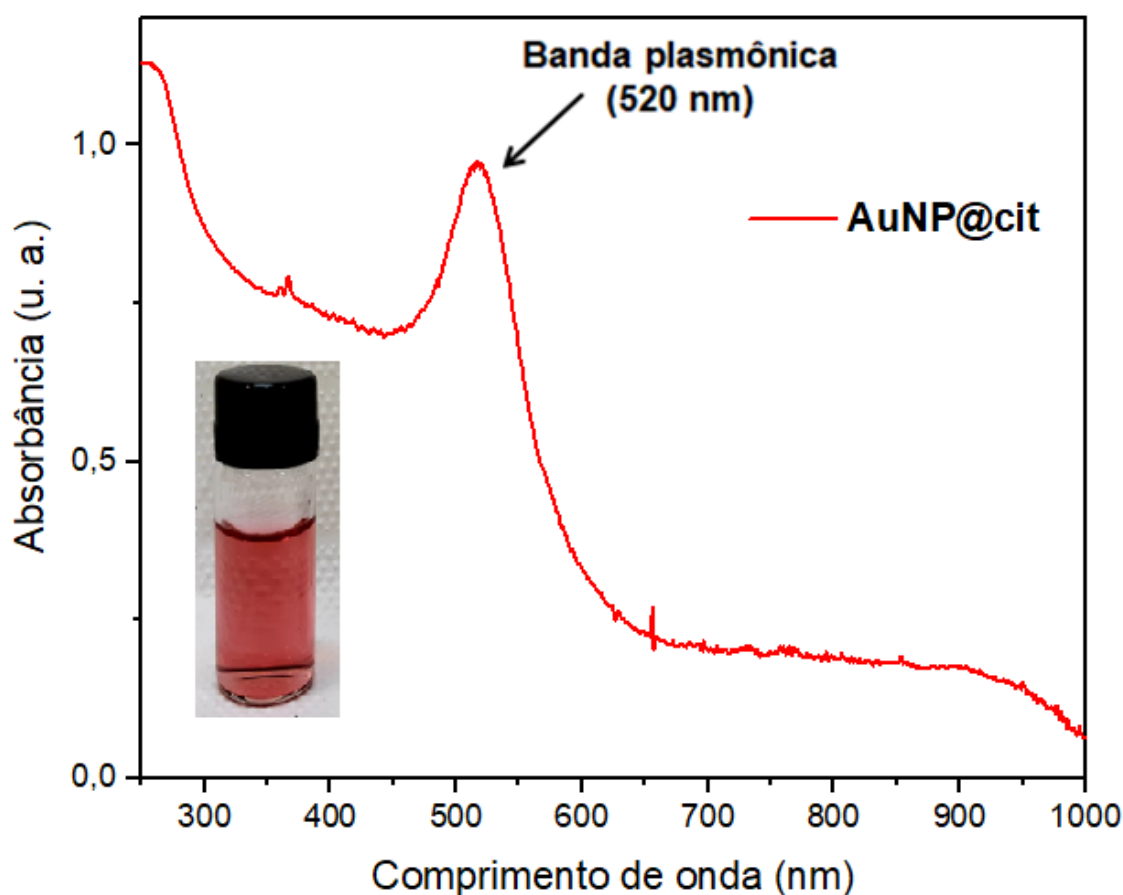


Figura 76. Coloração vermelha da AuNP@cit e espectro de extinção para AuNP@cit.

2.1.2. Preparo e análise de nanopartículas de ouro modificadas com tióis quirais

2.1.2.1. Preparo das nanopartículas de ouro modificadas com tiopronina e um β -aminotiol

Após o preparo da AuNP@cit, iniciamos os estudos empregando os ligantes tiopronina e β -aminotiol, para produzir a AuNP@tiopronina e AuNP@ β -amino-tiol, respectivamente. Inicialmente, fez-se necessário encontrar a concentração de maior saturação do sistema, ou seja, quando o máximo de sítios ocupados pelo ligante (adsorbato) na superfície do ouro (adsorvente) atinge o equilíbrio. Desta forma, com o auxílio da técnica de UV-Vis foi construída uma curva de calibração como uma isoterma de Langmuir. Para cada curva do espectro de UV-Vis, foi utilizado um volume fixo de 1,5 mL de AuNP@cit, de concentração (0,025mM) e adicionados volumes crescentes (5 μ L a 450 μ L) de ligante de concentração 0,1M. Cabe mencionar que cada volume de AuNP@cit e do ligante foram pesados previamente, antes de cada análise. As figuras 77 e 78 apresentam as curvas obtidas no UV-Vis para diferentes volumes de tiopronina e de β -aminotiol.

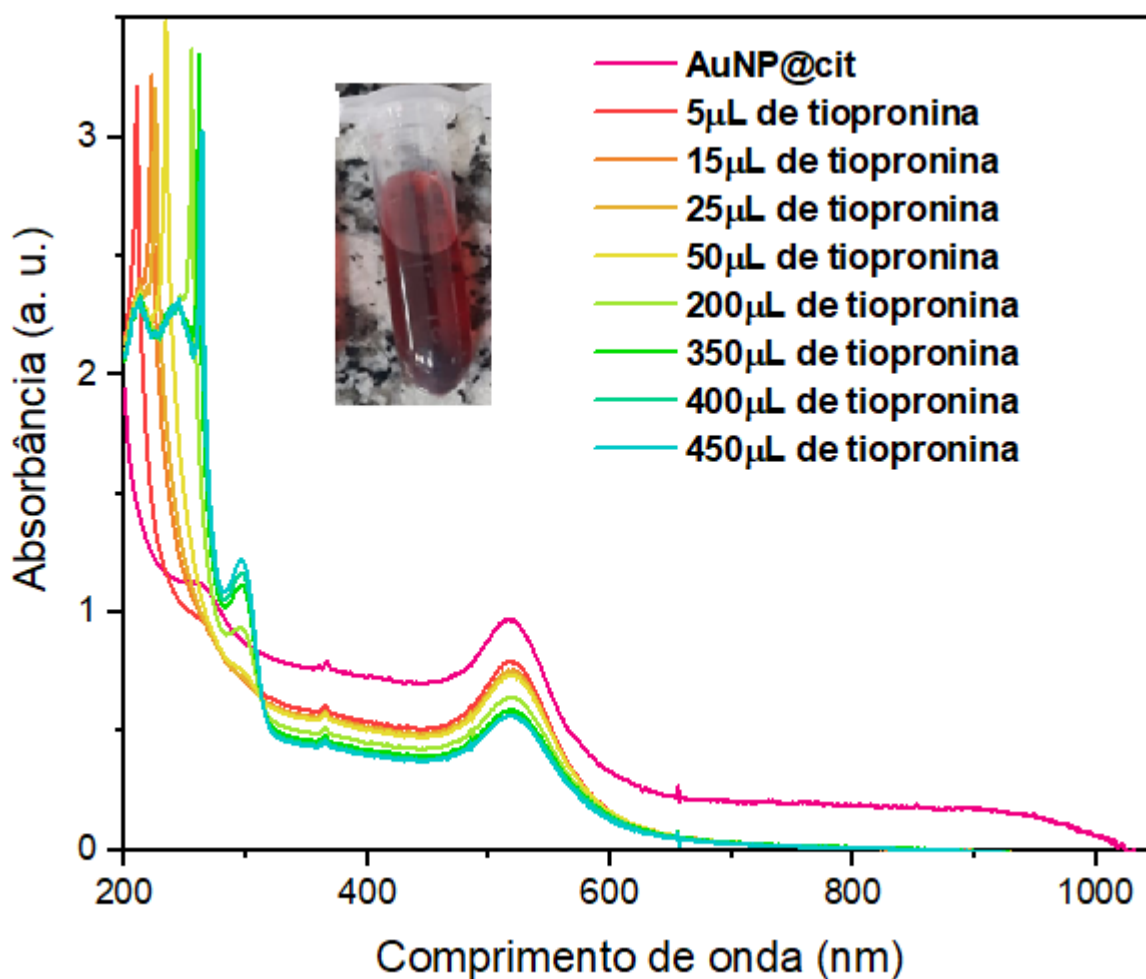


Figura 77. Espectro de extinção para AuNP@Cit e AuNP@tiopronina em água.

A coloração característica da AuNP@tiopronina é vermelha (Figura 67) e, como pode ser observado, a crescente troca do estabilizador (citrato) pelo ligante tiopronina não altera significativamente a posição da banda plasmônica em 520 nm. Entretanto, verifica-se uma gradativa diminuição na intensidade da banda, indicando a ocorrência de modificação da superfície. Porém, a partir da adição de 350 μ L de tiopronina, não há mais diminuição de intensidade da banda, sendo este o primeiro indício de saturação do sistema.

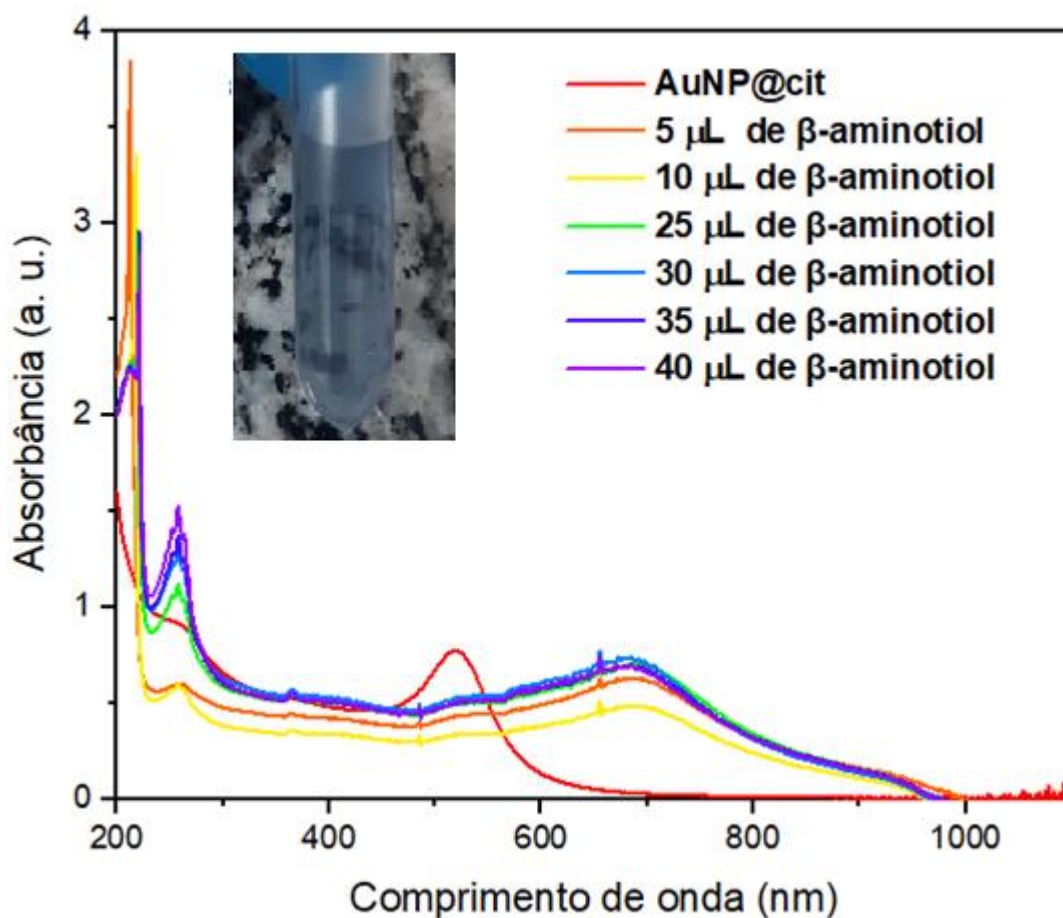


Figura 78. Espectro de extinção para AuNP@Cit e AuNP@ β -aminotiol em água.

A adição do β -aminotiol às nanopartículas funcionalizadas com citrato produziu as nano partículas AuNP@ β -aminotiol, de coloração roxa (Figura 68). Com a adição do ligante β -aminotiol houve modificação da superfície do ouro e, como consequência, houve o deslocamento da banda plasmônica de 520 nm para 700 nm. Diferentemente do que foi observado com as nanopartículas AuNP@tiopronina, neste novo experimento, foram observados significativos decaimentos da intensidade da banda quando das adições de 5 μ L e 10 μ L da solução do ligante, Por outro lado, o máximo aumento de intensidade da banda em 700 nm ocorreu quando da adição de 30 μ L,

sendo que novas adições provocaram variações não significativas na banda, indicando estabilização.

2.1.2.2. Construção da isoterma de adsorção (Isoterma de Langmuir)

Baseados nos resultados do item anterior, foram obtidas as isotermas de adsorção (Figuras 79 e 80), representativas do processo de adsorção, partindo-se dos seguintes pressuposto³⁵:

- (i) Existe um número definido de sítios;
- (ii) Os sítios possuem energia semelhante e as moléculas adsorvidas não interagem entre si;
- (iii) A adsorção dar-se-á em uma monocamada;
- (iv) Cada sítio acomoda apenas uma molécula adsorvida.

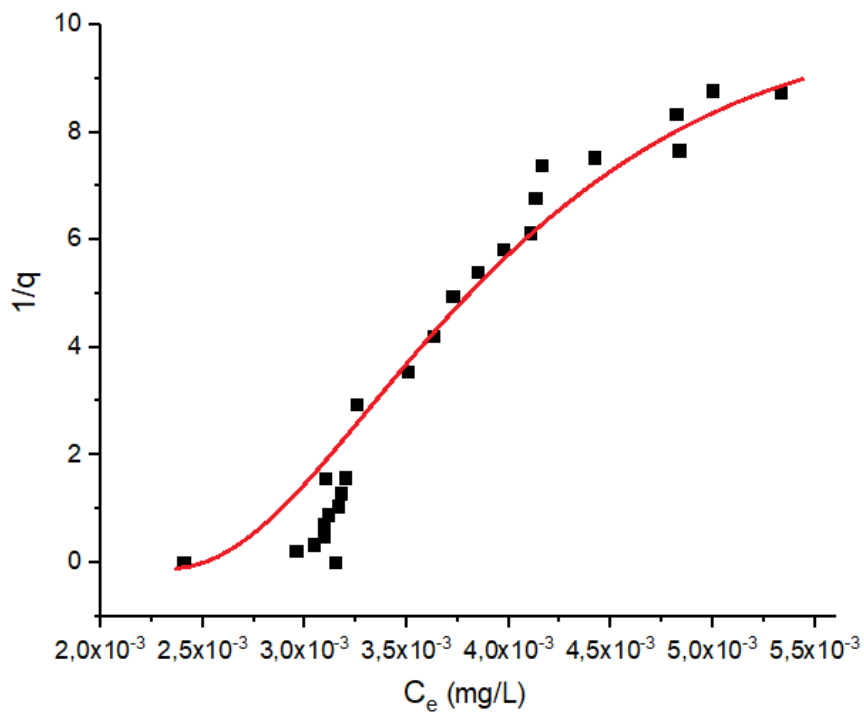


Figura 79. Isotherma de adsorção para as nanopartículas AuNP@tiopronina.

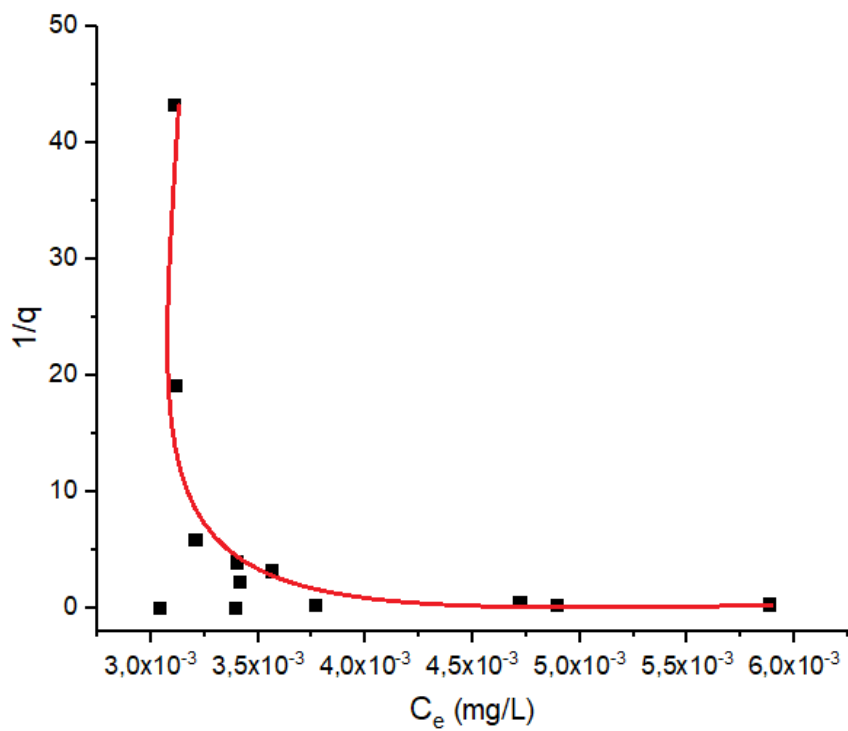


Figura 80. Isotherma de adsorção para as nanopartículas AuNP@ β -aminotiol.

A equação que representa a curva de Lagmuir é:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{\text{máx}}K_L} + \frac{C_e}{q_{\text{max}}}$$

em que :

q_e : quantidade do soluto adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio (mg/g);

$q_{\text{máx}}$: capacidade máxima de adsorção (mg/g), isto é, todos os sítios disponíveis foram preenchidos;

K_L : constante de equilíbrio da interação adsorbato/adsorvente (L/mg);

C_e : concentração do adsorbato no equilíbrio (mg/L)

A concentração de saturação máxima do sistema (C_e) é fornecida pela primeira derivada da curva de Langmuir. Esses valores foram 3,10 mmol/L e 3,39 mmol/L para AuNP@tiopronina e AuNP@ β -aminotiol, respectivamente. Conhecidos os valores de concentrações ideais, executamos as próximas etapas de análise, empregando estas concentrações.

2.1.2.3. Determinação do tamanho das nanopartículas de ouro

AuNP@ β -tiopronina e AuNP@ β -aminotiol e do seu Potencial Zeta (ξ)

Com o emprego do equipamento DLS, foi possível determinar a distribuição de tamanho das nanopartículas preparadas. Cabe ressaltar que também foi investigado o tamanho das nanopartículas em diferentes concentrações, com a finalidade de observar possíveis alterações. Porém, os resultados que se seguem referem-se apenas às concentrações calculadas pelas isotermas de adsorção. Para a AuNP@cit (Figura 81), o tamanho médio das nanopartículas era cerca de 2,11 nm. No caso das nanopartículas decoradas com o ligante tiopronina (Figura 82), resultou um tamanho médio de 2,45 nm, com pequena variação de tamanho com a adição deste ligante. Com respeito às AuNP@ β -aminotiol, seu tamanho médio era cerca de 379,8 nm. Este aumento expressivo de tamanho, em comparação a AuNP@cit, é resultado do alto efeito de agregação causado pelo ligante β -aminotiol.

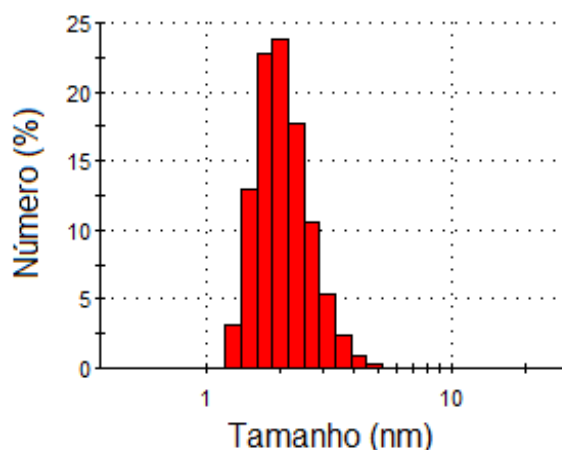


Figura 81. Histograma de distribuição de tamanhos das nanopartículas AuNP@cit.

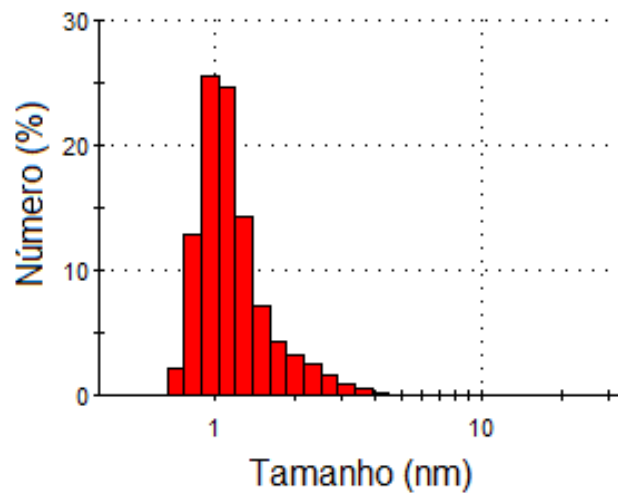


Figura 82. Histograma de distribuição de tamanhos das nanopartículas AuNP@tiopronina.

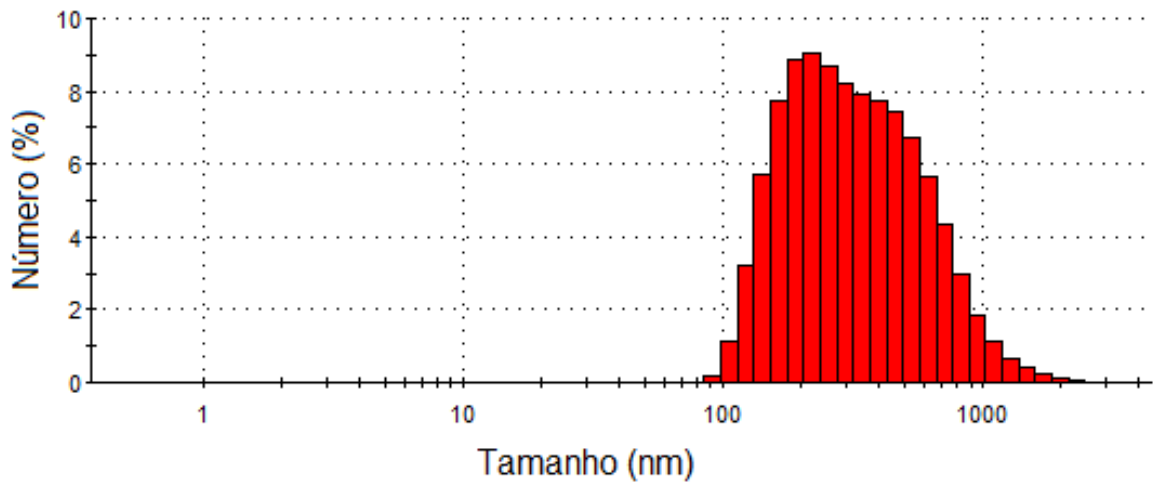


Figura 83. Histograma de distribuição de tamanhos das nanopartículas AuNP@β-aminotiol.

As nanopartículas do tipo AuNP@ β -aminotiol exibem auto-agregação e este será um dos fatores diretamente ligados ao potencial zeta (ξ) das AuNP@cit e AuNP@ β -aminotiol. O potencial zeta (ξ) das nanopartículas de tipo AuNP@cit era de -19,8 mV, ao passo que as nanopartículas de tipo AuNP@ β -aminotiol exibiam um potencial de +13,1 mV. Um valor de potencial zeta positivo significa que o β -aminotiol provocou a perda da carga negativa em torno das nanopartículas, o que as destabilizou, por falta de repulsão eletrônica, gerando a auto-agregação. No caso das nanopartículas do tipo AuNP@cit, o ligante citrato fornece as cargas negativas para estabilizar as nanopartículas, e evitar sua auto-agregação. No caso das nanopartículas do tipo AuNP@tiopronina, o potencial zeta(ξ) era -23,0 mV, o que indica que a tiopronina estabiliza a nanopartícula mais do que o ligante citrato, ou seja: a carga negativa é maior nas nanopartículas de tipo AuNP@tiopronina do que nas de tipo AuNP@cit, permitindo assim uma nanopartícula estável.

2.1.2.3.1. O efeito SERS nas nanopartículas AuNP@ β -tiopronina e AuNP@ β -aminotiol

Investigamos por meio de espectroscopia Raman se as nanopartículas funcionalizadas com tiopronina e β -aminotiol provocariam uma intensificação do sinal Raman por efeito SERS. Em caso afirmativo, estas novas nanopartículas serviriam como potenciais sondas na identificação de metais pesados para uso ambiental, bem como para aplicações biológicas como, por exemplo, no uso como carregadores de fármacos. Para esta análise, utilizamos o laser de excitação 532 nm (laser verde) para os ligantes isolados e o laser 633 nm (laser vermelho) para as nanopartículas de tipo AuNP@tiopronina e AuNP@ β -aminotiol. Como pode ser observado na figura 84, ao

comparar os espectros do ligante puro e das nanopartículas, houve uma mudança na posição das bandas e em suas intensidades. O aumento na intensidade de algumas bandas no espectro Raman poderia indicar que a tiopronina estaria ligada ao ouro, produzindo o efeito SERS. No entanto, por se tratar de um pequeno número de bandas intensificadas não é possível considerar este resultado como definitivo.

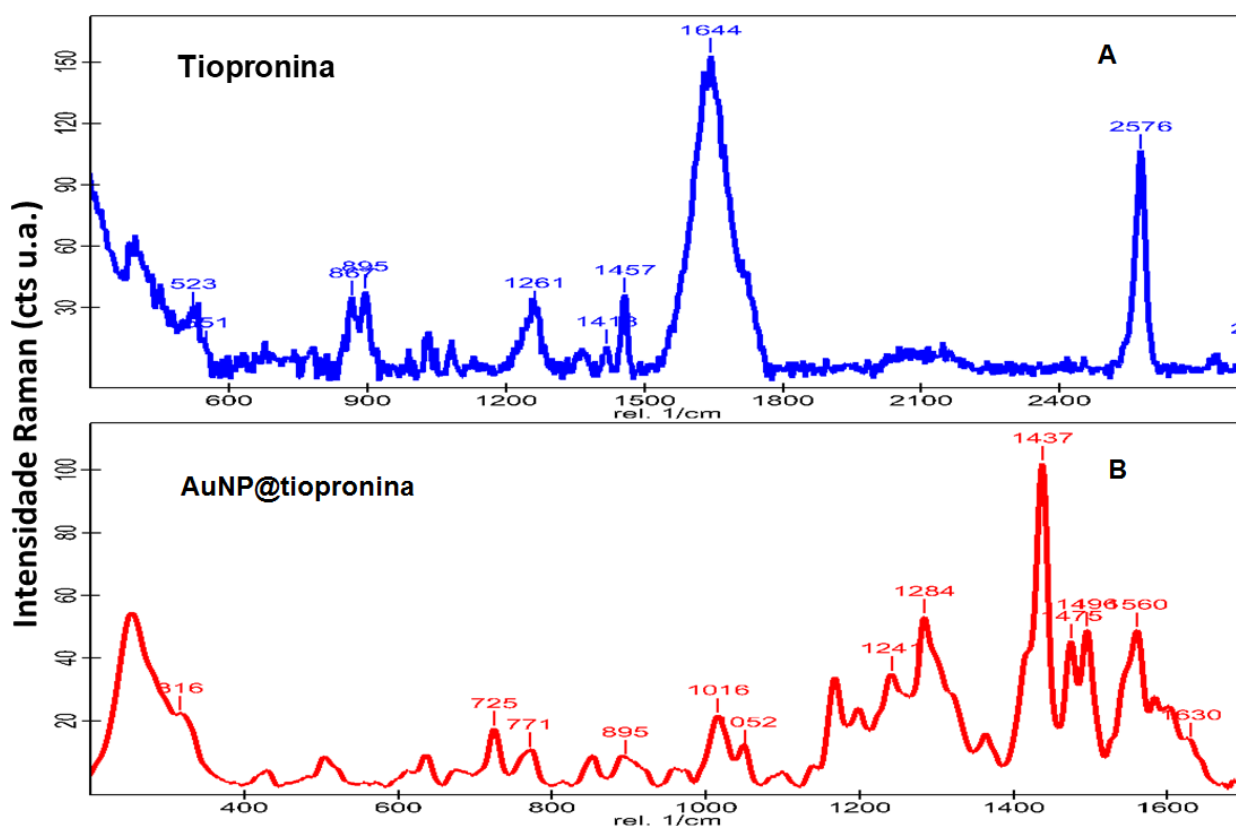


Figura 84. A) Espectro Raman da tiopronina e B) Espectro Raman da AuNP@tiopronina.

A tabela 39 sumaria a atribuição provável das bandas observadas na figura 84 (A e B), de acordo com a referência³⁶.

TABELA 39. Proposta de atribuição das bandas do espectro Raman da tiopronina e de nanopartículas de tipo AuNP@tiopronina.

Frequência Raman Observada (cm⁻¹)	Tiopronina
2879	O-H ácido carboxílico
2576	Estiramento S-H
1644	Estiramento C=O (amida) + estiramento C=O (ácido carboxílico)
1457	H-C-H
1418	C-N amida primária banda III
1261	H-C-H
895	O-H
867	Deformação fora do plano de ácido carboxílico
552	N-C=O deformação amida primária
523	Estiramento C-S
Frequência Raman Observada (cm⁻¹)	AuNP@tiopronina
1630	Estiramento simétrico C=O (band I amida secundária)
1560	Amida banda II - contribuição do estiramento vibracional das ligações C-N e C-H em grupos CO-NH)
1496	Estiramento de carbonila de cetona na superfície AuNP
1475	Derivados de cetonas na superfície da AuNP
1437	Estiramento de carbonila de cetona na superfície AuNP
1284	Amida banda III - amida secundária em trans
1241	H-C-H
1052	Pode ser M-N (NH)

A análise dos espectros A e B leva à conclusão que a tiopronina está ancorada, na nanopartícula, pelo átomo de N do grupo amida já que, no espectro A, temos a banda característica de uma amida primária em 1418 cm⁻¹ (Espectro A), que não está presente no espectro B. Outrossim, no espectro B, pode ser observada a banda característica para uma amida secundária (1284 cm⁻¹), o que indica que, na nanopartícula, houve a formação de uma nova ligação que, neste caso, é uma ligação

entre o ligante e o ouro (Figura 85). Estes dados evidenciam que a ligação da tiopronina se dá, preferencialmente, via o átomo de N e não pelo átomo de S do grupo tiol, apesar do grupo tiol também interagir com o ouro, como evidenciado pela presença da banda atribuível ao estiramento vibracional em 725 cm^{-1} . Esta última banda não é tão intensificada quanto a atribuível ao grupo amídico, o que sugere que esta seja uma interação mais fraca. É digno notar que foram observadas frequências de estiramento atribuíveis grupos cetônicos ligados à nanopartícula (vide estiramento $\nu\text{C=O}$ em 1437 cm^{-1}). Este fenômeno se deve, provavelmente, à existência do intermediário dicetona, formado durante a síntese da Au@cit e que ele tenha permanecido ligado à nanopartícula.

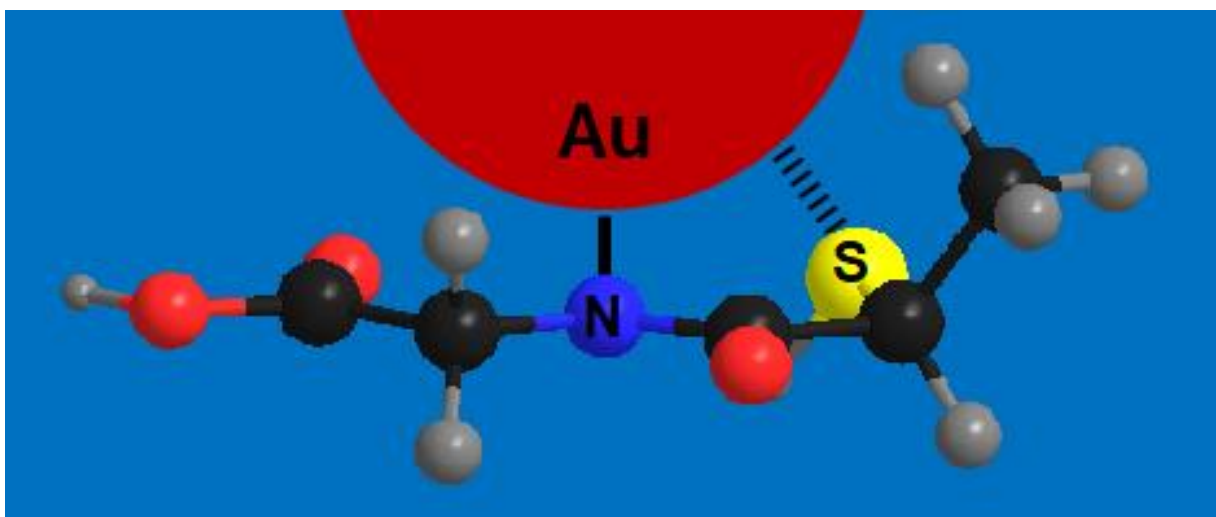


Figura 85. Ligação da tiopronina à superfície do ouro, pelo átomo de N da tiopronina.

O efeito SERS foi observado para o ligante β -aminotiol, como apresentado na figura 86. A tabela 40 sumaria as atribuições prováveis³⁴ para as bandas observadas nos espectros 86 A e B.

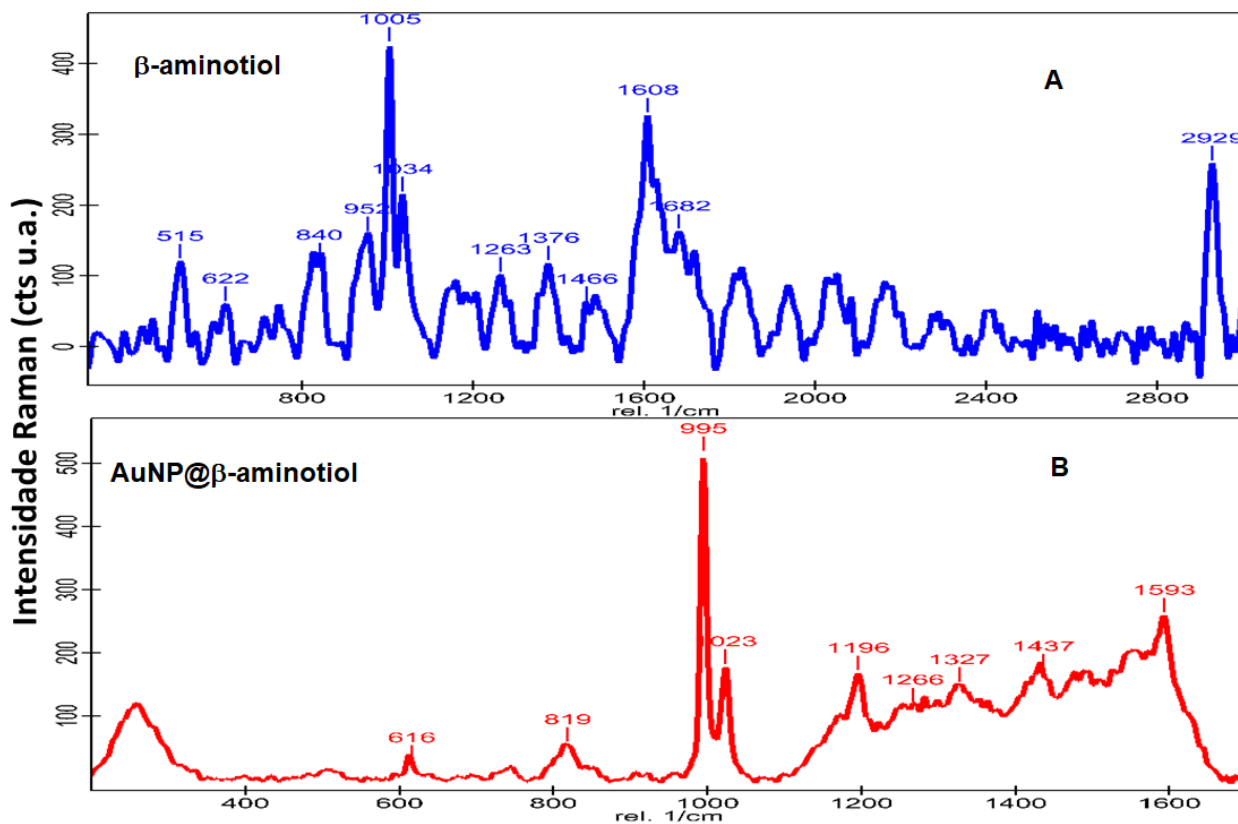


Figura 86. A) Espectro Raman do β -aminotiol e B) Espectro Raman das nanopartículas de tipo AuNP@ β -aminotiol.

TABELA 40. Proposta de atribuição das bandas para o espectro Raman do β -aminotiol e para partículas do tipo AuNP@ β -aminotiol.

Frequência Raman Observada (cm⁻¹)	β-aminotiol
1662	Estiramento de cetona superfície AuNP
1608	Estiramento de cetona superfície AuNP
1483	C-H-C estiramento
1376	CH ₂ próximo ao NH ₂ (vibração balanço)
1263	CH ₂ NH ₂ twist
1034	C-N estiramento vibracional
1005	C-H estiramento aromático
952	Vibração de aromático fora do plano
840	Vibração R-CH ₂ NH ₂
622	C-S estiramento vibracional

Frequência Raman Observada (cm⁻¹)	AuNP@β-aminotiol
1593	Estiramento de cetona superfície AuNP
1436	Estiramento de carbonila de cetona superfície AuNP
1327	CH ₂ próximo ao grupo NH ₂ (vibração balanço)
1266	CH ₂ NH ₂ torção
1023	C-H estiramento aromático
995	Vibração de aromático fora do plano
819	Vibração R-CH ₂ NH ₂
616	C-S estiramento vibracional

Observa-se, no espectro B (Figura 86), que, quando o β -aminotiol se associa ao ouro, formando a nanopartícula, surgem bandas que correspondem a vibrações do anel aromático (995 cm⁻¹ e 1023 cm⁻¹). Estas bandas são bem mais intensas, quando comparadas àquelas em 952 cm⁻¹ e 1005 cm⁻¹, presentes no espectro A (Figura 86). A banda atribuível ao estiramento vibracional ν C–S, em 616 cm⁻¹, permanece praticamente inalterada. Apesar disso, é válido inferir que o átomo de S do β -aminotiol pode estar ancorado no ouro, o que pode provocar uma forte estabilização do anel aromático próximo ao ouro (Figura 87). Já as bandas atribuíveis a vibrações do grupo

amídico (1034 a 1376 cm^{-1}), apresentam-se nítidas no espectro A (Figura 86). Porém, no espectro B, (Figura 86) as bandas a 1266 cm^{-1} e 1327 cm^{-1} , relacionados a este mesmo grupo, não apresentam boa resolução ou intensificação. Uma possível explicação para este resultado seria a de que o campo magnético não seria suficientemente intenso para causar tal intensificação, contrariamente ao que ocorre na região característica de vibrações do anel aromático.

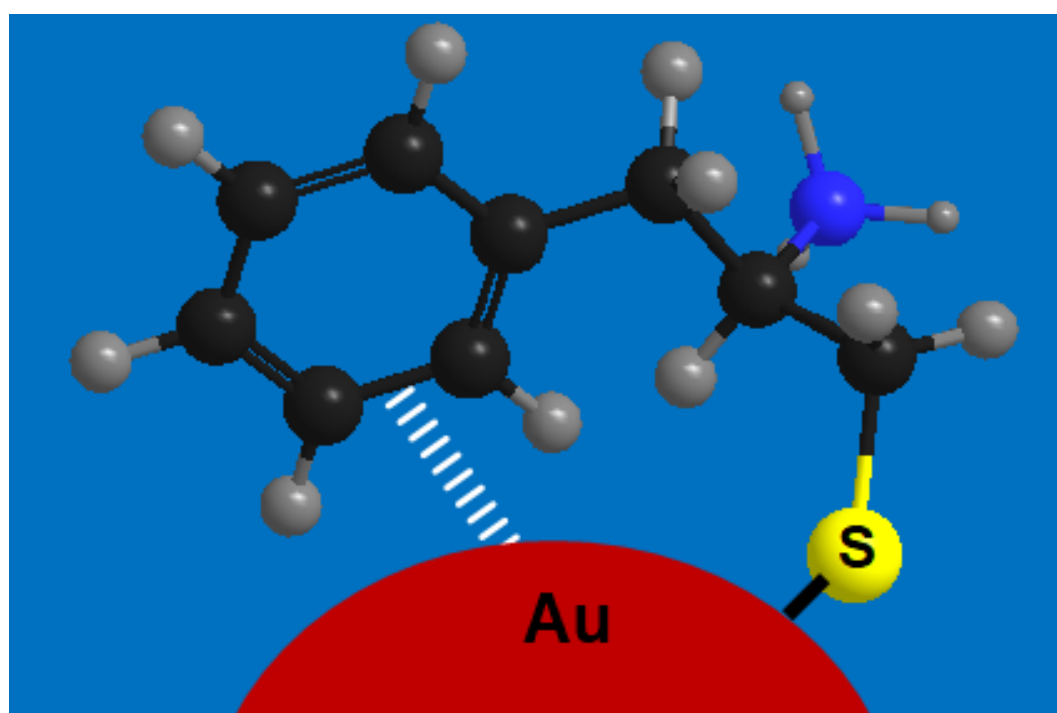


Figura 87. Ligação do β -aminotiol à superfície do ouro, pelo átomo de S do ligante.

Após as análises em solução, procedemos a secagem das amostras das nanopartículas AuNP@tiopronina e AuNP@ β -aminotiol, com o intuito de registrar novos espectros Raman que, pela sua comparação, permitiram observar diferenças para as nanopartículas em solução e na forma seca. Todavia, os novos espectros obtidos foram inconclusivos. Porém, as imagens das amostras secas puderam ser capturadas utilizando-se um microscópio ótico acoplado ao confocal, o que permitiu visualizar,

claramente, os nanoagregados formados tanto pelas nanopartículas do tipo AuNP@tiopronina, como pelas de tipo AuNP@ β -aminotiol, (Figuras 88 e 89).

Como se pode observar, as nanopartículas geradas a partir do β -amino-tiol apresentam-se muito mais aglomeradas do que as geradas a partir da tiopronina, o que concorda com os resultados das análises por UV-Vis e DLS.

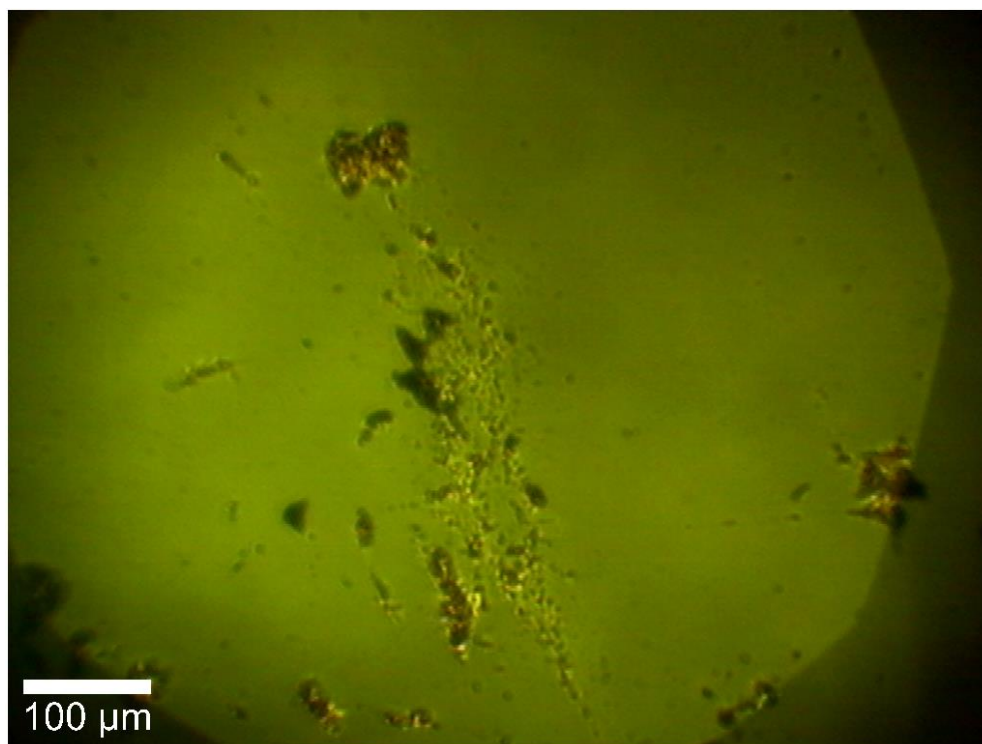


Figura 88. Imagem amostra seca de nanoagregados de AuNP@tiopronina.

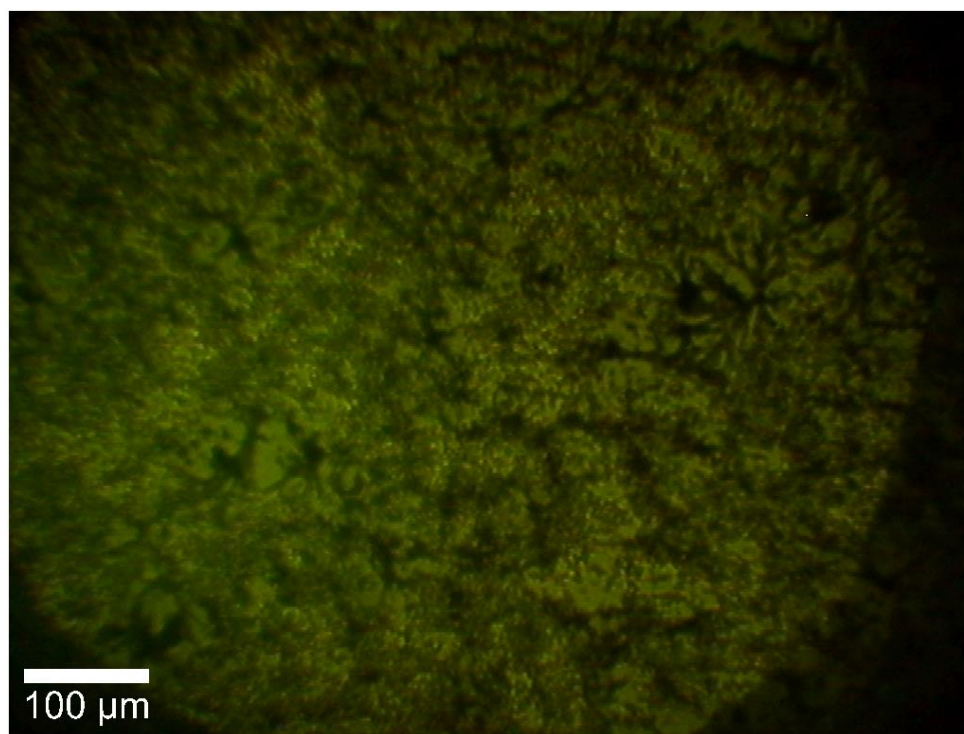


Figura 89. Imagem da amostra seca de nanoagregados de AuNP@β-aminotiol.

2.1.3 Preparo e análise de Nanopartículas de Ouro modificadas com o β-hidróxi-tioéster 7

Para verificar a possibilidade de preparar nanopartículas do tipo AuNP@β-hidróxi-tioéster efetuamos estudos preliminares qualitativos, empregando o β-hidróxi-tioéster **7**, preparado em nosso laboratório (vide página 113). Com essa finalidade, obtivemos o espectro de UV-Vis de misturas de nanopartículas funcionalizadas com citrato com diferentes volumes do ligante de concentração 0,01 mol/L. A adição progressiva de volumes do ligante à solução de AuNP@cit resultou na formação das nanopartículas do tipo AuNP@β-hidróxi-tioéster, de coloração roxa (Figura 90).

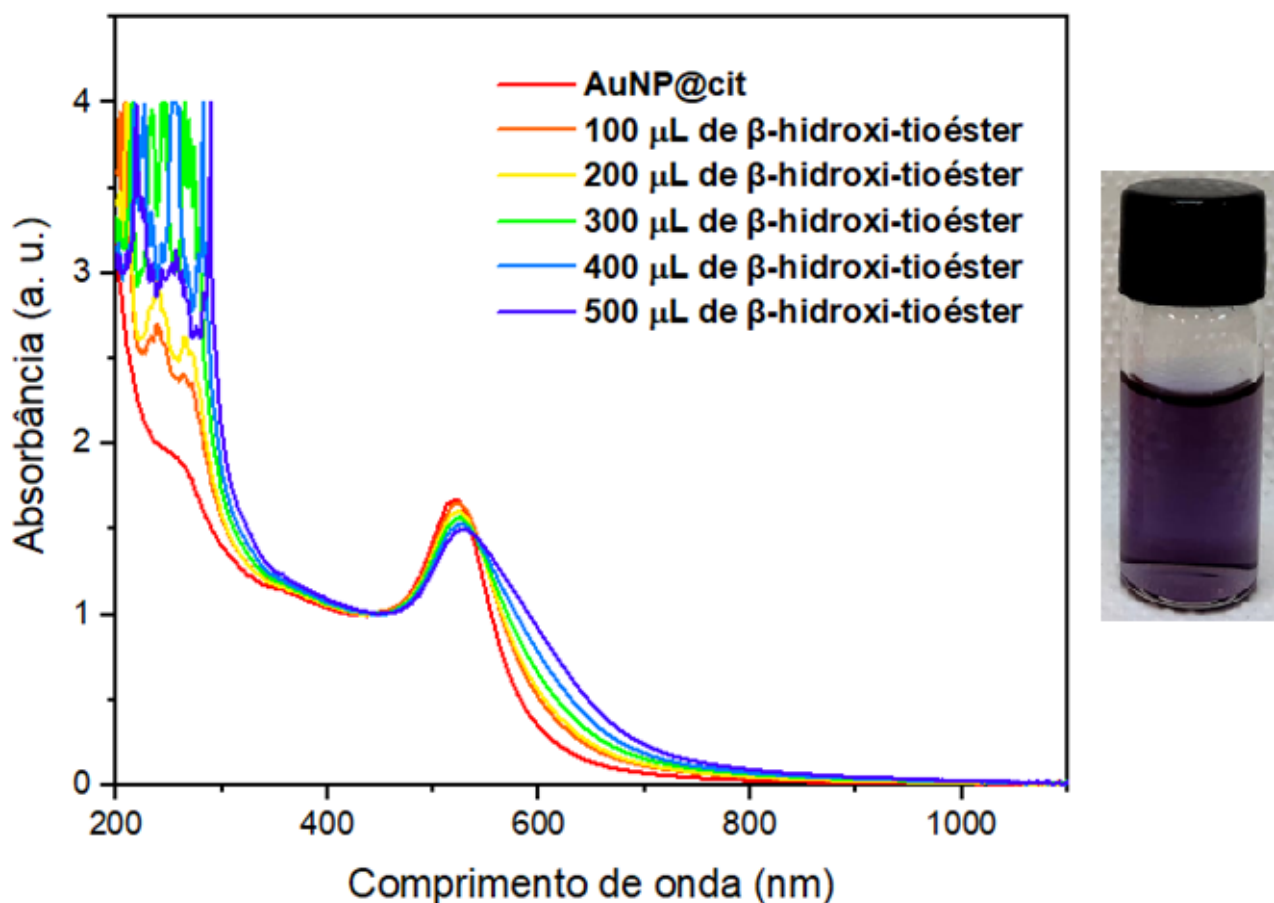


Figura 90. Espectro de extinção para AuNP@cit e AuNP@β-hidroxi-tioéster e a coloração roxa obtida para nanopartículas do tipo AuNP@β-hidroxi-tioéster.

Cabe esclarecer que, devido a baixa solubilidade do composto **7** em água, para a preparação das nanopartículas funcionalizadas com o tioéster **7**, foi necessário solubilizar o tioéster em etanol e adicioná-lo às AuNP@cit em água.

Analisando o espectro da figura 90, é possível observar pequenas variações na posição da banda plasmônica, no intervalo entre 520 nm e 527 nm. Além disso, é visível o decaimento da intensidade da banda com uma progressiva adição do ligante. Isto aponta para uma modificação da superfície do ouro, indicando que o tioéster se liga à superfície do ouro.

Por fim, foi registrado o espectro Raman da AuNP@ β -hidróxi-tioéster com o propósito qualitativo de observar um possível efeito SERS. Na figura 81 está apresentado o espectro Raman das nanopartículas de tipo AuNP@ β -hidróxi-tioéster, em que se observou a intensificação das bandas em 1601 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1002 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{H}$ aromático) e 817 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{S}$). Estes dados preliminares sugerem que o átomo de enxofre do tioéster é o responsável pela ancoragem do ligante na superfície do ouro, de forma análoga ao proposto para o β -aminothiol (Figura 91).

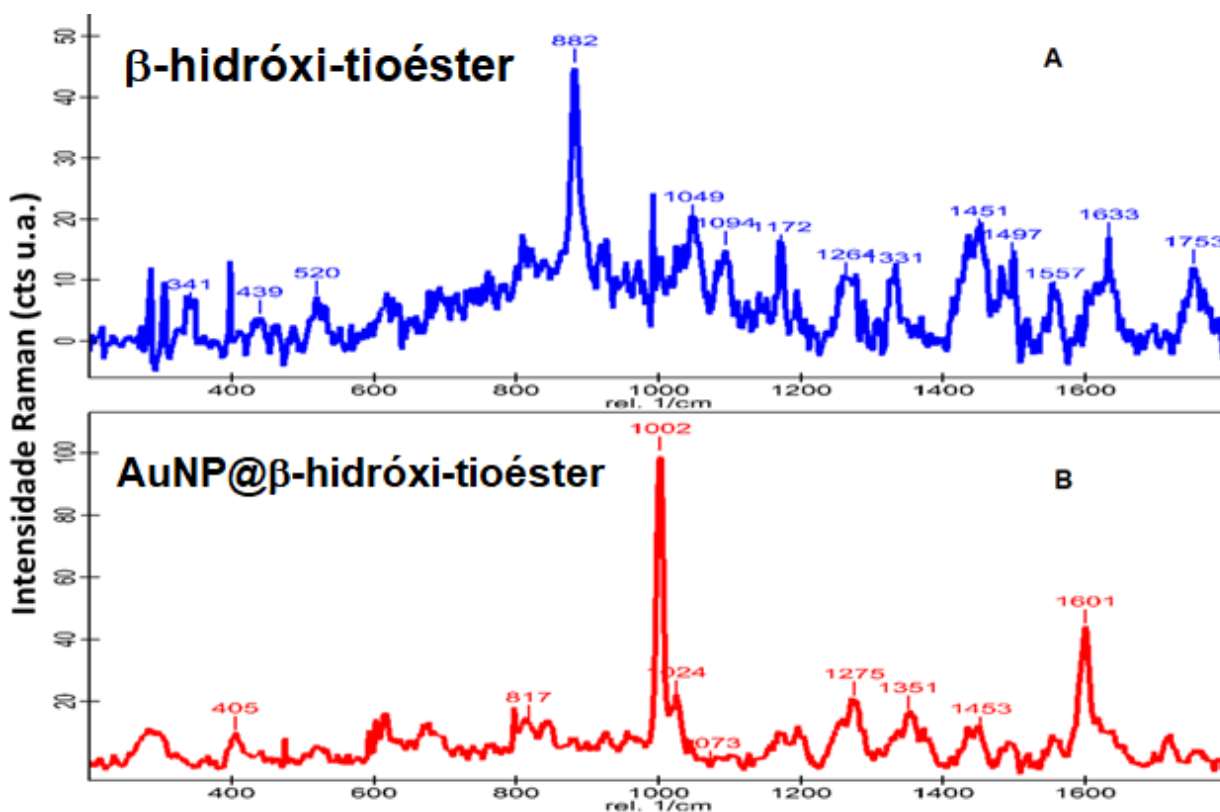


Figura 91. Espectro Raman das nanopartículas de tipo AuNP@ β -hidróxi-tioéster.

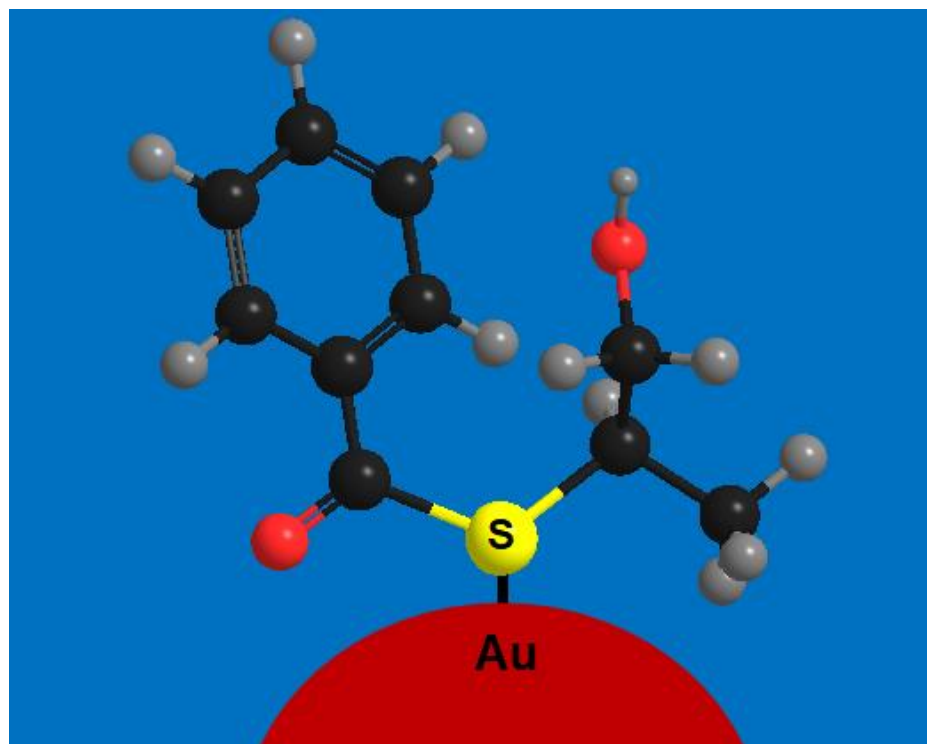


Figura 92. Ligação do átomo de S na superfície da AuNP.

Finalizando nosso trabalho experimental, foi possível obter a imagem dos nanoagregados de nanopartículas do tipo AuNP@ β -hidróxi-tioéster em solução (Figura 92).

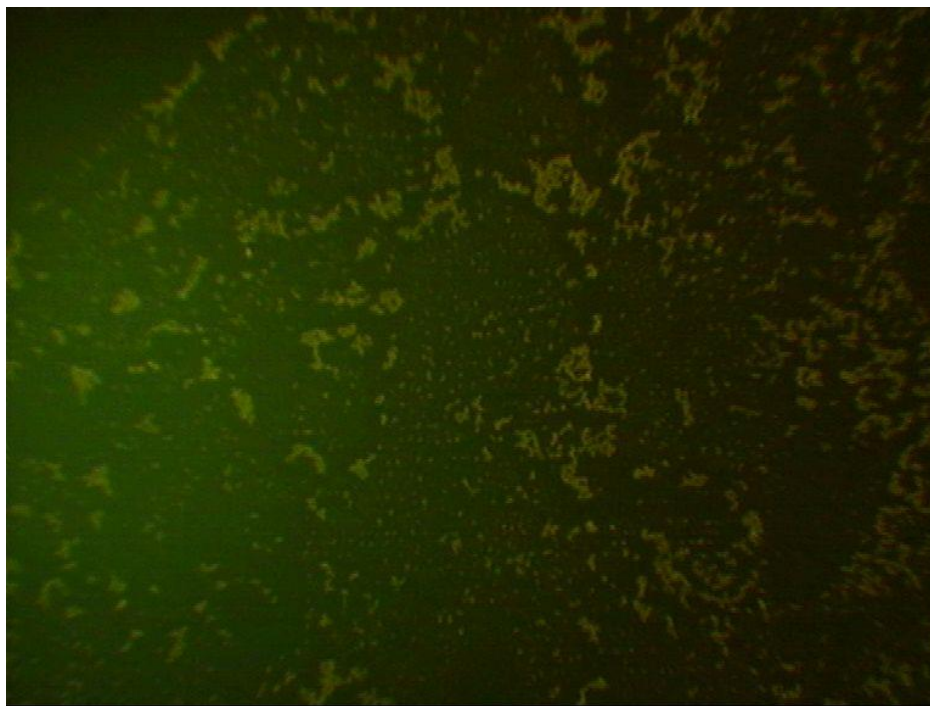


Figura 93. Imagem capturada pelo microscópio confocal da amostra de nanoagregados da solução de AuNP@ β -hidróxi-tioéster.

3. Parte experimental

3.1. Generalidades

Os espectros de absorção de soluções na região do UV-Vis foram obtidos em espectrofotômetro da marca Agilent (Estados Unidos), modelo HP8453, com detector de arranjo de diodos e fontes de tungstênio e de deutério, utilizando-se de cubetas de quartzo com 1 cm de caminho óptico e 3,5 mL de volume. O instrumento apresenta uma faixa espectral de 190 a 1100 nm e resolução de 1nm.

As determinações do tamanho de nanopartículas por espalhamento de luz dinâmico e de potencial zeta foram realizadas empregando equipamento Zetasizer Nanorange da empresa Malvern (Reino Unido). Para determinação do tamanho utilizaram-se cubetas de vidro ou de poliestireno de volume de 4 mL, com caminho óptico de 1 cm, fazendo-se uso de metodologia padrão do equipamento à 25 °C. Para medição do potencial zeta empregaram-se cubetas específicas do fabricante, contendo eletrodos de ouro, onde foram inseridas soluções aquosas do material a ser estudado, tipicamente 900 µL.

As imagens Raman foram obtidas empregando microscópio confocal Raman modelo Alpha 300R da Wltec (Alemanha), equipado com lasers de 488nm, 532nm e 633nm e uma mesa de varredura piezoelétrica. As lentes objetivas (Nikon) empregadas eram de: 10X (NA 0,25); 20x (NA:0,4) 100x (NA:0,80). A potência do laser utilizada era a menor possível para evitar a degradação da amostra. O tamanho da abertura (pinhole) usado pôde variar de 20µm, 50µm até 100µm, usados em conjuntos com CCD convencional ou EMCCD, quando necessário. As amostras foram preparadas depositando a suspensão do material de interesse sobre uma tampa de plástico.

3.2. Preparação de nanopartículas de ouro funcionalizadas com citrato

Seguindo o protocolo de Turkevich⁴: a um balão de 100 mL foram adicionados 19 mL de água ultrapura e 160µL de uma solução de HAuCl_4 (0,124 mol/L). Essa mistura permaneceu sob agitação de 800 rpm e aquecimento até atingir 92°C, quando foram adicionados 10,3 mg de citrato de sódio. Após essa adição manteve-se a mistura na temperatura de 92°C por 15 min. Em seguida, deixou-se resfriar até a temperatura ambiente, quando a solução adquiriu uma coloração avermelhada. A solução foi armazenada em refrigerador, a fim de desacelerar o efeito de agregação das nanopartículas.

A caracterização das nanopartículas de tipo AuNP@cit foi realizada por espectroscopia no UV-Vis, DLS e determinação do potencial Zeta.

A caracterização também foi realizada por espectroscopia Raman Confocal de fibra ótica de 50 micron com calibração do aparelho por placa de silício. O laser de excitação para os compostos puros foi de 532 nm (laser verde) e com as AuNP funcionalizadas foi de 633nm (laser vermelho). Foi realizado 60 acumulações com tempo de integração de 7 segundos. Os espectros obtidos foram tratados posteriormente para retirada de raios cósmicos e ajuste de linha base.

3.3. Preparação de nanopartículas de ouro funcionalizadas com tiopronina e com um β -hidróxi-tiol ou com o β -hidróxi-tioéster 7

Foram preparadas duas soluções estoque de concentração 0,1 mol/L de tiopronina e β -aminotiol em água, e uma solução etanólica de β -hidróxi-tioéster de

concentração 0,01 mol/L. A funcionalização da superfície foi realizada imediatamente antes de cada análise.

A caracterização das nanopartículas de tipo AuNP@cit foi realizada por espectroscopia no UV-Vis, DLS e determinação do potencial Zeta.

Para a caracterização, utilizou-se, também, a microscopia Raman Confocal de fibra ótica de 50 micron, com calibração do aparelho por placa de silício. O laser de excitação para os compostos puros foi de 532 nm (laser verde) e com as AuNP funcionalizadas foi de 633nm (laser vermelho). Foram realizadas 60 acumulações com tempo de integração de 7 segundos. Os espectros obtidos foram tratados posteriormente para retirada de raios cósmicos e ajuste de linha base.

4. Referências bibliográficas para o Capítulo 3

1. Junqueira, J. S. S.; Silva, P. P.; Guerra, W. Ouro. *Química Nov. na Esc.* **2012**, *34*, 45–46.
2. Toma, H. E. O Mundo Nanométrico: A Dimensão do Novo Século São Paulo: Oficina de Texto, **2004**.
3. Faraday, M. Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light. *Phil. Trans. R. Soc.* **1857**, *147*, 145–181.
4. Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. A Study of the Nucleation and Growth Processes in the Synthesis of Colloidal Gold. *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *11*, 55–75.
5. Gao, Y.; Torrente-Murciano, L. Mechanistic Insights of the Reduction of Gold Salts in the Turkevich Protocol. *Nanoscale* **2020**, *12* (4), 2740–2751.
6. Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. Synthesis of Thiol-Derivatised Gold Nanoparticles in a Two-Phase Liquid-Liquid System. **1994**, 801–802.
7. Toma, H. E. Nanotecnologia molecular–materiais e dispositivos – São Paulo: Blucher, **2016**.
8. Assefi, M. Versatility of the Gold Nanoparticle. *Asian J. Pharm. Technol. Innov.* **2020**, *8* (S5), 3–6.
9. Toma, H. E.; Zamarion, V. M.; Toma, S. H.; Araki, K. The Coordination Chemistry at Gold Nanoparticles. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (7), 1158–1176.

10. Guerrini, L.; Graham, D. Molecularly-Mediated Assemblies of Plasmonic Nanoparticles for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (21), 7085–7107.
11. Fleischmann, M.; Hendra, P. J.; McQuillan, A. J. Raman Spectra of Pyridine Adsorbed at a Silver Electrode. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *26* (2), 163–166.
12. Jeanmaire, D. L.; Duynes, R. P. VAN. Surface Raman Spectroelectrochemistry Part1. Heterocyclic. *J. Electroanal Chem.* **1977**, *84*, 1.
13. Albrecht, M. G.; Creighton, J. A. Anomalously Intense Raman Spectra of Pyridine at a Silver Electrode. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5215–5217.
14. Faria, D. L. A. de; Temperini, M. L. A.; Sala, O. Vinte Anos de Efeito SERS. *Química Nova.* **1999**, 541–552.
15. Li, Y.; Yu, D.; Dai, L.; Urbas, A.; Li, Q. Organo-Soluble Chiral Thiol-Monolayer-Protected Gold Nanorods. *Langmuir* **2011**, *27* (1), 98–103.
16. Sau, T. K.; Murphy, C. J. Room Temperature, High Yield Synthesis of Multiple Shapes of Gold Nanoparticles in Aqueous Solution, *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, *126*, 8648–8649.
17. Lee, H. E; Ahn, H-Y.;Mun, J.Lee, Y.Y.; Kim, M.;Cho N.H.; Chang, K.; Kim, W.S.; Rho, J.; Nam, K.T. Amino-acid and Peptide-Directed Synthesis of Chiral Plasmonic Gold Nanoparticles. *Nature* **2018**, *556*, 360–365.
18. Jin, R. Atomically Precise Metal Nanoclusters: Stable Sizes and Optical Properties. *Nanoscale* **2015**, *7* (5), 1549–1565.

19. Jin, R.; Zeng, C.; Zhou, M.; Chen, Y. Atomically Precise Colloidal Metal Nanoclusters and Nanoparticles: Fundamentals and Opportunities. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (18), 10346–10413.
20. Qian, H.; Zhu, M.; Wu, Z.; Jin, R. Quantum Sized Gold Nanoclusters with Atomic Precision. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (9), 1470–1479.
21. Kang, X.; Li, Y.; Zhu, M.; Jin, R. Atomically Precise Alloy Nanoclusters: Syntheses, Structures, and Properties. *Chem. Soc. Rev.* **2020**.
22. Jin, R.; Qian, H.; Wu, Z.; Zhu, Y.; Zhu, M.; Mohanty, A.; Garg, N. Size Focusing: A Methodology for Synthesizing Atomically Precise Gold Nanoclusters. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1* (19), 2903–2910.
23. Zhu, M.; Lanni, E.; Garg, N.; Bier, M. E.; Jin, R. Kinetically Controlled, High-Yield Synthesis of Au₂₅ Clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (4), 1138–1139.
24. Zeng, C.; Chen, Y.; Li, G.; Jin, R. Magic Size Au₆₄(S-c-C₆H₁₁)₃₂ Nanocluster Protected by Cyclohexanethiolate. *Chem. Mater.* **2014**, *26* (8), 2635–2641. 24
25. Li, G.; Zeng, C.; Jin, R. Thermally Robust Au₉₉(SPh)₄₂ Nanoclusters for Chemoselective Hydrogenation of Nitrobenzaldehyde Derivatives in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (9), 3673–3679. 2
26. Zeng, C.; Chen, Y.; Das, A.; Jin, R. Transformation Chemistry of Gold Nanoclusters: From One Stable Size to Another. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6* (15), 2976–2986.

27. Yao, H. Chiral Ligand-Protected Gold Nanoclusters: Considering the Optical Activity from a Viewpoint of Ligand Dissymmetric Field. *Prog. Nat. Sci. Mater. Int.* **2016**, 26 (5), 428–439.
28. Zhu, Y.; Guo, J.; Qiu, X.; Zhao, S.; Tang Optical activity of Chiral Metal Nanoclusters, *Z. Acc. Matter. Res.*, **2021**, 2, 21-35. 28
29. Zeng, C.; Jin, R. Chiral Gold Nanoclusters: Atomic Level Origins of Chirality. *Chem. - An Asian J.* **2017**, 12 (15), 1839–1850.
30. a) Zhu, M.; Qian, H.; Meng, X.; Jin, S.; Wu, Z.; Jin, R. Chiral Au₂₅ Nanospheres and Nanorods: Synthesis and Insight into the Origin of Chirality. *Nano Lett.* **2011**, 11 (9), 3963–3969. b) Gregory Schaaff, T.; Knight, G.; Shafiqullin, M. N.; Borkman, R. F.; Whetten, R. L. Isolation and Selected Properties of a 10.4 Kda Gold: Glutathione Cluster Compound. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102 (52), 10645–10646.
31. Sánchez-Castillo, A.; Noguez, C.; Garzón, I. L. On the Origin of the Optical Activity Displayed by Chiral-Ligand-Protected Metallic Nanoclusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (5), 1504–1505.
32. Qian, H; Eckenhoff, W.T., Zhu, Y; Pintaes, T; Jin, R. Total Structure Determination of Thiolate-protected Au₃₈ Nanoparticles *J.Am.Chem. Soc.* **2010**, 132, 8280 – 8281.
33. Dolamic, J.; Knoppe, S.; Dass, A.; Burgi, T. First Enantioseparation and Circular Dichroism Spectra of Au₃₈ Clusters Protected by Achiral Ligands. *Nat. Commun.* **2012**, 3, 798, 1–6.

34. Zeng, C.; Chen, Y.; Kirschbaum, K.; Appavoo, K.; Sfeir, M. Y.; Jin, R. Structural Patterns at All Scales in a Nonmetallic Chiral Au₁₃₃(SR)₅₂ Nanoparticle. *Sci. Adv.* **2015**, 1 (2), 1–7.
35. Nascimento, R. F. do; Lima, A. C. A. de; Vidal, C. B.; Melo, D. de Q.; Raulino, G. S. C. Adsorção: Aspectos Teóricos e Aplicações Ambientais; Fortaleza: Imprensa Universitária, **2014**.
36. Socrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts – 3^o ed; John Wiley & Sons Ltd, **2001**.

CONCLUSÕES

A) Preparação de β -hidróxi-tioésteres a partir de sais de piridínio.

A preparação de β -hidróxi-tioésteres de configuração definida, pelo deslocamento nucleofílico em sais de piridínio derivados de β -amino-álcoois, mostrou-se viável para dois sais de piridínio, quais sejam os derivados do (S)-(+)-1-amino-2-propanol, e do (R)-(-)-2-amino-1-propanol. Porém, para os sais derivados do (R)-2-amino-3-fenil-1-propanol e do (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, o método não é aplicável, conduzindo a uma significativa formação de aldeídos. Nesses dois últimos casos, a presença de um grupo hidroxila ligado a carbono benzílico, pode propiciar a formação de benzaldeído, por uma reação de retro-aldol. Desta forma, identifica-se uma limitação do método, em função da estrutura do substituinte ligado ao nitrogênio anelar.

Por outro lado, o método alternativo empregando luz visível e temperatura ambiente, é de natureza radicalar. Assim sendo, está limitado à formação de radicais estáveis. Dessa forma, justifica-se o insucesso da aplicação deste método ao sal de piridínio derivado do (S)-(+)-1-amino-2-propanol, em que haveria a formação de um radical primário. No entanto, quando da formação de um radical secundário, como é o caso da reação com o sal de piridínio derivado do (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, o tioéster desejado é formado exclusivamente.

B) Preparação de Isoquinuclidinas a partir de sais de piridínio.

Os vários adutos de Diels-Alder, preparados a partir de 1,2-dihidropiridinas derivadas de sais de piridínio, se caracterizaram por uma resolução dinâmica das 1,2-dihidropiridinas que lhes deram origem. Outra característica é sua grande facilidade de

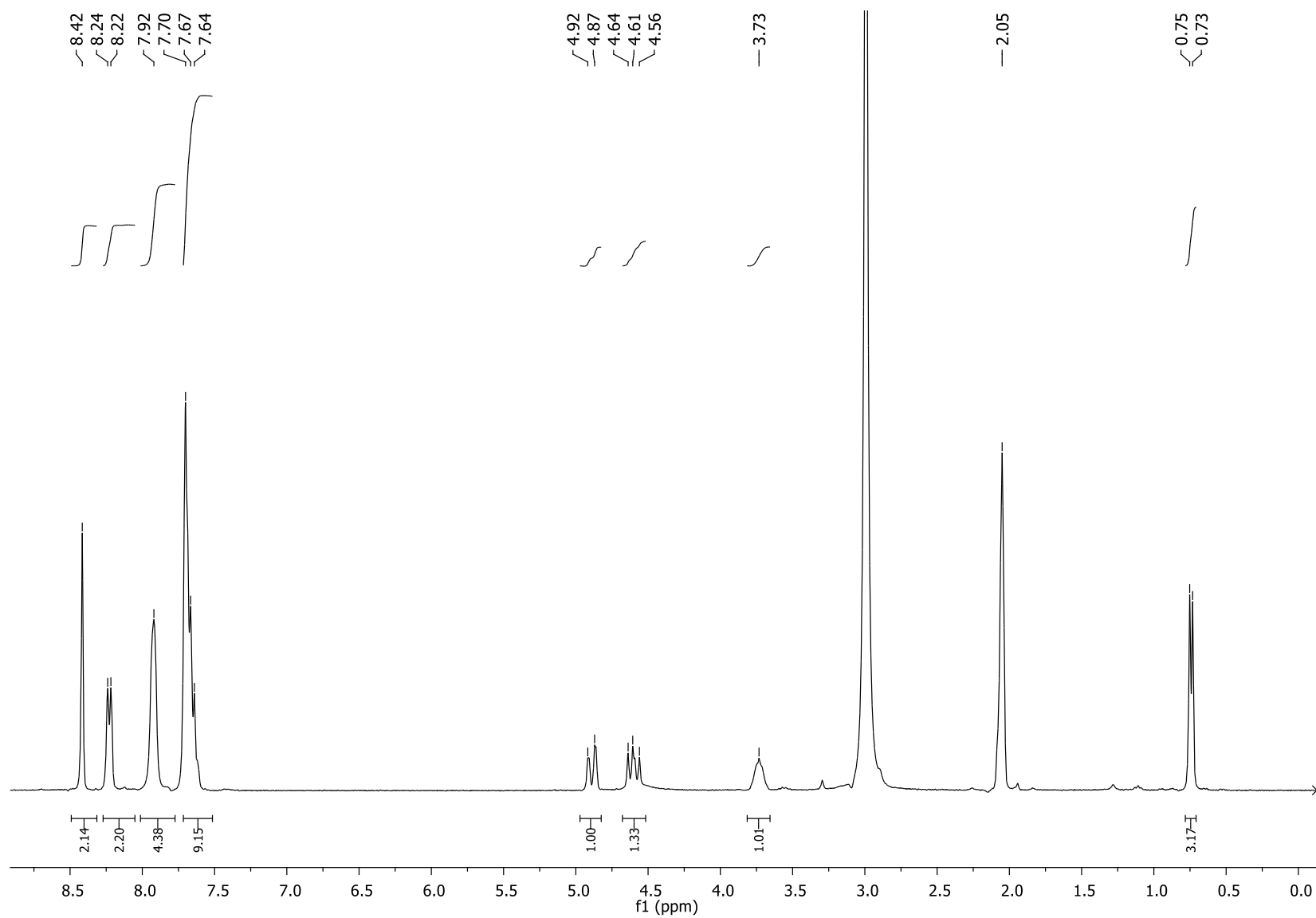
isomerização. Este último fenômeno pode ser devido a um equilíbrio entre os dois dienos isoméricos, ou a uma isomerização direta do aduto formado. Não é ainda possível decidir sobre a predominância ou concomitância desses dois mecanismos. Novos cálculos teóricos, determinando a energia necessária para a isomerização direta dos adutos preparados, poderão auxiliar no esclarecimento dessa questão.

C) Preparação de nanopartículas de ouro quirais.

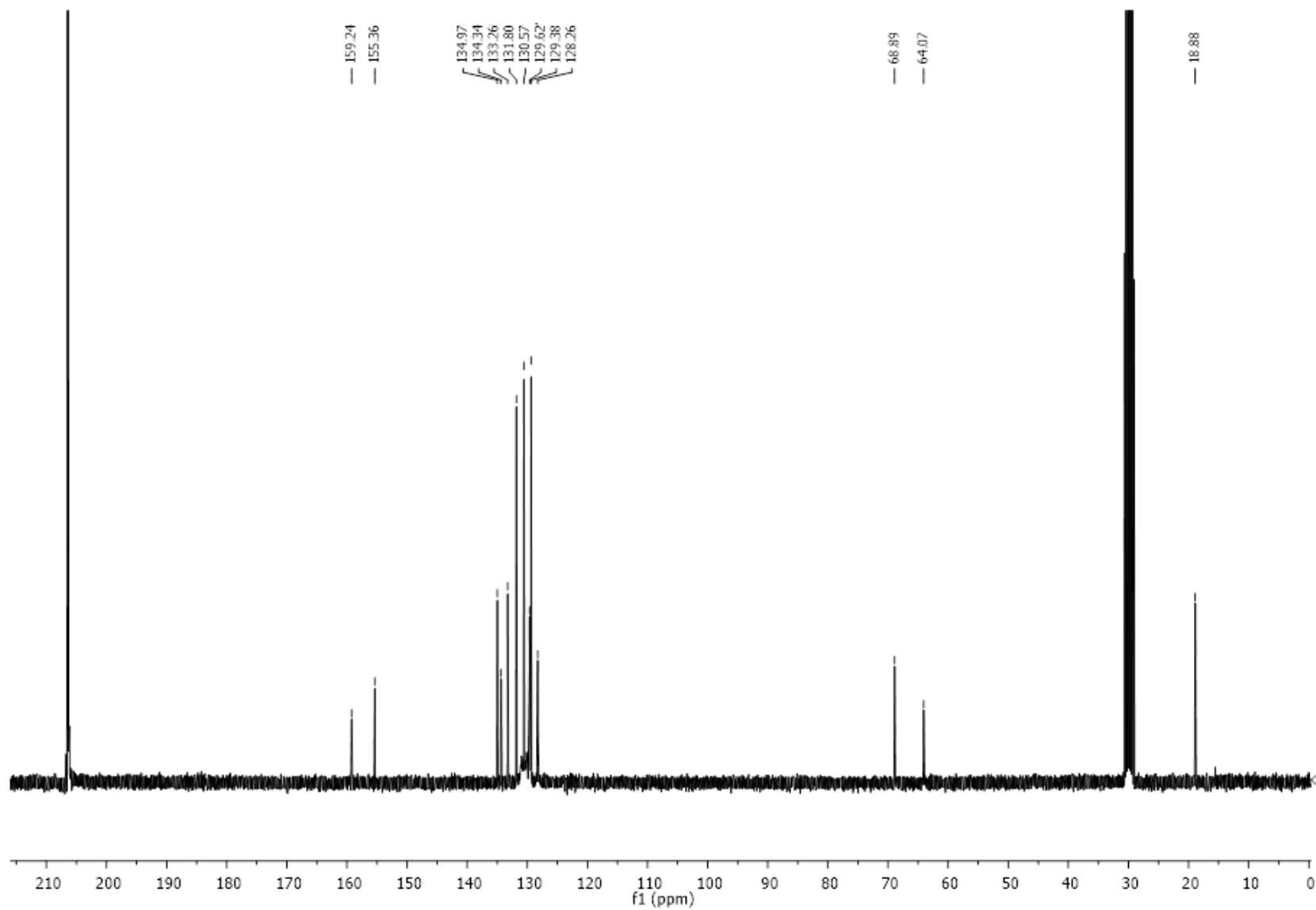
A preparação de três nanopartículas plasmônicas foi bem sucedida e, em particular, as nanopartículas derivadas do (S)-2-amino-2-fenilpropano-1-tiol e do (S)-hidróxi-2-propano-benzenocarbotiolato poderão ser empregadas, futuramente, em aplicações tais como : síntese assimétrica, construção de sensores e etc..

A análise do efeito SERS para as nanopartículas de ouro derivadas da tiopronina parece indicar que a ligação com o núcleo metálico ocorre via o nitrogênio do grupo amida. Porém, a mesma análise, aplicada às nanopartículas dos dois derivados tiolados, demonstrou que, nestes casos, a ligação via o átomo de enxofre é preferencial sobre a ligação via nitrogênio, ou via o grupo hidroxila.

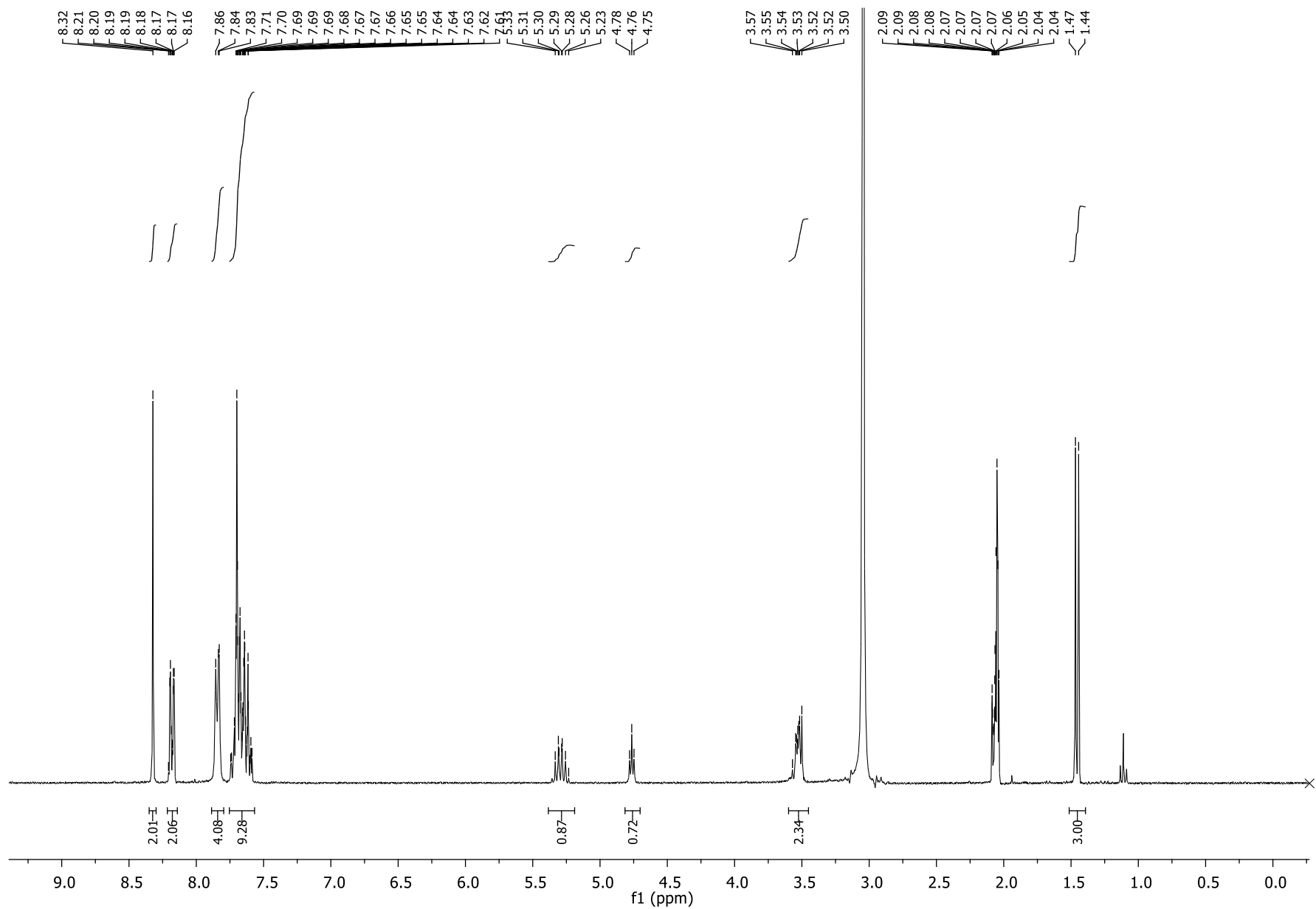
APÊNDICE



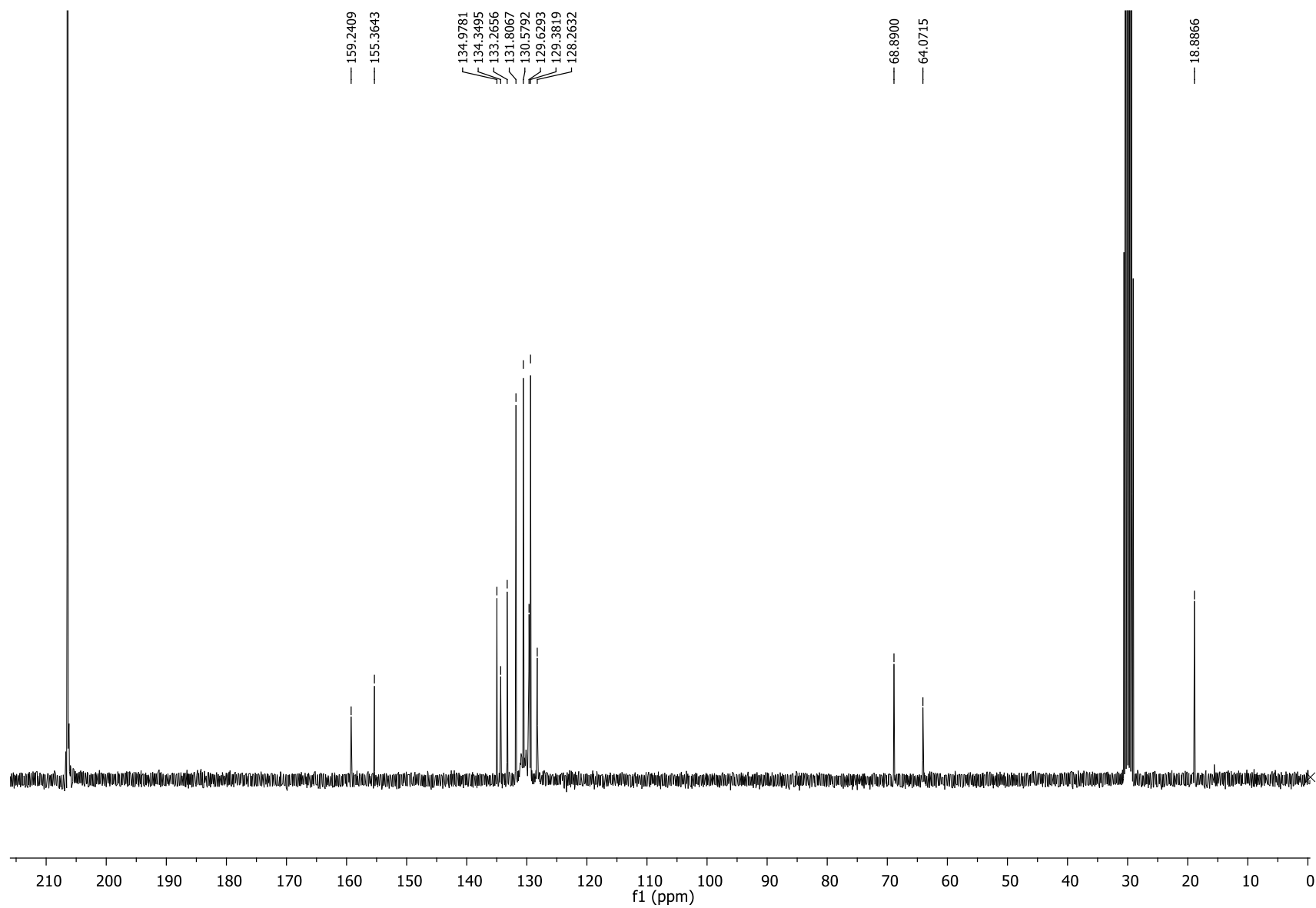
Apêndice 1. Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2,4,6trifenilpiridínio (**1**).



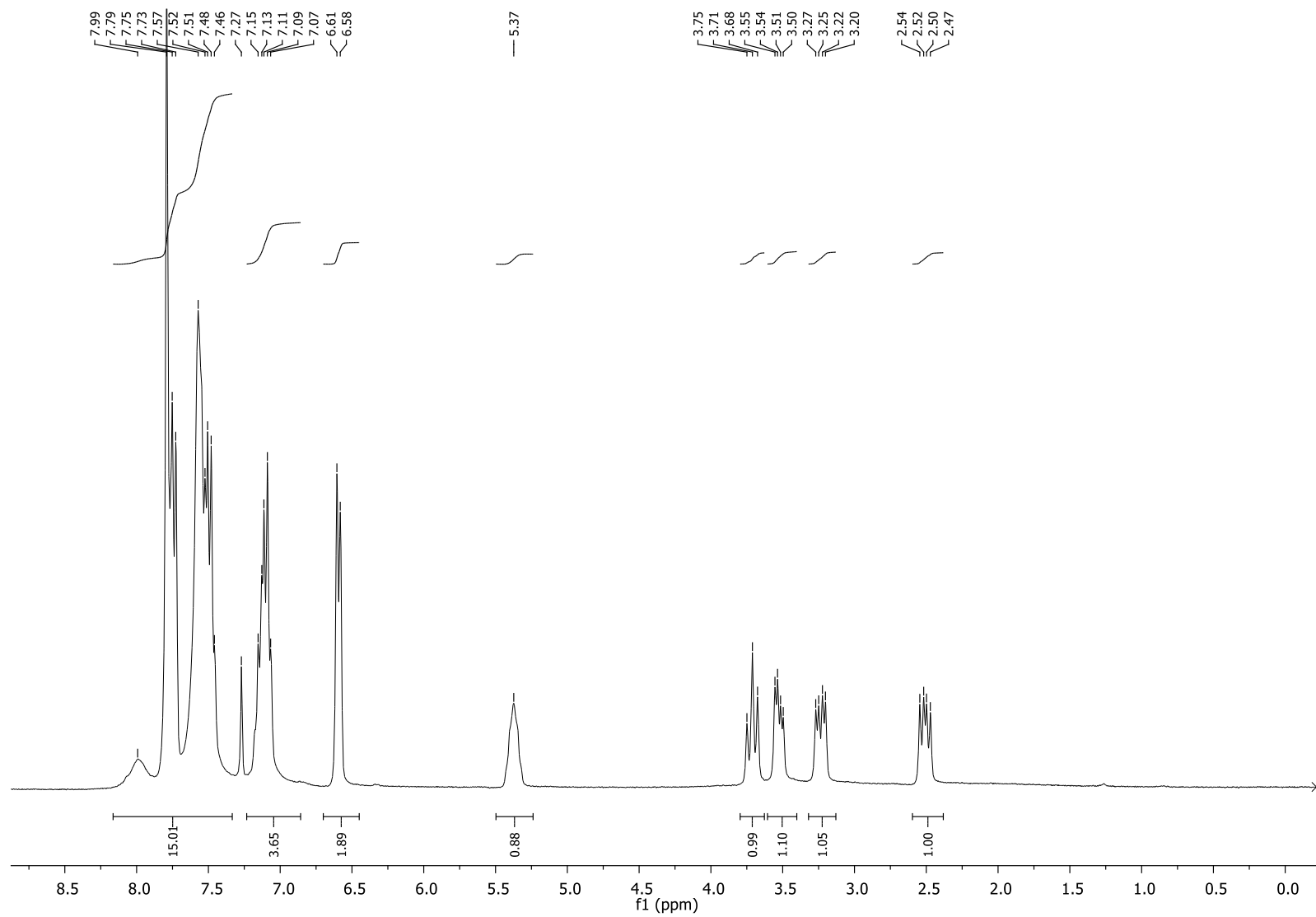
Apêndice 2. Espectro de RMN de ^{13}C do tetrafluoroborato de (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2,4,6-trifenilpiridínio (1).



Apêndice 3. Espectro de RMN de ^{13}C do tetrafluoroborato de (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (**2**).

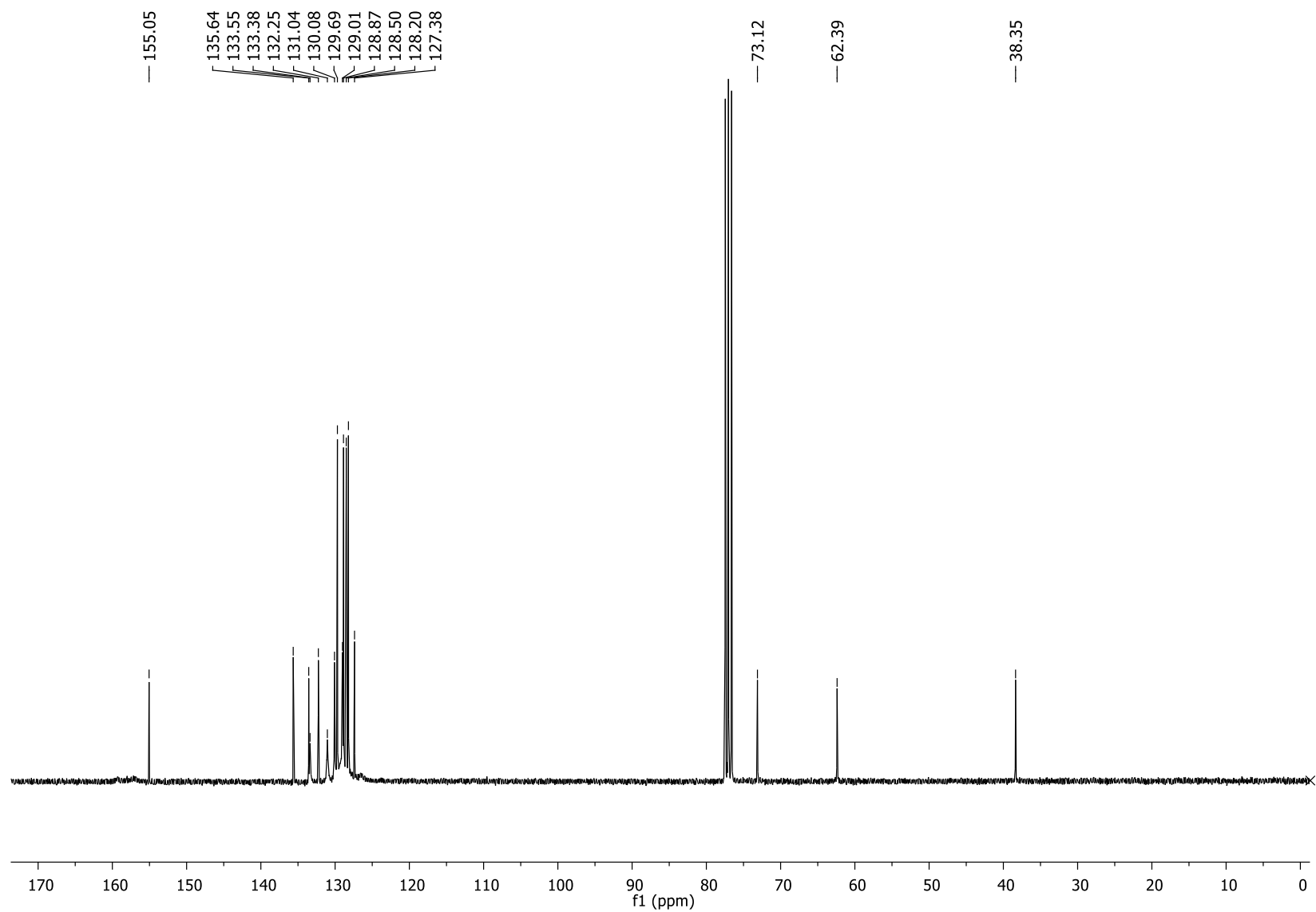


Apêndice 4. Espectro de RMN de ^{13}C do tetrafluoroborato de (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (**2**).

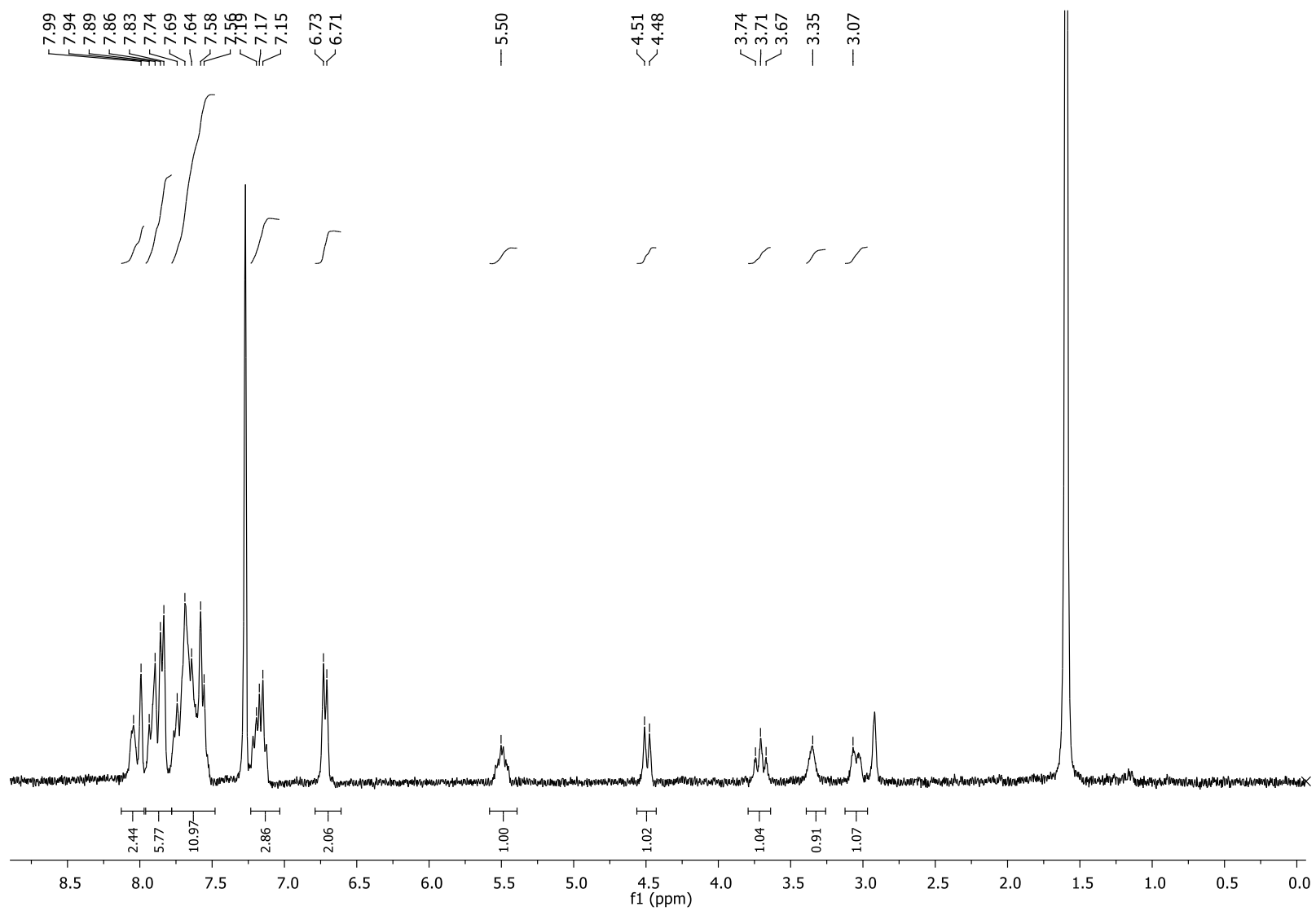


Apêndice 5. Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de (*R*)-*N*-(1-hidroxi-3-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpiridínio

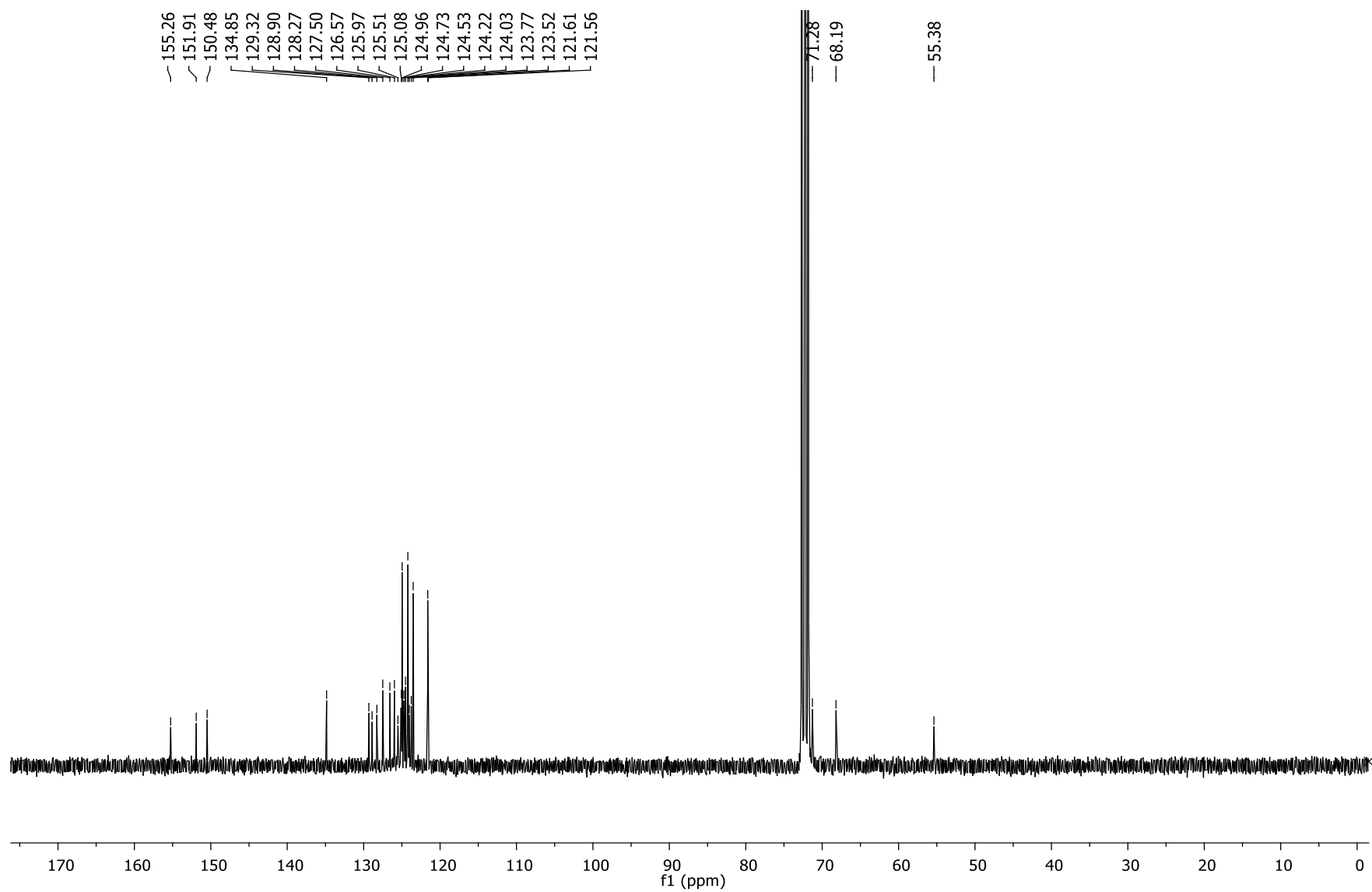
(3).



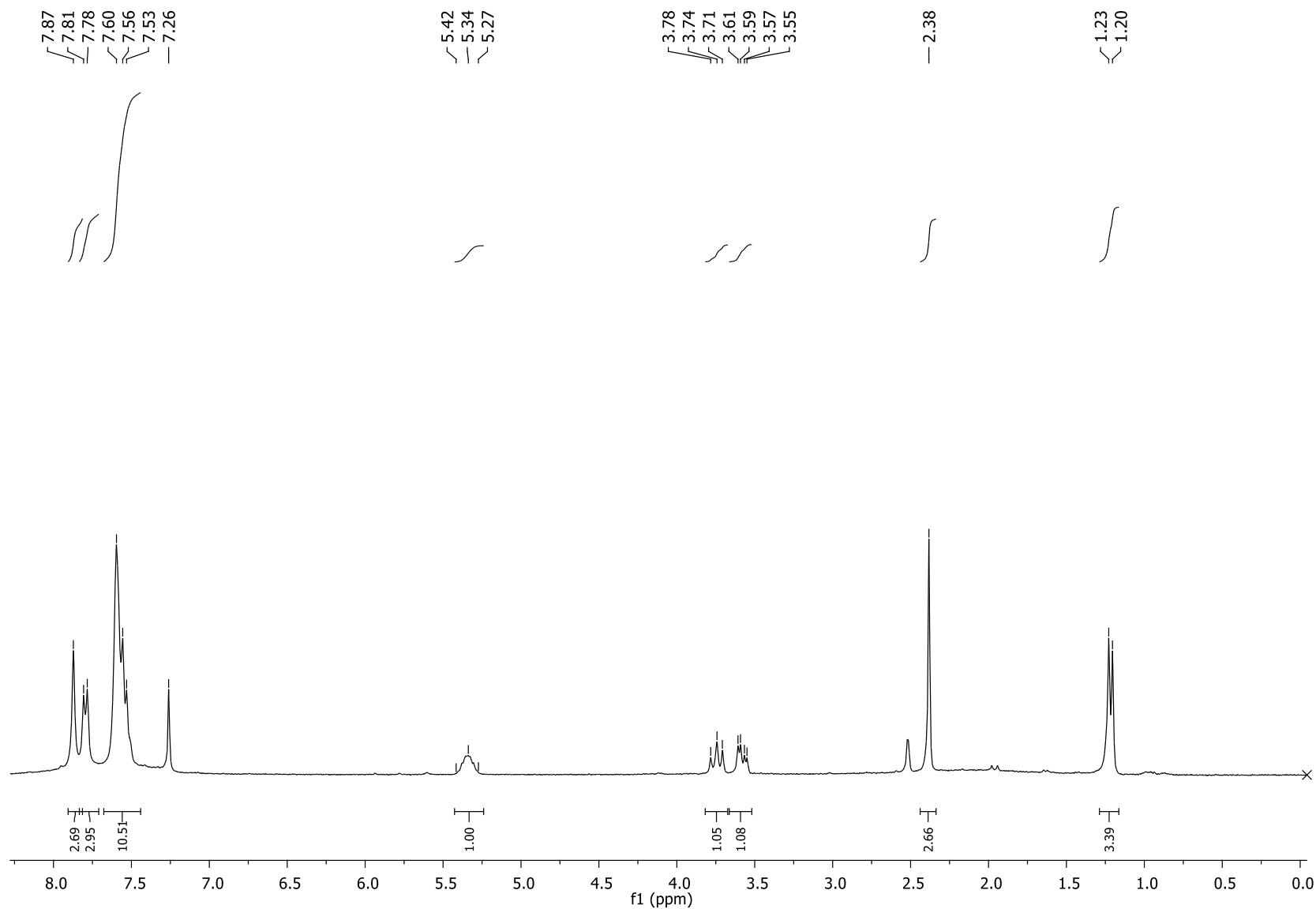
Apêndice 6. Espectro de RMN de ^{13}C do tetrafluoroborato de (*R*)-*N*-(1-hidroxi-3-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trifenilpiridínio (3).



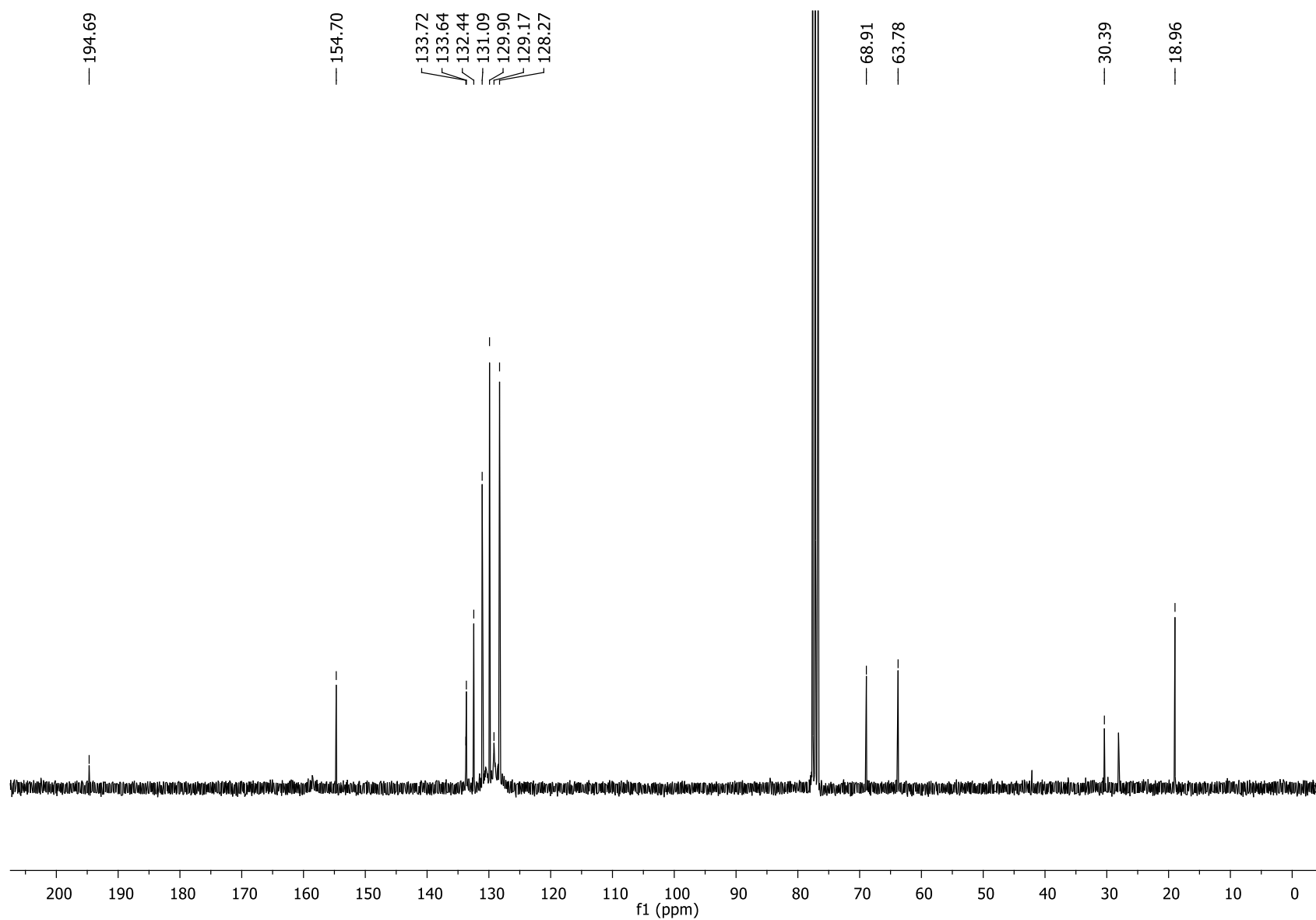
Apêndice 7. Espectro de RMN de H do tetrafluoroborato de (1S,2S)-N-(1-hidroxi-1-fenil-2-metilenodioxi)-2,4,6-trifenilpiridínio (**4**).



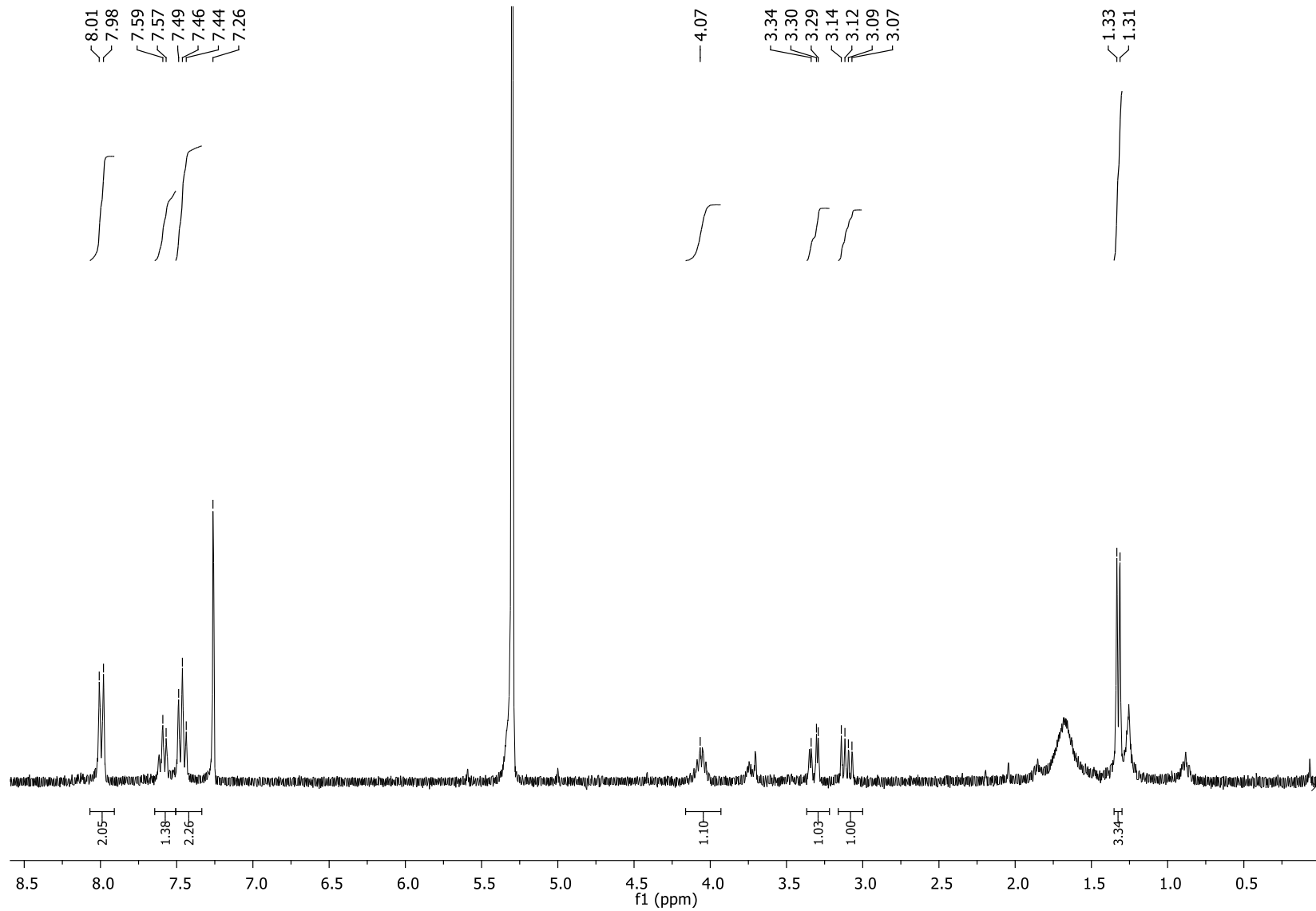
Apêndice 8. Espectro de ^{13}C do tetrafluoroborato de (1S,2S)-N-(1-hidroxi-1-fenil-2-metilenhidroxi)- 2,4,6 - trifenilpiridínio (**4**).



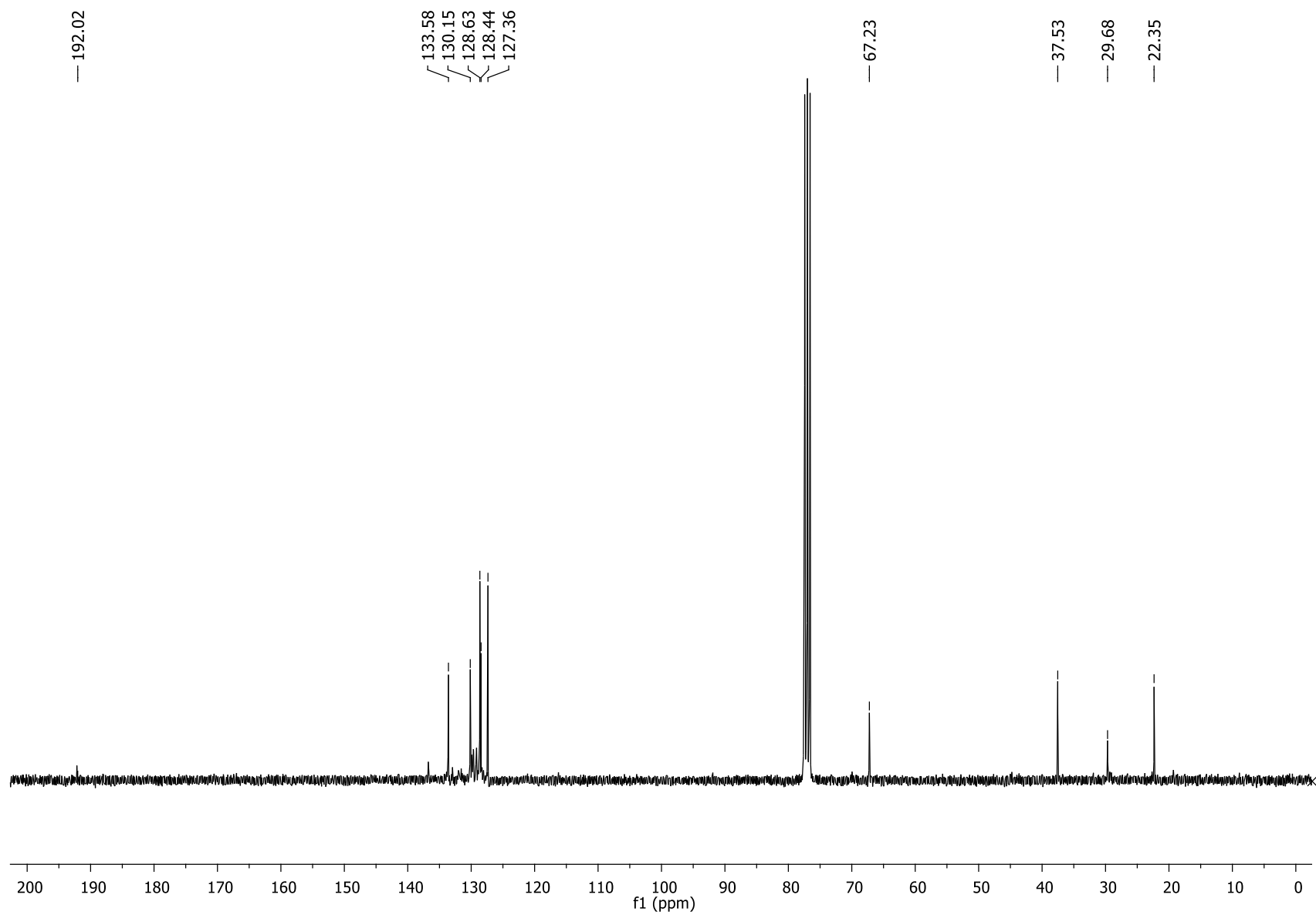
Apêndice 9. Espectro de RMN de H do etanotiolato de (2S)-*N*-(1-hidroxi-2-propanol)- 2,4,6 –trifenilpiridínio.



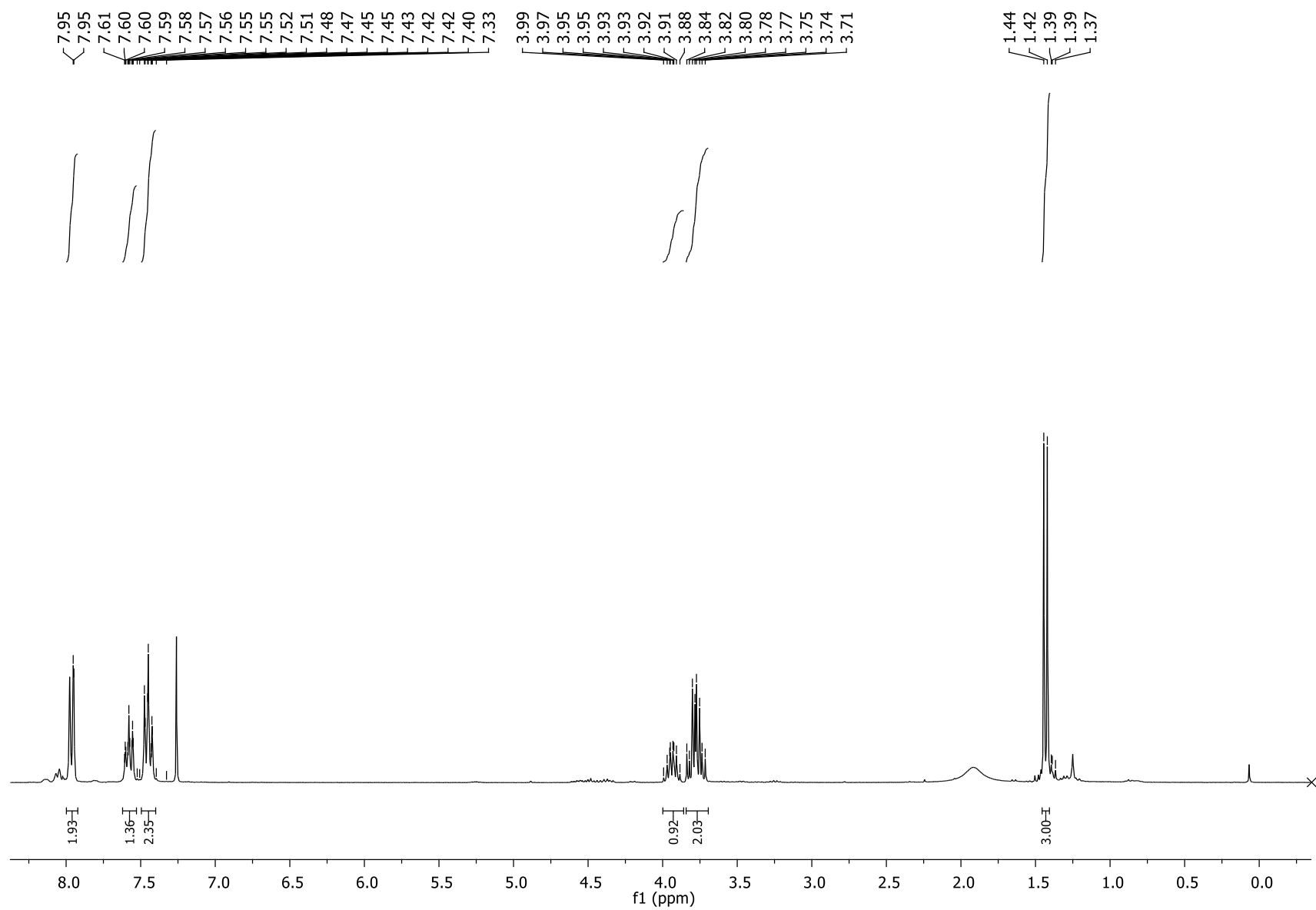
Apêndice 10. Espectro de ^{13}C do etanotiolato de (2S)-N-(1-hidroxi-2-propanol)- 2,4,6 -trifenilpiridínio .



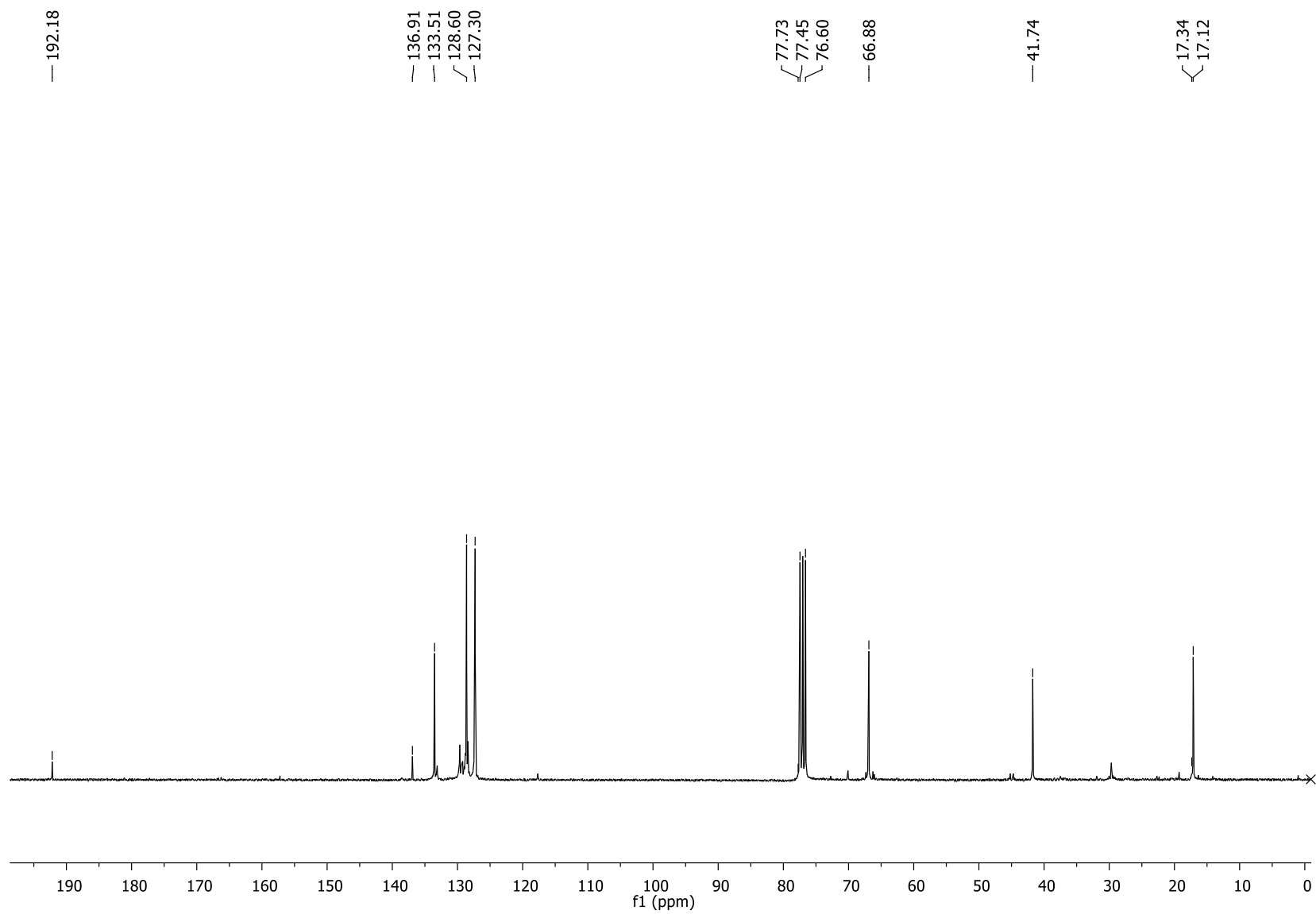
Apêndice11. Espectro de RMN de H do tioéster **6**.



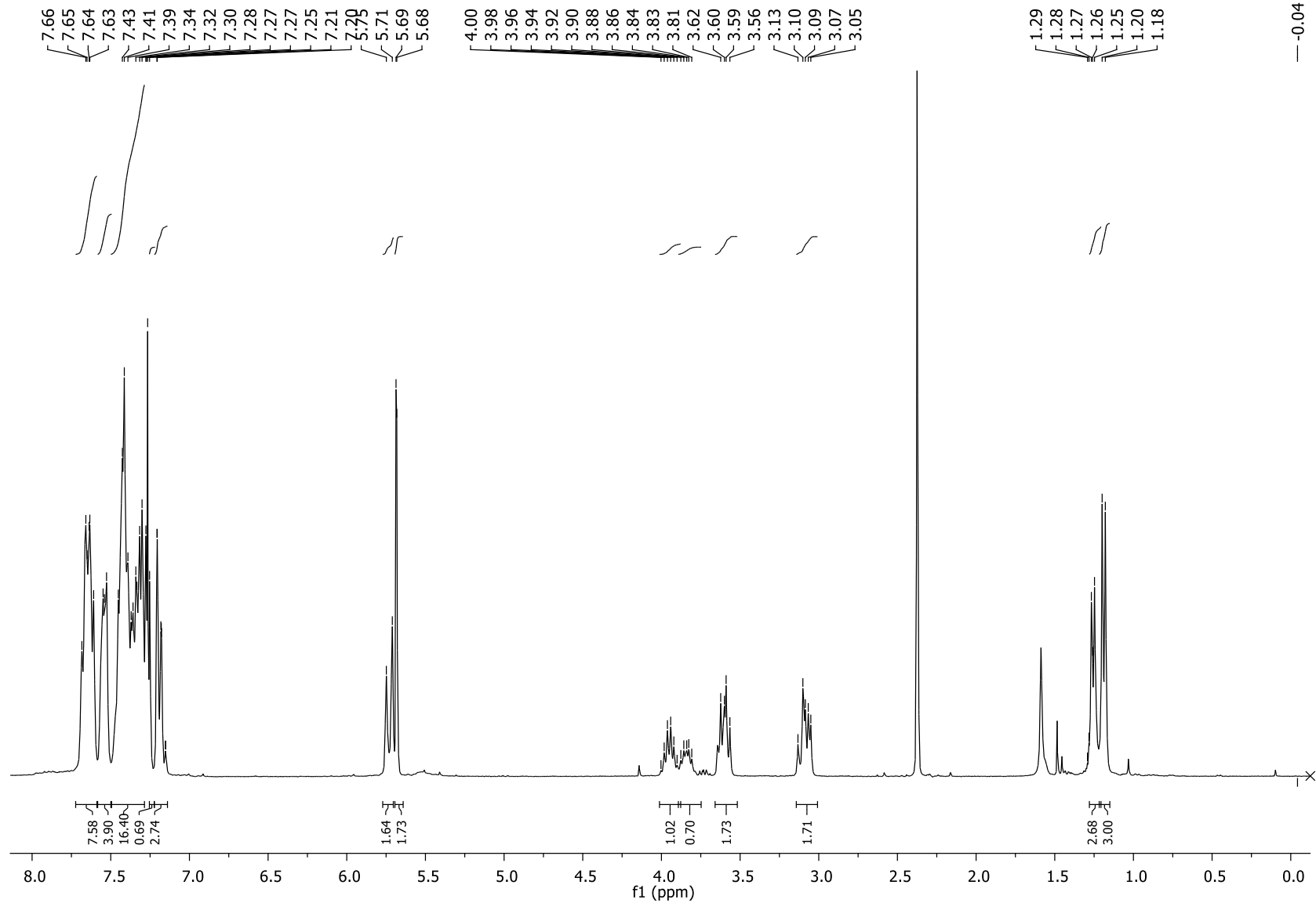
Apêndice 12. Espectro de RMN de ^{13}C do tioéster 6.



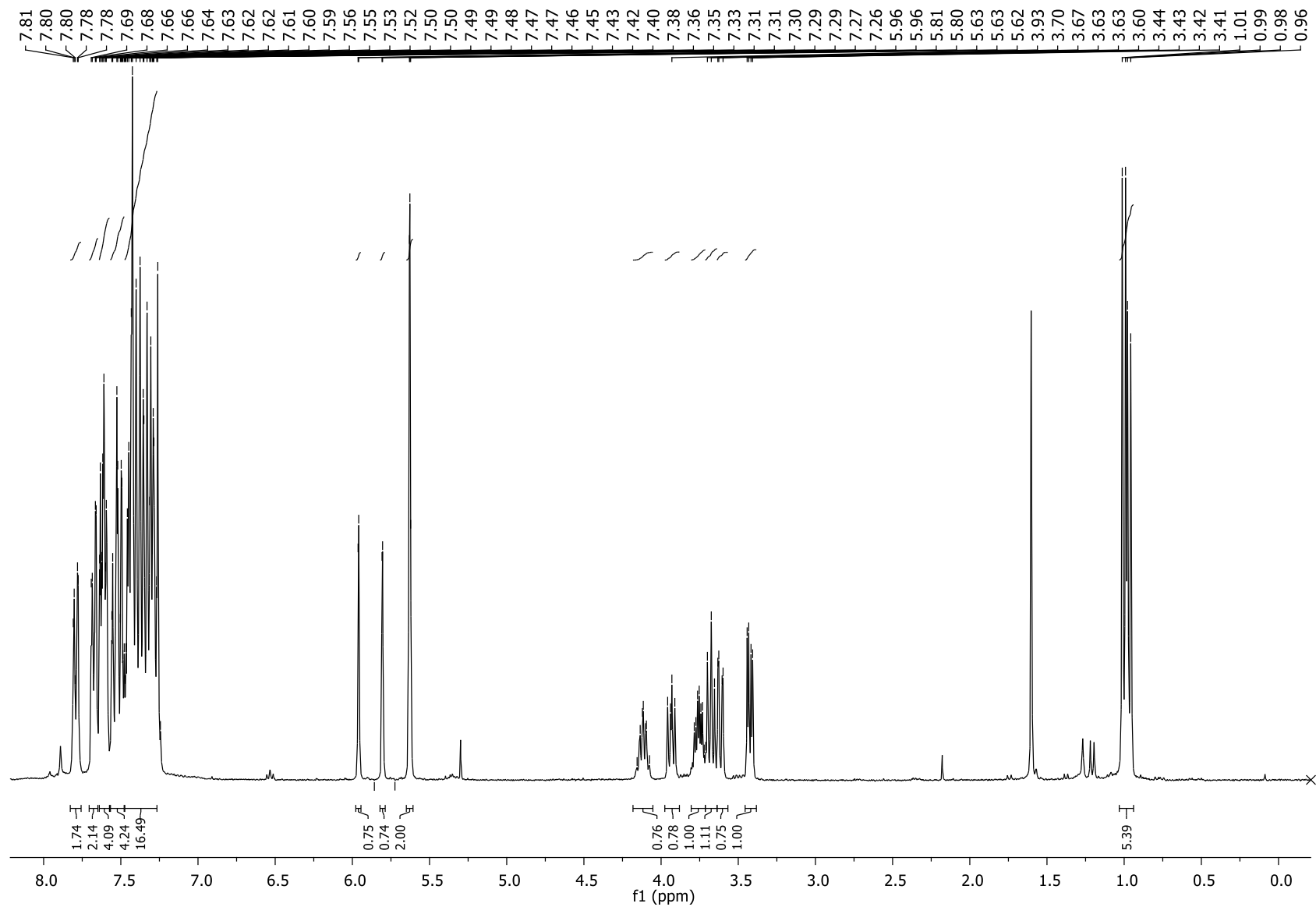
Apêndice 13. Espectro de RMN de H do tioéster 7.



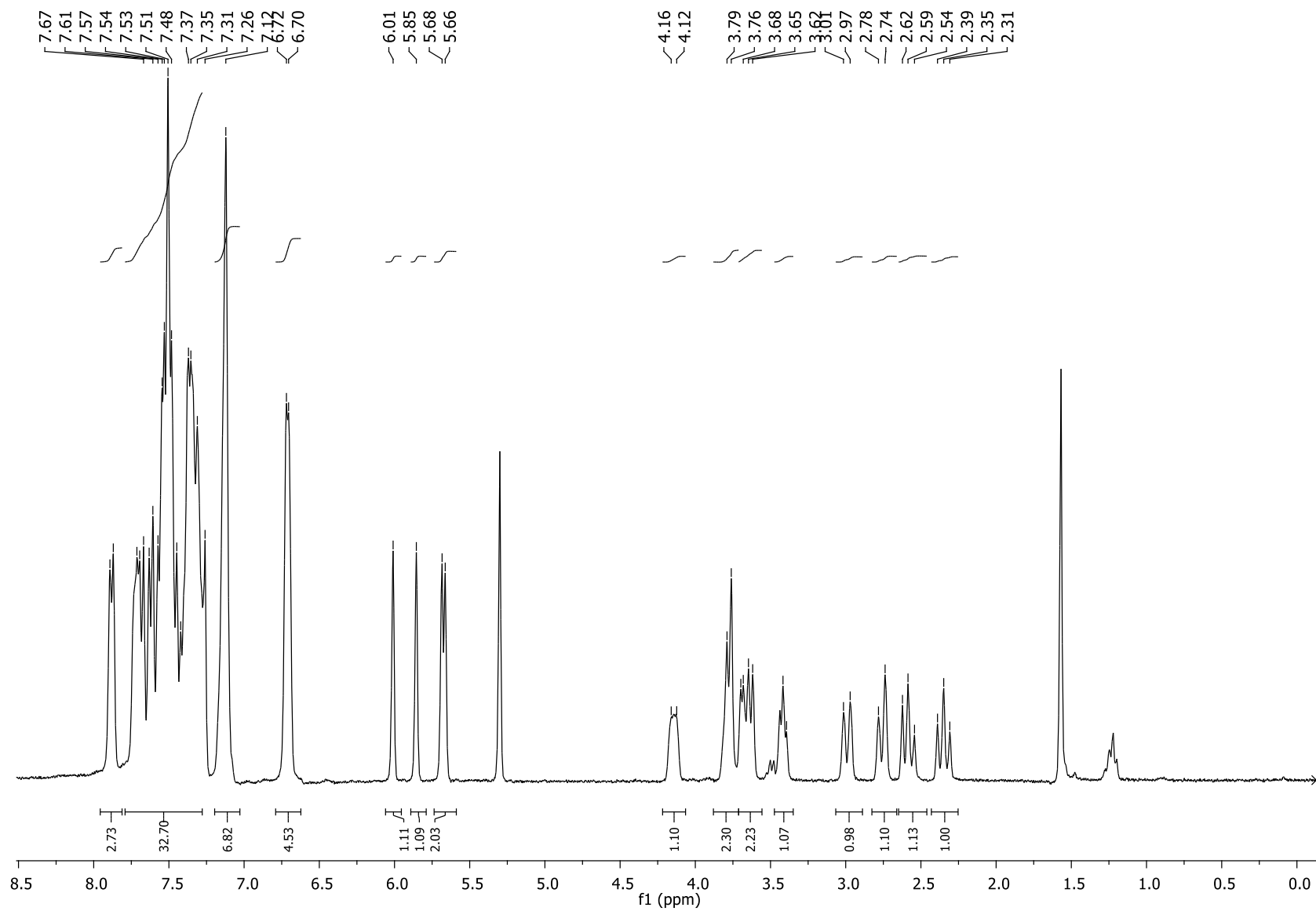
Apêndice 14. Espectro de RMN de ^{13}C do tioéster 7.



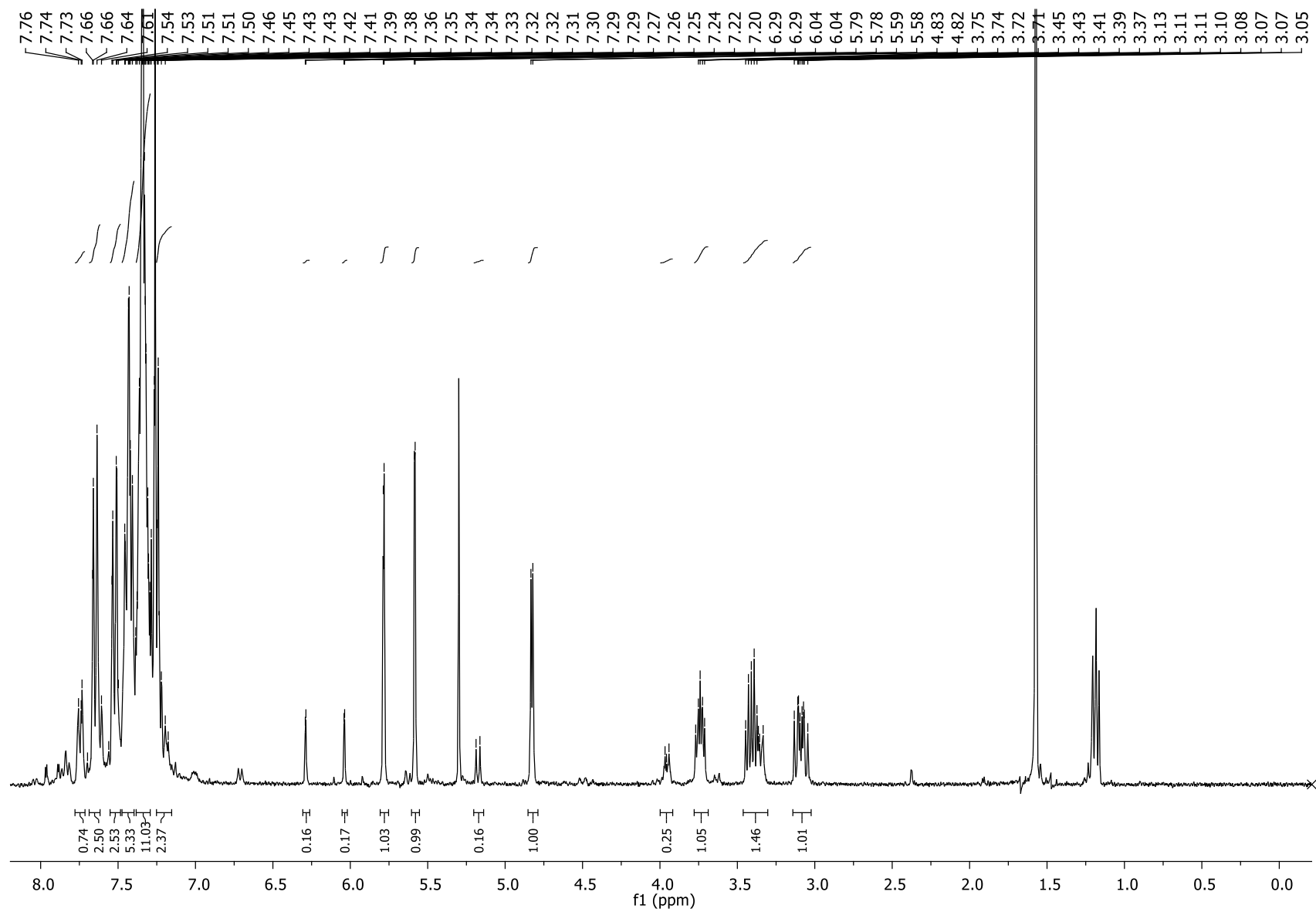
Apêndice 15. Espectro de RMN de H da 1,2-di-hidropiridina 10.



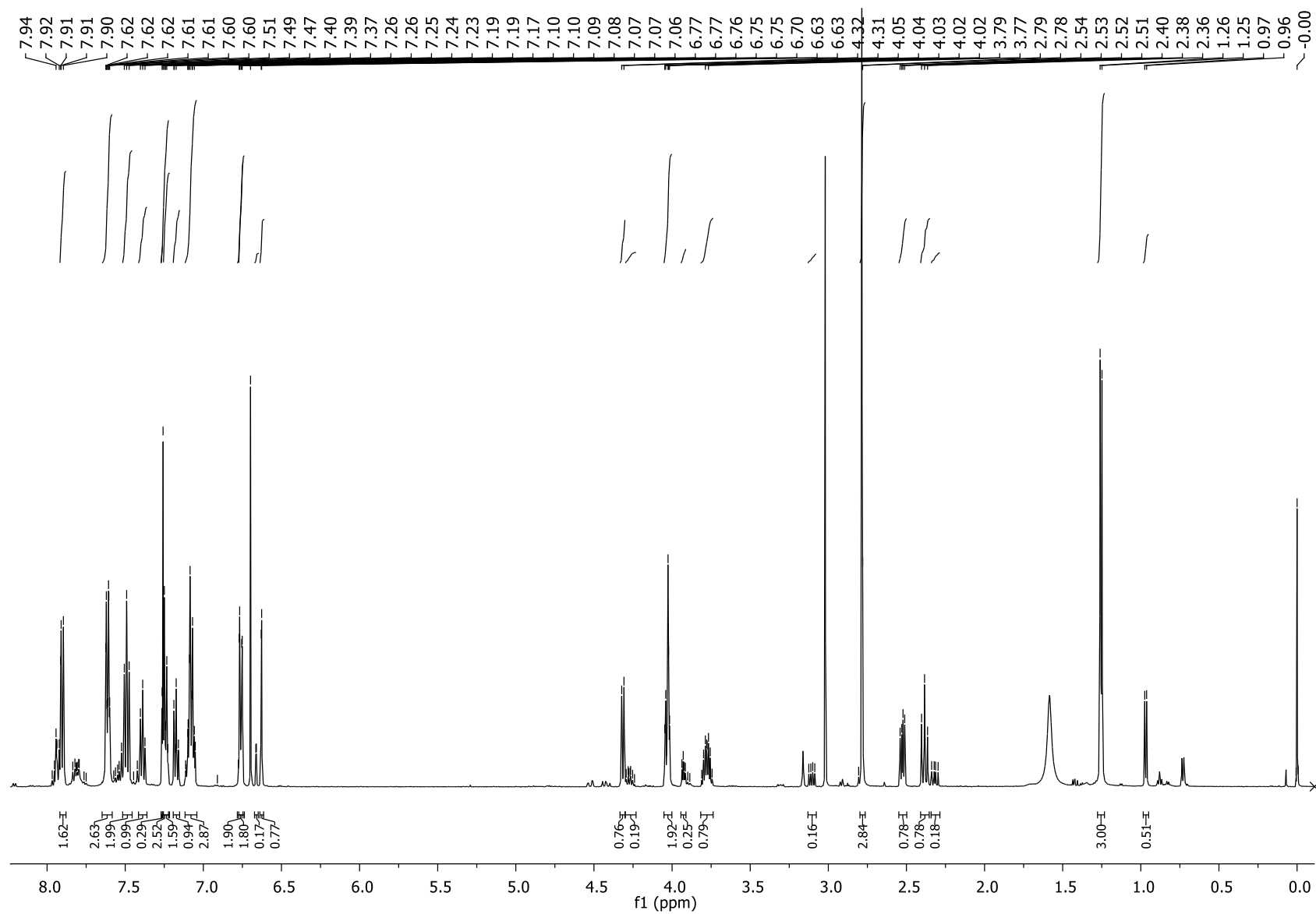
Apêndice 16. Espectro de RMN de H da 1,2-di-hidropiridina 11



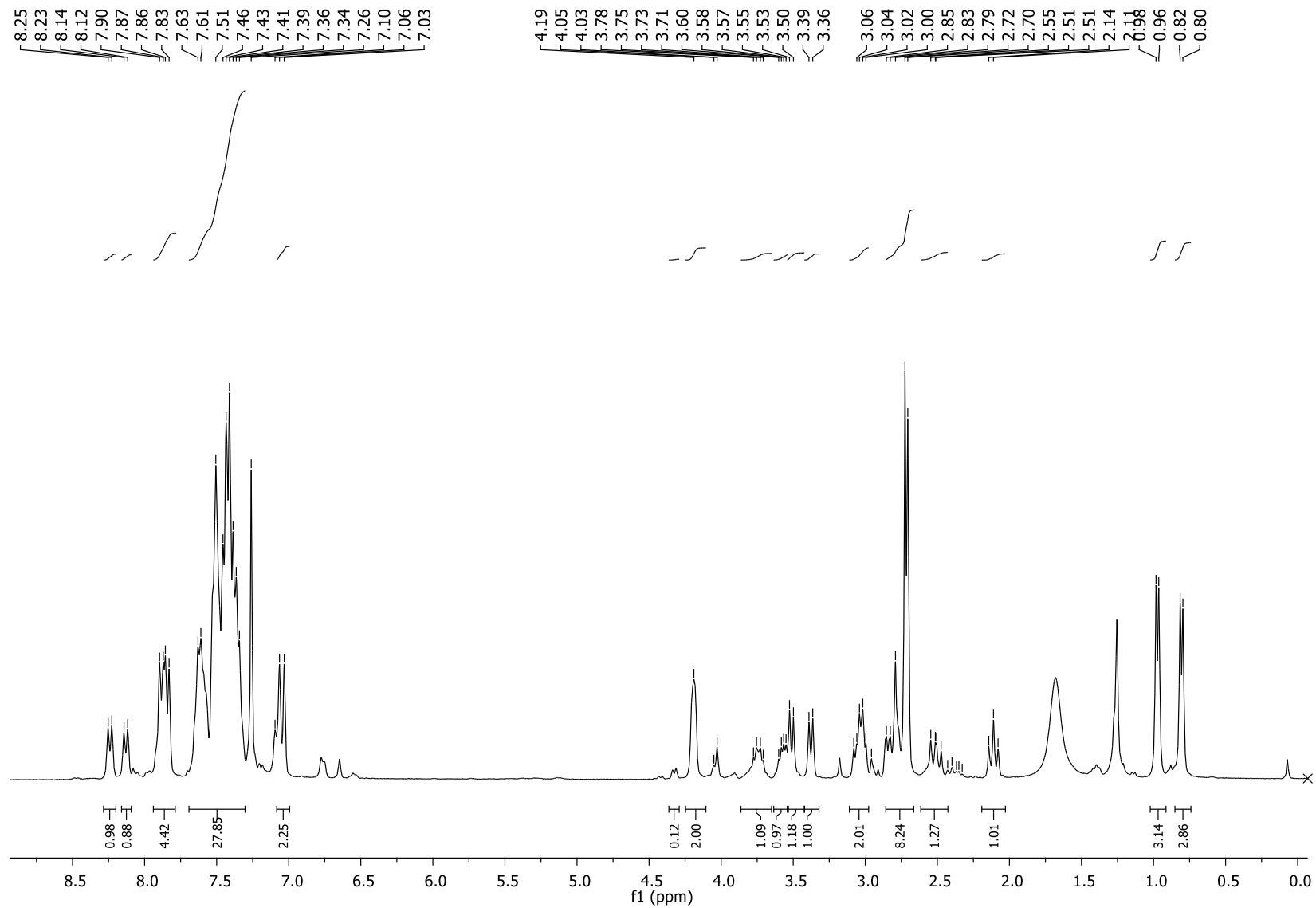
Apêndice 17. Espectro de RMN de H da 1,2-di-hidropiridina **12**.



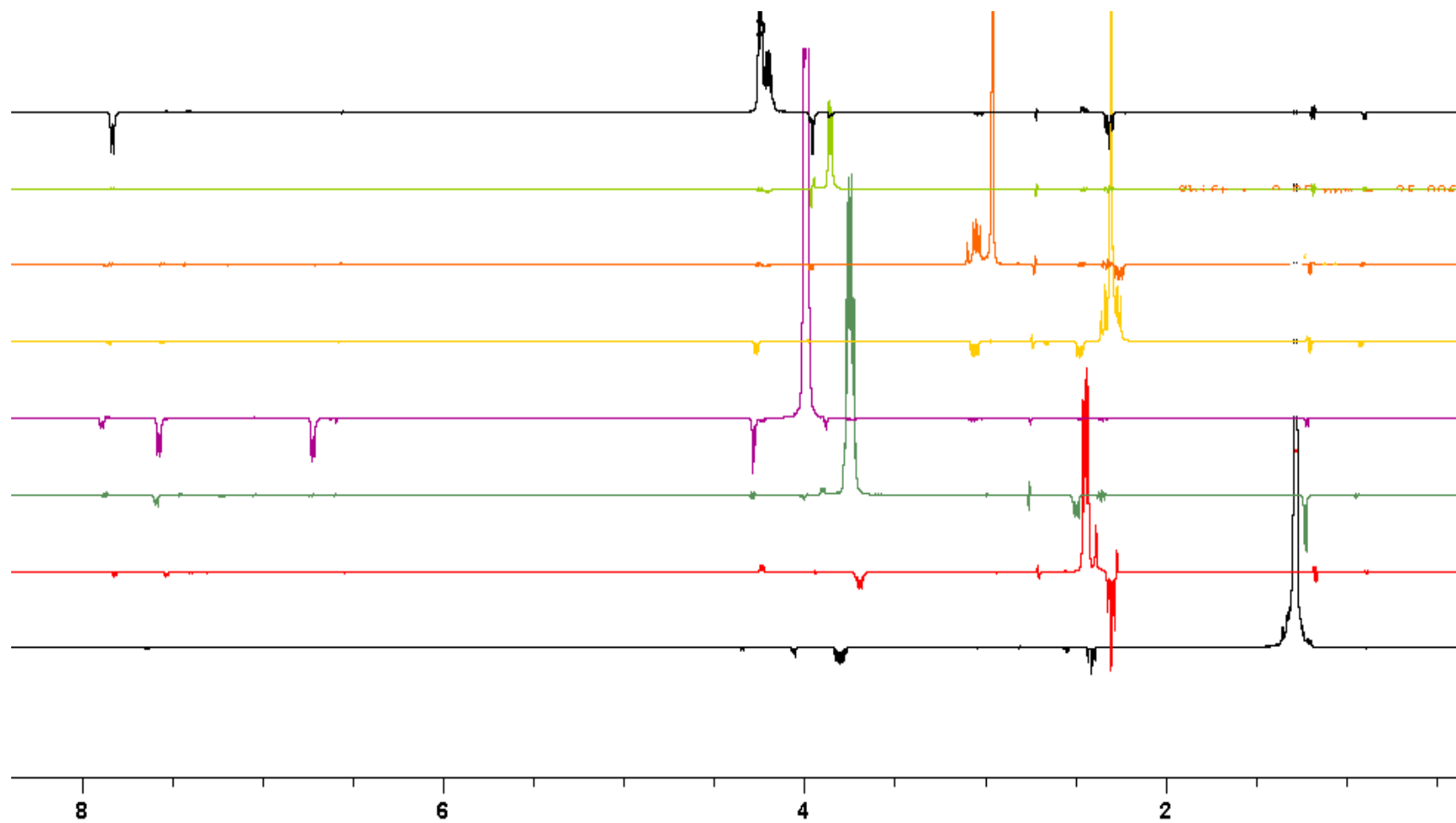
Apêndice 18. Espectro de RMN de H da 1,2-dihidropiridina **13**.



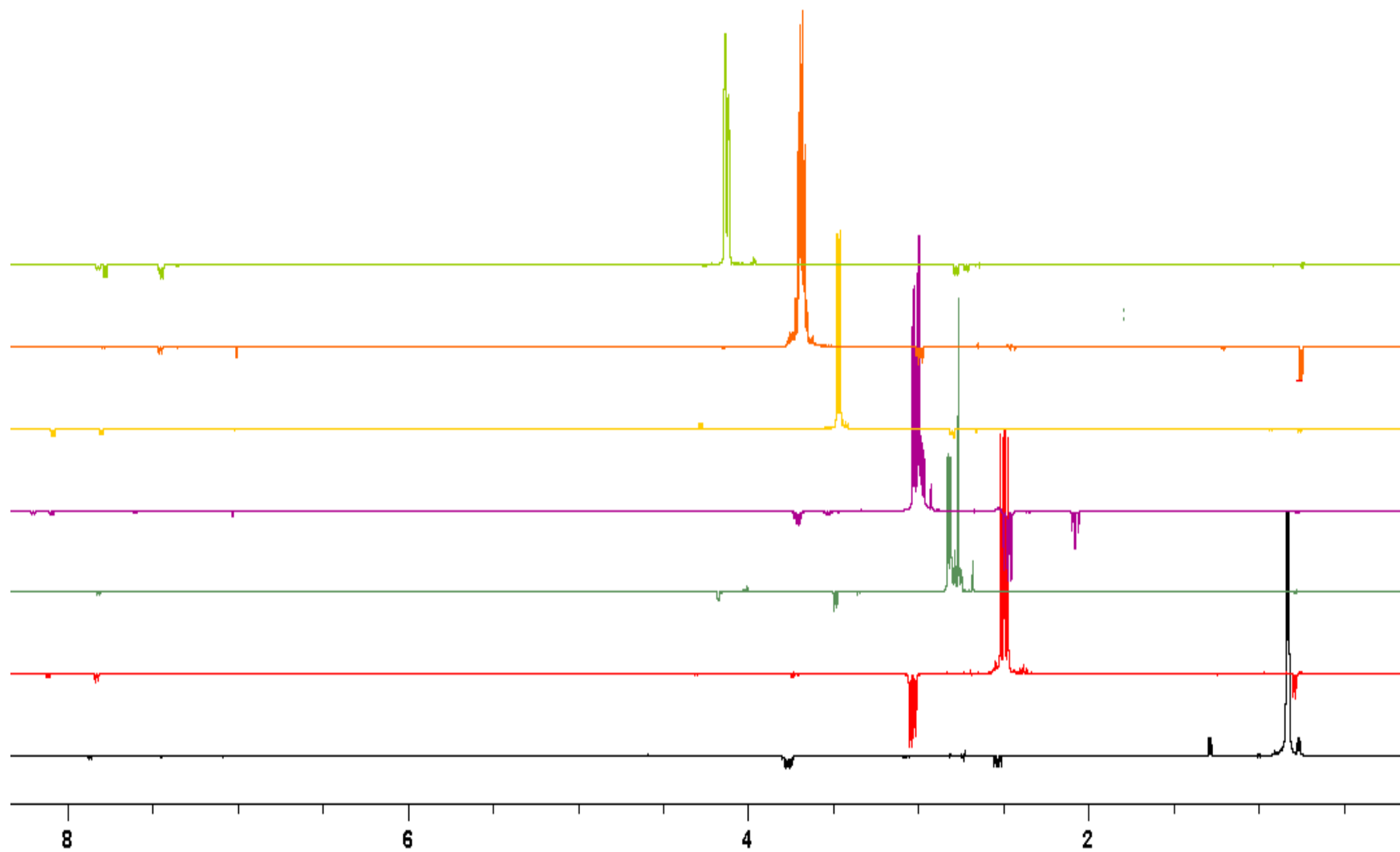
Apêndice 19. Espectro de RMN de ^1H do produto bruto não isomerizado do aduto 42.



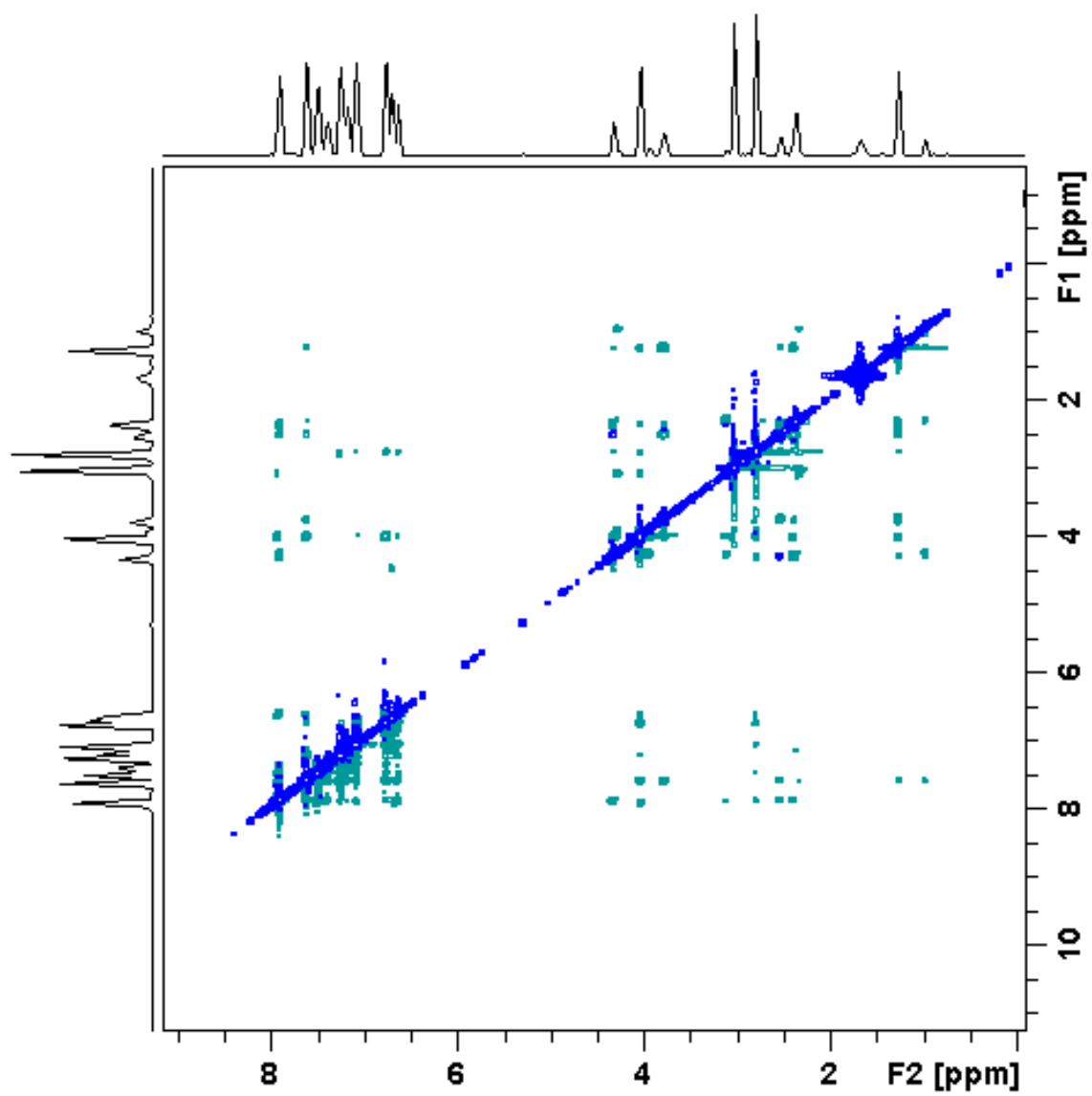
Apêndice 20. Espectro de RMN de 1H do produto bruto não isomerizado do aduto 45A e 45B.



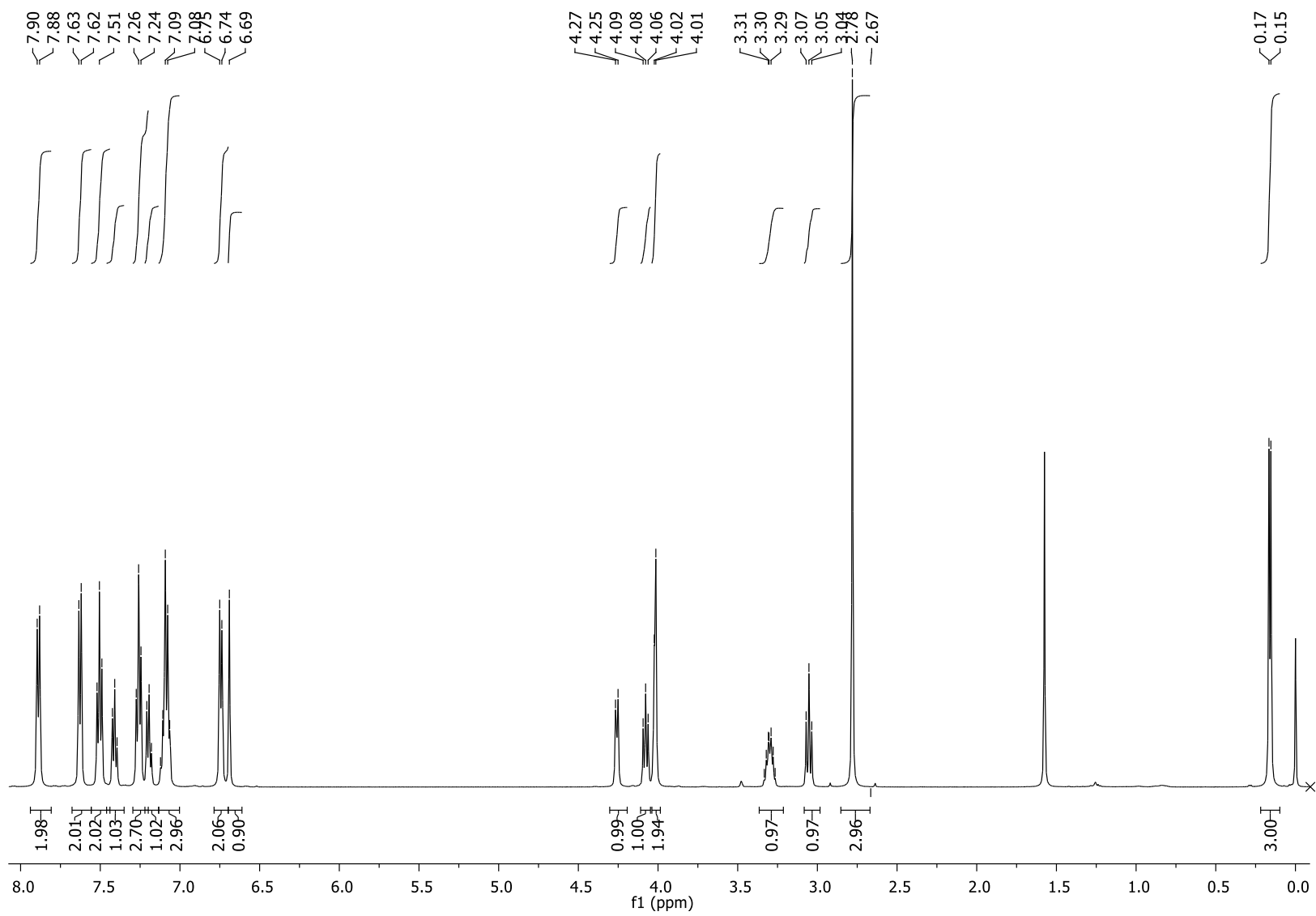
Apêndice 21. Espectros NOE-1D seletivo do aduto de Diels-Alder **45A**.



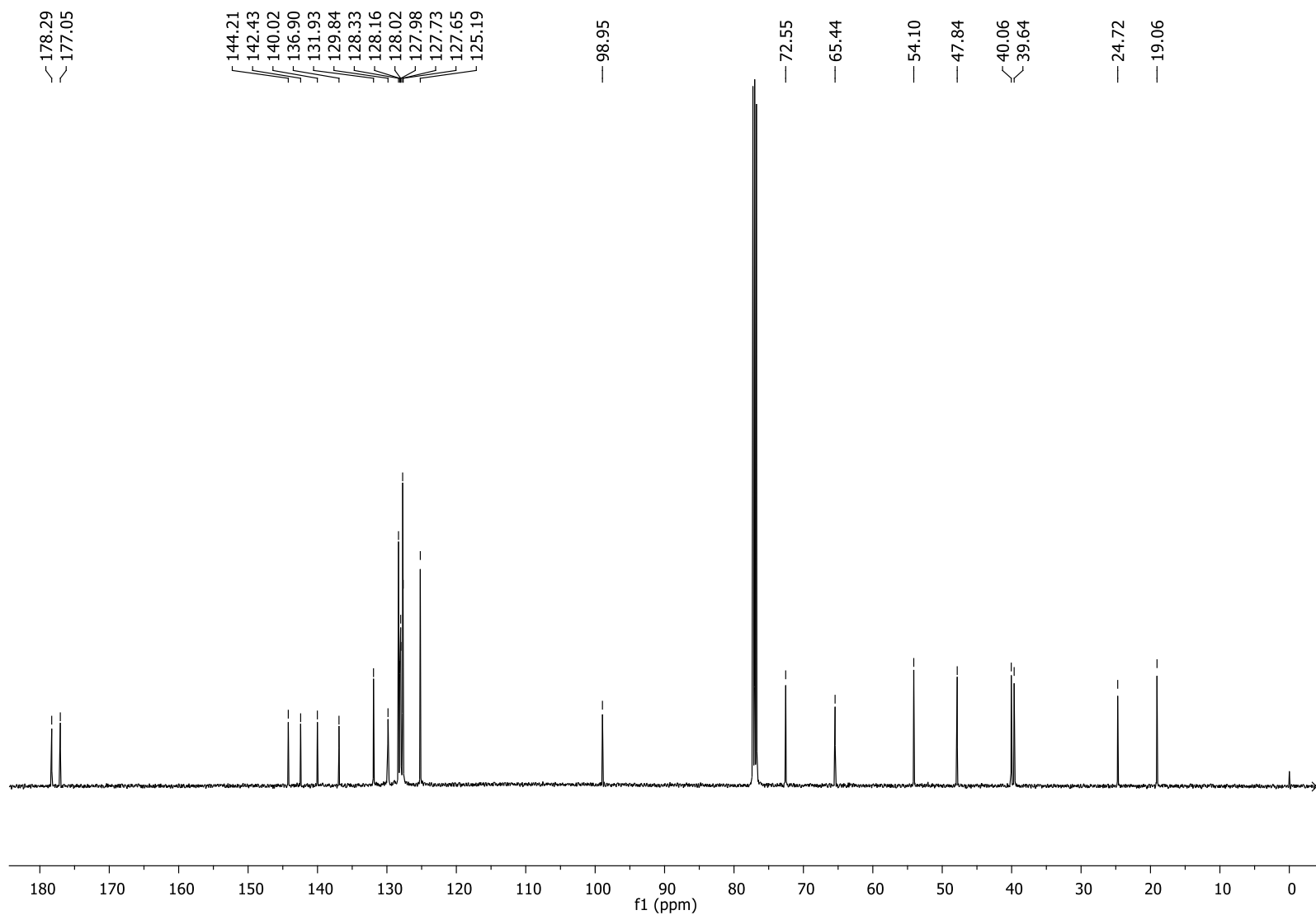
Apêndice 22. Espectros NOE-1D seletivo do aduto de Diels-Alder **45C**.



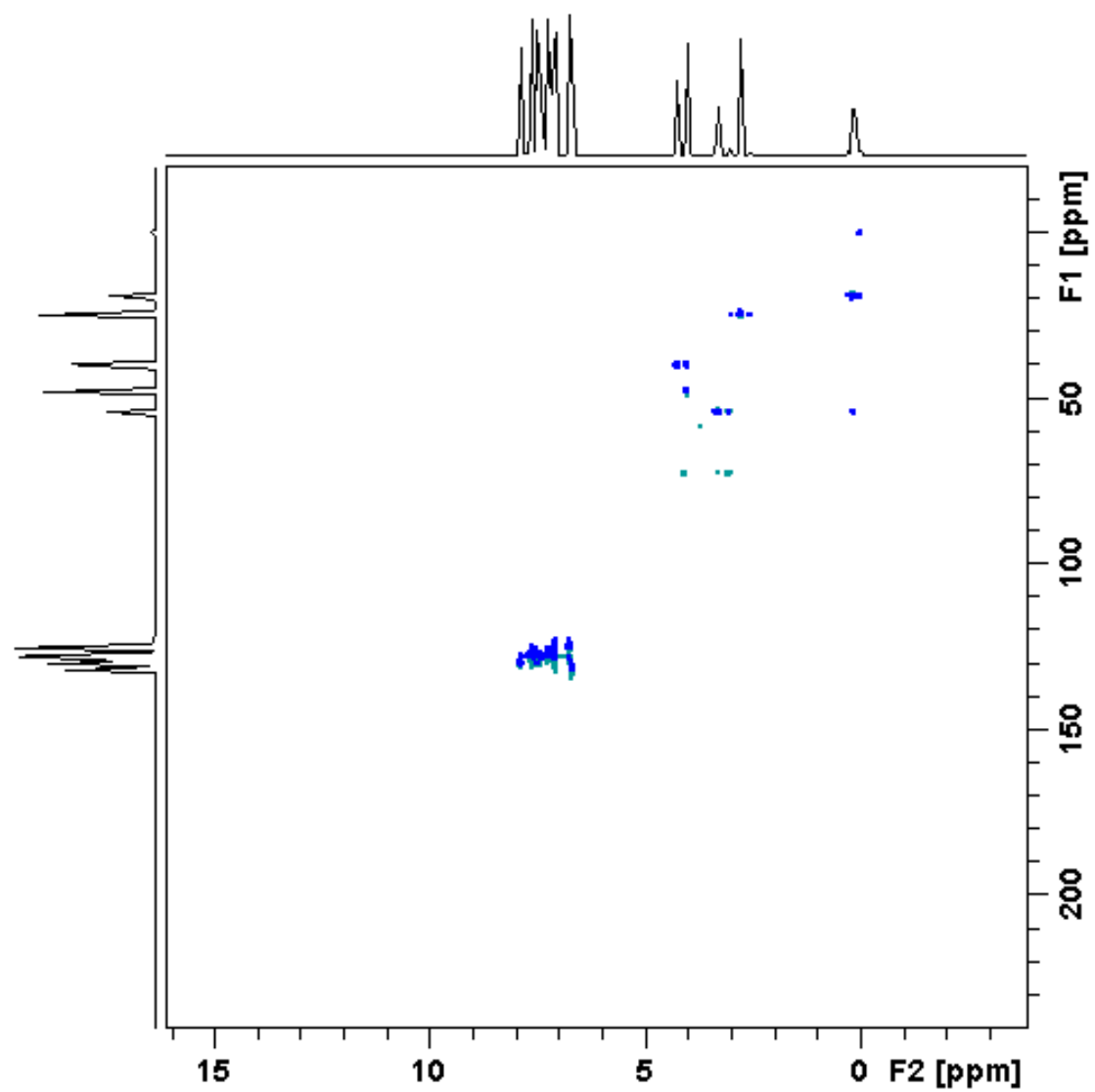
Apêndice 23. Espectro de NOESY da mistura dos adutos 45C e 45D.



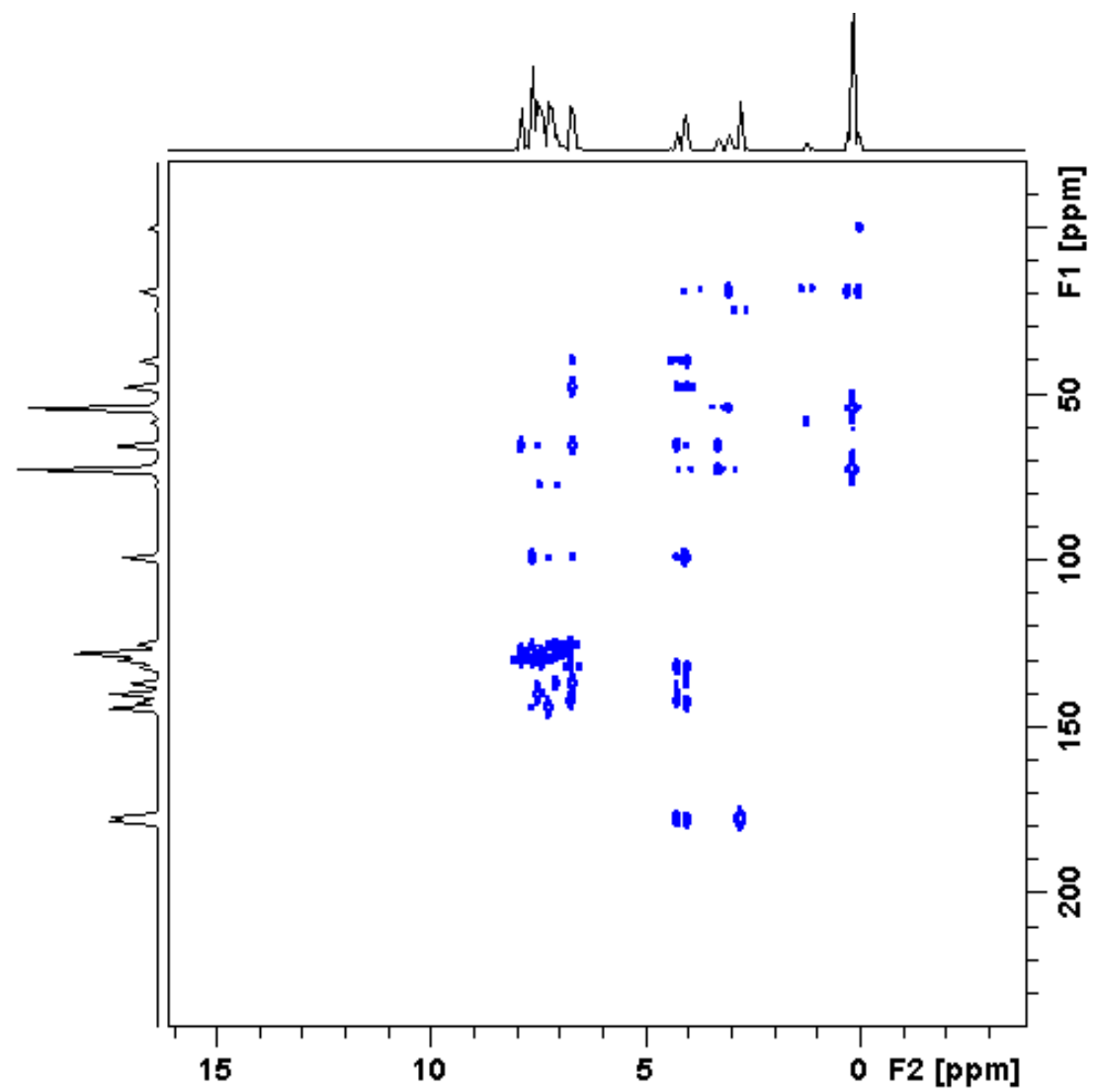
Apêndice 24. Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder **43A**.



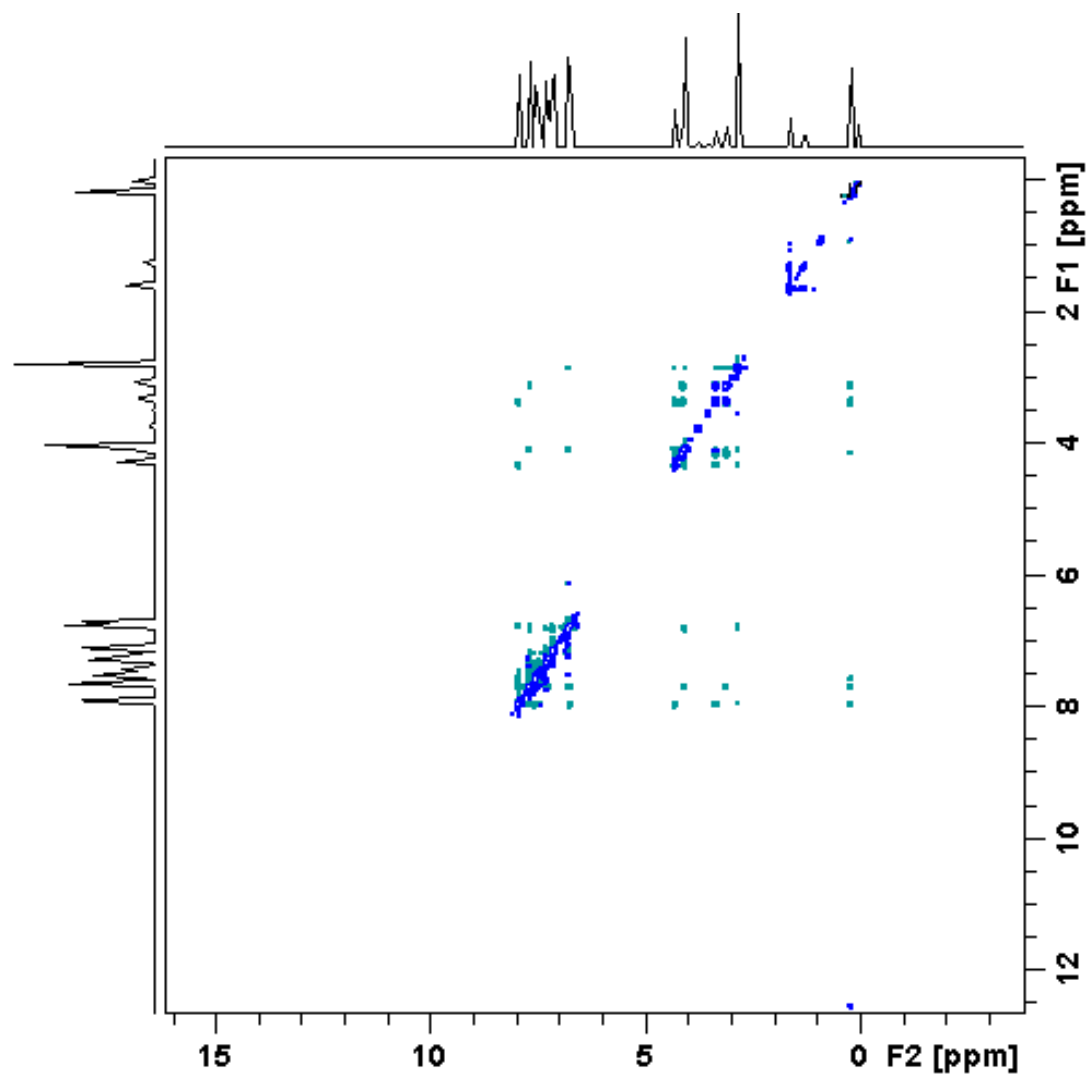
Apêndice 25. Espectro de RMN de ^{13}C do aduto de Diels-Alder **43A**.



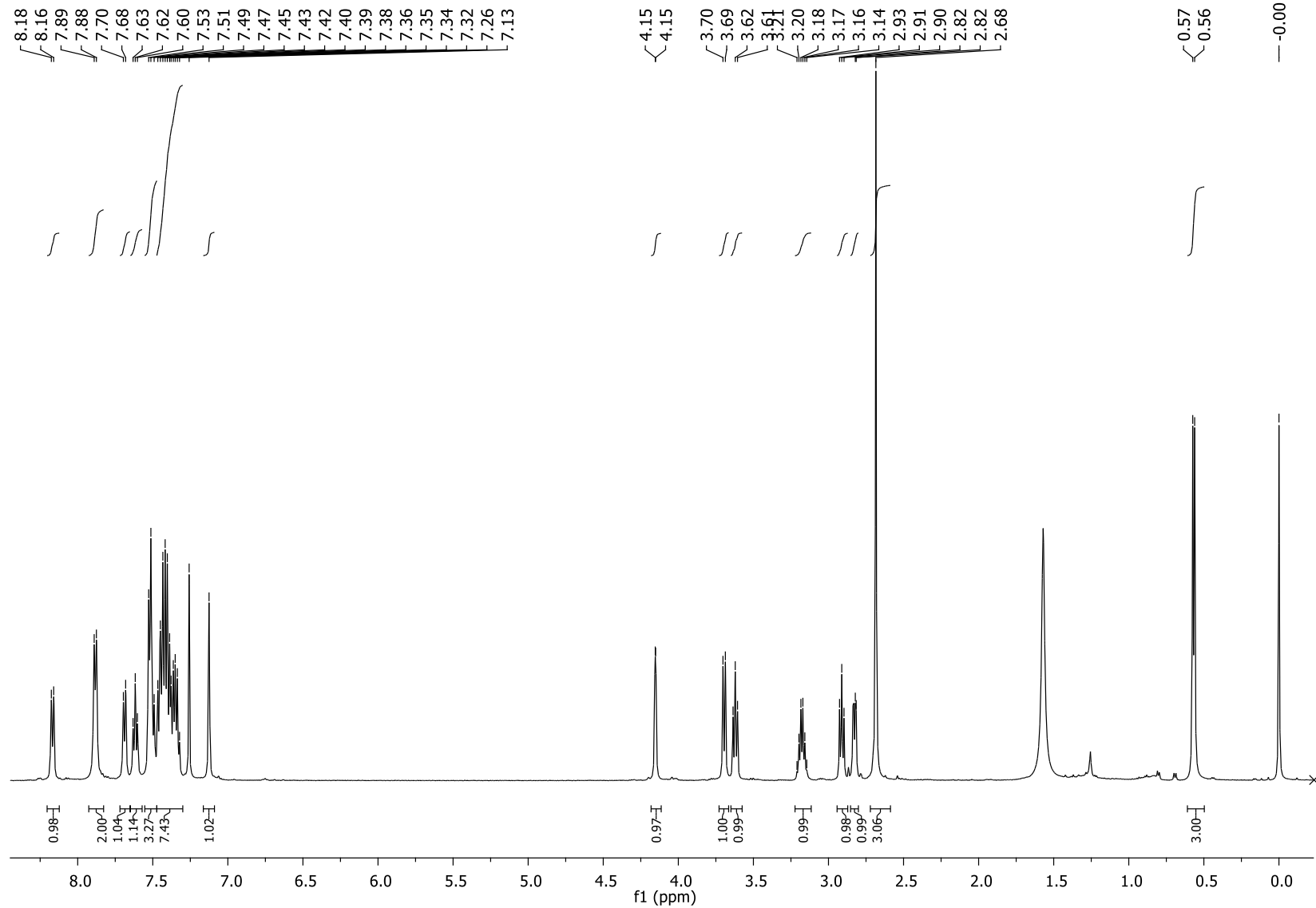
Apêndice 26. Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 43A.



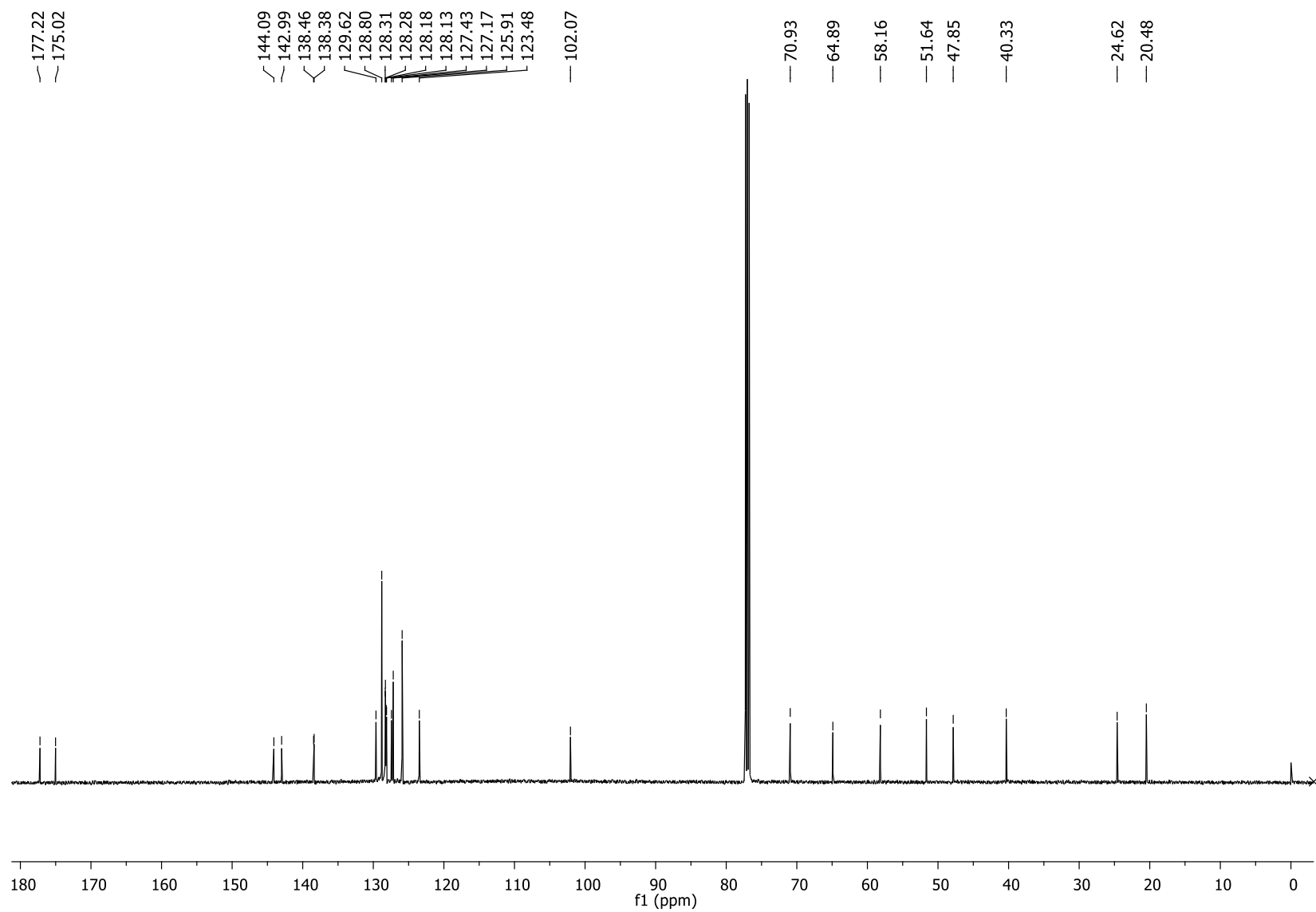
Apêndice 27. *Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 43A.*



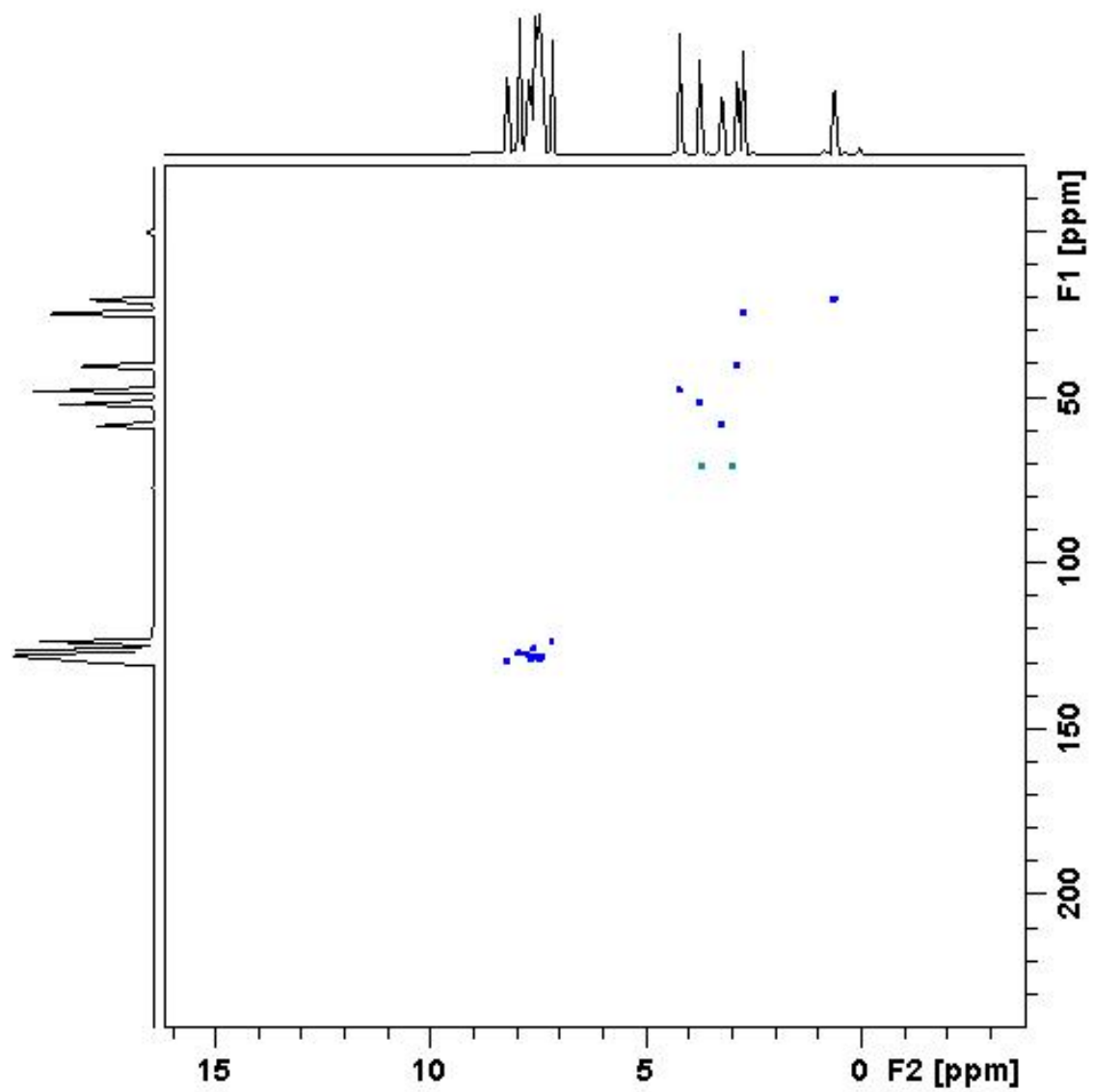
Apêndice 28. Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 43A.



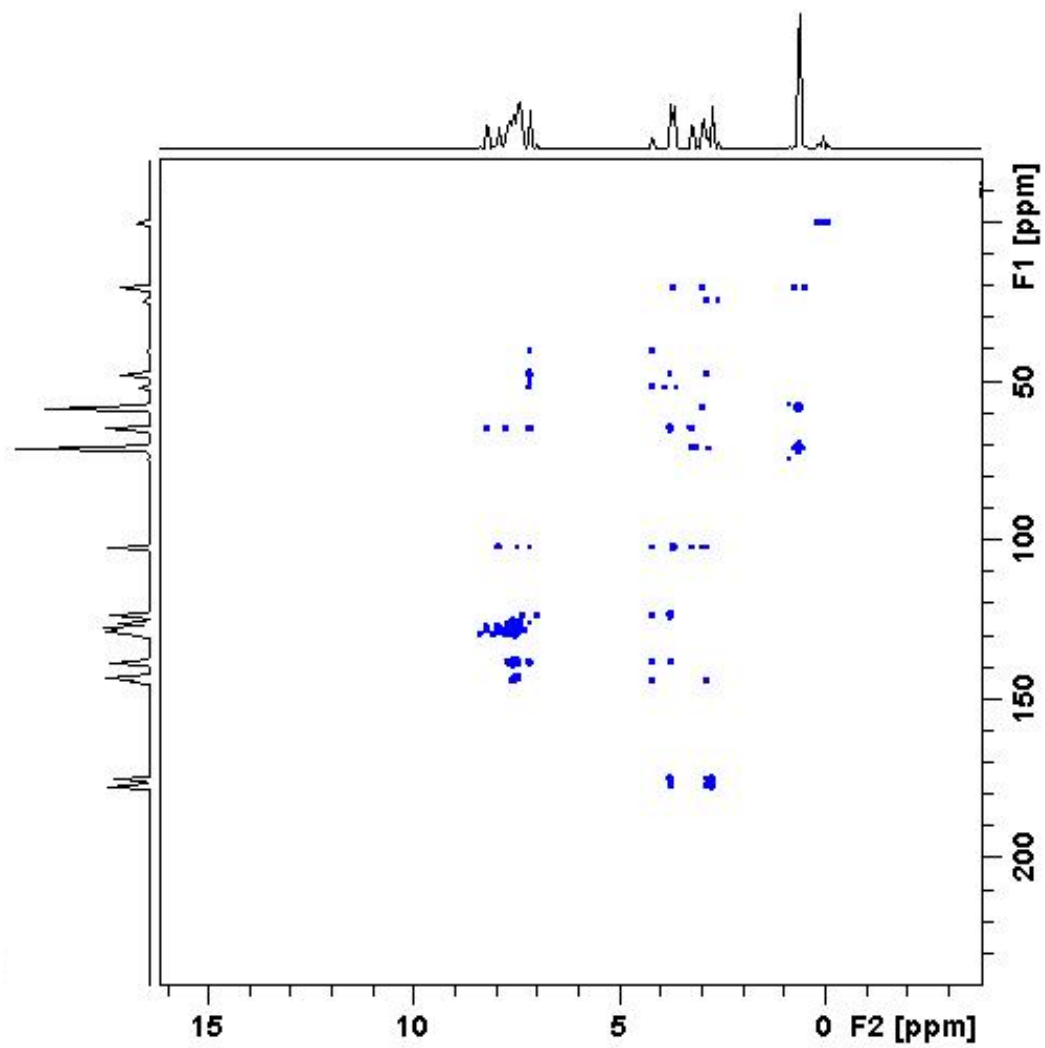
Apêndice 29. Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder **43B**.



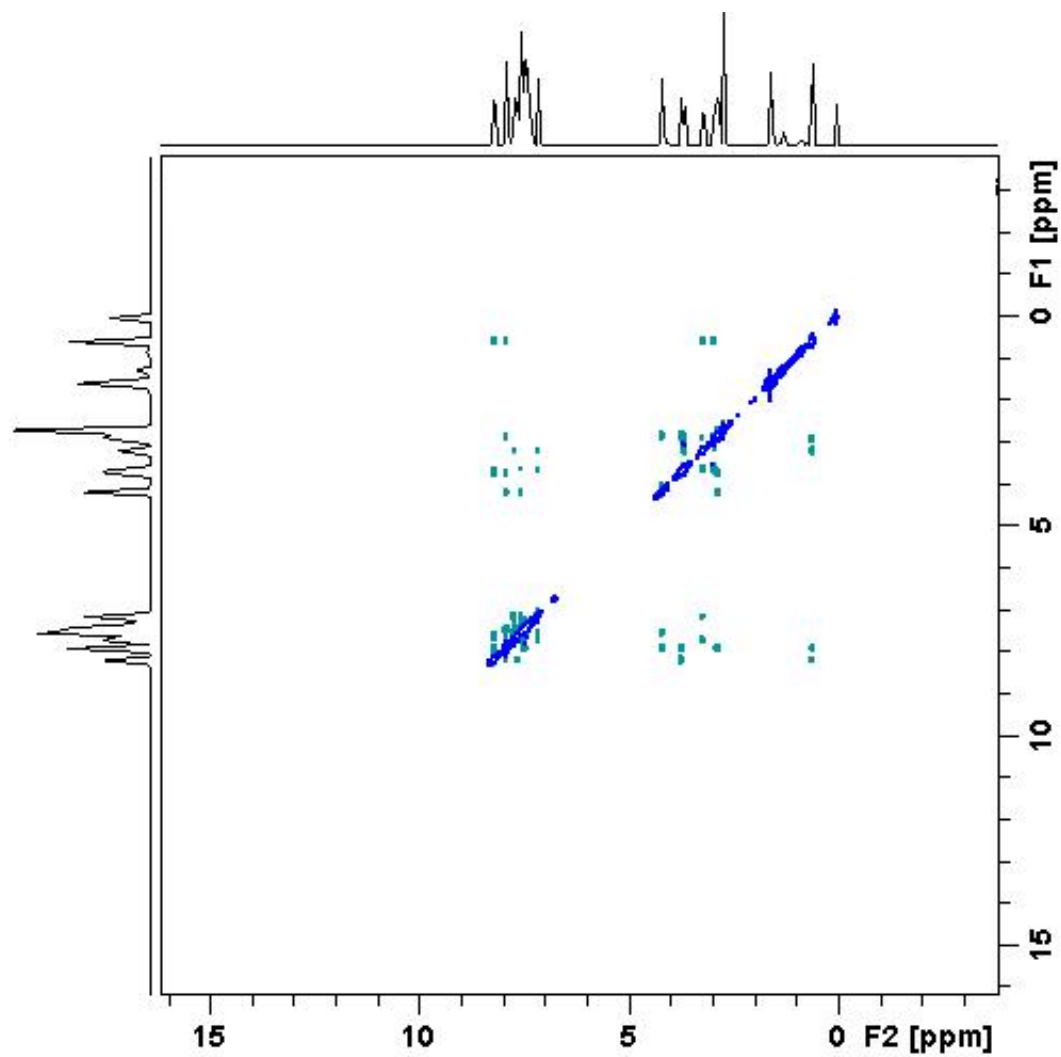
Apêndice 30. Espectro de RMN de ^{13}C do aduto de Diels-Alder **43B**.



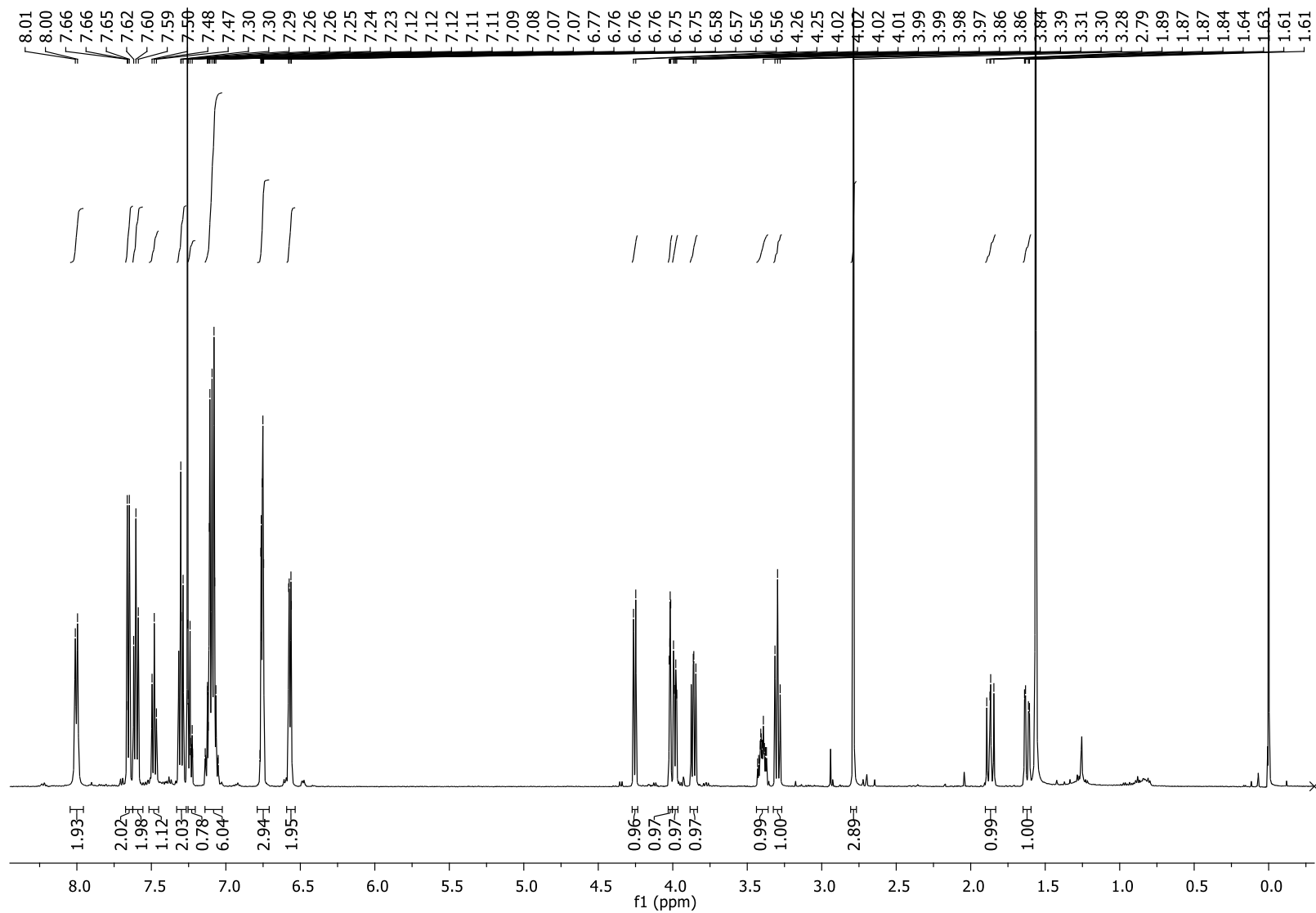
Apêndice 31. Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 43B.



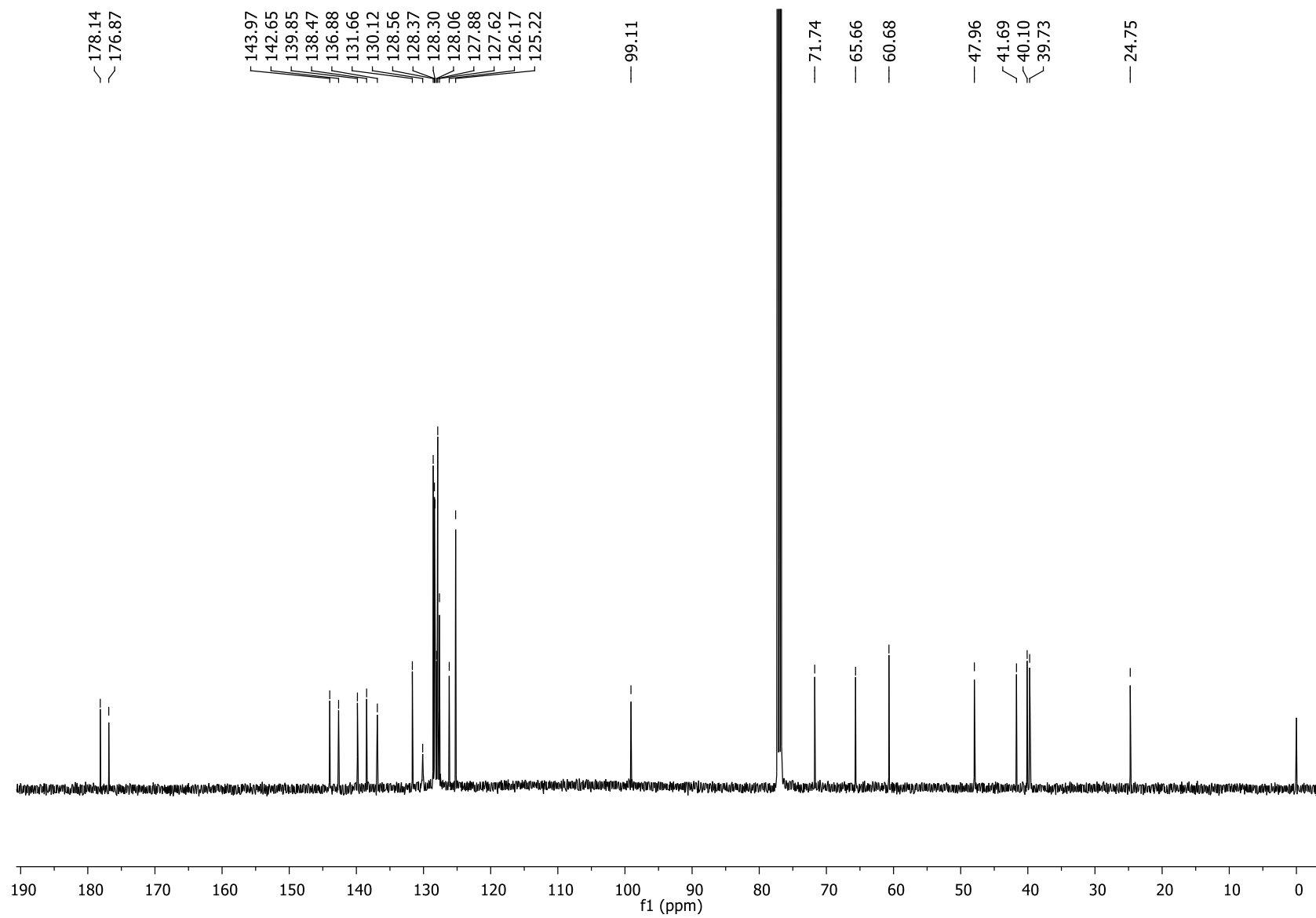
Apêndice 32. Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder **43B**.



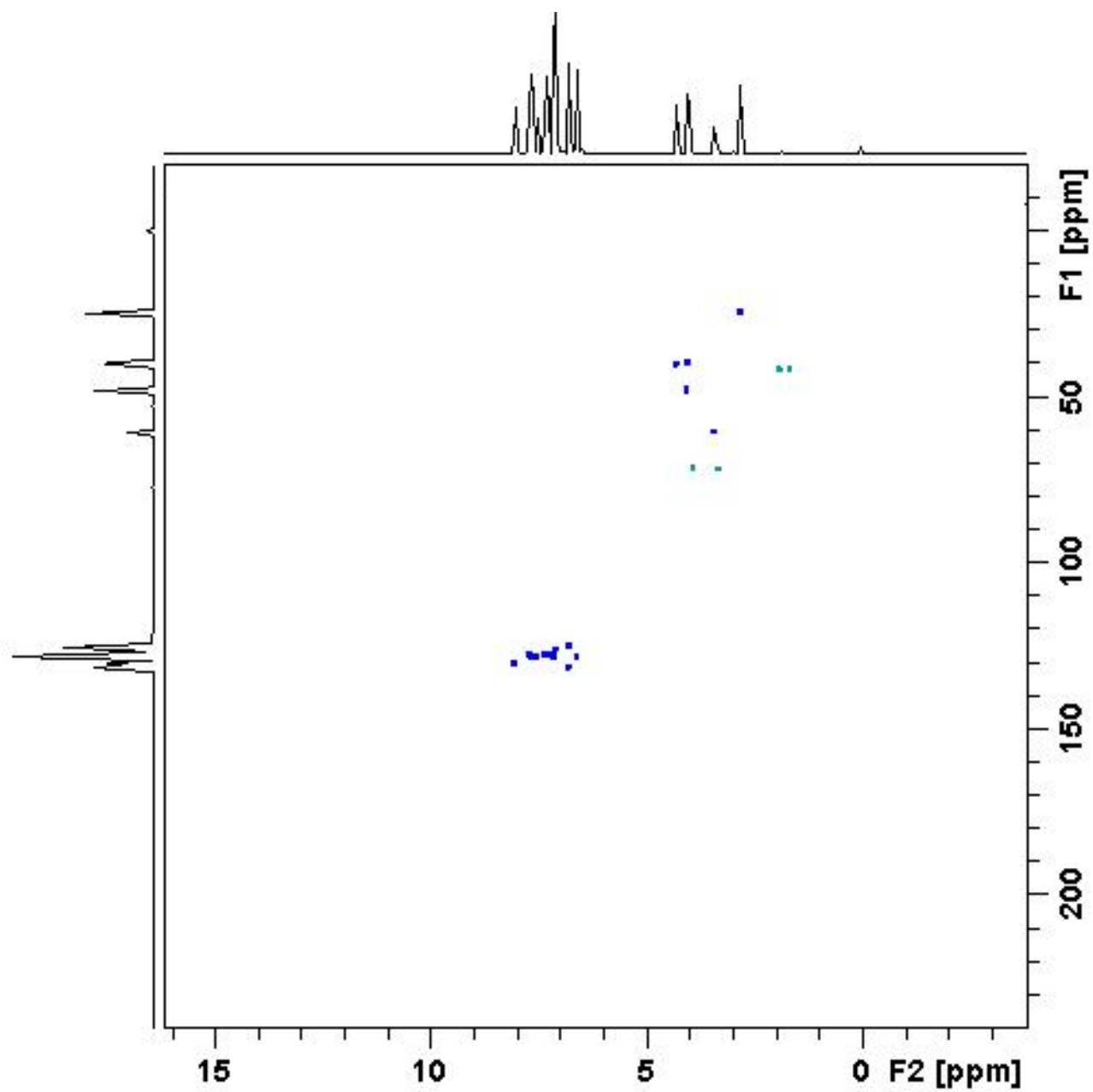
Apêndice 33. Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder **43B**.



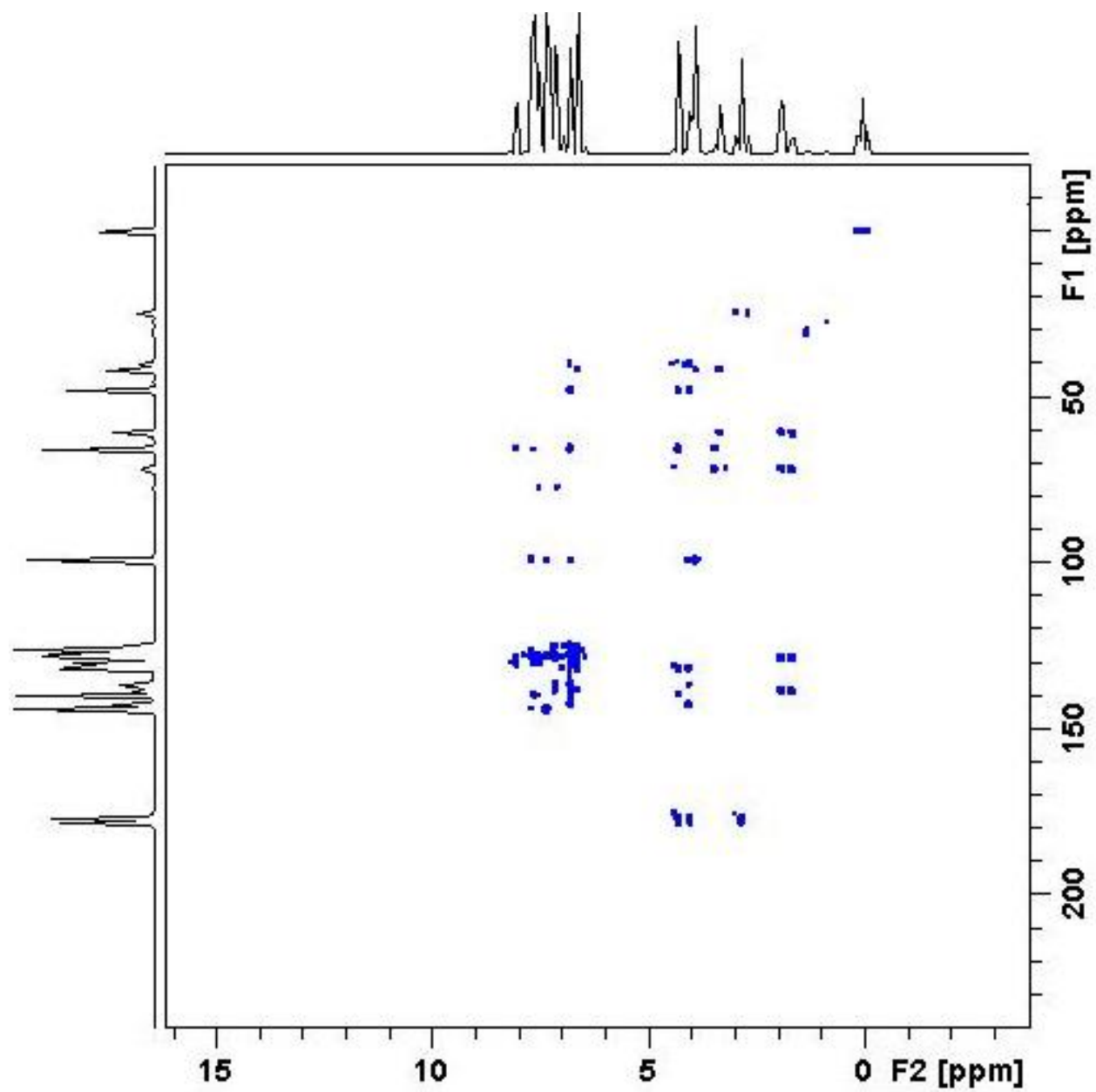
Apêndice 34. Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder **44A**.



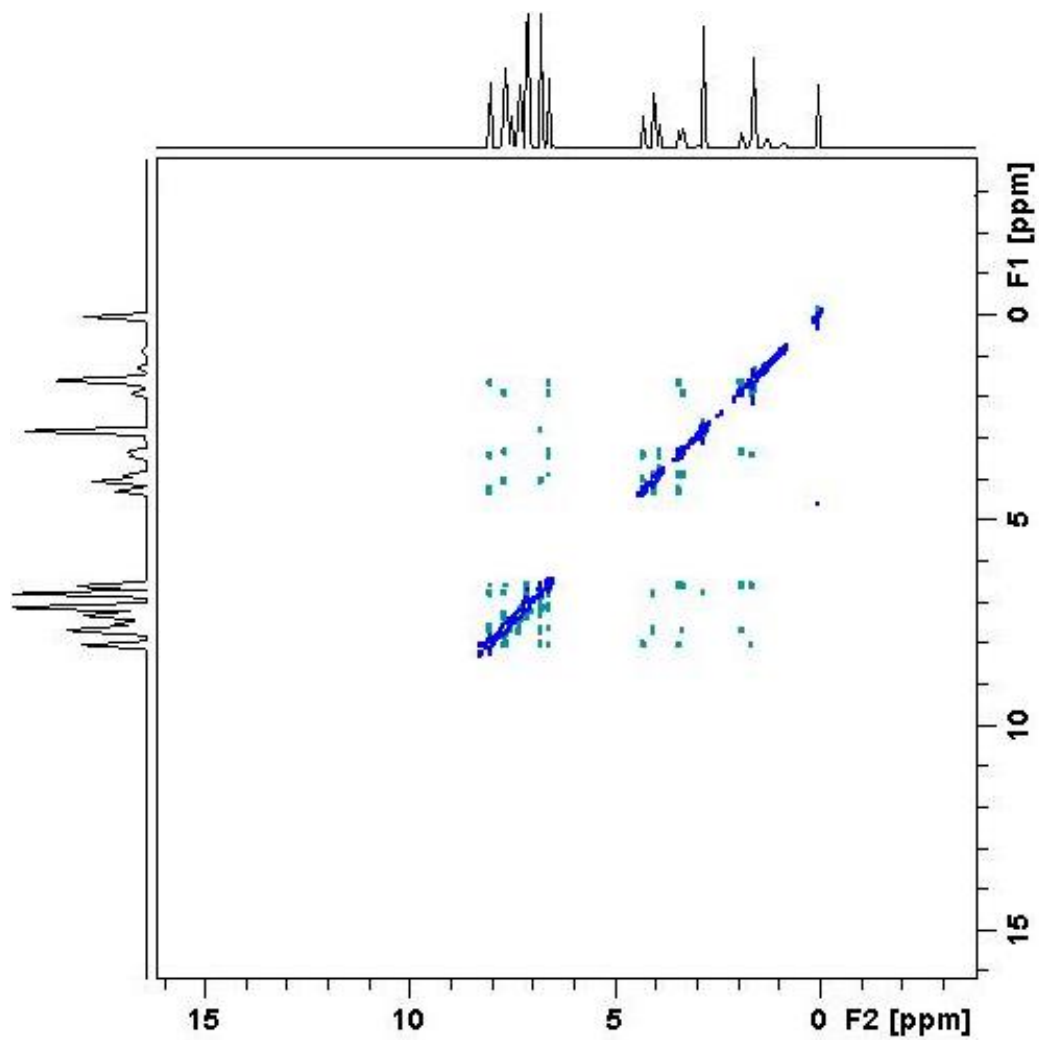
Apêndice 35. Espectro de RMN de ^{13}C do aduto de Diels-Alder **44A**.



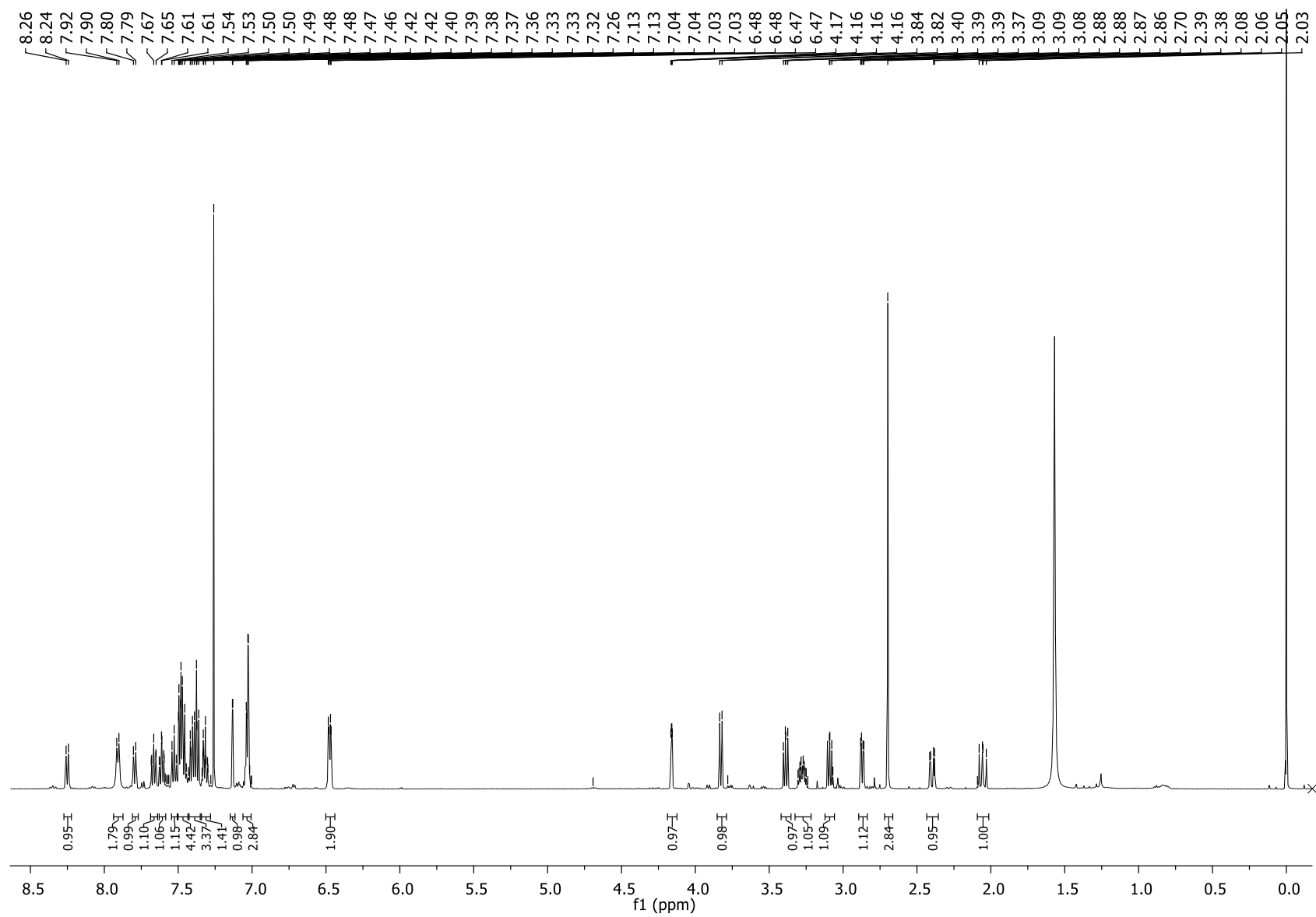
Apêndice 36. Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 44A.



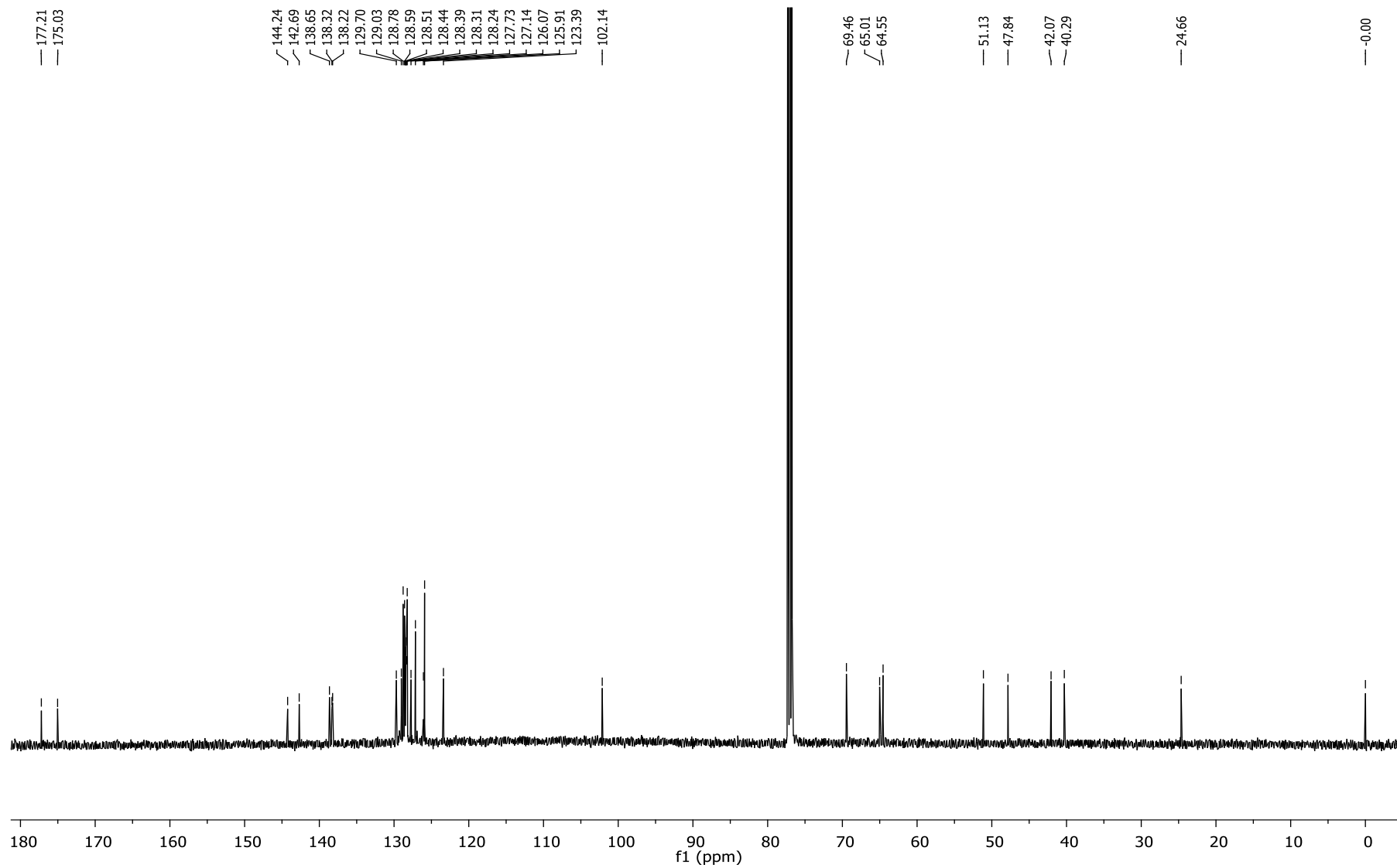
Apêndice 37. Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 44A.



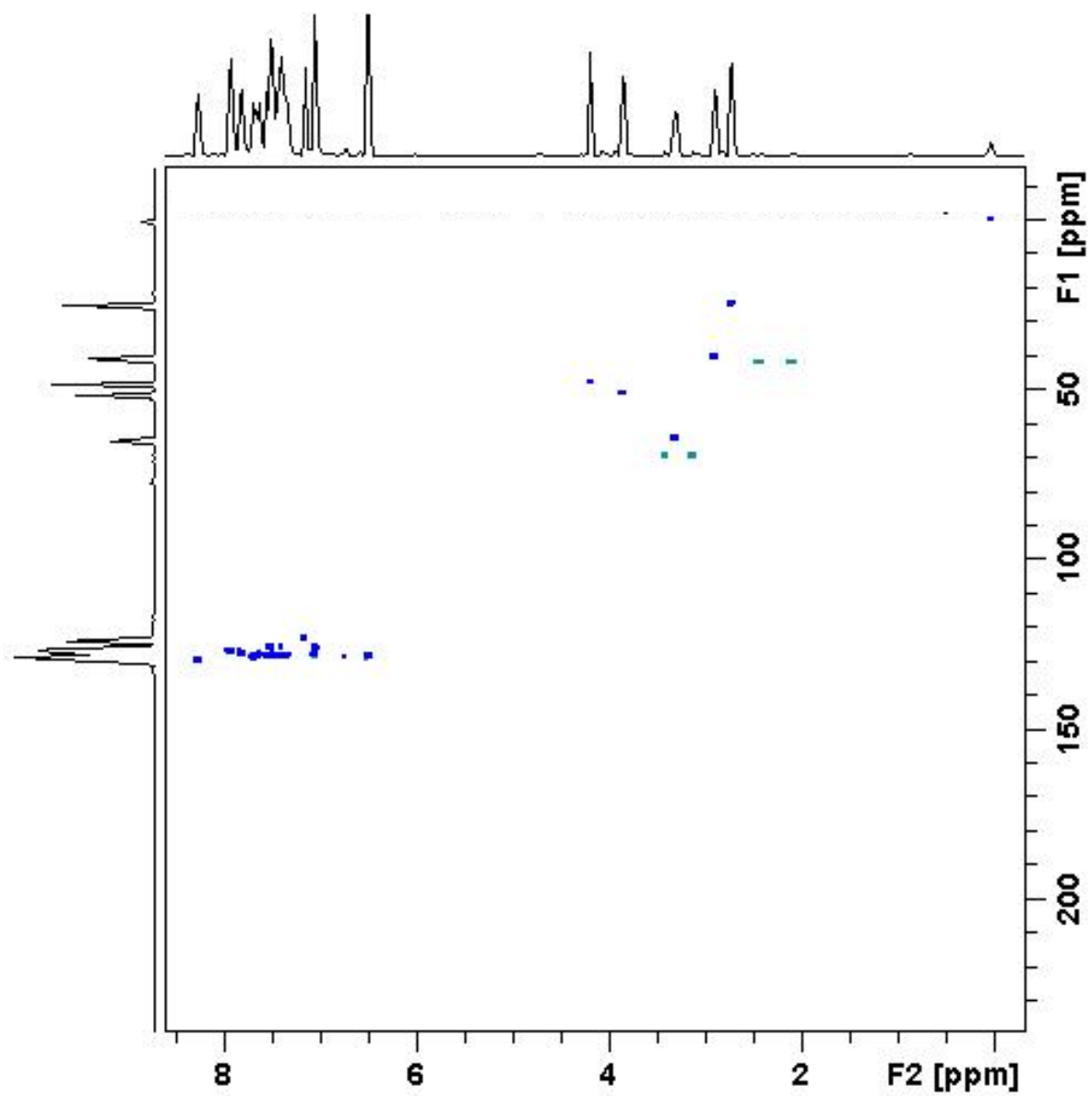
Apêndice 38. Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder **44A**.



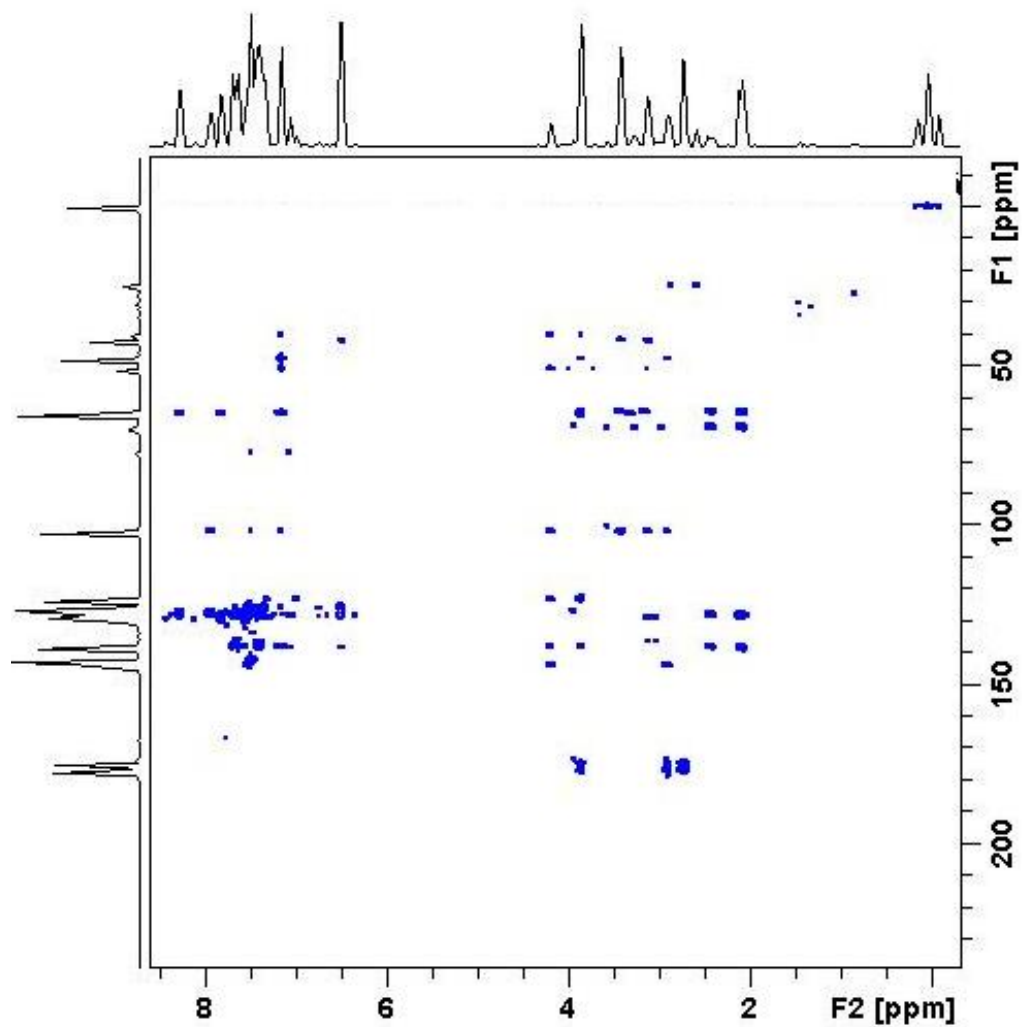
Apêndice 39. Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder **44B**.



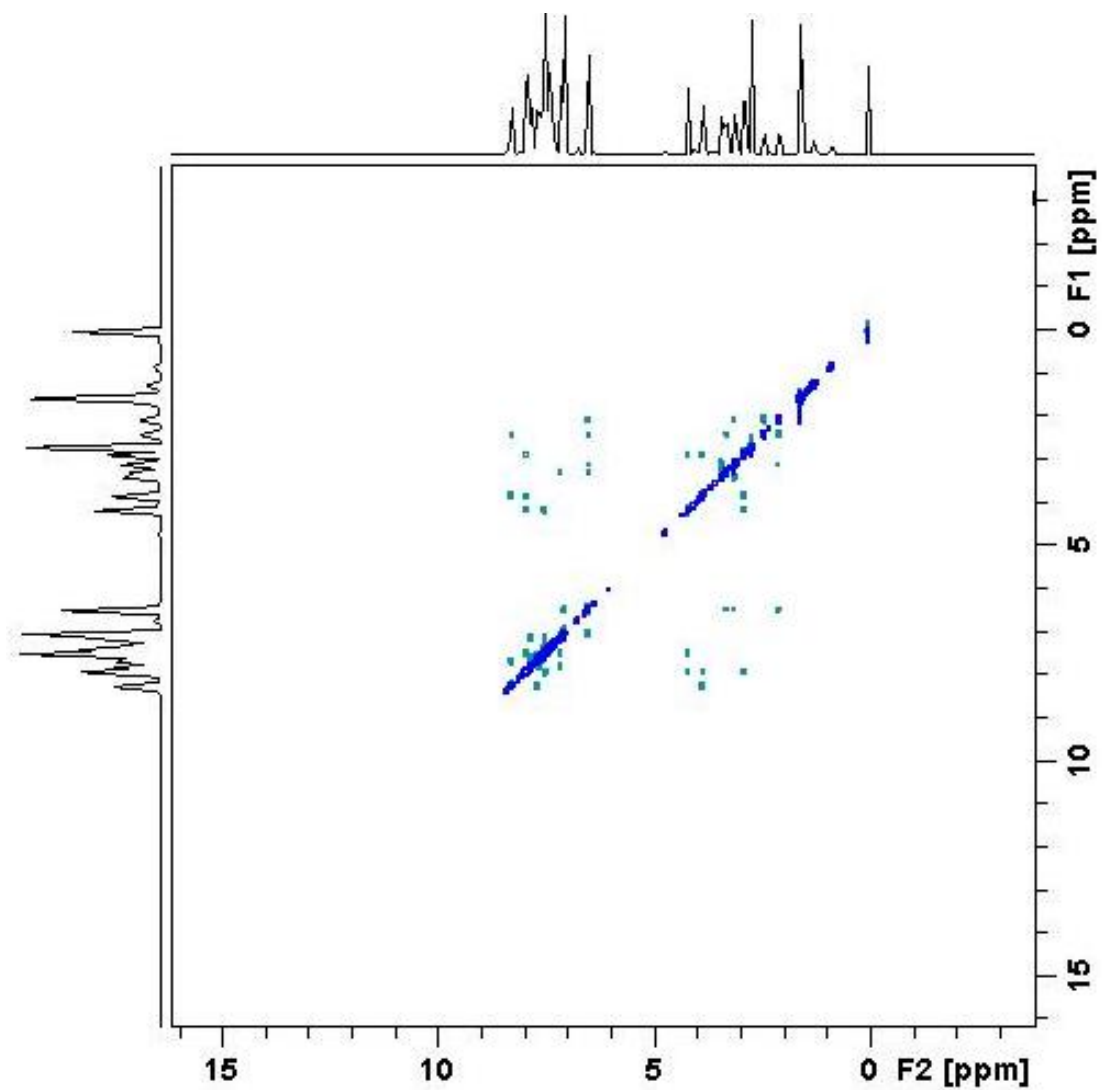
Apêndice 40. Espectro de RMN de ^{13}C do aduto de Diels-Alder **44B**.



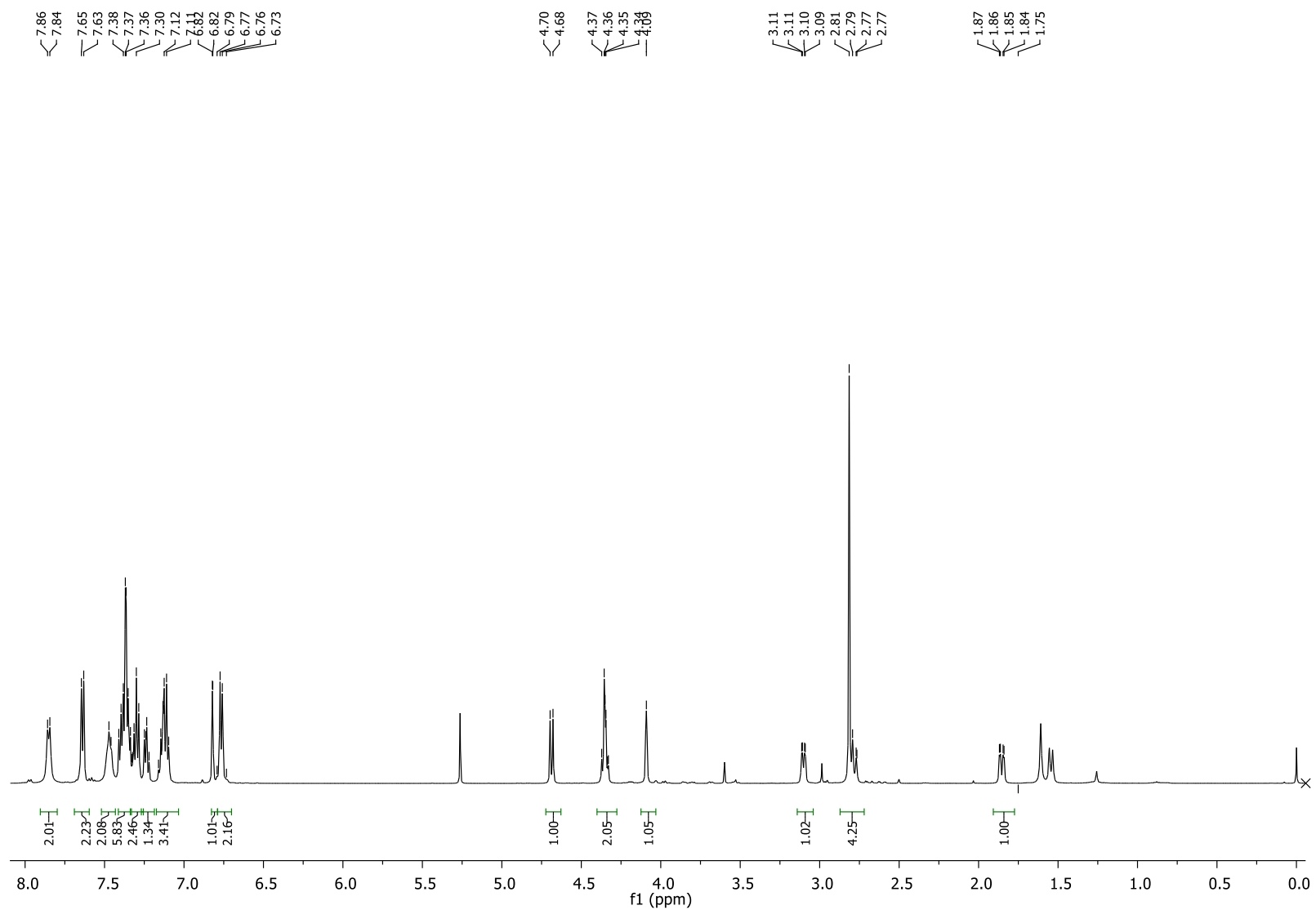
Apêndice 41. Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder **44B**.



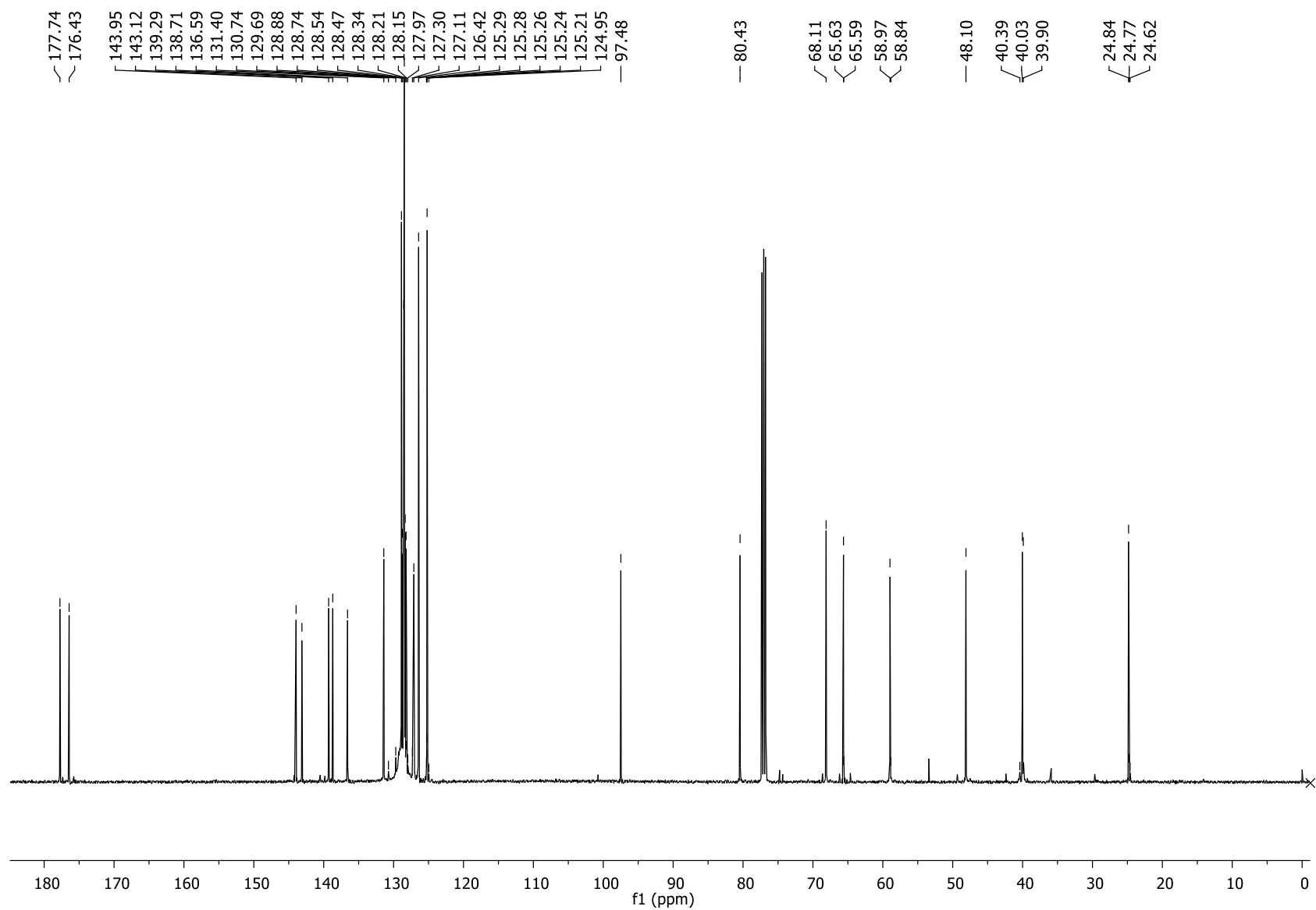
Apêndice 42. Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder **44B**.



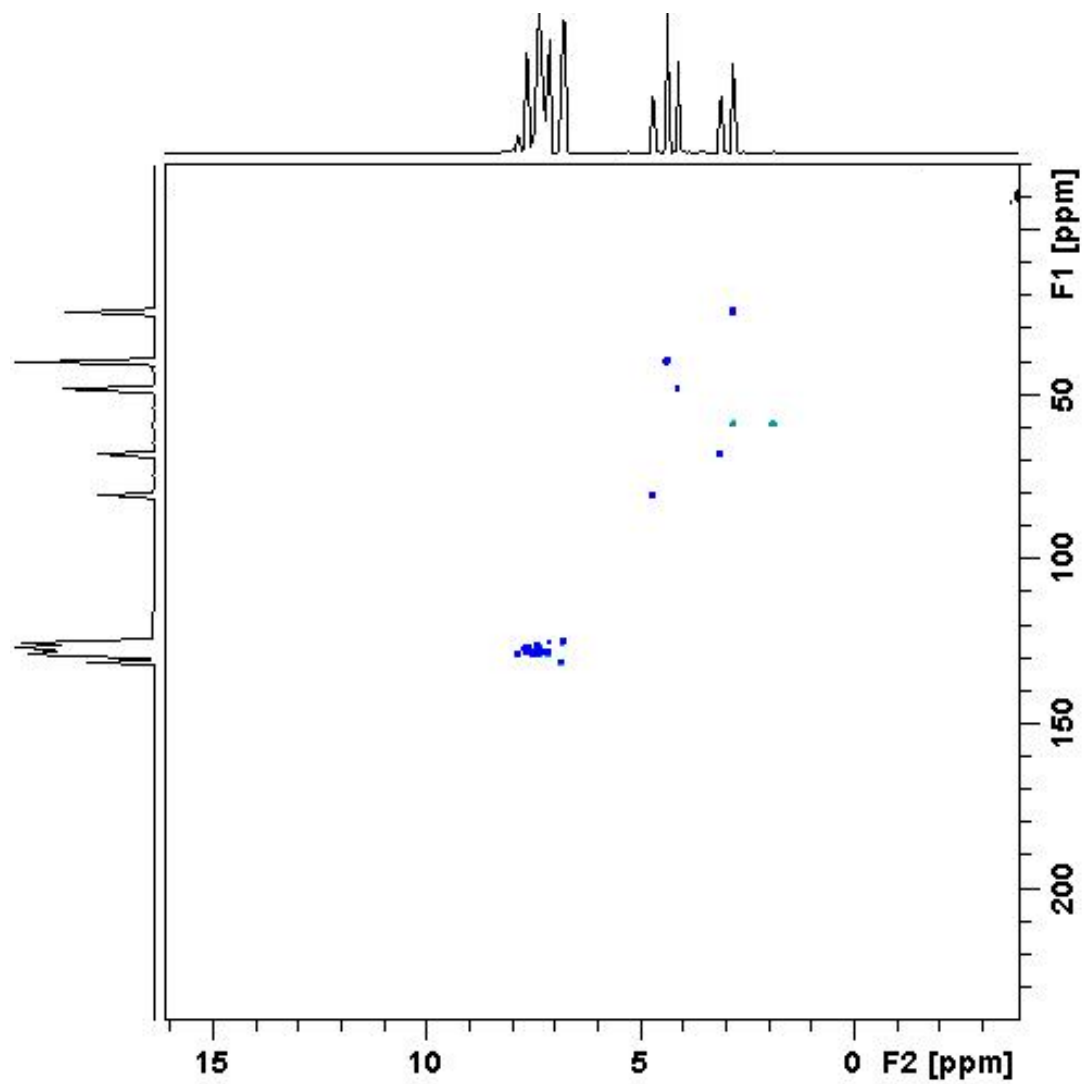
Apêndice 43. Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 44B.



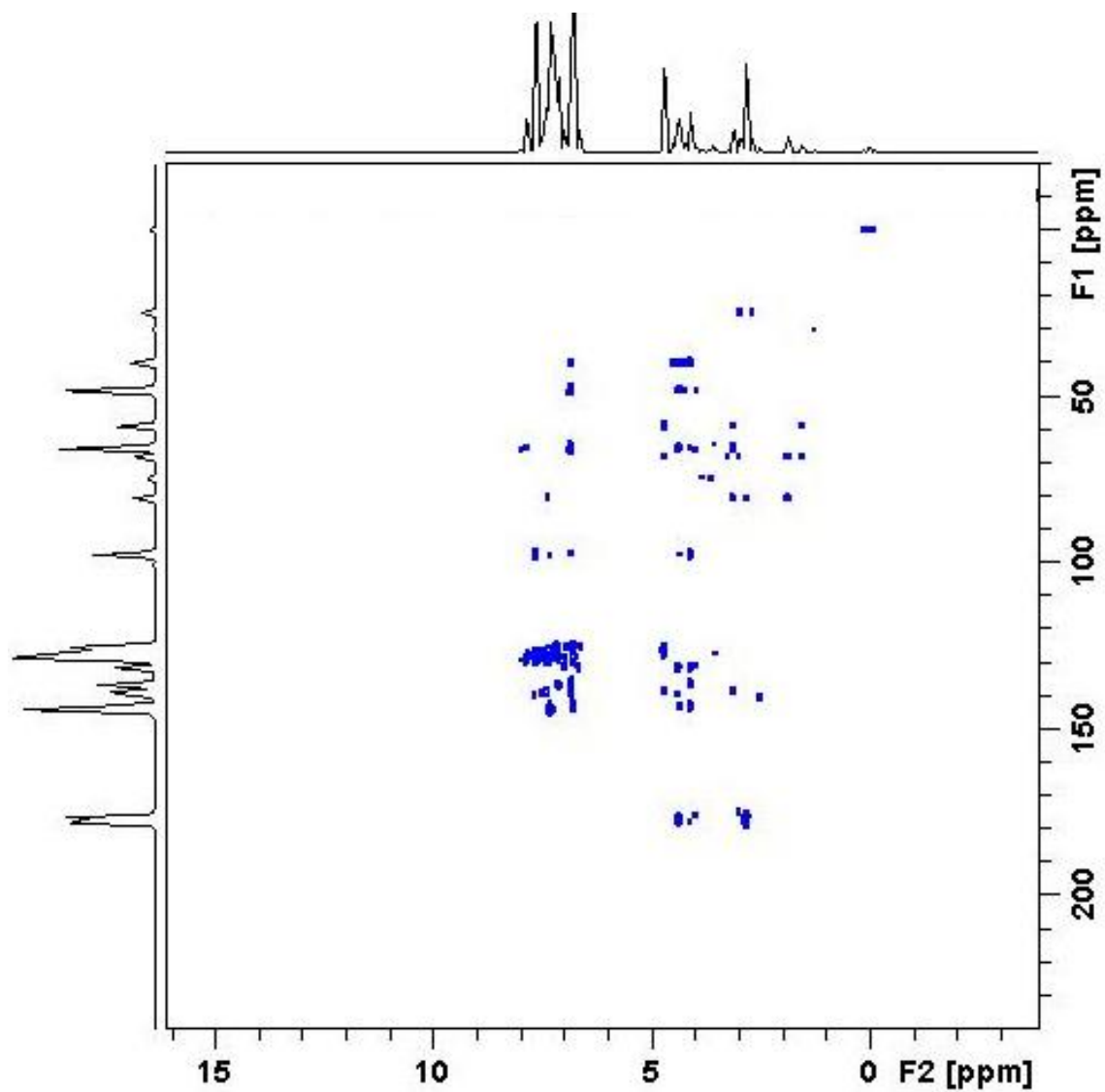
Apêndice 44. Espectro de RMN de H do aduto de Diels-Alder **42D**.



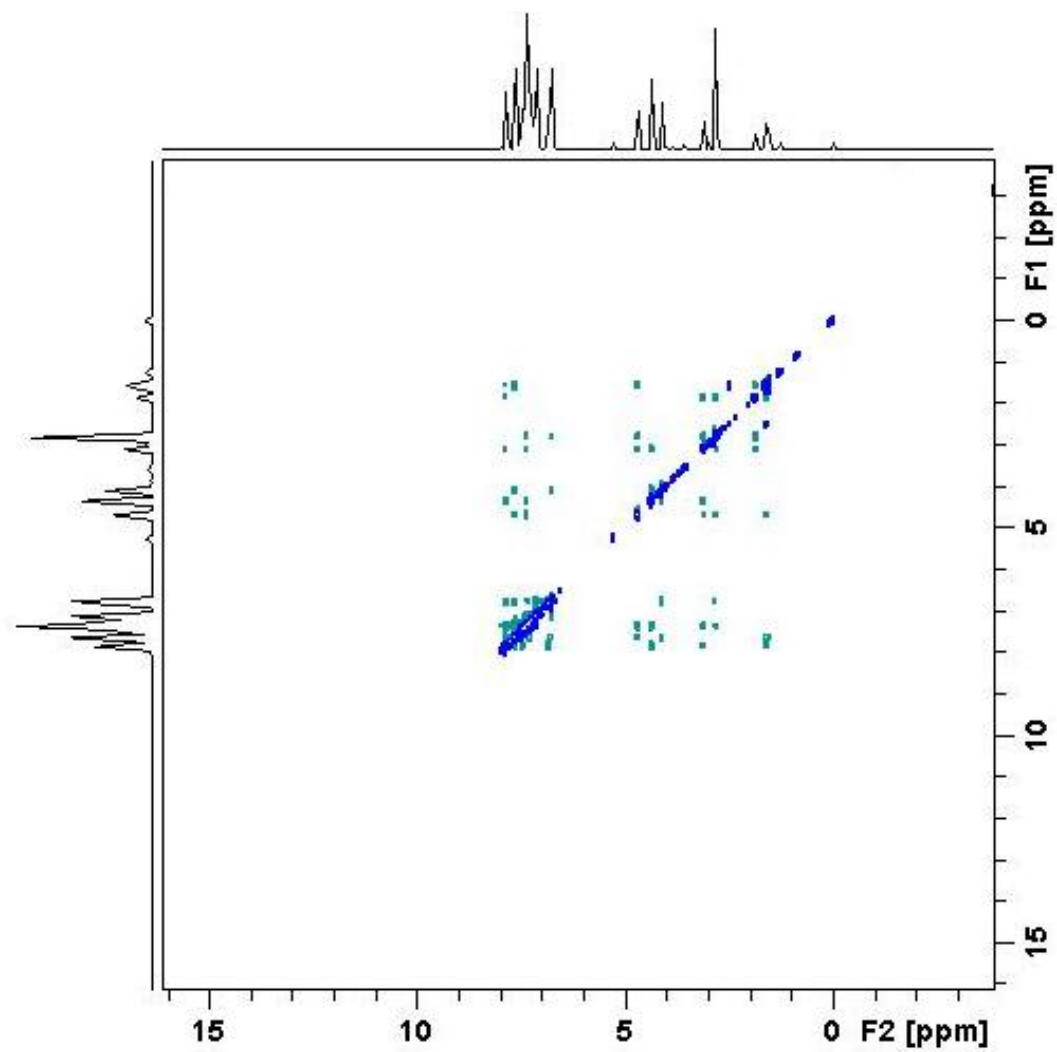
Apêndice 45. Espectro de RMN de ^{13}C do aduto de Diels-Alder **42D**.



Apêndice 46. Espectro HSQC do aduto de Diels-Alder 42D.



Apêndice 47. Espectro HMBC do aduto de Diels-Alder 42D.



Apêndice 48. Espectro NOESY do aduto de Diels-Alder 42D.

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Rebeca Garcia Moura

Local e data de nascimento: São Paulo, SP - Brasil – 14/12/1990

EDUCAÇÃO

E.E. Profº Manuel Ciridião Buarque, São Paulo – 2008.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Graduação em Bacharelado em Química Ambiental – Instituto de Química

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Mestrado em Ciências – Instituto de Química

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2022 – 2022

Introdução à Divulgação Científica (MOOC). (Carga horária: 30h).
Fundação Oswaldo Cruz, FioCruz, Brasil.

2021 - 2021

2021 Workshop of Advanced Mass Spectrometry. (Carga horária: 6h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2021 - 2021

Curso de Comunicação e Escrita Científica. (Carga horária: 4h).
American Chemical Society, Estados Unidos.

2019 - 2019

Catálise heterogênea, fundamentos e aplicações. (Carga horária: 9h), 59º Congresso Brasileiro de Química, CBQ, Brasil.

2019 - 2019

7ª Escola superior em síntese orgânica, Universidade Federal do ABC, UFABC, Brasil.

2018 - 2018

Fundamentos de catálise assimétrica. (Carga horária: 6h), 41^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2018 - 2018

Programa de Aperfeiçoamento do Ensino. (Carga horária: 120h), Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2017 - 2017

Programa de Aperfeiçoamento do Ensino. (Carga horária: 120h), Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2012 - 2012

V Escola de Inverno de Radiofarmácia e Radioquímica. (Carga horária: 40h), Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2011 - 2011

Treinamento de Radioproteção. (Carga horária: 4h), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN, Brasil.

2011 - 2011

Boas Práticas na Produção de Radiofármacos. (Carga horária: 2h), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN, Brasil.

OCUPAÇÃO

Bolsista de Mestrado, CNPq, 2014 – 2016.

Bolsista de Doutorado, CNPq, 2017 – 2021.

PUBLICAÇÕES

Artigos

1. Moura, R. G. ; Filho, M. A.; Marzorati, L; Vitta, C. Di . Synthesis of the piperazine subunit of Indinavir. *ARKIVOC (ONLINE)*, **2021**, Vol. 2021, 1-6.
2. Bueno, M. A.; Moura, R. G.; Franco, M.; Braga, A.A.C.; Di Vitta, C.; Marzorati, L. A new piperazine: Spectroscopic and theoretical conformational studies. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1203, 1274202.

Apresentações de Trabalho

3. Moura, R. G.; Vitta, C. ; Marzorati, L. Investigação estrutural de novos adutos de Diels-Alder derivados de oxazolidinas-di-hidropiridinas por experimentos de RMN de H. 2019. 59º Congresso Brasileiro de Química. (Apresentação de oral)
4. Moura, R. G.; Palma, D. Y. R.; Vitta, C.; Marzorati, L. New Chiral Oxazolidine-Dihydropyridines. 2018. 41º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. (Apresentação oral e pôster).
5. Moura, R. G.; Di Vitta, C. Síntese de um fragmento precursor do Indinavir. 2016. 39º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. (Apresentação de pôster).