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

GIOVANA CAPPIO BARAZZONE

Estudo de uma Nova Rota Sintética para o Fármaco (*R*)-Baclofen

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
05/11/2007

GIOVANA CAPPIO BARAZZONE

Estudo de uma Nova Rota Sintética para o Fármaco (*R*)-Baclofen

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Química (Química Orgânica).

Orientadora: Profa. Dra. Liliana Marzorati

São Paulo
2007

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

Barazzone, Giovana Cappio
B227e Estudo de uma nova rota sintética para o fármaco (R)-Baclofen® / Giovana Cappio Barazzone. -- São Paulo, 2007.
215p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Marzorati, Liliana

1. Síntese : Química orgânica I. T. II. Marzorati, Liliana, orientador.

547.2 CDD

Aos meus pais José Benedito e Sonia, e ao meu irmão Leandro,

por todo o apoio, carinho e presença nos momentos mais importantes.

Ao meu marido Marcelo Ventura, obrigada por todo o seu amor,

respeito, dedicação, apoio e paciência.Você é uma pessoa muito especial!

À profa. Dra. Liliana Marzorati por todo incentivo, amizade, confiança e ensinamentos dedicados em todos esses anos, desde a minha iniciação científica.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Claudio Di Vitta por sempre estar presente, pelo auxílio, pelas discussões e disponibilidade do laboratório.

Ao pessoal “antigo” do laboratório Patrícia Di Vitta, Francisco Comninos e ao Marco Antônio Silva, pelos ensinamentos e pela grande amizade.

Aos amigos Marquinhos, José Eduardo, Eduardo, Amauri, Derisvaldo, Roberto, Elaine, Raquel, Ricardo, Rosa, Luís, Andreas, Nelson, Igor, Camila e Samir. Obrigada pela ajuda e amizade.

À Carina, Cassiana, Margareth, Maysa e Patrícia pela amizade e apoio desde a graduação.

Aos funcionários da central analítica, principalmente ao Márcio, Antônio, Alfred, Fernando, Adriana, Alessandra e Cris.

Ao Laerte, Sandra e Nilza, por sempre serem prestativos e atenciosos.

Ao Prof. Hans, Prof. Jonas, Profa. Vera, Prof. Paulo e Profa. Blanka.

Aos funcionários da biblioteca.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação.

À toda minha família e amigos.

À FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

Barazzone, G. C. **Estudo de uma Nova Rota Sintética para o Fármaco (*R*)-Baclofen**. 2007. 215p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O objetivo principal deste trabalho foi a investigação da viabilidade de uma nova rota sintética para a obtenção do fármaco Baclofen em sua forma enantiopura. A etapa principal da rota sintética por nós proposta consiste na síntese de uma aziridina de estereoquímica *cis*, utilizando uma nova metodologia, desenvolvida em nosso laboratório pelo emprego da catálise de transferência de fase (CTF). Para a obtenção da aziridina apropriada, tornou-se necessário preparar de maneira estereosseletiva, a (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina. Este precursor seria adequado, uma vez que, em estudos preliminares, verificamos que o fechamento do aziridínico ocorre sem racemização dos estereocentros presentes na molécula.

Inicialmente, tentamos obter o β-hidróxi-α-aminoácido desejado pela reação de adição aldólica de uma imina do éster *terc*-butílico da glicina com o 4-clorobenzaldeído, em condições de catálise de transferência de fase assimétrica. Tais reações não apresentaram estereosseletividade. Porém, apesar de gerarem dois produtos diastereoméricos racêmicos, estes são de interesse, uma vez que um deles é uma oxazolidina *cis* inédita. Para a obtenção da (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina, optamos pelo emprego de uma metodologia alternativa, que consistiu em efetuar a reação aldólica do p-clorobenzaldeído com a glicina, sob a forma de um complexo de quiral de níquel (II).

Uma vez obtido o β-hidróxi-α-aminoácido, efetuamos a reação de aziridinização, seguida da abertura do anel heterocíclico com malonato de dietila, o que resultou na obtenção da (2*S*,3*R*) 4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila, que consiste em uma mistura de diastereoisômeros, mas de estereoquímica definida nos carbonos 2 e 3. A hidrólise dos grupos ésteres deste composto, seguida de mono-descarboxilação do diácido resultante, conduziu ao ácido 3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico opticamente ativo, em 17% a partir da aziridina. As etapas finais de transformação de transformação deste intermediário no fármaco Baclofen não foram efetuadas. No entanto, consistem em reações bem descritas na literatura e freqüentemente utilizadas em outras rotas visando a síntese do mesmo fármaco.

Palavras-chave: aziridina, catálise de transferência de fase, β-hidróxi-α-aminoácido, complexo de níquel e Baclofen.

ABSTRACT

Barazzone, G. C. **Investigation of a New Synthetic Route to (*R*)-Baclofen.** 2007. 215p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, the feasibility of a new synthetic route to Baclofen was investigated. The starting material, a *cis*-aziridine, was prepared by ring closure of (2*S*,3*R*)-(4-clorophenyl)-serine, under phase transfer conditions (PTC). As for the preparation of the required β-hydroxy-α-aminoacid, two alternative synthetic strategies were investigated. (i) the PTC aldol addition of 4-chlorobenzaldehyde to the benzophenone imine of the *tert*-butyl ester of glycine, using chiral catalysts, or (ii) the aldol addition of the same aldehyde to a chiral nickel (II) complex of glycine. The first mentioned reaction failed to yield enantiomerically pure aldol adducts, although a *cis* oxazolidina, not yet described in the literature, could be isolated and fully characterized. Using a newly prepared nickel complex, bearing (*R*)-proline as ligand, (2*S*,3*R*)-(4-chlorophenyl)-serine could be prepared and subsequentely transformed into the corresponding aziridina. Ring opening of heterocycle, using diethylmalonate as nucleophile, afforded *N*-tosyl-4-carbethoxy-3-(4-chlorophenyl)-methyl pyroglutamate as a mixture of diastereomers but with defined stereochemistry at C-2 and C-3. Hydrolysis and mono-decarboxalation led to the corresponding *N*-tosyl-3-(4-chlorophenyl)-pyroglutamic acid, exhibiting optical activity. This valuable intermediate could be prepared in 17% from the starting aziridina and can be further transformed into the γ-aminoacid Baclofen using fully investigated and well described procedures.

Keywords: aziridine, phase transfer catalysis (PTC), β-hydroxy-α-aminoacid, nickel complex and Baclofen.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIBN: azobisisobutironitrila

Aliquat® 336: cloreto de metiltrioctilamônio

Ar: aromático ou arila

BEMP: *2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,2,3-diazaphosphorine*

BMEB: *N-benzyl-N-methylephedrine bromide* (brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio)

Bn: benzila

BTTP: *tert-butyliminotri(pyrrolidino)phosphorane*

CBC: cloreto de benzilcinchonínio

CBZ: carboxibenzila

CCTA: cloreto de cetiltrimetilamônio

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

***m*-CPBA:** *meta-chloroperoxybenzoic acid* (ácido *meta*-cloroperbenzóico)

CTF: catálise de transferência de fase

CTFA: catálise de transferência de fase assimétrica

DCC: dicicloexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DMAP: dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DEAD: *diethyl azodicarboxylate* (azodicarboxilato de etila)

DIAD: *diisopropyl azodicarboxylate* (azodicarboxilato de isopropila)

EDB: éter dibenzílico

IV: infravermelho

LDA: *lithium diisopropylamide* (diisopropilamida de lítio)

LiHMDS: *lithium hexamethyldisilazide* (hexametildisilazida de lítio)

MsCl: *mesyl chloride* (cloreto de mesila)

NBS: *N*-bromosuccinimida

Ns: nosila

Ph: fenila

Pro: prolina

RMN de ^{1}H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C: ressonância magnética nuclear de carbono

TBDPS: *terc*-butil difenilsilila

TEA: trietilamina

TEBAC: triethylbenzylamonium chloride (cloreto de trietilbenzilamônio)

TESCl: *triethylsilyl chloride* (cloreto de trietilsilila)

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

TMSCl: *trimethylsilyl chloride* (cloreto de trimetilsilila)

Ts: tosila (p-toluenosulfonil)

TsCl: *tosyl chloride* (cloreto de tosila)

TrCl: cloreto de tritila

aq.: aquoso

d: dubleto

dd: duplo dubleto

ee.: excesso enantiomérico

ed.: excesso diastereomérico

J: constante de deslocamento

m: multipleto

q: quarteto

δ: deslocamento químico

t: tripleto

t.a.: temperatura ambiente

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – OBJETIVOS DO TRABALHO E INTRODUÇÃO.....13

1.1 Objetivos.....13
1.2 Introdução.....14

CAPÍTULO 2 - O FÁRMACO BACLOFEN®. 15

CAPÍTULO 3 – PREPARAÇÃO DA -(2*S*,3*R*)-(4-CLOROFENIL)-SERINA, PRECURSORA DA AZIRIDINA 1.....25

3.1 Tentativa de preparação da (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina por catálise de transferência de fase assimétrica. 25
3.2 Emprego de complexos de Níquel como auxiliares quirais para a obtenção de β - hidróxi-α-aminoácidos enantiomericamente enriquecidos. 59

CAPÍTULO 4 – AZIRIDINAS E SEUS USOS. PREPARAÇÃO E REAÇÕES DE ABERTURA DE *N*-TOSILAZIRIDINAS. 75

4.1 A importância das aziridinas.....75
4.2 Síntese de Aziridinas 84
4.3 Abertura do anel de aziridinas por nucleófilos 95
4.4 Discussão dos nossos resultados.....101
4.4.1 Uma nova metodologia para a preparação de aziridinas enantiomericamente puras por catálise de transferência de fase.....101

CAPÍTULO 5 – AS OUTRAS ETAPAS SINTÉTICAS 124

5.1 A abertura do anel aziridínico pelo malonato de dietila. 124
5.2 Hidrólise e descarboxilação da (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila 126

CAPÍTULO 6 – PARTE EXPERIMENTAL 129
6.1 Instrumentos 129
6.2 Reações aldólicas.....129
6.2.1 Reação de adição aldólica do éster *terc*-butílico da *N*- (difenilmetileno) glicina com aldeídos. Procedimento geral. 129
6.2.2 Reação aldólica com o p-clorobenzaldeído. 130
6.2.3 Reação aldólica com o benzaldeído. 131
6.3 Hidrólise dos aldóis e das oxazolidinas *cis* - Procedimento Geral 133
6.3.1 Obtenção do 2-amino-3-hidróxi-3-(4-clorofenil)-propionato de *terc*-butila. 133
6.3.2 Obtenção do 2-amino-3-hidróxi-3-fenilpropionato de *terc*-butila. 134

6.4 Preparação de aziridinas a partir de β-hidróxi-α-aminoésteres 134
6.4.1 Síntese da *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina 135
6.4.2 Síntese da *trans* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina. 136
6.4.3 Síntese da *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina. 136
6.4.4 Síntese da *trans* 2-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina.....137
6.5 Preparação do L-treoninato de metila.HCI.....137
6.6 Preparação do *N*-tosil-L-treoninato de metila. Adaptação 138
6.7 Síntese da (2*S*,3*S*) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina via CTF 139
6.8 Preparação do D-treoninato de metila.HCl 140
6.9 Preparação do *N*-benzoil-D-treoninato de metila 141
6.10 Preparação do hidrocloreto da *cis* (4*R*,5*R*)-4-carbometóxi-2-fenil-5-metil-oxazolina.142
6.11 Preparação da D-allo-treonina 142
6.12 Preparação do D-allo-treoninato de metila.HCl 143
6.13 Preparação do *N*-tosil-D-allo-treoninato de metila.....144
6.14 Preparação da (2*R*,3*S*)- 2-carbometóxi-3-metil-1-tosilaziridina (não isolada).....144
6.15 Preparação da *N*-(2-benzoilfenil)-2-bromo-acetamida 145
6.16 Preparação da *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidino-acetamida 146
6.17 Preparação do complexo de Ni(II) da base de Schiff da glicina com a *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidino-acetamida [Ni-BFPA-glicina].....147
6.18 Reação aldólica com o complexo aquiral [Ni-BFPA-glicina]. Complexo Aquiral 148
6.19 Síntese da (*R*)-*N*-benzilprolina (BP).....149
6.20 Síntese da (*R*)-2-[*N*-(*N´*-benzilprolil)amino]benzofenona (BPB) 150
6.21 Síntese do Complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina].....151
6.22 Reação aldólica com o complexo [Ni-(*R*) BPB-glicina]. 152
6.23 Recuperação do (*R*)-BPB e da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina 153
6.24 Síntese do (2*S*,3*R*)-metil-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato.....154
6.25 Síntese do ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico.....155
6.26 Síntese da (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila 156
6.27 Síntese da *cis*-(2S,3S)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina.....157
6.28 Preparação da (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)- 1-tosil-piroglutamato de metila158
6.29 Preparação do ácido (2*S*, 3*R*)-1-tosil-3-(4-clorofenil)-4-carboxi-piroglutâmico. 159
6.30 Preparação do ácido (2*S*, 3*R*)-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico. 160

CAPÍTULO 7 – CONCLUSÕES 161

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 163

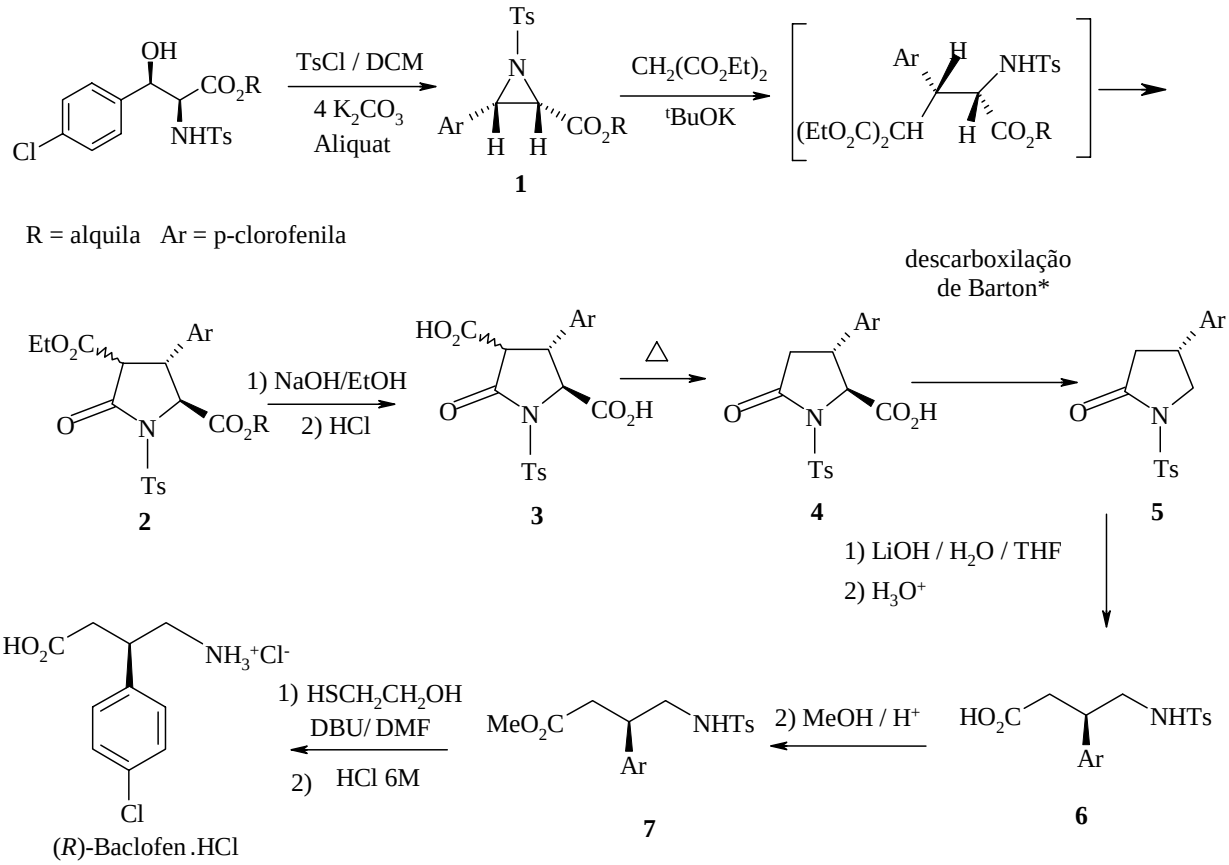
APÊNDICE – LISTA DE ESPECTROS SELECIONADOS 170

CAPÍTULO 1 – OBJETIVOS DO TRABALHO E INTRODUÇÃO

1.1 Objetivos

O objetivo inicial deste trabalho era a investigação de uma nova rota sintética para a obtenção do fármaco Baclofen, que é utilizado no tratamento de disfunções neurológicas. A rota, inicialmente proposta, é a apresentada no esquema 1.

Esquema 1



* descarboxilação de Barton: *N*-metilmorfolina/ cloroformiato de isobutila/ *N*-hidróxi-2-tiopiridona / TEA/ THF /-15^{0}C/ luz

A etapa chave de nossa proposta de síntese do fármaco Baclofen® consistia na preparação de uma aziridina enantiomericamente pura **1**, em que a presença de um grupo

tosila, ligado ao nitrogênio aziridínico, ativaria a abertura do anel pelo enolato do malonato de etila. O intermediário sintético resultante desta abertura sofreria ciclização ainda no meio reacional, conduzindo ao piroglutamato **2** que, após sucessivas reações de hidrólise e descarboxilação daria origem à pirrolidinona **5**, substituída em posição 4, cuja hidrólise e destosilação conduziria ao fármaco desejado.

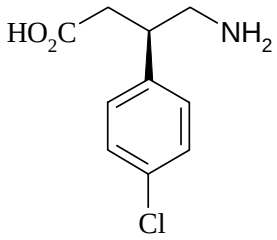
1.2 Introdução

A presente tese foi dividida em sete capítulos, sendo o segundo deles dedicado ao relato de algumas rotas sintéticas, já publicadas, visando a obtenção do fármaco Baclofen®. O terceiro e o quarto capítulos detalham a importância, usos e métodos de preparação de aziridinas e de seus precursores, quais sejam os β-hidróxi-α-aminoácidos. Em particular, estão incluídos, em tais capítulos, os nossos resultados relativos à preparação da (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina e da aziridina **1**. No quinto capítulo, descrevemos os resultados obtidos nas etapas da rota sintética proposta que, a partir do piroglutamato **3**, conduziram ao precursor avançado **4**. O capítulo 6 é constituído pela parte experimental do trabalho e o último capítulo é aquele em que são apresentadas as conclusões.

CAPÍTULO 2 - O FÁRMACO BACLOFEN.

O (*R*)-Baclofen, ácido (3*R*)-4-amino-3-(4-clorofenil) butanóico (Figura 1), é um fármaco empregado em disfunções neurológicas como a espasticidade, que consiste na alteração do tônus muscular associado à fraqueza muscular. Esta disfunção é freqüentemente encontrada em casos de esclerose múltipla, trauma crânio-encefálico, paralisia cerebral e acidente vascular cerebral. O Baclofen é agonista do ácido γ-aminobutírico (GABA), que é um neurotransmissor envolvido no mecanismo do tônus muscular. A sua atuação se dá nos receptores $GABA_B$, através da inibição do influxo pré-sináptico de cálcio, que bloqueia a liberação de neurotransmissores excitatórios na medula espinhal[1]. A administração direta do GABA não é eficiente devido a tal composto ser hidrofílico, o que dificulta a sua passagem pela da barreira hemato-encefálica. A aplicabilidade terapêutica do Baclofen se deve ao fato de ser um análogo lipossolúvel do GABA.

Apesar de ainda ser comercialmente empregado na forma de mistura racêmica (Lioresal®, Baclon®), estudos mostraram que a atividade biológica do Baclofen está associada ao enantiômero *R*, o que torna importante sua síntese na forma enantiomericamente pura.



(*R*)-Baclofen

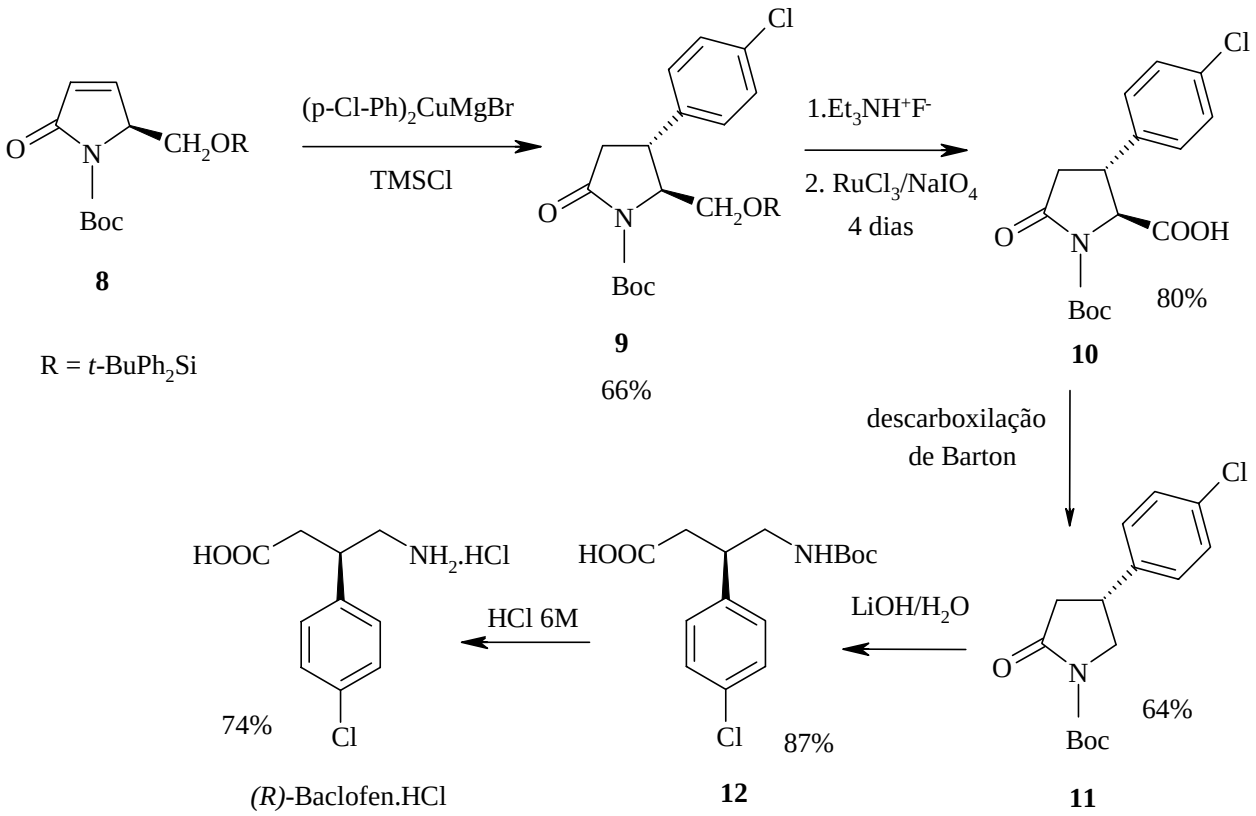
Figura 1 – Estrutura do (*R*)-Baclofen

[1] Teive, H. A. G.; Zonta, M.; Kumagai, Y. Arq. Neuropsiquiatr. **1998**, *56*, 852.

Neste capítulo, mostraremos algumas rotas sintéticas empregadas para a obtenção do enantiômero *R* do fármaco Baclofen.

Em 1992, Herdeis e Hubmann[2] realizaram um estudo sobre reação de adição 1,4- de reagentes de Grignard-cupratos à dupla ligação de um derivado do ácido pirogultâmico **8** (Esquema 2). Estes autores empregaram excesso do reagente de Grignard-cuprato (5 equivalentes), sem observar o produto de abertura do anel, devido, provavelmente, à presença do aditivo cloreto de trimetilsilila (TMSCl). Um inconveniente desta rota sintética reside na necessidade de desproteção seletiva do grupo protetor *t*-BuPh$_2$Si de **9** (sem a remoção do Boc) que só se completa após 4 dias.

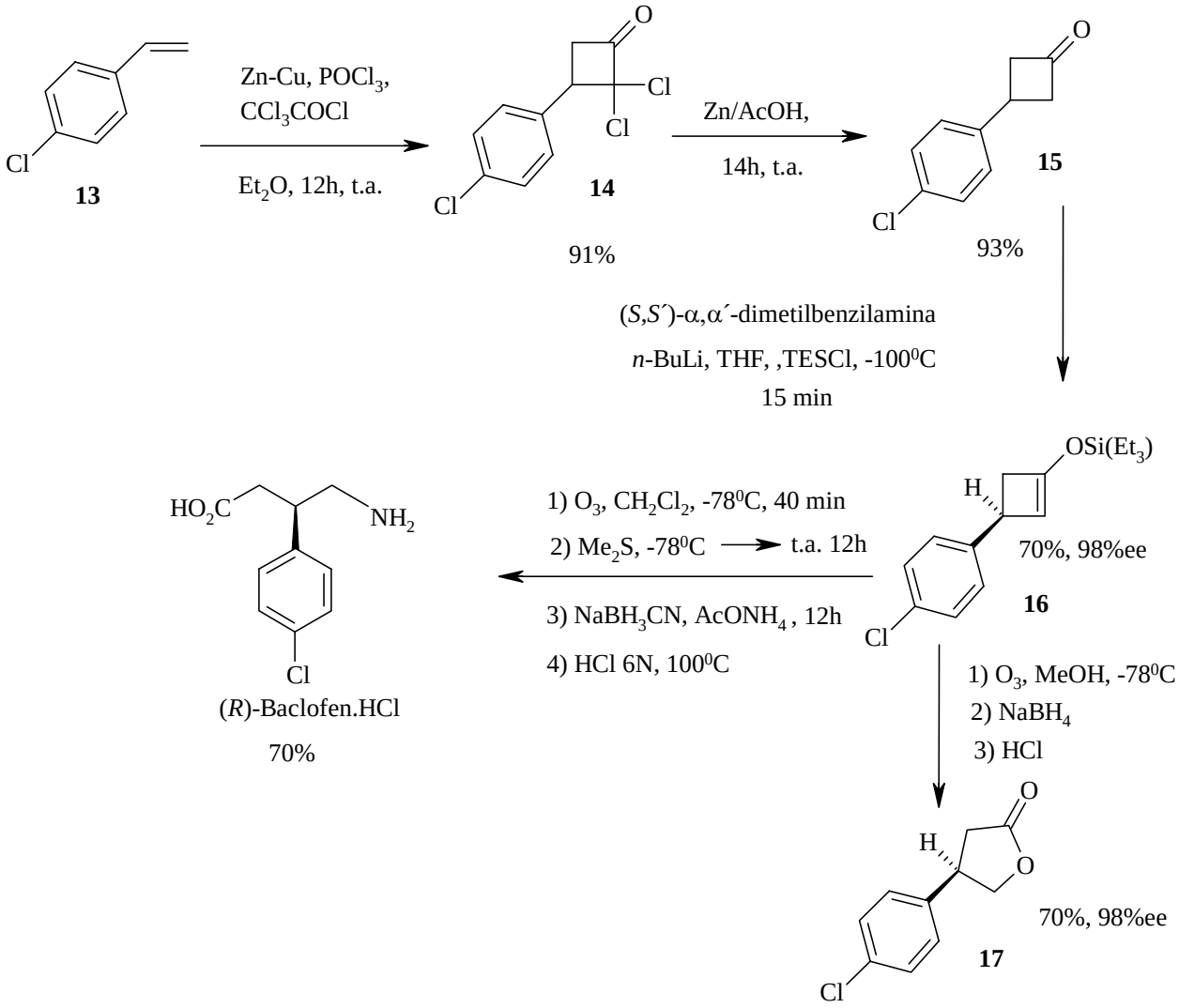
Esquema 2



[2] Herdeis, C.; Hubmann, H. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213.

Outra rota sintética é a mostrada no esquema 3 e cuja a etapa chave baseia-se na desprotonação enantiosseletiva de **15,** empregando uma base quiral[3]. Cabe ressaltar que o excesso enantiomérico de **16** não foi determinado diretamente e sim a partir do composto derivado **17,** uma vez que nenhuma das transformações subseqüentes deve epimerizar o centro estereogênico de **16**.

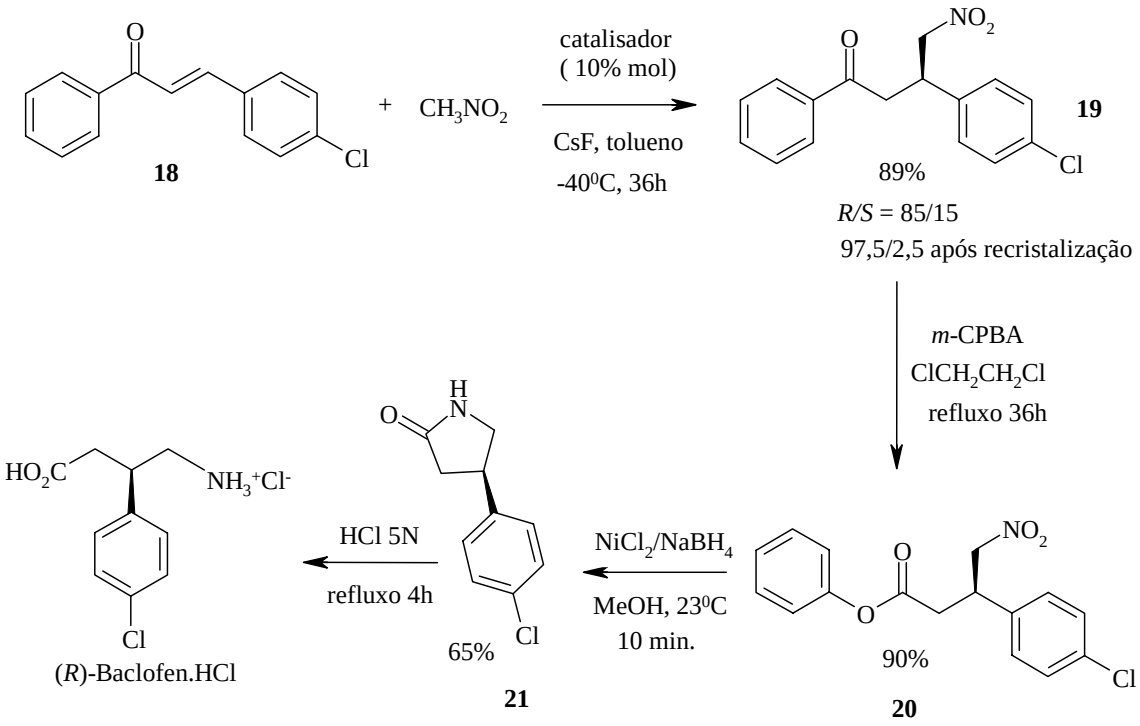
Esquema 3



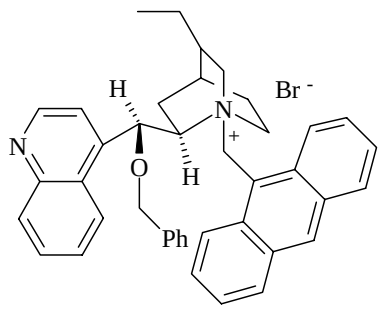
[3] Resende, P.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2113.

Corey e Zhang[4], ao efetuarem uma adição de Michael enantiosseletiva do nitrometano a uma α,β-enona **18,** catalisada por um sal quaternário de amônio quiral derivado do alcalóide da cinchona, produziram um precursor enantiomericamente enriquecido que, após um rearranjo de Baeyer-Villiger, seguido de redução do nitro grupo, ciclização e abertura do anel lactâmico formado, conduziu ao fármaco em bom rendimento e excelente pureza óptica (Esquema 4).

Esquema 4



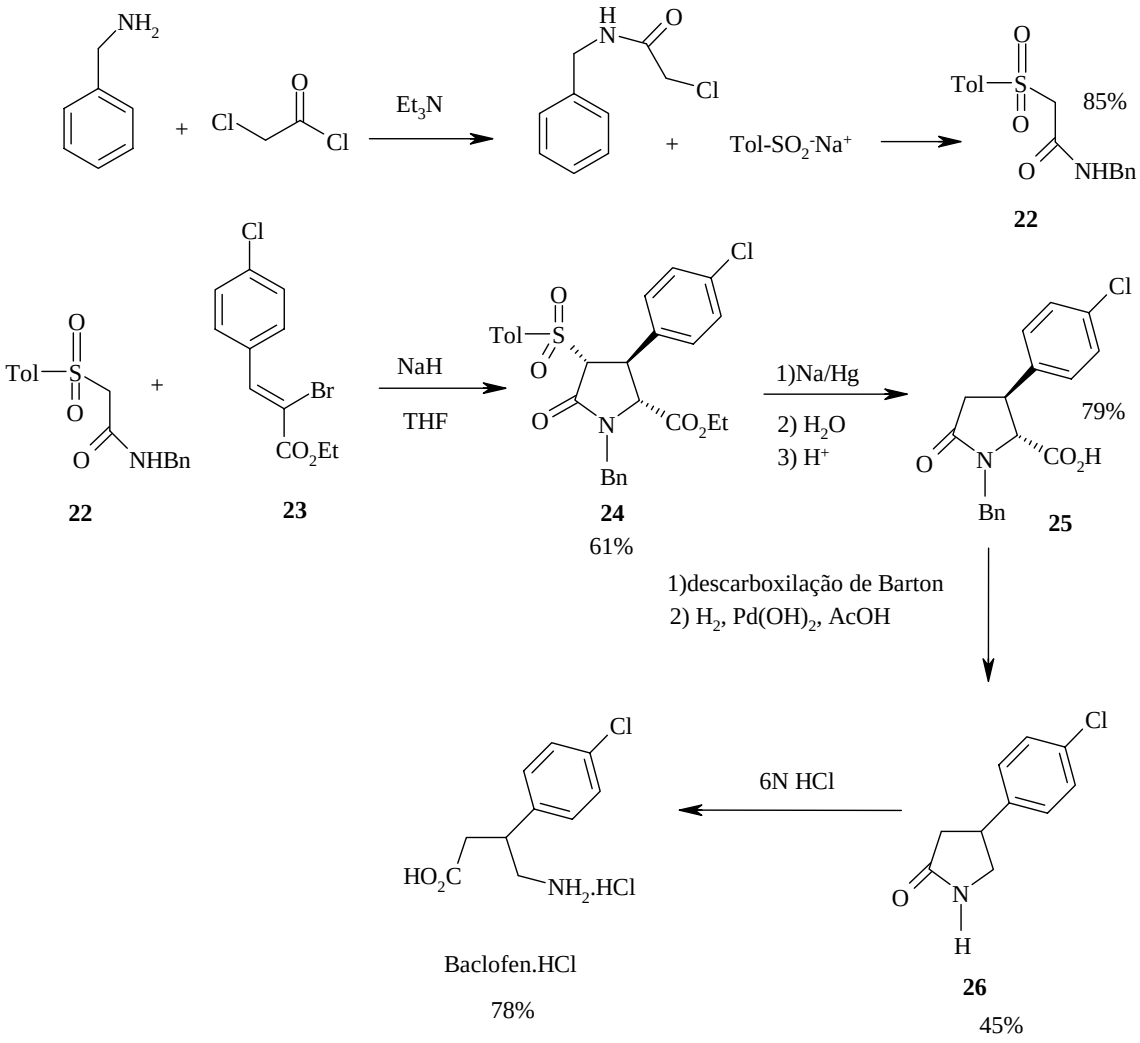
catalisador:



[4] Corey, E. J,; Zhang, F-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.

Outro trabalho, desenvolvido por Chang et al.[5], baseia-se em uma anelação [3+2] entre a α-sulfonilacetamida **22** e o α-bromoéster β-substituído, de configuração *Z* (**23)** (Esquema 5). Os grupos substituintes do anel de cinco membros do composto **25** posicionam-se segundo uma estereoquímica relativa *trans*, confirmada pela difração de raios-X de um análogo (com o grupo fenila no carbono 3), obtido pela mesma estratégia sintética. Este composto tem particular interesse no contexto de nosso trabalho, pois embora racêmico, é análogo ao intermediário 4 de nossa rota sintética.

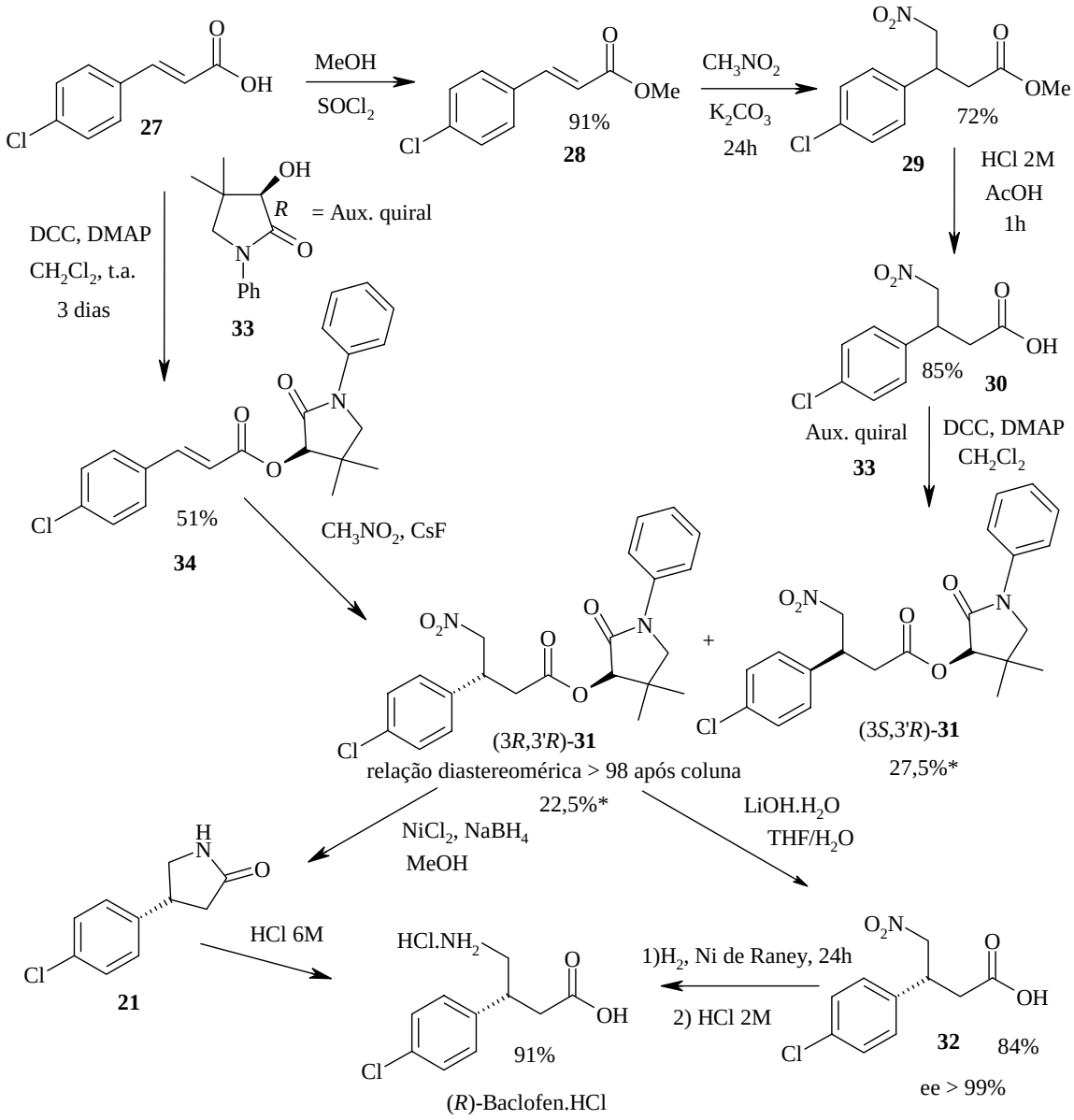
Esquema 5



[5] Chang, M-Y.; Sun, P-P.; Chen, S-T.; Chang, N-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5271.

Uma rota sintética alternativa para o (R)-Baclofen[6], emprega metodologia clássica e baseia-se na resolução do ácido (±)-4-nitro-3-(4-clorofenil)butanóico **30**, empregando a α-hidróxi-pirrolidinona **33** como auxiliar quiral (Esquema 6).

Esquema 6

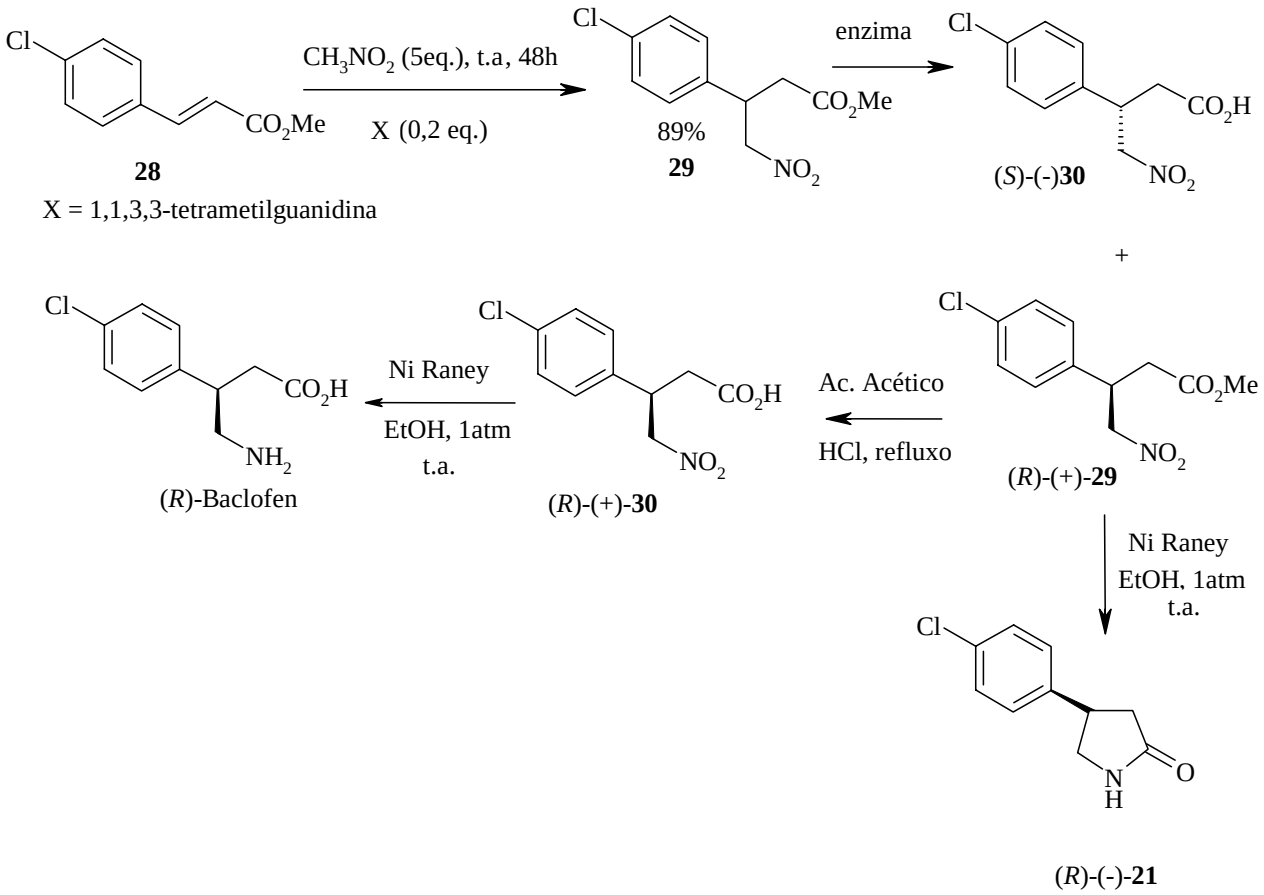


* rendimento partindo do composto **30**, partindo do composto **34** o rendimento é de 17%

[6] Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039.

Outra metodologia recente, para a obtenção do ácido (3R)-4-amino-3-(4-clorofenil) butanóico, faz uso da resolução enzimática do produto obtido pela adição de Michael do nitrometano ao *p*-clorocinamato de metila[7] (Esquema 7, Tabela 1). A enzima empregada foi a α-quimotripsina, que hidrolisou, seletivamente, o grupo éster do enantiômero (*S*) de **29**. O éster (*R*)-(+)-**29** é o precursor necessário à obtenção do fármaco com a configuração desejada.

Esquema 7



[7] Felluga, F.; Gombac, V.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1341.

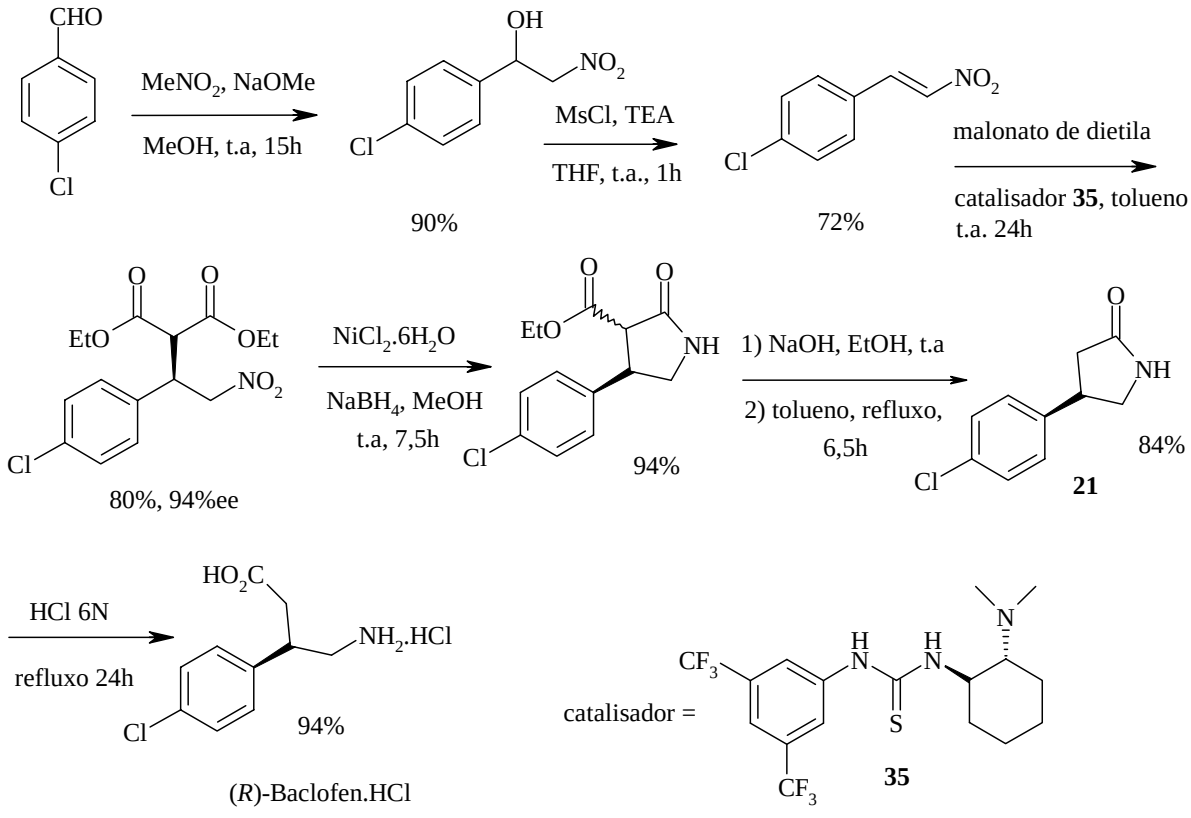
Tabela 1 – Resolução enzimática do γ-nitroéster **29**.

substrato	**conversão**	**tempo**	**acido, ee(%)[b], [rendimento (%)][c]**	**ester, ee(%)[b], [rendimento (%)][c]**
29	16	10 min	(*S*)-(-)-**30**, 98, (15)	(*R*)-(+)-**29**, 18, (78)
	53	2h	(*S*)-(-)-**30**, 96, (43)	(*R*)-(+)-**29**, 99,9, (42)

[a]Condições: 1,0g de substrato, 0,1g de enzima, tampão fosfato 0,1 pH 7,4 (5mL/mmol), temperatura ambiente.
[b]Excesso enantiomérico determinado por CG quiral. [c] Rendimento de produto isolado.

Uma reação de Michael assimétrica é a etapa chave da rota sintética proposta por Okino e et al[8]. Estes autores empregaram uma tioureia bifuncionalizada **35**, como catalisador na reação de malonato de dietila com nitroestireno **(**Esquema 8). Este catalisador bifuncional parece ser capaz de ativar simultaneamente tanto a nitro-olefina como o nucleófilo e controlar a aproximação do nucleófilo (Figura 2), favorecendo o ataque seletivo a uma das faces do aceptor.

Esquema 8



[8] Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 119.

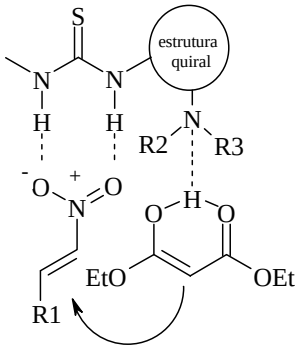
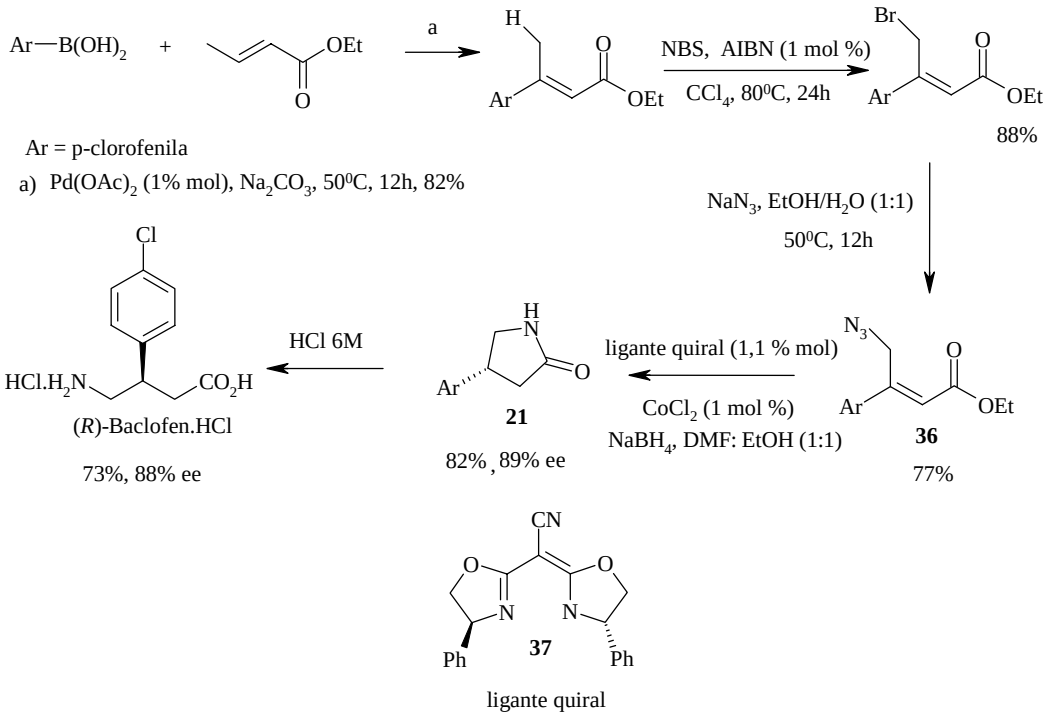


Figura 2 – Dupla ativação exercida pelo catalisador bifuncional

Paraskar e Sudalai[9], sintetizaram a pirrolidinona **21**, precursora direta do fármaco Baclofen, na forma enantiomericamente enriquecida, pela ciclização redutiva da azida-éster **36**, catalisada por um complexo de cobalto com o ligante quiral **37** (Esquema 9). O produto **21** foi obtido com excesso enantiomérico satisfatório e em bom rendimento.

Esquema 9



[9] Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907.

Como se pode observar pelas datas de apenas alguns dos trabalhos existentes na literatura, dedicados à síntese do fármaco Baclofen, o interesse por novas metodologias é um tema atual, sendo continuamente explorado tanto na década de noventa do último século como em anos mais recentes. Em 2007, há relatos de síntese de análogos[10] e até mesmo sobre a obtenção da forma racêmica[11]. Embora o fármaco Baclofen ainda seja comercializado na forma racêmica, é necessário que a síntese enantiosseletiva de seu isômero *R* se torne cada vez mais viável, sob o ponto de vista econômico, considerando-se que este é o estereoisômero ativo. Para tanto, é de interesse que seja proposto um número crescente de caminhos sintéticos, que permitam comparações quanto à adequação da matéria prima empregada e exeqüibilidade operacional.

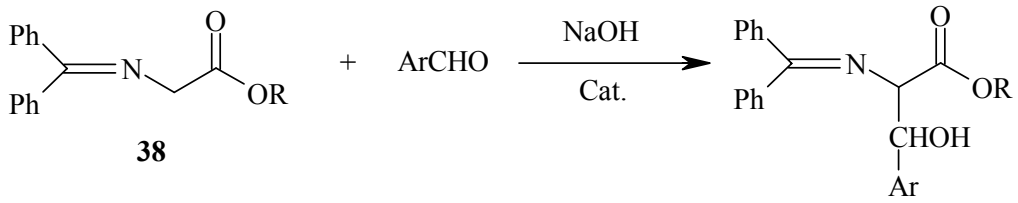
[10] Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.
[11] Yoon-Miller, S. J. P.; Opalka, S. M.; Pelkey, E. T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 827.

CAPÍTULO 3 – PREPARAÇÃO DA (2*S*, 3*R*)-(4-CLOROFENIL)-SERINA, PRECURSORA DA AZIRIDINA 1.

3.1 Tentativa de preparação da (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina por catálise de transferência de fase assimétrica.

A etapa chave da síntese por nós proposta para o fármaco Baclofen® é a formação de uma aziridina com estereoquímica definida, a ser preparada por metodologia desenvolvida em nosso laboratório, empregando como material de partida um β-hidróxi-α-aminoácido enantiomericamente enriquecido. A proposta inicial para a obtenção deste precursor baseava-se na reação aldólica de um iminoéster **38** com o p-clorobenzaldeído, em condições de catálise de transferência de fase assimétrica (CTFA), empregando catalisadores quirais (Esquema 10).

Esquema 10



38

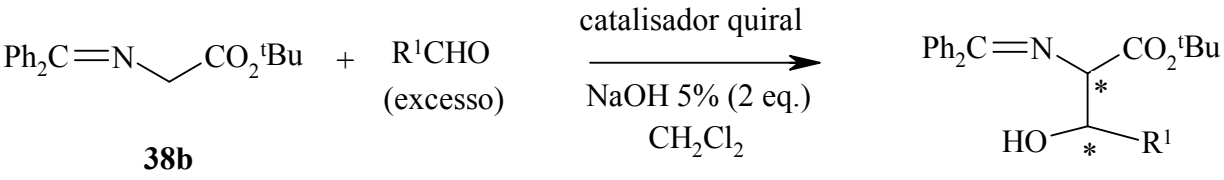
R = Et - **38a**
R = tBu - **38b**
Ar = Ph, 4-ClC_6H_4

Como precedente de literatura, havíamos encontrado o trabalho efetuado por Gasparski e Miller[12], que consistia na reação de adição aldólica da base de Schiff derivada da benzofenona e do éster terc-butílico da glicina **38b**, com diversos aldeídos, sob condições de catálise de transferência de fase. Com o objetivo de obter produtos enantiomericamente

[12] Gasparski, C. M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367.

enriquecidos, aqueles autores utilizaram, como catalisadores, sais de amônio quirais derivados de alcalóides da cinchona (Esquema 11). Pelo uso desta metodologia, foram obtidos os aldóis esperados em rendimentos moderados, mas com excessos diastereomérico e enantiomérico pouco significativos (Tabela 2).

Esquema 11



38b

catalisador quiral =

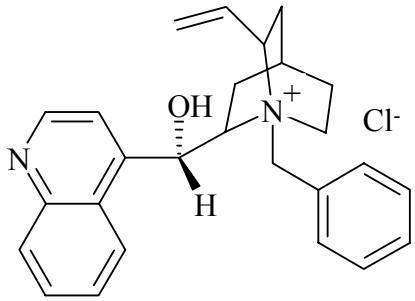
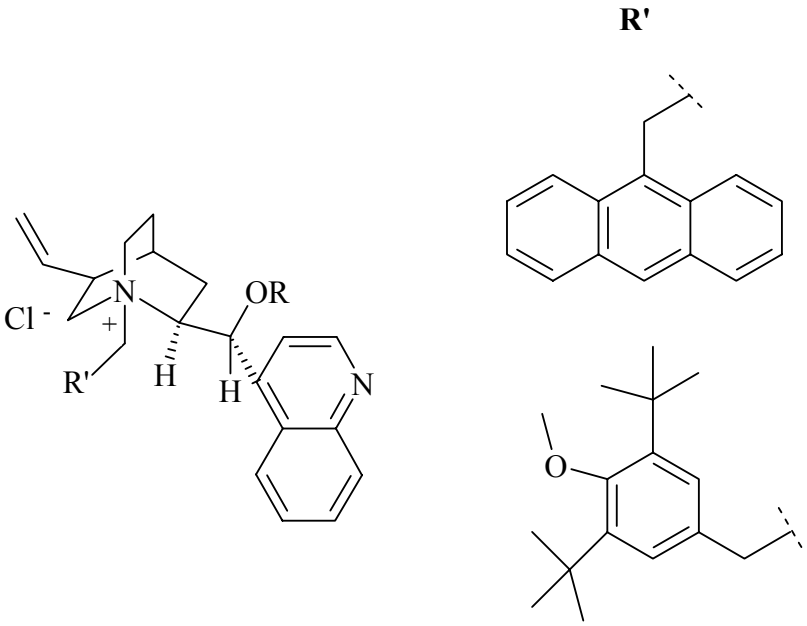


Tabela 2 – Resultados obtidos por Gasparski e Miller[12] empregando catalisadores de transferência de fase de 1ª geração

			e.e. %	
R^1CHO (R^1 =)	**Rendimento %**	**e.d. %**	***treo***	***eritro***
CH_3	46	14		
$CH_2CH_2CH_3$	54	43		
$(CH_2)_5CH_3$	81	39	12	7
$(CH_2)_2CH=CH_2$	74	40		
cis-$(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_4CH_3$	74	56		
$CH_2CH_2CO_2R$	0	-		
Ph	**92**	**0**		
CH_2CH_2Ph	76	33	6	6
$CH_2CH_2C_6H_4OCH_3$ (p)	85	40		

É interessante destacar que o único aldeído aromático empregado foi o benzaldeído e que o produto obtido era racêmico.

Com base nos resultados obtidos por Gasparski e Miller[12], optamos por empregar catalisadores mais eficientes, de segunda e de terceira gerações (Figura 3). Tais catalisadores poderiam conduzir a melhores resultados, já que vários estudos demonstraram que a eficiência de catalisadores quirais, derivados de alcalóides da cinchona, aumenta quando o substituinte ligado ao nitrogênio é volumoso e quando o grupo hidroxila alquilado[13-17].



catalisadores de 2ª geração R = benzila ou alila

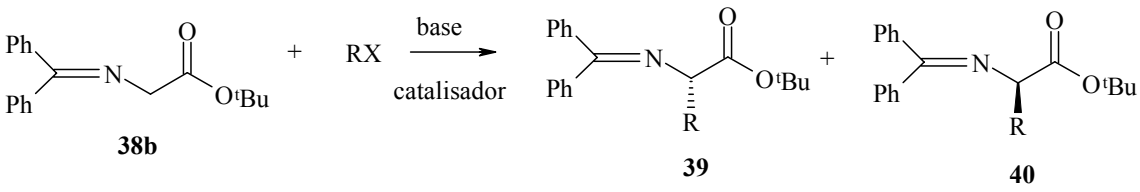
catalisadores de 3ª geração R = H, benzila ou alila e R´ = grupo volumoso

Figura 3 – Catalisadores de transferência de fase de 2ª e 3ª gerações.

[13] Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
[14] Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.
[15] O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775.
[16] Perrard, T.; Plaquevent, J. C.; Desmurs, J-R.; Hébrault, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959.
[17] Zhang, F-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097.

Em apoio à nossa hipótese, devemos citar trabalhos dedicados às reações de alquilação[13-15, 24-25] da cetimina **38b** ou em que este composto foi empregado como doador de Michael[13] e que mostraram resultados muito superiores quando foram empregados catalisadores de terceira geração, em lugar dos de primeira geração (Esquemas 12 e 13, Tabela 3).

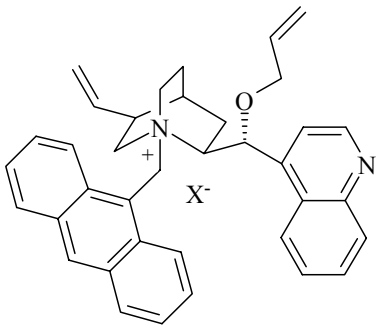
Esquema 12



38b **39** **40**

catalisadores:

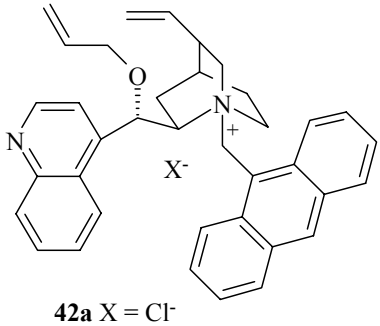
derivado da cinchonidina



41a X = Cl^-

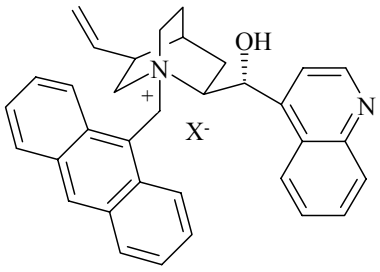
41b X = Br^-

derivado da cinchonina

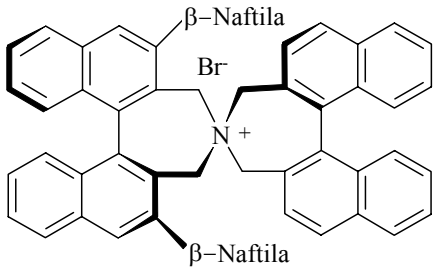


42a X = Cl^-

42b X = Br^-



43 X = Cl^-



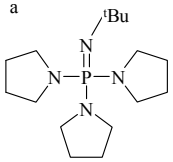
44

[18] Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. Adv. *Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288.
[19]Mase, N.; Ohno, T.; Morimoto, H.; Nitta, F.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.***2005**, *46*, 3213.

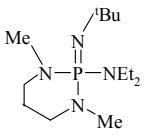
Tabela 3 - Reações de alquilação da cetimina **38b**, efetuadas por catálise de transferência de fase assimétrica.

R-X	Condições	Catalisador	ee %	Rendimento %	Referência
$CH_3(CH_2)_3I$	$CsOH.H_2O$/ CH_2Cl_2/ -78^0C	**41b**	99 (**39**)		13
PhCH2Br		**42a**	91 (**39**)	68	
		41a	89 (**40**)	63	
CH_3I	KOH aq./	**42a**	89 (**39**)	41	
	tolueno	**41a**	86 (**40**)	40	14
2-naftilCH_2Br	t.a	**42a**	86 (**39**)	75	
		41a	82 (**40**)	86	
CH_3CH_2Br	BTPP[a]/CH_2Cl_2	**41b**	89 (**39**)	89	
	-78^0C	**42b**	85(**40**)	90	
$CH_3(CH_2)_2Br$	BTPP[a]/CH_2Cl_2	**41b**	91 (**39**)	88	
	-78^0C				15
$PhCH_2Br$	BEMP[b]/ CH_2Cl_2	**41b**	91 (**39**)	88	
	-78^0C	**42b**	89 (**40**)	89	
$PhCH_2Br$	KOH aq./tolueno	**44**	96 (**40**)	93	18
	0^0C				
CH_3CH_2I	KOH aq/ 0^0C	**43**	92 (**39**)	81	19
$PhCH_2Br$		**43**	81 (**39**)	98	

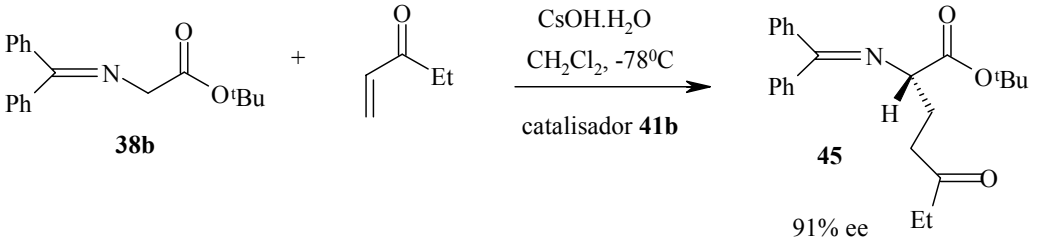
a



b



Esquema 13



No caso de um catalisador de terceira geração, o enolato da cetimina se associaria à cavidade catalítica segundo o modelo mecanístico mostrado a seguir (Figura 4). Como se pode observar, apenas uma das faces enantiotópicas do enolato estaria disponível para adição à carbonila do aldeído.

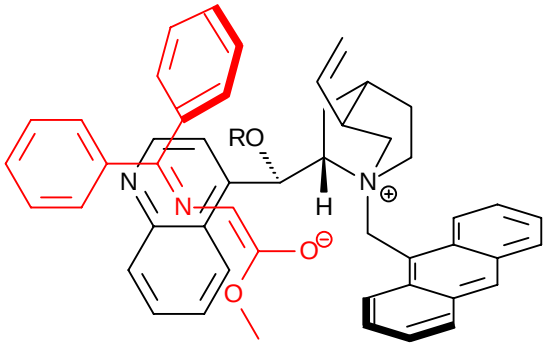


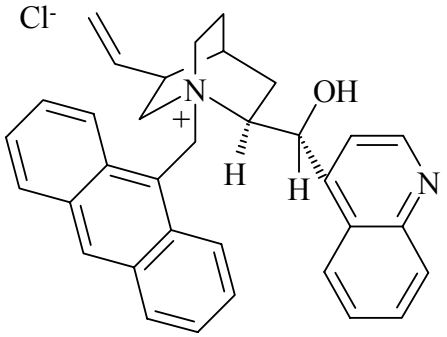
Figura 4 -Estrutura do par iônico formado entre o sal de cinchonínio e o enolato da cetimina.

Em nossas experiências iniciais (Tabela 4), empregamos, como material de partida, a cetimina do éster etílico da glicina **38a**, por se tratar de um substrato relativamente mais barato que a cetimina do éster terc-butílico da glicina **38b**. Após o estabelecimento das condições ideais, estas seriam aplicadas à cetimina do éster terc-butílico **38b**. Neste estudo, em que o composto carbonílico era o benzaldeído, foram empregados dois catalisadores de transferência de fase quirais, por nós preparados **A** e **B**[20] (Figura 5) e também os catalisadores cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC), brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio (BMEB), cloreto de benzilcinchonínio (CBC) e cloreto de cetiltrimetilamônio (CCTA), disponíveis comercialmente.

Na tabela que se segue, estão resumidos os principais resultados destas experiências preliminares, efetuadas à temperatura ambiente, variando-se o tipo de catalisador e a proporção dos reagentes.

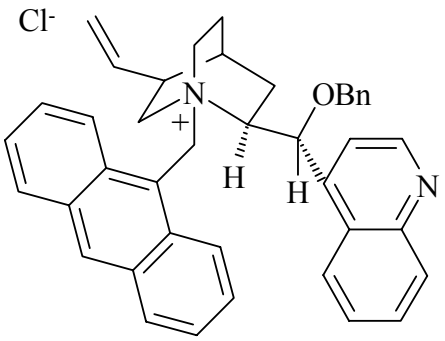
---

[20] Corey, E. J.; Xu , F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.



Catalisador **A**

cloreto de *N*-9-antracenilmetilcinchonidínio



Catalisador **B**

cloreto de *O*-(9)-benzil-*N*-9-antracenilmetilcinchonidínio

Figura 5 – Catalisadores assimétricos empregados nas reações aldólicas

Tabela 4 - Reação aldólica entre o benzaldeído e a cetimina **38a**.

Entrada[a]	**Solvente**	**n° de equivalentes de benzaldeído**	**Tempo(h)**	**Catalisador**[b]	**Conversão**[c,d] **(%)**
1[e]	tolueno	2	2	-	-
2	tolueno	2	5	TEBAC	<10
3	tolueno	2	4	A	-
4	DCM	5	3,5	CBC	30-40
5	DCM	2,5	4	CBC	30-40
6	DCM	1,2	5	A	-
7	DCM	2,5	5	A	~30
8	DCM	5	3	A	~30
9	DCM	5	5	A	~30
10	DCM	2,5	5	B	<10
11	DCM	2,5	2	BMEB	20-30
12	DCM	2,5	4,5	BMEB	~30

[a] Reações foram feitas a t.a, base: 200% mol de NaOH aq (5%). [b] 10% em mol [c] relação *syn: anti* 1:1 [d] Estimada por RMN de ^{1}H. [e] t=0^{0}C e base: 10% mol de NaOH aq (1%).

Como se pode observar, os rendimentos de produto foram muito baixos e determinados de forma bastante aproximada, já que não foi possível isolar os produtos formados, estimando-se a taxa de conversão pelo espectro de RMN de ^{1}H do produto bruto. Por se tratar de espectro muito complexo, com sinais sobrepostos (Figura 6), as estimativas podem ser consideradas bastante imprecisas.

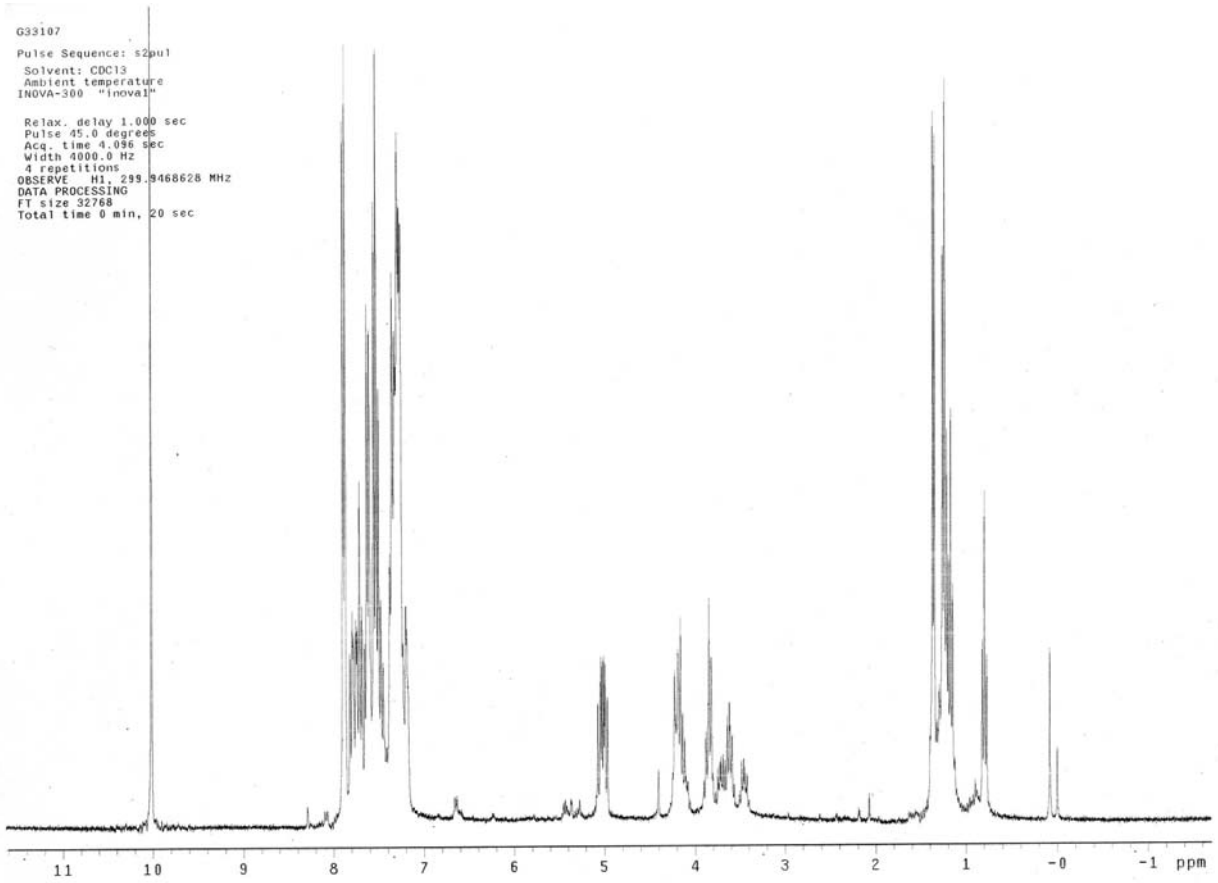


Figura 6 – Espectro de RMN de ^{1}H do bruto de reação com a cetimina **38a**.

Com o objetivo de obter um espectro de RMN de ^{1}H de produto bruto menos confuso e, ao mesmo tempo, aumentar a taxa de conversão, passamos a efetuar reações de adição aldólica entre o benzaldeído e a cetimina **38b**. Esta imina é menos sensível à hidrólise do grupo éster e, quanto ao produto, o sinal do grupo *terc*-butila, no espectro de RMN de ^{1}H, é um singleto, em lugar dos quartetos e do tripleto resultantes do emprego da cetimina **38a**. Além disso, decidimos efetuar reações na ausência de solvente que, em condições de catálise de transferência de fase, são muito mais rápidas do que aquelas efetuadas com a adição de solvente.

Há vários relatos na literatura de diversos tipos de reações efetuadas em condições de CTF na ausência de solvente como, por exemplo, alquilação[21-24], transesterificação[25], síntese de β-cetossulfonas a partir de cetonas[26], condensação de arilacetonitrilas a aldeídos[27], etc.

Os resultados por nós obtidos para as experiências, utilizando 38b e na ausência de solvente, estão sumariados na tabela 5.

Tabela 5 - Reação aldólica entre o benzaldeído e a cetimina **38b**.

Entrada[a]	**Solvente**	**n° de equivalentes de benzaldeído**	**Tempo(h)**	**Catalisador (10% mol)**	**Conversão**[b,c] **(%)**
13	DCM	5	5	BCC	-
14	DCM	2,5	5	A	-
15	-	2,5	4	A	81
16	**-**	**2,5**	**2**	**A**	**89**
17	-	2,5	2	A[d]	87
18	**-**	**2,5**	**2**	**-**	**60**
19	-	2,5	2	B	86
20	-	2,5	2	BMEB	86

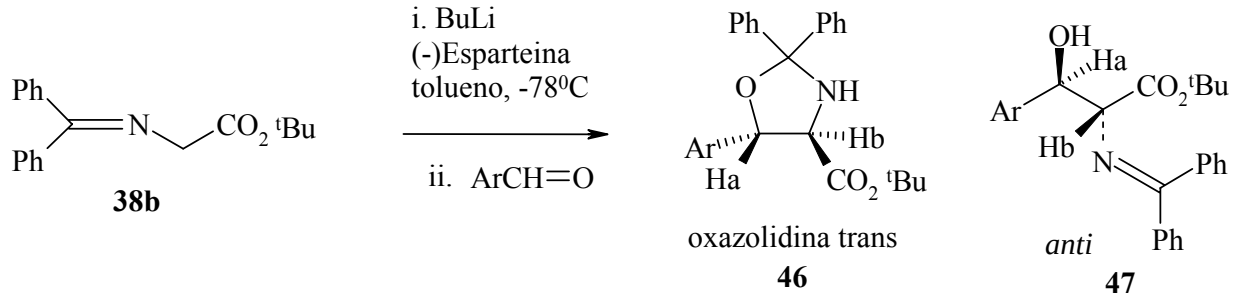
[a] As reações foram feitas a t.a, base: 200% mol de NaOH aq (5%). [b]Estimado por RMN de ^{1}H. [c] relação *syn: anti* 1:1 [d] 20% em mol de catalisador.

A análise da tabela 5 demonstra que, embora as reações não se processem na presença de diclorometano, bons resultados foram obtidos na ausência de solvente. Na realidade, o benzaldeído, que é líquido à t.a, atua como solvente da reação. Observa-se também que a reação é catalisada, uma vez que na presença de catalisador o rendimento passou a ser 89%, contra 60% na ausência de catalisador. Por outro lado, a estrutura/natureza do catalisador não possui grande influência na taxa de conversão, pois os rendimentos obtidos empregando os quatro catalisadores, de estruturas diferentes, são semelhantes.

[21] Barry, J.; Bram, G.; Decodts, G.; Loupy, A.; Pigeon, P.; Sansoulet, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5407.
[22] Bram, G.; Loupy, A.; Sansoulet, J. *Israel J. Chem.* **1985**, *26*, 291.
[23] Platser, N.; Galons, H.; Bensaid, Y.; Miooque, M.; Bram, G. *Tetrahedron* **1987**, *43, 2108.*
[24] Bu, X.; Jing, H.; Wang, L.; Chang, T.; Jin, L.; Liang, Y. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *259*, 121.
[25] Barry, J.; Bram, G.; Petit, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4567.
[26] Kumar, D.; Sundaree, S.; Rao, V. S.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4197.
[27] Guillot, R.; Loupy, A.; Meddour, A.; Pellet, M.; Petit, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10129.

A reação de adição entre a cetimina **38b** e o benzaldeído havia sido relatada por McMillan e Molinsk[28]em meio homogêneo, utilizando BuLi/THF e esparteína como aditivo. Aqueles autores apresentaram dados espectroscópicos (RMN de ^{1}H) para os dois produtos formados naquela reação, qual sejam um aldol e uma oxazolidina. No entanto, ao registrar os espectros de RMN de ^{1}H para os produtos brutos de nossas reações, observamos reprodutibilidade, mas total discordância com os dados espectroscópicos apresentados por MacMillan e Molinski[28], que obtiveram, como produtos de reação, uma oxazolidina *trans* **46** e um aldol aberto de configuração relativa *anti* **47** (Esquema 14).

Esquema 14



Ar	Rendimento Global %	**46:47**	ee (**46**)	ee (**47**)
Ph	71	1,9:1	57	56
2-naftila	69	3:1	52	55
2-furila	75	2,5:1	53	50

Os sinais característicos da oxazolidina *trans* **46** são um par de dubletos, em δ = 5,15 e 4,18 ppm, atribuíveis aos hidrogênios Ha e Hb, respectivamente, enquanto que os sinais análogos, para o aldol aberto **47**, são dubletos em δ = 5,21 e 4,05 ppm. No nosso caso,

[28] MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1883.

pudemos identificar no espectro do produto bruto, três pares de dubletos, em δ = 4,88 e 3,73 ppm, em δ = 5,25 e 4,09 ppm e em δ = 5,00 e 4,10 ppm. Além disso, com o passar do tempo e novo registro, observou-se um aumento dos dubletos em 5,00 e 4,10 ppm, em detrimento dos dubletos em δ = 5,25 e 4,09 ppm, que diminuíam sensivelmente (Figura 7).

Os fatos relatados acima nos levaram a propor a formação de três produtos, uma oxazolidina, um aduto aberto de configuração relativa *syn*, que permaneceria na forma aberta e um aduto de configuração relativa *anti* que sofreria gradativa ciclização (Esquema 15).

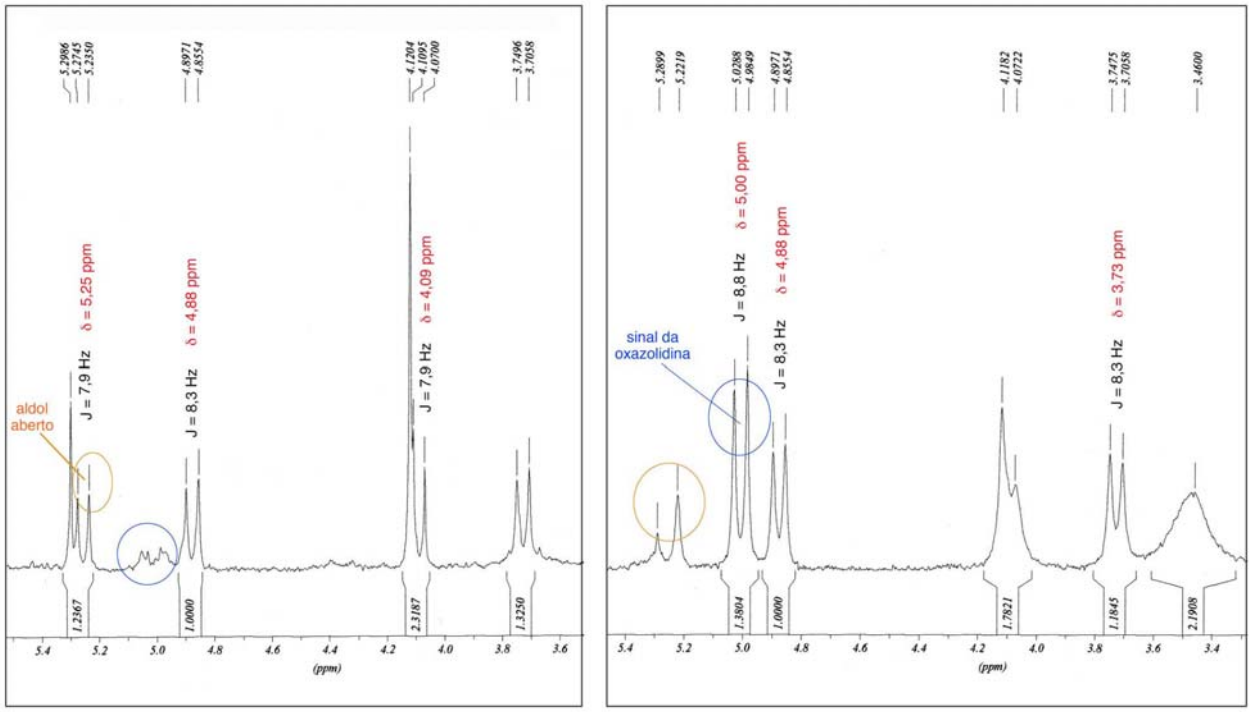
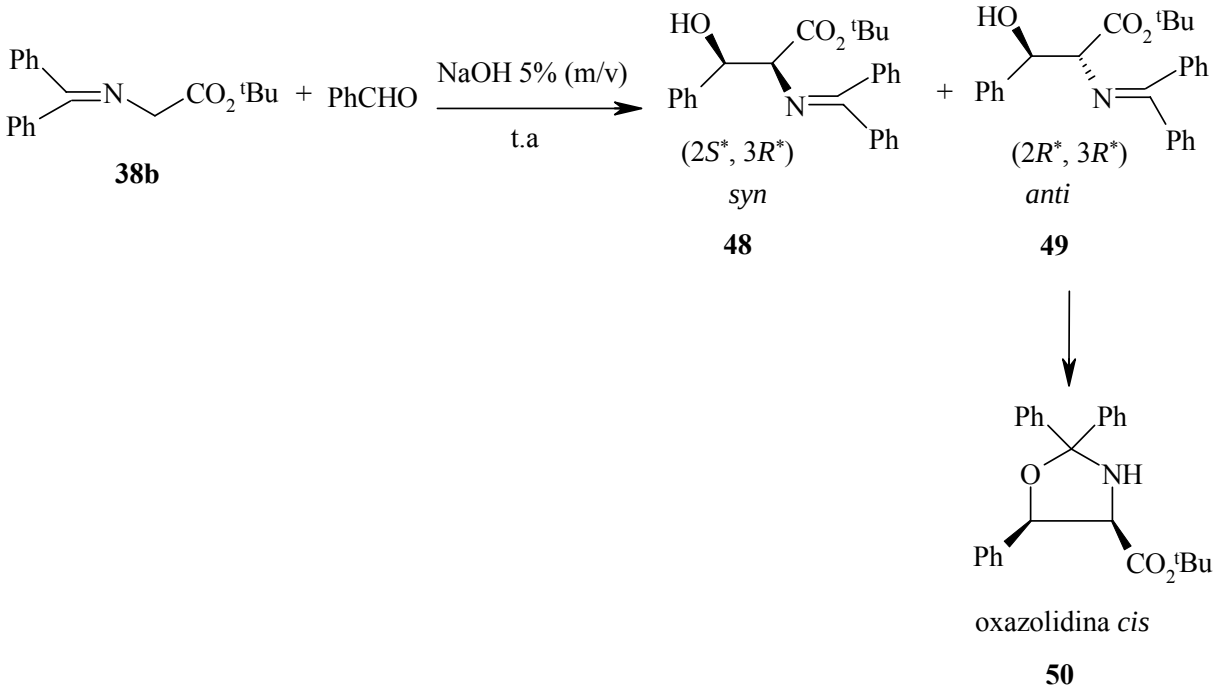


Figura 7 - Espectro de RMN de ^{1}H do produto bruto da reação aldólica entre **38b** e benzaldeído, na ausência de solvente.

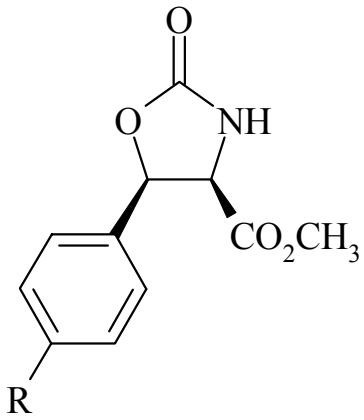
Esquema 15



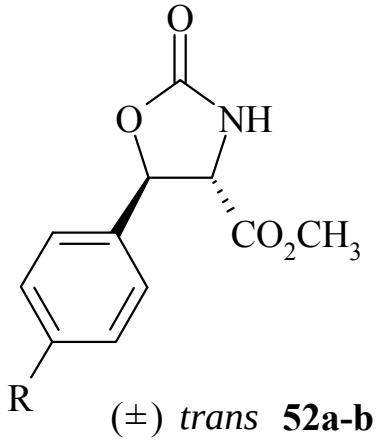
Cabe ressaltar que esta oxazolidina *cis* **50** é inédita e um raro exemplo deste tipo de composto. Um aspecto importante a ser destacado é que o deslocamento químico dos hidrogênios da terc-butíla, para este composto (0,96 ppm), tem um valor muito menor do que o observado para o mesmo grupo na oxazolidina *trans* **46** (1,43 ppm). Esta diferença pode ser atribuída ao efeito anisotrópico do substituinte aromático, blindando os hidrogênios do grupo terc-butíla.

Como precedente de literatura[29] há um relato sobre *cis* oxazolidinonas **51a-b**, que também apresentam, no espectro de RMN de ^{1}H os hidrogênios do grupo metoxila mais blindados do que os das *trans* oxazolidinonas **52a- b** (Figura 8).

[29] Hamersak, Z.; Sepac, D.; Ziher, D.; Sunjie, V. *Synthesis* **2003**, *3*, 375.



(±) *cis* **51a-b**



(±) *trans* **52a-b**

deslocamento químico em ppm dos hidrogênios dos prótons metílicos do grupo metoxila

R =	H (a)	Cl (b)
cis	3,17	3,21
trans	3,81	3,89

Figura 8 – Estrutura e deslocamento químico dos hidrogênios do grupo metoxila das oxazolidinonas **51-52**[29].

Nas reações aldólicas em que se empregou o benzaldeído não foi observado excesso diastereomérico e quando se empregou catalisador quiral não apresentou excesso enantiomérico.

Paralelamente às experiências descritas, efetuamos experiências análogas utilizando o sistema cetimina **38b** e p-clorobenzaldeído. Este aldeído mostrou-se pouco reativo à temperatura ambiente e na presença de solvente (tolueno e diclorometano) e, quando não se utilizou solvente, foi necessário aquecer o sistema a 60^0C, para fundir a mistura dos dois reagentes sólidos, permitindo, assim, a agitação do sistema reacional. A tabela 6 sumaria os resultados obtidos nestas experiências.

Tabela 6 - reações aldólicas entre a cetimina **38b** e o p-clorobenzaldeído.

reação[a]	**solvente**	**tempo(h)**	**catalisador (10% mol)**	**conversão (%)**	***syn:anti***
21[b]	DCM	5,5	A	-	
22[b]	DCM	6	A (20%mol)	-	
23[c]	DCM	30	CCTA	43	2:1
24	-	3	-	91	2:1
25	tolueno	3	-	-	
26	tolueno	9,5	-	-	
27	tolueno	9,5	BMEB	30	2:1

[a]As reações foram efetuadas a 60^0C, base: 200% em mol de NaOH 5% (2eq.) 2,5 eq. de aldeído.[b] Refluxo. [c]NaOH sólido (15% em mol).

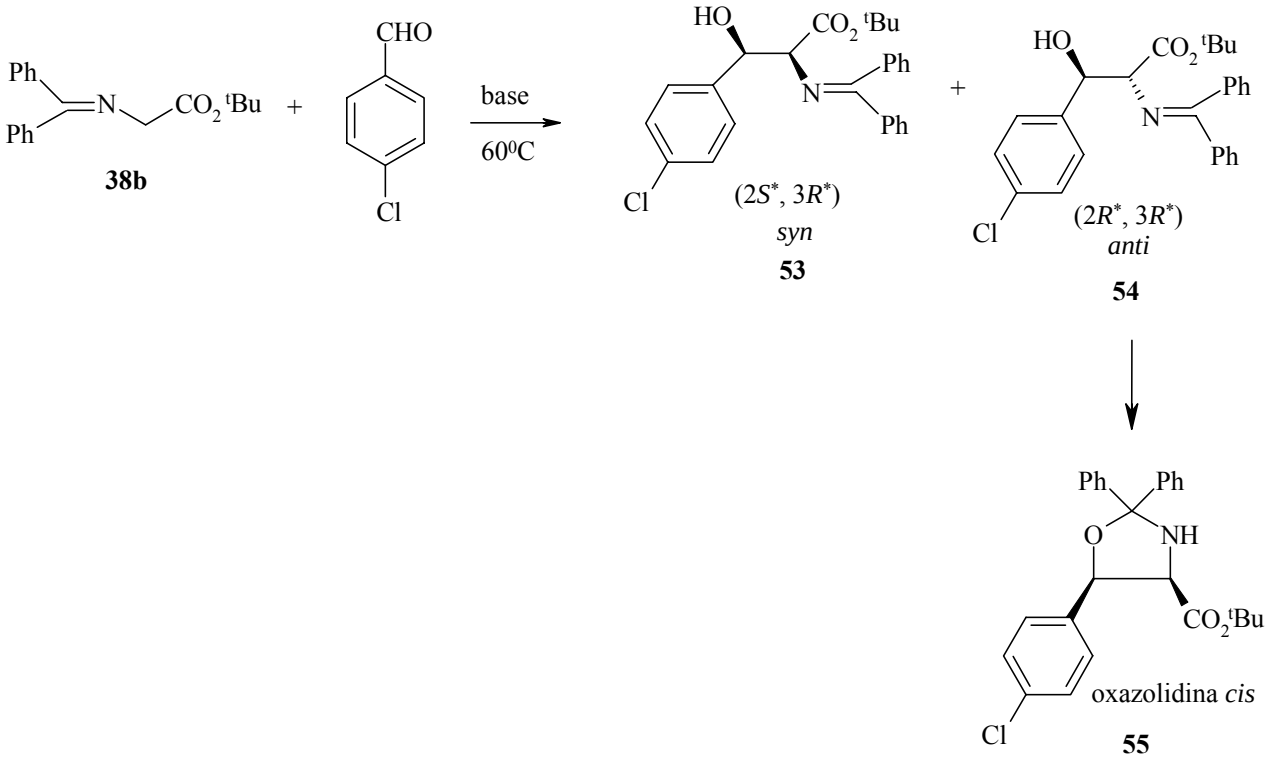
Como se pode observar, a reação efetuada a 60^0C e na ausência de solvente resulta em excelente rendimento de produto com cerca de 30% de excesso diastereomérico, contrariamente às reações de **38b** com benzaldeído, em que não se observou preponderância de qualquer dos dois possíveis diastereoisômeros. Contudo, devido ao fato de a reação ocorrer velozmente sem o auxílio do catalisador, não se observou a formação de produtos com excesso enantiomérico. Desta maneira, os produtos por nós obtidos são racêmicos, mesmo aqueles produtos obtidos ao se empregar solvente.

O espectro de RMN de ^{1}H dos produtos brutos das reações apresentava grande semelhança com aquele obtido para o sistema **38b**/benzaldeído. Assim, três conjuntos de dubletos eram inicialmente observados, com significativo aumento de um dos conjuntos em detrimento do outro. Outra semelhança se refere à presença de um singleto, atribuível à ressonância dos prótons do grupo *terc*-butila, em deslocamento químico menor do que o usual relatado para os aldóis análogos.

Em analogia ao proposto para as reações da cetimina **38b** com benzaldeído, para aquelas em que se utilizou p-clorobenzaldeído haveria a formação preponderante de um aduto

aberto de estereoquímica *syn* e de um aduto *anti*, que sofreria ciclização, dando origem a uma oxazolidina *cis* (Esquema 16).

Esquema 16



De fato a difração de raios-X de um dos compostos isolados da mistura reacional, o composto **55**, mostrou que se tratava de uma oxazolidina *cis* (Figura 9).

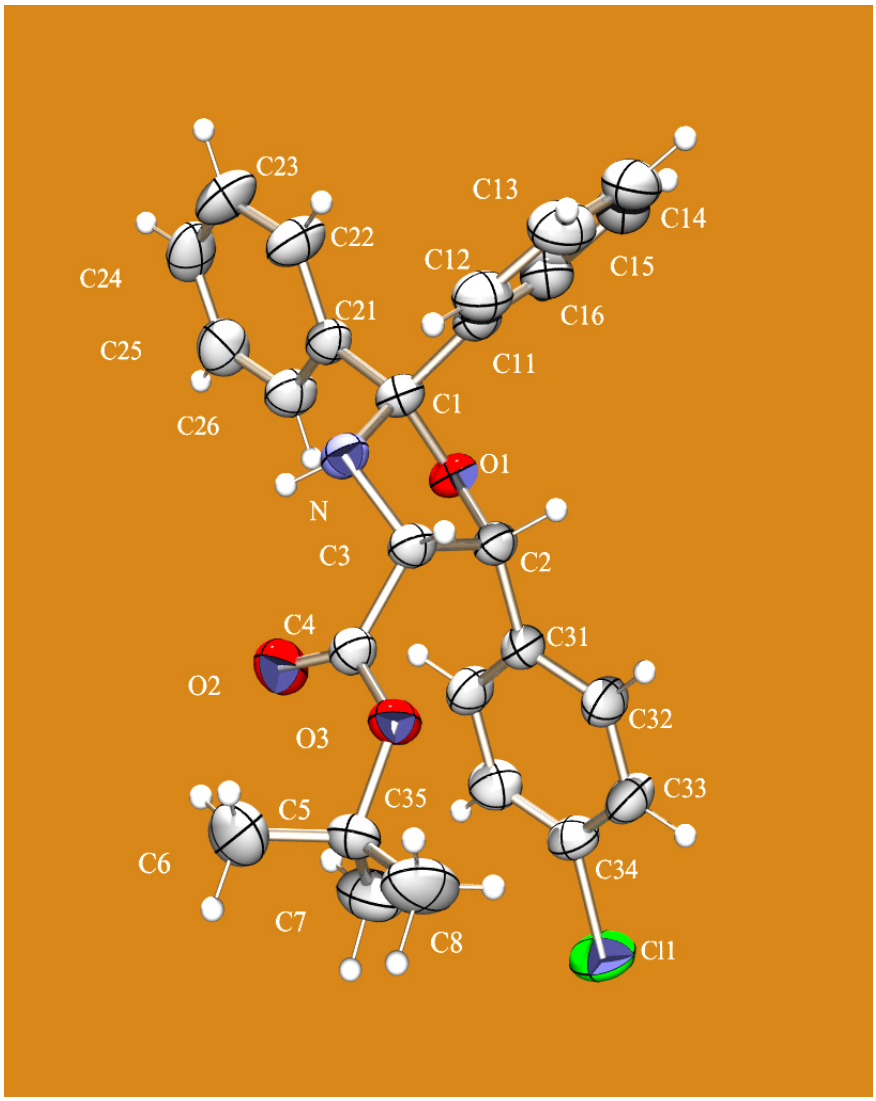
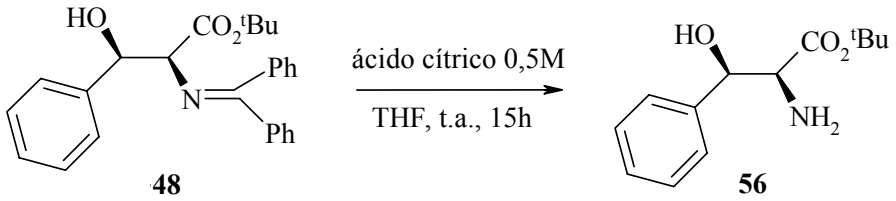


Figura 9-Estrutura obtida pela difração de raios-X para a oxazolidina *cis*, derivada do p-clorobenzaldeído e da imina **38b**.

Por outro lado, a estereoquímica *syn* do aldol aberto **48** (Ar = Ph) foi comprovada pelo tratamento deste produto isolado com ácido cítrico em THF. Desta forma, foi possível obter o éster *terc*-butílico do β-hidróxi-α-aminoácido correspondente **56**, para o qual há dados espectroscópicos relatados na literatura[30] (Esquema 17).

[30] Ooi, T.; Kameda, M.; Tanigushi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 9685.

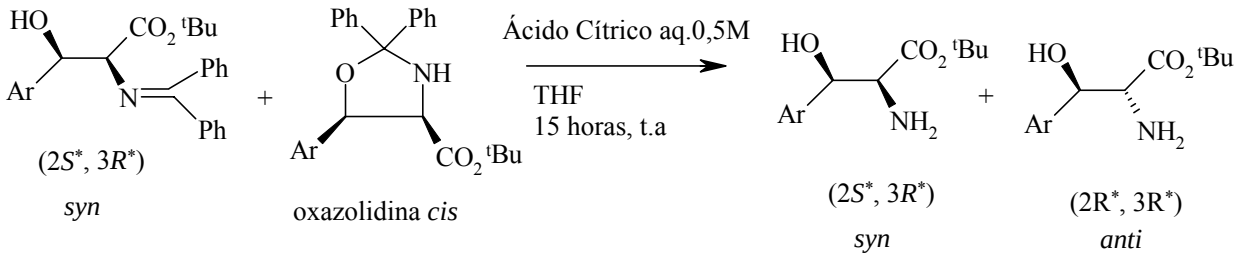
Esquema 17



48 **56**

Cabe ressaltar que a hidrólise dos produtos brutos das reações de adição em que empregou benzaldeído ou p-clorobenzaldeído, também efetuada com ácido cítrico em THF/H_2O, conduziu a uma mistura dos β-hidróxi-α-aminoésteres, *syn* e *anti*, na mesma proporção originalmente observada para os adutos *syn* e oxazolidinas que lhes deram origem, respectivamente (Esquema 18). A título exemplificativo, o espectro do produto bruto da reação de hidrólise, para o caso do benzaldeído, é apresentado na figura 10.

Esquema 18



Ar	***syn : anti***
Ph	~1:1
4-Cl-C_6H_4	~2:1

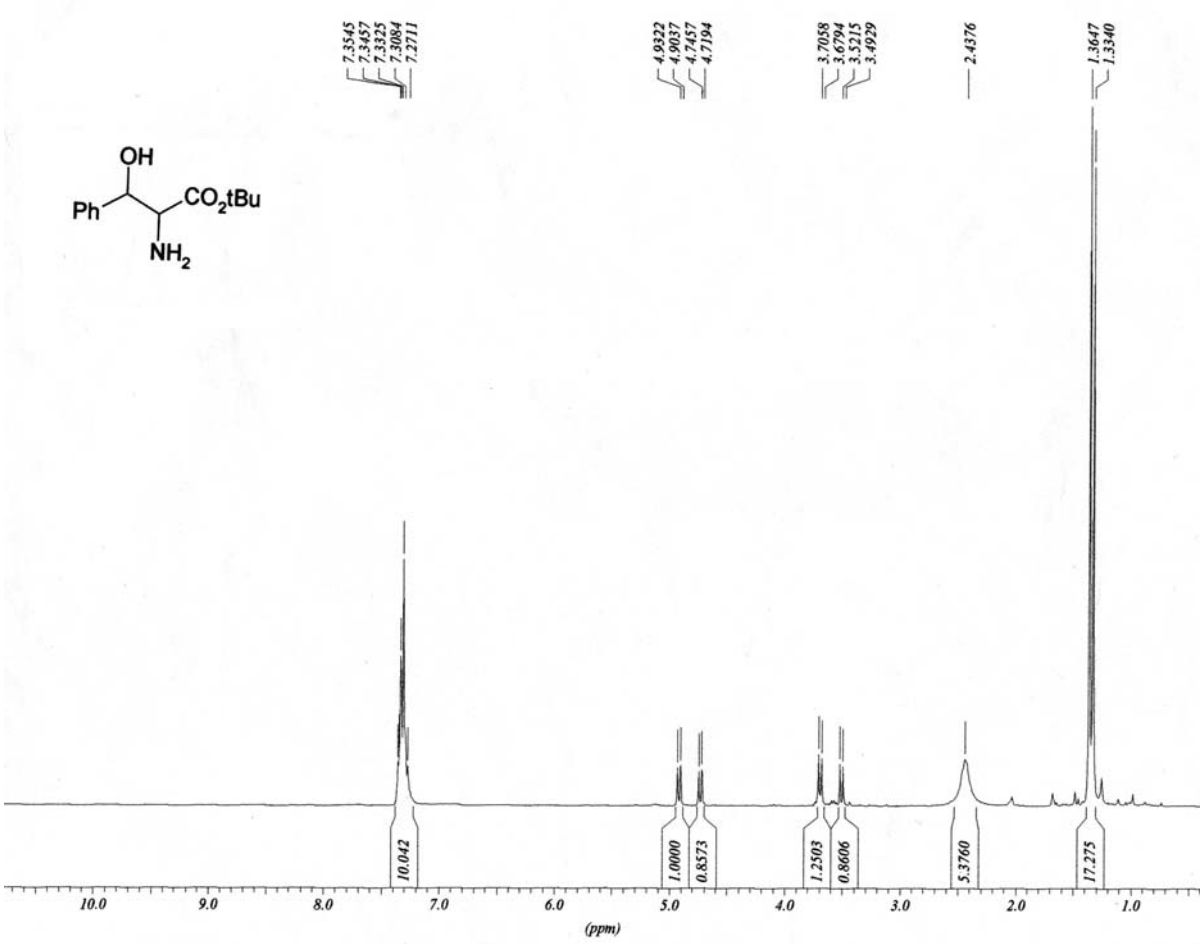


Figura 10 – Espectro de RMN de ^{1}H para os produtos de hidrólise do produto de cetimina **38b** e benzaldeído.

Tendo em mãos estes resultados, tornou-se possível, pela análise dos espectros de RMN de ^{1}H dos produtos brutos das reações de adição aldólica, para os sistemas **38b**/benzaldeído e **38b**/p-clorobenzaldeído, fazer as atribuições mostradas na figura 11.

RMN de ^1H - deslocamento químico em ppm

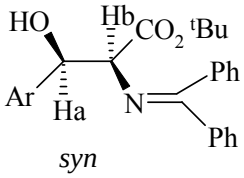
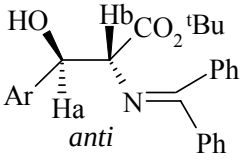
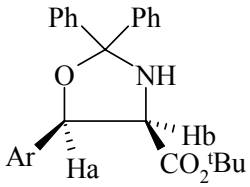
	Ar = C_6H_5			Ar = 4-Cl-C_6H_5		
	Ha	Hb	^{t}Bu	Ha	Hb	^{t}Bu
 *syn*	4,88	3,73	1,36	4,85	3,69	1,37
 *anti*	5,25	4,09	1,43	5,24	4,06	1,43
	5,01	4,10	0,96	4,97	4,08	1,01

Figura 11 – Deslocamentos químicos dos produtos das reações aldólicas para os sistemas **38b**/benzaldeído e **38b**/p-clorobenzaldeído.

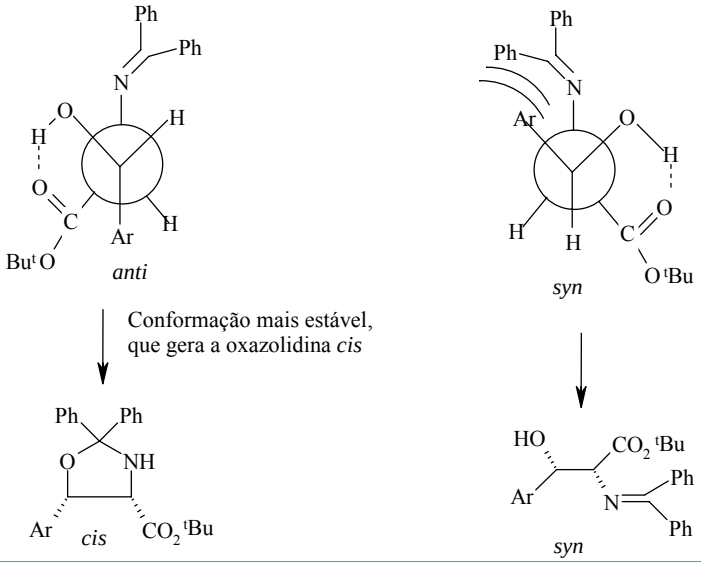
Neste ponto, tornava-se necessário tentar explicar a formação do aldol *syn* e da oxazolidina *cis*, ambos inéditos, obtidos nas condições reacionais empregadas neste trabalho.

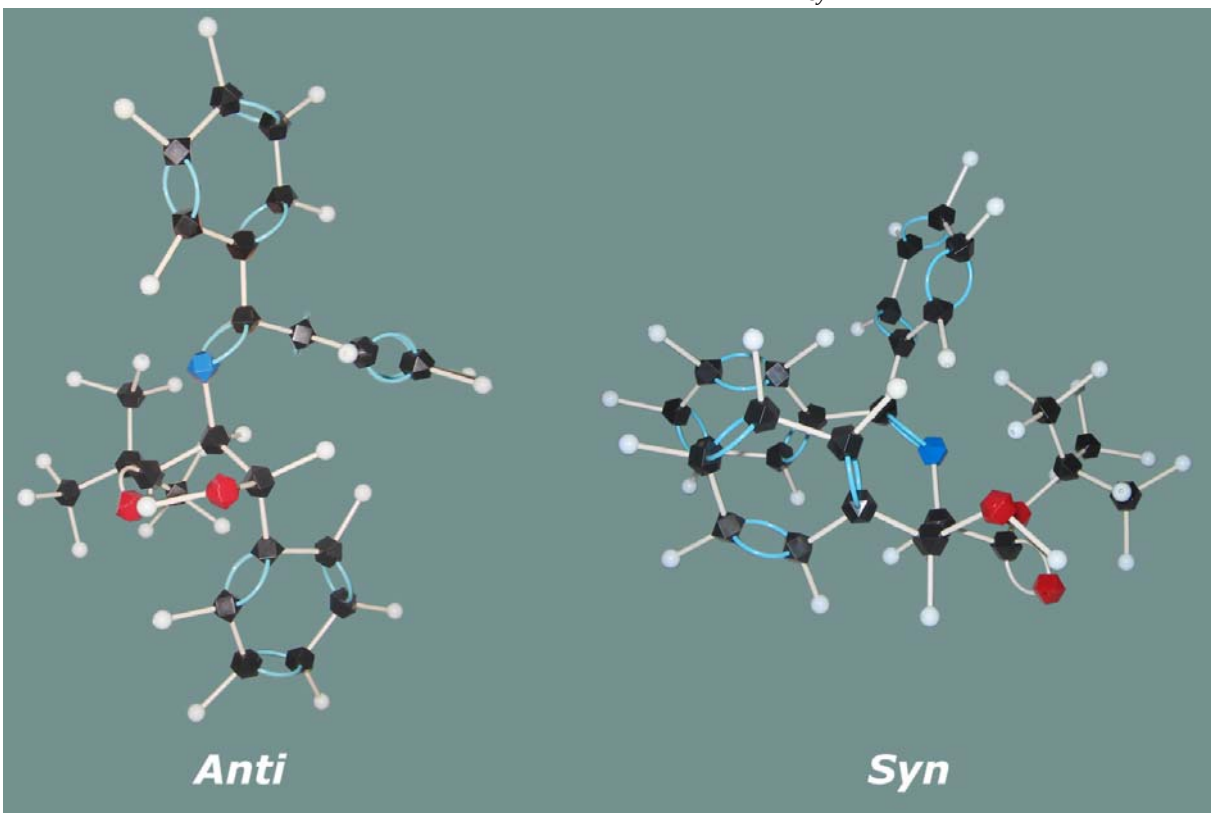
Através da análise de modelos moleculares, é possível deduzir a existência de uma conformação do aldol *anti*, em que há uma ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do aldol e o oxigênio da carbonila (Esquema 19). Esta conformação seria estável, já que os grupos mais volumosos estariam afastados. É importante destacar que esta, dentre as conformações possíveis, é aquela que permite o fechamento do anel, pela aproximação do carbono imínico à hidroxila do aldol, sem que haja repulsão entre os grupos.

No caso do aldol *syn* e analisando a conformação em que pode formar-se uma ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do aldol e o oxigênio da carbonila, verifica-se uma

grande repulsão entre os grupos fenila imínicos e o anel aromático. Isto dificultaria o fechamento do anel, uma vez que a aproximação do oxigênio do grupo hidroxila ao carbono imínico é dificultada estericamente, permanecendo assim, o aldol *syn* na forma aberta (Esquema 19).

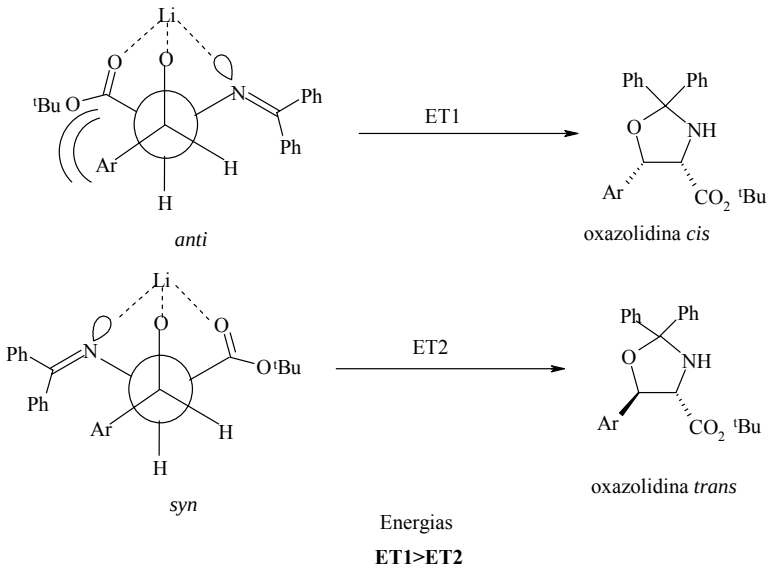
Esquema 19





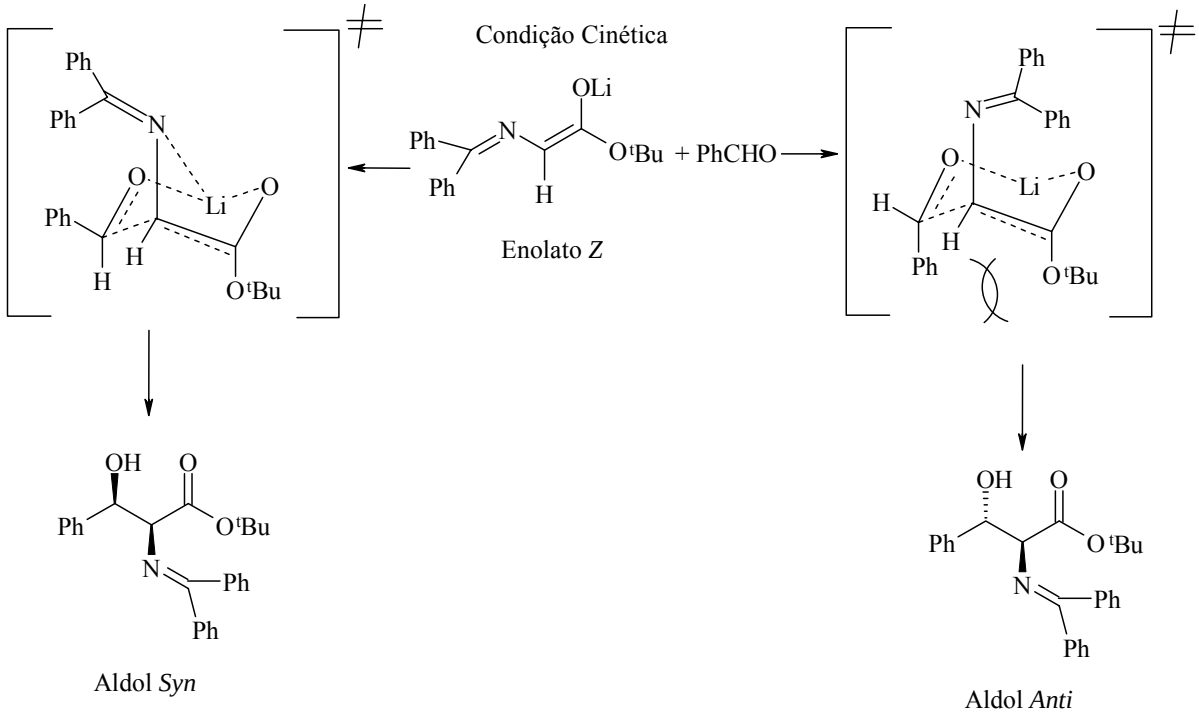
O fato de MacMillan e Molinski[28] terem obtido produtos de estereoquímica contrária poderia ser explicado pelas diferenças de energia entre os estados de transição que levariam à formação das oxazolidinas. Cabe ressaltar que os referidos autores trabalharam em meio homogêneo e empregaram como aditivo quiral a esparteína. Em suas experiências, uma vez que a base empregada era *n*-BuLi, em quantidade estequiométrica, o aldolato e não o aldol estaria presente ao final da reação. Para este aldolato poderia ser proposta, uma coordenação de três pontos entre o lítio, o oxigênio do aldolato, o oxigênio da carbonila e o par eletrônico do nitrogênio (Esquema 20). Pela análise de modelos moleculares, é possível verificar que no caso do aldolato *anti*, que geraria a oxazolidina *cis*, há uma grande repulsão entre o grupo terc-butílico e o anel aromático. Desta forma, o estado de transição que conduziria à oxazolidina, que guardaria semelhança com o aldolato, seria mais energético para o caso do aldol *anti*. Já no caso do aldolato *syn*, que daria origem à oxazolidina *trans*, a energia do estado de transição para a ciclização seria menor, independente de o estado de transição ser precoce (com estrutura mais parecida com a do reagente) ou tardio (estrutura mais parecida com a do produto).

Esquema 20



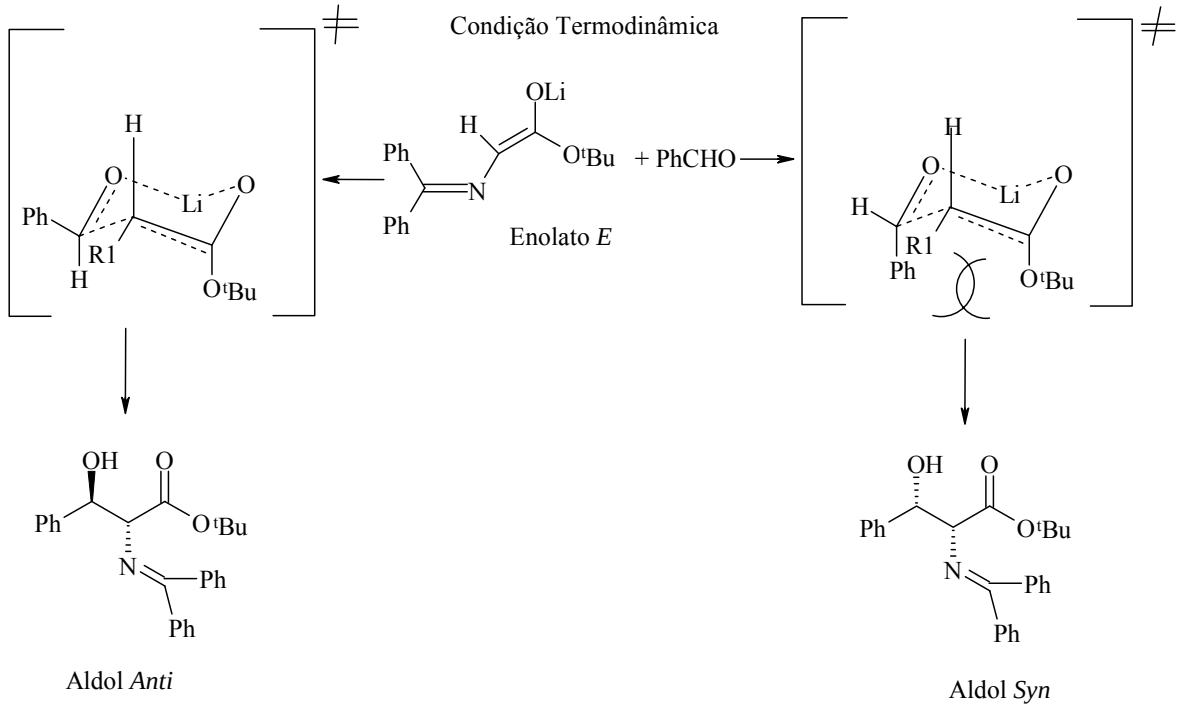
No que tange à formação preponderante da oxazolidina, originada do aldol *syn*, quando se utilizou a base *n*-BuLi, tal resultado parece ser decorrente do fato de, a baixa temperatura e na presença do contra íon lítio, preponderar o enolato de configuração *Z*. De fato, a captura, na forma de enóis de silício, dos enolatos formados a partir da *N*,*N*-dimetilglicina, semelhante à imina em questão, sob tais condições, mostrou uma relação enolato *Z*: enolato *E* de 66:34[31]. De acordo com o modelo de Zimmerman-Traxler, o enolato *Z*, preponderante sob condição cinética, deve de fato conduzir prioritariamente ao aldol *syn*, contrariamente ao enolato *E*, preponderante sob condição termodinâmica (Esquemas 21 e 22).

Esquema 21



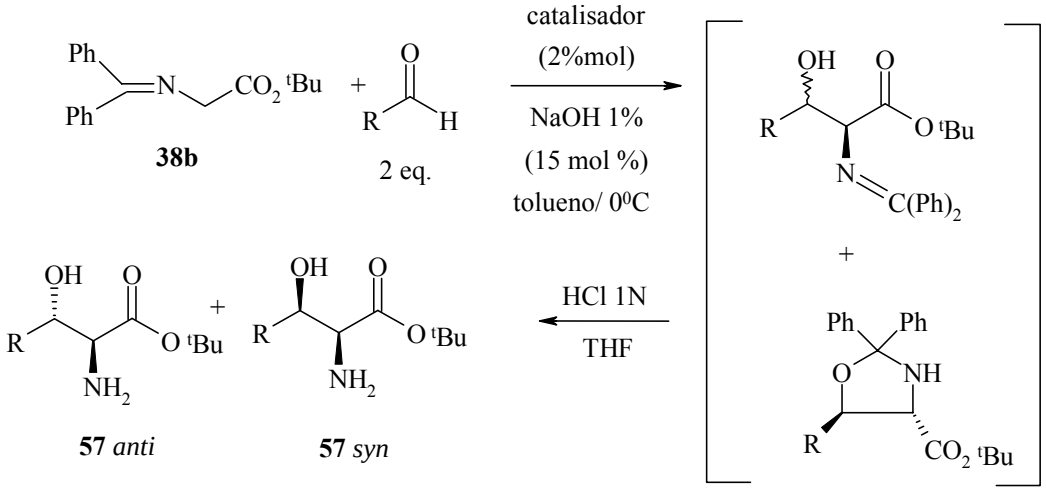
[31] Georg, G. I.; Akgun, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5521.

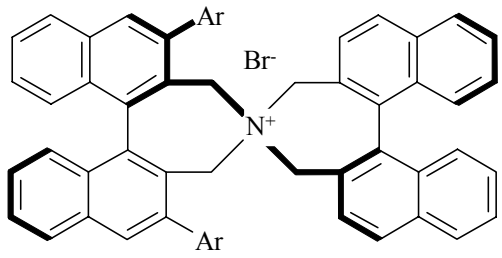
Esquema 22



A formação preferencial de enolatos *E* ou *Z* tem reflexos diretos sobre a diastereosseletividade deste tipo de reação, mesmo na ausência de bons agentes quelantes como o cátion lítio. Como exemplo, podemos citar o trabalho de Ooi et al.[30], que realizaram uma série de reações aldólicas empregando a imina **38b**, aldeídos, na sua maioria alifáticos (Esquema 23), e novos catalisadores de transferência de fase quirais, providos de simetria C_2. Podemos observar que a reação é altamente diastereosseletiva e enantiosseletiva, exceto quando se emprega o benzaldeído (Tabela 7).

Esquema 23





catalisador *(R,R)*

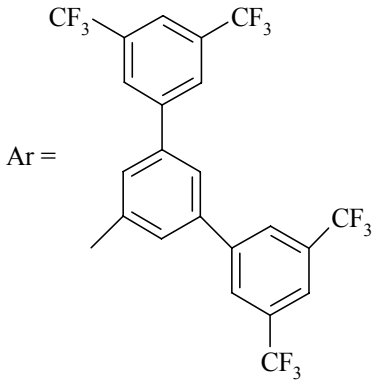


Tabela 7 – Reação aldólica, sob condições de CTFA[30]

R	Tempo (h)	Rendimento %	57 *Anti*:*syn*[a]	57 (*anti*) ee (%)[b]
$PhCH_2CH_2$	1,5	82	96:4	98
$CH_3(CH_2)_4CH_2$	10	80	94:6	97
$CH_3(CH_2)_3CH_2$	10	79	⟩96:4	97
$^{i}Pr_3SiOCH_2$	4,5	73	96:4	98
$BnOCH_2CH_2CH_2$	2	83	96:4	96
$(CH_3)_2CHCH_2$	10	64	⟩96:4	96
$CH_2{=}CHCH_2CH_2$	3	82	96:4	98
CH_3	8	54	⟩96:4	99
$(CH_3)_2CH$	10	39	⟩96:4	98
$(CH_3)_2CH$	5	70	96:4	98
c-C_6H_{11}	3	83	⟩96:4	98
Ph	**10**	**58**	**47:53**	**25**

[a]Determinado por RMN de ^{1}H. [b] Excesso enantiomérico determinado após conversão à oxazolidina-2-tiona.

Os excessos diastereoméricos foram atribuídos, pelos referidos autores, à formação seletiva do enolato *E*. O modelo de estado de transição acíclico estendido pode sugerir que, neste caso, o aldol *anti* é favorecido, devido à grande repulsão entre o grupo R e o catalisador de transferência de fase assimétrico, particularmente volumosos (Figura 12).

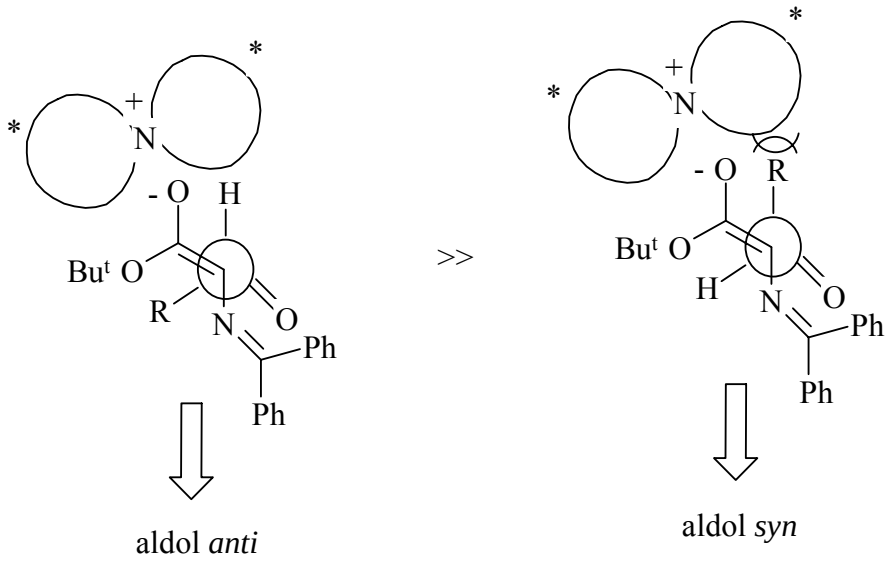


Figura 12 – Modelo para o estado de transição acíclico.

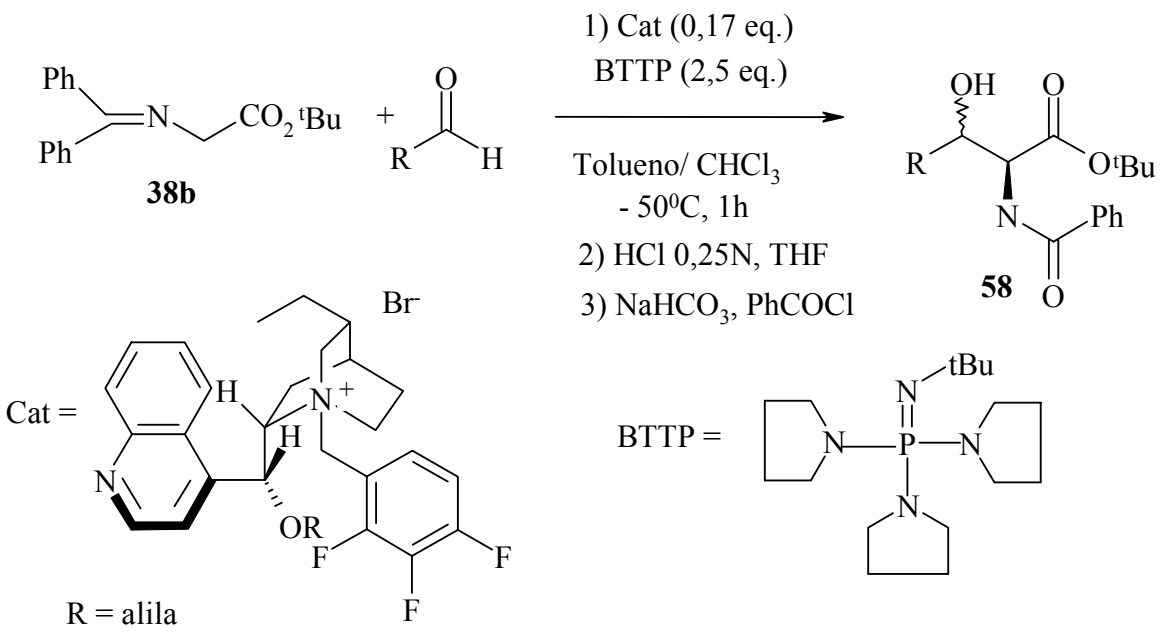
É interessante notar que, no caso em que foi empregado o benzaldeído, a repulsão entre o grupo R e o grupo *terc*-butila deve ser pronunciada, provocando uma diminuição e inversão na diastereosseletividade observada, com leve predominância do estereoisômero *syn*. Eventualmente, tal resultado poderia ser atribuído ao balanço entre repulsão estérica e ocorrência de interações π-π entre os anéis aromáticos do aldeído e do catalisador.

Por outro lado, pode haver perda de diastereosseletividade, em função de outros fatores, mesmo que haja formação predominante de um dos dois enolatos possíveis. Este tipo de fenômeno é ilustrado pelo trabalho de Mettath et al.[32] que, em 2004, efetuaram a reação de adição aldólica entre o composto **38b** e aldeídos, em condições de catálise de transferência de

[32] Mettath, S.; Srikanth, G. S.; Dangerfield, B. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 6489.

fase, empregando catalisadores derivados de alcalóides da cinchona e, como base, fosforanas, comumente chamadas de bases de Schwesinger (Esquema 24).

Esquema 24



Os resultados obtidos por Mettath et al.[32] estão sumariados na tabela 8, observando-se, na maioria dos casos, um pequeno excesso diastereomérico em favor do aduto *syn*. Quanto à enantiosseletividade desta reação, os valores de ee dos produtos podem ser considerados de baixos a moderados.

Tabela 8 - Resultados obtidos por Mettath e col[32]

R	**Rendimento %**	**58** ***anti/syn***	**58 (*anti*) ee (%)**	**58 (*syn*) ee (%)**
$PhCH_2CH_2$	64	1:1,3	33	80
$BnOCH_2$	70	1:1	45	83
p-$NO_2PhCH_2CH_2$	74	1:1,3	60	75
p-$OMePhCH_2CH_2$	78	1:1,2	10	50
CH_2=$CHCH_2CH_2$	46	1:1,2	19	60
$CH_3(CH_2)_4CH_2$	34	1:1,2	6,5	52

Outro estudo interessante é o realizado por Grandel et al.[33], no qual empregaram ésteres *N*-protegidos de aminoácidos em reações aldólicas, com intuito de obter β-hidróxi-α-aminoácidos α-alquilados. Para verificar a influencia da adição de cátions metálicos sobre a diastereosseletividade deste tipo de reação, utilizaram $MgCl_2$, $Al(OiPr)_3$, $ZnCl_2$ e $TiCl(Oi\text{-}Pr)_3$, em várias proporções. A condição reacional mais favorável foi aquela em que a adição de $TiCl(O_iPr)_3$, conduziu à formação de um enolato de titânio (Esquema 25, Tabela 9).

Esquema 25

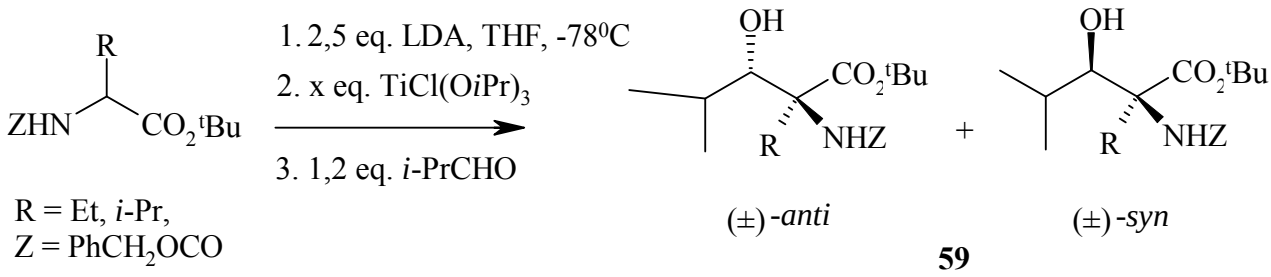


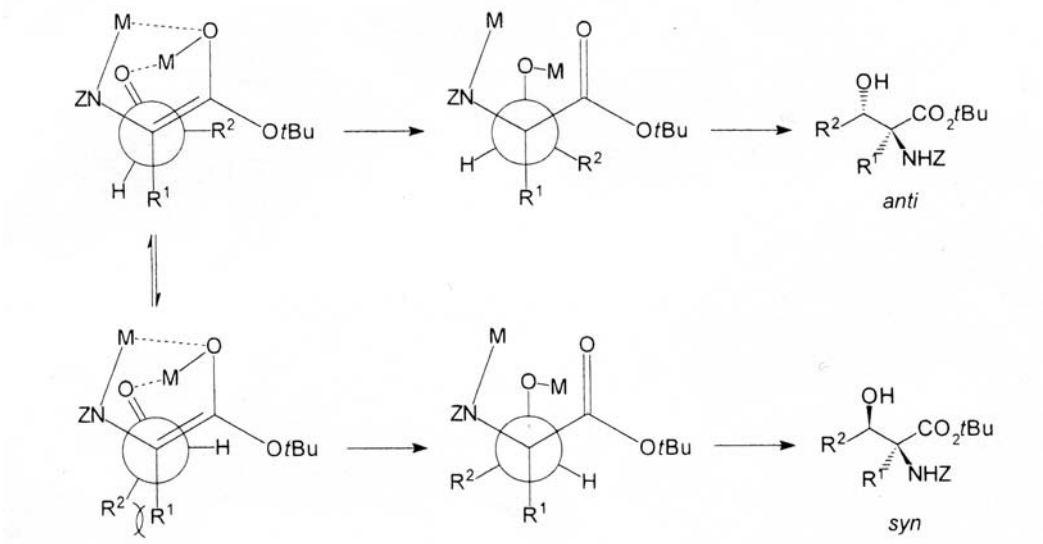
Tabela 9 – Reação aldólica de enolatos de titânio de aminoésteres com isobutiraldeído[33].

R	equivalentes de $TiCl(O_iPr)_3$	59 *anti:syn*	59 rendimento (%)
Et	0	69:31	75
Et	1	84:16	73
Et	2	95:5	85
***i*-Pr**	0	84:16	40
***i*-Pr**	1	95:5	60
***i*-Pr**	2	98:2	60
Bz	0	72:28	60
Bz	1	75:25	65
Bz	2	90:10	78

Em todas as reações houve a predominância do aldol *anti*. Para explicar estes resultados, os autores propuseram a formação preferencial do enolato *Z* e apresentaram um modelo de estado de transição acíclico, representado na figura 13. O estado de transição que geraria o aldol *syn* seria desfavorecido, devido às interações entre os grupos R^1 e R^2. Em

[33] Grandel, R.; Kazmaier, U.; Nuber, B.; *Liebigs Ann*. **1996**, 1143.

concordância com resultados anteriores para reações aldólicas envolvendo enolatos de aminoésteres, quando foram empregados aldeídos aromáticos, houve perda da diastereosseletividade.



R^1 = Et, i-Pr, Bz
R^2 = *i*-Pr

Figura 13 - Mecanismo proposto para a reação aldólica[33].

Além de fatores como: tipo de enolato formado, energia dos estados de transição diastereoméricos etc, outro fator que determina o excesso diastereomérico, neste tipo de reação, é o apontado por Ooi et al.[30], qual seja a cinética da reação de retro-aldol. Aqueles autores demonstraram que, sob a ação de um catalisador de transferência de fase, o aduto *anti*, formado pela reação de **38b** com aldeídos alifáticos, sofre reversão em velocidade maior do que o correspondente aduto *syn*, o que tem reflexos sobre a diastereosseletividade final da reação.

A facilidade com que aldóis *anti*, formados a partir de cetiminas da glicina e aldeídos, sofrem reversão, pode ser comprovada em experiência por nós realizada, como passaremos a

relatar. Assim, efetuamos a reação de adição aldólica entre a cetimina **38b** e o p-clorobenzaldeído, em uma nova condição reacional, qual seja em solução metanólica, na presença de K_2CO_3 sólido. Este procedimento experimental, baseado em precedente de literatura, para reações análogas, porém empregando aldiminas[34], resultou na formação dos dois adutos abertos (**53** e **54**), além da oxazolidina *cis* **55**. A reações foram por nós repetidas algumas vezes e, em todas, exceto uma, ao final era adicionada uma solução aquosa de cloreto de amônio. O registro do espectro de RMN de ^1H das reações sem adição de NH_4Cl, revelou a coexistência, em quantidades semelhantes dos dois aldóis abertos (**53** e **54**) e da oxazolidina *cis* (**55**). No entanto, quando registramos novamente o espectro do mesmo produto bruto, decorridas algumas horas entre os dois registros, verificamos uma diminuição significativa da quantidade de aduto *anti*, aumento da quantidade de aduto *syn* e pouca variação na oxazolidina (Figura 14). Estes fatos mostram, claramente, que o aduto *anti*, sofrendo reversão, permite um acúmulo do aduto *syn*, com progressiva alteração da relação diastereomérica global.

[34] Changyou, Z.; Daimo, C.; Yaozhong, J. *Synth. Comm*. **1987**, *17*, 1377.

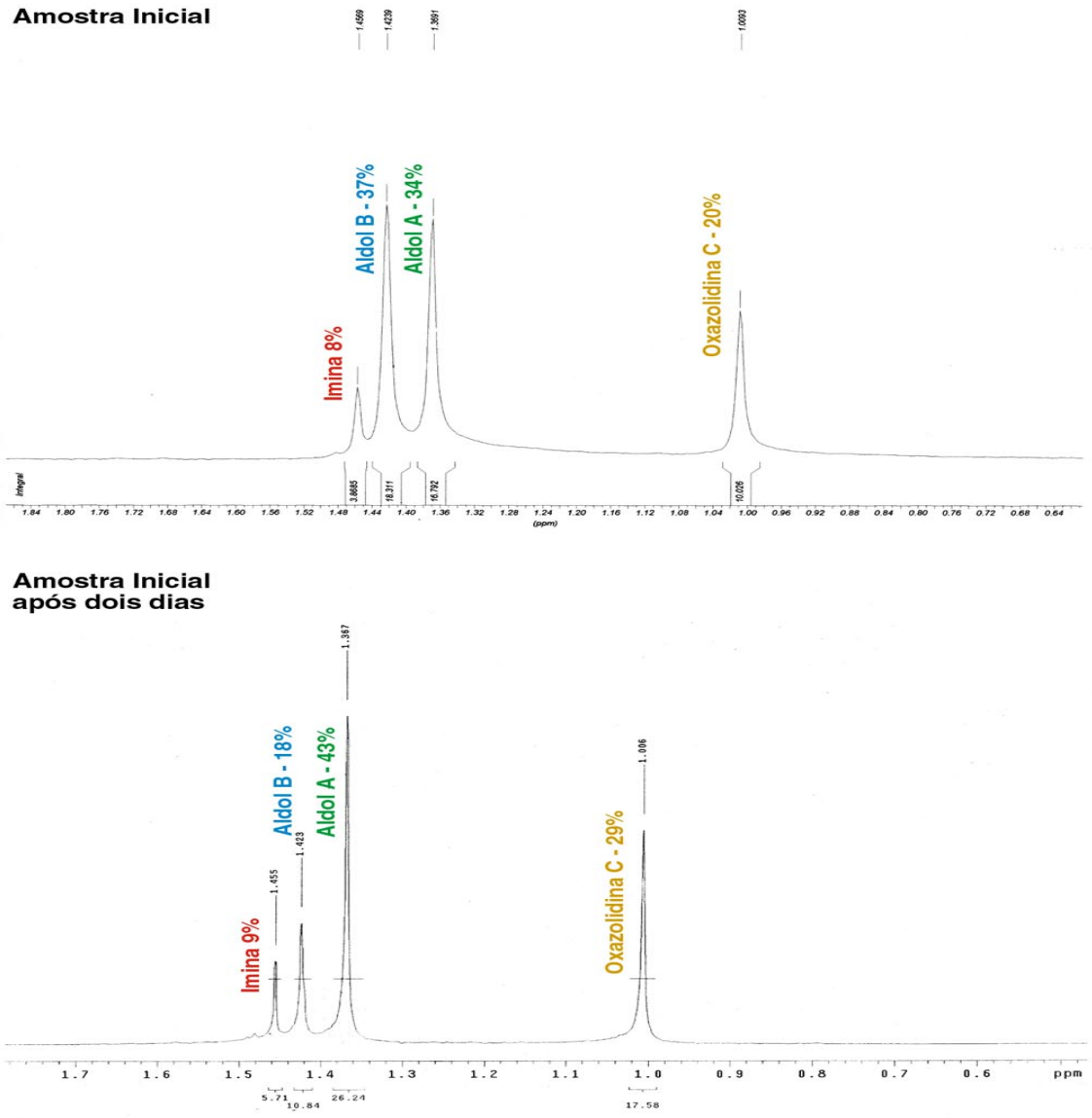


Figura 14 – Espectro de RMN de ^{1}H da região dos sinais referentes aos hidrogênios dos grupos ^{t}Bu.

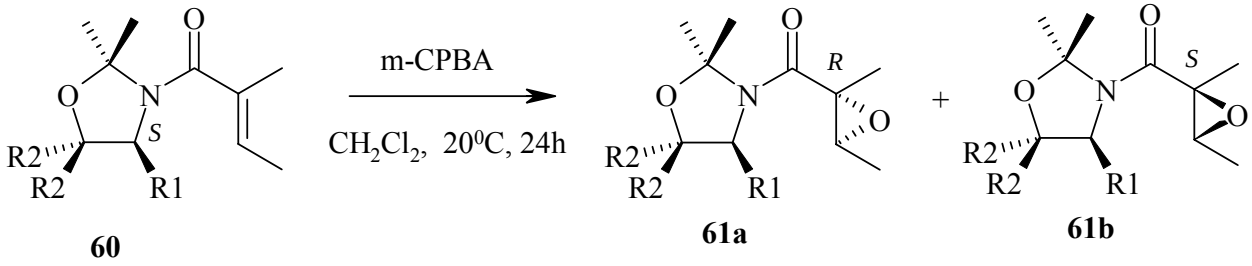
Cabe ressaltar que, apesar dos produtos racêmicos por nós obtidos nas reações de adição aldólica não serem adequados para a obtenção do fármaco (*R*)-Baclofen, são compostos inéditos na literatura, de interesse intrínseco.

Embora de uso menos freqüentes do que as oxazolinas, oxazolidinas podem ser empregadas como auxiliares quirais. Como exemplo, podemos citar o emprego da oxazolidina **60** em reações de epoxidação diastereosseletivas[35]. Neste caso, a eficiência destas

[35] Pastor, A.; Adam, W.; Wirth, T.; Tóth, G. Eur. *J. Org. Chem*. **2005**, 3075.

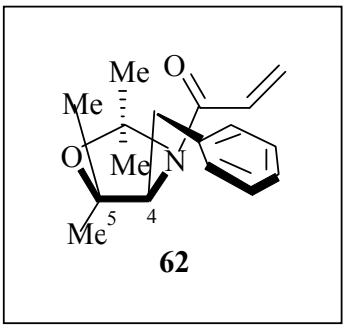
oxazolidinas como auxiliares quirais foi atribuída ao arranjo conformacional da ligação amídica. Assim, o impedimento estérico, imposto pelos dois grupos metila ligados ao carbono 2 do anel, força o fragmento amídico a ficar predominantemente na conformação *syn/s-cis*, como mostrado para o composto **62** (Esquema 26). Adicionalmente, uma das faces da dupla ligação carbono-carbono, estará bloqueada pelo substituinte no carbono 4 do anel oxazolidínico.

Esquema 26



60 **61a** **61b**

	R1	R2	**61a:61b**
60a	CH_2Ph	H	15:85
60b	Ph	H	15:85
60c	CH_2Ph	Me	7:93

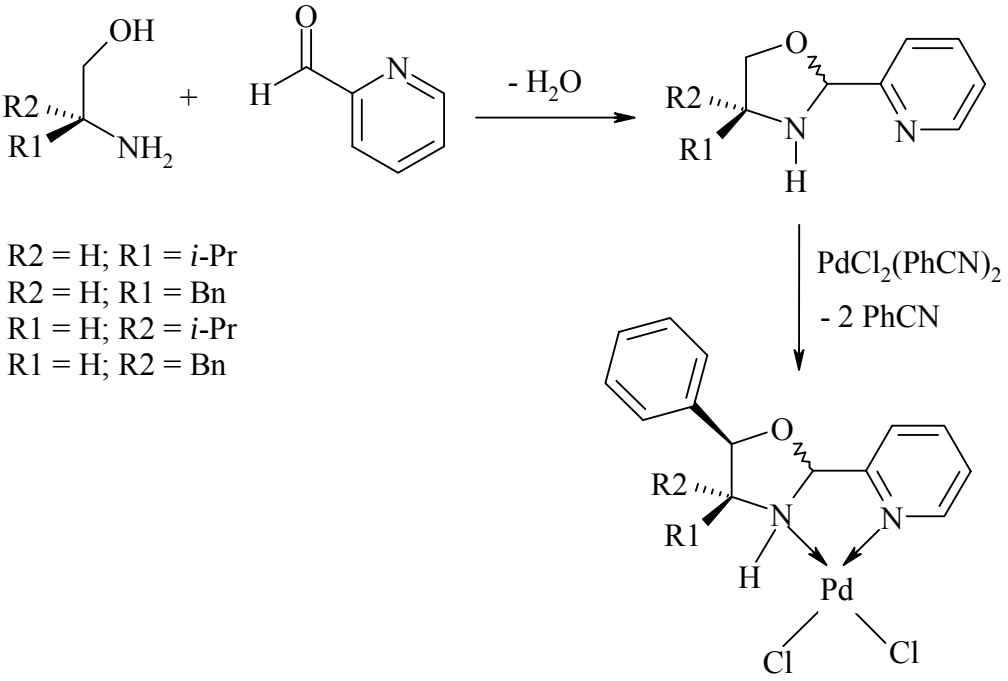


62

Cardile et al.[36] sintetizaram piridiniloxazolidinas, como as mostradas no esquema 27, que podem ser empregadas como ligantes quirais, que facilmente se coordenam ao Pd(II). Os complexos gerados a partir destes ligantes são resistentes à hidrólise e à epimerização e podem ser isolados por cristalização seletiva. Cabe destacar que a síntese do ligante é diastereosseletiva.

[36] Cardile, S. A.; Jennings, M. C.; Jones, N. D. *Dalton Trans*. **2006**, 4672.

Esquema 27



Oxazolidinas também podem ser empregadas como catalisadores quirais, como é o caso de oxazolidinas preparadas pela reação da (1*R*, 2*S*)-efedrina ou (1*S*, 2*S*)-pseudoefedrina com derivados de salicilaldeídos (Esquema 28). Estes compostos são empregados como catalisadores em reações enantiosseletivas de adição de dietilzinco a aldeídos e são os que apresentaram melhores resultados em comparação as oxazolidinas obtidas a partir do salicilaldeído (tabelas 10 e 11)[37]. Segundo a proposta dos autores deste estudo, o grupo metila, ligado ao átomo de nitrogênio, possui um papel fundamental na estereoquímica dos produtos finais, como pode ser verificado através da análise dos estados de transição propostos (Figura 15).

[37] Parrot, R. W.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 1*8*, 377.

Esquema 28

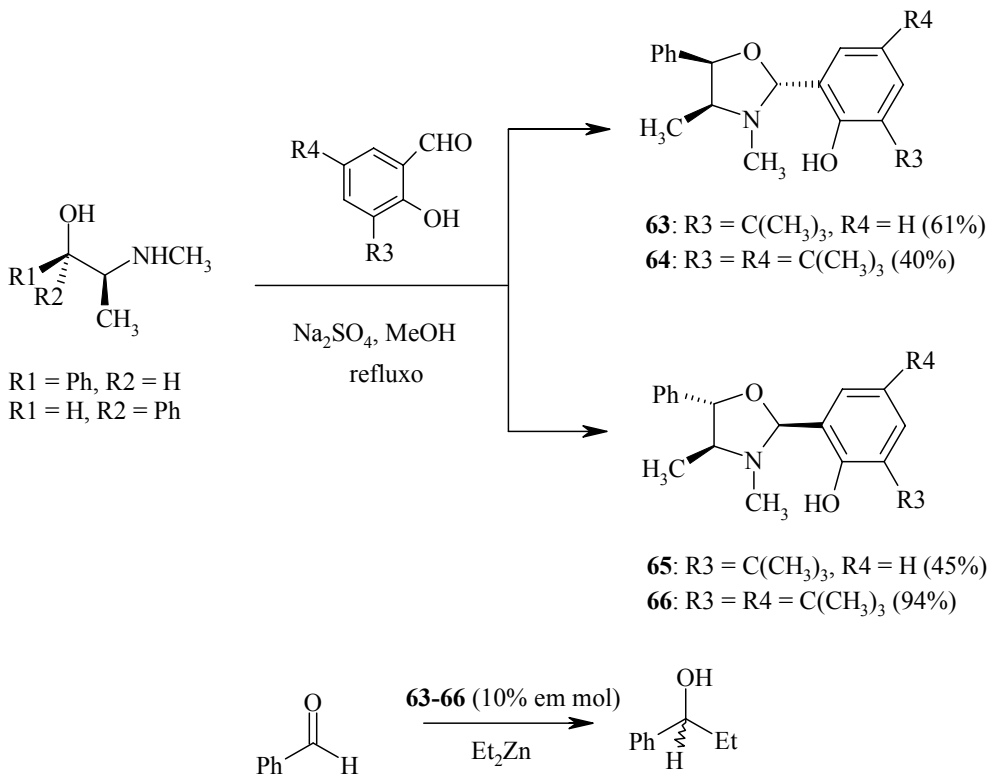


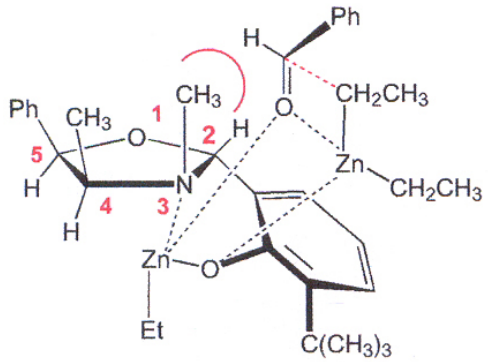
Tabela 10 – Adições enantiosseletivas de dietilzinco ao benzaldeído[37].

Catalisador (10% em mol)	ee (%)	Configuração
63	51	*R*
64	59	*R*
65	40	*S*
66	55	*S*

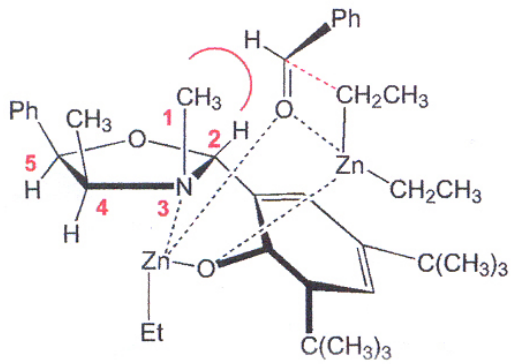
Tabela 11 - Adições enantiosseletivas de dietilzinco a aldeídos empregando o catalisador **64**[37].

Aldeído	Rendimento isolado (%)	ee (%)	Configuração
benzaldeído	83	59	*R*
4-clorobenzaldeído	62	46	*R*
p-anisaldeído	77	51	*R*
2-naftaldeído	80	54	*R*
trans-cinamaldeído	64	35	*R*
hexanal	30	26	*R*

Oxazolidinas 63 e 64 derivadas da efedrina

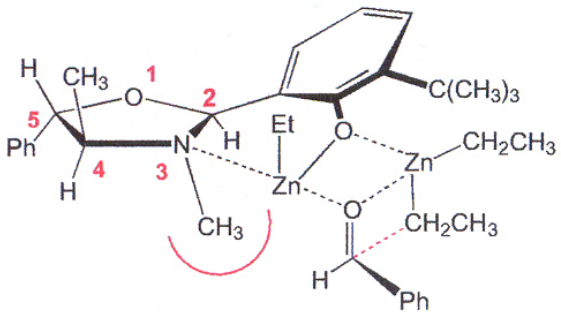


ET (1): cat 63-Et_2Zn-PhCHO

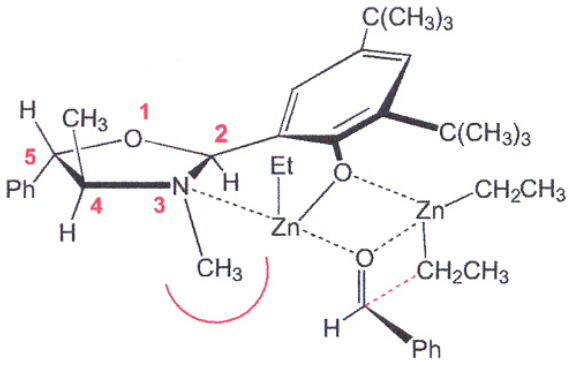


ET (3): cat 64-Et_2Zn-PhCHO

Oxazolidinas 65 e 66 derivadas da pseudoefedrina



ET (2): cat 65-Et_2Zn-PhCHO



ET (4): cat 66-Et_2Zn-PhCHO

Figura 15 – Estados de transição propostos para as oxazolidinas **63-66**[37].

3.2 Emprego de complexos de Níquel como auxiliares quirais para a obtenção de β - hidróxi-α-aminoácidos enantiomericamente enriquecidos.

Como relatado anteriormente, não conseguimos obter a (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina, necessária ao prosseguimento de nossa rota sintética rumo ao (*R*)-Baclofen, através de reações de catálise de transferência de fase assimétrica. À procura de uma metodologia alternativa, nos deparamos com uma série de trabalhos em que complexos de níquel da glicina, constituídos de ligantes quirais, haviam sido submetidos, com sucesso, à reação aldólica com aldeídos. Após hidrólise, tais adutos resultaram em β-hidróxi-α-aminoácidos enantiomericamente enriquecidos. A seguir, passaremos a descrever alguns destes precedentes de literatura e também os nossos resultados, empregando esta nova metodologia.

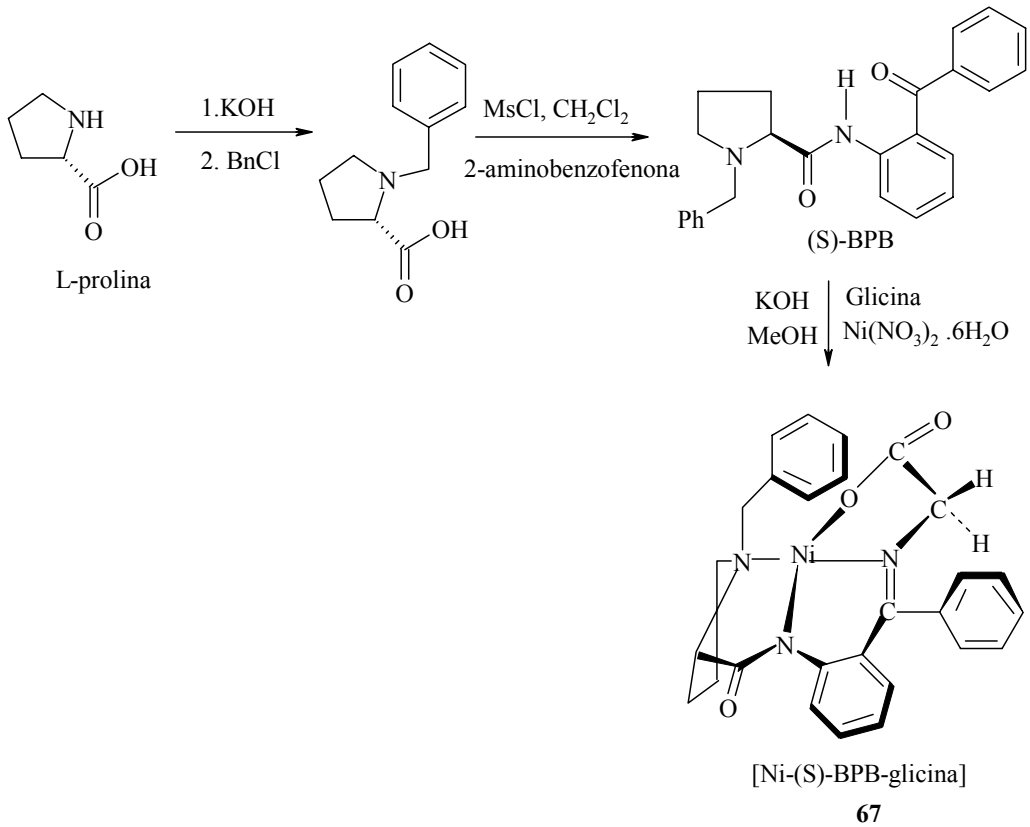
Complexos de níquel, em que o ligante quiral provém de um aminoácido, são empregados em uma série de reações assimétricas, como, por exemplo, reações de Michael[38-39], alquilações[40,41-42] e em especial reações aldólicas[43].

Para a síntese de tais complexos, pode-se empregar como material de partida, a (*S*)-prolina, ou a (*R*)-prolina, dependendo da estereoquímica dos produtos desejados[44] (Esquema 29).

---

[38] Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Pavlov, V. A.; Fedorova, E. B.; Tsyryapkin, V. A.; Bakhmutov, V. A.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1988**, 2075.
[39] Soloshonok, V. A; Cai, C.; Yamada, T.; Ueki, H.; Ohfune, Y.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15296.
[40] Tararov, V. I.; Saveléva, T. F.; Kuznetsov, N. Y.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Belokon, Y. N.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 79.
[41] Larionov, O. V.; Saveléva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Kozhuskov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869.
[42] Gu, X.; Ndungu, J. M.; Qiu, W.; Ying, J.; Carducci, M. D.; Wooden, H.; Hruby, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8233.
[43] Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. A.; Belikov, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4252.
[44] Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249.

Esquema 29



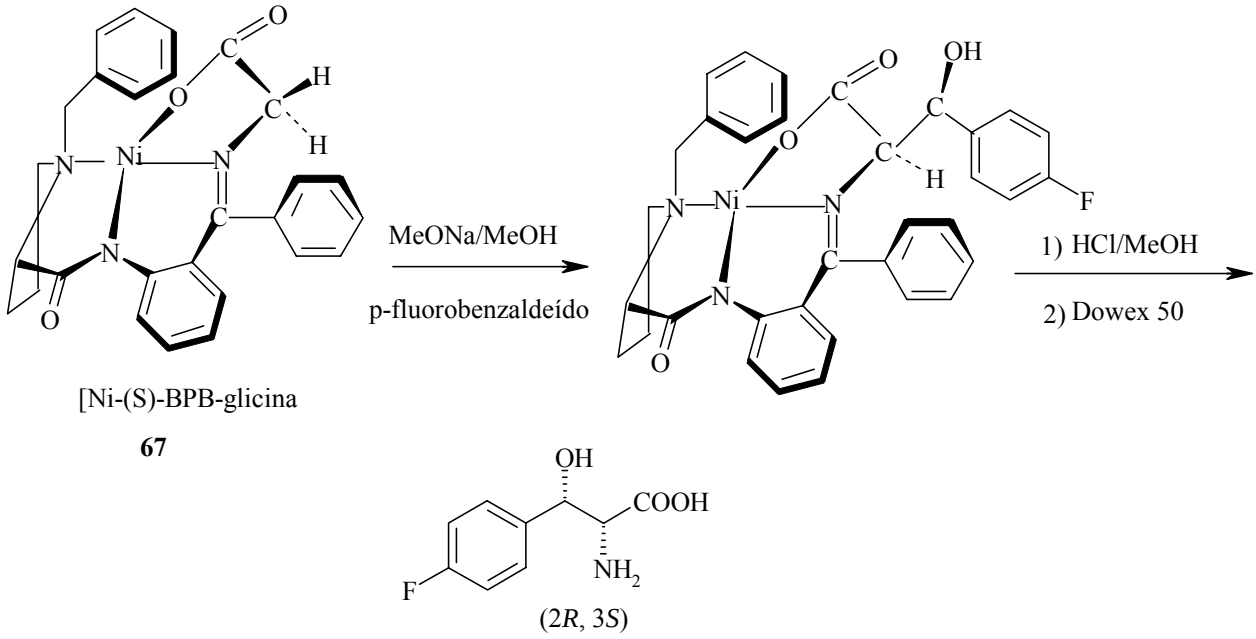
67

Em particular, no que tange a reações aldólicas de tais complexos, há um relato na literatura[45] em que o complexo de níquel [Ni-(*S*)-BPB-glicina], derivado da L-prolina, foi feito reagir com uma série de aldeídos aromáticos substituídos. O caso que apresentava maior interesse para nosso trabalho, era aquele em que foi empregado o p-fluorobenzaldeído, já que não havia descrição específica para a reação com o p-clorobenzaldeído. O produto *syn*-(2*R*) **68**, obtido pelos autores, apresentava configuração (2*R*, 3*S*) (Esquema 30). Na rota sintética por nós proposta para a obtenção do fármaco Baclofen (Esquema 1), o carbono 3 do β-hidróxi-α-aminoácido, precursor da aziridina 1, deve possuir configuração (*R*). Já a configuração do carbono 2 não é relevante, uma vez que o grupo carboxílico, ligado a este

[45] Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P.; Galushko, S. V.; Svistunova, N. Y.; Avilov, D. V.; Kuz´mina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Y. T.; Pysarevsky, A. P.; Belokon , Y. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 3143.

carbono, será eliminado em etapa posterior, rumo ao fármaco. Considerando a necessária configuração do carbono-3, para empregar com sucesso esta nova metodologia, era necessário preparar o complexo de níquel quiral da (*R*)-prolina e, subseqüentemente, o complexo quiral [Ni-(*R*)-BPB-Glicina] .

Esquema 30



[Ni-(S)-BPB-glicina

67

produto principal

68

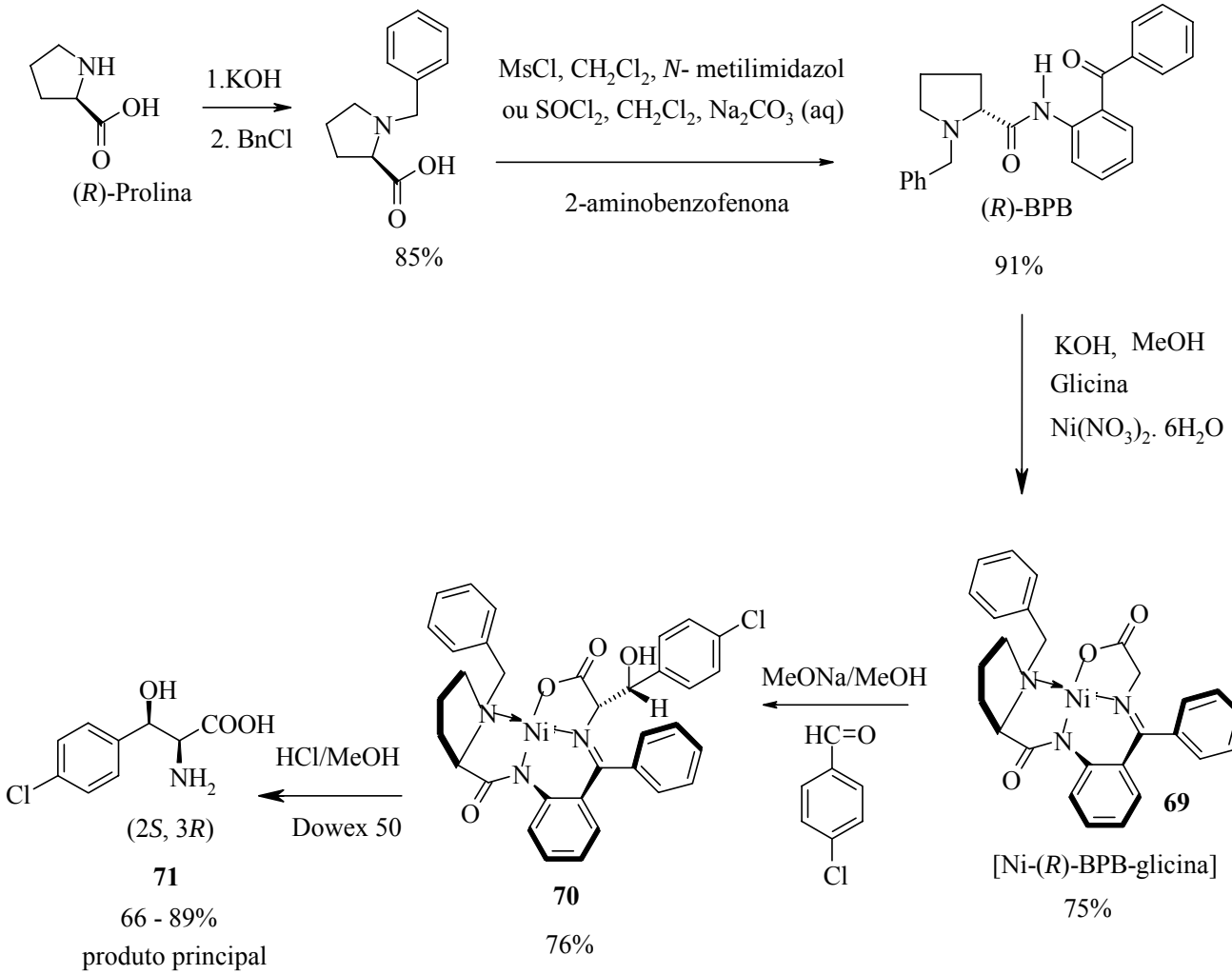
De acordo com tais premissas, a seqüência sintética completa a ser executada para a obtenção da (2*S*, 3*R*)-4-clorofenilserina é a apresentada no esquema 31.

Uma vez obtido o complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina], em bons rendimentos, efetuamos a reação de adição aldólica com o p-clorobenzaldeído, em condições análogas às empregadas por Soloshonok et al.[45], para o complexo [Ni-(*S*)-BPB-glicina] e p-fluorobenzaldeído.

No caso da reação efetuada por nós, qual seja, a que emprega o p-clorobenzaldeído, o tempo reacional foi maior (3h comparado com 1 hora no caso do p-fluorobenzaldeído). O

rendimento da reação por nós efetuada foi satisfatório. Cabe ressaltar que a reação com o p-clorobenzaldeído foi diastereosseletiva, obtendo-se apenas a formação do produto desejado.

Esquema 31

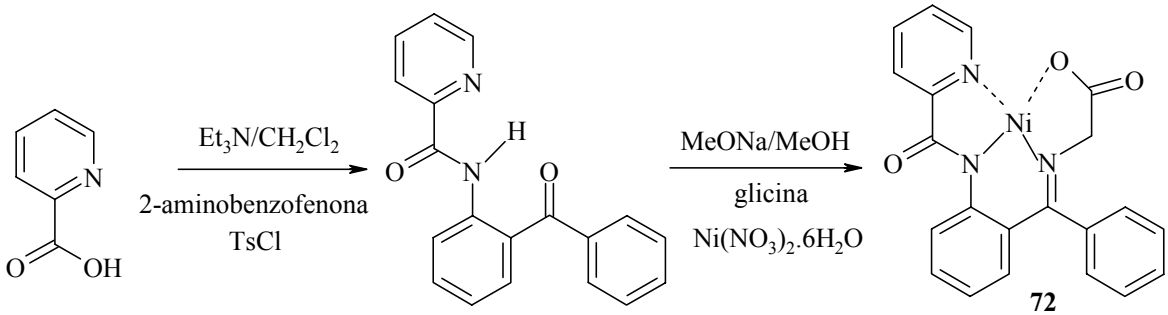


Para efeito de comparação, efetuamos também a reação do p-clorobenzaldeído com o complexo [Ni-(*S*)-BPB-glicina] **67**, obtendo-se, para os dois novos complexos obtidos pela adição aldólica, sinais de rotação óptica contrários e magnitude semelhante (indício de serem enantiômeros). O mesmo foi verificado para os β-hidróxi-α-aminoácidos, resultantes de hidrólise, sendo os valores de rotação específica $[\alpha]_D$ = - 47,7 (c 0,44, H_2O) para o ácido

(2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico e $[\alpha]_D$ = + 40,0 (c 0,40, H_2O) para o ácido (2*R*, 3*S*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico. Cabe acrescentar que os complexos resultantes da adição aldólica apresentaram exatamente o mesmo espectro de RMN de ^1H, como esperado para enantiômeros.

Para determinarmos a pureza óptica do β-hidróxi-α-aminoácido de interesse, obtido a partir do complexo de níquel, era necessário prepará-lo também em sua forma racêmica. Para tanto, sintetizamos um complexo de níquel aquiral, derivado do ácido picolínico (Esquema 32). A idéia inicial era submeter este complexo às mesmas condições reacionais empregadas no caso do complexo quiral. Contudo, este complexo aquiral **72** é pouco solúvel em metanol e a reação aldólica não se processou conforme o esperado. A observação do espectro de RMN de ^1H do bruto reacional mostrou indícios de formação de produto, porém em pequena quantidade.

Esquema 32



PAB
80%

[Ni-PAB-glicina]
78%

A insolubilidade dos complexos derivados do ligante formado a partir ácido picolínico e da 2-aminobenzofenona, foi contornada, por Belokon e col[46], que recorreram à metodologia de catálise de transferência de fase para estabelecer o contacto entre o complexo insolúvel e

[46] Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1948.

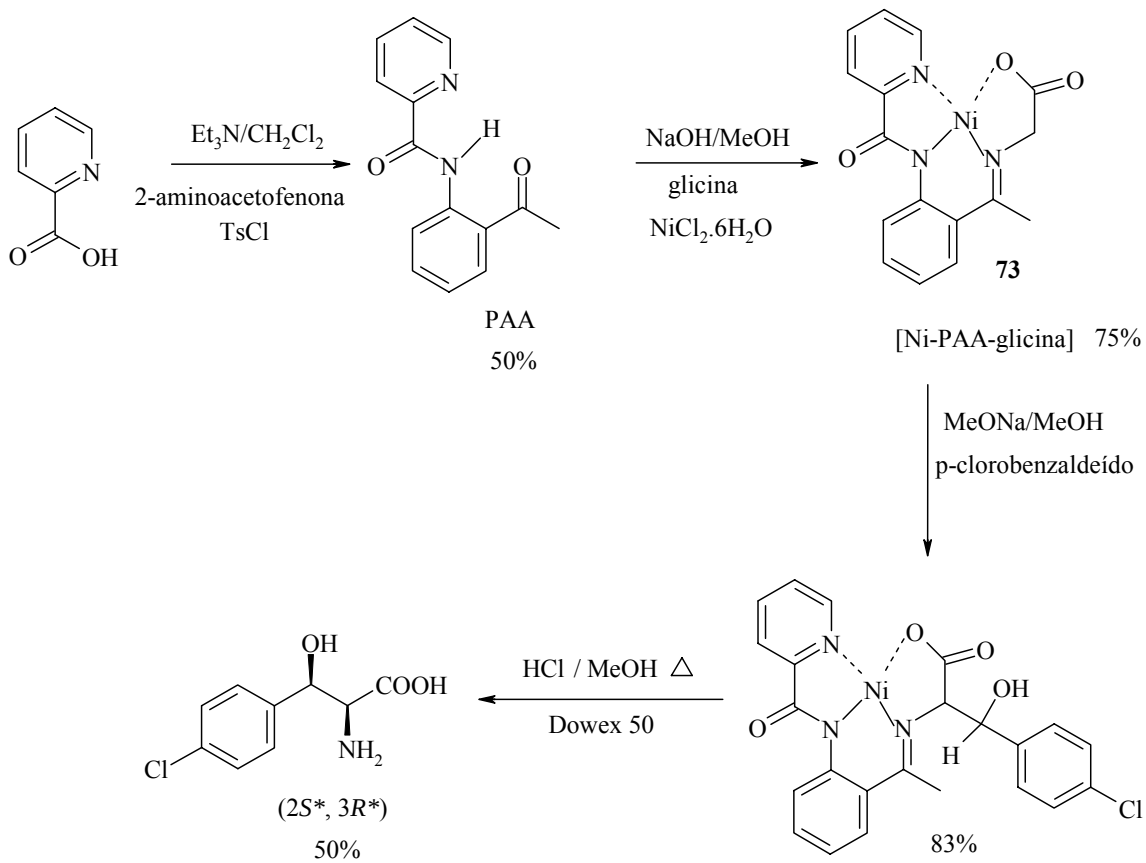
reagentes dissolvidos em um solvente orgânico. Neste relato, os autores utilizaram o complexo [Ni-PAB-glicina] em reações de alquilação, empregando catalisadores de CTF quirais e aquirais, utilizando como solvente diclorometano.

Em analogia ao procedimento descrito por Belokon et al.[46], tentamos efetuar a reação aldólica entre o complexo [Ni-PAB-glicina] e p-clorobenzaldeído, em diclorometano e utilizando TEBAB (brometo de trietilbenzilamônio) como catalisador. No entanto, não observamos formação de produto. Como alternativa, resolvemos empregar o complexo de níquel derivado do ácido picolínico e da 2-aminoacetofenona – complexo [Ni-PAA-glicina][47] **73** (Esquema 33), que é mais solúvel em solventes orgânicos. Neste caso, conseguimos obter o produto esperado na forma de um único diastereoisômero racêmico.

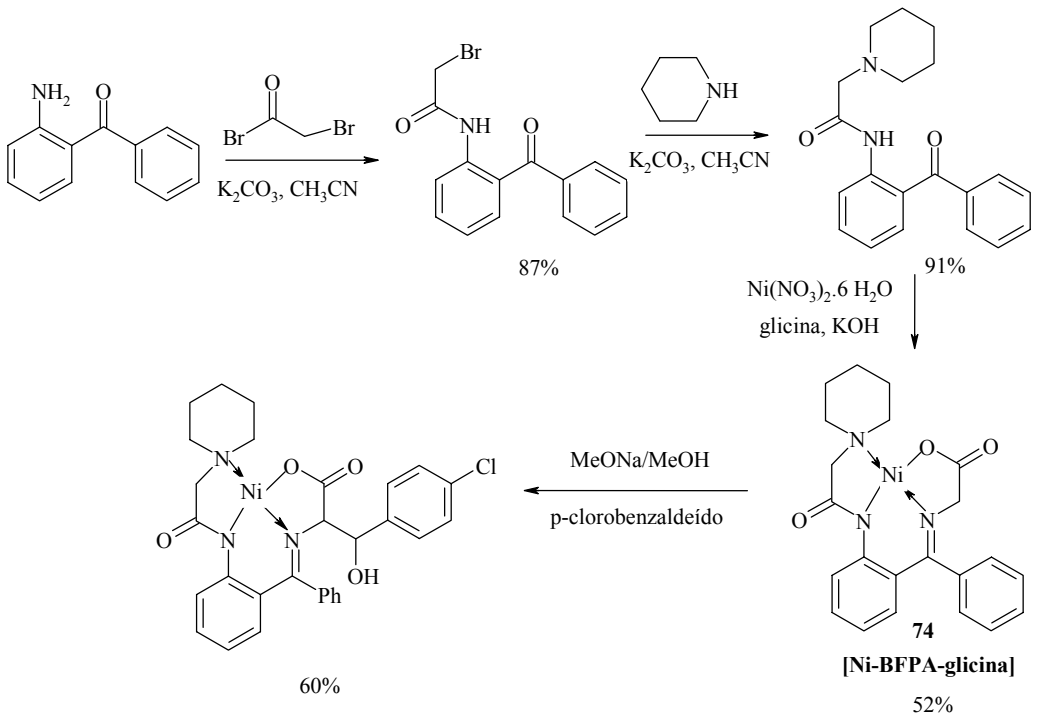
Em paralelo, efetuamos a preparação do complexo de níquel aquiral derivado da *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidinoacetamida[48] [Ni-BFPA-glicina] **74** (Esquema 34). Este complexo também se mostrou solúvel em metanol, o que facilitou a reação aldólica com o p-clorobenzaldeído.

[47] Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Soloshonok, V. A. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 1954.
[48] Ellis, T. K.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 941.

Esquema 33



Esquema 34



Há uma completa coincidência entre os espectros de RMN de ^1H dos β-hidróxi-α-aminoácidos preparados pela reação aldólica do p-clorobenzaldeído com os complexos [Ni-(*R*)-BPB-glicina] e [Ni-PAA-glicina]. Este fato demonstra claramente que ambos possuem a mesma estereoquímica. A comparação com os dados espectroscópicos dos produtos por nós anteriormente obtidos, demonstrou que os β-hidróxi-α-aminoácidos, obtidos em ambos os casos, possuíam configuração *syn*.

Quanto à pureza óptica do β-hidróxi-α-aminoácido obtido, via complexo quiral, ela não poderia ser determinada diretamente por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) , pois tal composto ficaria retido na coluna. Também não poderíamos determinar o excesso enantiomérico por RMN de ^1H, pois o aminoácido é solúvel em água e os reagentes quirais de deslocamento não o são. Uma opção viável seria a determinação do excesso enantiomérico de um produto derivado, qual seja o éster metílico tosilado, que seria utilizado, posteriormente, para prosseguimento da rota sintética por nós proposta.

Após a obtenção da (4-clorofenil)-serina racêmica, a mesma foi esterificada e tosilada. A seguir, iniciamos a etapa de determinação do excesso enantiomérico do produto opticamente ativo também esterificado e tosilado. A técnica escolhida foi a determinação por ressonância magnética nuclear de hidrogênio, utilizando como reagente de deslocamento quiral o sal de európio *tris*-[3-trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato], ou $Eu(tfc)_3$. Ao empregar o composto racêmico (4,4 mg) e 3,5mg de $Eu(tfc)_3$ (35% em mol), o sinal da metoxila foi desdobrado e foi possível observar os sinais dos dois complexos diastereoméricos, a δ = 4,04 ppm para o (2*S*,3*R*) e a δ = 3,94 ppm para o (2*R*,3*S*). Adicionamos o mesmo sal de európio à amostra enantiomericamente enriquecida, observando a presença de apenas um sinal, em δ = 3,99 ppm. A partir destes dados podemos concluir que a adição aldólica por nós efetuada, além de ser altamente diastereosseletiva, é também enantiosseletiva, com excesso enantiomérico maior do que 99% (Figura 16).

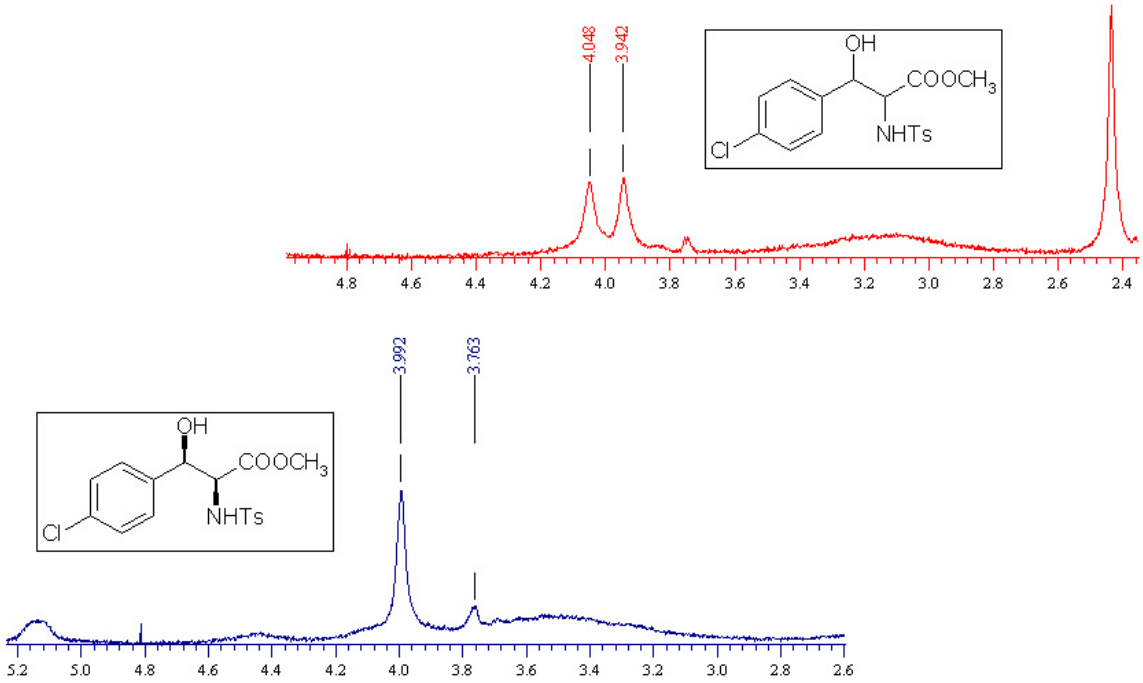


Figura 16 – Determinação do excesso enantiomérico por RMN de ^{1}H, com emprego de $Eu(tfc)_3$ como reagente de deslocamento quiral.

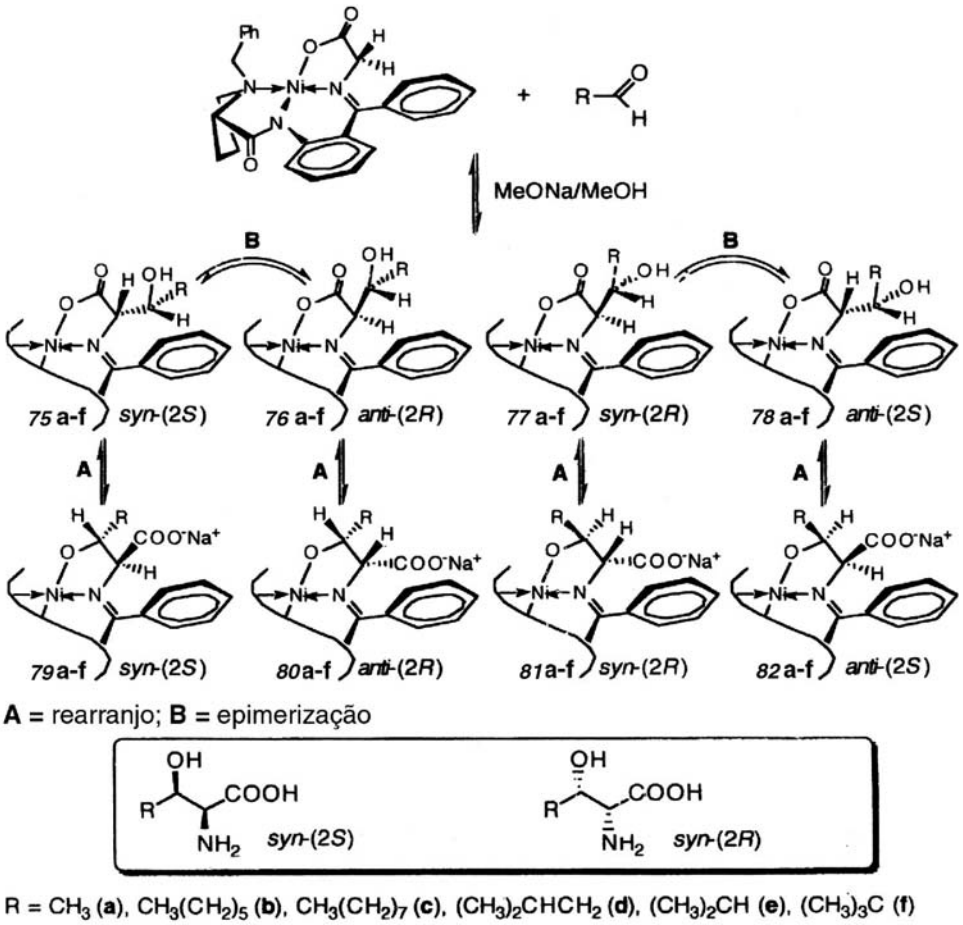
Para que se possa compreender a origem da alta diastereo- e enantiosseletividades observadas nas reações por nós efetuadas, entre o complexo de níquel e p-clorobenzaldeído, é necessário que nos reportemos a precedentes de literatura, como passaremos a relatar.

Soloshonok et al.[49] realizaram um estudo sistemático de reações aldólicas empregando aldeídos alifáticos e complexos de níquel derivados da glicina [Ni-(*S*)-BPB-glicina] **67**, objetivando estabelecer os fatores envolvidos na diastereosseletividade/enantiosseletividade observada em tais reações. Resumiremos a seguir os principais pontos da proposta mecanística daqueles autores:

[49] Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Saveléva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A;. Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevski, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1741.

(i) Devido a acidez do próton α, o produto da reação aldólica pode sofrer α-epimerização em condições básicas, dando origem a um novo complexo com configuração absoluta oposta na posição α (Esquema 35).

Esquema 35



(ii) Se o grupo hidroxila do aminoácido não estiver ionizado, condição esta existente quando se emprega Et_3N em MeOH e se o complexo tiver uma estrutura regular, com uma orientação pseudoaxial da cadeia lateral do aminoácido, a configuração (*S*) no carbono α será a favorecida, para os complexos derivados do (*S*)-BPB. Este fato poderia ser atribuído à interação desfavorável da cadeia lateral do aminoácido com o substituinte fenila da ligação C=N, nos adutos em que a configuração é *R* (**76a-f** e **77a-f**). Nestas condições, não há diastereosseletividade termodinâmica no carbono beta.

(iii) Nos casos em que se tem solução com valor de pH elevado (0,1 mol/L MeONa/MeOH), o diastereoisômero formado inicialmente (produto cinético) deve ser o de configuração (2*S*, 3*R*). No entanto, haveria reversão do sentido da indução assimétrica, devido à ionização do grupo hidroxila e troca do grupo carboxila ionizado pelo grupo hidroxila ionizado, no plano principal de coordenação do complexo (Esquema 35). Neste caso, o produto termodinâmico principal seria o **81**, pois este, dentre os possíveis complexos com o grupo hidroxila coordenado (complexos **79** a **82**), apresentaria o requisito estereoquímico favorável, qual seja a relação *trans* entre os substituintes do anel quelado de cinco membros. Outro fator importante é a interação não ligante do grupo carboxila ionizado com o grupo fenila do átomo de carbono da ligação C=N, que poderia desestabilizar os complexos **79** e **82**. Tais considerações explicariam por que, em condições de pH elevado, prevalece o composto *syn* (2*R*, 3*S*).

Em perfeita concordância com o exposto acima, no nosso caso, a reação de adição aldólica com o complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] e p-clorobenzaldeído, em condições de pH elevado, gerou o aduto com configuração (2*S*, 3*R*), o que demonstra que este modelo mecanístico pode explicar nossos resultados. Coerentemente, quando se empregou o complexo [Ni-(*S*)-BPB-glicina], o β-hidróxi-α-aminoácido de configuração (2*R*, 3*S*) foi obtido.

Neste ponto, torna-se necessário descrever as dificuldades encontradas ao seguir a rota sintética para a obtenção da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina, descrita no esquema 31.

Quanto à formação do ligante BPB, duas metodologias são descritas na literatura. Na mais antiga, Belokon et al.[44] utilizaram cloreto de tionila e carbonato de sódio como ativante do grupo ácido e básico, respectivamente. No entanto, em trabalho mais recente, Ueki et al.[50] preconizaram a utilização de cloreto de mesila e *N*-metilimidazol, relatando melhoria no

[50] Ueki, H.; Ellis, K.; Martin, C. H.; Boettiger, T. U.; Bolene, S. B.; Soloshonok,V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7104.

rendimento de produto com relação à metodologia mais antiga. Outra modificação introduzida por Soloshonok e col.[50] diz respeito ao método de isolamento do produto. Em lugar de uma recristalização em etanol, como descrito no trabalho de Belokon et al.[44], Ueki et al. [50] isolaram o cloridrato do BPB, pela adição de ácido clorídrico à mistura reacional bruta, relatando rendimentos superiores, da ordem de 93%.

No nosso caso, efetuamos a síntese tanto do (*S*) como do (*R*)-BPB, utilizando cloreto de mesila e *N*-metilimidazol. Entretanto, todas as nossas tentativas de isolar o ligante na forma de cloridrato conduziram a rendimentos de produto extremamente baixos. Após efetuar novamente tais reações de amidação, isolamos os ligantes (*S*) e (*R*)-BPB por recristalização em etanol que, embora muito lenta, nos permitiu obter ambos os produtos em cerca e 60% de rendimento. Entretanto, em várias repetições, visando obter uma maior massa de ligante, observamos que a reação não apresenta boa reprodutibilidade. Por vezes, o produto obtido apresenta-se como uma massa viscosa que, submetida a recristalização, falha em produzir o ligante com bom rendimento. Tentando superar este problema, resolvemos efetuar a reação de amidação (formação de BPB), pela metodologia mais antiga[44] que, apesar de empregar excesso da (*R*)-*N*-benzilprolina, conduziu à formação do BPB de maneira mais satisfatória e sem a formação do material viscoso de coloração escura, o que facilitou a cristalização do produto desejado.

A próxima etapa da síntese, em nossa rota, era a formação do complexo de níquel quiral [Ni-(*R*)-BPB-glicina]. Seguimos o procedimento descrito por Belokon et al.[44], que relataram obter rendimento de 91% e empregaram o complexo obtido, [Ni-(*S*)-BPB-glicina], sem prévia purificação. No entanto, nós não conseguimos obter o produto com o rendimento descrito, mesmo repetindo inúmeras vezes esta reação. Em virtude desta transformação incompleta, foi necessário empregar cromatografia em coluna de sílica, para separarmos o

complexo do ligante. As mesmas dificuldades foram encontradas apara a síntese dos dois complexos, tanto a partir da (*R*) como da (*S*)-benzilprolina.

Outra etapa de grande dificuldade foi a obtenção do aminoácido após a hidrólise em meio ácido. Para que se possa compreender os problemas enfrentados, passaremos a descrever, brevemente, o procedimento experimental adotado:

O término da hidrólise, que é muito rápida (3 minutos), é evidenciada pelo desaparecimento da coloração vermelha característica do complexo-aduto. O ligante BPB é recuperado na forma de cloridrato, que precipita no meio reacional. Após a filtração do precipitado, o pH da solução é ajustado para 8-9, pela adição de NH_4OH e o restante de BPB, que por ventura não tenha precipitado como cloridrato, é recuperado através da extração em clorofórmio.

Para isolar a (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina, após a hidrólise, é necessário empregar uma coluna de troca iônica catiônica, com intuito de separar o aminoácido do íon metálico Ni^{+2}. A resina de troca iônica empregada é a Dowex 50Wx8. Assim, a solução aquosa obtida, após a remoção do ligante, é adsorvida na coluna de troca iônica. A eluição é feita pela passagem de água destilada e o controle feito pela variação de pH. Quando o pH da solução atinge 7, os íons Ni^{+2} já terão sido trocados pelos íons H^+ da resina, ou seja, os íons metálicos já estarão completamente adsorvidos na resina, bem como o aminoácido. Para a liberação do β-hidróxi-α-aminoácido passa-se inicialmente pela coluna, uma solução de NH_4OH 5%. As frações recolhidas, após a adição de NH_4OH 5%, são rotoevaporadas para a obtenção do produto de interesse, qual seja a (4-clorofenil)-serina.

Segundo o procedimento descrito, para a hidrólise efetuada em pequena escala (0,4g de complexo-aduto), o rendimento foi de 89%. Ao aumentar a escala (1,5g de complexo-aduto), a quantidade de resina também foi aumentada e, conseqüentemente, também aumentou o volume de solução aquosa recolhida da coluna. Contudo, neste caso, a maior

dificuldade residiu em determinar se todo o aminoácido já havia sido liberado da coluna e se a quantidade de resina empregada fôra suficiente. Apesar do grande volume de solução aquosa recolhido, o rendimento desta hidrólise foi de apenas 28%. Com o intuito de tentar solucionar este problema, empregamos uma solução de ninidrina (2% em etanol), como revelador da presença de aminoácido nas várias frações recolhidas. Este procedimento mostrou-se adequado, desde que fosse previamente eliminado o excesso de amônia, que também reage com a ninidrina.

Para investigar a influência do fator escala sobre o rendimento da reação, efetuamos a hidrólise de 1,5g de complexo-aduto e separamos a fase aquosa resultante em duas porções, que foram submetidas, separadamente, ao processo de isolamento em coluna de troca iônica. Para as duas frações foi obtido o mesmo rendimento de produto, cerca de 55%. No entanto, quando a hidrólise foi efetuada com 0,8g de complexo-aduto e o isolamento foi efetuado com quantidade proporcional de resina, o rendimento de produto foi ligeiramente superior (66%). Concluímos, assim, que a hidrólise deve ser efetuada em várias porções. É possível que o problema resida na adsorção do cloridrato do aminoácido sobre o cloridrato do ligante liberado no processo de hidrólise mesmo após repetidas lavagens com água. Este processo adsortivo pode ser variável, sendo tanto mais intenso quanto maior a quantidade de ligante liberada. Também tentamos melhorar o rendimento desta etapa com o emprego de uma solução mais concentrada de hidróxido de amônio (10%). Na primeira tentativa, obtivemos um rendimento maior (69%), contudo este rendimento não se reproduziu em novas tentativas, empregando as mesmas condições reacionais. Este fato seria mais um indício de que, talvez, o problema realmente se deva à adsorção do aminoácido. Tendo em vista estes resultados, também tentamos lavar novamente com água o cloridrato do BPB, para tentarmos recuperar uma maior massa do aminoácido. Contudo, após a rotoevaporação morosa de uma quantidade

significativa de água não conseguimos recuperar nenhuma quantidade adicional de (4-clorofenil)-serina.

Ainda no que se refere ao isolamento pós-hidrólise da (4-clorofenil)-serina, decidimos tentar o emprego de um procedimento alternativo, descrito na literatura[39], que evitaria o uso de resina de troca iônica e, sobretudo, a etapa de rotoevaporação da água de eluição. Assim, logo após a hidrólise, o Ni^{+2} foi separado sob a forma de hidróxido de níquel, insolúvel no meio. Após filtração, o ligante presente no extrato aquoso foi extraído com clorofórmio. A fase aquosa foi então acidificada com HCl (aq), de concentração 3 mol/L e extraída com acetato de etila. A baixa solubilidade da (4-clorofenil)-serina, neste ou em qualquer outro solvente orgânico, fez com que este passo de extração não fosse eficaz. Alternativamente, rotoevaporamos a água da fase aquosa e, após adicionar metanol, separamos o sólido formado (NaCl). No entanto, o produto recuperado apresentava massa desprezível, o que nos levou a abandonar este procedimento, optando, definitivamente, pelo emprego da resina de troca iônica.

Cabe lembrar que, apesar das dificuldades encontradas para obter melhores rendimentos de produto pela metodologia que emprega complexos de níquel, este é o método mais promissor para a reação aldólica da glicina com aldeídos aromáticos. Assim, por exemplo, um dos raros métodos alternativos é o que emprega aldolases[51]. No entanto, embora a reação aldólica da glicina com aldeídos aromáticos, catalisada pela D-treonina aldolase conduzisse a β-hidróxi-α-aminoácidos com ee > 99% e elevado excesso diastereomérico, um grande decréscimo neste último parâmetro de seletividade foi observado quando se empregou a L-treonina aldolase. Este último catalisador permitiu obter a (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina, composto de interesse para nossa rota sintética, em 57% de rendimento mas com excesso diastereomérico de apenas 17%.

---

[51] Steinreiber, J.; Fesko, K.; Reisinger, C.; Schürmann, M.; Assema, F.; Wolberg, M.; Mink, D.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 918.

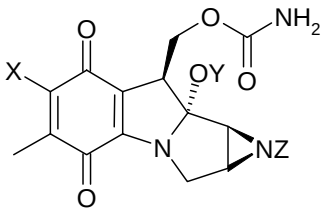
Prosseguindo no desenvolvimento da rota sintética por nós proposta, uma vez obtida a (2*S*, 3*R*)-p-clorofenilserina, em rendimento médio de 66% e 100% de pureza óptica, seria possível, agora, nos dedicarmos à sua esterificação, tosilação e aziridinação.

No próximo capítulo, detalharemos a metodologia por nós desenvolvida para preparar *N*-tosilaziridinas pela catálise de transferência de fase, metodologia esta que foi posteriormente aplicada à obtenção da aziridina **1**.

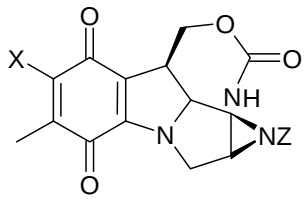
CAPÍTULO 4 – AZIRIDINAS E SEUS USOS. PREPARAÇÃO E REAÇÕES DE ABERTURA DE *N*-TOSILAZIRIDINAS.

4.1 A importância das aziridinas

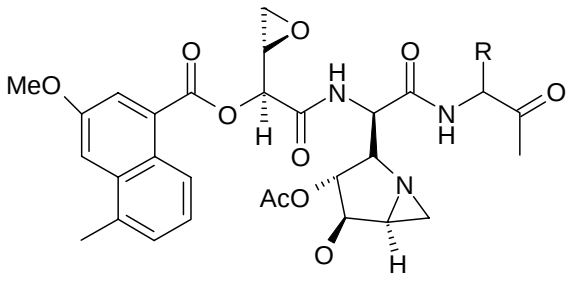
Aziridinas, também conhecidas como etilenoiminas, são heterociclos de três membros que contém um átomo de nitrogênio. São compostos de grande importância em síntese orgânica, uma vez que podem ser utilizados como substratos, auxiliares quirais e como ligantes. Fragmentos aziridínicos estão presentes em várias substâncias naturais (Figura 17), que apresentam atividade antibiótica e anti-tumoral[52].



Mitomicina A: X = OMe, Y = Me, Z = H
Mitomicina B: X = OMe, Y = H, Z = Me
Mitomicina C: X = NH_2, Y = Me, Z = H
Porfiromicina: X = NH_2, Y = Me, Z = Me



Mitiromicina



Azinomicina A: R = H
Azinomicina B: R = CHO

Figura 17 - Substâncias naturais com atividade antibiótica e anti-tumoral, contendo aziridinas em sua estrutura molecular.

[52] Kasai, M.; Kano, M. *Synlett*. **1992**, 778.

Devido à sua importância terapêutica, estas mitomicinas continuam sendo alvo de estudo. Em um trabalho recente[53], foi demonstrado que o irofulveno (Figura 18), um derivado semi-sintético de uma toxina presente no cogumelo *Omphalotus*, em combinação com agentes quimioterápicos contendo anel aziridínico, como por exemplo a mitomicina C e a tiotepa (Figura 19), aumenta a atividade anti-tumoral destes agentes, que podem ser empregados no tratamento de cânceres de pulmão e de mama.

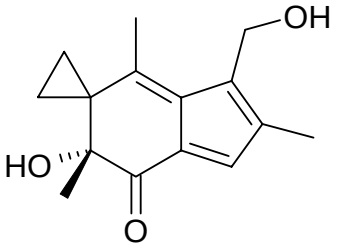
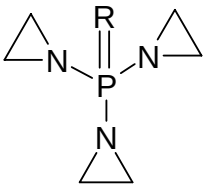


Figura 18 - Irofulveno



Tiotepa R = S
TEPA R = O

Figura 19 - agentes quimioterápicos contendo anel aziridínico.

Algumas aziridinas sintéticas (Figura 20) também apresentam atividade biológica como inibidores de atividade enzimática, como, por exemplo, a inibição específica da biossíntese de componentes essenciais da parede celular bacteriana[54,55 e 56].

[53] Kelner, M. J.; McMorris, T. C.; Rojas, R. J.; Trani, N. A.; Estes, L. *Câncer Chemother Pharmacol*. **2002**, *49*, 412.
[54] Gerhart, F.; Higgins, W.; Tardif, C.; Ducep, J. *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 2157.
[55] Tanner, M. E.; Miao, S. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 4073.
[56] Ponte-Sucre, A.; Vicik, R.; Schultheis, M.; Schirmeister, T.; Moll, H. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2006**, *50*, 2439.

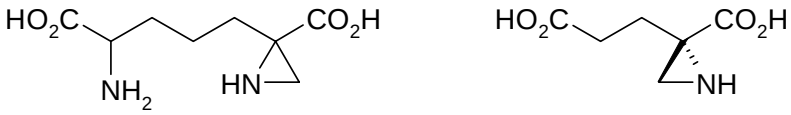
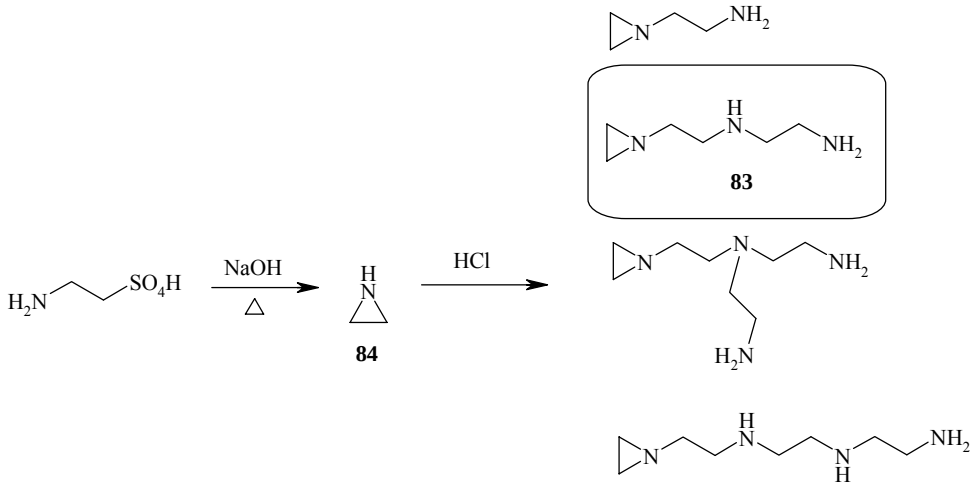


Figura 20 - aziridinas sintéticas inibidores de atividade enzimática.

Aziridinas também podem tornar inativos alguns tipos de vírus e modificar proteínas[57]. Esta atividade biológica foi atribuída a um mecanismo que envolve modificação estrutural das proteínas virais. A aziridina **83,** empregada no estudo citado, é obtida a partir da polimerização em meio ácido da etilenoimina **84**. Nesta reação de polimerização são formados vários produtos e o desejado é isolado por destilação fracionada (Esquema 36).

Esquema 36



Aziridinas possuindo um eixo de simetria C_2 podem ser empregadas como auxiliares quirais em sínteses assimétricas. Como exemplo, podemos citar a metodologia desenvolvida por Tanner e Bigersson[58], que empregaram a aziridina **85** e seu enantiômero **85´** (Figura 21) como auxiliares quirais em reações de alquilação e em reações aldólicas (Esquema 37). Os referidos autores escolheram tais aziridinas por várias razões, quais sejam: (i) é possível preparar, em escala de multi-grama, os epóxidos precursores, a partir do ácido (+) e (-)

[57] Käsermann, F.; Wyss, K.; Kempf, C. *Antiviral Res*. **2001**, *52*, 33.
[58] Tanner, D.; Birgersson, *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 2533.

tartárico[59], (ii) a análise de modelos moleculares sugere que a diastereosseletividade, observada nas reações de alquilação ou de condensação aldólica da amida **86,** tem origem na quelação do oxigênio da cadeia lateral com o contra íon metálico do enolato e (iii) é possível a remoção da aziridina de maneira não destrutiva.

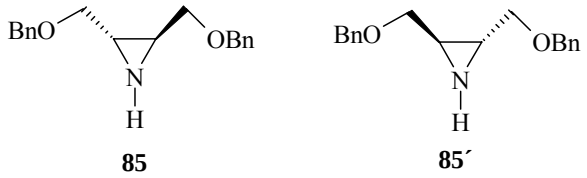
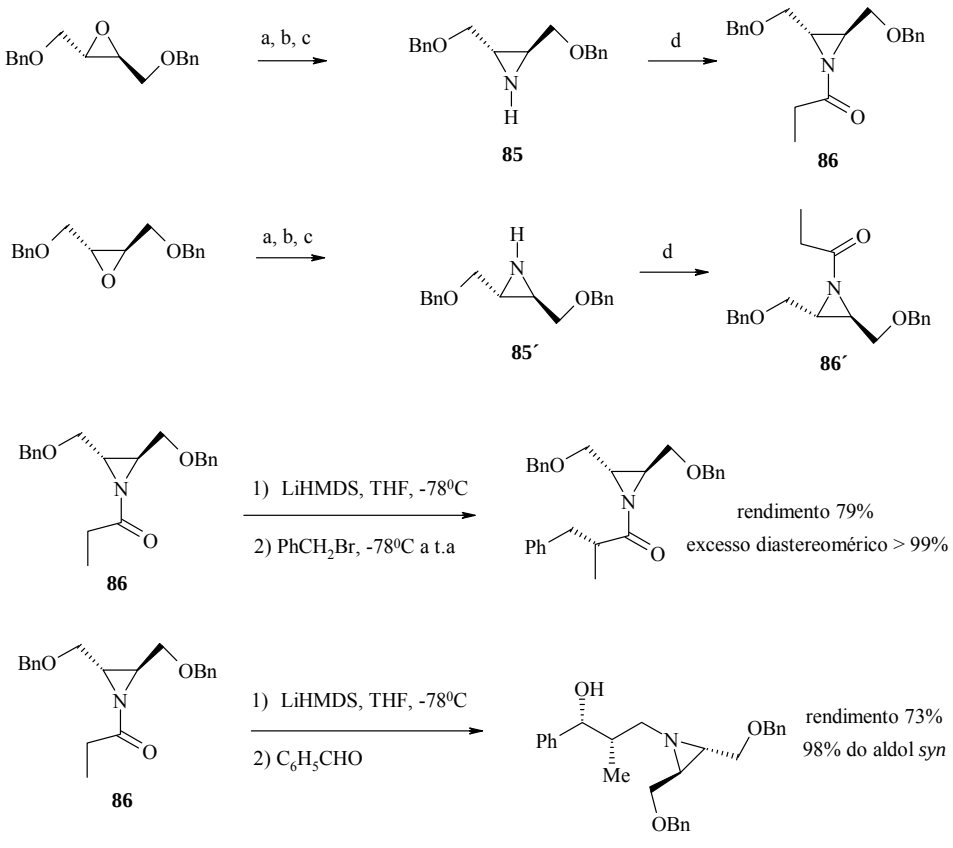


Figura 21 – Aziridinas empregadas como auxiliar quiral.

Esquema 37

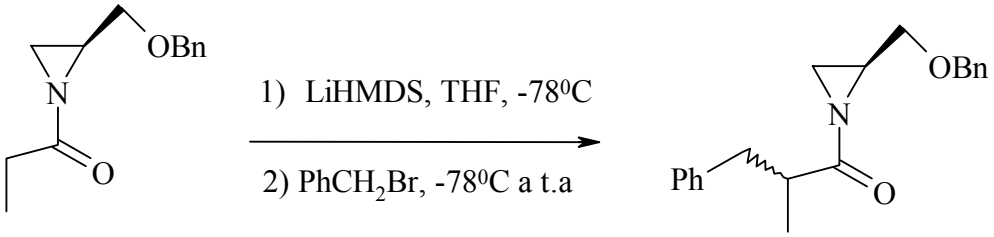


(a) NaN_3, NH_4Cl, $MeO(CH_2)_2OH/H_2O$, 94%;
(b) MsCl, NEt_3, CH_2Cl_2, 89%;
(c)$LiAlH_4$, THF, 79%;
(d) anidrido propiônico, Et_3N, DMAP (cat.), CH_2Cl_2, 91%

[59] Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 1440.

Este estudo também demonstrou a importância da estrutura molecular da aziridina, na indução de assimetria, uma vez que, ao empregar a aziridina **87**, não possuidora de simetria C_2, houve um decréscimo considerável no excesso diastereomérico na reação de alquilação, efetuada em condições análogas (Esquema 38).

Esquema 38



87

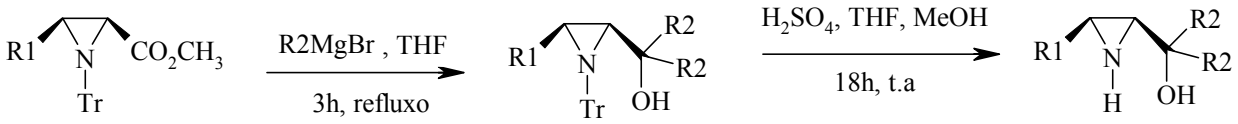
rendimento 79%

razão diastereomérica: 75:25

Aziridinas foram também empregadas como catalisadores (Esquema 39) em reações de Diels-Alder (Esquema 40) e alquilações de Friedel-Crafts[60] (Esquema 41). Nestes casos, foram empregados os aziridinilcarbinóis **89a-f**, preparados a partir das 2-metoxicarbonilaziridinas opticamente ativas **88**. Cabe ressaltar que as aziridinas **88a** e **88b** são derivadas, respectivamente, dos aminoácidos serina e da treonina, largamente disponíveis. Os resultados obtidos neste trabalho estão sumariados nas tabelas 12-14.

[60] Bonini, B. F.; Capitò, E.; Franchini, M. C.; Fochi, M.; Ricci, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3135.

Esquema 39

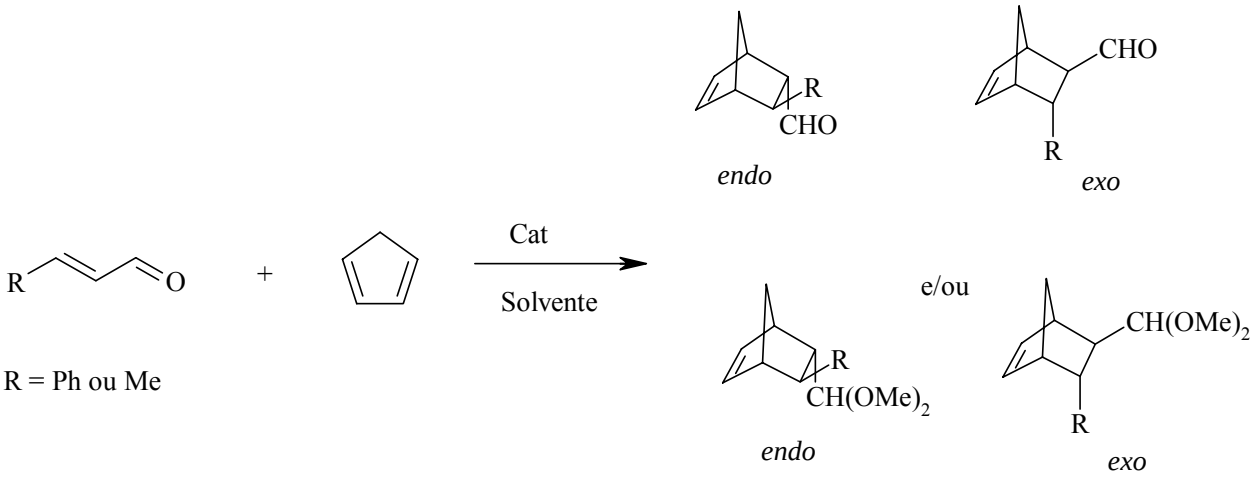


88a: R1 = H
88b: R1 = Me

89a-f

89a: R1 = H, R2 = Ph
89b: R1 = Me, R2 = Ph
89c: R1 = H, R2 = *p*-CF_3-C_6H_4
89d: R1 = H, R2 = *i*-Pr
89e: R1 = H, R2 = Me
89f: R1 = H, R2 = β–naftil

Esquema 40



R = Ph ou Me

Tabela 12 - Reação de Diels-Alder de aldeídos α,β-insaturados, na pesença de organocatalisadores[60]

aldeído R	catalisador	tempo (h)	T (^{0}C)	rendimento[a] (%)	*endo exo*[b] (%)	ee *exo* [c] (%)	ee *endo*[c] (%)
Ph	**89a**- HCl	48	18	33	1,8:1	36	37
Ph	**89a**- $HClO_4$[d]	48	18	74	1,7:1	66	57
Ph	**89b** - HCl	48	18	16	1,4:1	43	38
Ph	**89b** - HCl	48	30	35	1,4:1	51	48
Ph	**89c** - HCl	48	18	35	1,5:1	28	24
Me	**89a**- HCl	24	18	85	1:1	24	22
Me	**89a**- $HClO_4$[d]	24	18	88	1:1,4	10	11
Me	**89b** - HCl	24	18	83	1:1,6	37	25
Me	**89b** - HCl	18	30	88	1:1	45	35

[a] Calculado após cromatografia.
[b] Determinado por RMN de ^{1}H da mistura bruta.
[c] Determinado por RMN de ^{1}H do dimetilacetal correspondente.
[d] Água como solvente. Nos outros casos o solvente é uma mistura de MeOH/H_2O (95:5).

Esquema 41

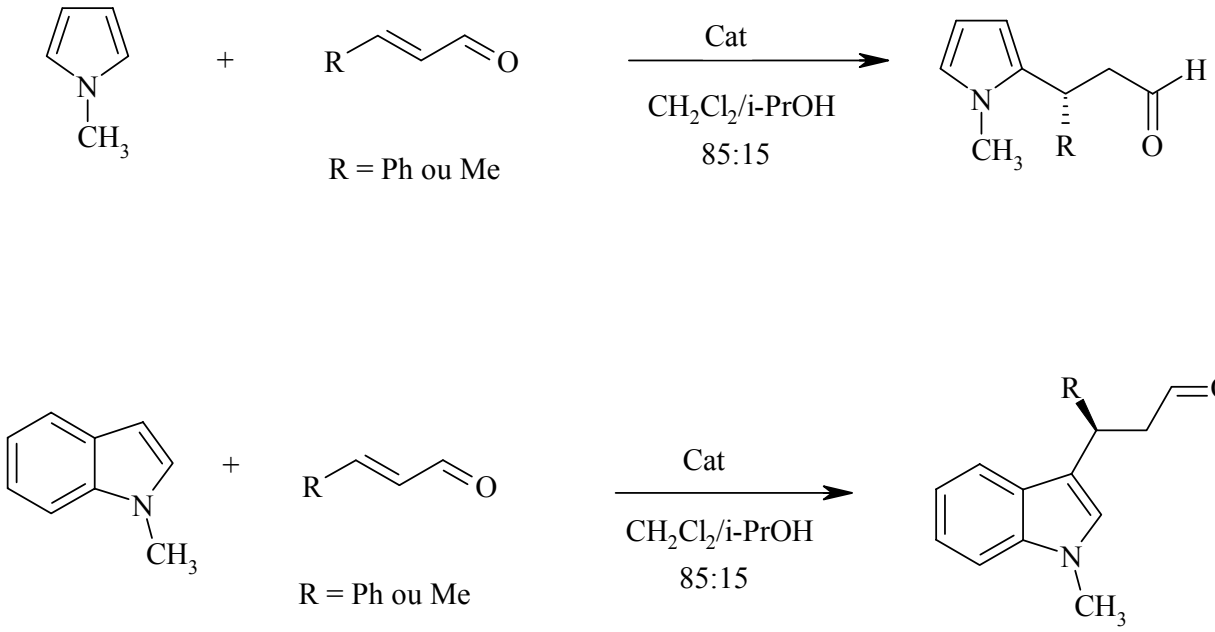


Tabela 13 - Alquilação de Friedel-Crafts organocatalisada do *N*-metil pirrol [60].

Aldeído R	**Catalisador**	**T (^{0}C)**	**tempo (h)**	**rendimento[a] (%)**	**ee [b](%)**	**configuração absoluta[c]**
Me	**89a** - TFA	18	18	50	30	(*S*)
Me	**89b** - TFA	18	18	60	69	(*S*)
Me	**89a** - TFA	-20	60	42	26	(*S*)
Me	**89a** - TFA	40	18	58	32	(*S*)
Me	**89b** - TFA	40	18	51	75	(*S*)
Me	**89b** - TFA	70[d]	1	60	60	(*S*)
Me	**89b** - TFA	MO[e]	0,25	60	36	(*S*)
Ph	**89a** - TFA	18	18	60	48	(*S*)
Ph	**89a** - TFA	40	18	62	50	(*S*)
Ph	**89b** - TFA	18	18	58	75	(*S*)
Ph	**89b** - TFA	40	18	55	74	(*S*)

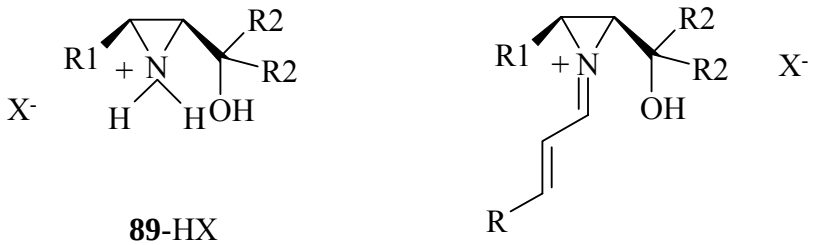
[a] Emprego de excesso de *N*-metil pirrol para evitar di-alquilação; rendimento calculado após cromatografia.
[b] Determinado por CGL quiral.
[c] A configuração absoluta foi determinada por correlação química.
[d] solvente: 1,2-dicloroetano. Nos outros casos o solvente é uma mistura de CH_2Cl_2/*i*PrOH(85:15).
[e] Sob irradiação de microondas.

Tabela 14 - Alquilação de Friedel-Crafts organocatalisada do *N*-metil indol [60]

Aldeído R	**Catalisador**	**T (^{0}C)**	**tempo (h)**	**rendimento[a] (%)**	**ee[b] (%)**	**configuração absoluta[c]**
Me	**89a** - TFA	40	18	66	6	-
Me	**89a** - TFA	0	18	70	0	-
Me	**89b** - TFA	18	18	78	20	(*S*)
Me	**89b** - TFA	0	30	85	40	(*S*)
Me	**89b** - TFA	-10	48	30	58	(*S*)
Ph	**89a** - TFA	18	48	11	0	-
Ph	**89b** - TFA	18	88	42	40	(*S*)
Ph	**89b** - TFA	-10	72	40	50	(*S*)

[a] calculado após cromatografia.
[b] Determinado por CLAE quiral do álcool obtido pela redução do aldeído com $NaBH_4$.
[c] A configuração absoluta foi determinada por correlação química ou por comparação do tempo de retenção (CLAE) com o descrito na literatura.

Cabe ressaltar que os catalisadores empregados em tais trabalhos eram na realidade sais de aziridínio que, surpreendentemente, não sofreram abertura de anel por ataque nucleofílico. Segundo os autores de tais estudos, os organocatalisadores, que estariam efetivamente atuando, seriam sais de imínio (Figura 22), formados pela reação das aziridinas **89a-f** e os aldeídos α,β-insaturados empregados.



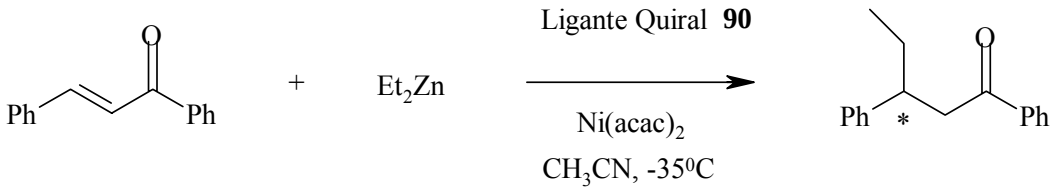
89-HX

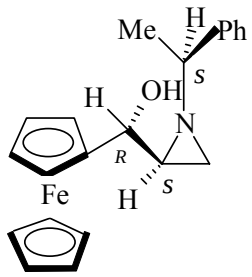
R1 = H, Me
R2 = Ph, *p*-CF_3-C_6H_4
X^- = Cl^-, ClO_4^-, $CF_3CO_2^-$
R = Me, Ph

Figura 22 – Sais de aziridínio, os possíveis organocatalisadores.

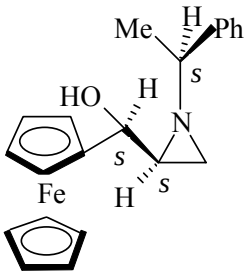
Em um trabalho muito recente[61], é demonstrado que aziridinometanóis com o grupo ferrocenil como substituinte, atuam como ligantes quirais em reações enantiosseletivas de dietil zinco à enonas (Esquema 42). Como exemplo, apresentaremos os resultados obtidos quando se empregou chalcona (Tabela 15), embora tenham sido utilizadas, também, outras enonas.

Esquema 42

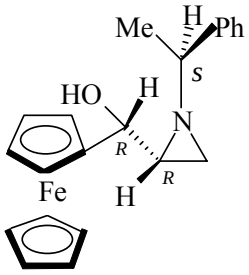




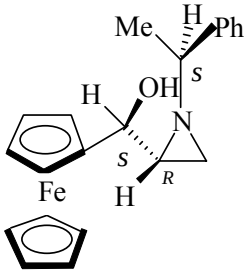
90a



90b



90c



90d

Tabela 15 - Adição de dietil zinco à chalcona[61].

ligante	ligante (% mol)	$Ni(acac)_2$ (% mol)	rendimento[a] (%)	ee [b](%)	configuração[c]
90a	25	1,0	82	80	*R*
90b	25	1,0	61	42	*R*
90c	25	1,0	72	3	*S*
90d	25	1,0	65	34	*S*
90a	15	1,0	61	69	*R*
90a	5	1,0	40	47	*R*
90a	35	1,0	78	82	*R*
90a	25	0,5	71	76	*R*
90a	15	0,5	78	70	*R*
90a	5	0,2	84	44	*R*

[a] Produto isolado
[b] Determinado por HPLC empregando coluna quiral Chiracel AD
[c] Determinado por comparação com os dados de rotação específica.

[61] Isleyen, A.; Dogan, O.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 679.

Sob o ponto de vista sintético, esta metodologia é bastante interessante, pois além de conduzir, em alguns casos, a bons níveis de indução assimétrica, os ligantes podem ser recuperados em um rendimento superior a 90% e reutilizados sem a perda de sua atividade.

Cabe ressaltar que tanto a obtenção como as aplicações sintéticas de aziridinas enantiomericamente puras, têm sido objeto de várias revisões em anos recentes[62-66], o que demonstra o crescente interesse na química de tais heterociclos.

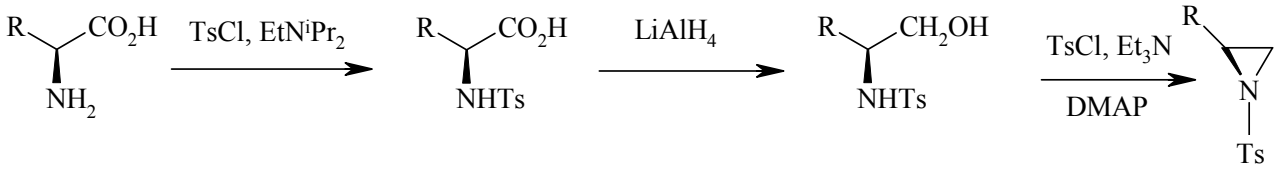
4.2 Síntese de Aziridinas

Para a obtenção de aziridinas enantiomericamente puras, têm sido utilizadas fontes naturais como aminoácidos, carboidratos, hidroxiácidos e aminoálcoois ou transformações assimétricas.

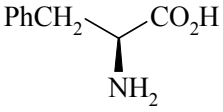
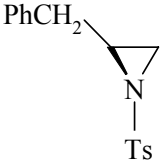
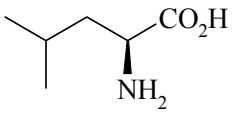
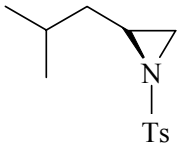
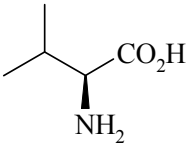
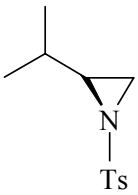
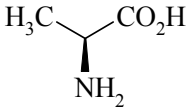
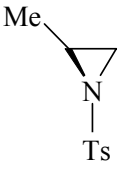
Os β-hidróxi-α-aminoácidos naturais (serina e treonina) constituem-se em uma fonte por excelência para a preparação de *N*-tosilaziridinas quirais. A metodologia se baseia na transformação do grupo hidroxila em um melhor grupo de partida, com posterior ciclização gerando o anel aziridínico. Por outro lado, α-aminoácidos podem ser transformados em β-hidróxi-α-aminoálcoois, que também podem ser ciclizados. Os melhores exemplos de tal processo sintético foram apresentados por Berry e Craig[67] e também por Nenajdenko et al.[68] (Esquema 43).

[62]Tanner, D. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319.
[63]Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.
[64]Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry***1997**, 1693.
[65]Mc. Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347.
[66]Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev*. **2002**, *31*, 247.
[67]Berry, M.; Craig, D. *Synlett.* **1992**, *1*, 41.
[68]Nenajdenko, V. G.; Kapov, A. S.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2517.

Esquema 43

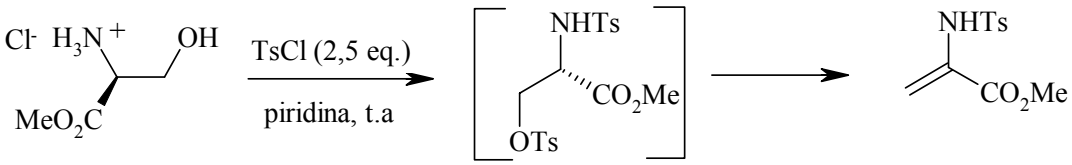


R = Bn, *i*-Bu, *i*-Pr

(*S*)-aminoácido de partida	**Produto**	**Rendimento %**
 fenilalanina		66
 leucina		54
 valina		62
 alanina		45

No que tange à preparação de aziridinas, a partir de β-hidróxi-α-aminoácidos, a ciclização de seus derivados *N*,*O*-ditosilados é uma rota conceitualmente óbvia. No entanto, tais derivados não são facilmente preparados, ocorrendo eliminação quando se emprega a metodologia clássica[69] (Esquema 44). Assim, por exemplo, a *N*-tosil desidroalanina é obtida durante a tentativa de *O*-tosilação do cloridrato de éster metílico da serina[70-71].

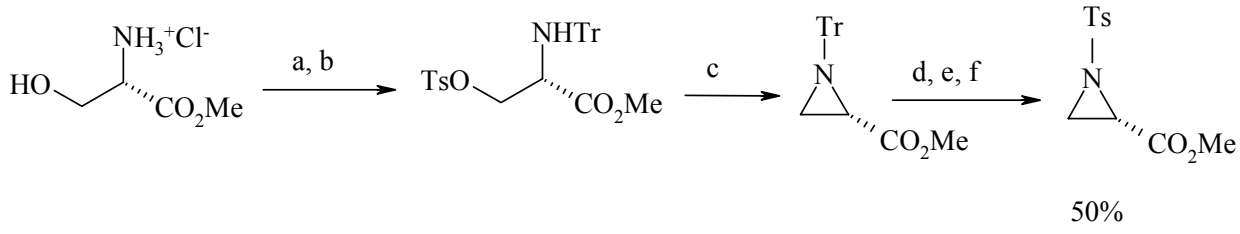
Esquema 44



Tais fatos experimentais justificaram o surgimento de duas rotas alternativas para a preparação de *N*-tosilaziridinas, a partir da serina. Assim, Baldwin et al.[71] desenvolveram uma rota sintética alternativa, que envolve uma longa série de passos, (Esquema 45). Outra rota, aplicável em maior escala, consiste no o fechamento do anel aziridínico sob condições de Mitsunobu[72] (Esquema 46).

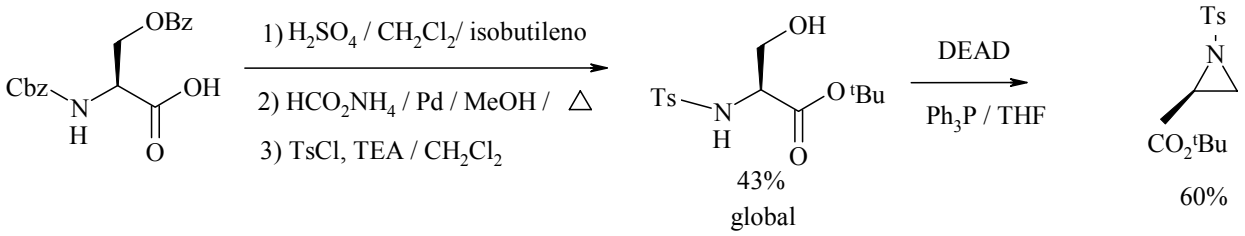
[69] Somlai, C.; Lovas, S.; Forgó, P.; Murphy , R. F.; Penke, B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3633.
[70] Nakagawa, Y.; Tsuno, T.; Nakagima, K.; Iwai, M.; Kawai, H.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1972**, *45*, 1162.
[71] Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6309.
[72] Solomon, M. E.; Lynch ,C. L.; Rich, D. H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2723.

Esquema 45



a) TrCl (1,0 eq.), Et_3N (2,0 eq.), CH_2Cl_2, 0^0C, 12h, (91%)
b) TsCl (1,1 eq.), piridina, 0^0C, 8h (94%)
c) Et_3N (2,0 eq.), THF, refluxo, 14h (72%)
d) TFA (excesso), MeOH, CH_2Cl_2, -10^0C, 10h
e) K_2CO_3 (5,0 eq.), CH_2Cl_2, 0^0C, 15´
f) TsCl (2,0 eq.), CH_2Cl_2, t.a., 2h

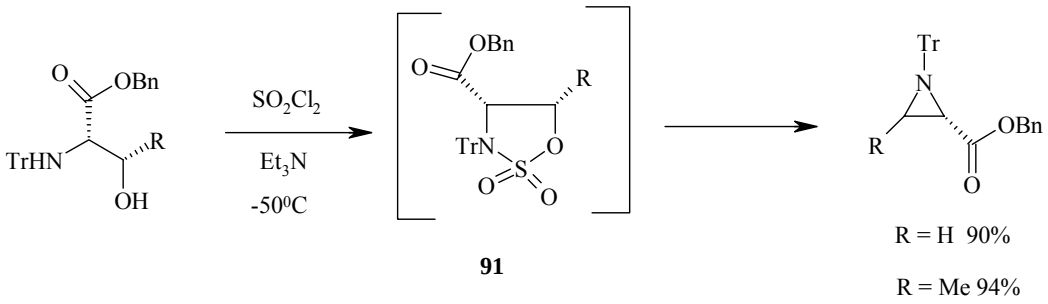
Esquema 46



Outra maneira de se obter aziridinas opticamente ativas, a partir de aminoácidos como material de partida, é pela abertura intramolecular da espécie **91,** gerada pela adição de cloreto de sulfurila ao aminoácido[73] (serina ou treonina). Esta reação será favorecida se o aminoácido possuir um substituinte volumoso ligado ao átomo de nitrogênio e um grupo pouco volumoso ligado ao oxigênio do grupo carboxílico (Esquema 47).

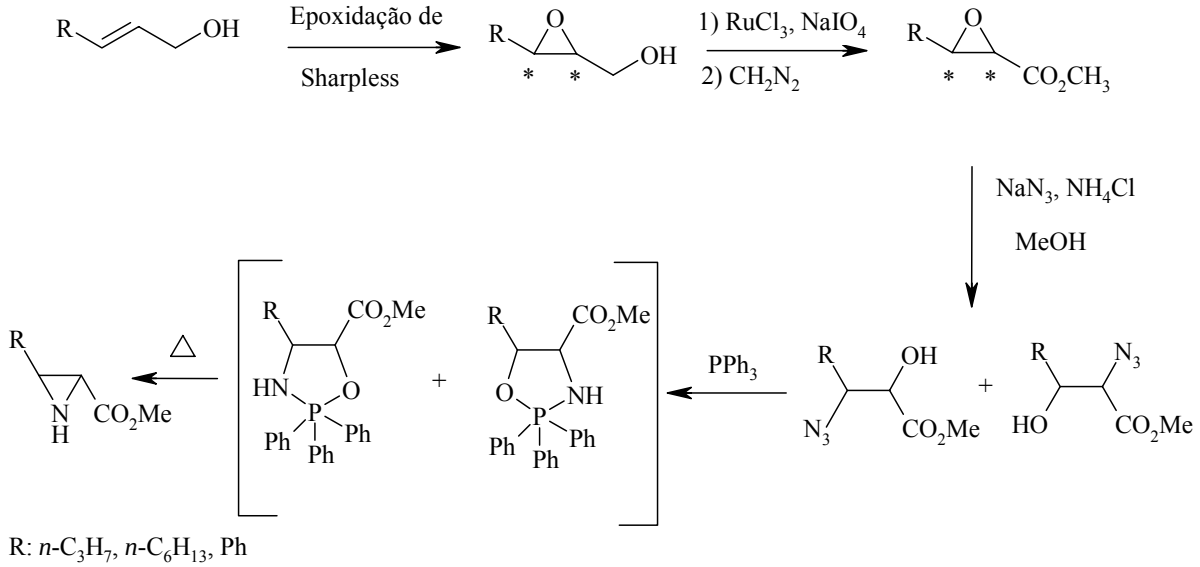
[73] Kuyl-Yeheskiely, E.; Lodder, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33,* 3013.

Esquema 47



Aziridinas opticamente ativas também podem ser obtidas pela abertura de epóxidos quirais por um nucleófilo de nitrogênio, seguida pelo fechamento do anel aziridínico[58,74a] (Esquemas 37 e 48, Tabela 16), inclusive em condições de catálise de transferência de fase[74b] (Esquema 49). Esta metodologia tornou-se particularmente atraente após o estabelecimento de condições adequadas para a epoxidação assimétrica de álcoois alílicos (epoxidação de Sharpless[75a-b])

Esquema 48



[74] (a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881. (b) Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M.; Petrici, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6387.
[75] (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

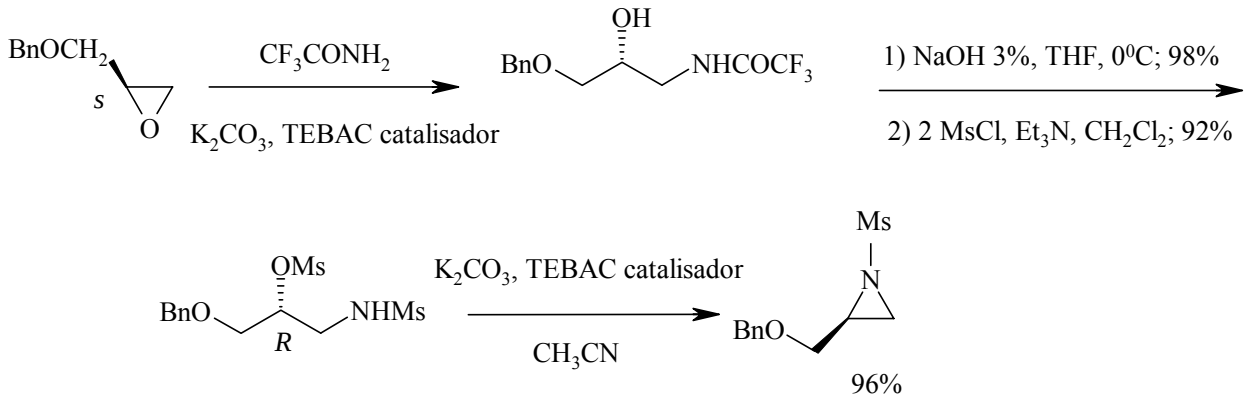
Na rota preparativa ilustrada no esquema 48, Legters et al.[74a], observaram que a abertura do epóxido opticamente ativo, pela azida de sódio não é regioespecífica, uma vez que são formados dois compostos, pelo ataque aos carbonos 3 e 4, à exceção do caso em que o grupo R = Ph, em que a abertura ocorre exclusivamente pelo ataque ao carbono 3. A próxima etapa, que consiste na reação de Staundinger, gera as 1,3,2-oxazafosfolidinas correspondentes que, dependendo do meio reacional, podem ser isoladas (método A: éter; método B: DMF ou acetonitrila e aquecimento). Quando se utiliza o método B são geradas as aziridinas sem o isolamento dos intermediários. Cabe ressaltar que, ao final do processo, os dois centros quirais terão sido invertidos, um na etapa de abertura do epóxido e o outro no fechamento do anel aziridínico.

Tabela 16 – Obtenção de aziridinas opticamente ativas pela abertura de epóxidos[74a].

R	**epóxiésteres**		**azido-hidroxiésteres**		**aziridinas**	
	configuração	**ee (%)**	**rendimento (%)**	**método**	**rendimento (%)**	**ee (%)**
n-C_3H_7	(2*R*, 3*S*)	84	85	A	56	82
	(2*S*, 3*R*)	87	92	B	78	89
n-C_6H_{13}	(2*R*, 3*S*)	87	93	B	83	88
	(2*S*, 3*R*)	87	95	B	78	90
n-C_8H_{17}	(2*R*, 3*S*)	73	88	A	50	88
	(2*S*, 3*R*)		84	B	78	95
Ph	(2*R*, 3*S*)	>96	96	B	66	>92

A abertura de um epóxido pelo nucleófilo tri fluoroacetamida, em lugar de azida de sódio, foi efetuada por Albanese et al.[74b], em condições de catálise de transferência de fase, metodologia esta também empregada no fechamento do anel aziridínico.

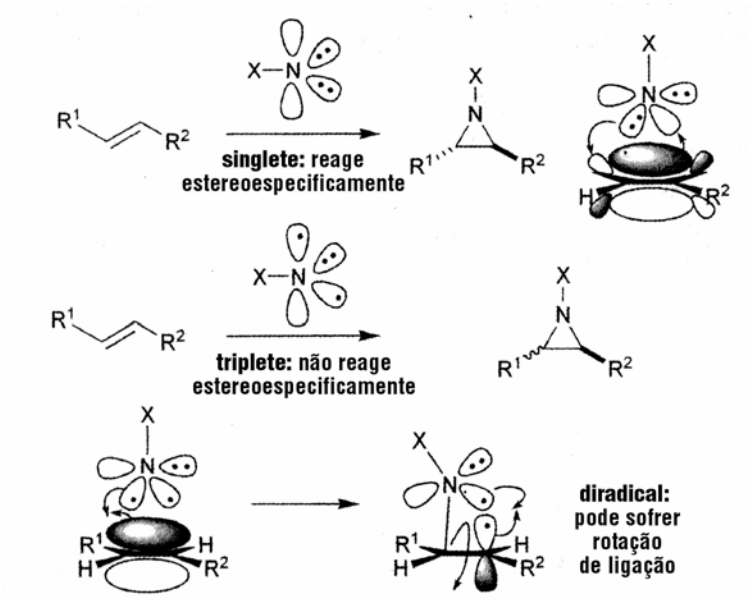
Esquema 49



TEBAC = cloreto de benziltrietilamônio

Uma metodologia bastante difundida para a obtenção de aziridinas é a adição de nitrenos a alcenos. Nitrenos são espécies reativas nas quais o nitrogênio possui apenas um substituinte, um par de elétrons e dois outros elétrons não ligantes, que podem ou não estar no mesmo orbital. Nitrenos podem ser obtidos por via térmica ou fotoquimica, a partir de azidas. Nestes casos, obtém-se uma mistura de nitrenos: (i) nitreno singlete, espécie mais reativa, que reage estereoespecificamente com alcenos 1,2-di-substituídos, em um processo concertado; (ii) nitreno triplete, espécie mais estável, na qual os elétrons não ligantes estão em três orbitais diferentes. Esta última espécie reage com alcenos em duas etapas (Quadro 1)[66].

Quadro 1

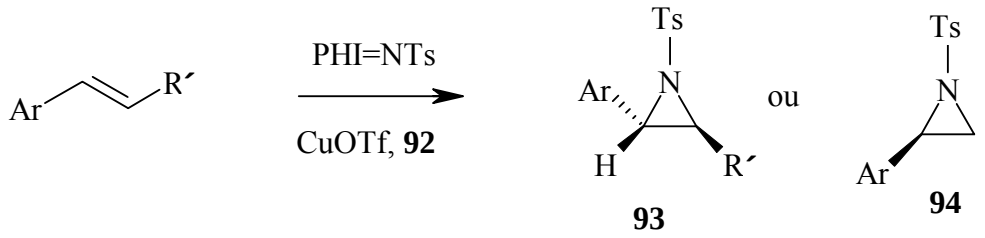


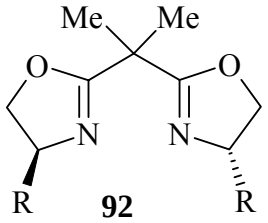
O emprego de nitrenos estabilizados por metais, na azirinização de alcenos, é bastante freqüente na literatura. Como exemplo, citaremos o trabalho de Evans et al.[76], que realizaram um estudo empregando complexos de cobre, como catalisadores quirais, na aziridinização enantiosseletiva de olefinas. No esquema 50, está representada a reação em que é empregada a *N*-(*p*-toluenosulfonil)iminofeniliodinana (PhI=NTs), como fonte de nitreno e as bis-oxazolinas **92** como auxliares quirais. As reações, efetuadas em benzeno, mostraram-se mais enantiosseletivas do que as efetuadas em solvente polar (Tabela 17). Segundo os autores, tanto o triftalato de Cu (I) como o de Cu (II) podem ser empregados, não havendo diferença na enantiosseletividade da reação. Por esta metodologia, foram obtidas aziridinas *trans*, exceto quando R´= H. O emprego de complexos de CuCl e CuBr não se mostrou eficiente

[76] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 5328.

(baixo rendimento e baixo excesso enantiomérico), o que parece indicar que devem ser empregados contra-íons altamente eletronegativos.

Esquema 50





ligante quiral

92a: R = $CHMe_2$
92b: R = C_6H_5
92c: R = CMe_3
92d: R = CMe_2Ph
92e: R = $CMePh_2$

Tabela 17 - Aziridinação de olefinas catalisada por complexos de cobre quirais[76].

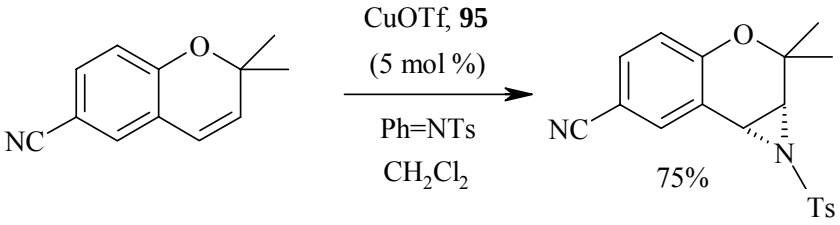
Ar, R´	ligante	solvente	tempo	temperatura /^{0}C	rendimento %	ee %	produto
Ph, CO_2Me	**92c**	MeCN	24h	21	16	19	**93**
Ph, CO_2Me	**92b**	MeCN	24h	21	21	70	**93**
Ph, CO_2Me	**92b**	C_6H_6	24h	21	63	94	**93**
Ph, CO_2Ph	**92b**	C_6H_6	24h	21	64	97	**93**
Ph, $CO_2{}^tBu$	**92b**	C_6H_6	24h	21	60	96	**93**
βNaf, CO_2Me	**92b**	C_6H_6	24h	18	73	96	**93**
αNaf, CO_2Me	**92b**	C_6H_6	24h	21	76	95	**93**
Ph, Me	**92c**	MeCN	3 dias	-20	62	70	**93**
Ph, Me	**92d**	MeCN	24h	0	56	38	**93**
Ph, H	**92c**	estireno	25h	0	89	63	**94**

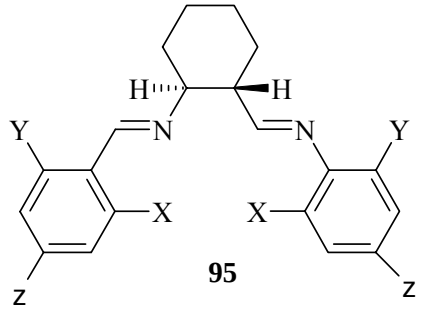
[a] 6 mol % do ligante e 5 mol% do CuOTf

Evans et al.[77]. desenvolveram um estudo sistemático para a verificação da influência de diversos fatores tais como: catalisadores (compostos de vários metais de transição), fontes alternativas de nitrogênio e, como substratos, olefinas (*cis* e *trans*) e enolsilanos.

Paralelamente aos trabalhos de Evans, Li et al.[78] empregaram, na aziridinação de olefinas, diiminas quirais **95** como ligantes (Esquema 51).

Esquema 51





95

95a: X = Y = Z = H, ee 50%
95b: X = F, Y = Z = H, ee 64%
95c: X = Cl, Y = Z = H, ee 72%
95d: X = Br, Y = Z = H, ee 81%
95e: X =Y = H, Z = H, ee 42%
95f: X = Y = Cl, Z = H, ee > 98%
95g: X = Y = Z = CH3, ee 92%

Gillespie et. al[79] empregaram o ligante quiral **96** em reações de aziridinação enantiosseletiva de cinamatos, empregando PhINTs como fonte de nitreno. O complexo metálico quiral de cobre atua como agente de transferência da fonte de nitreno (Figura 23). Segundo os autores, o catalisador deve operar segundo um mecanismo concertado, com as

[77] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2742.
[78] Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 5326.
[79] Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.,; Scott, P. *Chem. Commun*. **2001**, 785

duas ligações C-N sendo formadas aproximadamente ao mesmo tempo, uma vez que não foi verificada a presença de quantidades significativas de aziridina *cis*, que seria resultado de uma adição em duas etapas, com rotação em torno da ligação central (Esquema 52, tabela 18).

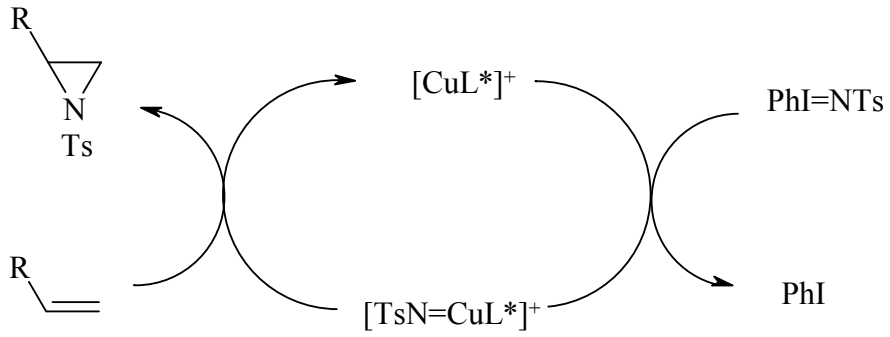
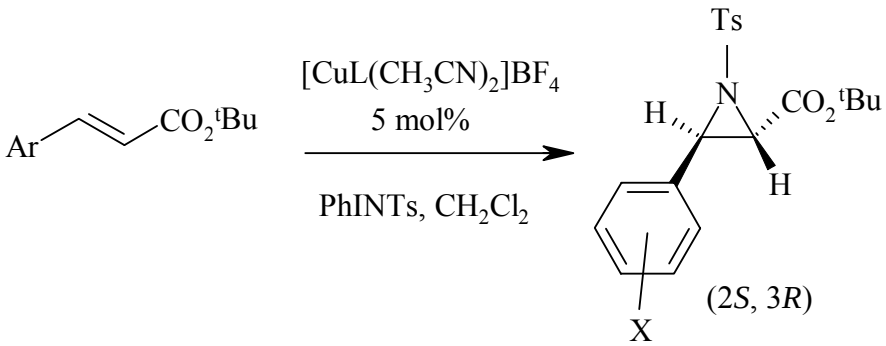
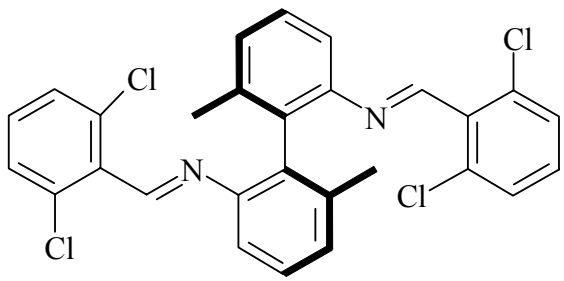


Figura 23 – Ciclo catalítico para a aziridinação de alcenos com PhINTs e complexos de cobre quirais.

Esquema 52



L =



96

Tabela 18 – Aziridinação enantiosseletiva de cinamatos pelo emprego de $[CuL(CH_3CN)_2]BF_4$ como catalisador sendo L = **96**[79].

X	rendimento (%)	ee (%)
H	77	89
4-MeO	67	93
4-Me	82	88
3-Me	56	96
4-F	45	98
4-Cl	89	92
4-Br	59	98
3-NO_2	32	96

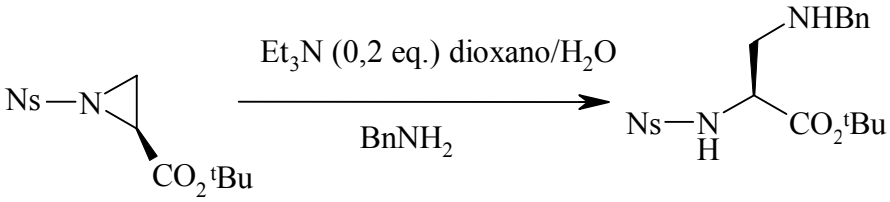
4.3 Abertura do anel de aziridinas por nucleófilos.

As aziridinas podem atuar como intermediários sintéticos, uma vez que sofrem abertura pela reação com nucleófilos tais como aminas, aminoácidos, tióis, alcóxidos, etc., o que pode gerar inúmeros outros compostos. A abertura do anel é facilitada se o nitrogênio aziridínico estiver ligado a um grupo atraente de elétrons. Tal grupo auxilia a estabilização da carga negativa, gerada no estado de transição da reação de abertura nucleofílica do anel aziridínico. Este tipo de reação apresenta, freqüentemente, boa regio- e estereosseletividade. Seguem-se alguns exemplos, ilustrativos de tais aspectos.

Turner et al.[80] empregaram um nucleófilo de nitrogênio para a abertura regioespecífica da aziridina **97**, pelo ataque ao carbono menos substituído C3 (Esquema 53), como esperado para uma reação de substituição nucleofílica tipo S_N2.

[80] Turner, J. J.; Sikkema, F. D.; Filippov, D. V.; van der Marcel, G. A.; van Boom, J. H. *Synlett*. **2001**, *11*, 1727.

Esquema 53

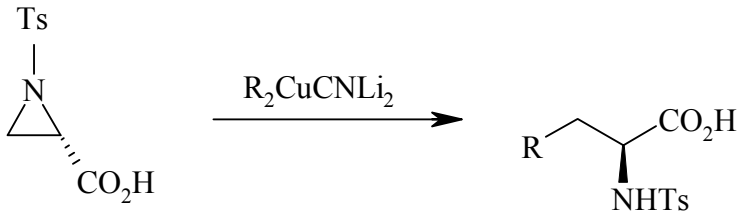


97 96%

Baldwin et al.[71] relataram que nucleófilos de carbono, como, por exemplo, reagentes de Grignard ou organolitiados, reagem preferencialmente com o grupo éster substituinte da aziridina, ao invés de atacar nucleofilicamente um dos carbonos do anel. No entanto, ao se empregar organocupratos de ordem superior ou reagentes de Grignard na presença de $CuBr.Me_2S$, forma-se uma mistura de produtos oriundos da abertura do anel, quer seja pelo ataque ao carbono 2 como ao carbono 3. O problema da baixa regiosseletividade, em aziridinas derivadas de aminoácidos não substituídos, parece ser menos crítico quando o grupo carboxílico está na forma livre, não esterificada. Assim, Church e Young[81] obtiveram exclusivamente produtos de abertura no carbono menos substituído, ao tratarem a aziridina **98** com diversos cupratos de ordem superior, exceto para o caso em que R = Me, em que pequena quantidade do outro regioisômero foi observada no produto bruto de reação (Esquema 54).

[81] Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 151.

Esquema 54

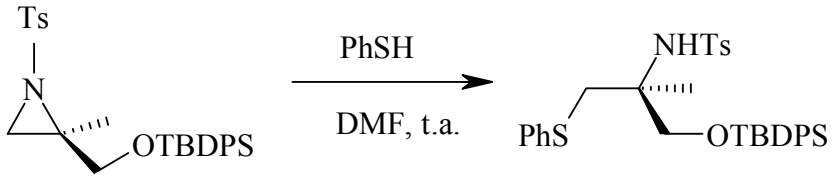


98

R	Rendimento
Me	68
n-Bu	56
t-Bu	60
Ph	57
C_2H_3	54

Outro exemplo de abertura de aziridinas no carbono menos substituído foi relatado por Burgaud et al.[82], que empregaram nucleófilos de nitrogênio, enxofre ou carbono. A importância da regiosseletividade desta reação é ilustrada pela abertura de uma aziridina *O*-sililada (Esquema 55), cujo centro estereogênico pré-existente foi preservado na reação com tiofenol.

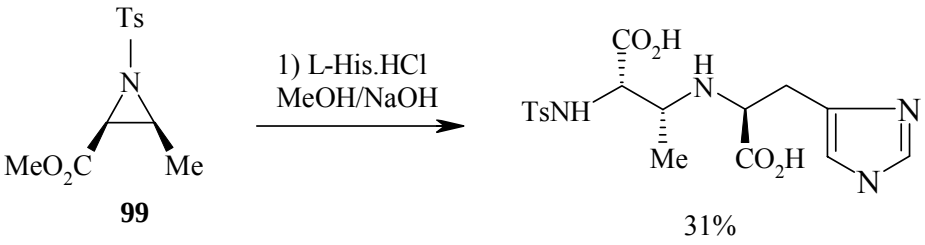
Esquema 55



[82] Burgaud, B. G. M.; Horwell, D. C.; Padova, A.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1996,** *52,* 13035.

Visando a síntese do antibiótico feldamicina, Imae et al.[83] investigaram a abertura da aziridina dissubstituída **99** pelo cloridrato da L-histidina, sendo que o ataque ocorreu exclusivamente no carbono 3 (Esquema 56).

Esquema 56



99

31%

Mais recentemente, Vicario et al.[84] apresentaram uma série de reações de abertura diastereosseletiva de aziridinas mono-substituídas, de configuração absoluta definida, empregando como nucleófilo o enolato de lítio de uma amida derivada da (*S*,*S*)-(+)-pseudoefedrina. Nestes casos, a diastereosseletividade foi maior para as aziridinas cujo centro estereogênico possuía configuração *S*, o que é demonstrativo de uma dupla indução quando do ataque a uma das faces do anel aziridínico (Tabela 19, Esquema 57).

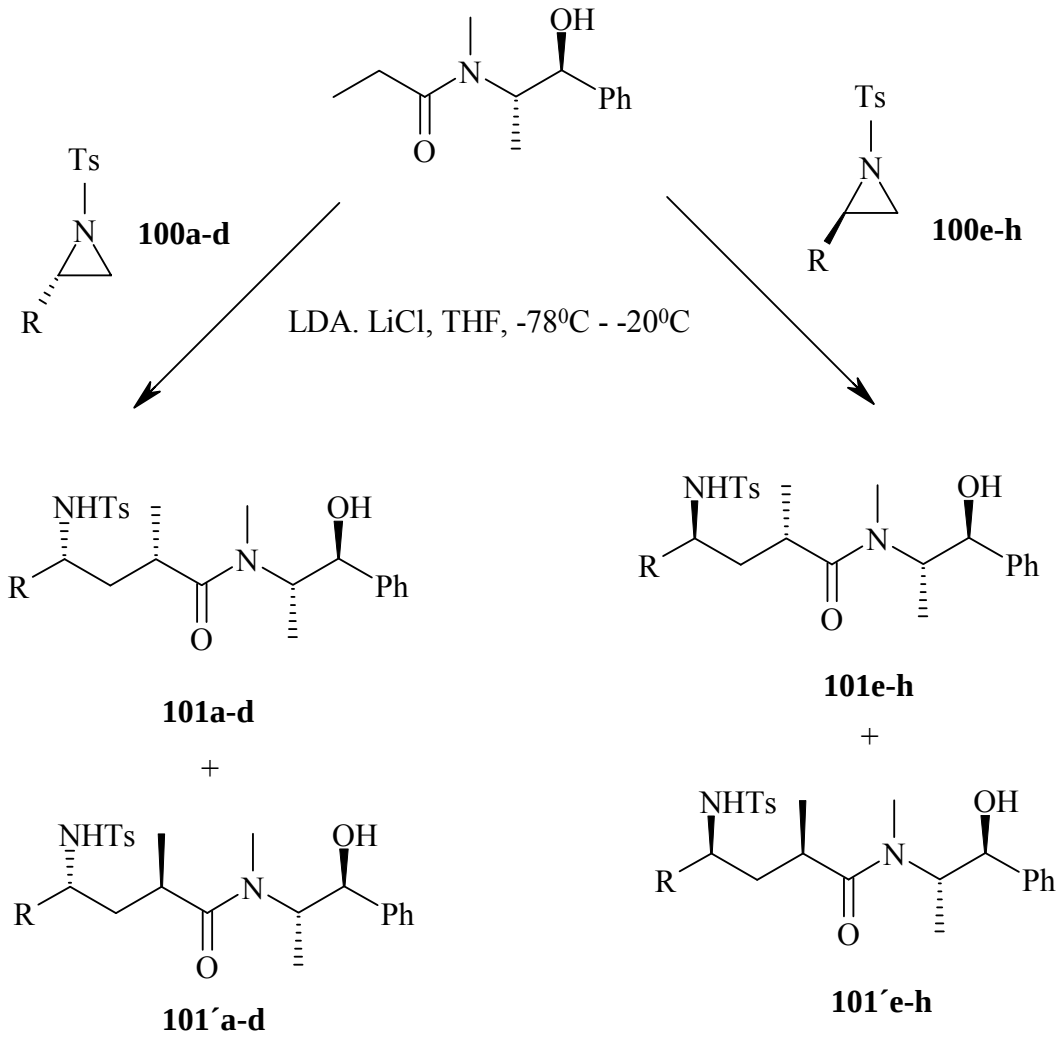
Tabela 19 – Abertura de aziridina com enolato quiral[84]

aziridina	**R**	**produto**	**rendimento[a] (%)**	**101/101´**
100a	Ph	**101a**	88	96/4
100b	Me	**101b**	89	89/12
100c	i-Pr	**101c**	87	93/7
100d	Bn	**101d**	93	95/5
100e	Ph	**101e**	91	72/25
100f	Me	**101f**	86	85/15
100g	i-Pr	**101g**	90	77/33
100h	Bn	**101h**	85	70/30

[a]Rendimento global como mistura de diastereoisômeros.

[83] Imae, K.; Kamachi, H.; Yamashita, H.; Okita, T.; Okuyama, S.; Tsuno, T.; Yamasaki, T.; Sowada, Y.; Ohbayashi, M.; Naito, T.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 76.
[84] Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 5801.

Esquema 57

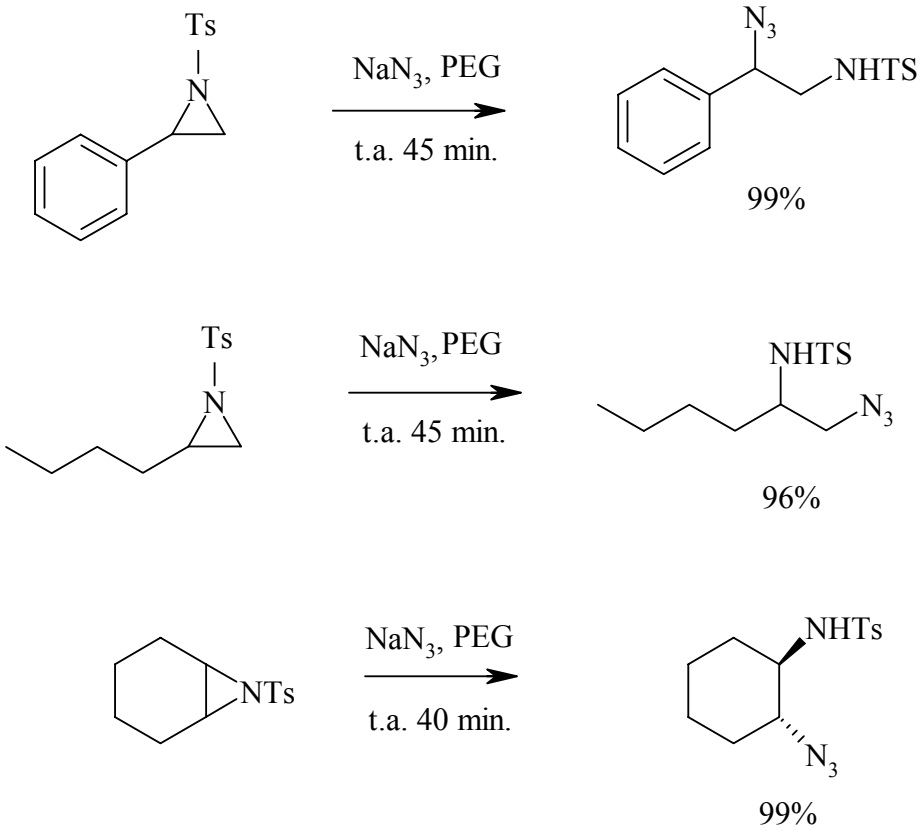


R = Ph, Me, *i*-Pr, Bn

Das et al.[85] verificaram que a abertura de aziridinas e de epóxidos, com azida de sódio, pode ser efetuada na presença de polietilenoglicol (PEG 400) como solvente, apresentado excelentes rendimentos e alta regiosseletividade. Na ausência do PEG, os autores não observaram a reação de abertura do anel aziridínico. Em tais reações regiosseletividade mostrou-se contrária caso o substituinte fosse arílico ou alquílico (Esquema 58).

[85] Das, B.; Reddy, V. S.; Tehseen, F.; Krishnaiah, M.; *Synthesis* **2007**, *5*, 666.

Esquema 58

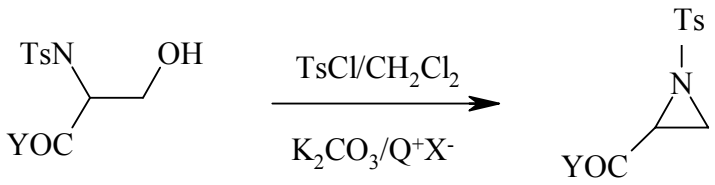

Ts
N
NaN3, PEG
t.a. 45 min.
N3
NHTS
99%
Ts
N
NaN3,PEG
t.a. 45 min.
NHTS
N3
96%
NTs
NaN3, PEG
t.a. 40 min.
NHTs
N3
99%

4.4 Discussão dos nossos resultados

4.4.1 Uma nova metodologia para a preparação de aziridinas enantiomericamente puras por catálise de transferência de fase[86].

Resultados preliminares de nosso laboratório[87] indicaram que era possível preparar *N*-tosilaziridinas, derivadas do éster metílico e da *terc*-butilamida da serina, por tratamento de precursores *N*-tosilados, em presença de catalisadores de transferência de fase (Q^+X^-) (Esquema 59).

Esquema 59



Y = OMe ou N*t*-Bu

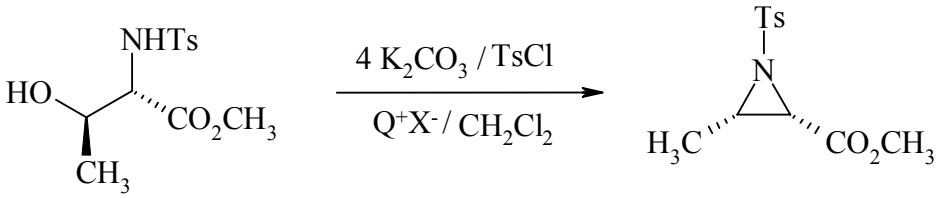
Para verificar a aplicabilidade de tal metodologia a aziridinas di-substituídas, como por exemplo a aziridina **1**, passamos a investigar quais seriam as melhores condições reacionais e quais os catalisadores mais eficientes para a aziridinização do β-hidróxi-α-aminoácido L-treonina, adotado como composto modelo (Esquema 60). Deve-se ressaltar que os catalisadores testados eram aquirais, pois a treonina já possui estereocentros definidos o que, na ausência de racemização, deveria produzir uma aziridina enantiopura.

---

[86] Marzorati, L.; Barazzone, G. C.; Bueno Filho, M. A.; Wladislaw, B.; Vitta, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6509.

[87] (a) Bueno Filho, M. A. Dissertação de Mestrado, IQ-USP, **2004.** (b) Barazzone, G. C. Iniciação Científica, IQ-USP, **2001**.

Esquema 60



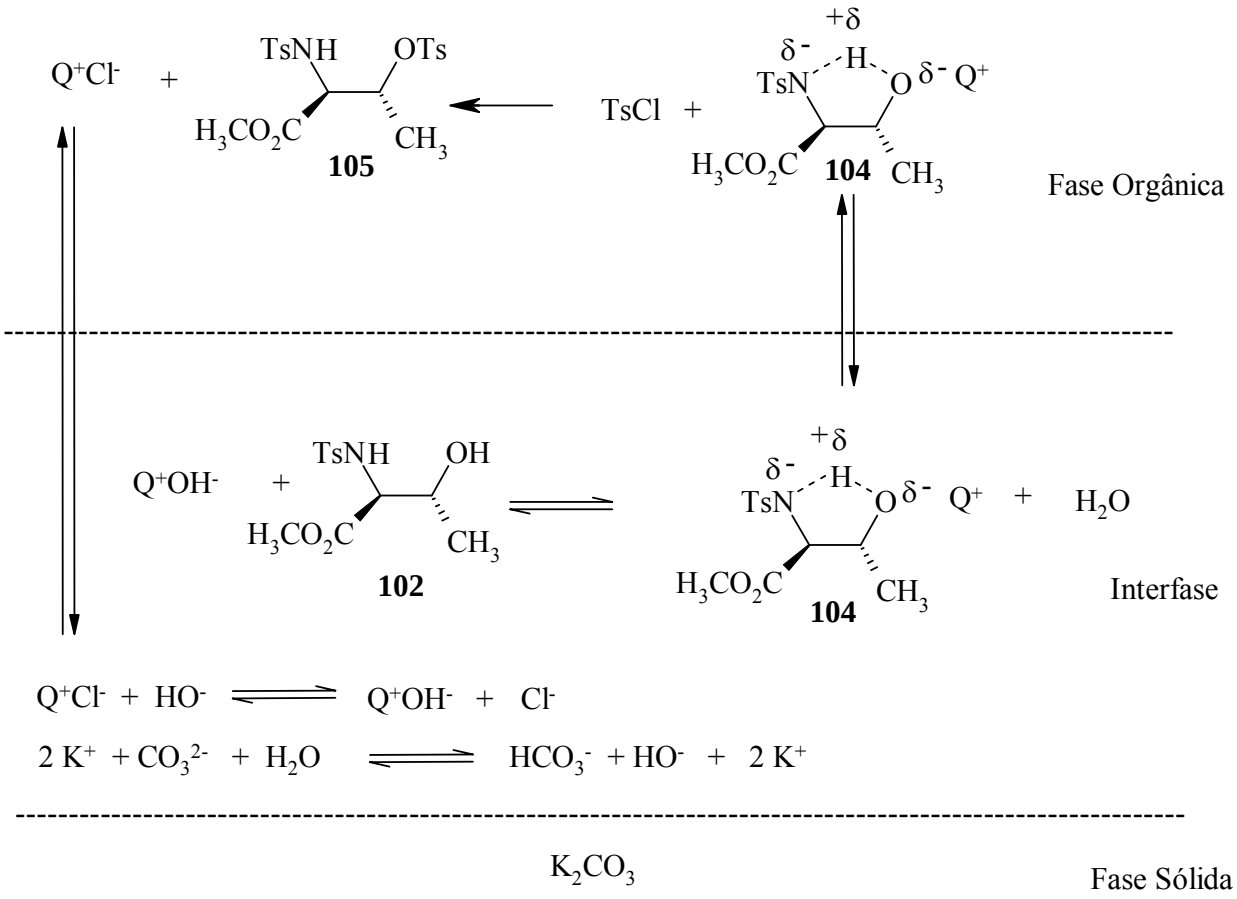
102 **103**

Q^+X^- = catalisador de transferência de fase

Na reação em estudo, empregou-se um sistema sólido/líquido, em que a fase sólida era a base utilizada (K_2CO_3) e os outros reagentes, dissolvidos em diclorometano, constituíam a fase líquida. O carbonato de potássio empregado sem prévia secagem, possui cerca de 10 a 15% de água adsorvida em sua superfície. Esta película de água é chamada de fase ômega[88] e nesta interfase ocorre a hidrólise do carbonato, gerando uma quantidade catalítica de íons-hidróxido, suficientemente básicos para abstração de prótons de pKa por vezes superiores a 20. Nesta fase ômega, também estão presentes pequenas quantidades do catalisador e do substrato, qual seja, o éster metílico da *N*-tosiltreonina. Os íons-hidróxido gerados devem se associar ao catalisador de transferência de fase e então o éster metílico da L-treonina tosilada é desprotonado, gerando um ânion de carga dispersa. Ocorre então a troca de contra-íon do catalisador, formando-se um novo par iônico que, sendo agora mais lipofílico, pode migrar para a fase orgânica (Esquema 61).

[88] Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *"Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives"*, Chapman & Hall, N. York, **1994**.

Esquema 61

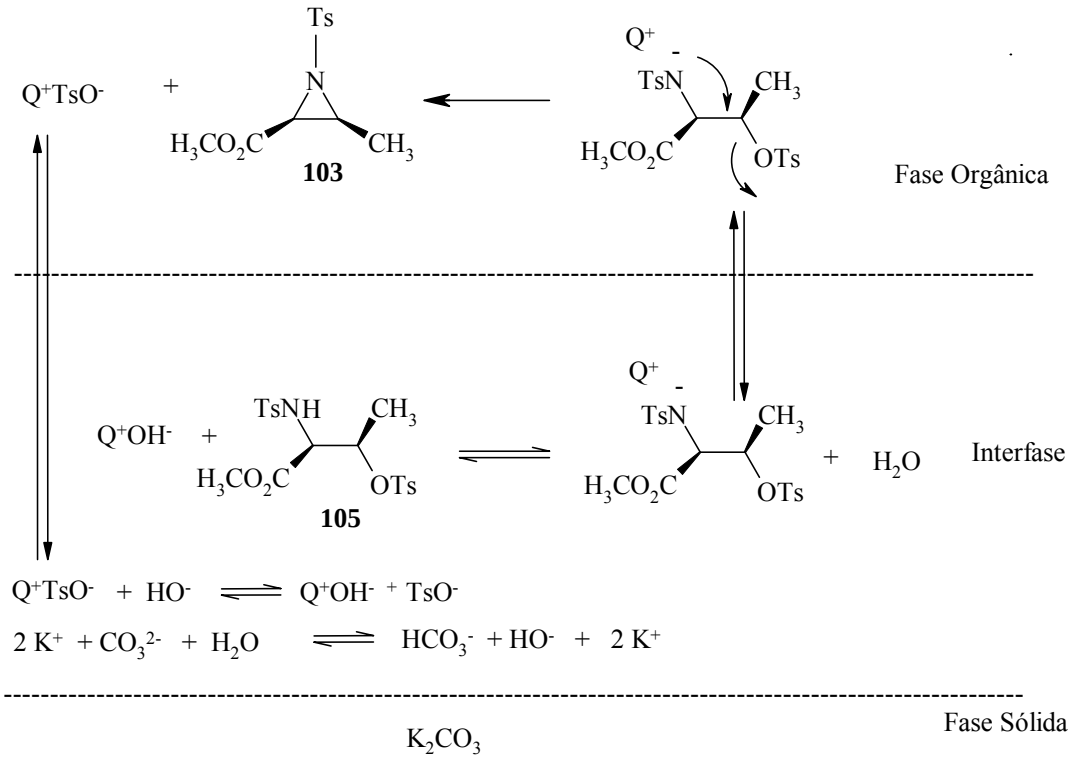


Embora a desprotonação do éster *N*-tosilado **102** pudesse, em princípio, gerar um ânion amideto de difícil transferência, a dispersão da carga por interação com o grupo hidroxila transforma-o em um ânion mais facilmente transferível **104**, pois está menos solvatado. Ao ocorrer a reação de *O*-tosilação, na fase orgânica, o cloreto do quaternário de amônio deve retornar à fase ômega, restabelecendo o ciclo catalítico.

A segunda etapa, da reação de aziridinização, qual seja o fechamento do anel aziridínico (Esquema 62), deve ocorrer pela desprotonação do éster metílico da *N,O*-ditosiltreonina **105** na fase ômega. O amideto formado deve associar- se ao quaternário de

amônio (Q^+), sendo transferido para a fase orgânica, onde ocorre o fechamento do anel, com a conseqüente formação da aziridina. O íon tosilato liberado, ao associar-se ao catalisador, retorna à interfase, restabelecendo o ciclo catalítico. Cabe ressaltar que a força motriz para esta reação é a deposição, na superfície do carbonato de potássio sólido, do sal tosilato de potássio, pouco solúvel em meio orgânico e produzido quando do fechamento do anel. Se não houvesse a deposição, ocorreria o envenenamento do catalisador, já que íons-tosilato se associam muito fortemente a íons quaternários de amônio, paralisando a ação do catalisador.

Esquema 62



Para investigar o mecanismo de uma reação em condições de catálise de transferência de fase, é necessário considerar vários aspectos. Assim, em todas as reações, duas etapas formais são de importância fundamental. De maneira geral, temos a etapa de transferência do ânion para a fase orgânica, seguida pela etapa de reação na fase orgânica (reação intrínseca). Muitos fatores podem afetar a extensão dessas etapas, quais sejam: a natureza e a quantidade

de catalisador, o solvente, a temperatura e a velocidade de agitação. Algumas variáveis apresentam maior efeito sobre uma ou outras destas etapas. Por exemplo, a velocidade de agitação é extremamente importante na fase de transferência e não apresenta grande influência sobre a efetividade da reação intrínseca em fase orgânica. A determinação da eficiência de diferentes catalisadores, assim como o efeito de outras variáveis, podem fornecer informações úteis sobre qual é a etapa formal determinante da velocidade de reação.

Quanto à eficiência dos catalisadores empregados, é preciso considerar que os sais quaternários de amônio, comumente utilizados em reação de CTF, apresentam variadas estruturas e diferentes graus de lipofilicidade (Figura 24). Assim, catalisadores que possuem longas cadeias carbônicas, que conseqüentemente blindam a carga positiva do átomo de nitrogênio, são chamados de organofílicos (**catalisador não acessível**). Este tipo de catalisador possui maior eficiência se utilizado em reações em que a etapa determinante da velocidade é a reação intrínseca em fase orgânica, já que haverá uma maior partição do par iônico em fase orgânica. Além disso, a associação entre cátion e ânion será mais fraca e o ânion estará mais disponível para a reação intrínseca. Em geral, é necessário que o ânion transportado pelo catalisador esteja em uma forma ativada na fase orgânica (para viabilizar a reação nessa fase). Para tanto, o emprego de catalisadores volumosos (de longas cadeias orgânicas) pode ser fundamental. Considera-se, assim, que cátions quaternários volumosos ativam esses ânions devido a uma maior distância entre o cátion e o ânion no par iônico formado.

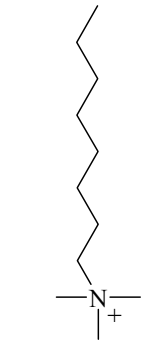
No outro extremo, estão os catalisadores denominados **acessíveis**. Estes apresentam face aberta, possuindo o nitrogênio grande densidade de carga positiva exposta, o que facilita a associação mais efetiva com o ânion a ser transportado. Estes catalisadores são empregados quando a etapa de transferência é a determinante da velocidade da reação. Estes sais podem possuir cadeias orgânicas pequenas ou três cadeias pequenas e uma volumosa. Em todos estes

casos, há uma boa aproximação do cátion do catalisador ao ânion a ser transportado. Por outro lado, se for empregado um catalisador de cadeia muito curta, como no caso de sais de tetrametilamônio, a reação poderá não ocorrer, pois o catalisador permanecerá quase que exclusivamente na fase aquosa.

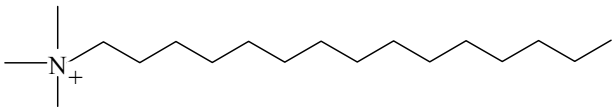
Os sais quaternários de amônio, de natureza intermediária, entre os lipofílicos e os acessíveis, são empregados, principalmente, em situações em que a velocidade reacional é dependente tanto da etapa de transferência como da etapa de reação na fase orgânica.

Outro ponto importante a ser considerado é o efeito do ânion associado ao cátion quaternário. Ânions que se associam fortemente ao cátion na fase orgânica podem envenenar o catalisador, ou seja, perde-se a atividade catalítica. Nestes casos, deve-se empregar quantidades equimolares de catalisador. Geralmente, os íons iodeto e tosilato apresentam este comportamento associativo, envenenando os catalisadores de transferência de fase. Contudo, há reações em que, ao se adicionar pequenas quantidades de iodeto, tal íon pode atuar como co-catalisador, aumentando a atividade catalítica. Em outros casos, a formação de um sal insolúvel, contendo o contra-íon envenenador, libera o cátion quaternário de amônio, evitando a interrupção do ciclo catalítico. Este é exatamente o caso da formação de tosilato de potássio, na segunda etapa da reação em estudo.

Acessíveis:

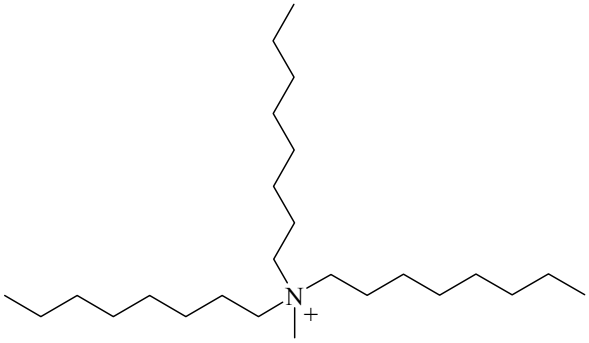


Trimetiloctilamônio

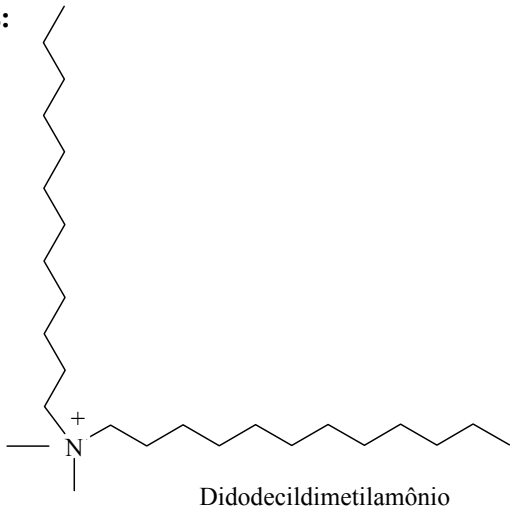


Hexadeciltrimetilamônio

Intermediários:

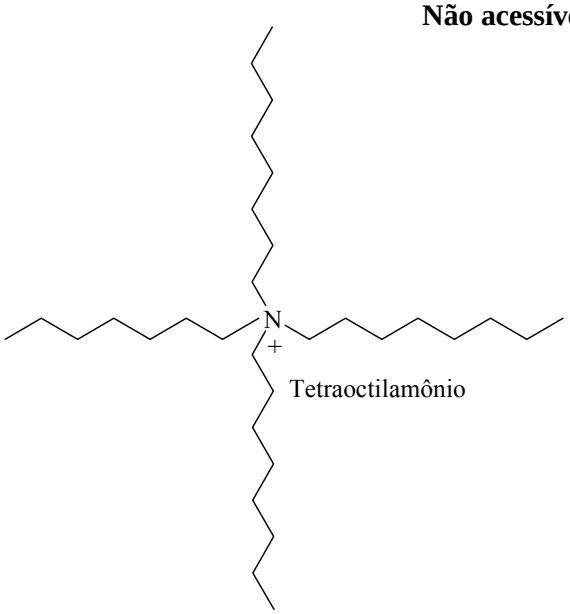


Metiltrioctilamônio

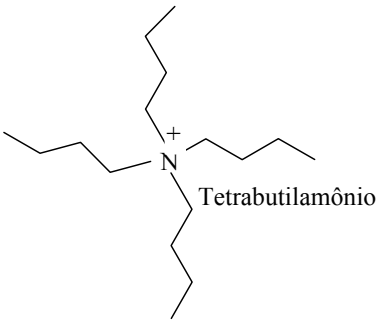


Didodecildimetilamônio

Não acessíveis:



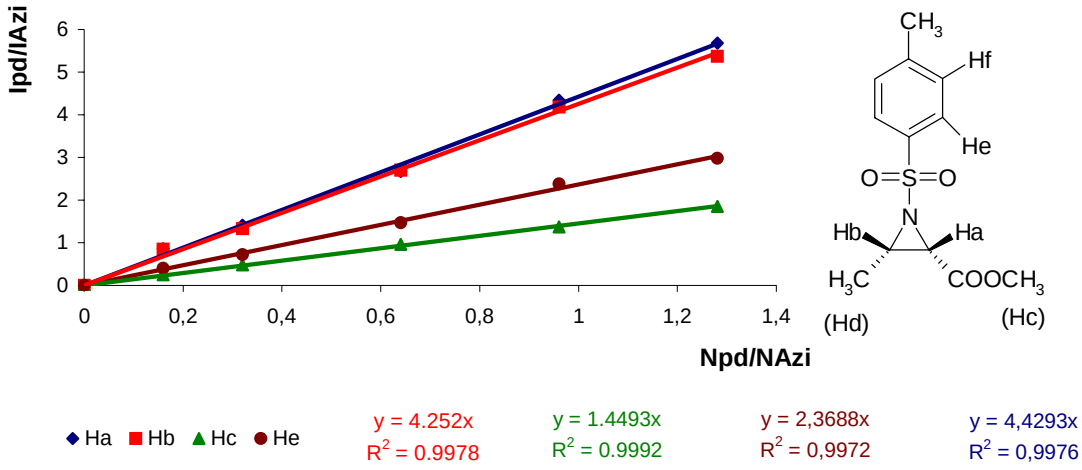
Tetraoctilamônio



Tetrabutilamônio

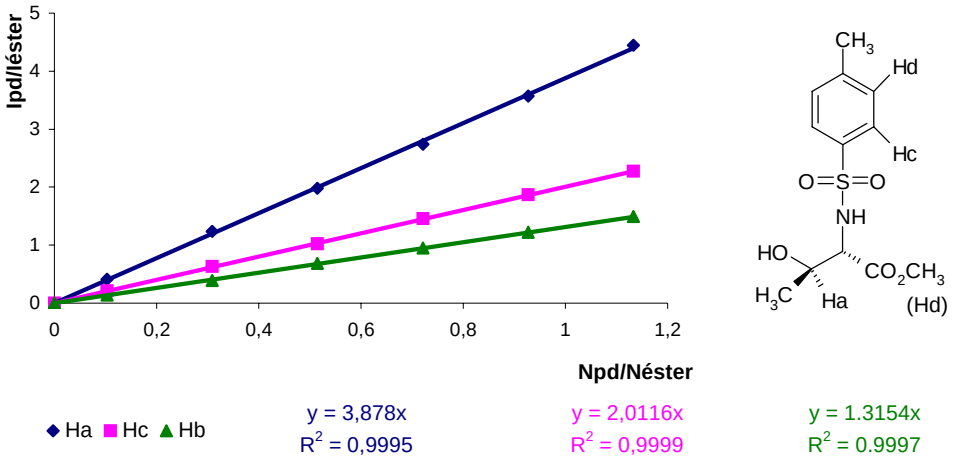
Figura 24 – Classificação dos sais quaternários de amônio

Com o intuito de estudar o mecanismo da reação de formação da aziridina, realizamos uma série de reações, empregando diferentes catalisadores de transferência de fase. Para que fosse possível comparar os rendimentos de reação para os vários catalisadores, sem isolar o produto, construímos algumas curvas de calibração, baseadas em alguns sinais de ressonância magnética nuclear de ^1H do produto e/ou reagentes. Efetuamos todas as reações em $CDCl_3$, na presença de um padrão interno, o éter dibenzílico (EDB), que possui deslocamento químico δ = 4,57 ppm para o grupo $-CH_2$. Este composto foi escolhido, como padrão interno, devido ao fato de ser inerte no meio reacional. Além disso, apesar do deslocamento químico de RMN de ^1H do sinal de seus prótons aromáticos coincidir com o dos sinais de prótons aromáticos da aziridina, pudemos utilizar este padrão sem maiores problemas, pois há outros sinais de prótons da aziridina em região não coincidente. Foram construídas várias curvas de calibração, considerando os vários sinais de RMN de ^1H da aziridina (Figura 25). Também foram construídas curvas análogas para o éster de partida (Figuras 26) e para o cloreto de tosila (Figura 27), para os quais também era adequado o padrão interno escolhido.



Ipd = Integral do sinal do padrão interno (EDB)
Npd = Número de mols do padrão interno
IAzi = Integral do sinal da aziridina
Nazi = Número de mols da aziridina

Figura 25 – Curva de calibração da aziridina **103**.



Ipd = Integral do sinal do padrão interno (EDB)
Npd = Número de mols do padrão interno
Iéster = Integral do sinal do éster metílico *N*-tosilado
Néster = Número de mols do éster metílico *N*-tosilado

Figura 26 – Curva de calibração para o éster metílico *N*-tosilado **102**.

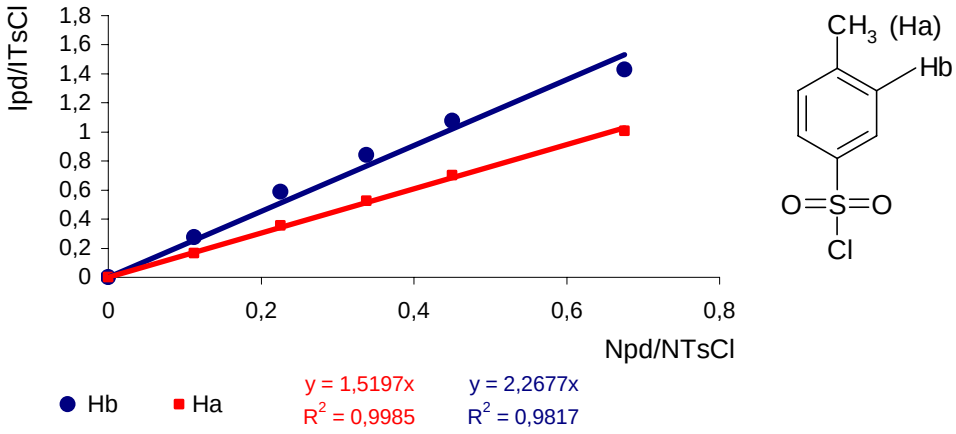
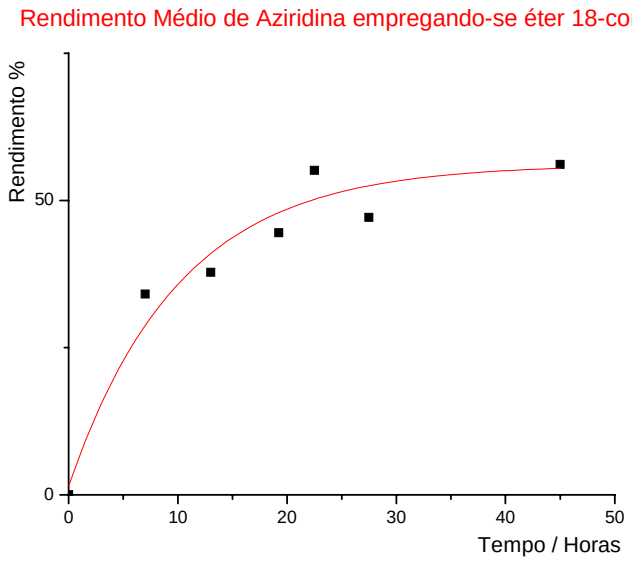


Figura 27 – Curva de calibração para o cloreto de tosila

Após a construção das curvas de calibração, iniciou-se o estudo da eficiência dos catalisadores, escolhendo-se, inicialmente, o éter 18-coroa-6 que é um éter cíclico, contendo 18 átomos, sendo seis de oxigênio. O tamanho da cavidade deste composto é exato para o

encaixe do íon potássio, proveniente da base empregada. Na realidade, a espécie catiônica que atua como catalisador de transferência de fase é o quelato K^+/éter 18-coroa-6.

Nesta primeira experiência, acompanhamos o progresso da reação em função do tempo (Figura 28), sendo os rendimentos determinados com o auxílio das curvas de calibração. Tais rendimentos foram calculados como a média dos valores obtidos utilizando-se diferentes sinais de RMN de ^1H do produto formado. Para este acompanhamento da cinética da reação, retiraram-se alíquotas de cada mistura reacional a diferentes tempos, sendo o solvente da reação o $CDCl_3$, (já contendo o padrão interno).



Condições: 4eq. de K_2CO_3, 1eq. de TsCl e 10% em mol de catalisador

Figura 28 -Rendimento médio de aziridina determinado por RMN de ^1H, *versus* tempo

A partir da análise dos resultados obtidos, escolheu-se como tempo padrão de reação 23 horas, já que, a partir deste tempo reacional, havia pequena variação no rendimento de produto. A seguir, prosseguiu-se o estudo da influência de vários tipos de catalisadores sobre a reação de aziridinação (Tabela 20). Também foi feito o "branco da reação", que consiste em

uma reação nas mesmas condições, no entanto sem a presença do catalisador. Pode-se verificar que, apesar da reação ocorrer na ausência de catalisador, é catalítica, pois há um aumento de rendimento quando se utiliza qualquer um dos catalisadores escolhidos.

Tabela 20 - Rendimentos da etapa de aziridinação[a] por CTF, determinado por RMN de ^1H com o emprego de padrão interno (EDB).

catalisador[a]	**rendimento (%)**
brometo de tetrabutilamônio	56
Aliquat®336 - cloreto de trioctilmetilamônio	64
brometo de cetiltrimetilamônio	60
hidrogenossulfato de tetrabutilamônio	56
18-coroa-6	55
brometo de tetraoctilamônio	59
-	40

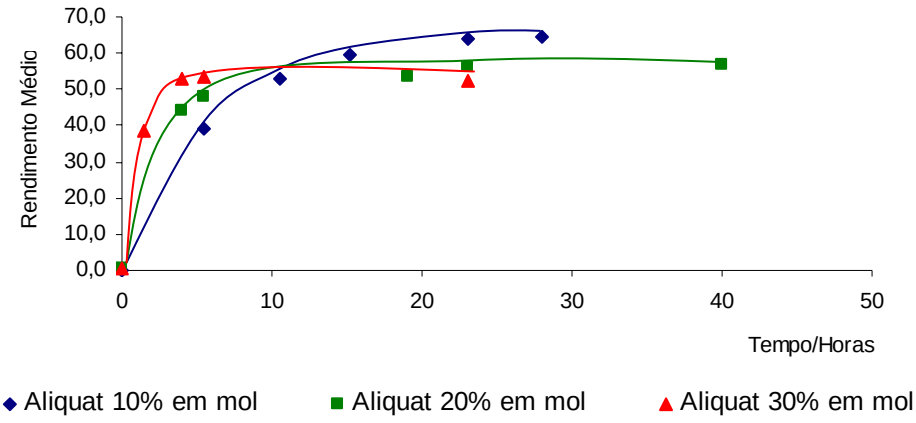
[a]Condições: 10 % em mol de catalisador, 4 equivalentes de K_2CO_3 em $CDCl_3$. Tempo de reação = 23 horas

A partir dos dados obtidos, concluiu-se que os catalisadores mais efetivos para esta reação são o Aliquat® 336 (64%) e o brometo de cetiltrimetilamônio (60%). Entretanto, as diferenças de rendimento observadas para os vários catalisadores não foram muito pronunciadas. Isto pode significar que tanto a etapa de transferência como a etapa de reação intrínseca são determinantes da velocidade global da reação. O brometo de cetiltrimetilamônio (catalisador acessível), apesar de possuir em sua estrutura uma longa cadeia orgânica, apresenta face aberta (devido aos três grupos metila), o que pode facilitar a etapa de transferência. Já o Aliquat® 336, cloreto de trioctilmetilamônio, catalisador intermediário, apresenta três cadeias orgânicas longas, o que facilita a reação intrínseca, e uma cadeia pequena formada pelo grupo metila, que permite aproximação do ânion a uma das faces do tetraedro formado pelo cátion amônio. Outro indicativo para tal proposição é o fato de o rendimento da reação ser afetado pela velocidade de agitação. De fato, em uma

experiência em que tivemos problemas com a agitação, o rendimento foi pronunciadamente menor para um mesmo intervalo de tempo, indicando que o passo de transferência parece ter importância para o sucesso da reação.

Por outro lado, o fechamento do anel aziridínico se dá por mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) intramolecular, sobre um carbono secundário, que apresenta algum impedimento estérico à aproximação do nitrogênio nucleofílico. Assim, é de se esperar que a reação intrínseca, em fase orgânica, também tenha influência sobre a velocidade da reação. Cabe ressaltar que não houve racemização do produto ou do reagente no meio reacional, o que foi comprovado pela comparação do ângulo de rotação específica do produto por nós obtido $[\alpha]_D^{25}$ = -40,4º (c 2,0, MeOH), com o relatado na literatura[83], $[\alpha]_D^{26}$ = -41º (c 2,1, MeOH), para o mesmo composto. Devemos lembrar que, em estudos realizados em nosso laboratório[86], constatou-se que o fechamento do éster *N*-tosilado derivado da serina ocorre muito mais rapidamente (1 hora de reação), uma vez que a substituição nucleofílica ocorre, neste caso, sobre um carbono primário.

Após a verificação de que o Aliquat® 336 é o melhor catalisador para este tipo de reação, passamos a estudar a influência da quantidade de catalisador sobre o progresso reacional (Figura 29).



Condições: 4 equivalentes de K_2CO_3 em $CDCl_3$. Tempo de reação = 23 horas
Figura 29 – Rendimento médio de aziridina, empregando-se aliquat® 336, *versus* o tempo.

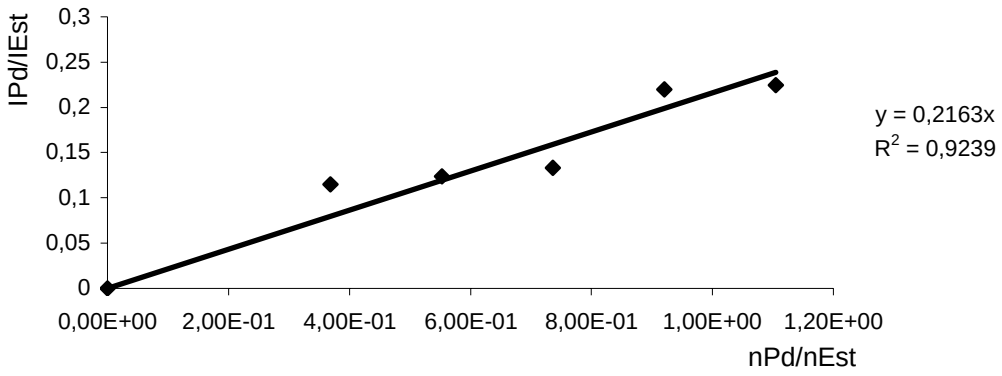
Primeiramente, verificou-se, através da análise dos dados da figura 29, que há uma tendência de estabilização da reação a partir de um determinado tempo reacional. Este fato pode ser verificado nas três condições de reação. Uma possível explicação para tal fato seria o progressivo recobrimento da superfície do carbonato pelo sal tosilato de potássio. Com o recobrimento da superfície do K_2CO_3, a desprotonação do éster tosilado seria progressivamente dificultada, uma vez que esta se dá na fase ômega, empobrecida em íons OH^-, em função da citada diminuição de superfície.

É interessante notar que, quando se empregou uma maior proporção de catalisador, a reação inicialmente se processou mais rapidamente, porém o rendimento final foi inferior quando comparado ao da experiência em que se empregou apenas 10% em mol. O que deve ocorrer, nessa situação, é o recobrimento *mais rápido* da superfície sólida, com um bloqueio da reação em tempos mais curtos.

Outro fator considerado foi a influência do uso de excesso de cloreto de tosila. Ao se utilizar 20% de excesso deste reagente e Aliquat 336, o rendimento médio da aziridinação, determinado por RMN de ^1H, foi de 55%. Esta diminuição de rendimento também poderia ser explicada pelo aumento de velocidade de reação, com conseqüente rápido recobrimento da superfície sólida.

Alguns fatos experimentais, importantes no sentido da otimização da reação de obtenção da aziridina em questão, mereceram nossa atenção. Assim, inicialmente, no isolamento da aziridina, filtrava-se a mistura reacional, observando-se, porém, perdas de produto nesta etapa. Ao se fazer o balanço material, da reação, verificou-se que havia perda de éster de partida. Ao se registrar um espectro de RMN de ^1H em D_2O do sólido filtrado, que em princípio deveria conter apenas tosilato e carbonato de potássio, observou-se que nele também estava presente o éster metílico da *N*-tosiltreonina de partida. Para quantificar esta

perda, fizemos uma curva de calibração do éster de partida em D_2O (Figura 30) e, neste caso, utilizamos como padrão interno o acetato de sódio. Verificamos, assim, que cerca de 16% em mol do éster tosilado permanecia retido na fase sólida. Em uma quantificação total do éster tosilado da L-treonina, considerando a quantidade empregada para a formação da aziridina, a quantidade de éster tosilado que permaneceu em fase orgânica e o que ficou retido no sólido, chegamos a um valor de 80% da quantidade total de éster adicionada inicialmente. Os outros 20%, provavelmente, foram consumidos na formação do produto secundário, visível no espectro de RMN de ^1H. Este sub-produto poderia ser o éster metílico da *N*,*N*-ditosiltreonina, já que os seus dados espectroscópicos suportavam esta atribuição.



IPd = Integral do sinal do padrão interno (acetato de sódio)
nPd = Número de mols do padrão interno (acetato de sódio)
IEstr = Integral do sinal do éster metílico *N*-tosilado
nEst = Número de mols do éster metílico *N*-tosilado

Figura 30 – Curva de calibração para o éster *N*-tosilado **102** em D_2O.

Com objetivo de melhorar o procedimento de isolamento da aziridina, optou-se por adicionar água ou solução aquosa de ácido cítrico diretamente à mistura reacional, para remover o K_2CO_3, o que promoveu a dissolução do sólido formado, separando-se então a fase orgânica. Inicialmente, adicionou-se ácido cítrico aquoso 10%, mas o rendimento do produto

isolado foi menor, possivelmente devido à abertura da aziridina em meio ácido. Após novos testes, concluiu-se que a melhor maneira de tratar o meio reacional era adicionar apenas água. Desta forma, o rendimento de aziridina isolada, utilizando-se Aliquat® como catalisador e diclorometano como solvente, foi de 50%. O rendimento determinado anteriormente havia sido de 41%, o que demonstrou a maior eficiência do novo método de tratamento da mistura reacional. Cabe ressaltar que o rendimento otimizado de 50%, obtido quando se efetuou a reação em diclorometano, foi menor do que o calculado através do emprego da curva de calibração ($CDCl_3$). Isto poderia ser explicado pela diferença da polaridade de solvente e por perdas durante a coluna cromatográfica.

Em novas experiências, efetuadas mais recentemente, tentamos novas modificações no procedimento experimental (tabela 21), quais sejam: (i) filtração da mistura reacional, sob pressão reduzida, sobre uma pequena quantidade de sílica, contida em um funil sinterizado; (ii) diminuição do tempo reacional de 23 horas para 8 horas, mas utilizando agitação mecânica em lugar de agitação magnética; (iii) utilização do hidrocloreto do treoninato de metila, em lugar do éster tosilado como reagente de partida. Por meio destas novas experiências, foi possível estabelecer um novo procedimento experimental que resultou em uma sensível diminuição do tempo reacional e maior facilidade de isolamento. No entanto, comprovou-se que o reagente ideal é o éster já *N*-tosilado e não o hidrocloreto do éster não tosilado.

Tabela 21 - Condições otimizadas de reação.

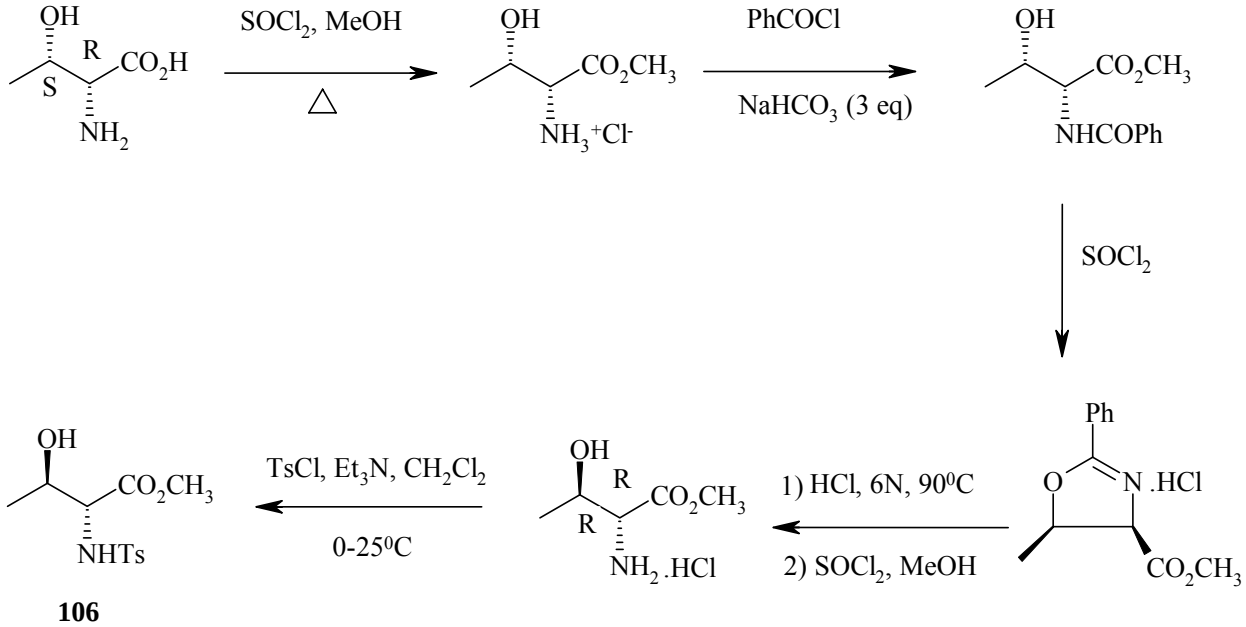
material de partida	**rendimento isolado[a] (%)** **catalisador (10 % em mol)**	
	Aliquat® 336	18-coroa-6
L-treoninato de metila.HCl*	28	38
N-tosil-L-treoninato de metila	49	50

[a]Reações efetuadas em diclorometano, 8h, 4 K_2CO_3. Na ausência de catalisador rendimento de 12% em 6h. *2 equivalentes de TsCl.

Com o objetivo de melhor compreender o mecanismo da reação de aziridinização do éster metílico da L-treonina-*N*-tosilada, decidimos verificar se o emprego de um estereoisômero, a D-allo-treonina, teria alguma influência sobre o curso da reação. Raciocinávamos que, neste caso, a formação do intermediário cíclico, a partir deste epímero da L-treonina, seria mais difícil, esperando-se, portanto, uma menor reatividade.

Para cumprir este novo objetivo, preparamos o éster com a estereoquímica desejada. Inicialmente, tornou-se necessário preparar a D-allo-treonina, precursor do éster, de acordo com rota descrita na literatura[89-90] (Esquema 63).

Esquema 63



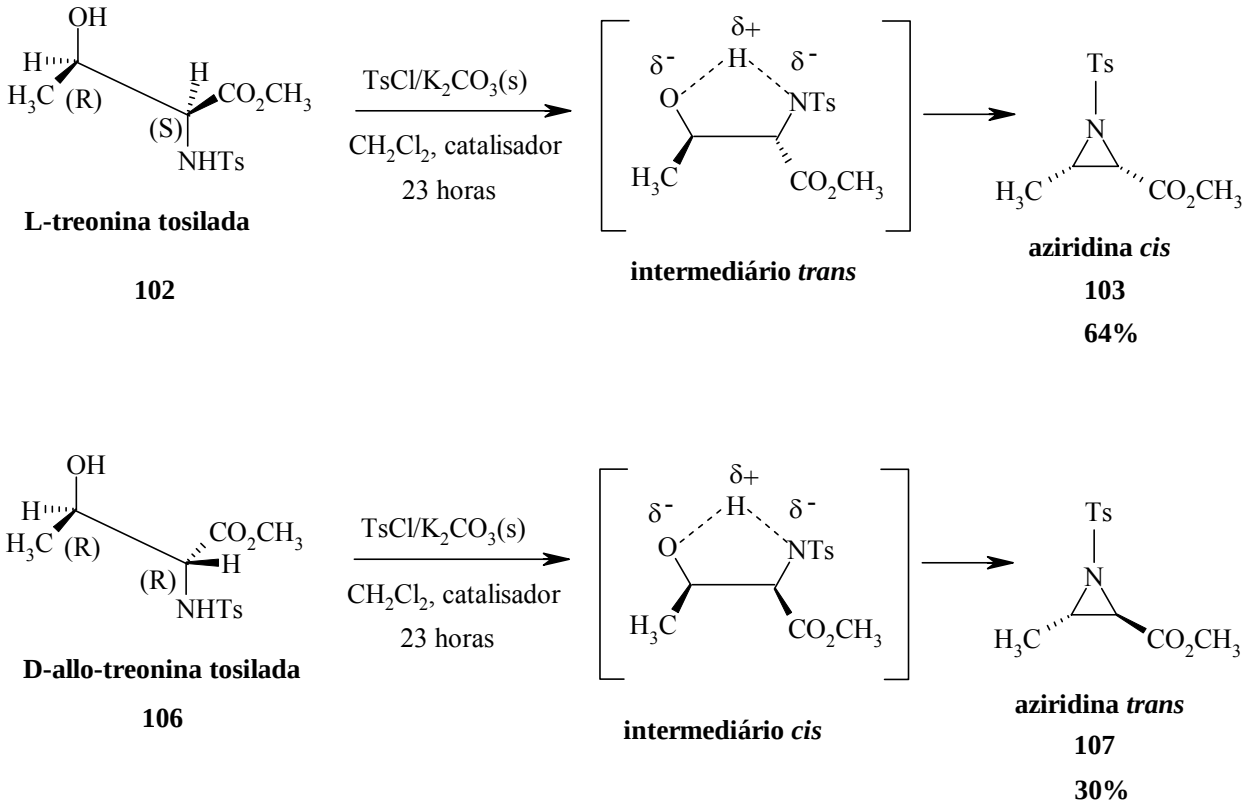
106

A reação de aziridinização do éster metílico da D-allo-treonina tosilada **106** foi efetuada nas mesmas condições anteriormente empregadas, (temperatura ambiente, 23 horas,

[89] Norrell, J. L.; Fleckenstein, P.; Gorss, E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 355-356 .
[90] Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Penso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1443-1449.

4 equivalentes de K_2CO_3, 1 equivalente de cloreto de tosila, 10% em mol de Aliquat®, $CDCl_3$ e padrão interno). O rendimento desta reação foi 30%, bem menor com relação àquele em que se empregou a L-treonina. A aziridina obtida a partir do D-allo-treoninato de metila tosilado possui configuração *trans*, sendo derivada de um intermediário de carga dispersa *cis*. Neste intermediário, os grupos substituintes estriam eclipsados, havendo impedimento estérico, o que comprometeria sua estabilidade, dificultando a sua formação (Esquema 64). O resultado obtido parece ser indicativo de que o ânion transportado realmente é a espécie de carga dispersa e que sua estrutura (*cis* ou *trans*) tem importância fundamental na facilidade com que é formado.

Esquema 64



L-treonina tosilada

102

intermediário *trans*

aziridina *cis*

103

64%

D-allo-treonina tosilada

106

intermediário *cis*

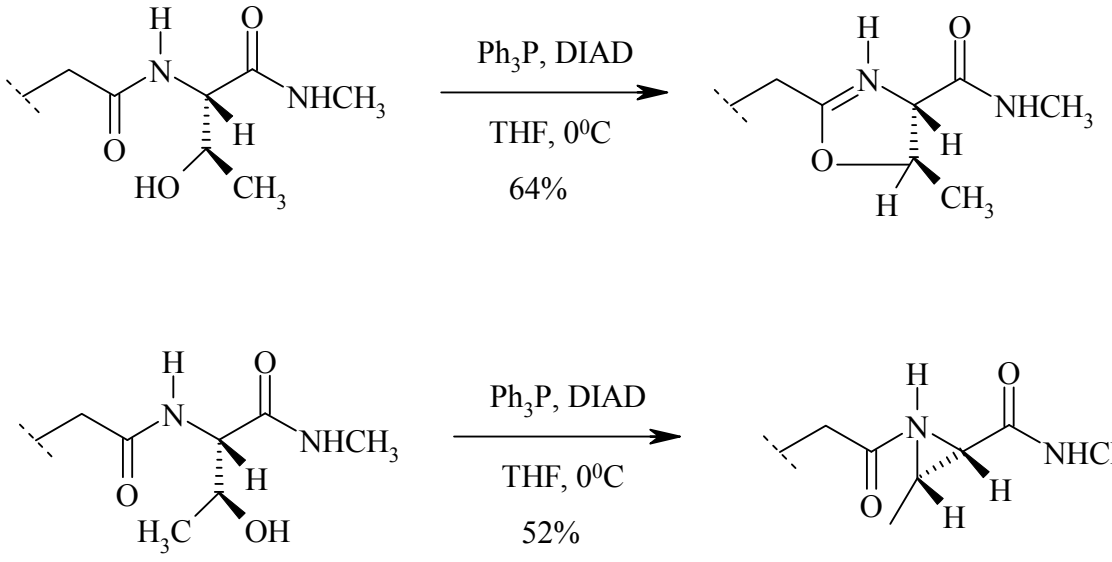
aziridina *trans*

107

30%

Em reforço à nossa argumentação, devemos citar um precedente de literatura, em que uma *N*-aciltreonina e seu análogo, derivado da allo-treonina, apresentaram diferente comportamento reacional sob condições de Mitsunobu[91] (Esquema 65).

Esquema 65



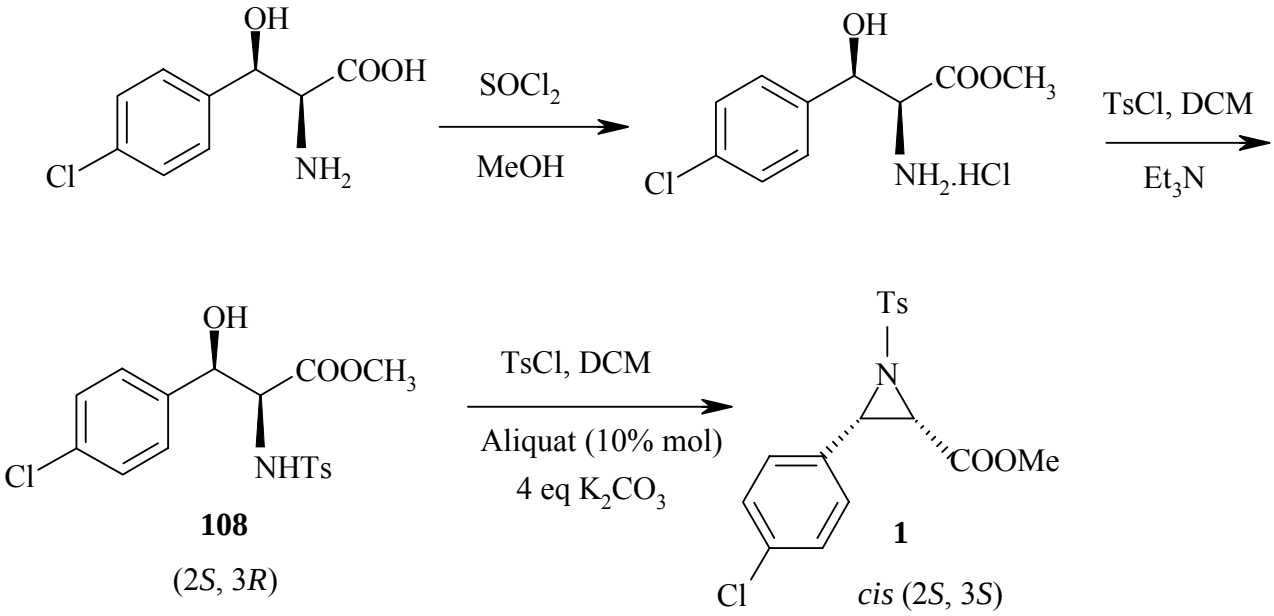
Uma vez compreendido o mecanismo de reação e otimizado o procedimento de obtenção de aziridinas di-substituídas por catálise de transferência de fase, decidimos testá-lo para a preparação da aziridina **1**, intermediário chave para a consecução das etapas previstas na rota sintética proposta para o fármaco Baclofen.

Inicialmente, efetuamos a reação de aziridinização do éster metílico da (4-clorofenil)-serina racêmica, obtida pela reação aldólica do complexo [Ni-PAA-glicina] com p-clorobenzaldeído, nas condições por nós otimizadas no início de nosso trabalho experimental. Efetivamente, foi possível verificar, através do espectro de RMN de ^{1}H da aziridina assim

[91] Sriraghavan, K.; Ramakrishnan, V. T.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1105.

preparada, que se tratava de produto de estereoquímica *cis*, formado por reação do tipo S_N2 de um β-hidróxi-α-aminoéster tosilado de estereoquímica *syn.* Então, efetuamos a reação, nas mesmas condições, empregando a (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina (Esquema 66).

Esquema 66



108

(2*S*, 3*R*)

1

cis (2*S*, 3*S*)

α_D = 40,0 (c 0,85, acetona)

A etapa de esterificação da (4-clorofenil)-serina mereceu atenção especial. Inicialmente, esta reação foi efetuada de maneira usual, empregando-se $SOCl_2$/MeOH[92]. O espectro de produto bruto de reação apresentava dois sinais de prótons metílicos, referentes ao grupo metoxila, e dois dubletos além dos esperados para os prótons metínicos do produto (Figura 31).

[92] Fujji, T.; Okawa, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1598.

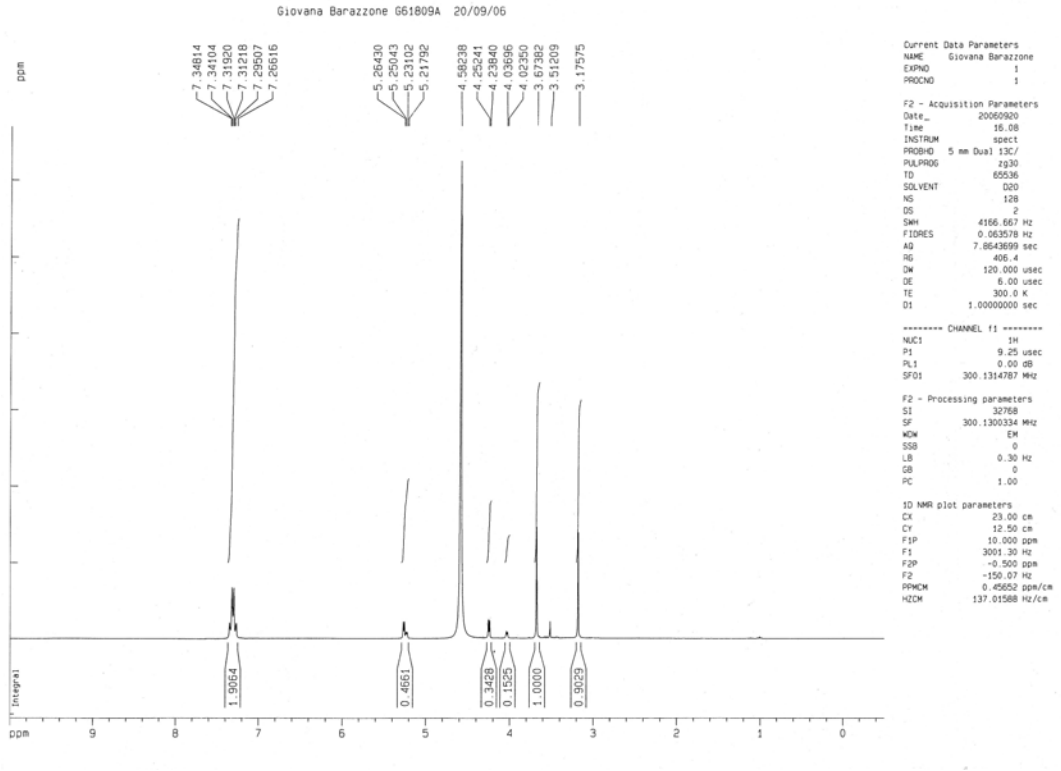
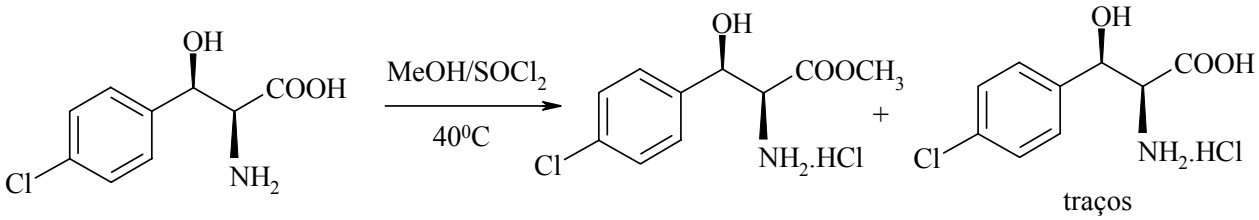


Figura 31 - Espectro de RMN de ^{1}H do bruto da reação de esterificação.

Ao se tratar o produto bruto da reação de esterificação com cloreto de tosila, o produto tosilado foi obtido em apenas 36% de rendimento, após recristalização de diclorometano/hexano. Quanto os sinais minoritários, no espectro de RMN de ^{1}H do produto bruto da reação de esterificação, poderiam ser atribuídos tentativamente da seguinte forma: o singleto a δ = 3,14 ppm corresponderia aos prótons metílicos do metanol residual que, D_2O (solvente utilizado para registrar o espectro) é observado a δ = 3,4 ppm. Esta pequena diferença de deslocamento químico poderia ser eventualmente atribuída a uma associação com os outros componentes da mistura, quais sejam: o éster esperado e a (4-clorofenil)-serina, sob a forma de hidrocloreto. A este último composto poderiam ser atribuídos os dubletos observados a δ = 4,01 ppm e δ = 5,22 ppm.

Em função destes resultados e após nova busca na literatura, decidimos efetuar a reação de esterificação de acordo com uma outra metodologia, qual seja, adição de cloreto de tionila à mistura do aminoácido em metanol e aquecimento por 9h à 40^0C (Esquema 67)[93].

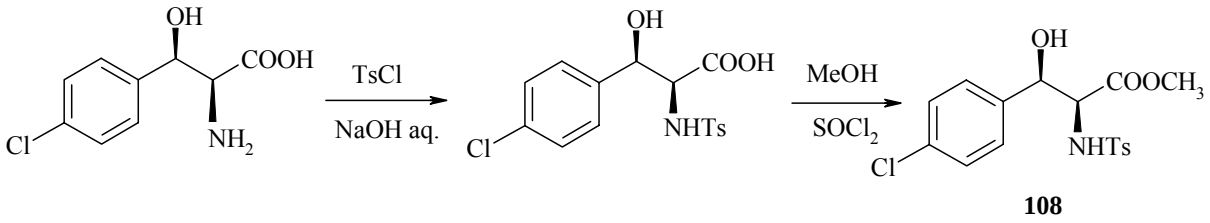
Esquema 67



Desta feita, o rendimento do hidrocloreto do éster metílico da (4-clorofenil)-serina foi maior e após a reação de tosilação, obtivemos 50% de composto *N*-tosilado que apresentou atividade óptica $[\alpha]_D$ = -37,2 (c 0,78, acetona). Contudo, ao reproduzir a reação de esterificação nestas condições, obtivemos novamente quantidade significativa do hidrocloreto da (4-clorofenil)-serina, o que demonstrou que esta metodologia não apresentava a desejada reprodutibilidade para compor uma rota sintética. Assim sendo, decidimos mudar novamente a metodologia empregada, efetuando primeiramente a reação de tosilação seguida pela esterificação. De fato, este procedimento se mostrou adequado, sendo o éster tosilado **108**, obtido em 96% de rendimento (Esquema 68).

[93] Plattner, J. J.; Marcotte, P. A.; Kleinert, H. D.; Greer, J.; Bolis, G.; Fung, A. K. L.; Bopp, B. A.; Luly, J. R.; Sham, H. L.; Kempf, D. J.; Rosenberg, S. H.; Dellaria, J. F.; De, B.; Merits, I.; Perun, T. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2277.

Esquema 68



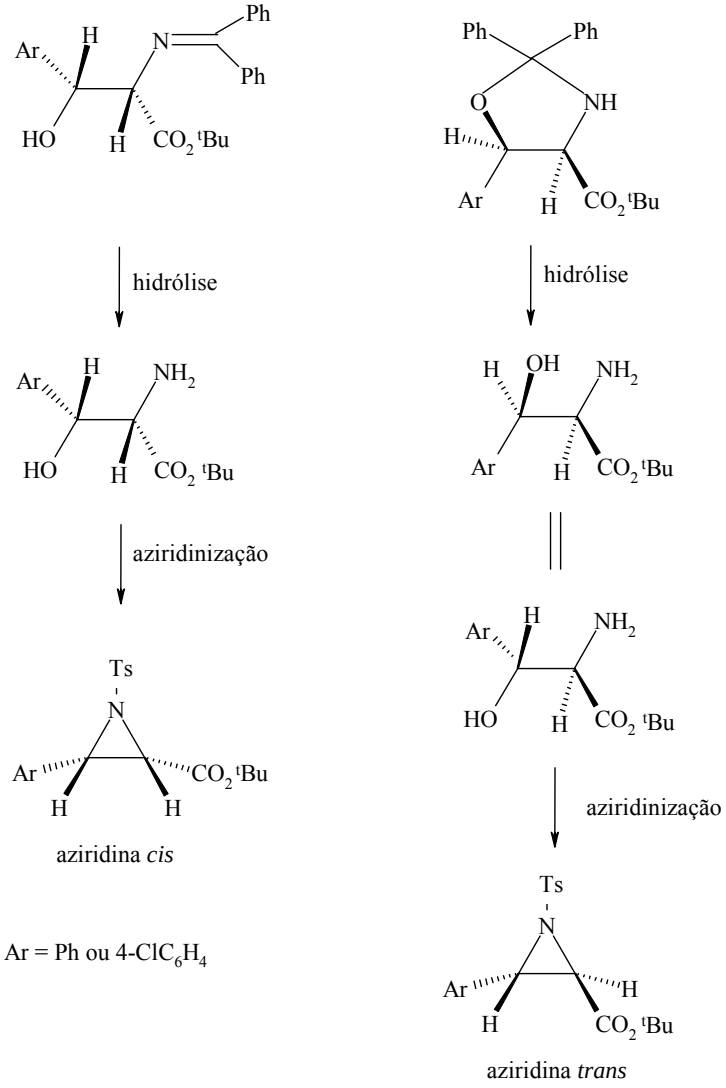
108

A preparação da aziridina **1**, a *cis*-(2*S*,3*S*)-3-(4-clorofenil)-2-(carbometóxi)-1-tosilaziridina, em condições de CTF foi eficiente. O rendimento reacional obtido foi de 93%. Cabe ressaltar que esta aziridina *cis* é inédita e, portanto, a nova metodologia de obtenção de aziridinas por catálise de transferência de fase, desenvolvida por nós, é de grande interesse. Há relatos na literatura[94-95] de aziridinas análogas, porém de estereoquímica *trans*.

Neste ponto, gostaríamos de citar que a nova metodologia de aziridinização, teve também aplicação na elucidação preliminar da estereoquímica relativa dos produtos obtidos na reação da cetimina **38b** e o benzaldeído ou p-clorobenzaldeído (vide capítulo 3). De fato, após submetermos os produtos brutos das reações aldólicas a hidrólise, efetuamos sua aziridinização pelo tratamento com cloreto de tosila em condições de catálise de transferência de fase, obtendo-se duas aziridinas epiméricas, nas exatas proporções aldol *syn*: oxazolidina, observadas nas reações aldólicas efetuadas (Esquema 69).

[94] Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Ibata, T.; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 189.
[95] Shi, M.; Jiang-Chuan, W.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3105.

Esquema 69


Ar
H
N
Ph
Ph
HO
H
CO2tBu
hidrólise
NH2
aziridinização
Ts
aziridina cis
Ar = Ph ou 4-ClC6H4
Ph
Ph
O
NH
OH
aziridina trans

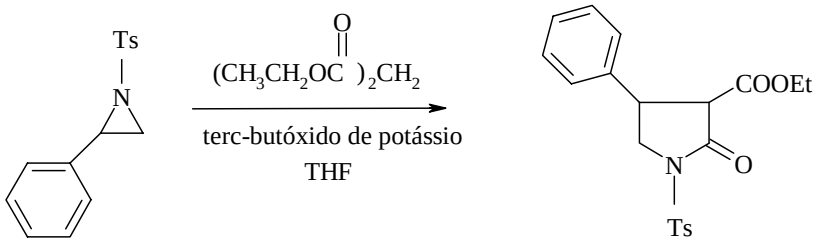
CAPÍTULO 5 – AS OUTRAS ETAPAS SINTÉTICAS

5.1 A abertura do anel aziridínico pelo malonato de dietila.

Uma vez obtida a aziridina **1**, de estereoquímica correta para o prosseguimento da síntese do fármaco Baclofen, passamos a nos dedicar às próximas etapas reacionais, como passaremos a descrever nos itens que se seguem.

A abertura da aziridina pelo malonato de dietila foi efetuada em analogia ao descrito para a abertura da fenil-tosilaziridina[96] (Esquema 70), em que a abertura se deu pelo ataque do enolato do malonato ao carbono benzílico da aziridina, de maneira regiosseletiva. Inicialmente, tentamos as mesmas condições reacionais descritas para fenil-tosilaziridina **109**. Contudo, não observamos a formação da pirrolidinona desejada e, durante o tratamento final do meio reacional, perdemos grande parte da aziridina **1**, sendo necessário refazer toda a rota sintética de obtenção do aminoácido, a partir da formação do complexo de níquel precursor.

Esquema 70



109

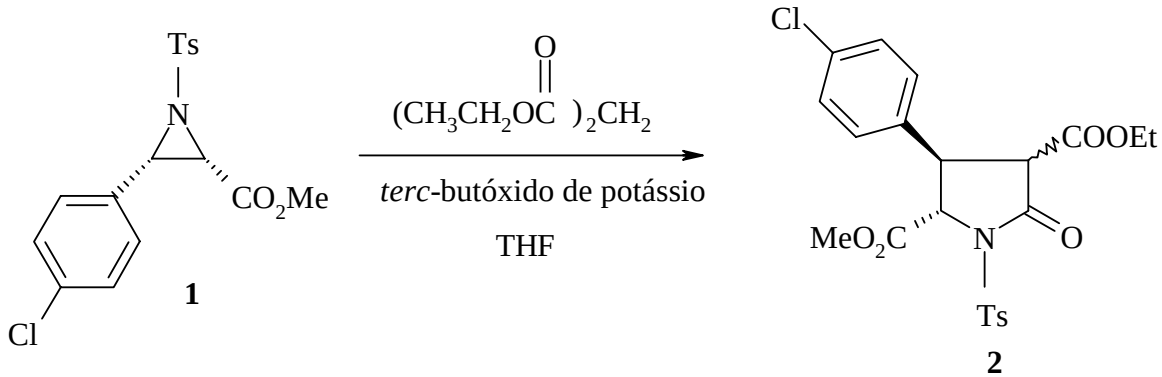
A tentativa seguinte consistiu em repetir a reação nas mesmas condições de reação, exceto quanto ao tempo reacional, que foi consideravelmente aumentado. Apesar de, em nosso caso, a aziridina ser di-substituída, era esperada uma abertura do anel aziridínico de

[96] Tseng, C. C.; Terashima, S.; Yamada, S. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 166.

maneira regiosseletiva. Nestas aziridinas ativadas, o carbono benzílico tem um caráter parcial positivo, devido ao efeito elétron-atraente do grupo tosila e à estabilização de tal carga sobre carbono benzílico. No entanto, era provável que, em função de estar presente outro grupo em carbono vizinho, o ataque ao carbono benzílico seja dificultado por impedimento estérico, gerando um estado de transição mais energético. Este fato justificaria uma cinética mais lenta para este caso, quando comparado à abertura da 2-fenil-*N*-tosilaziridina, menos impedida, para a qual foram necessários apenas 5 minutos para reação completa.

De fato, para um tempo reacional mais longo, 4 horas, observamos a formação de dois compostos diastereoméricos, sendo que o produto de interesse era formado preponderantemente (10:1). Contudo, cabe destacar que a formação dos dois diastereoisômeros não seria problemática, pois a próxima etapa da seqüência reacional na hidrólise do grupo éster, seguida de descarboxilação do centro em posição α à carbonila amídica, sendo possível, portanto, empregar diretamente a mistura diastereomérica (Esquema 71).

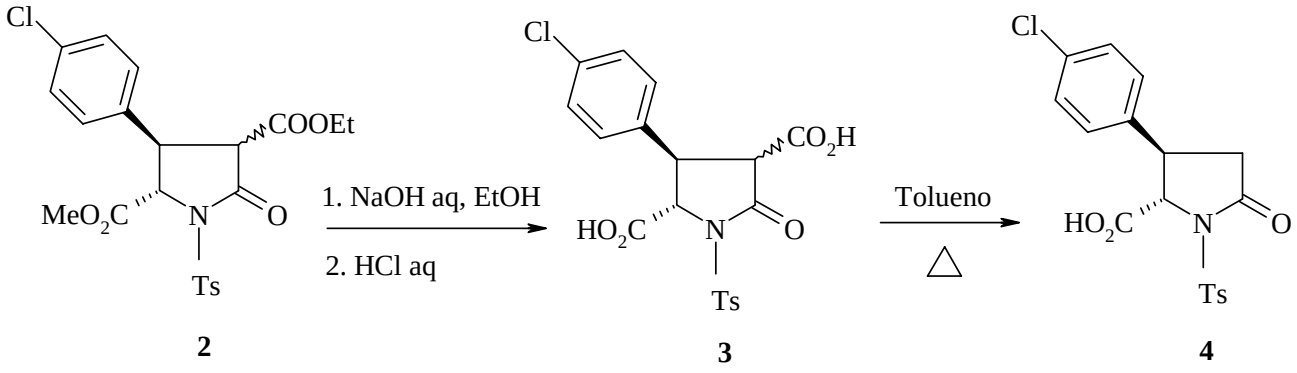
Esquema 71



5.2 Hidrólise e descarboxilação do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila.

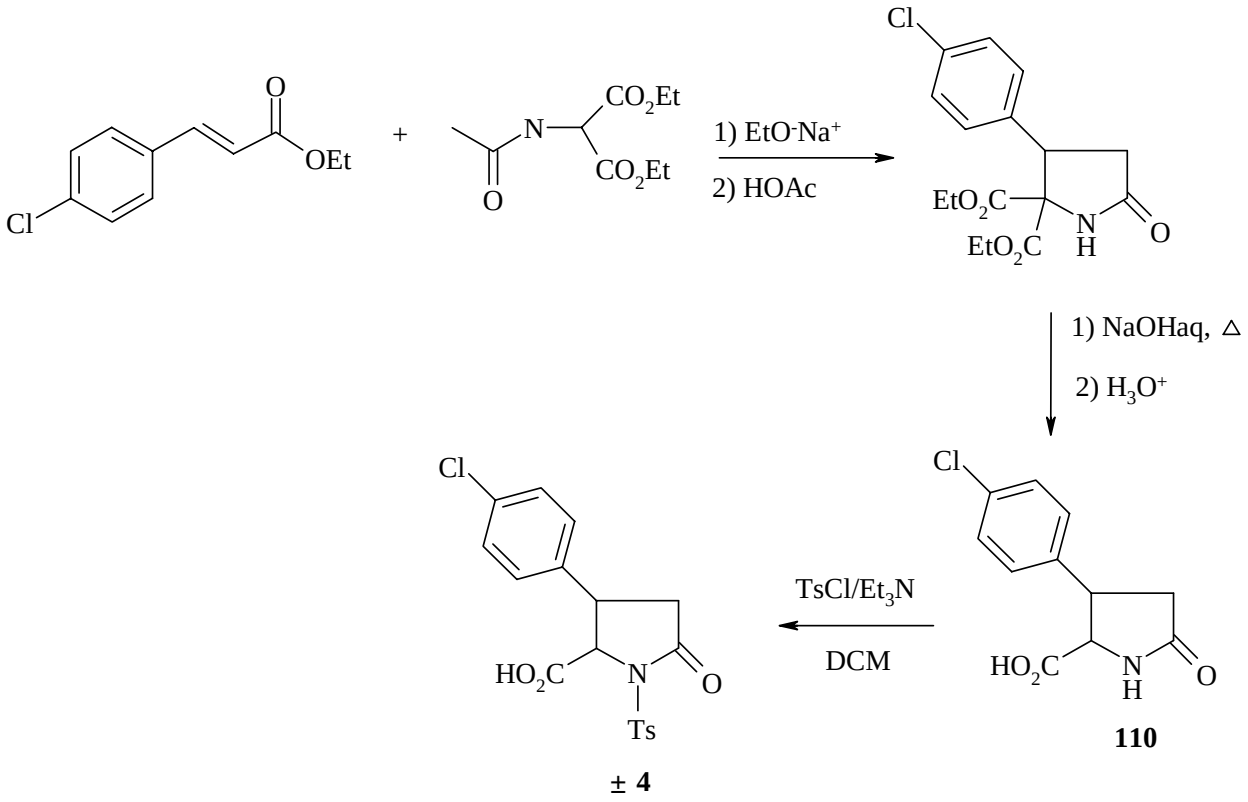
A reação de hidrólise, seguida de descarboxilação, foi efetuada em analogia ao descrito por Okino[8], para um composto análogo, mas sem substituinte na posição 4. Assim, empregou-se excesso de NaOH aquoso, para que ocorresse a saponificação concomitante dos dois grupos ésteres. Após o término da reação e acidificação, a mistura reacional foi tentativamente extraída em clorofórmio e, após roto-evaporação do solvente, a massa obtida era muito inferior à esperada. Por tratar-se de um diácido, o composto esperado poderia ser particularmente solúvel em água, o que nos levou a tentar extraí-lo, da solução aquosa, com acetato de etila. Após, a eliminação do solvente, a massa obtida correspondia a um rendimento de 75% de um produto, cujo espectro de RMN de ^{1}H mostrou-se condizente com o esperado para tal estrutura **3**. O diácido bruto, assim obtido, foi submetido a aquecimento (refluxo de tolueno) por 6 horas, resultando no piroglutamato **4** substituído em posição 3 em 61% de rendimento (Esquema 72) e que se mostrou opticamente ativo, embora sua pureza óptica não tenha sido determinada.

Esquema 72



Para que a determinação da pureza óptica, do composto **4**, pudesse ser efetuada seria necessário sintetizar o mesmo composto sob a forma racêmica, para então empregar as técnicas de RMN de ^{1}H em presença de reagente de deslocamento quiral ou CLAE com coluna de fase quiral. Para tanto, tentamos preparar o análogo racêmico por uma rota bastante clássica (Esquema 73).

Esquema 73



No entanto, em lugar do composto **110**, obtivemos o ácido p-clorofenilglutâmico, resultante da hidrólise, mono-descarboxilação e abertura do anel lactâmico. Assim, não foi possível determinar a pureza óptica do composto **4**.

Tendo obtido o piroglutamato **4** com sucesso mas em quantidade insatisfatória para o prosseguimento da rota sintética, encerramos nosso trabalho experimental, considerando que

fora estabelecida uma nova rota para a obtenção deste intermediário, cuja transformação no fármaco Baclofen pode ser conseguida por procedimento bem conhecidos e bem descritos na literatura para os mesmos compostos, quais sejam: (i) conversão do piroglutamato **4** na correspondente pirrolidinona **5** via descarboxilação de Barton[97]. (ii) abertura do anel da pirrolidinona **5** com LiOH aquoso[98]. (iii) remoção do grupo tosila[99].

[97] Barton, D. H. R.; Hervé, Y.; Potler, P.; Thierry, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5479.
[98] Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 2424.
[99] Nihei, K.; Kato, M. J.; Yamane, T.; Palma, M. S.; Kanno, K. *Synlett*. **2001**, *7*, 1167.

CAPÍTULO 6 - PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em equipamentos *Bruker* modelo *AC-200* (200 MHz*), Varian* modelo *DPX 300* (300 MHz). Foi empregado como padrão interno tetrametilsilano (TMS, δ = 0 ppm) e o sinal residual de água (δ = 4,6 ppm) nas determinações efetuadas em D_2O ou sinal residual de clorofórmio (δ = 77 ppm) para os espectros de RMN de ^{13}C.

As determinações de atividade óptica foram executadas em um polarímetro digital *JASCO* modelo *DIP-370*.

6.2 Reações aldólicas

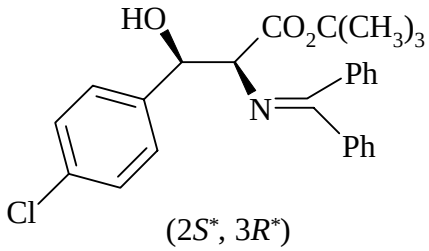
6.2.1 Reação de adição aldólica do éster terc-butílico da *N*-(difenilmetileno)glicina com aldeídos. Procedimento Geral.

A uma mistura do éster terc-butílico da *N*-(difenilmetileno)glicina (0,10g, 0,34 mmol) e catalisador (0,034mmol), sob argônio, foram adicionados 0,54 mL de solução de NaOH 5% m/v (0,68mmol) e aldeído (0,85 mmol). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente*, por 3 horas. Após este tempo, foram adicionados diclorometano e solução aquosa saturada de NH_4Cl. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente rotoevaporado. Os produtos foram obtidos por recristalização fracionada em MeOH.

* Quando se utilizou p-clorobenzaldeído a reação foi efetuada a 60 ^0C e não foi necessário adicionar catalisador.

6.2.2 Reação aldólica com o p-clorobenzaldeído.

Efetuada de acordo com procedimento geral 6. 2.1. Os produtos foram obtidos como uma mistura diastereomérica, na proporção 2:1 (aldol *syn* aberto: oxazolidina *cis*), que foram separados por recristalização fracionada em MeOH, a partir de 0,19g de produto bruto.



(2*S**, 3*R**)

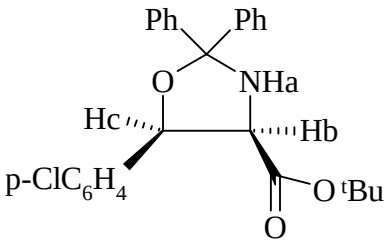
p.f = 117-120 ^{0}C

$C_{26}H_{26}NO_3Cl$. Obtido: %C = 71,42, %H = 5,68, % N = 3,23, Calculado: %C = 71,63, %H = 6,00, % N =3,21.

IV (CCl_4) (cm^{-1}): 1735 ($\nu_{C=O}$)

RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,37 (s, 9H, ^{t}Bu), 3,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Hα), 4,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Hβ), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,21-7,39 (m, 9H, Ar), 7,54-7,59 (m, 2H, Ar), 7,68-7,73 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): 27,97, 69,28, 82,55, 83,61, 101,33, 125,66, 126,34, 127,65, 127,86, 128,27, 128,30, 128,37, 130,10, 132,35, 133,72, 138,10, 144,15, 144,62, 169,35.



(2*R**, 3*R**)

p.f = 121-123 ^{0}C

IV (CCl_4) (cm^{-1}): 1734 ($\nu_{C=O}$)

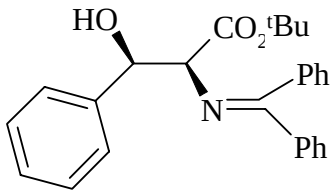
$C_{26}H_{26}NO_3Cl$. Obtido: %C = 71,58, %H = 5,65, % N = 3,49, Calculado: %C = 71,63, %H = 6,00, % N =3,21.

RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,01 (s, 9H, ^{t}Bu), 3,47 (dl, 1H, Ha), 4,08 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, Hb), 4,97 (d, J = 9,0Hz, 1H, Hc), 7,25-7,40 (m, 10H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 27,31, 65,70, 78,79, 82,11, 100,41, 125,51, 126,64, 127,77, 127,93, 128,16, 128,36, 128,39, 128,96, 133,90, 137,10, 142,60, 142,75, 168,98.

6.2.3 Reação aldólica com o benzaldeído.

Efetuada de acordo com procedimento geral 6.2.1. Os produtos foram obtidos como uma mistura diastereomérica 1:1 (aldol syn aberto: oxazolidina *cis*), que foram separados por recristalização fracionada em MeOH, a partir de 0,17g de produto bruto.

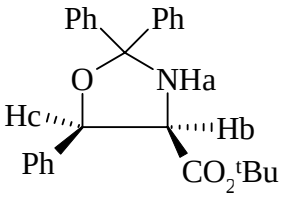


(2*S**, 3*R**)

p.f = 125-128 ^{0}C

RMN de ^{1}H (300MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) 1,36 (s, 9H, ^{t}Bu), 3,73 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Hα), 4,87 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Hβ), 7,13-7,16 (m, 2H, Ar), 7,22-7,38 (m, 9H, Ar), 7,56-7,61 (m, 2H, Ar), 7,71-7,75 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) 27,89, 69,31, 79,36, 82,26, 84,41, 101,07, 125,70, 126,37, 127,01, 127,52, 127,75, 127,98, 128,06, 128,21, 128,26, 128,31, 130,05, 132,37, 139,37, 144,41, 144,85, 169,57.



(2*R**, 3*R**)

RMN de ^{1}H (300MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) 0,96 (s, 9H, ^{t}Bu), 4,10 (d, *J* = 9,0 Hz,1H, Hb), 5,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, Hc), 7,26-7,37 (m, 11H, Ar), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, Ar), 7,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, Ar).

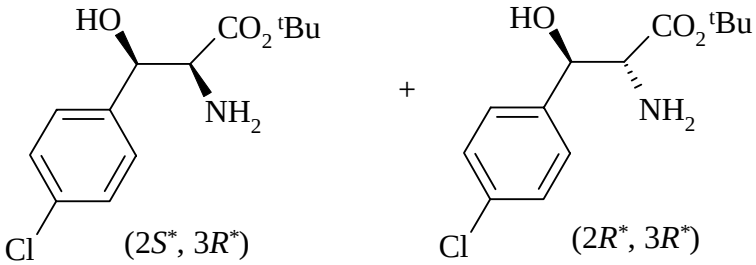
RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl$_3$): δ (ppm) 27,3, 53,37, 65,7, 79,5, 81,6, 100,1, 125,6, 126,7, 127,6, 127,7, 127,8, 128,0, 128,1, 128,2, 128,3, 128,4, 130,0, 132,4, 138,5, 142,8, 142,9, 169,1.

6.3 Hidrólise dos aldóis e das oxazolidinas *cis*[100]- Procedimento Geral

A uma solução do produto bruto da reação aldólica (partindo de 0,10g éster terc-butílico da *N*-(difenilmetileno)glicina em THF (4,0mL) foi adicionada solução aquosa de ácido cítrico 0,50 mol/L (2,5ml, 1,26mmol) e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 15 horas. Depois da remoção do THF, sob pressão reduzida, a solução aquosa foi extraída com éter (2x), neutralizada com $NaHCO_3$ (0,12g) e saturada com NaCl. A mistura foi extraída com diclorometano (3x). O extrato foi secado com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. Para a remoção do catalisador, nos casos que havia sido usado na etapa anterior, o produto bruto foi submetido a uma coluna filtrante em sílica gel, empregando como eluente diclorometano e metanol (3%). Como produto, obteve-se uma mistura diastereomérica de β-hidróxi-α-aminoácidos, na forma de óleo, que não pode ser separada quer seja por cromatografia em sílica gel, quer seja por recristalização.

6.3.1 Obtenção do 2-amino-3-hidróxi-3-(4-clorofenil)-propionato de *terc*-butila.

Segue o procedimento geral de hidrólise dos compostos obtidos em 6.2.2. Produto obtido na forma de uma mistura de aldóis diastereoméricos 2:1 (*syn:anti*). Rendimento 70%.



syn *anti*

[100] Horikawa, M.; Petersen , J. B.; Corey E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,35 (s, 9H, ^{t}Bu, do aldol *syn*), 1,36 (s, 9H, ^{t}Bu, do aldol *anti*), 3,43 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, Hα do aldol *syn*), 3,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Hα do aldol *anti*), 4,71 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, Hβ do aldol *syn*), 4,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, Hβ do aldol *anti*), 7,26-7,32 (m, 8H, HAr).

6.3.2 Obtenção do 2-amino-3-hidróxi-3-fenilpropionato de *terc*-butila.

Efetuada de acordo com procedimento geral de hidrólise dos produtos obtidos em 6.2.3. Produtos obtidos na forma de uma mistura diastereomérica 1:1 (*syn:anti*). Rendimento 65%.

(2*S**, 3*R**)
syn

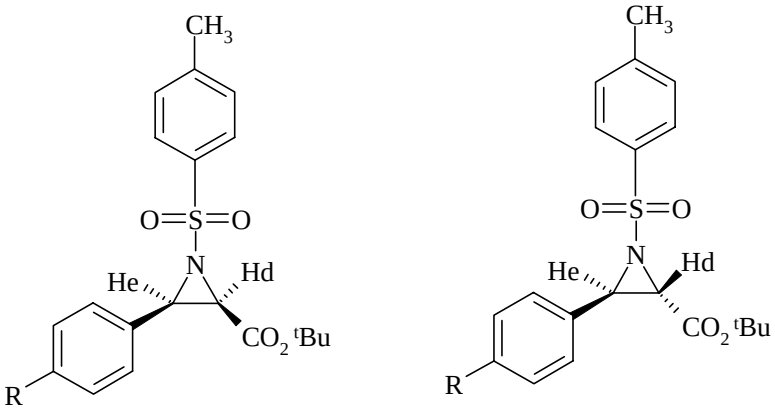
(2*R**, 3*R**)
anti

RMN de ^{1}H (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,33 (s, 9H, ^{t}Bu, do aldol *syn*), 1,36 (s, 9H, ^{t}Bu, do aldol *anti*), 2,48 (sl, 6H, OH e NH_2), 3,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, Hα do aldol *syn*), 3,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, Hα do aldol *anti*), 4,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, Hβ do aldol *anti*), 4,92 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, Hβ do aldol *syn*), 7,27-7,35 (m, 10H, Ar).

6.4 Preparação de aziridinas a partir de β-hidróxi-α-aminoésteres[86].

Foram adicionados 0,10g (0,44mmol) da mistura dos β-hidróxi-α-aminoésteres, 0,17g (0,88mmol) de cloreto de tosila, 0,018g (0,044mmol) de Aliquat® e 0,24g (1,8mmol) de K_2CO_3 macerado a 3,0mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 21 horas. Ao término deste tempo, adicionou-se água destilada e separaram-se as

fases. O extrato orgânico foi secado com Na_2SO_4 anidro, filtrado e, após a remoção do solvente por rotoevaporação, obteve-se um óleo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em placa preparativa de sílica no solvente apropriado.



R = H ou Cl

6.4.1 Síntese da *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina

Efetuada de acordo com procedimento geral de aziridinização 6.4, empregando 0,06g mistura diastereomérica de 2-amino-3-hidróxi-3-(4-clorofenil)-propionato de *terc*-butila. Os produtos obtidos (aziridina *cis* e *trans*) foram separados através do emprego de placa preparativa de sílica utilizando como eluente *n*-hexano/acetato de etila 2:1, sendo a aziridina *cis*, derivada do aldol *syn*, obtida em 49% de rendimento.

RMN de ^{1}H (300MHz, CDCl3): δ(ppm) 1,17 (s, 9H, ^{t}Bu), 2,45 (s, 3H, Ha), 3,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, He), 4,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Hd), 7,38-7,25 (m, 7H Ar), 7,92 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 163,1, 145,1, 134,4, 129,9, 128,8, 128,3, 128,0, 82,9 44,3, 44,2, 27,6, 21,7.

6.4.2 Síntese da *trans* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina.

Efetuada de acordo com procedimento geral de aziridinização 6.4, empregando 0,06g da mistura diastereomérica de 2-amino-3-hidróxi-3-(4-clorofenil)-propionato de terc-butila. A aziridina *trans*, derivada do aldol *anti*, foi obtida em 24% de rendimento. Dados espectroscópicos do produto isolado por cromatografia em placa preparativa de sílica empregando como eluente *n*-hexano/acetato de etila 2:1, eram concordantes com o da literatura[94].

RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,54 (s, 9H, ^{t}Bu), 2,41 (s, 3H, Ha), 3,39 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, He), 4,34 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, Hd), 7,81-7,22 (m, 8H, H Ar).

6.4.3 Síntese da *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina.

Efetuada de acordo com procedimento geral de aziridinização 6.42, empregando 0,05g da mistura diastereomérica de 2-amino-3-hidróxi-3-fenilpropionato de *terc*-butila. Os produtos foram separados por placa preparativa de sílica, utilizando como eluente *n*-hexano/acetona 4:1. O produto foi obtido na forma de óleo em rendimento de 35%.

RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,13 (s, 9H, ^{t}Bu), 2,44 (s, 3H, Ha), 3,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, He), 4,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Hd), 7,94 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, Hc), 7, 38-7,25 (m, 7H, H Ar),

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 163,3, 144,9, 134,4 131,5, 129,8, 129,5, 128,7, 128,3, 128,1, 127,3, 82,6 44,9, 44,2, 27,6, 21,7.

6.4.4 Síntese da *trans* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-fenil-1-tosilaziridina.

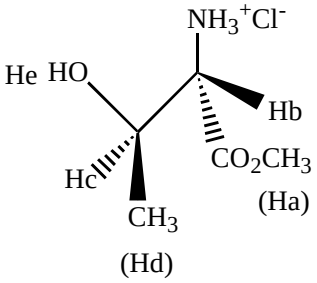
Efetuado de acordo com procedimento geral de aziridinização empregando 0,05g da mistura diastereomérica de 2-amino-3-hidróxi-3-(4-clorofenil)-propionato de *terc*-butila. A aziridina *trans*, derivada do aldol *anti*, foi obtida em 32% de rendimento. Dados espectroscópicos do produto isolado por cromatografia em placa preparativa de sílica empregando como eluente *n*-hexano/acetato de etila 2:1, eram concordantes com o da literatura[101].

RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,54 (s, 9H, ^{t}Bu), 2,41 (s, 3H, Ha), 3,41 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, He), 4,38 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, Hd) 7,42-7,25 (m, H Ar), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H Ar).

6.5 Preparação do L-treoninato de metila.HCl[92]

A uma suspensão de 2,0 g (17 mmol) de L-treonina em 20 mL de MeOH absoluto, foram adicionados, gota a gota, 2,1g (17mmol) de $SOCl_2$ a –20 ºC. A agitação foi mantida por 1,5h, à temperatura ambiente. Após este tempo, deixou-se o produto da reação em repouso por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se um produto oleoso do qual foi registrado o espectro de RMN de ^{1}H, que se mostrou condizente com o esperado. Este produto, obtido em rendimento de 99%, foi utilizado na preparação do correspondente éster tosilado, sem prévia purificação.

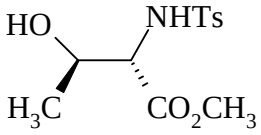
[101] Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Ibata, T.; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita,Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2003**, *76*, 189.



RMN de ^{1}H (300MHz, D_2O)[92] δ (ppm): 1,20 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, Hd); 3,73 (3H, s, Ha); 3,97 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, Hb); 4,30 (1H, m, Hc)

6.6 Preparação do *N*-tosil-L-treoninato de metila. Adaptação[102]

Cloreto de p-toluenossulfonila 3,20g (16,8mmol) foi adicionado a uma mistura resfriada em banho de gelo/água de 2,84g cloridrato do éster metílico da L-treonina (16,8mmol) e 3,84g (38,0mmol) de trietilamina em 133mL de diclorometano. Deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. A solução orgânica resultante foi lavada com água e secada com Na_2SO_4 anidro. Após a eliminação do solvente, sob pressão reduzida, obteve-se um sólido branco, que após recristalização de *n*-hexano/éter rendeu um sólido com rendimento de 61%.



p.f. = 101-102ºC (literatura[103] = 99ºC)

RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,27 (3H, d, *J* = 6,6Hz, Me), 2,09 (1H, sl, OH); 2,42 (3H, s, CH_3 da Ts), 3,52 (3H, s, -OMe), 3,82 (1H, dd, J_1 = 9,6Hz, J_2 = 3,1Hz, Hα), 4,21-4,10

[102] Bowman,W. R.; Coghlan, D. R.; *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 15787.
[103] Obuka,T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Hotta,Y.; Fujii, N.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1994**, *33*, 652.

(1H, m, Hβ), 5,60 (1H, d, *J* = 8,7Hz, -NH), 7,29 (2H, d, *J* = 8,3Hz, Ar), 7,73 (2H, d, *J* = 8,3Hz, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 15,9, 17,6, 48,6, 57,2, 64,4, 123,3, 125,7, 133,0, 139,7, 166,9.

IV (KBr), (cm^{-1}): 3400 (ν_{OH} ou ν_{NH}); 3327(ν_{OH} ou ν_{NH}); 3238 (ν_{OH} ou ν_{NH}); 1790 (ν_{CO}); 1443; 1337; 1287; 1159; 1088; 1015; 921; 872; 671; 559; 521.

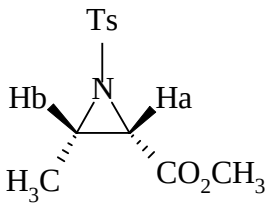
6.7 Síntese da (2*S*,3*S*) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina via CTF[86]

Em um balão de 50mL foram adicionados, a 30mL de diclorometano, 1,00g (3,48mmol) de éster tosilado da L-treonina, 0,66g de cloreto de tosila (3,48mmol), 0,35mmol de Aliquat® e 1,92g de K_2CO_3 (13,9mmol) macerado. A mistura reacional foi mantida sob agitação mecânica por 8 horas, à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada sob pressão reduzida sobre uma pequena camada de sílica gel e o sólido lavado com diclorometano. O extrato orgânico foi secado com Na_2SO_4 anidro, filtrado e após ser rotoevaporado, rendeu um óleo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, empregando-se como eluente *n*-hexano/acetato de etila 3:1, obtendo-se um sólido puro com rendimento de 50%.

p.f = 58-59 ºC literatura[83] = 59-60 ºC

$[\alpha]_D^{25}$ = -40,4º (c 2,0, MeOH) literatura[83] $[\alpha]_D^{23}$ = -40,2º (c 2,0, MeOH)

IV (KBr), (cm $^{-1}$): 1750 (ν_{CO}), 1596; 1441; 1404; 1381; 1358; 1326; 1202; 1161; 1089; 1015; 895; 865; 812; 685; 560.



RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (3H, d, *J*=5,8Hz, Me); 2,45 (3H, s, Me da Ts); 3,10 (1H, dq, J_1= 7,5Hz, J_2= 5,8Hz, Hb); 3,39 (1H, d, *J*=7,5Hz, Ha); 3,73 (3H, s, -OMe); 7,35 (2H, d, *J*=8,1, Ar); 7,85 (2H, d, *J*=8,1, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):12,4, 21,9, 40,3, 41,4, 52,8, 128,2, 130,1, 134,8, 145,2, 166,5.

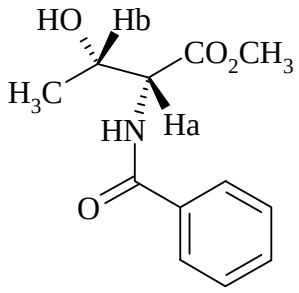
6.8 Preparação do D-treoninato de metila.HCl

A uma suspensão de 2,0 g (17 mmol) de D-treonina em 20 mL de MeOH absoluto, foram adicionados, gota a gota, 2,1g (17mmol) de $SOCl_2$ a –20 ºC. A agitação foi mantida por 1,5h, à temperatura ambiente. Após este tempo, deixou-se o produto da reação em repouso por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se um produto oleoso, do qual foi registrado o espectro de RMN de ^{1}H, que se mostrou condizente com o esperado. Este produto, obtido em rendimento de 99%, foi utilizado na preparação do correspondente éster benzoilado, sem prévia purificação.

6.9 Preparação do *N*-benzoil-D-treoninato de metila [104]

A uma solução de 2,85 g (16,8mmol) de D-treoninato de metila.HCl e 2,60 g de cloreto de benzoíla (18,5mmol), em 50mL de acetato de etila, foi adicionada uma solução de 4,24g (50,4mmol) de $NaHCO_3$ em 50mL de H_2O. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, por 4 horas. A seguir, fez-se extração com acetato de etila, seguida por secagem e evaporação do solvente. Após recristalização de CH_2Cl_2/*n*-hexano, obteve-se um sólido cristalino incolor, em rendimento de 63%.

p.f: 93-94 ºC (literatura[105] p.f= 92-94 ºC)



RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,29 (3H, d, *J* = 6,6Hz, Me); 2,48 (1H, sl, OH); 3,81 (3H, s, OMe); 4,47 (1H, m, Hb); 4,83 (1H, dd, J_1 = 8,8Hz, J_2=2,2, Ha); 6,98 (1H, d, *J* = 8,8Hz, NH); 7,4-7,57 (3H, m, Ar); 7,85 (2H, d, *J* = 6,6Hz, Ar).

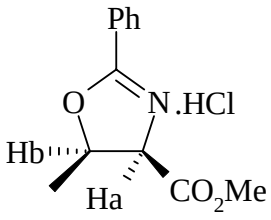
RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 20,22, 52,72, 58,17, 68,21, 127,46, 128,77, 132,09, 133,89, 168,43, 171,79.

[104] Easton, C. J.; Ivory , A. J.; Smith, C. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 503.
[105] Morell, J. L.; Fleckenstein, P.; Gross, E.; *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 355.

IV (KBr), (cm $^{-1}$): 3428 (ν_{NH}); 3360 (ν_{NH}); 1745 (ν_{CO}), 1643 (ν_{CO}); 1626; 1280; 1258; 1107; 1014; 709.

6.10 Preparação do hidrocloreto da *cis* (4*R*,5*R*)-4-carbometóxi-2-fenil-5-metil-oxazolina[106,107]

Excesso de $SOCl_2$ (2,5mL), recém destilado e resfriado a –20 ºC, foi adicionado a um balão contendo 1,5g (6,3mmol) do éster metílico da N-benzoil-D-treonina e provido de tubo secante com $CaCl_2$. Agitou-se por duas horas à temperatura ambiente e deixou-se em repouso, durante a noite, a 4 ºC. Após este tempo, foram adicionados 95 mL de éter anidro. O sólido que precipitou foi filtrado, obtendo-se o produto bruto que foi recristalizado de $CHCl_3$/éter absoluto, em rendimento de 65%.



RMN de ^{1}H (200MHz, D_2O) δ (ppm): 1,53 (3H, d, *J* = 6,6Hz, Me); 3,93 (3H, s, OMe); 4,56 (1H, d, *J* = 2,6Hz, Ha); 5,64 (1H, qd, J_1 = 6,6Hz, J_2 = 2,6Hz, Hb); 7,49-7,70 (3H, m, H Ar); 8,01 (2H, d, *J* = 8,3Hz, H Ar).

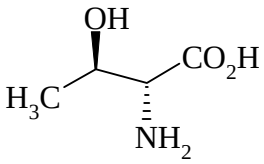
6.11 Preparação da D-allo-treonina[90]

Em um balão de 25mL, foram adicionados 1,00g de cloridrato da oxazolina anteriormente preparada (3,9 mmol) e 10mL de HCl aquoso 10%. A mistura reacional foi refluxada por 3 horas. Após este tempo, a solução foi resfriada por meia hora em banho de

[106] Fischer, P. M.; Sandosham, J.; *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 5409.
[107] Pfister, K.; Robinson, Shabica ,C. A. A. C.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1949**, 71, 1101.

gelo e água e o ácido benzóico formado foi removido por filtração. Extraiu-se o filtrado com éter e dissolveu o resíduo em EtOH quente. Adicionou-se NH_4OH, até a solução se tornar alcalina, o que neutralizou o cloridrato da D-allo-treonina formado inicialmente. O produto bruto foi recristalizado de EtOH 50%, sendo obtido em rendimento de 52%.

$[\alpha]_D^{25}$ = -8,5º (c 2,0, H_2O) $[\alpha]_D^{23}$ = -8,8º (c 2,0, H_2O) – Reagente comercial (catálogo Aldrich)



RMN de ^{1}H (200MHz, D_2O) δ (ppm): 1,19 (3H, d, *J* = 6,6Hz, Me); 3,81 (1H, d, *J* = 3,9Hz, Hα); 4,34 (1H, m, Hβ).

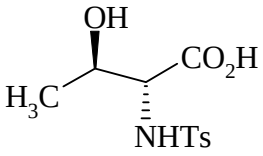
IV (KBr), (cm $^{-1}$): 3434; 3129; 2849; 2675; 2515; 2307; 1632; 1483; 1252; 1114.

6.12 Preparação do D-allo-treoninato de metila.HCl

A uma suspensão de 0,17 g (1,00 mmol) de D-allo-treonina em 2mL de MeOH absoluto, foram adicionados, gota a gota, 0,13 g (1,09mmol) de $SOCl_2$ a –20 ºC. A agitação foi mantida por 1,5h, à temperatura ambiente. Após este tempo, deixou-se o produto da reação em repouso por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Este produto, obtido em rendimento de 83%, foi utilizado na preparação do correspondente éster tosilado**.**

6.13 Preparação do *N*-tosil-D-allo-treoninato de metila.

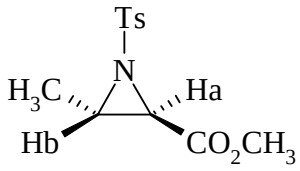
Adaptação[102]. Cloreto de p-toluenossulfonila 144 mg foi adicionado a uma mistura resfriada em banho de gelo/água de 127mg cloridrato do éster metílico da D-allo-treonina e 0,23mL de trietilamina em 6,00mL de diclorometano. Deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. A solução orgânica resultante foi lavada com água e secada com Na_2SO_4 anidro. Após a eliminação do solvente, sob pressão reduzida, obteve-se um sólido. Após recristalização de hexano/éter o rendimento do produto recristalisadofoi de 21%.



RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): 1,18 (3H, d, *J* = 6,6Hz, Me); 2,42 (3H, s, Me da Ts), 3,52 (3H, s, OMe); 3,94 (1H, dd, J_1 =9,2 Hz, J_2 =4 ,0Hz, Hα), 4,01-4,13 (1H, m, Hd); 5,88 (1H, d, *J* = 9,2Hz, Hβ); 7,30 (2H, d, *J* = 8,34 Hz, H Ar); 7,74 (2H, d, *J* = 8,34Hz, H Ar).

6.14 Preparação da (2*R*,3*S*)- 2-carbometóxi-3-metil-1-tosilaziridina (não isolada)[86].

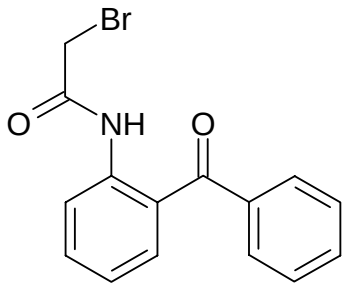
Em um balão de 10mL, foram adicionados 46,0 mg ($1,6x10^{-4}$mol) de éster tosilado da D-allo-treonina, 30,5 mg de cloreto de tosila ($1,6x10^{-4}$mol), 6,50mg ($1,6x10^{-5}$mol) de Aliquat®, 7μL de éter dibenzílico (padrão interno) e 88 mg de K_2CO_3 ($6,4x10^{-4}$mol) a 3ml de $CDCl_3$. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 23 horas. Após o término da reação, retirou-se uma alíquota e registrou-se o espectro de RMN de ^{1}H, que se mostrou condizente com o esperado[27]. O rendimento calculado, através das curvas de calibração, foi de 29%.



RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): 1,74 (3H, d, *J* = 6,0Hz, Me); 2,44 (3H, s, Me da Ts), 3,12-3,15 (1H, m, Hb); 3,35 (1H, d, *J* = 3,9 Hz, Ha), 3,70 (3H, s, OMe); 7,84-7,86 (2H, m, He).

6.15 Preparação da *N*-(2-benzoilfenil)-2-bromo-acetamida[48]

Uma solução de brometo de bromoacetila (11,5 g, mmols), em 23 mL de acetonitrila, foi adicionada, lentamente, a uma mistura de 2-aminobenzofenona (5,0 g, mmol) e K_2CO_3 (17,5 g, mmols) em 60 mL de acetonitrila. A reação foi agitada à temperatura ambiente (banho de água à temperatura ambiente) por 1,5 horas. A seguir, o solvente foi removido sob pressão reduzida e, após adição de 50 mL de água, a solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob vácuo, gerando o produto desejado em rendimento de 91% .

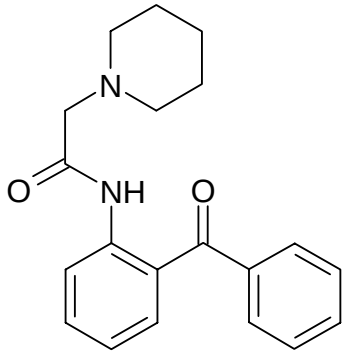


RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4,02 (s, 2H, CH_2), 7,12-7,17 (m, 1H, Ar), 7,46-7,51 (m, 2H, Ar), 7,55-7,62 (m, 3H, Ar), 7,70-7,73 (m, 2H, Ar), 8,59 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H, Ar), 11,47 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 29,38, 121,48, 122,96, 124,05, 127,00, 128,28, 128,56, 129,90, 132,56, 133,44, 134,04, 138,28, 139,45, 164,92, 199,12.

6.16 Preparação da *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidino-acetamida[48]

A uma suspensão de *N*-(2-benzoilfenil)-2-bromo-acetamida (7,4g, 23 mmols) e K_2CO_3 (17,5 g, 28 mmols), em 75 mL de acetonitrila, foi adicionada piperidina (2,17g, 25 mmols). A reação foi agitada por 2h à temperatura de 60-70 ^{0}C. A seguir, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e, após adição de água, extraiu-se a solução resultante com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secadas com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida gerando o produto desejado em rendimento de 90% .

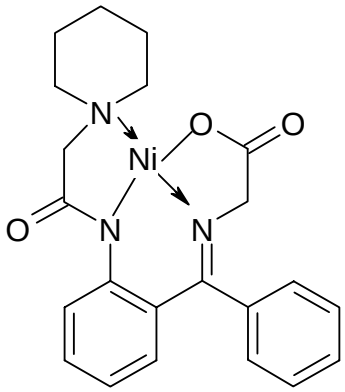


RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,45-1,47 (m, 2H), 1,68-1,70 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 3,08 (s, 2H, CH_2), 7,08 (t, *J* = 7,54 Hz, 1H, Ar), 7,44-7,60 (m, 5H, Ar), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H, Ar), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,52 (s,1H, NH).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 25,75, 25,73, 54,96, 63,19, 121,62, 122,11, 125,29, 128,15, 129,94, 132,27, 132,35, 133,15, 138,41, 138,95, 170,69, 197,53.

6.17 Preparação do complexo de Ni(II) da base de Schiff da glicina com a *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidino-acetamida [Ni- -BFPA-glicina][48]

Uma solução de KOH (10,3 g, 0,17 mols), em 72 mL de metanol, foi adicionada a uma suspensão de *N*-(2-benzoilfenil)-2-piperidino-acetamida (6,6 g, 20,5 mmols), glicina (7,7 g, 102,5 mmol) e $Ni(NO_3)_2.6H_2O$ (11,9 g, 41,0 mmols) em 66 mL de MeOH a 60-70 ^{0}C. Após 3h de reação, foram adicionados, à mistura reacional, 110 mL de ácido acético 5%. O produto sólido foi filtrado e secado, sendo obtido em rendimento de 98%.

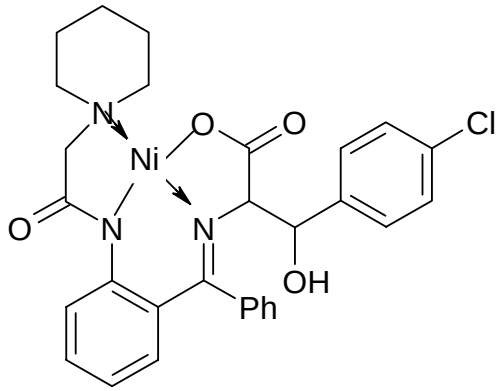


RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,46-1,74 (m, 6H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 3H, Ar), 7,04 (m, 3H, Ar), 7,27-7,34 (m, 2H, Ar), 7,51 (m, 4H, Ar), 8,53 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H, Ar).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 19,71, 22,73, 55,90, 60,63, 61,05, 121,17, 124,22, 125,29, 125,73, 129,45, 132,38, 133,26, 134,39, 142,24, 171,86, 176,82, 177,14.

6.18 Reação aldólica com o complexo aquiral [Ni-BFPA-glicina]. Complexo Aquiral.

A um balão, contendo o complexo [Ni-BFPA-glicina] (4,00g, 9,18mmol) e MeONa (1,24g, 22,96mmol), dissolvido em 20 mL de metanol absoluto, foi adicionado p-clorobenzaldeído (2,58g, 18,36mmol), à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura reacional foi transferida, gota a gota, para um béquer contendo 40mL de ácido acético e 500mL de água gelada. O produto precipitado foi filtrado, lavado três vezes com água e secado, sendo o rendimento de produto 55%.

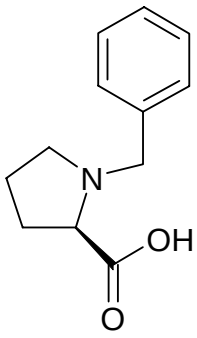


RMN de ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,23-1,30 (m, 1H), 1,34-1,47 (m, 3H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 18,41, 18,73, 21,75, 53,72, 55,00, 59,32, 71,72, 120,29, 122,77, 124,91, 125,52, 125,91, 126,56,127,70, 128,36, 128,42, 129,45, 132,27, 132,97, 133,72, 137,51, 142,05, 171,56, 174,58, 176,49.

6.19 Síntese da (*R*)-*N*-benzilprolina (BP)[44]

Uma solução de 2,00 g (17,4 mmol) de (*R*)-prolina e 2,90 g (52,4 mmol) de KOH em 12 mL de *i*-PrOH foi preparada sob agitação a 40 °C. Assim que a solução se tornou límpida, adicionou-se lentamente cloreto de benzila (2,40 g, 18,9 mmol), recém destilado. Após a adição, a agitação foi mantida por 6h na mesma temperatura. A mistura reacional foi neutralizada com HCl aquoso concentrado (aproximadamente 2,2 mL), até atingir pH 5-6. A seguir, foi adicionado $CHCl_3$ (5,0 mL), sob agitação. A mistura foi deixada em repouso por 12 horas e então filtrada. O precipitado foi lavado com $CHCl_3$. As soluções de $CHCl_3$ foram combinadas e o solvente rotoevaporado. O resíduo foi tratado com acetona e o precipitado de (*R*)-*N*-benzilprolina (BP) filtrado e lavado com acetona. O material bruto foi seco. Rendimento 85%.



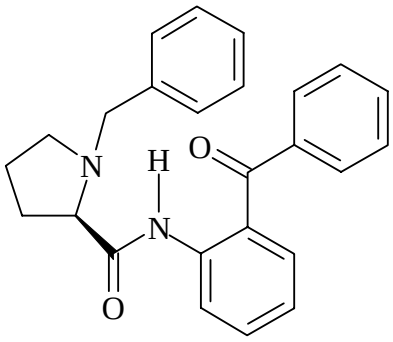
(*R*)-BP

RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,93-2,11 (m, 2H, Pro), 2,22-2,43 (m, 2H, Pro), 2,92-3,05 (m, 1H, Pro), 3,66-3,74 (m, 1H, Pro), 3,88-3,93 (m,1H, Pro), 4,29-4,42 (m, 2H, CH da benzila), 7,37-7,49 (m, 5H, H Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 22,98, 28,89, 53,41, 57,80, 67,07, 129,18, 129,51, 130,52, 130,98, 171,21.

6.20 Síntese da (*R*)-2-[*N*-(*N´*-benzilprolil)amino]benzofenona (BPB)[44]

A uma solução de (*R*)-*N*-benzilprolina (2,20 g, 10,7 mmol), em 12 mL de CH_2Cl_2, adicionou-se cloreto de tionila (1,01 g, 8,5 mmol), recém destilado, sob agitação, a -30 ^{0}C (banho de gelo seco/CCl_4). A agitação foi mantida a -10 ^{0}C até a mistura reacional tornar-se límpida. Então, uma solução de 2-aminobenzofenona (1,13 g, 5,7 mmol) em 6 mL de CH_2Cl_2, foi adicionada, lentamente, à mistura reacional, a -30 ^{0}C, sob agitação. A agitação foi mantida a temperatura ambiente por 10h. Após este tempo, uma solução de Na_2CO_3 em água foi adicionada a 0 ^{0}C. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída várias vezes com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos foram combinados e rotoevaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de etanol. O produto cristalino foi filtrado e secado em dessecador, sobre $CaCl_2$ anidro. Rendimento 91%.



(*R*)-BPB

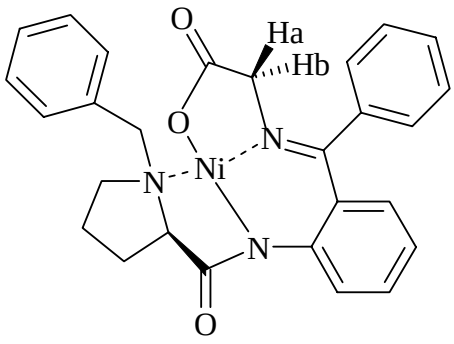
RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,78-1,85 (m, 2H, Prolina), 1,90-1,97 (m, 1H, Pro), 2,19-2,32 (m, 1H, Pro), 2,38-2,42 (m, 1H, Pro), 3,22-3,33 (m, 2H,), 3,59 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, CH benzila), 3,92 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H, CH benzila), 7,06-7,15 (m, 4H, Ar), 7,36-7,38 (m, 2H,

Ar), 7,47-7,63 (m, 6H, Ar), 7,63-7,79 (m, 2H, Ar), 8,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 11,53 (s, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 24,01, 30,84, 53,71, 59,67, 68,10, 121,35, 122,07, 125,14, 126,94, 128,02, 128,99, 129,97, 132,35, 132,43, 133,23, 137,95, 138,36, 139,02, 174,45, 197,86.

6.21 Síntese do Complexo [Ni-(*R*) BPB-glicina][44]

Uma solução de KOH (1,94g, 34,6 mmol) em MeOH (7,5 mL) foi adicionada a uma mistura, agitada mecanicamente, de BPB (1,9 g, 4,95mmol), $Ni(NO_3)_2.6H_2O$ (2,88 g, 9,90 mmol) e glicina (1,85 g, 24,67 mmol) em MeOH (18 mL), sob gás inerte, a 40-50 ^{0}C. A mistura resultante foi agitada a 55-65 ^{0}C por 1 hora e, então, neutralizada com AcOH glacial (2 mL) e diluída adicionando-se um volume de 56 mL de água. Após 6 horas, o sólido cristalino foi filtrado e lavado duas vezes com água. Foi efetuada purificação em coluna relâmpagp de sílica gel, empregando como eluente $CHCl_3$/acetona 5:1. Rendimento 75%.



[Ni-(*R*)-BPB-glicina]

RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,11-2,16 (m, 2H, Pro), 2,43-2,57 (m, 2H, Pro), 3,34-3,37 (m, 1H, Pro), 3,45-3,50 (m,1H, Pro), 3,64-3,82 (m, 4H, Ha, Hb, benzila), 4,48 (d, *J*

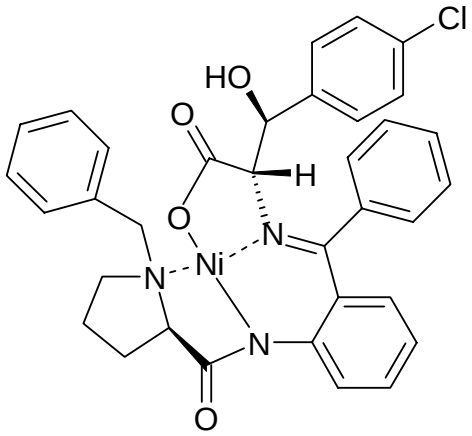
= 12,3 Hz, 1H, benzila), 6,67-6,72 (m, 1H, Ar), 6,79-6,81 (m, 1H, Ar), 6,98 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 1H, Ar), 7,18-7,23 (m, 1H, Ar), 7,30-7,33 (m, 1H, Ar), 7,40-7,51 (m, 5H, Ar), 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 23,58, 30,61, 57,41, 61,19, 63,03, 69,78, 77,42, 120,73, 124,14, 125,06, 125,56, 126,14, 128,81, 129,00, 129,23, 129,49, 129,62, 131,61, 132,09, 133,06, 133,23, 134,50, 142,41, 171,52, 177,21, 181,27.

6.22 Reação aldólica com o complexo [Ni-(*R*) BPB-glicina][45]

Adaptação da reação realizada com o p-flurobenzaldeído[45].

A uma solução do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] (1,1 g, 2,20 mmol) e MeONa em MeOH (2,25 mol/L, 2,2 mL), foram adicionados p-clorobenzaldeído (0,43 g, 3,08 mmol) e 3mL de MeOH anidro. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 3h sob atmosfera de nitrogênio. Então, adicionou-se lentamente uma solução de AcOH aq. 20% (59 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto obtido foi purificado em coluna flash em $CHCl_3$/Acetona (5:1), obtendo-se o apenas o aduto esperado em 76%.



RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,24-1,44 (m, 3H, Pro), 1,85-1,92 (m, 1H, Pro), 2,45-2,54 (m, 1H, Pro), 3,38 (dd, 1H, J_1 = 9,9 Hz, J_2 = 3,6 Hz, 1H, Pro), 3,52 (d, *J* = 13,8 Hz,

1H, CH_2 benzila), 3,69-3,76 (m, 1H, Pro), 3,74 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H, CH_2 benzila), 4,40 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H_α), 4,67 (dl, 1H, H_β), 4,97 (sl, 1H, OH), 6,76-6,87 (m, 2H, Ar), 7,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, Ar), 7,24-7,44 (m, 8H, Ar), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 5H, Ar), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 23,55, 31,19, 54,94, 59,84, 68,13, 68,25, 72,59, 73,43, 120,79, 123,55, 125,64, 126,56, 127,81, 128,53, 128,69, 128,99, 130,09, 130,86, 131,84, 133,00, 133,50, 133,82, 134,35, 138,36, 143,12, 172,77, 177,72, 181,67.

$[\alpha]_D$ = +2347,6 (c 0,21, $CHCl_3$)

p.f: 104-106 ^{0}C

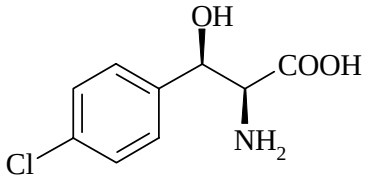
$C_{29}H_{28}N_3O_4ClNi.H_2O$: Obtido: %C 58,46, %H 4,70, %N 6,78. Calculado: %C 58,56, %H 4,74, %N 7,06.

6.23 Recuperação do (*R*)-BPB e da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina[108]

A uma solução do aduto (0,42 g, 6,58 mmol), em metanol (4,2 mL), foi adicionado HCl 2M (3,3 mL) e a mistura foi refluxada até a cor vermelha da solução desaparecer (aproximadamente 2 minutos). A solução foi evaporada, um pequeno volume de água gelada foi adicionado e o BPB.HCl precipitado foi filtrado e lavado com pequenas porções de água. O pH da solução foi ajustado para 8-9 com solução aquosa de NH_4OH e o BPB resultante foi extraído com 3 porções de clorofórmio. A fase aquosa foi adsorvida em uma resina de troca iônica fortemente ácida, Dowex 50Wx8. A resina foi lavada com água destilada até a lavagens se tornarem neutras e então o β-hidróxi-α-aminoácido foi removido

[108] Belokon, Y. N.; Sagyan, A. S.; Djamgaryan, S. A.; Barkhmutov, V. I.; Vitt, S. V.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990**, 2301.

da coluna com uma solução aquosa de NH_4OH 5%. A solução foi rotoevaporada, obtendo-se a p-clorofenilserina. Rendimento 66-89%.



Ácido (2*S*, 3*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico
(4-clorofenil)-serina

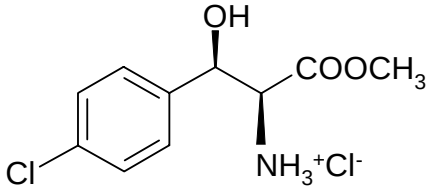
RMN de ^{1}H (300MHz, D_2O): δ (ppm) 3,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H_β), 5,13 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, H_α), 7,27-7,35 (m, 4H, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, D_2O): δ (ppm) 60,93, 70,99, 127,64, 129,05, 133,81, 138,12, 172,03 .

$[\alpha]_D$ = - 47,7 (c 0,44, H_2O).

6.24 Síntese do (2*S*,3*R*)-metil-2-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato

A uma suspensão de p-clorofenilserina (0,12g, 0,45mmol) em 2 mL de MeOH absoluto, foi adicionado, gota a gota, $SOCl_2$ (0,06g, 0,49mmol) a –20 ºC. A solução resultante foi aquecida a 40 ^{0}C durante 8 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi utilizado na preparação do correspondente éster *N*-tosilado sem prévia purificação.

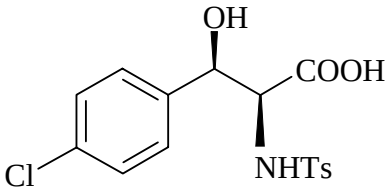


RMN de ^{1}H (200MHz, D_2O): δ (ppm) 3,64 (s, 6H, OMe), 4,21 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, H_α), 5,22 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, H_β), 7,21-7,31 (m, 4 H).

RMN de ^{13}C (75MHz, D_2O): δ (ppm) 48,93, 53,79, 58,87, 70,10, 127,61, 129,09, 134,18, 136,45, 168,51.

6.25 Síntese do ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico.

Adaptação[109]. Cloreto de tosila foi adicionado a uma solução do aminoácido (0,17g, 0,87 mmol) em 1 mL de água, contendo NaOH (0,07g, 1,75 mmol). A suspensão foi aquecida a 70-80 ^{0}C, sob agitação, até solubilização, resultando uma solução de coloração clara (8 minutos). Após resfriamento, acidificação com HCl de concentração 2 mol/L até atingir pH 1, formou-se um sólido, que foi filtrado e obtido em rendimento igual a 98%.



RMN de ^{1}H (200MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 2,35 (s, 3H, CH_3 da Ts), 3,86 (dd, *J* = 3,9 Hz, 1H, H_β), 4,99 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, H_α), 7,15-7,27 (m, 6 H, Ar), 7,33-7,38 (m, *J* = 8,3, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 21,19, 62,01, 72,30, 126,37, 127,63, 128,35, 129,20, 131,79, 138,42, 140,73, 142,15, 171,05.

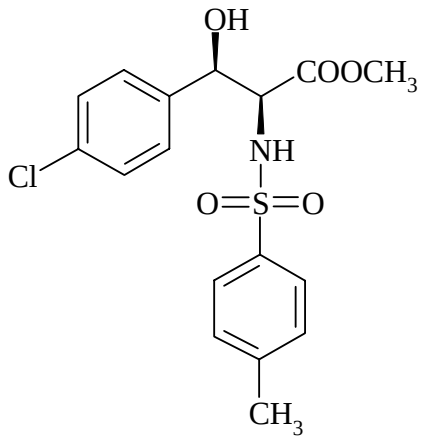
$[\alpha]_D$ = 12,1 (c 0,33, CH_3CN)

p.f. = 157-160 ^{0}C

[109] Beecham, A. F. J. Am. Chem. Soc. **1957**, *79*, 3257.

6.26 Síntese da (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila

Adaptação[102]. A uma suspensão de 0,17 g (0,46 mmol) do ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanóico em 2mL de MeOH absoluto, foram adicionados, gota a gota, 0,06 g (0,54mmol) de $SOCl_2$ a –20 ºC. A agitação foi mantida por 1,5h, à temperatura ambiente. Após este tempo, deixou-se o produto da reação em repouso por 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto obtido em rendimento de 96%.



RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,41 (s, 3H, CH_3 da tosila), 3,60 (s, 3H, OMe), 4,07 (dd, 1H, J_1 = 10,1 Hz, J_2 = 3,5 Hz, H_β), 5,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H_α), 5,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H, OH), 7,13-7,17 (m, 6H, Ar), 7,41-7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2H, Ar).

RMN de ^{1}H (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 21,51, 52,83, 61,75, 73,36, 126,92, 127,36, 128,48, 129,46, 134,16, 136,52, 137,21, 143, 63, 170,36.

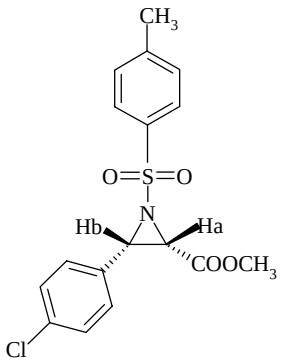
$[\alpha]_D^{25}$ = -37,2 (c 0,78, acetona)

p.f = 134-137^{0}C

$C_{17}H_{18}NO_5ClS$: %C = 52,42, % H = 4,73, % N = 3,52 (calculado: %C = 53,19, % H = 4,73, % N = 3,65).

6.27 Síntese da *cis*-(2S,3S)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina[86]

Em um balão de 10mL, foram adicionados o éster *N*-tosilado da p-clorofenilserina (0,15 g, 0,41 mmol), cloreto de tosila (0,07 g, 0,41 mmol), Aliquat® (10% em mol) e K_2CO_3 (0,22 g, 1,59 mmol) macerado a 4 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação mecânica vigorosa por 8 horas, à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada, à pressão reduzida, sobre uma pequena camada de sílica gel e o sólido lavado com diclorometano. O extrato orgânico foi secado com Na_2SO_4 anidro, filtrado e após ser rotoevaporado, rendeu um óleo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, empregando-se como eluente *n*-hexano/acetato de etila 3:1, obtendo-se um óleo em rendimento de 93%.



RMN de ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,45 (s, 3H, CH_3 da tosila), 3,52 (s, 3H, OMe), 3,70 (d, *J* = 7,5, 1H, H_b), 4,08 (d, *J* =7,5, 1H, H_a), 7,25-7,26 (m, 4H, Ar), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar).

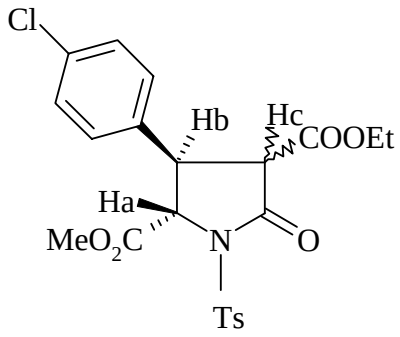
RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 21,62 (C1), 43,25 (C5), 44,54 (C4), 52,44 (C2), 128,05, 128,46, 128,85, 129,57, 129,93, 133,77, 134,52, 145,37, 164,64 (C3).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 40,0 (c 0,85, acetona)

$C_{17}H_{16}NO_4ClS$: %C = 55,86, % H = 4,47, % N = 3,58 (calculado: %C = 55,81, % H = 4,41, % N = 3,83).

6.28 Preparação da (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila[96].

A uma suspensão de dietilmalonato de potássio em THF anidro, preparado a partir de malonato de dietila (0,05 g, 0,33 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (0,04g, 0,33 mmol), foi adicionada a aziridina (0,06 g, 0,16 mmol), preparada em 6.31, sob agitação. A seguir, a mistura reacional foi refluxada por 4h e, após a rotoevaporação do solvente, uma mistura de benzeno (2 mL), solução saturada de NaCl (1,6 mL) e solução de HCl aquoso 10% (0,5 mL) foi adicionada ao resíduo. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl, secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi rotoevaporado, rendendo um produto oleoso que mostrou tratar-se de uma mistura diastereomérica, na razão de 10:1, em rendimento de 39%.



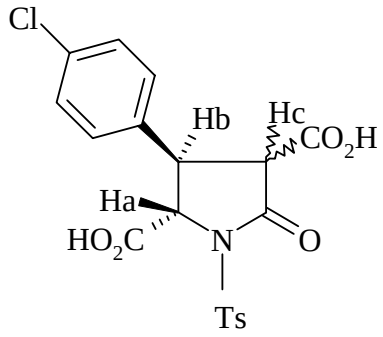
RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero majoritário: δ (ppm) 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, $OCH_2\mathbf{CH_3}$), 2,43 (s, 3H, $C_6H_4\mathbf{CH_3}$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,95 (d, *J* = 7,9 Hz, Hc), 4,17-4,28 (m, 3H, $\mathbf{CH_2}CH_3$ + Hb), 5,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, Ha), 7,20-7,34 (m, 6H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero majoritário: δ (ppm) 13,94, 21,64; 48,46, 51,16, 53,13, 62,52, 62,75, 128,44, 128,49, 128,92, 129,39, 134,54, 134,70, 137,99, 145,62, 166,39, 166,83, 170,30.

$C_{22}H_{22}NO_7ClS$. Obtido: %C = 54,61, % H = 4,69, % N = 2,65. Calculado: %C = 55,06, % H = 4,62, % N = 2,92.

6.29 Preparação do ácido (2*S*, 3*R*)- 4-carboxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico[8].

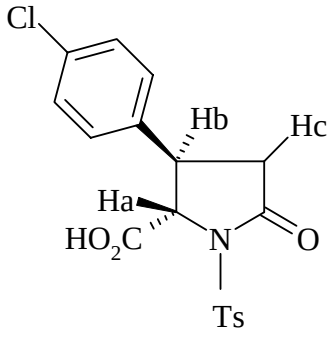
A uma solução do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila (30 mg, 0,06 mmol) em EtOH (2mL), foi adicionado NaOH aquoso de concentração 1mol/L (0,32 mL). Após 6 horas, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi rotoevaporada. Ao resíduo adicionou-se água e HCl aquoso de concentração 5mol/L e a fase aquosa foi extraída em acetato de etila, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotoevaporada rendendo o ácido carboxílico correspondente em 75% de rendimento.



RMN de ^{1}H (200MHz, D_2O): δ (ppm) 2,89 (s, 3H, CH_3 da tosila), 3,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Hc), 4,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Hc), 4,50-4,69 (m, 1H, Hb), 6,61-6,66 (m, 6H, Ar), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar).

6.30 Preparação do ácido (2*S*, 3*R*)-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico[8].

Uma solução do produto obtido anteriormente (20 mg, 46 mmol) foi refluxada em tolueno a 110^0C por 6 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi rotoevaporada, gerando como produto um óleo em rendimento de 61% (11mg).



RMN de ^{1}H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,39 (s, 3H, CH_3 do grupo Ts), 2,95 (dl, *J* = Hz, 2H, Hc), 5,72 (sl, 1H, Ha), 7,08-7,26 (m, 6H, Ar), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 21,67, 33,53, 45,64, 64,41, 127,53, 128,49, 129,02, 129,14, 134,41, 134,81, 137,79, 145,49, 171,81, 176,01.

$[\alpha]_D$= - $5,5^0$ (c 1,03, clorofórmio)

CAPÍTULO 7 – CONCLUSÕES

De nossos estudos sobre a viabilidade de uma nova rota para a síntese do fármaco (*R*)-Baclofen, cujo material de partida era uma aziridina *cis*, derivada do éster metílico da (4-clorofenil)-serina, pudemos concluir que:

(i) as tentativas de efetuar a reação aldólica do benzaldeído com a cetimina do éster terc-butílico da glicina, na presença de NaOH aquoso, em condições de CTF e utilizando catalisadores quirais, não são efetivas, quer seja em termos de conversão bem como de indução assimétrica, resultando em baixo rendimento de uma mistura de aldóis diastereoméricos, em proporção equimolar e sob a forma de racemados,

(ii) a reação aldólica entre o 4-clorobenzaldeído e a cetimina derivada do éster terc-butílico da glicina, empregando-se NaOH aquoso e na ausência de solvente, conduz a dois aldóis diastereoméricos, na proporção 2 : 1, com predominância do estereoisômero de estereoquímica *syn*. O aldol *anti* transforma-se, gradativamente, mesmo depois de isolado do meio reacional, em uma oxazolidina *cis* inédita. Este resultado estereoquímico parece ser diretamente dependente da conformação preferencial adotada pelo aldol que sofre ciclização, dando origem à oxazolidina obtida.

(iii) a metodologia, que utiliza um complexo de Ni(II) derivado da glicina, da 4-aminobenzofenona e da (*R*)-benzilprolina, é adequada para a obtenção da (2*S*, 3*R*)-(4-clorofenil)-serina.

(iv) a obtenção do éster metílico *N*-tosilado do aminoácido mencionado no item anterior conduz a melhores resultados se efetuada na seguinte ordem: (a) tosilação do nitrogênio e (b) esterficação do ácido *N*-tosilado e não na ordem inversa.

(v) a reação de aziridinização de β-hidróxi-α-aminoésteres *N*-tosilados pode ser efetuada, com sucesso, em condições de CTF, como exemplificado, neste trabalho, para a L-

treonina e para o éster metílico da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina e, em trabalho anterior de nosso laboratório, para a L-serina. Reações análogas, utilizando a D-allo-treonina, permitiram propor que tais reações envolvem a formação de um intermediário cíclico de carga dispersa, no primeiro passo da reação, qual seja a *O*-tosilação do β-hidróxi-α-aminoéster *N*-tosilado.

(vi) a abertura da aziridina **1** é regiosseletiva, mas conduz ao diéster do ácido (4-clorofenil)-piroglutâmico **2,** em rendimento ainda insatisfatório (39%), requerendo otimização das condições experimentais.

(vii) a hidrólise e descarboxilação de **2** conduz ao ácido 3-(4-clorofenil)-piroglutâmico **4**, sob forma opticamente ativa, em bom rendimento. Este precursor pode ser empregado na síntese de fármacos inibidores de espamos musculares, tais como o Baclofen e o Clorofeg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teive, H. A. G.; Zonta, M.; Kumagai, Y. Arq. Neuropsiquiatr. **1998**, *56*, 852.

2. Herdeis, C.; Hubmann, H. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213.

3. Resende, P.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2113.

4. Corey, E. J,; Zhang, F-Y. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 4257.

5. Chang, M-Y.; Sun, P-P.; Chen, S-T.; Chang, N-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5271.

6. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039.

7. Felluga, F.; Gombac, V.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1341.

8. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 119.

9. Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907.

10. Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.

11. Yoon-Miller, S. J. P.; Opalka, S. M.; Pelkey, E. T.; *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 827.

12. Gasparski, C. M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367.

13. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.

14. Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

15. O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775.

16. Perrard, T.; Plaquevent, J. C.; Desmurs, J-R.; Hébrault, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959.

17. Zhang, F-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097.

18. Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. Adv. *Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288.

19. Mase, N.; Ohno, T.; Morimoto, H.; Nitta, F.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.***2005**, *46*, 3213.

20. Corey, E. J.; Xu , F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

21. Barry, J.; Bram, G.; Decodts, G.; Loupy, A.; Pigeon, P.; Sansoulet, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5407.

22. Bram, G.; Loupy, A.; Sansoulet, J. *Israel J. Chem.* **1985**, *26*, 291.

23. Platser, N.; Galons, H.; Bensaid, Y.; Miooque, M.; Bram, G. *Tetrahedron* **1987**, *43, 2108.*

24. Bu, X.; Jing, H.; Wang, L.; Chang, T.; Jin, L.; Liang, Y. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *259*, 121.

25. Barry, J.; Bram, G.; Petit, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4567.

26. Kumar, D.; Sundaree, S.; Rao, V. S.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4197.

27. Guillot, R.; Loupy, A.; Meddour, A.; Pellet, M.; Petit, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10129.

28. MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1883.

29. Hamersak, Z.; Sepac, D.; Ziher, D.; Sunjie, V. *Synthesis* **2003**, *3*, 375.

30. Ooi, T.; Kameda, M.; Tanigushi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 9685.

31. Georg, G. I.; Akgun, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5521.

32. Mettath, S.; Srikanth, G. S.; Dangerfield, B. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 6489.

33. Grandel, R.; Kazmaier, U.; Nuber, B.; *Liebigs Ann*. **1996**, 1143.

34. Changyou, Z.; Daimo, C.; Yaozhong, J. *Synth. Comm*. **1987**, *17*, 1377.

35. Pastor, A.; Adam, W.; Wirth, T.; Tóth, G. Eur. *J. Org. Chem*. **2005**, 3075.

36. Cardile, S. A.; Jennings, M. C.; Jones, N. D. *Dalton Trans*. **2006**, 4672.

37. Parrot, R. W.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 1*8*, 377.

38. Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Pavlov, V. A.; Fedorova, E. B.; Tsyryapkin, V. A.; Bakhmutov, V. A.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1988**, 2075.

39. Soloshonok, V. A; Cai, C.; Yamada, T.; Ueki, H.; Ohfune, Y.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 15296.

40. Tararov, V. I.; Saveléva, T. F.; Kuznetsov, N. Y.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Belokon, Y. N.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 79.

41. Larionov, O. V.; Saveléva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Kozhuskov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869.

42. Gu, X.; Ndungu, J. M.; Qiu, W.; Ying, J.; Carducci, M. D.; Wooden, H.; Hruby, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8233.

43. Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. A.; Belikov, Y. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 4252.

44. Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249.

45. Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P.; Galushko, S. V.; Svistunova, N. Y.; Avilov, D. V.; Kuz´mina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Y. T.; Pysarevsky, A. P.; Belokon , Y. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 3143.

46. Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1948.

47. Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Soloshonok, V. A. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 1954.

48. Ellis, T. K.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 941.

49. Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Saveléva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A;. Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevski, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1741.

50. Ueki, H.; Ellis, K.; Martin, C. H.; Boettiger, T. U.; Bolene, S. B.; Soloshonok,V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7104.

51. Steinreiber, J.; Fesko, K.; Reisinger, C.; Schürmann, M.; Assema, F.; Wolberg, M.; Mink, D.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 918.

52. Kasai, M.; Kano, M. *Synlett*. **1992**, 778.

53. Kelner, M. J.; McMorris, T. C.; Rojas, R. J.; Trani, N. A.; Estes, L. *Câncer Chemother Pharmacol*. **2002**, *49*, 412.

54. Gerhart, F.; Higgins, W.; Tardif, C.; Ducep, J. *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 2157.

55. Tanner, M. E.; Miao, S. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 4073.

56. Ponte-Sucre, A.; Vicik, R.; Schultheis, M.; Schirmeister, T.; Moll, H. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2006**, *50*, 2439.

57. Käsermann, F.; Wyss, K.; Kempf, C. *Antiviral Res*. **2001**, *52*, 33.

58. Tanner, D.; Birgersson, *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 2533.

59. Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 1440.

60. Bonini, B. F.; Capitò, E.; Franchini, M. C.; Fochi, M.; Ricci, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3135.

61. Isleyen, A.; Dogan, O.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 679.

62. Tanner, D. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319.

63. Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.

64. Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 1693.

65. Mc. Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347.

66. Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev*. **2002**, *31*, 247.

67. Berry, M.; Craig, D. *Synlett.* **1992**, *1*, 41.

68. Nenajdenko, V. G.; Kapov, A. S.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2517.

69. Somlai, C.; Lovas, S.; Forgó, P.; Murphy , R. F.; Penke, B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3633.

70. Nakagawa, Y.; Tsuno, T.; Nakagima, K.; Iwai, M.; Kawai, H.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1972**, *45*, 1162.

71. Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6309.

72. Solomon, M. E.; Lynch ,C. L.; Rich, D. H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2723.

73. Kuyl-Yeheskiely, E.; Lodder, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 3013.

74. (a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 4881. (b) Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M.; Petrici, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6387.

75. (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 5974. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 5765.

76. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 5328.

77. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2742.

78. Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 5326.

79. Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.,; Scott, P. *Chem. Commun*. **2001**, 785

80. Turner, J. J.; Sikkema, F. D.; Filippov, D. V.; van der Marcel, G. A.; van Boom, J. H. *Synlett*. **2001**, *11*, 1727.

81. Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 151.

82. Burgaud, B. G. M.; Horwell, D. C.; Padova, A.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1996,** *52*, 13035.

83. Imae, K.; Kamachi, H.; Yamashita, H.; Okita, T.; Okuyama, S.; Tsuno, T.; Yamasaki, T.; Sowada, Y.; Ohbayashi, M.; Naito, T.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 76.

84. Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 5801.

85. Das, B.; Reddy, V. S.; Tehseen, F.; Krishnaiah, M.; *Synthesis* **2007**, *5*, 666.

86. Marzorati, L.; Barazzone, G. C.; Bueno Filho, M. A.; Wladislaw, B.; Vitta, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6509.

87. (a) Bueno Filho, M. A. Dissertação de Mestrado, IQ-USP, **2004.** (b) Barazzone, G. C. Iniciação Científica, IQ-USP, **2001**.

88. Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. "*Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives"*, Chapman & Hall, N. York, **1994**.

89. Norrell, J. L.; Fleckenstein, P.; Gorss, E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 355-356 .

90. Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Penso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1443-1449.

91. Sriraghavan, K.; Ramakrishnan, V. T.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1105.

92. Fujji, T.; Okawa, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1966**, *39*, 1598.

93. Plattner, J. J.; Marcotte, P. A.; Kleinert, H. D.; Greer, J.; Bolis, G.; Fung, A. K. L.; Bopp, B. A.; Luly, J. R.; Sham, H. L.; Kempf, D. J.; Rosenberg, S. H.; Dellaria, J. F.; De, B.; Merits, I.; Perun, T. J. *J. Med. Chem*. **1988**, *31*, 2277.

94. Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Ibata, T.; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 189.

95. Shi, M.; Jiang-Chuan, W.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3105.

96. Tseng, C. C.; Terashima, S.; Yamada, S. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 166.

97. Barton, D. H. R.; Hervé, Y.; Potler, P.; Thierry, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5479.

98. Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 2424.

99. Nihei, K.; Kato, M. J.; Yamane, T.; Palma, M. S.; Kanno, K. *Synlett*. **2001**, *7*, 1167.

100. Horikawa, M.; Petersen , J. B.; Corey E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

101. Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Ibata, T.; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita,Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2003**, *76*, 189.

102. Bowman,W. R.; Coghlan, D. R.; *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 15787.

103. Obuka,T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Hotta,Y.; Fujii, N.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1994**, *33*, 652.

104. Easton, C. J.; Ivory , A. J.; Smith, C. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 503.

105. Morell, J. L.; Fleckenstein, P.; Gross, E.; *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 355.

106. Fischer, P. M.; Sandosham, J.; *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 5409.

107. Pfister, K.; Robinson, Shabica ,C. A. A. C.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1949**, 71, 1101.

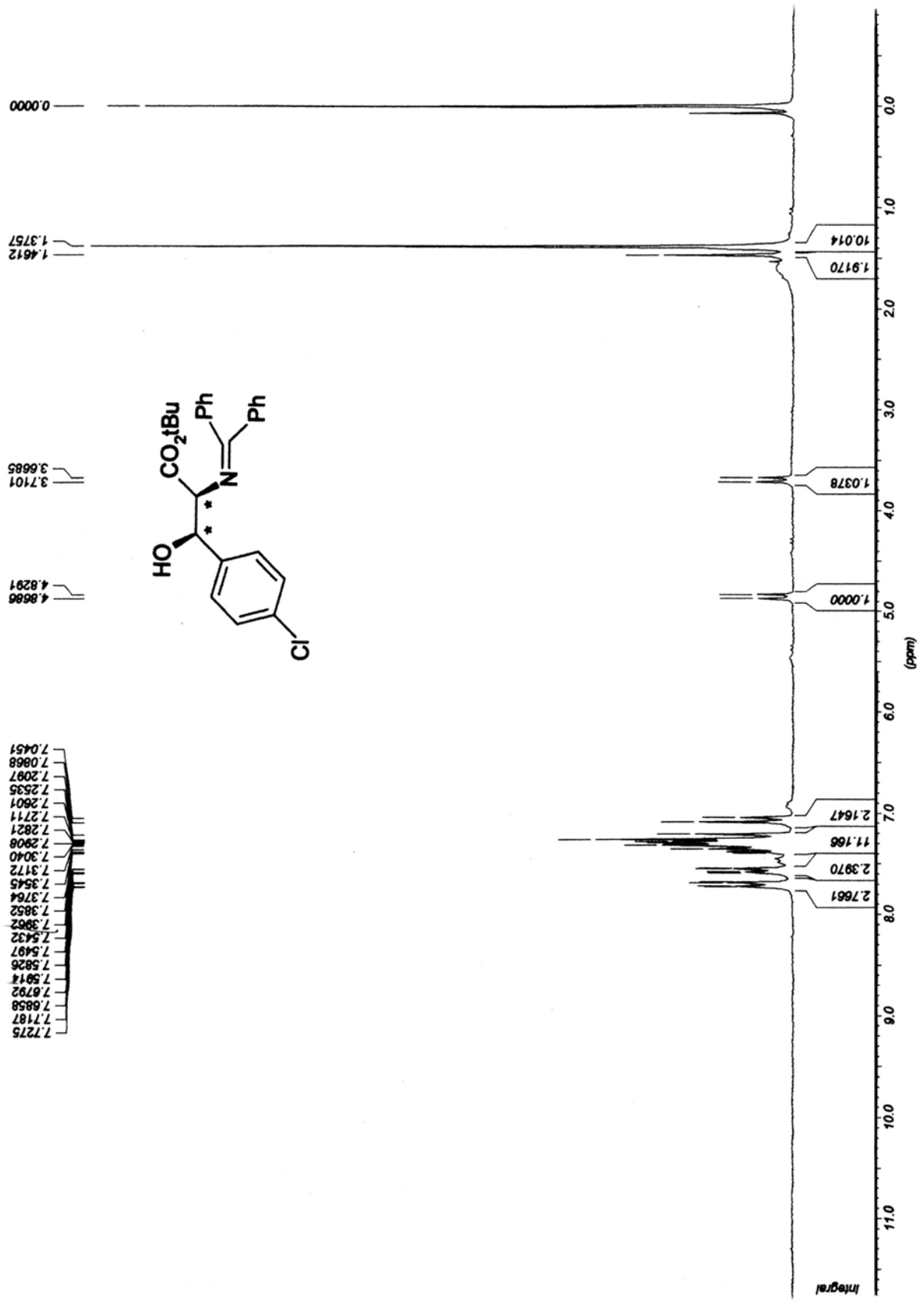
108. Belokon, Y. N.; Sagyan, A. S.; Djamgaryan, S. A.; Barkhmutov, V. I.; Vitt, S. V.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1990**, 2301.

109. Beecham, A. F. J. Am. Chem. Soc. **1957**, *79*, 3257.

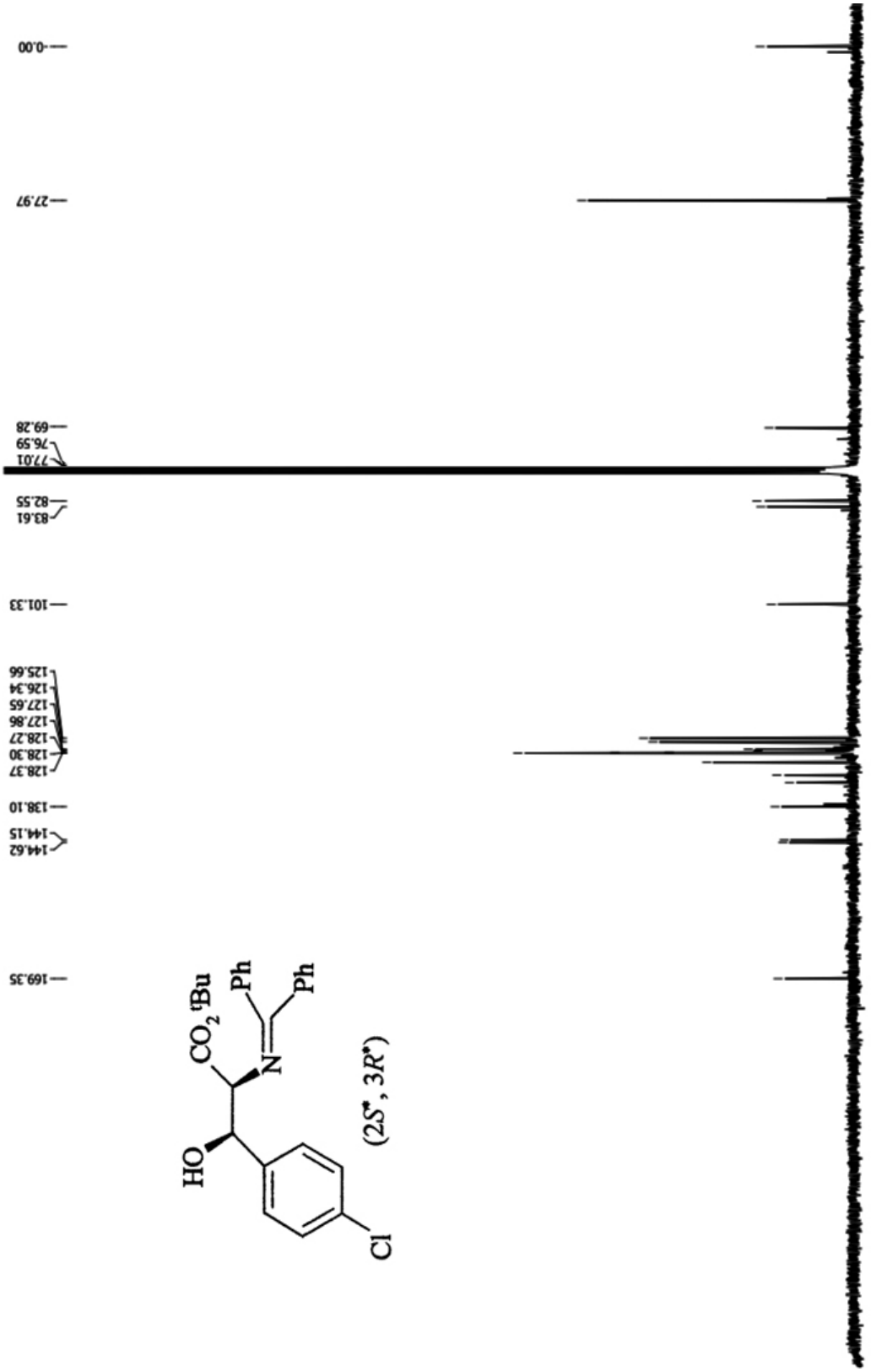
APÊNDICE – LISTA DE ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do aldol *syn* **53** em $CDCl_3$ 172
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do aldol *syn* **53** em $CDCl_3$ 173
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$ 174
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$ 175
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$ 176
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$ 177
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$ 178
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$ 179
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-2,2,
5-trifeniloxazolidina em $CDCl_3$ 180
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-2,2,
5-trifeniloxazolidina em $CDCl_3$ 181
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) *cis* 2-*(t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$ 182
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$ 183
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* (2*S*,3*S*) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$ 184
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* (2*S*,3*S*) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$ 185
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da *cis* (2*S*,3*S*) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$ 186
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$ 187
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$ 188
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$ 189
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$ 190
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$ 191
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$ 192
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$ 193

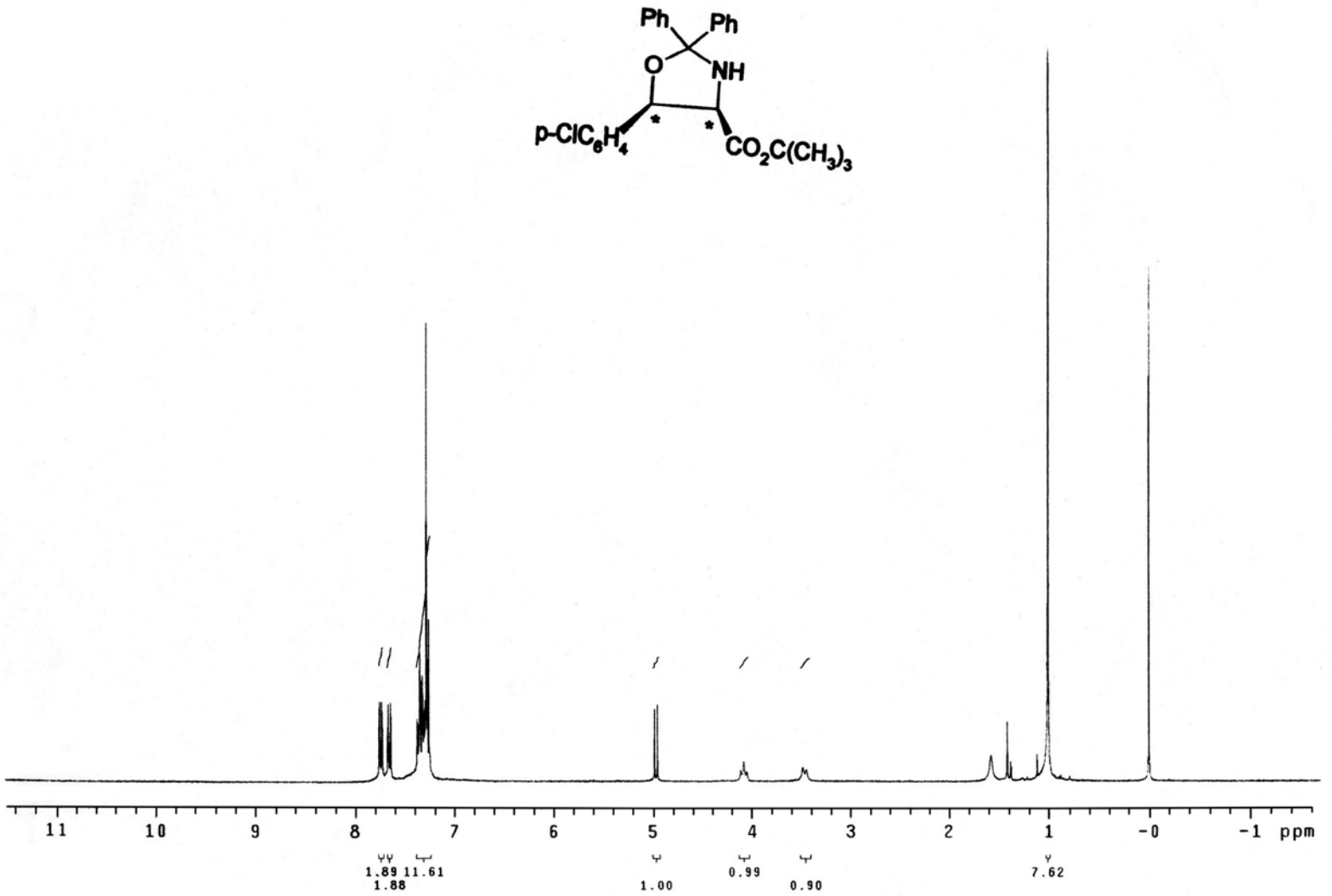
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$.....194
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$ 195
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] em $CDCl_3$.....196
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] em $CDCl_3$.....197
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] em $CDCl_3$.....198
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] em $CDCl_3$.....199
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo [Ni-(*R*)-BPB-glicina] em $CDCl_3$.....200
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$ 201
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$ 202
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$ 203
Espectro de RMN de HETCORR (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$.....204
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em D_2O 205
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em D_2O 206
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do cloridrato do éster metílico da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em $CDCl_3$ 207
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila em $CDCl_3$ 208
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila em $CDCl_3$ 209
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis*-(2*S*,3*S*)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$.....210
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da *cis*-(2*S*,3*S*)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$.....211
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila em $CDCl_3$ 212
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila em $CDCl_3$ 213
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do (2*S*, 3*R*)- 4-carboxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico em D_2O.....214
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do ácido (2*S*, 3*R*)-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico em $CDCl_3$.....215



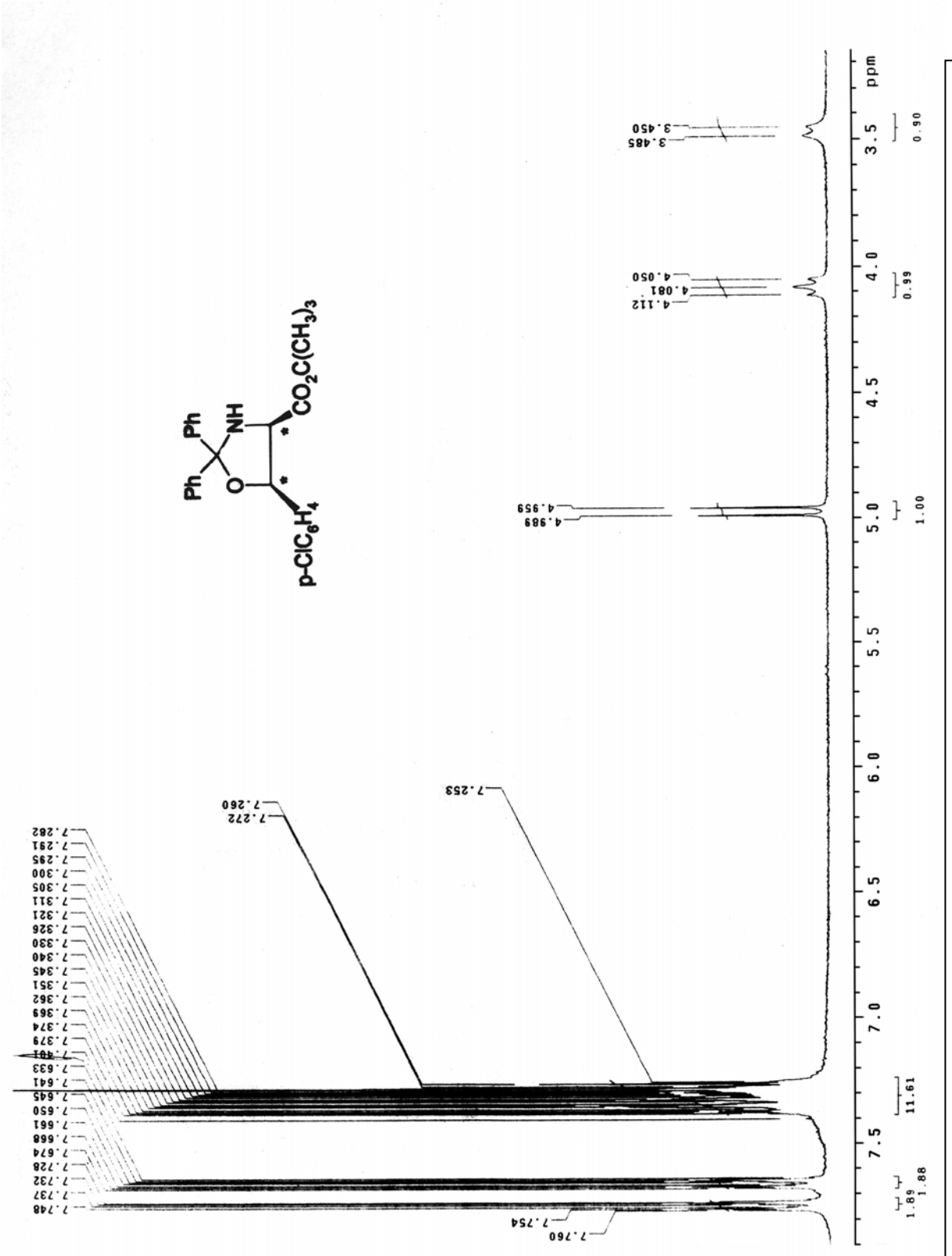
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do aldol *syn* **53** em $CDCl_3$



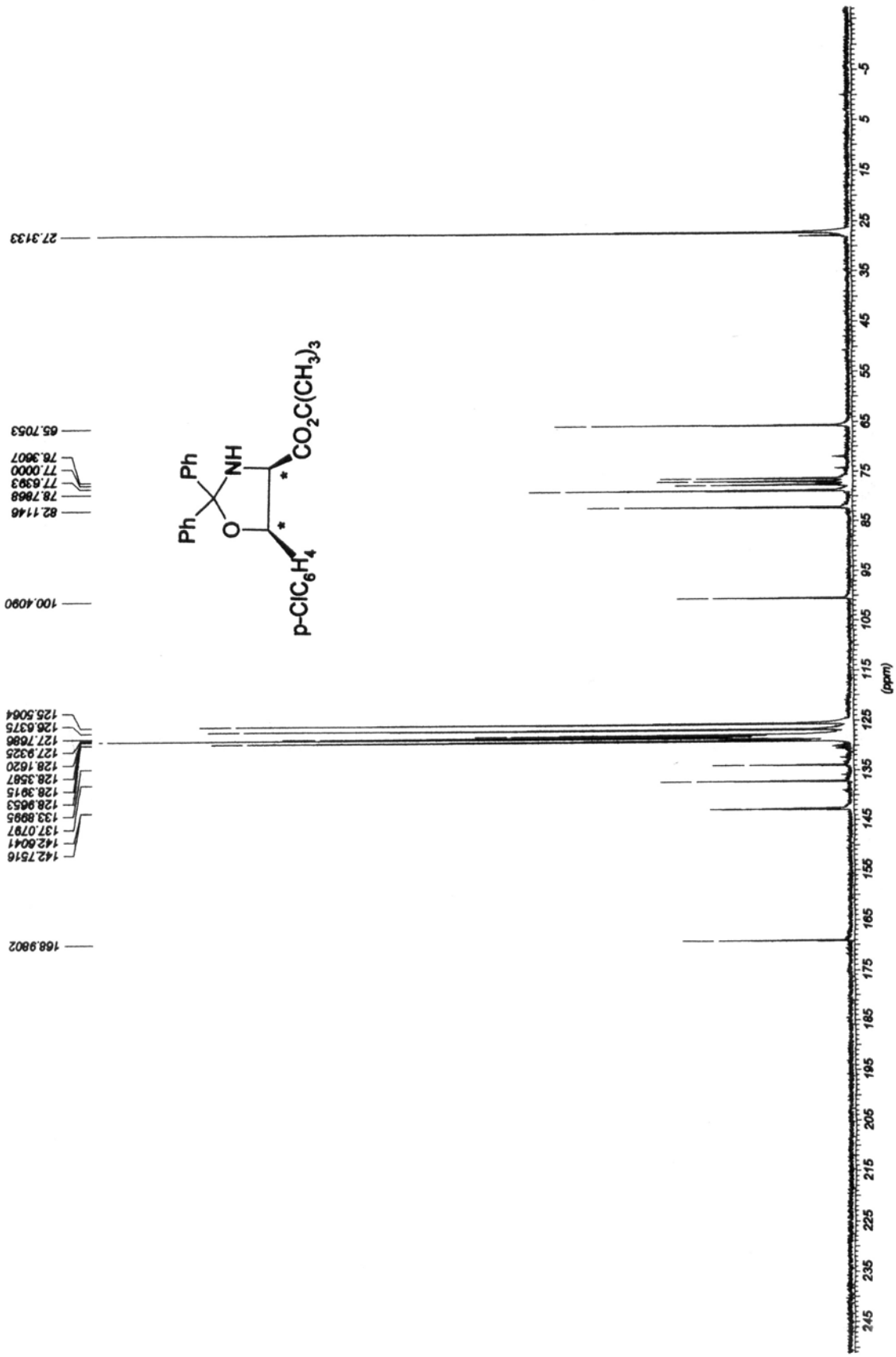
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do aldol *syn* **53** em $CDCl_3$



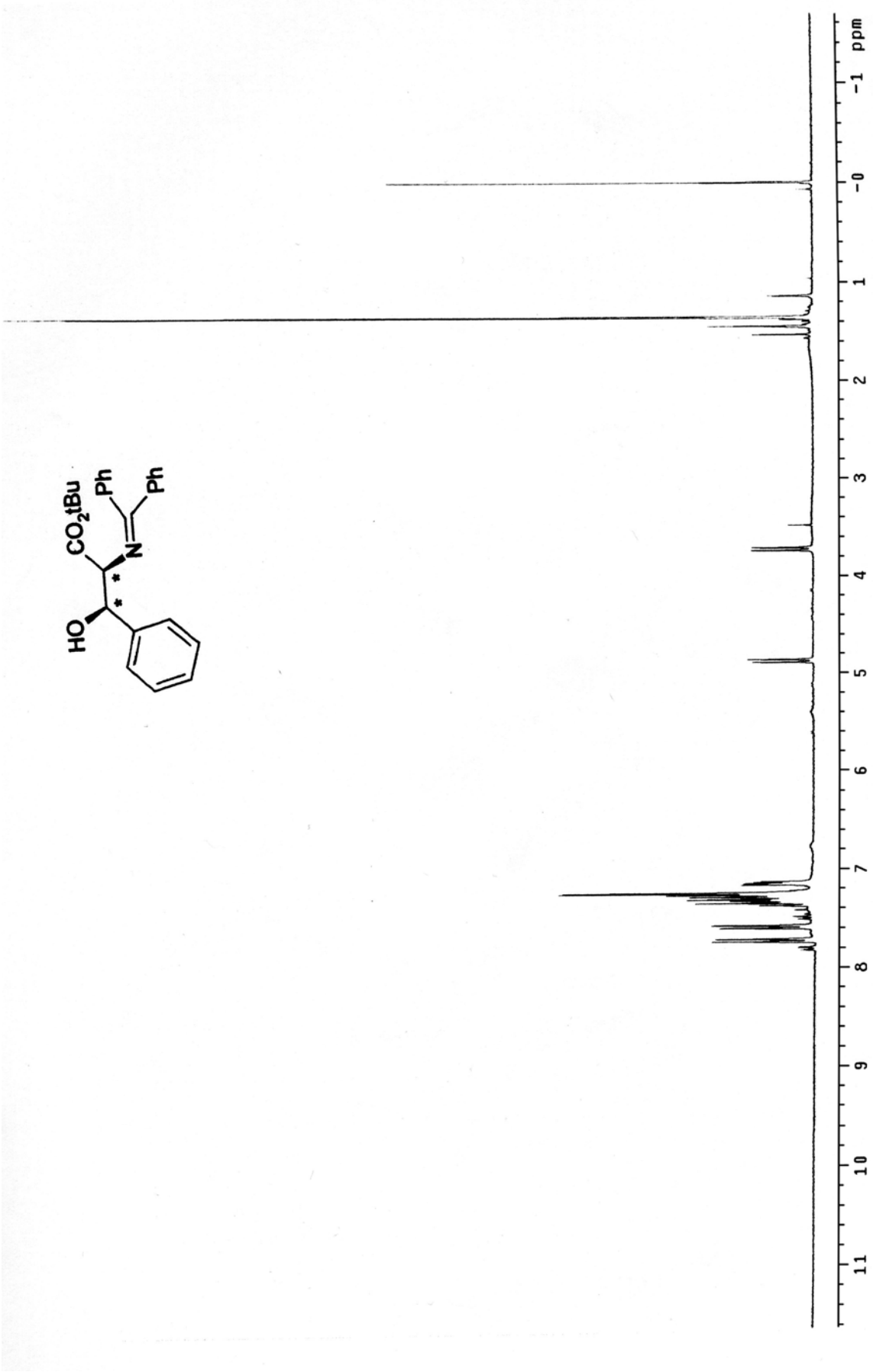
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$



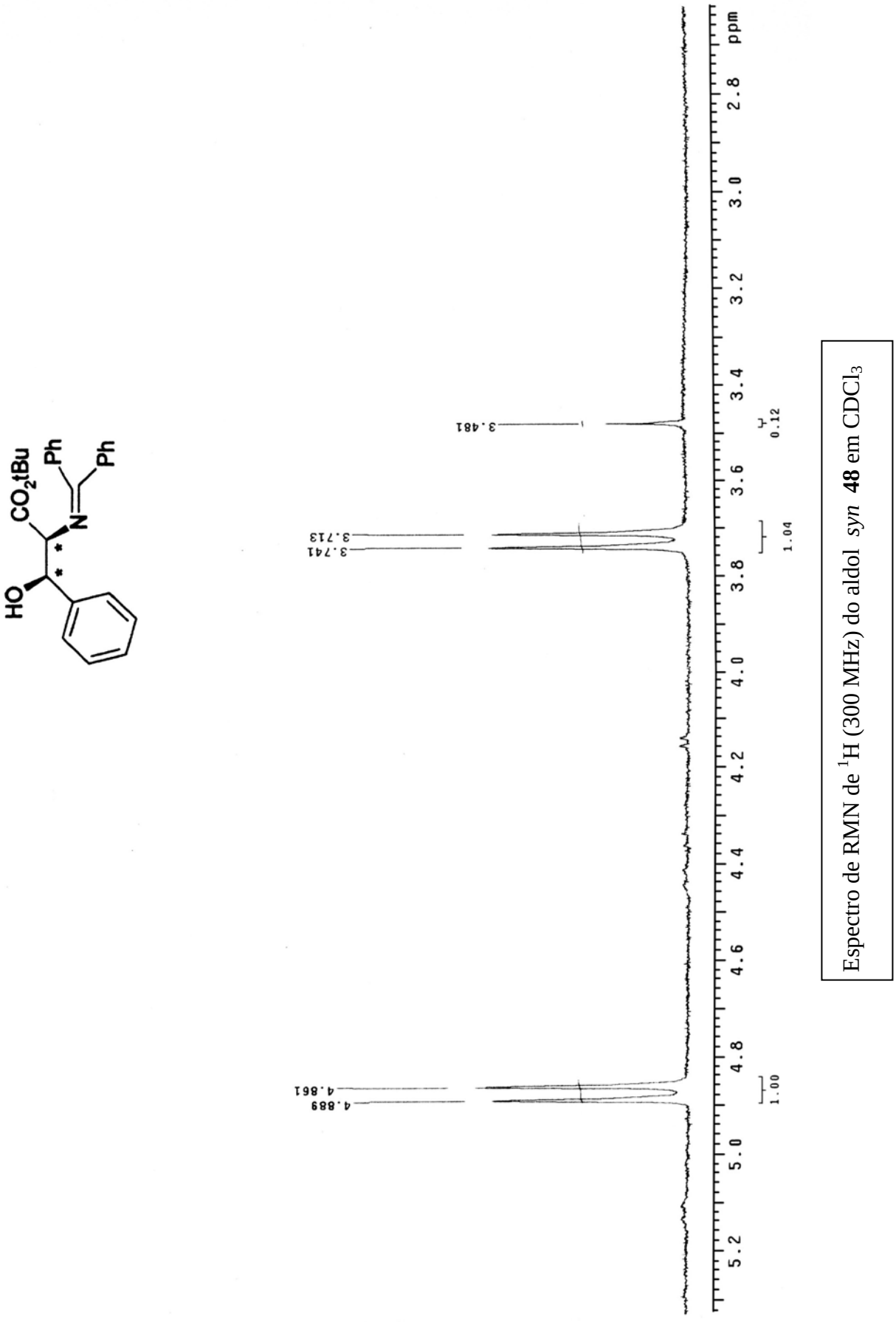
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$



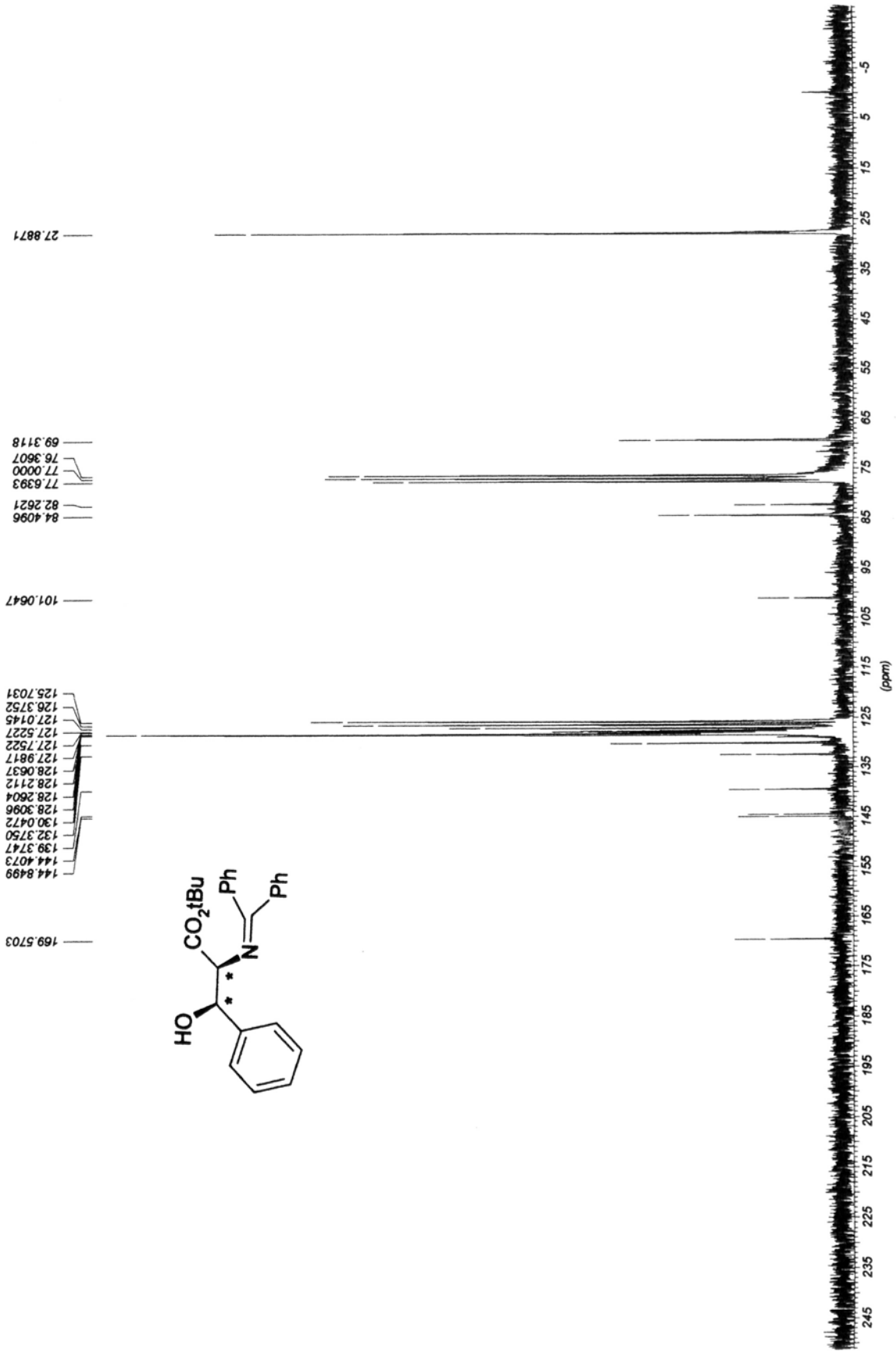
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2,2-difeniloxazolidina em $CDCl_3$



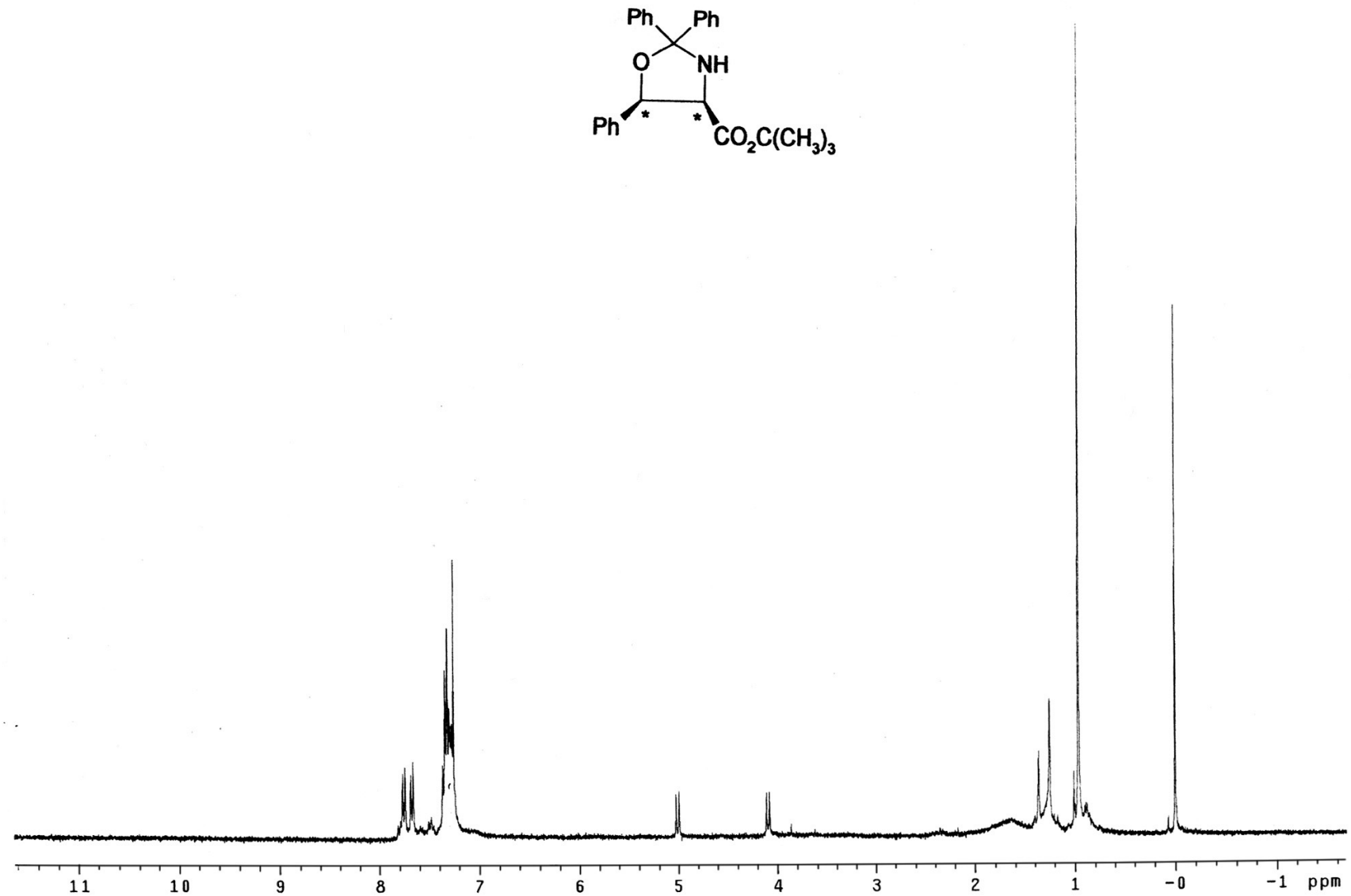
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$



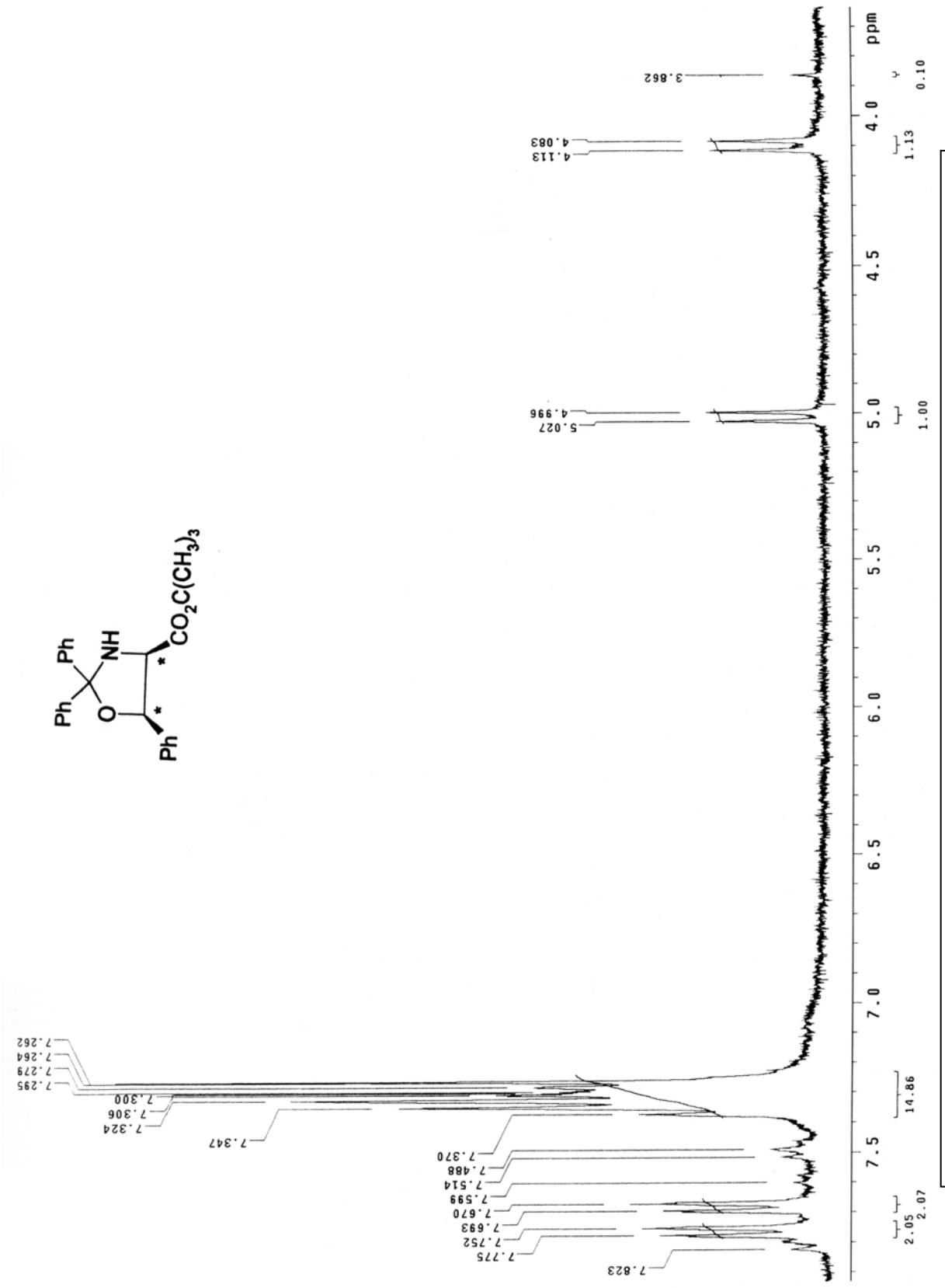
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$



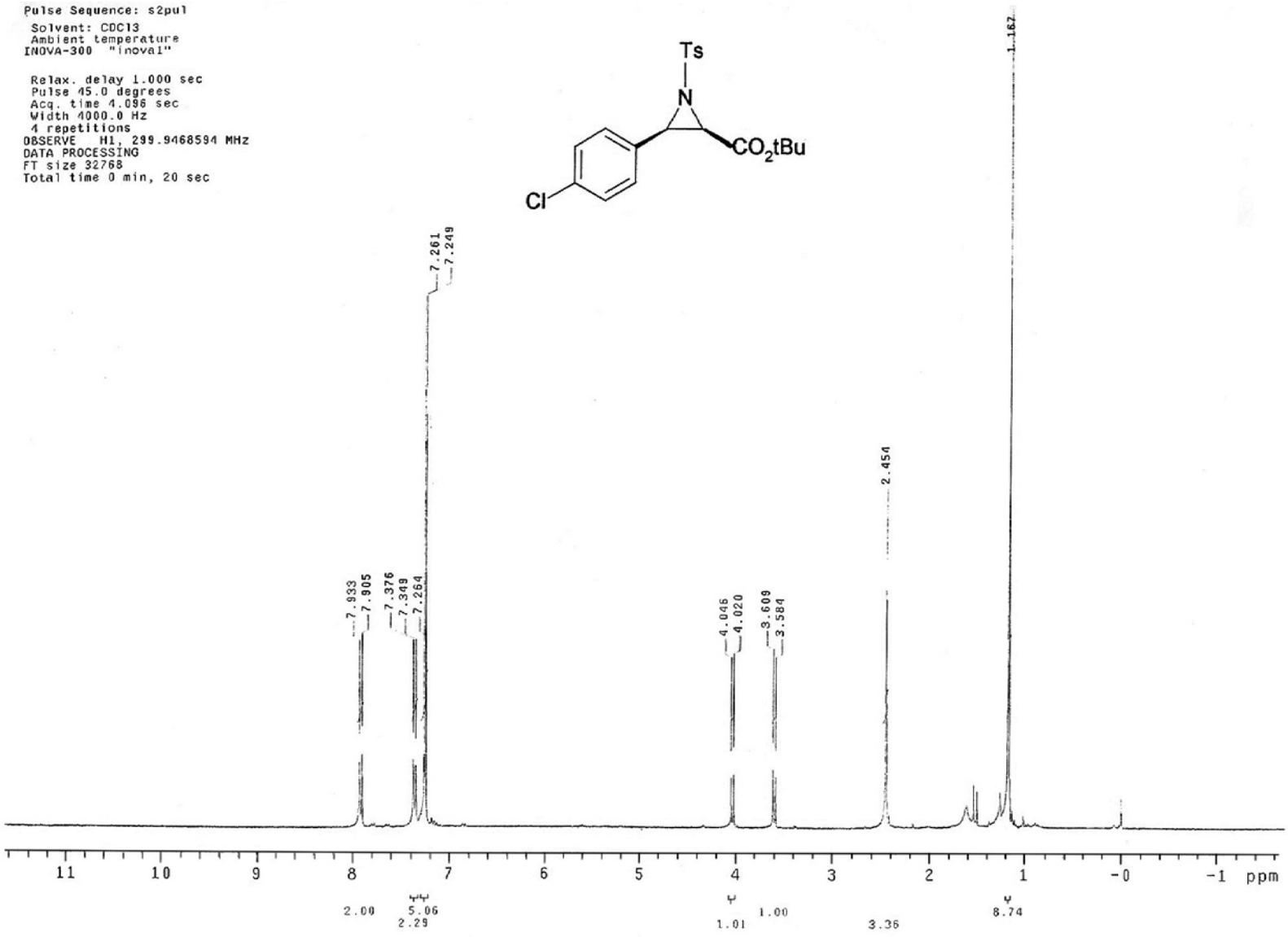
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do aldol *syn* **48** em $CDCl_3$



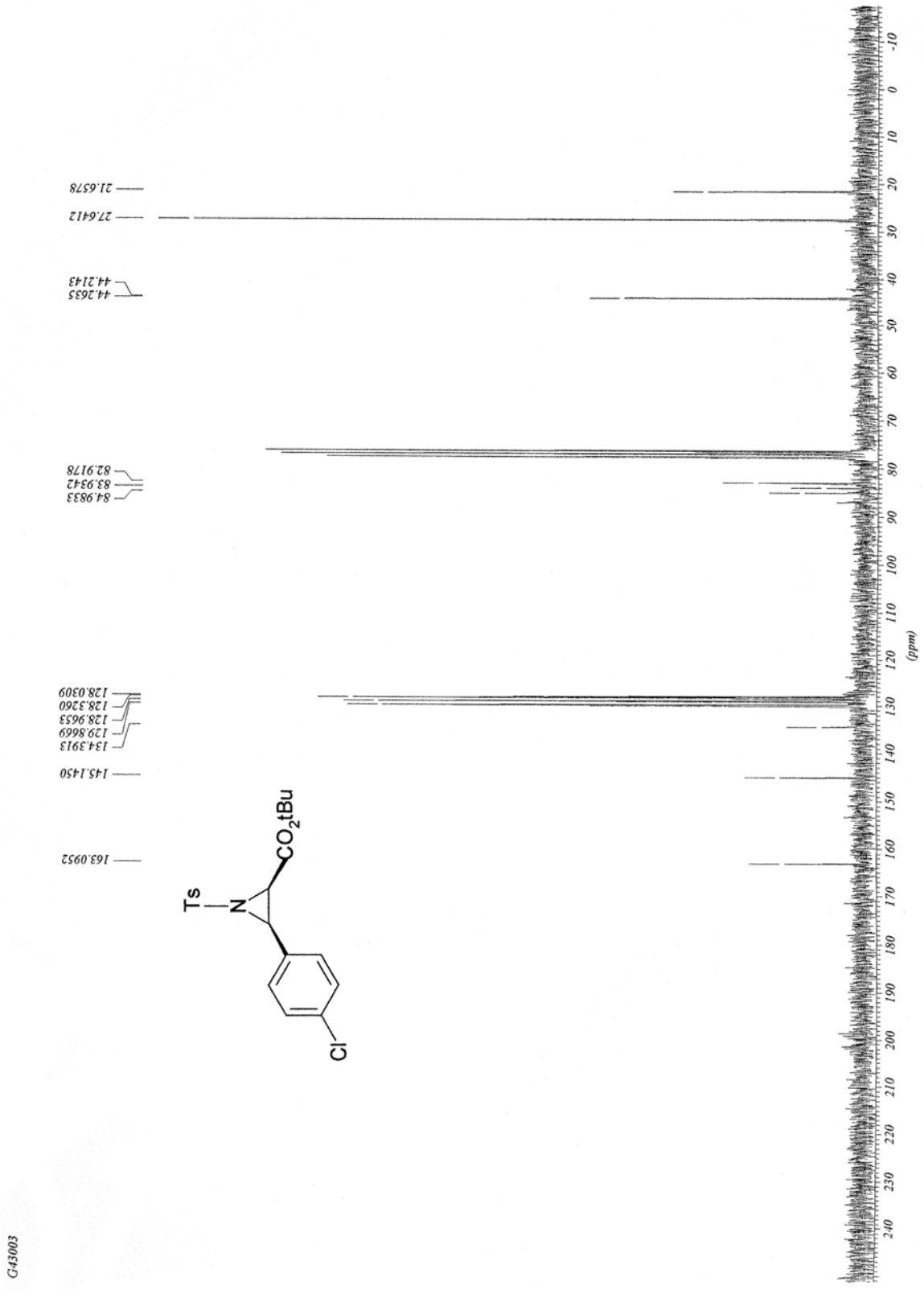
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-2,2,5-trifeniloxazolidina em $CDCl_3$



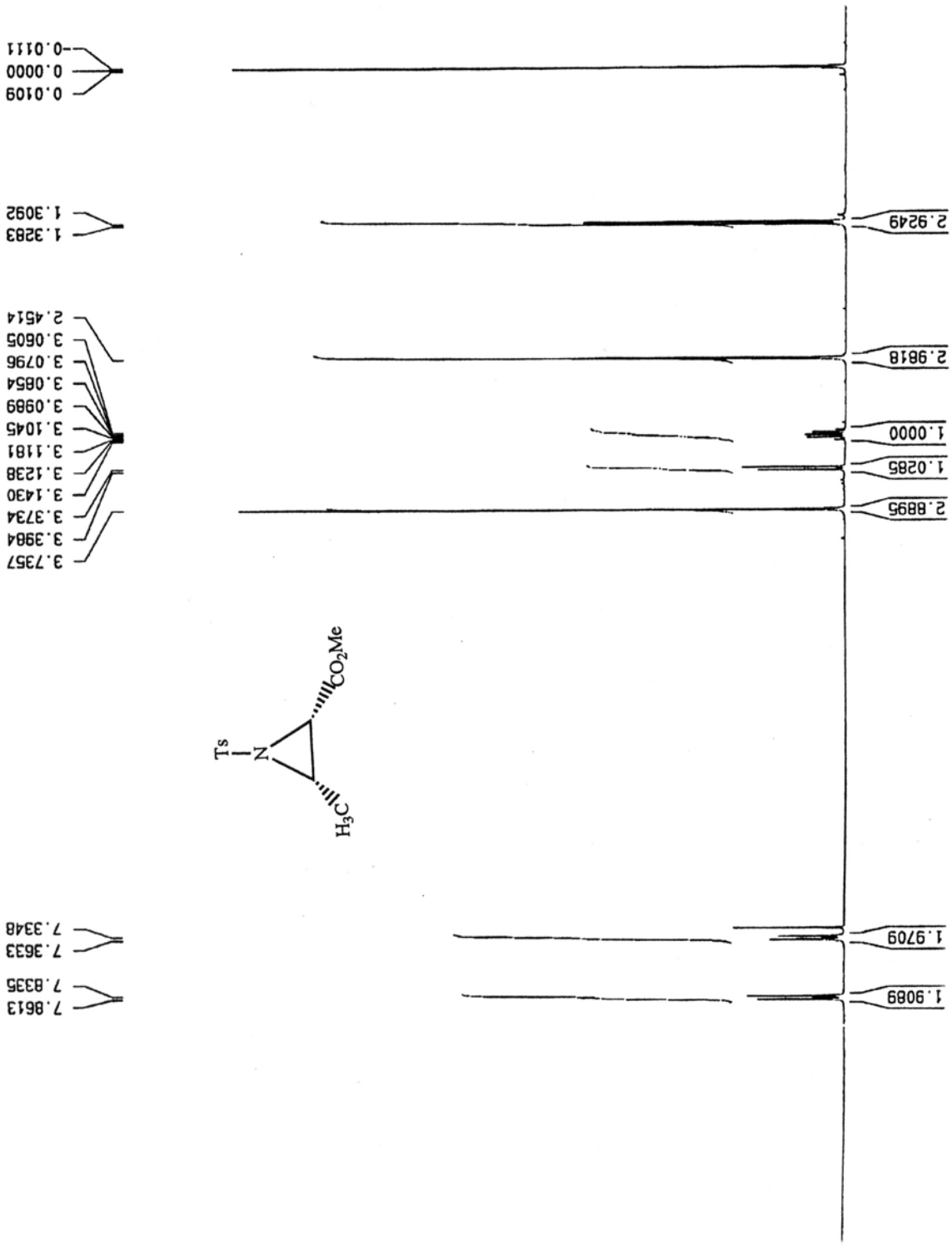
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da *cis* 4-(*t*-butoxicarbonil)-2,2,5-trifeniloxazolidina em $CDCl_3$



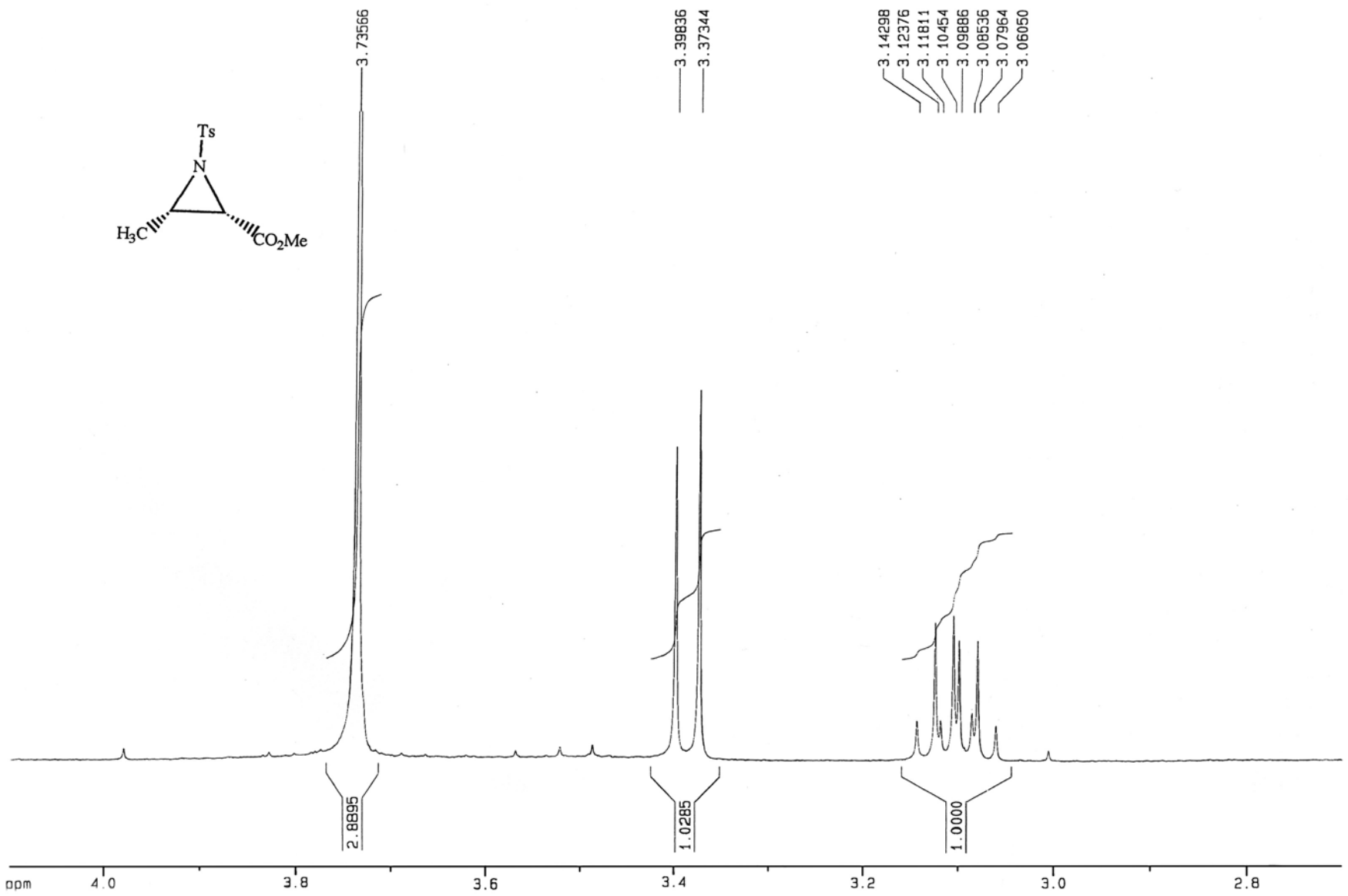
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$



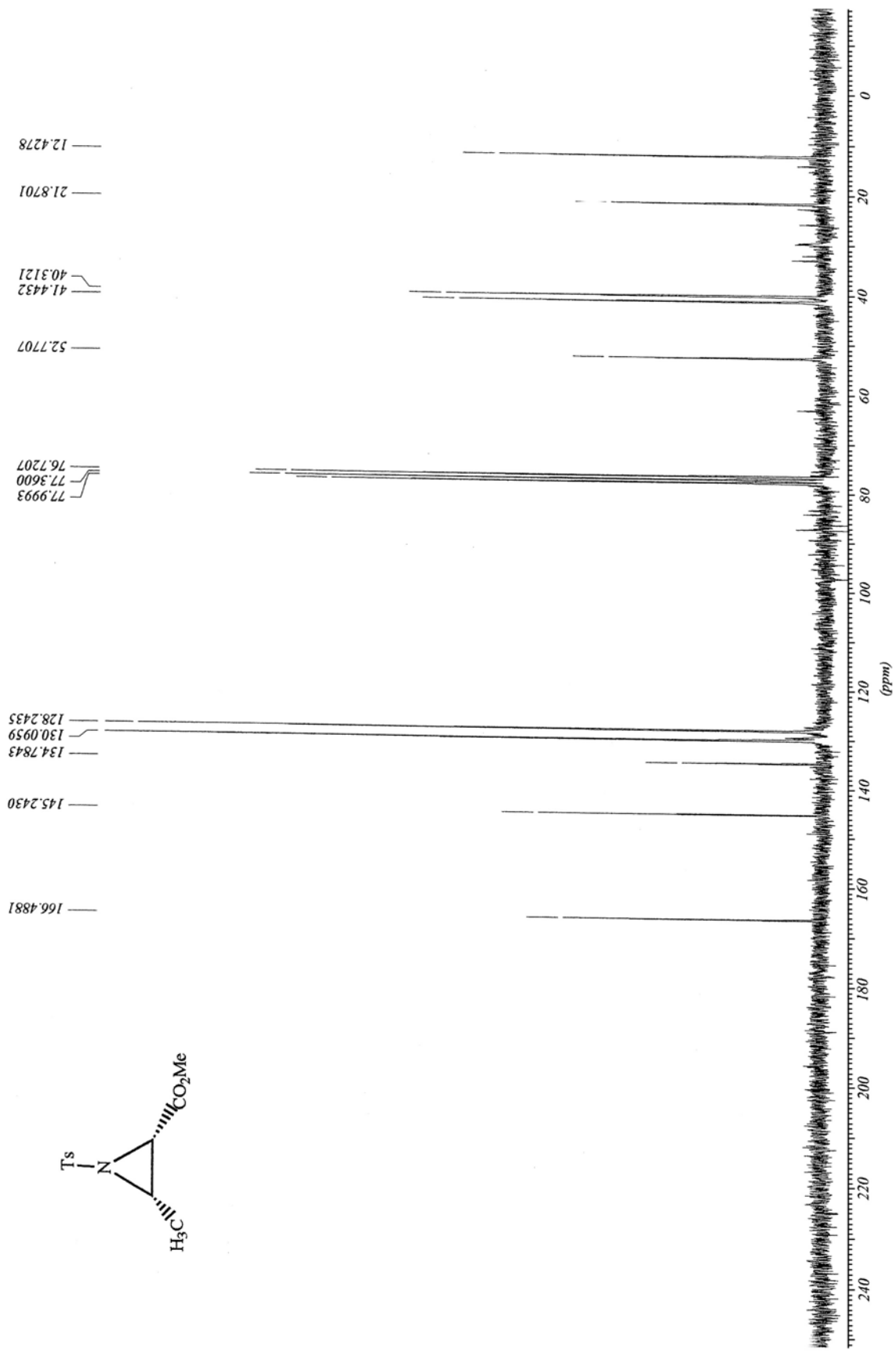
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) *cis* 2-(*t*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$



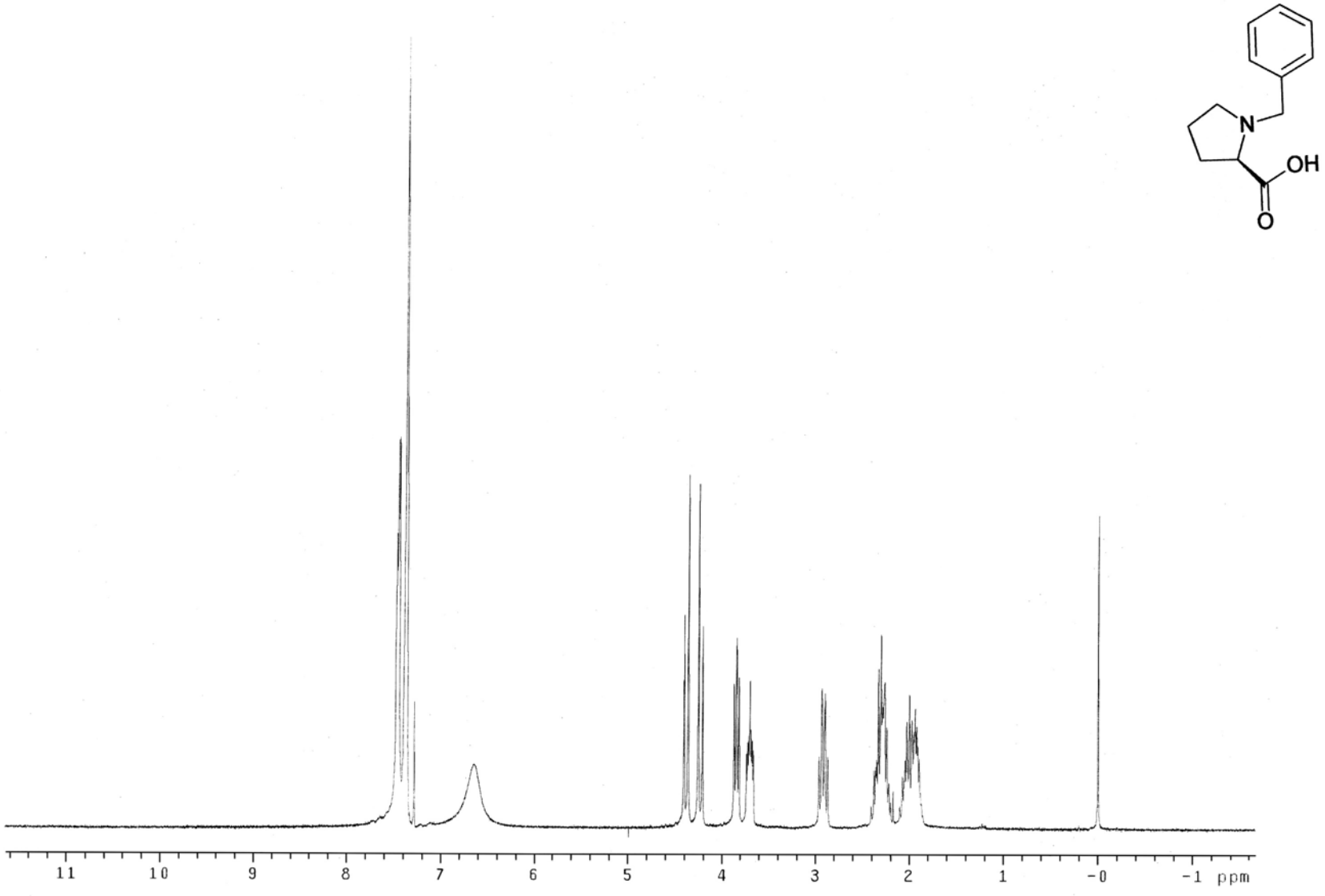
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* (2S,3S) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$



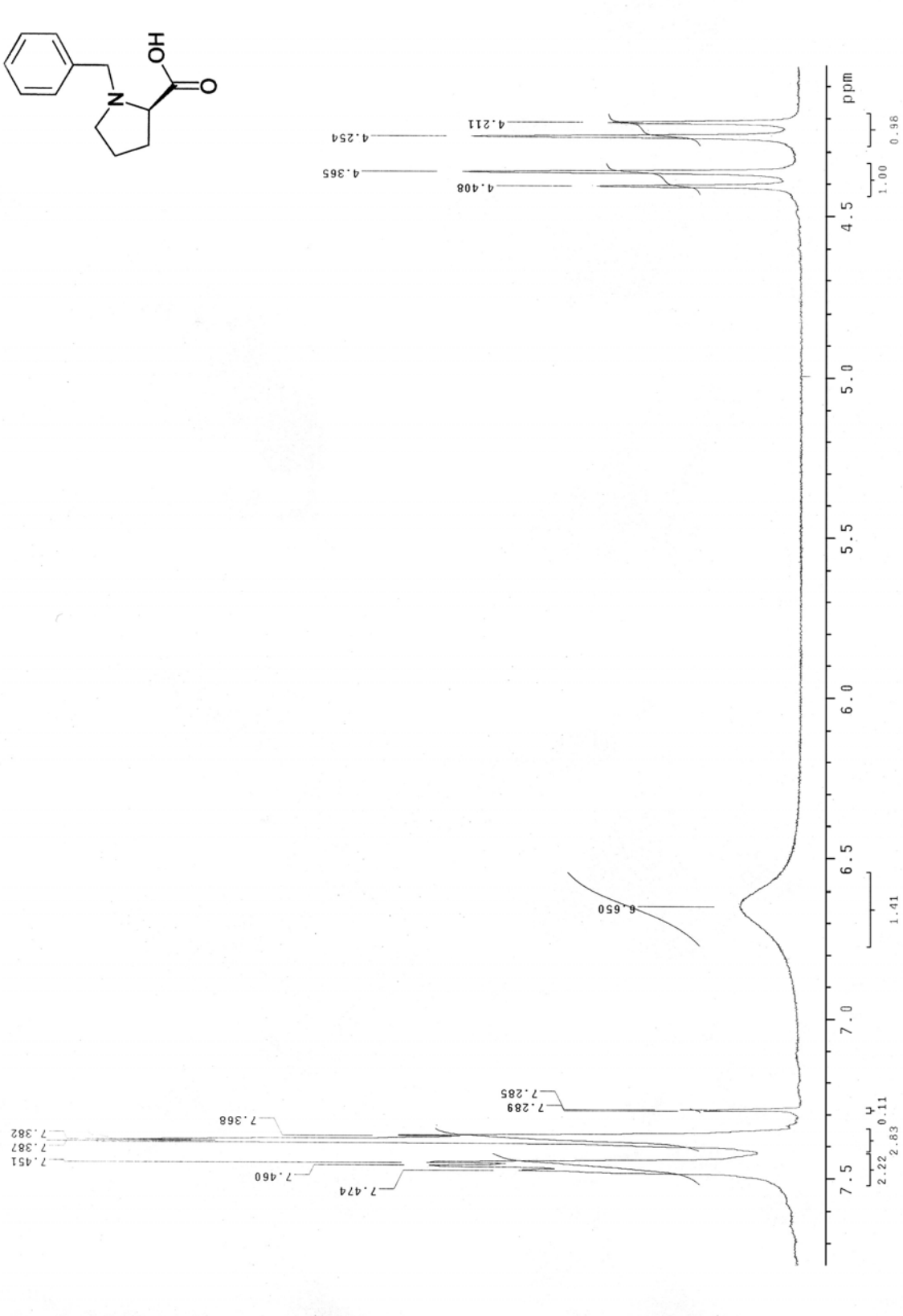
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis* (2S,3S) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$



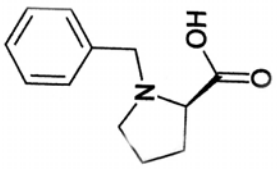
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da *cis* (2S,3S) 2-carbometoxi-3-metil-1-tosilaziridina em $CDCl_3$

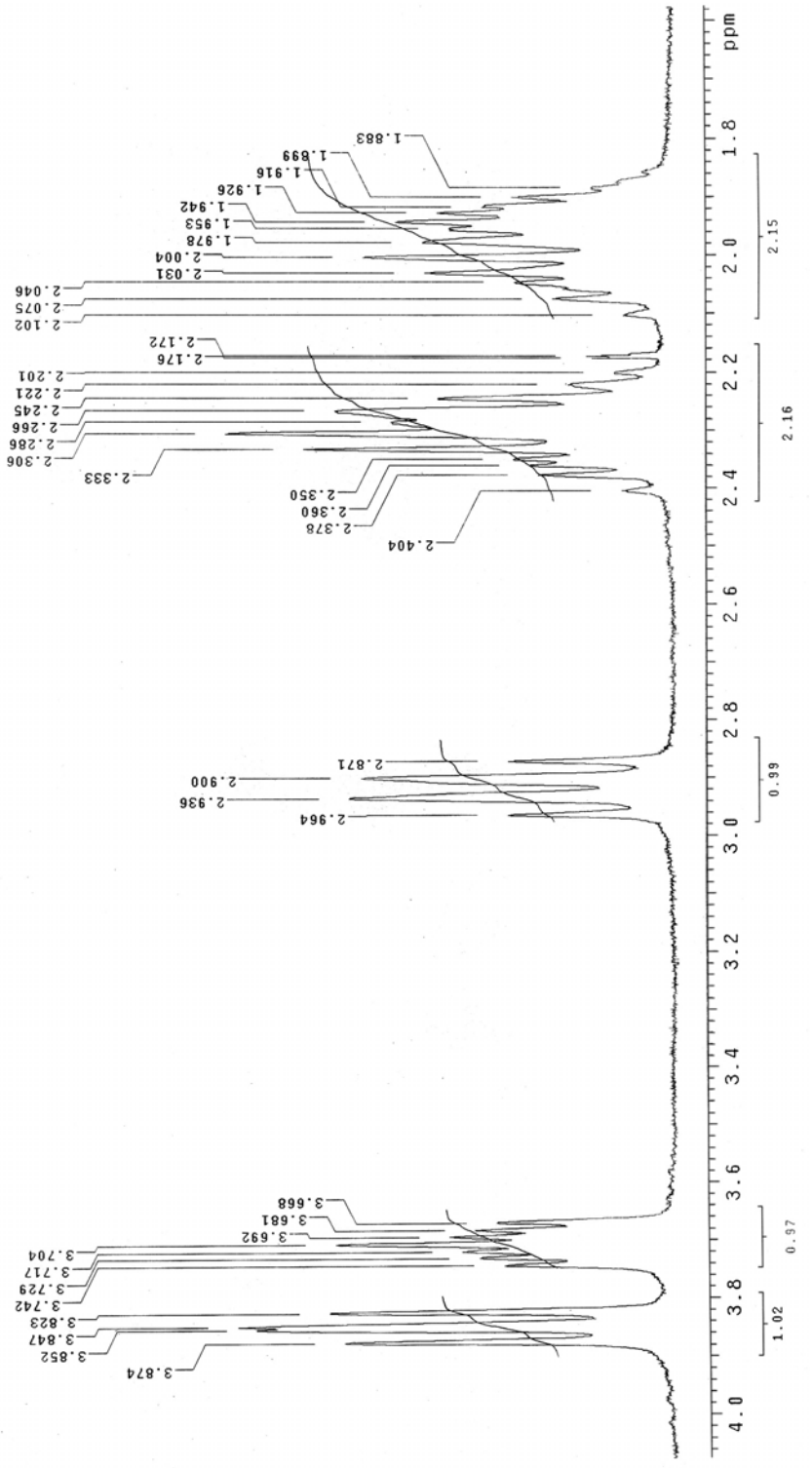


Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$

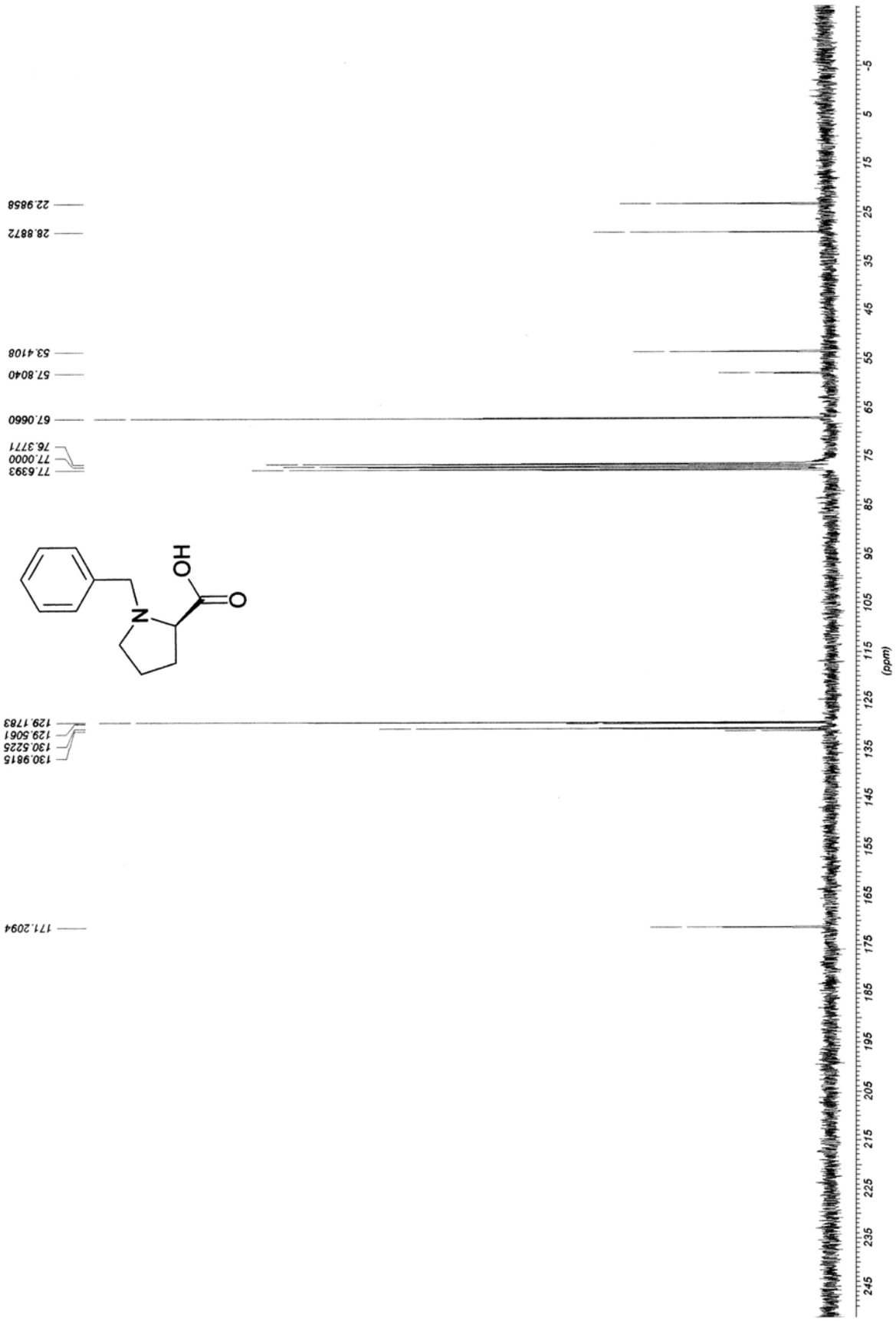


Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$

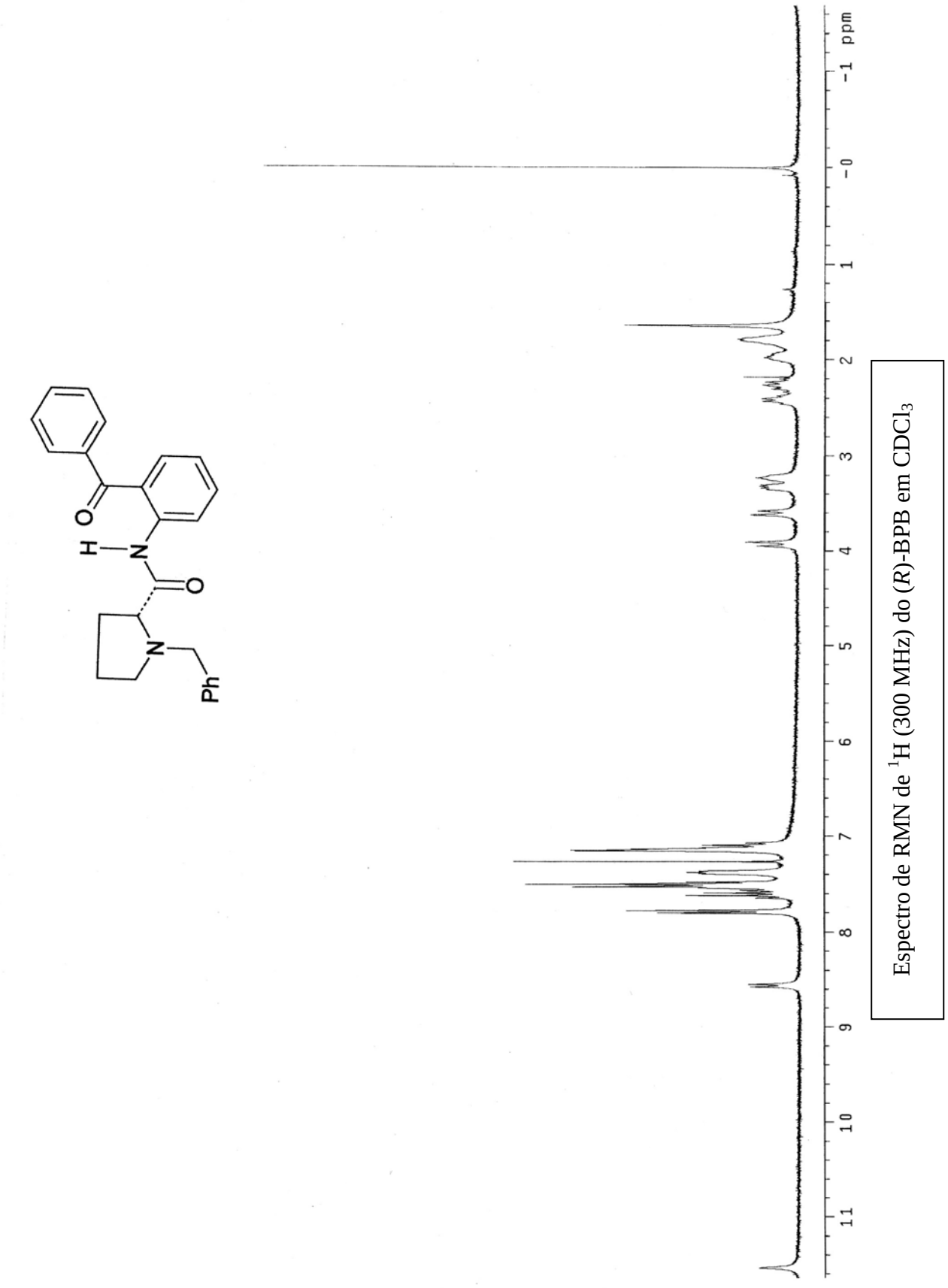




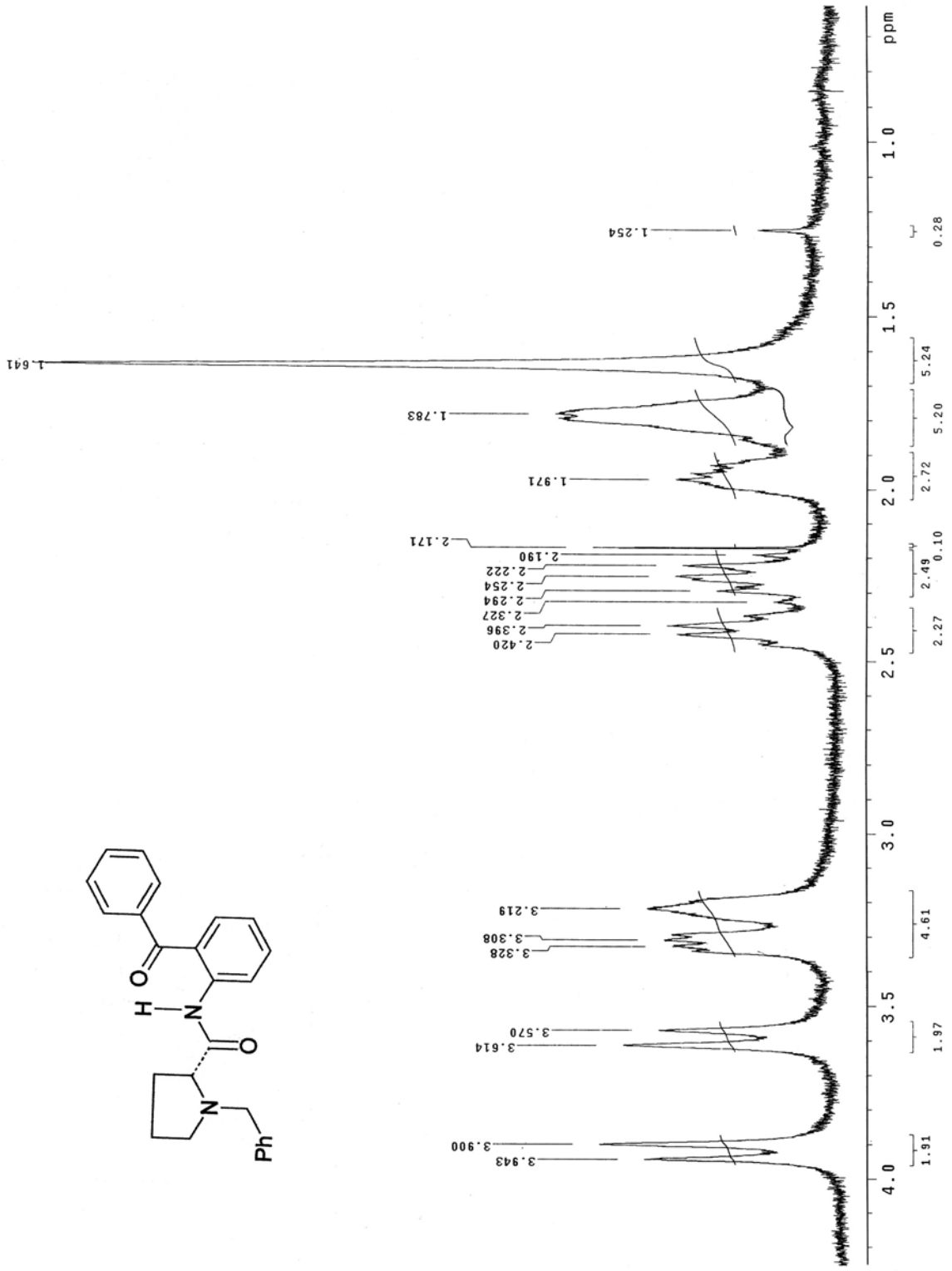
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$



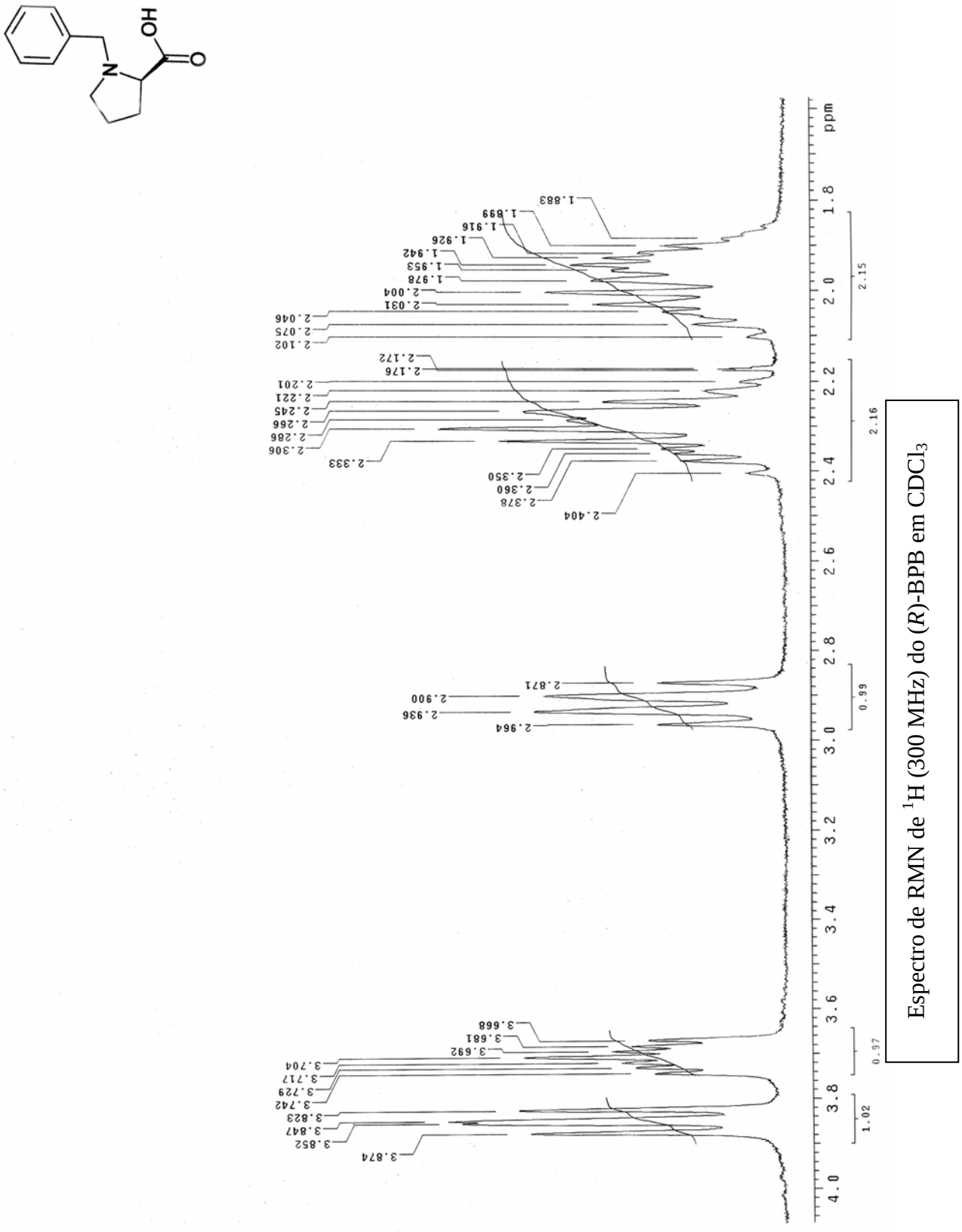
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) da (*R*)-*N*-Benzilprolina em $CDCl_3$



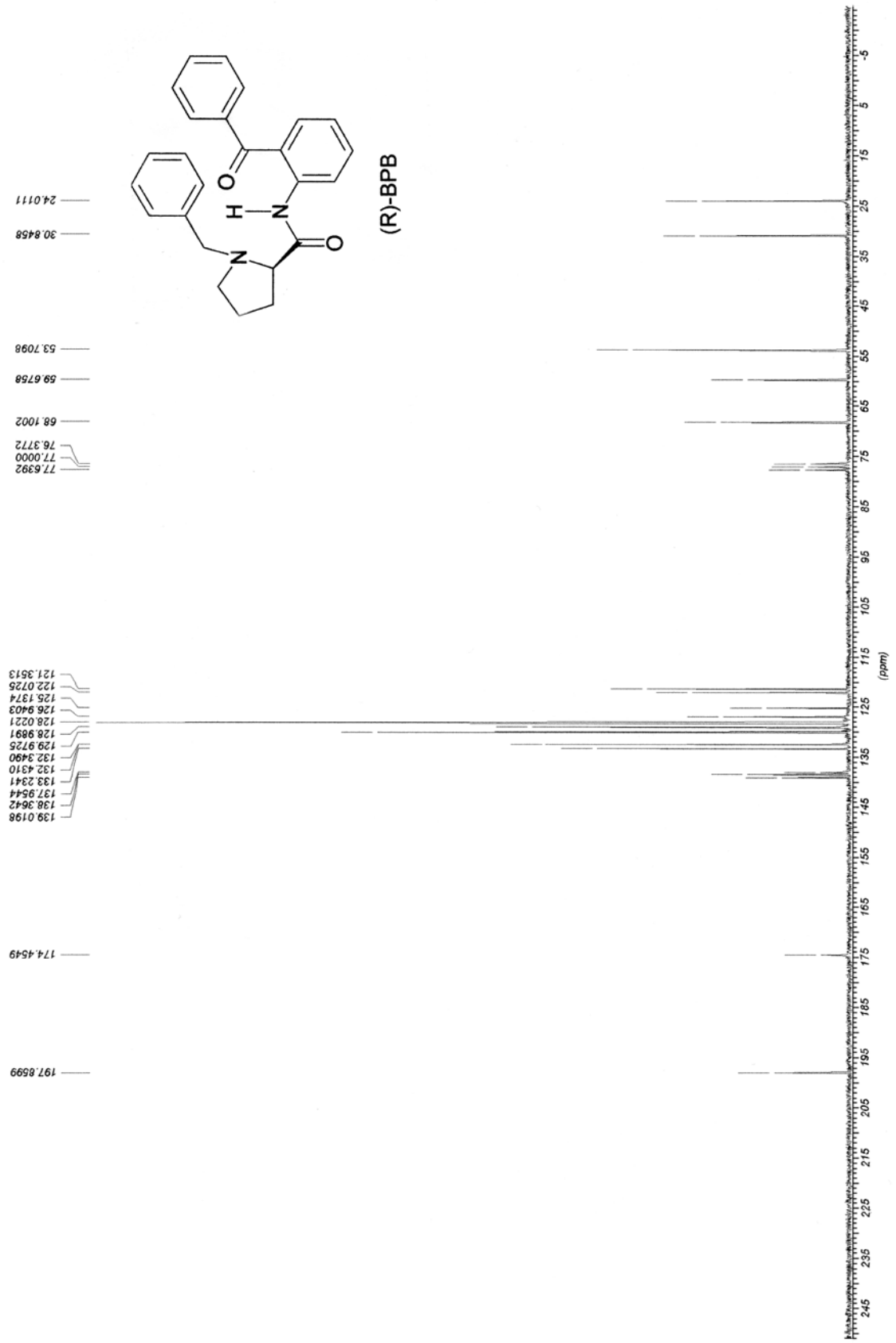
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$



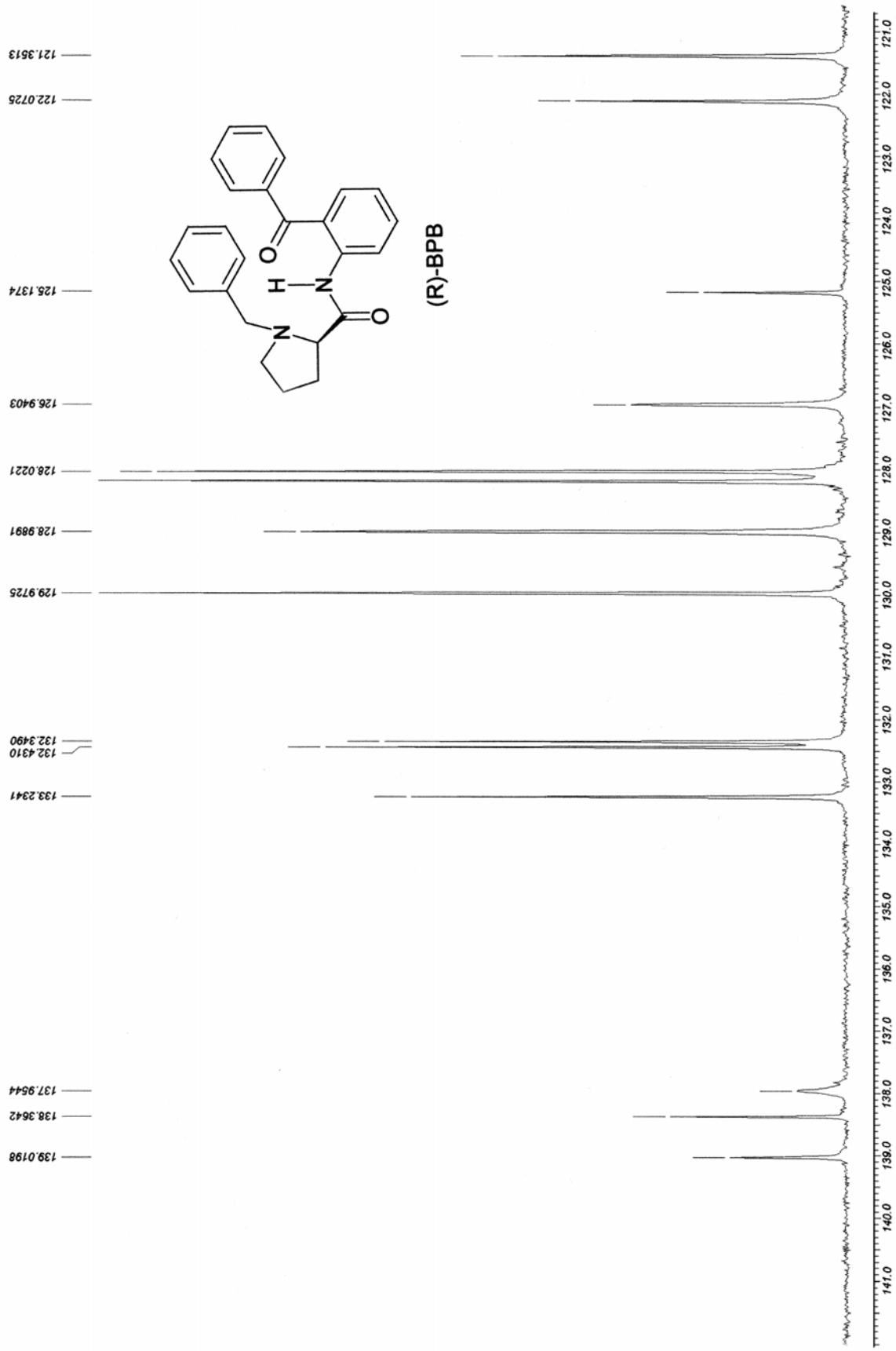
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$



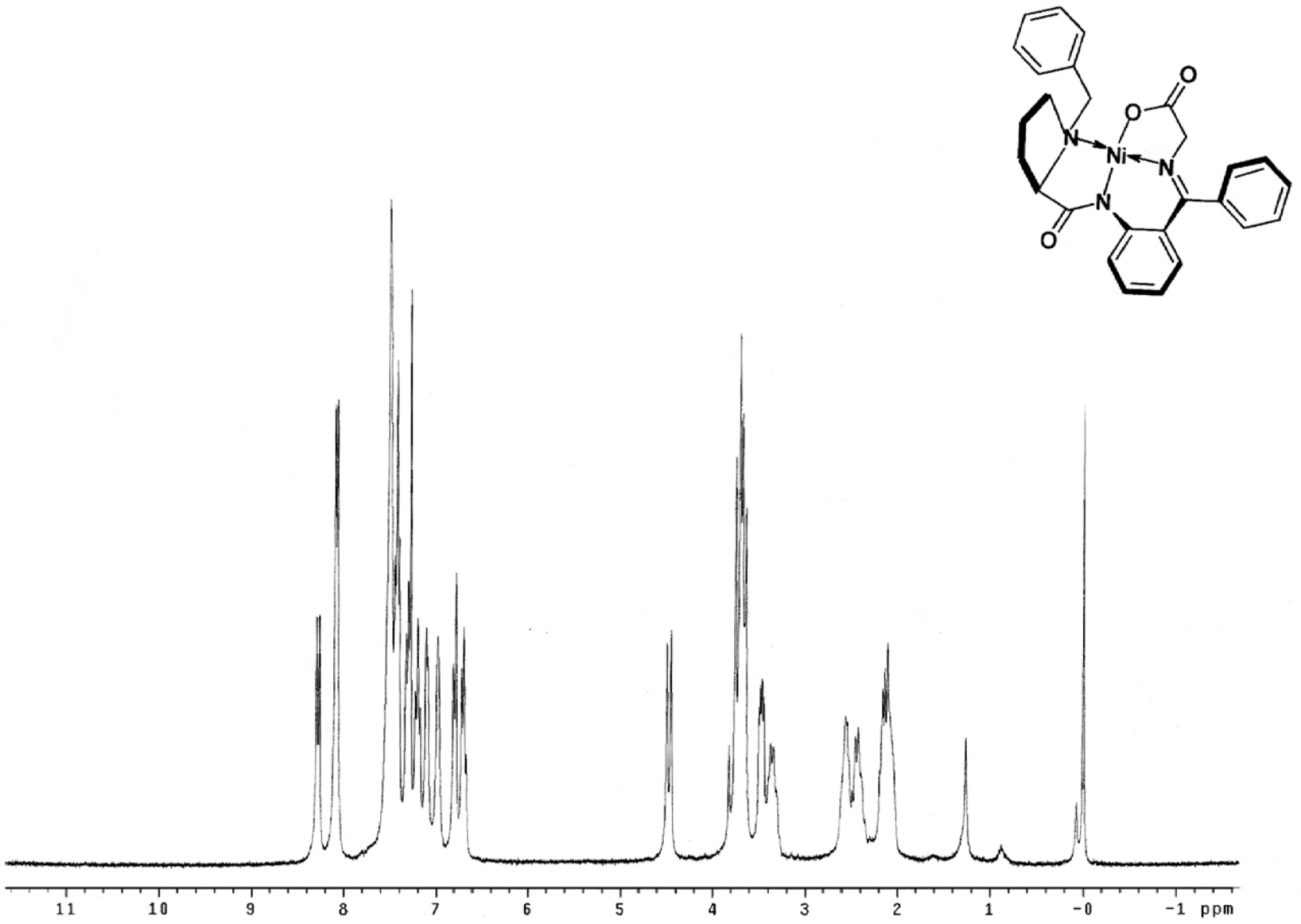
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$



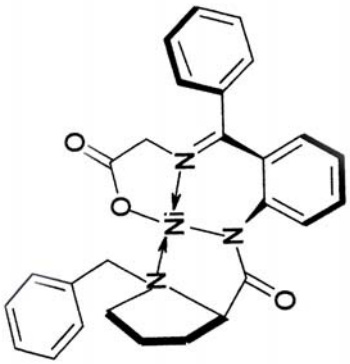
Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$

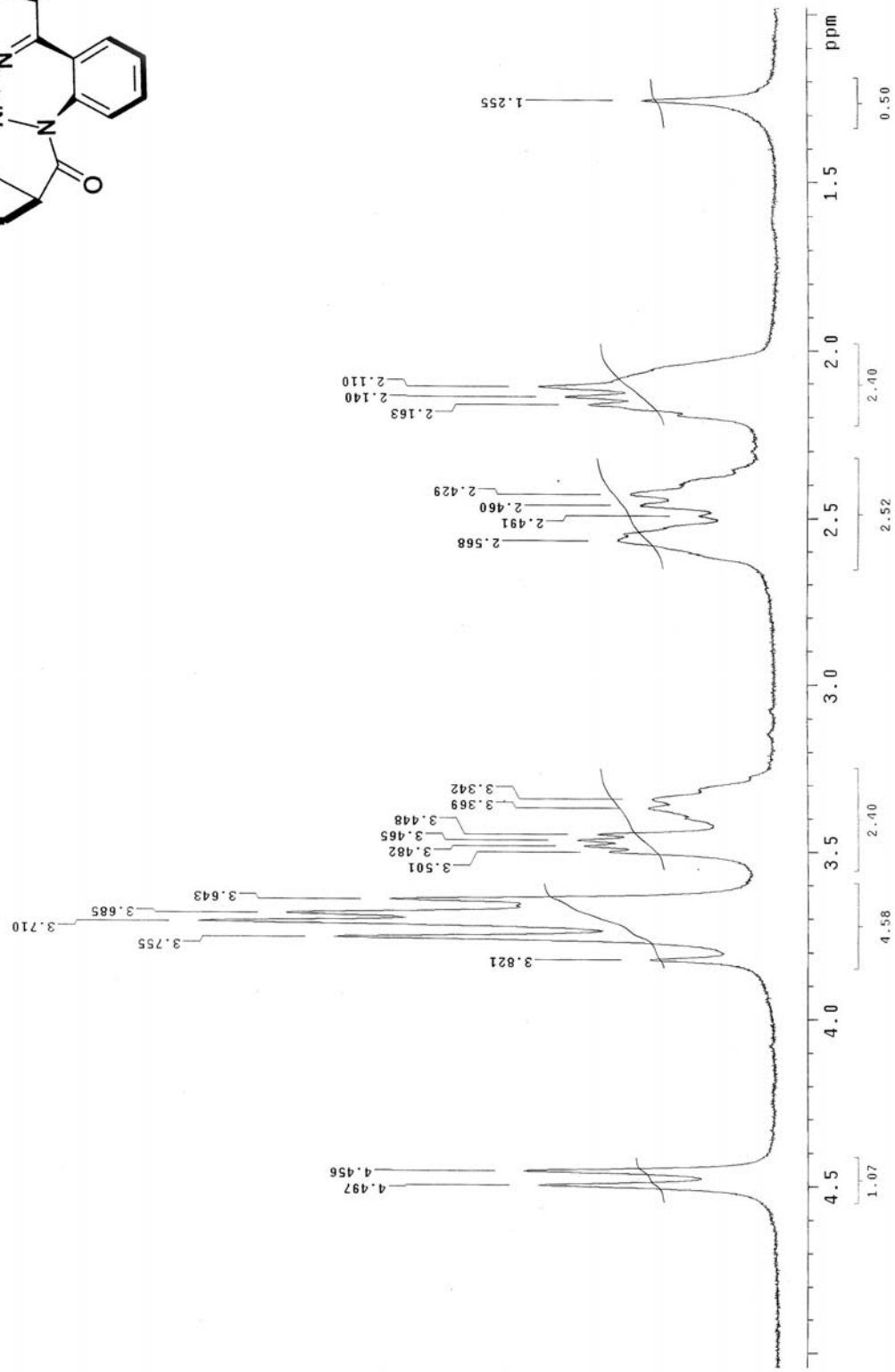


Espectro de RMN de ^{1}H (50 MHz) do (*R*)-BPB em $CDCl_3$

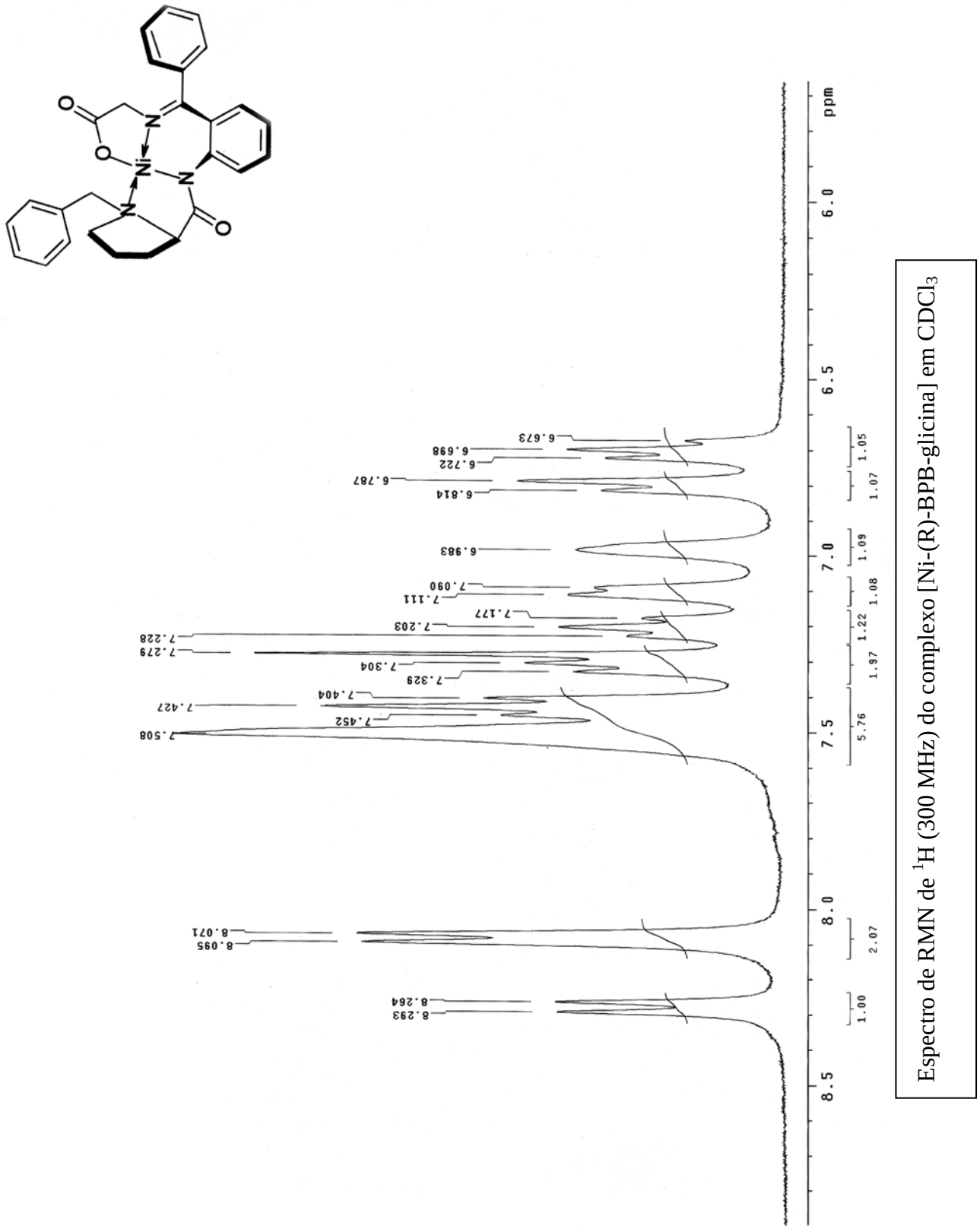


Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(R)-BPB-glicina] em $CDCl_3$

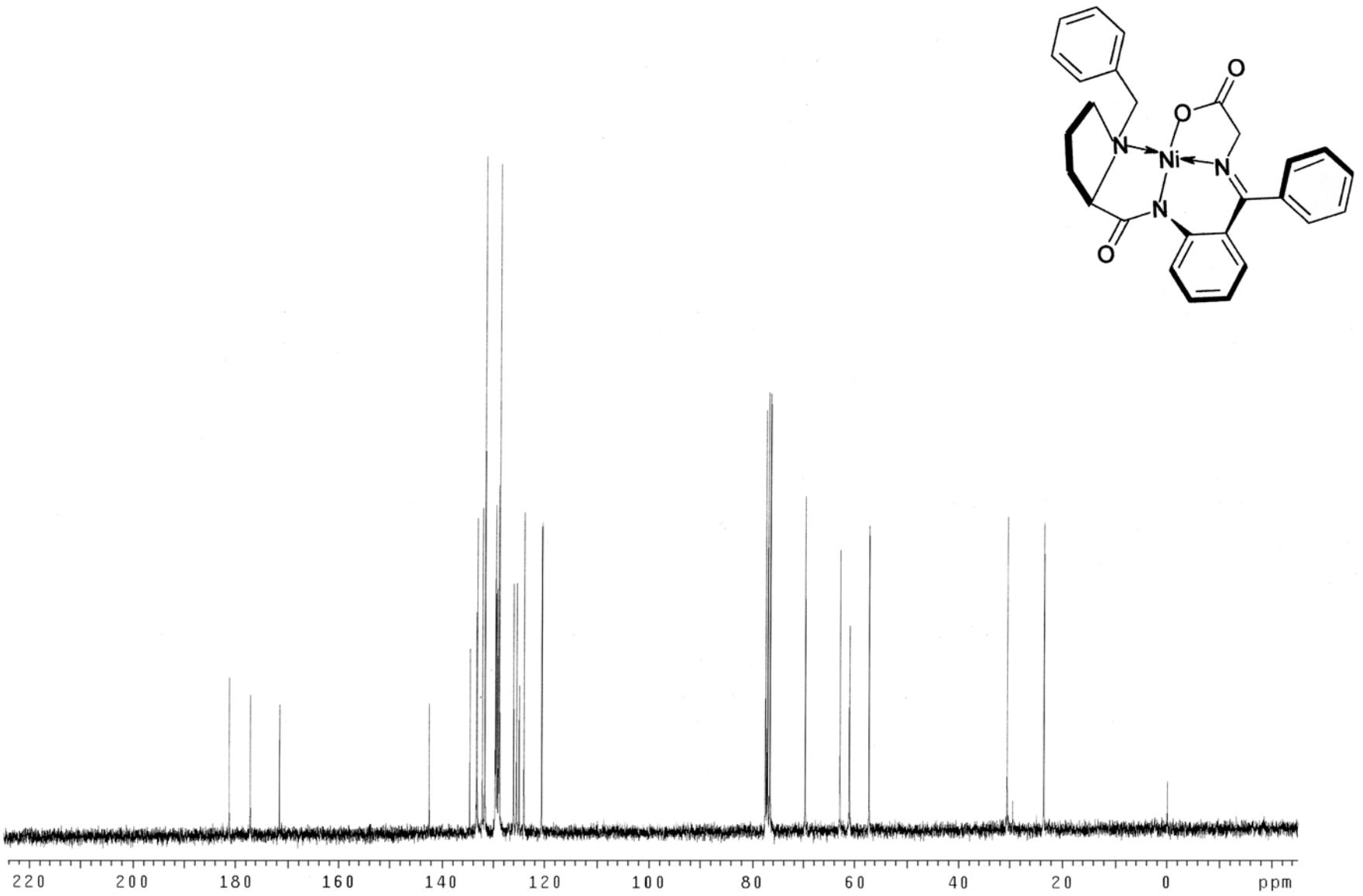




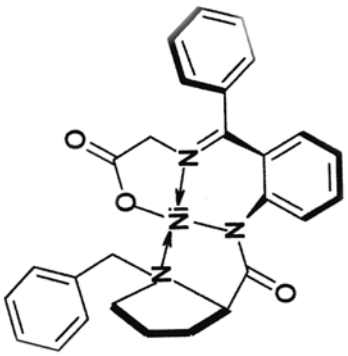
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(R)-BPB-glicina] em $CDCl_3$

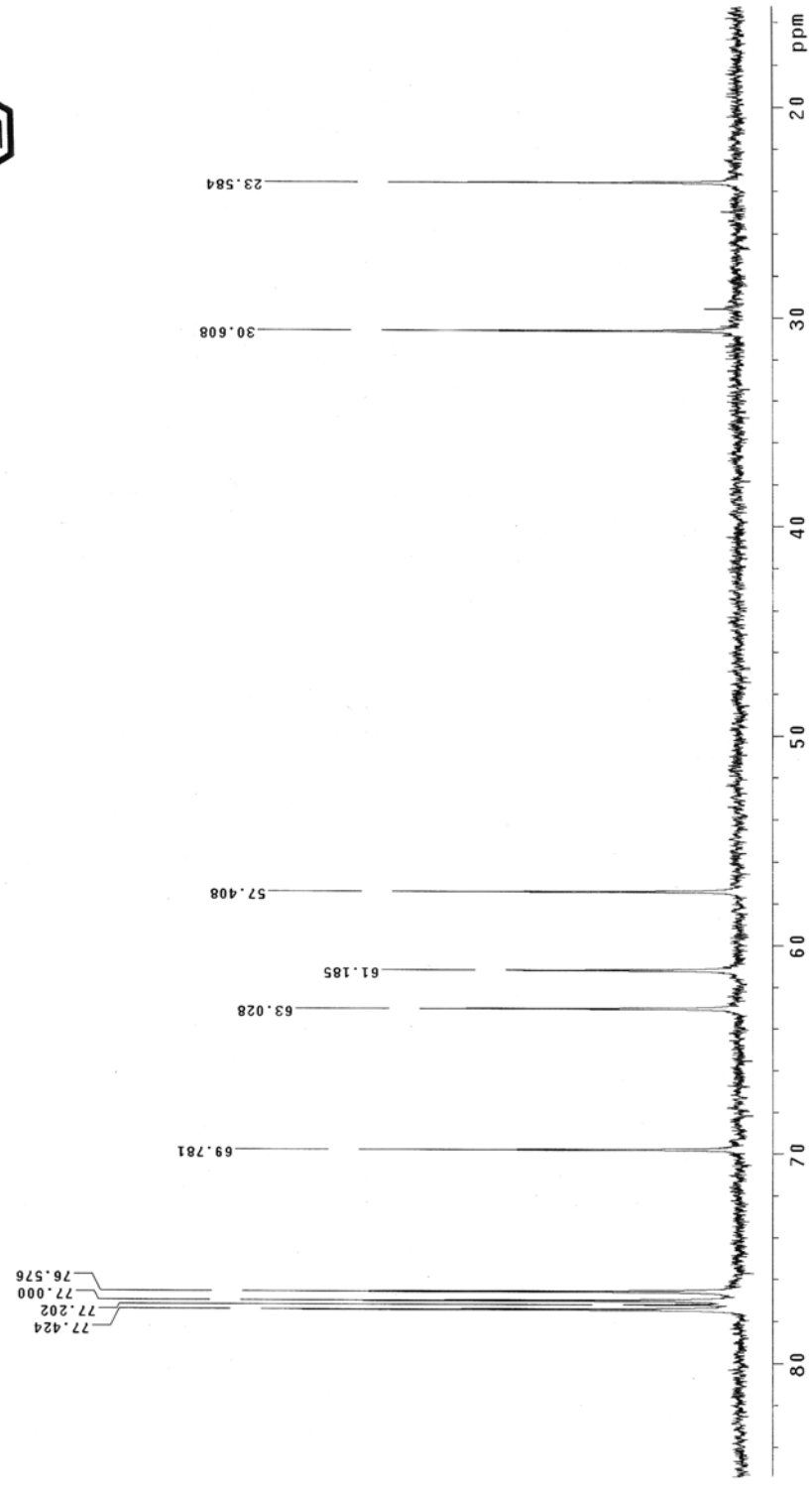


Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo [Ni-(R)-BPB-glicina] em $CDCl_3$

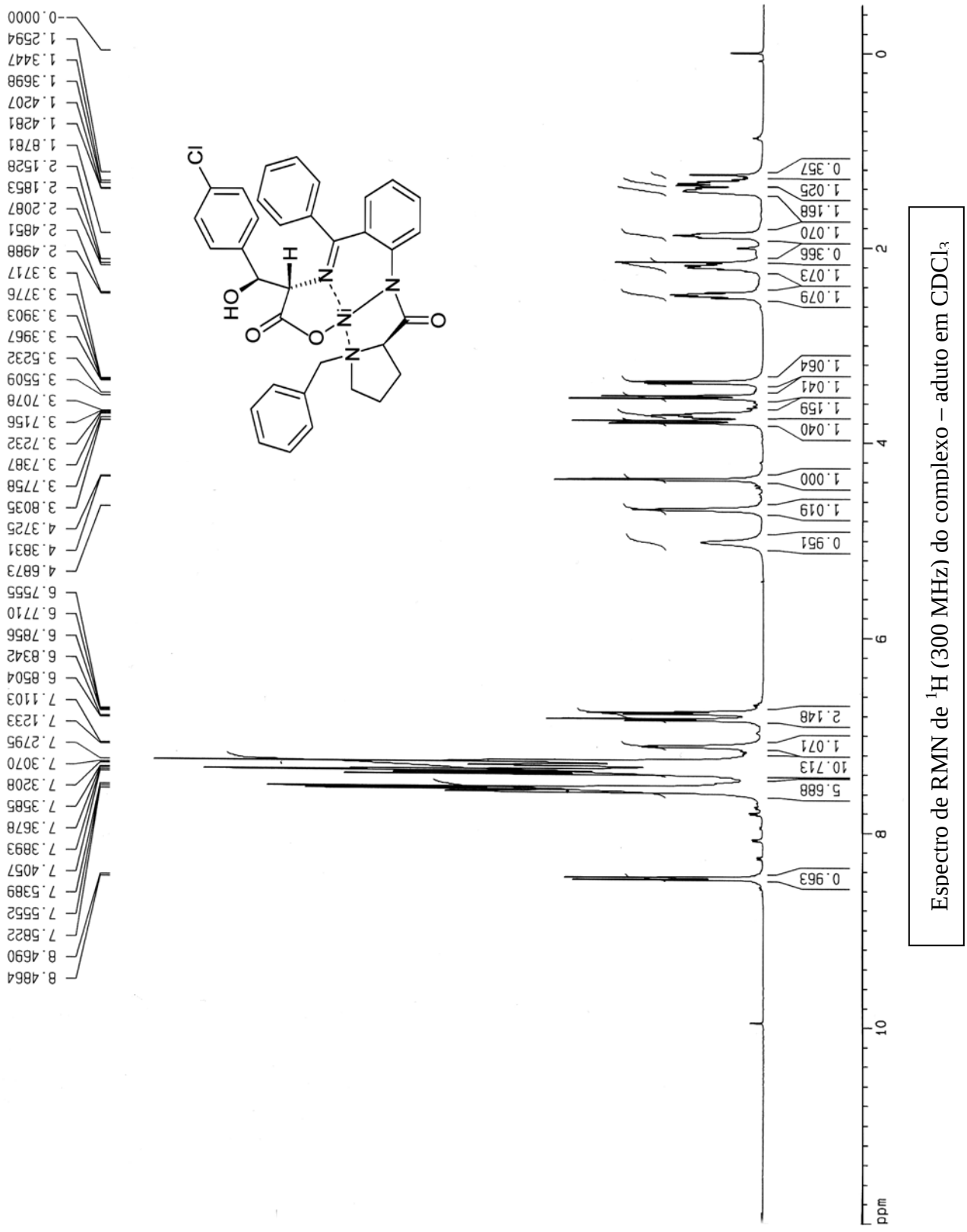


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo [Ni-(R)-BPB-glicina] em $CDCl_3$

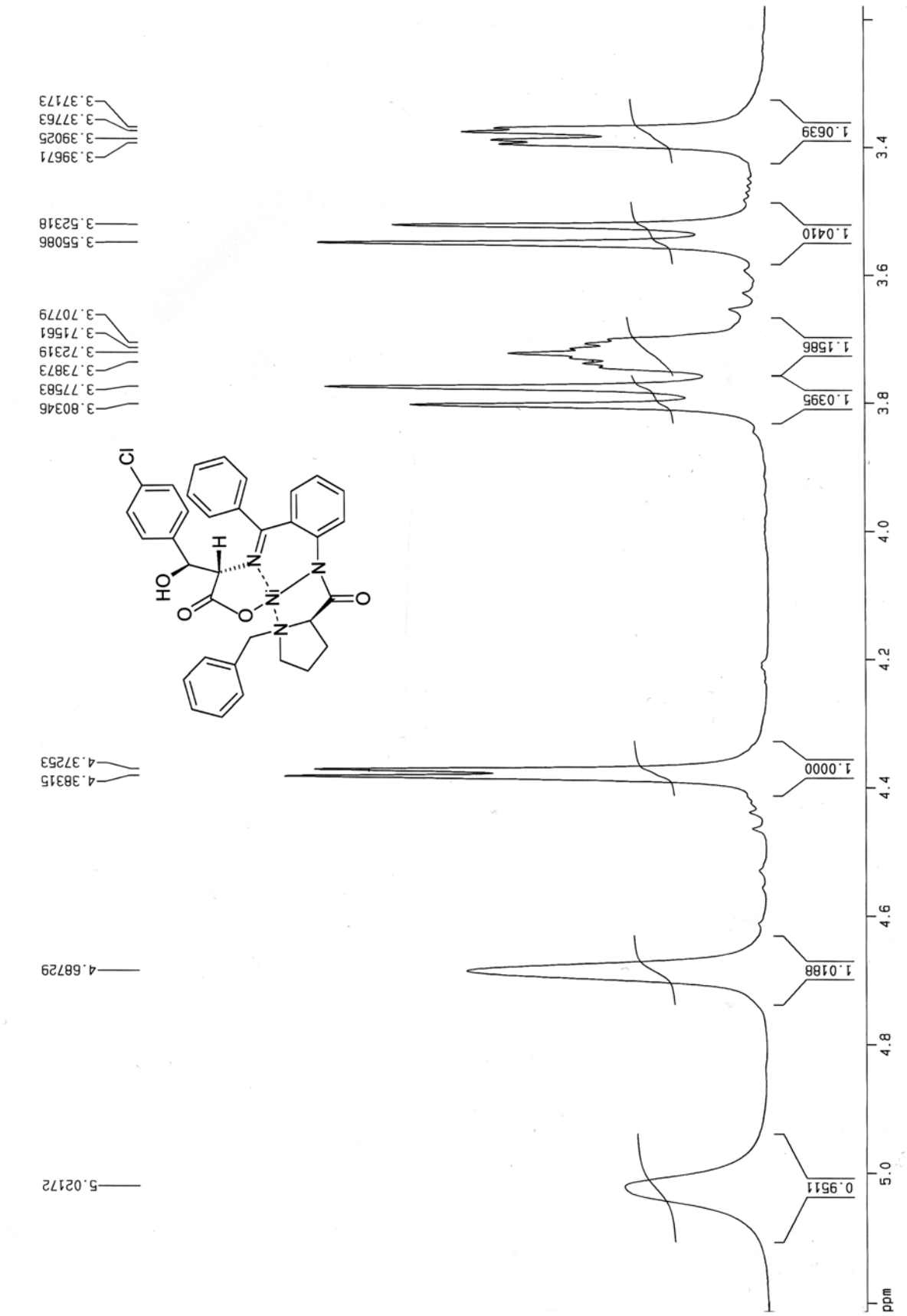




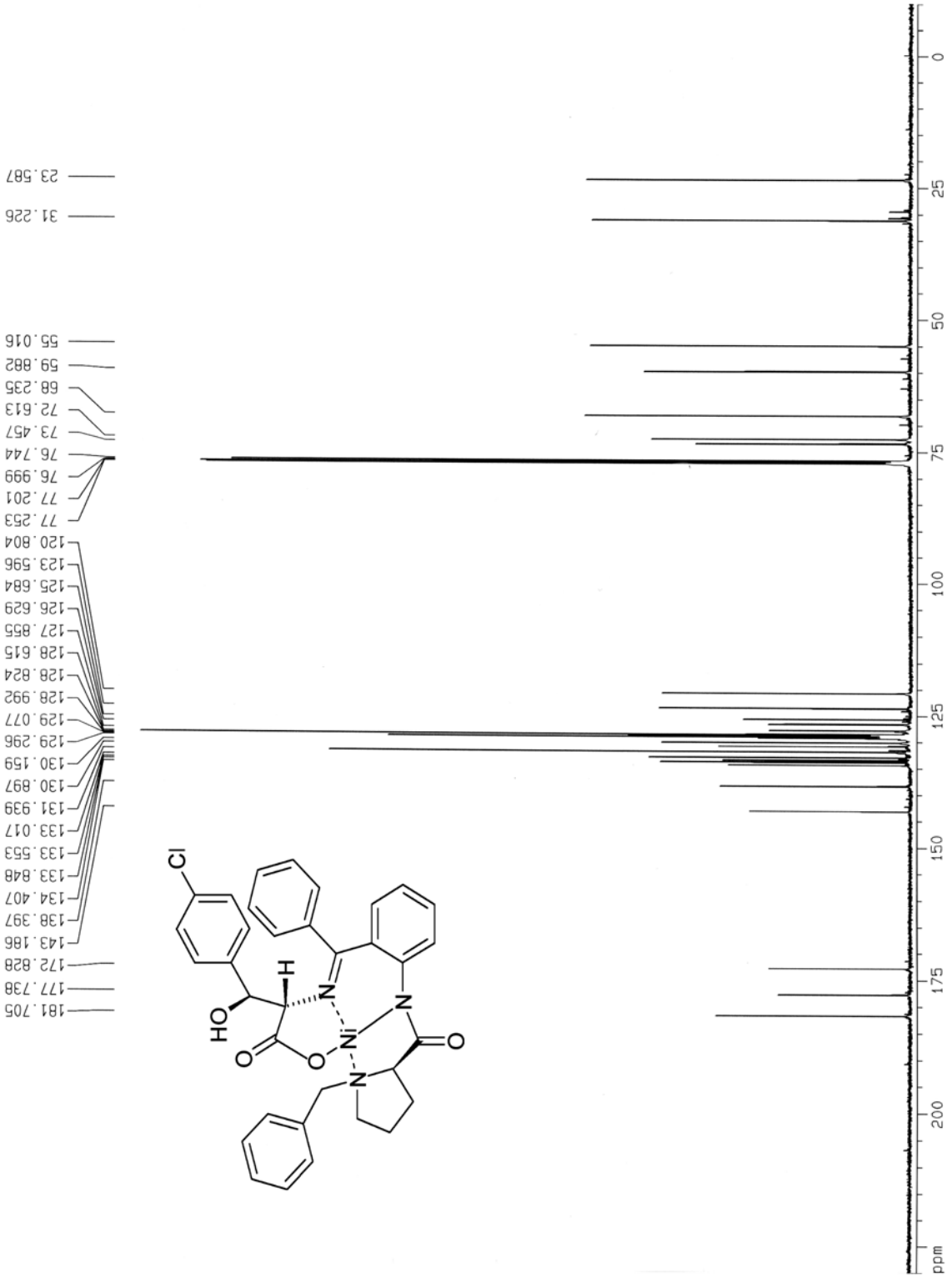
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo [Ni-(R)-BPB-glicina] em $CDCl_3$



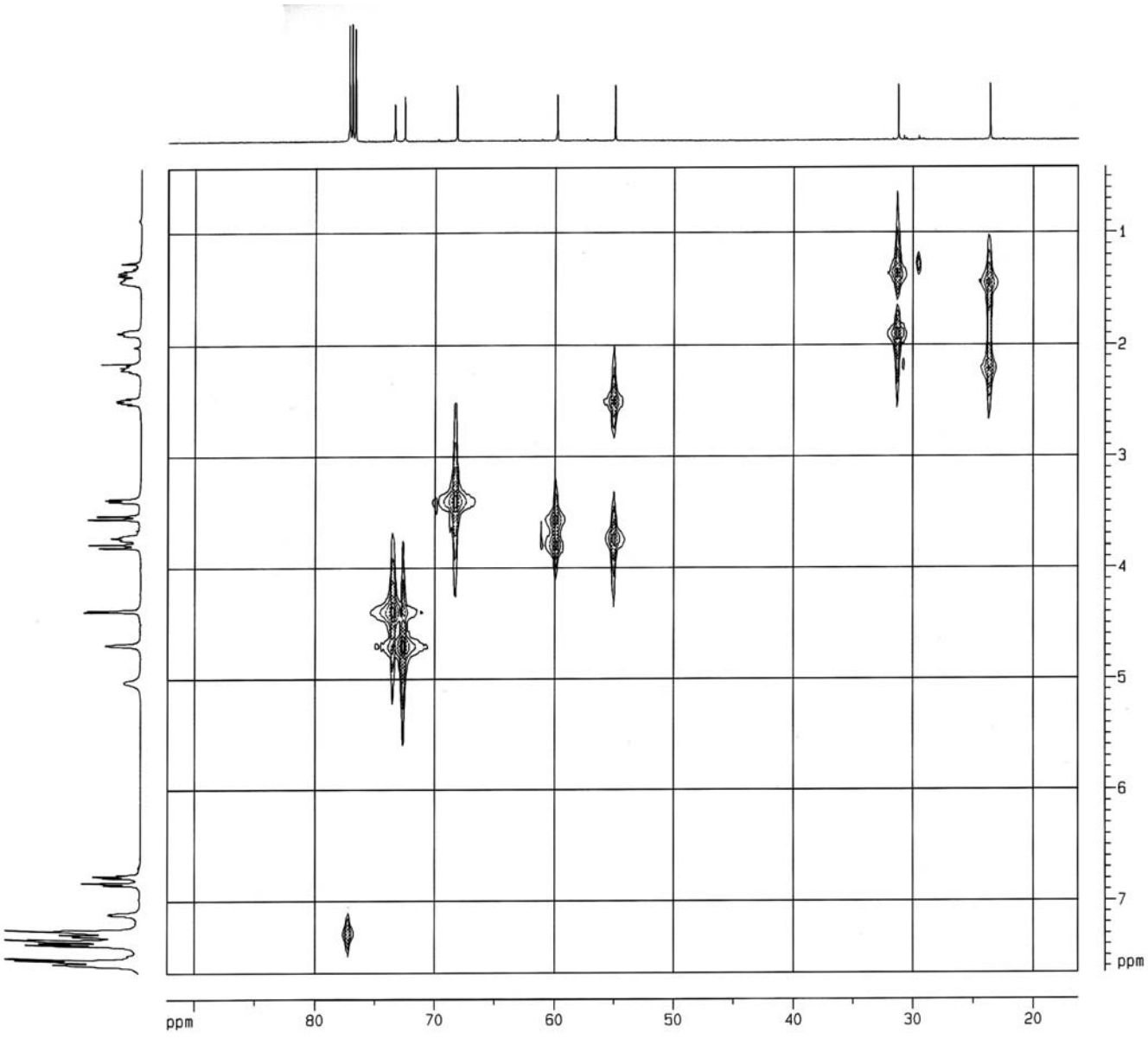
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$



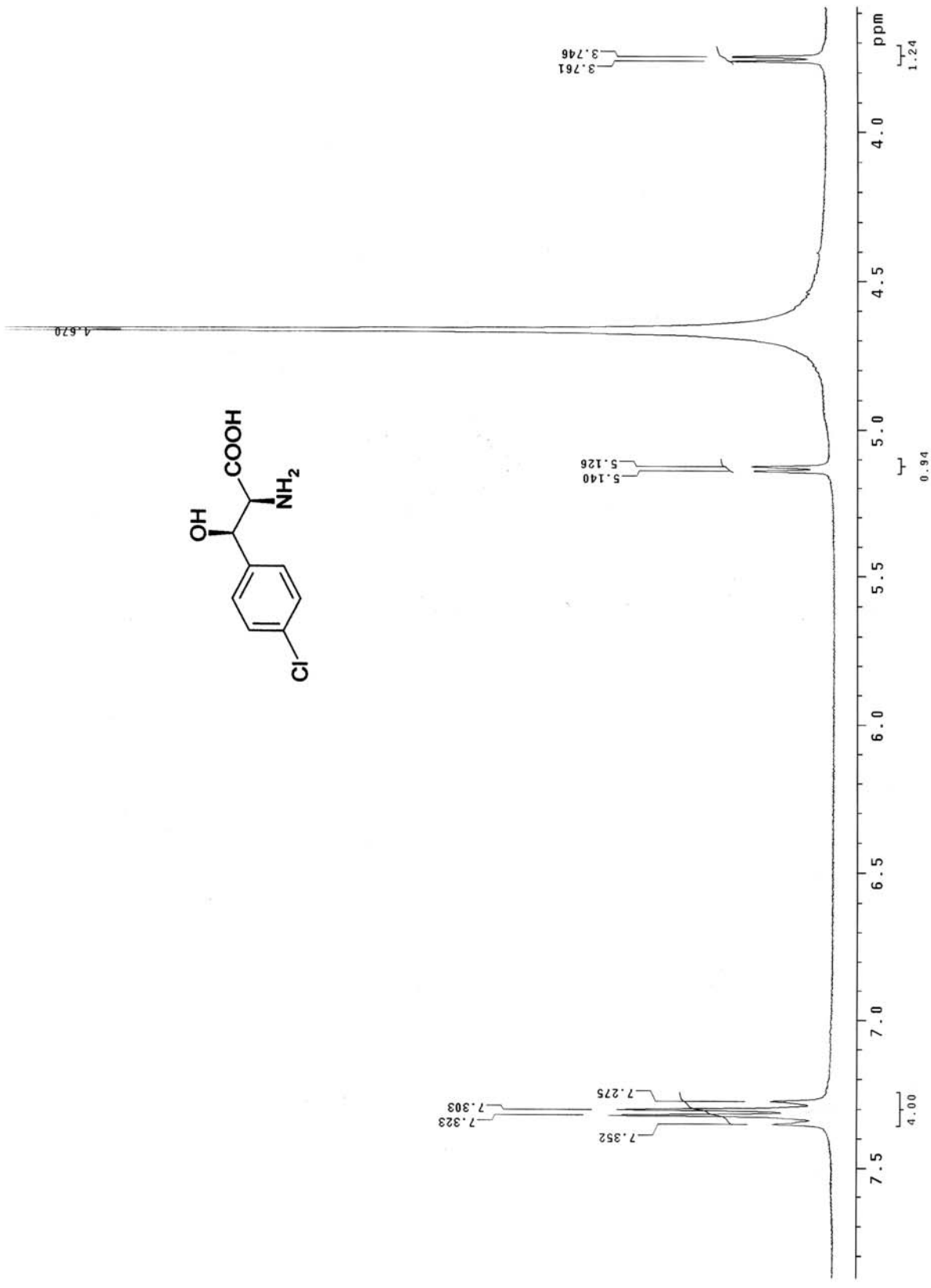
Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$



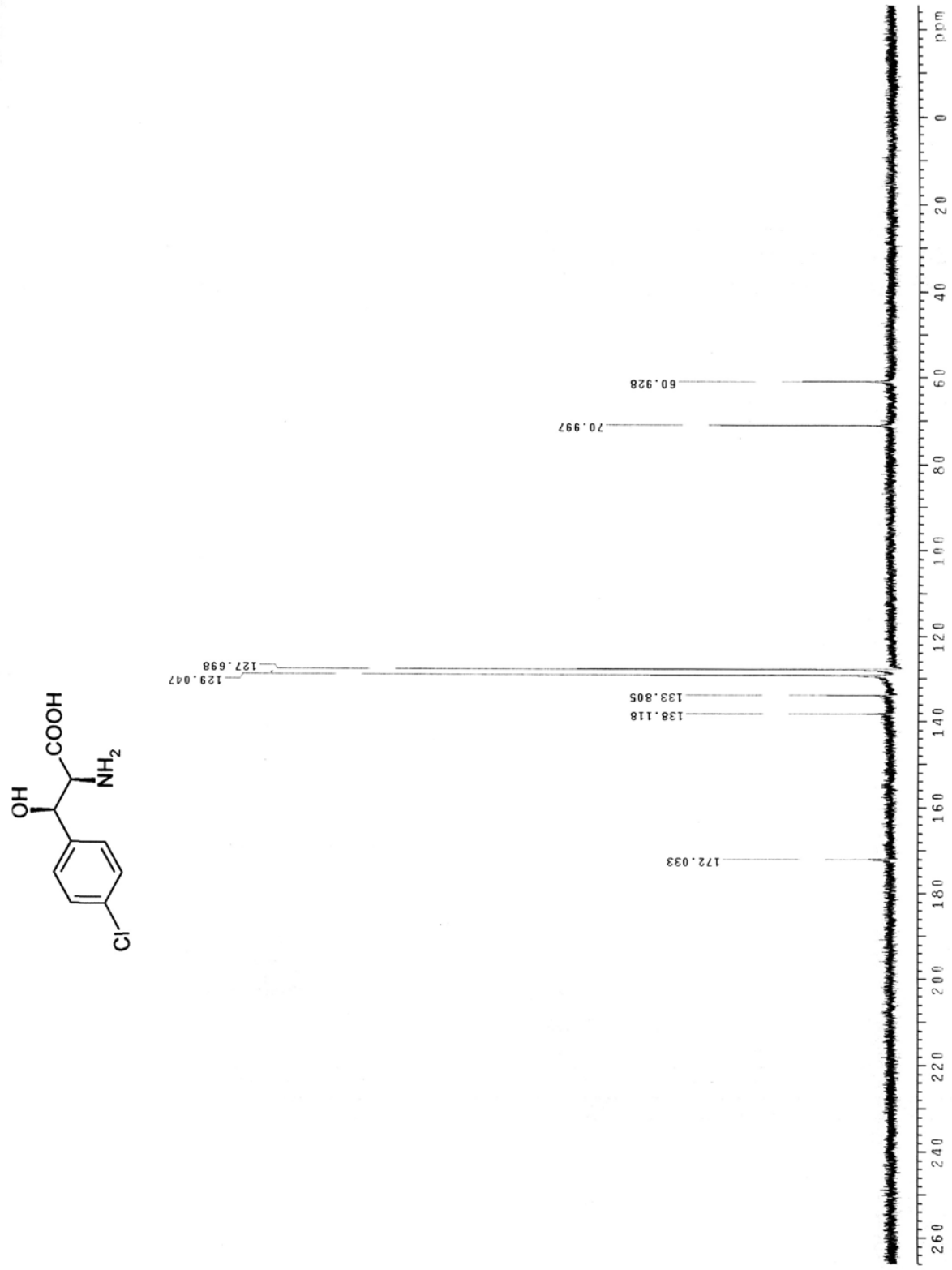
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$



Espectro de RMN de HETCORR (300 MHz) do complexo – aduto em $CDCl_3$



Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em D_2O

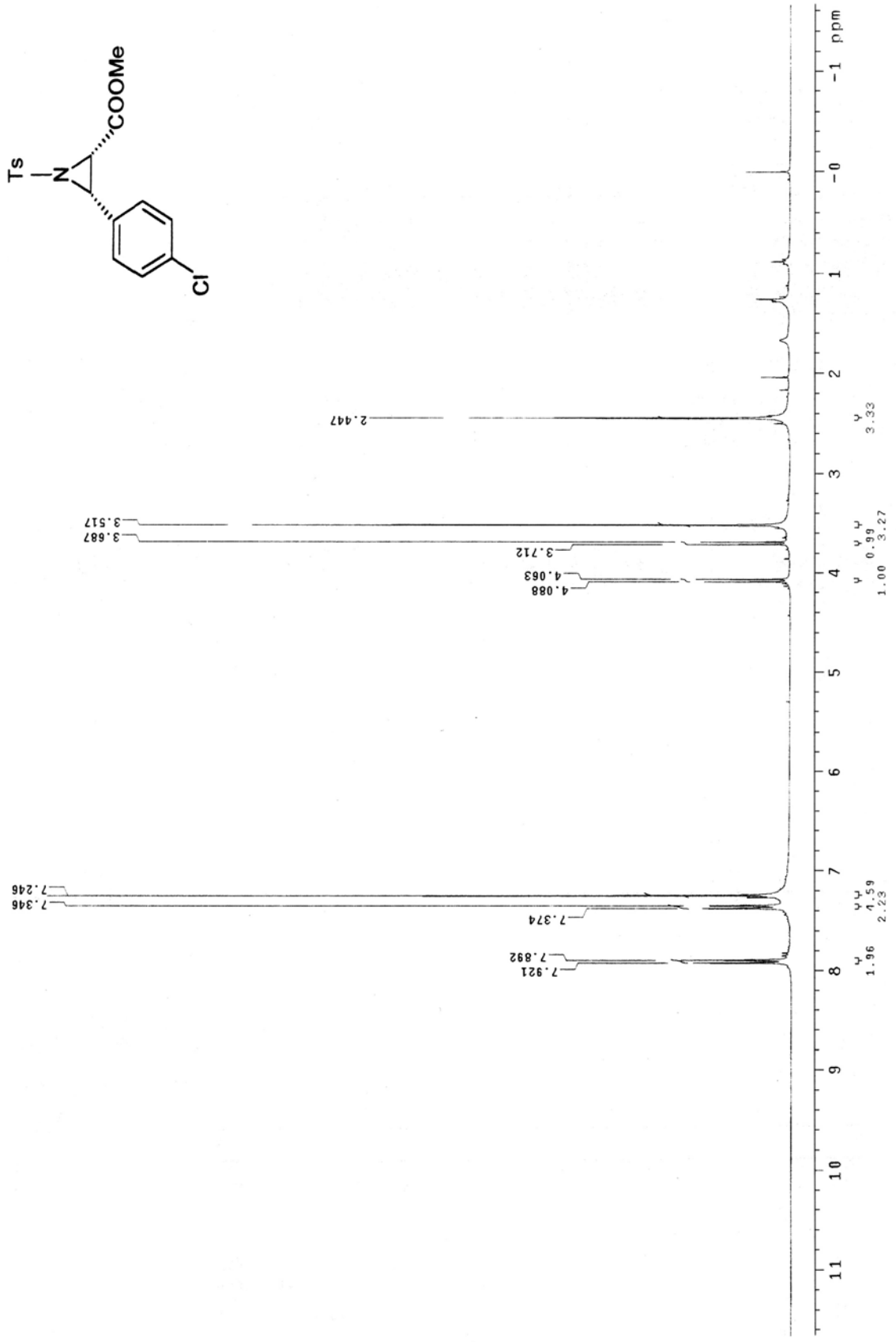


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em D_2O

Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do cloridrato do éster metílico da (2*S*,3*R*)-(4-clorofenil)-serina em $CDCl_3$

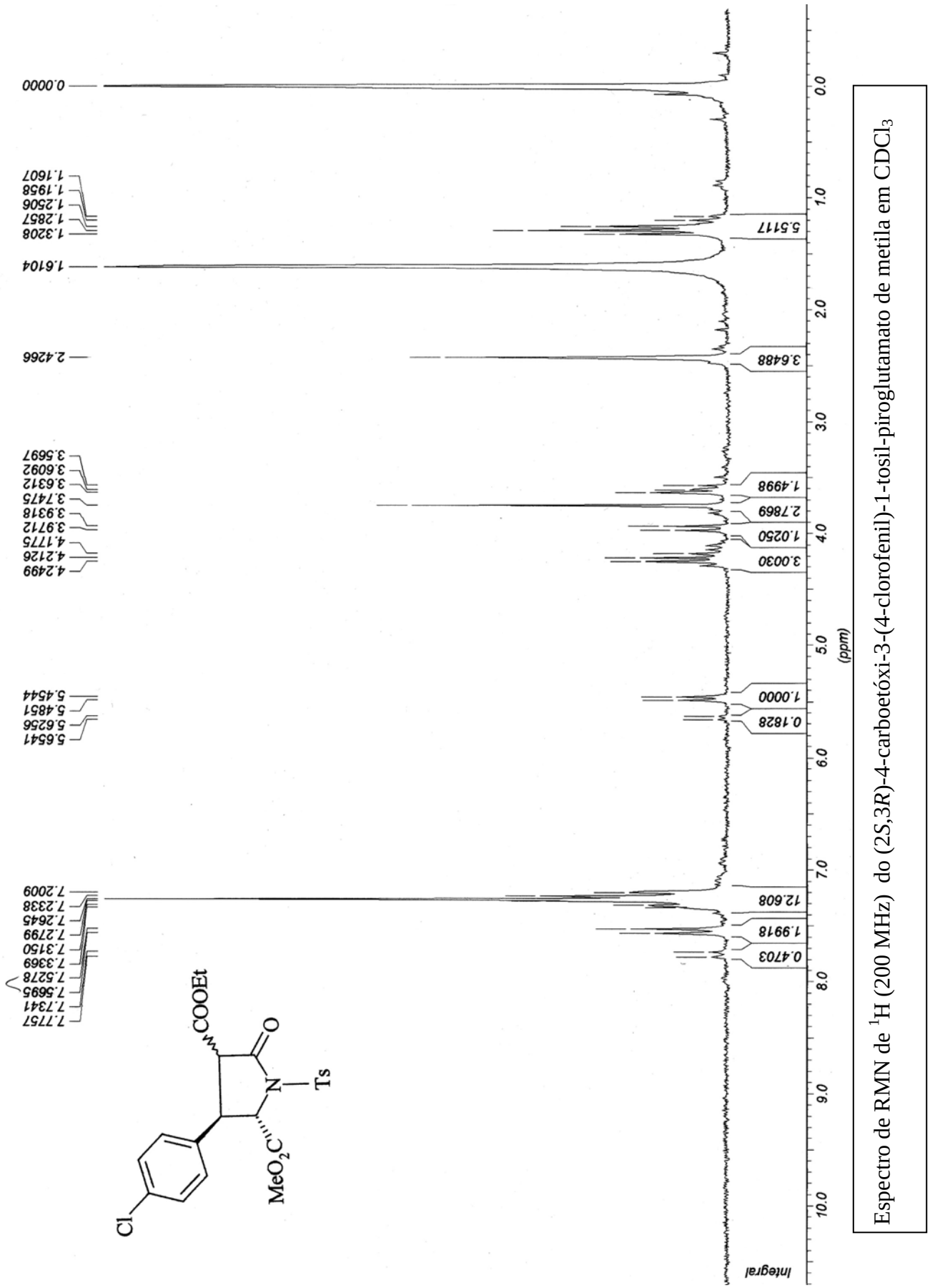
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila em $CDCl_3$

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) (2*S*,3*R*) 2-amino-(*N*-tosil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxipropanoato de metila em $CDCl_3$

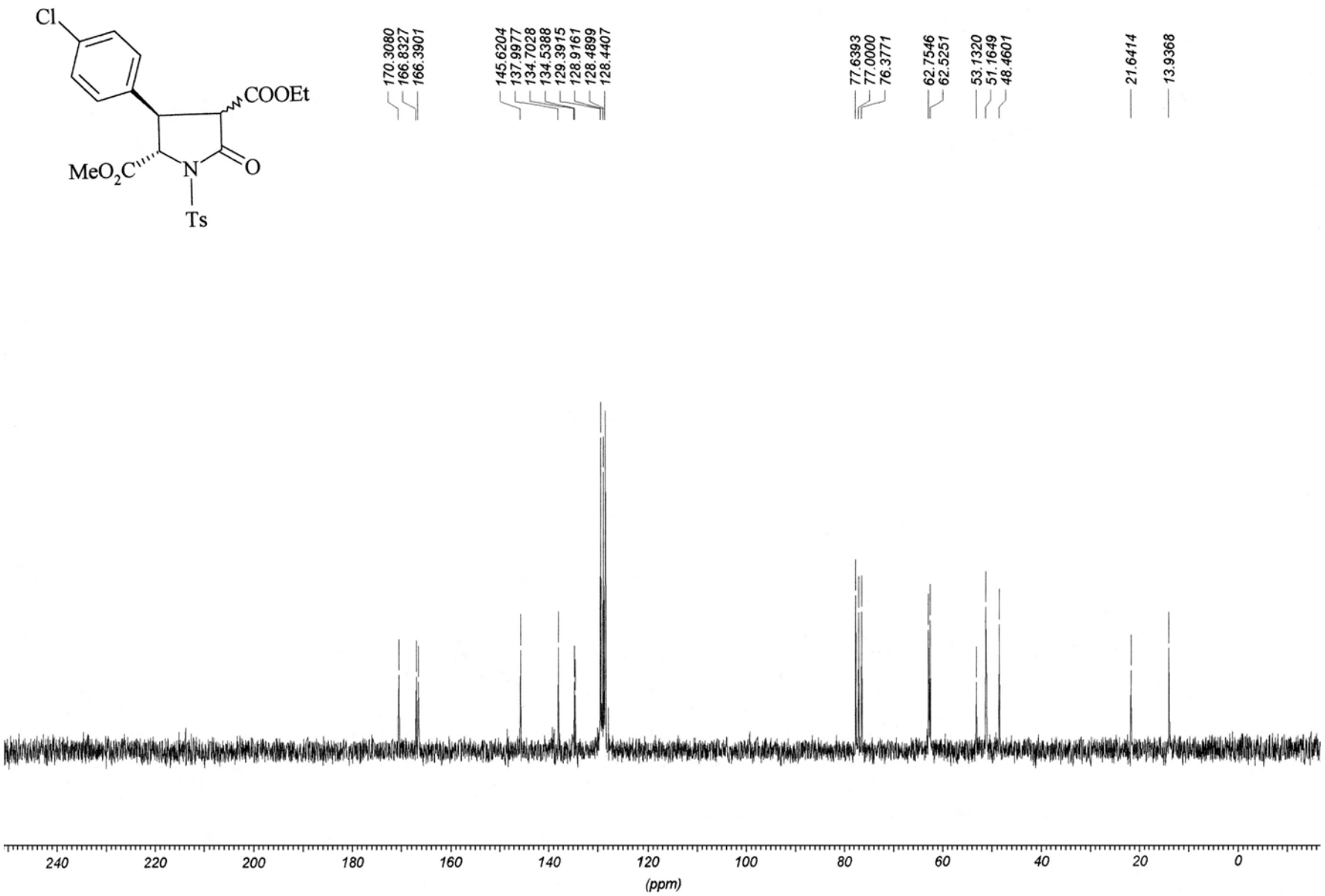


Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz) da *cis*-(2*S*,3*S*)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$

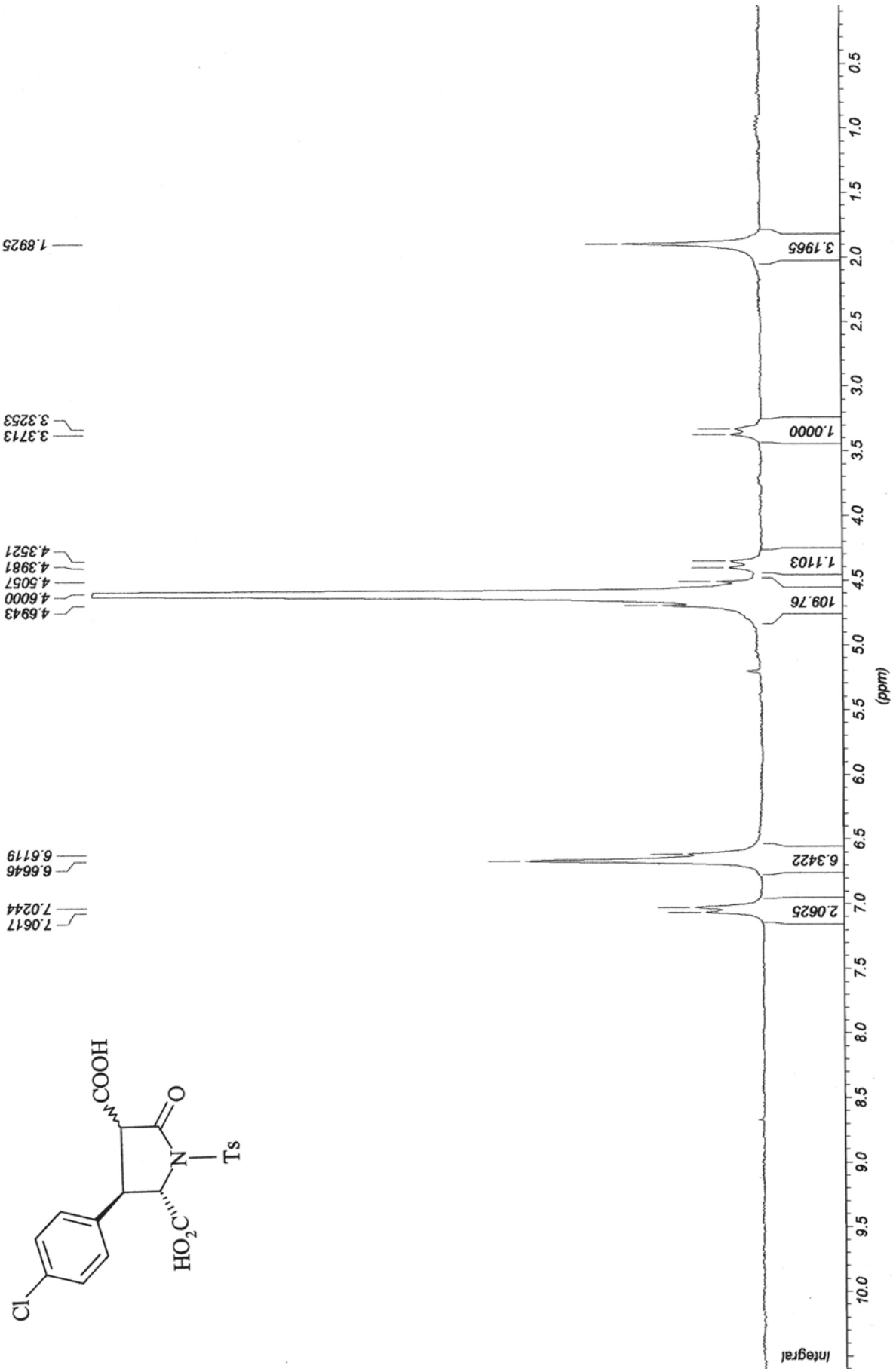
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da *cis*-(2*S*,3*S*)-2-(carbometoxi)-3-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina em $CDCl_3$



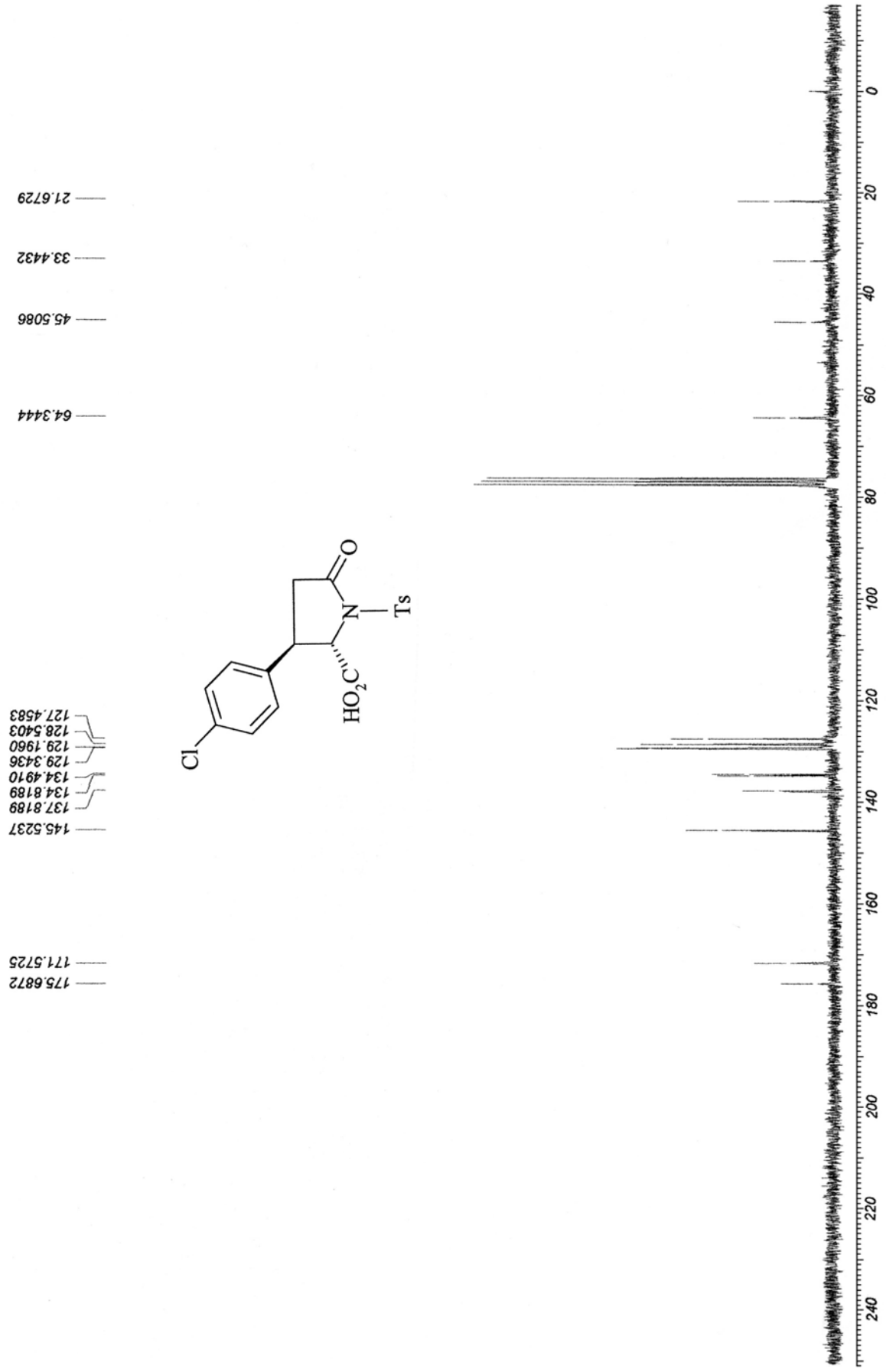
Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila em $CDCl_3$



Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do (2*S*,3*R*)-4-carboetóxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutamato de metila em $CDCl_3$



Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do (2*S*, 3*R*)- 4-carboxi-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico em D_2O



Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz) do ácido (2*S*, 3*R*)-3-(4-clorofenil)-1-tosil-piroglutâmico em $CDCl_3$

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Giovana Cappio Barazzone
Local e data de nascimento: São Paulo – 20/04/1978

EDUCAÇÃO

Instituto Tecnológico de Barueri, Barueri, 1995. Técnico em processamento de dados.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001. Química (Bacharelado com atribuições tecnológicas).

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005. Licenciatura em química.

PUBLICAÇÕES

Artigo

1. Marzorati, L.; Barazzone, G C.; Bueno Filho, M. A.; Wladislaw B.; Vitta, C. *"New methodology for the preparation of N-tosyl aziridine-2-carboxylates"*, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 6509.

Comunição em Congressos

1. Barazzone, G. C.; Vitta, C.; Marzorati, L. *"Preparação de complexos de Níquel Quirais Objetivando a Síntese de β-hidroxi-α-aminoácidos"*, 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2006.

2. Barazzone, G. C.; Vitta, C.; Marzorati, L. *"Synthesis of β-hydroxy-α-aminoesters as precursors of N-tosyl-aziridines"*, 11 th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Canela, RS, 2005.

3. Barazzone, G. C.; Bueno Filho, M. A.; Vitta, C.; Marzorati, L. *"Síntese de N-Tosilaziridinas quirais por catálise de transferência de fase"*, XXVI Congresso Latinoamericano de Química / 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Salvador, BA, 2004.

4. Barazzone, G. C.; Marzorati, L. *"Uma Nova Metodologia Para a Síntese de N-Tosilaziridinas Quirais"*, 8ª Jornada Nacional de Iniciação Científica, realizada durante a 53ª Reunião Anual da SBPC, Salvador, BA, 2001.

5. Barazzone, G. C.; Comninos, F.C. M.; Marzorati, L. "*Uma Nova Metodologia Para a Síntese de N-Tosilaziridinas Quirais"* 8º SIICUSP – Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP, São Carlos, SP, 2000 (Menção Honrosa).