UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO - NOVOS CATALISADORES DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

Angélica Maria Lucchese
Tese de Doutorado

Profa Dra Liliana Marzorati
Orientadora

SÃO PAULO
1997

"Síntese de Sais de Piridínio - Novos Catalisadores de Transferência de Fase"

ANGÉLICA MARIA LUCCHESE

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Iniversidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção lo grau de Doutor em Ciências - Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

Profa. Dra. LILIANA MARZORATI
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)

Profa. Dra. NÍDIA FRANCA ROQUE
IQ - USP

Profa. Dra. SANDRA ALVAREZ GUERRERO ZERBINI
IQ - USP

Prof. Dr. JOSÉ AUGUSTO ROSÁRIO RODRIGUES
IQ - UNICAMP

Profa. Dra. ÂNGELA REGINA ARAUJO
IQ - UNESP - Araraquara

SÃO PAULO
29 DE SETEMBRO DE 1997

À minha família.

Aos meus filhos Artur e Ana Carolina.
Ao Eudes.

Dedico esta tese à Profa Dra Liliana Marzorati e agradeço pela orientação, pela disponibilidade para as discussões científicas e outras nem tanto, pela amizade, mas principalmente pelo grande exemplo de cientista, professora e ser humano que irá me acompanhar.

Agradecimentos:

Ao Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da UNESP (Araraquara), em especial ao Prof. Dr. José Eduardo, pela utilização do laboratório no qual foram desenvolvidos alguns dos experimentos deste trabalho e ao Dr. Nivaldo Boralle por parte dos espectros de RMN ^{1}H e ^{13}C.

Aos funcionários da Central Analítica do IQ/USP pelas análises realizadas, em especial à Rute e ao Roque.

Aos meus colegas de laboratório pela convivência, que será inesquecível e pela ajuda nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Dr. Yukino Myata, um grande amigo e um grande mestre...

Ao Prof. Dr. Cláudio Di Vitta pela colaboração no laboratório e pela amizade.

À Patrícia, uma amiga sempre presente...

Ao Marcos pela revisão desta tese, pela amizade, pelo apoio e incentivo....Faltam palavras para agradecê-lo, meu amigo....

À Mirta e à Solange pela convivência e amizade sincera, e até mesmo pelas discórdias, fonte de muito aprendizado.

À Rosana Amici e Cláudio Donnici pelo carinho e amizade.

Ao Laerte e a Nilza pela alegria, amizade e profissionalismo.

À Sandra Gomes pela compreensão e apoio na impressão desta tese.

Ao Ivan e à Daisy pela ajuda, pelo momentos de descontração e lucidez em nossas conversas.

À Sheila, Nazareth, Jorge e Juceni pela amizade e hospitalidade.

À Profa. Dra. Blanka Wladislaw pelo exemplo de vida e profissionalismo.

Ao Prof. Dr. Thimothy Brockson pela utilização do polarímetro digital na UFSCar.

Aos professores do bloco 5: Prof. Dr. Paulo Olivato, Profa Dra .Sandra Guerreiro, Prof. Dr. Hans Viertler e Profa. Dra. Vera Pardini pelo empréstimo de materiais e reagentes, em especial ao Prof. Dr. Hans Viertler pelas sugestões.

Ao CNPq pelas bolsas concedidas.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ε - absortividade molar
λ - comprimento de onda
δ - deslocamento químico
η - rendimento químico
CLAE - cromatografia líquida de alta eficiência
CTF - catálise de transferência de fase
d - dubleto
dd - duplo dubleto
DEPT - distortionless enhancement by polarization transfer
dq - duplo quarteto
e.e. - excesso enantiomérico
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
m - multipleto
NOE diff - differential nuclear overhauser effect
p.o. - pureza óptica
q - quarteto
qt - quintupleto
RMN - ressonância magnética nuclear
s - singleto
t - tripleto
TA - temperatura ambiente
UV - ultravioleta

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Introdução i

I. Revisão Bibliográfica 01
I.1 - Síntese de sais de piridínio 01
I.1.1 - Reação de sais de pirílio com aminas 05
I.1.2 - Reação de sais de pirílio com aminoácidos e produtos naturais 18
I.1.3 - Reação de sais de pirílio com outras substâncias nitrogenadas 24
I.1.4 - Aplicação de sais de piridínio 33

I.2 - Catálise de transferência de fase 36
I.2.1 - Catalisadores de transferência de fase 39
I.2.1.1 - Sais de amônio quaternário e análogos 42

II - Resultados e Discussão 61
II.1 - Sais de N-alquil-arilpiridínio 62

II.2 - Sais de N-alquil-2,4,6-trialquilpiridínio 73
II.2.1 - Síntese de sais de N-alquil-2,4,6-trialquilpiridínio 76
II.2.1.1- Derivados de aminoácidos 76
II.2.1.2 - Derivados de aminoálcoois 83
II.2.2 - Investigação da eficiência catalítica e de indução assimétrica 92
II.2.2.1 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila 92
II.2.2.2 - Alquilação de fenilcianoacetato de etila por cloreto de benzila 93
II.2.2.3 - Adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona 94
II.2.2.4 - Adição de nitrometano à chalcona 102
II.2.2.5 - Adição de tiofenol à 2-ciclo-hexenona 105
II.2.3 - Investigação da conformação preferencial dos sais de piridínio derivados de aminoálcoois 108

II.3 - Conclusões 124

III - Parte Experimental 126
III.1 - Instrumentos, solventes e reagentes 126

III.2 - Preparação de sais de pirílio 128
III.2.1 - Tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio 128
III.2.2 - Tetrafluorborato de 5,6-diidro-2,4-difenilnafto[1,2-b]pirílio 128
III.2.3 - Tetrafluorborato de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzo-[c,h]-xantílio 129
III.2.4 - Tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio 130

III.3 - Preparação de sais de piridínio 130
III.3.1 - A partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio 130
III.3.1.1 - Tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio 130
III.3.1.2 - Tentativa de preparação do tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-hidroxi-propil)-2,4,6-trifenilpiridínio 131
III.3.1.3 - Tentativa de preparação do tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-mercaptoetil)-2,4,6-trifenilpiridínio 132

III.3.2 - A partir do tetrafluorborato de 5,6-diidro-2,4-difenilnafto-[1,2-b]pirílio e do tetrafluorborato de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzo[c,h]xantílio 133

III.3.3 - A partir do tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio 133
III.3.3.1 - Reação com aminas e aminoálcoois 133
III.3.3.1.1- Tetrafluoroborato de 1-benzil- 2,4,6-trimetilpiridínio 134
III.3.3.1.2 - Tetrafluoroborato de 1-dodecil-2,4,6-trimetilpiridínio 135
III.3.3.1.3 - Tetrafluoroborato de (R)-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio 136
III.3.3.1.4 - Tetrafluoroborato de (S)-(+)-N-(2-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio 137

II.3.3.1.5 - Tetrafluoroborato de (1S,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metilenohidroxi)-2,4,6-trimetilpiridínio 137
III.3.3.1.6 - Tetrafluoroborato de (1R,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio 138
III.3.3.1.7 - Tetrafluoroborato de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio 139
III.3.3.1.8 - Tetrafluorborato de N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio 139
III.3.3.2 - Reação com aminoácidos em meio aquoso neutro e alcalino 140
III.3.3.2.1 - Reação com glicina 141
III.3.3.2.2 - Reação com alanina 141
III.3.3.2.3 - Reação com treonina 142

III.3.4 - Esterificação dos sais de piridínio derivados de aminoácidos 144

III.3.5- Alquilação de sais de piridínio 146

III.4 - Testes da atividade catalítica 147
III.4.1 - Adição de Michael 148
III.4.2 - Alquilação de metilenas ativas 149

IV - Referências bibliográficas 151

Anexos 159

Estruturas dos sais de piridínio 182

Curriculum Vitae 185

RESUMO

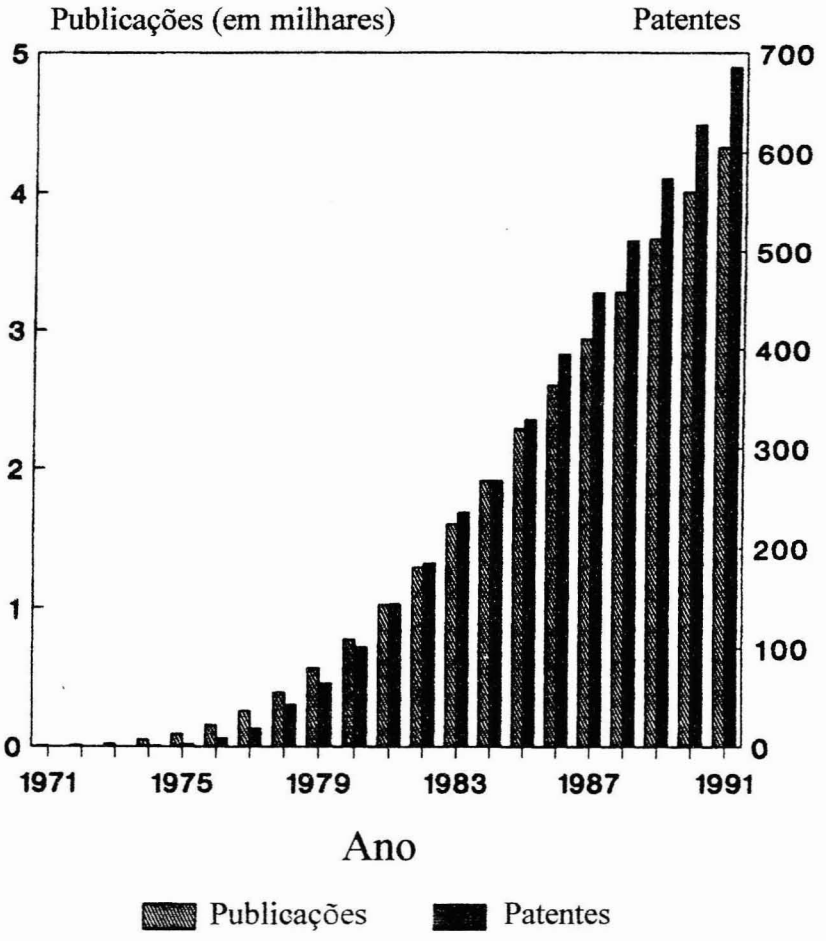
Neste trabalho foi preparada uma série de sais de piridínio, com subsequente investigação da sua atividade catalítica e indução assimétrica em reações de adição de Michael e alquilações de metilenas ativas. Os sais de piridínio foram preparados pela reação de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio e 2,4,6-trimetilpirílio com aminas, aminoálcoois e/ou aminoácidos. As reações em que se efetuou o teste catalítico destes sais foram: a) adição de cianoacetato de etila, N-acetamidomalonato de dietila e nitrometano à chalcona e de tiofenol à 2-ciclo-hexenona; b) alquilação de cianoacetato de etila e de fenilcianoacetato de etila com cloreto de benzila. Os sais de piridínio testados atuaram como catalisadores nas alquilações de metilenas ativas e nas adições de Michael, com exceção da reação de N-acetamidomalonato de dietila com chalcona. No que tange à eficiência como indutores de assimetria, foram feitas reações comparativas entre os sais de piridínio quirais, o brometo de N-benzil-N-metilefedrínio ou o cloreto de N-benzilquinínio, sendo que os catalisadores por nós sintetizados se mostraram menos eficientes. A conformação preferencial de três sais de piridínio, em que a cadeia alquílica ligada ao átomo de nitrogênio possue um substituinte aromático, foi determinada através de experimentos de NOE-diff. Para dois destes sais há evidências da formação de complexos de transferência de carga intramolecular. A atividade catalítica e a indução assimétrica destes três catalisadores foi interpretada com base no estudo conformacional acima mencionado.

ABSTRACT

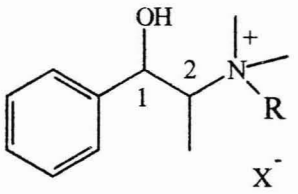
In the presente work, a series of pyridinium salts was prepared and their catalytic activity evaluated, as well as their ability to induce asymmetry in Michael additions and alkylation of organic carbon acids. Such pyridinium salts were prepared by reacting 2,4,6-triphenyl or 2,4,6-trimethylpyrilium tetrafluoroborates with amines, α-aminoalcohols or α-aminoacids. The catalytic activity of the prepared salts was evaluated in the following PTC reactions: a) Michael addition of ethylcyanoacetate, diethyl N-acetamidomalonate or nitromethane to chalcone and of thiophenol to 2-cyclohexenone; b) alkylation of ethylcyanoacetate or ethyl phenylcyanoacetate, using benzyl chloride as eletrophile. In all cases, except 1,4-addition of diethyl N-acetamidomalonate to chalcone, the prepared pyridinium salts displayed catalytic activity although with inferior asymmetric induction efficiency as compared to the classically used efedrinium and quininium salts. The preferencial conformation of three pyridinium salts bearing aromatic rings in the nitrogen substituent aliphatic chain was determined by NOE diff experiments. In two cases some evidences for charge transfer was provided by uv measurements. The catalytic result and the asymmetric induction were interpreted on the basis of the well aceppted substrate/catalyst interaction model and conformational analysis data.

INTRODUÇÃO

A importância da catálise de transferência de fase (CTF) tem sido demonstrada pelo grande número de reações, classicamente efetuadas pelo uso de bases fortes e pirofóricas e solvente rigorosamente anidros, que passaram a ser realizadas em condições mais favoráveis, sobretudo no que tange a aspectos de custo e operacionalidade industrial. Como metodologia sintética alternativa, a CTF tem merecido grande atenção, o que se reflete na publicação de importantes revisões[1a,b,71] e três livros-texto dedicados não só às suas aplicações, mas também a estudos cinéticos e mecanísticos[1c,70,72]. O gráfico abaixo[72] apresenta dados que demonstram a crescente importância desta técnica no contexto da literatura química.



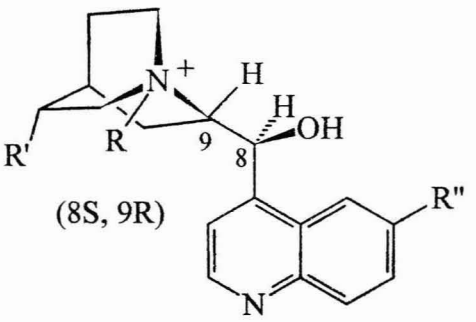
Nos últimos 20 anos, houve uma grande concentração de esforços na investigação da aplicabilidade da CTF a reações estereosseletivas (Quadro 1), empregando-se para tanto catalisadores quirais, em especial sais derivados de alcalóides de efedra e da cinchona.



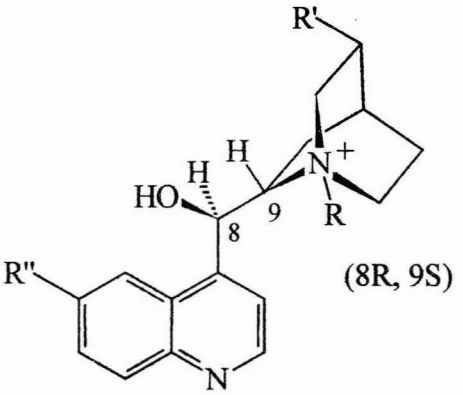
(1S, 2R) ou (1R,2S)

R = n-$C_{12}H_{25}$, $CH_2\phi$, Et, etc...
X^- = Br^- ou Cl^-

Sais de efedrínio



(8S, 9R)



(8R, 9S)

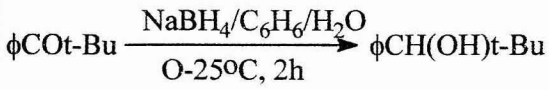
Sal de quinidina
R' = C_2H_3, R" = OCH_3

Sal de quinina
R' = C_2H_3, R" = OCH_3

Sal de cinchonina
R'= C_2H_3, R" = H

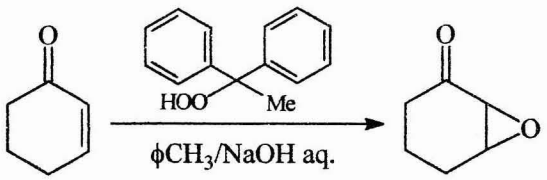
Sal de cinchonidina
R' = C_2H_3, R" = H

REDUÇÃO[1d]



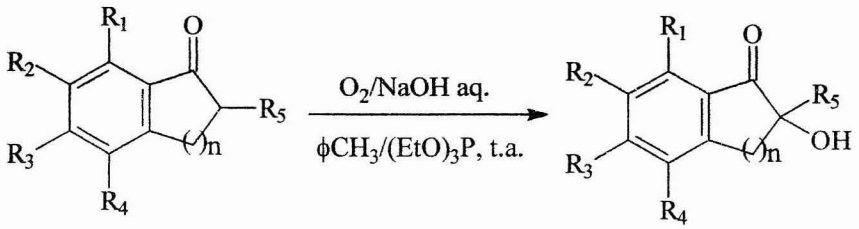
e.e. = 25-32%
η = 95-100%

EPOXIDAÇÃO[1e]



e.e. = 63%
η = 50%

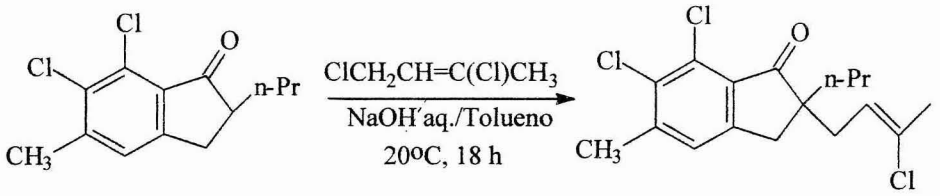
HIDROXILAÇÃO[1f]



e.e. = 56-77%
η = 92-98%

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; R_5 = Me, i-Pr
$R_1 = R_4 = OCH_3$; $R_2 = R_3 = H$; R_5 = Me n = 1, 2
R_1 = Cl, $R_2 = R_3 = H$; $R_4 = OCH_3$; R_5 = Me

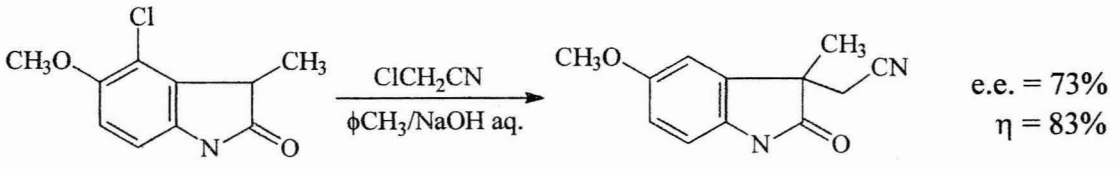
ALQUILAÇÃO[1g]



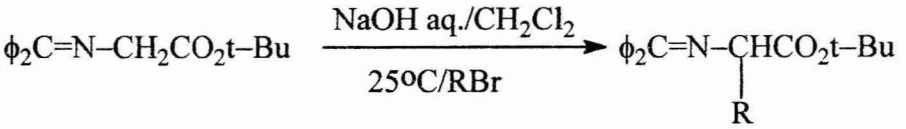
e.e. = 92%
η = 99%

QUADRO 1 - Algumas reações em CTF catalisadas por sais de alcalóides da cinchona.

ALQUILAÇÃO[1h,i]



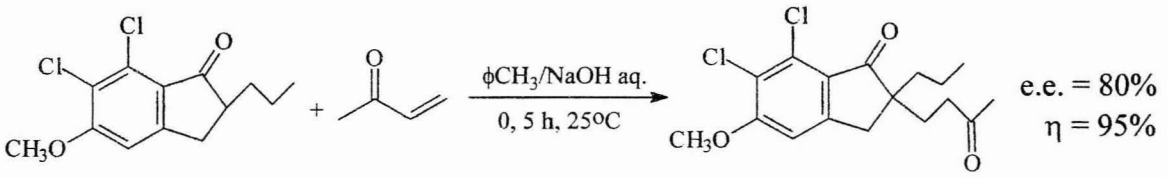
e.e. = 73%
η = 83%



e.e. = 42-66%
η = 60-85%

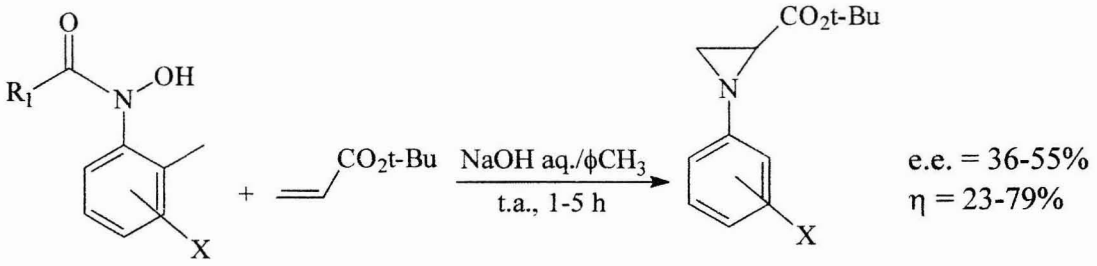
R = Me, n-Bu, CH_2=CH-CH_2, ϕCH_2

ADIÇÃO DE MICHAEL[1j]



e.e. = 80%
η = 95%

AZIRIDINIZAÇÃO[1k]

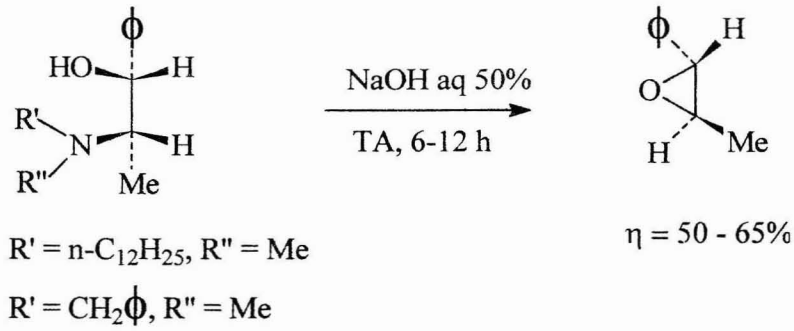


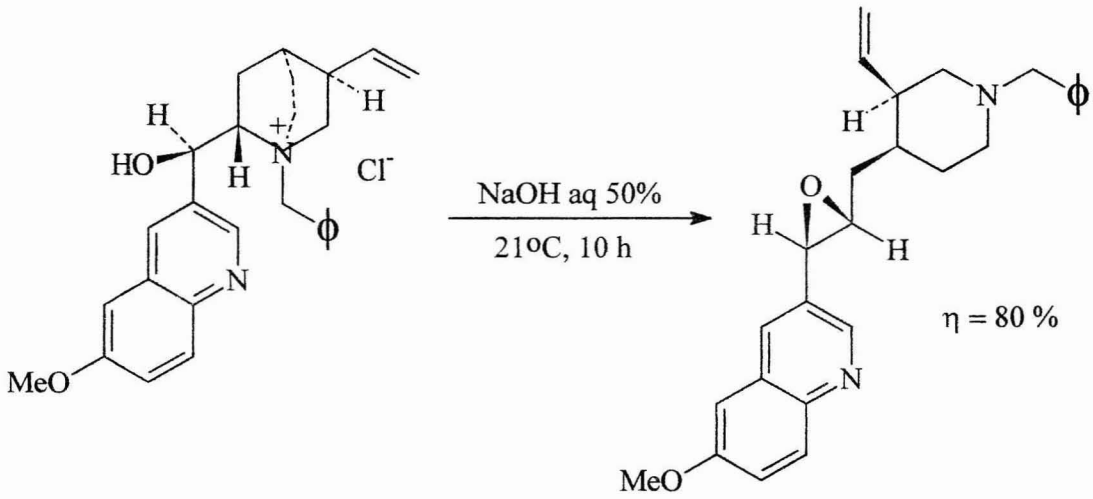
e.e. = 36-55%
η = 23-79%

R1 = t-Bu; X = H, 4-Me, 4-Br, 3-Me
R1 = φ, X = H

QUADRO 1 - Algumas reações em CTF catalisadas por sais de alcalóides da cinchona.

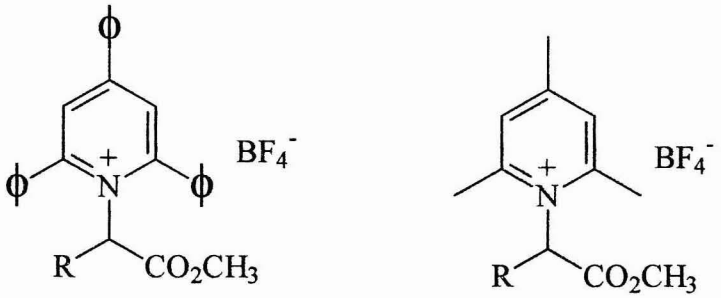
Apesar da utilização bem sucedida dos sais de cinchona e de efedra nas reações de CTF assimétrica, estes catalisadores apresentam como desvantagem a sua decomposição em meio básico[1e], com formação de oxiranas:





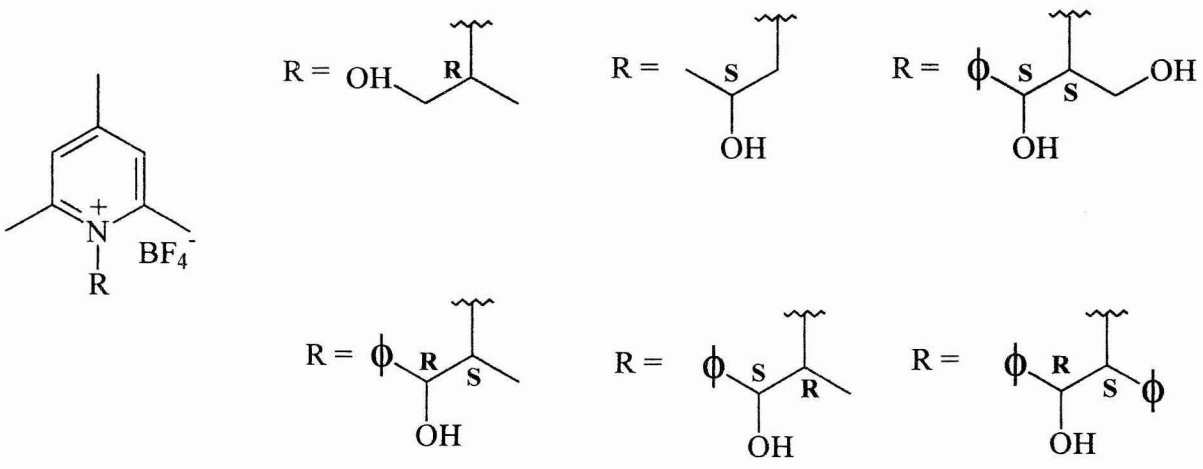
Devido a problemas de estabilidade como estes, a procura de novos catalisadores tem sido um dos grandes campos de estudo dentro da CTF, com a finalidade de desenvolver estruturas mais estáveis, ativas, regio- e estereosseletivas, contribuindo também para a elucidação dos seus mecanismos de atuação.

Dessa forma, na busca de catalisadores nos quais esta possível decomposição a oxiranas fosse minimizada, decidimos investigar a aplicabilidade dos seguintes sais de piridínio quirais, derivados de aminoácidos de configuração definida, como L-alanina e L-treonina e L-cisteína:



a) R = CH_3 b) R = $CH(OH)CH_3$ c) R = CH_2SH

Com base no fato de sais de piridínio 2,4,6-trimetilsubstituídos não sofrerem ataque nucleofílico[9,10,37], estendemos o nosso estudo a sais de 2,4,6-trimetilpiridínio em que o substituinte ligado ao nitrogênio piridínico proviria de aminoálcoois de configuração definida, como os demonstrados a seguir:



Cabe ressaltar que nosso objetivo não é exclusivamente sintético, mas também uma incursão no estudo dos fatores que influenciam a catálise de transferência de fase, em especial a CTF assimétrica.

O trabalho apresentado a seguir está dividido em três capítulos, quais sejam:

I - Uma revisão bibliográfica relativa à síntese de sais de piridínio e à CTF, com ênfase na procura de novos catalisadores e ao modelo mecanístico da atuação de catalisadores quirais clássicos.

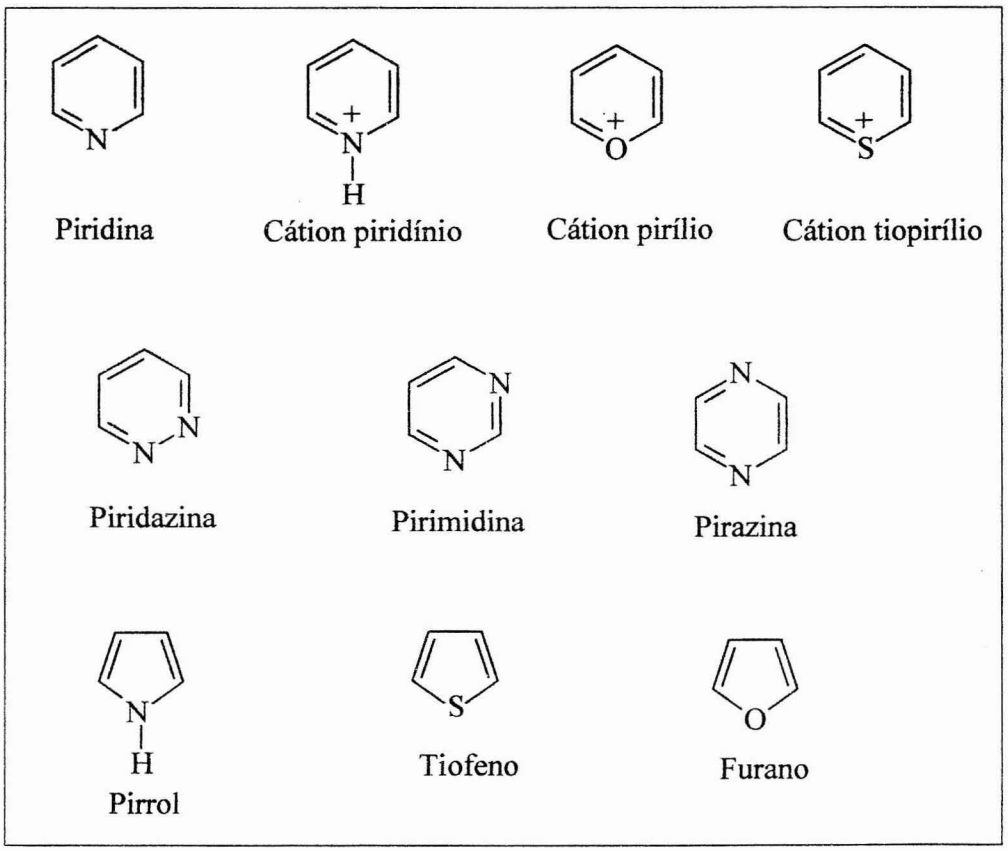
II - Apresentação e discussão de nossos resultados

III - Parte experimental.

I - REVISÃO DA LITERATURA

I.1 - SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO

A química de compostos heteroaromáticos está fortemente ligada à do sistema benzênico, ou seja, estruturas aromáticas com 6 elétrons π, nas quais um ou dois carbonos metínicos são substituídos por heteroátomos tri ou divalentes (Quadro 2).[2]

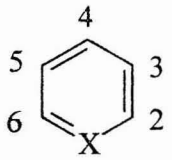


QUADRO 2 - Estruturas de alguns heteroaromáticos pertencentes ao sistema de 6 elétrons π

Entretanto, a troca por um átomo mais eletronegativo leva a uma perturbação no sistema π, sendo que este efeito acentua-se quando o heteroátomo é carregado positivamente, como nos íons de piridínio e pirílio. Os sais de pirílio são o caso extremo dessa perturbação, pois a introdução do cátion O^+ altera a distribuição eletrônica de uma forma mais intensa que os outros heteroátomos. Balaban e Wray[3a] calcularam as densidades de carga para

benzeno, piridina, sais de piridínio e pirílio pelo método INDO MO. Estas correlacionam-se com os valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C, onde o efeito de desblindagem nos carbonos α e γ do sal de pirílio é mais forte em relação ao das demais estruturas (Tabela 1).

TABELA 1 - Densidade de carga calculada pelo INDO MO e valores de deslocamento de RMN^{13}C



	X	C-2 / C-6	C-3 / C-5	C-4
I	CH	3,977 (128,7)[a]	3,977 (128,7)	3,977 (128,7)
II	N	3,839 (150,4)	4,029 (124,1)	3,924 (136,1)
III	NH^+	3,821 (142,6)	3,993 (129,1)	3,857 (148,5)
IV	O^+	3,698 (169,3)	4,026 (127,7)	3,791 (161,2)

a - Valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C (δ) entre parênteses.

Inúmeros dados espectroscópicos[2] apontam para a natureza aromática dos sais de pirílio, como os valores de deslocamento químico de ^1H dos hidrogênios α, β e γ (Figura 1)[3b], que demonstram a presença de corrente diamagnética de anel. Porém, com relação a reatividade, os sais de pirílio não são tipicamente aromáticos, pois raramente sofrem reação de substituição eletrofílica[4].

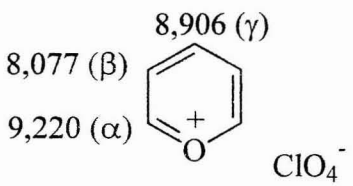
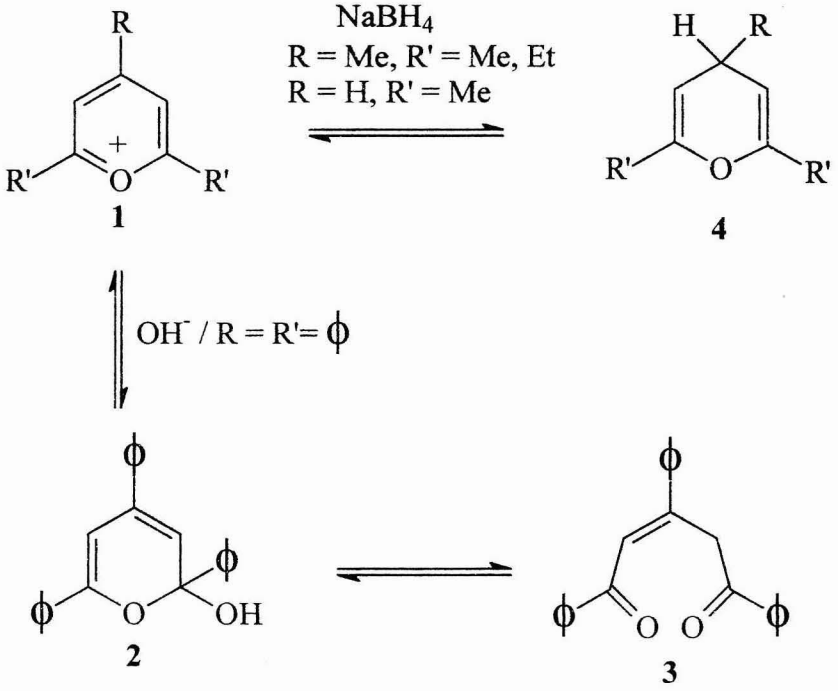


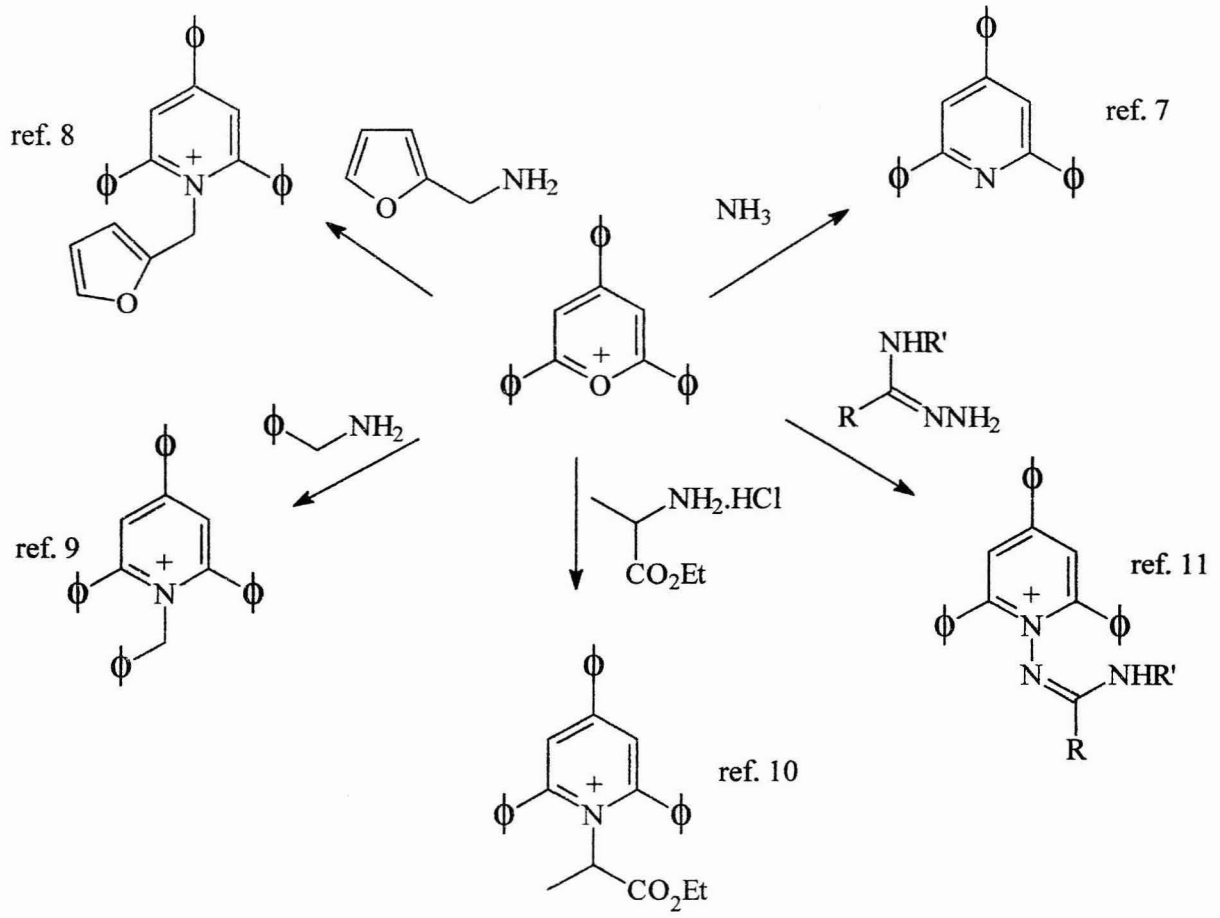
FIGURA 1 - Valores de δ (CF_3CO_2D, 100 MHz) para o perclorato de pirílio

Entretanto, estes cátions são facilmente atacados por nucleófilos na posição α[5] ou γ[6], com formação de 2H-pirano (**2**) e subsequente conversão a produtos acíclicos (**3**) ou 4H-pirano (**4**) (Esquema 1). O ataque a posição α é preferencial, exceto nos casos em que o nucleófilo for pouco seletivo (como hidreto)[6a] ou quando posição γ não estiver substituída.[6b]



ESQUEMA 1

Alguns nucleófilos, como a amônia e as aminas primárias, formam intermediários que podem ciclizar novamente, originando outros heteroaromáticos, tais como piridina e sais de piridínio (Esquema 2).[7-11]

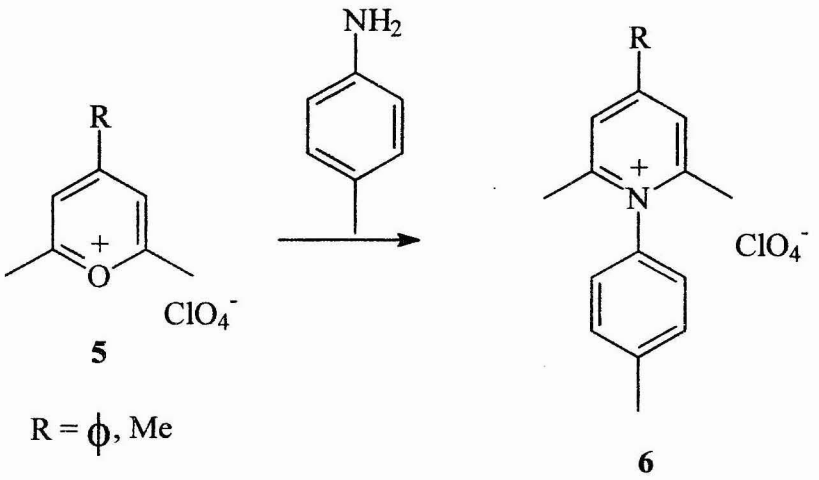


ESQUEMA 2

A reação de sais de pirílio com substâncias aminadas para a obtenção de sais de 1-alquil ou 1-arilpiridínio é uma alternativa importante à alquilação de piridinas, pois permite a preparação de sais de piridínio dificilmente acessíveis por outro método, através de combinações entre estruturas diversas dos reagentes. Várias publicações[2,12,13] abrangendo os aspectos preparativos de sais de pirílio podem ser encontrados na literatura, oferecendo uma grande variedade de estruturas passíveis de transformação em sais de piridínio.

I.1.1- Reação de sal de pirílio com aminas

A primeira síntese de sal de piridínio, via sal de pirílio, foi descrita em 1911 por Bayer e Piccard[14], que prepararam percloratos de piridínio **5** através da reação de percloratos de pirílio **6** com p-toluidina, em etanol.



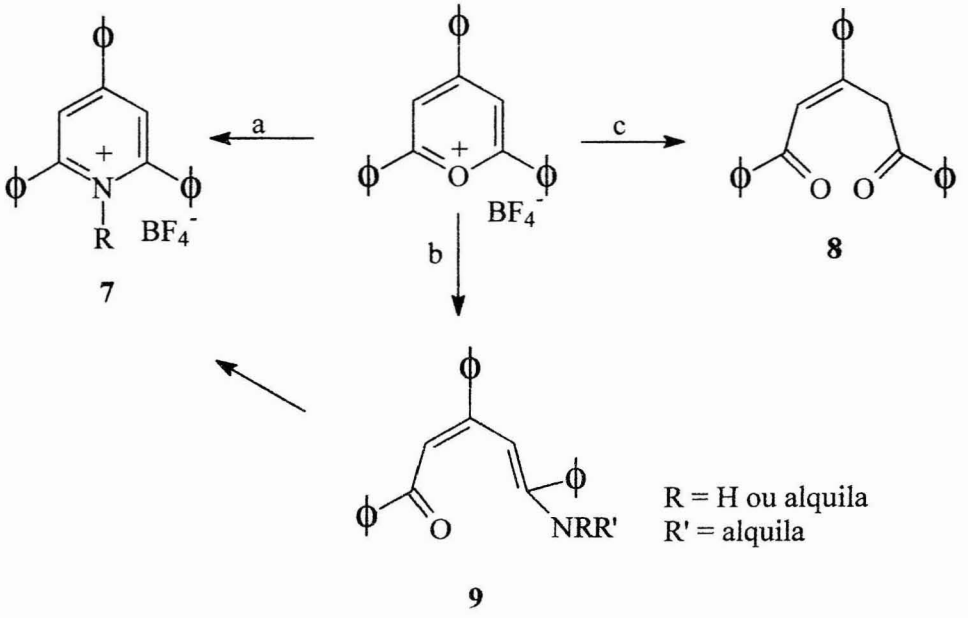
5

R = ϕ, Me

6

ESQUEMA 3

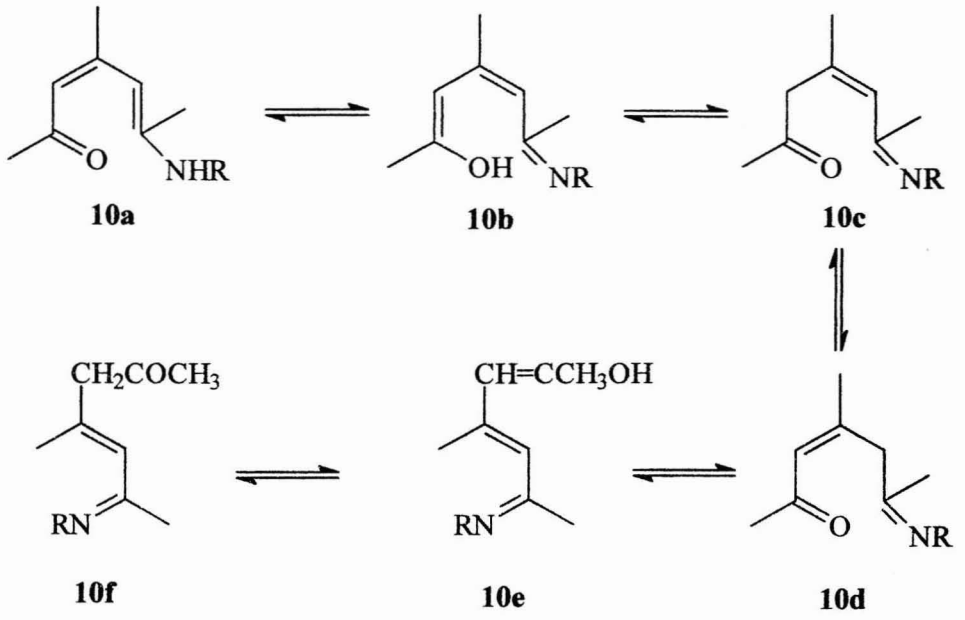
No final da década de 50, Lombard e col.[15,16] deram as primeiras contribuições para o esclarecimento do mecanismo desta reação, ao verificarem que os produtos formados estavam relacionados à proporção molar amina/sal de pirílio. A adição estequiométrica de aminas alifáticas ao tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio provocava a precipitação de pseudo-base **8**. Entretanto, quando empregadas em excesso, estas aminas levavam a produtos diferenciados de acordo com sua classe: com aminas terciárias obteve-se a pseudo base **8**, com as secundárias isolou-se a amida divinílogа **9**, e com as primárias, o sal de piridínio **7** (Esquema 4). Dentre as aminas primárias, a cicloexilamina apresentou um comportamento peculiar, pois a amida divinílogа correspondente foi isolada, e se mantida em repouso, no meio reacional, era desidratada ao sal de piridínio. Estas observações levantaram a hipótese da formação de um intermediário comum na reação com aminas primárias e secundárias, a amida divinílogа.



ESQUEMA 4

Posteriormente, Balaban e Susan[17] ao acompanharem a reação do perclorato de 2,4,6-trifenilpirílio com metilamina, por espectros no IV, verificaram o aparecimento de bandas de estiramento de carbonila (ν = 1685, ou ν = 1685 e 1740 cm^{-1}). Estas desapareciam após alguns minutos sugerindo também a formação da cetodienoamina intermediária **9**.

Em 1966, Balaban e Toma[18] estudaram a reação entre o perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio e aminas primárias (alifáticas e aromáticas). Com aminas aromáticas obtiveram o perclorato do piridínio esperado (η = 85-95%) e um subproduto (η < 0,5%), identificado como uma possível mistura dos tautômeros **10a-10f** (Esquema 5). A presença do enol **10b** pode ser inferida através do espectro no infravermelho, que apresentou bandas de estiramento de hidroxila em 3620 cm^{-1}, 3480 cm^{-1} e 3400 cm^{-1}.



10a **10b** **10c**

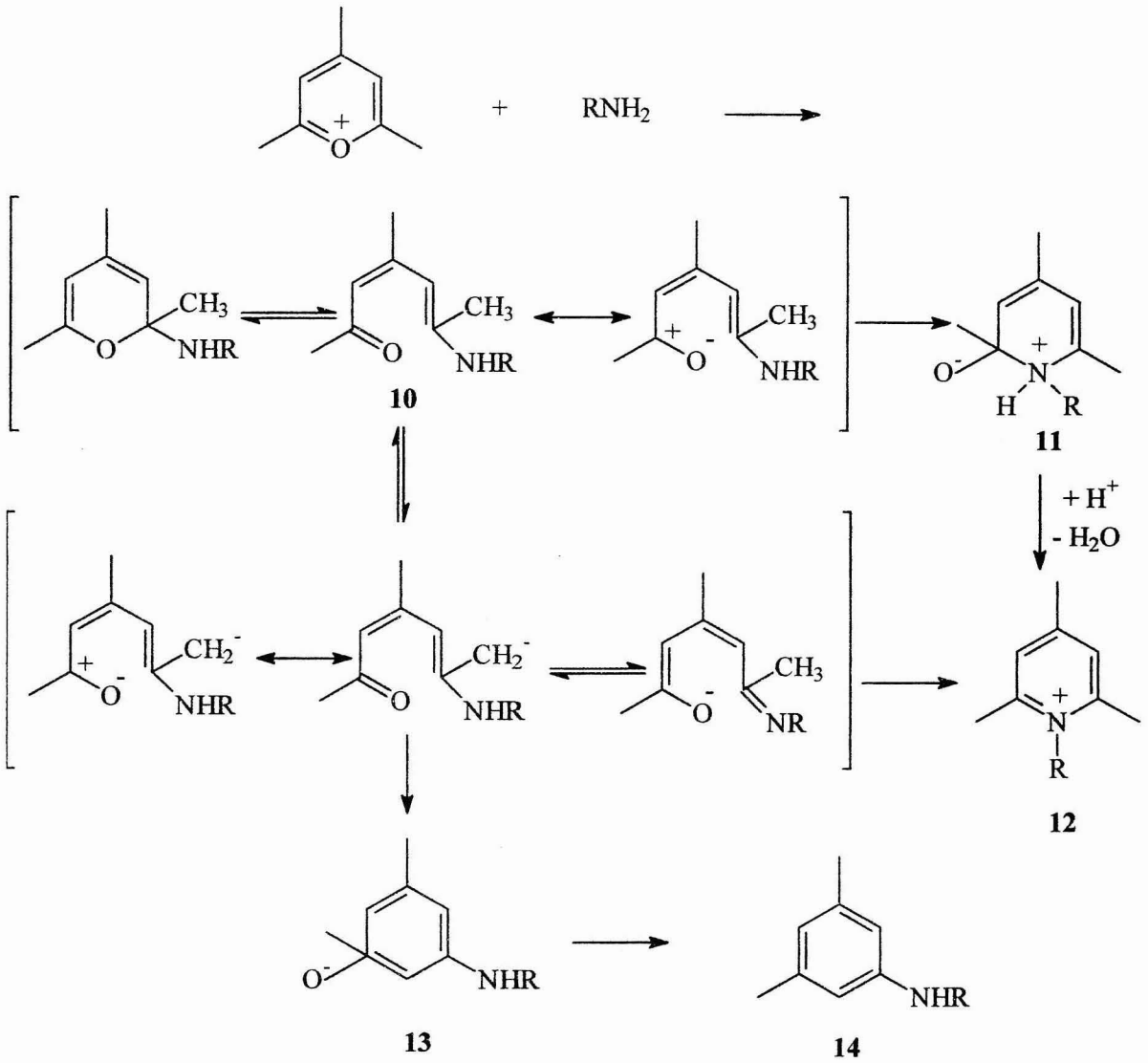
10f **10e** **10d**

R = C_6H_5, p-$CH_3C_6H_4$, p-ClC_6H_4, p-IC_6H_4,
p-BrC_6H_4, p-$H_2NC_6H_4$, o- e p-HOC_6H_4.

ESQUEMA 5

Com aminas primárias alifáticas foram isolados três produtos (Esquema 6): o sal de piridínio esperado **12**, a N-alquilxilidina **14** e a cetodienoamina tautomérica **10** (em baixos rendimentos). A t-butilamina, no entanto, apresentou um comportamento anômalo, pois na reação com esta amina primária, o único produto formado foi a cetodienoamina (η = 80%), indicando que a etapa de ciclização ao sal de piridínio poderia ser dependente de fatores estéricos.

A proporção entre os sais de piridínio e as xilidinas foi relacionada à estrutura do grupamento alquílico da amina e condições reacionais utilizadas, sendo que grupos alquila com maior volume estérico e solventes mais polares favoreceram a formação de xilidinas.

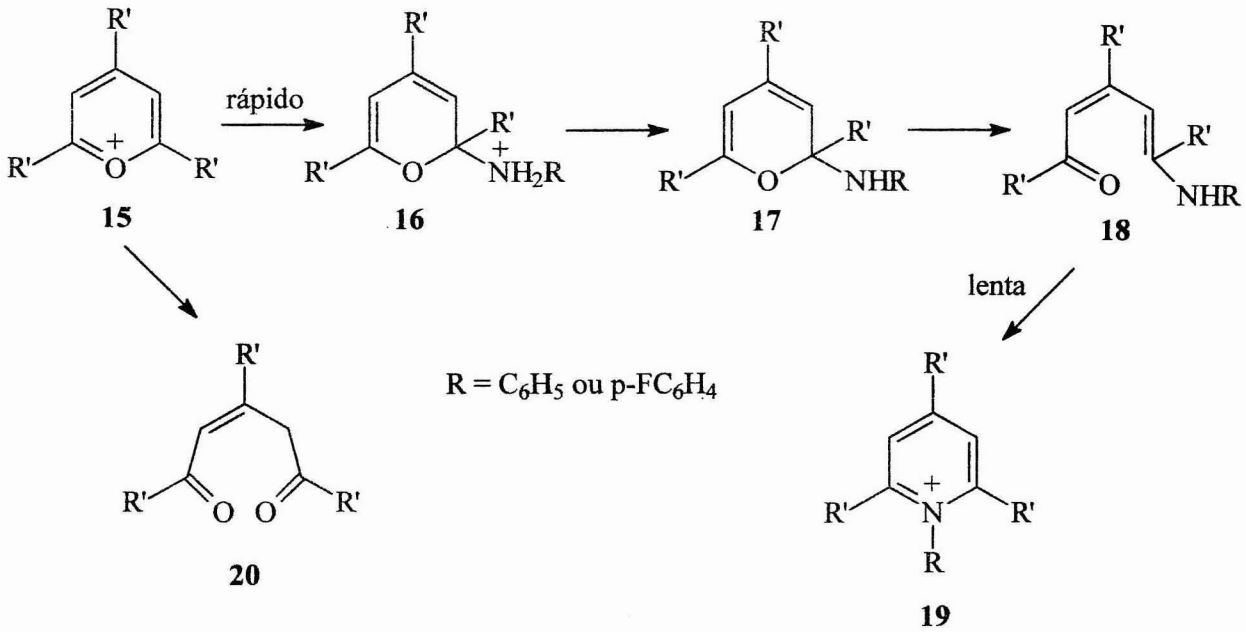


R = $CH_2C_6H_5$, CH_3, C_2H_5, n-C_4H_9, i-C_5H_{11}, ciclo-C_6H_{11}, n-C_7H_{15}, n-$C_{18}H_{37}$.

ESQUEMA 6

Um estudo mais detalhado dos fatores que influem na conversão dos sais de pirílio a piridínio foi realizado por Katritzky e col., na década de 80[19-22]. Através de RMN ^{13}C, estes autores analisaram a reação de aminas primárias e secundárias com os sais de triarilpirílio[19]. O mecanismo proposto (Esquema 7) envolvia a formação inicial do 2H-amino-pirano **17**, abertura do anel gerando a amida divinílica **18** e posterior ciclização ao sal de piridínio **19**. A reação competitiva do sal de pirílio com a água do sistema poderia levar à dicetona **20**. A sequência foi investigada através dos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C

dos carbonos do anel de pirílio, cujos sinais relativos aos produtos formados no curso da reação eram identificados com facilidade.



ESQUEMA 7

Conforme resultados anteriores[18], através do ataque das aminas secundárias pirrolidina e piperidina foram obtidas as amidas divinílogas **21** e **22** (Figura 2). As diferenças nos deslocamentos químicos sugerem que estas possuam estruturas diversas devido ao tamanho do anel da piperidina.

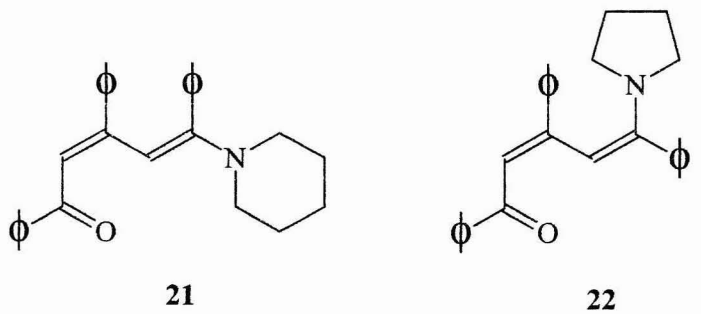
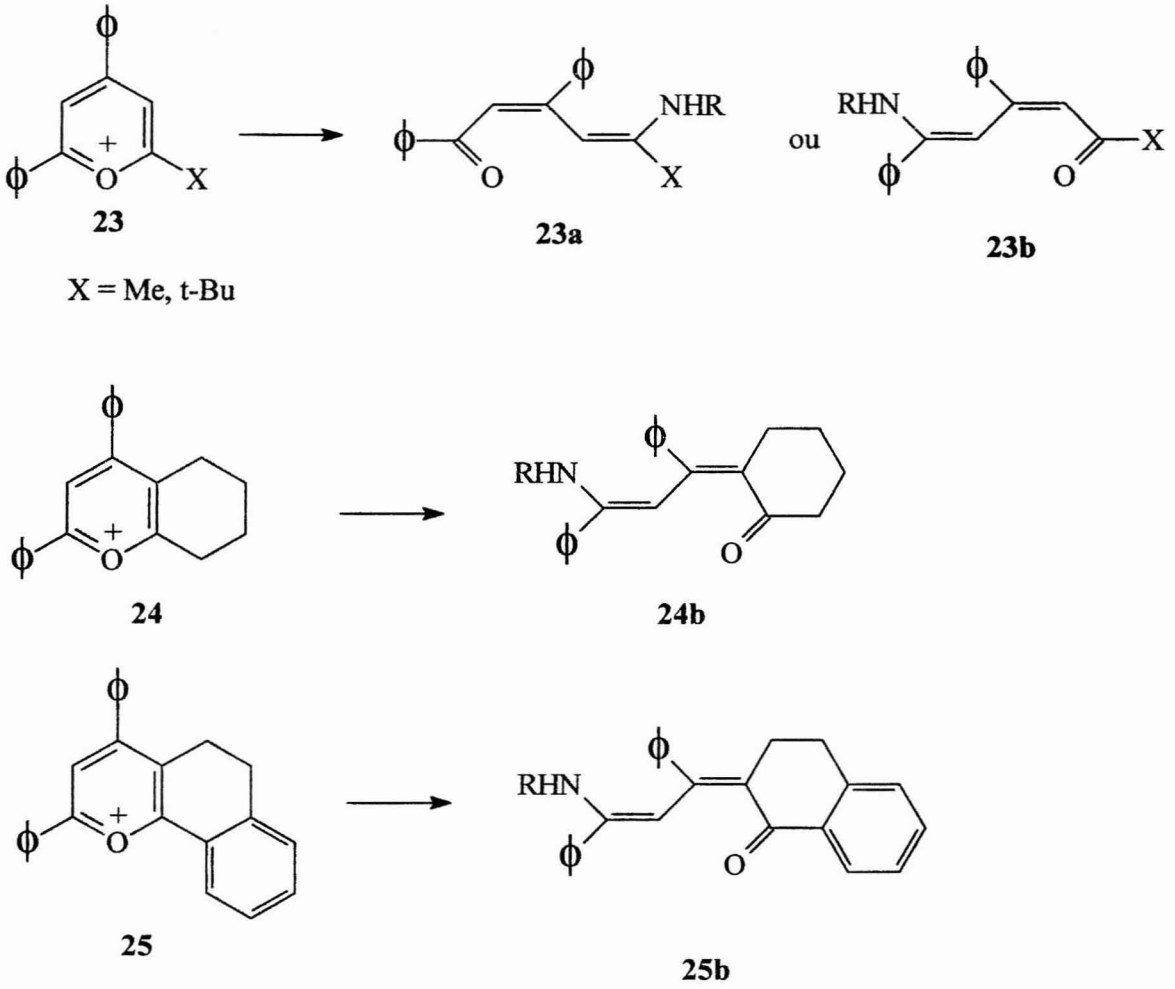


FIGURA 2 - Estrutura das amidas divinílogas

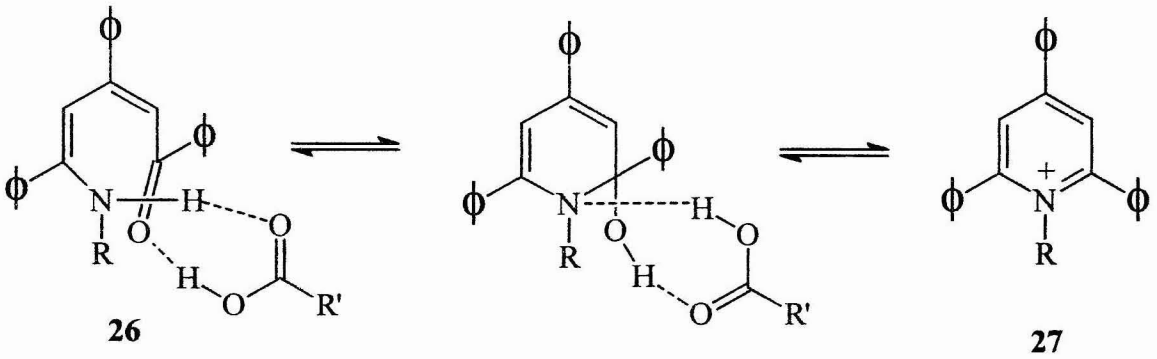
Tentativas de verificar a formação do anel 2H-pirano **17** foram infrutíferas indicando que os passos de adição nucleofílica, desprotonação e abertura do anel, gerando a amida divinílogа **18,** eram as etapas rápidas. No caso das aminas primárias, como a n-butilamina e benzilamina, a formação de **18** foi imediata e este intermediário, com um tempo de meia vida de 5 h, foi lentamente convertido ao íon de piridínio **19**. Outras observações, como as de que o uso de aminas, em quantidade estequiométrica, leva à formação do piridínio e da dicetona **20** em proporções equivalentes, e que esta dicetona é lentamente convertida no sal de piridínio (após 5 dias), possibilitaram a confirmação do mecanismo proposto. A função do segundo mol de amina (ou de um mol equivalente de trietilamina) é desprotonar o intermediário inicial **16**, gerando o 2H-pirano **17** e o sal da amina.

No ano seguinte, Katritzky e Manzo[20], através de espectroscopia no UV, investigaram a influência da estrutura da amina e do sal de pirílio, bem como do solvente e concentração na cinética desta reação. O mecanismo anterior (Esquema 7) foi confirmado e as conclusões ampliadas. A formação da amida vinílogа é rápida para todas aminas primárias com pka maior que 8, mas nos demais casos, é necessária a catálise básica através do uso de 1 mol equivalente de trietilamina. A regiosseletividade no ataque de nucleófilos a sais de pirílio assimétricos (**23** a **25**) foi analisada através da comparação do λ_{max} das amidas divinílogas formadas. A preferência de ataque é na posição contrária à ocupada por substituintes volumosos como t-butila e cicloexila, levando às estruturas **23b**, **24b** e **25b**. Na presença de substituintes como metila o ataque de aminas levou a uma mistura das amidas **23a** e **23b**.



ESQUEMA 8

A etapa de ciclização aos derivados de piridínio é catalisada por ácidos carboxílicos e está sujeita a efeitos estéricos e eletrônicos, onde aminas mais impedidas ou substituídas por grupos elétron-atraentes dificultam o fechamento do anel. Provavelmente nesta etapa, determinante da velocidade, ocorre uma ciclização eletrocíclica de **26** a **27** (Esquema 9)[20-22].



26 27

ESQUEMA 9

Em solventes mais apolares as taxas de conversão são maiores, por exemplo a velocidade relativa da reação de n-butilamina com o sal de 2,4,6-trifenilpirílio em DMF/acetonitrila/diclorometano/ foi de 1/20/270, mas nenhuma correlação qualitativa com as características dos solventes foi encontrada. E com relação à natureza do ânion, apenas variações pequenas na velocidade de reação foram detectadas, e atribuídas ao estado de agregação dos mesmos[20].

A sensibilidade da etapa de ciclização a fatores estéricos foi claramente observada por Katritzky e col.[23] ao otimizarem as condições preparativas para reações de sais de arilpirílio com aminas cujo grupo alquílico ligado ao nitrogênio era primário, secundário ou terciário.

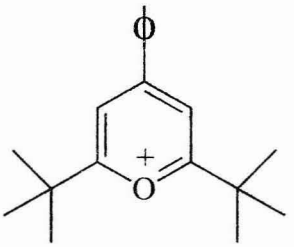
A sequência de abertura do anel e reciclização foi acompanhada por espectrometria de RMN ^{13}C, através da análise do tempo de desaparecimento do sal de pirílio e, em seguida, da amida divinílogа formada (Tabela 2). Para o tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio, foi possível verificar que com o aumento do volume estérico da amina e sem o emprego de catálise ácida, o tempo necessário para o desaparecimento do sal de pirílio não se alterou, ficando próximo a 10 minutos. Já o correspondente ao desaparecimento da amida intermediária formada alcançou valores entre 3 a 10 dias, mas a ciclização desta amida foi acelerada quando se utilizou catálise ácida (método C). A reação do sal de pirílio com a 1-feniletilamina foi rápida, porém devido a considerável tensão estérica nas posições 1, 2 e 6 do anel, o sal de piridínio se dissocia, levando a formação da trifenilpiridina e 1-feniletanol.

TABELA 2 - Reação de alquilaminas com tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpiridínio

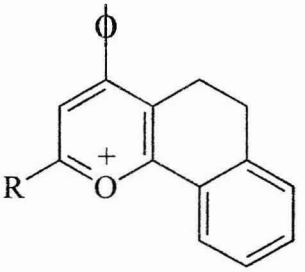
Amina	Método	TP[b]	TA[c,e]	Piridínio % formado[e]	Dicetona % formado[e]	η% (t/h)[f]
n-butila	A					74% (0,3h
	C					96% (0,3h
neopentila	A	<10	5-7	100	0	
	C					69% (0,3h
isopropila	A	<10	3-10	100	0	
	C	<10	NO[d]	100	0	88% (0,3h
cicloexila	A	<10	<9	100	0	38% (48h
	C	<10	NO[d]	100	0	79% (0,3h
1-feniletila	A	<10	<3	0	0	
	B	<10	<9	0	0	

a) Método A - 1 mol de sal de pirílio/ 2 mol de amina; Método B - 1 mol de sal de pirílio/ 1 mol da amina/ 1mol de trietilamina; Método C - 1 mol de sal de pirílio/ 2 mol de amina/ 2 mol de ácido acético. b) Tempo de desaparecimento do sal de pirílio (em minutos) c) Tempo de desaparecimento da amida (em dias) d) A formação da amida não foi observada. e) Dados observados a partir de experimentos de RMN^{13}C. f) Condições preparativas - diclorometano, a temperatura ambiente.

A formação do aduto 2H-aminopirano **16** pode ser detectada quando se utilizou um sal de pirílio estericamente impedido, o tetrafluorborato de 2,6-di-(t-butil)-4-fenilpirílio (**28**). Entretanto, mesmo utilizando catálise ácida este intermediário foi totalmente convertido na dicetona. Este mesmo aduto cíclico foi observado na reação do íon 5,6-dihidro-2-t-butil-4-fenilbenzo[h]cromenílio (**29**) com n-butilamina e benzilamina, que com a adição de ácido acético formou o sal de piridínio esperado.



28

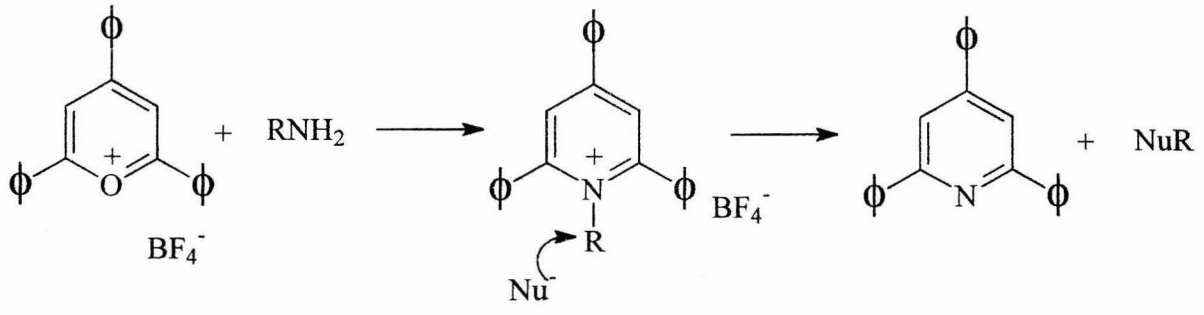


25 R = ϕ
29 R = t-Bu

FIGURA 3

A reação do sal de cromenílio **25** com n-butilamina leva ao piridínio correspondente (com ou sem catálise ácida), mas com neopentil-, isopropil- e sec-butilamina, as catálises básica e ácida são necessárias. De uma maneira geral, em reações onde o sal de pirílio e a amina são impedidos, deve-se usar tanto a catálise básica quanto a ácida. Já no caso de aminas com grupos alquílicos primários, pode ser empregada apenas a catálise básica (1 mol equivalente de excesso da própria amina ou de trietilamina).

De acordo com as informações obtidas nestes estudos cinéticos, Katritzky e col.[22] prepararam uma série de sais de arilpiridínio (Figura 4), com a finalidade de converter aminas primárias em outros grupos funcionais, pelo ataque nucleofílico sobre os sais de piridínio (Esquema 10).



ESQUEMA 10

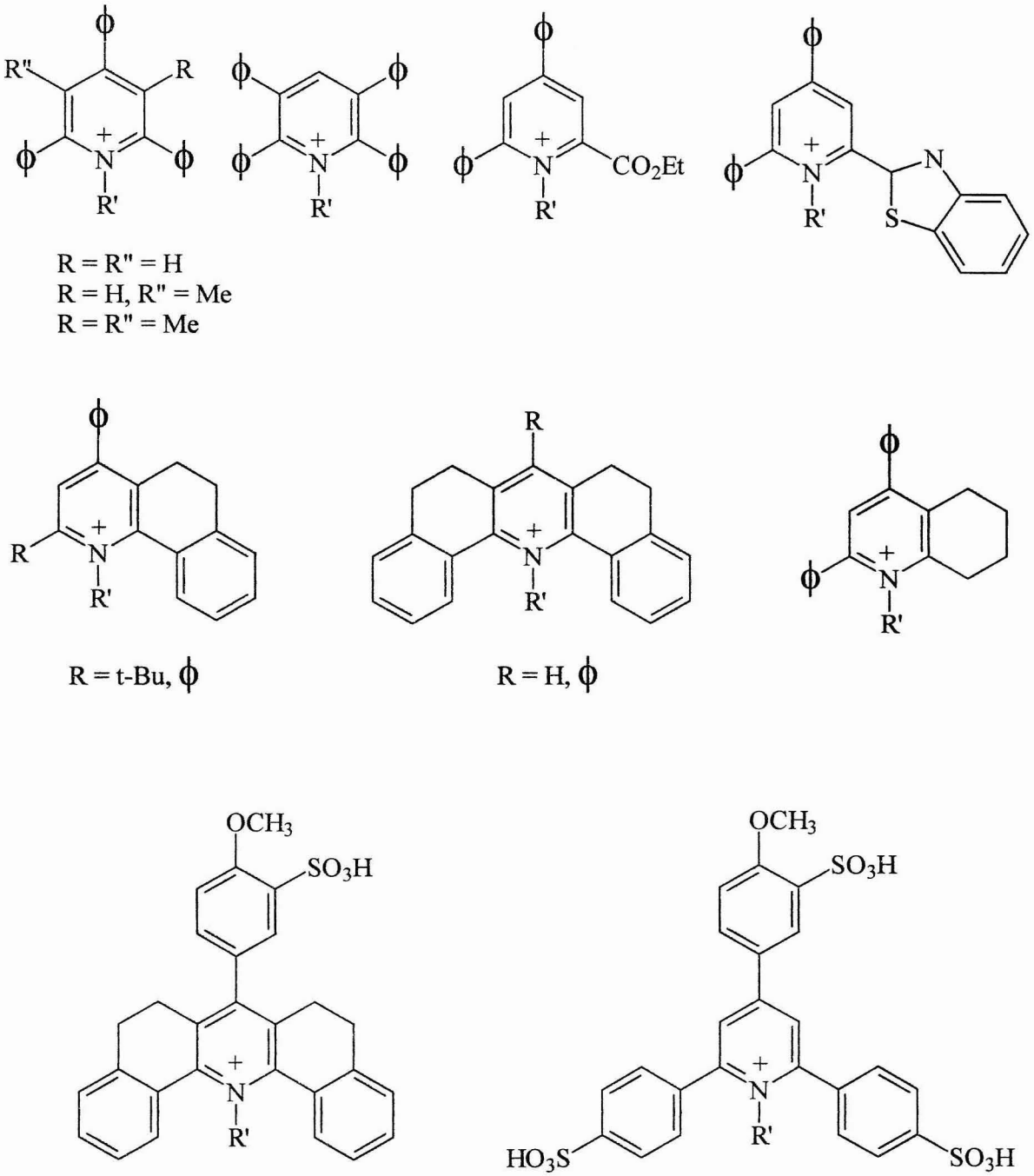
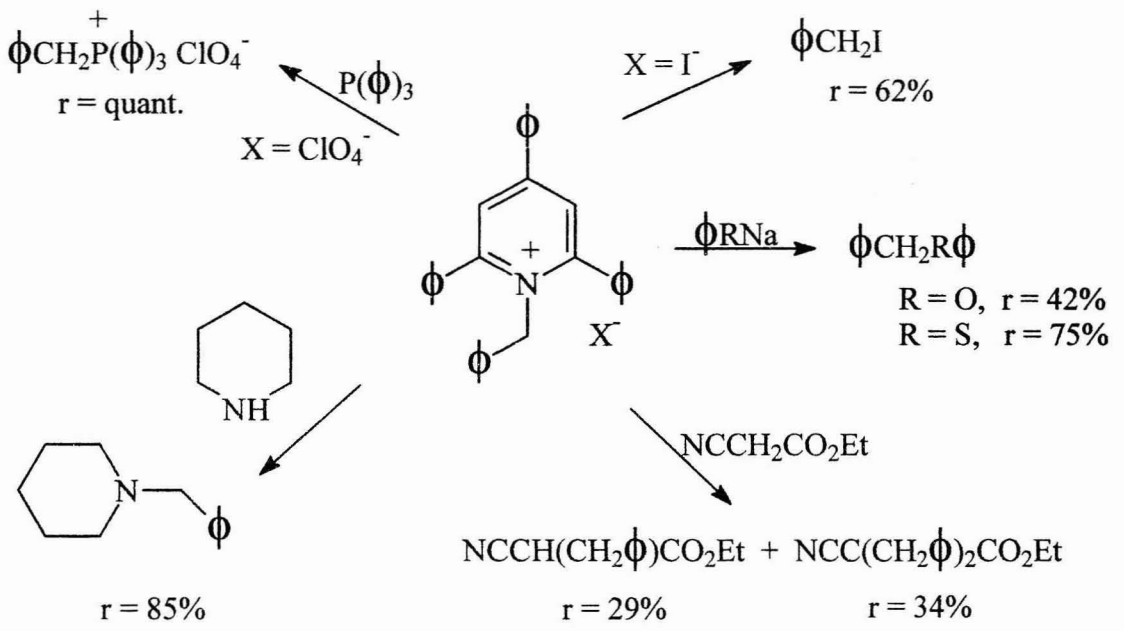


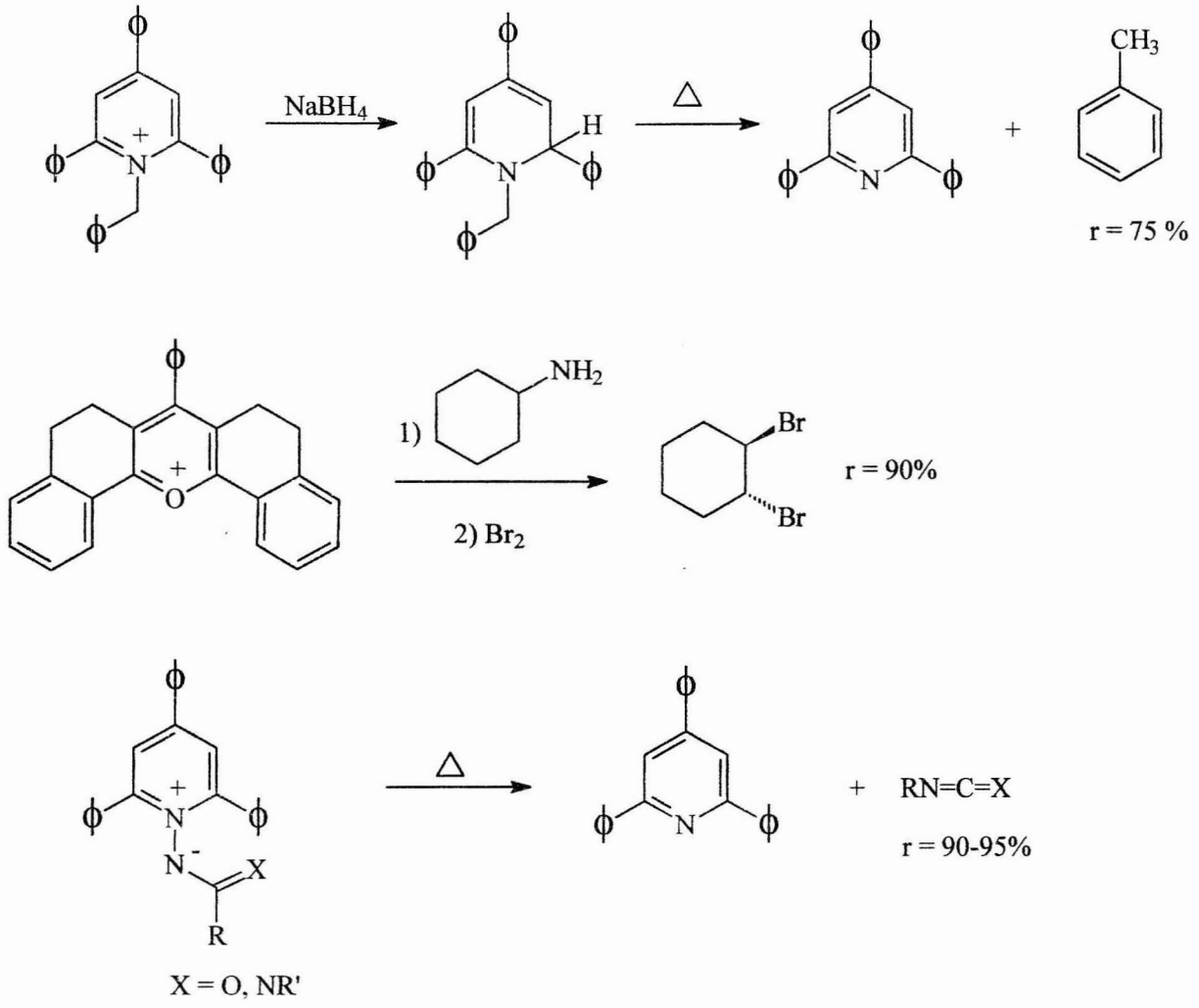
FIGURA 4 - Cátions de arilpiridínio

De uma maneira geral, o derivado de piridina comporta-se como um grupo de partida, permitindo a conversão de aminas primárias em outras funcionalidades através da reação dos sais de piridínio com haletos[25], nucleófilos de carbono[24], nitrogênio[11], oxigênio, enxofre e fósforo[9] (Esquema 11).



ESQUEMA 11

Através deste método, as aminas também podem ser substituídas por hidrogênio[26], ou sofrerem reações de eliminação a olefinas[27] e rearranjos a isocianatos e carbodiimidas[11] (Esquema 12).



ESQUEMA 12

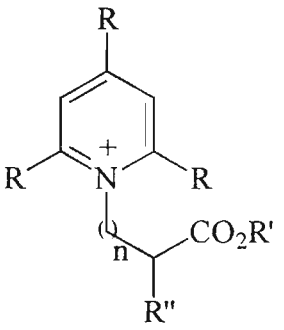
I.1.2 - Reação de sais de pirílio com aminoácidos e produtos naturais

A possibilidade de modificar grupos amino de produtos naturais complexos, via sal de pirílio, chamou a atenção de vários pesquisadores. A formação de sais de piridínio ocorre seletivamente em moléculas polifuncionais, pois os sais de pirílio reagem de maneira específica com aminas primárias, em presença de grupos funcionais como ácidos carboxílicos, álcoois, aldeídos e tióis, entre outros[13].

A transformação de aminoácidos em sais de piridínio foi inicialmente avaliada pelos grupos de Balaban[28,30,34], na Romênia e Dorofeenko[29,31], na Rússia.

Balaban e Nenitzescu[28], em 1959, isolaram o picrato de N-carboximetil-2,4,6-trimetilpiridínio **30a** através da reação do sal de pirílio correspondente com glicina.

Em 1963, Dorofeenko, Narkevich e Zhdanov[29] condensaram os percloratos de 2,4,6-trimetil- e 2,4,6-trifenilpirílio com o éster etílico da glicina, e com os aminoácidos ornitina e lisina, em etanol a quente, para a obtenção dos respectivos sais de piridínio **30b-e**, com rendimentos entre 65 a 82% (Figura 5).

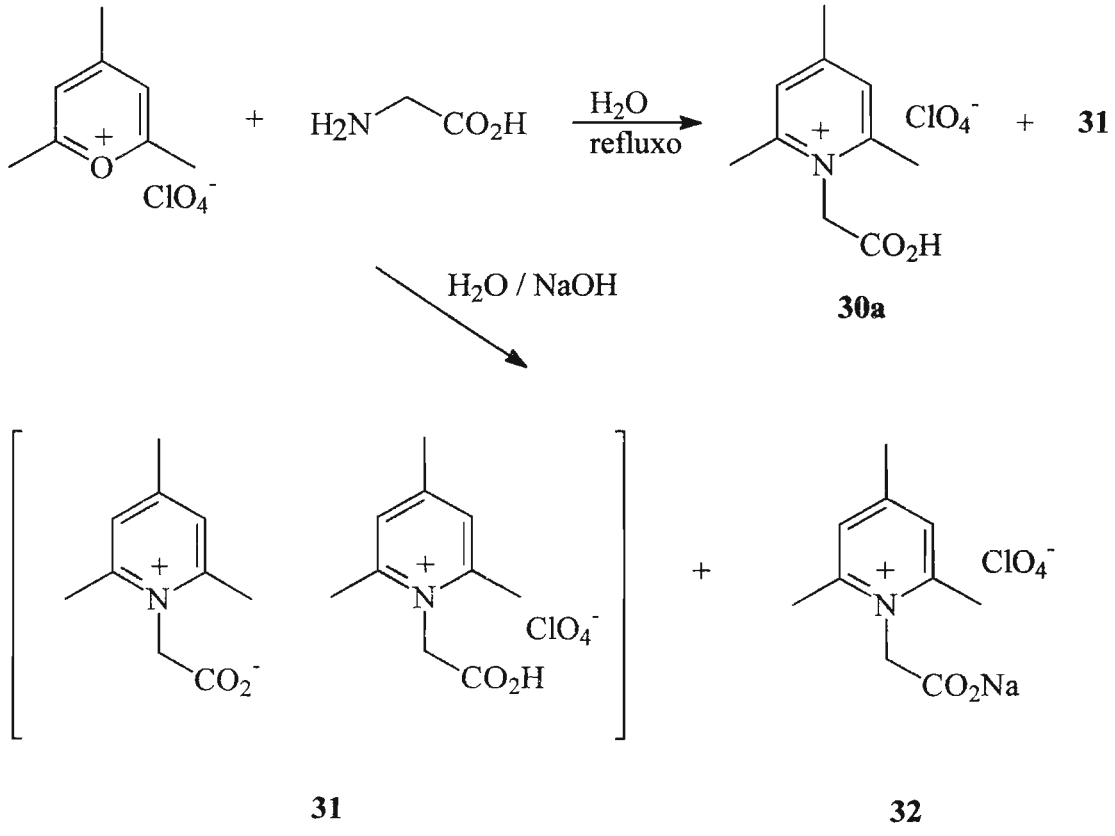


30a R = Me, R'= H, R" = H, n = 0
30b R = ϕ, R' =Et, R" = H, n = 0
30c R = Me, R'= Et, R" = H, n = 0
30d R = Me, R' = H, R" = NH_2, n = 3
30e R = Me, R' = H, R' = NH_2, n = 4

FIGURA 5 - Sais de piridínio derivados de aminoácidos

Balaban e Toma[30], em 1966, investigaram a reação de perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio, em meio aquoso, com glicina, α-alanina, β-alanina e glicil-glicina. A variação nos produtos obtidos foi decorrente das condições reacionais utilizadas, por exemplo, no caso da reação de glicina com o sal de pirílio acima, em meio aquoso neutro, obtiveram-se os percloratos de N-carboximetilcolidínio **30a** e do sal duplo **31**. Já em meio aquoso alcalino, foram isolados o sal duplo **31**

e o sal sódico **32** (Esquema 13). Em relação aos outros aminoácidos, apenas com a β-alanina, em meio neutro, foi possível isolar um perclorato cristalino com estrutura similar a **30a**.



ESQUEMA 13

Logo após, em 1967, Dorofeenko e col.[31] estudaram a reação de α-alanina, ácido α-aminobutírico, valina, fenilalanina, triptofano, glicil-glicina e triglicilglicina com o perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio, em ácido acético a refluxo, com a formação de sais duplos análogos a **31**.

A solubilidade do íon trimetilpirílio em água e da pseudobase, formada reversivelmente acima de pH 3[32], possibilita a reação em meio aquoso com proteínas[33,36], substâncias aminadas como o ácido 6-aminopenicilânico[34] e antibióticos como a kanamicina A e B[35], permitindo a modificação química e possível alteração da atividade biológica destas estruturas.

Samberg e O'Leary[33], em 1971, testaram o sal de trimetilpirílio como reagente para transformação de grupos amino de proteínas. A α-quimotripsina, proteína que possui 14 resíduos de lisina, foi modificada através da reação com o

perclorato e cloroferrato de 2,4,6-trimetilpirílio em solução aquosa com pH controlado. Os autores acreditam que a reação do sal de pirílio ocorreu com os grupos ε-amino dos resíduos de lisina das 3 cadeias polipeptídicas, e verificaram que a formação do sal de piridínio não trouxe alteração significativa na atividade catalítica desta protease.

Os antibióticos kanamicina A (**33**), B (**34**) e neomicina B (**35**) reagiram com o perclorato de trimetilpirílio, em meio aquoso, levando aos sais de piridínio esperados. A reação foi regioespecífica, com formação do sal de piridínio na posição C-6', conforme descrito por Katritzky e col[35].

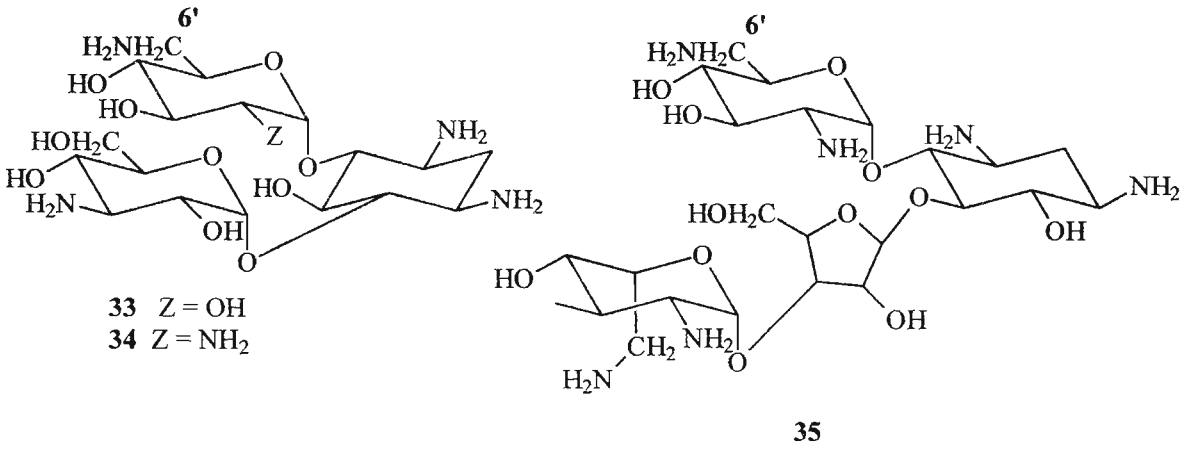


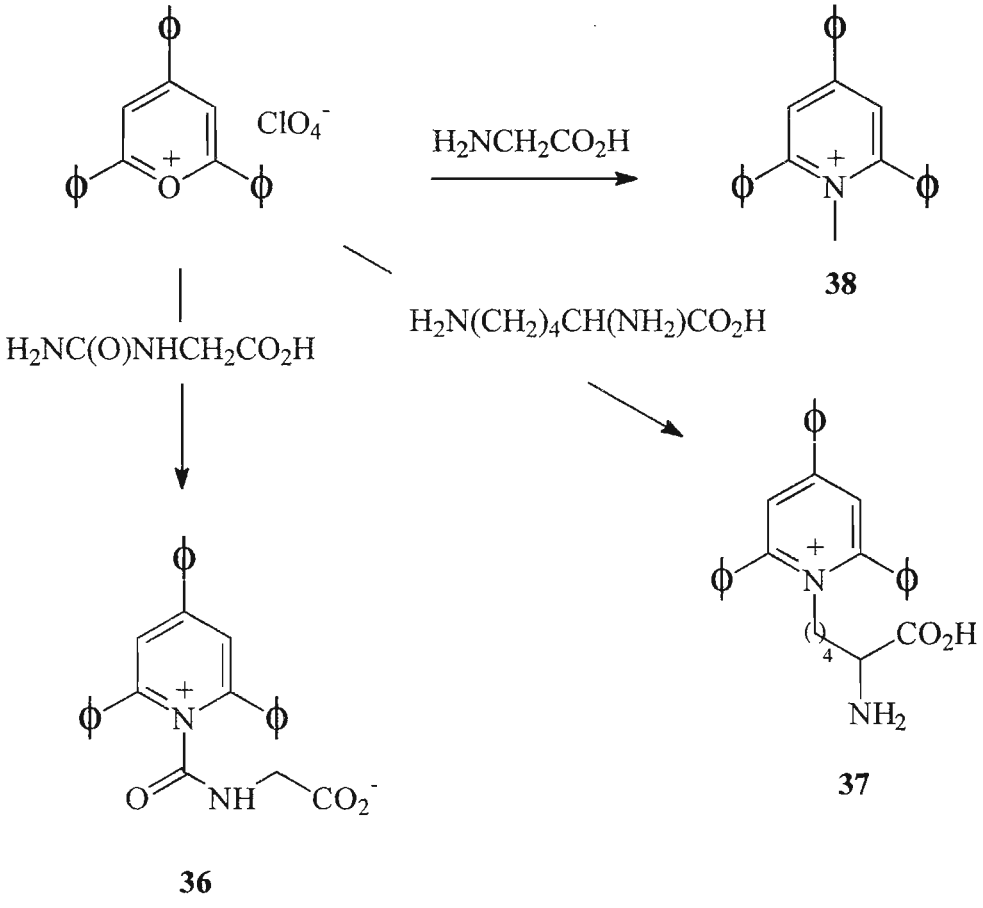
FIGURA 6 - Estruturas de kanamicina A, B e neomicina B

Em 1994 Supuran e col[36] trataram a ribonuclease A com percloratos de 2,4,6-trimetil, 2,4-difenil-6-metil e 2,4,6-trifenilpirílios. Dos três sais de pirílio, apenas este último não inativou esta enzima, provavelmente devido ao seu volume estérico. Embora o número de resíduos de lisina que reagiram com o sal de pirílio não pode ser determinado, acredita-se que pelo menos a lisina 41, o sítio ativo mais exposto, tenha sido transformada no sal de piridínio.

Katritzky e col.[37-40] estudaram uma série de reações de aminoácidos e proteínas com sais de pirílio, entretanto restringiram seus estudos aos cátions de piridínio arilsubstituídos, devido a facilidade com que estes sofrem ataque nucleofílico (Esquema 10), permitindo várias transformações nos grupos amino. Porém algumas dificuldades foram encontradas nas reações dos sais de arilpirílio com aminoácidos pois, ou os sais de pirílio eram inativados em água pela formação de pseudobases insolúveis, ou os aminoácidos eram insolúveis em

solventes orgânicos (etanol e diclorometano) comumente utilizados nestas preparações.

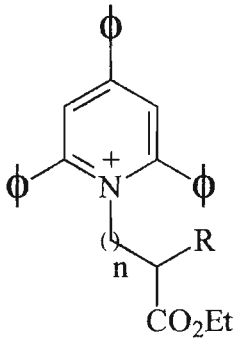
A utilização por Katritzky e col.[37] de misturas de solventes de alta polaridade (trietilamina e ácido acético ou fenóis) levou à formação de sais de piridínio **36** e **37** pela reação com os grupos amino terminais de lisina e glicil-glicina, respectivamente. Entretanto, no caso de α-aminoácidos ocorreu descarboxilação espontânea fornecendo os correspondentes sais de N-alquilpiridínio **38** (Esquema 14), e substâncias aminadas mais complexas como aminoglicosídeos[35] e proteínas[37] não se solubilizaram neste meio.



ESQUEMA 14

Em 1982, vários percloratos e tetrafluorboratos de piridínio derivados de aminoésteres (Figura 7) foram preparados por Katritzky e col.[10]. Estes ésteres apesar de serem facilmente hidrolisados aos correspondentes ácidos, não eram atacados por outros nucleófilos na função carbonila. O deslocamento da 2,4,6-

trifenilpiridina por ataque nucleofílico ao carbono ligado ao nitrogênio quaternário também não ocorreu, impossibilitando a substituição do grupo amino.



R = H, n = 0 **30b**

R = H, n = 1 **39**

R = Me, n = 0 **40**

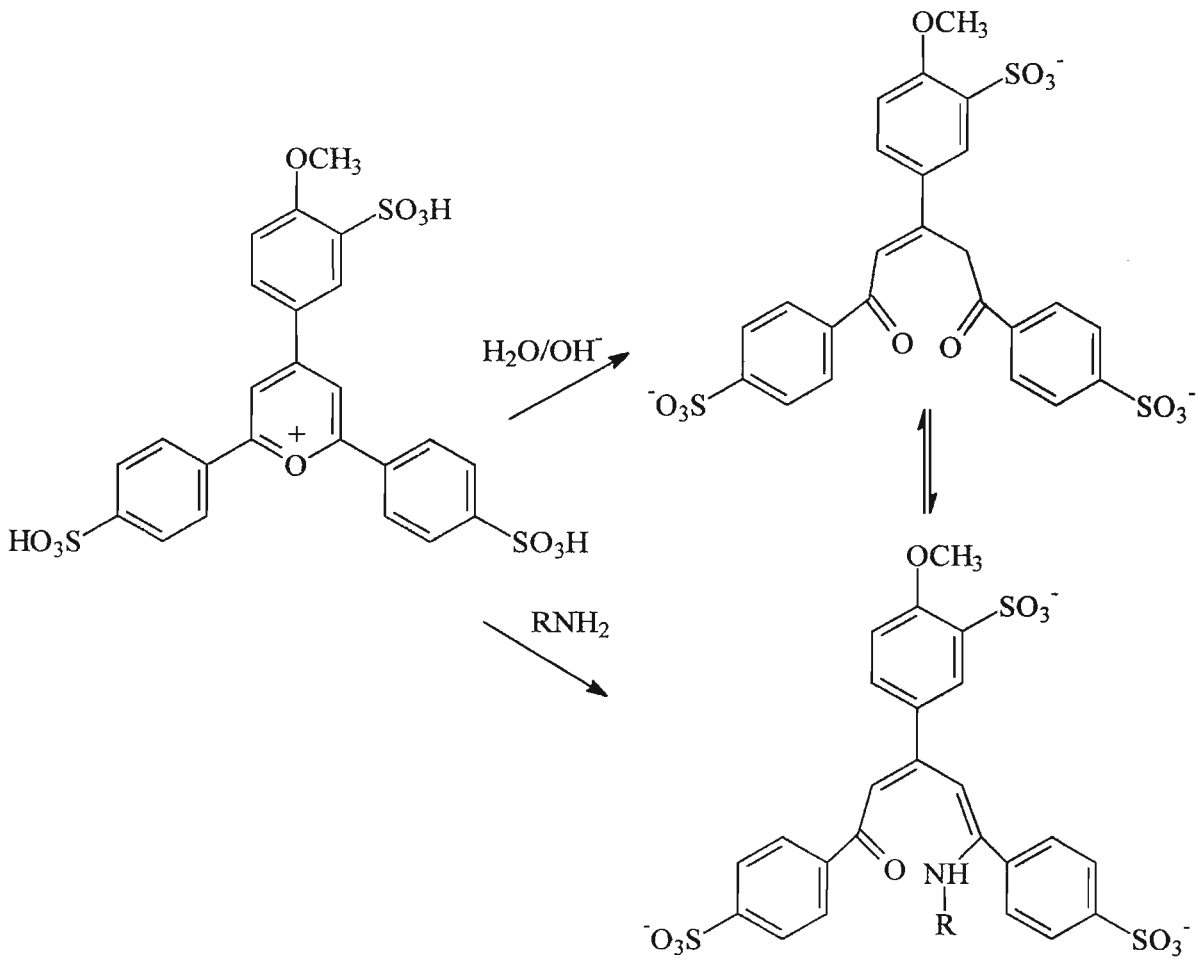
FIGURA 7 - Sais de 2,4,6-trifenilpiridínio derivados de aminoésteres

As dificuldades encontradas nas reações dos sais de pirílio com aminoácidos, e a ausência de reatividade dos sais de piridínio derivados de aminoésteres frente a nucleófilos, levaram estes autores a sintetizarem sais de arilsulfonilpirílio. Estes sais, por serem solúveis em água, possibilitariam a reação com os aminoácidos e outras substâncias hidrossolúveis.

Uma série de artigos publicados em 84 relatam a preparação de sais de tris-sulfofenilpirílio[38], a investigação do mecanismo com grupos amino[39] e água[40], bem como a reação com vários produtos naturais complexos[35,41] e sua posterior modificação química com deslocamento da função piridina pelo ataque de nucleófilos de enxofre[42].

Para determinar as condições ideais de preparação dos sais de piridínio, em água, um estudo cinético e de equilíbrio da hidrólise de perclorato de 4-(4-metoxi-3-sulfofenil)-2,6-bis-(4-sulfofenil)pirílio[40] e reação com aminas[39] primárias foi realizado, através de espectrometria no UV, RMN ^{13}C e ^{1}H (Esquema 15).

Em solução aquosa com pH acima de 6,5, o sal de pirílio é transformado na pseudo-base correspondente. Com aminas, em solução aquosa, a amida divinílica e a pseudobase são formadas sob controle cinético, em quantidades que se equilibram, ciclizando posteriormente ao sal de piridínio (Esquema 15).



ESQUEMA 15

Katritzky e col.[41] reagiram gelatina e α-quimotripsina com perclorato de 4-(4-metoxi-3-sulfofenil)-2,6-bis-(4-sulfofenil)pirílio. Embora não tenha sido determinado o sítio de reação, sabe-se que apenas uma molécula, em média, reagiu com o sal de pirílio. Com kanamicinas A, B e neomicina B (Figura 6) também foi possível obter os sais de piridínio desejados[35], com rendimentos entre 59-86%.

Katritzky e Yang[42] converteram lisina e glicilglicina em tio derivados através de reação com os percloratos **41** a **43** (Figura 8). Os sais de piridínio foram preparados em solução aquosa e a pH controlado, e depois submetidos ao ataque de benzenotiolato e fenilmetanotiolato de potássio. Estas reações por ocorreram em solução aquosa, a temperaturas menores que 75°C, podem ser

usadas como modelos de conversão seletiva de grupos amino de polipeptídeos e proteínas.

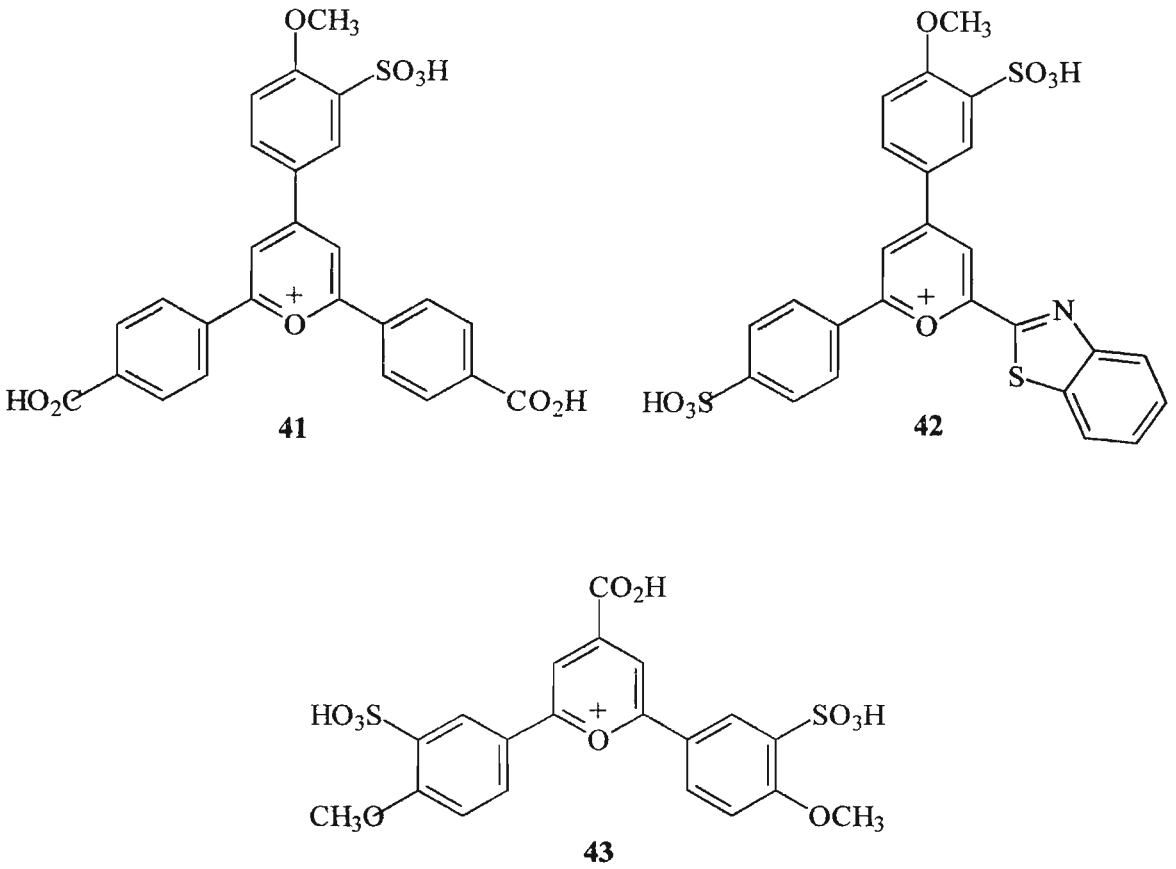
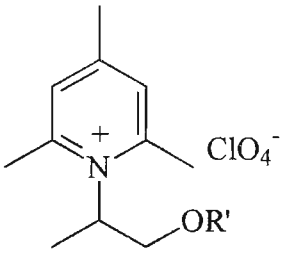


FIGURA 8 - Sais de triarilsulfonilpirílios

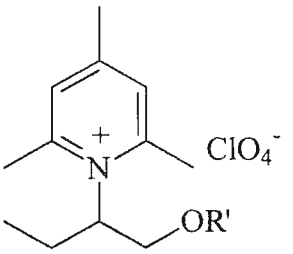
I.1.3 - Reação de sais de pirílio com outras substâncias nitrogenadas

Além dos aminoácidos outras estruturas polifuncionais podem reagir com os sais de piridínio, como os aminoálcoois, as diaminas e hidrazinas.

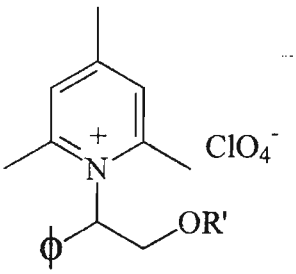
Balaban e col.[43,44] obtiveram cátions 2,4,6-trimetilpiridínio com rotação restrita em torno da ligação $N^{+}(sp^{2})$-$C(sp^{3})$, ao reagirem o perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio com α-aminoálcoois. O grupo hidroxílico destes piridínios foi convertido em ésteres e as barreiras rotacionais da ligação N^{+}-C, nos diversos derivados, foram calculadas por ressonância magnética nuclear, através de experimentos com variação de temperatura.



44



45



46

a) R' = H b) R' = $COCF_3$ c) R' = $COCH_3$ d) R' = COϕ

FIGURA 9 - Sais de trialquilpiridínio derivados de aminoálcoois

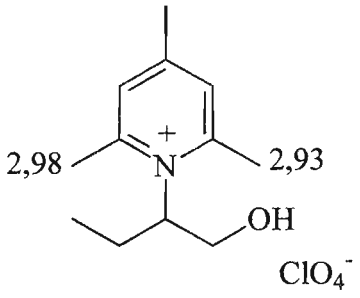
Os dois grupos α-metil dos sais de piridínio no espectro de RMN ^1H, bem como os carbonos do anel em α- e β- e das metilas em α- no espectro de RMN ^{13}C são anisócronos à temperatura ambiente. Experimentos de RMN ^1H indicaram a temperatura de coalescência dos picos correspondentes as metilas em α-. As barreiras de energia livre para a rotação interna da ligação N^+-C foram calculadas (Tabela 3), através da análise do perfil das bandas do espectro de RMN ^1H e comparadas a derivados de mesitila. Os valores das barreiras rotacionais destas últimas estruturas ($\Delta G^{\#} < 13$ kcal.mol^{-1}) são inferiores e esta diferença foi atribuída ao comprimento da ligação C-N^+ que por ser menor levaria a maiores valores de energia livre rotacional.

TABELA 3 - Energia livre calculada para a rotação da ligação C-N^+

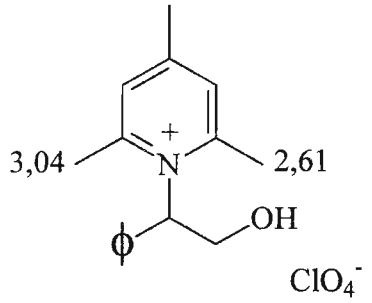
Piridínio	Solvente	Faixa de TC (°C)[a]	$\Delta G^{\#}$ (kcal.mol^{-1})
44a	Py-d_5/Me_2CO-d_6	15-25	16,4 ± 0,2
45a	Py-d_5	55-65	19,3 ± 0,3
46a	Py-d_5	20-30	15,0 ± 0,3
45c	Me_2CO-d_6	30-40	17,2 ± 0,2

a) Faixa de temperatura de coalescência dos picos referentes as metilas em α- no espectro de RMN ^1H

As diferenças entre os deslocamentos químicos (Figura 10) dos hidrogênios das metilas 2 e 6 é maior quando o substituinte do carbono ligado diretamente ao nitrogênio é aromático, devido ao efeito de corrente de anel.



45a



46a

FIGURA 10 - Valores de δ (100 MHz, Py-d_5) para as metilas das posições 2 e 6 dos sais de piridínio **45a** e **46a**

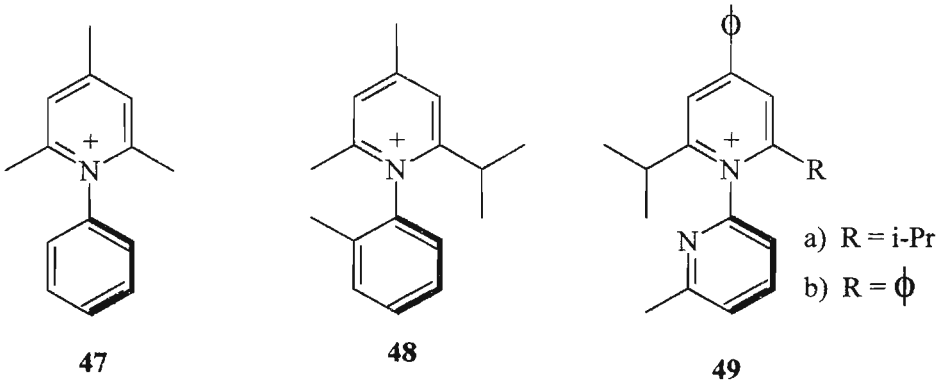
Anteriormente, sais de N-arilpiridínio análogos a **47** (Figura 11) foram utilizados para medida da existência e magnitude da aromaticidade de grupos N-arílicos, conforme descrito por Balaban[45]. A diferença entre os deslocamentos químicos das metilas α- e γ-, definida como D, é uma medida qualitativa da corrente de anel do substituinte ligado ao nitrogênio e pode ser convertida em um índice quantitativo (RRC - "Relative ring current").

$$D = \delta(\gamma\text{-metil}) - \delta(\alpha\text{-metil})$$

$$RRC = 200(D + 0{,}25) - 71{,}7x/(1 + 2{,}26x)$$

x = número de grupos em orto do substituinte ligado ao nitrogênio quaternário.

Os valores de RRC entre -5 e +5 são característicos de grupos não aromáticos (para N-metil, RRC = 2), enquanto derivados benzênicos apresentam valores entre 90-100 (N-fenil, RRC = 100). Os valores encontrados para N-2-piridil (RRC = 98) e N-3-piridil (RRC = 96) demonstram que estes derivados de piridina possuem caráter aromático similar ao benzeno.

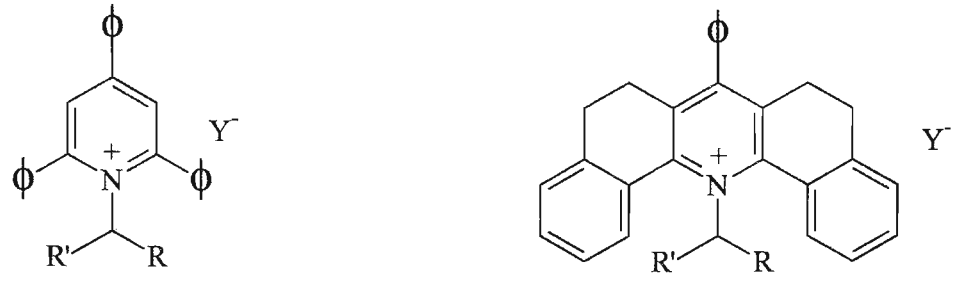


47 **48** **49**

FIGURA 11 - Sais de N-arilpiridínio

Os hidrogênios da metila em α- aparecem em campo mais alto que os da metila em γ- devido ao efeito de blindagem do anel aromático em N, sugerindo que os anéis de piridina e o N-arílico não são coplanares. Este efeito foi confirmado por difração de raio-X[46], que apontou um ângulo diedro de 83,5° para **47** e pela diferença do deslocamento químico[47] das metilas do grupo isopropílico nos sais de N-arilpiridínio assimétricos **48** e **49b.**

Outros sais de piridínio (**50a-e**, **51a-f**) derivados de aminoálcoois foram preparados por Katritzky e col.[48,49], a partir de sais de 2,4,6-trifenilpirílio e de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzoxantílio.



50 **51**

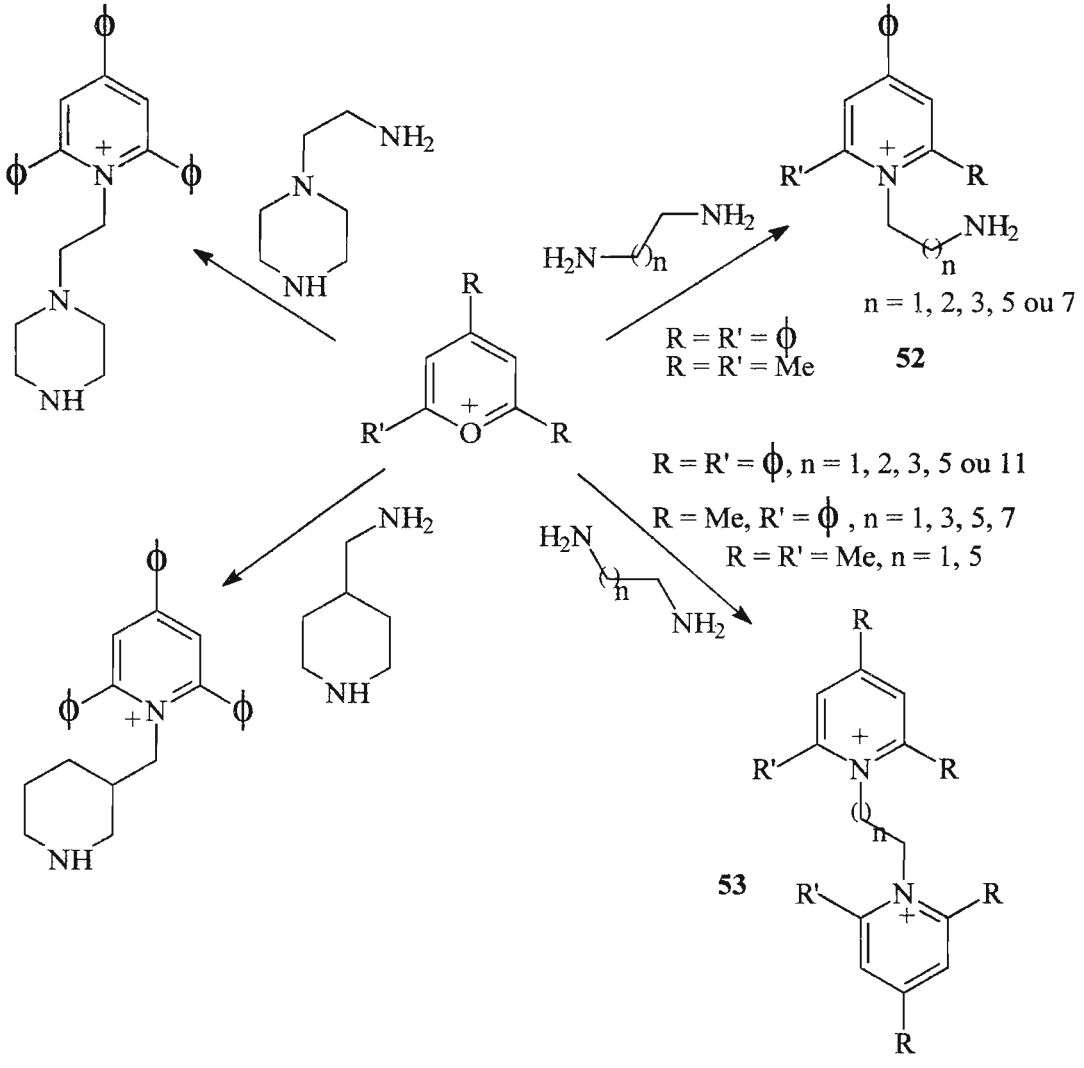
a) R = CH_2OH, R' = H
b) R = $CH(OH)CH_3$, R' = H
c) R = $(CH_2)_3OH$, R' = H
d) R = $(CH_2)_5OH$, R' = H
e) R = CH_2OH, R' = CH_2CH_3

$Y^- = BF_4^-, ClO_4^-, CF_3SO_3^-$

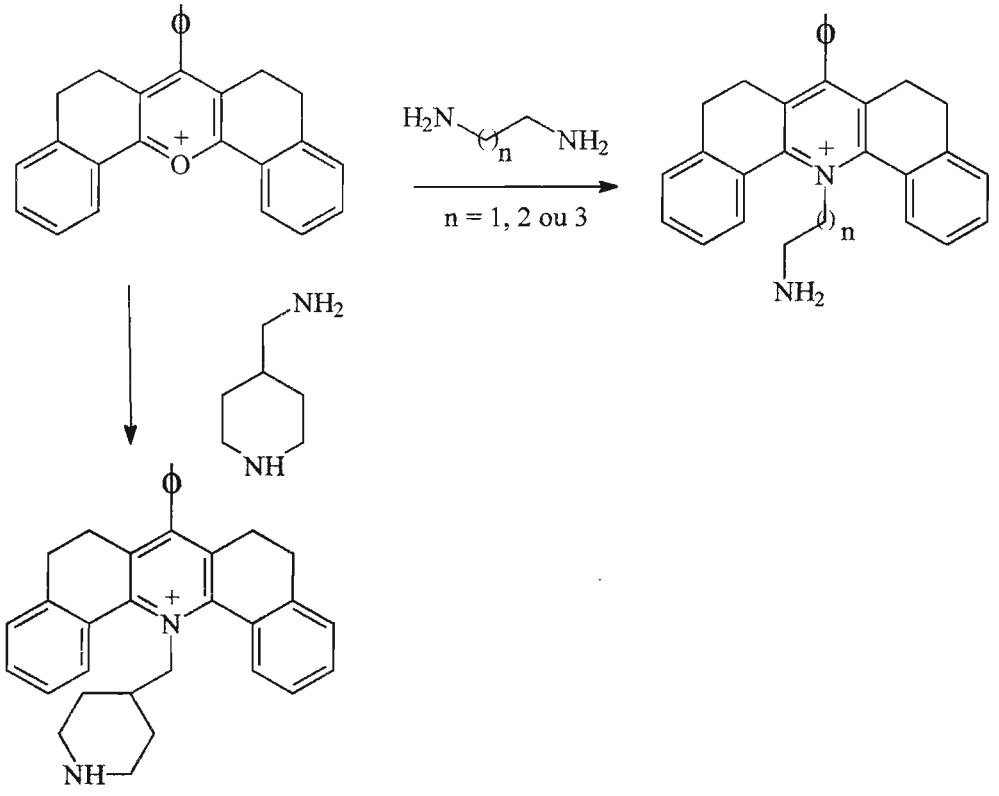
a) R = CH_2OH, R' = H
b) R = $CH(OH)CH_3$, R' = H
c) R = $(CH_2)_3OH$, R' = H
d) R = $(CH_2)_5OH$, R' = H
e) R = CH_2OH, R' = CH_2CH_3
f) R = $(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$, R' = H

FIGURA 12 - Sais de arilpiridínio derivados de aminoálcoois

Estes mesmos autores[48], e anteriormente os grupos de Dorofeenko[50] e Balaban[49,51], obtiveram sais de monopiridínio e bispiridínio através da reação de diaminas com o sal de 2,4-dimetil-6-fenilpirílio, de 2,4,6-trifenilpirílio, de 2,4,6-trimetilpirílio e de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzoxantílio. A formação de sais de bis ou monopiridínio está relacionada à estrutura do sal de pirílio e às condições reacionais. Com o sal de 2,4,6-trifenilpirílio e 1,2-diaminoetano obteve-se o monocátion **52** e o di-cátion **53**, variando as condições destas reações (Esquema 16). Entretanto, com o sal de xantílio (Esquema 17) foram obtidos apenas os sais de monopiridínio empregando 1,2-diamonoetano, 1,3-diaminopropano e 1,4-diaminobutano.

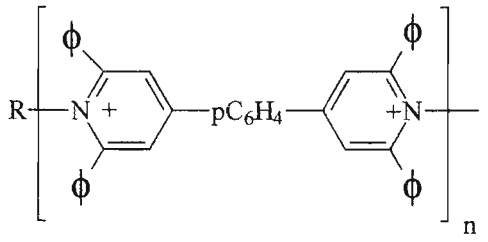


ESQUEMA 16

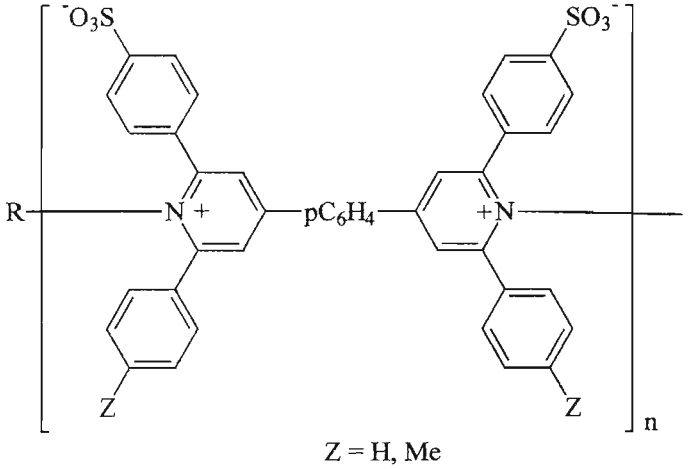


ESQUEMA 17

Posteriormente, Katritzky e col.[52] prepararam polímeros catiônicos e "zwiteriônicos" (Figura 13) com rendimentos superiores a 50%, ao reagirem sais de arilpirílio e sulfofenilpirílio (assim como seus análogos de bis-pirílio) com várias diaminas.



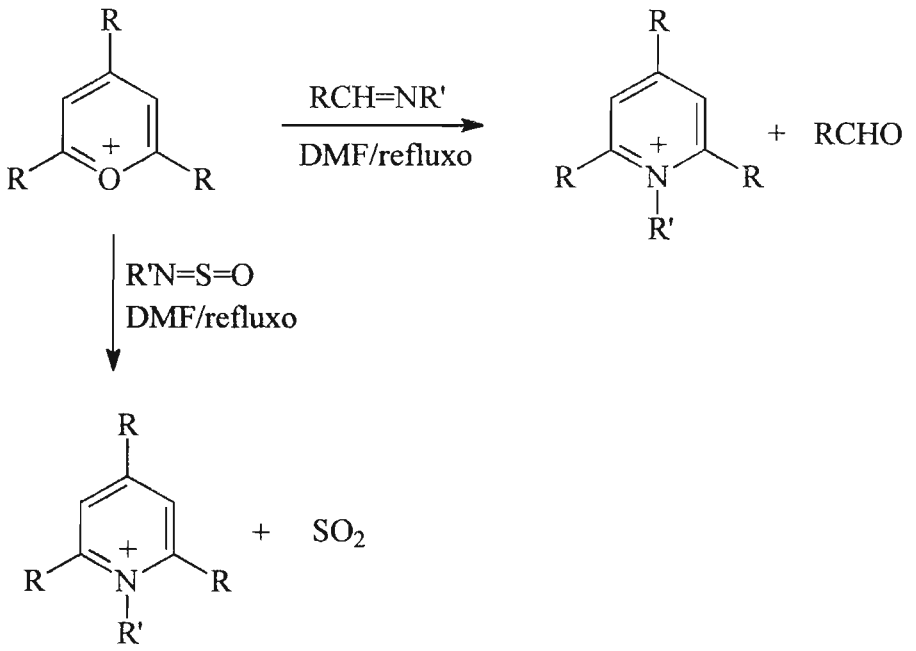
R = $(CH_2)_2$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$, $(CH_2)_{12}$, $(C_6H_5)_2CH_2$, $(C_6H_5)_2O$, $C_6H_5SO_2$



Z = H, Me

FIGURA 13

Os sais de piridínio também podem ser obtidos através da reação de sais de pirílio com substâncias como iminas[53,54] e sulfinilanilinas[55] (Esquema 18).



ESQUEMA 18

Katritzky e Suwinski[56] prepararam cátions com ligações N-N$^+$ pela reação de sais de pirílio com heterocíclicos N-amino nitrogenados (Figura 14).

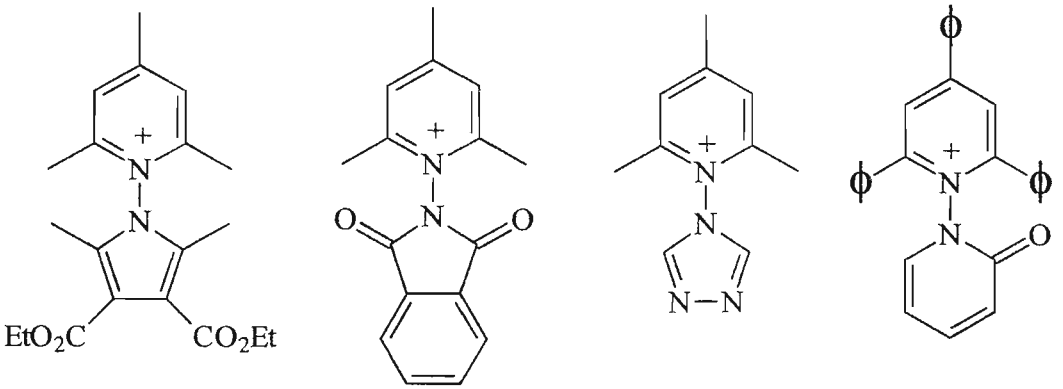
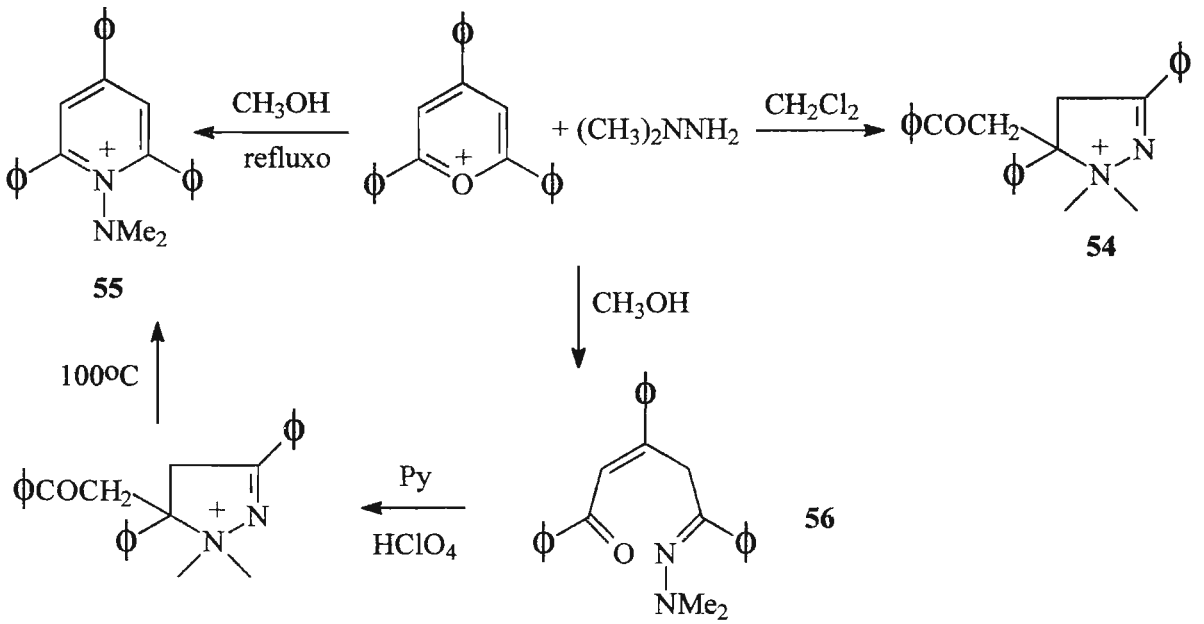


FIGURA 14 - Sais de N-heteroarilpiridínio

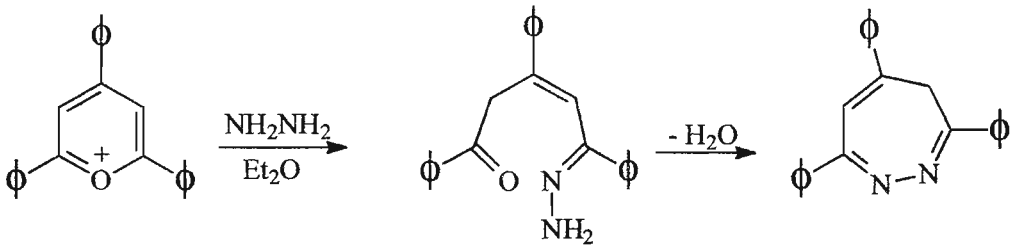
Diversos íons piridínio, também com ligação N^+-N, podem ser preparados através da reação de sais de pirílio com hidrazinas. A reação dos sais de pirílio com estes nucleófilos são complexas e podem levar a outros heterocíclicos de 5 e 7 membros, além do sal de piridínio, dependendo dos substituintes do cátion pirílio, da hidrazina e das condições reacionais.[57-60]

Katritzky e col.[57] obtiveram produtos diversos (Esquema 19) na reação de 1,1-dimetilhidrazina com tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio, apenas variando o solvente utilizado e a temperatura reacional. Em diclorometano isolaram o cátion pirazolínio **54**, em metanol a refluxo o sal **55** e em metanol a frio a hidrazona **56**. Esta hidrazona ao ser tratada com piridina e ácido perclórico foi convertida ao cátion pirazolínio **54**. O cátion, a 100°C, transformou-se no sal de piridínio inicialmente esperado.



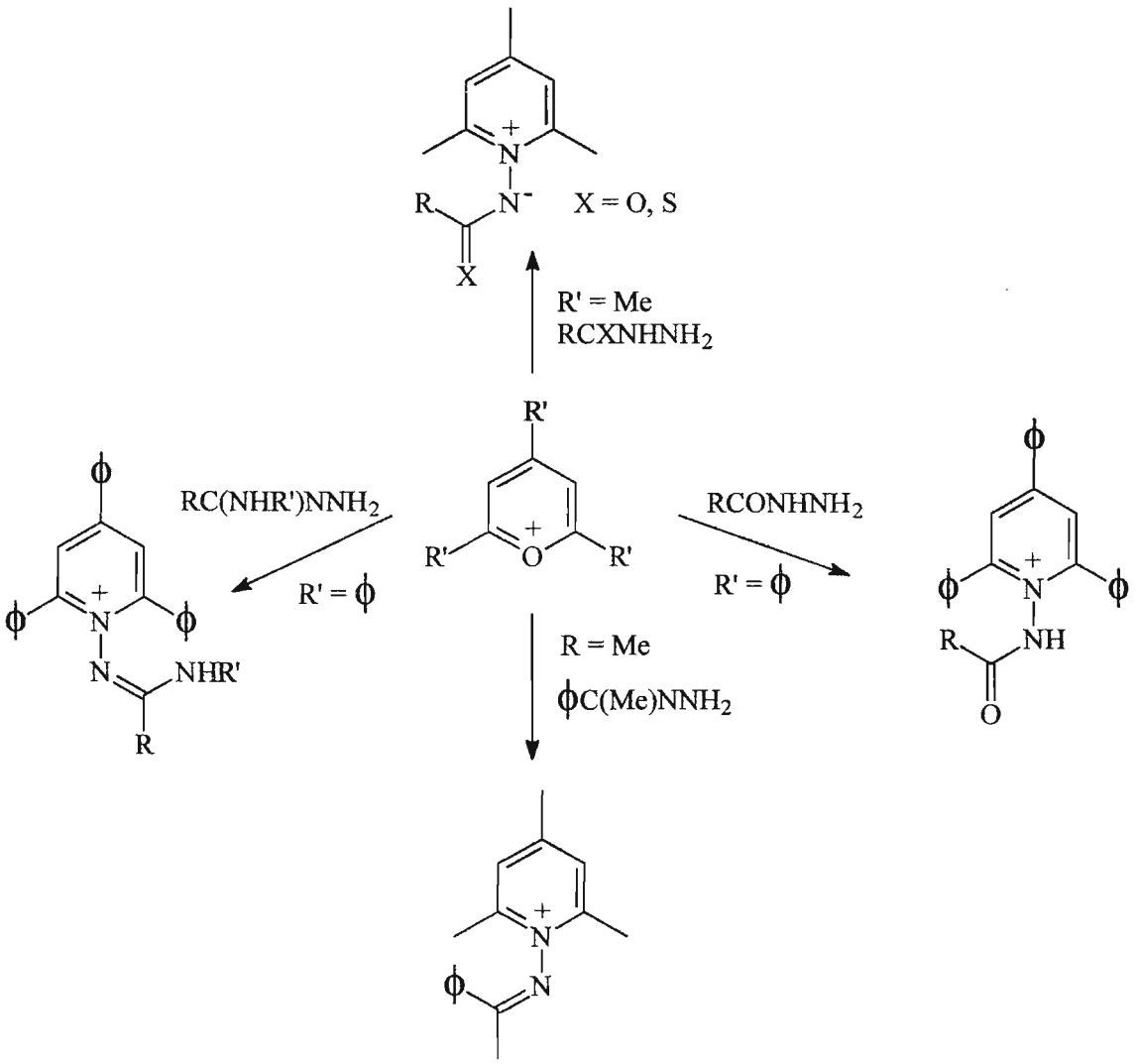
ESQUEMA 19

Sais de 2,4,6-trifenilpirílio, de uma maneira geral, ao reagirem com hidrazina não substituída levam à expansão do anel, formando diazepinas (Esquema 20) com altos rendimentos.[58,59]



ESQUEMA 20

Outras classes de hidrazinas reagem com sais de pirílio tais como acil e tioacilhidrazinas[60,57], hidrazonas[11] e hidrazinas substituídas por grupos elétron-atraentes.[57]



ESQUEMA 21

I.1.4 - Aplicação de sais de piridínio

Muitos compostos com atividade biológica possuem nitrogênio quaternário em anéis heteroaromáticos, como o Amprólio (cloridrato de N-(2'-propil-4'-amino-5'-pirimidinilmetil)-2-picolínio) utilizado no tratamento da coccidiose, infecção em aves e animais domésticos causada por protozoários.[61]

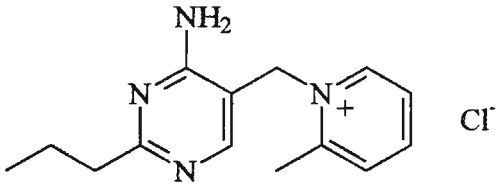
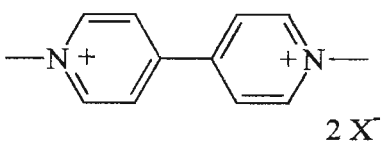


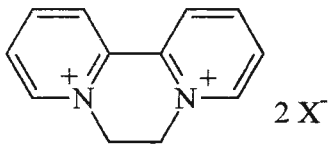
FIGURA 15 - Estrutura do Amprólio

A atuação herbicida dos sais de bispiridínio paraquat **57** e diquat **58** também é conhecida.[62]



X⁻ = haleto ou $MeSO_4$

57

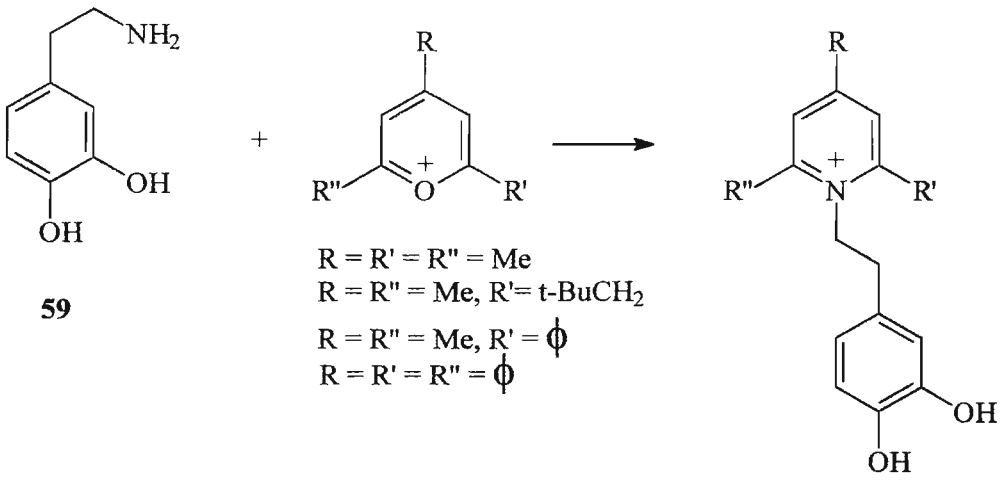


X⁻ = haleto

58

FIGURA 16 - Sais de bispiridínio - Paraquat e Diquat

A facilidade de obtenção de sais de piridínio, via sal de pirílio, levou a estudos da modificação da atividade biológica de aminas como a dopamina[63] **59**, que possui um efeito ativador da anidrase carbônica (CA), enzima responsável pela interconversão reversível entre dióxido de carbono e bicarbonato. Os sais de piridínio resultantes **60** apresentaram um pequeno efeito inibidor da CA, com IC_{50} superiores a 51 μm (IC_{50} = concentração molar do composto que produz um decréscimo de 50% da atividade específica para a reação de hidratação de CO_2). Inibidores moderados como a sulfanilamida **61a** possuem um IC_{50} de 13 μm.



ESQUEMA 22

Inibidores de CA como a acetazolamida **62**, MK-927 **63,** sulfanilamida **61a** e homosulfanilamida **61b** também foram convertidos em sais de piridínio tri, tetra e pentassubstituídos[64]. A eficácia inibitória destes análogos foi inferior a dos compostos iniciais e se mostrou dependente da natureza do substituinte do anel piridínico.

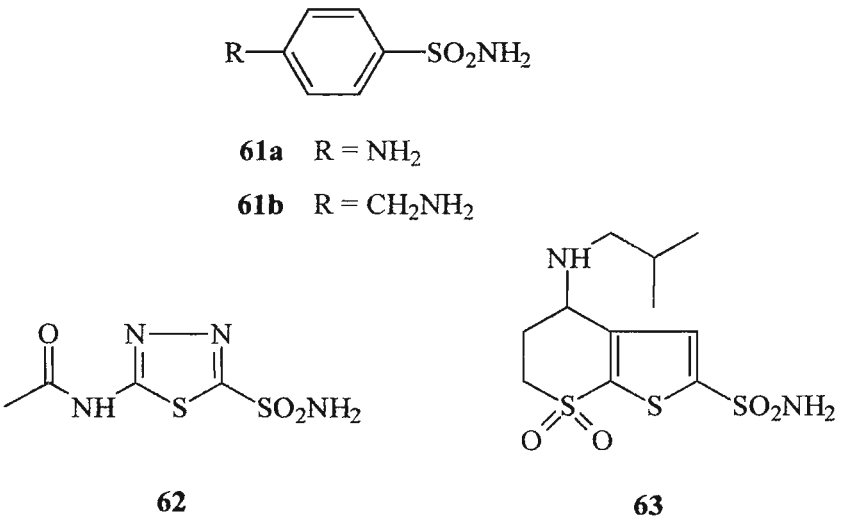
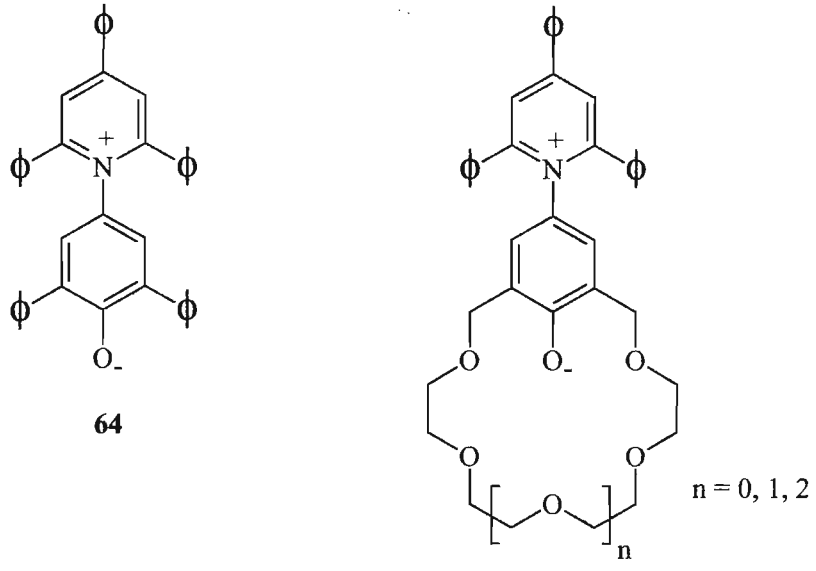


FIGURA 17 - Estruturas de inibidores da anidrase carbônica

Na área de corantes, vários sais de piridiniofenolatos foram preparados[65], sendo que o 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenilpiridínio)-1-fenolato **64** se

tornou conhecido pelo seu emprego na confecção de uma escala de polaridade de solventes, $E_T(30)$.[66]

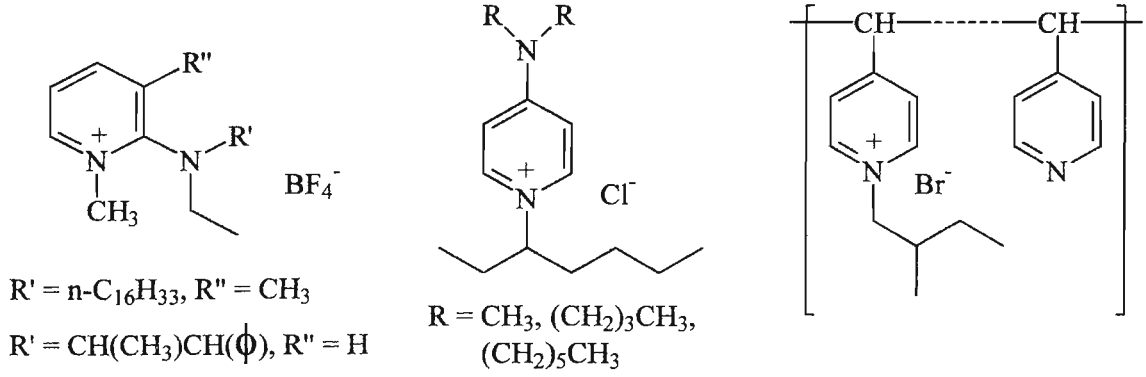


64

n = 0, 1, 2

FIGURA 18 - Estruturas de piridiniofenolatos

Sais de piridínio também foram utilizados como catalisadores em reações de transferência de fase (CTF). Sais de N-alquil-2-dialquilaminopiridínio **65** catalisaram alquilações de metilenas ativas[67], de N-alquil-4-dialquilaminopiridínio **66** foram eficientes em substituições nucleofílicas aromáticas[68], bem como polímeros de N-alquil-4-vinilpiridínio **67** na etilação de fenilacetonitrila[69].



R' = n-$C_{16}H_{33}$, R'' = CH_3

R' = $CH(CH_3)CH(\phi)$, R'' = H

65

R = CH_3, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_5CH_3$

66

67

FIGURA 19 - Sais de piridínio empregados como catalisadores em CTF

I.2 - CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias localizadas em fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica reagindo com o substrato presente nela.

Do ponto de vista preparativo apresenta várias vantagens sobre os métodos clássicos, tais como:[70]

- utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros.

- aumento da velocidade de reação e/ou a temperaturas menores.

- uso de hidróxidos e carbonatos alcalinos em lugar de reagentes como hidretos, amidetos e alcóxidos.

- simplicidade operacional.

A CTF foi estabelecida como técnica a partir da metade dos anos 60 por grupos independentes de pesquisadores, Bränsdtröm na Suécia, Makosza na Polônia e Starks nos EUA.[71] Desde seu surgimento diversos avanços foram obtidos em relação aos aspectos mecanísticos, e aplicações dessa técnica a um grande espectro de reações, muitas das quais utilizadas para a síntese de fármacos, perfumes, polímeros e outros produtos de aplicação industrial.[72]

A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fase foi formulada por Starks[73], com distribuição do catalisador entre as fases aquosa e orgânica. A extração do reagente Y^- para a fase orgânica e subsequente reação, ocorre devido à formação de um par iônico deste com o sal de ônio.

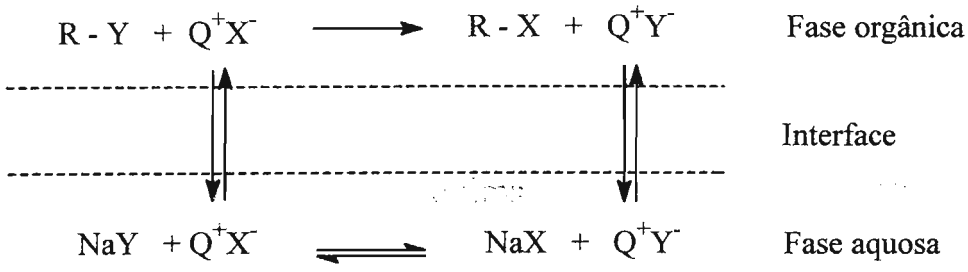


FIGURA 20 - Mecanismo extrativo de Starks para CTF líquido-líquido

A necessidade da partição do catalisador entre as duas fases para que o processo ocorresse foi questionada por Bransdtrom[74] e Montanari[75], independentemente. Estes autores demonstraram que a transferência do cátion do catalisador para a fase aquosa não era um requisito básico para a catálise, principalmente no caso de catalisadores muito lipofílicos, e que a formação do íon par sal de ônio-ânion do reagente poderia ocorrer na interface do sistema.

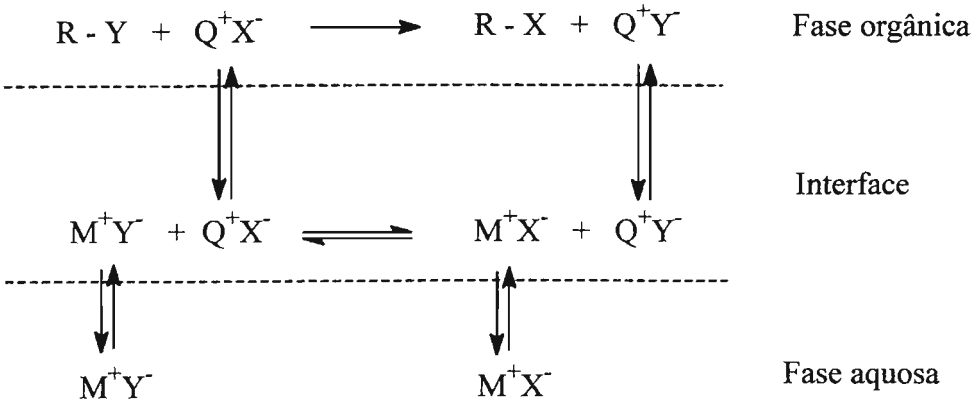


FIGURA 21 - Modificação de Bransdtrom-Montanari para o mecanismo extrativo

De uma maneira geral, estes mecanismos formulados para CTF líquido-líquido, em meio neutro, podem ser aplicados para reações em presença de bases como hidróxidos de metais alcalinos. Reações com ácidos até pka próximo a 22 poderiam seguir um mecanismo análogo aos propostos para meio neutro. Ácidos fortes como acetilacetona dissolvem-se em soluções aquosas de NaOH e o carbânion formado pode ser extraído pelo cátion Q^+ para a fase orgânica.[70]

Entretanto para ácidos orgânicos mais fracos com pka entre 22 e 25, como fenilacetonitrila, Makosza sugeriu o mecanismo interfacial (Figura 22)[76]. Neste caso, a desprotonação da molécula da fase orgânica pela hidroxila ocorreria próxima a interface, e a função principal do catalisador seria a de transferir o carbânion formado da região interfacial para o meio orgânico.

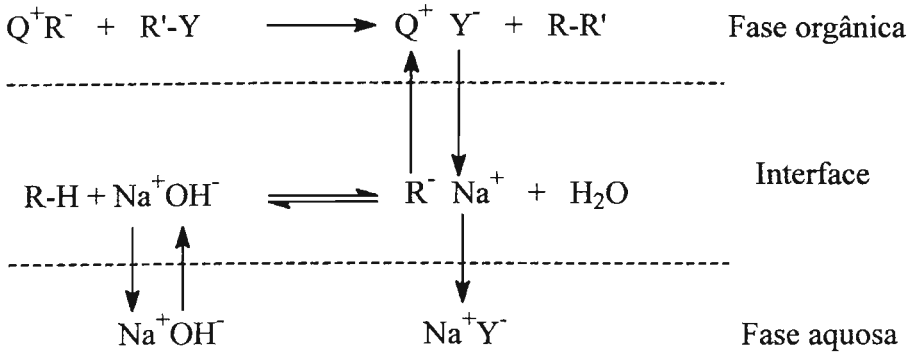


FIGURA 22 - Mecanismo interfacial segundo Makosza para CTF líquido-líquido em presença de hidróxido

Além da catálise de transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL) outros sistemas são conhecidos, como a CTF sólido-líquido (CTF-SL) e a gás-líquido (CTF-GL). A CTF-SL envolve a reação de um reagente aniônico em uma fase sólida com outro na fase orgânica. O ciclo catalítico compreende os seguintes passos:[72] transporte do ânion reagente da fase sólida para a orgânica pelo catalisador, reação do ânion com o reagente da fase orgânica e, finalmente, transporte do ânion resultante para a fase sólida.

A presença de traços de água pode desempenhar um papel importante no ciclo catalítico do sistema sólido-líquido, como demonstrado por Liotta e col.[77], que estudaram a reação de brometo e cloreto de benzila com cianeto de potássio em função da água adicionada, em presença do éter coroa "18-crown-6". A adição de quantidades conhecidas de água provocou um rápido aumento da velocidade de reação até um determinado volume, após o qual começou a decrescer. Os autores atribuiram este comportamento a uma terceira fase, formada pela água adicionada, que cobriria a superfície das partículas do sal. Esta região do sistema reacional, chamada de fase ômega, poderia extrair o catalisador e facilitar a distribuição deste entre as fases orgânica e sólida.

Bram e col. introduziram uma modificação no sistema sólido-líquido, chamada de CTF em ausência de solvente[78], que aplicaram a adições de Michael de carbânions impedidos a α-enonas[79] e na síntese de alquil-N-acetamido-malonatos[80]. As reações em ausência de solvente levaram aos produtos de alquilação com rendimentos superiores, em tempos reacionais menores e condições mais brandas do que as utilizadas em sistemas com solvente.

A CTF gás-líquido foi desenvolvida por Tundo e col.[81], onde através de um processo de fluxo contínuo, reagentes gasosos passam sobre catalisadores de transferência de fase, suportados em uma matriz sólida.

I.2.1 - Catalisadores de transferência de fase

Starks[72] classifica os catalisadores de transferência de fase de acordo com sua solubilidade no meio reacional (Figura 23).

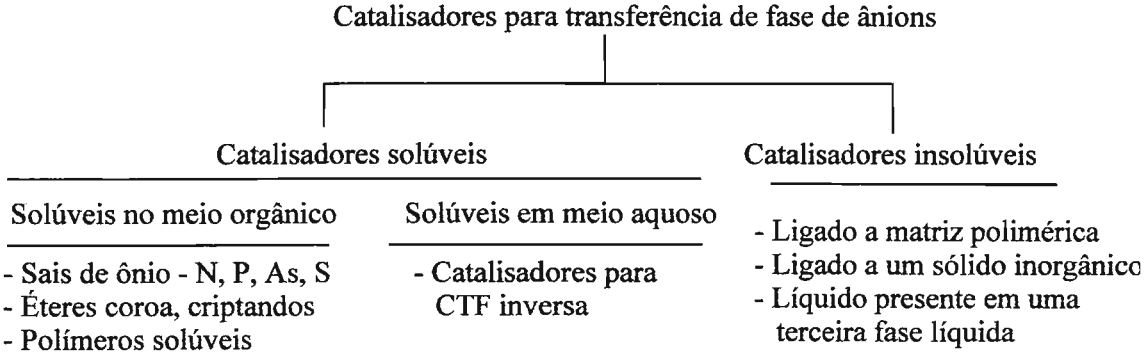


FIGURA 23- Classificação de catalisadores de transferência de fase

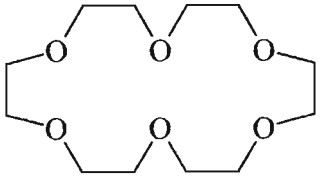
Os sais de amônio quaternários são os catalisadores mais utilizados e muitos destes são disponíveis comercialmente, tais como: cloreto de metiltrioctilamônio (Aliquat 336), cloreto de metiltrialquil (C_8-C_{10}) amônio (Adogen 464), cloreto (TEBA) e brometo (TEBA-Br) de benziltrietilamônio, hidrogenossulfato, hidróxido e haletos de tetra-n-butilamônio, hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B), entre outros.

Sais quaternários de fosfônio também podem ser utilizados, e apresentam a vantagem de, geralmente, serem termicamente mais estáveis que os sais de amônio. Clark e col.[84] utilizaram sais de tetrafenilfosfônio para catalisar a

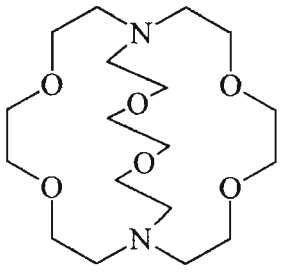
substituição do grupo nitro, do 2-cloro-1,4-dinitrobenzeno levando ao 2-cloro-1-fluor-4-nitro-benzeno.

Outros sais de ônio também tem sido testados como catalisadores, como os de tetralquilarsônio[83], tributilsulfônio[84] e trifenilselenônio[85].

A utilização de poliéteres macrocíclicos (éteres coroa e criptandos) como catalisadores de CTF está baseada na sua capacidade de complexação específica com cátions, permitindo a solubilização de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes orgânicos apolares[86].



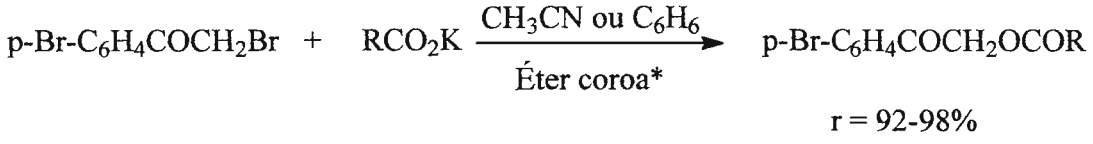
Éter 18-coroa-6



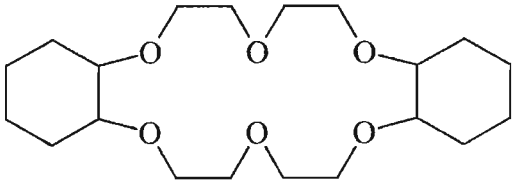
[2.2.2]-criptando

FIGURA 24 - Éteres coroa e criptandos

Um dos primeiros relatos do emprego destas estruturas foi o de Durst[87], em 1974, que na reação de substituição de brometo por acetato (Esquema 23), utilizou como catalisador o éter dicicloexano-[18]-coroa-6.



* Dicicloexano-[18]-coroa-6



ESQUEMA 23

Entre os catalisadores poliméricos solúveis em meio orgânico estão os poliéteres de cadeia aberta ou podandos, que atuam de forma similar aos éteres-coroa, entretanto são economica e sinteticamente mais acessíveis.[72] Estes poliéteres tem sido usado como catalisadores desde a metade dos anos 70' e abrangem estruturas como os polietilenoglicóis (PEGs)[88], polipodandos[89] e derivados etoxilados como a tris(3,6-dioxaheptil)amina (TDA-1)[90] (Figura 25).

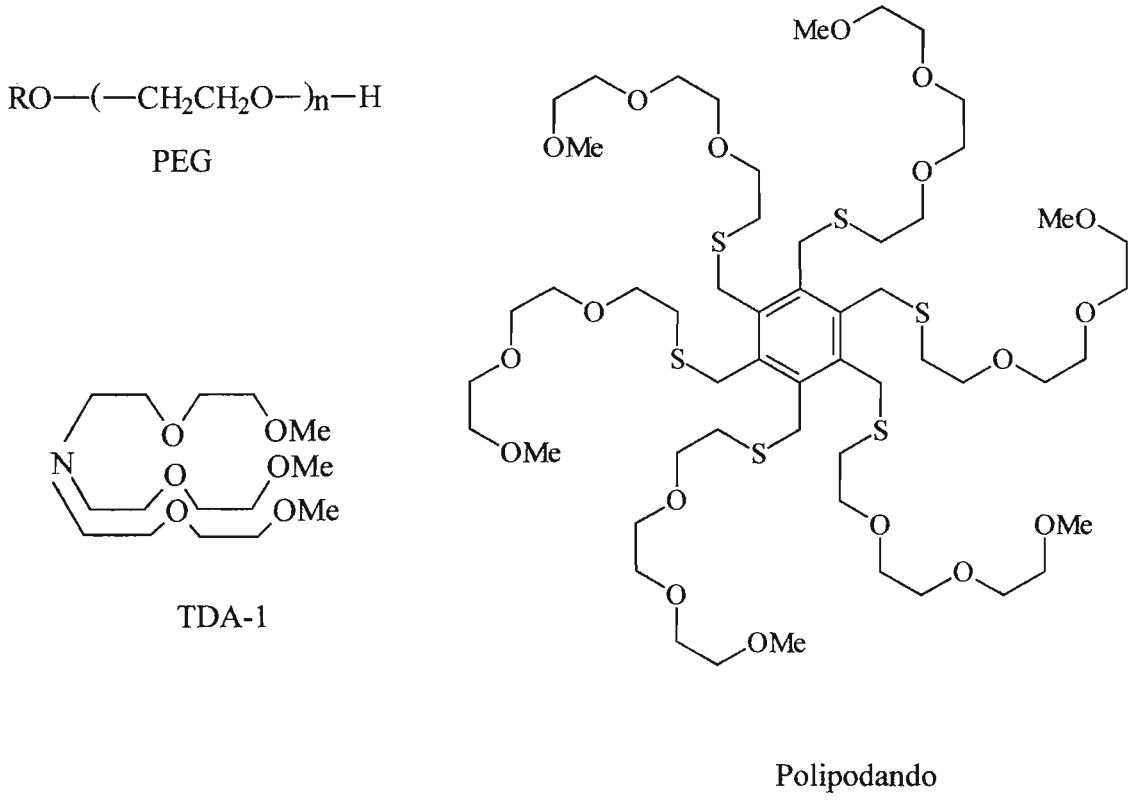


FIGURA 25- Poliéteres de cadeia aberta

A CTF inversa implica na transferência de reagentes da fase orgânica para a fase aquosa, onde ocorre a reação. Substâncias como ciclodextrinas[91], complexos de metais de transição[92], piridinas[93] e N-óxidos[94] tem sido utilizadas como catalisadores de transferência de fase inversa.

Os catalisadores insolúveis foram desenvolvidos para facilitar a sua remoção do meio reacional, sendo que a estrutura responsável pela ação catalítica pode estar ligada a uma resina insolúvel[95] (como polímeros derivados de estireno-divinilbenzeno, por exemplo), a um sólido inorgânico insolúvel[96] (alumina, sílica) ou pode ser mantida em uma terceira camada líquida insolúvel,

provocada pelo uso de um catalisador de baixa solubilidade nas fases orgânicas e aquosa[69,97].

A procura por novos agentes transferidores é um dos campos de estudo da catálise de transferência de fase, e muitas estruturas tem sido propostas para atuarem como tal. Mas até o momento, sais de amônio quaternários e aminas, que podem ser convertidas facilmente nestes sais, ainda são os catalisadores mais utilizados.

I.2.1.1 - Sais de amônio quaternários e análogos

As primeiras substâncias a serem empregadas como catalisadores de transferência de fase foram os sais de tetralquilamônio.[73,99-102] Makosza publicou uma série de artigos, na década de 60, que demonstravam a influência catalítica do cloreto de benziltrietilamônio nas reações de alquilação de indeno[99], na vinilação[100] e nitroarilação de arilacetonitrilas[101] e na geração de diclorocarbenos[102].

Praticamente em paralelo, Starks[73,103] estudou reações envolvendo transferência de ânions em sistema bifásico, em presença de sais de amônio e fosfônio, como Aliquat e brometo de hexadeciltributilfosfônio, respectivamente. A atuação destes sais como agentes transferidores de fase em reações de substituição nucleofílica de haletos de alquila, diclorociclopropanação e oxidação de alcenos, hidrólise de ésteres, deuteração e redução de cetonas, levou à sua atribuição como uma nova técnica, chamada por Starks de "catálise de transferência de fase".[103]

Em 1976, Herriott e Picker[104] compararam a atividade de 23 catalisadores na reação de 1-bromo-octano com tiofenóxido no sistema bifásico benzeno/água. O exame das velocidades relativas de reação levou a algumas conclusões a respeito da estrutura dos sais quaternários, conforme alguns exemplos reunidos na tabela 4:

- a eficiência catalítica cresce com o aumento da cadeia mais longa (exp. 5-7 e 8-10),

- cátions maiores e íons simétricos (exp. 2, 3, 12, 13) são mais eficazes do que aqueles com apenas uma cadeia longa (exp. 9 e 10),

- grupos alquila (exp. 12) são mais eficientes que grupos arila (exp. 11),

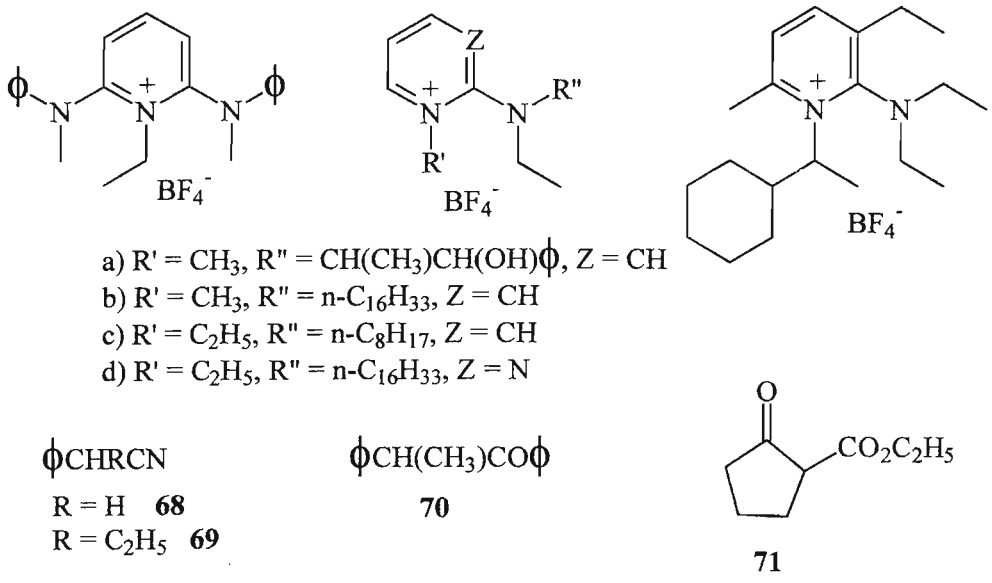
- sais de fosfônio (exp. 13) são um pouco mais efetivos que sais de amônio com a mesma substituição (exp 5).

TABELA 4 - Constantes de velocidade para a reação do íon tiofenóxido com 1-bromo-octano em benzeno/água

Experimento	Catalisador	k x 10^3 ($M^{-1}s^{-1}$)[a]
1	$(CH_3)_4NBr$	< 0,0016
2	$(C_4H_9)_4NBr$	5,2
3	$(C_8H_{17})_3NCH_3Br$	31
4	$(C_6H_5CH_2)$ $N(C_2H_5)_3Br$	< 0,0016
5	$C_5H_5NC_4H_9Br$	< 0,0016
6	$C_5H_5NC_7H_{15}Br$	0,023
7	$C_5H_5NC_{12}H_{25}Br$	0,092
8	C_6H_{13} $N(C_2H_5)_3Br$	0,015
9	$C_{10}H_{21}$ $N(C_2H_5)_3Br$	0,24
10	$C_{16}H_{33}$ $N(C_2H_5)_3Br$	0,48
11	$(C_6H_5)_4PCl$	2,7
12	$(C_4H_9)_4PCl$	37
13	$(C_8H_{17})_3PC_2H_5Br$	37

Surpreendemente o íon benziltrietilamônio, um dos catalisadores mais utilizados, até aquele momento por Makosza[99-102], não foi eficiente neste sistema. O mesmo ocorreu com sais de alquilpiridínio, porém com o aumento da cadeia N-alquílica a constante de velocidade aumentou (exp. 5-7).

Apesar da ineficácia de sais de piridínio como catalisadores no sistema anterior, Tanaka e Mukaiyama[67], no mesmo ano, demonstraram a atividade catalítica de tetrafluorboratos de 2-dialquilaminopiridínio (Figura 26) na alquilação dos compostos **68** a **71** por haletos de alquila, em sistema bifásico.



a) R' = CH_3, R'' = $CH(CH_3)CH(OH)\phi$, Z = CH
b) R' = CH_3, R'' = n-$C_{16}H_{33}$, Z = CH
c) R' = C_2H_5, R'' = n-C_8H_{17}, Z = CH
d) R' = C_2H_5, R'' = n-$C_{16}H_{33}$, Z = N

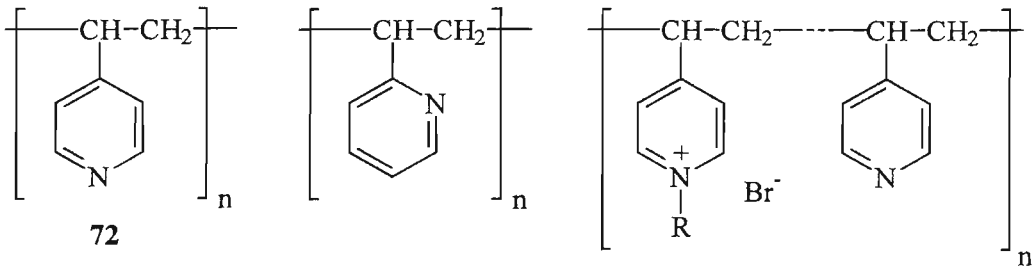
$\phi CHRCN$
R = H **68**
R = C_2H_5 **69**

70

71

FIGURA 26 - Tetrafluorboratos de 2-dialquilaminopiridínio

Chiellini e col.[69] prepararam polímeros derivados de piridina para o emprego como catalisadores na reação de etilação de fenilacetonitrila, em sistema bifásico reagente orgânico/NaOH 50% (Figura 27).



72

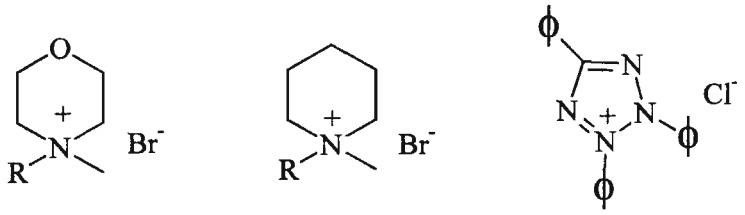
R = propila
R = s-butila **73**

FIGURA 27 - Polímeros derivados de piridinas

Todos os polímeros foram insolúveis na fase aquosa e solúveis no meio orgânico, com exceção do **72** que formou um sistema trifásico. Os polímeros testados foram eficientes como catalisadores e no caso do uso do sal quaternário quiral **73**, a 2-fenilbutanonitrila formada apresentou uma baixa atividade óptica (estereosseletividade ≤ 1%).

Outros sais de amônio quaternários heterocíclicos, baseados na morfolina **74** e piperidina **75**, foram patenteados como catalisadores na oxidação

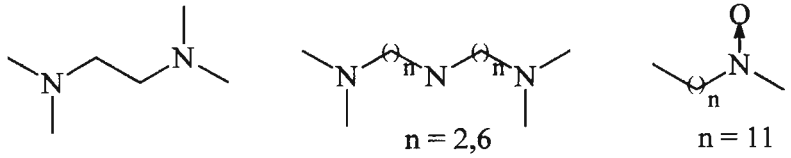
de p-xileno por oxigênio[105]. Os sais de tetrazólio[106] **76** também têm sido utilizados como catalisadores, em oxidação de tolueno e xileno a ácidos toluícos e na formação de ácidos a partir de aldeídos.[107]



74 **75** **76**

FIGURA 28 - Haletos de morfolínio, piperidínio e de tetrazólio

Poliaminas como N,N,N',N'-tetrametilenodiamina e **77** catalisaram reações de substituição nucleofílica de cloreto de benzila , através da formação de sais de amônio quaternário na mistura reacional.[108] A atividade catalítica apresentada pelo N-óxido **78** também foi atribuída à formação de sais de amônio quaternário.[109]



n = 2,6 n = 11

77 **78**

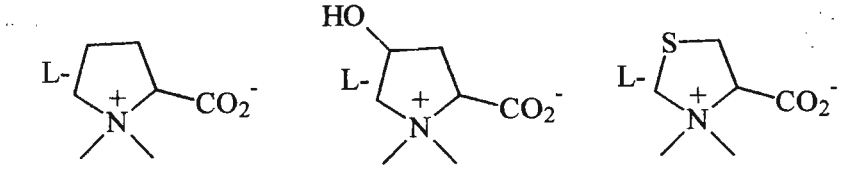
FIGURA 29 - Aminas e N-óxidos utilizados como catalisadores

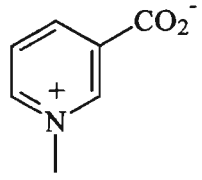
Betaínas também podem ser empregadas como agentes transferidores. Lukevics e col.[110] prepararam betaínas a partir de α-, β- e γ-aminoácidos, bem como de ácidos β-hidrazino (Figura 30), e avaliaram a sua atividade catalítica em reações de diclorociclopropanação de estireno, N-formilação de pirrolidina, desidratação de benzamida e fenilacetamida, síntese de Williamson de benzil-propil-éter e adição de etóxicarbonilnitreno a 2,3-dimetil-2-buteno. Na maioria dos casos os sais "zwiteriônicos" apresentaram atividade catalítica similar aos sais de tetralquilamônio.

$Me_3N^+(CH_2)nCO_2^-$ $L\text{-}Me_3N^+CH(Me)CO_2^-$ $D,L\text{-}Me_3N^+CH_2CH(OH)CH_2CO_2^-$

n = 1-3

$L\text{-}MeCH(OH)CH(N^+Me_3)CO_2^-$ $D,L\text{-}Me_3N^+CH(CH_2CH_2OH)CO_2^-$





$Me_2N^+(R)NHCH_2CH_2CO_2^-$

FIGURA 30 - Betaínas derivadas de aminoácidos

Embora, geralmente, sais de tetraalquilamônio sejam excelentes catalisadores para muitas das reações em CTF, eles apresentam algumas deficiências em relação a sua estabilidade tanto térmica, como em soluções altamente alcalinas ou em presença de ânions como fenóxido. A decomposição destes sais pode seguir por dois tipos de reação: um ataque interno provocando a desalquilação do sal de amônio (eq. 1) ou degradação de Hoffman (eq. 2 - Esquema 24)[111].

$$R_4N^+\,Y^- \xrightarrow{100\text{-}200^oC} R_3N + RY \qquad \textbf{eq. 1}$$

$$RCH_2CH_2NR_3^+\,OH^- \longrightarrow RCH{=}CH_2 + R_3N + H_2O \qquad \textbf{eq. 2}$$

ESQUEMA 24

Dessa forma, estruturas alternativas aos sais de tetralquilamônio tem sido propostas como catalisadores estáveis. Brunelle e col.[68] prepararam sais quaternários derivados de 4-aminopiridina (Figura 31) e examinaram sua eficiência catalítica na substituição aromática nucleofílica de haletos de arila, como p-cloronitrobenzeno, p-fluorcianobenzeno e p-clorodifenilsulfona. Os sais de piridínio foram efetivos mesmo a temperaturas maiores que 180°C, na presença de nucleófilos como fenóxido e tiofenóxido.

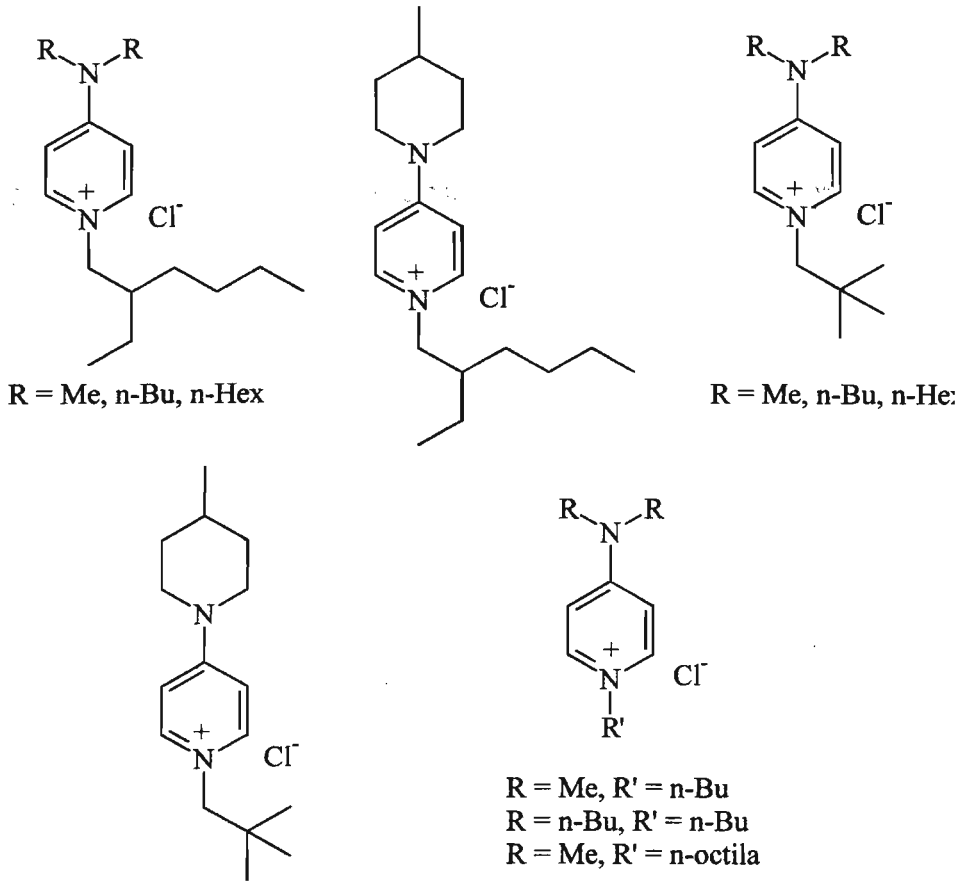
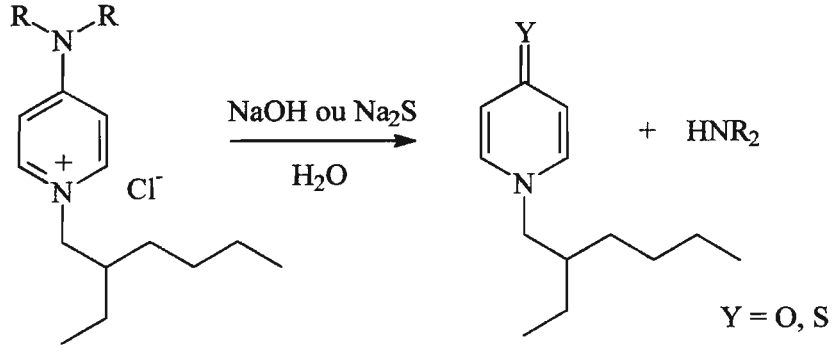


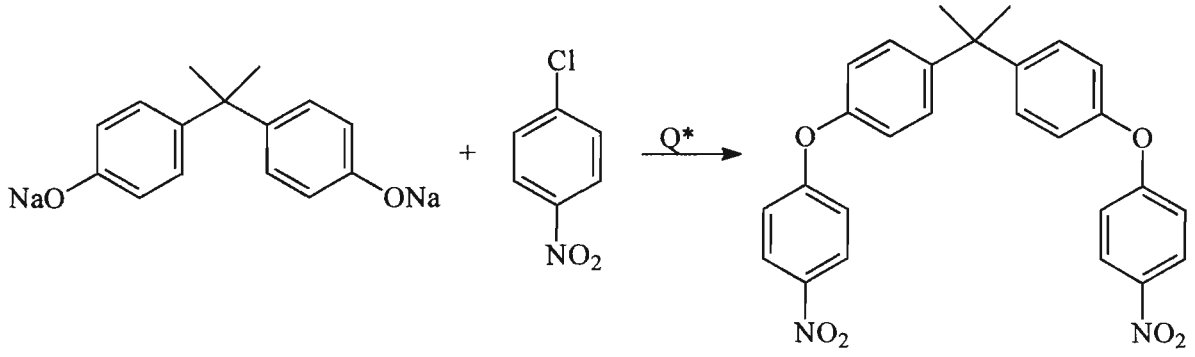
FIGURA 31 - Cloretos de N-alquil-4-aminopiridínio

Testes comparativos de sua estabilidade com o brometo de tetrabutilamônio demonstraram que estes sais de piridínio são cerca de 100 vezes mais estáveis, a temperaturas superiores a 110°C e em presença de fenóxido de sódio. Entretanto, em soluções aquosas de NaOH ou Na_2S eles foram decompostos a piridonas e tiopiridonas (Esquema 25).



ESQUEMA 25

Estes mesmos autores verificaram que o uso de sais de bis-dialquilaminopiridínio para a substituição nucleofílica aromática por bisfenóis acelera a velocidade de reação e reduz a quantidade necessária do catalisador (Esquema 26), em comparação a reações catalisadas por mono-sais.



ESQUEMA 26

Brunelle acredita que os sais de bispiridínio são cerca de duas vezes mais efetivos que os mono-sais, devido a formação de um par iônico na relação de 1:1, entre o o bis-fenolato e o catalisador.

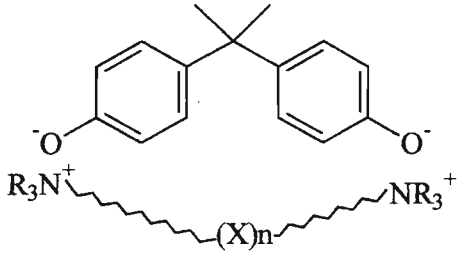
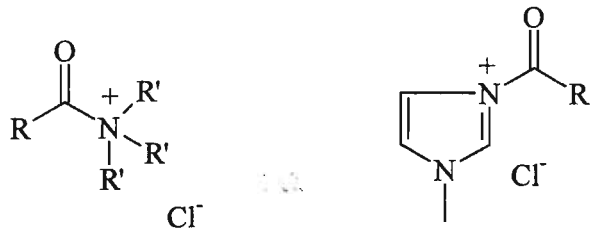


FIGURA 32 - Proposta para a formação do par iônico

Bhalerao e col.[112], em 1992, afirmam ter preparado haletos de trialquilacilamônio e de N-acilimidazólio, através da reação entre cloretos de ácido e aminas terciárias (Figura 33). O produto desta reação foi utilizado como catalisador de transferência de fase na alquilação de fenilcianoacetato de etila por brometo de etila, em presença de NaOH 50%. A reação foi realizada a várias temperaturas (40, 80 e 120°C) e segundo os autores, a suposta estrutura seria termicamente estável.



R = $CH_3(CH_2)n$-
n = 8-14
R' = C_2H_5, C_4H_9

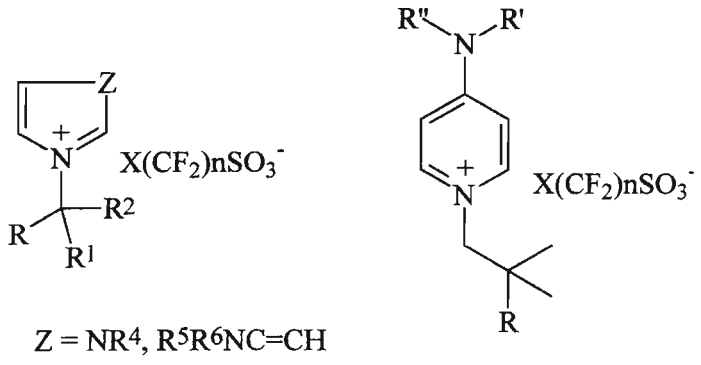
R = $CH_3(CH_2)n$-
n = 10-12

FIGURA 33 - Cloretos de N-acilamônio e N-acilimidazólio

Entretanto, em 1993, Dehmlow e Fastabend[113] discordaram das afirmações anteriores pois as reações entre cloretos de ácidos e aminas terciárias são conhecidas por formarem cetenos e cloridratos das aminas. Provavelmente os haletos de triacilamônio são os intermediários da reação anterior, sendo extremamente sensíveis a temperatura, água e base, o que invibializaria seu uso em sistemas que utilizem soluções aquosas de base.

Estes autores realizaram a reação do cloreto de dodecanoila com trietilamina e obtiveram o cloridrato da trietilamina e 12-tricosanona. Logo, um dos supostos catalisadores do artigo anterior seria o brometo de tetraetilamônio, formado pela alquilação de trietilamina por brometo de etila.

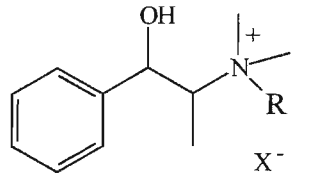
Algumas substâncias tem sido patenteadas como catalisadores de alta estabilidade, como cloreto de hexaetilguanidínio[114] e heterocíclicos que não contenham hidrogênios na posição β[115] (Figura 34).



Z = NR^4, $R^5R^6NC{=}CH$

FIGURA 34 - Sais de piridínio e imidazólio utilizados em CTF

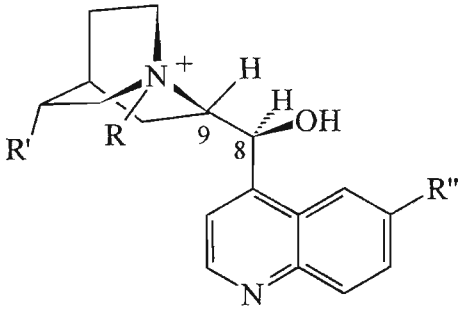
A síntese assimétrica em condições de transferência de fase começou a receber atenção especial a partir da década de 70, principalmente na busca de catalisadores quirais. Os mais utilizados tem sido os derivados da efedrina **79** e de alcalóides da cinchona **80** e **81** (Figura 35).[116]



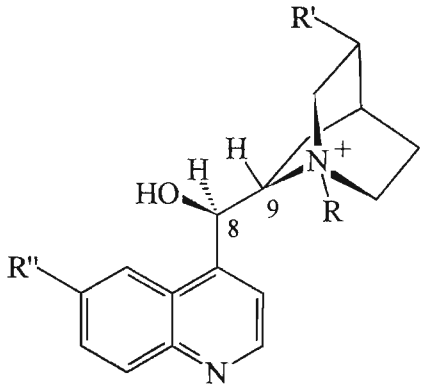
a) R = Me
b) R = $CH_2\phi$
c) R = n-$C_{12}H_{25}$

$X^- = Br^-$ ou Cl^-

79



80



81

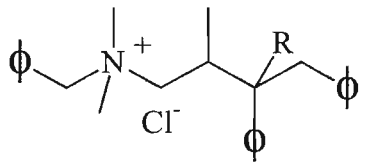
		R'	R"
80a	quinidina	C_2H_3	OCH_3
80b	cinchonina	C_2H_3	H
80c	diidroquinidina	C_2H_5	OCH_3
80d	diidrocinchonina	C_2H_5	H
81a	quinina	C_2H_3	OCH_3
81b	cinchonidina	C_2H_3	H
81c	diidroquinina	C_2H_5	OCH_3
81d	diidrocinchonidina	C_2H_5	H

FIGURA 35 - Catalisadores quirais derivados dos alcalóides de cinchona e efedra

A presença de carbonos quirais não garante a enantiosseletividade, como no caso do brometo de (+)-trietil-(2-metilbutil)amônio e do (+)-dibenziletil(isopropilcanfilmetilamônio), que apesar de catalisarem a alquilação do álcool $\phi CH(OH)CH_3$ com sulfato de metila, não induziram qualquer assimetria no produto final.[117]

Vários estudos levaram a formulação de algumas características estruturais necessárias para a efetividade dos catalisadores quirais na indução de assimetria. Em 1981, Juliá e col.[118] ao estudarem a influência da estrutura do catalisador na esterosseletividade da redução de t-butil-fenil-cetona, utilizando sais de amônio derivados da cinchona, efedrina e darvona (Figuras 35 e 36), chegaram as seguintes conclusões : a presença de uma hidroxila na posição β em relação ao nitrogênio quaternário é necessária para a indução de assimetria; a configuração dos carbonos nas posições 8 e 9 no derivado de cinchona (Figura 35) determina o curso estereoquímico da reação.

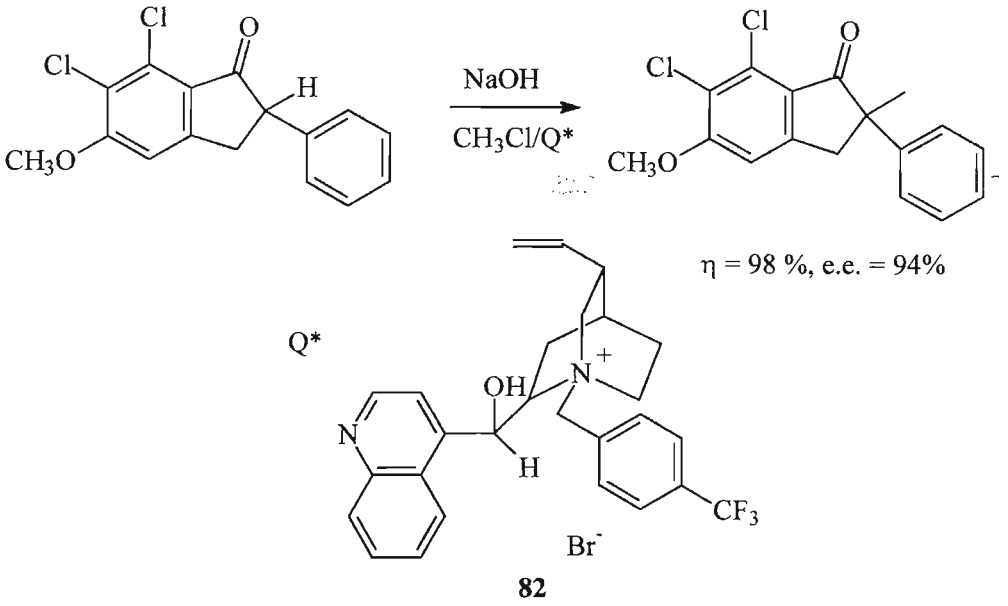
A comparação dos produtos de reação do cloreto de darvonínio, com a hidroxila livre ou protegida, demonstrou a importância desta função na enantiosseletividade. O catalisador com a hidroxila protegida levou ao produto de redução na forma racêmica.



R = H, EtCO

FIGURA 36 - Sais de darvonínio

Um dos melhores resultados em CTF assimétrica foi obtido por Dolling e col.[119] na alquilação da 6,7-dicloro-5-metoxi-2-fenil-1-indanona por cloreto de metila, utilizando como catalisador o brometo de N-[(p-trifluormetil)benzil]cinchonínio **82** (Esquema 27).



82

ESQUEMA 27

A alta estereosseletividade foi atribuída a formação de um par iônico íntimo entre o catalisador e o enolato da indanona. A planaridade do enolato, aliada a estudos de modelos moleculares e difração de raio-X da estrutura do catalisador, sugeriram que este par iônico íntimo deveria estar baseado em um modelo de interação de 3 pontos (Figura 37). Neste caso, dois dos pontos de interação seriam devido às interações π-π entre as nuvens eletrônicas dos anéis aromáticos e o terceiro ponto, à ligação de hidrogênio da hidroxila na posição 9 com o oxigênio do enolato. A associação entre o enolato e o catalisador bloquearia uma das faces do enolato para a aproximação do eletrófilo, explicando os altos valores de e.e.

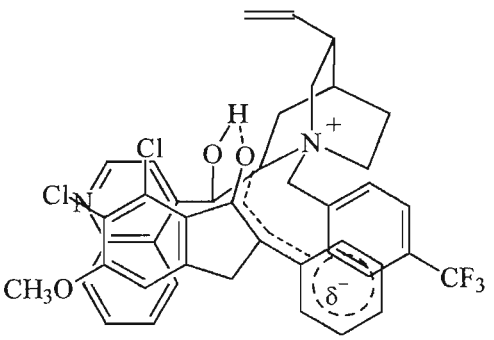
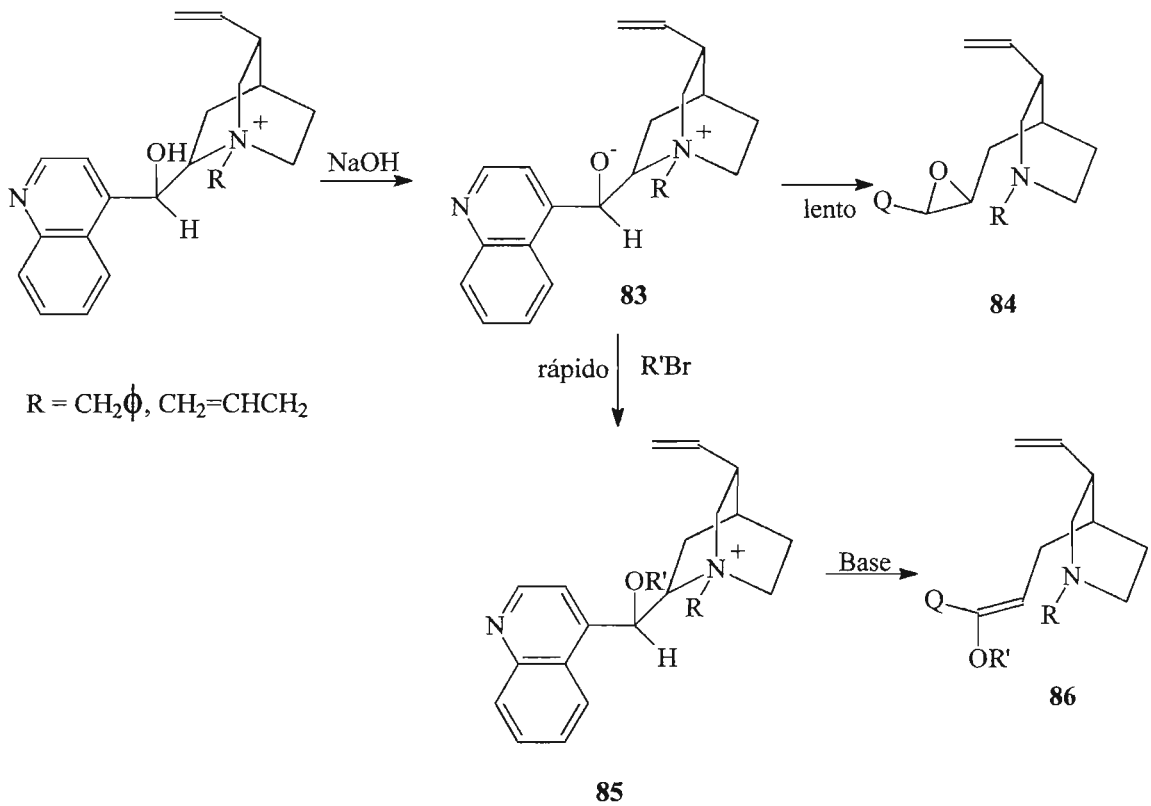


FIGURA 37 - Proposta de par iônico formado entre o catalisador **82** e o enolato da 6,7-dicloro-5-metoxi-2-fenil-1-indanona

Recentemente, O'Donell e col.[120] questionaram a importância de íons β-hidroxiamônio na indução de atividade óptica e propuseram a formação de novas espécies catalíticas durante a alquilação de iminas por haletos de alquila. De acordo com estes autores, em meio básico o catalisador é desprotonado gerando o alcóxido **83**, que poderia decompor-se segundo dois caminhos diferentes: a) uma fragmentação lenta para formar o epóxido **84** ou b) uma alquilação rápida do oxigênio, seguida por uma eliminação de Hofmann a **86** (Esquema 28).

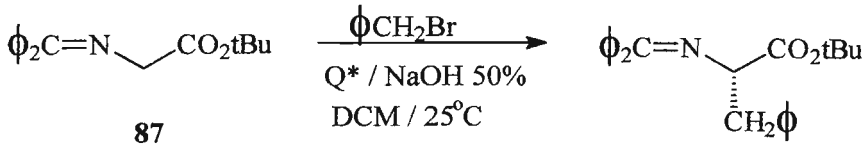


ESQUEMA 28

Os autores levantaram a hipótese da estrutura **85** ser a espécie ativa na reação de alquilação assimétrica da imina **87**. Pois, o alcóxido **83** é uma base forte o suficiente para provocar a racemização da imina formada, e em presença de haletos de alquila isto não foi observado, provavelmente devido a alquilação do oxigênio do catalisador.

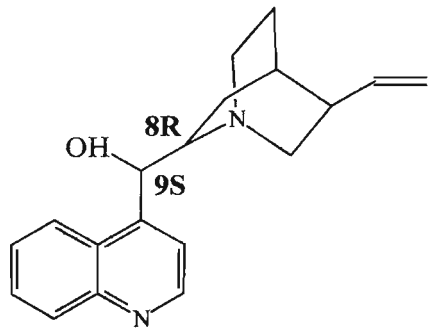
Para testar esta hipótese, o catalisador **85** foi preparado independentemente e testado na benzilação do glicinato **87** (Esquema 29). O

excesso enantiomérico obtido nesta reação foi comparável ao das alquilações em que foram utilizados cinchonidina **88** e o brometo de N-benzil-cinchonidínio **89**, respectivamente 60, 61 e 60%, fornecendo evidências de que a estrutura **85** seria realmente o catalisador ativo.

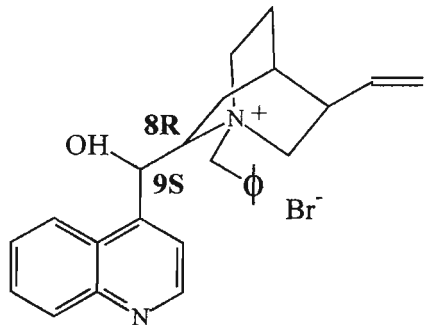


87

Q* = **85**, **88** e **89**



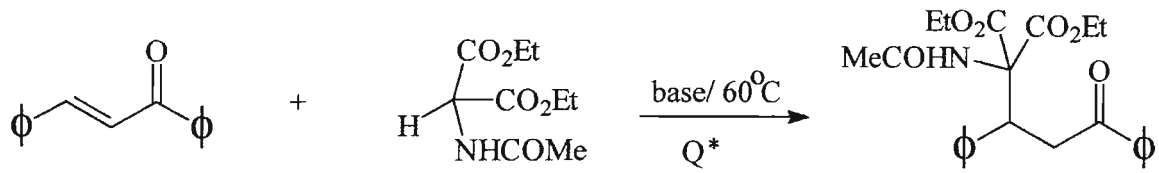
88



89

ESQUEMA 29

Os sais derivados de efedrina[121] catalisaram a adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona (Esquema 30), sendo que as reações realizadas em ausência de solvente levaram a produtos com maiores valores de e.e (próximos a 60%). Os autores atribuem este fato ao aumento na rigidez do sistema, com formação de espécies reativas mais agregadas, levando a uma melhor seletividade.



Q* = **79b**

ESQUEMA 30

Para explicar a enantiosseletividade da reação, Loupy e col[122] propõem um modelo de associação entre a chalcona e o catalisador, através da formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do aceptor, e interações π-π entre os grupos arílicos (Figura 38). Dessa forma uma das faces da ligação dupla da chalcona estaria bloqueada para o ataque nucleofílico devido a interação com o catalisador.

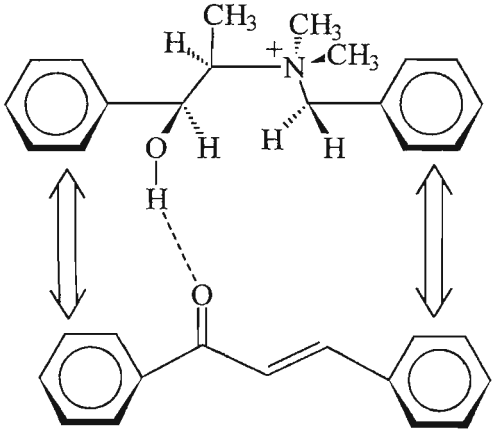
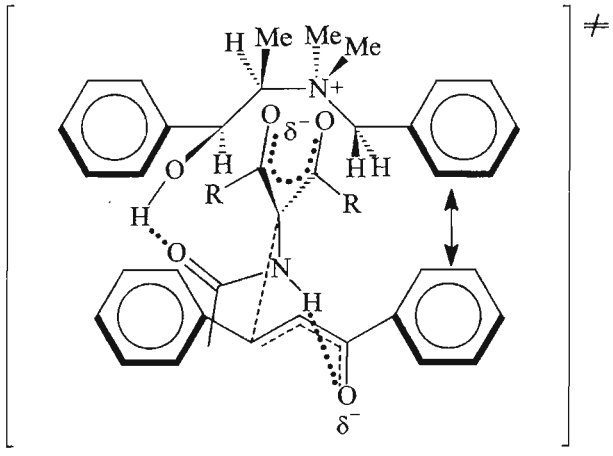


FIGURA 38 - Modelo proposto para a associação catalisador-aceptor de Michael

Entretanto, recentemente, este modelo foi questionado em nosso laboratório[123], pois a interação entre o catalisador e o aceptor no estado fundamental, não explicava os baixos valores de e.e. obtidos na adição de etilmalonato e malonato de dietila à chalcona, em presença dos catalisadores quirais QUIBEC e brometo de N-benzil-N-metilefedrínio (3% e 0%, respectivamente). Através de estudos de basicidade, concluiu-se que a ligação de hidrogênio deveria ocorrer preferencialmente entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do grupo acetamido do doador de Michael. A associação deste complexo doador-catalisador com a chalcona estabeleceria-se através de uma ligação de hidrogênio entre o grupo NH, do enolato do N-acetamidomalonato, e a carbonila do aceptor.

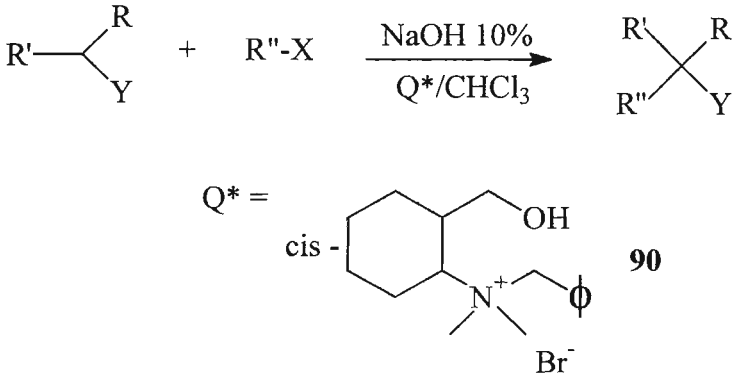


R = OEt

FIGURA 39- Modelo de associação tripla proposto para a reação entre o N-acetamidomalonato de dietila e chalcona

Uma série de outras substâncias têm sido testadas como catalisadores de transferência de fase assimétricos, entretanto, em sua maioria levaram a produtos com baixos valores de e.e.

Em 1979, Saigo e col.[124] prepararam o brometo **90** e testaram sua atividade na alquilação de metilenas ativas, levando aos produtos opticamente ativos com bons rendimentos (Esquema 31), mas a pureza óptica dos produtos não foi determinada.



ESQUEMA 31

McIntosh[125] descreveu a preparação de sais de azapropelanos (Figura 40) e os utilizou como catalisadores nas reações de formação de éter de cianoidrina e na adição de 2-carbetóxi-cicloexenona à metilvinilcetona. Apesar

destes sais serem efetivos como catalisadores, a indução assimétrica foi inferior a 2%.

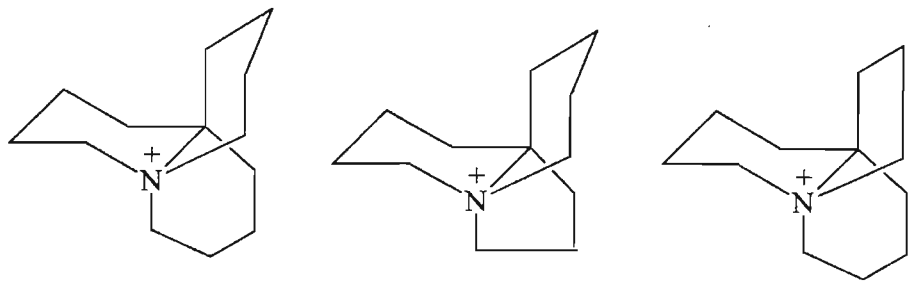
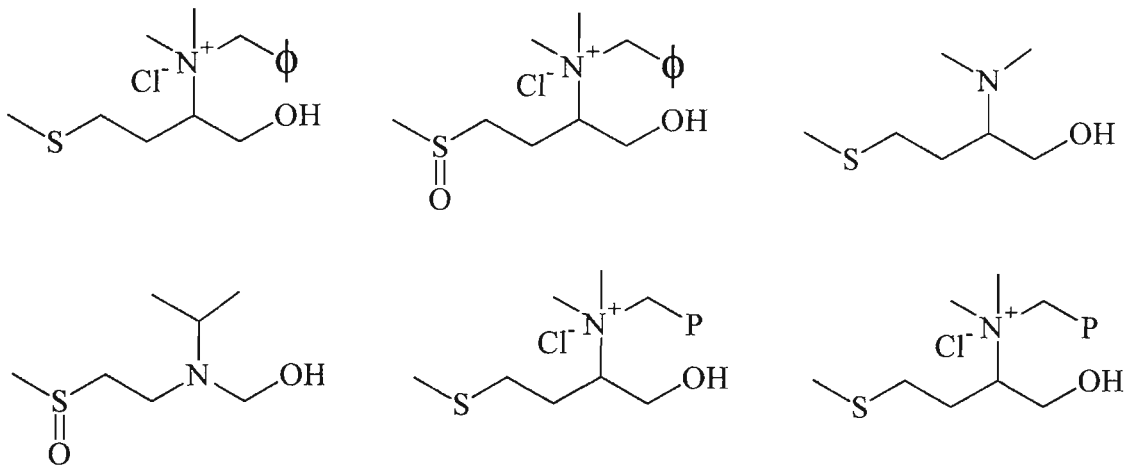


FIGURA 40 - Sais de azapropelanos

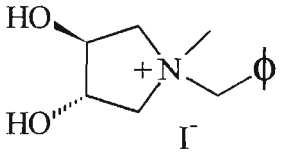
Colonna[126] preparou catalisadores quirais derivados da (L)-(+)-metionina (Figura 41) e estudou suas propriedades catalíticas nas seguintes adições de Michael: nitrometano à chalcona, tiofenol à 2-cicloexen-1-ona e metilvinilcetona à indanona. Os adutos foram obtidos com altos rendimentos, porém na forma racêmica.



P = matriz polimérica

FIGURA 41 - Catalisadores derivados da L-(+)-metionina

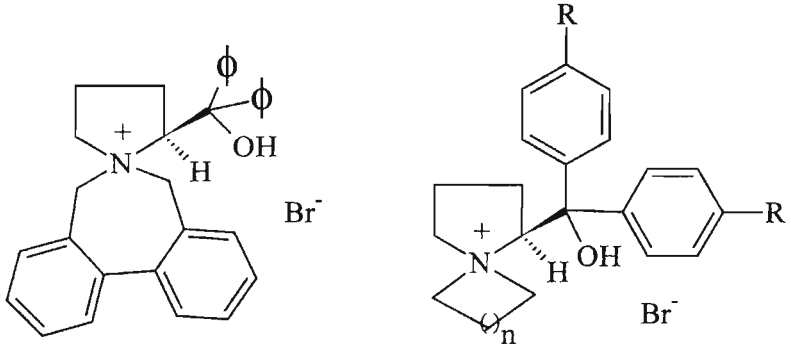
O iodeto quiral **91** (Figura 42) foi sintetizado por Choudary e col.[127] e testado como catalisador nas alquilações de malonato de dietila, cianeto de benzila, acetoacetato de etila e 2-carbetóxiciclopentanona. Este iodeto mostrou-se mais efetivo que sais de tetralquilamônio normalmente utilizados nestas alquilações, mas a pureza óptica dos produtos quirais não foi determinada.



91

FIGURA 42 - Iodeto de pirrolidínio **91**

Masaki e Shi[128] sintetizaram sais de pirrolidínio quirais (Figura 43) e verificaram sua habilidade catalítica na epoxidação de chalcona, bem como na condensação de Darzens de benzaldeído e cloreto de fenacila. A pureza óptica dos produtos foi calculada e apresentou valores inferiores a 10%.

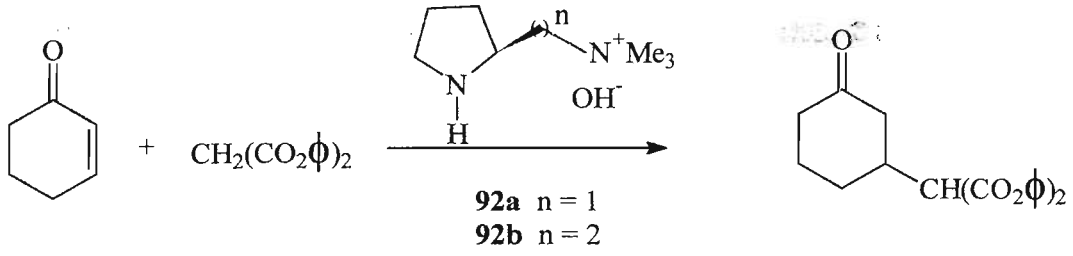


R = H, OMe
n = 1, 2

FIGURA 43 - Sais de pirrolidínio quirais

Os sais **92a** e **92b**, derivados da (S)-prolina, foram empregados como catalisadores nas reações entre malonatos e enonas.[129] A adição de malonato de difenila à 2-cicloexenona, em presença do sal **92a,** formou o aduto de Michael com 88% de rendimento e 3,5% de e.e. (Esquema 32). Em presença de um aditivo ácido, o HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol), o mesmo aduto foi obtido com um rendimento de 61% e um e.e de 71%. Esta diferença na

enantiosseleção é atribuída pelos autores a forte basicidade do catalisador na forma de hidróxido, que levaria ao ataque direto do malonato à enona.



ESQUEMA 32

Em presença do aditivo, o ataque nucleofílico do malonato poderia ser controlado através de uma associação com o catalisador, após a formação reversível do imínio intermediário. A seletividade facial seria direcionada pela configuração do catalisador, com o enolato atacando do mesmo lado que o sal de alquilamônio, como no caso do intermediário **A** (Figura 44).

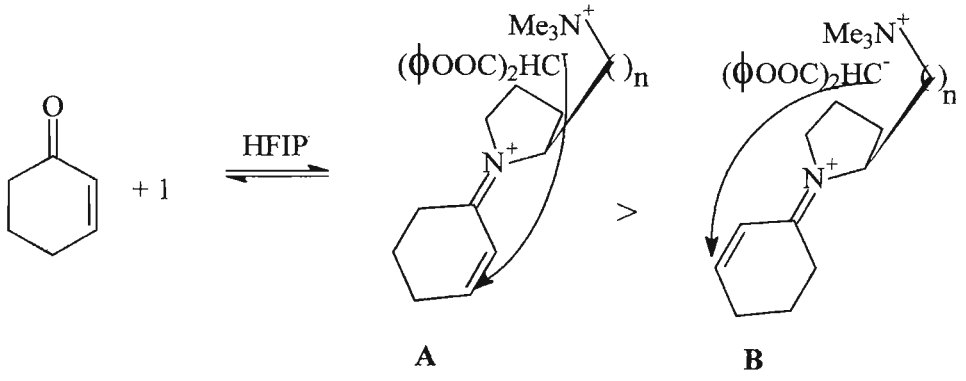
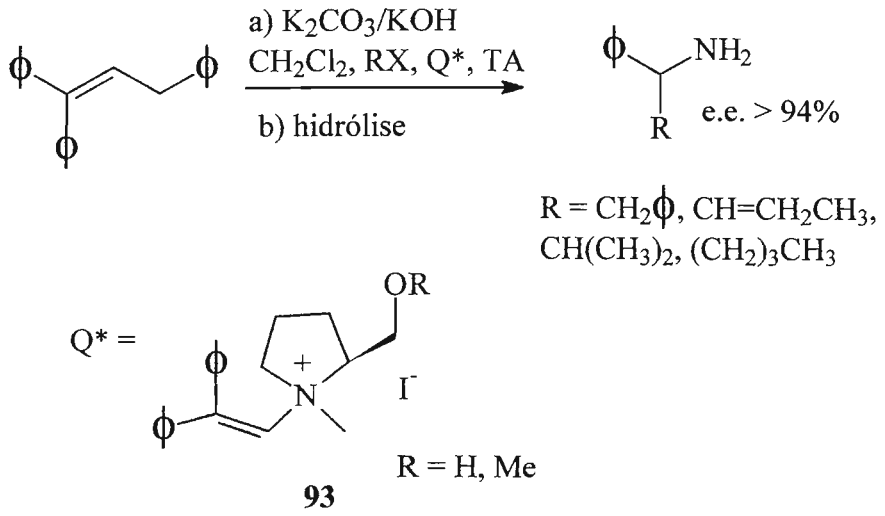


FIGURA 44 - Formação de sal de imínio como intermediário na adição de malonatos a enonas, em presença de **92**

Em 1995, Eddine e Cherqaoui[130] prepararam o iodeto quiral **93** para a utilização como catalisador na alquilação enantiosseletiva de uma imina aromática (Esquema 33). Os produtos de alquilação foram obtidos com rendimentos superiores a 65% e pureza óptica entre 90 a 94%. Os autores atribuem este valor de e.e. à formação de um par iônico entre a imina e o sal de hidrazônio, no qual uma das fenilas (a coplanar com a ligação imina) no

catalisador seria o ponto de interação π-π com a parte benzílica do substrato. A interação entre a hidroxila do catalisador e o ânion da imina auxiliaria na formação do par iônico, assim apenas a face si do substrato estaria disponível para o ataque do agente alquilante. Cabe ressaltar que nesta reação os sais de amônio clássicos não foram capazes de atuarem como catalisadores.



ESQUEMA 33

II - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na década de 80, Katritzky e col.[21] relataram um novo método geral para a conversão de aminas primárias em outras funções, através da reação de sais de pirílio com aminas. Os sais de piridínio formados poderiam ser atacados por nucleófilos, com deslocamento da função piridina (capítulo 1 - Esquema 10). Entretanto, este comportamento de sais de 2,4,6-trifenilpiridínio frente a nucleófilos, não foi observado nos derivados de aminoésteres[10] (capítulo 1.2 - Figura 7). Esta inesperada estabilidade frente a nucleófilos, aliada à possibilidade de preparação de sais de piridínio quirais, a partir de aminoácidos de configuração definida, nos levou a propor o desenvolvimento e o estudo da aplicabilidade de compostos com as estruturas **94, 95** e **96** como catalisadores de transferência de fase.

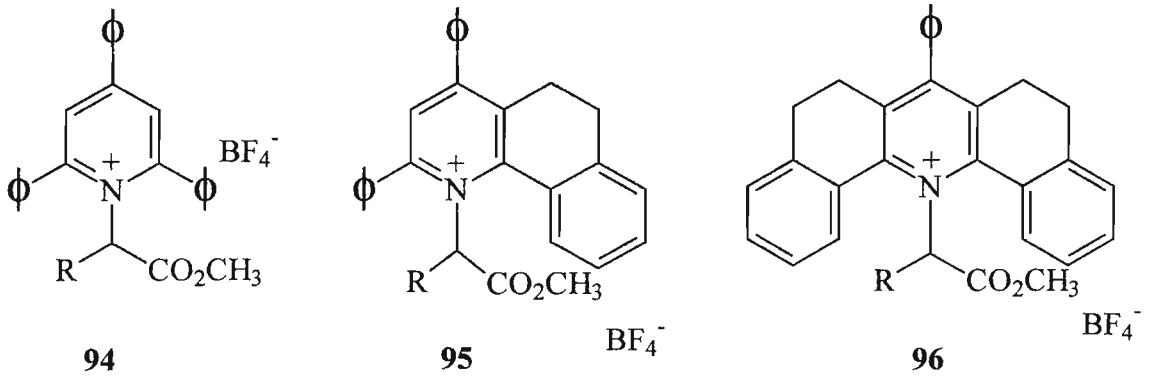


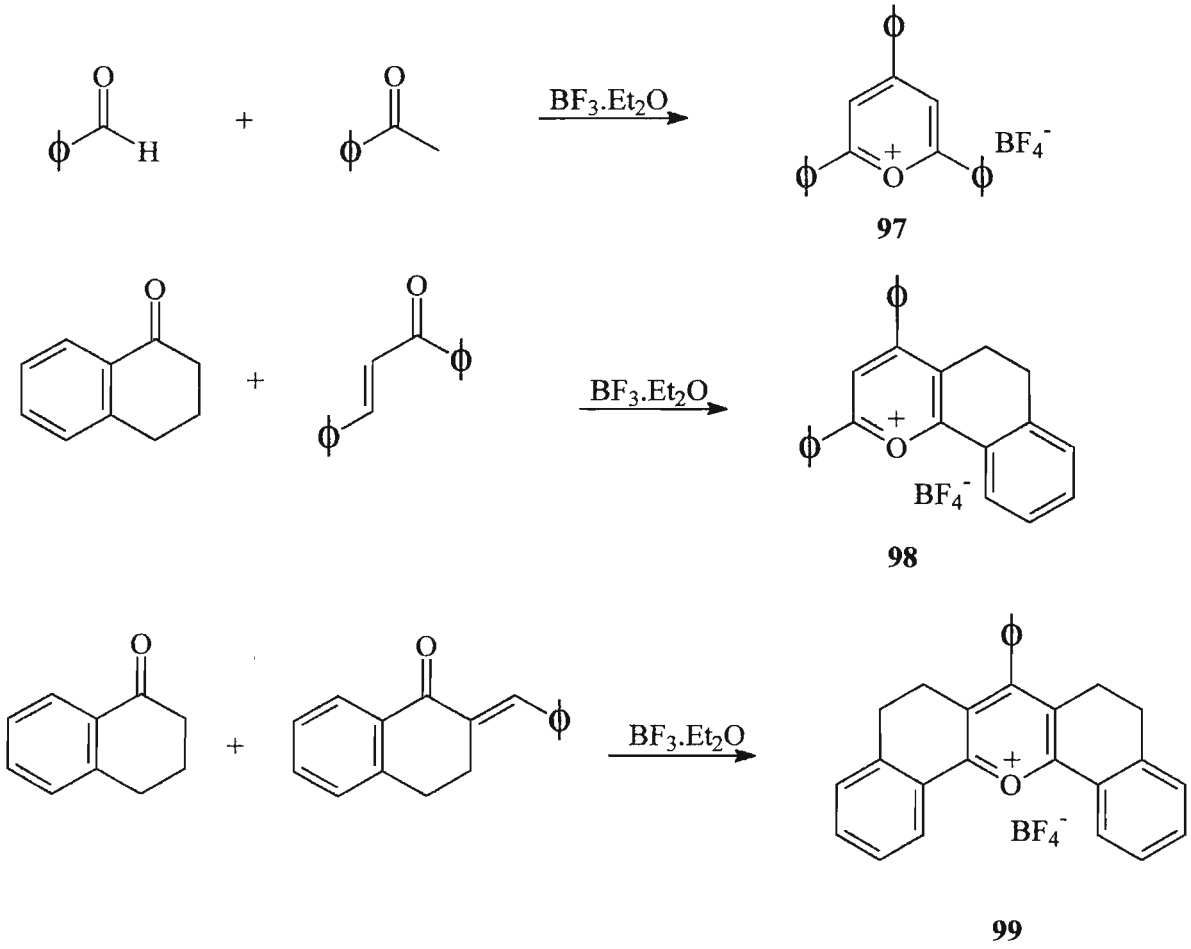
FIGURA 45 - Sais de N-alquil-arilpiridínios

Cabe ressaltar que tais derivados de aminoésteres naturais, caso apresentassem atividade catalítica e mantivessem sua integridade química e estereoquímica frente a condições clássicas de CTF, poderiam constituir-se em catalisadores quirais de baixo custo, com potencial aplicabilidade na CTF assimétrica.

II.1 - Sais de N-alquil-arilpiridínios

Para a síntese dos tetrafluorboratos **94 a 96** seguiu-se a metodologia desenvolvida por Katritzky e col.[10] na obtenção dos tetrafluorboratos de N-(α-etoxicarbonilalquil)-2,4,6-trifenilpiridínios **30b**, **39** e **40** (Figura 7, p. 23), através da reação do sal de pirílio correspondente com o respectivo aminoéster.

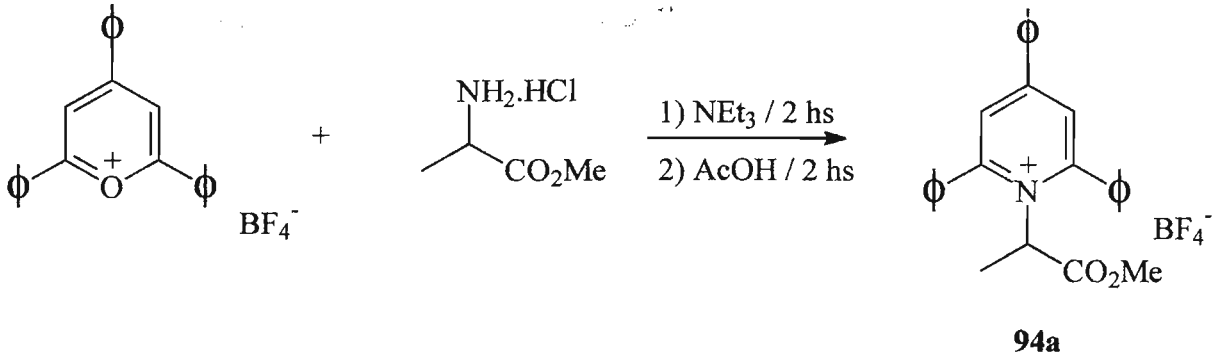
Os sais de pirílio **97** a **99**, precursores dos compostos **94** a **96**, foram preparados segundo procedimento descrito por Katritzky e col.[131] :



ESQUEMA 34

A reação do éster metílico da L-alanina com o sal de pirílio **97**, em presença de trietilamina e ácido acético, produziu o tetrafluorborato de N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio **94a**, estruturalmente análogo ao descrito na literatura[10] para o éster etílico deste aminoácido. O produto foi

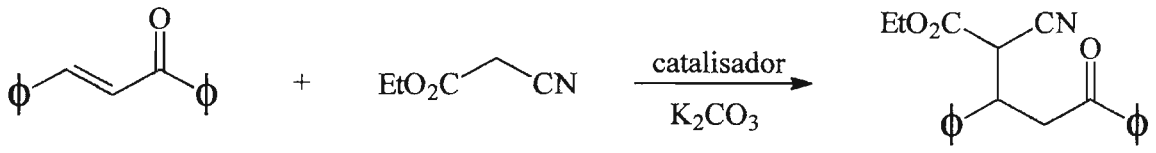
obtido com um rendimento de 73% e apresentou atividade óptica, α_D = - 1,0° (c = 2, CH_2Cl_2).



94a

ESQUEMA 35

Dando início ao estudo da atividade catalítica, o sal de piridínio **94a** foi testado como catalisador de transferência de fase na adição de cianoacetato de etila à chalcona (Esquema 36), em diversas condições reacionais, sendo que o rendimento de cada reação foi determinado por cromatografia gasosa, utilizando como padrão interno o adipato de dimetila. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 5.



ESQUEMA 36

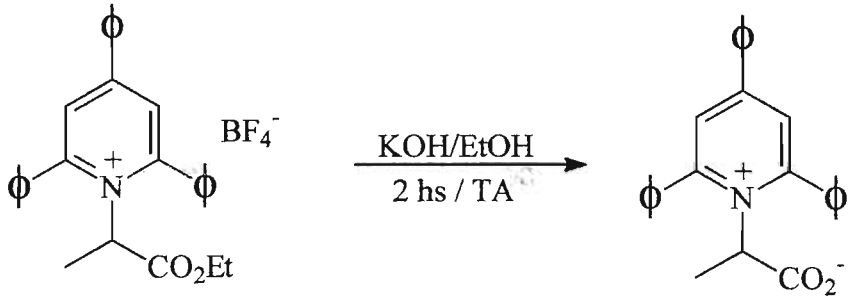
TABELA 5 - Teste da atividade catalítica do sal de piridínio **94a** na adição de cianoacetato de etila à chalcona

Experimento	Catalisador	RM[a]	T (°C)	RC[b]	Solvente
1	ausente	1:1	TA	37%	CH_3CN
2	**94a**	1:1	TA	64%	CH_3CN
3	**94a**	1:1	refluxo	67%	CH_3CN
4	**94a**	1:4	TA	74%	CH_3CN
5	**94a**	1:4	TA	71%	sem solvente

a) RM = relação molar do cianoacetato de etila e chalcona. b) RC = Rendimento cromatográfico, determinado pelo método do padrão interno (adipato de dimetila) após 2 horas de reação.

Através da análise dos dados anteriormente tabelados é possível verificar que o sal de piridínio **94a** atuou como catalisador de transferência de fase.

A seguir, a estabilidade química do sal de piridínio foi avaliada nas diversas condições reacionais utilizadas e acompanhada por espectroscopia de RMN ^1H, e não se observou qualquer alteração na sua estrutura. Entretanto, verificou-se que em presença de K_2CO_3 e usando diclorometano como solvente ocorreu a racemização do sal de piridínio, após 30 minutos a temperatura ambiente. Com refluxos prolongados (12 horas), em acetonitrila e carbonato de potássio, foi possível verificar a decomposição parcial deste sal e formação de 2,4,6-trifenilpiridina, que foi isolada por cromatografia em coluna, com rendimento de 30%. Outra limitação deste sal de piridínio seria em reações que empregam bases mais fortes como hidróxidos, por provocarem a hidrólise do éster. Katritzky e col.[10] ao tratarem o tetrafluorborato de N-(α-etoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio com uma solução etanólica de hidróxido de potássio obtiveram a betaína correspondente, após 2 horas a 20°C (Esquema 37). Estas betaínas por sua vez descarboxilam com facilidade, destruindo a quiralidade da molécula.



ESQUEMA 37

Com o objetivo de testar a seletividade de catalisadores deste tipo, decidimos investigar sua ação frente à alquilação de um substrato passível de mono e dialquilação. Neste sentido, vale lembrar que Makosza e col.[132] alquilaram cianoacetato de metila com cloreto de benzila (com relação molar 1:2 entre os reagentes, respectivamente), a 90°C por 3 horas, em presença de Na_2CO_3 e TEBA como catalisador e isolaram o produto de dialquilação com 78% de rendimento. O sal de piridínio **94a** foi então utilizado para catalisar a alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila, empregando condições similares às previamente estabelecidas na literatura. A reação com TEBA foi repetida para efeito de comparação e os resultados obtidos estão reunidos na tabela 6.

TABELA 6 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila

Experimento	Catalisador	Monoalquilado η^a (PC)^b	Dialquilado η^a (PC)^b
1	ausente	NI^c (15%)	NI^c (10%)
2	**TEBA**	- (19%)	- (63%)
3	**94a**	25% (27%)	37% (39%)

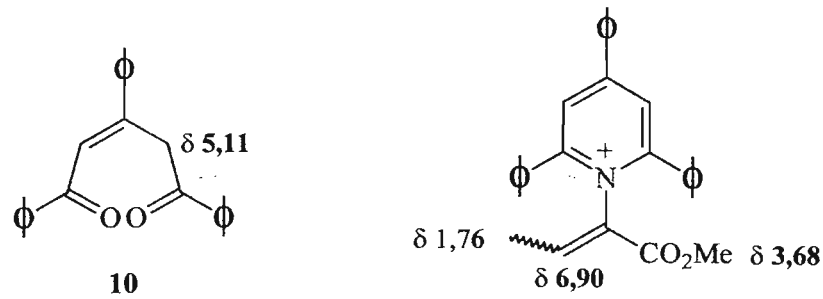
a) η = rendimento após 3 horas a 90°C, base = K_2CO_3, relação molar cianoacetato de etila:cloreto de benzila - 1:2. b) PC = proporção cromatográfica. c) NI = o produto não foi isolado.

Os produtos de di- e monoalquilação foram separados por cromatografia em coluna (sílica, CH_2Cl_2/hexano 8:2), após destilação do excesso

de cloreto de benzila. Com a comparação entre os experimentos 1 e 3, verificamos que o sal de piridínio atuou como catalisador de transferência de fase, apesar do rendimento total (proporção cromatográfica) de sua reação ser inferior àquela catalisada por TEBA. A seletividade da reação, no sentido da dialquilação, também diminuiu como pode ser verificado pela relação entre os produtos de mono e dialquilação (RM/D): para o TEBA - RM/D = 1/3 , para o sal **94a** - RM/D = 1/1,5.

Analisando os resultados obtidos na adição de Michael e na alquilação de cianoacetato de etila foi possível observar a potencialidade desta estrutura, e possíveis análogos, como agentes de transferência de fase, embora limitados à CTF racêmica. Dessa forma, prosseguimos com o desenvolvimento da síntese dos demais sais de piridínio.

Para a obtenção do tetrafluoroborato de 1-(α-metoxicarbonil-β-hidroxipropil)-2,4,6-trifenilpiridínio **94b**, a partir da reação do éster metílico da treonina com o sal de pirílio **97**, fizeram-se vários experimentos, seguindo racionalizações previamente estabelecidas na literatura. A metodologia desenvolvida por Katritzky para a obtenção de sais de arilpiridínio[22] (conforme o capítulo I.1) envolve dois passos básicos : a) O ataque da amina ao sal de pirílio, com abertura do anel (etapa catalisada pelo excesso da amina reagente ou uso de 1 equivalente de trietilamina) e b) Ciclização ao sal de piridínio, que nos casos de aminas mais impedidas é catalisada por ácido acético. A aplicação destes critérios na tentativa de obtenção do sal de piridínio **94b** não levou aos resultados esperados. Em presença de trietilamina ou excesso do aminoéster e ácido acético, a temperatura ambiente, independente do solvente utilizado (diclorometano ou etanol) e do tempo reacional, obteve-se uma mistura da pseudo-base **10** e do sal de pirílio original. A refluxo, em diclorometano, também se isolou o intermediário **10**. Em etanol detectou-se uma mistura de pseudo base com o sal **100**, numa proporção de 2:1, através dos sinais característicos de RMN ^{1}H de cada um desses produtos (Figura 46).

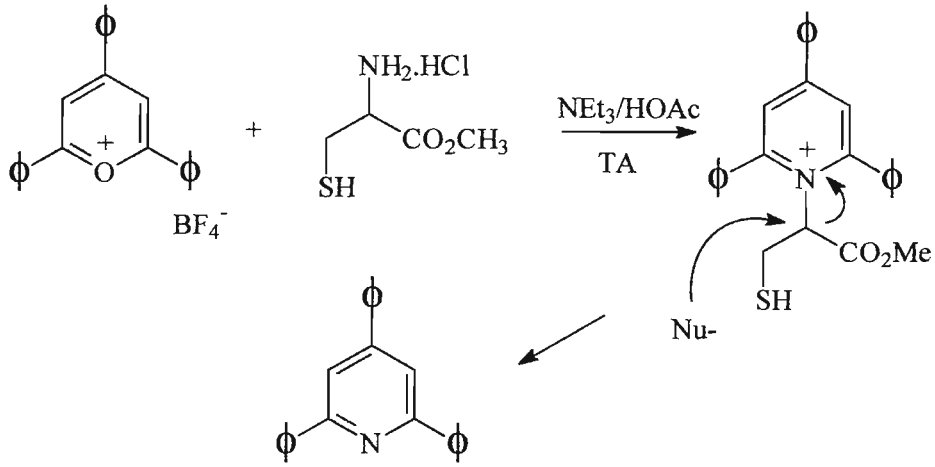


10 **100**

FIGURA 46 - Valores de deslocamento químico (RMN ^1H, 200 MHz, $CDCl_3$) das estruturas **10** e **100**

As tentativas de preparar o sal de piridínio **94c** através da reação do éster metílico da L-cisteína com o tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio, bem como os compostos **95a** e **96a** pela reação dos respectivos sais de pirílio com o éster metílico da L-alanina também não foram bem sucedidas, com formação de misturas complexas de produtos nos dois últimos casos.

Na primeira reação, o produto isolado foi a 2,4,6-trifenilpiridina indicando que houve a formação do piridínio desejado, seguido por um ataque nucleofílico, provavelmente do próprio grupo tiol da cisteína, e deslocamento do anel de piridina (Esquema 38). Os demais produtos supostamente formados não puderam ser identificados.



ESQUEMA 38

As dificuldades encontradas na preparação dos sais de arilpiridínio derivados de aminoésteres, bem como a perda de atividade óptica em meio básico, levaram-nos a propor alterações na estrutura do anel piridínico, buscando também a preparação de catalisadores mais estáveis.

O cátion de piridínio pode ser considerado como um eletrófilo[1] com vários sítios possíveis de reação com nucleófilos e bases (Figura 47).

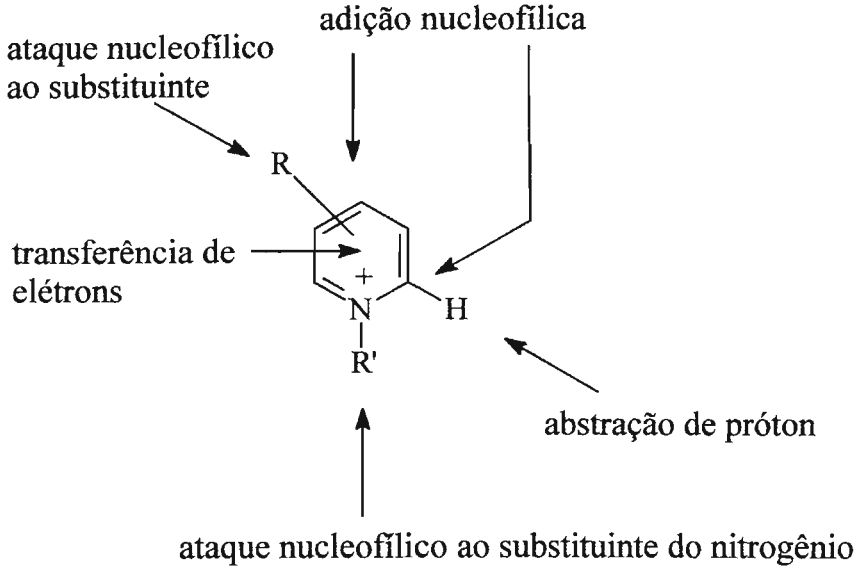
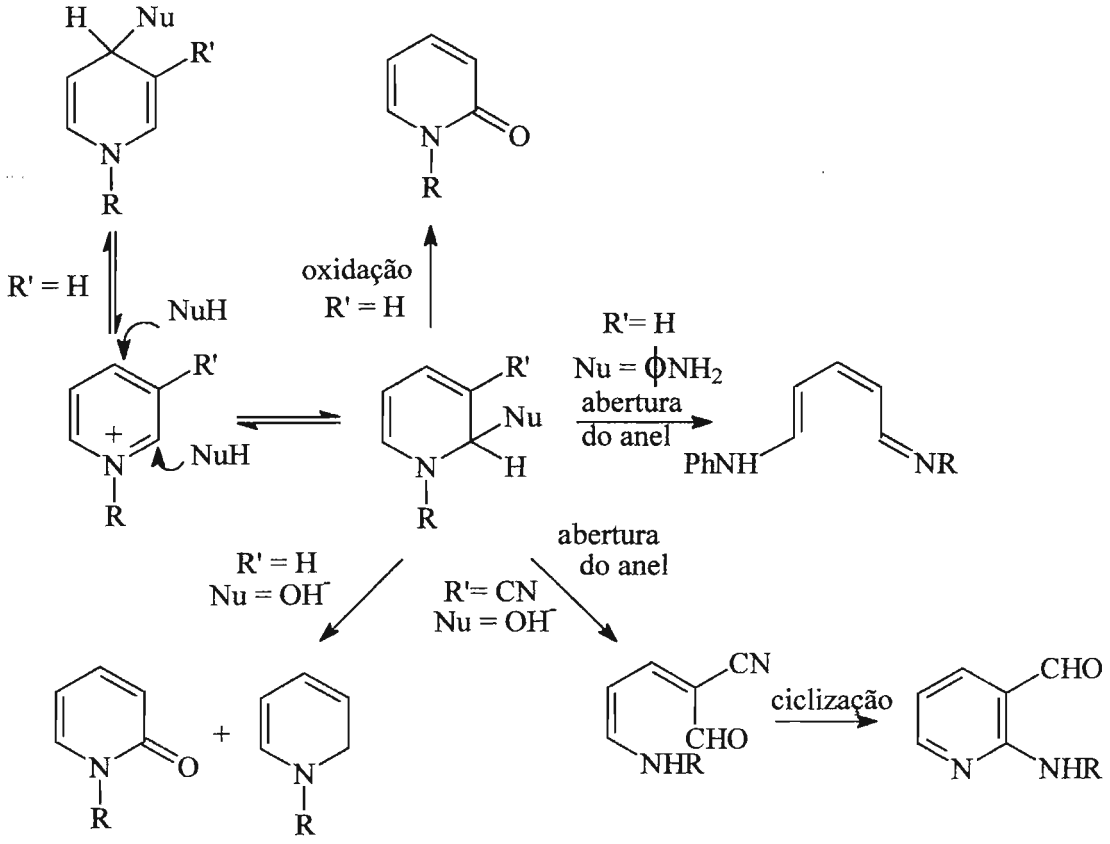


FIGURA 47 - Sítios do cátion piridínio passíveis de sofrerem reação

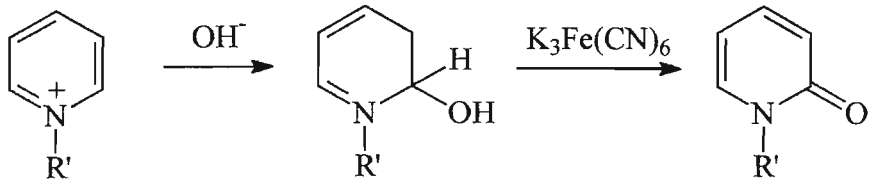
Como se pode esperar a partir dos dados de densidade de carga (capítulo I.1, p. 2), as reações que os sais de piridínio normalmente sofrem são as de ataque nucleofílico aos carbonos α- e γ- do anel. Entretanto, o anel de piridínio não é clivado facilmente como o de pirílio; para que isto ocorra é necessária a presença de substituintes elétron-atraentes no anel ou ligados ao nitrogênio, como os grupos ciano, nitro, nitrofenil, sulfito ou 4-piridil.

O ataque de hidróxido, alcóxido, sulfeto, cianeto, aminas, carbanions e organometálicos aos sais de piridínio forma adutos nas posições α- e γ-, que raramente são isolados, sofrendo reações subsequentes de oxidação, desproporcionamento ou clivagem de anel seguida por reciclização[1] (Esquema 39).



ESQUEMA 39

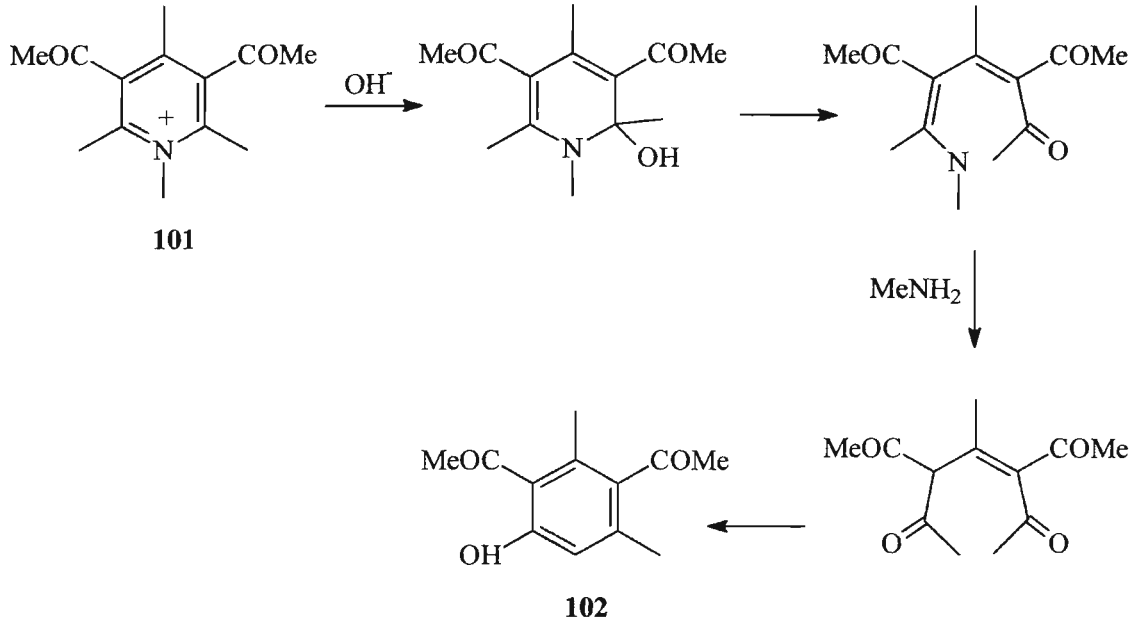
O exemplo mais conhecido de ataque nucleofílico a sais de piridínio é a adição de NaOH, em presença de ferricianeto de potássio, originando 2-piridonas[1] (Esquema 40). Este ataque ocorre preferencialmente no carbono α, principalmente se esta posição não estiver ocupada.



ESQUEMA 40

A presença de substituintes altera a reatividade destes anéis, como demonstrado por Mumm e col.[133]. Estes autores verificaram que, em condições amenas, o ataque de hidróxido ao 1,2,4,6-tetrametil-3,5-diacetilpiridínio **101**

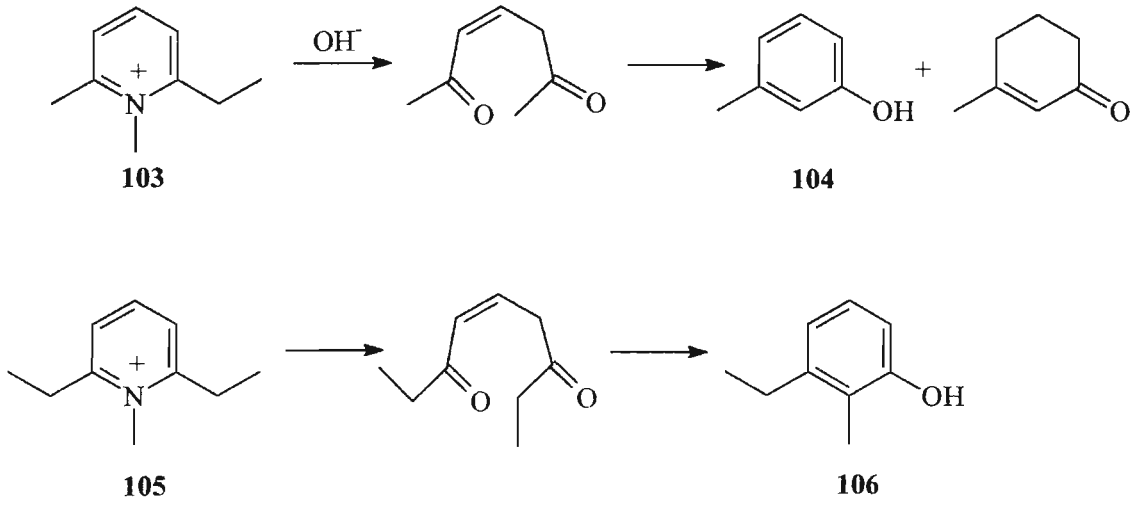
cliva o anel de piridina e recicliza ao fenol tetrassubstituído **102**. Posteriormente Sagitullin e col.[134] ao repetirem esta reação obtiveram 2,4-diacetil-N-3,5-trimetilanilina como subproduto.



101 **102**

ESQUEMA 41

Já os iodetos de 1,2-dimetil-6-etil-piridínio **103** e 1-metil-2,6-dietilpiridínio **105** necessitam de condições experimentais mais drásticas para a formação dos fenóis **104** e **106** (aquecimento a 200°C e base).[135]

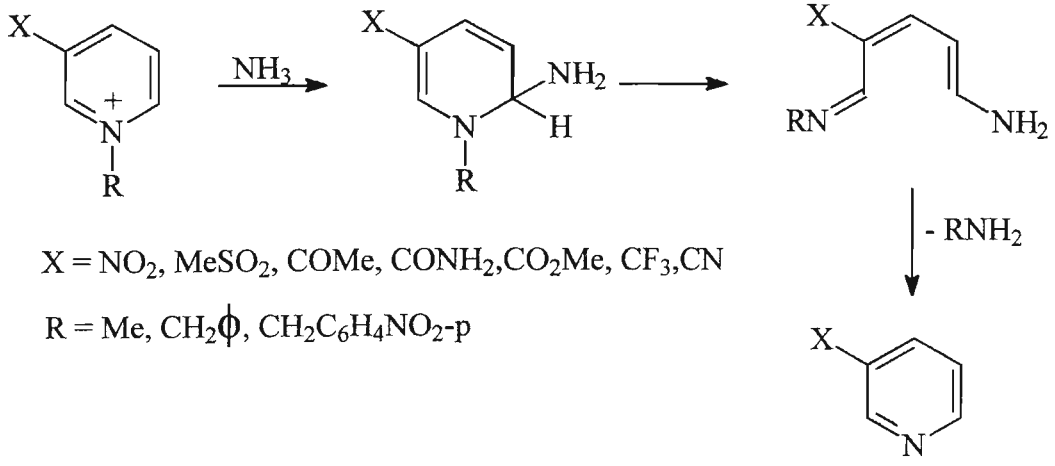


103 **104**

105 **106**

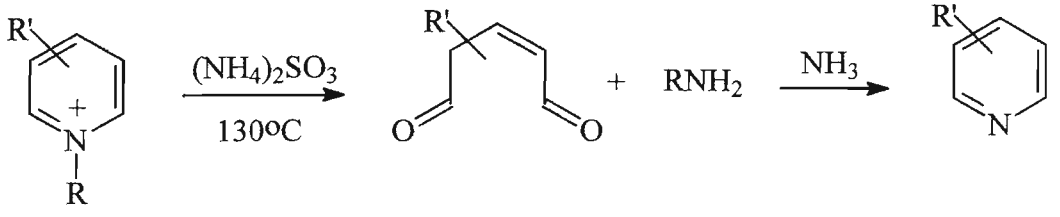
ESQUEMA 42

Outros nucleófilos, como amônia e derivados, também adicionam-se a sais de piridínio, com clivagem do anel e reciclização a piridinas[136-9]. A presença de grupos elétron-atraentes no anel é fundamental para sua abertura (Esquema 43) quando o nucleófilo é amônia. Com o sal de 1-metilpiridínio, por exemplo, não foi possível detectar a formação de adutos covalentes em amônia líquida[137].



ESQUEMA 43

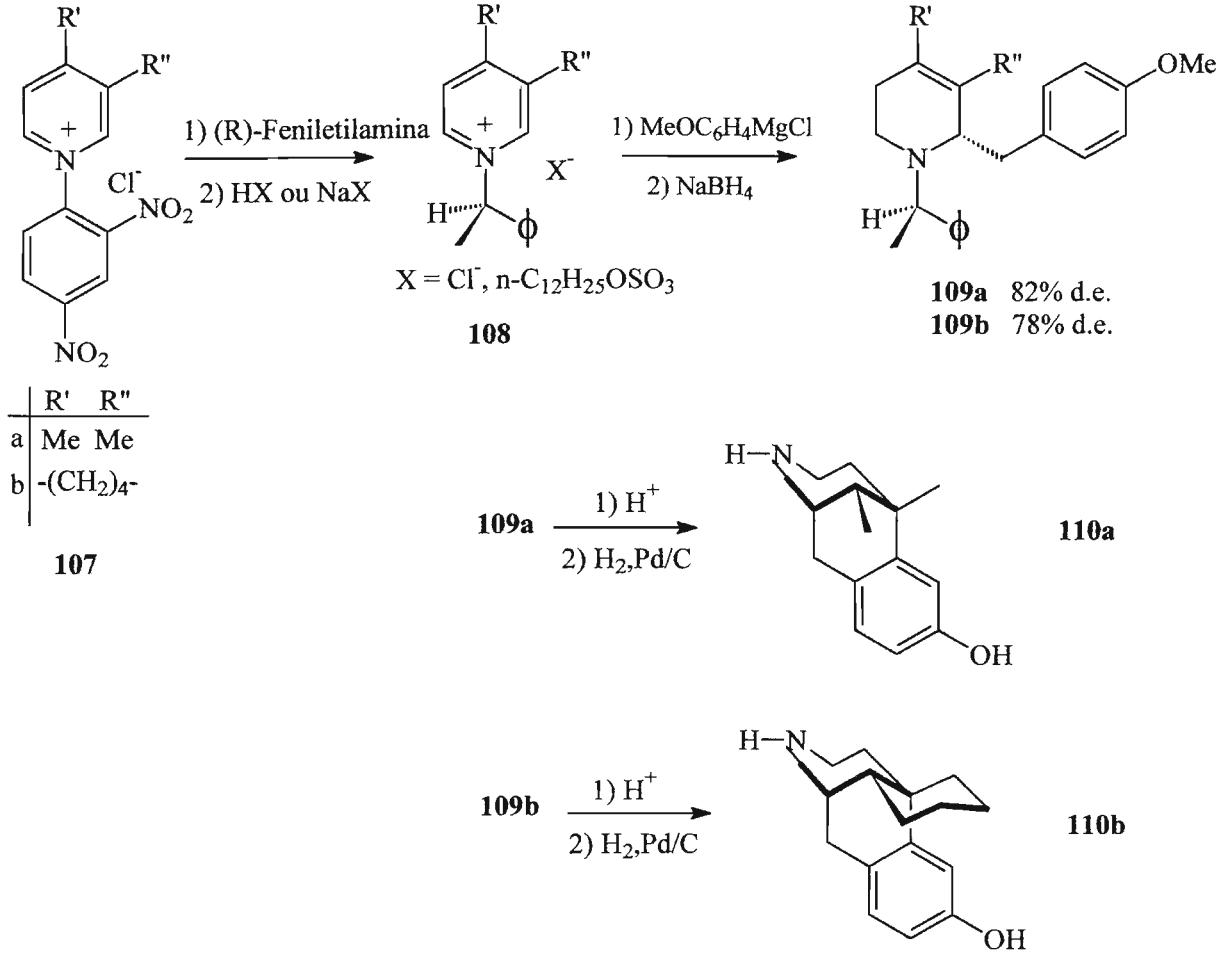
O uso de sulfito de amônio como nucleófilo leva à abertura do anel, mesmo na ausência destes substituintes[138]. Os melhores resultados desta reação foram alcançados com os sais de 1,2-dimetil- e 1,2,6-trimetilpiridínio, pois com os sais de 1,3-dimetil, 1,4-dimetil e 1,2,4,6-tetrametil obtiveram-se os produtos de clivagem e reciclização com baixos rendimentos (Esquema 44).



ESQUEMA 44

O ataque de aminas aromáticas a sais de piridínio é conhecido como a reação de Zincke-König e ocorre quando os substituintes do nitrogênio heteroaromático são aceptores de elétrons como ciano e 2,4-dinitrofenila.

Marazano e col.[139] trataram o sal de Zincke **107** com aminas quirais como a (R)-(+)-1-feniletilamina formando novos sais de piridínio **108**. Através da alquilação destes sais com reagentes de Grignard e redução obteve-se a (+)-normetazocina **110a** e (+)-nordextrorfano **110b**, precursores de drogas antitussígenas e analgésicos como benzomorfanos e morfinanos[61].



ESQUEMA 45

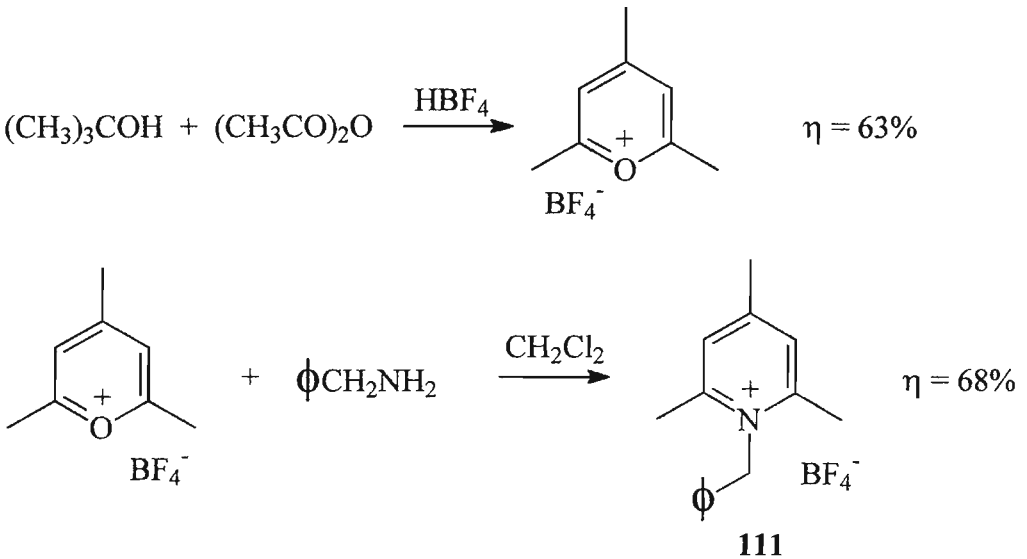
Pela análise dos dados de literatura, acima expostos, fica evidente a suscetibilidade das posições 2-, 4- e 6- do anel de piridínio ao ataque por nucleófilos. Esta reatividade do anel, aliada ao fato de que o único método prático para a preparação de sais de piridínio não substituídos é a reação de substituição nucleofílica de haletos, tosilatos e análogos por piridina, traz algumas desvantagens na utilização destes como catalisadores de transferência de fase. Estes fatores negativos podem ser contornados com a utilização de sais

de piridínio 2,4,6-trimetilssubstituídos, que são facilmente preparados a partir de sal de 2,4,6-trimetilpirílio. Estes sais oferecem a vantagem adicional de não sofrerem clivagem da ligação C-N por ataque nucleofílico, pois a função 2,4,6-trimetilpiridina é um grupo de partida ruim[10,37]. Segundo Katritzky e col[9] o perclorato de 1-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio mostrou-se inerte ao ataque de diversos nucleófilos de oxigênio e nitrogênio.

A resistência dos sais de N-alquil-2,4,6-trimetilpiridínio ao deslocamento da função piridina e a baixa reatividade dos carbonos do anel desta estrutura ao ataque por bases e nucleófilos[135,138], foram os pontos chave para a nossa proposta de síntese e estudo da atividade catalítica de derivados de piridínio 2,4,6-trialquilsubstituídos.

II.2 - Sais de N-alquil-2,4,6-trialquilpiridínios

Para uma avaliação inicial da possibilidade de utilização de sais de N-alquil-2,4,6-trimetilpiridínios como catalisadores de transferência de fase, preparou-se a tetrafluorborato de N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio **111**. Este sal foi obtido através da reação do tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio empregando-se excesso de benzilamina (2 equivalentes), com rendimento de 68% após recristalização de etanol. O sal de pirílio foi preparado a partir de t-butanol e anidrido acético, em presença de ácido tetrafluorbórico, conforme o esquema 46.[140]



111

ESQUEMA 46

A estabilidade deste sal de piridínio foi testada frente a piridina (a refluxo - 2, 4 e 6 horas), K_2CO_3 (em diclorometano, a TA e refluxo - 2, 4 e 6 horas) e KOH (em diclorometano e etanol, a TA e refluxo - 2, 4 e 6 horas). Após o tempo reacional estabelecido, identificou-se o produto como o sal de piridínio original, através de RMN ^1H e ponto de fusão.

Para a verificação da atividade catalítica do sal **111**, utilizamos a reação de alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila. Conforme os resultados descritos na tabela 7, o sal **111** acelerou a alquilação em transferência de fase demonstrando sua capacidade como catalisador.

TABELA 7 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila, em presença do sal **111**

Experimento	Catalisador	Monoalquilado η^a (PC)^b	Dialquilado η^a (PC)^b
1	ausente	NI^c (15%)	NI^c (10%)
2	**111**	25% (27%)	50% (52%)

a) η = rendimento após 3 horas a 90°C, base = K_2CO_3, relação molar cianoacetato de etila:cloreto de benzila - 1:2. b) PC = proporção cromatográfica. c) NI = o produto não foi isolado.

Este sal de piridínio também foi testado na adição de cianoacetato de etila à chalcona e os resultados obtidos estão reunidos na tabela 8. O aduto de Michael foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, benzeno), após destilação do excesso de cianoacetato de etila.

TABELA 8 - Teste da atividade catalítica do sal de piridínio **111** na adição de cianoacetato de etila à chalcona

Experimento	Catalisador	RM[a]	T (°C)	η[b]	Solvente
1	ausente	1:1	60°C	3%	sem solvente
2	**111**	1:1	60°C	8%	sem solvente
3	ausente	1:1	TA	ND[c]	tolueno
4	**111**	1:1	TA	12%	tolueno
5	ausente	1:1	TA	1%	benzeno
6	**111**	1:1	TA	21%	benzeno

a) RM = relação molar do cianoacetato de etila e chalcona. b) η= rendimento após 2 horas de reação. c) ND = A formação do aduto não foi detectada.

Cabe ressaltar que a reação realizada em ausência de solvente, e utilizando o sal **111** como catalisador apresentou vários problemas de reprodutibilidade, com os rendimentos finais variando entre 8 a 30%. Este experimento foi repetido por 4 vezes, empregando-se agitação mecânica, e o valor reportado na tabela corresponde ao obtido em pelo menos duas das experiências. Apesar dos baixos rendimentos obtidos, o sal de piridínio **111** demonstrou ter atuado como catalisador.

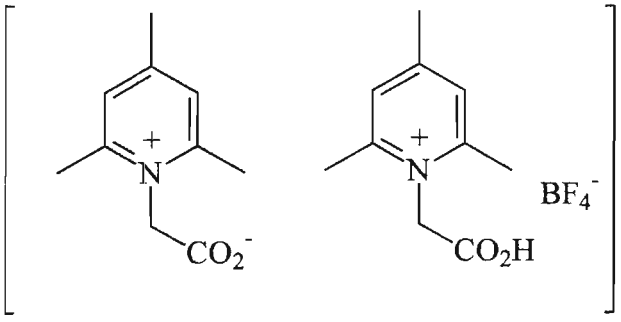
Devido à potencialidade dos sais de N-alquil-2,4,6-trimetilpiridínio agirem como catalisadores de transferência de fase, demonstrada pelos resultados descritos nas tabelas 7 e 8, a síntese de uma série de derivados de aminoálcoois e aminoácidos foi desenvolvida, com posterior avaliação da atividade catalítica e de indução assimétrica.

II.2.1 - Síntese de sais de N-alquil-2,4,6-trimetilpiridínios

II.2.1.1 - Derivados de aminoácidos

Balaban e Toma[30] descrevem a reação de perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio com os aminoácidos glicina, β- e α-alanina, em meio aquoso neutro e básico, conforme discutido no capítulo I.1.2, p. 18. Com glicina, em meio neutro e sob refluxo, são obtidos o sal ácido **30a** e o sal duplo **31** (esquema 13) que foram separados por extração em etanol. O sal duplo por tratamento com ácido perclórico leva ao produto **30a**. Com α-alanina os autores citam que a reação ocorreu, embora o produto não tenha cristalizado e nenhum dado físico seja relatado.

Seguindo o procedimento descrito por estes autores, realizou-se a reação de glicina com o tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio, em meio aquoso neutro, e apenas um produto foi isolado com rendimento de 32%. Este foi identificado como o sal duplo **112** através de análise elementar e espectroscopia de RMN ^{1}H e ^{13}C (Tabela 9). Os hidrogênios em β- e os das metilas em α- são isócronos no espectro de RMN ^{1}H, bem como os carbonos das metilas em α- e das posições α- e β- do anel piridínico no espectro de RMN ^{13}C.

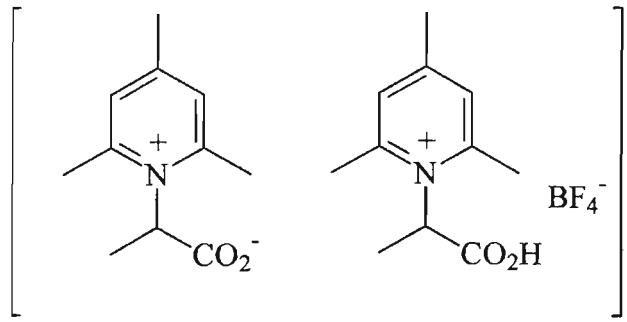


112

FIGURA 48 - Sal duplo de 2,4,6-trimetilpiridínio derivado da glicina

No caso da reação com L-alanina também só foi isolado o sal duplo **113**, com rendimento de 30%, que cristalizou de etanol-éter e foi identificado por análise elementar e espectroscopia de RMN ^{1}H e ^{13}C (Tabela 9). Neste caso, as metilas em α não apresentaram o mesmo deslocamento químico, bem como

os carbonos da posição β-. No espectro de RMN ^{1}H as metilas das posições 2- e 6- aparecem como dois singletos praticamente sobrepostos na região de δ 2,5 a 2,6, e no espectro de RMN ^{13}C em δ 20,8 e 21,0. Estas diferenças de deslocamento químico se devem provavelmente ao efeito anisotrópico da carbonila, e à restrição na rotação da ligação C-N^{+}. O produto apresentou atividade óptica, com $\alpha_{D} = + 1,0^{o}$ (c =5, MeOH). As absorções em 1743 cm^{-1} e 1677 cm^{-1} no espectro no IV correspondem ao estiramento de C=O em ácido carboxílico e estiramento assimétrico de C=O no ânion carboxilato, respectivamente. As bandas de absorção em 1639 cm^{-1} e 1571 cm^{-1} são relativas às vibrações 8a e 8b do anel de piridínio.

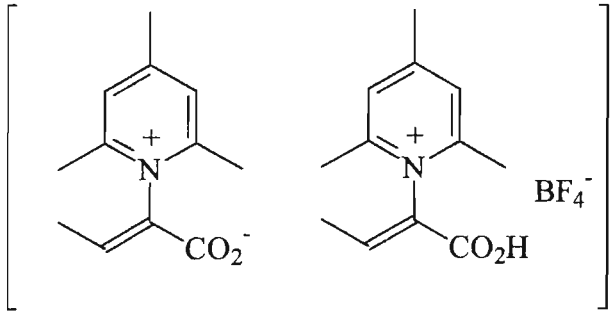


113

FIGURA 49 - Sal duplo de 2,4,6-trimetilpiridínio derivado da alanina

Na reação com L-treonina foi obtido o sal de piridínio **114**, identificado pelos sinais do espectro de RMN ^{1}H (Tabela 9), através da presença de um quarteto em δ 7,40 (1H, J = 7 Hz) que acopla com a metila em δ 1,40. Esta substância seria proveniente da eliminação da hidroxila em β ao nitrogênio quaternário, devido a alta acidez do meio reacional, pois o pH final da reação é de aproximadamente 1. Os dados de análise elementar e RMN ^{13}C (Tabela 10) são coerentes com a estrutura proposta e a estereoquímica da ligação dupla foi atribuída como Z através de experimentos de NOE-diff, onde se observou um incremento nos sinais das metilas aromáticas na irradiação da metila olefínica. Esta era configuração esperada para o produto de eliminação E2 do derivado da L-treonina, com um estado de transição onde a conformação preferencial é antiperiplanar. A isocronia das metilas em α- e dos carbonos em α- e β-, indicam que o substituinte alquílico do nitrogênio quaternário não deve estar

coplanar ao anel piridínico, mas provavelmente com um ângulo de 90° em relação a este. O espectro no IV apresenta duas absorções em 1729 cm^{-1} e 1689 cm^{-1} que são devidos, respectivamente, ao estiramento de C=O em ácido carboxílico e estiramento assimétrico de C=O no ânion carboxilato.

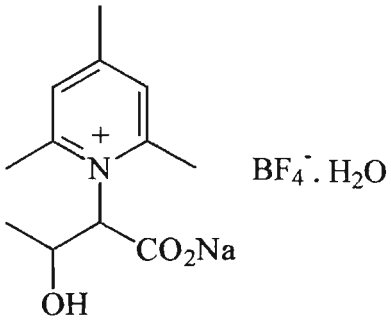


114

FIGURA 50 - Sal duplo de 2,4,6-trimetilpiridínio derivado da treonina

A reação destes aminoácidos com o tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio também foi realizada em meio aquoso básico. Balaban e Toma citam que na reação de glicina com o perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio, em condições análogas, foram obtidos o sal duplo **31** e o sal sódico **32**, separados devido à sua solubilidade diferenciada em acetona (Esquema 13, p.19). Entretanto, no nosso caso, na reação com glicina e L-alanina foram isolados apenas os sais duplos **112** e **113**.

Na reação da L-treonina com o tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio foi obtido o sal sódico **115**, que cristaliza com uma molécula de água. A análise do espectro de RMN ^{1}H e ^{13}C (Tabelas 9 e 10) mostra a diferença do deslocamento químico das metilas em α-, dos hidrogênios aromáticos e dos carbonos α- e β-, entre si. Este fato pode ser atribuído à anisotropia da carbonila que, em função da assimetria molecular e da existência de uma conformação preferencial, exerce maior influência sobre os átomos que pertencem a uma das metades do anel piridínico. O espectro no IV apresenta uma banda de absorção forte e larga em 1639 cm^{-1}, devido à superposição do estiramento assimétrico de C=O no ânion carboxilato e a vibração 8a do anel de piridínio. A inflexão desta banda em 1575 cm^{-1} corresponde a vibração 8b do anel de piridínio.

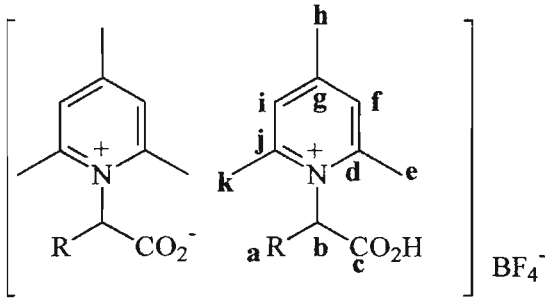


115

FIGURA 51 - Sal sódico de 2,4,6-trimetilpiridínio derivado da treonina

Tanto o sal duplo derivado da alanina **113**, quanto o sal sódico **115** apresentam atividade óptica, $\alpha_D = +1,4^o$ (c = 2,5, H_2O) e $\alpha_D = -35,8^o$ (c = 2,5, H_2O), respectivamente. A estabilidade estereoquímica do sal **113** foi avaliada em meio básico (K_2CO_3/TA/EtOH) e este composto foi recuperado com o mesmo valor de rotação óptica.

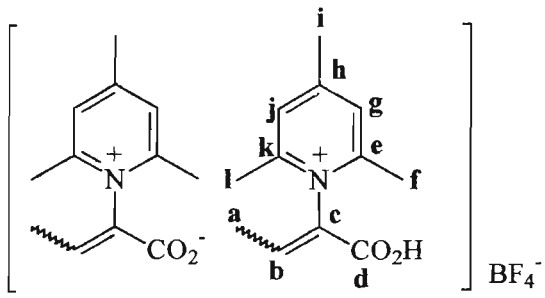
TABELA 9 - Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos sais de piridínio **112/113** (δ, D_2O)



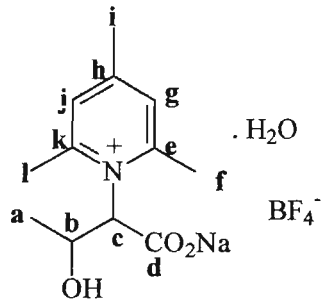
	RMN $^{1}H^{a}$		RMN $^{13}C^{b}$	
	112	**113** (R = CH_3)	**112**	**113** (R = CH_3)
a	-	2,78 (d, J = 7 Hz)	-	
b	5,06 (s)	5,62 (q, J = 7 Hz)	55,0	
c	-	-	170,8	173,2
d	-	-	155,6	155,5
e	2,55 (s)	2,64 (s)	21,8	20,8
f	7,48 (s)	7,74 (s)	129,1	129,8
g	-	-	160,5	158,9
h	2,39 (s)	2,36 (s)	21,4	21,7
i	7,48 (s)	7,74 (s)	129,1	128,6
j	-	-	155,6	155,5
k	2,55 (s)	2,57 (s)	21,8	21,0

a) Frequência do espectrômetro - 200 MHz. b) Frequência do espectrômetro - 50 MHz.

TABELA 10 - Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos sais de piridínio **114/115** (δ, D_2O)



114

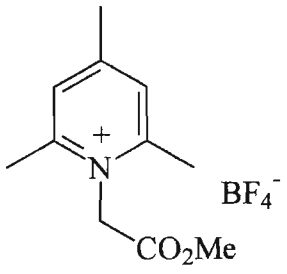


115

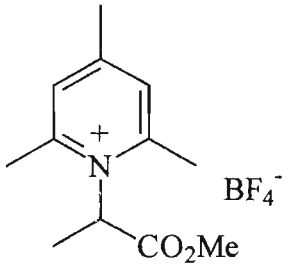
	RMN ^{1}H		RMN ^{13}C	
	114[a]	**115**[b]	**114**[a]	**115**[b]
a	1,40 (d, J = 7 Hz)	1,39 (d, J = 6 Hz)	128,7	24,2
b	7,25 (q, J = 7 Hz)	4,43 (dq, J = 6 e 9 Hz)	134,2	66,1
c	-	5,22 (d, J = 9 Hz)	142,6	73,9
d	-	-	166,4	172,3
e	-	-	155,4	157,0
f	2,35 (s)	2,55 (s)	20,8	21,8
g	7,47 (s)	7,42 (s)	128,7	130,4
h	-	-	161,7	160,0
i	2,28 (s)	2,36 (s)	22,2	21,7
j	7,47 (s)	2,72 (s)	128,7	129,3
k	-	-	155,4	156,2
l	2,35 (s)	2,72 (s)	20,8	23,6

a) Frequência do espectrômetro - 200 MHz (RMN ^{1}H), 50 MHz (RMN ^{13}C). b) Frequência do espectrômetro - 300 MHz (RMN ^{1}H), 75 MHz (RMN ^{13}C).

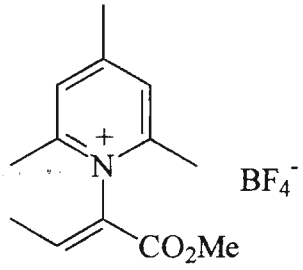
Os sais **112**, **113** e **114** foram esterificados com sulfato de metila, em metanol a refluxo e K_2CO_3, com obtenção dos respectivos ésteres **116**, **117** e **118** em rendimento quantitativo. Os ésteres são sólidos higroscópicos e foram identificados por RMN ^{1}H e ^{13}C. O sal **117** apresentou atividade óptica, $\alpha_D = +2,5^{o}$ (c = 1,5, H_2O).



116



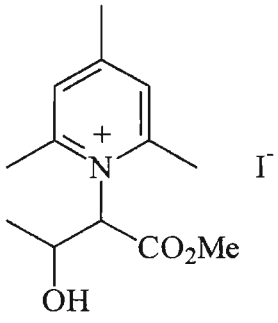
117



118

FIGURA 52 - Sais de piridínio esterificados **116, 117** e **118**

O sal sódico **115** foi esterificado com iodeto de metila levando ao produto **119**, α_D = - 28,2° (c = 5, MeOH). A tentativa de esterificação usando sulfato de metila levou a uma mistura do éster metílico esperado e do produto **118**, identificado por RMN ^{1}H.



119

FIGURA 53 - Sal de piridínio **119**

II.2.1.2 - Derivados de aminoálcoois

Para a obtenção de sais de piridínio quirais **120** a **125** a partir do tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio, os seguintes aminoálcoois foram utilizados: (R)-(-)-2-amino-1-propanol, (S)-(+)-1-amino-2-propanol, (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, (1R,2S)-(-)-norefedrina, (1S,2R)-(+)-norefedrina, (1R,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletanol.

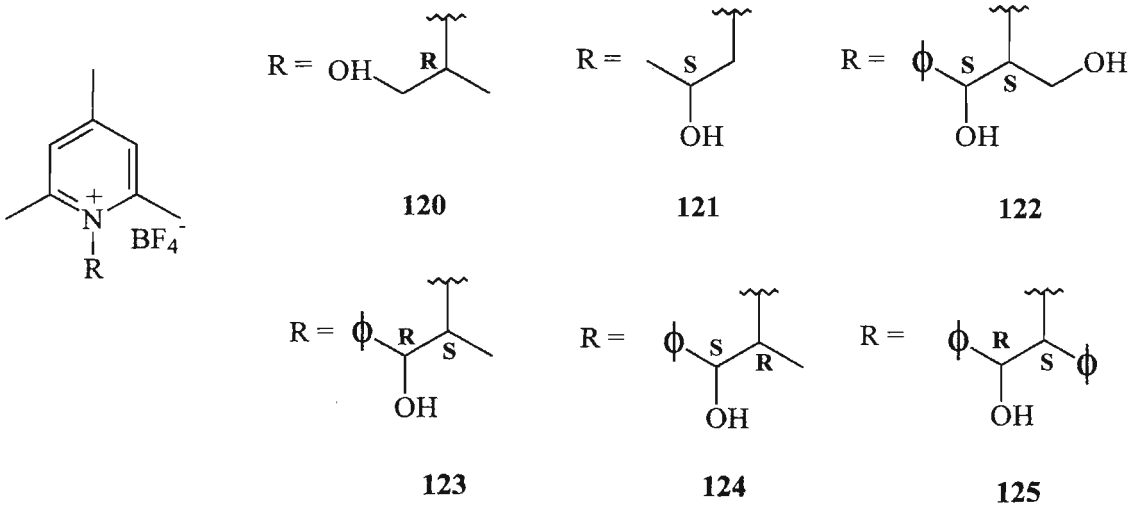


FIGURA 54 - Sais de N-alquilpiridínio **120** a **125**

Testes preliminares para determinação das condições ideais de preparação foram realizados utilizando o sistema reacional descrito por Katritzky[21], quais sejam: 1 mmol de amina/1mmol de trietilamina/ 1 mmol de ácido acético. Entretanto o produto final, após exaustivas tentativas de purificação, apresentou sinais de contaminação com trietilamina ou seu sal. No caso de **120** e **121** a purificação foi dificultada pois estes sais se apresentam geralmente na forma de óleo, cristalizando após longo tempo (3-6 meses) a baixa temperatura.

Os sais **123** e **124** cristalizam facilmente, o que possibilitou um maior número de experiências visando uma avaliação das abordagens utilizadas na sua preparação. A preparação de **124** foi repetida em diversas condições, que estão sumariadas na tabela 11 e o rendimento reportado corresponde a massa obtida após a adição de éter etílico.

TABELA 11 - Testes para a preparação do sal de piridínio **124**

Exp.	Sal de pirílio:amina[a]	NEt_3	Temperatura	Tempo	η^d
1	1:1	1	ambiente[b]	6 h	30%
2	1:2	-	ambiente[b]	6 h	68%
3	1:2	-	refluxo[c]	1 h	64%
4	1:2	-	refluxo[c]	6 h	65%
5	1:1,3	-	ambiente[b]	6 h	56%

a) Relação molar entre o sal de pirílio e a (-)-norefedrina b) Solvente = diclorometano c) Solvente = isopropanol d) Rendimento bruto, antes da recristalização.

Estas reações podem ser realizadas em diclorometano, isopropanol ou etanol com rendimentos similares. O produto do experimento 1, utilizando trietilamina, além do baixo rendimento foi de difícil cristalização e purificação. A rotação óptica do sal de piridínio obtido foi acompanhada nos diversos experimentos e não se observou nenhuma variação no valor obtido. A utilização de relações molares sal de pirílio:aminoálcool inferiores a 1:2 leva, como o esperado, à obtenção do sal de piridínio em rendimento inferior, embora o produto cristalizasse com maior facilidade.

Os sais de piridínio **120** a **122,** que apresentam dificuldade de cristalização, foram preparados utilizando-se 30% de excesso do aminoálcool, enquanto para os demais a relação molar sal de pirílio/aminoálcool foi de 1:2. Cabe ressaltar que estes produtos à exceção de **120,** cujo perclorato é conhecido, são inéditos e foram identificados por RMN ^1H e ^{13}C. Os resultados da análise elementar dos sais **123** e **124** estão dentro da faixa de erro aceitável, entretanto o mesmo não ocorreu com os sais **120**, **121**, **122** e **125**. Os rendimentos e valores de rotação óptica estão reunidos na tabela 12.

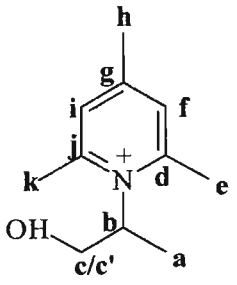
TABELA 12 - Rendimentos e valores de rotação óptica dos produtos **120** a **125**

Sal de piridínio	Rendimento	α_D (c = g/100ml, solvente)
120	48 %[a]	- 10,2° (c = 5, MeOH)
121	50 %[a]	+ 43,2° (c = 5, MeOH)
122	40 %[b]	+ 43, 6 (c = 5, MeOH)
123	60 %[c]	+ 78,2° (c = 5, MeOH)
124	58 %[c]	- 76,9° (c = 5, MeOH)
125	60 %[d]	+ 183, 8° (c = 5, MeOH)

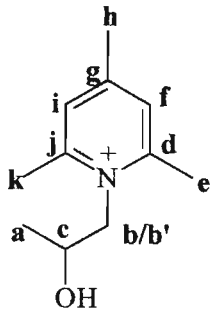
a) Produto na forma de óleo, foi purificado por dissolução em etanol e reprecipitação com éter etílico, cristalizou após 3-6 meses a baixa temperatura. b) Produto na forma de óleo, foi purificado por dissolução em etanol e reprecipitação com éter etílico, cristalizou após 48 h no dessecador, sob vácuo. c) Rendimento após recristalização de etanol/éter etílico d) Rendimento após coluna cromatográfica (eluente - CH_2Cl_2/MeOH 94/6).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C dos sais **120** e **121** estão reunidos na tabela 13. Os deslocamentos químicos das metilas em α- (δ 2,90 e δ 2,93) são diferenciados no sal **120,** devido a uma restrição na rotação da ligação C-N. O mesmo comportamento é observado com os hidrogênios em β- e seus respectivos carbonos. Os duplos dubletos em δ 4,01 e δ 4,23 correspondem aos hidrogênios carbinólicos diastereotópicos que acoplam (J_{cb} = 6 Hz e $J_{c'b}$ =10 Hz) com o hidrogênio do carbono vizinho. Já no sal **121,** o anel piridínico trimetilssubstituído torna-se simétrico devido à livre rotação da ligação C-N, fazendo com que as metilas em orto sejam quimicamente equivalentes, bem como os carbonos e hidrogênios em β. Os hidrogênios da metilena são diastereotópicos, porém a diferença de deslocamento químico entre eles é muito pequena (δ 4,599 e δ 4,597).

TABELA 13 - Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C **120/121** (δ, C_3D_6O)



120



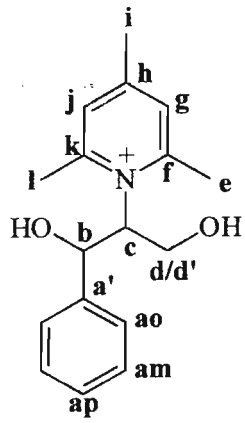
121

	RMN ^{1}H		RMN ^{13}C	
	120[a]	**121**[b]	**120**[a]	**121**[b]
a	1,70 (d, J = 7 Hz)	1,38 (d, J = 6 Hz)	15,9	21,2
b	5,64-5,37 (m)	4,60[c] (d, J = 7 Hz)	64,6	58,9
b'	-	4,60[c] (d, J = 5 Hz)	-	-
c	4,23 (dd, J = 10 e 12 Hz)	4,41-4,27 (m)	63,4	66,2
c'	4,01 (dd, J = 6 e 12 Hz)	-	-	-
d	-	-	156,0	156,4
e	2,90 (s)	2,90 (s)	22,2	21,7
f	7,69 (s)	7,71 (s)	129,4	129,1
g	-	-	158,5	158,6
h	2,49 (s)	2,46 (s)	20,8	21,4
i	7,71 (s)	7,71 (s)	131,3	129,1
j	-	-	157,1	156,4
k	2,93 (s)	2,90 (s)	23,1	21,7

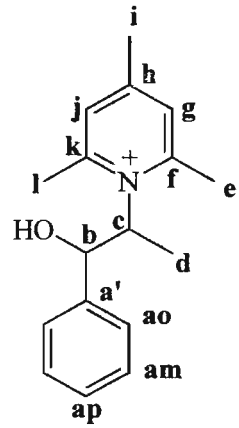
a) Frequência do espectrômetro - 200 MHz (RMN ^{1}H) e 50 MHz (RMN ^{13}C). b) Frequência do espectrômetro - 300 MHz (RMN ^{1}H) e 75 MHz (RMN ^{13}C). c) O valor de deslocamento químico foi aproximado, b - δ 4,599 e b' - δ 4,597.

A introdução de grupos aromáticos no substituinte do nitrogênio quaternário altera os valores de deslocamento químico dos carbonos α- e β- do anel piridínico e de seus respectivos hidrogênios, conforme pode ser observado nas tabelas 14 e 15.

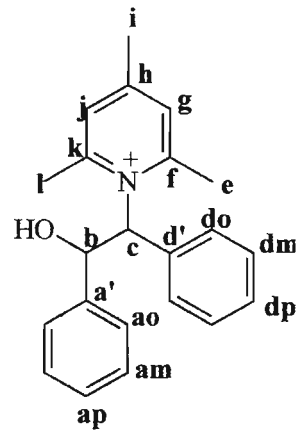
TABELA 14 - Dados de RMN ^1H dos sais **122-25** (δ)



122



124



125

	122[a]	**124**[b]	**125**[c]
ao	7,58-7,51 (m)	7,45-7,53 (m)	-[d]
am/ap	7,50-7,40 (m)	7,30-7,25 (m)	-
b	5,33 (d, J = 10 Hz)	5,50 (dd, J = 5 e 8 Hz)	6,20 (dd, J = 5 e 9 Hz)
c	5,58-5,37 (m)	5,45-5,37 (m)	6,51 (d, J = 9 Hz)
d	4,15 (dd, J = 9 e 12 Hz)	1,99 (d, J = 7 Hz)	-[d]
d'	3,64 (dd, J = 5 e 12 Hz)	-	-
e	2,93 (s)	2,69 (s)	2,63 (s)
g	7,61 (s)	7,57 (s)	-[d]
i	2,56 (s)	2,50 (s)	2,44 (s)
j	7,62 (s)	7,76 (s)	-[d]
l	3,06 (s)	3,22 (s)	2,91 (s)
OH	-	5,54 (d, J = 5 Hz)	5,74 (d, J = 5 Hz)

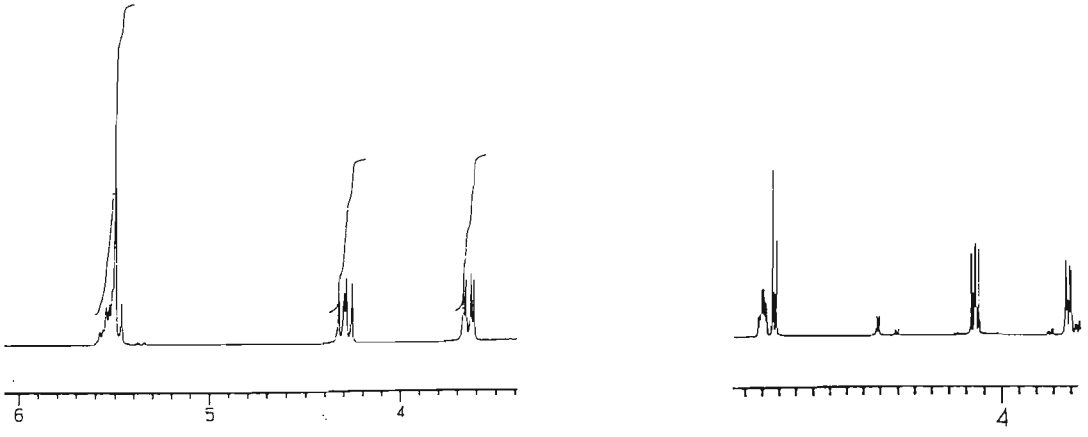
a) Frequência do espectrômetro - 500 MHz, solvente - CD_3CN. b) Frequência do espectrômetro - 500 MHz, solvente - C_3D_6O. c) Frequência do espectrômetro - 200 MHz, solvente - C_3D_6O. d) Hidrogênios aromáticos - δ 7,67-7,56 (m, 4H, **g/j/aromáticos**); 7,53-7,40 (m, 5H, **aromáticos**); 7,30-7,10 (m, 3H, **aromáticos**).

TABELA 15 - Dados de RMN ^{13}C dos sais **122-25** (δ, C_3D_6O)

	122[a]	**124**[b]	**125**[a]
a'	142,2	141,6	140,4
ao	127,8	126,7	128,3
am	129,6*[c]	129,3	129,2*[c]
ap	129,5*	129,1	129,2*
b	72,1	74,3	72,7
c	74,7	68,3	72,0
d	59,8	16,4	-
d'	-	-	135,9
do	-	-	127,0
dm/dp	-	-	129,4*
e	23,9	23,1	23,5
f	156,6**	156,2	156,3
g	131,0	129,6	129,9
h	158,8	158,8	159,8
i	21,0	20,9	21,0
j	129,2*	131,8	129,9
k	158,3**	156,6	156,3
l	22,6	23,6	23,5

a) Frequência do espectrômetro - 50 MHz.. b) Frequência do espectrômetro - 75 MHz. c) * e ** - valores intercambiáveis.

No sal de piridínio **122** di-hidroxilado uma das metilas em orto (δ 3,06) sofre o efeito de desblindagem do anel benzênico com mais intensidade do que a outra (δ 2,97), bem como seus respectivos carbonos. Os hidrogênios dos carbonos em β- do anel piridínico aparecem como dois singletos praticamente sobrepostos em δ 7,61 e δ 7,62. Os dois duplos dubletos em δ 3,64 e δ 4,15 correspondem aos hidrogênios diastereotópicos da metilena carbinólica, que acoplam diferentemente (J_{dc} = 5 e $J_{d'c}$ = 9 Hz) com o hidrogênio vizinho. Os hidrogênios metínicos, um multipleto na região de δ 5,58-5,37 e um dubleto em δ 5,33, coalescem em espectros obtidos com aparelhos que operam a frequências menores do que 500 MHz, como pode ser visto na figura 55.



200 MHz 500 MHz

IGURA 55 - Espectros parciais do sal de piridínio **122** (região de δ 3 a 6), nas frequências de 200 MHz e 500 MHz

No sal **124** as metilas e seus respectivos carbonos também são isócronos, no entanto a diferença entre os deslocamentos das metilas em orto espectro de RMN ^{1}H ($\Delta\delta$ = 0,53) é maior do que a observada no sal **122** ($\Delta\delta$ 0,13). Esta diferença sugere que estes compostos, apesar de sua semelhança trutural, podem possuir conformações preferenciais diferenciadas. Os sinais da rção alquílica da molécula formam um sistema do tipo $ABCX_3$, que se nplifica para um sistema ABX_3 quando o solvente utilizado for D_2O (Figuras e 57). O duplo dubleto em δ 5,50 corresponde ao hidrogênio do carbono rbinólico, que acopla com o hidrogênio metínico vizinho (J_{bc} = 8 Hz) e com a lroxila (J_{bOH} = 5 Hz). Também no espectro de RMN ^{13}C é possível verificar e o anel piridínico não é simétrico pois o valor dos deslocamentos químicos s metilas em orto (δ 23,1 e 23,6), dos carbonos orto (δ 156,2 e 156,5) e meta 129,6 e 131,8) do anel piridínico são diferentes entre si, evidenciando a istência de uma barreira rotacional referente à ligação C-N^{+}.

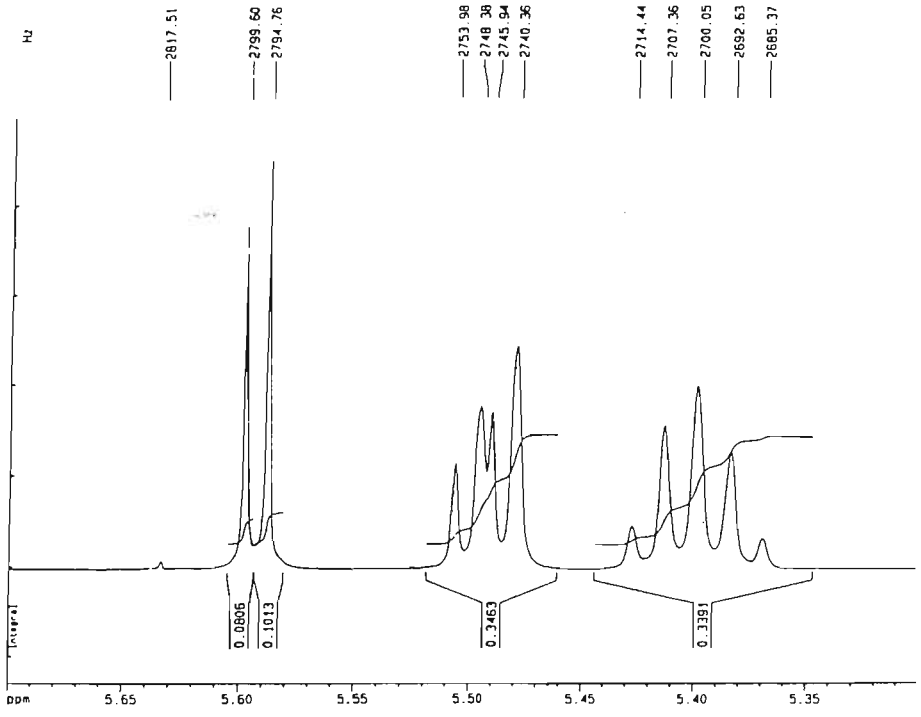


FIGURA 56 - Espectro parcial do sal de piridínio **124** em C_3D_6O (500 MHz).

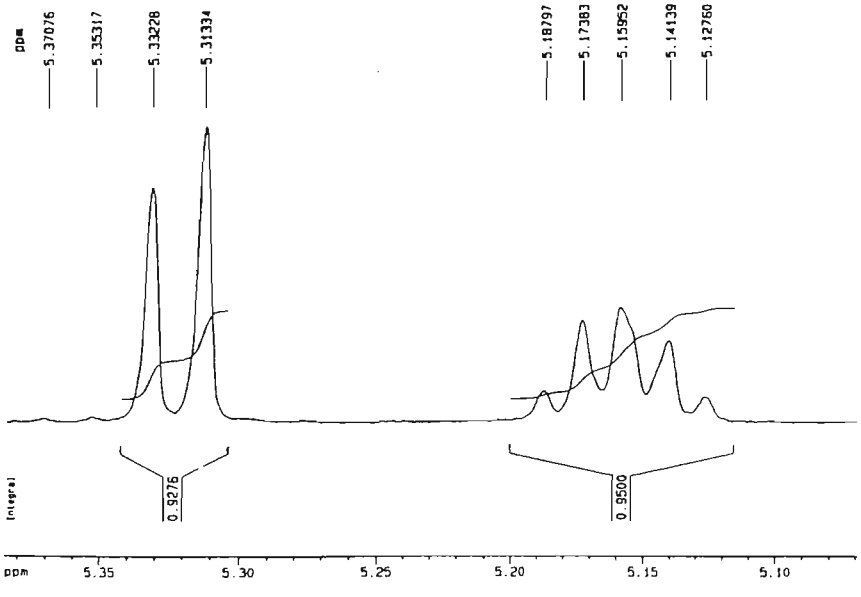


FIGURA 57 - Espectro parcial do sal de piridínio **124** em D_2O (500 MHz).

O sal **123** é enantiômero de **124** e apresenta sinais similares nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C.

No composto **125** as duas metilas em orto aparecem como dois singletos alargados no espectro de RMN ^{1}H, com deslocamento químico muito próximo, característico de hidrogênios que podem sofrer um processo de troca. No espectro de RMN ^{13}C os carbonos referentes as metilas em α, aos carbonos α e β do anel piridínico são isócronos entre si. O espectro de RMN ^{1}H possui ainda 3 sinais entre δ 6,51 a δ 5,54: um dubleto em δ 6,51, um duplo dubleto em δ 6,20 referente aos hidrogênios dos carbonos metínicos que acoplam entre si (J_{bc} = 9 Hz) e um dubleto em δ 5,74 devido à hidroxila, que por sua vez acopla com o hidrogênio vizinho (J_{bOH} = 5 Hz). A região aromática é complicada pela presença de dois anéis fenílicos, dificultando a atribuição inequívoca dos sinais.

A estabilidade do sal de piridínio **124** em meio básico foi avaliada (1h/TA/KOH/CH_2Cl_2), e 80% do sal original foi recuperado com o mesmo valor de rotação óptica. Em função da estabilidade estereoquímica destes sais em meio básico, eles se constituem em potenciais catalisadores para reações de CTF assimétrica. Os resultados dos testes de atividade catalítica e de indução assimétrica dos sais de piridínio por nós sintetizados estão descritos no próximo capítulo.

As diferenças observadas nos deslocamentos químicos das metilas em orto, dos carbonos orto e meta, nos espectros de RMN ^{1}H e ^{13}C, bem como os resultados obtidos nos testes de atividade catalítica e de indução assimétrica nos levaram a investigar a conformação preferencial destes sais, conforme está descrito no capítulo II.2.3.

II.2.2 - Investigação da eficiência catalítica e de indução assimétrica

Os sais de piridínio sintetizados foram testados como catalisadores de transferência de fase em reações de alquilação de cianoacetato de etila e fenilcianoacetato de etila por cloreto de benzila, e de adição de Michael de acetamidomalonato de dietila e nitrometano à chalcona, e de tiofenol à 2-cicloexenona.

II.2.2.1 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila

A influência da estrutura do catalisador na seletividade da reação continuou a ser avaliada na alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila, nas seguintes condições: relação molar cianoacetato de etila:cloreto de benzila - 1:2, a 90°C, por 3 horas e em presença de K_2CO_3.

TABELA 16 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila

Exp.	Catalisador	Monoalquilado η^a (PC)^b	Dialquilado η^a (PC)^b
1	ausente	- (15%)	- (10%)
2	**112**	25% (27%)	32% (28%)^b
3	**117**	17% (21%)	46% (41%)
4	**120**	24% (25%)	55% (53%)

a) η = rendimento após 3 horas a 90°C, base = K_2CO_3, relação molar cianoacetato de etila:cloreto de benzila = 1:2. b) PC = proporção cromatográfica.

De uma maneira geral os sais de piridínio atuaram como catalisadores de transferência de fase, com algumas diferenças na relação entre os produtos de mono e dialquilação (RM/D): para o sal **112** - RM/D = 1/1, sal **117** - RM/D = 1/2 e sal **120** - RM/D = 1/2. Em comparação à reação em presença de TEBA (Tabela 6, p. 70) os rendimentos foram um pouco inferiores, porém houve um aumento relativo na formação do produto monoalquilado.

II.2.2.2 - Alquilação de fenilcianoacetato de etila por cloreto de benzila

Com o objetivo de avaliar uma possível indução de assimetria dos sais de piridínio quirais por nós sintetizados, escolhemos como substrato para alquilação o fenilcianoacetato de etila. Esta estrutura devido a presença de uma fenila, poderia colaborar na associação enolato-catalisador através de uma interação do tipo π, com um dos grupos aromáticos do sal de piridínio.

Segundo Sansoulet e col.[79,78], as reações em ausência de solvente levam a produtos com valores maiores de excesso enantiomérico (e.e), devido ao aumento na rigidez do sistema. Dessa forma, os primeiros testes foram realizados em ausência de solvente (exp. 1-6), onde utilizamos os catalisadores comerciais TEBA e brometo de (-)-N-benzil-N-metilefedrínio para comparação de reatividade e da indução de assimetria, respectivamente, com os sais de piridínio **120**, **121** e **124**. Os resultados obtidos mostram que os sais de piridínio são agentes de transferência de fase tão eficazes como os catalisadores comerciais empregados. A obtenção dos produtos de alquilação na forma racêmica indicam que, provavelmente, o próprio meio reacional esteja agindo como solvente de alta polaridade, prejudicando a formação do par iônico íntimo e suas associações secundárias.[70]

Nos experimentos 8 a 11, realizados nos solventes tolueno e diclorometano, obteve-se o produto de alquilação opticamente ativo. As tentativas de utilizar CLAE quiral e reagentes de deslocamento quiral na determinação dos excessos enantioméricos não foram bem sucedidadas. E, como não se conhece o valor da rotação óptica de um dos enantiômeros, também não foi possível determinar a pureza óptica destes produtos.

TABELA 17 - Alquilação de fenilcianoacetato de etila por cloreto de benzila

Exp.	Catalisador	Tempo	Solvente	η^a (PC)^b	$\alpha_D{}^c$
1	ausente	4 h	ausente	7% (9%)	-
2	TEBA	1 h	ausente	- (41%)	-
		2 h		- (55%)	-
		3 h		- (58%)	-
		4 h		58% (62%)	-
3	EFE	1 h	ausente	- (24%)	-
		4 h		66% (66%)	0°
4	**124**	4 h	ausente	69% (67%)	0°
5	**120**	4 h	ausente	53% (54%)	0°
6	**121**	4 h	ausente	59% (61%)	0°
7	ausente	4 h	tolueno	- (2%)	-
8	**124**	4 h	tolueno	10 % (11%)	- 0,7°
9	**115**	4 h	tolueno	12% (15%)	+ 0,9°
10	**125**	4 h	tolueno	18% (19%)	- 0,9°
11	**124**	4 h	CH_2Cl_2	85% (90%)	- 0,3°

a) Rendimento químico após coluna cromatográfica (sílica, benzeno) b) PC = proporção cromatográfica c) α_D = rotação óptica (c = 10, $CHCl_3$).

II.2.2.3- Adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona

Sansoulet e col.[78,79] estudaram a influência de catalisadores quirais como o brometo de N-benzilefedrínio e cloreto de N-benzilcinchonidínio **81b** e N-benzilcinchonínio **80b** (Figura 35) na adição de acetamidomalonato de dietila à chalcona. Os melhores resultados de indução assimétrica foram alcançados com o sal de efedrínio (e.e. $\geq$ 60%) utilizando K_2CO_3 ou KOH como base, em ausência de solvente. Em analogia, testamos os sais de piridínio **115**, **119**, **121** e **124** nesta reação, com o objetivo de comparar a atividade catalítica e de indução assimétrica àquela de catalisadores comerciais, como os utilizados por Sansoulet. Os resultados obtidos reunidos na tabela 18.

TABELA 18 - Adição de acetamidomalonato de dietila à chalcona

Exp.	Cat	Solvente	T	Base	Tempo	η^b	$\alpha_D{}^c$
1	ausente	ausente	60°C	K_2CO_3	1 h	29 %	-
2	**124**	ausente	60°C	K_2CO_3	1 h	10 %	-
3	**124**	ausente	60 °C	K_2CO_3	4 h	13 %	-
4	ausente	ausente	60 °C	KOH	1 h	52 %	-
5	**124**	ausente	60 °C	KOH	1 h	35 %	- 2,0° [d]
6	**121**	ausente	60 °C	KOH	1 h	NR[a]	-
7	ausente	CH_3CN	ambiente	KOH	3 h	45 %	-
8	**124**	CH_3CN	ambiente	KOH	3 h	51 %	0°
9	**115**	ausente	60 °C	K_2CO_3	8 h	NR[a]	-

a) NR = Não houve reação. b) Rendimento químico após coluna cromatográfica (sílica, hexano/acetona 9:2). c) Rotação óptica (c = 2,0 g/100 ml, solvente = acetona). d) Este valor de rotação óptica corresponde a uma pureza óptica (p.o.) de 15 %.

A comparação entre os experimentos 1 e 2 demontrou que, surpreendentemente, o sal **124**, além de não atuar como catalisador de transferência de fase, parece ter inibido a formação do produto. Ao aumentar o tempo reacional (exp. 3) não houve alteração significativa no rendimento. Com a mudança da base utilizada para KOH, o mesmo comportamento foi observado (exp. 4-6), e no caso da utilização do sal de piridínio **121**, a formação do aduto nem sequer foi detectada (por cromatografia em camada delgada). Este resultado foi inesperado pois na alquilação de cianoacetato de dietila (Tabela 16, p. 98), que estava sendo realizada paralelamente, uma estrutura similar, o sal de piridínio **121**, havia atuado como catalisador.

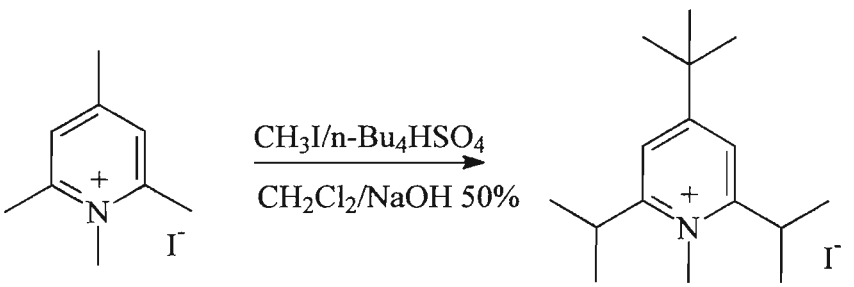
Quando a reação foi realizada em acetonitrila como solvente e em presença do sal **124**, o rendimento foi superior ao do teste em branco (exp. 7 e 8). No entanto, para a mesma reação efetuada utilizando-se como solventes tolueno, a 60°C e diclorometano, a refluxo, não foi detectada a formação do aduto esperado, após 4 h de reação. O sal de piridínio derivado da treonina **115** também não apresentou atividade catalítica.

Apesar da ineficácia do sal **124** como catalisador de transferência de fase, no experimento 5 o aduto obtido apresentou atividade óptica (p. o. = 15%),

ou seja, o tetrafluorborato **124** atuou como indutor de assimetria. A ausência de atividade óptica do aduto isolado no experimento 8 era esperada, pois a redução do excesso enantiomérico com o aumento da constante dielétrica do solvente é conhecida[70].

Algumas hipóteses foram levantadas na tentativa de racionalizar os resultados obtidos: a) os sais de piridínio testados poderiam apresentar baixa solubilidade em meio orgânico pouco polar, b) a reação poderia estar ocorrendo via um mecanismo de transferência de elétrons, onde o sal de piridínio após receber um elétron sofreria reações de acoplamento entre si e/ou com o doador de Michael, c) o sal de piridínio, através de reação com chalcona, consumiria o aceptor de Michael, deslocando o equilíbrio da reação.

Com o objetivo de investigar a primeira destas três hipóteses procuramos aumentar a lipofilicidade dos sais de piridínio já preparados, homologando as cadeias laterais do anel heteroaromático, via reações de alquilação dos grupos metila originais. Para tanto, baseamo-nos no trabalho de Hart e col.[142], em 1979, estudaram a reação de grupos metílicos das posições 2, 4 e 6 de anéis de sais de piridínio (no caso iodetos de N-metil-2-metilpiridínio, N-metil-4-metilpiridínio, N-metil-2,6-dimetilpiridínio e de N-metil-2,4,6-trimetilpiridínio) com iodeto de metila. Estes substituintes são convertidos em grupos isopropila e t-butila por alquilação em condições de CTF (Esquema 47).



ESQUEMA 47

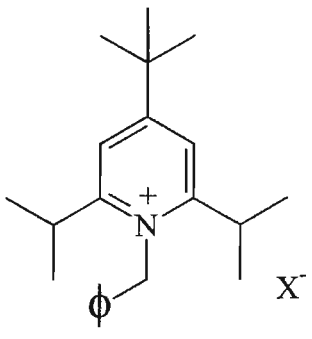
O tetrafluorborato de 1-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio **111** foi submetido à alquilação com iodeto de metila nas condições descritas por Hart, obtendo-se uma mistura de produtos de difícil separação. Estes foram identificados como o sal de piridínio alquilado e o catalisador utilizado, através do espectro de RMN ^1H.

Sabendo que os sais de piridínio também podem atuar como catalisadores de transferência de fase em alquilações, a reação foi repetida na *ausência de n-Bu_4HSO_4*, esperando que o próprio substrato agisse como catalisador. Os resultados obtidos com diversos alquilantes estão reunidos na tabela 19.

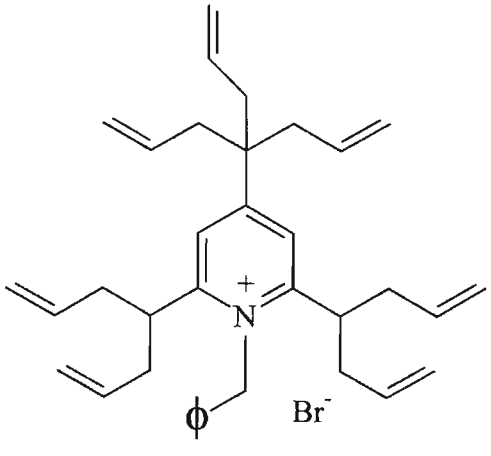
TABELA 19 - Alquilação do sal de piridínio **111**

Exp.	Alquilante	Sistema	Produto	η^a
1	CH_3I	NaOH 50%/ DCM	**126a**	73%
2	CH_3I	NaOH/DCM	**126a**	76%
3	CH_2=$CHCH_2Br$	NaOH 50%/DCM	**127**	55%
4	2-Bromodecano	NaOH 50%/DCM	Mistura[c]	-
5	Brometo de cicloexila	NaOH 50%/DCM	NR[b]	-
6	Brometo de etila	NaOH 50%/DCM	Mistura[c]	-

a) Rendimento químico após 12 h de reação a temperatura ambiente, isolamento por coluna cromatográfica (sílica, DCM/MeOH). b) NR = não reagiu. c) A mistura de produtos não foi identificada.



126a $X^- = I^-$
126b $X^- = Cl^-$



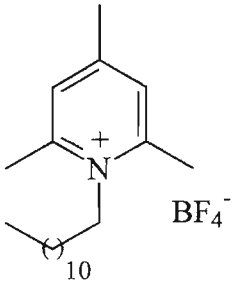
127

FIGURA 58 - Sais de piridínio alquilados

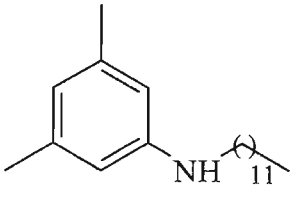
O uso de iodeto de metila e de brometo de alila como alquilantes levaram aos produtos **126a** e **127**, respectivamente, que foram purificados por

cromatografia em coluna por serem de difícil recristalização. O rendimento obtido demonstra que o uso de um catalisador é desnecessário. No caso do 2-bromodecano e do brometo de etila verificou-se, através de RMN ^1H, que a alquilação ocorreu, entretanto não foi possível separar os produtos formados e nem avaliar os sítios alquilados. O contra-íon do sal **126a** foi substituído por cloreto (**126b**), pela passagem em resina de troca iônica (IRA 400), para o teste como catalisador de transferência de fase.

Com o objetivo de utilizar sais de piridínio mais solúveis em emiio orgânico sintetizamos o tetrafluorborato de 1-dodecil-2,4,6-trimetilpiridínio **128** para o teste como catalisador na adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona. Este sal foi preparado a partir do tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio e dodecilamina, com um rendimento de 64%, após purificação por coluna cromatográfica. Neste caso também foi possível isolar a xilidina **129**, subproduto comum nas reações de formação de sais de 2,4,6-trimetilpiridínio, com um rendimento de 34%.



128



129

FIGURA 59 - Sal de piridínio **128** e xilidina **129**

A atividade catalítica dos sais **111**, **126**, **127** e **128** foi avaliada na adição de acetamidomalonato de dietila à chalcona e os resultados obtidos estão reunidos na tabela 20.

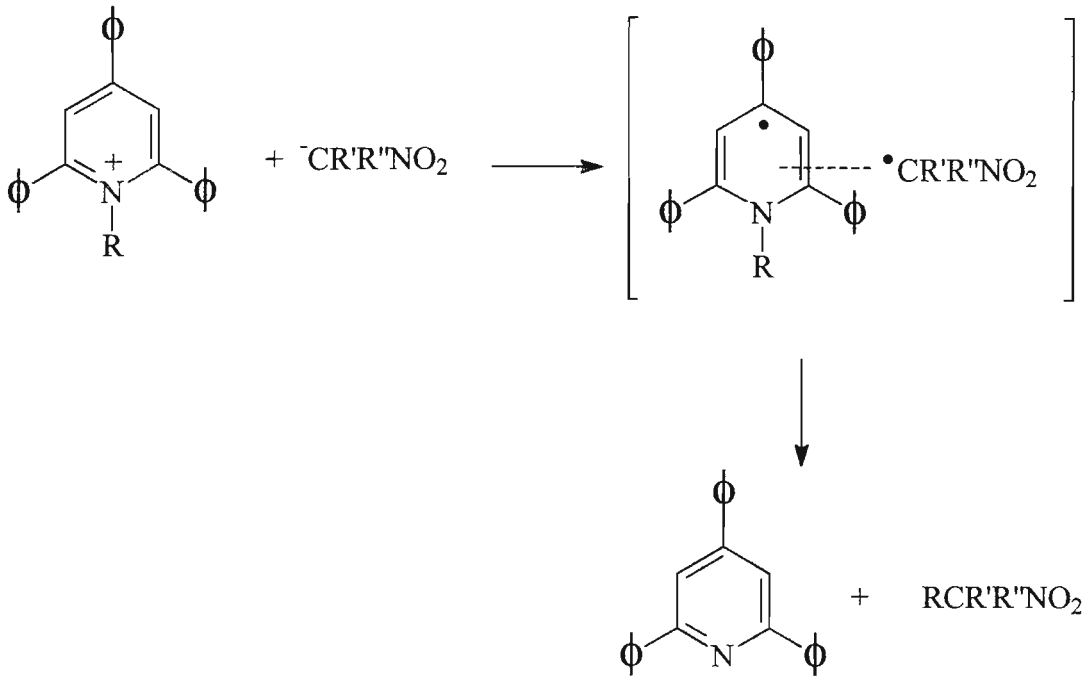
TABELA 20 - Adição de acetamidomalonato de dietila à chalcona

Exp.	Cat.	η^a
1	**111**	23%
2	**126b**	37%
3	**127**	36%
4	**128**	29%

a) Rendimento químico após 1 h de reação, a 60°C, em ausência de solvente, KOH como base.

O sal de piridínio **111** foi utilizado como referência para verificar a influência do aumento no número de átomos de carbonos; entretanto em todos os casos o rendimento foi inferior ao do teste em ausência de catalisador (η = 52%). Como a alteração das estruturas básicas dos sais de piridínio não trouxe nenhuma mudança significativa no rendimento deste aduto de Michael, decidimos investigar a possibilidade do sal de piridínio estar participando como reagente através da reação com o doador ou o aceptor de Michael.

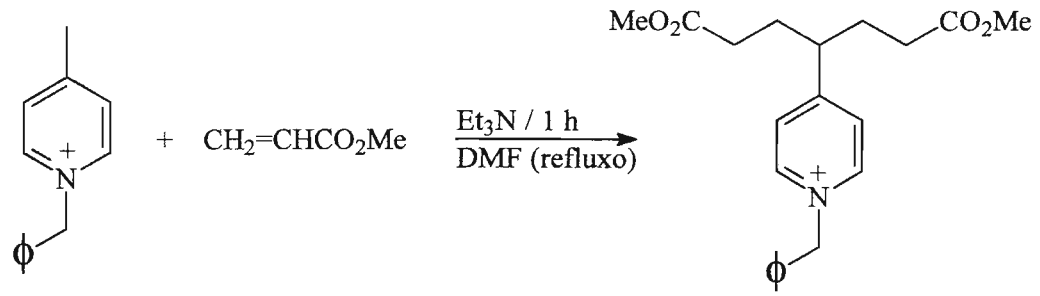
Os sais de piridínio podem atuar como aceptores de elétrons[143], como na alquilação de ânions nitronato por sais de piridínio N-substituídos (Esquema 48). Katritzky e col.[22] citam que esta substituição nucleofílica possa ter ocorrido via um mecanismo do tipo radicalar, onde haveria a transferência de um elétron do nucleófilo ao sal de piridínio.



ESQUEMA 48

De acordo com esta possibilidade, na adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona, o enolato formado transferiria um elétron ao sal de piridínio, com reações posteriores de acoplamento entre os radicais e consequente transformação do catalisador em uma molécula sem este tipo de atividade. O sal de piridínio **111** foi submetido à reação com N-acetamidomalonato de dietila, em presença de KOH e em tolueno como solvente. Após 1 hora, a 60°C, os reagentes foram recuperados sem alteração, indicando que não ocorreu qualquer reação de transferência de elétrons.

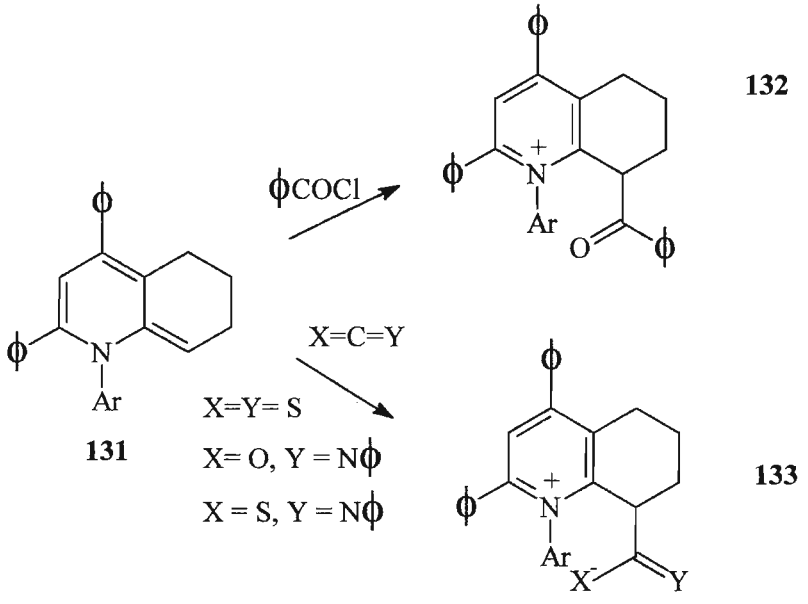
Diante desse fato resolvemos investigar a terceira hipótese, na qual o sal de piridínio poderia estar reagindo com o aceptor de Michael, no caso a chalcona. A desprotonação de grupos metílicos de sais de piridínio formando anidrobases e posterior reação com eletrófilos é conhecida[144]. Assim, a adição de acrilato de metila, em presença de trietilamina, ao sal de N-benzil-4-picolínio formou o diaduto de Michael **130**.



130

ESQUEMA 49

Da mesma forma, Katritzky e col.[144] ao reagiram a anidrobase **131** com eletrófilos de carbono, nitrogênio e enxofre obtiveram os produtos **132** e **133**.



131

132

133

ESQUEMA 50

Com base em tais precedentes de literatura, acreditamos que os baixos rendimentos obtidos na adição de acetamidomalonato de dietila à chalcona poderiam ser explicados pela reação do aceptor de Michael com o sal de piridínio testado como catalisador. O tetrafluorborato de N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio **111** ao reagir com chalcona, em presença de KOH, levou à uma mistura de produtos de difícil separação. Pelos sinais no espectro de RMN ^{1}H e ^{13}C foi possível verificar que as metilas do sal de piridínio reagiram

parcialmente com a chalcona, apesar de não termos separado o produto e tampouco determinado a extensão desta condensação. O mesmo sal **111** também foi submetido à reação com outro aceptor de Michael por nós utilizado, a 2-cicloexenona. Neste caso os reagentes foram recuperados, o que pode explicar os resultados positivos obtidos no teste destes sais como catalisadores na adição de tiofenol à este aceptor de Michael, conforme os resultados da tabela 23, p. 114.

II.2.2.2 - Adição de nitrometano à chalcona

Colonna e col.[146] investigaram a adição de nitroalcanos e tióis a cetonas α,β-insaturadas em condições de CTF assimétrica. Na reação de nitrometano com chalcona, o aduto foi obtido com rendimento de 50% e um e.e. de 26,2%, empregando-se como catalisador o brometo de N-benzil-N-metilefedrínio, KF como base e tolueno como solvente, após 3 dias a TA. Como as nossas tentativas de reproduzir os resultados de Colonna, empregando como base o KF e NaOH, levaram ao aduto com rendimento e e.e. inferior ao relatado, foi realizada uma avaliação do comportamento do catalisador comercial por ele empregado, em diversas condições reacionais, cujos resultados estão reunidos na tabela 21.

Nas reações em ausência de solvente (exp 1-3) o aduto foi obtido com rendimentos superiores e em tempos menores, porém com excesso enantiomérico inferior ao relatado por Colonna. A alteração do e.e. com a relação molar chalcona/nitrometano (exp 1-3) evidencia que o nitrometano está agindo como solvente de alta polaridade e influenciando no grau de associação substrato-catalisador. Com a adição de tolueno como solvente (exp. 4-7) o excesso enantiomérico aumenta mas o rendimento diminui, no mesmo tempo reacional. O equilíbrio desta reação pode ser deslocado com a utilização de excesso de nitrometano, porém com um volume adequado de tolueno, para que a polaridade do reagente não influencie negativamente no e.e. No experimento 7 foram utilizadas condições análogas as de Colonna, com exceção da base (K_2CO_3), e o aduto foi obtido com rendimento superior e e.e. similar.

TABELA 21 - Adição de nitrometano à chalcona em presença de brometo de (-)-N-benzilmetilefedrínio

Exp[a]	RM[b]	Solvente[c]	Agit.	T	Tempo	PC[d]	η[e]	α_D[f]
1	1/10	-	ultrassom	ambiente	10 min	47 %	-	-
					20 min	81 %	-	-
					30 min	93 %	-	-
					40 min	92 %	86 %	0°
2	1/10	-	mecânica	ambiente	30 min	90 %	85 %	0°
3	1/1	-	mecânica	ambiente	2 h	-	60 %	- 3,6°
4	1/1	tolueno (0,25 ml)	magnética	ambiente	12 h	65 %	63 %	-6,4°
5	1/1	tolueno (0,50 ml)	magnética	ambiente	12 h	53 %	-	-
					3 dias	79%	75 %	- 6,0°
6	1/1	tolueno (10 ml)	magnética	ambiente	3 dias	35 %	30 %	- 9,2
7	1/15	tolueno (10 ml)	magnética	ambiente	3 dias	82 %	74 %	- 10,4°

a) Base utilizada = K_2CO_3. b) RM = relação molar chalcona/nitrometano. c) Volume de solvente utilizado por mmol de chalcona. d) PC = proporção cromatográfica e) Rendimento após coluna cromatográfica (sílica, hexano/éter de petroleo 7:3). f) Rotação óptica (c = 2,5, solvente = diclorometano).

Com a finalidade de comparar a atuação dos sais de piridínio por nós sintetizados ao brometo de N-benzil-N-metilefedrínio, investigamos a atividade catalítica dos sais **114**, **115**, **119**, **122** a **124** nesta reação, nas condições descritas no experimento 7 da tabela 21.

TABELA 22 -Adição de nitrometano à chalcona em presença de sais de piridínio

Exp.	Cat.	Tempo	η^b	$\alpha_D{}^c$
1	**ausente**	3dias	ND[d]	-
2	**123**	3 dias	30 %	- 0,8°
3	**124**	3 dias	32 %	+ 1,3°
4	**115**	3 dias	68 %	- 3,0°
5	**119**	3 dias	26 %	+ 0,4°
6	**117**	3 dias	31%	0°
7	**123/NaOAc**[a]	12h	ND[d]	-
8	**123/NaOAc**[a]	3 dias	50 %	- 0,9°
9	**114**	12 h	72 %	-
10	**122**	3 dias	35 %	+ 0,4°

a) Reação realizada com uma relação molar sal de piridínio/acetato de sódio de 1:1. b) Rendimento após coluna cromatográfica (sílica, hexano/éter de petróleo 7:3). c) Rotação óptica (c = 2,5, solvente = diclorometano). d) ND = Não foi detectada a formação de produto.

Os sais de piridínio testados foram eficazes como catalisadores de transferência de fase, apesar dos resultados de rotação óptica indicarem que sua capacidade de indução assimétrica foi inferior ao do brometo de N-benzil-N-metilefedrínio.

Os adutos obtidos pela catálise dos compostos **122** a **124** e **117** apresentaram rendimentos similares. O iodeto **119** apesar do baixo rendimento, também apresentou alguma atividade catalítica. Já o sal **115**, derivado do

aminoácido treonina, demonstrou ter sido um catalisador mais eficiente que os demais, bem como o sal duplo **114**. Em CTF[147] é conhecida a influência de co-catalisadores de natureza ácido-base, como álcoois, fenóis, ácidos carboxílicos, entre outros. Estes não possuem a capacidade de transferir os íons de uma fase para outra mas aumentam a velocidade de reação em conjunto com catalisadores de transferência de fase; fenômeno este conhecido como sinergismo. A estrutura básica dos sais **114** e **115** é semelhante, ambas com a presença de um ânion carboxilato, por isso consideramos a hipótese de um sinergismo interno. Esta possibilidade pode ser averiguada através de experiências, onde são feitas misturas das estruturas passíveis de estarem provocando este comportamento. Entretanto, a mistura do catalisador **123** e de acetato de sódio, em proporções estequiométricas, não alterou de maneira significativa o rendimento do aduto (Tabela 22, experimento 8).

II.2.2.5 - Adição de tiofenol à 2-cicloexenona

Colonna e col.[146] também estudaram a adição de tiofenol à 2-cicloexenona, onde os melhores resultados de pureza óptica foram alcançados com os derivados do sal de quinínio. Utilizando como catalisador cloreto de N-benzilquinínio (QUIBEC) e KF como base, o aduto foi obtido com pureza óptica de 27,6% e 22,5%, em CCl_4 e tolueno respectivamente.

A atividade catalítica e a capacidade de induzir assimetria dos sais de piridínio **115**, **119** e **122** a **125** foi comparada com o QUIBEC e os resultados obtidos estão sumariados na tabela 23. Foram realizados alguns testes com o QUIBEC para determinar as condições reacionais que seriam utilizadas nesta comparação. De uma maneira geral verificou-se que:

- em CCl_4 a pureza óptica é maior do que em tolueno;
- a ausência de solvente leva a um grande decréscimo na pureza óptica;
- o emprego de KF ou de K_2CO_3 como base é indiferente, sendo que a última é de mais fácil manipulação;

- a utilização de relações estequiométricas aceptor/doador ou de um leve excesso do aceptor não interfere sensivelmente no rendimento e pureza óptica.

TABELA 23 - Adição de tiofenol à 2-cicloexenona

Exp.	Base	Cat.	RM[b]	Solvente	η^c	$\alpha_D{}^d$
1	KF	QUIBEC[a]	1:1,25	tolueno	68%	-11,9°
2	KF	QUIBEC	1:1,25	CCl_4	80%	-17,0°
3	KF	QUIBEC	1:1,25	ausente	65%	-0,9°
4	KF	ausente	1:1	tolueno	8%	-
5	KF	QUIBEC	1:1	CCl_4	68%	-18,0°
6	K_2CO_3	QUIBEC	1:1	CCl_4	68%	- 17,5°
7	K_2CO_3	QUIBEC	1:1	tolueno	66%	-10,0°
8	KF	**123**	1:1,25	tolueno	65%	+1,3°
9	KF	**123**	1:1,25	CCl_4	73%	+0,9°
10	K_2CO_3	**123**	1:1	CCl_4	70%	+1,3°
11	KF	**124**	1:1	CCl_4	60%	-1,2°
12	K_2CO_3	**124**	1:1	CCl_4	63%	-1,4°
13	K_2CO_3	**125**	1:1	CCl_4	71%	-2,5°
14	K_2CO_3	**122**	1:1	CCl_4	63%	-0,5°
15	K_2CO_3	**115**	1:1	CCl_4	68%	+1,9°
16	K_2CO_3	**119**	1:1	CCl_4	69%	+2,1°

a) QUIBEC - Cloreto de (-)-N-benzilquinínio. b) RM = Relação molar tiofenol/cetona c) Rendimento após coluna cromatográfica (sílica, éter etílico/éter de petróleo). d) Rotação óptica (c = 2, solvente = benzeno).

Todos os sais de piridínio testados atuaram como catalisadores de transferência de fase, entretanto com resultados de enantiosseletividade muito inferiores ao QUIBEC. Novamente o iodeto de piridínio **119** (exp 16) também atuou como catalisador, contrariando uma conhecida "regra"da CTF que apregoa

o envenenamento do catalisador por ânions iodeto. Esta afirmação está baseada nos altos valores de constante de extração (E_{QX}) de iodetos de 'ônio em comparação a cloretos, por exemplo: E_{QX} para cloreto de N-Bu_4^+ = 0,13 e E_{QX} para iodeto de N-Bu_4^+ = 830 (sistema água/1,2-dicloroetano).[70] Esta alta lipofilicidade do ânion iodeto levaria a sua extração preferencial para o meio orgânico bloqueando o ciclo catalítico.

II.2.3 - Investigação da conformação dos sais de piridínio derivados dos aminoálcoois

De uma maneira geral os sais de piridínio por nós sintetizados se comportaram como catalisadores de transferência de fase, apesar de sua eficiência como indutores de assimetria ter sido bem inferior à de catalisadores comerciais como QUIBEC e brometo de (-)-N-metil-N-benzilefedrínio. Pela comparação entre as estruturas dos sais de piridínio e destes catalisadores, e pelas possíveis interações substrato-catalisador, esperava-se um comportamento similar entre essas substâncias.

A partir de vários estudos realizados na literatura[70,118-120], algumas características estruturais foram estabelecidas como responsáveis pela conversão enantiosseletiva de substratos aquirais por catalisadores quirais, conforme discutido no capítulo I.2.1.1 (p. 50 a 61). A figura 37 (p. 53) ilustra os requisitos necessários, onde a conformação preferencial do cátion N-benzilcinchonínio é um dos fatores principais, pois os grupos N-benzílico, quinolínico e a ligação carbono-oxigênio devem ficar praticamente no mesmo plano para que as interações catalisador-substrato sejam as mais efetivas possíveis. A conformação preferencial do íon cinchonínio e de outros alcalóides de cinchona foi determinada por Winberg e col.[148] a partir de experimentos de NOE-diff, NOESY, mecânica molecular e difração de raio-X.

A estrutura do enolato da 6,7-dicloro-5-metoxi-2-fenil-1-indanona é praticamente planar, com uma carga negativa deslocalizada entre a carbonila e o anel fenílico. As moléculas do enolato e catalisador posicionam-se uma em frente a outra, formando um par iônico íntimo com interações do tipo π entre a porção N-benzílica e quinolínica do catalisador com o anel aromático do enolato. A hidroxila no carbono 9 do catalisador forma uma ligação de hidrogênio com o oxigênio negativo, impedindo dessa forma o ataque a uma das faces deste enolato.

Se analisarmos, por exemplo, os catalisadores enantioméricos **123** e **124** é possível verificar que sua estrutura (Figura 60) possui os requisitos preconizados para uma associação efetiva entre o catalisador e o substrato, tais como:

- uma hidroxila em β- ao nitrogênio quaternário,

- dois carbonos quirais para direcionar a formação do íon par substrato-catalisador,

- grupamentos aromáticos capazes de interações π, que no caso do anel piridínico seriam muito favorecidas pelo seu caráter elétron-deficiente.

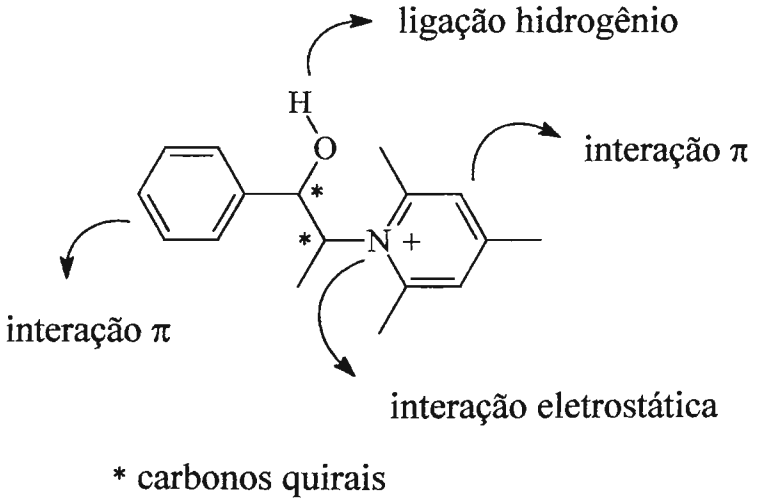


FIGURA 60 - Pontos de interação dos sais de piridínio **123** e **124** para uma possível associação com o substrato

Entretanto, tais características estruturais seriam adequadas para a interação substrato-catalisador apenas se este sal estivesse predominantemente na sua conformação estendida. Uma análise de sua geometria e possíveis conformações através de modelos moleculares, e pelo cálculo da conformação de energia mínima utilizando programas de modelagem molecular (PC Model e Hyper Chem) indicou uma conformação preferencial para os sais de piridínio **124** e **125** (vide anexo 2 e 3) diferente da estendida. A possibilidade de formação de um complexo de transferência de carga intramolecular, entre os anéis fenílico e piridínico, favoreceria a conformação onde estes grupamentos estariam praticamente sobrepostos. Já para o sal de piridínio **122**, o cálculo da conformação de menor energia, através do mesmo programa de modelagem molecular, indicou que a relação entre os anéis piridínico e fenílico seria anti, ou seja, neste caso a conformação preferencial seria a estendida (anexo 1).

A formação de complexos de transferência de carga perturba a estrutura eletrônica da molécula, permitindo a visualização destas interações através de espectros na região do ultravioleta-visível. Sabe-se também que anéis

piridínicos agem como aceptores em complexos de transferência de carga intermolecular. Lee e Kochi[149], por exemplo, determinaram quantitativamente as propriedades elétron-aceptoras de alguns derivados de sais de N-X-piridínio (onde X = nitro, halogênio, alcóxi e aciloxi) pelos seus potenciais de redução, e examinaram a interação espontânea destes sais com vários doadores aromáticos, como benzeno, nafataleno e antraceno através das absorções dos complexos formados na região do UV-visível, próximo a 400 nm.

A possibilidade de interações via transferência de carga foi por nós investigada para os tetrafluorboratos de N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio **111** (**A**), (1R,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio **124** (**B**), N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio **125** (**C**), (1S,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metilenohidroxi)-2,4,6-trimetilpiridínio **122** (**D**) e de N-metil-2,4,6-trimetilpiridínio (**E**) através de espectros de absorção eletrônica na região do UV-VIS, em metanol (Figura 61).

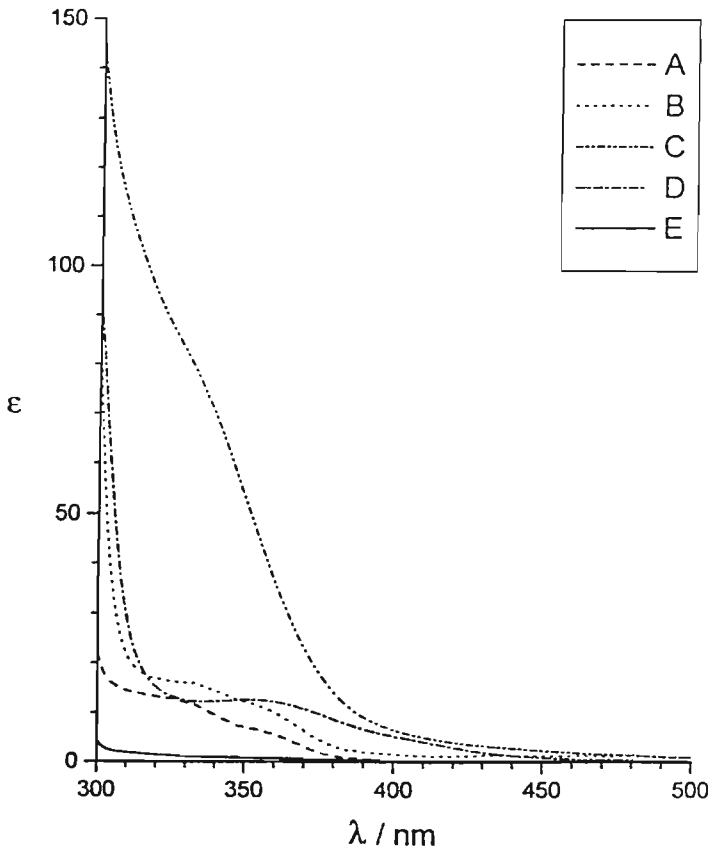


FIGURA 61 - Espectros comparativos de absorção eletrônica de vários tetrafluorboratos de N-alquil-3,4,6-trimetilpiridínio, em metanol.

O tetrafluorborato de N-metil-2,4,6-trimetilpiridínio foi utilizado como referência pois neste caso temos apenas a presença do grupo aceptor. Analisando os espectros eletrônicos dos demais sais de piridínio é possível verificar o aparecimento de bandas de absorção pouco intensas, na região acima de 300 nm, características de complexos de transferência de carga. No caso do sal de piridínio di-hidroxilado **122** a absorção referente à transferência de carga pode estar encoberta pela banda B do sistema aromático.

É importante mencionar que estas bandas de absorção não necessariamente indicam a formação de um complexo de transferência de carga intramolecular, como podemos ver pelo espectro de absorção eletrônica do tetrafluorborato **111 (A)**, onde as interações só ocorrem entre duas moléculas deste sal.

Com a finalidade de verificarmos qual a conformação preferencial dos sais **122, 124** e **125** realizamos experimentos de NOE-diff. Para cada um destes compostos as interações observadas foram comparadas com todas as possíveis conformações.

O sal **122** possui dois carbonos quirais de configuração S, cujos hidrogênios ligados ao carbono β e ao carbono em α ao nitrogênio quaternário, aparecem como um dubleto em δ 5,33 e um multipleto na região de δ 5,58-5,37, respectivamente. A figura 62 mostra a posição relativa destes hidrogênios em cada uma das situações conformacionais limite esperadas, sendo possível verificar que na conformação aberta ou estendida (I) eles estão em lados opostos da ligação carbono-carbono. Na conformação fechada (II), com possível interação de transferência de carga entre o anel piridínico e o fenílico, estes hidrogênios estão do mesmo lado da ligação carbono-carbono. Cabe ressaltar que nesta última conformação apenas uma das metilas do anel heteroaromático poderia provocar o efeito NOE nos hidrogênios metínicos.

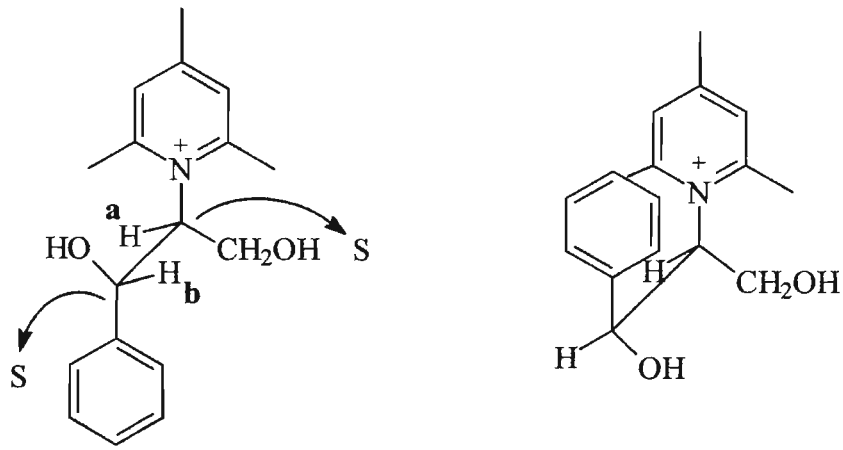


FIGURA 62 - Desenho esquemático mostrando as conformações estendida (I) e fechada (I) para o sal de piridínio **122**.

A irradiação do singleto (Figura 63) relativo a metila mais desblindada levou a um aumento de 7% no sinal em δ 5,33 que corresponde ao hidrogênio metínico **b** (Figura 62) e de 5% num dos hidrogênios diastereotópicos (δ 4,15). Um incremento de cerca de 2% também é observado no sinal referente ao hidrogênio metínico **c**, porém analisando a região das metilas em orto, é possível perceber que a outra, por estar invertida, também sofreu o efeito da irradiação. O hidrogênio metínico **c** mostrou um efeito NOE de 12%, com a irradiação da metila mais protegida (Figura 64), e o hidrogênio **b** um incremento de 3%. Este efeito no hidrogênio **b** pode também ser atribuído à irradiação sentida pela metila vizinha. Estes efeitos nos permitiram concluir que os dois hidrogênios metínicos **b** e **c** possuem uma relação trans entre si e, que consequentemente a conformação preferencial desta estrutura seria a estendida. Estes resultados estão de acordo com o cálculo da conformação de menor energia pelo programa Hyper Chem (anexo 1).

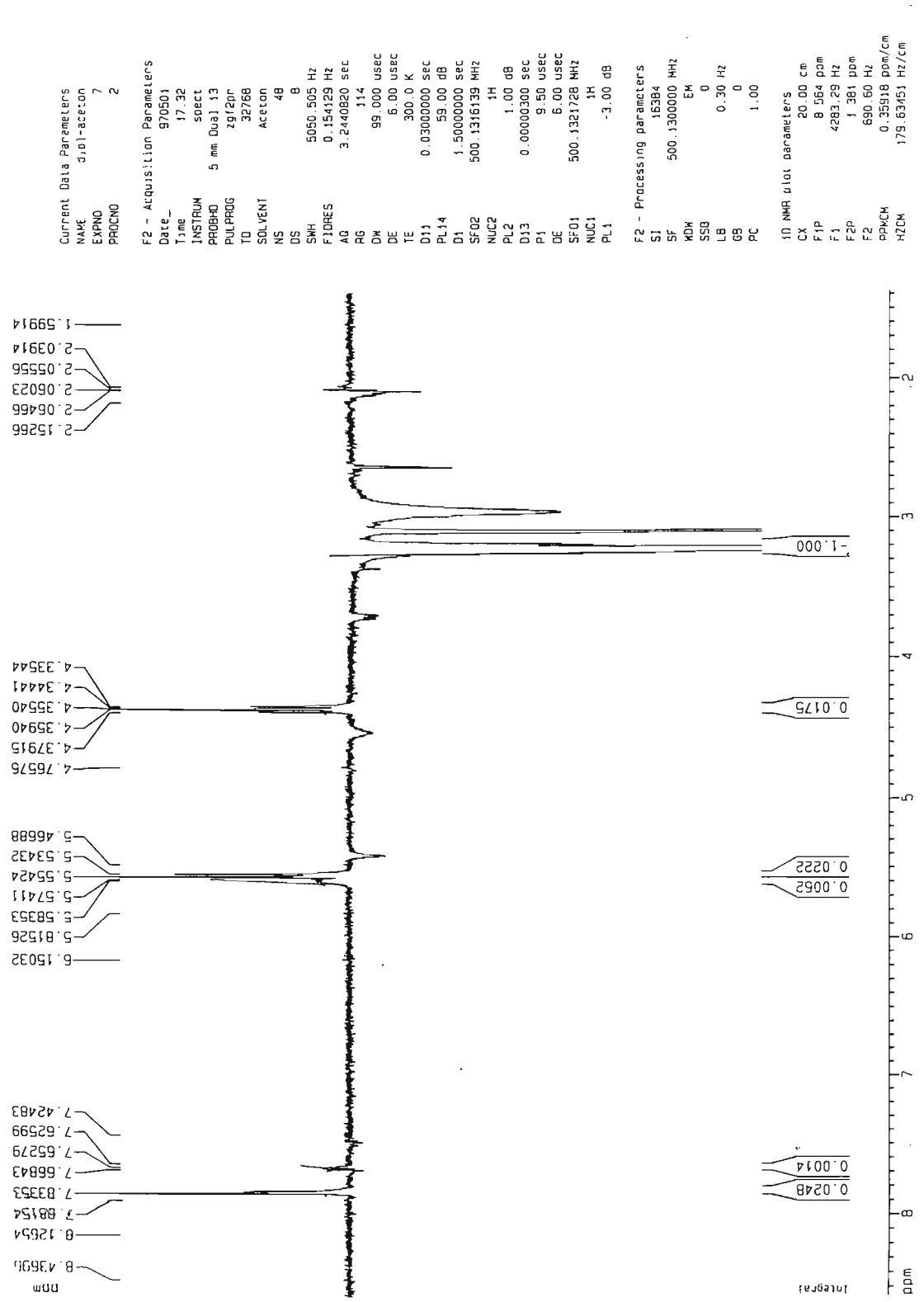


FIGURA 63 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, C_3D_6O) com irradiação do sinal em δ 3,23

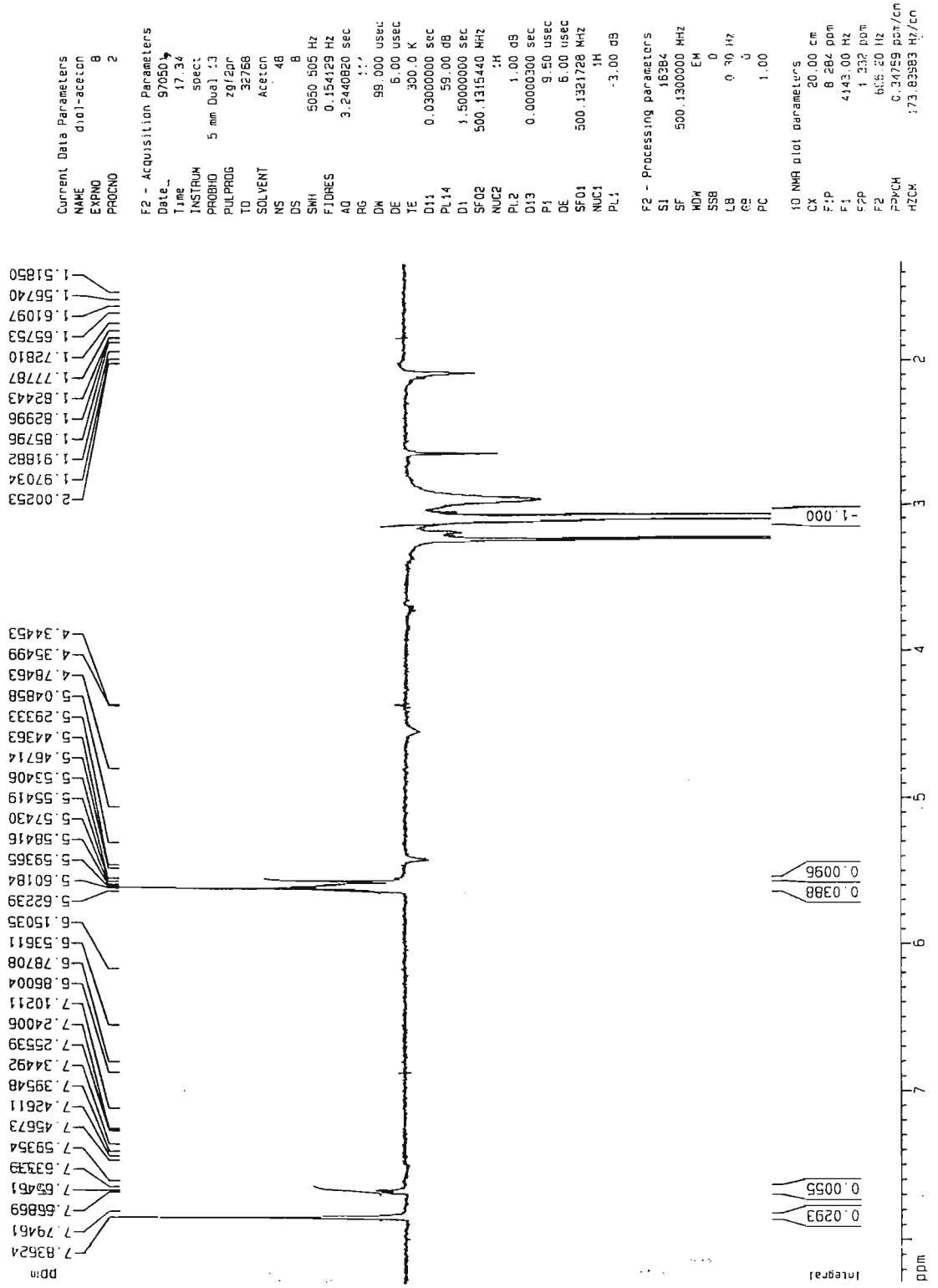
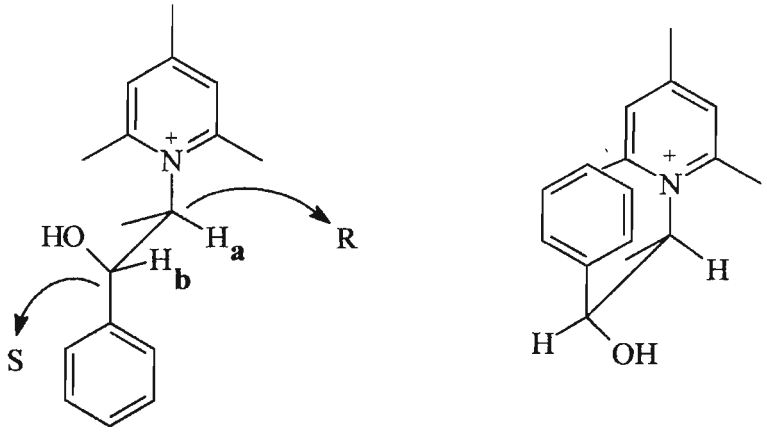


FIGURA 64 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, C_3D_6O) com irradiação do sinal em δ 3,09

No sal de piridínio **124**, de configuração 1R, 2S (figura 65), os hidrogênios estão em cis na conformação (I) e em anti na conformação (II).



(I) (II)

FIGURA 65 - Desenho esquemático mostrando as conformações estendida (I) e fechada (I) para o sal de piridínio **124**.

A irradiação do singleto em δ 2,68 (Figura 66), devido a uma das metilas em orto, provocou um incremento de 8% no multipleto em δ 5,45-5,37, que corresponde ao hidrogênio **a**, e de 3% no sinal em δ 7,58, relativo a um dos hidrogênios heteroaromáticos. Já a irradiação da outra metila em δ 3,24 (Figura 67) provocou um NOE de 4% no duplo dubleto em δ 5,50, sinal relativo ao hidrogênio carbinólico **b**, bem como de 1% no dubleto em δ 1,99, devido a metila da cadeia alifática e de 4% no singleto em δ 7,77 (CH heteroaromático). Estas interações são indicativas de que a conformação preferencial deste sal de piridínio é aquela onde os hidrogênios metínicos estão em anti com provável transferência de carga intramolecular (conformação II, figura 65). O cálculo da conformação de menor energia, através da modelagem molecular, também aponta a conformação fechada (II) como preferencial (anexo 2).

Pela análise no espectro de RMN ^1H dos valores de deslocamento químico das metilas do anel piridínico (Tabela 14) e utilizando como referência o composto **121**, onde estes grupos absorvem em δ 2,90, verifica-se que no sal **124** uma das metilas em orto sofre um efeito de desblindagem do anel aromático (δ3,22), enquanto que a outra é deslocada para campo mais alto (δ 2,69). Esta alteração dos valores de deslocamento químico indica que o anel fenílico pode estar ligeiramente desviado dos planos que contém os anéis aromáticos.

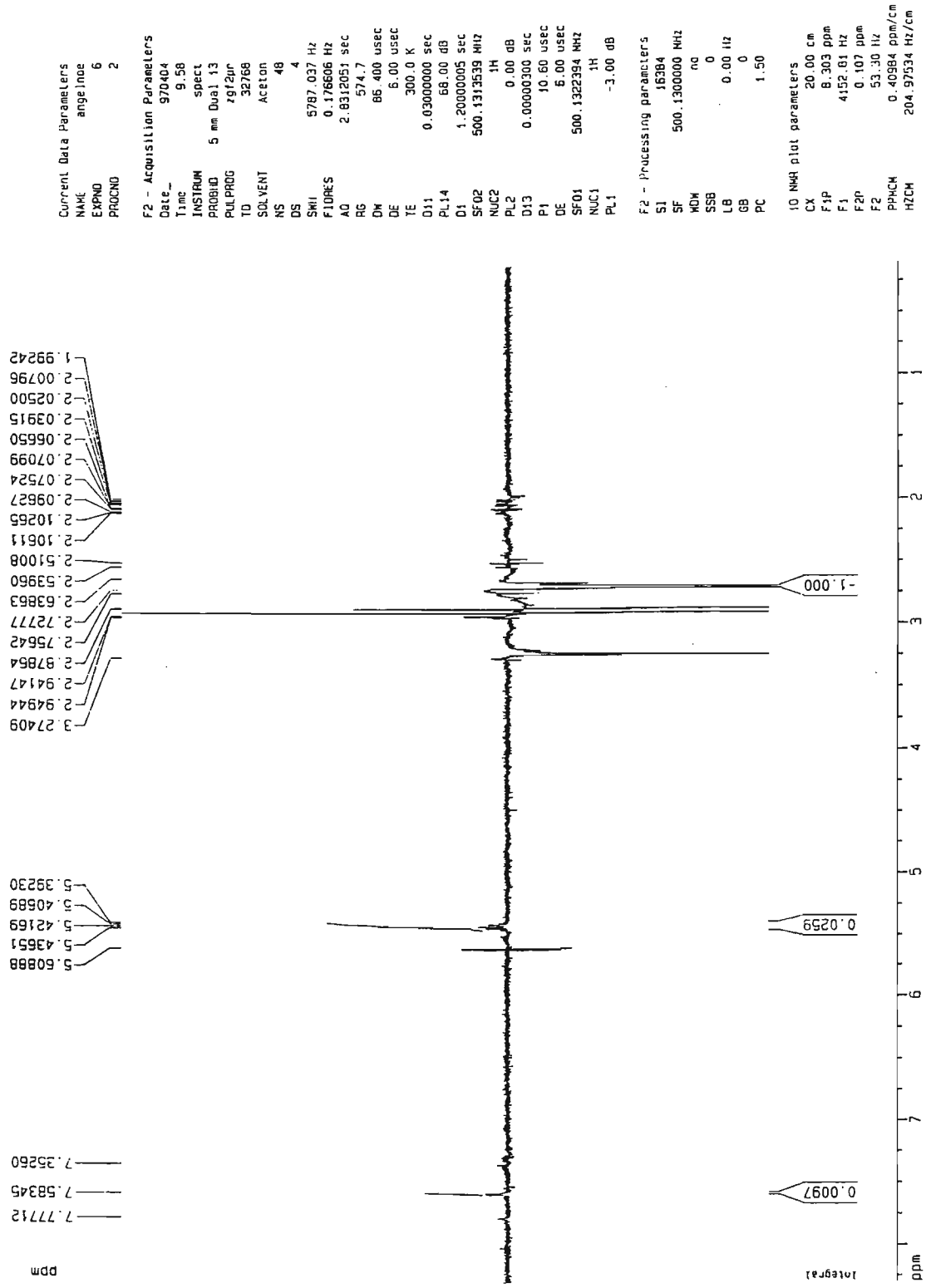


FIGURA 66 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, C_3D_6O) com irradiação do sinal em δ 3,68

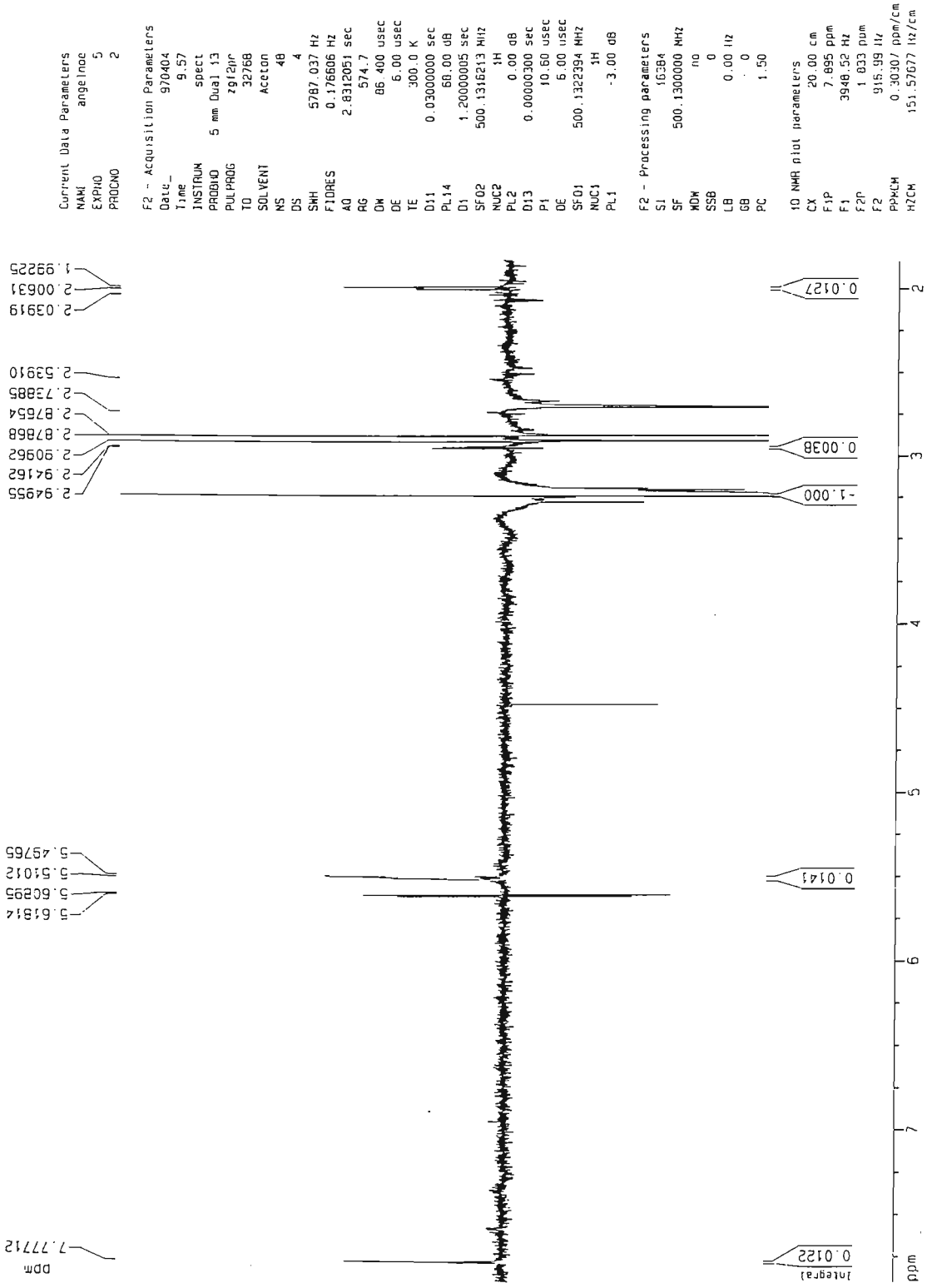


FIGURA 67 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, C_3D_6O) com irradiação do sinal em δ 3,24

As duas conformações limites esperadas para o sal de piridínio **125** estão ilustradas na figura 68. A posição relativa dos dois hidrogênios metínicos e a respectiva interação com as metilas em orto do anel piridínico são os pontos chave para a investigação da conformação preferencial.

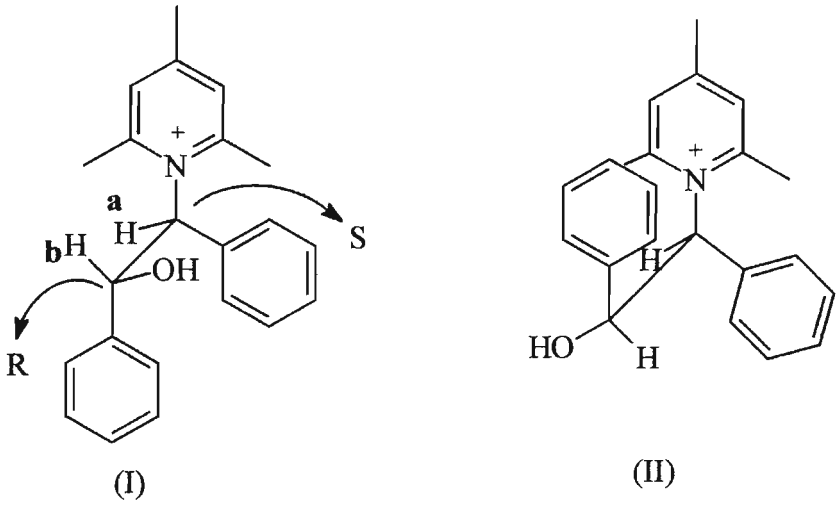


FIGURA 68 - Desenho esquemático mostrando as conformações estendida (I) e fechada (II) para o sal de piridínio **125**.

Os sinais respectivos aos hidrogênios metínicos da cadeia alifática aparecem no espectro de RMN ^{1}H a 200 MHz, em C_3D_6O (Tabela 14), como um dubleto em δ 6,51 (H**a**) e um duplo dubleto em δ 6,20 (H**b**). Os experimentos de NOE-diff foram realizados em acetonitrila deuterada, apresentando uma pequena diferença nos valores de deslocamento químico. A irradiação de H**a** (δ 6,30) levou a um incremento de 1% nos sinais devido as duas metilas em orto do anel piridínico (δ 2,65 e 2,40), mas nenhuma alteração foi verificada na região correspondente a absorção do outro hidrogênio metínico (Figura 69). Por sua vez, a irradiação de H**b** (δ 5,93) também provocou um efeito NOE de aproximadamente 1% nos dois sinais referentes às metilas heteroaromáticas, sem qualquer perturbação no sinal relativo a H**a** (Figura 70). Os sinais de H**a** e H**b** também sofreram um efeito NOE similar, de 10 e 5% respectivamente, com a irradiação de cada um dos singletos devidos as metilas 2- e 6- do anel heteroaromático (Figuras 71 e 72). Se um dos hidrogênios metínicos não provoca efeito NOE no outro, poderiamos concluir que eles estão em lados opostos da ligação carbono-carbono, o que nos levaria à conformação II.

conformações previstas seria possível as duas metilas serem perturbadas, indiscriminadamente, pela irradiação em separado nos hidrogênios metínicos H**a** e H**b**.

Os sinais das metilas do anel piridínico em orto no espectro de RMN ^{1}H apresentam valores distintos de deslocamento químico porém são alargadas (anexo 11). Esta característica do sinal indica que as metilas podem estar sofrendo um processo de troca, através de uma rotação na ligação C-N próxima a 180°, no qual estariam ocupando, alternadamente, ambientes magnéticos distintos.

O cálculo da conformação de menor energia pelo programa de modelagem molecular (Hyper Chem) levou a uma conformação coerente com os resultados de NOE-diff obtidos (anexo 3).

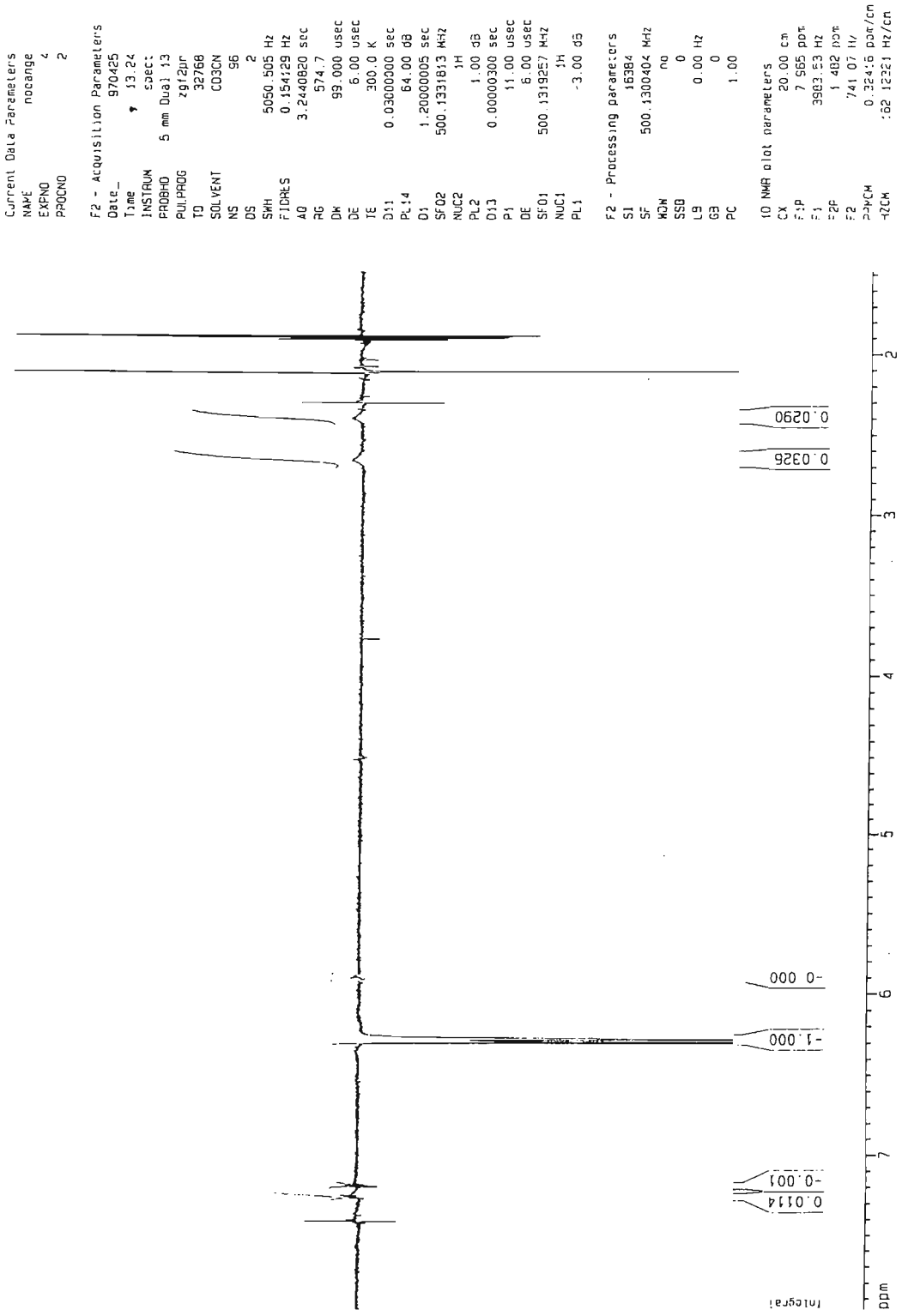
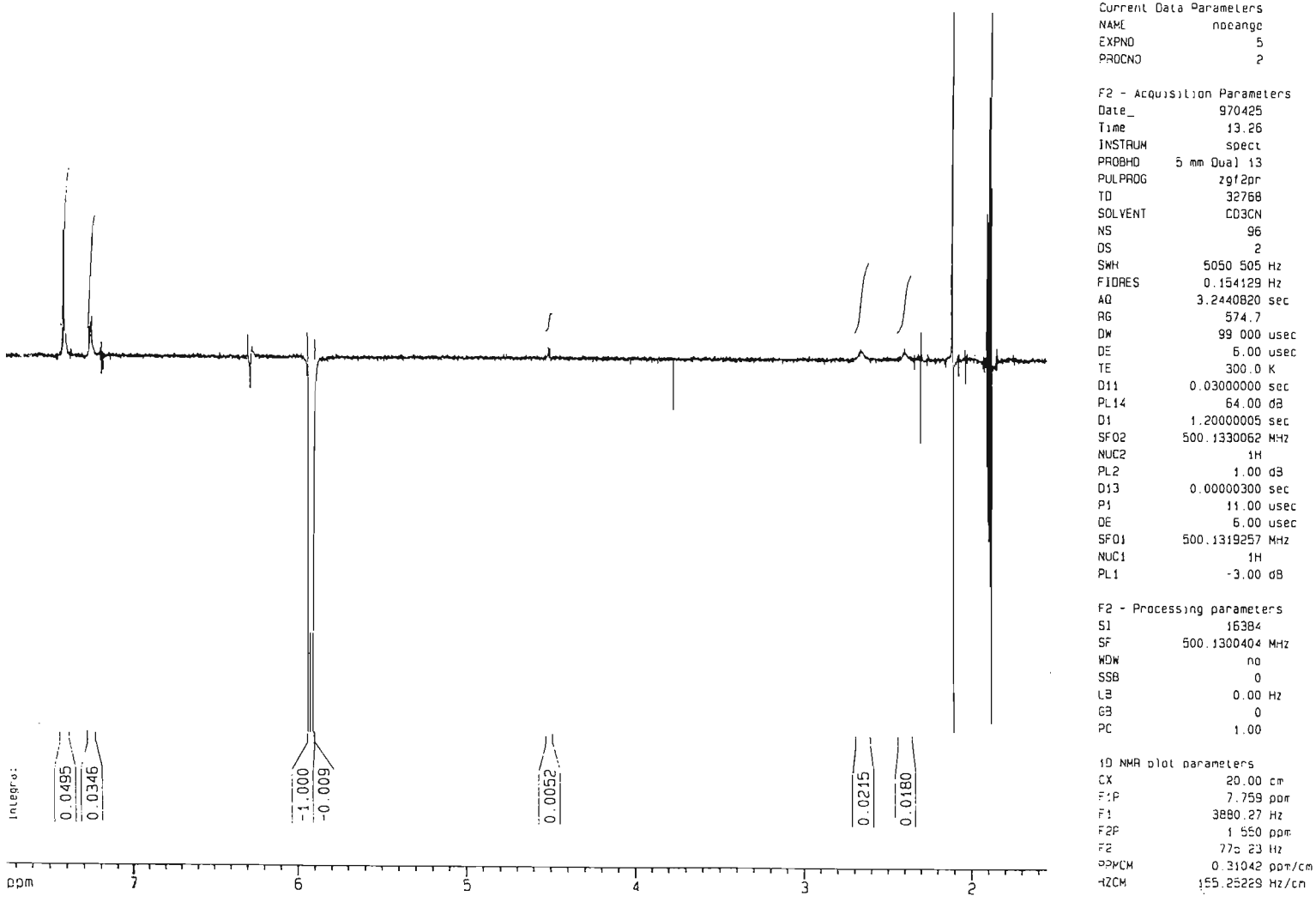


FIGURA 69 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, CD_3N) com irradiação do sinal em δ 6,30



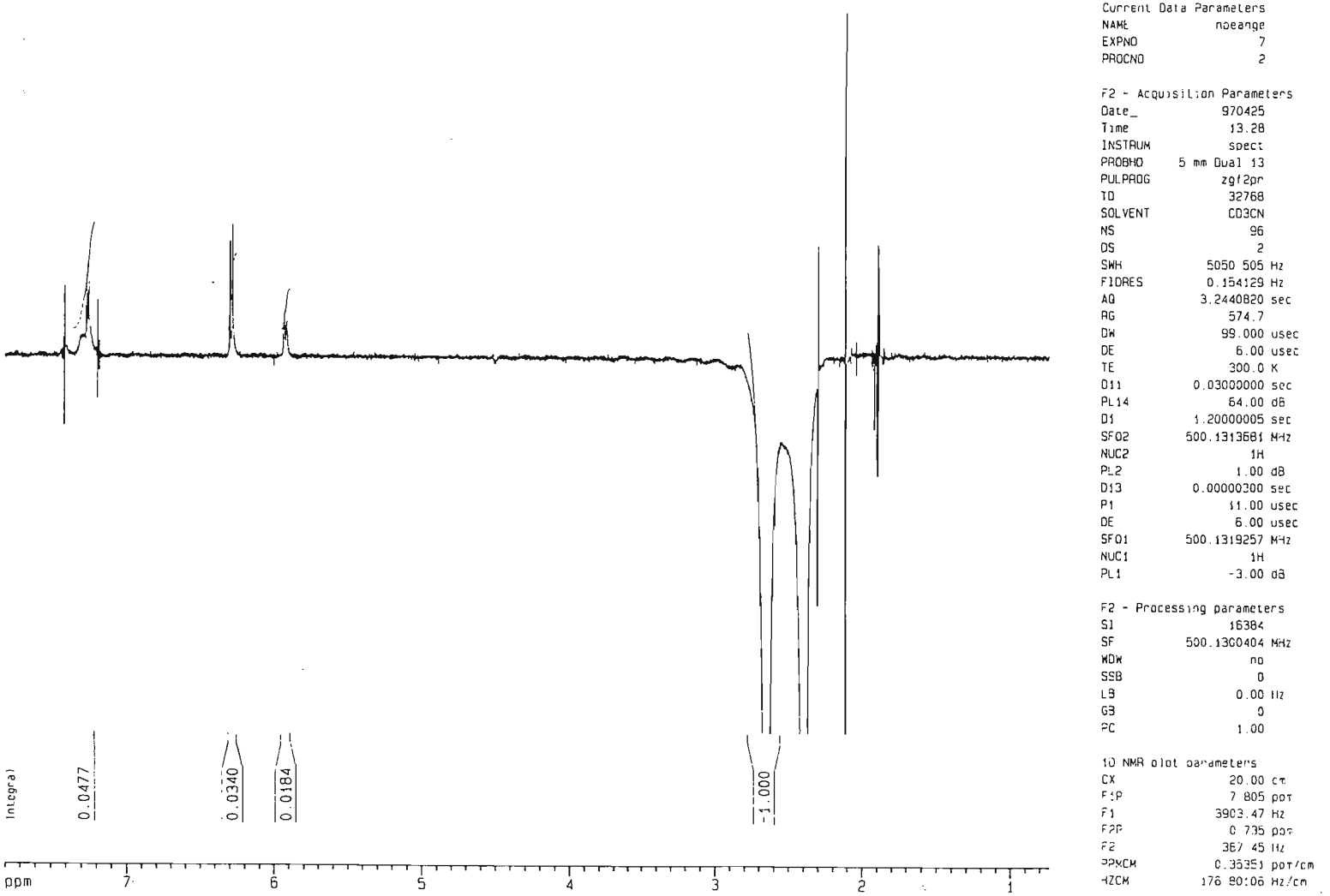
Current Data Parameters
NAME noeange
EXPNO 5
PROCNO 2

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 970425
Time 13.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgf2pr
TD 32768
SOLVENT CD3CN
NS 96
DS 2
SWH 5050.505 Hz
FIDRES 0.154129 Hz
AQ 3.2440820 sec
RG 574.7
DW 99.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D11 0.03000000 sec
PL14 64.00 dB
D1 1.20000005 sec
SFO2 500.1330062 MHz
NUC2 1H
PL2 1.00 dB
D13 0.00000300 sec
P1 11.00 usec
DE 6.00 usec
SFO1 500.1319257 MHz
NUC1 1H
PL1 -3.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 500.1300404 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 7.759 ppm
F1 3880.27 Hz
F2P 1.550 ppm
F2 775.23 Hz
PPMCM 0.31042 ppm/cm
HZCM 155.25229 Hz/cm

FIGURA 70 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, CD_3N) com irradiação do sinal em δ 5,93



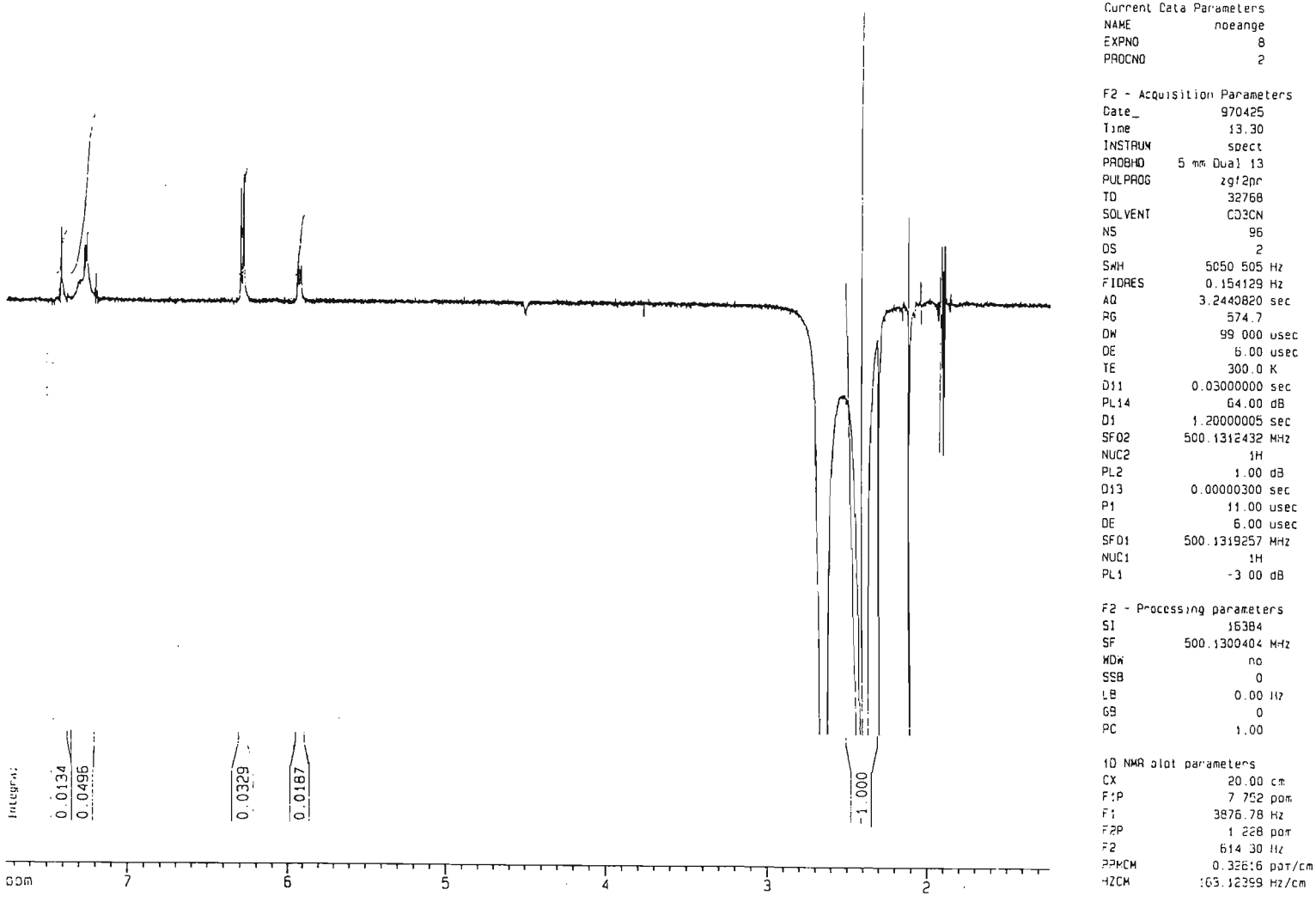

```
Current Data Parameters
NAME                  noeange
EXPNO                       7
PROCNO                      2

F2 - Acquisition Parameters
Date_                  970425
Time                    13.28
INSTRUM                 spect
PROBHD     5 mm Dual 13
PULPROG                 zgf2pr
TD                      32768
SOLVENT                 CD3CN
NS                         96
DS                          2
SWH                5050.505 Hz
FIDRES             0.154129 Hz
AQ                 3.2440820 sec
RG                     574.7
DW                    99.000 usec
DE                     6.00 usec
TE                    300.0 K
D11                0.03000000 sec
PL14                   64.00 dB
D1                 1.20000005 sec
SFO2             500.1313681 MHz
NUC2                       1H
PL2                    1.00 dB
D13                0.00000300 sec
P1                    11.00 usec
DE                     6.00 usec
SFO1             500.1319257 MHz
NUC1                       1H
PL1                   -3.00 dB

F2 - Processing parameters
SI                      16384
SF               500.1300404 MHz
WDW                        no
SSB                         0
LB                       0.00 Hz
GB                          0
PC                       1.00

1D NMR plot parameters
CX                      20.00 cm
F1P                   7.805 ppm
F1                  3903.47 Hz
F2P                   0.735 ppm
F2                   367.45 Hz
PPMCM                0.35351 ppm/cm
HZCM               176.80106 Hz/cm
```

FIGURA 71 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, CD_3N) com irradiação do sinal em δ 2,65



Current Data Parameters
NAME noeange
EXPNO 8
PROCNO 2

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 970425
Time 13.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgf2pr
TD 32768
SOLVENT CD3CN
NS 96
DS 2
SWH 5050.505 Hz
FIDRES 0.154129 Hz
AQ 3.2440820 sec
RG 574.7
DW 99.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D11 0.03000000 sec
PL14 64.00 dB
D1 1.20000005 sec
SFO2 500.1312432 MHz
NUC2 1H
PL2 1.00 dB
D13 0.00000300 sec
P1 11.00 usec
DE 6.00 usec
SFO1 500.1319257 MHz
NUC1 1H
PL1 -3.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 500.1300404 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 7.752 ppm
F1 3876.78 Hz
F2P 1.228 ppm
F2 614.30 Hz
PPMCM 0.33616 ppm/cm
HZCM 168.12399 Hz/cm

FIGURA 72 - Espectro de NOE-diff (500 MHz, CD_3N) com irradiação do sinal em δ 2,40

II . 3 - Conclusão

A preparação de catalisadores derivados de sais de piridínio a partir da reação de compostos aminados com sais de pirílio oferece algumas vantagens por se tratar de uma síntese com poucos passos reacionais, partindo de reagentes simples como anidrido acético, t-butanol e benzaldeído.

Estes compostos se mostraram estereo- e quimicamente estáveis em meio básico, com exceção do tetrafluorborato de N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio onde se observou a racemização desta estrutura.

De uma maneira geral, os sais de piridínio sintetizados se comportaram como catalisadores de transferência de fase. Entretanto a possibilidade dos derivados 2,4,6-trimetilsubstituídos sofrerem reações paralelas, através da formação de anidrobases, com o substrato pode levar à redução e até mesmo à inibição da reação desejada, como pode ser constatado na adição de N-acetamidomalonato de etila à chalcona. Em um trabalho posterior, esta desvantagem poderá ser superada com a mudança dos grupos substituintes do anel heteroaromático.

As estruturas dos sais de piridínio foram escolhidas com o objetivo inicial de avaliar a influência de seus substituintes, como grupamentos fenílicos, do número de carbonos quirais, e da presença de hidroxilas em carbonos assimétricos ou não, na enantiosseleção de reações de adição de Michael e de alquilação de metilenas ativas. Os resultados obtidos foram comparados com àqueles alcançados por catalisadores comerciais como QUIBEC e brometo de N-benzil-N-metilefedrínio. Apesar dos resultados, em sua maioria, bem sucedidos de atividade catalítica, os sais de piridínio não foram eficientes como indutores de assimetria, apresentando variações pequenas no valor de rotação óptica dos produtos com a mudança do substituinte alquílico ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador testado.

Este insucesso nos levou a estudar a conformação preferencial dos sais de piridínio substituídos em β- por grupamentos fenílicos, com a finalidade de compreender qual o fator limitante da sua atuação como indutor de assimetria. Como discutido no capítulo II.2.3, esperava-se que estes sais estivessem na sua forma estendida para que atuassem de maneira efetiva. De acordo com os experimentos de NOE, chegou-se a conclusão que os sais **124** e **125** possuem

uma interação do tipo transferência de carga intramolecular entre o anel piridínico e benzênico, o que coloca estas estruturas em uma conformação contrária a desejada. Neste caso, apesar das interações como atração eletrostática entre o nucleófilo e o sal de piridínio com formação do par iônico e ligação de hidrogênio da hidroxila do catalisador com o oxigênio do substrato serem mantidas, perde-se as do tipo π do catalisador com este substrato. Dessa forma, é possível compreender os resultados de baixa estereosseleção alcançados nas reações em que estes catalisadores foram testados.

Os experimentos de NOE-diff para o sal de piridínio **122** demonstraram que a conformação preferencial deste composto é a estendida, entretanto a presença de duas hidroxilas, uma das quais em um carbono aquiral, pode levar a associações diversas catalisador-substrato. Estas ligações de hidrogênio ao ocorrerem de maneira indistinta, não bloqueiam preferencialmente uma das faces do substrato, diminuindo a enantiosseleção das reações em que foi testado como catalisador.

Também verificamos que algumas afirmações generalizadas no âmbito da CTF devem ser reavaliadas como:

- a conhecida propriedade do íon iodeto "envenenar" as reações de catálise, o que não ocorreu em nossas reações;

- em relação as reações realizadas em ausência de solvente, nem sempre esta condição reacional influencia positivamente na enantiosseleção, pois apesar do aumento da rigidez do sistema, outros fatores como a polaridade dos próprios reagentes podem interferir neste resultado.

CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL

III.1 - Instrumentos, solventes e reagentes

III.1.1 - Instrumentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^{1}H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) foram registrados em instrumentos Brücker, modelo AC-200 e DRX-300 e Varian, modelo T-60.

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo Hewlett-Packard, modelo 5890, provido de coluna com goma metilsiliconada (10m x 0,53mm x 2,65μm), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste.

As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN.

Os espectros de massas foram obtidos utilizando-se os espectrômettros Finnigan, modelo ITD-800 e INCOS-50, e Hewlett-Packard, modelo 58901.

As medidas de rotação óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO, modelo DIP-370.

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho Electrothermal, modelo 9100.

As medidas espectrofotométricas, nas regiões do visível e do ultravioleta, foram feitas em espectrofotômetro Hitachi U-2000.

As medidas na região do infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo 1750-FT.

III.1.2 - Solventes e reagentes

O benzaldeído foi purificado por destilação fracionada sob pressão reduzida (pe = 68-70°C/18 mmHg).

Acetofenona foi destilada sob pressão reduzida e armazenada sobre peneiras moleculares.

A γ-butirolactona foi destilada sob pressão reduzida (p.e. = 80-2°C/11 mmHg).

O álcool t-butílico foi destilado e armazenado sobre peneiras moleculares.

O anidrido acético foi purificado por destilação fracionada (p.e. = 138-40°C).

As aminas como trietilamina, benzilamina e piridina foram tratadas com KOH, destiladas e armazenadas sobre peneiras moleculares.

Cianoacetato de etila (p.e. = 84°C/6 mmHg) e malonato de dietila (p.e = 92-4°C/16 mmHg) foram destilados e armazenados sobre peneiras moleculares.

N-acetamidomalonato de dietila foi recristalizado de benzeno-éter de petróleo (p.f. = 96°C).

Tiofenol foi seco com $MgSO_4$, filtrado, destilado (p.e. = 164-5°C) e armazenado sobre peneiras moleculares.

Os aminoácidos glicina, L-alanina e L-treonina, doados pela Ajinomoto, e os aminoálcoois: (S)-(+)-1-amino-2-propanol, (R)-(-)-2-amino-1-propanol, (1S,2R)-(+)-norefedrina, (1R,2S)-(-)-norefedrina, (1R,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletanol, (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, de procedência Aldrich, foram utilizados sem tratamento prévio.

III.1.2.1 - Preparação de reagentes

Chalcona foi preparada por condensação de benzaldeído e acetofenona, em presença de NaOH, e recristalizada de etanol a 50°C (p.f. = 55-6°C - obtido; 56-7°C - literatura).[150]

α-Tetralona foi preparada a partir de γ-butirolactona e benzeno, em presença de $AlCl_3$ e purificada por destilação (p.e. = 128-30°C/15 mmHg).[151]

2-Benzilideno-α-tetralona foi obtido por condensação de benzaldeído e α-tetralona, em presença de KOH, e recristalizado de etanol. (p.f. = 100-4°C - obtido, 105°C - literatura).[152]

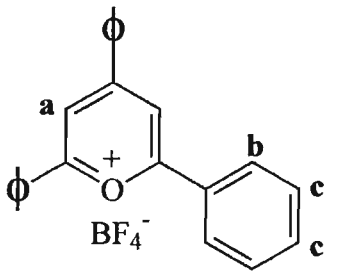
A L-alanina e a L-treonina foram esterificadas por metanol, em presença de $SOCl_2$[153], e a L-cisteína, sob corrente de HCl seco.[154]

III.2 - Preparação de sais de pirílio

III.2.1 - Tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio[45] (**97**)

Em um balão tritubulado equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitador mecânico foram colocados 15 g (125 mmol) de acetofenona e 6,63 g (150 mmol) de benzaldeído. Adicionaram-se 18,5 mL (150 mmol) de $BF_3.Et_2O$, em porções de 1 mL durante 15 min., com agitação (reação exotérmica). O funil foi removido e refluxou-se por 2,5 h. Após resfriamento, o óleo avermelhado foi adicionado, lentamente e sob agitação constante, em 100 mL de éter gelado. O sólido obtido foi filtrado, seco (r = 40% - obtido; r = 54% - literatura) e recristalizado de acetona/éter etílico (r = 24%). Agulhas amarelo-brilhantes, p.f. = 247-249°C (obtido), 254°C (literatura).

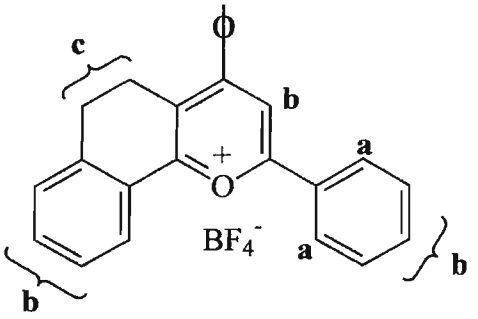
RMN ^1H - δ (60 MHz, $CDCl_3$/TFA) - 8,5 (s, 2H, **a**); 8,4-8,0 (m, 6H, **b**); 7,9-7,5 (m, 9H, **c**).



III.2.2 - Tetrafluorborato de 5,6-diidro-2,4-difenilnafto-[1,2-b]pirílio[133] (**98**)

Em um balão equipado com agitador mecânico, funil de adição, condensador de refluxo e tubo secante, aqueceu-se 5,2 g (25 mmol) de chalcona até a fusão. Adicionaram-se 3,0 g (20mmol) de α-tetralona, seguido por 12,5 g (60 mmol) de $BF_3.Et_2O$ sob agitação constante. A temperatura foi elevada até 100°C e manteve-se a agitação por 4 h. Após resfriamento a TA, adicionaram-se 50 mL de éter, precipitando 3,27 g de cristais amarelados (r = 38% - obtido; r = 78% - literatura). O produto foi recristalizado de ácido acético. Prismas amarelos, p.f. = 268-270°C (obtido), 270°C (literatura).

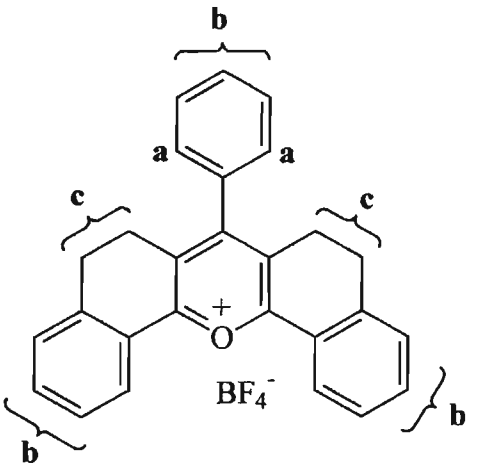
RMN ^1H - δ (60 MHz, TFA) - 8,4-8,1 (m, 4H, **a**); 7,9-7,3 (m, 11H, **b**); 4,0-3,1 (m, 4H, **c**).



III.2.3 - Tetrafluorborato de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzo-[c,h]xantílio[133] (**99**)

Em um balão tritubulado equipado com agitador mecânico, funil de adição, condensador de refluxo e tubo secante, colocaram-se 5,2 g (22 mmol) de 2-benzilideno-α-tetralona e 3,1 g (20 mmol) de α-tetralona. Após a adição de 4,8 g (25 mmol) de $BF_3.Et_2O$, aqueceu-se a 100°C por 4 h. A mistura foi resfriada a TA e adicionaram-se 30 mL de éter etílico. O produto foi filtrado e lavado com 10 mL de éter e caracterizado sem purificação posterior (r = 31% - obtido; r = 42% - literatura). Prismas amarelos, p.f. = 264 - 270°C (obtido), 265°C (literatura).

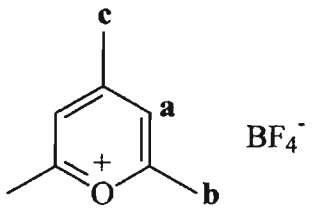
RMN ^1H - δ (60 MHz, TFA) - 8,3-8,1 (m, 2H, **a**); 7,8-7,2 (m, 11H, **b**); 3,1 (s, 8H, **c**).



III.2.4 - Tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio[142]

Em um balão equipado com condensador de refluxo, termômetro e funil de adição foram colocados 50 mL (0,53 mol) de anidrido acético e 4,0 mL (0,041 mol) de t-butanol. Sob agitação constante, adicionaram-se 7,0 mL (0,039 mol) de ácido fluorbórico 40%, inicialmente com muito cuidado e então em porções de 0,2 mL, a uma velocidade tal que a temperatura final alcançasse 100°C. Deixou-se a solução resfriar espontaneamente até 80°C, e então resfriou-se a 5°C em banho de gelo. A separação do sal começou e foi completada pela adição de 100 mL de éter etílico. Após filtração, o sal foi lavado com 30 mL de éter etílico e recristalizado de etanol/metanol 1:1, contendo gotas de ácido fluorbórico (r = 63% - obtido, r = 41 a 43% - literatura). Prismas incolores, p. f. = 224-230°C (obtido), 224-226°C (literatura).

RMN ^{1}H - δ (200 MHz, D_2O) - 7,60 (s, 2H, **a**); 2,68 (s, 6H, **b**); 2,51 (s, 3H, **c**).



III.3 - Preparação de sais de piridínio

III.3.1 - A partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio

III.3.1.1 - Tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio[10] (**94a**)

Em um balão contendo 0,42 g (3 mmol) do cloridrato do éster metílico da L-alanina em 10 mL de diclorometano, colocaram-se 0,61 g (6 mmol) de trietilamina e 1,2 g (3 mmol) do tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio. Após 2 h a temperatura ambiente, sob agitação constante, adicionaram-se 0,36 g (6 mmol) de ácido acético, e a agitação foi mantida por mais 2 h. Removeu-se o solvente a pressão reduzida e tratou-se o óleo obtido com éter etílico e água. O sólido

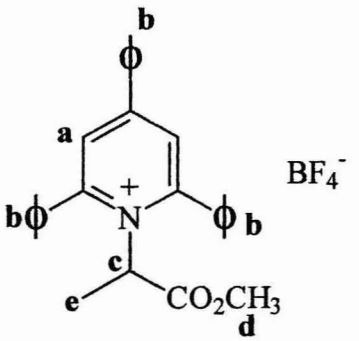
formado (r = 73%) foi recristalizado de etanol (r = 50%). Prismas incolores, p. f. = 219-220°C.

α_D = - 1,0 ° (c = 2, CH_2Cl_2).

Análise elementar - $C_{27}H_{24}NO_2BF_4$ (PM 481)
Calculado - C = 67,38%; H = 5,03%; N = 2,91%.
Obtido - C = 67,30%; H = 4,96%; N = 3,15%.

RMN ^1H - δ (60 MHz, $CDCl_3$) - 7,8 (s, 2H, **a**); 7,7-7,2 (m, 15 H, **b**); 5,6 (q, 1H, J = 7 Hz, **c**); 3,7 (s, 3H, **e**); 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz, **f**).

IV (cm^{-1}, KBr) = 1739 ($\nu_{C=O}$), 1623 (ν_{8aPir}), 1566 (ν_{8bPir}), 1177 e 1055 (ν_{C-O}).



III.3.1.2 - Tentativas de preparação do tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-hidroxi-propil)-2,4,6-trifenilpiridínio (**94b**)

Método A - Em um balão equipado com condensador de refluxo e tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionaram-se 0,64 mL (4,7 mmol) de trietilamina a 0,4 g (2,35 mmol) do cloridrato do éster metílico da L-treonina em 20 mL de etanol absoluto ou diclorometano. A mistura reacional foi agitada por 15 min (até cessar a evolução de HCl). Adicionaram-se, em pequenas quantidades, 0,93 g (2,35 mmol) de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio. Após a adição do sal de pirílio, agitou-se a TA por 2 h, seguido por adição de 0,28 g (4,7 mmol) de ácido acético, mantendo a agitação por mais 2 h. O solvente foi removido a pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado de etanol e

identificado como 1,3,5-trifenil-2-penten-1,5-diona (pseudobase do íon 2,4,6-trifenilpirílio).

1,3,5-trifenil-2-penten-1,5-diona: Agulhas incolores, p.f. = 119-120°C (obtido); 118-119°C (literatura[15]).

RMN ^{1}H - δ (60 MHz, $CDCl_3$) - 8,0-7,0 (m, 16H), 4,7 (s, 2H).

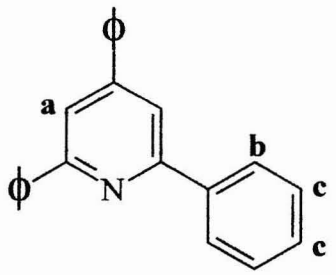
Método B - Em um balão equipado com condensador de refluxo e tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionaram-se 0,64 mL (4,7 mmol) de trietilamina a 0,4 g (2,35 mmol) do cloridrato do éster metílico da L-treonina em 20 mL de etanol absoluto ou diclorometano. A mistura reacional foi agitada por 15 min (até cessar a evolução de HCl). Adicionaram-se, em pequenas quantidades, 0,93 g (2,35 mmol) de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio. Após a adição do sal de pirílio, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2, 6 e 12 horas. Adicionaram-se 0,28 g (4,7 mmol) de ácido acético, mantendo a agitação por tempo equivalente ao da etapa anterior, a TA. O solvente foi removido a pressão reduzida e o óleo foi tratado com água, formando um sólido amarelo. A análise deste sólido por RMN ^{1}H e ^{13}C (Anexo 4 e 5) indicou que se trata de uma mistura contendo pseudo-base e o sal de piridínio **100** como discutido no capítulo II.1.

III.3.1.3 - Tentativa de preparação do tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-mercaptoetil)-2,4,6-trifenilpiridínio (**94c**)

A um balão contendo 0,17 g (1 mmol) do cloridrato de cisteína em 5 mL de diclorometano adicionaram-se 0,20 g (2 mmol) de trietilamina, seguido por 0,40 g (1 mmol) de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio e a agitou-se a mistura reacional a TA. Após 2 h adicionaram-se 0,12 g (2 mmol) de ácido acético e a agitação foi mantida por mais 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto isolado foi identificado como 2,4,6-trifenilpiridina.

2,4,6-trifenilpiridina: Agulhas incolores com p.f. = 139-140°C (obtido); 137-138°C (literatura[15]).

RMN ^{1}H - δ (60 MHz, $CDCl_3$) - 8,3-8,0 (m, 6H, **b**); 7,8 (s, 2H, **a**); 7,6-7,3 (m, 9H, **c**).



III.3.2 - A partir do tetrafluorborato de 5,6-diidro-2,4-difenilnafto[1,2-b]pirílio e do tetrafluorborato de 5,6,8,9-tetraidro-7-fenildibenzo[c,h]xantílio

III.3.2.1 - Tentativa de reação com o éster metílico da alanina

A um balão contendo 0,14 g (1 mmol) do éster metílico da alanina em 20 mL de diclorometano, adicionaram-se 0,20 g (1mmol) de trietilamina, seguida por 1 mmol do sal de pirílio, agitando-se a mistura reacional a TA. Após 2 h ou 24h, adicionaram-se 0,12 g (2 mmol) de ácido acético, mantendo-se a agitação pelo mesmo tempo. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura dos produtos não pôde ser separada e nem identificada pelos sinais no espectro de RMN ^{1}H.

III.3.3 - A partir do tetrafluorborato de 2,4,6-trimetilpirílio

III.3.3.1 - Reação com aminas e aminoálcoois

Procedimentos gerais

Método A

Em um balão contendo 2 mmol do sal de pirílio em 5 mL de etanol, isopropanol ou diclorometano, adicionaram-se 4 mmol da amina correspondente. Após 6 h, a TA sob agitação constante, a solução foi vertida em 50 mL de éter etílico. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado.

Método B

Em um balão contendo 2 mmol do sal de pirílio, em 5 mL de etanol, isopropanol ou diclorometano, adicionaram-se 4 mmol da amina correspondente.

Após 30 min sob refluxo, a solução foi vertida em 50 mL de éter etílico. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado.

Método C

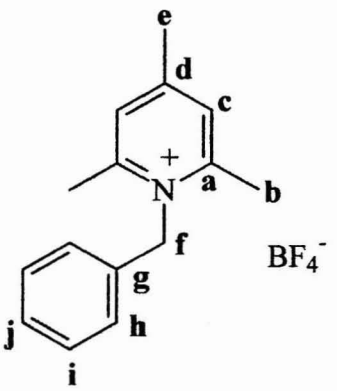
Em um balão contendo 2 mmol do sal de pirílio, em 5 mL de etanol, isopropanol ou diclorometano, adicionaram-se uma mistura de 2 mmol da amina correspondente e 2 mmol de trietilamina. Após 2h, a TA e sob agitação constante, adicionaram-se 2 mmol de ácido acético e a mistura reacional foi agitada por mais 2 h. A solução foi vertida em 50 mL de éter etílico e o sólido obtido foi filtrado e recristalizado.

III.3.3.1.1 - Tetrafluorborato de 1-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio (**111**)

Pode ser preparado a partir de qualquer um dos métodos citados. Entretanto com os métodos A e B, foi obtido com rendimentos superiores: método A - 68%, método B - 70% e método C - 40% (rendimentos após recristalização). Recristalizado de etanol, agulhas incolores, p.f. = 122-23°C.

RMN ^{1}H - δ (200 MHz, $CDCl_3$) - 7,60 (s, 2H, **c**); 7,53-7,26 (m, 3H, **i +j**); 6,96-6,81 (m, 2H, **h**); 5,77 (s, 2H, **f**); 2,71 (s, 6H, **b**); 2,58 (s, 3H, **e**).

RMN ^{13}C - δ (50 MHz, $CDCl_3$) - 159,0 (**d**); 154,9 (**a**); 131,5 (**g**); 129,6 (**c**); 128,8 (**i**); 128,6 (**j**); 125,0 (**h**); 55,0 (**f**); 21,4 (**e**); 20,8 (**b**).

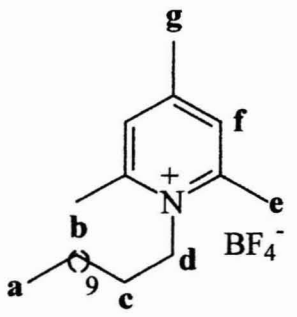


III.3.3.1.2 - Tetrafluoroborato de 1-dodecil-2,4,6-trimetilpiridínio (**128**)

Preparado a partir do método B, em diclorometano. Foi isolado através de cromatografia em coluna (sílica - CH_2Cl_2/MeOH 94/6). Rendimento - 64%. Agulhas amareladas, p.f. = 47-49°C.

Análise elementar - $C_{20}H_{36}NBF_4$ (PM 377)
C = 63,61%, H = 9,62%, N = 3,71% (calculado)
C = 63,31%, H = 9,50%, N = 4,04% (obtido)

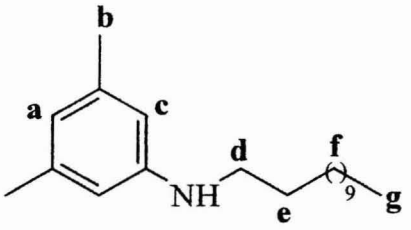
RMN ^1H - (δ, $CDCl_3$, 200 MHz) - 7,51 (s, 2H, **f**); 4,40 (t, 2H, J = 8 Hz, **d**); 2,79 (s, 6H, **e**); 2,50 (s, 3H, **g**); 1,98-1,65 (m, 2H, **c**); 1,55-1,26 (m, 18H, **b**); 0,88 (t, 3H, J = 6 Hz, **a**).



Como subproduto desta reação foi isolado a xilidina correspondente. Rendimento - 34%. Óleo.

Análise elementar - $C_{20}H_{35}N$ (PM 290)
C = 82,76%, H = 12,07%, N = 4,83% (calculado)
C = 83,08%, H = 12,08%, N = 5,09% (obtido)

RMN ^1H - (δ, $CDCl_3$, 200 MHz) - 6,32 (s, 1H, **a**); 6,20 (s, 2H, **c**); 3,03 (t, 2H, J = 7 Hz, **d**); 2,21 (s, 6H, **b**); 1,62-1,44 (m, 2H, **e**); 1,41-1,20 (m, 18H, **f**); 0,88 (t, 3H, J = 6 Hz, **g**).



III.3.3.1.3 - Tetrafluoroborato de (R)-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**120**)

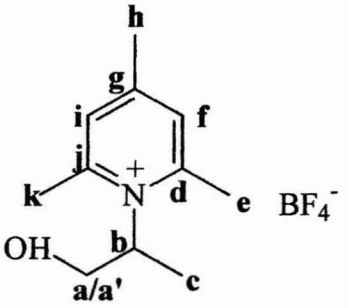
Preparado pelo método A, rendimento = 79%. Recristalizado de etanol/éter, prismas incolores higroscópicos, p.f. = 89-95°C.

α_D = - 10,2° (c = 5, MeOH).

Análise elementar - $C_{11}H_{18}NOBF_4$ (PM 267)
C = 49,41%; H = 6,79%; N = 5,24% (calculado)
C = 47,13%, H = 6,86%, N = 5,15% (obtido)

RMN ^1H - (δ, C_3D_6O, 200 MHz) - 7,71 (s, 1H, **i**); 7,69 (s, 1H, **f**); 5,64-5,37 (m, 1H, **b**); 4,23 (dd, 1H, J = 10 e 12 Hz, **a**); 4,01 (dd, 1H, J = 6 e 12 Hz, **a'**); 2,93 (s, 3H, **k**); 2,91 (s, 3H, **e**); 2,49 (s, 3H, **h**); 1,70 (d, 3H, J = 7 Hz, **c**). Anexo 6

RMN ^{13}C - (δ, C_3D_6O, 50 MHz) - 158,5 (**g**); 157,1 (**j**); 156,0 (**d**); 131,3 (**i**); 129,4 (**f**); 64,6 (**a**); 63,4 (**b**); 23,1 (**k**); 22,2 (**e**); 20,8 (**h**); 15,9 (**c**).



III.3.3.1.4 - Tetrafluoroborato de (S)-(+)-N-(2-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**121**)

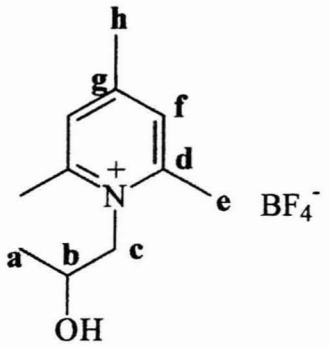
Preparado pelo método A, rendimento = 50 %. Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores higroscópicas, p.f. = 75-84°C.

$\alpha_D = +43{,}2^\circ$ (c = 5, MeOH)

Análise elementar - $C_{11}H_{18}NOBF_4$ (PM 267)
C = 49,41%, H = 6,79%, N = 5,24% (calculado)
C = 49,10%, H = 6,66%, N = 5,15% (obtido)

RMN ^1H - (δ, C_3D_6O, 300 MHz) - 7,71 (s, 2H, **f**); 4,60 (d, 2H, J = 7 Hz, **c**); 4,41-4,27 (m, 1H, **b**); 2,90 (s, 6H, **e**); 2,46 (s, 3H, **h**); 1,38 (d, 3H, J = 6 Hz, **a**). Anexo 7

RMN ^{13}C - (δ, C_3D_6O, 75 MHz) - 158,6 (**g**); 156,4 (**d**); 129,1 (**f**); 66,2 (**b**); 58,9 (**c**); 21,7 (**e**); 21,4 (**h**); 21,2 (**a**). Anexo 8



III.3.3.1.5 - Tetrafluoroborato de (1S,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metilenohidroxi)-2,4,6-trimetilpiridínio (**122**)

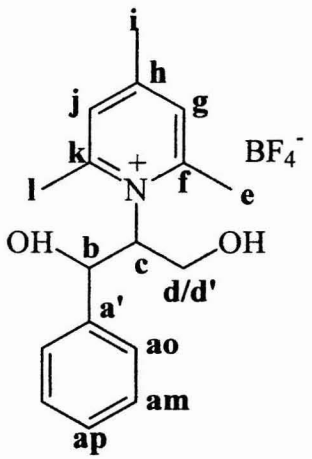
Preparado pelo método A, rendimento = 40 %. Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores higroscópicas, p.f. = 135-45°C.

$\alpha_D = +43,6$ (c = 5, MeOH)

Análise Elementar - $C_{17}H_{22}NO_2BF_4$ (PM 359)
C = 56,80% ; H = 6,17%; N = 3,90% (calculado)
C = 56,26%, H = 6,18%, N = 4,06% (obtido)

RMN ^1H - (δ, CD_3CN, 500 MHz) - 7,62 (s, 1H, **j**); 7,61 (s, 1H, **g**); ',58-7,51 (m, 2H, **ao**); 7,50-7,40 (m, 3H, **am** + **ap**); 5,58-5,37 (m, 1H, **c**); 5,33 d, J = 10 Hz,**b**); 4,15 (dd, J = 9 e 12 Hz, **d**); 3,64 (dd, J = 5 e 12 Hz, **d'**); 3,06 (s, 3H, **l**); 2,93 (s, 3H, **e**); 2,56 (s, 3H, **i**).

RMN ^{13}C - (δ, C_3D_6O, 50 MHz) - 158,8 (**h**); 158,3 (**k**); 156,6 (**f**); 42,2 (**a'**); 131,0 (**g**); 129,6 (**am**)*;129,5 (**ap**)*;129,2 (**j**)*; 127,8 (**ao**); 74,7 (**c**); '2,1 (**b**); 59,8 (**d**); 23,9 (**e**); 22,6 (**l**); 21,0 (**i**) (*valores intercambiáveis).



III.3.3.1.6 - Tetrafluoroborato de (1R,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**124**)

Pode ser preparado por qualquer um dos métodos, entretanto com os métodos A e B foi obtido com rendimentos superiores, 37% e 58 % respectivamente. Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores, p.f. = 174-8°C.

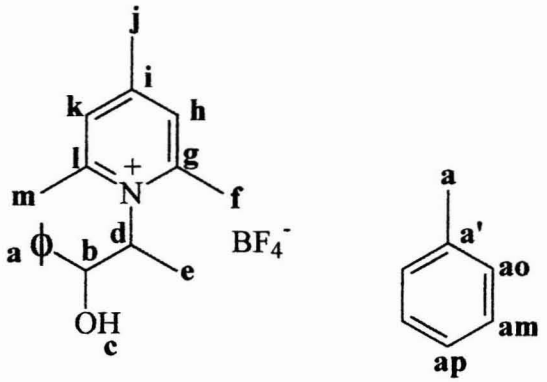
α_D = - 76,9° (c = 5, MeOH).

Análise elementar - $C_{17}H_{22}NOBF_4$ (PM 343)
C = 59,45%, H = 6,46%, N = 4,08% (calculado)
C = 59,37%, H = 6,52%, N = 4,09% (obtido)

RMN ^1H - (δ, C_3D_6O, 500 MHz) - 7,76 (s, 1H, **k**); 7,57 (s, 1H, **h**); ,45-7,35 (m, 5H, **ao**); 7,30-7,25 (m, 3H, **am** + **ap**); 5,54 (d, 1H, J = 5 Hz, **c**);

5,50 (dd, 1H, J = 5 Hz e 8 Hz, **b**); 5,45-5,37 (m, 1H, **d**); 3,22 (s, 3H, **m**); 2,69 (s, 3H, **f**); 2,50 (s, 3H, **j**); 1,99 (d, J = 7 Hz, 3H, **e**). Anexo 9

RMN ^{13}C - (δ, C_3D_6O, 75 MHz) - 158,8 (**i**); 156,6 (**l**); 156,2 (**g**); 141,6 (**a'**); 131,8 (**k**); 129,6 (**h**); 129,3 (**am**); 129,1 (**ap**); 126,7 (**ao**); 74,3 (**b**); 68,3 (**d**); 23,6 (**m**); 23,1 (**f**); 20,9 (**j**); 16,4 (**e**). Anexo 10



III.3.3.1.7 - Tetrafluoroborato de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**123**)

Preparado pelo método B, rendimento = 60 %. Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores, p.f. = 173-78°C.

α_D = + 78,2° (c = 5, MeOH).

III.3.3.1.8 - Tetrafluorborato de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**125**)

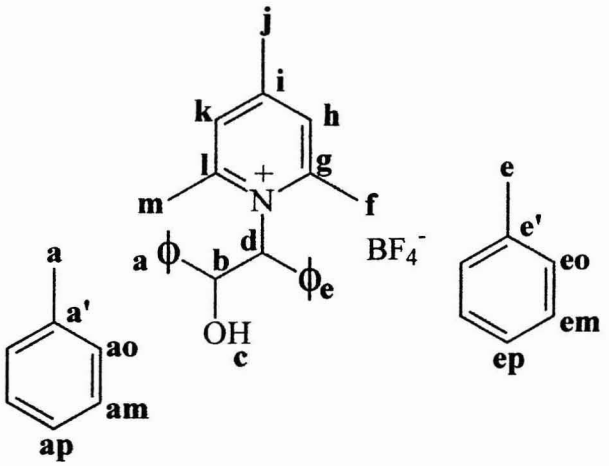
Preparado pelo método B. Isolado através de coluna cromatográfica (sílica - CH_2Cl_2/MeOH 94:6), rendimento = 60%. Recristalizado de etanol/éter. Agulhas amareladas, p.f. = 73-76°C.

α_D = + 183, 8° (c = 5, MeOH).

Análise elementar - $C_{22}H_{24}NOBF_4$ (PM 405)
C = 65,15%; H = 5,97%; N = 3,46% (calculado)
C = 63,27%; H = 6,00%; N = 3,99% (obtido)

RMN ^{1}H - (δ, C_3D_6O, 200 MHz) - 7,67-7,56 (m, 4H, **h/k/aromáticos**); 7,53-7,40 (m, 5H, **aromáticos**); 7,30-7,10 (m, 3H, **aromáticos**); 6,51 (d, 1H, J = 9 Hz, **d**); 6,20 (dd, 1H, J = 5 e 9 Hz, **b**); 5,74 (d, 1H, J = 5 Hz, **c**); 2,91 (s, 3H, **m**); 2,63 (s, 3H, **f**); 2,44 (s, 3H, **j**). Anexo 11

RMN ^{13}C - (δ, C_3D_6O, 50 MHz) - 159,8 (**i**); 156,3 (**g/l**); 140,4 (**a'**); 135,9 (**e'**); 129,9 (**k/h**); 129,4* (**em/ep**); 129,2* (**am/ap**); 128,3 (**ao**); 127,01 (**eo**); 72,7 (**b**); 72,0 (**d**); 23,5 (**f/m**); 21,0 (**j**) * valores intercambiáveis. Anexo 12



III.3.3.2 - Reação com aminoácidos em meio aquoso neutro e alcalino

Procedimento geral em meio neutro

Em um balão equipado com condensador de refluxo foram colocados 9,5 mmol de tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio, 19,1 mmol do aminoácido e 4,4 mL de água. Após 5 h a refluxo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo extraído com etanol a quente para separar o aminoácido que não reagiu. Após evaporação da solução etanólica, o óleo foi cristalizado de etanol-éter, obtendo-se um sólido branco.

Procedimento geral em meio alcalino

Em um balão contendo 6 mmol de hidróxido de sódio em 3 mL de água e 6 mmol de aminoácido, adicionaram-se lentamente e sob resfriamento 6 mmol de tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio. Após a adição, a mistura reacional foi acidificada com HBF_4. O solvente foi removido e o sólido extraído

com 10 mL de etanol quente para separar o aminoácido que não reagiu. Após o resfriamento da solução etanólica adicionaram-se éter até cessar a precipitação de um sólido branco, no caso dos aminoácidos glicina e L-alanina. Na reação com treonina foi obtido um óleo.

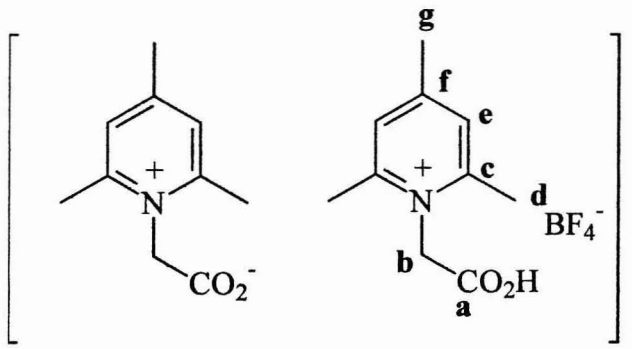
III.3.3.2.1 - Reação com glicina

Foi obtido o sal duplo, em meio neutro e alcalino, rendimento = 32% (em meio neutro) e 44% (em meio alcalino). Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores, p.f. = 132-32°C (dec.).

Análise elementar - $C_{20}H_{27}N_2O_4BF_4$ (PM 446)
C = 53,79%; H = 6,10%; N = 6,28% (calculado)
C = 53,73%, H = 5,91%; N = 6,50% (obtido)

RMN ^1H - (δ, D_2O, 200 MHz) - 7,48 (s, 2H, **e**); 5,06 (s, 2H, **b**); 2,55 (s, 6H, **d**), 2,39 (s, 3H, **g**).

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 50 MHz) - 170,8 (**a**); 160,5 (**f**); 155,6 (**c**); 129,1 (**e**); 55,0 (**b**); 21,8 (**d**); 21,4 (**g**).



III.3.3.2.2 - Reação com alanina

Foi obtido o sal duplo, em meio neutro e alcalino. Rendimento = 30 % (em meio neutro), 36% (em meio alcalino). Recristalizado de etanol/éter, agulhas incolores, p.f. =155-57°C (dec.).

α_D = + 1,0° (c = 5, MeOH) - meio neutro

α_D = + 1,4° (c = 2,5, H_2O) - em meio alcalino

Análise elementar - $C_{22}H_{31}N_2O_4BF_4$ (PM 474)

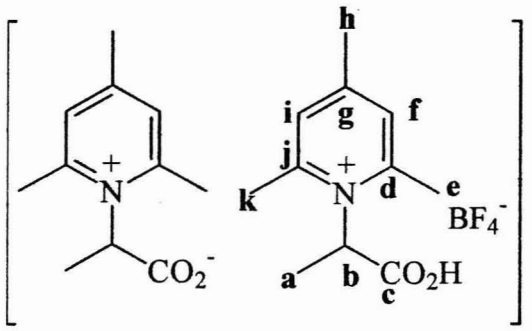
C = 55,67%; H = 6,59%; N = 5,91 (calculado)

C = 55,44%, H = 6,48%; N = 6,12% (obtido)

RMN ^1H - (δ, D_2O, 200 MHz) - 7,74 (s, 2H, **f/i**); 5,62 (q, 1H, J = 7 Hz, **b**); 2,64 e 2,57 (2 s coalescidos, 6H, **e/k**); 2,36 (s, 3H, **h**); 2,78 (d, 3H, J = 7 Hz, **a**). Anexo 13

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 50 MHz) - 173,2 (**c**); 158,9 (**g**); 155,5 (**d/j**); 129,8 (**f**); 128,6 (**i**); 62,8 (**b**); 21,7 (**h**); 21,0 (**k**); 20,8 (**e**); 15,8 (**a**).

IV (cm^{-1}, KBr) = 1743 ($\nu_{C=O}$), 1677 (ν_{C-O}), 1639 (ν_{8aPir}), 1571 (ν_{8bPir}).



III.3.3.2.3 - Reação com treonina

A) Meio neutro - Foi obtido o sal duplo, rendimento = 16%. Agulhas incolores, p.f. = 177-79°C (etanol-éter).

Análise elementar - $C_{24}H_{31}N_2O_4BF_4$ (PM = 498)

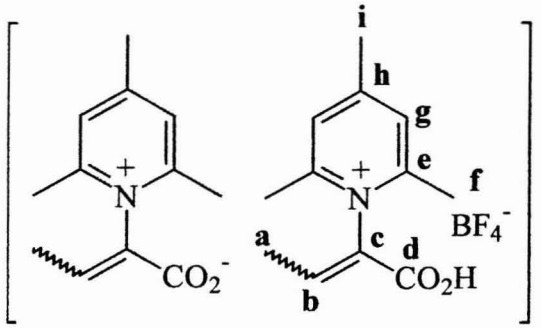
C = 57,80%; H = 6,27%; N = 5,62% (calculado)

C = 57,66%, H = 6,25%; N = 5,53% (obtido)

RMN ^{1}H - (δ, D_2O, 200 MHz) - 7,47 (s, 2H, **g**); 7,25 (q, 1H, J = 7 Hz, **b**); 2,35 (s, 6H, **f**); 2,28 (s, 3H, **i**); 1,40 (d, 6H, J= 7Hz, **a**). Anexo 14

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 50 MHz) - 166,4 (**d**); 161,7 (**h**); 155,4 (**e**); 142,6 (**c**); 134,2 (**b**); 128,7 (**g**); 22,2 (**i**); 20,8 (**f**); 14,07 (**a**). Anexo 15

IV (cm^{-1}, KBr) = 1729 ($\nu_{C=O}$), 1689 ($\nu_{C=O}$).



B) Meio alcalino - O procedimento geral foi seguido, exceto a etapa de acidificação anterior ao isolamento. O óleo obtido foi dissolvido em etanol e reprecipitado com éter, cristalizando após vários dias em uma mistura de etanol/acetona. Agulhas incolores, p.f. = 128-30°C. Rendimento = 53%..

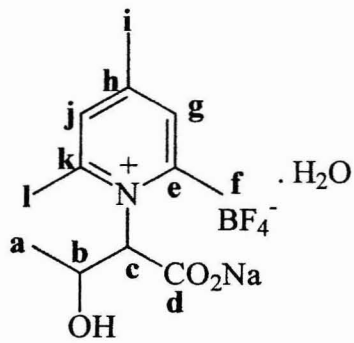
α_D = - 35,8° (c = 5, MeOH).

Análise elementar - $C_{12}H_{17}NO_3BF_4Na.H_2O$ (PM = 351)
C = 41,01%; H = 5,45%; N = 3,99 % (calculado)
C = 41,19%; H = 5,44%; N = 3,56% (obtido)

RMN ^{1}H - (δ, D_2O, 300 MHz) - 7,45 (s, 1H, **j**); 7,42 (s, 1H, **g**); 5,22 (d, 1H, J = 9 Hz, **c**); 4,43 (dq, 1H, J = 6 e 9 Hz, **b**); 2,72 (s, 3H, **l**); 2,55 (s, 3H, **f**); 2,36 (s, 3H, **i**); 1,39 (d, 3H, J = 6 Hz, **a**). Anexo16

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 75 MHz) - 172,3 (**d**); 160,0 (**h**); 157,0 (**e**)*; 156,2 (**k**)*; 130,4 (**g**); 129,3 (**j**); 73,9 (**c**); 66,1 (**b**); 24,2 (**a**); 23,6 (**l**); 21,8 (**f**)**; 21,7 (**i**)** (* e ** valores intercambiáveis). Anexo 17

IV (cm^{-1}, KBr) = 1639 ($\nu_{C=O} + \nu_{8aPir}$), 1575 (ν_{8bPir}).



III.3.5 - Esterificação dos sais de piridínio derivados de aminoácidos

Método Geral

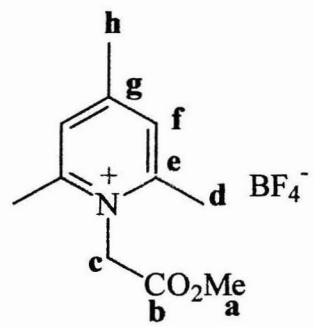
Em um balão equipado com condensador de refluxo contendo 2 mmol do sal duplo correspondente, adicionaram-se 0,28 g (2 mmol) de K_2CO_3, 0,4 ml (4,4 mmol) de sulfato de metila e 20 ml de metanol. Após 4 horas sob refluxo, adicionaram-se éter etílico e o sólido obtido foi purificado por recristalização de etanol/éter.

III.3.5.1 - Tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarbonilmetil)-2,4,6-trimetilpiridínio

Rendimento quantitativo. Sólido higroscópico.

RMN ^1H - (δ, D_2O, 300 MHz) - 7,52 (s, 2H, **f**); 5,12 (s, 2H, **c**); 3,64 (s, 3H, **a**); 2,59 (s, 6H, **d**); 2,43 (s, 3H, **h**).

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 75 MHz) - 169,8 (**b**); 159,7 (**g**); 154,8 (**e**); 128,2 (**f**); 55,6 (**c**); 54,0 (**a**); 20,9 (**h**); 20,5 (**g**).



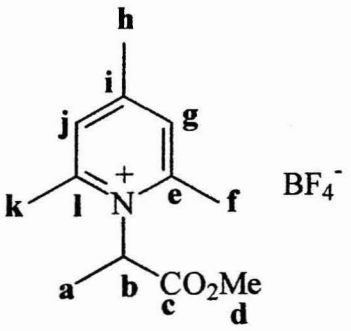
III.3.5.2 - Tetrafluorborato de (-)-N-(α-metoxicarboniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio

Rendimento quantitativo. Sólido higroscópico.

$\alpha_D = + 2,5^o$ (c = 1,5, H_2O).

RMN ^1H - (δ, D_2O, 300 MHz) - 7,44 (s, 2H, **f**); 5,60 (q, 2H, J = 7 Hz, **c**); 3,70 (s, 3H, **a**); 2,63 e 2,59 (2 s coalescidos, 6H, **e/k** s, 6H, **d**); 2,43 (s, 3H, **h**).

RMN ^{13}C - (δ, D_2O, 75 MHz) - 173,4 (**c**); 159,7 (**i**); 154,8 (**e** + **l**); 129,5 (**g**); 128,5 (**j**); 62,7 (**b**); 54,2 (**c**); 20,8 (**h**); 20,6 (**k** + **f**); 15,7 (**a**).



III.3.5.3 - Iodeto de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio

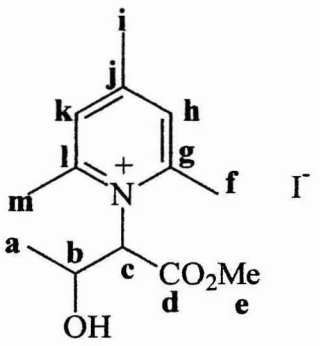
Em um balão equipado contendo 2 mmol do sal sódico 0,2 ml (2,2 mmol) de iodeto de metila e 20 ml de acetona. Após 1 hora a TA, o solvente foi removido e o sólido restante recristalizado de acetona. Rendimento quantitativo. Sólido amarelado. Recristalizado de acetona, p.f. = 132-38°C.

$\alpha_D = - 28,2^o$ (c = 5, MeOH).

Análise Elementar - $C_{13}H_{20}NO_3I$ (PM = 469)
C = 42,74%; H = 5,48%; N = 3,84% (calculado)
C = 42,38%; H = 5,24%; N = 3,61% (obtido)

RMN ^{1}H - (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) - 7,69 (s, 1H, **k**); 7,60 (s, 1H, **h**); 5,50 (d, 1H, J = 9 Hz, **c**); 4,79 (dq, 1H, J = 6 e 9 Hz, **b**); 3,90 (s, 3H, **e**); 2,99 (s, 3H, **m**); 2,78 (s, 3H,**f**); 2,61 (s, 3H, **i**); 1,69 (d, 3H, J = 6 Hz, **a**). Anexo 18

RMN ^{13}C - (δ, $CDCl_3$, 75 MHz) - 166,3 (**e**); 158,7 (**j**)*; 156,2 (**l**)*; 155,3 (**g**)*; 130,3 (**k**); 128,8 (**h**); 71,0 (**b**); 64,1 (**c**); 54,1 (**e**); 24,3 (**a**); 23,9 (**m**); 22,7 (**f**); 21,5 (**i**) (* valores intercambiáveis). Anexo 19



III.3.6 - Alquilação de sais de piridínio

Método geral

A um balão contendo 0,60 g (2 mmol) do tetrafluorborato de 1-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio adicionaram-se 20 mmol do alquilante, 5 mL de diclorometano e 5 mL de KOH 50%. Após 12 horas, a temperatura ambiente e sob agitação, a fase orgânica foi separada, lavada com solução de NH_4Cl e água. A fração de diclorometano foi seca com $MgSO_4$, o solvente foi removido a pressão reduzida e o sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica (sílica, CH_2Cl_2/MeOH - 94:6).

III.3.6.1 - Iodeto de 1-Benzil-2,6-diisopropil-4-t-butilpiridínio

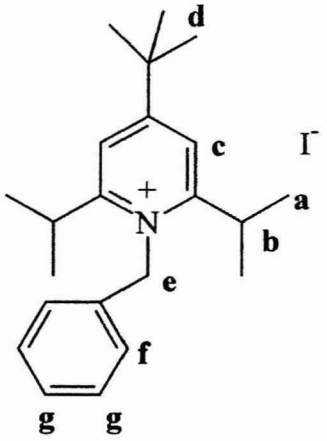
Rendimento = 73%. Agulhas amareladas, p. f. = 100-105°C.

Análise elementar -

C = 60,41%, H = 7,32%, N = 3,20% (calculado)

C = 60,30%, H = 7,30%, N = 2,95% (obtido)

RMN ^{1}H - (δ, $CDCl_3$, 200 MHz) - 7,55 (s, 2H, c); 7,01-6,91 (m, 3H, **g**); 6,60-6,56 (m, 2H, **f**); 5,79 (s, 2H, **e**); 3,00 (m, 2H, **b**); 1,02 (s, 9H, **d**); 0,97 (d, 12H, J = 7 Hz, **a**).

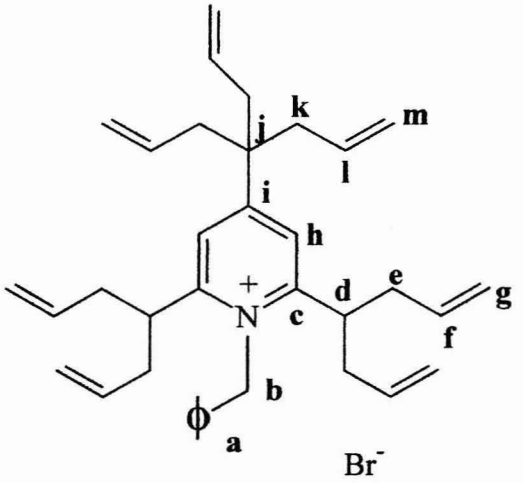


III.3.2 - Brometo de 1-Benzil-2,6-bis-[1'-(2-propenil)-3-butenil]-4-[1',1'-bis-(2-propenil)-3-butenil]piridínio

Rendimento = 55%. Agulhas amareladas higroscópicas.

RMN ^{1}H - (δ, $CDCl_3$, 200 MHz) - 7,53 (s, 2H, **h**); 7,44-7,20 (m, 3H, **am/ap**); 7,00-6,83 (m, 2H, **ao**); 5,97 (s, 2H, **b**); 5,85-5,33 (m, 7H, **l/f**); 5,26-4,80 (m, 14H, **m/g**); 3,42 (qt, J = 7 Hz, 2H, **d**), 2,61 (d, J = 7 Hz, **k**) e 2,54-2,36 (m, **e**) [estes dois últimos sinais estão coalescidos e integram para 14H]. Anexo 20

RMN ^{13}C - (δ, $CDCl_3$, 50 MHz) - 165,4 (**i**); 160,6 (**c**); 133,0 (**f**); 132,5 (**a'**); 131,7 (**l**); 129,1 (**am**)***; 128,8 (**ap**)***; 125,5 (**ao**); 124,3 (**h**); 119,8 (**m**)**; 119,2 (**g**)**; 53,8 (**b**); 45,7 (**j**); 41,6 (**d**); 40,4 (**k**)*; 38,6 (**e**)*. *, ** e *** valores intercambiáveis Anexo 21



III.4 - Testes da atividade catalítica

III.4.1 - Adição de Michael

III.4.1.1 - Adição de cianoacetato de etila à chalcona

Em um balão equipado com agitador mecânico colocaram-se 0,29 g (1,4 mmol) de chalcona, 0,30 g (1,4 mmol) de cianoacetato de etila, 10% em mol do catalisador e 10% em mol da base necessária. A mistura reacional foi mantida a 60°C, sob agitação constante, por 2 horas. Após o término da reação adicionaram-se diclorometano e a base foi filtrada. O aduto foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, hexano/acetato de etila - 9/1).

Sólido amarelado.

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$)- 7,97-7,93 (m, 2H); 7,48-7,29 (m, 8H), 4,37-3,45 (m, 6H); 1,21-1,05 (m, 3H).

III.4.1.2 - Adição de acetamidomalonato de dietila a chalcona

Em um balão equipado com agitador mecânico colocaram-se 0,29 g (1,4 mmol) de chalcona, (1,4 mmol) de acetamidomalonato de dietila, 10% em mol do catalisador e 10% em mol da base necessária. A mistura reacional foi mantida a 60°C, sob agitação constante, por 1 h. Após o término da reação adicionaram-se diclorometano e a base foi filtrada. O aduto foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, hexano/acetona - 9/2)

Sólido amarelado.

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$)- 7,92 (d, 2H); 7,48-7,21 (m, 3H); 7,21 (s,5H); 6,73 (s,1H); 4,53 (dd, 1H); 4,31-3,99 (m, 5H); 3,40 (dd, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,28-1,18 (2 t coalescidos, 6H).

III.4.1.3 - Adição de tiofenol à 2-cicloexen-1-ona

Em um balão contendo 0,48 g (5mmol) de 2-cicloexen-1-ona em 10 mL de tolueno ou CCl_4, adicionaram-se 0,55 g (5 mmol) de tiofenol, 5 mmol de K_2CO_3 ou KF e 0,02 mmol de catalisador. Após 4 h, a temperatura ambiente e sob agitação, a mistura foi diluida com diclorometano. A fração orgânica foi lavada, seca com $MgSO_4$ e evaporada sob vácuo. O aduto de Michael foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, éter de petróleo/éter etílico 9:1).

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$) - 7,46-7,36 (m, 2H); 7,34-7,27 (m, 3H); 3,48-3,34 (m, 1H); 2,68 (dd, 1H, J = 4 e 14 Hz); 2,43-2,28 (m, 3H); 2,22-2,07 (m, 2H); 1,83-1,63 (m, 2H).

III.4.1.4 - Adição de nitrometano à chalcona

Em um balão contendo 0,21 g (1 mmol) de chalcona em 10 mL de tolueno, adicionaram-se 0,92 g (15 mmol) de nitrometano, 2,07 g (15 mmol) de K_2CO_3 e 0,1 mmol de catalisador. Após 3 dias à temperatura ambiente e sob agitação, a mistura foi diluída com diclorometano. A fração orgânica foi lavada, seca com $MgSO_4$ e evaporada sob vácuo. O aduto de Michael foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, éter de petróleo/éter etílico 9:1).

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$) - 8,00-7,88 (m, 2H); 7,57-7,01 (m, 8H); 4,83 (dd, 1H, J = 7 e 12 Hz); 4,68 (dd, 1H, J = 8 e 12 Hz); 4,27-4,18 (m, 1H); 3,45 (dd, 2H, J = 2 e 7 Hz).

III.4.2 - Alquilação de metilenas ativas

III.4.2.1 - Alquilação de cianoacetato de etila por cloreto de benzila

Em um balão equipado com condensador de refluxo e agitador mecânico foram colocados 0,42 g (2 mmol) de cianoacetato de etila, 0,51 g (4

mmol) de cloreto de benzila, 0,55g (4 mmol) de K_2CO_3 e 10% em mol do catalisador necessário. Após 2 horas a 90°C, o excesso de cloreto de benzila foi destilado e os produtos de mono e dialquilação separados por cromatografia de coluna (sílica, CH_2Cl_2/hexano 8:2).

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$) - 7,30-7,21 (m, 10H); 3,97 (q, 3H, J = 7 Hz); 3,31 (d, 2H, J = 14 Hz); 3,09 (d, 2 H, J = 14 Hz); 0,95 (t, 3 H, J = 7 Hz).

III.4.2.2 - Alquilação de fenilcianoacetato de etila por cloreto de benzila

Em um balão equipado com agitador mecânico colocaram-se 5 mmol de fenilcianoacetato de etila, 5 mmol de cloreto de benzila e 10% em mol do catalisador. A esta mistura reacional, sob resfriamento (banho de gelo) adicionaram-se 5 mmol de KOH. Após o tempo devido e sob agitação constante, adicionaram-se diclorometano e água. A fração diclorometânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto alquilado foi isolado por cromatografia em coluna (sílica, benzeno).

RMN ^1H - (200 MHz, $CDCl_3$) - 7,56-7,47 (m, 2H); 7,39-7,26 (m, 3H); 7,22-7,10 (m, 5H); 4,13 (dq, 1H, J = 7 e 3 Hz); 3,68 (d, 1H, J = 14 Hz); 3,23 (d, 1H, J = 14 Hz); 1,57-1,03 (m, 3 H).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. a) M. Makosza e M. Fedoryynski, *Adv. Catal.*, **35**, 37 (1987).
b) V. E. Keller, *Compendium of phase-transfer reactions and related synthetic methods*, Fluka AG (1979).
c) Y. Golderg, *Phase Transfer Catalysis: selected problems and applications*", 2ª ed, Gordon and Breach Science Publs, Amsterdam (1992).
d) S. Colonna e R. Fornasier, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 371 (1978).
e) N. Baba, J. Oda e M. Rawaguchi, *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 3113 (1968).
f) M. Moriyasu, A. Ando e S. Takayuki, *Tetrahedron Lett.*, **29** (23), 2835 (1988).
g) A. Battacharya, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Reyan e L. M. Weinstock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25** (5), 476 (1986).
h) T. B. K. Lee e G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, **56**, 872 (1991).
i) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett e S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2353 (1989).
j) R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady e L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **51**, 4710 (1986).
k) J. A. de Souza, A. M. Lobo S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.*, **37** (18), 3183 (1996).
l) E. V. Demhlow, S. Paramjit e J. Heider, *J. Chem. Research (S)*, 292 (1981).

02. A. J. Boulton e A. McKillop, em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, cap. 2, (ed. A. R. Katritzky e C. W. Rees); Pergamon Press: Great Britain (1984).

03. a) A. T. Balaban, V. Wray, *Org. Mag. Resonance*, **9** (1), 16 (1971).
b) L. Radics, J. Kardos, *Org. Mag. Resonance*, **5** (5), 251 (1973).

04. W. Schroth, *Tetrahedron Lett.*, **29** (37), 4695 (1988).

05. J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 358 (1952).

06. a) A. T. Balaban, G. Mihai, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron*, **18**, 257 (1962).
b) A. Safieddine, J. Royer, J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2510 (1972).

07. C. Toma, A. T. Balaban, *Tetrahedron*, Supl. 7, 1 (1966).

08. A. R. Katritzky, M. F. Abdel-Megeed, G. Lhommet, C. A. Ramsden, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 427 (1979).

09. A. R. Katritzky, J. B. Bapat, R. J. Blade, B. P. Leddy, P-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 418 (1979).
10. A. R. Katritzky, W. K. Yeung, R. C. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2365 (1982).
11. A. R. Katritzky, P-L. Nie, A. Dondoni, D. Tassi, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1961 (1979).
12. A. T. Balaban, W. Scroth, G. Fischer, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **10**, 241 (1969).
13. A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Supl. **2**, 8 (1982).
14. A. Bayer, J. Piccard, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **384**, 208 (1911).
15. R. Lombard, J-P. Stephan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1458 (1958).
16. R. Lombard, A. Kress, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1528 (1960).
17. A. B. Susan, A. T. Balaban, *Rev. Roum. Chim.*, 14, 111 (1969).
18. C. Toma, A. T. Balaban, *Tetrahedron*, Supl. **7**, 9 (1966).
19. A. R. Katritzky, R. T. C. Brownlee, G. Musumarra, *Tetrahedron*, **36**, 1643 (1980).
20. A. R. Katritzky, R. H. Manzo, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 571 (1982).
21. A. R. Katritzky, R. H. Manzo, J. M. Lloyd, R. C. Patel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19** (4), 306 (1980).
22. A. R. Katritzky, C. M. Marson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 420 (1984).
23. A. R. Katritzky, J. M. Lloyd, R. C. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 117 (1982).
24. A. R. Katritzky, J. M. Aurrecoechea, *Synthesis*, **4**, 342 (1987).
25. A. R. Katritzky, N F. Eweis, P-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 433 (1979).
26. A. R. Katritzky, J. Lewis, P-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 442 (1979).
27. A. R. Katritzky, J. M. Lloyd, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2347 (1982).
28. A. T. Balaban, C. D. Nenitzescu, *Liebigs Ann.*, **625**, 74 (1959).
29. Y. A. Zhdanov, G. N. Dorofeenko, A. N. Narkevich, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 2357 (1963).
30. C. Toma, A. T. Balaban, *Tetrahedron*, Supl. **7**, 27 (1966).
31. A. N. Narkevich, G. N. Dorofeenko, Y. A. Zhdanov, *Doklady Chemistry - Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Chemistry Section*, **176** (1-3), 103 (1967).

32. A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2733 (1971).
33. M. H. O'Leary, G. A. Samberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3530 (1971).
34. A. Dinculescu, A. T. Balaban, *Rev. Roum. Chim.*, **25**, 1505 (1980).
35. A. R. Katritzky, Y-K. Yang, J. Ellison, J. Marquet, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 879 (1984).
36. C. T. Supuran, E. Pop, A. Dinculescu, *Heterocycles*, **37** (2), 667 (1994).
37. A. R. Katritzky, N. E. Greskowiak, N. F. Eweiss, E. A. Elsherbini, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 497 (1983).
38. A. R. Katritzky, Y-K. Yang, B. Gabrielsen, J. Marquet, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 857 (1984).
39. A. R. Katritzky, J. L. Mokrosz, M. De Rosa, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 849 (1984).
40. A. R. Katritzky, M. De Rosa, N. E. Greskowiak, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 841 (1984).
41. A. R. Katritzky, J. L. Mokrosz, M. L. Lopez-Rodriguez, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 875 (1984).
42. A. R. Katritzky, Y-K. Yang, J. Marquet, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 885 (1984).
43. A. T. Balaban, C. Uncuta, A. Dinculescu, M. Elian, F. Chiraleu, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1553 (1980).
44. A. T. Balaban, C. Uncuta, M. Elian, F. Chiraleu, A. Dinculescu, *Tetrahedron*, **40** (13), 2547 (1984).
45. A. T. Balaban, A. Dinculescu, H. N. Koutrakis, F. Chiraleu, *Tetrahedron Lett.*, **5**, 437 (1979).
46. A. Camerman, L. H. Jensen e A. T. Balaban, *Acta Crystallogr.*, Sect B 25, 2623 (1969); *Chem. Abs.* **72**, 48653 (1969).
47. A. R. Katritkzky, S. N. Vassilatos, M. Alajarin-Ceron, *Org. Mag. Resonance*, **21** (10), 587 (1983).
48. A. R. Katritksky, R. T. Langthorne, R. C. Patel, G. Lhommet, *Tetrahedron*, **37**, 2383 (1981).
49. A. R. Katritksky, J. B. Bapat, R. M. Claramunt-Elguero, F. S. Yates. A. Dinculescu, A. T. Balaban, F. Chiraleu, *J. Chem Res (M)*, 4783 (1978).
50. E. A. Zvezdina, M. P. Zhdanova, V. A. Bren, G. N. Dorofeenko, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, 944 (1978); *Chem. Abstr.* **89**, 179817j (1978).

51. A. Dinculescu, A. T. Balaban, *Rev. Roum. Chim.*, **25**, 503 (1980).
52. A. R. Katritzky, R. D. Tarr, S. M. Heilmann, J. K. Rasmussen, L. R. Krepski, *J. Polym. Sci., A*, **26**, 3323 (1988).
53. G. N. Dorofeenko, É. A. Zvedzdina, V. V. Derbenev, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **9** (5), 1106 (1973).
54. G. N. Dorofeenko, É. A. Zvedzdina, V. V. Derbenev, E. S. Matskovskaya, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **8**, 1036 (1974); *Chem. Abstr.* **81**, 169408x (1974).
55. N. S. Zefirov, G. N. Dorofeenko, T. M. Pozdnyakova, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* , **9** (2), 391 (1973).
56. A. R. Katritzky, J. W. Suwinski, *Tetrahedron*, **31**, 1549 (1975).
57. A. R. Katritzky, P. Ballesteros, A. T. Tomas, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1495 (1981).
58. A. T. Balaban, *Tetrahedron*, **24**, 5059 (1968).
59. A. T. Balaban, *Tetrahedron*, **26**, 739 (1970).
60. A. R. Katritzky, J. Lewis e P-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 446 (1979).
61. A. Korolkovas e J. H. Burckhalter, *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois, Rio de Janeiro (1982).
62. T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, England (1992).
63. C. T. Supuran e A. T. Balaban, *Rev. Roum. Chim.*, **38** (6), 725 (1993).
64. C. T. Supuran, G. Manole, A. Dinculescu, A. Schiketanz, M. D. Gheorghiu, I. Puscas e A T. Balaban, *J. Pharm. Sci.*, **81** (7), 716 (1992).
65. V. G. Machado, C. Machado, M. da G. Nascimento e M. C. Rezende, *Química Nova*, **19** (5), 523 (1996).
66. M. C. Rezende e C. M. Radestski, *Química Nova*, **11**, 353 (1988).
67. T. Tanaka, T. Mukaiyama, *Chem. Letters*, 1259 (1976).
68. D. Brunelle, *ACS Symp. Ser.*, **326**, 38, (1987).
69. E. Chiellini, R. Solaro e S. D'Antone, *Makromol. Chem.*, **178**, 3165 (1977).
70. E. V. Dehmlow e S. S. Demhlow, *Phase Transfer Catalysis*, VHC Publishers Inc., New York (1993).
71. F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Topics in Current Chemistry*, **101**, 147 (1982).

72. C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York (1994).
73. a) C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971).
b) C. M. Starks, R. M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3613 (1973).
74. A. Bransdtrom, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **15**, 267 (1977).
75. D. Landini, A. Maia e F. Montanari, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 112 (1977).
76. M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975).
77. C. Liotta, E. M. Burgess, C. C. Ray, E. D. Black e B. E. Fair, *ACS Symp. Ser.*, **326**, 15 (1987).
78. G. Bram, J. Sansoulet, H. Galons, Y. Bensaid, C. Combet-Farnoux, M. Miocque, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4601 (1985).
79. G. Bram, J. Sansoulet, H. Galons, M. Miccque, *Synthetic Comm.*, **18** (4), 367 (1988).
80. G. Bram, H. Galons, C. Combet-Farnoux, M. Miocque, *Pharmazie*, **42**, 199 (1987).
81. P. Tundo, *J. Org. Chem.*, **44**, 2048 (1979).
82. J. H. Clark e N. Boechat, *Chem. Ind.*, 436 (1991).
83. J. Huang e Y. Huang, *J. Organometalic Chem.*, **414**, 49 (1991).
84. S. Kondo, Y. Takeda e K. Tsuda, *Synthesis*, 403 (1988).
85. S. Kondo, A. Shibuta, H. Kunisada, Y. Yuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **65**, 2555 (1992).
86. C. J. Pedersen e H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 16 (1972).
87. H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 2421 (1974).
88. Y. Kimura, P. Kirszensztejn e S. L. Regen, *J. Org. Chem.*, **48**, 385 (1983).
89. A. K. Bose e P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2503 (1987).
90. S. Akabori, M. Ohtomi e S. Yatabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **53**, 1463 (1980).
91. G. Barak e Y Sasson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 584 (1988).
92. M. Safi e D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2025 (1991).
93. L. J. Mathias e R. A. Vaidya, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1093 (1986).
94. W. K. Fife e Y. Xin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1278 (1987).
95. F. Montanari, D. Landini, A. Maia, S. Quici e P. L. Anelli, *ACS Symp. Ser.* **326**, 54 (1987).

96. a) P. Tundo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 641 (1977).
b) P. Tundo e P. Venturello, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6606 (1979).
97. D. Mason, S. Magdassi e Y. Sasson, *J. Org. Chem.*, **56**, 7229 (1991).
98. J. Jarousse, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **232**, 1424 (1951).
99. M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, 4621 (1966).
100. M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, 5489 (1966).
101. M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, 673 (1969).
102. M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, 4659 (1969).
103. C. M. Starks, D. R. Napier, *Chem. Abstr.* **72**, 115271 (1970).
104. A. W. Herriott e D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2345 (1975).
105. M. Harustiak, M. Hronec, J. Ilavaky e S. Witek, *Stud. Org. Chem.* **1988,** 35 (*Chem Heterocycl. Compd.*); *Chem. Abs.* **110**, 172760 (1989).
106. J. Kulic, M. Adamek, A. B. Zhivich, G. I. Koldobskii e Y. E. Myznikov, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **60**, 2118 (1990).
107. A. B. Zhivich, Y. E. Myznikov, G. I. Koldobskii e V. A. Ostrovskii, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.*, **58**, 1701(1988).
108. a) M. C. V. Zwan e F. W. Hartner, *J. Org. Chem.*, **43** (13), 2655 (1978).
b) H. Normant, T. Cuvigny e P. Savignac, *Synthesis*, 805 (1975).
c) G. W. Gokel e B. J. Garcia, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 1743 (1978).
109. B. J. Garcia, A. Leopold e G. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2115 (1980).
110. Y. Goldberg, E. Abele, G. Bremanis, P. Trapenciers, A. Gaukhman, J. Popelis, A. Gomtsyan, I. Kalvins, M. Shymanska e E. Lukevics, *Tetrahedron*, **46**, 1911 (1990).
111. E. V. Dehmlow, M. Slopianka, J. Heider, *Tetrahedron Lett.*, 2361 (1977).
112. U. T. Bhalerao, S. N. Mathur e S. N. Rao, *Synthetic Commun.*, **22** (11), 1645 (1992).
113. E. V. Dehmlow e U. Fastabend, *Synthetic Commun.*, **23** (1), 79-82 (1993).
114. D. J. Brunelle, D. A. Haitko, J. P. Barren e S. Singh, Can. Pat. Appl. CA 2,034,435 (1991); *Chem. Abs.* **117**, 26338 (1992).
115. H. Voorbrueggen, Ger. Patent DE 3,733,471 (1989); *Chem. Abs.* **112**, 35686 (1990).
116. G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg e H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **108**, 195 (1989).
117. E. V. Dehmlow e A. Skeegers, *J. Org. Chem.*, **53**, 3875 (1988).

118. S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, J. Masana, A. Tomás e S. Colonna, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 574 (1981).
119. U.H. Dolling, D. L. Hughes, A. Bhattacharya, K. M. Ryan, S. Karady, L. M. Weinstock e E. J. Grabowsky, *ACS Symp. Ser.* **326**, 67 (1987).
120. M. J. O'Donnell, S. Wu e J. C. Huffmann, *Tetrahedron*, **50**, 4507 (1994).
121. A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zarapucha e C. Merienne, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 333 (1989).
122. A. Loupy e A. Zarapucha, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 473 (1993).
123. M. C. de Mattos, *Tese de Doutorado*, IQ-USP (1996).
124. K. Saigo, H. Koda e H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **52** (10), 3119 (1979).
125. J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **58**, 2604 (1980).
126. S. Banfi, M. Cinquini, S. Colonna, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **54**, 1841 (1981).
127. V. L. K. Valli, G. V. M. Sarma e B. M. Choudary, *Indian J. Chem.*, **29B**, 481 (1990).
128. M. Shi e Y. Masaki, *J. Chem. Research (S)*, 250 (1994).
129. A. Kawara e T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **35** (47), 8805 (1994).
130. J. J. Eddine e M. Cherqaoui, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6** (6), 1225 (1995).
131. A. R. Katritzky e S. S. Thind, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1895 (1980).
132. M. Fedorynski, K. Wojciechowski, Z. Matacz, M. Makosza, *J. Org. Chem.*, **43** (24), 4682 (1978).
133. O. Mumm e R. Petzold, *Ann. Chim.*, **536**, 1 (1938); *Chem. Abs.* **32**, 9085 (1938).
134. G. P. Shkil, V. Lusis, D. Muceniece e R. S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **51** (31), 8599 (1995).
135. R. Lukes e M. Pergal, *Chem. Listy*, **52**, 68 (1958).
136. J. A. Zoltewicz, T. M. Oestreich, J. K. O'Halloran e L. S. Helmick, *J. Org. Chem.*, **38**, 1949 (1973).
137. J. A. Zoltewicz, , L. S. Helmick e J. K. O'Halloran, *J. Org. Chem.*, **41**, 1303 (1976).
138. R. Lukes e J. Jizba, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **24**, 36 (1959); *Chem. Abs.* **52**, 17265c (1958).
139. Y. Génisson, C. Marazano e B. C. Das, *J. Org. Chem.*, **58**, 2052 (1990).

140. A. T. Balaban e C. D. Nenitzescu, *Org. Synth. Coll.*, **V**, 1106 (1973).

141. G. N. Dorofeenko e G. I. Zhungietu, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **35**, 969 (1965).

142. L. S. Hart, C. R. J. Killen e K. D. Saunders, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 24 (1979).

143. A. R. Katritzky, G. Z. de Ville, R. C. Patel, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 25 (1981).

145. A. R. Katritzky, R. T. Langthorne, H. A. Muathin, R. C. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2601 (1983).

144. T. Sagara, A. Kojima (Koei Chemical Co, Ltda; Mitsui Toatsu Chemicals, Inc) Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 63,166,864 (1988); *Chem. Abs.* **110**, 38 905b (1989).

146. S. Colonna, A. Re, H. Winberg, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 547 (1981).

147. V. A. Savelova, I. N. Vakhitova, *Russian Chemical Bulletin*, **44** (11), 2012 (1995).

148. G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellog, H. Winberg, J. S Svendsen, I. Marko e K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (21), 8069 (1989).

149. K. Y. Lee e J. K. Kochi, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1011 (1992).

150. A. I. Vogel, *Análise Orgânica Qualitativa*, 3ª ed., p. 757, Ao Livro Técnico SA, Rio de Janeiro (1980).

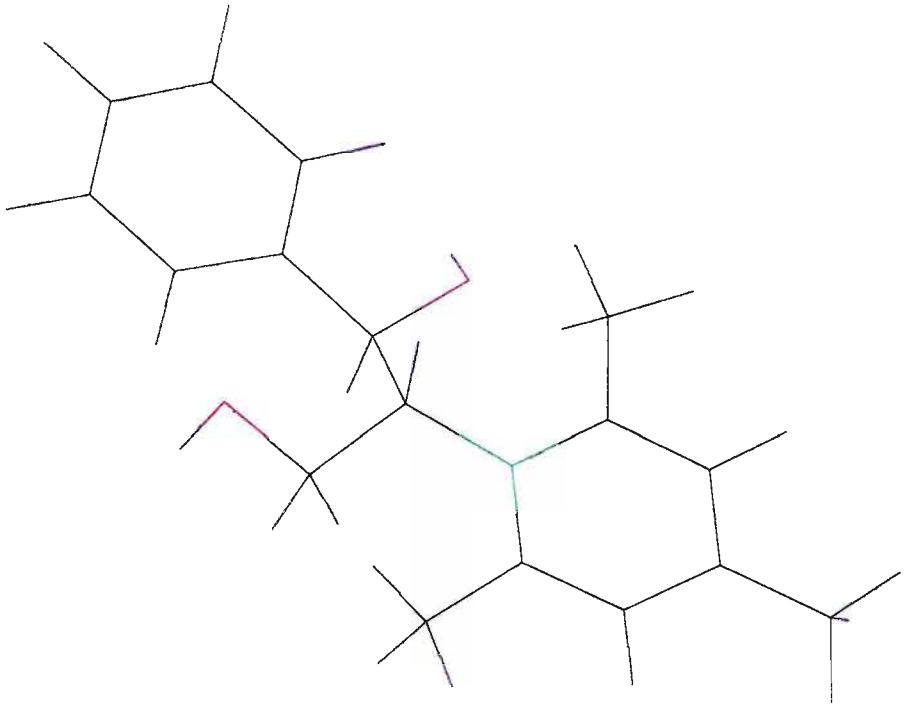
151. C. E. Olson e A. R. Bader, *Org. Synth. Coll.*, **IV**, 898 (1950/59).

152. W. S. Rapson e R. G. Shuttleworth, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 636 (1940).

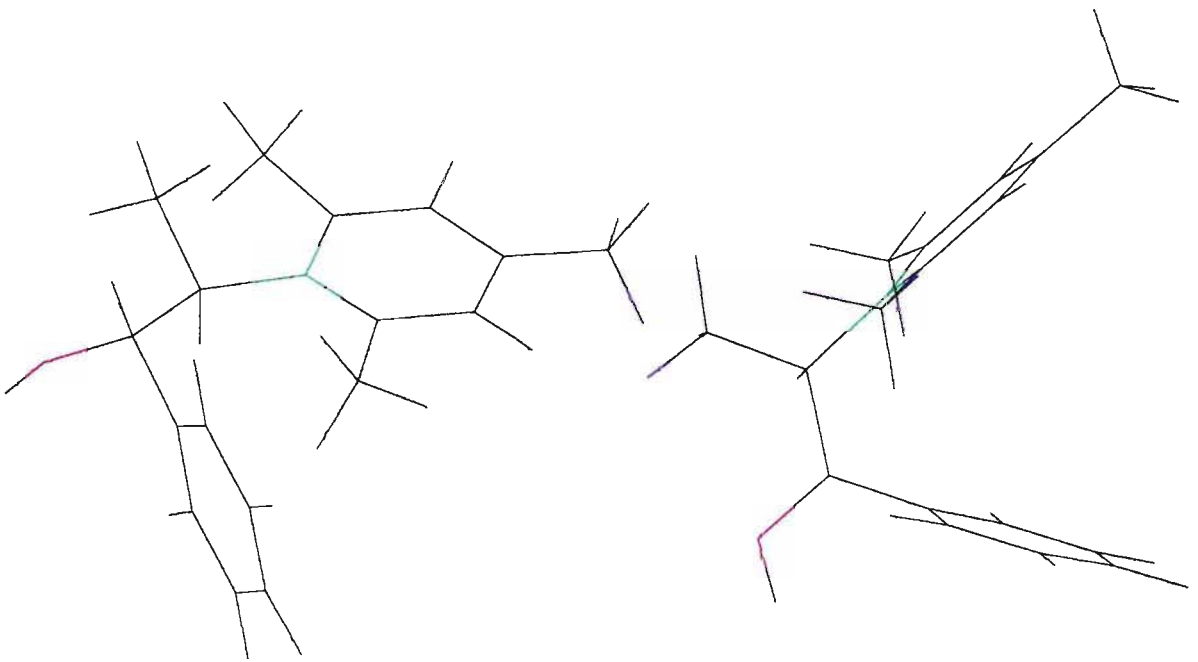
153. a) R. A. Boissonas, S. Guttmann, P. A. Jaquenoud e J. P. Waller, *Helvetica Chimica Acta*, **39** (5-8), 1421 (1956).

b) S. Guttmann e R. A. Boissonas, *Helvetica Chimica Acta*, **41**, 1852 (1958).

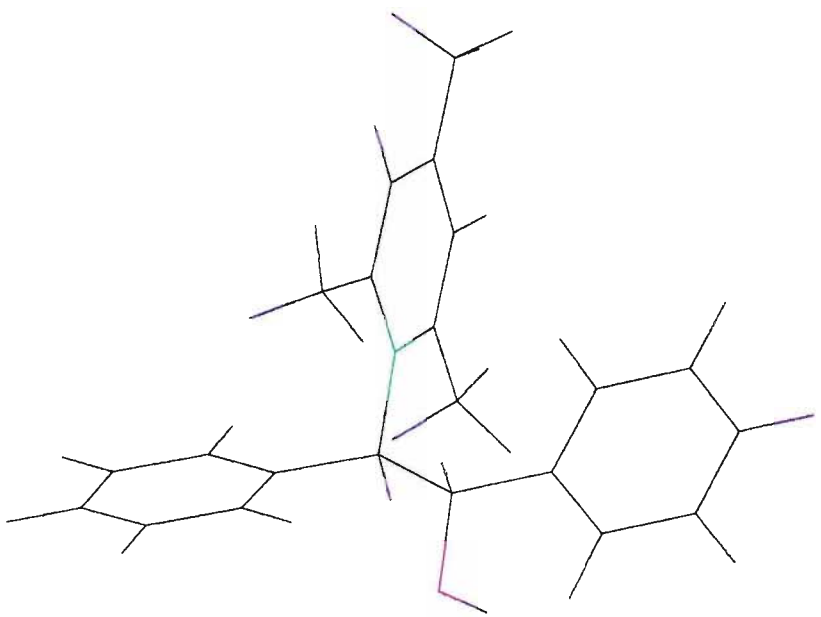
154. D. F. Elliot, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 589 (1949).



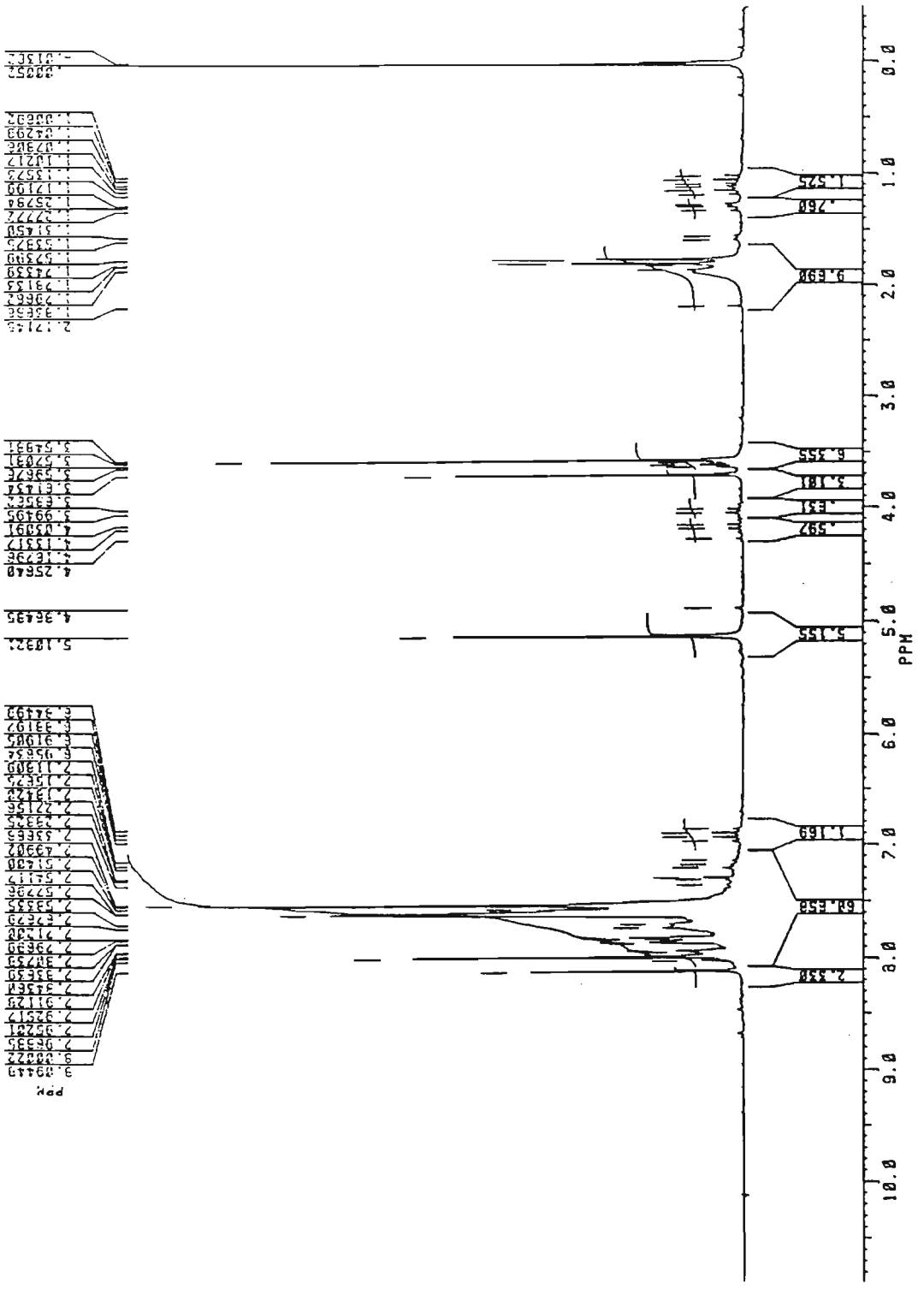
ANEXO 1 - Conformação de menor energia para o sal de piridínio **122** (Programa Hyper Chem)



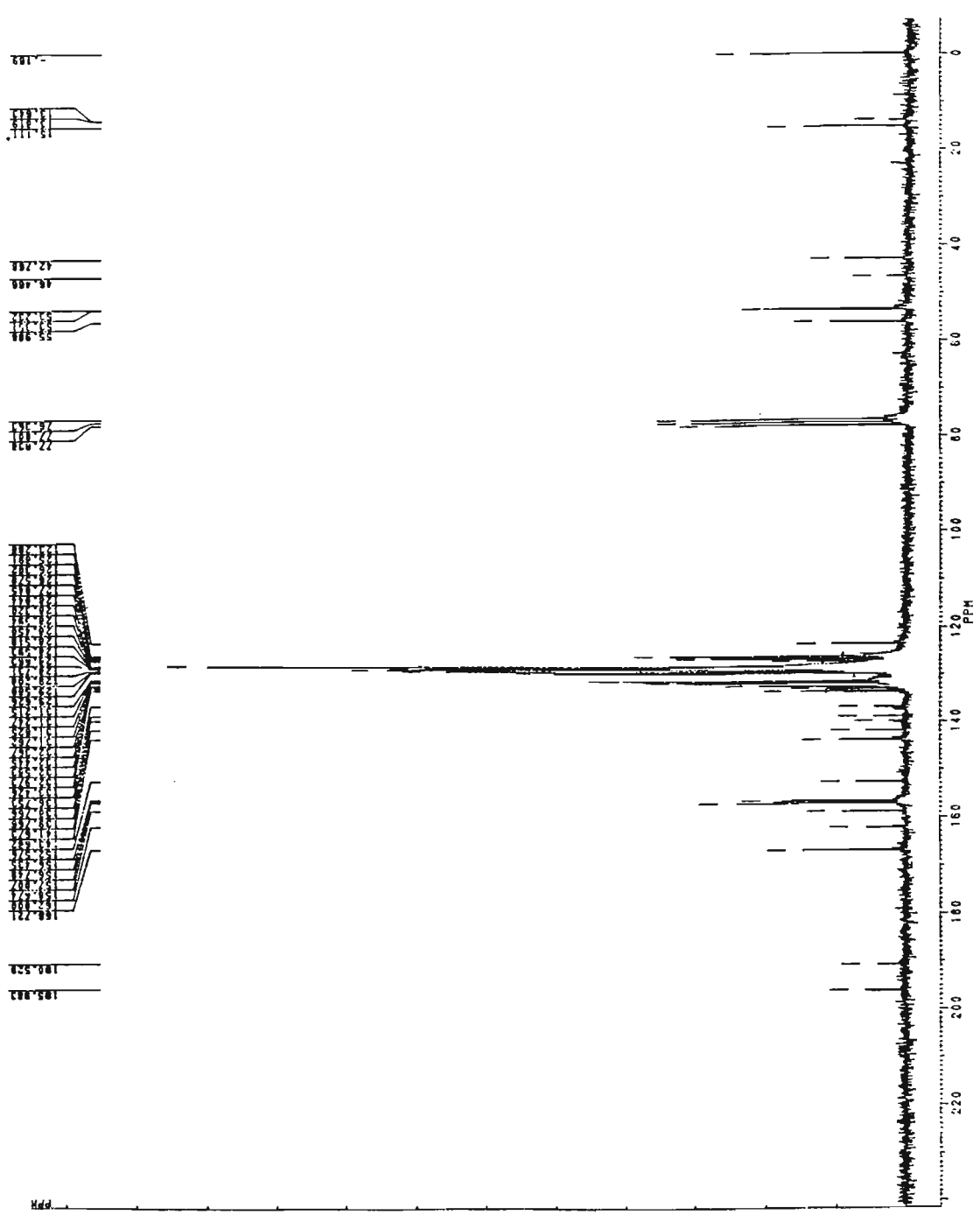
ANEXO 2 - Conformação de menor energia, em perspectivas diferentes, para o sal de piridínio **124**



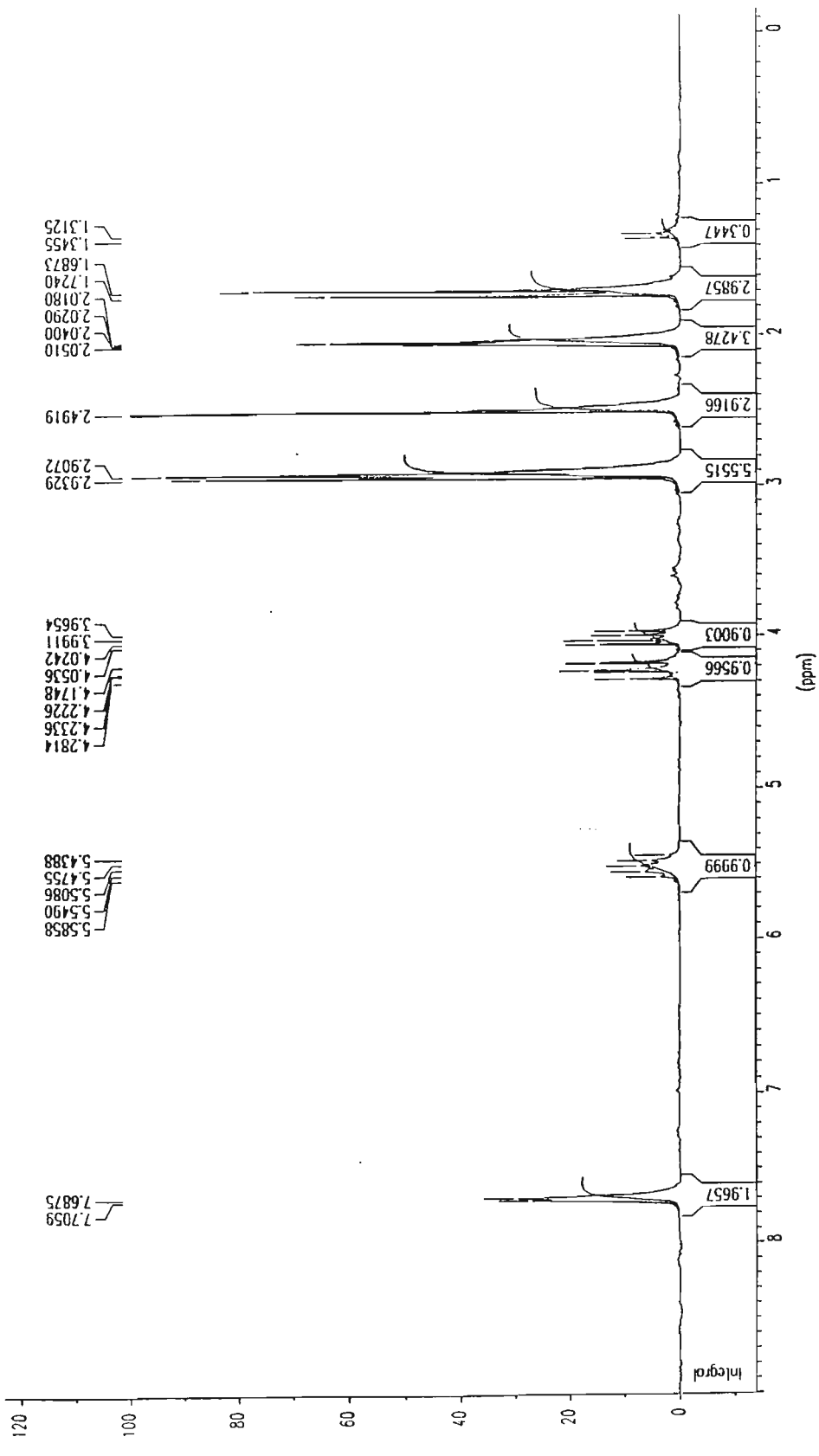
ANEXO 3 - Conformação de menor energia para o sal de piridínio **125** (Programa Hyper Chem)



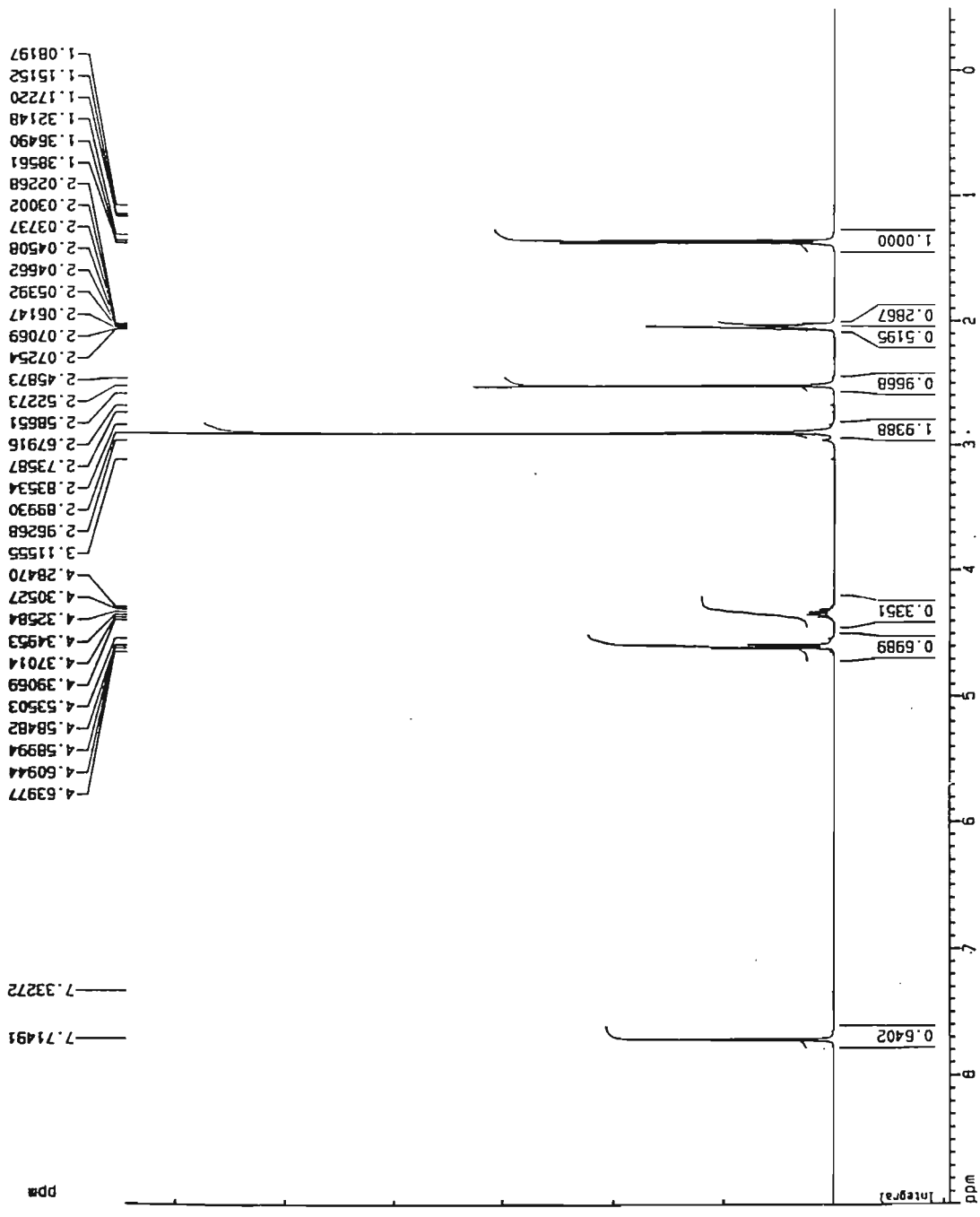
ANEXO 4 - RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) da mistura proveniente da reação de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio com o éster metílico da L-treonina



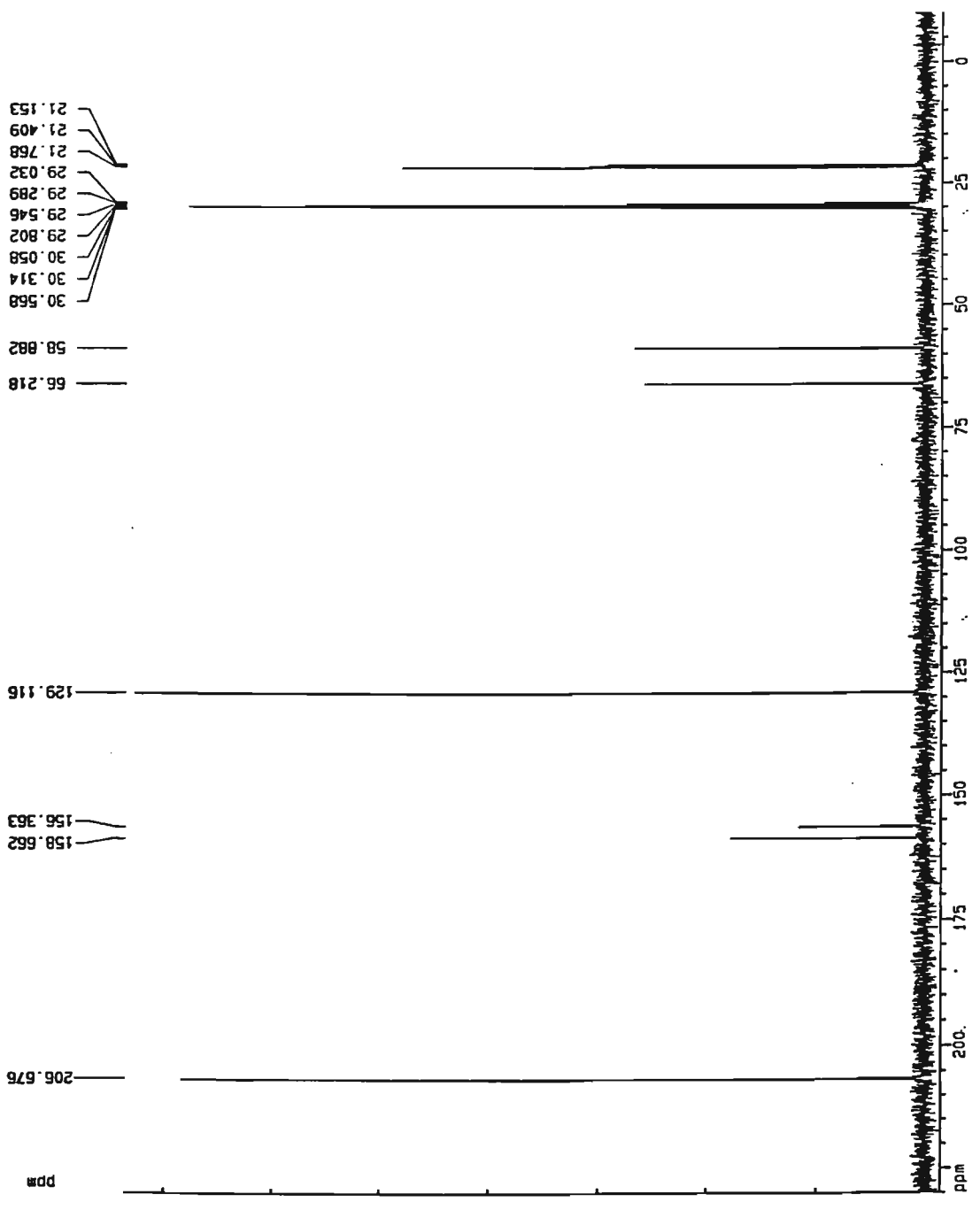
ANEXO 5 - RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) da mistura proveniente da reação de tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio com o éster metílico da L-treonina



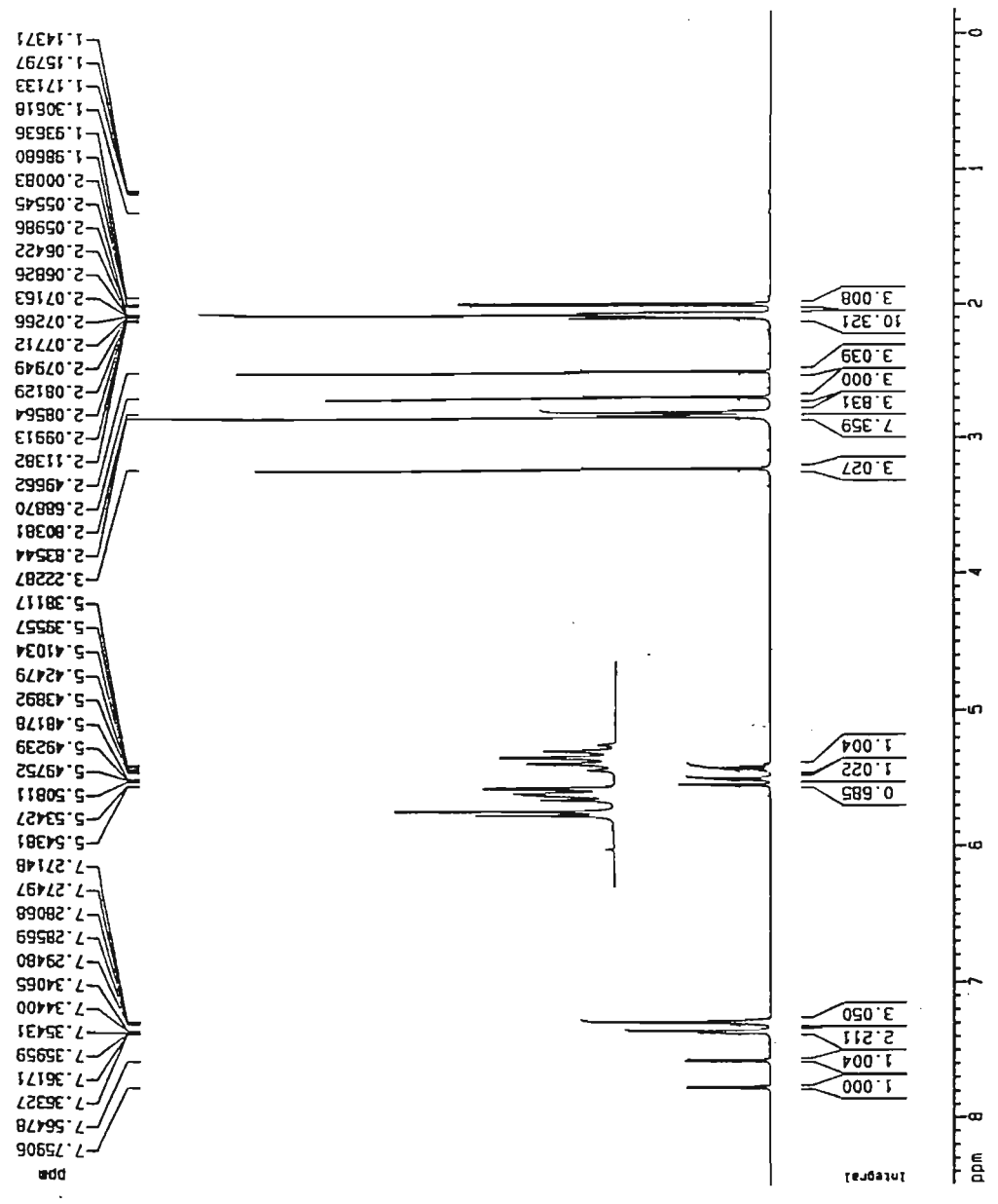
ANEXO 6 - RMN ^{1}H (200 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (R)-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**120**)



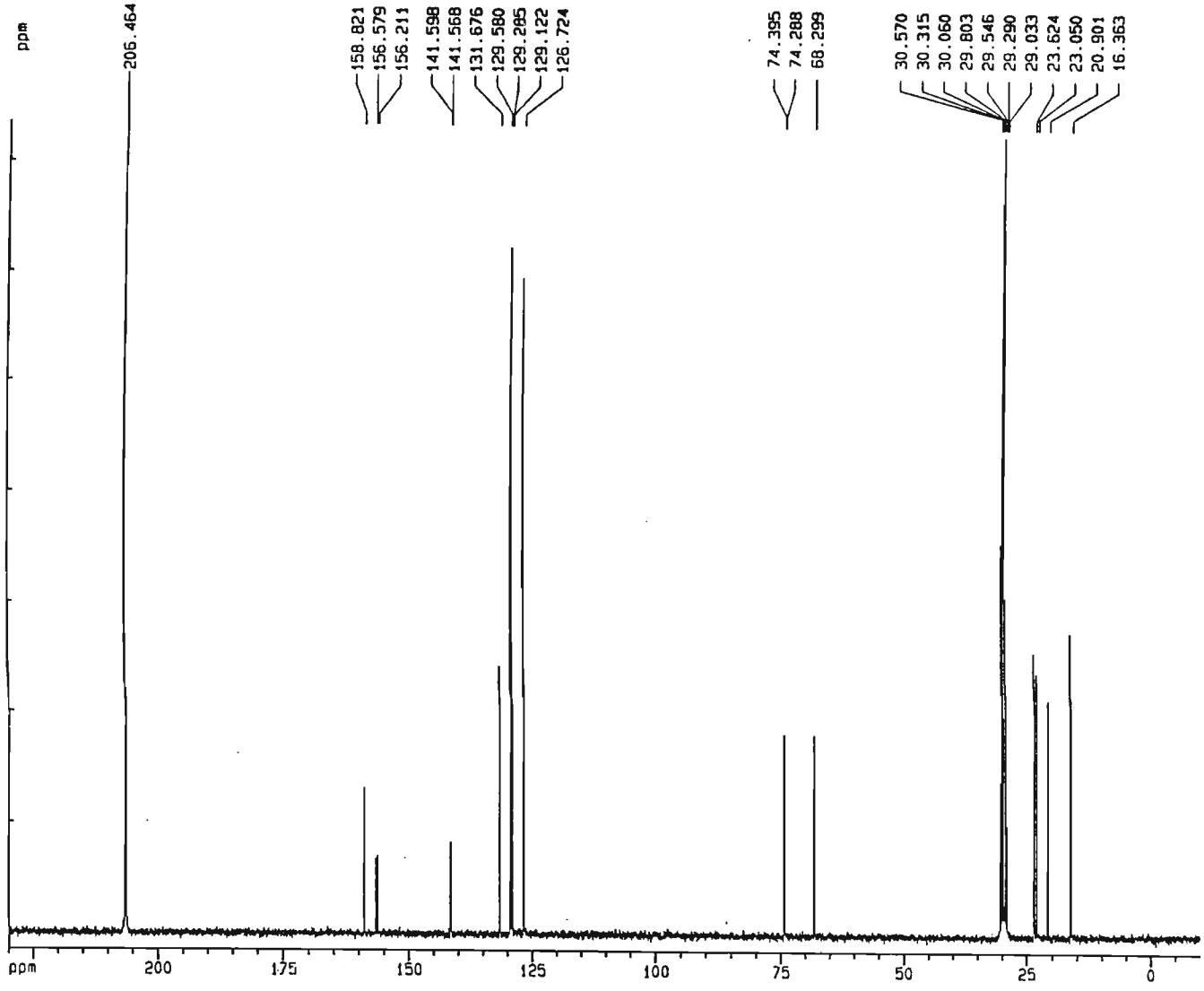
ANEXO 7 - RMN ^{1}H (300 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (S)-N-(2-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**121**)



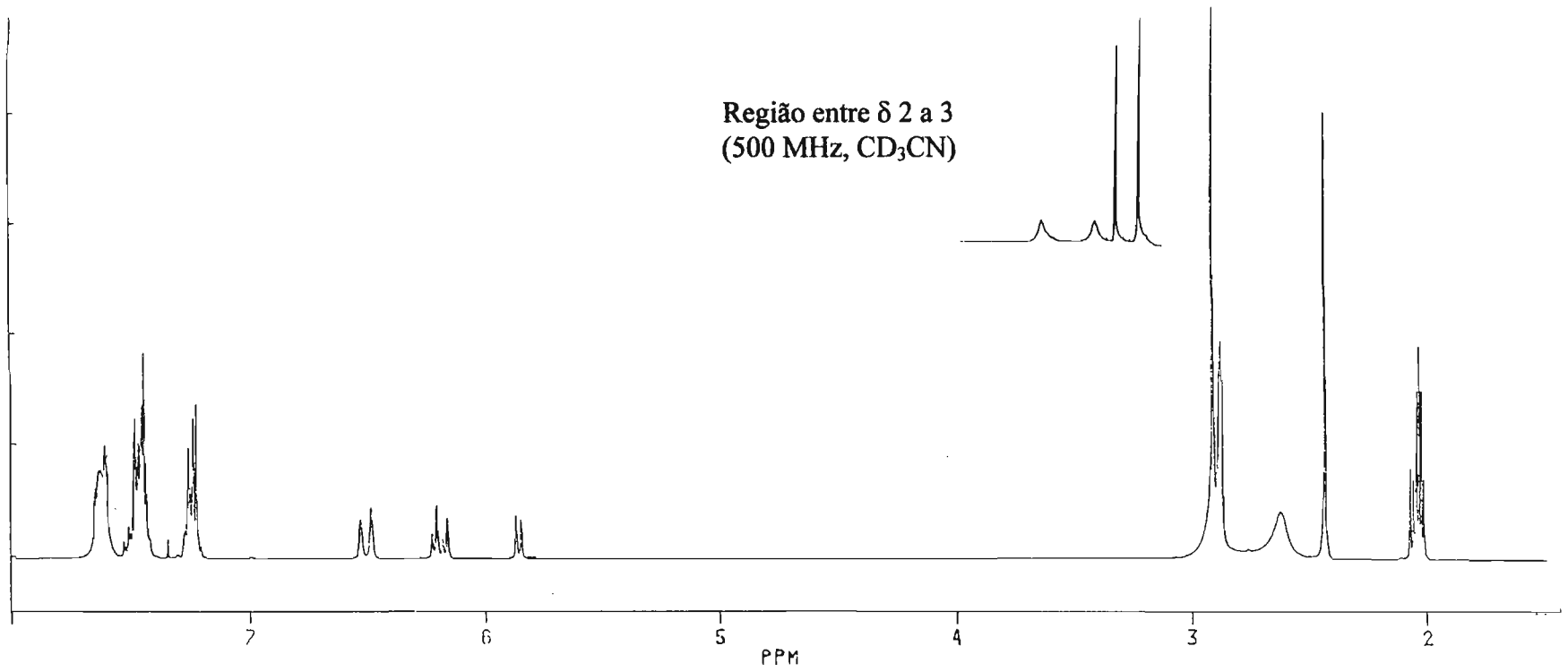
ANEXO 8 - RMN ^{13}C (75 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (S)-N-(2-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**121**)



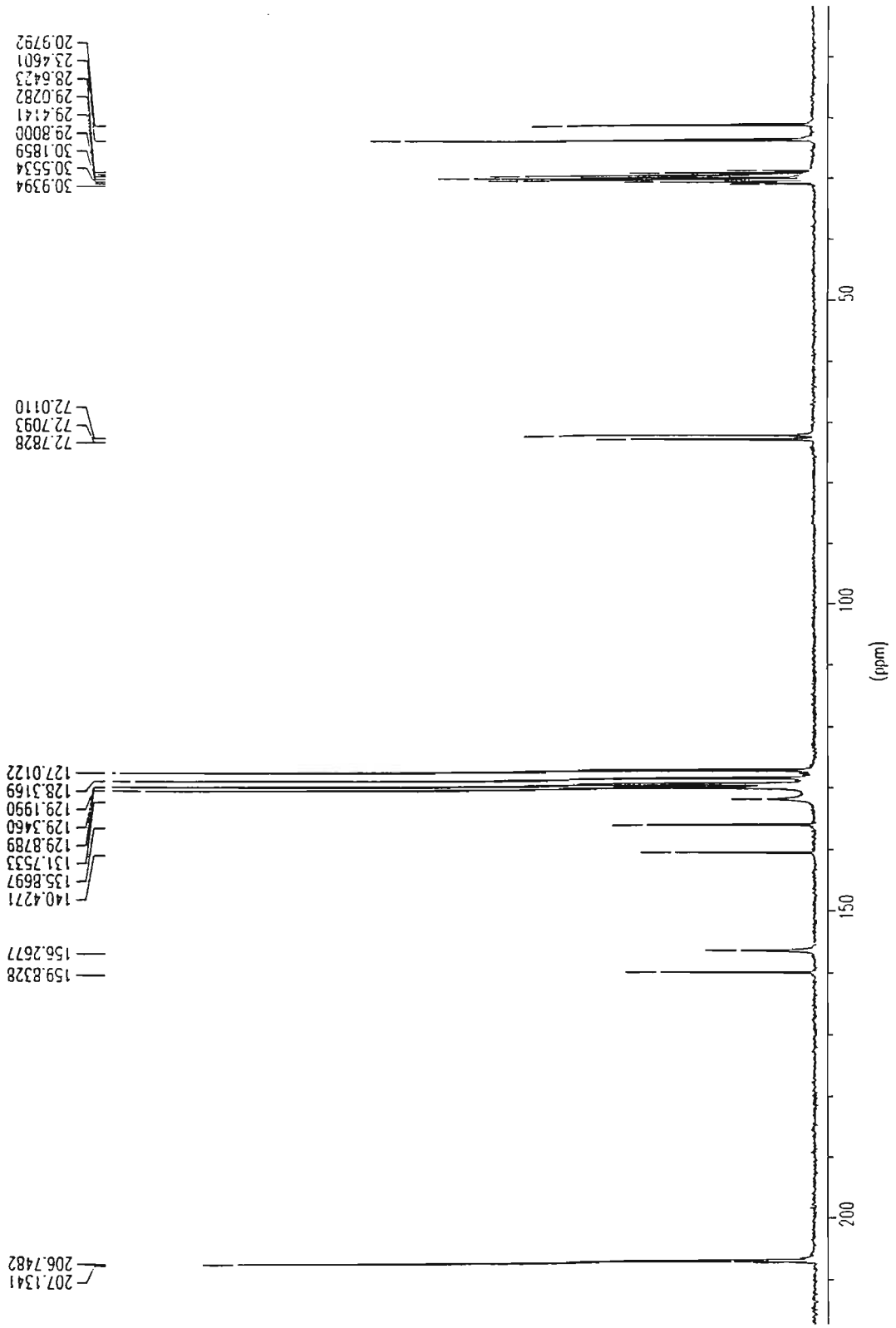
ANEXO 9 - RMN ^{1}H (500 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (1R,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**124**)



ANEXO 10 - RMN ^{13}C (75 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (1R,2S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**124**)

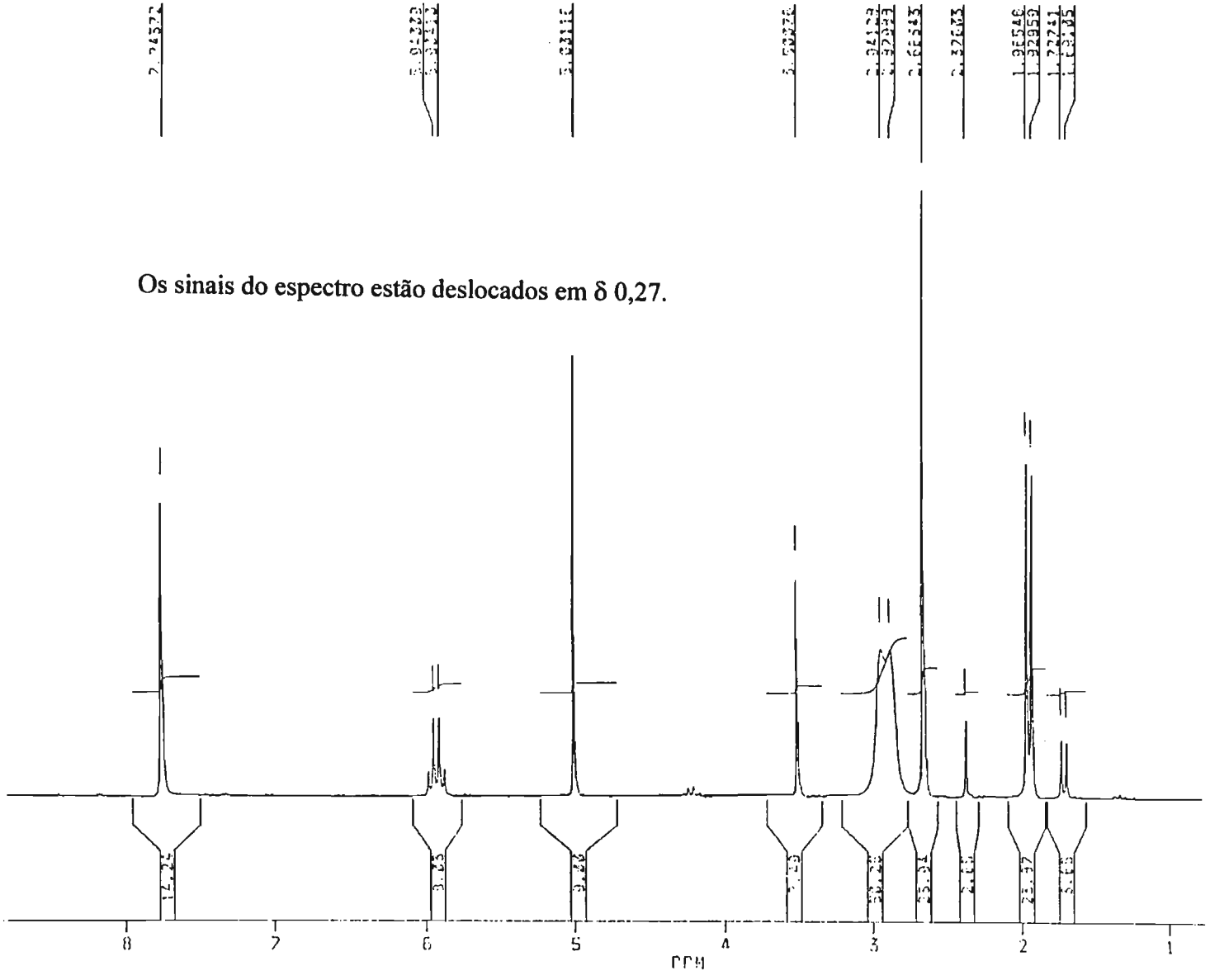


ANEXO 11 - RMN ^{1}H (200 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**125**)

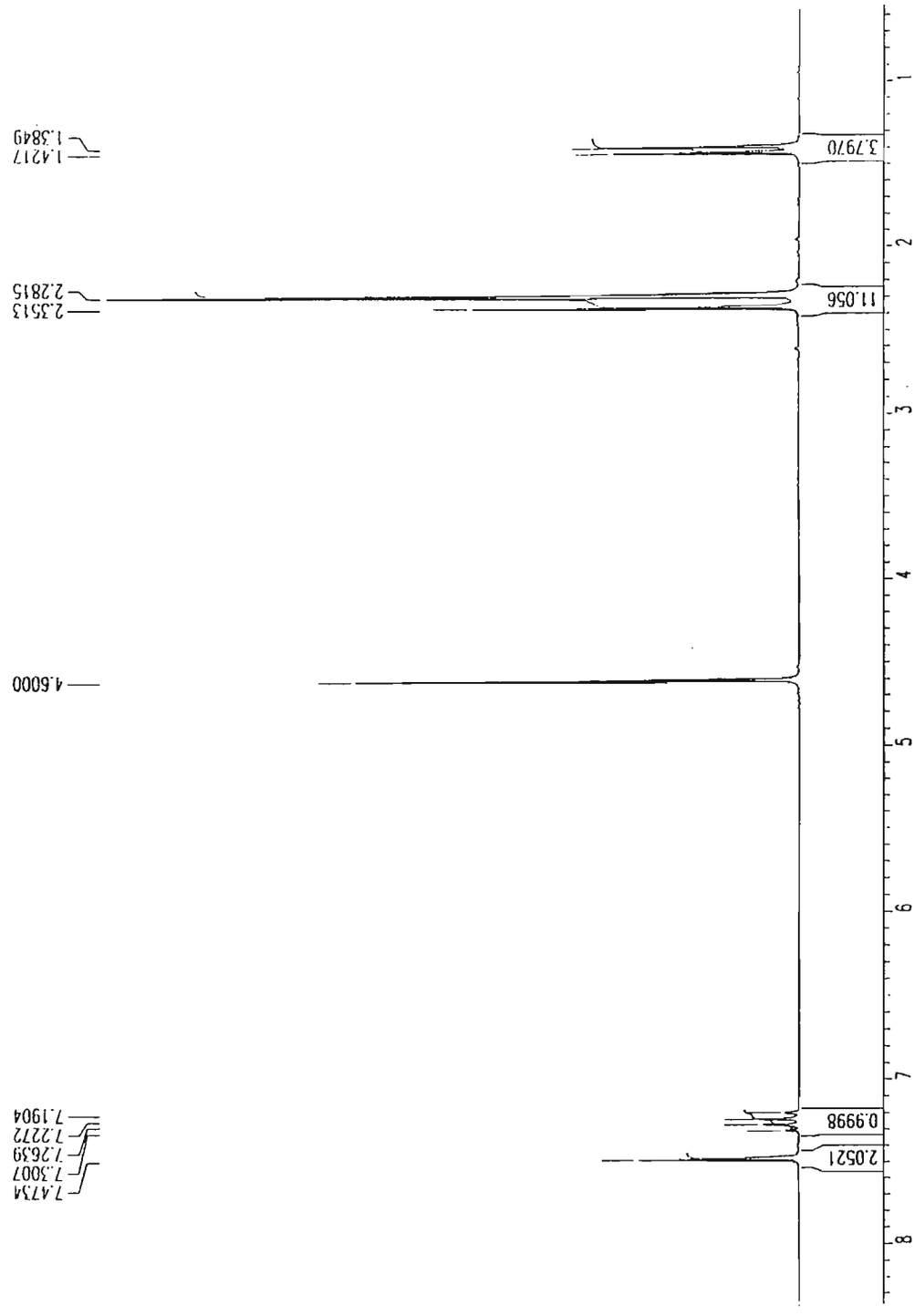


ANEXO 12 - RMN ^{13}C (50 MHz, C_3D_6O) do tetrafluorborato de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**125**)

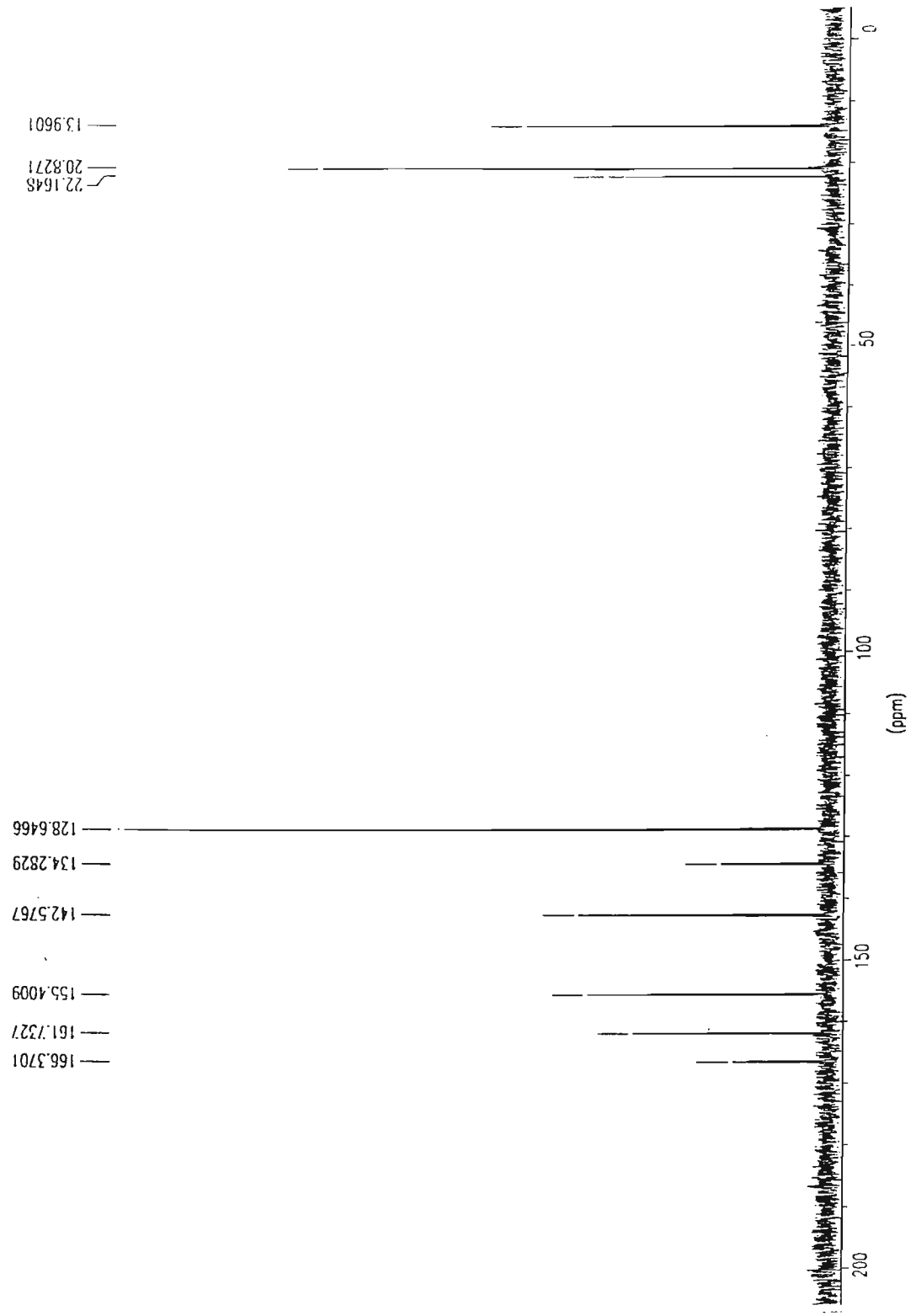
Os sinais do espectro estão deslocados em δ 0,27.



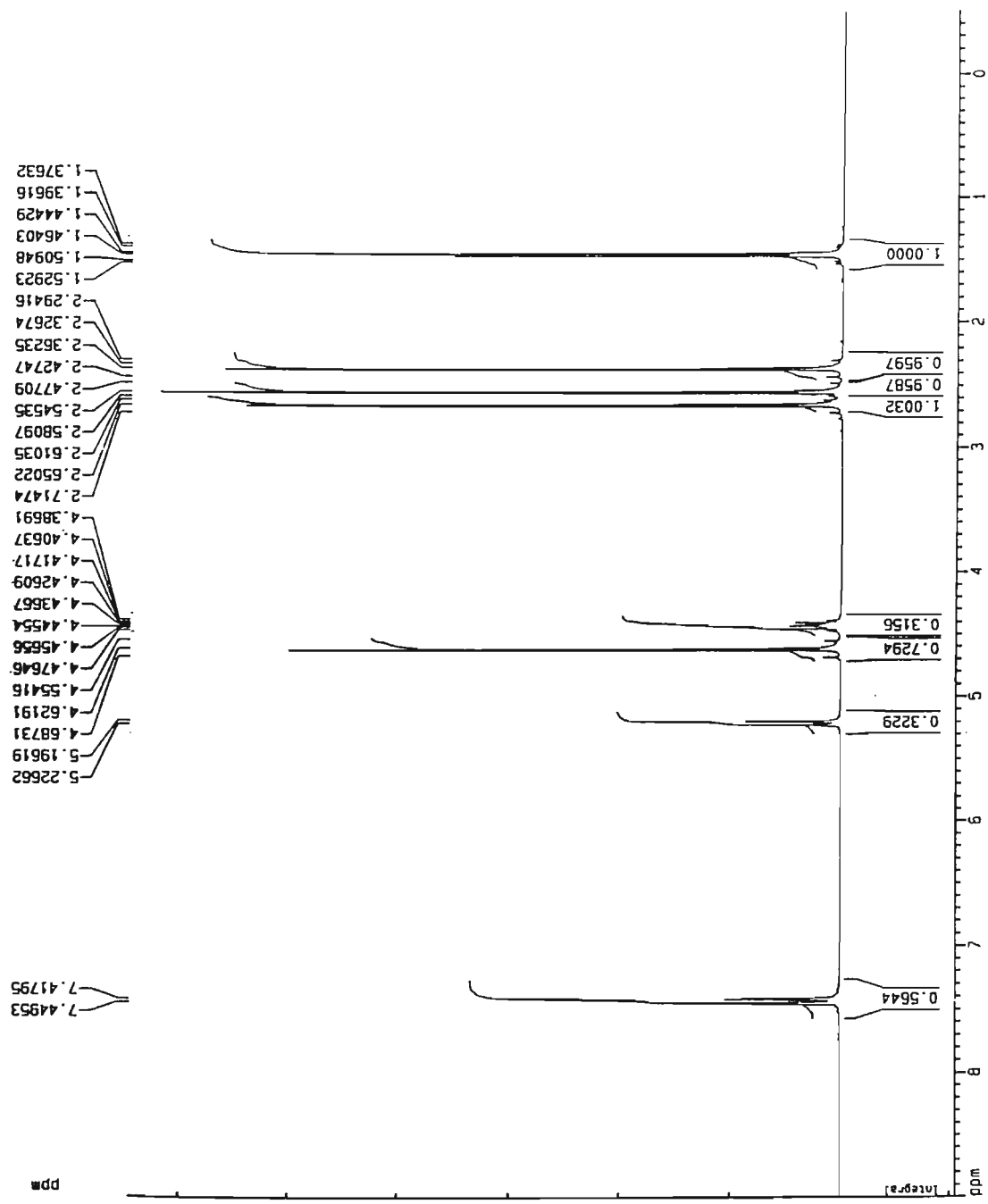
ANEXO 13 - RMN ^{1}H (200 MHz, D_2O) do sal duplo **113**



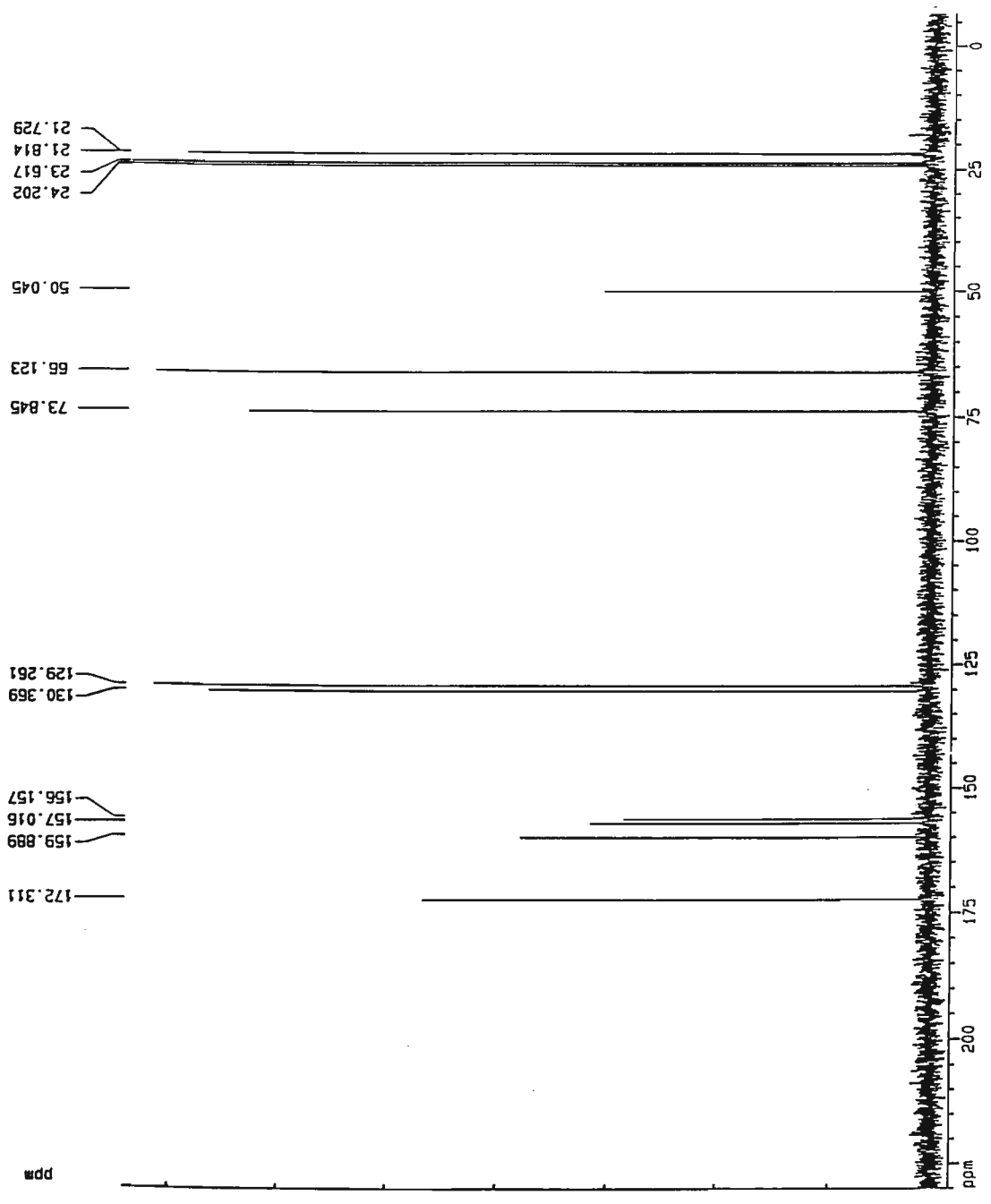
ANEXO 14 - RMN ^{1}H (200 MHz, D_2O) do sal duplo **114**



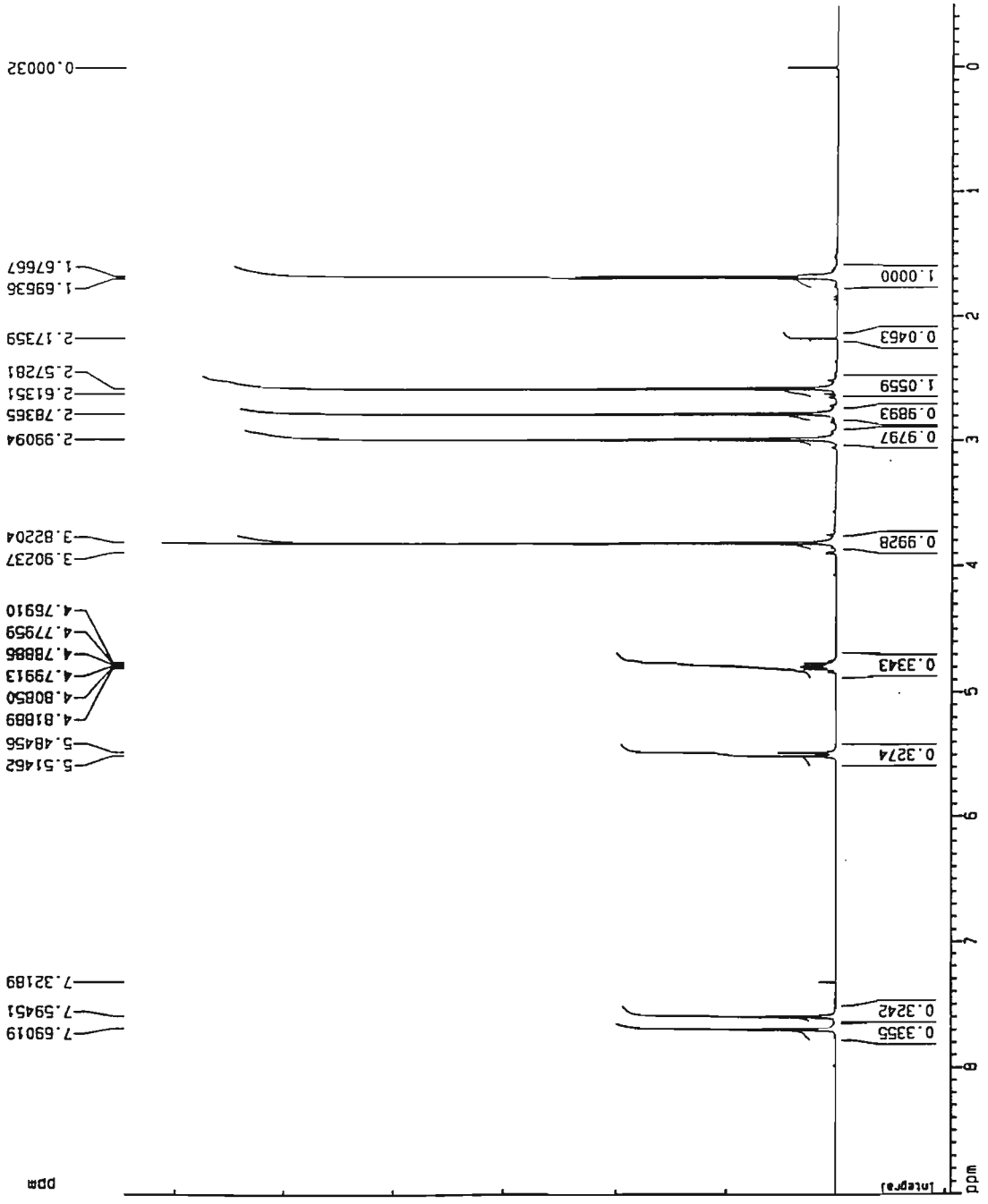
ANEXO 15 - RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O) do sal duplo **114**



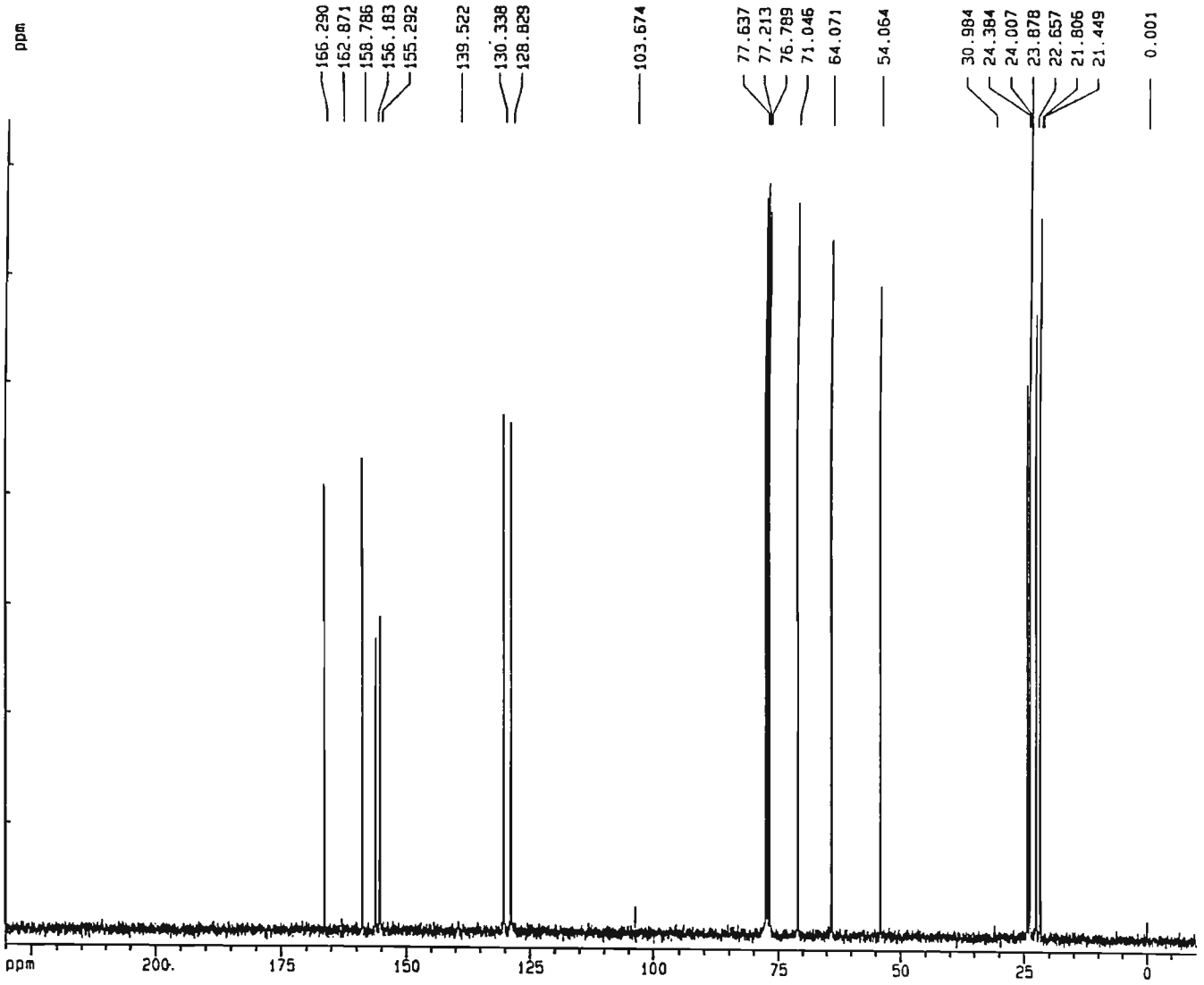
ANEXO 16 - RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O) do sal sódico **115**



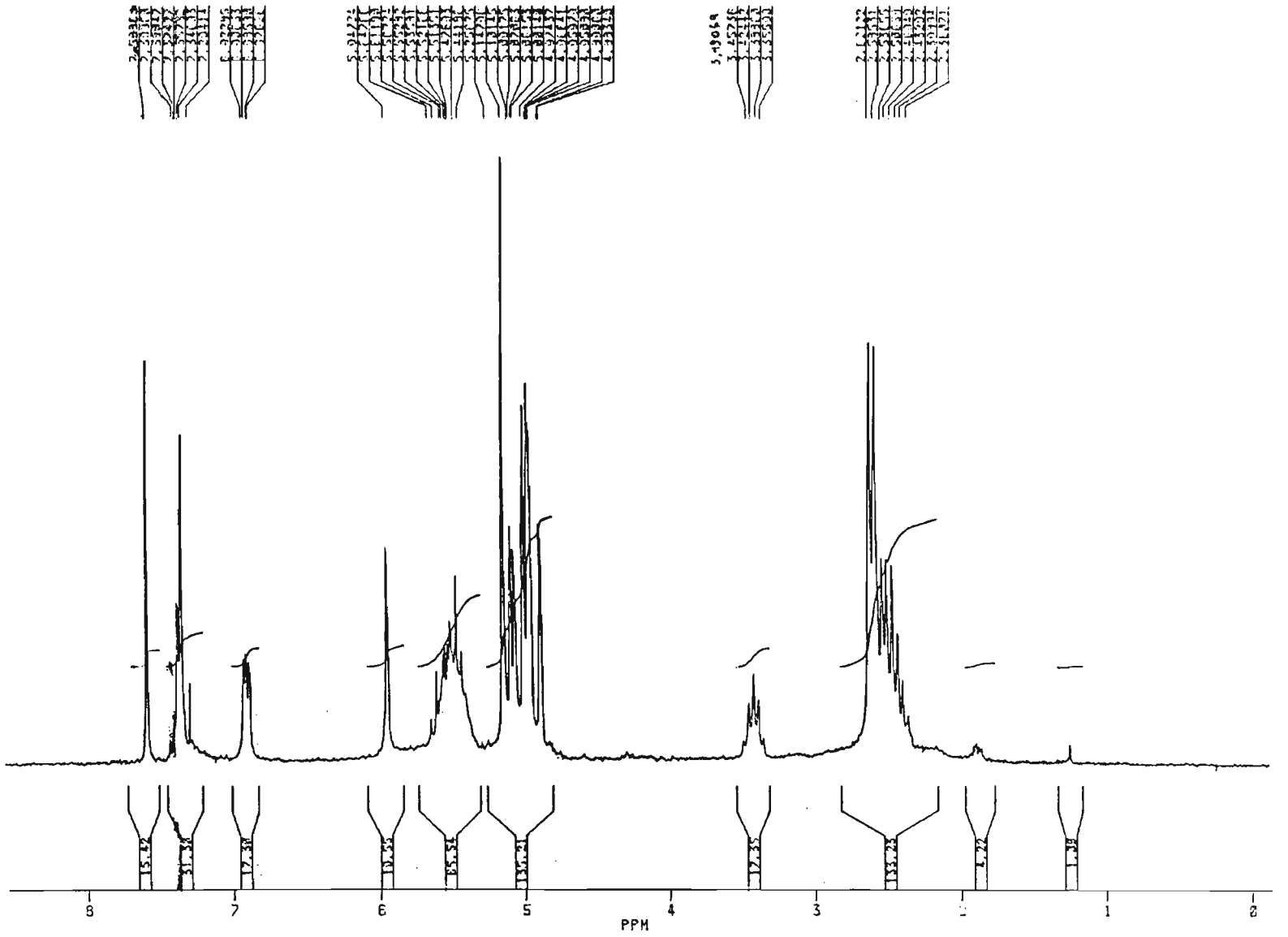
ANEXO 17 - RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) do sal sódico **115**



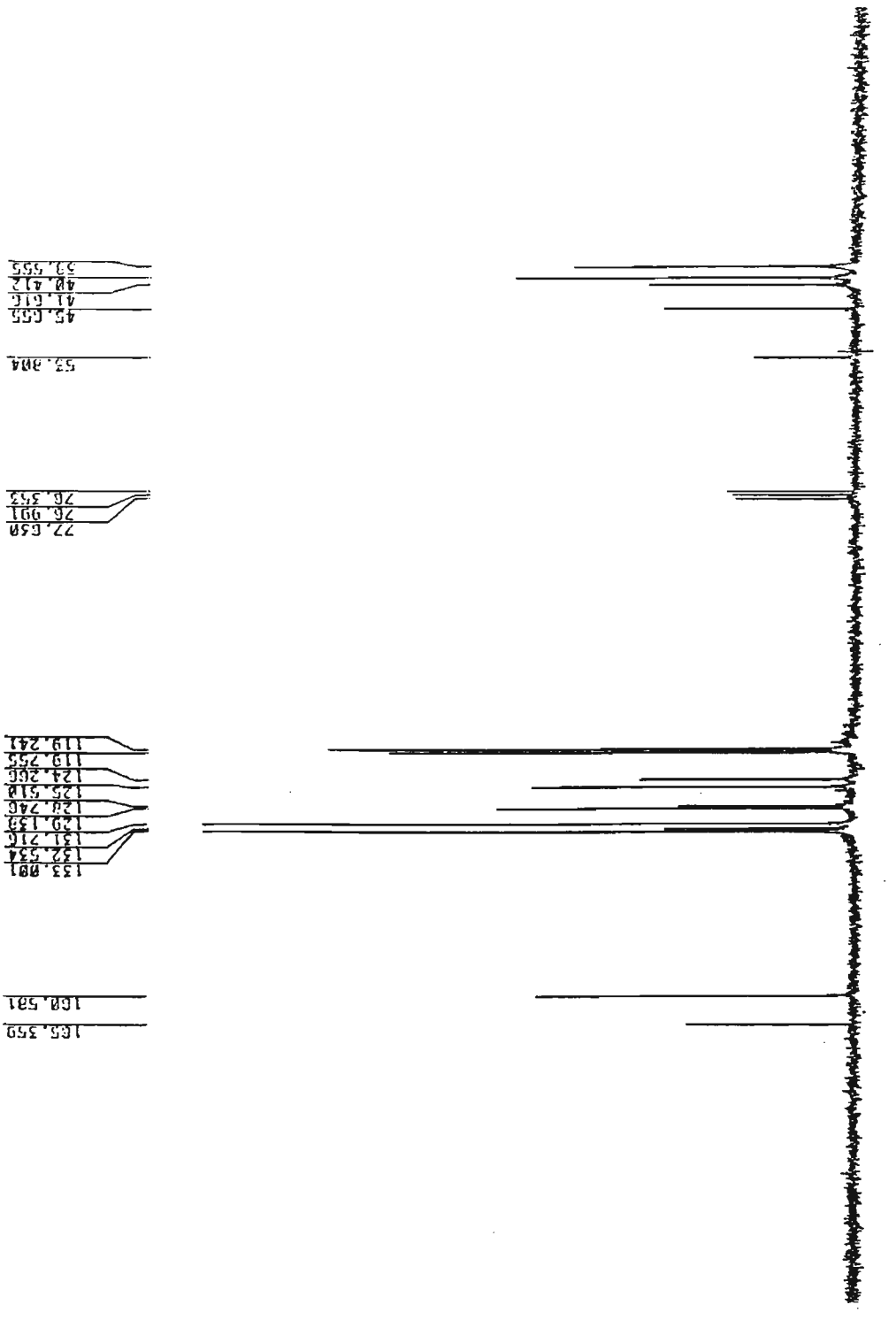
ANEXO 18 - RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do iodeto de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**119**)



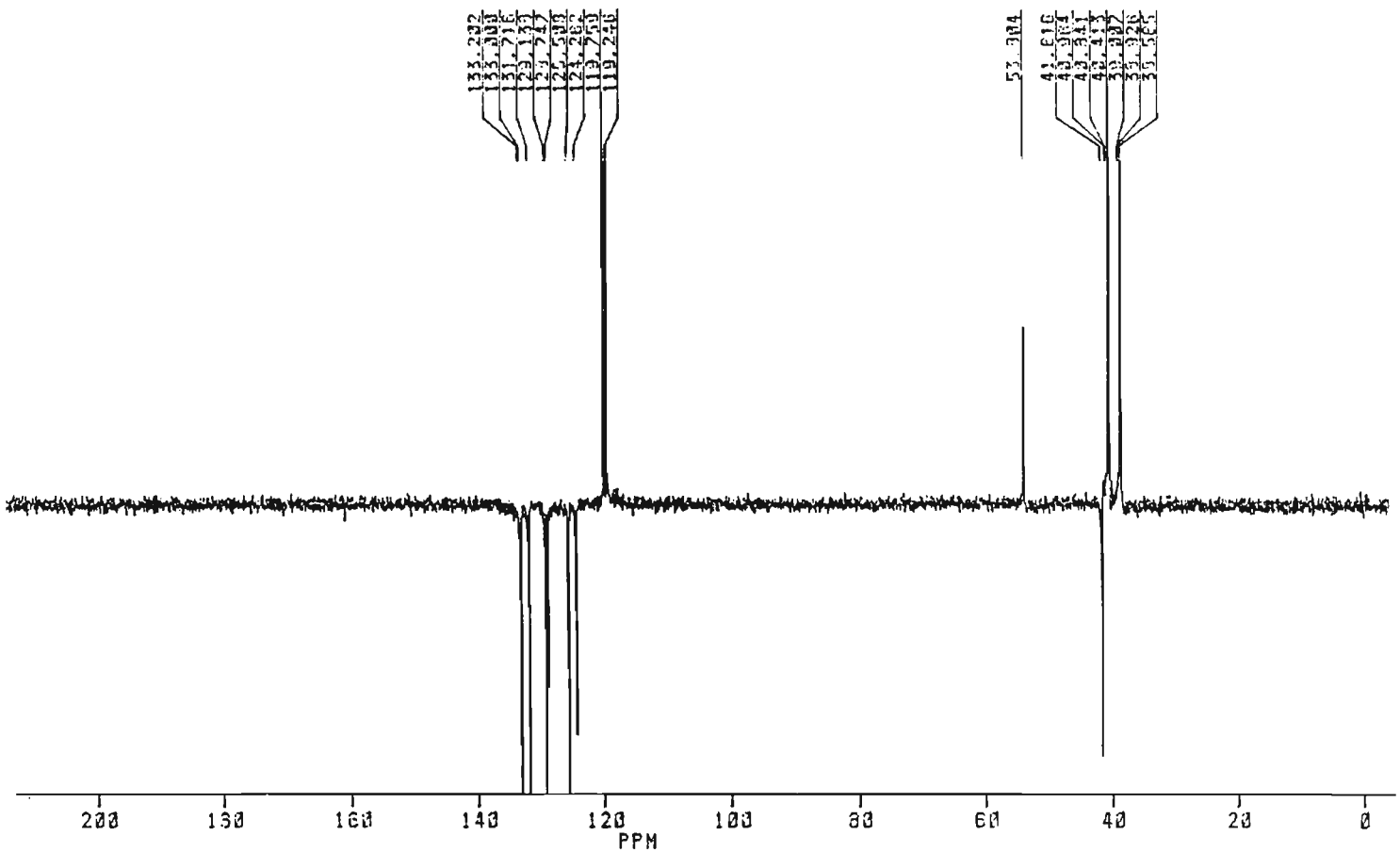
ANEXO 19 - RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do iodeto de (-)-N-(α-metoxicarbonil-β-hidroxipropil)-2,4,6-trimetilpiridínio (**119**)



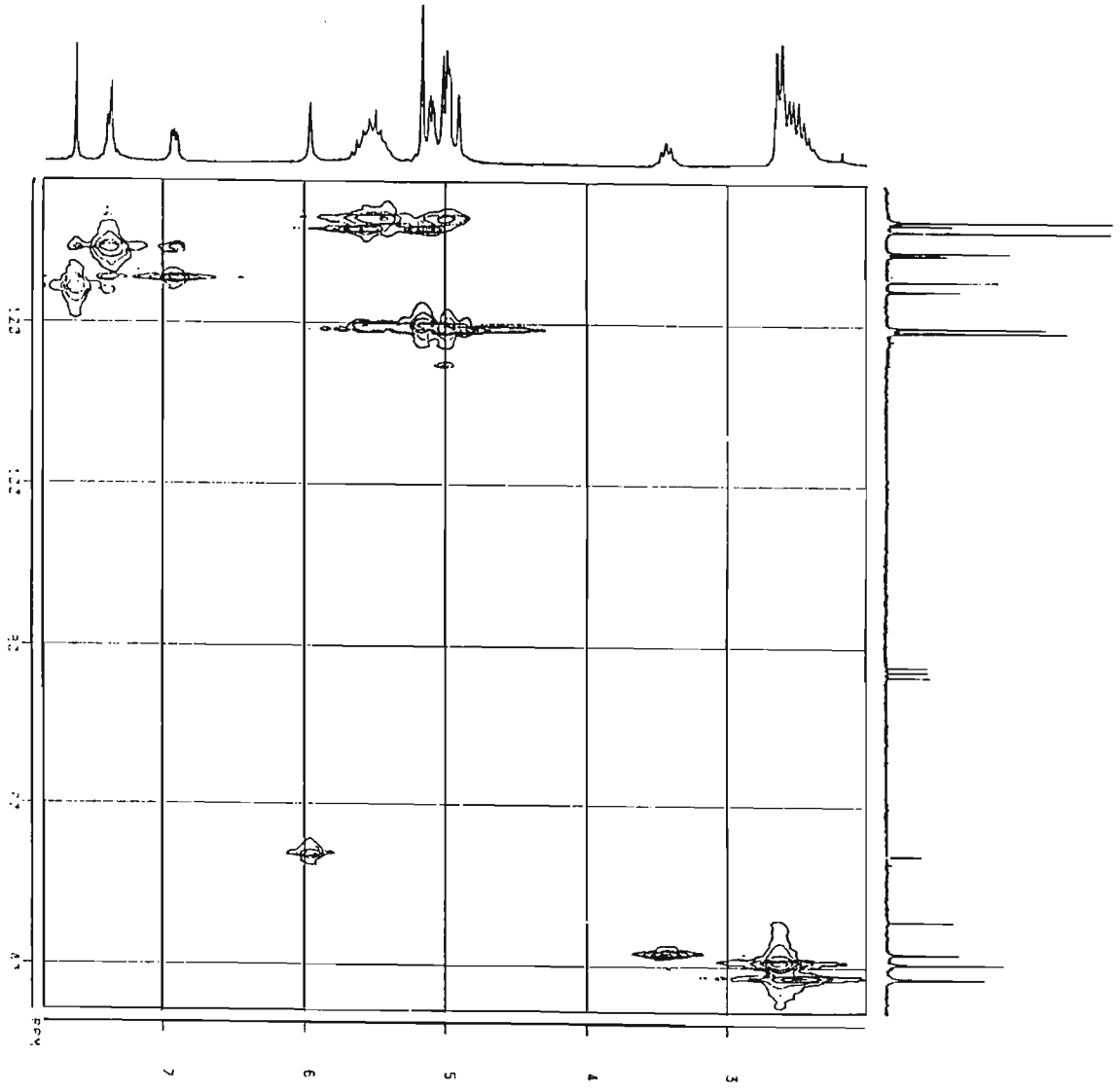
ANEXO 20 - RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) do brometo de 1-benzil-2,6-bis-(1'-alil-3-butenil)-4-(1',1'-bis-alil-3-butenil)-piridínio (**127**)



ANEXO 21 - RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) do brometo de 1-benzil-2,6-bis-(1'-alil-3-butenil)-4-(1',1'-bis-alil-3-butenil)-piridínio (**127**)

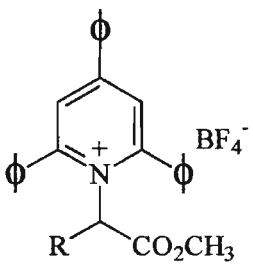


ANEXO 22 - DEPT (50 MHz, $CDCl_3$) do brometo de 1-benzil-2,6-bis-(1'-alil-3-butenil)-4-(1',1'-bis-alil-3-butenil)-piridínio (**127**)

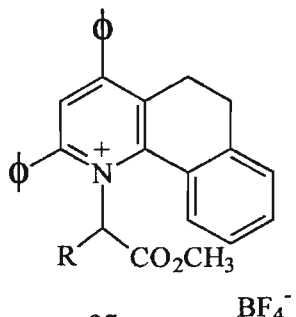


ANEXO 23 - Espectro de correlação heteronuclear do brometo de 1-benzil-2,6-bis-(1'-alil-3-butenil)-4-(1',1'-bis-alil-3-butenil)-piridínio (**127**)

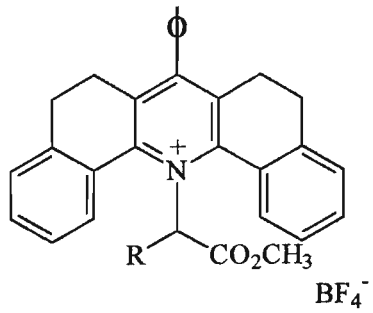
ESTRUTURAS DOS SAIS DE PIRIDÍNIO



94

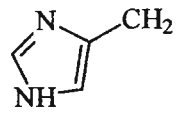


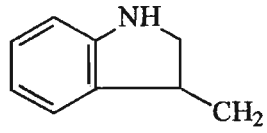
95

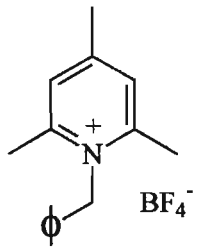


96

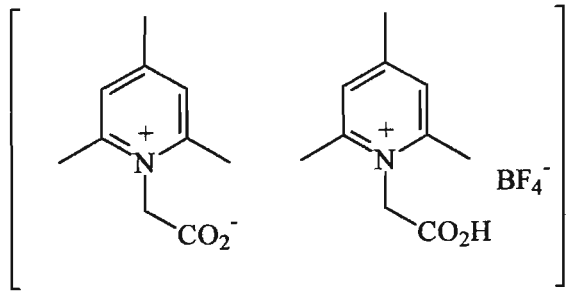
a) R = CH_3 b) R = $CH(OH)CH_3$ c) R = CH_2SH

d) R = 

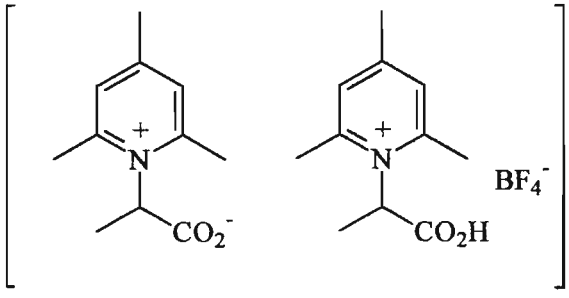
e) R = 



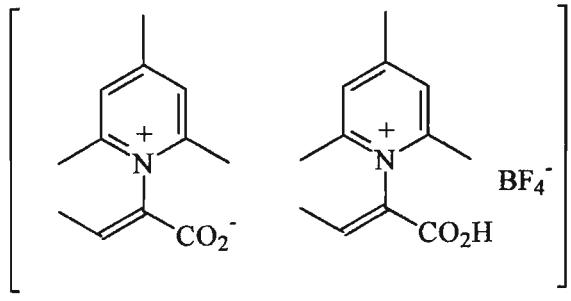
111



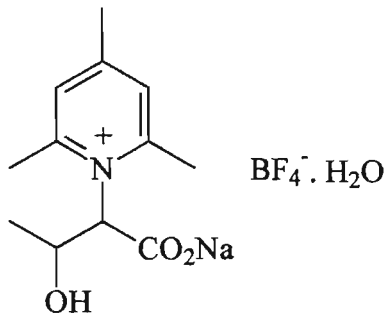
112



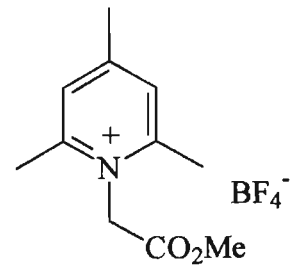
113



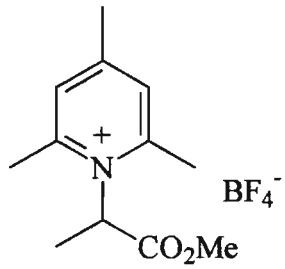
114



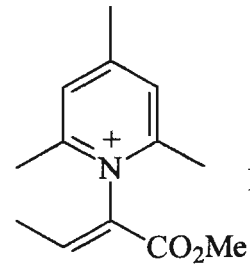
115



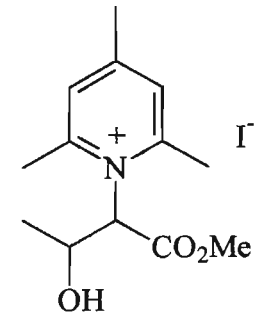
116



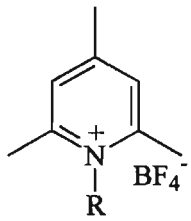
117

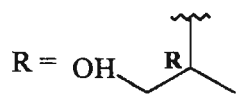


118

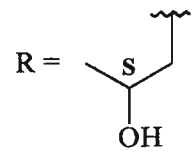


119

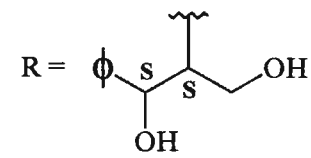




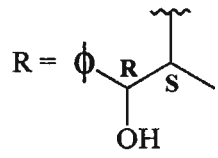
120



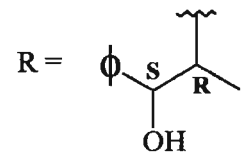
121



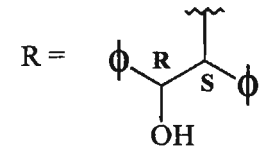
122



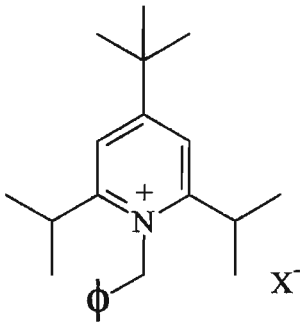
123



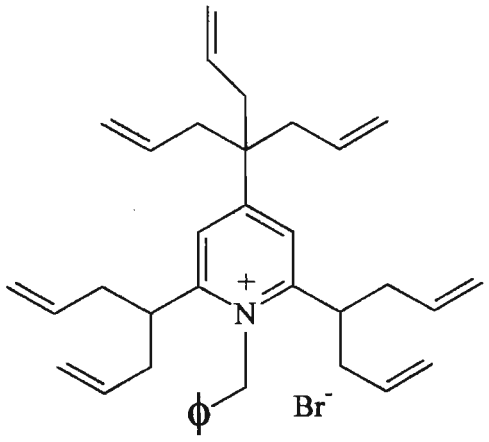
124



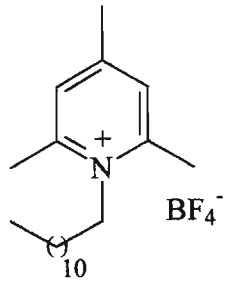
125



126a $X^- = I^-$
126b $X^- = Cl^-$



127



128