



Universidade Federal do Ceará

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica

Curso de Pós-Graduação em Química

Área de Concentração: Química Orgânica

**“ Síntese de α -aminoácidos não-naturais – precursores
de agentes inibidores enzimáticos- *via* Catálise de
Transferência de Fase (CTF).”**

Rosa Virgínia Soares Mamede

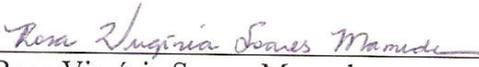
Tese de Doutorado

**Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Orientador**

Fortaleza-Ceará

2009

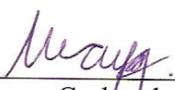
Esta Tese foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.



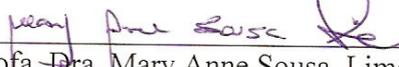
Rosa Virgínia Soares Mamede

TESE APROVADA EM: 16/02/2009

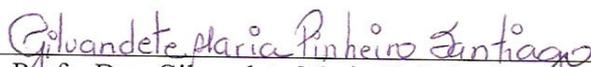
EXAMINADORES:



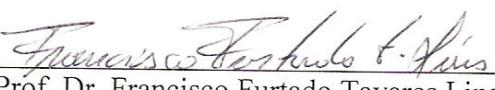
Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará - UFC



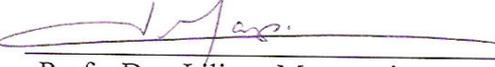
Profa. Dra. Mary Anne Sousa Lima
Universidade Federal do Ceará - UFC



Profa. Dra. Gilvandete Maria Pinheiro Santiago
Universidade Federal do Ceará - UFC



Prof. Dr. Francisco Furtado Tavares Lins
Universidade Estadual do Ceará - UECE



Profa. Dra. Líliliana Marzorati
Universidade de São Paulo - USP

Este trabalho foi orientado pelo **Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos** do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Dedico esta tese aos meus pais, Antonio e Rosalda,

meus irmãos, Cristiano, César e André,

meu tio Francisco e

ao meu marido Henrique,

pelo apoio e incentivo desprendidos.

*Ao Prof. Marcos Carlos de Mattos,
cuja amizade, dedicação e compreensão
contribuíram para a realização deste trabalho.*

*Aos meus amigos,
pois sem eles eu não teria
chegado até aqui.*

*“Não há fatos eternos,
como não há verdades absolutas.”*

-Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

Toda longa caminhada é sempre cheia de obstáculos, mas com a ajuda de algumas pessoas, ela se torna possível. Durante este doutorado, pensei muitas vezes em desistir, mas sempre encontrei apoio e incentivo nos amigos, por isso consegui chegar até aqui. Portanto, gostaria de agradecer...

Aos amigos do LBPN, Ayla Márcia, Luciana, Aluísio, Sammy e Mozarina, pelas tantas horas de convivência e pelas conversas de todos os dias.

Aos amigos do LABS, Fátima, Biel, Natália, Daniel, Alexandre, Bartolomeu, Gizelle, Reinaldo e Ernani, por fazerem, junto comigo, parte do “melhor” laboratório da UFC, por nossa maravilhosa convivência.

Aos amigos de todas as horas, Glauber, Loba, Antônia e Allana pelos anos de amizade e convivência, pelo apoio e incentivo dispensados.

Às minha amigas, Mônica, Grazielle, Jacqueline, Renata Mendonça e Renata Paiva, pelas horas de futilidades e compras, pelos passeios e risadas, por todos esses anos de convivência e amizade e pelo incentivo de todos os dias.

Ao Reinaldo, pela ajuda na parte experimental deste trabalho, pela amizade e incentivo.

Ao Daniel, pelas análises em HPLC e por nossa amizade.

Ao Sérgio, pelos cálculos de modelagem molecular, pela solicitude sempre dispensada.

Às professoras Conceição, Mary Anne e Gilvandete, pelos bons conselhos e apoio nas horas de dificuldade.

À Cristina, pela amizade e incentivo, pelo apoio nos momentos difíceis.

À Davina, pela amizade e apoio, por nossos anos de convivência.

A Ludmilla, por nossa amizade e pelo apoio e incentivo.

À Dávila (irmãzinha), que mesmo de longe, procurou sempre ajudar-me e incentivar-me, e também pelos reagentes que em muito ajudaram na realização deste trabalho.

Ao meu amigo Sávio, por todo apoio e incentivo, pelas referências bibliográficas, pelos reagentes, por nossa amizade de todas as horas e as boas conversas.

À Mundinha, Lana e Célia pelos auxílios laboratoriais e burocráticos.

Aos amigos do CENAUREMN, pela obtenção dos espectros.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica da UFC.

Ao meu querido marido Henrique, pelo apoio e incentivo. Pela compreensão e companheirismo de todas as horas.

Ao professor Marcos, que mesmo um pouco ausente (fisicamente) devido ao pós-doutorado, participou ativamente do desenvolvimento deste trabalho. Pelos tantos ensinamentos, não só em química orgânica, por nossa amizade de todos esses anos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS	xviii
RESUMO	xix
ABSTRACT	xxi
1. Introdução	24
2. Revisão Bibliográfica	27
2.1. Catálise de Transferência de Fase (CTF)	27
2.1.1. Catalisadores de Transferência de Fase	31
2.1.1.1. Sais quaternários de ônio	31
2.1.1.2. Poliéteres macrocíclicos	34
2.1.1.3. Poliéteres de cadeia aberta	36
2.1.1.4. Outros agentes de transferência de fase	37
2.2. A reação de C-alkilação	37
2.2.1. Alquilação de cetonas	38
2.2.2. Alquilação de aldeídos	39
2.2.3. Alquilação de ésteres e ácidos carboxílicos	40
2.2.4. Alquilação de iminas	41
2.2.5. Alquilação de nitrilas	43
2.2.6. Alquilação de sulfonas	44
2.2.7. Hidrocarbonetos	45
2.3. Síntese orgânica assimétrica	46
2.4. Catálise de Transferência de Fase Assimétrica	48
2.4.1. Catalisadores de Transferência de Fase Assimétrica – Sais de Amônio Quirais	48
2.4.2. Mecanismo Geral da Catálise de Transferência de Fase Assimétrica	52
2.5. Reação de Alquilação via Catálise de Transferência de Fase Assimétrica	55
2.6. Síntese Assimétrica de α -aminoácidos e seus derivados	57
3. Resultados e Discussão	110
3.1. Estudo da obtenção de precursores de α -aminoácidos via CTF.	112
3.2. Estudo da obtenção de α -aminoácidos não-naturais.	123
4. Conclusões	126
5. Parte Experimental	128
5.1. Instrumentos	128
5.2. Solventes e Reagentes	128
5.2.1. Solventes utilizados	128
5.2.2. Reagentes utilizados	129
5.2.3. Catalisadores utilizados	129
5.2.4. Adsorventes utilizados	130
5.3. Preparação dos catalisadores	130
5.3.1. Preparação do Brometo de N-(benzilmetil)-O-alil-efedrínio (31g)	130

5.3.2. Preparação do cloreto de (8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-N-(9-metilantraceni)cinchonidínio (34b)	131
5.3.3. Preparação do cloreto de (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-N-(9-metilantraceni)cinchonínio (34d)	133
5.3.4. Preparação do cloreto de (8 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-N-(9-metilantraceni)quinínio (34a)	134
5.4.5. Preparação do brometo de (8 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-N-(9-metilantraceni)-O-alilcinchonidínio (34e)	136
5.4. Preparação dos produtos alquilados.	168
5.4.1 Procedimento geral da reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112.	168
5.4.1.1. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com bromo hexano	168
5.4.1.2. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com cloreto de benzila	169
5.4.1.3. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com brometo de alila.	170
5.4.1.4. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com 9-clorometil-antraceno.	171
5.4.1.5. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com brometo de 3-nitro-benzila.	172
5.4.1.6. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com brometo de 4-nitro-benzila.	173
5.4.1.7. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com brometo de 4-metoxi-benzila.	175
5.4.1.8. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com 2-(bromometil)-naftaleno.	176
5.5. Preparação dos aminoácidos	223
5.5.1. Procedimento Geral para obtenção dos aminoácidos	223
5.5.1.1. Obtenção de 114a	223
5.5.1.2. Obtenção de 114b.	223
5.5.1.3. Obtenção de 114c.	224
5.5.1.4. Obtenção de 114d.	225
5.5.1.5. Obtenção de 114e	225
5.5.1.6. Obtenção de 114f	226
5.5.1.7. Obtenção de 114g	227
5.5.1.6. Obtenção de 114h	227
Referências Bibliográficas	250

Lista de Figuras

Figura 1: Primeira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da efedrina e da cinchona.	50
Figura 2: Segunda geração dos catalisadores quirais de CTF	51
Figura 3: Terceira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona com substituinte 9-metilantracenila (catalisadores de Corey).	51
Figura 4: Quarta geração dos catalisadores quirais de transferência de fase: Catalisadores com simetria C_2 (catalisadores de Maruoka).	52
Figura 5: Mecanismo geral para a alquilação assimétrica de compostos metilênicos ativos, com uma base de Schiff usada como exemplo.	53
Figura 6: Mecanismo geral para adição nucleofílica de ânions a eletrófilos pró-quirais, com a epoxidação assimétrica de cetonas α,β -insaturadas como exemplo.	54
Figura 7a: Origem da estereosseletividade de sais de amônio quaternários derivados da cinchona.	61
Figura 7b: Estrutura ORTEP do brometo de O-(9)-alil-N-(9-metilantracenil)cinchonidínio 34e .	62
Figura 8: Representação tridimensional do arranjo preferido do par iônico formado por 34e e o enolato da base de Schiff 36 .	63
Figura 9: Modelo “space-filling” do estado de transição entre o enolato-E 38 (p. 32) e o catalisador 35a .	68
Figura 10: Visão espacial de uma ligação de hidrogênio entre o catalisador 66g e H_2O .	72
Figura 11: Trímero tribrometo de α,α',α'' -Tris[O(9)-alilcinchonidínio]mesitileno (72).	76
Figura 12: Impedimento estérico no trímero 72 .	79
Figura 13: Geometria PM3-otimizada para o dicátion de 84a .	83
Figura 14: Dependência da temperatura dos sinais de RMN 1H dos prótons benzílicos dos conformeros homoquiral (*) e heteroquiral (°) de 86c .	89
Figura 15: Proposta mecanística para a geração de enolato de amônio quiral.	92
Figura 16: Ptilomicalina A	94
Figura 17: Novos catalisadores tipo guanidina e suas estruturas de raio-X.	95
Figura 18: Mecanismo de alquilação de 36 com brometo de benzila na presença do catalisador de guanidina pentacíclica 96a e 96b .	97

Figura 19: Catalisadores de transferência de fase quirais suportados em polímero.	101
Figura 20: Recuperação do catalisador fluorado 104 através de extração com FC-72.	102
Figura 21: Proposta de modelo de aproximação enolato de 112 e catalisador 32b .	116
Figura 22: Estrutura otimizada do enolato.	117
Figura 23: Estrutura do enolato com aproximação entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do éster.	118
Figura 24: Gráfico de energia da molécula do enolato.	118
Figura 25: Estrutura do enolato com aproximação entre o hidrogênio amídico e o nitrogênio da nitrila.	119
Figura 26: Concentração da densidade eletrônica do enolato de 112 .	119
Figura 27: Estruturas dos catalisadores quirais.	121
Figura 27a: Cromatograma obtido na análise em HPLC com coluna quiral de 113b .	123
Figura 28: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de 31g .	138
Figura 28a: Expansão da região δ_{H} 3,0-6,5 ppm.	139
Figura 28b: Expansão da região δ_{H} 6,5-8,5 ppm.	140
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de 31g .	141
Figura 30: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de 31g .	142
Figura 31: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de 34b .	143
Figura 31a: Expansão da região δ_{H} 0-4,0 ppm.	144
Figura 31b: Expansão da região δ_{H} 3,5-6,0 ppm.	145
Figura 31c: Expansão da região δ_{H} 6,0-10 ppm.	146
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de 34b .	147
Figura 33: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de 34b .	148
Figura 34: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de 34d .	149
Figura 34a: Expansão da região δ_{H} 0,8-1,7 ppm.	150
Figura 34b: Expansão da região δ_{H} 1,8-3,5 ppm.	151
Figura 34c: Expansão da região δ_{H} 4,0-6,5 ppm.	152
Figura 34d: Expansão da região δ_{H} 7,2-9,0 ppm.	153
Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de 34d .	154

Figura 36: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) de 34d .	155
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) de 34a .	156
Figura 37a: Expansão da região δ _H 1,0-3,2 ppm.	157
Figura 37b: Expansão da região δ _H 3,5-7,0 ppm.	158
Figura 37c: Expansão da região δ _H 7,0-9,2 ppm.	159
Figura 38: Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) de 34a .	160
Figura 39: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) de 34a .	161
Figura 40: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) de 34e	162
Figura 40a: Expansão da região δ _H 1,2-3,0 ppm.	163
Figura 40b: Expansão da região δ _H 4,0-6,4 ppm.	164
Figura 40c: Expansão da região δ _H 7,2-8,4 ppm.	165
Figura 41: Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) de 34e .	166
Figura 42: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) de 34e .	167
Figura 43: Espectro de I.V. de 113a .	177
Figura 44: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) de 113a .	178
Figura 44a: Expansão da região δ _H 0,4-2,6 ppm.	179
Figura 44b: Expansão da região δ _H 3,8-6,8 ppm.	180
Figura 45: Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) de 113a .	181
Figura 46: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) de 113a .	182
Figura 47: Espectro de I.V. de 113b .	183
Figura 48: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) de 113b .	184
Figura 48a: Expansão da região δ _H 3,0-4,5 ppm.	185
Figura 49 Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) de 113b .	186
Figura 50: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) de 113b .	187
Figura 51: Espectro de I.V. de 113c .	188
Figura 52: Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) de 113c .	189
Figura 52a: Expansão da região δ _H 1,25-2,75 ppm.	190
Figura 52b: Expansão da região δ _H 4,0-5,75 ppm.	191

Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de 113c .	192
Figura 54: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de 113c .	193
Figura 55: Espectro de I.V. de 113d .	194
Figura 56: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de 113d .	195
Figura 56a: Expansão da região δ_{H} 3,5-5,25 ppm.	196
Figura 56b: Expansão da região δ_{H} 7,0-8,75 ppm.	197
Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de 113d .	198
Figura 58: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de 113d .	199
Figura 59: Espectro de I.V. de 113e .	200
Figura 60: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de 113e .	201
Figura 60a: Expansão da região δ_{H} 0-5,5ppm.	202
Figura 60b: Expansão da região δ_{H} 7,0-10,7 ppm.	203
Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de 113e .	204
Figura 62: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de 113e .	205
Figura 63: Espectro de I.V. de 113f .	206
Figura 64: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de 113f .	207
Figura 64a: Expansão da região δ_{H} 1,0-5,0 ppm.	208
Figura 64b: Expansão da região δ_{H} 7,0-10,7 ppm.	209
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de 113f .	210
Figura 66: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de 113f .	211
Figura 67: Espectro de I.V. de 113g .	212
Figura 68: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de 113g .	213
Figura 68a: Expansão da região δ_{H} 0-2,0 ppm.	214
Figura 68b: Expansão da região δ_{H} 3,8-4,9 ppm.	215
Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de 113g .	216
Figura 70: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de 113g .	217
Figura 71: Espectro de I.V. de 113h .	218
Figura 72: Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) de 113h .	219
Figura 72a: Expansão da região δ_{H} 7,0-8,0 ppm.	220

Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) de 113h .	221
Figura 74: Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl_3) de 113h .	222
Figura 75: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de 114b .	229
Figura 75a: Expansão da região δ_{H} 3,0-4,3 ppm.	230
Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de 114b .	231
Figura 77: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de 114b .	232
Figura 78: Espectro de RMN ^1H (500MHz, D_2O) de 114c .	233
Figura 79: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, D_2O) de 114c .	234
Figura 80: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, D_2O) de 114c .	235
Figura 81: Espectro de RMN ^1H (500MHz, MeOD) de 114d .	236
Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, MeOD) de 114d .	237
Figura 83: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, MeOD) de 114d .	238
Figura 84: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de 114e .	239
Figura 84a: Expansão da região δ_{H} 7,0-9,0 ppm.	240
Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de 114e .	241
Figura 86: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de 114e .	242
Figura 87: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de 114f .	243
Figura 87a: Expansão da região δ_{H} 7,0-9,0 ppm.	244
Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de 114f .	245
Figura 89: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de 114f .	246
Figura 90: Espectro de RMN ^1H (500MHz, MeOD) de 114h .	247
Figura 91: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, MeOD) de 114h .	248
Figura 92: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, MeOD) de 114h .	249

Lista de Tabelas

Tabela 1: Enantiosseletividade catalítica da alquilação via CTF.	67
Tabela 2: Alquilação enantiosseletiva via CTF.	78
Tabela 3: Alquilação enantiosseletiva via CTF.	81
Tabela 4: Alquilação da base de Schiff 36 com PhCH ₂ Br via CTF.	96
Tabela 5: Benzilação assimétrica da base de Schiff com catalisadores de transferência de fase quirais polímero-suportados.	101
Tabela 6: Resultados de e.e. de (<i>R</i>)- 51 com catalisadores gerados <i>in situ</i> (<i>S</i>)- 105Aa-Di .	105
Tabela 7: Alquilação enantiosseletiva via CTF de 36 catalisada por (S)- 104Cb , (S)- 104Cc , (S)- 104Db e (S)- 104Dc .	107
Tabela 8: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com cloreto de benzila.	114
Tabela 9: Influência do catalisador sobre a reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com cloreto de benzila.	115
Tabela 10: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com vários agentes alquilantes.	116
Tabela 11: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com cloreto de benzila utilizando catalisadores quirais.	122
Tabela 12: Obtenção dos α -aminoácidos a partir de seus respectivos precursores.	124

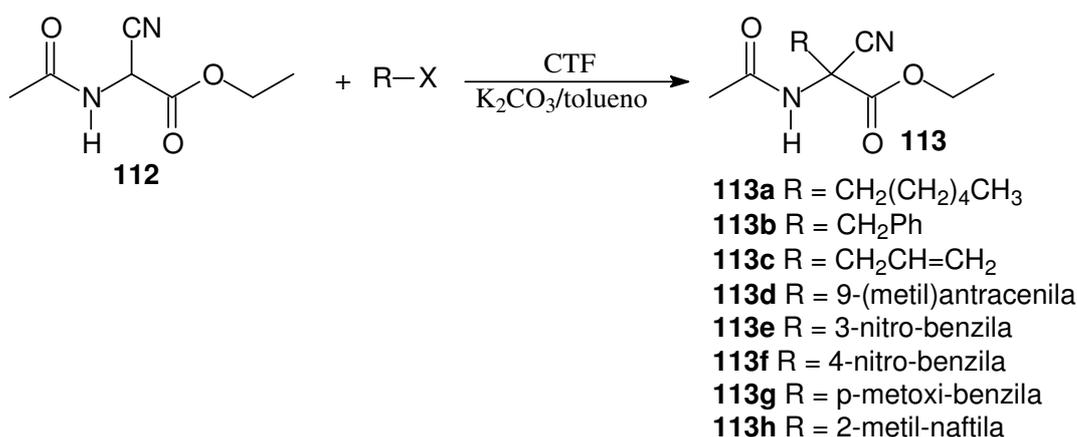
Lista de Abreviaturas

ALIQAT 336 -	Cloreto de trioctilmetilamônio
BBTBA -	Brometo de benziltributilamônio
BEMP	2- <i>t</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperidro-1,3,2-diazofosforano
BTPP	<i>t</i> -butilimino-tri(pirrolidino)fosforano
Bu -	Butila
CBTBA -	Cloreto de benziltributilamônio
CDTMA -	Cloreto de dodeciltrimetilamônio
CTAB -	Brometo de cetiltrimetilamônio
CTF -	Catálise de Transferência de Fase
DDAB	Brometo de didecildimetilamônio
DEPT -	Distortion Enhancement by Polarization Transfer
e.e. -	Excesso enantiomérico
I. V. -	Infravermelho
<i>J</i> -	Constante de acoplamento
p.f. -	Ponto de fusão
Ph -	Fenila
ppm -	Partes por milhão
Py -	piridina
RMN ¹³ C -	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H -	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TBAH -	Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio
TEBA -	Cloreto de benziltriethylamônio
δ -	Deslocamento químico

Resumo

Sete novos precursores de α -aminoácidos foram preparados através da reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** utilizando bromo-hexano, cloreto de benzila, brometo de alila, 9-(clorometil)-antraceno, brometo de 3-nitrobenzila, brometo de 4-nitrobenzila, brometo de 4-metoxibenzila e brometo de 2-metilnaftaleno como agentes alquilantes *via* Catálise de Transferência de Fase (CTF). Tais reações foram realizadas a 70°C, utilizando cloreto de benziltributilamônio como catalisador. Após 5h de reação, foram obtidos os compostos **113a-h** com rendimentos que variaram de moderados a bons (24-74%), (Esquema I).

Esquema I

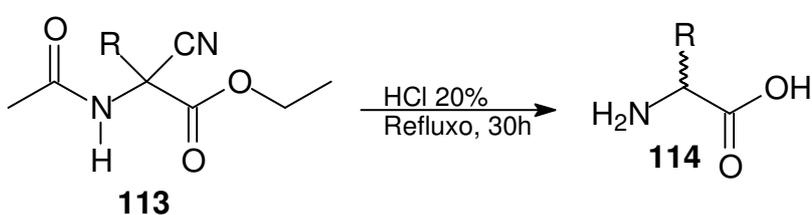


A reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com cloreto de benzila foi realizada utilizando os seguintes catalisadores quirais: Brometo de *N*-benzilmetilefedrínio (**31a**), Cloreto de (8*R*,9*S*)-*N*-9-metilantracenicinchonidínio (**34b**), Cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-9-metilantracenicinquinínio (**34a**), Cloreto de (8*R*,9*S*)-*N*-benzilmetilcinchonidínio (**32b**), Brometo de *N*-(benzilmetil)-*O*-alil-efedrínio (**31g**), Cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-benzilmetilcinchonínio (**33b**), Brometo de *N*-(9-metilantraceniil)-*O*-alil-cinchonidínio (**34e**) e Cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-9-metilantracenicinchonínio (**34d**). Não foi observada indução assimétrica para as reações utilizando os catalisadores supracitados na produção do precursor de α -aminoácido **113b**. Ainda que não tenha ocorrido indução assimétrica, bons rendimentos (83%) foram obtidos com os catalisadores **34e** e **34d**.

Com base nos resultados obtidos a partir do programa de modelagem molecular Gaussian 03 foi possível propor um modelo de aproximação enolato-catalisador que justifica a falta de indução assimétrica observada com a utilização dos catalisadores quirais testados.

α -aminoácidos **114** foram obtidos a partir dos precursores **113** através de hidrólise ácida, em rendimentos que variaram de moderados a bons (68-93%), (Esquema II).

Esquema II



113b, 114b R = CH₂Ph (fenilalanina)

113e, 114e R = 3-amino-fenila

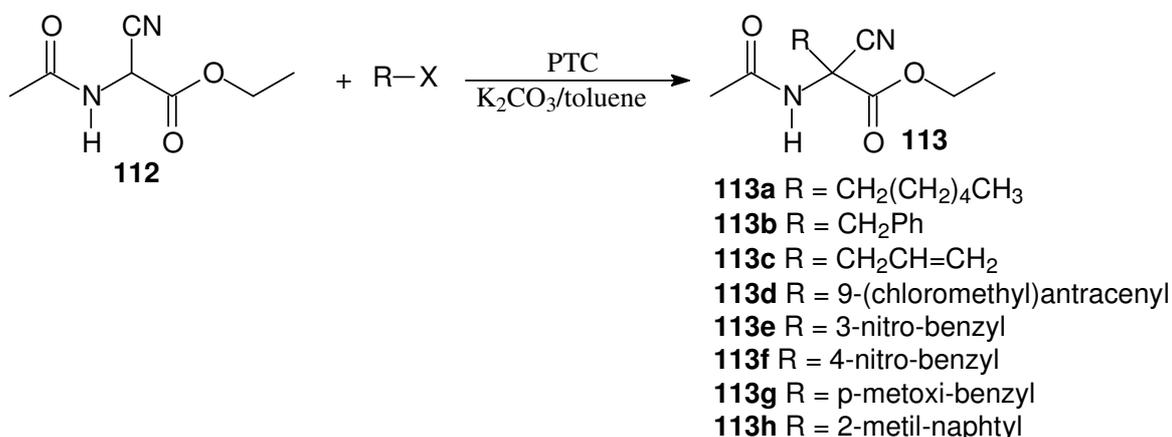
113f, 114f R = 4-amino-fenila

113h, 114h R = 2-metil-naftila

ABSTRACT

Seven novel α -aminoacids precursors were prepared by the alkylation reaction of ethyl acetamidocyanoacetate **112** using bromohexane, benzyl chloride, allyl bromide, 9-(chloro-methyl)anthracene, 3-nitrobenzyl bromide, 4-nitrobenzyl bromide, 4-metoxibenzyl bromide and 2-methyl-naphtyl bromide as alkylating agents *via* Phase Transfer Catalysis (PTC). These reaction were performed at 70°C using benzyltributyl ammonium chloride as catalyst. After 5h, compounds **113a-h** were obtained in moderated to good yields (24-74%), Scheme I.

Scheme I

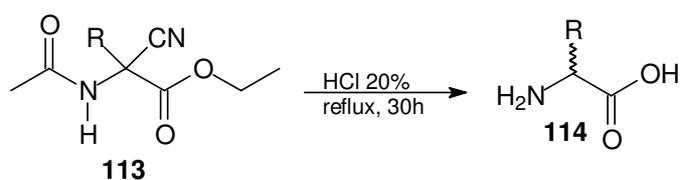


The alkylation reaction of ethyl acetamidocyanoacetate **112** with benzyl chloride was carried out using chiral catalysts phase transfer as: N-benzylmethylephedrinium bromide (**31a**), (8R,9S)-N-9-methylantracenylicinchonidinium chloride (**34b**), (8S,9R)-N-9-methylantracenylicinchoninium chloride (**34a**), (8R,9S)-N-benzylmethylcinchonidinium chloride (**32b**), N-(benzilmethyl)-O-allylephedrinium bromide (**31g**), (8S,9R)-N-benzylmethylcinchoninium chloride (**33b**), N-(9-methylantracenyl)-O-allyl-cinchonidinium bromide (**34e**) and (8R,9S)-N-9-methylantracenylicinchoninium chloride (**34d**). No asymmetric induction was observed using the aforementioned catalysts for the production of α -aminoacid optically active precursor **113b**. Although no asymmetric induction was observed, good yields (83%) were obtained with catalysts **34e** and **34d**.

Based on the data obtained from molecular modeling program Gaussian 03, it was possible to propose a model for the enolate-catalyst pair, that is in accordance with the lack of asymmetric induction for the reactions performed in the presence of the chiral catalysts.

α -aminoacids **114** were obtained from precursors **113** by acid hydrolysis with moderate to good yields (68-93%), (Scheme II).

Scheme II



113b, 114b R = CH₂Ph
113e, 114e R = 3-amino-benzyl
113f, 114f R = 4-amino-benzyl
113h, 114h R = 2-metil-naphthyl

Capítulo 1

Introdução

1. Introdução

O grande interesse pela síntese orgânica assimétrica é devido à importância de compostos enantiomericamente puros possuírem atividades biológicas. Muitas drogas quirais possuem dois ou mais estereoisômeros, que do ponto de vista da atividade biológica são consideradas como substâncias distintas.

Diante das diferentes atividades de estereoisômeros, os químicos procuraram sintetizar compostos com alta pureza enantiomérica, para só assim testarem suas atividades biológicas.

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método reacional que consiste reagir um substrato dissolvido em uma fase orgânica com um reagente presente numa outra fase (aquosa ou sólida) por intermédio de um agente transferidor denominado catalisador de transferência de fase. Quando estes catalisadores são opticamente ativos, deparamos com uma catálise de transferência de fase assimétrica, pertencendo ao método de quarta geração da síntese assimétrica.

Reações catalíticas assimétricas apresentam vantagens de processos catalíticos normais, tais como: aceleração cinética, altos rendimentos, condições brandas e possibilidades de processos contínuos, bem como a utilização de quantidade catalítica do meio quiral, geralmente de alto custo. Além das vantagens supracitadas, a CTF assimétrica apresenta vantagens adicionais devido à facilidade de preparação dos catalisadores, tais de amônio quaternário quirais, que são, geralmente, bons catalisadores enantiosseletivos.

O interesse pela síntese de aminoácidos não-naturais vem crescendo nos últimos anos devido à vasta aplicação destes em diferentes áreas, tais como: produção de fármacos, agentes terapêuticos e produção de herbicidas e pesticidas. Desta forma, este trabalho tem como objetivos centrais: i) o desenvolvimento de uma metodologia para produção de precursores de α -aminoácidos, intermediários na produção de inibidores da trombina, *via* Catálise de Transferência de Fase através da reação de C-alkilação; ii) a obtenção dos precursores de α -aminoácidos enantiomericamente puros pela utilização de catalisadores de transferência de fase quirais; iii) a obtenção dos α -aminoácidos através da hidrólise ácida dos precursores obtidos.

Essa tese divide-se em três partes:

- I. Revisão bibliográfica abrangendo aspectos gerais da Catálise de Transferência de Fase (CTF); a reação de alquilação via CTF; aspectos gerais das sínteses orgânicas assimétricas e evolução dos catalisadores quirais de CTF nas sínteses de aminoácidos não-naturais derivados da glicina.
- II. Apresentação e discussão dos resultados obtidos na reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila para a produção de vários precursores de α -aminoácidos não-naturais, intermediários na produção de inibidores da trombina, e na hidrólise dos precursores para a produção dos α -aminoácidos.
- III. Parte experimental e determinação estrutural dos precursores de α -aminoácidos não-naturais e dos α -aminoácidos obtidos com a apresentação dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e infravermelho (I.V.).

Capítulo 2

Revisão

Bibliográfica

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Catálise de Transferência de Fase (CTF)

A síntese orgânica é o principal caminho para produzir produtos químicos com aplicação prática como medicamentos, pesticidas, pigmentos, material fotográfico, monômeros, etc. A transformação do material de partida no produto final desejado normalmente requer um número de operações químicas nas quais reagentes adicionais, catalisadores, solventes, são utilizados. Assim, no curso da síntese, além do produto desejado, muitos resíduos são produzidos porque a transformação de reagentes em produtos não é um processo quantitativo e seletivo, particularmente devido ao uso de componentes adicionais. Estes resíduos deveriam ser regenerados, destruídos e descartados, consumindo muita energia e criando uma sobrecarga para o meio ambiente. É, portanto, de grande importância desenvolver e usar metodologias sintéticas que minimizem estes problemas. Dentre as possíveis alternativas, uma das mais gerais e eficientes metodologias que preenche este requisito é a Catálise de Transferência de Fase (CTF).¹⁻⁴

Esta metodologia é aplicável em uma grande variedade de reações nas quais ânions orgânicos e inorgânicos e também carbenos reagem com substratos orgânicos. Isto consiste na utilização de um sistema heterogêneo de duas fases – uma delas contendo ânions reagentes ou base para a geração de ânions orgânicos, enquanto o reagente orgânico está localizado na segunda, a fase orgânica, e o catalisador (fonte do cátion lipofílico) está disperso nas duas fases. Os ânions reagentes são continuamente introduzidos na fase orgânica na forma de pares iônicos compostos pelo cátion do catalisador e ânion reagente (base).¹

As reações, nas quais a CTF é aplicável, podem ser divididas em duas categorias maiores:¹

1. Reações de ânions que estão disponíveis como sais, por exemplo, cianeto de sódio, azida de sódio, acetato de sódio, etc.

2. Reações de ânions que deveriam ser gerados *in situ* como alcóxidos, fenolatos, N-ânions de amidas ou heterocíclon, etc e, particularmente, carbânions.

No primeiro caso os sais são usados em soluções aquosas ou na forma de sólidos pulverizados, enquanto a fase orgânica contém o reagente orgânico puro (quando líquido) ou em um solvente apropriado. Já que as duas fases são mutuamente imiscíveis, a reação não pode proceder sem o catalisador, usualmente um sal de tetraalquilamônio, Q^+X^- , está presente. O catalisador transfere continuamente ânions reagentes (Y^-) para dentro da fase orgânica na forma de pares iônicos lipofílicos (Q^+Y^-) produzidos de acordo com o equilíbrio de troca iônica **(1a)**, onde eles reagem, por exemplo, com haletos de alquila ($R-X$), sofrendo substituição nucleofílica **(1b)**.¹

Esquema 1

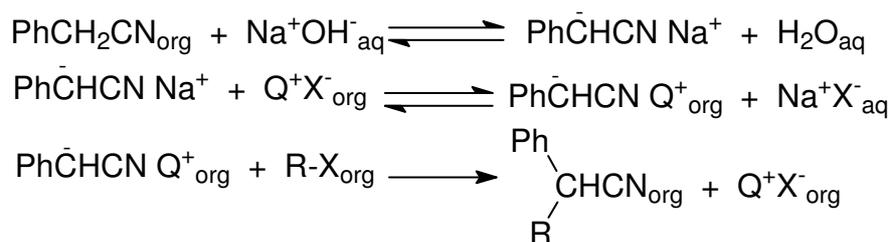


Uma variedade de outras reações com participação de ânions inorgânicos como adição, redução, oxidação, entre outras são executadas eficientemente usando esta metodologia.¹

Reações de transferência de fase de ânions orgânicos são mecanisticamente mais complicadas. Nestes casos a fase inorgânica contém base como solução aquosa ou NaOH, KOH ou K_2CO_3 sólido, enquanto a fase orgânica contém o ânion precursor, um reagente eletrofílico e eventualmente um solvente. A alquilação de fenilacetronitrila exemplifica uma aplicação desta metodologia e ajuda a descrever como este sistema funciona.¹

Não ocorre reação quando uma mistura de fenilacetronitrila, um haleto de alquila e $NaOH_{aq}$ 50% é vigorosamente agitada. Após a introdução de um haleto de tetraalquilamônio em quantidade catalítica, normalmente 1% em mol em relação ao substrato, a fenilalquilacetronitrila é produzida através de uma reação exotérmica. O processo segue o Esquema 2.¹

Esquema 2

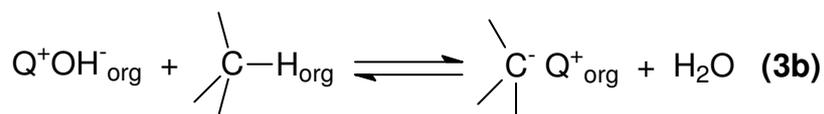
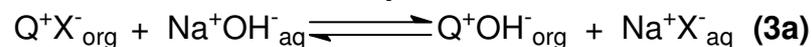


Com base em numerosos relatos é evidente que a catálise de transferência de fase (CTF) é o caminho mais eficiente para a alquilação de carbonos que possuem hidrogênios ácidos, alcoóis e NH ácidos, bem como sob condições similares di-halocarbenos e muitos outros carbenos podem ser gerados via α -eliminação e introduzidos em uma variedade de reações.¹

Esta metodologia é eficientemente aplicável a uma gama de outras reações de ânions orgânicos catalisadas por base, particularmente carbânions, como reações Darzens, Wittig e Michael.¹

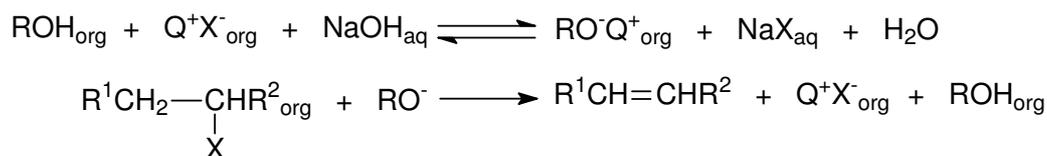
Deve-se enfatizar que a geração de carbânions ou outros ânions orgânicos não procede via troca iônica tipo esquema **3a**, seguida de desprotonação do precursor de carbânion na fase orgânica, esquema **3b**, porque o equilíbrio de troca iônica 3a para $\text{X}=\text{Cl}^-$ e Br^- é fortemente deslocado para a esquerda; portanto, a concentração de Q^+OH^- na fase orgânica é desprezível. Foi relatado que a desprotonação de precursores correspondentes ocorre na interfase.⁵

Esquema 3



Embora ânions OH^- não possam ser continuamente transferidos dentro da fase orgânica como Q^+OH^- quando ânions haleto estão presentes, a CTF pode também ser usada para induzir β -eliminação de HX de haloalcanos, particularmente quando cocatalisadores como alguns alcoóis e fenóis são usados (Esquema 4).¹

Esquema 4



De fato, quando materiais de partida e produtos são líquidos, eles podem agir como solventes para as espécies reagentes e formam a fase orgânica quando usados puros, na qual os ânions reagentes são introduzidos pelo catalisador. Levando em conta que o catalisador é usado em quantidades catalíticas (1 a 10% em mol), a reação procede em um sistema diluído no que diz respeito aos ânions reagentes, embora nenhum solvente seja usado.¹

A aplicação de CTF em vez de tecnologias tradicionais para processos industriais de síntese orgânica fornece benefícios substanciais para o meio ambiente. Existem centenas de aplicações industriais utilizando CTF para uma variedade de processos em síntese orgânica. Tais metodologias requerem menos investimento, consomem menos energia e geram muito menos resíduos industriais se comparado a metodologias tradicionais.¹

É claro que medidas que economizem energia e investimentos oferecem direta ou indiretamente benefícios para o meio ambiente. Uma grande importância é o efeito direto – geração de menores volumes de resíduos. Mais vantagens da CTF em aplicações industriais são citadas a seguir:¹

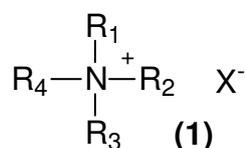
- Eliminação de solventes orgânicos.
- Eliminação de reagentes perigosos, inconvenientes e caros (hidretos, amidetos, alcóxidos, etc).
- Alta reatividade e seletividade das espécies ativas.
- Altos rendimentos e pureza dos produtos.
- Simplicidade do procedimento operacional.
- Baixo custo de investimentos.
- Baixo consumo de energia.
- Minimização de resíduos industriais.

Deve ser enfatizado que quando um novo processo sintético é desenvolvido, a possibilidade de CTF deve ser considerada primeiro. Devido as características específicas da CTF e vantagens apresentadas, deve ser considerada a mais eficiente e geral tecnologia verde.¹

2.1.1. Catalisadores de Transferência de Fase

2.1.1.1. Sais quaternário de ônio

Muitos sais quaternários de amônio, fosfônio e arsônio são capazes de transferir ânions de uma fase aquosa para orgânica. Sais de tetraalquilamônio (**1**) são os mais freqüentemente usados devido ao seu custo e disponibilidade. A eficácia do agente transferidor de fase é dependente da lipofilicidade de seu cátion (que afeta sua solubilidade em solventes orgânicos e sua habilidade extrativa), e da habilidade do ânion efetuar troca iônica com o reagente.⁴



Os catalisadores de transferência de fase do tipo (**1**) mais frequentemente usados são haletos e hidrogenossulfatos de tetrabutilamônio, cloreto de trietilbenzilamônio (TEBA), cloreto de metiltriocetilamônio (Aliquat® 336), cloreto de metiltrialquil(C₈-C₁₀)amônio (Adogen® 464) e haletos de benziltrialquilamônio. Sais quaternários de fosfônio são raramente empregados, sendo cloreto de tetrabutilfosfônio e brometo de hexadecilfosfônio os mais disponíveis. Sais de arsônio são tóxicos e são usados principalmente para fins comparativos. A relativamente baixa estabilidade térmica e química, especialmente na presença de bases, causada pela desquaternização ou eliminação de Hoffmann parece ser a principal desvantagem dos sais de ônio quaternários. Além do mais, este não é um obstáculo sério para a maioria das reações em CTF que procedem de preferência em condições brandas. Apesar de alguma degradação do catalisador sua atividade usualmente permanece a

mesma. Trialquilaminas (ou fosfinas) geradas na mistura reacional desta decomposição reagem com agentes alquilantes para regenerar os íons quaternários. Um estudo comparativo de sais de ônio sob condições alcalinas de CTF demonstrou que sais do tipo **(1)** são quimicamente mais estáveis que os correspondentes sais de fosfônio, enquanto que estes últimos são termicamente mais estáveis. Além disto, sais quaternários com cadeias alquílicas ramificadas são menos estáveis que os com cadeias alquílicas lineares sob temperaturas elevadas e na presença de base.⁴

Recentemente, Chidambaram e colaboradores⁶ relataram a utilização de brometo de didecildimetilamônio (DDAB) como catalisador de transferência de fase para uma gama de reações líquido-líquido. Eles demonstraram a eficiência deste catalisador e sua estabilidade a temperaturas relativamente altas e pHs altos. O grupo dos haletos de dialquildimetilamônio foi deixado de lado no passado pelos pesquisadores em CTF, provavelmente devido ao alto custo e disponibilidade limitada. Isto tem mudado, já que as sínteses dos últimos compostos têm sido simplificadas via um procedimento baseado na alquilação simples e branda da dimetilformamida.

De forma geral, um catalisador de transferência de fase (para ânions) só será eficaz se transferir com sucesso o ânion da fase aquosa para a fase orgânica de tal forma que a reação intrínseca e, portanto, a velocidade global ocorra em um tempo razoável. A distribuição do catalisador associado ao ânion na fase orgânica, depende fortemente da estrutura do cátion quaternário para ânions pequenos como Cl^- , Br^- , CN^- , porém a dependência é menor para ânions a serem transferidos como $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCN}^-$, RCO_2^- , os quais possuem uma estrutura organofílica.²

Assim, o cátion do catalisador associado ao ânion/reagente necessita estar suficientemente distribuído na fase onde ocorrerá a reação intrínseca. Considerando que a reação intrínseca ocorra na fase orgânica, a estrutura do cátion de ônio, Q^+ , mais a estrutura orgânica do ânion a ser transferido, Y^- , precisam superar a tendência normal do sal Q^+Y^- estar distribuído principalmente na fase aquosa.²

A capacidade de transferência de um ânion relacionada com o tamanho do cátion do catalisador tem muita importância quando se trata de um sistema de CTF líquido-líquido, sendo muito menos importante para o sistema CTF sólido-líquido. Na ausência de água, sais quaternários de amônio menos lipofílicos podem ser utilizados como catalisadores de transferência de fase, podendo, após o final da reação, serem removidos da mistura reacional por extração com água.²

Na maior parte das reações sob CTF, o ânion deve ser transferido da fase aquosa para a orgânica em uma forma ativada. Cátions quaternários volumosos ativam o ânion, pois aumentam a distância que separa o cátion do ânion no par iônico Q^+Y^- . Nas reações de deslocamento, como por exemplo, cianeto com 1-cloroalcano, para que ocorra uma alta ativação é desejável que o cátion quaternário de amônio tenha três ou quatro grupos alquila volumosos (butila ou maior). A reação de benzoato de sódio com cloreto de benzila para produzir benzoato de benzila, teve maiores rendimentos ao se empregar catalisadores ânion-ativantes, com cátions volumosos, a saber:²

- $RN^+Me_3Cl^-$ (R= decila, hexadecila ou octadecila) – baixo rendimento do éster;
- $R^1R^2N^+Me_2Cl^-$ ($R^1=R^2=$ docecila ou octadecila, $R^1=tetradecila$, $R^2=benzila$) – rendimento maior que 95%;
- $Bu_4N^+I^-$ - rendimento maior que 95%.

Como regra geral, sais de ônio volumosos são melhores ânion-ativantes para reações de deslocamento, enquanto os sais de ônio acessíveis (face-aberta) são os melhores para reações envolvendo bases fortes.²

Sais quaternários contendo um grupo alquila grande e três pequenos, por exemplo, sais de hexadeciltrimetilamônio, $C_{16}H_{33}N(CH_3)_3^+Y^-$, são considerados acessíveis pois sua estrutura “aberta” permite uma relativa associação íntima, mais efetiva, com o ânion, bem como da água de hidratação do cátion. Tal acessibilidade é importante para uma série de reações, principalmente para aquelas que envolvem o uso do ânion hidróxido e outros que são transferidos com baixa velocidade para o meio orgânico.²

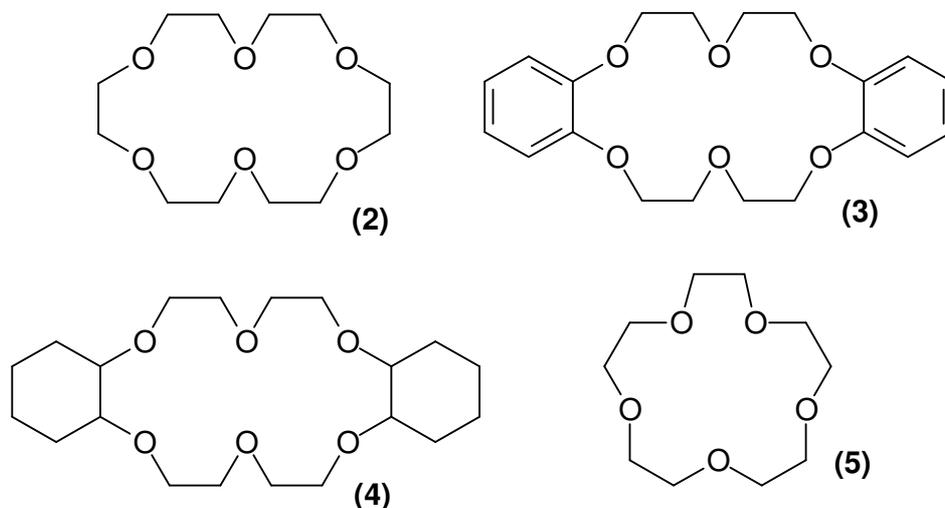
A acessibilidade do cátion quaternário reside na facilidade de estar presente na interfase e de ser capaz de diminuir a tensão superficial entre fase orgânica e aquosa. A diminuição da tensão interfacial permite que a fase orgânica seja dispersa como pequenas gotas na fase aquosa (ou pequenas gotas de água na fase orgânica), aumentando a superfície de área interfacial e conseqüentemente aumentando o número total de ânions transferidos para a fase orgânica por unidade de tempo. No caso dos sais de hexadeciltrimetilamônio, essa tendência de baixar a tensão interfacial é tão forte que o uso de tal catalisador, frequentemente, leva a formação de emulsões indesejáveis. Essa tendência na formação de emulsões pode ser amenizada pelo uso de cátions quaternários de amônio com grupo alquila de tamanho mediano, como por exemplo, o cloreto de benziltriethylamônio (TEBA), extensivamente utilizado como catalisador para reações de alquilação, envolvendo o uso de hidróxido.²

Cátions de sais quaternários de amônio tendo estruturas assimétricas intermediárias entre R_4N^+ e $RNMe_3^+$, por exemplo, R_3NMe^+ e $R_2N(Me)_2^+$, R= hexila, octila, decila, hexadecila, são intermediários entre sais simétricos de tetraalquilamônio e os altamente acessíveis sais de alquiltrimetilamônio em seus comportamentos catalíticos. Dessa forma, cloreto de trioctilmetilamônio e didodecildimetilamônio são comumente utilizados como catalisadores de transferência de fase, com excelentes resultados.²

2.1.1.2. Poliéteres Macrocíclicos

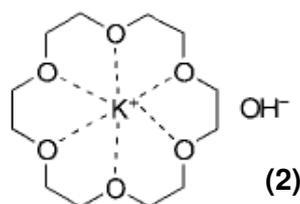
A habilidade dos poliéteres macrocíclicos (éteres-coroa e criptandos) de formar complexos com vários íons e moléculas é uma das mais importantes descobertas da química orgânica moderna. O constante e crescente interesse em poliéteres como catalisadores de transferência de fase pode ser atribuído a sua propriedade única de complexação específica de sais metálicos, iônicos ou neutros e moléculas inorgânicas, a habilidade de transferir reagentes iônicos da fase aquosa ou sólida para a fase orgânica, solubilização de reagentes iônicos e ativação de seus ânions. A toxicidade, propriedades físicas e químicas,

propriedades catalíticas e síntese de éteres-coroa, criptandos e seus derivados e análogos estão sob intensivo estudo.⁴

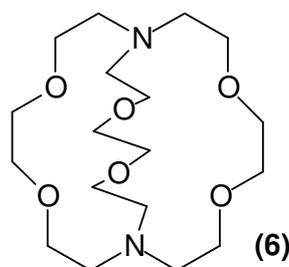


O uso de éteres-coroa como catalisadores de transferência de fase começou no início dos anos 70. Éter-18-coroa-6 **(2)**, éter dibenzo-18-coroa-6 **(3)**, éter dicroloexano-18-coroa-6 **(4)** e éter 15-coroa-5 **(5)** são os mais comumente utilizados em catálise de transferência de fase. Éteres-coroa que formem complexos com sódio e potássio são particularmente interessantes para CTF pois os sais destes metais são os mais freqüentemente utilizados em sínteses.⁴

O cátion potássio forma complexo mais facilmente com macrociclos de 18 membros **(2, 3 e 4)**, cujo diâmetro da cavidade é igual a 2,6 a 3,2 Å, correspondendo ao diâmetro do íon potássio 2,66Å. Éteres-coroa como 15-coroa-5 **(5)** (diâmetro da cavidade 1,7 a 2,2 Å) formam complexos estáveis com o cátion sódio (diâmetro 1,94 Å). A formação de um éter coroa lipofílico protege o cátion metálico permitindo a dissolução de sais orgânicos e inorgânicos em um meio não polar. A complexação do cátion causa um aumento na reatividade do ânion do par iônico devido a diminuição da interação cátion-ânion.⁴

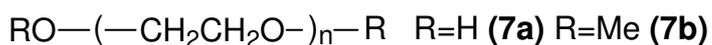


Éteres azamacrobicíclicos (criptandos), como 2,2,2-criptando (**6**) que é o criptando mais prontamente disponível, forma complexo muito estáveis (criptatos) com cátions de metais alcalinos. A interação cátion-ânion desses complexos é bastante baixa. Por isto, ânions de complexos criptatos são mais reativos que os complexos de éteres coroa.⁴



2.1.1.3. Poliéteres de cadeia aberta

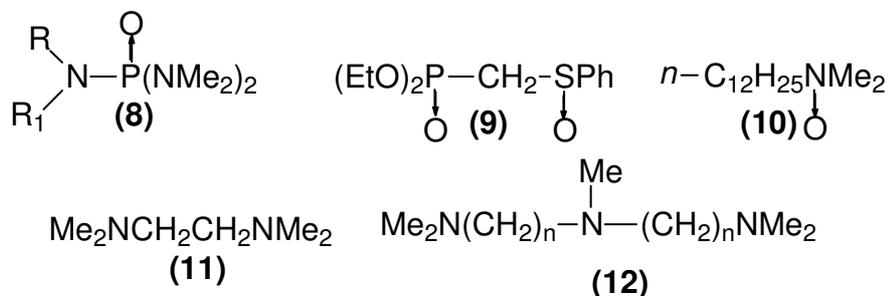
Poliéteres de cadeia aberta (podandos) têm sido usados como catalisadores de transferência de fase desde o meio da década de 70. Estes compostos são capazes de formar complexos estáveis com cátions de metais alcalinos e alcalino-terrosos por isto podem solubilizar estes sais metálicos em solventes de baixa polaridade. O exemplo representativo mais simples deste tipo de compostos, os polietilenoglicóis (PEG's, **7a**) e seus éteres dimetílicos (**7b**) são baratos e disponíveis.⁴



Embora as constantes de estabilidade dos complexos de éteres-coroa com cátions de metais alcalinos seja mais alta que seus complexos podandos, a atividade catalítica é comparável e, às vezes supera a dos éteres-coroa. Isto permite o uso de **7a** em várias reações bifásicas envolvendo íons, particularmente em sistemas sólido/líquido. Alguns estudos recentes nesta área incluem desidro-halogenação, condensação tipo-aldol, oxidação com permanganato, autooxidação, redução com boridreto e a preparação de triarilfosfatos.⁴

2.1.1.4. Outros Agentes de Transferência de Fase

Triamidas fosfóricas (**8**) contendo grupos hidrofóbicos, P,S-óxidos (**9**), N-óxidos (**10**) e poliaminas (**11** e **12**) possuem capacidade de solvatar cátions e são usados como catalisadores de transferência de fase.⁴



2.2. A Reação de C-Alquilação

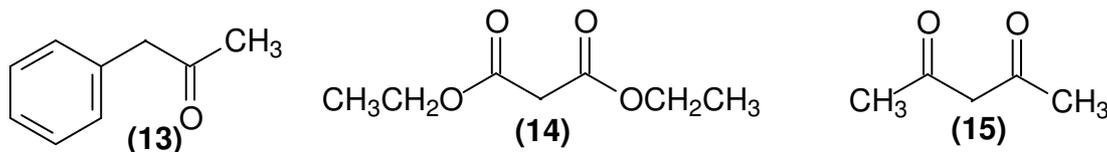
Devido ao seu grande interesse sintético, a alquilação de carbânions está entre as reações de Catálise de Transferência de Fase (CTF) mais extensivamente estudadas. Uma ligação típica carbono-hidrogênio de hidrocarbonetos não se dissocia facilmente em próton e carbânion. É necessária uma base extremamente forte para desprotonar a ligação C-H de um hidrocarboneto desativado ou a ligação C-H pode ser ativada por grupos retiradores de elétrons para estabilizar o carbânion formado. Exemplos de grupos ativantes para desprotonação das ligações C-H por hidróxido sob condições de CTF são carbonila, nitrila, imina, ou sulfona localizadas na posição α em relação a ligação C-H. O carbânion deve ser mais estabilizado se a ligação C-H, ativada por um dos grupos mencionados anteriormente, estiver também localizada em uma posição benzílica. Geralmente, a localização de uma ligação C-H em posição benzílica, como no tolueno, não fornece por si só estabilidade suficiente para ser desprotonada sob condições de CTF/ OH^- e não é alquilada.²

Em 1951 Jarrouse⁷ descobriu que fenilacetone nitrila pode ser alquilada por cloretos de etila e benzila na presença de base aquosa concentrada e TEBA (cloreto de trietilbenzilamônio). Esta reação foi então

desenvolvida e otimizada por Makosza, que estabeleceu sua generalidade. O método de CTF tem mostrado possuir muitas vantagens sobre a maioria dos métodos convencionais, que requerem não apenas bases caras (amideto de sódio, terc-butóxido de potássio, hidretos metálicos, etc), mas também solventes anidros (éter absoluto, benzeno, dimetilssulfóxido, dimetilformamida, etc). Em muitos casos CTF é mais simples que outros procedimentos, e devido a isto é altamente seletiva e fornece bons rendimentos de produtos puros. TEBA é um dos catalisadores mais utilizados para este tipo de reação.³

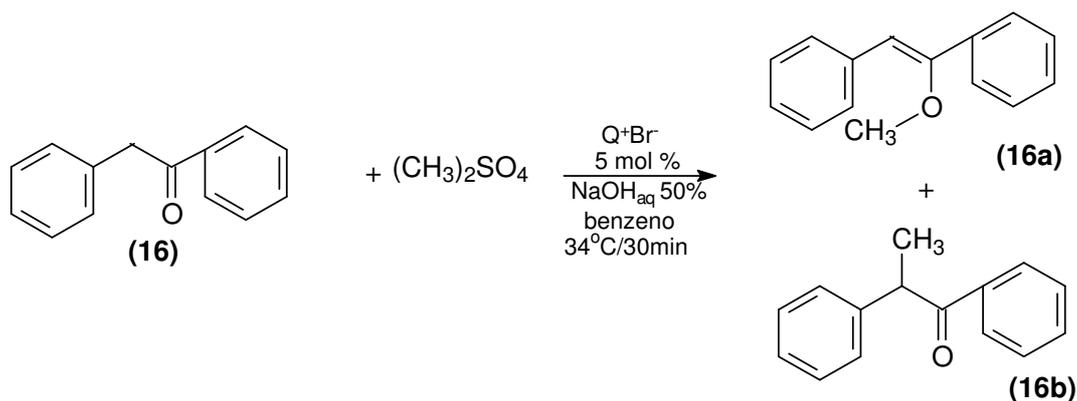
2.2.1. Alquilação de Cetonas

O caso geral de C-alquilação de cetonas ativadas via CTF é exemplificado pela reação da fenilacetona, **13**, com *n*-BuBr (90%) na presença de TEBA e sem solvente. O pK_a da fenilacetona é aproximadamente 17, e a velocidade da reação é provavelmente limitada pela velocidade de transferência de hidróxido. Assim a escolha de um cátion quaternário de amônio acessível, como trietilbenzilamônio, parece apropriado pois a estrutura orgânica do cátion Q⁺ influi, também, na reatividade do nucleófilo com o substrato orgânico. A interação entre o cátion e o ânion diminui com o aumento do raio iônico do cátion, fazendo com que o ânion fique mais disponível para atacar o substrato. Fenilacetona foi também C-alquilada por iodeto de metila pela “alquilação extrativa”. Esta técnica foi desenvolvida por Brandstrom e envolve a formação do sal quaternário de amônio do ânion orgânico utilizando quantidades estequiométricas de, por exemplo, hidrogenossulfato de tetrabutílamônio e fenilacetona na presença de 200 mol% de NaOH e extraído o resultante par iônico cátion quaternário de amônio – ânion orgânico de dentro de um solvente orgânico como diclorometano. A adição de iodeto de metila a fase orgânica isolada forneceu a fenilacetona monoalquilada em 92% de rendimento (na posição benzílica) em 10 minutos a temperatura ambiente. Sob condições idênticas, a β-dicetona dietil malonato, **14**, (pK_a = 13,3) foi monoetilada com iodeto de etila em 100% de rendimento e acetilacetona (pK_a = 9), **15**, foi monoetilada com iodeto de etila em 98,5% de rendimento.²



Desoxibenzoína (**16**) tem sido objeto de estudos mecanísticos de alquilação devido a sua facilidade e habilidade de monitorar a seletividade de C-/O-alquilação. O conceito de “acessibilidade” de cátions de ônio quaternários foi primeiro proposto baseada na reatividade e seletividade da alquilação de desoxibenzoína. Considerando seletividade, a desoxibenzoína sofre mais O-alquilação que fenilacetona e outras cetonas ativadas, desde que haja uma força conduzindo o enolato a conjugar com os grupos fenila. A seletividade C-/O-alquilação é afetada pela acessibilidade do cátion quaternário de amônio, hidratação, agente alquilante, concentração de NaOH, solvente e outros fatores (Esquema 5).²

Esquema 5

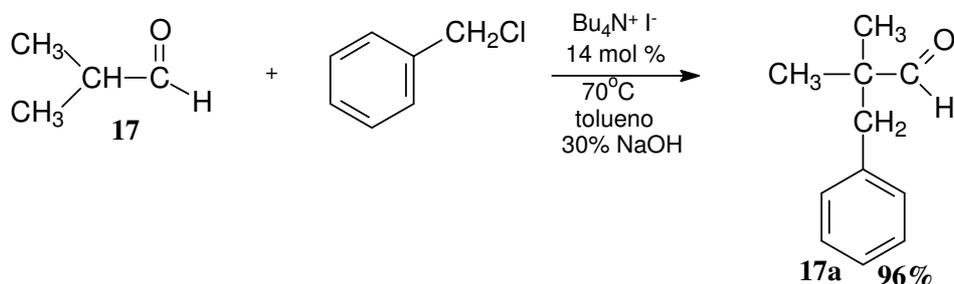


2.2.2. Alquilação de Aldeídos

O grupo C-H α a carbonila tem um pK_a de aproximadamente 20. Por isso, em princípio, aldeídos e cetonas, sem ativação especial, podem ser facilmente desprotonados sob condições de CTF/ OH^- . De fato, o aldeído impedido, isobutilaldeído (**17**), pode ser C-alquilado por cloreto de benzila, na presença de 14 mol % de iodeto de tetrabutilamônio e NaOH 30% em tolueno a 70°C produzindo o isobutiraldeído monobenzilado (**17a**) com rendimento de 96%, sem produtos aldol (Esquema 6). A escolha do contraíon iodeto pode ser

surpresa à primeira vista, mas provavelmente é um cocatalisador, convertendo o cloreto de benzila em iodeto de benzila, *in situ*.²

Esquema 6



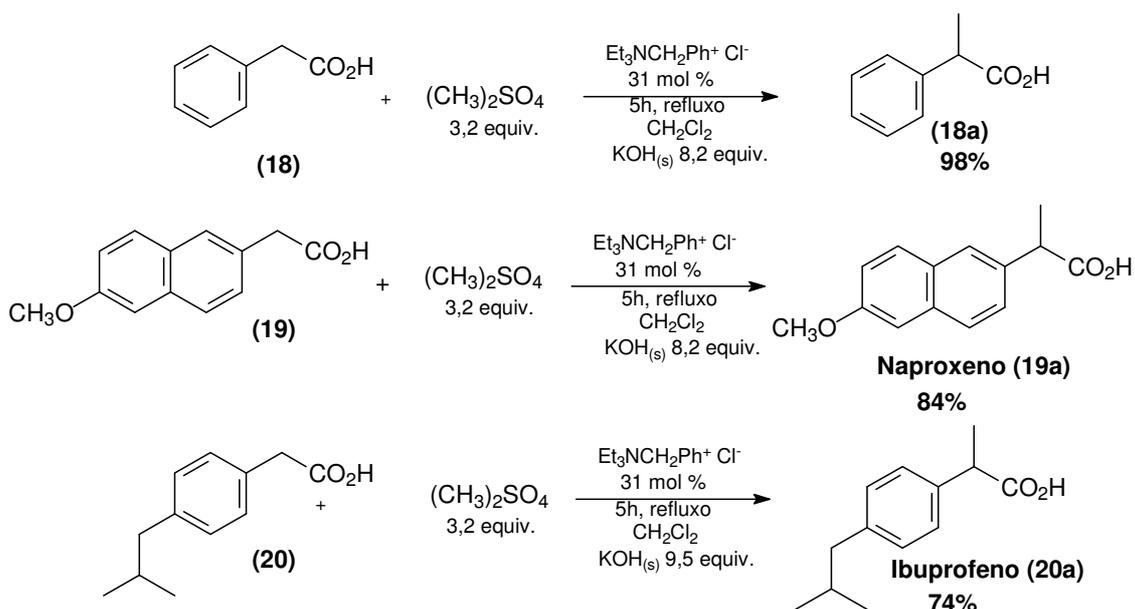
2.2.3. Alquilação de Ésteres e Ácidos Carboxílicos

Ligações C-H que estão localizadas α a grupos funcionais éster e ácido carboxílico podem ser alquiladas. Nestes casos, complicações podem surgir se o éster hidrolisar mais rápido que o carbono α possa ser alquilado. Além disso, ácidos carboxílicos tem valores de pK_a entre 4-5 (10^{15} vezes mais ácido que C-H α a carbonila desativada), e normalmente reagirá primeiro.²

Um estudo esclarecedor relatou a C-alkilação seletiva de ésteres malônicos, usando quantidades catalíticas de sais quaternários de amônio, o que minimiza a hidrólise. A chave para o sucesso desta reação (sem recorrer a “alkilação extrativa”) foi o uso de quantidade de água suficiente apenas para promover a reação (5-10 mol %), mas não bastante para promover a hidrólise. Outro fator chave foi a escolha de K_2CO_3 como base.²

Uma reação tripla em CTF muito interessante foi descrita para a C-alkilação do ácido fenilacético e derivados. O ácido fenilacético (18) reagiu com 3,2 equivalentes de sulfato de dimetila para produzir 98% do ácido α -monometilfenilacético (18a), na presença de 31 mol % de cloreto de trietilbenzilamônio, 10 equivalentes de $\text{KOH}_{(s)}$ e diclorometano como solvente. Nesta reação, o ácido carboxílico (próton mais ácido) é desprotonado primeiro e esterificado ao éster metílico, seguido pela desprotonação e C-alkilação na posição α e finalmente hidrolisado pelo excesso de KOH. Todas estas três

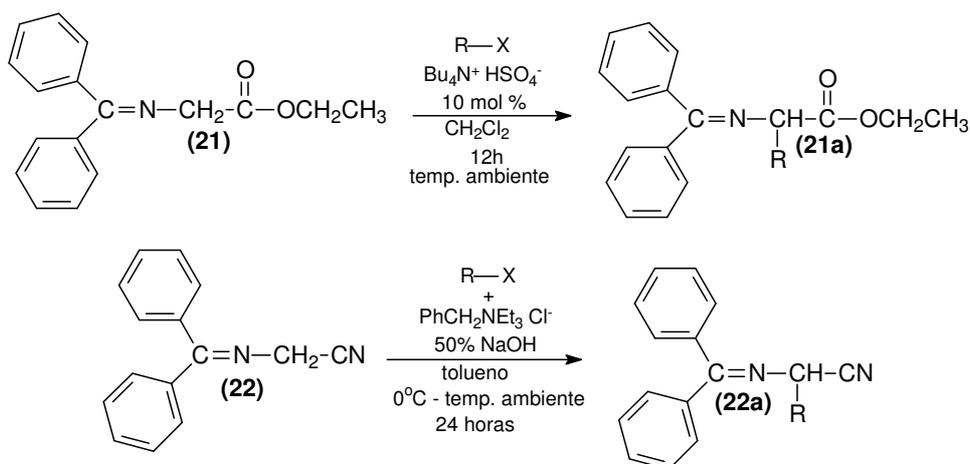
reações são de catálise de transferência de fase usando hidróxido. Naproxeno (**19a**) e Ibuprofeno (**20a**) são obtidos em 84% e 74% de rendimento, respectivamente, a partir do ácido 5-metoxinaftalenoacético (**19**) e ácido *p*-isobutilacético (**20**) (Esquema 7). A C-alkilação de grupos metileno desativados é provavelmente limitada pela velocidade de transferência de hidróxido; por isso, cloreto de trietilbenzilamônio foi uma escolha apropriada de catalisador.²

Esquema 7

2.2.4. Alquilação de Iminas

O'Donnell descreveu uma variedade de alquilações de grupos metilênicos ativados por uma imina e um éster (Esquema 8).⁸

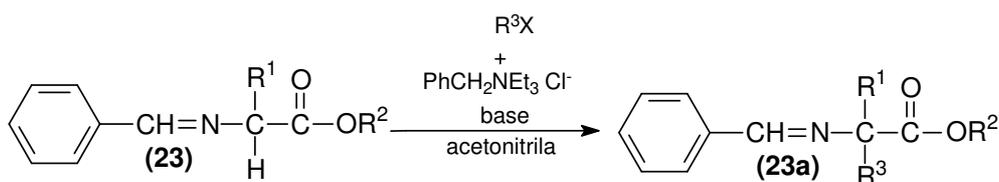
Esquema 8



Para o composto **21**, na maioria dos casos, apenas a monoalquilação foi obtida (59-89% de rendimento dependendo do haleto de alquila usado) seguida pela hidrólise de **21a**, para produzir o correspondente aminoácido. A C-alquilação via CTF foi comparada com a alquilação tradicional em solvente anidro e foram semelhantes em rendimentos contudo, a metodologia via CTF foi considerada muito mais simples e conveniente de ser realizada, e, além disso, o catalisador pôde ser reciclado (hidrogenossulfato de tetrabutylamônio). Os rendimentos foram melhorados (76-95%) quando o grupo metileno foi ativado pela imina e um grupo nitrila, composto **22**.⁹ Os catalisadores usados nestas reações foram hidrogenossulfato de tetrabutylamônio e cloreto de trietilbenzilamônio. Considerando a faixa de pK_a de iminas diativadas (14,5-24,3; a maioria 17-21, para uma ampla variedade de cetiminas e aldíminas ativadas por grupos benzila, éster e/ou nitrila), a reação deve ser limitada pela velocidade de transferência de hidróxido e, por isso cátions quaternários de amônio acessíveis foram boas escolhas para estas reações.²

Esta reação foi expandida para incluir a síntese de α -aminoácidos com dois diferentes grupos alquila, pelo uso de uma aldimina monoalquilada como material de partida (Esquema 9).²

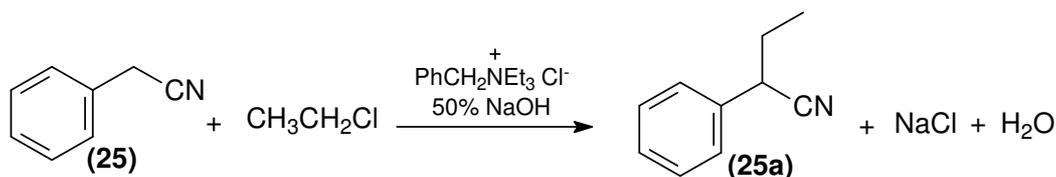
Esquema 9



2.2.5. Alquilação de Nitrilas

A reação de C-alkilação da fenilacetoneitrila (25) publicada por Makosza em 1965, pode ser considerada a reação pioneira para todas C-alkilações via CTF⁻/OH⁻. A etilação da fenilacetoneitrila pelo cloreto de etila (Esquema 10) foi sistemática e minuciosamente investigada sob várias condições.²

Esquema 10



Makosza sintetizou 18 sais quaternários de amônio acessíveis em altos rendimentos. O cátion trietilbenzilamônio foi subsequenteemente usado em milhares de reações. Makosza foi o primeiro a descobrir que a presença de iodeto (e perclorato) tornavam a reação mais lenta. Ele também mostrou que brometo de etila requer uma razão NaOH/substrato maior que cloreto de etila para levar a conversões mais altas. A uma razão molar de aproximadamente 4:1 NaOH/fenilacetoneitrila, uma reatividade máxima foi encontrada para ambos agentes alquilantes. Makosza, também, encontrou que a baixas concentrações de NaOH (30%), as conversões foram muito baixas, contudo as conversões foram maiores para brometo de etila que para cloreto de etila (provavelmente devido a maior reatividade do brometo de etila). Em concentrações maiores de NaOH (acima de 40%) conversões mais altas foram obtidas com cloreto de

etila em relação ao brometo de etila. Tal fato deve ser devido a maior nucleofilicidade do ânion fenilacetoneitrila (menos hidratação). A reação foi realizada sem solvente, pois os materiais de partida e produtos são líquidos. Esta é uma característica usual do processo. O acréscimo de solventes decresce a velocidade de reação, provavelmente devido a cinética mais lenta, devido a diluição.²

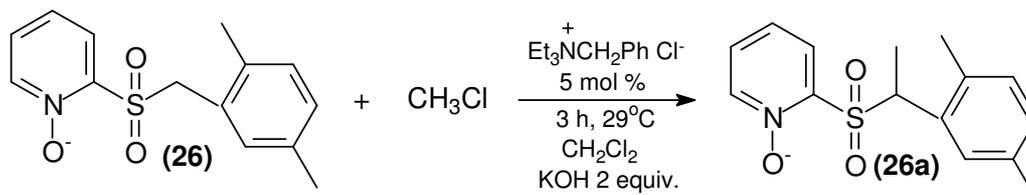
A etilação da fenilacetoneitrila (**25**), usando brometo de etila, foi o objeto de um estudo de perfil cinético. A alquilação na presença de brometo de tetrabutilamônio foi altamente dependente de agitação, e a velocidade de alquilação foi linearmente dependente da concentração de fenilacetoneitrila e do agente alquilante. A velocidade de alquilação foi também muito dependente da concentração de hidróxido.²

2.2.6. Alquilação de Sulfonas

Sulfonas são importantes compostos como produtos e como intermediários. As sulfonas, com hidrogênios ácidos o suficiente para serem desprotonadas sob condições de CTF/OH (pK_a da dimetilsulfona = 23), e os carbânions resultantes são nucleofílicos e reagem com eletrófilos levando a formação de novas ligações C-C. Depois da alquilação, adição de Michael, etc., o composto desejado pode ser obtido pela remoção do grupo SO_2 por redução, eliminação ou substituição.²

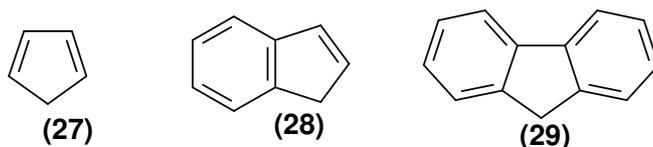
Uma patente descreve a C-alquilação de uma benzilssulfona ativada (**26**) com cloreto de metila na presença de 5 mol % de cloreto de trietilbenzilamônio, diclorometano, e dois equivalentes de KOH em 94% de rendimento (Esquema 11).²

Esquema 11



2.2.7. Hidrocarbonetos

Hidrocarbonetos ativados, como ciclopentadieno (**27**) ($pK_a = 15$), indeno (**28**) ($pK_a = 21$) e fluoreno (**29**) ($pK_a = 23$), podem ser desprotonados sob condições de CTF/OH. Os carbânions formados destes hidrocarbonetos podem sofrer reações como oxidação, deuterização, e C-alkilação com vários graus de dificuldade.



Ciclopentadieno (**27**) e indeno (**28**), foram facilmente C-alkilados na presença de NaOH aquoso e cloreto de trietilbenzilamônio. Usando dialoalcanos como agentes alkilantes, foram obtidos altos rendimentos para uma ampla variedade de spiro C-alkilações de ciclopentadieno (**27**) quando foram usados solventes apolares. A eliminação predominou quando solventes polares foram usados. Makosza foi o primeiro capaz de alkilar fluoreno (**29**), na presença de NaOH 50% e cloreto de trietilbenzilamônio (80% de rendimento do produto dibenzilado) mas precisou adicionar 5% de dimetilssulfóxido e a reação ocorreu a temperaturas que variaram entre 70-90°C. Fluoreno (**29**) pode ser facilmente desprotonado a temperatura ambiente (80% da deuterização é completada em 6 minutos na presença de 16,1M NaOD/D₂O e 5 mol % de cloreto de trietilbenzilamônio), possibilitando a ocorrência de C-alkilação na presença de NaOH pulverizado, 5 mol % de cloreto de trietilbenzilamônio, 2,5 equivalentes de sulfato de dimetila, nitrogênio

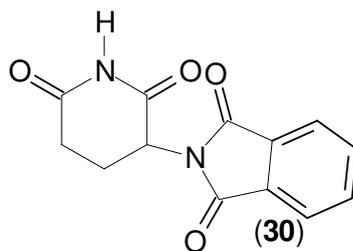
(para prevenir oxidação a fluorenona) em benzeno para produzir 85% de 9-metilfluoreno e 15% de 9,9-dimetilfluoreno após 18h à temperatura ambiente.²

Ciclopentadieno (**27**) surpreendentemente sofreu alquilação com brometo de *tert*-butila na presença de 50% KOH e Aliquat 336 para produzir 44% de uma mistura de ciclopentadieno mono e dialquilados. É sabido previamente que um composto como brometo de *tert*-butila deve sofrer deshidro-halogenação o que exclui a alquilação.²

2.3. Síntese Orgânica Assimétrica

O grande interesse pela síntese orgânica assimétrica é devido à importância de compostos enantiomericamente puros possuírem atividades biológicas. Muitas drogas quirais possuem dois ou mais estereoisômeros, que do ponto de vista da atividade biológica são consideradas como substâncias distintas. Por exemplo, apenas o estereoisômero dextrorotatório do ácido tartárico é metabolizado pela *penicillium glaucum*; o (+)-acetil- β -metilcolina apresenta 230 vezes mais atividade muscular que seu enantiômero; o (+)-ácido ascórbico tem propriedades escorbútica, mas seu enantiômero levorotatório é inativo; a atividade herbicida do ácido α -fenóxi-propriônico reside predominantemente no enantiômero *R*.¹⁰

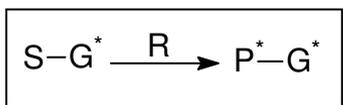
Um exemplo clássico da diferença de atividades biológicas de estereoisômeros ocorreu na década de 1960 quando foi implantada no mercado a droga talidomida, **30**, como um poderoso tranqüilizante. O enantiômero *S* age realmente como tranqüilizante, mas seu enantiômero *R* causa distúrbios fetais. Como nessa droga estavam presentes os dois enantiômeros em proporções iguais, ocorreram vários transtornos com conseqüências catastróficas nessa época.¹⁰



Diante das diferentes atividades de estereoisômeros, os químicos procuraram sintetizar compostos com alta pureza enantiomérica, para só assim testarem suas atividades biológicas.

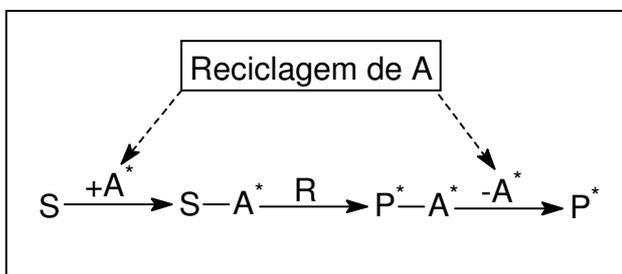
A síntese assimétrica supõe a formação de um novo centro estereogênico sob influência quiral, segundo quatro métodos fundamentais:¹¹

- De primeira geração, em que a reação é direcionada por uma unidade estereogênica já presente no substrato quiral:



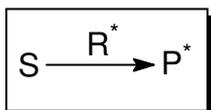
S = substrato; G* = grupo quiral; R = reagente; P* = produto quiral

- De segunda geração, que supõe a utilização de um auxiliar quiral, temporariamente incorporado ao substrato:

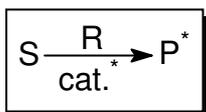


A* = auxiliar quiral

- De terceira geração, que utilizam reagentes quirais:



- De quarta geração, que fazem uso de catalisadores quirais:



Este quarto método apresenta vantagens inerentes a métodos catalíticos, como: aceleração cinética, altos rendimentos e condições brandas.

2.4. Catálise de Transferência de Fase Assimétrica

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método reacional que consiste reagir um substrato dissolvido em uma fase orgânica com um reagente presente numa outra fase (aquosa ou sólida) por intermédio de um agente transferidor denominado catalisador de transferência de fase.²⁻⁴ Quando estes catalisadores são opticamente ativos, deparamos com uma catálise de transferência de fase assimétrica, pertencendo ao método de quarta geração da síntese assimétrica.

Reações catalíticas assimétricas apresentam vantagens sobre processos catalíticos normais, tais como: aceleração cinética, altos rendimentos, condições brandas e possibilidades de processos contínuos, bem como a utilização de quantidade catalítica do meio quiral, geralmente de alto custo. Além das vantagens supracitadas, a CTF assimétrica apresenta vantagens adicionais devido à facilidade de preparação dos catalisadores, sais de amônio quaternário quirais, que são, geralmente, bons catalisadores enantiosseletivos.

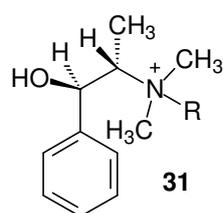
2.4.1. Catalisadores de Transferência de Fase Assimétrica – Sais de Amônio Quirais

O uso de sais de amônio quirais como catalisadores de transferência de fase assimétrica teve início a partir da década de 70, e desde então os estudos sobre indução assimétrica promovidos por esses tipos de catalisadores

vem aumentando de forma progressiva, como também a síntese de novos catalisadores.

Cabe ressaltar que apenas a demanda estérica, ou seja a presença de um centro estereogênico não garante a enantiosseletividade de uma reação. Por exemplo, o brometo de (+)-trietil(2-metilbutil)amônio e o brometo de (+)-dibenziletil(isopropilcanfilmetil)-amônio catalisaram a reação entre $C_6H_5CH(OH)Me$ e Me_2SO_4 , produzindo $C_6H_5CH(OMe)Me$, porém de forma racêmica.¹² Um pré-requisito para uma boa indução assimétrica é também a existência de um arranjo conformacional compacto e rígido entre catalisador quiral e substrato.³⁻⁴

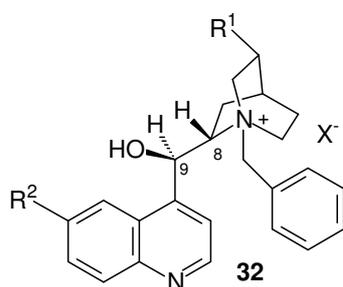
Crick e Halpen¹³ publicaram uma breve revisão do desenvolvimento e recentes avanços dos sais de amônio quirais como catalisadores de transferência de fase. Nesta revisão eles citam a classificação dos catalisadores de transferência de fase segundo O'Donell, Figura 1-4, a saber: i) catalisadores derivados da efedrina **31** e cinchona **32** e **33** com hidroxila livre, foram classificados como catalisadores de primeira geração; ii) catalisadores derivados de alcalóides cinchona **32** e **33** com hidroxila protegida, foram classificados como catalisadores de segunda geração; iii) catalisadores derivados de alcalóides da cinchona contendo um grupo metilantracênico **34**, conhecidos como catalisadores de Corey, foram classificados como de terceira geração e iv) catalisadores de amônio quaternário com simetria C_2 **35**, também conhecidos como catalisadores de Maruoka, foram classificados como de quarta geração.



31

- 31a:** brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio
31b: brometo de *N*-dodecil-*N*-metilefedrínio
31c: brometo de *N*-(*p*-nitrobenzil)-*N*-metilefedrínio
31d: brometo de *N*-(*p*-trifluorobenzil)-*N*-metilefedrínio
31e: cloreto de *N*-(*p*-metoxibenzil)-*N*-metilefedrínio
31f: cloreto de *N*-(*m*-metoxibenzil)-*N*-metilefedrínio

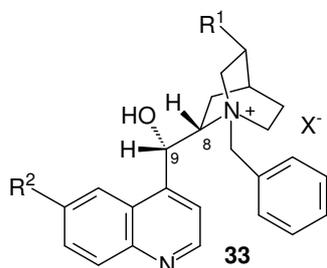
X ⁻	R
Br	PhCH ₂
Br	n-C ₁₂ H ₂₅
Br	<i>p</i> -NO ₂ PhCH ₂
Br	<i>p</i> -CF ₃ PhCH ₂
Cl	<i>p</i> -MeOPhCH ₂
Cl	<i>m</i> -MeOPhCH ₂



32

- 32a:** cloreto de *N*-benzilquinínio
32b: cloreto de *N*-benzilcinchonidínio
32c: cloreto de *N*-benzildiidroquinínio
32d: cloreto de *N*-benzildiidrocinchonidínio

X ⁻	R ¹	R ²
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H
Cl	C ₂ H ₅	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₅	H

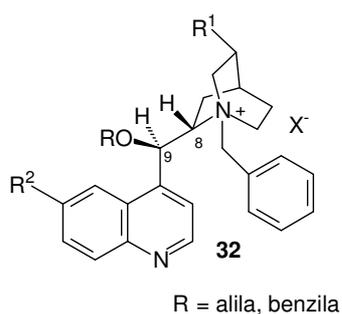


33

- 33a:** cloreto de *N*-benzilquinidínio
33b: cloreto de *N*-benzilcinchonínio
33c: cloreto de *N*-benzildiidroquinidínio
33d: cloreto de *N*-benzildiidrocinchonínio

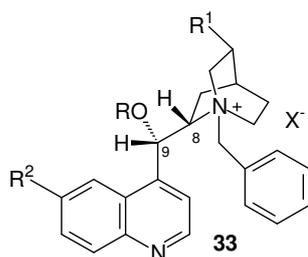
X ⁻	R ¹	R ²
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H
Cl	C ₂ H ₅	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₅	H

Figura 1: Primeira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da efedrina e cinchona.



- 32a:** cloreto de *N*-benzilquinínio
32b: cloreto de *N*-benzilcinchonidínio
32c: cloreto de *N*-benzildiidroquinínio
32d: cloreto de *N*-benzildiidrocinchonidínio

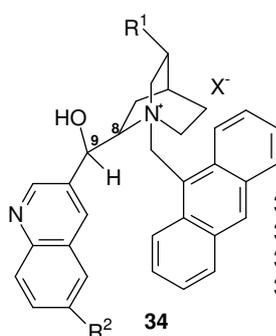
X ⁻	R ¹	R ²
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H
Cl	C ₂ H ₅	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₅	H



- 33a:** cloreto de *N*-benzilquinidínio
33b: cloreto de *N*-benzilcinchonínio
33c: cloreto de *N*-benzildiidroquinidínio
33d: cloreto de *N*-benzildiidrocinchonínio

X ⁻	R ¹	R ²
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H
Cl	C ₂ H ₅	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₅	H

Figura 2: Segunda geração dos catalisadores quirais de CTF



- 34a:** cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-(9-metilantraceni)quinínio
34b: cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-(9-metilantraceni)cinchonidínio
34c: cloreto de (8*R*,9*S*)-*N*-(9-metilantraceni)quinidínio
34d: cloreto de (8*R*,9*S*)-*N*-(9-metilantraceni)cinchonínio

X ⁻	R ¹	R ²
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H
Cl	C ₂ H ₃	OCH ₃
Cl	C ₂ H ₃	H

Figura 3: Terceira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona com substituinte 9-metilantraceni (catalisadores de Corey).

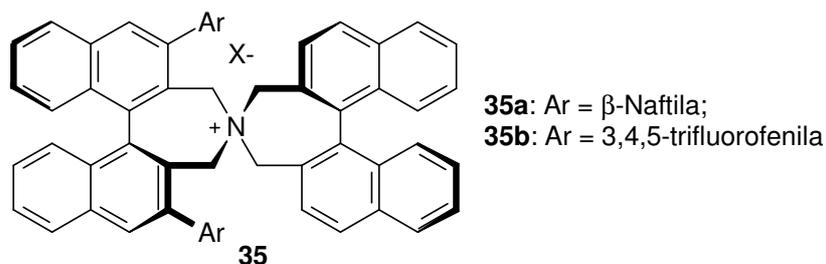


Figura 4: Quarta geração dos catalisadores quirais de transferência de fase: Catalisadores com simetria C_2 (catalisadores de Maruoka).

2.4.2. Mecanismo Geral da Catálise de Transferência de Fase Assimétrica

Dois sistemas reacionais representativos podem ser considerados para formação de ligações carbono-carbono *via* CTF usando catalisadores quirais. Uma envolve a funcionalização de grupos metileno ou metino ativos, sob condições básicas típicas. Esta reação geralmente segue um mecanismo interfacial. A maioria das transformações assimétricas bem sucedidas sob condições de CTF pertence a esta categoria. A alquilação de um grupo metileno ativo, especialmente a base de Schiff glicinato (**36**), é selecionada para ilustrar os parâmetros cruciais e problemas chave em reações semelhantes. Como descrito na Figura 5, o primeiro passo da alquilação é a desprotonação interfacial do carbono α de (**36**) com base (MOH), para dar o correspondente enolato metálico (**37**), que fica na interface. A subsequente troca do ânion com o catalisador quiral ($Q^+ X^-$) gera um enolato de ônio quiral lipofílico (**38**). Esta etapa resulta no enolato sendo inserido na fase orgânica, onde reage com o haleto de alquila para fornecer o produto monoalquilado opticamente ativo (**39**), com concomitante regeneração do catalisador. Este tipo de reação é bem sucedido apenas se o cátion de ônio quiral (Q^+) puder levar à geração de um enolato de ônio quiral altamente reativo (**38**), através de troca iônica suficientemente rápida e efetiva, protegendo uma das faces enantiotópicas do ânion enolato. Inicialmente o catalisador minimiza a intervenção da alquilação direta do enolato metálico para dar o racemato e, depois, controla rigorosamente a estereoquímica absoluta do produto. Um importante assunto adicional a ser considerado é o efeito das condições

fortemente básicas, que poderiam inicialmente causar a decomposição do catalisador, embora a hidrólise do substrato (porções éster e imina), racemização do produto e dialquilação poderem, também, ser problemáticas. Processos indesejáveis semelhantes, associados com os materiais de partida e produtos podem ser evitados pela escolha apropriada de grupos de proteção. Em geral, o tipo de sistema de transferência de fase (líquido-líquido ou sólido-líquido) e outras variáveis reacionais (base, solvente, temperatura, concentração do substrato e velocidade de agitação) podem ser ajustados para otimizar as reações.¹⁴

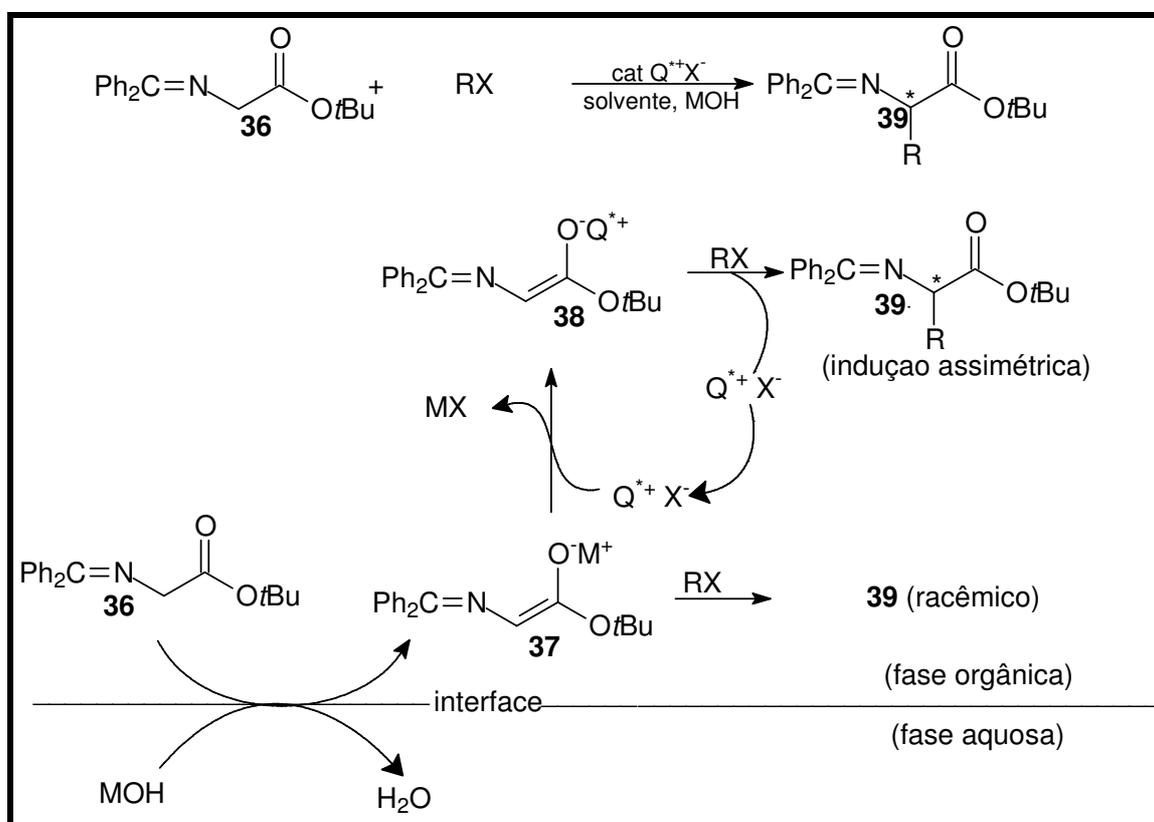


Figura 5: Mecanismo geral para a alquilação assimétrica de compostos metilênicos ativos, com uma base de Schiff usada como exemplo.

Outro sistema relativamente menos estudado é a adição nucleofílica de um ânion orgânico ou inorgânico sem um centro pró-quiral a eletrófilos pró-quirais (Figura 6). Nestas reações um mecanismo de extração está em vigor. O ânion é usado como solução aquosa ou sal inorgânico sólido, e é transferido

para a fase orgânica como um par iônico quiral pela troca iônica com o catalisador. Em seguida, reage com um eletrófilo pró-quiral, e um novo centro estereogênico é criado. A epoxidação assimétrica de cetonas α,β -insaturadas usando solução aquosa de hipoclorito de sódio representa um exemplo típico (Figura 6). O ônio quiral hipoclorito ($Q^{*+} OCl^-$) é responsável pela discriminação enantiotópica da enona pró-quiral **40**. O valor de pH da reação é aproximadamente neutro, então a possibilidade de reações laterais é consideravelmente reduzida.¹⁴

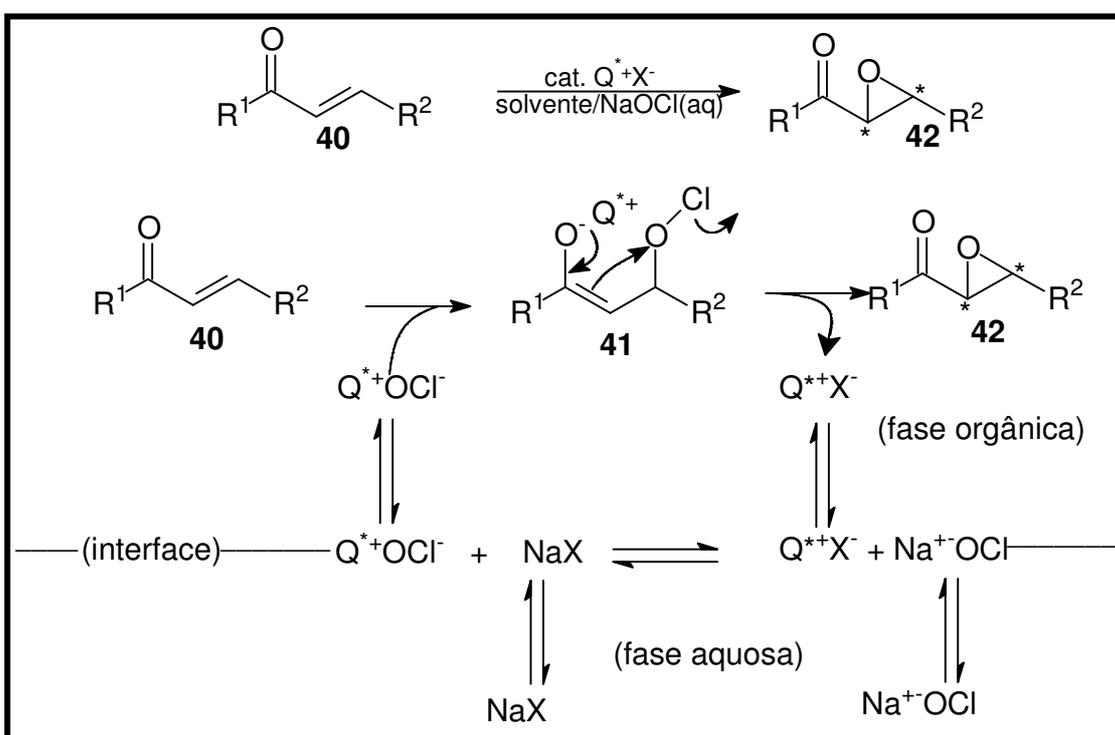


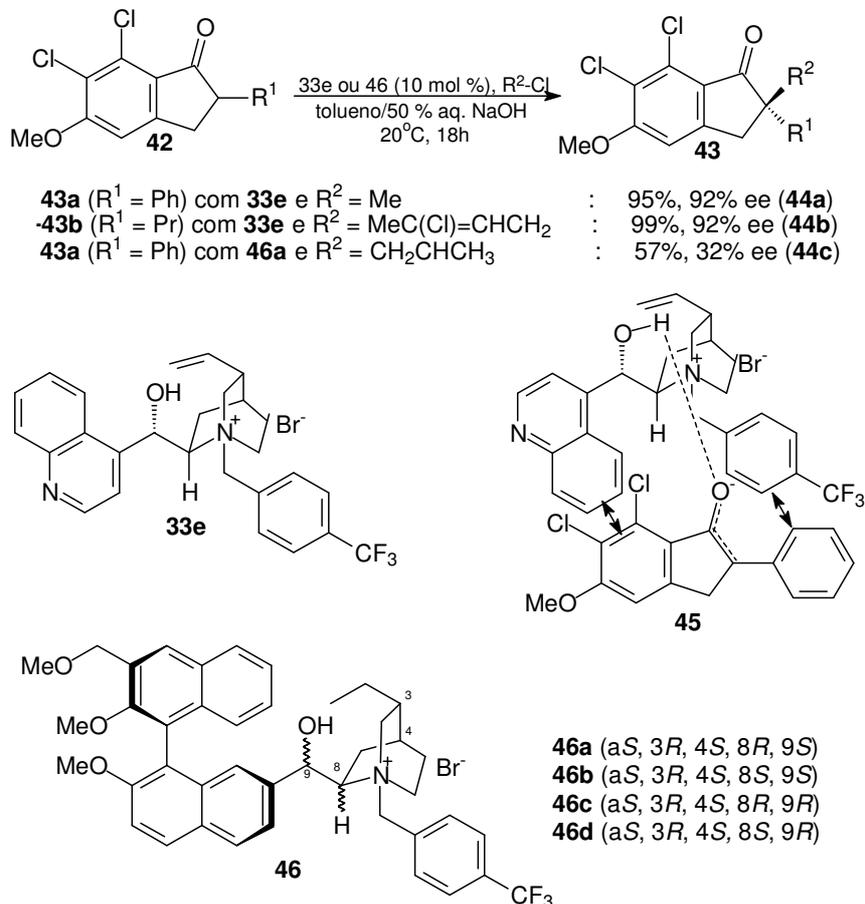
Figura 6: Mecanismo geral para adição nucleofílica de ânions a eletrófilos pró-quirais, com a epoxidação assimétrica de cetonas α,β -insaturadas como exemplo.

É necessário que o catalisador tenha uma estrutura apropriada para que o cátion quiral (Q^{*+}) reconheça as faces enantiotópicas do eletrófilo reagente.¹⁴

2.5. Reação de Alquilação via Catálise de Transferência de Fase Assimétrica

A alquilação de compostos metilênicos ativos ocupa a posição central no campo da Catálise de Transferência de Fase Assimétrica, e seu desenvolvimento se deu pelo estudo pioneiro do grupo de pesquisa da Merck em 1984, em que Dolling e colaboradores¹⁵⁻¹⁶ utilizaram o sal de amônio quaternário derivado da cinchonina **33e**, como catalisador, para a metilação do derivado da fenilindanona **42a**, sob condições de catálise de transferência de fase líquido-líquido (tolueno/NaOH_{aq} 50%) e obtiveram o correspondente produto alquilado **43a** em excelente rendimento e alto excesso enantiomérico (Esquema 12). O autor realizou estudos sistemáticos desta reação e propôs a formação de um par iônico rígido **45**, através de ligações de hidrogênio bem como interações eletrostáticas π - π . A efetividade do catalisador foi também demonstrada na reação do análogo α -propílico **43b** com 1,3-dicloro-2-buteno.¹⁷

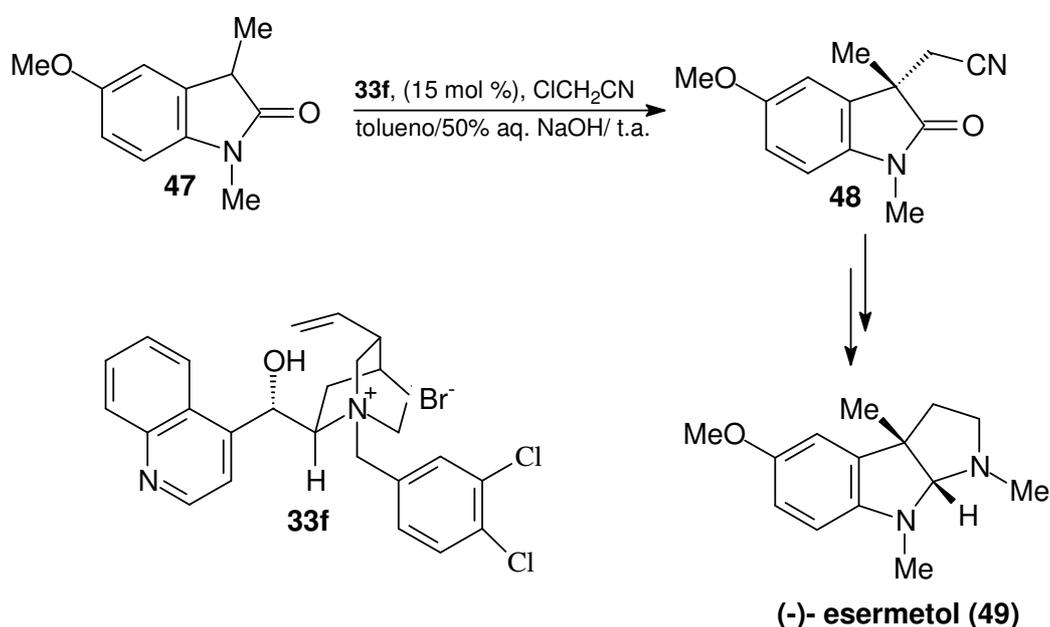
Esquema 12



Ducry e Diederich¹⁸ sintetizaram uma série de brometos de amônio quirais **45a-d** que incorporaram o fragmento quinuclidinometanol de alcalóides da cinchona e uma porção 1,1'-binaftila. A habilidade destes compostos funcionarem como catalisadores de transferência de fase na alilação assimétrica de **43a** sob condições semelhantes foram avaliadas. Estes estudos revelaram que, sem nenhuma otimização, **46a** foi superior aos outros três catalisadores diastereoisoméricos **46b-d**, no entanto, ambos, rendimento químico e excesso enantiomérico de **44c** foram insatisfatórios. (Esquema 12).

Esta estratégia de alquilação via CTF foi aplicada com sucesso para a cianometilação assimétrica de oxindol **47** pelo uso do catalisador **33f**, contendo o grupo 3,4-diclorofenilmetila ligado ao átomo de nitrogênio. Esta reação permite uma síntese simples e estereosseletiva do (-)-esermetol **49**, um precursor de um agente anticolinesterase clinicamente usual, a (-)-fisostigmina. (Esquema 13).¹⁹

Esquema 13



2.6. Síntese Assimétrica de α -aminoácidos e seus derivados

Aminoácidos opticamente ativos desempenham um papel chave na área de pesquisa e preparação de produtos farmacêuticos e agroquímicos, como peptídeos, proteínas e muitos outros produtos naturais. Além disso, aminoácidos são fontes usuais de substratos quirais, auxiliares e catalisadores em vários campos da química orgânica moderna. Por isso, o desenvolvimento de metodologias eficientes e práticas para obtenção de aminoácidos naturais e não-naturais é uma das mais importantes áreas da química orgânica. Dentro da classe dos aminoácidos não-naturais existem os α , β , γ -substituídos como os mais conhecidos. Destes, os α -substituídos são os mais abundantes. Na literatura são encontrados vários trabalhos que descrevem a síntese de aminoácidos opticamente ativos, e que podem ser divididos em quatro principais categorias: usando substratos quirais, reagentes quirais, auxiliares quirais e catalisadores quirais. Dentre as quatro categorias, a síntese assimétrica usando catalisadores quirais apresenta maiores vantagens sobre outros métodos sintéticos, pois uma pequena quantidade de material quiral pode produzir grandes quantidades de produtos enantiomericamente enriquecidos ou puros.²⁰

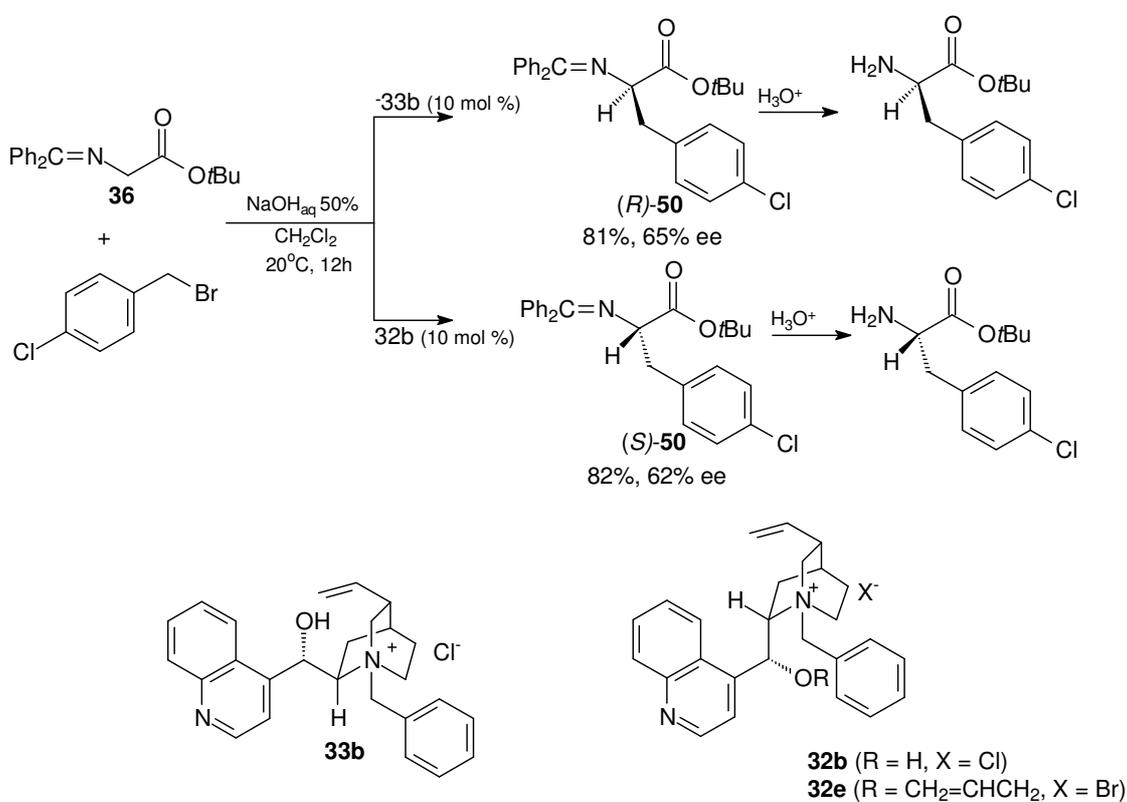
A catálise de transferência de fase tem sido reconhecida como uma metodologia prática para síntese orgânica, devido à sua simplicidade operacional, altos rendimentos, condições reacionais brandas, uso de reagentes e solventes seguros e baratos, considerações de segurança, preocupações ambientais, e possibilidade de conduzir reações em larga escala. Além disso, quando um catalisador de transferência de fase quiral é utilizado, produzindo novos centros estereogênicos, as reações podem ocorrer estereosseletivamente para produzir produtos opticamente ativos.²⁰

Uma das mais bem-sucedidas utilizações da catálise de transferência de fase assimétrica até o momento é a preparação de derivados de α -aminoácidos não-naturais.

Em 1989, cinco anos após o trabalho pioneiro do grupo de pesquisa da Merck,¹⁵ o mesmo tipo de catalisador foi utilizado com sucesso para a síntese assimétrica de α -aminoácidos por O'Donnell et al.,²¹ que usou a base de Schiff **36** como substrato chave.

A alquilação de **36** ocorreu lentamente sob condições de CTF, com cloreto de *N*-(benzil)-cinchonínio **33b** (catalisador de segunda geração) como catalisador, para fornecer o produto (*R*)-**50** em bons rendimentos e moderada enantiosseletividade. (Esquema 14).

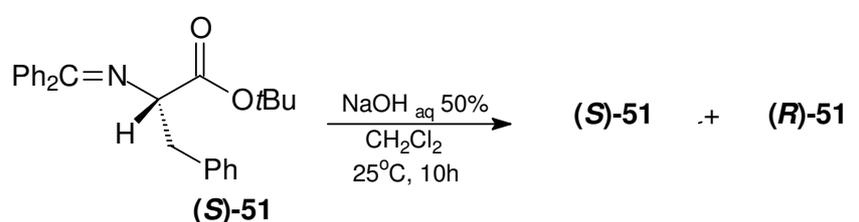
Esquema 14



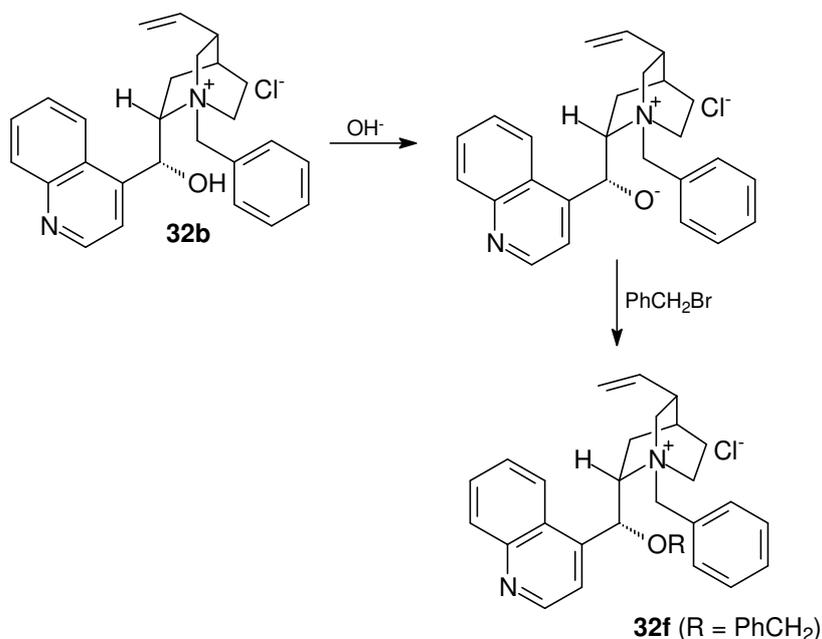
Pela simples mudança para o derivado da cinchonidina – catalisador derivado **32b**, o produto pôde ser obtido com configuração absoluta oposta (*S*) mas com grau similar de enantiosseletividade. A otimização com o catalisador **32e** (catalisador de segunda geração) com hidroxila protegida, aumentou a enantiosseletividade para 81% de excesso enantiomérico (e.e.). Uma única recristalização e subsequente desproteção de **50** forneceu o aminoácido opticamente puro.

Um aspecto importante desta reação é a formação seletiva do produto monoalquilado **51**, sem concomitante produção do produto dialquilado indesejável.²² Este efeito resulta do fato da acidez do próton α restante de **50** ser muito menor (comparado ao de **36**). Esta acidez reduzida também é crucial para assegurar a estabilidade configuracional do centro estereogênico α recém criado sob as condições reacionais. De fato, a exposição da base de Schiff opticamente pura (**S**)-**51** a condições típicas de alquilação sem o haleto de alquila, não causa racemização independente da adição do catalisador de transferência de fase. ($\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$, Esquema 15)

Esquema 15



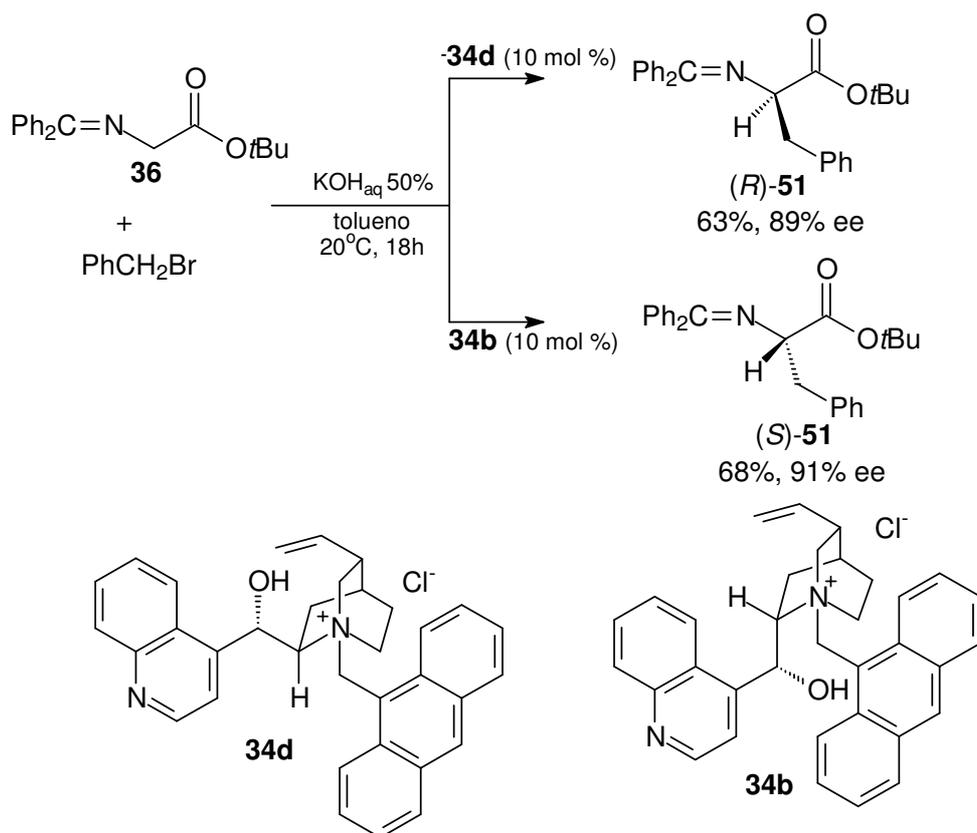
sem catalisador e sem haleto de alquila	100%	0%
com $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$ (10 mol %)	100%	0%
com 32b	65%	35%
com 32b e PhCH_2Br (1,2 equiv.)	100%	0%
com 32f	100%	0%



Entretanto, um produto similar do experimento de racemização na presença de **32b** mostrou a formação de 35% de (*R*)-**51** em duas horas, e então não ocorreu mais racemização. Além do mais, nenhuma racemização foi detectada se um haleto de alquila como brometo de benzila esteve presente durante a reação com **32b**. Estes resultados sugeriram que a racemização de (*S*)-**51** foi controlada pelo alcóxido de amônio orgânico solúvel, e sua benzilação *in situ* gera o brometo de amônio **32f**, um possível catalisador ativo na alquilação assimétrica via CTF de **36**.²³

Em 1997, Lygo et al.²⁴ desenvolveram os sais *N*-antracenilmetilamônio (catalisadores de terceira geração) **34d** e **34b** e aplicaram na alquilação assimétrica via CTF para sintetizar α -aminoácidos com enantiosseletividade muito alta (Esquema 16).

Esquema 16



Ao mesmo tempo Corey et al.²⁵ apresentaram resultados iniciais de uma pesquisa que relaciona fatores geométricos do catalisador responsáveis pela enantiosseletividade em CTF, obtidos através da análise de dados de difração de raios-X. Dessa forma, sais de amônio quaternário derivados da cinchona se mostraram ideais por terem uma das faces do tetraedro centrado no nitrogênio N⁺ totalmente bloqueada pelo seu próprio sistema de anéis (Figura 7a). Estes autores descobriram que a ligação do grupo 9-metilantracenila com o nitrogênio do alcalóide cinchona, leva a um sal de amônio quaternário de geometria bem definida em que uma segunda face do tetraedro em torno do N⁺ é impedida pela sub-unidade 9-antracênica. A terceira face do tetraedro pode ser efetivamente protegida simplesmente por ligação de um grupo alila ou benzila ao grupo hidroxila secundário (Figura 7b). A quarta face do tetraedro fica suficientemente livre para permitir o contato entre o substrato e o catalisador através de interações de van der Waals.

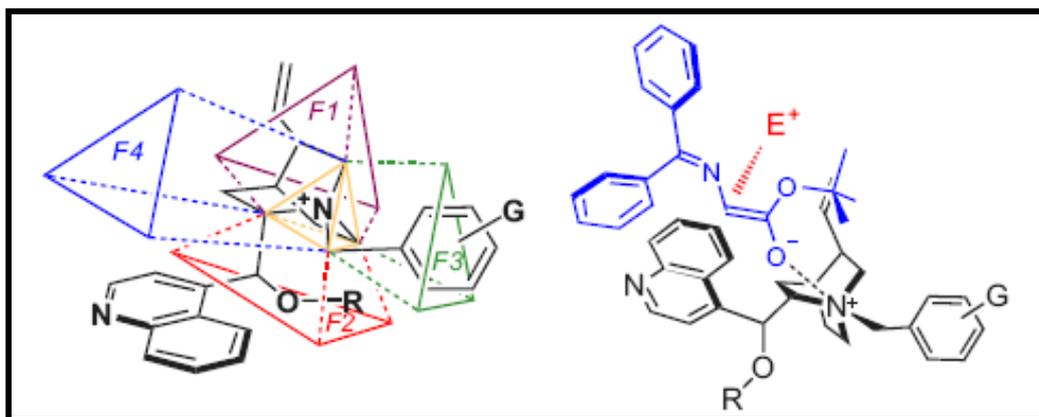


Figura 7a: Origem da estereosseletividade de sais de amônio quaternários derivados da cinchona.

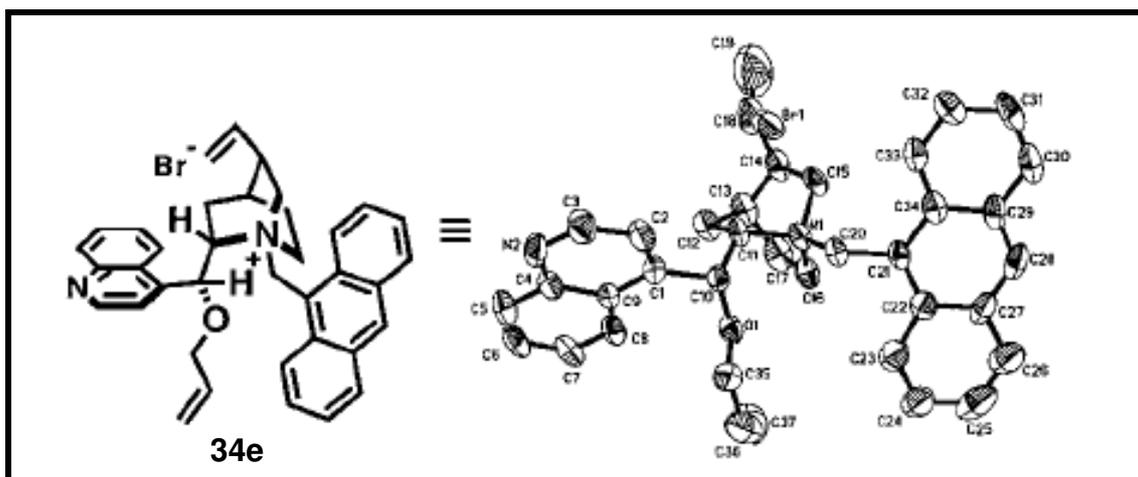
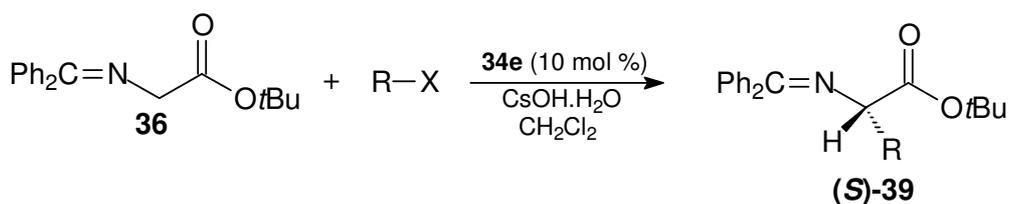


Figura 7b: Estrutura ORTEP do brometo de O-(9)-alil-N-(9-metilantracenil)cinchonidínio **34e**.

Para uma investigação inicial da eficiência do catalisador **34e**, os autores realizaram alquilações do enolato derivado do éster t-butilico da imina glicínica **36** com vários agentes alquilantes (Esquema 17). Utilizou-se o hidróxido de cério monohidratado como base para minimizar a quantidade de água na fase orgânica (CH_2Cl_2) e permitir o uso de baixas temperaturas (-60°C a -78°C).

Esquema 17



Os resultados de e.e. foram de até 99,5%, o que é uma indicação da eficiência do catalisador **34e**. A alta enantiosseletividade de tais reações é justificada pela ocorrência de um par iônico altamente organizado, como ilustrado na Figura 8.

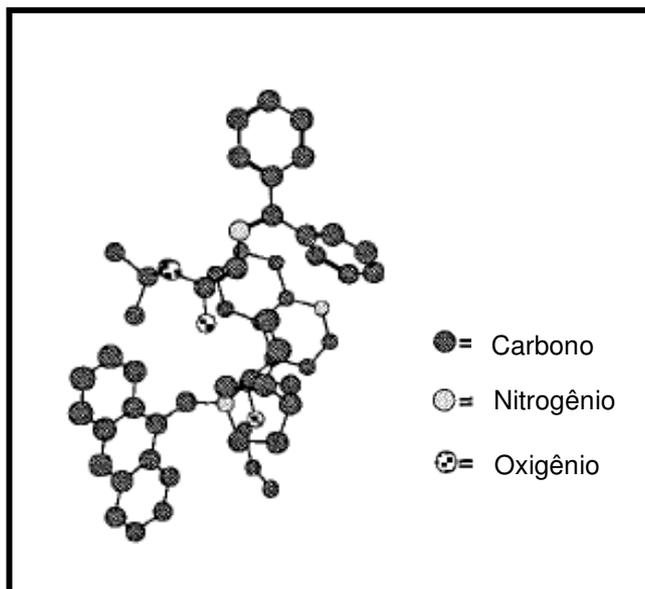


Figura 8: Representação tridimensional do arranjo preferido do par iônico formado por **34e** e o enolato da base de Schiff **36**.

Esta alquilação procedeu via um estado de transição onde o caminho da reação ocorre através da interação compactada do par iônico (cátion do catalisador e o enolato) (Figura 8) com geometria estável, favorecendo um ataque do eletrófilo pela face *Si* do enolato no par iônico.

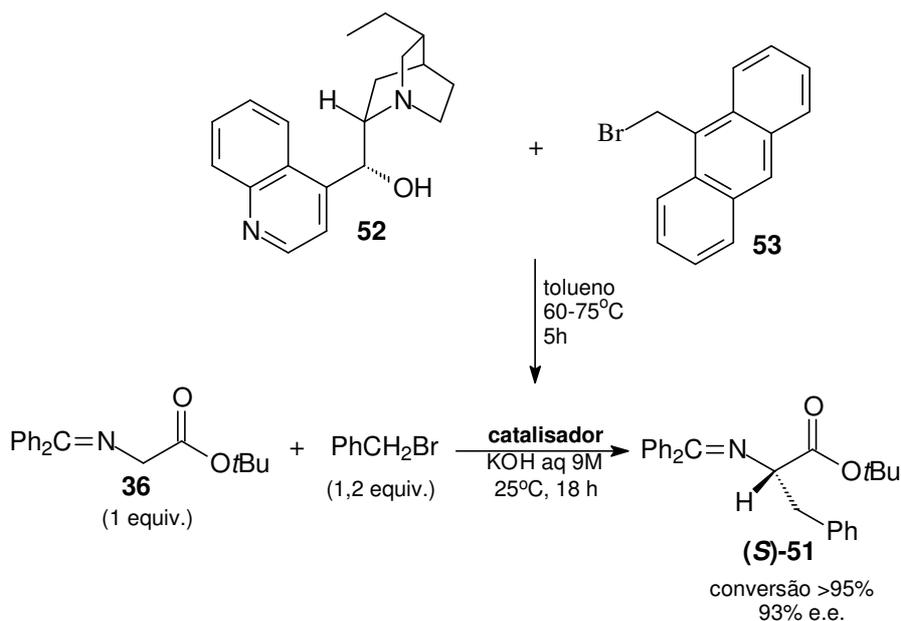
A razão do favorecimento do arranjo tridimensional do par iônico apresentado na figura 8 inclui: i) a orientação fixa do grupo *N*-9-metilantracenila em **34e** provido de impedimento estérico; ii) a direção específica da aproximação do enolato para a formação do par iônico conduzida pela proximidade do oxigênio do enolato com a face menos impedida estericamente do N^+ cabeça-ponte; e iii) máxima atração eletrostática (van der Waals) enolato/catalisador.

Estudos relacionados com geometrias alternativas para o par iônico com o mesmo arranjo de O^- e N^+ apresentado na Figura 8, levaram sempre ao produto alquilado com configuração *R*.

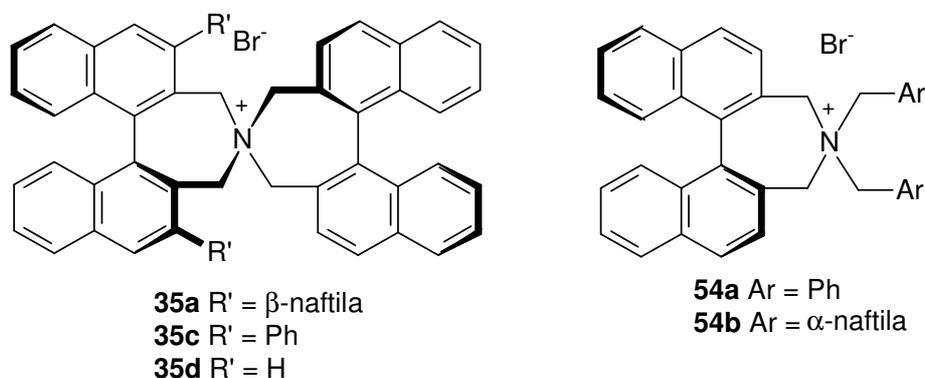
Recentemente, Lygo et al.²⁶ demonstraram que este tipo de sal quaternário de amônio pode ser gerado *in situ* e diretamente usado como catalisador para a subsequente alquilação assimétrica de **36**. Este protocolo resulta em enantiosseletividades similares às aquelas obtidas com catalisadores

pré-preparados. Por exemplo, o tratamento da diidrocinchonina **52** com 9-bromometilantraceno **53** em tolueno a 60-75°C por 5 horas seguido da adição de **36**, brometo de benzila e KOH aquoso a temperatura ambiente e agitação contínua por 18 horas forneceu a fenilalanina protegida desejada **51** com 93% de e.e. (Esquema 18)

Esquema 18

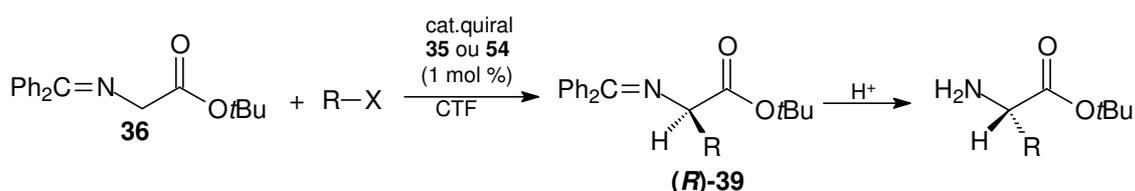


Em 1999, Ooi et al.²⁷ prepararam os sais de amônio estruturalmente rígidos dos tipos **35** e **54**, derivados de (*S*)- ou (*R*)-1,1'-bi-2-naftol **54**, disponível comercialmente, como um novo catalisador de transferência de fase contendo um elemento de simetria C_2 .



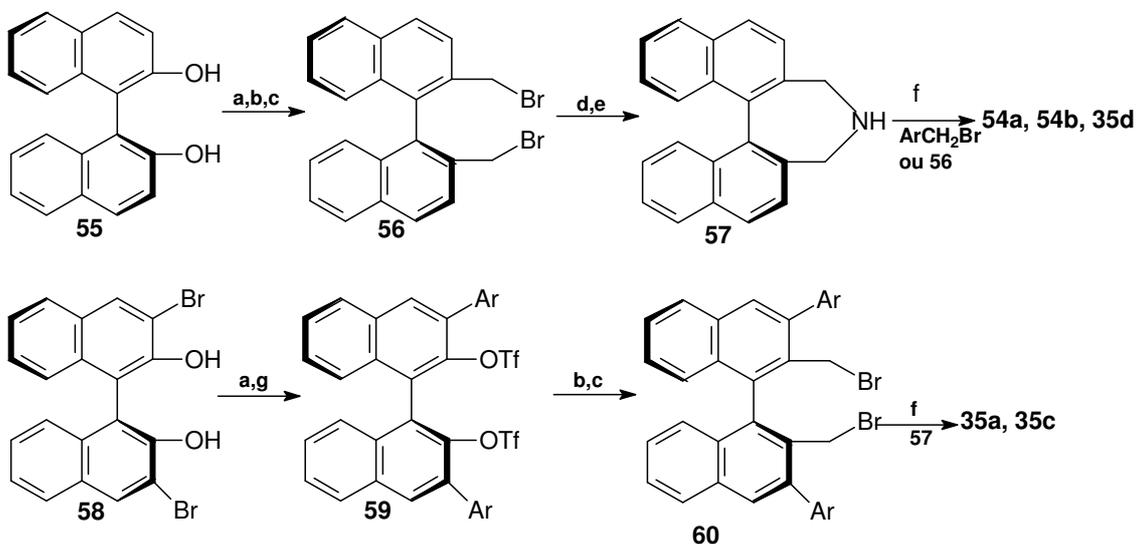
A avaliação do potencial catalítico na alquilação assimétrica via CTF de **36** (Esquema 19) utilizando 1 mol % de **54a**, brometo de benzila (1,2 equiv.), e KOH aquoso 50% em tolueno a 0°C por 6 horas resultou em uma pequena indução assimétrica (21% e.e.) com 34 % de rendimento de **39** (R = CH₂Ph). Mudando o grupo arila do catalisador por α -naftila (**54b**) ocorreu apenas um ligeiro acréscimo do excesso enantiomérico (29% e.e.).

Esquema 19



Estes resultados iniciais levaram os autores a desenvolver catalisadores quirais mais rígidos do tipo **35** que podem ser facilmente sintetizados, como ilustrado no Esquema 20.

Esquema 20



a) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; b) MeMgI, NiCl₂(PPh₃)₂, éter; c) NBS, peróxido de benzoíla, ciclohexano; d) Alilamina, MeCN; e) RhCl(PPh₃)₃, MeCN-H₂O; f) K₂CO₃, MeOH; g) ArB(OH)₂, Pd(OAc)₂, PPh₃, K₃PO₄, THF.

Na presença de 1 mol % de **35d**, sob condições reacionais semelhantes ao citado anteriormente, a benzilação de **36** ocorreu lentamente a 0°C fornecendo o produto **51** (R = CH₂Ph) em 73% de rendimento após 6 horas e o excesso enantiomérico foi sensivelmente melhorado (79% e.e.). O efeito benéfico dos substituintes 3,3'-bisarila (R') do catalisador foi notável tanto na reatividade como na enantiosseletividade. Por exemplo, a benzilação de **36** sob a influencia de **35c** (1 mol %) se completou em 30 minutos a 0°C, produzindo o produto alquilado **51** (R = CH₂Ph) em 81% de rendimento, e 89% de excesso enantiomérico. O uso de **35a** como catalisador promoveu um aumento na enantiosseletividade para 96% e.e. (95% de rendimento) para a benzilação de **36**.

A Tabela 1 sumaria os resultados obtidos para a alquilação de **36** com vários haletos de alquila usando 1 mol % do catalisador **35a**. As enantiosseletividades observadas geralmente excedem os 90% e.e., indicando o notável potencial e a generalidade do presente sistema assimétrico. Deve ser notado que não foram obtidos produtos de dialquilação sob as condições reacionais. O uso de NaOH 50% como fase aquosa acarretou um decréscimo na reatividade mas com enantiosseletividade semelhante (52%, 95% e.e. para benzilação de **36** a 0°C por 6 horas).

Tabela 1: Enantiosseletividade catalítica da alquilação de **36** via CTF.

Entrada	RX	Condições (°C/ h)	Rendimento %	e.e. % (conf.) ^a
1	PhCH ₂ Br	0/ 0,5	95	96 (<i>R</i>)
2	CH ₃ I	0/ 8	64	90 (<i>R</i>)
3	CH ₃ CH ₂ I	0/ 10	41	95 (<i>R</i>)
4		0/ 1	84	94 (<i>R</i>)
5		0/ 1	82	93 (<i>R</i>)
6		0/ 1	90	95 (<i>R</i>)
7		0/ 0,5	80	96 (<i>R</i>)
8		0/ 1	81	96 (<i>R</i>)
9		0/ 1,5	60	96 (<i>R</i>)

a – a configuração absoluta foi determinada por comparação com tempo de retenção em HPLC com amostra preparada independentemente através de procedimento da literatura.

Com base em experimentos de difração de raios-X realizados com a estrutura do catalisador **35d**, os autores propuseram um estado de transição para a reação de alquilação enantiosseletiva. Esta proposta pode ser visualizada na Figura 9. O modelo “space-filling” do catalisador **35a** é derivado da estrutura de **35d**.

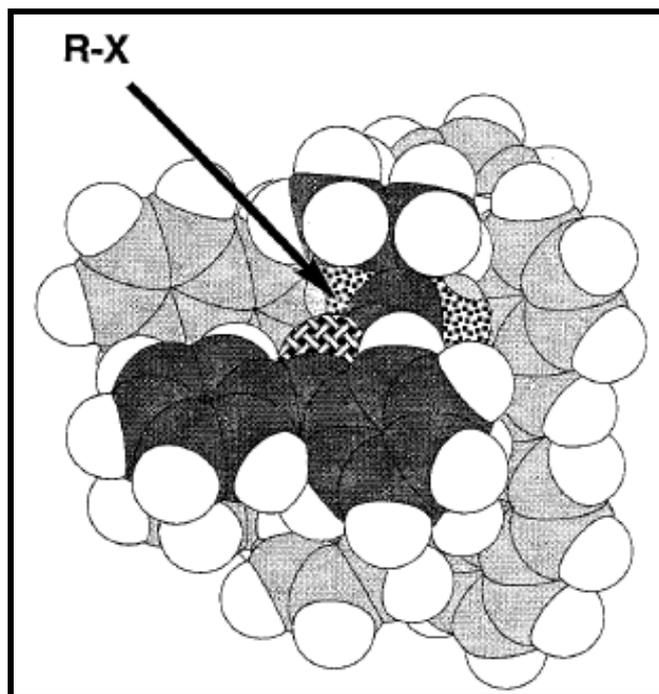
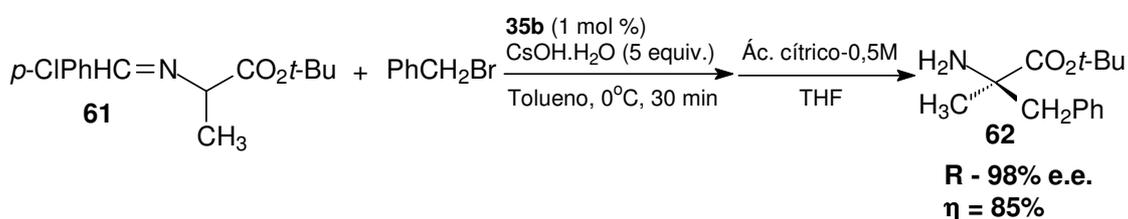
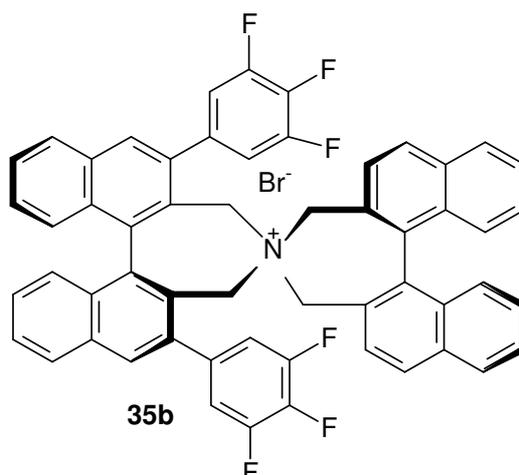


Figura 9: Modelo “space-filling” do estado de transição entre o enolato-E **38** e o catalisador **35a**.

A conformação do enolato-E da base de Schiff **36** leva a um bom entrosamento molecular com o catalisador quiral **35a**, e a face *Si* do enolato pode ser efetivamente bloqueada pelas porções binaftila e β -naftila. Conseqüentemente, os haletos de alquila poderiam se aproximar apenas pela face *Re* do enolato, produzindo o isômero *R* de **39** de acordo com o que é observado experimentalmente.

Com a finalidade de aprimorar a natureza eletrônica do catalisador **35**, Ooi et al.²⁸ introduziram substituintes 3,4,5-trifluorofenila nas posições 3 e 3' na estrutura binaftila de **35**. O novo catalisador **35b** foi testado na reação de alquilação da base de Schiff aldimina **61**, levando ao aminoéster com alto valor de e.e. (Esquema 21).

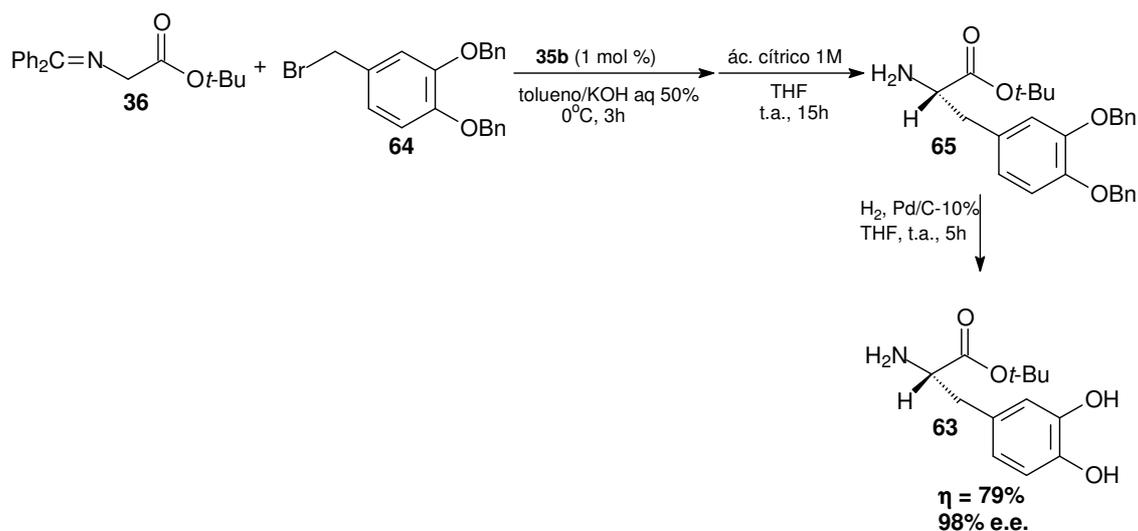
Esquema 21



Visto que estes sais de amônio do tipo espiro **35** são eficientes catalisadores quirais de transferência de fase, uma larga variedade de α -aminoácidos naturais e não-naturais puderam ser sintetizados com bons valores de e.e. via alquilações de inúmeras base de Schiff, sob condições de CTF. Diante de tais vantagens, Ooi et al.²⁹ utilizaram-se desta técnica para sintetizar o éster da L-dopa (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina), uma potente droga utilizada no tratamento da doença de Parkinson, produzida usualmente, por sínteses enzimáticas.

A rota sintética enantiosseletiva para o éster do L-dopa **63** é apresentada no Esquema 22. Ooi et al.²⁹ realizaram uma alquilação sob CTF da base de Schiff derivada da glicina **36** com o derivado do brometo de benzila **64**, utilizando o sal de amônio quiral **35b** como catalisador.

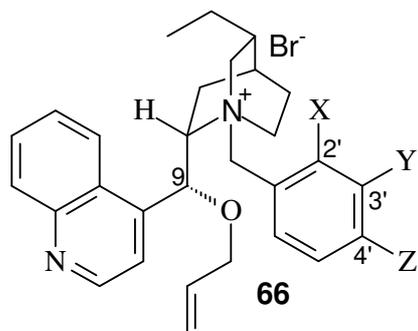
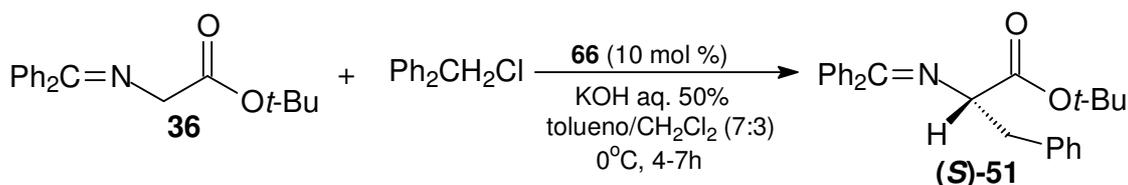
Esquema 22



Além da simplicidade da síntese enantiosseletiva, outra característica atrativa deste método é a recuperação e o reuso do catalisador. A recuperação do catalisador faz-se através da neutralização do resíduo reacional com HBr-1N, purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica com diclorometano/metanol 30:1 a 10:1 como eluente. O catalisador recuperado pode ser reutilizado várias vezes sem perda da capacidade de indução assimétrica.

Um efeito eletrônico similar de substituintes fluoroaromáticos foi utilizado por Jew et al.³⁰ para o desenvolvimento de catalisadores eficientes derivados de alcalóides da cinchona. A avaliação do efeito de grupos retiradores de elétrons no grupamento benzílico do sal diidrocinchonidínio **66** revelou que um substituinte flúor em *orto* no anel aromático leva a um significativo aumento na enantiosseletividade. O catalisador **66e**, contendo o grupo 2',3',4'-trifluorobenzila mostrou a maior seletividade na transformação de uma variedade de haletos de alquila (Esquema 23).

Esquema 23



com 66a (X=Y=Z=H)	$\eta=92\%$, 74% e.e.
com 66b (X=F, Y=Z=H)	$\eta=93\%$, 89% e.e.
com 66c (X=Z=H, Y=F)	$\eta=90\%$, 74% e.e.
com 66d (X=Y=H, Z=F)	$\eta=92\%$, 75% e.e.
com 66e (X=Y=Z=F)	$\eta=90\%$, 96% e.e.

Ligações de hidrogênio são importantes devido às modificações que elas promovem nas propriedades dos compostos. Estas, especialmente do tipo intramolecular, modificam muitas propriedades químicas de compostos. Por exemplo, elas desempenham um papel significativo na determinação de velocidades de reação por influenciar na conformação das moléculas, e são também importantes na manutenção de estruturas tridimensionais de moléculas de proteínas e ácidos nucleicos. Além disso, CO₂H, OH e NH são grupos funcionais típicos formadores de ligações de hidrogênio. Foi proposto que uma interação entre o átomo de oxigênio no carbono 9, H₂O e o átomo de flúor no carbono 2' em **66b** forçou a rigidez de sua conformação, levando assim a altas enantiosseletividades. Recentes estudos do mesmo grupo de pesquisa para avaliação do sal de amônio quaternário quiral contendo grupos 2'-N-oxipiridinila (**66g** e **66h**) e grupos 2'-cianofenila (**66j**) sustentam fortemente esta possibilidade. Por exemplo, **66g** e **66j** exibiram enantiosseletividade consideravelmente mais alta em relação aos análogos 2'-piridinila (**66f**) e 2'-etinila (**66i**), respectivamente, sugerindo assim a intervenção um catalisador pré-organizado semelhante ao que é visto na Figura 10, Esquema 24.

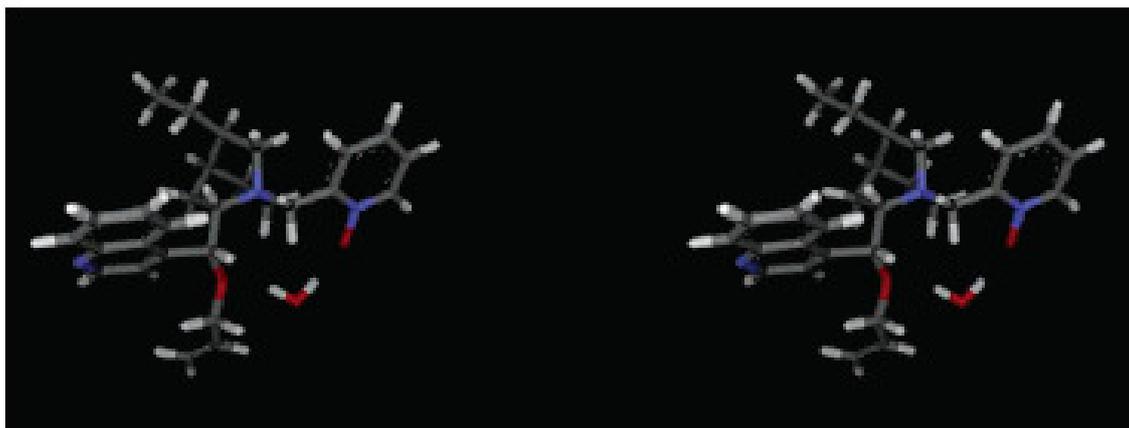
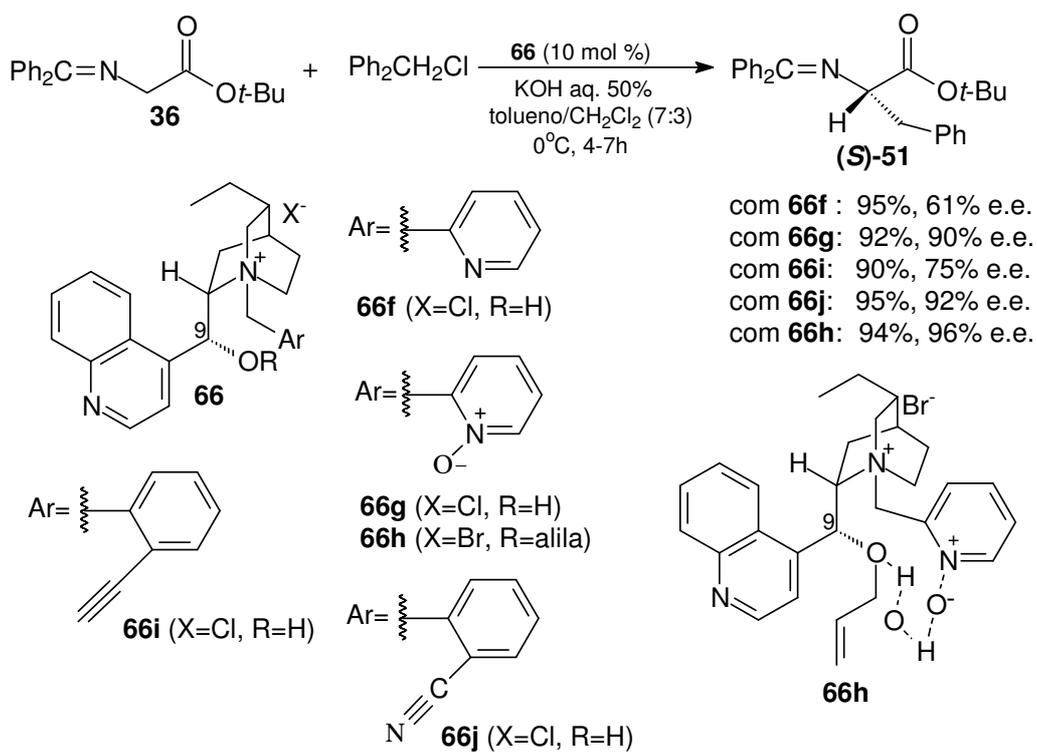


Figura 10: Visão espacial de uma ligação de hidrogênio entre o catalisador **66g** e H₂O.

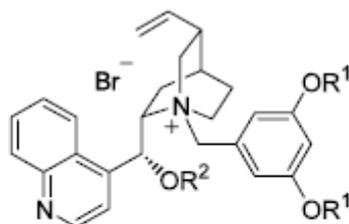
Esquema 24



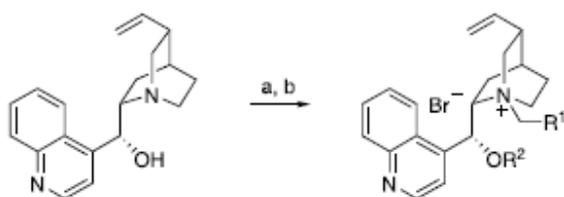
Guillena et al.³¹ prepararam sais de amônio dêndricos derivados da cinchonidina. Dendrímeros são macromoléculas tridimensionais caracterizadas por uma estrutura bem definida de dimensões nanoscópicas e idealmente com forma globular. Um desenvolvimento promissor tem sido o uso de (metalo)-dendrímeros como catalisadores homogêneos, fornecendo sistemas grandes o bastante para serem recuperados por meio de ultra- ou nano-filtração ou técnicas de exclusão por tamanho. Neste campo de pesquisa, o uso de dendrímeros quirais para transformações catalíticas assimétricas tem sido relatado. Entretanto, um nível elevado de indução assimétrica foi encontrado apenas em poucos exemplos. Na maioria dos casos, espécies dêndricas quirais foram parte de ligantes de complexos metálicos cataliticamente ativos. Até o momento, dendrímeros quirais sem o metal foram raramente usados como catalisadores assimétricos. São possibilidades de se utilizar espécies dêndricas quirais: i) pela introdução de unidades periféricas quirais, ii) pelo emprego de blocos de construção quirais ou iii) pelo uso de um núcleo quiral. Seguindo a última estratégia, a informação quiral do núcleo deve ser realçada pelo congestionamento estérico criado pelo uso de cunhas dêndricas de alta geração, enquanto o catalisador se torna recuperável por meio de (nano)-filtração ou técnicas de diálise. Processos via CTF oferecem outra possibilidade para separação contínua de catalisadores dêndricos do produto formado.

Foram relatados a síntese e o uso de novos sais de cinchonidínio contendo grupos 3,5-dialcoxibenzílicos (**67**). Inesperadamente, estes catalisadores têm demonstrado inversão na enantiosseletividade na síntese de α -aminoácidos, dependendo do metal da base utilizada. Este resultado inesperado levou os autores a investigarem a síntese, bem como a estudar as propriedades quirópticas de catalisadores de transferência de fase derivados da cinchonidina como núcleo quiral e com cunhas dêndricas de Fréchet ligadas ao nitrogênio de altas gerações (Esquema 25).

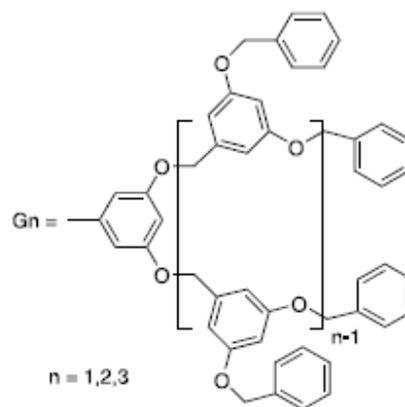
Esquema 25



67

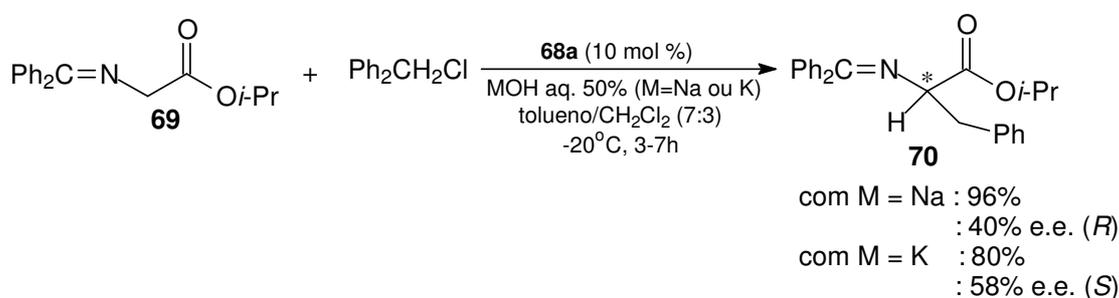
67a – R¹=Bn, R²= H67b – R¹=Bn, R²= alila67c – R¹=Bn, R²= Bn67d – R¹=Me, R²= H

Reagentes e condições: (a) GnBr, acetona, Δ ; (b) brometo de alila, KOH (50%), CH₂Cl₂, t.a.

68a – R¹= G1, n=1, R²=H68b – R¹= G1, n=1; R²=alila68c – R¹= G2, n=2; R²=H68d – R¹= G2, n=2; R²=alila68e – R¹= G3, n=3; R²=H68f – R¹= G3, n=3; R²=alila68g – R¹= G0=CH₂Ph; R²=H

Estes sais quirais foram usados como catalisadores de transferência de fase na benzilação assimétrica da base de Schiff **69**. A melhor enantiosseletividade foi encontrada com o catalisador de segunda geração **68c** (88%, 76% e.e.) enquanto o sal de terceira geração **68e** levou a uma enantiosseletividade similar ao de primeira geração **68a** (68a, 76%, 46% e.e.; 68e, 85%, 40% e.e.). Interessantemente, a enantiosseletividade na reação com o catalisador de primeira geração **68a** foi dependente do metal da base: com NaOH predominou o enantiômero *R* e, com KOH, o enantiômero *S*, (Esquema 26).

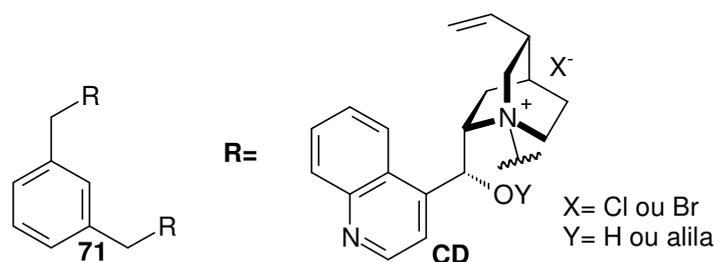
Esquema 26



Durante o desenvolvimento da dihidroxilação assimétrica de Sharpless, foi descoberto que ligantes com duas unidades alcalóidicas da cinchona, ligadas a espaçadores heterocíclicos levavam a um considerável aumento em ambas, enantiosseletividade e reatividade. Com base nestes resultados, Park et al.³²⁻³³ desenvolveram catalisadores quirais de transferência de fase, com duas e três unidades alcalóidicas da cinchona.

Baseado no fato de que a introdução de subunidades volumosas no nitrogênio N1 de alcalóides da cinchona levar a um aumento da estereosseletividade, Park et al. prepararam o eficiente catalisador **71** pela formação de um *meta*-dímero, usando um grupo benzeno como um ligante (Esquema 27).³⁴

Esquema 27



O aumento da estereosseletividade é resultado do efeito protetor entre cada unidade cinchona (CD), que podem fazer o substrato se aproximar por apenas uma direção. Como parte no programa de desenvolvimento de novos catalisadores de transferência de fase derivados da cinchona mais eficientes, foram introduzidas três unidades volumosas ao grupo N-benzila para formação do trímero **72** (Figura 11). Foi relatada a preparação do novo trímero tribrometo de α,α',α'' -Tris[O(9)-alilcinchonidínio]mesitileno e sua aplicação na alquilação estereosseletiva do derivado da glicina **36**.³³

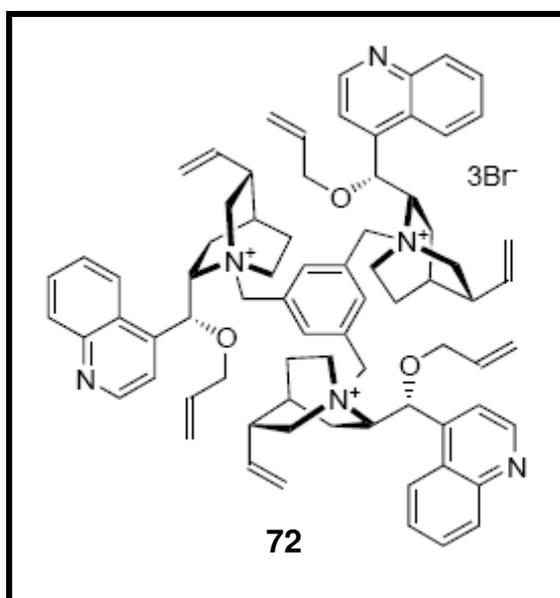
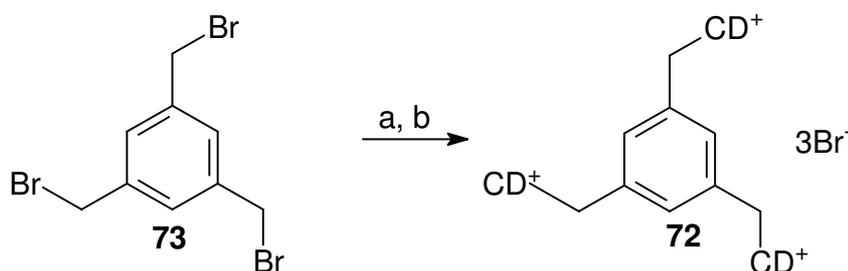


Figura 11: Trímero tribrometo de α,α',α'' -Tris[O(9)-alilcinchonidínio]mesitileno (**72**).

O tribrometo de α,α',α'' -Tris[*O*(9)-alilcinchonidínio]mesitileno **72** foi preparado em duas etapas a partir da (-)-cinchonidina e α,α',α'' -tribromomesitileno **73**. A (-)-cinchonidina (3,3 equiv.) e α,α',α'' -tribromomesitileno (1,0 equiv.) foram agitados a 100°C em etanol/DMF/clorofórmio (5:6:2) por 6 horas seguido pela *O*-(9)-alilação com brometo de alila e KOH_{aq} 50% para produzir **72** em 92% de rendimento global (Esquema 28).³³

Esquema 28



• **Reagentes e condições:** a) (-)Cinchonidina (3,3 equiv.), EtOH/DMF/ CHCl_3 (5:6:2) 100°C, 97%; b) brometo de alila, 50% KOH, CH_2Cl_2 , t.a., 95%.

A eficiência enantiosseletiva do catalisador trimérico quiral **72** foi avaliada pela alquilação enantiosseletiva do derivado da glicina **36** usando 3% em mol do catalisador, haleto de alquila e KOH_{aq} 50% em tolueno/clorofórmio (7:3) a -20°C por 10-24 horas. As enantiosseletividades foram determinadas pela análise em HPLC quiral da imina alquilada (**S**)-**39**. As enantiosseletividades muito altas são mostradas na Tabela 2. Não apenas as enantiosseletividades, mas também os rendimentos químicos são altos (Entradas 2-10, 88-95%), exceto entrada 1 (65%).³³

Tabela 2: Alquilação enantiosseletiva via CTF.

$$\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu} + \text{R}-\text{X} \xrightarrow[\text{PhCH}_3/\text{CHCl}_3 (7:3), -20^\circ\text{C}]{\text{72 (3 mol \%), KOH}_{\text{aq}} 50\%}$$

$$\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu} \quad (\text{S})\text{-39}$$

Entrada	RX	Tempo (h)	Rendimento %	e.e. % (conf.)
1	CH ₃ I	24	65	90 (S)
2		18	90	95 (S)
3		20	88	90 (S)
4	PhCH ₂ Br	10	94	94 (S)
5		20	93	96 (S)
6		10	95	97 (S)
7		10	95	96 (S)
8		24	89	95 (S)
9		10	90	92 (S)
10		20	95	94 (S)

A alta enantiosseletividade produzida pelo catalisador **72** é atribuída ao impedimento estérico em relação a unidade Cinchona (CD⁺) localizada próxima ao sítio B como mostrado na Figura 12. Devido à direção B estar bloqueada por duas unidades Cinchona em **72**, o *E*-enolato da glicina **36** forma um par iônico com **72** na direção menos impedida A. Então, como a face *re* do

enolato pode ser efetivamente bloqueada pela formação do par iônico, o haleto de alquila pode se aproximar apenas pela face *si* do enolato para dar o produto alquilado majoritário **39** na forma do enantiômero com configuração *S*. Esta alta enantiosseletividade indica que o catalisador trimérico **72** é um catalisador de transferência de fase tipo cinchona muito eficiente para a síntese de α -aminoácidos naturais e não-naturais.³³

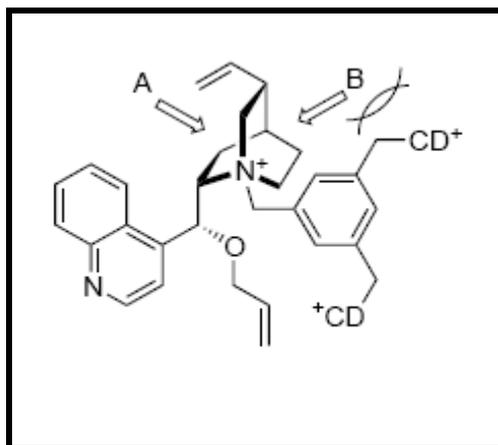
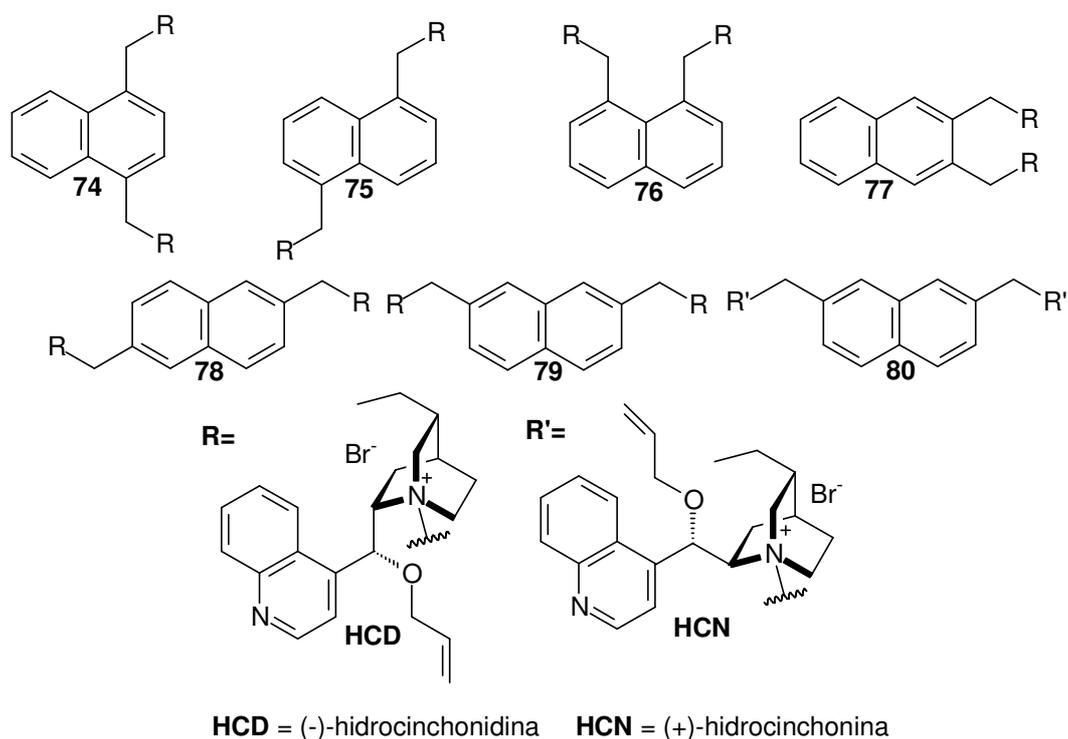


Figura 12: Impedimento estérico no trímico 72.

Park et al.³⁴, também, relataram a preparação de novos catalisadores diméricos simétricos derivados de alcalóides da cinchona (Esquema 29), com porções naftalênicas como ligantes, e suas aplicações na alquilação enantiosseletiva via CTF do derivado da glicina **36**. Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 3.

Esquema 29



Os novos sais quaternários de amônio **74-80** foram preparados em duas etapas a partir da (-)-hidrocinchonidina (para **74-79**) ou (+)-hidrocinchonidina (para **80**) e os correspondentes bis(bromometil)naftalenos, que podem ser facilmente preparados pela bromação alílica de dimetilnaftalenos. (-)-Hidrocinchonidina ou (+)-hidrocinchonina e bis-(bromometil)naftalenos foram agitados a 100°C em EtOH/DMF/CHCl₃ (5:6:2) por 6 horas, sendo efetuada, em seguida, a O-9-alkilação com brometo de alila e KOH_{aq} 50%, para fornecer o correspondente sal quaternário de amônio dimérico **74-80** em rendimentos globais de 90-95%. A eficiência enantiosseletiva do catalisador dimérico foi avaliada pela alquilação enantiosseletiva de **36**: o catalisador (1-5 mol %) foi misturado com o éster **36**, brometo de benzila, e KOH_{aq} 50% em tolueno/clorofórmio (7:3) a temperaturas de -40 a 20°C por 0,05-20h.³⁴

Tabela 3: Alquilação enantiosseletiva via CTF.

Entrada	Catalisador	Mol %	Condições (°C/ h)	Rendimento %	e.e. % ^a (conf.) ^b
1	74	5	0/ 2	92	91 (S)
2	75	5	0/ 3	90	86 (S)
3	76	5	0/ 10	82	44 (S)
4	77	5	0/ 10	88	36 (S)
5	78	5	0/ 3	90	79 (S)
6	79	5	0/ 0,5	95	97 (S)
7	79	5	20/ 0,05	95	92 (S)
8	79	5	-20/ 6	93	98 (S)
9	79	5	-40/ 20	90	99 (S)
10	80	5	-40/ 20	88	96 (R)
11	79	1	0/ 10	95	97 (S)

a- O e.e. foi determinado por análise de HPLC da imina benzilada 49 pelo uso de uma coluna quiral (DAICEL Chiracel OD) com hexano/2-propanol (500:2,5) como eluente, neste caso foi estabelecido pela análise do racemato, no qual os enantiômeros foram completamente resolvidos.

b-A configuração absoluta foi determinada por comparação com tempos de retenção de HPLC de uma amostra autêntica, preparada independentemente, por procedimentos da literatura.

Como apresentado na Tabela 3, o catalisador dimérico **79** mostrou a maior enantiosseletividade dos seis catalisadores (-)hidrocinchonidina (74-79), enquanto **76** e **77** forneceram as piores enantiosseletividades (44% e.e. e 36% e.e., respectivamente). A baixa seletividade deve ser devida a conformação desfavorável como resultado da forte repulsão estérica entre duas unidades HCD em **76** e **77**, semelhante ao mostrado na Figura 12. Geralmente, baixas temperaturas resultam em maiores enantiosseletividades no caso de **79** (Tabela 3, Entradas 6-9). Notavelmente, **79** pode conservar sua alta eficiência catalítica em termos de reatividade e enantiosseletividade, mesmo quando presente em menores quantidades (1 mol %, Tabela 3, Entrada 11). Interessantemente, a estrutura molecular de **79** assemelha-se a **71**, exceto pela distância entre as duas unidades de alcalóides da cinchona. A razão para a alta enantiosseletividade de **79** não foi esclarecida, mas supõe-se que o ligante 2,7-

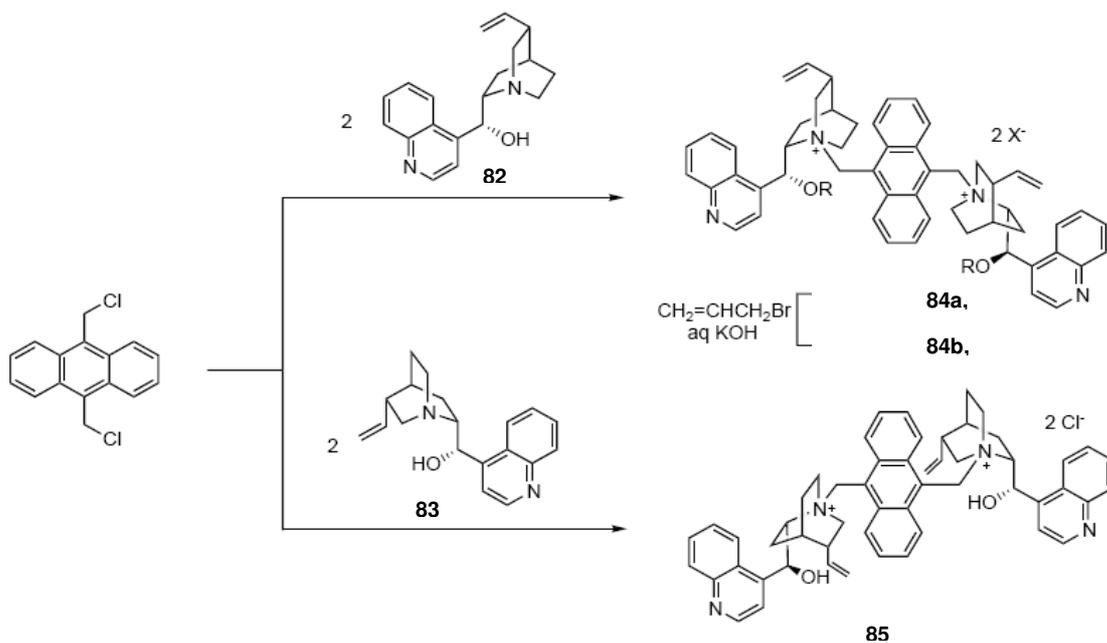
naftaleno confere um benefício espacial para formar a conformação mais favorável pelo decréscimo do impedimento estérico entre as duas subunidades HCD em relação àquela no ligante benzeno de **71**. O ligante presente no catalisador **79** foi utilizado para preparar o catalisador dimérico (+)-hidrocinchonina **80** para a síntese do isômero *R* de **51**. Como esperado, **80** também mostrou alta enantiosseletividade (96% e.e., *R*).

O catalisador **79** (1 mol %) foi utilizado para alquilação de **36** com vários haletos de alquila a 0°C. Foram obtidos produtos com alta enantiosseletividade (94-99% e.e., *S*) indicando que o catalisador **79** é um catalisador de transferência de fase muito eficiente e prático para a síntese enantiosseletiva de α -aminoácidos naturais e não-naturais.

Chinchilla et al.³⁵ visualizaram que bons rendimentos poderiam ser obtidos com sais de amônio derivados da cinchona se um grupo volumoso, 9,10-dimetilantracênico, fosse empregado como uma ponte entre as duas porções alcalóidicas, em analogia aos melhoramentos obtidos por Lygo e Corey relativos aos catalisadores monoméricos.

Assim, o sal dimérico derivado da cinchonidina **84a** foi preparado em 85% de rendimento pela reação de 9,10-di(clorometil)antraceno **81** com cinchonidina **82** (2 equiv.) em EtOH/DMF/CHCl₃ a 100°C (Esquema 30). A *O*-alilação de **84a** com brometo de alila em KOH_{aq} 50% forneceu o sal de amônio alilado **84b** em 95% de rendimento. Em adição, o catalisador **85** derivado da cinchonidina foi preparado seguindo a mesma metodologia de **84a**, mas partindo da cinchonina **83** (Esquema 30).

Esquema 30



A geometria PM3-otimizada para o dicátion de **84a** (Figura 13) mostrou o bloqueio do grupo antracênico em uma das faces do tetraedro formado pelo íon amônio, enquanto as outras duas faces estão bloqueadas pelo grupo OH e o sistema quinuclidínico, respectivamente. Portanto, apenas uma das faces está livre para coordenação com o enolato da base de Schiff **36**.³⁵

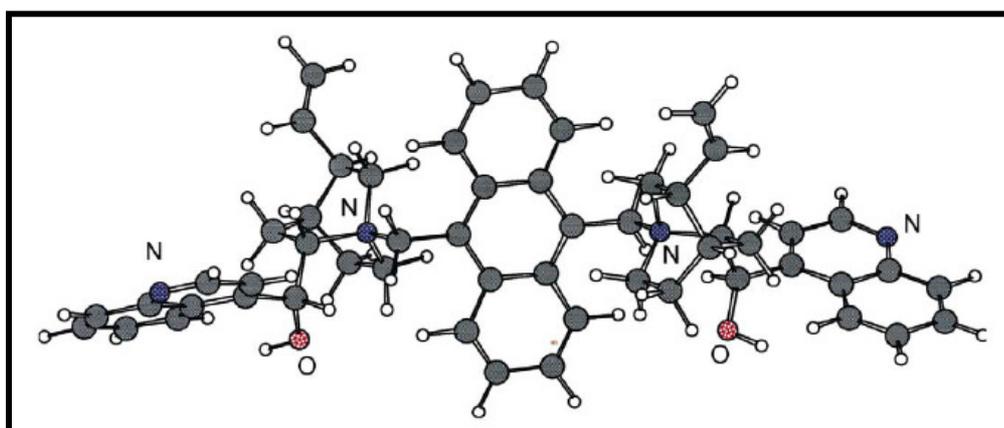


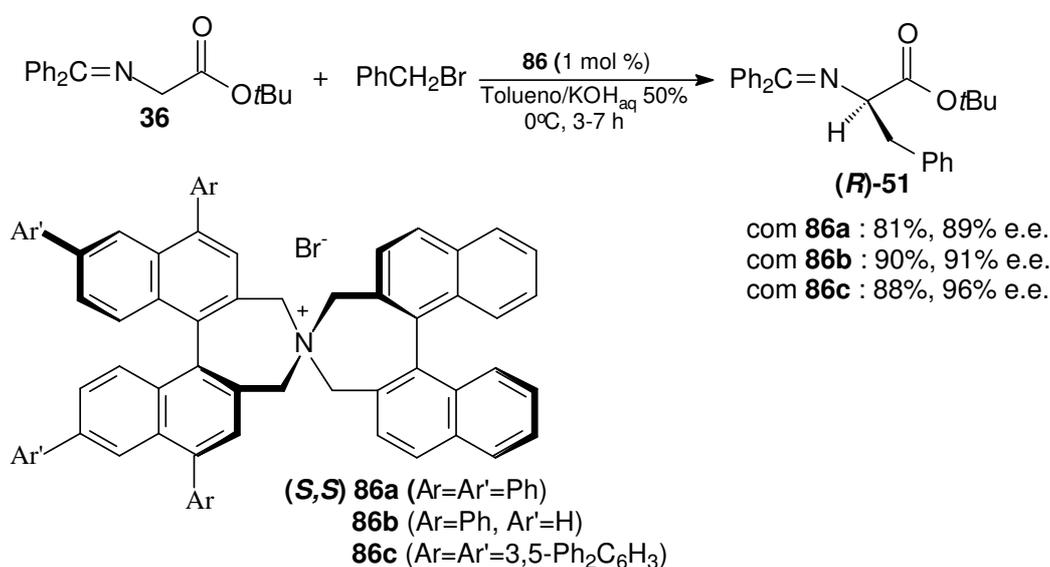
Figura 13: Geometria PM3-otimizada para o dicátion de **84a**.

Este tipo de catalisador foi utilizado para a alquilação catalítica enantiosseletiva de **36** com diferentes haletos de alquila em um sistema

bifásico de KOH_{aq} 50% e uma mistura tolueno/ CHCl_3 . Os aminoácidos foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 90%.³⁵

Em 2003, Hashimoto et al.³⁶ examinaram o efeito de substituintes nas posições 4,4'- e 6,6'- de subunidades binaftílicas em catalisadores do tipo Maruoka utilizados na alquilação de **36** via CTF assimétrica. A introdução de grupos aromáticos simples nas posições 4,4'- levou a um excelente efeito na estereosseletividade (Esquema 31).

Esquema 31

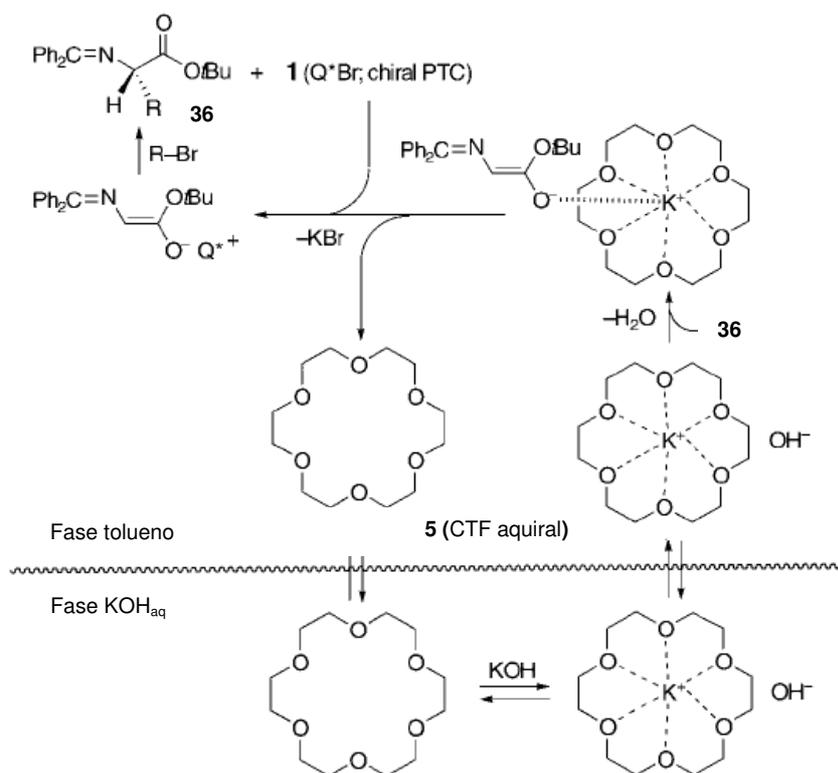


Muitos esforços têm sido realizados na síntese de sais quaternários de amônio quirais efetivos e o progresso considerável tem, recentemente possibilitado realizar várias reações assimétricas de formação de ligação C-C sob condições brandas de catálise de transferência de fase. Entretanto, um problema intrínseco, ainda crítico, associado com este tipo de reação é a eficiência catalítica insuficiente, exigindo o uso de quantidades relativamente grandes de catalisador (1-10 mol %). Para a completa indução da atividade catalítica de sais de amônio quirais N-spiro como **35e**, Shirakawa et al.³⁷ desenvolveram um sistema binário de catalisadores de transferência de fase utilizando um cocatalisador apropriado (Esquema 33).

Devido à natureza altamente lipofílica de **35e**, a reação deveria proceder através de um mecanismo interfacial iniciado pela desprotonação

direta de **36** por um hidróxido de metal alcalino como KOH. Com base no perfil deste mecanismo plausível, os autores visualizaram que a adição de um cocatalisador aquiral, que é capaz de extrair OH^- da fase orgânica, deveria acelerar substancialmente o processo de desprotonação que de outra maneira seria lento. Este processo deveria resultar em um significativo aumento da velocidade sem diminuição da enantiosseletividade se o enolato proveniente de **36** trocar com **35e** de forma extremamente rápida. A verificação desta hipótese foi ilustrada pelo sistema binário de catalisadores de transferência de fase com o catalisador quiral **35e** e o éter-18-coroa-6 **5** como cocatalisador ideal, representado no Esquema 32.³⁷

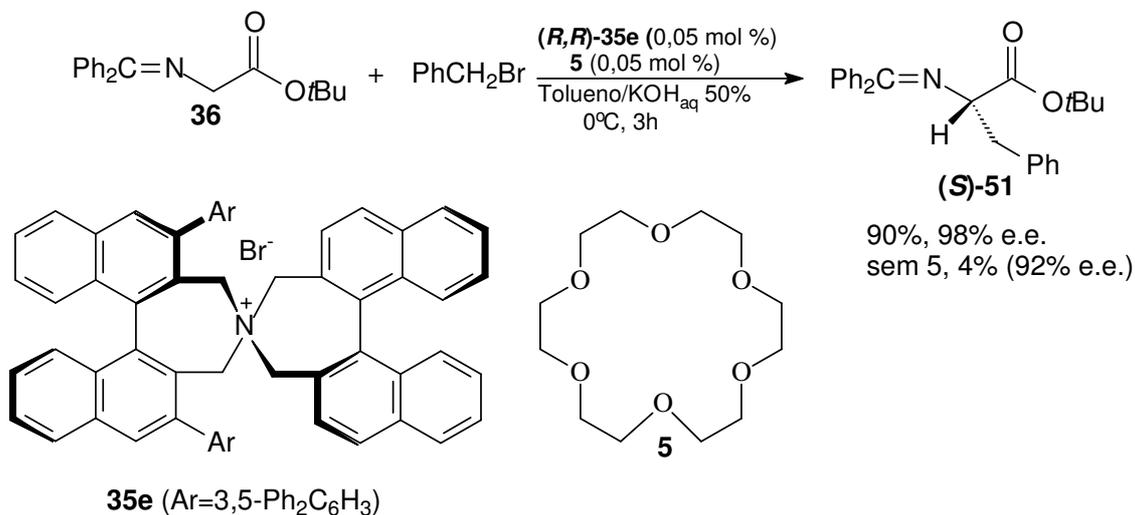
Esquema 32



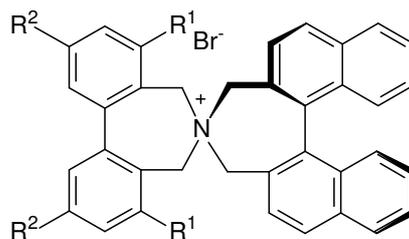
A alquilação via CTF de **36** com brometo de benzila na presença de (*R,R*)-**35e** (0,05 mol%) foi lenta, e produziu o (*S*)-**51** em apenas 4% de rendimento (92% e.e.). Uma benzilação similar de **36** na presença de éter 18-coroa-6 (**5**, 0,05%) procedeu suavemente levando ao (*S*)-**51** em 90% de rendimento e 98% e.e. (Esquema 33). De fato, o uso de éteres pequenos como

éter 15-coroa-5 e éter 12-coroa-4 diminuiram o rendimento químico de **51**. Interessantemente, sais de tetrabutil- e tetraoctilamônio também exibiram um efeito de aceleração (80-90% de rendimento químico e 96% e.e.).³⁷

Esquema 33



Embora a estrutura conformacionalmente rígida *N*-spiro criada por duas subunidades binaftílicas represente uma característica dos catalisadores desenvolvidos pelo grupo de Maruoka, tida como essencial para atingir suficiente reatividade e enantiosseletividade, também impõe limitações óbvias para o desenvolvimento do catalisador devido ao uso obrigatório de duas porções binaftílica quirais e a dificuldade de suas modificações. Conseqüentemente, é requerida uma estratégia flexível mais simples para o desenvolvimento molecular de catalisadores quirais para resolver este problema intrínseco. Ooi et al.³⁸ desenvolveram um novo brometo de amônio quaternário C₂-simétrico **87** que possui uma subunidade bifenílica aquiral conformacionalmente flexível, que exibiu alta eficiência quiral pela vantagem da considerável diferença de atividade entre os seus diastereoisômeros através da rápida interconversão conformacional.



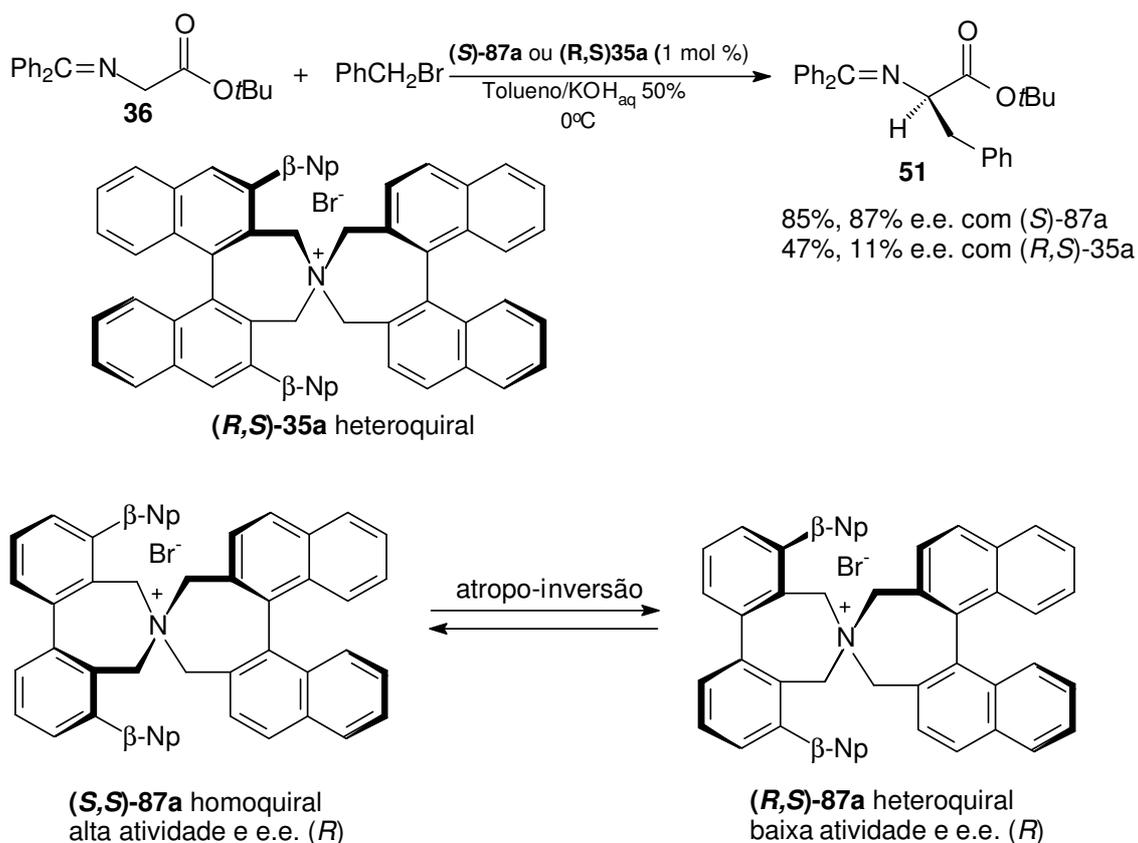
(S,S) 87a ($R^1 = \beta\text{-Np}$, $R^2 = \text{H}$)

87b ($R^1 = 3,5\text{-Ph}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = \text{H}$)

87c ($R^1 = 3,5\text{-Ph}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = \text{Ph}$)

A benzilação via CTF de **36** com (*S*)-**87a**, que possui grupos β -naftila ($\beta\text{-Np}$) nas posições 3,3' da porção bifenílica flexível, procedeu suavemente a 0°C para fornecer o correspondente produto de alquilação (*R*)-**51** em 85% de rendimento e 87% e.e. após 18h (Esquema 34). A enantiosseletividade foi atribuída a considerável diferença na atividade catalítica entre os catalisadores diastereoisoméricos rapidamente em equilíbrio homo- e heteroquiral: (*S,S*)-**87a** é principalmente responsável pela eficiente catálise de transferência de fase para produzir **51** com alto excesso enantiomérico, enquanto o (*R,S*)-**87a** apresenta baixa reatividade e estereosseletividade. A evidência suporte para esta hipótese foi que a benzilação com 1 mol % de (*R,S*)-**35a** heteroquiral, conformacionalmente rígido, sob condições similares às anteriores, ocorreu lentamente, e, após 60h, produziu (*R*)-**51** em 47% de rendimento e 11% e.e. (Esquema 34).³⁷

Esquema 34



Este comportamento fornece uma poderosa estratégia no desenvolvimento de catalisadores quirais: o requisito quiralidade pode estar satisfeito por uma única porção binaftila, e um ajuste adicional requerido pode ser realizado por uma estrutura bifenila aquiral facilmente modificável. Esta abordagem dispensa o uso de duas unidades quirais e deve ser usual para a síntese de uma variedade de catalisadores quirais com diferentes propriedades estéricas e/ou eletrônicas. Por exemplo, o brometo de amônio quaternário (S)-**87b** (p. 65) que possui substituintes volumosos pode ser facilmente preparado, e a benzilação com (S)-**87b** como catalisador levou ao produto **51** em 95% de rendimento e 92% e.e.. A enantiosseletividade pode ser aumentada para 95% e.e. quando (S)-**86c** foi usado como catalisador.³⁸

Para obter evidências espectroscópicas para a esperada atropo-inversão, o comportamento estrutural dinâmico de **87c** em solução foi analisado por um estudo de RMN ¹H a temperatura variável. A Figura 14 apresenta a dependência do equilíbrio conformacional com a temperatura. Tal

dependência foi verificada através do comportamento dos sinais de RMN ^1H dos prótons benzílicos do brometo de amônio quaternário **87c** em diclorometano deuterado variando a temperatura. O sinal largo em temperaturas de 283-263K e se resolvendo em dois conjuntos de quatro sinais benzílicos (aproximadamente 1:1) a temperatura de 243K indica claramente que se trata de um equilíbrio rápido entre duas conformações diastereoisoméricas homo- e heteroquiral que surge da rotação sobre o eixo das bifenilas. A composição das estruturas conformacionais depende da temperatura e a razão do isômero homoquiral aumenta quando a temperatura é diminuída.³⁸

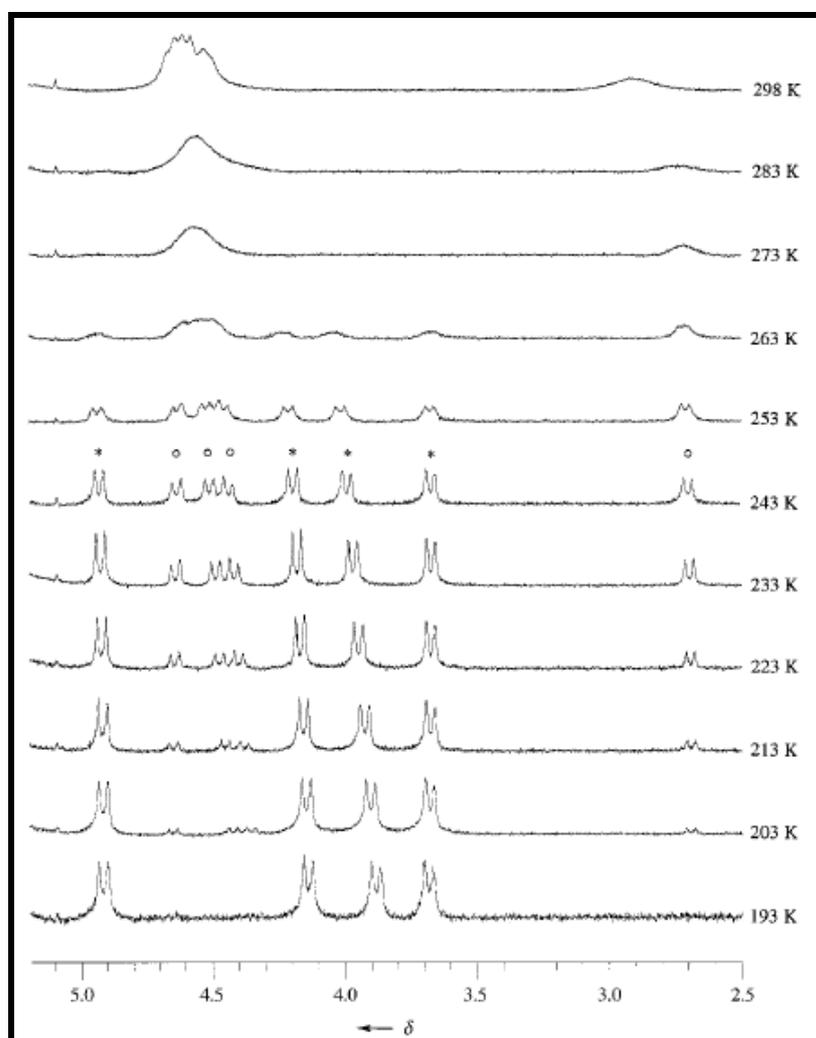
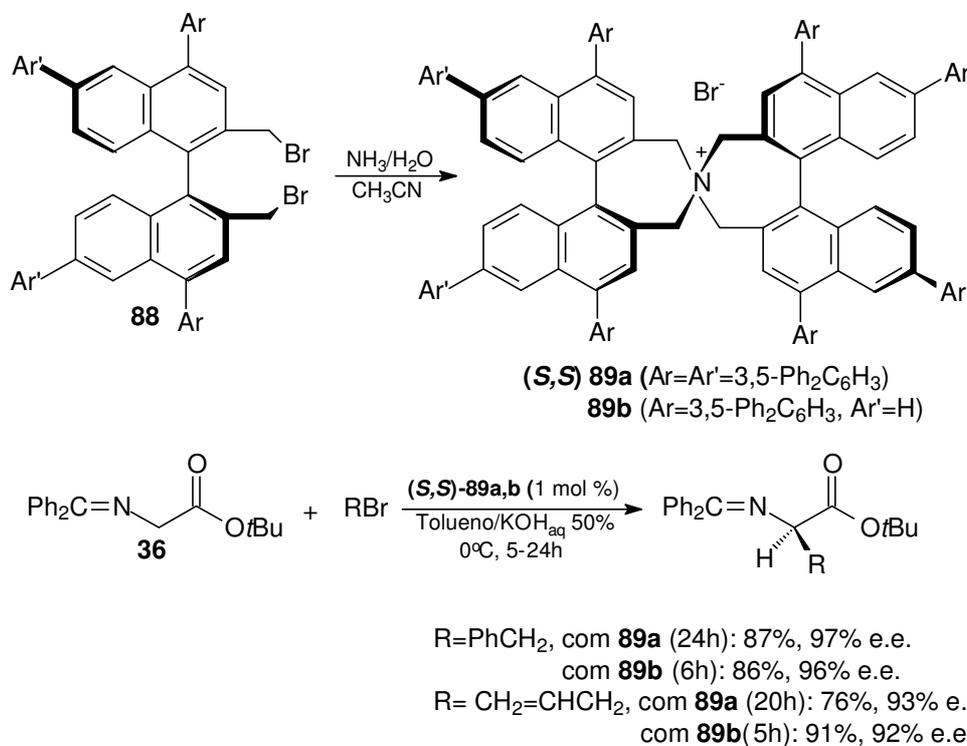


Figura 14: Dependência da temperatura dos sinais de RMN ^1H dos prótons benzílicos dos conformeros homoquiral (*) e heteroquiral (o) de **86c**.

Hashimoto et al.,³⁹ também, estiveram envolvidos com a preparação de catalisadores com uma unidade *N*-spiro simétrica para evitar sínteses independentes das duas subunidades binaftílicas modificadas requeridas por **35**. Com este intuito, o brometo de 4,4',6,6'-tetrarilbinaftilamônio substituído **89** foi sintetizado através de uma reação de amônia aquosa com o dibrometo **88**, baseado em um estudo anterior do mesmo grupo sobre o efeito dos grupos substituintes nestes tipos de sais.³⁵ Os catalisadores **89** mostraram-se altamente efetivos na alquilação via catálise de transferência de fase quiral de **36** (Esquema 35).

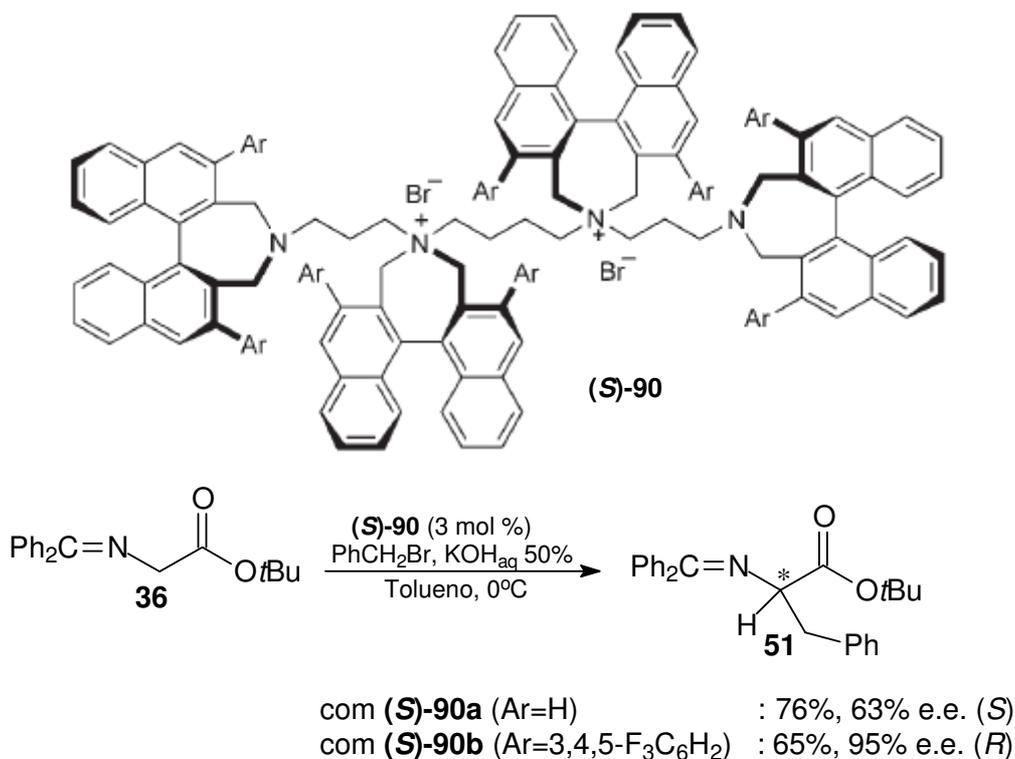
Esquema 35



Kano et al.,⁴⁰ desenvolveram um novo catalisador de transferência de fase quiral com uma estrutura do tipo polimérica contendo várias porções quirais (**90**), com uma expectativa de criar um efeito multiplicador em relação à indução assimétrica (Esquema 36). A eficiência do catalisador (*S*)-**90** foi examinada na alquilação assimétrica de **36**. Entre vários catalisadores derivados de poliaminas disponíveis comercialmente, os sais de poliamônio derivados da espermidina e da espermina foram os que mostraram moderada enantiosseletividade. Em particular, o catalisador (*S*)-**90** com grupos 3,4,5-

trifluorofenila nas posições 3,3' da porção binaftila quiral (**90b**) mostrou excelente indução assimétrica.

Esquema 36



Apesar dos vários estudos desenvolvidos até aqui, sistemas catalíticos verdadeiramente eficientes com alta enantiosseletividade e uma concentração muito baixa de catalisador (< 0,1 mol %) são ainda raros na formação de ligações carbono-carbono assimétricas, e um maior progresso em termos do desenvolvimento de catalisadores mais ativos, é ainda, desejável para síntese assimétrica. O grupo de Maruoka²⁷ desenvolveu catalisadores do tipo (*R,R*)- ou (*S,S*)-**35b** que apresentaram enantiosseletividade excepcionalmente alta na alquilação assimétrica de derivados de α -aminoácidos. A estratégia de Kitamura et al.⁴¹ foi o desenvolvimento de um catalisador muito ativo. Considerando a natureza altamente lipofílica do catalisador de Maruoka **35b** e a geração de um enolato metálico na fronteira interfacial, o referido catalisador lipofílico deve se mover para a região interfacial para induzir uma reação de troca com o enolato metálico (Figura 15).

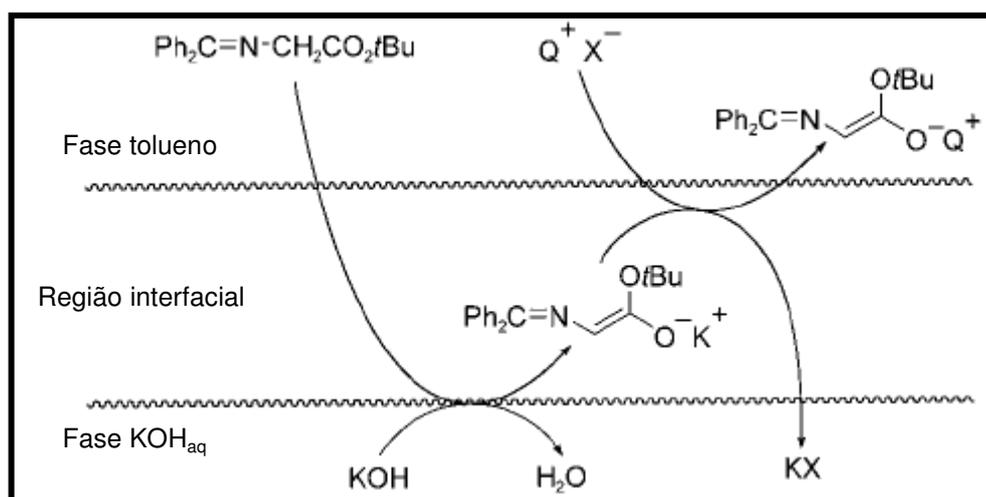
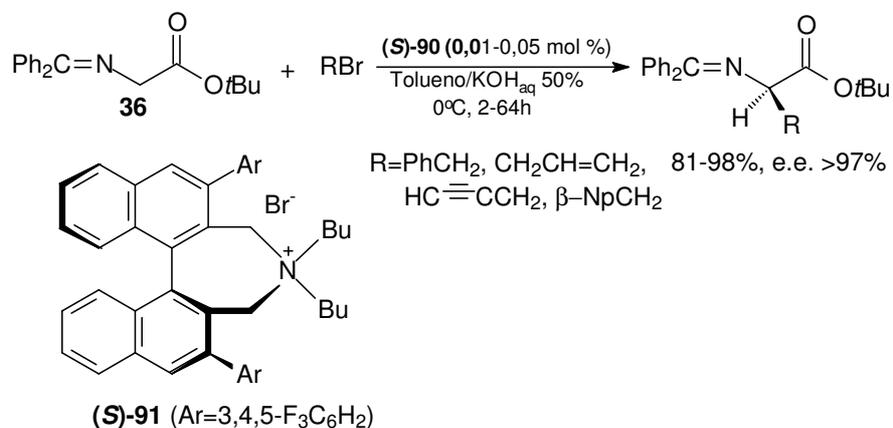


Figura 15: Proposta mecânica para a geração de enolato de amônio quiral.

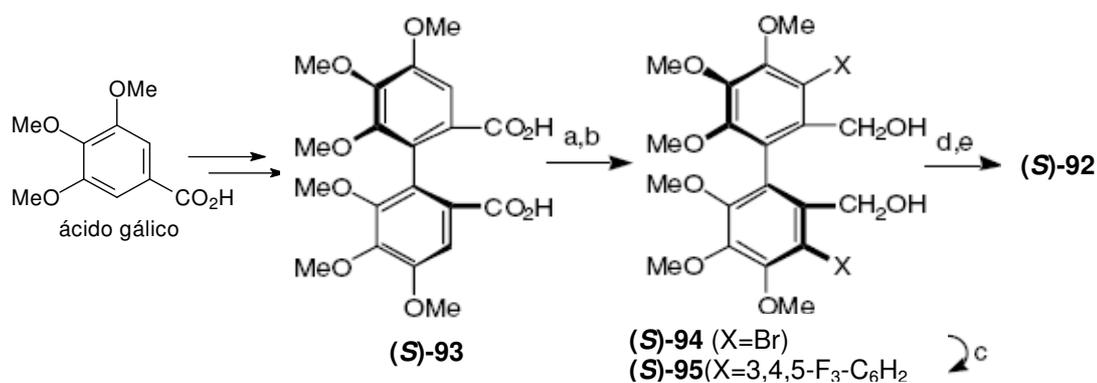
Baseado nesta suposição, Kitamura et al.⁴¹ desenvolveram um catalisador muito mais ativo. A estratégia foi substituir a porção binaftila rígida em **35b** por grupos alquila flexíveis de cadeia linear para compor um novo catalisador do tipo **91**, que aceleraria substancialmente a troca do enolato com **91**, devido ao aumento da polaridade da porção dialquilamônio. Eles relataram que a estrutura do sal de amônio quaternário **91** comporta-se como um poderoso catalisador de transferência de fase quiral para alquilação enantiosseletiva de derivados da glicina e derivados de α -alquil- α -aminoácidos. Notavelmente, a reação de **36** com vários haletos de alquila ocorreu sob condições brandas de catálise de transferência de fase na presença de apenas 0,01-0,05 mol % de (*S*)-**91** para produzir os correspondentes produtos de alquilação com excelentes enantiosseletividades (Esquema 37).

Esquema 37

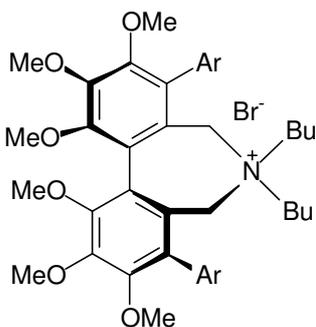


A real disponibilidade das fontes de material de partida é crucial para o desenvolvimento prático de catalisadores de transferência de fase. Assim, o catalisador quiral de transferência de fase (**S**)-**92** foi convenientemente preparado por Han et al.⁴² a partir do ácido (**S**)-4,5,6,4',5',6'-hexametoxibifenilcarboxílico **93** disponível, derivado do ácido gálico (Esquema 38). O catalisador (**S**)-**92**, em quantidades bem menores em relação aos catalisadores usualmente utilizados, 0,01-1 mol %, foi bastante efetivo na alquilação assimétrica de **36**. Assim, o referido catalisador forneceu um procedimento geral e usual para a síntese enantiosseletiva de diversos α -alquil- α -aminoácidos naturais e não-naturais (Esquema 38).

Esquema 38



Reagentes e condições: a) BH₃.SMe₂ (4 equiv.), THF/B(OMe)₃ (2:1), 0°C-t.a.; b) Br₂/Py (7 equiv.), THF, 0°C (95% de **92**); c) (3,4,5-F₃-C₆H₂)B(OH)₂ (5 equiv.), Pd(OAc)₂ (20 mol %), P(*o*-Tol)₃ (80 mol %), K₃PO₄.*n*H₂O (10 mol), THF, 88°C (78%); d) PBr₃ (1,5 equiv.), THF, 0°C; e) Bu₂NH (1,1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), CH₃CN, refluxo (90% de X). Rendimento global: 67%.



com **(S)-92** (1 mol %) : 97%, 97% e.e.
 com **(S)-92** (0,1 mol %) : 96%, 97% e.e.
 com **(S)-92** (0,05 mol %) : 94%, 97% e.e.
 com **(S)-92** (0,01 mol %) : 95%, 96% e.e.

Kita et al.⁴³ relataram a alquilação assimétrica de **36** com guanidinas cíclicas quirais C_2 -simétricas. O grupo guanidina, que contribui para a estabilização de estruturas tridimensionais em proteínas, é uma base que forma complexos salinos estabilizados com compostos aniônicos através de interações paralelas, incluindo ligações de hidrogênio. Esta característica sugere que moléculas contendo guanidina podem ser usadas como novos sistemas de reação. De fato, várias aplicações sintéticas têm sido relatadas com catalisadores como guanidinas e amidinas. Assim, este grupo relatou os novos compostos de guanidina quirais cíclicas C_2 -simétricos **96a-c** como catalisadores para reação de hetero-Michael (Figura 17). As estruturas desses catalisadores **96a-c** são baseadas no esqueleto de um produto natural marinho, a ptilomicalina A (Figura 16) e compostos relacionados, e foram projetados para possuírem uma cavidade quiral C_2 -simétrica ao redor do sítio de reconhecimento/ativação do substrato (função guanidina). Estes catalisadores **96a-c**, aceleraram a reação hetero-Michael, dependendo do tamanho de sua cavidade, embora nenhuma indução assimétrica tenha sido observada. Ainda que não tenha ocorrido indução assimétrica na reação hetero-Michael, os autores empregaram os sais de guanidina **96a-c** e relataram o primeiro exemplo de alquilação enantiosseletiva do derivado da glicina **36** com tais catalisadores.

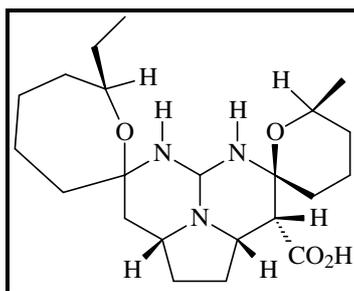


Figura 16: Ptilomicalina A

As guanidinas pentacíclicas quirais **96a-c**, possuem diferentes tamanhos de cavidade ao redor do grupo guanidina central. A análise prévia de cristalografia de raios-X de **96a-c** (Figura 17) revelou que **96a** e **96b** têm a mesma cavidade do tipo fechada, enquanto **95c** tem uma cavidade do tipo aberta (visão superior). Os anéis spiro-éter de **96a-c** e os substituintes metila nesses anéis de **96a** e **96c** estão posicionados verticalmente diretos para cima

e/ou para baixo em relação ao plano da guanidina (visão lateral). Assim, espera-se que estes catalisadores exibam a mesma indução assimétrica devido ao impedimento estérico nesta cavidade, caso a reação proceda no sítio-ativo substrato, que é, a porção guanidina.⁴³

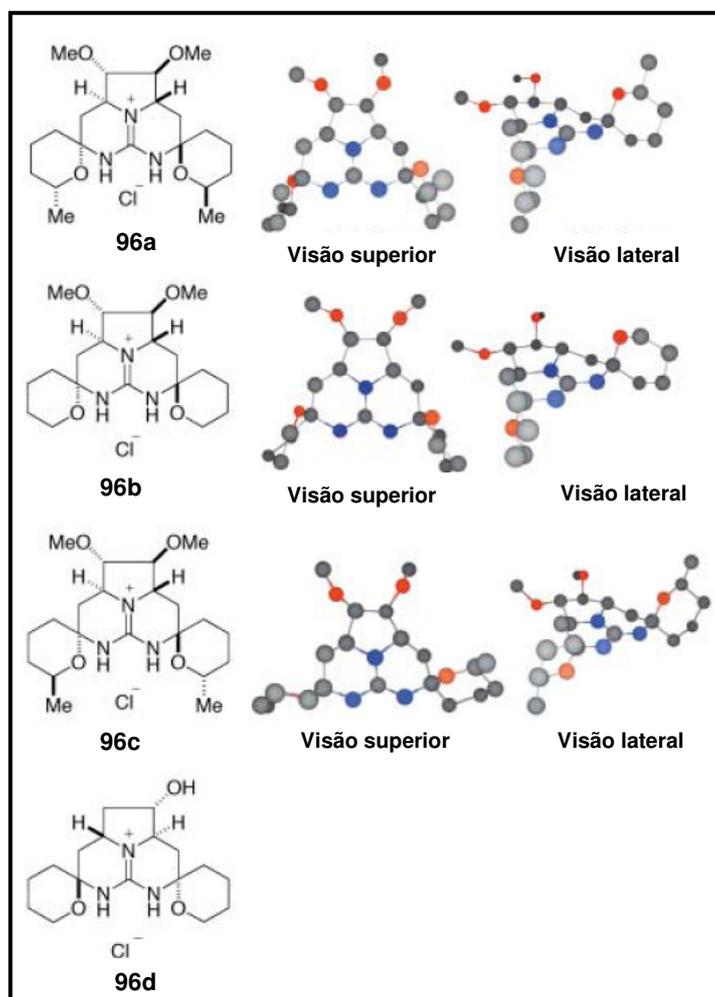
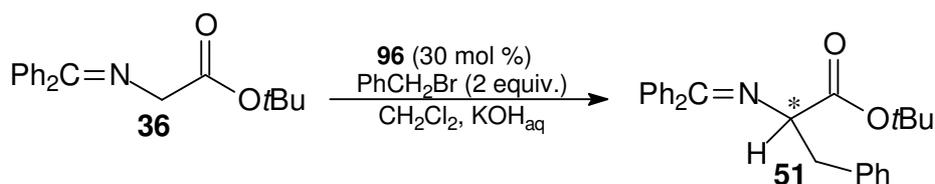


Figura 17: Novos catalisadores tipo guanidina e suas estruturas de raio-X.

Inicialmente, a alquilação de **36** com brometo de benzila (2 equiv.) na presença de quantidades catalíticas de **96a-d** foi examinada em um sistema bifásico KOH 1M/diclorometano (1:1) a temperatura ambiente (Esquema 39, Tabela 4).

Esquema 39

Tabela 4: Alquilação da base de Schiff **36** com PhCH₂Br via CTF.

Catalisador	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)	e.e. (%)
96a	t.a.	140	90	81 (<i>R</i>)
96a	0	160	55	90 (<i>R</i>)
96b	0	140	64	13 (<i>R</i>)
96c	0	140	65	12 (<i>R</i>)
96d	0	140	50	7 (<i>S</i>)

Na presença do catalisador **96a** (10 mol %), o produto de alquilação **51** foi obtido em 70% de rendimento e 75% e.e., com o isômero *R* como componente majoritário. Um aumento da quantidade do catalisador **96a** para 30% resultou em um aumento do rendimento para 90% e 81% e.e.. Um decréscimo na temperatura para 0°C melhorou a indução assimétrica do (*R*)-**51** para 90% e.e.. Foram também examinadas as reações de alquilação com os outros catalisadores semelhantes (**96b-d**), sob condições otimizadas (30 mol % de **96** e 0°C), os resultados encontram-se apresentados na Tabela 4. O catalisador **96d**, que possui exatamente o mesmo tipo de cavidade de **96b** mas com estereoquímica oposta na porção guanidina, levou a formação do produto com configuração *S* com apenas 7% e.e..⁴³

Estas observações indicam que a estereoquímica do produto alquilado **51** é controlada pela configuração dos anéis spiro-éter do núcleo guanidina pentacíclico do catalisador **96** (**96b versus 96d**). Como mostrado na Figura 18, o estado de transição desta reação de alquilação pode ser considerado como o seguinte: o ácido conjugado de **96a** ou **96b**, forma um

complexo com o enolato *Z* de **36** através de interações iônicas e ligações de hidrogênio, e o eletrófilo (brometo de benzila) se aproxima da face menos impedida do complexo para gerar o produto de alquilação **51**. Assim, o produto *R* foi gerado como produto alquilado majoritário (Figura 18). Os grupos metila nos anéis spiro-éter de **96a** foram, notavelmente, efetivos como grupos de impedimento estérico para controlar a aproximação do eletrófilo, o que resultou em um nível muito alto de indução assimétrica. Os catalisadores quirais **96** foram utilizados em reações de alquilação com vários haletos de alquila em bons rendimentos e e.e. entre 76 e 90%.

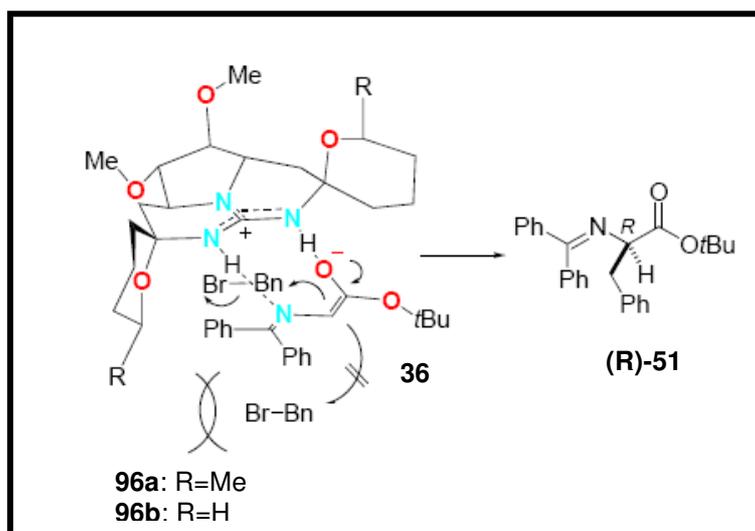
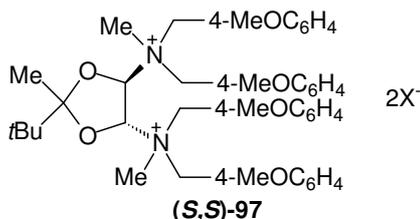
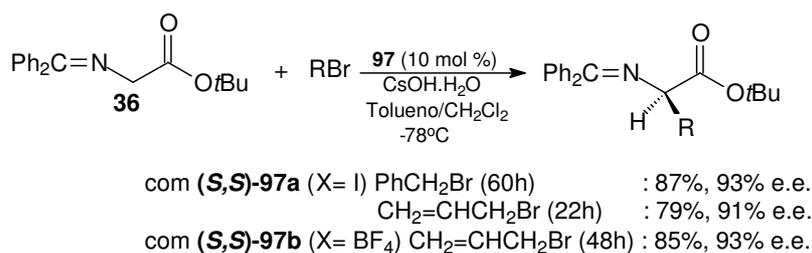


Figura 18: Mecanismo de alquilação de **36** com brometo de benzila na presença do catalisador de guanidina pentacíclica **96a** e **96b**.

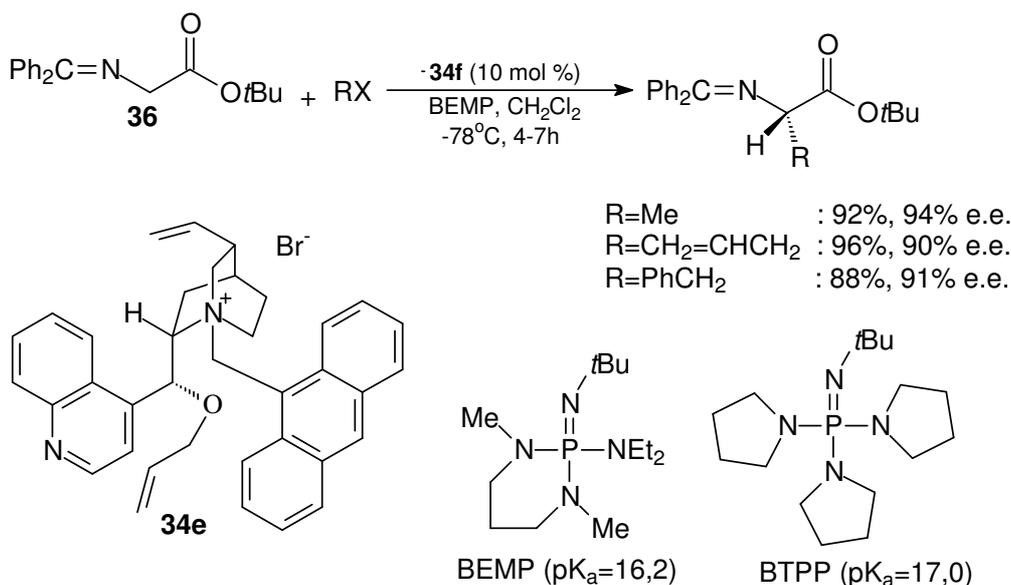
Shibuguchi et al.⁴⁴ desenvolveram um novo catalisador quiral de transferência de fase **97**, com dois centros esterogênicos, em que o substrato pode ser ativado e fixado num ambiente quiral entre dois cátions de amônio. Estes autores sintetizaram uma variedade de catalisadores do tipo **97** e aplicaram em alquilações de transferência de fase entre a base de Schiff **36** com vários haletos de alquila, obtendo altos valores de excessos enantioméricos (> 90%) (Esquema 40).

Esquema 40



Do ponto de vista prático, a necessidade de uma agitação eficiente pode ser problemática em processos de CTF. Na síntese assimétrica via CTF de derivados de aminoácidos, O'Donnell et al.⁴⁵ como outros pesquisadores²⁴, notaram que, enquanto os níveis de indução não são afetados pela velocidade de agitação, o mesmo não se pode afirmar com relação a cinética da reação. Se o catalisador quaternário de amônio quiral puder ser utilizado em um sistema homogêneo retendo uma importante vantagem dos processos de CTF, que é a habilidade de ter ambos, base e haleto de alquila, presentes durante todo o processo de alquilação, deveria ser possível evitar problemas associados com a agitação de misturas reacionais heterogêneas. Este objetivo tem sido atingido pelo uso de bases fosfazínica não-iônicas, solúveis em meio orgânico, em combinação com o catalisador **34e** (Esquema 41). Pelo uso de ambas bases de Schwesinger BEMP ou BTPP, apenas pequenas quantidades do ânion de **36** poderia ser gerada no equilíbrio. Este ânion poderia então ser removido pela reação com o haleto de alquila após troca rápida do contra-íon com **34f**. Isto leva a formação de mais ânion enolato pelo equilíbrio ácido/base reestabelecido.

Esquema 41



Alquilações enantiosseletivas de **36** têm sido realizadas com substratos derivados da glicina ligados a um polímero ou na presença de sais de amônio quaternário derivados da cinchona polímero-suportados como catalisadores de transferência de fase quiral. Por exemplo, O'Donnell et al.⁴⁶ usaram o derivado ligado a resina de Wang **98** em combinação com BEMP ou BTPP e o catalisador de terceira geração **34e** (Esquema 42). Apesar das condições reacionais ótimas requererem 100 mol % de **34e**, foram obtidos excelentes resultados após otimizações.

Esquema 42



Chinchilla et al.⁴⁷ prepararam o sal de amônio **99** suportado em resina pela reação de acoplamento cruzado com poliestireno clorometilado (resina de Merrifield) e utilizaram este catalisador para a alquilação da base de Schiff **69** (Esquema 26, p. 48). A otimização dos parâmetros desta reação levaram a formação de **70** em 90% de rendimento e 90% e.e. (Tabela 5, Entrada 1).

Thierry et al.⁴⁸ investigaram o papel de espaçadores metilênicos flexíveis entre a porção quaternário de amônio e a porção poliestireno na benzilação de **36**. Estes autores descobriram que o catalisador **100** ligado a matriz através de um grupo butila foi eficiente, e produziu **51** com 90% de rendimento e 81% e.e. (Tabela 5, Entrada 2). Este grupo de pesquisa sintetizou o sal quaternário de amônio derivado da cinchonidina acoplado a matriz poli(etilenoglicol) **101**. Este catalisador foi eficiente para alquilação assimétrica homogênea de **36**: um excesso enantiomérico maior que 81% foi obtido na benzilação sob condições padrões de catálise de transferência de fase líquido-líquido (Tabela 5, Entrada 3).⁴⁹ Uma melhora na enantiosseletividade (94%) foi obtida através da ligação da resina de Merrifield ao grupo hidroxila do catalisador **102**, que possui um grupo 9-metilantraceno ligado ao átomo de nitrogênio (Tabela 5, Entrada 4).⁵⁰

Danelli et al.⁵¹ imobilizaram o catalisador de terceira geração modificado pela alquilação do grupo hidroxila no carbono 9 com porção poli(etilenoglicol). O sal de amônio quiral **103** (Figura 19) obtido agiu como catalisador na benzilação de **36** para fornecer **45** com um excesso enantiomérico máximo de 64% (Tabela 5, Entrada 5).

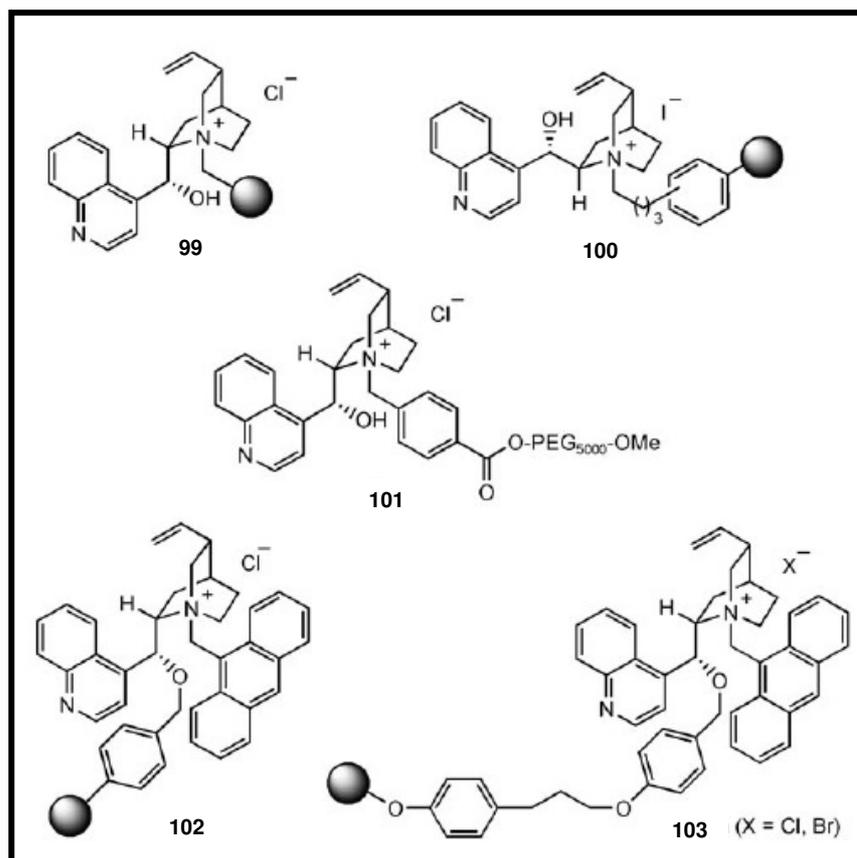


Figura 19: Catalisadores de transferência de fase quirais suportados em polímero.

Tabela 5: Benzilação assimétrica da base de Schiff com catalisadores de transferência de fase quirais polímero-suportados.



Entrada	Catalisador	Substrato	Base	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	98	68	NaOH _{aq} 25%	0	17	90	90 (S)
2	99	36	KOH _{aq} 50%	0	15	60	81 (R)
3	100	36	KOH _{aq} 50%	0	15	84	81 (S)
4	101	36	CsOH.H ₂ O	-50	30	67	94 (S)
5	102	36	CsOH.H ₂ O	-78	60	75	64 (S)

Shirakawa et al.⁵² desenvolveram o catalisador de transferência de fase quiral fluorado reciclável **104**. Este foi bastante eficiente na alquilação assimétrica de **36**. Após a reação, **104** pôde ser recuperado por uma simples extração com FC-72 (perfluoro-hexanos) e pôde ser reutilizado (Figura 20) sem perda na reatividade e seletividade (Esquema 43).

Esquema 43

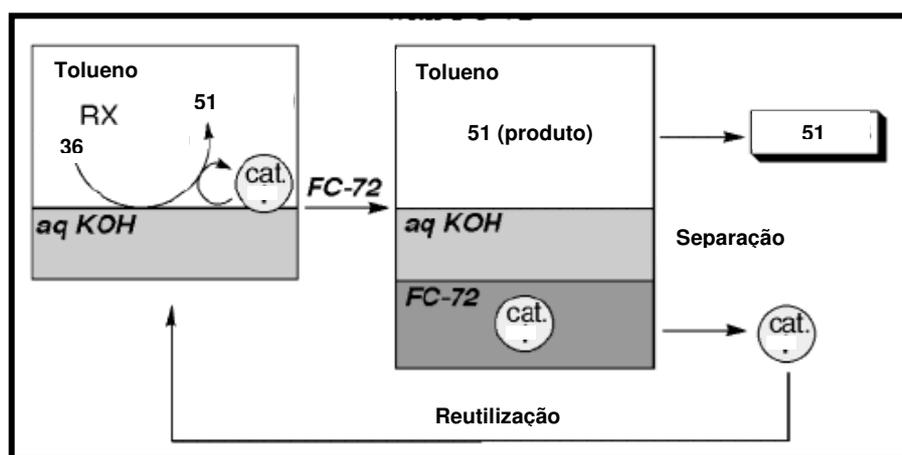
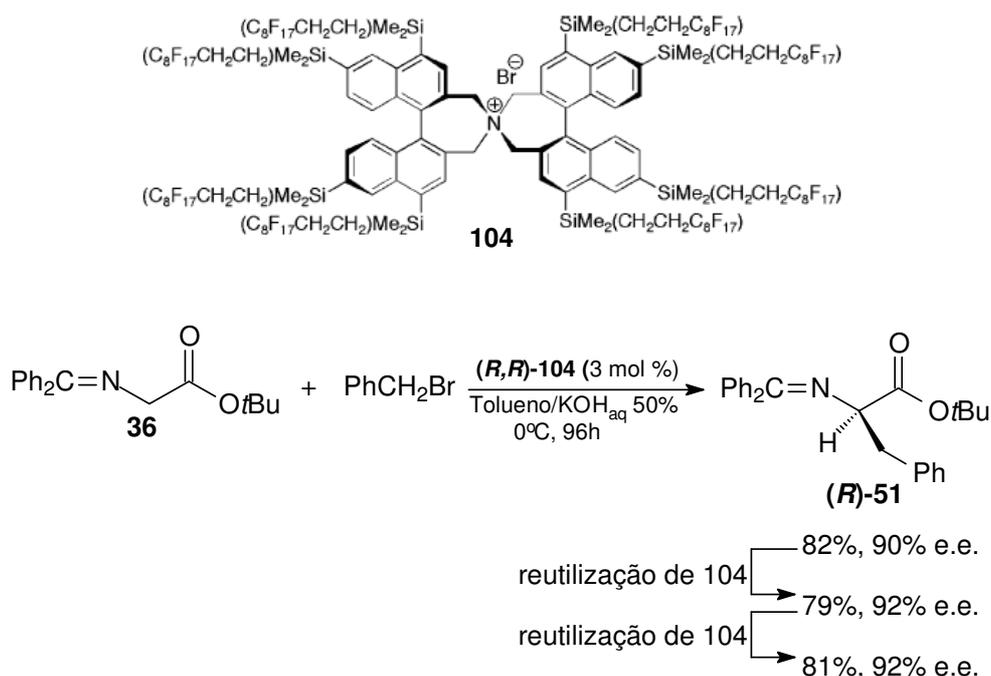
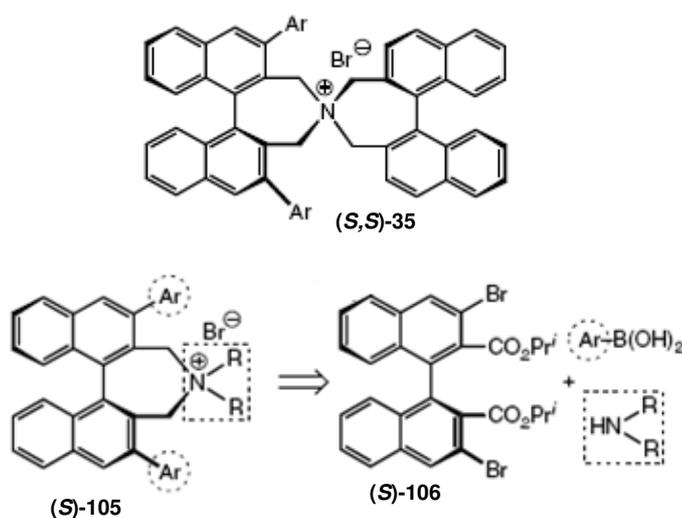


Figura 20: Recuperação do catalisador fluorado **104** através de extração com FC-72.

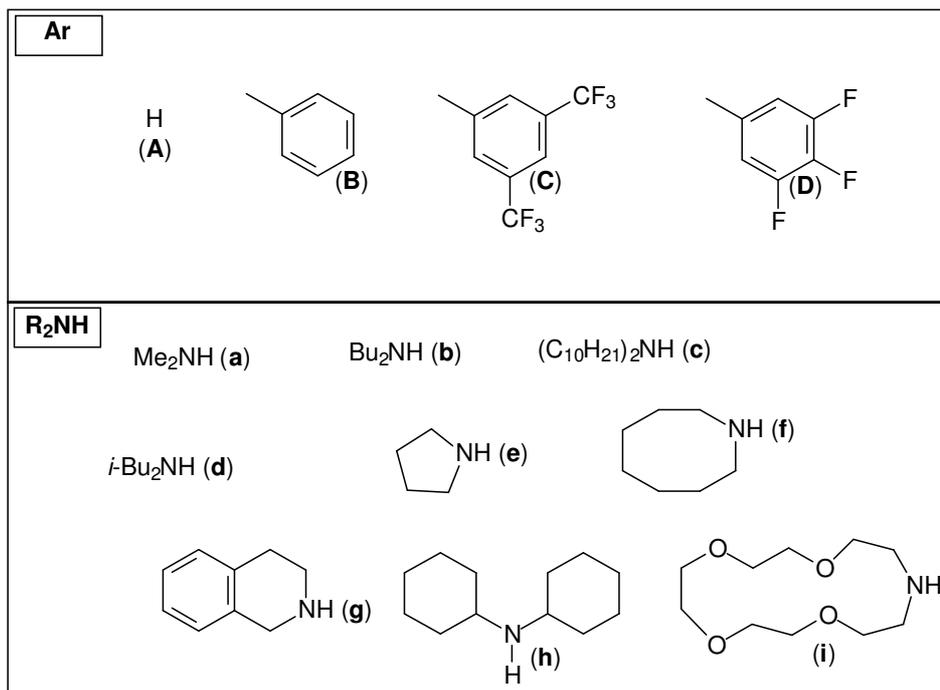
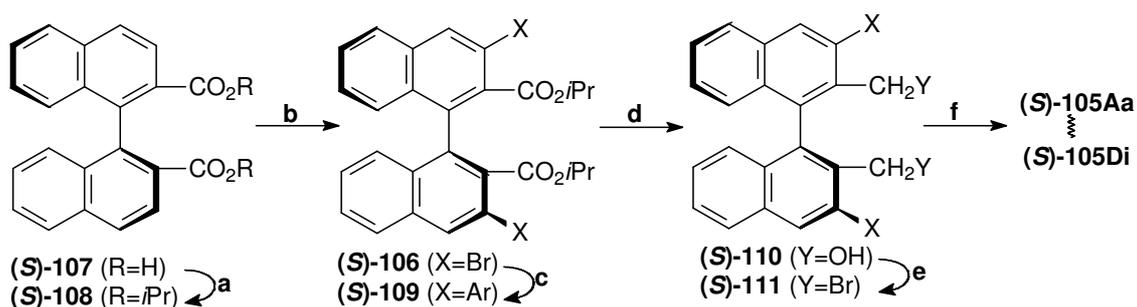
O desenvolvimento de catalisadores realmente eficientes em síntese orgânica, especialmente na forma enantiomericamente pura, tem se tornado de grande importância. Entretanto, apesar de vários estudos, apenas poucos catalisadores foram relatados para síntese assimétrica via CTF com aplicabilidade limitada. Nesse contexto, embora o grupo de Maruoka^{27,28,29,36} tenha desenvolvido novos catalisadores do tipo spiro (*S,S*)-**35**, para alquilação de derivados de α -aminoácidos, as muitas etapas para preparação desse tipo de catalisador constituem um inconveniente, e a simplificação de **35** é de crucial importância para superar o problema intrínseco de processos químicos via CTF assimétrica.

Para simplificar a estrutura de (*S,S*)-**35**, Kitamura et al.⁵³, em 2008, escolheram a estrutura base do tipo **105** como catalisador quiral de transferência de fase simplificado (Esquema 44). O catalisador **105** pode ser preparado a partir de três componentes, que são, uma parte binaftila quiral (*S*)-**106**, um ácido arilborônico (ArB(OH)_2), e uma amina secundária (R_2NH). A modificação apropriada das partes ArB(OH)_2 e R_2NH produziu uma série de novos catalisadores. Assim, estes autores começaram a estudar o efeito dos substituintes Ar e R detalhadamente pelo uso de química combinatória, já que com a variação dos substituintes puderam ser gerados uma série de estruturas. O catalisador (*S*)-**105** foi preparado em uma seqüência de 6 etapas como descrito no Esquema 45.

Esquema 44



Esquema 45



Reagentes e condições: (a) *i*-PrBr (10 equiv.), BuN.HSO₄ (20 mol %), KF.2H₂O (10 equiv.), THF, refluxo (95%); (b) (1) Mg(TMP)₂ (4 equiv.), THF, t.a., (2) Br₂ (8 equiv.), -78°C a t.a. (91%); (c) ArB(OH)₂ (2,4 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol %), PPh₃ (15 mol %), K₂CO₃ (3 equiv.), DMF, 90°C (57-68%); (d) LiAlH₄ (3 equiv.), THF, 0°C a t.a. (59-82%); (e) PBr₃ (1 equiv.), THF, 0°C (65-87%); (f) R₂NH (2 equiv.), K₂CO₃ (1,5 equiv.), CH₃CN, refluxo (34-88%).

Para examinar o efeito dos substituintes (Ar e R) no catalisador (S)-105, Kitamura et al. prepararam uma série de sais quaternários de amônio (S)-105Aa-Di pela combinação de quatro substituintes arila com nove dialquilaminas diferentes. O potencial desses catalisadores simplificados (S)-105Aa-Di, foi analisado eficientemente usando um método de geração *in situ* do dibrometo de (S)-binaftila 3,3'-diarilado (S)-111 (Ar=H, Ph, 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃, 3,4,5-F₃-C₆H₂) na alquilação da base de Schiff **36** (Esquema 46). Assim, a

reação de **36** com brometo de benzila (1,2 equiv.) e KOH_{aq} 50% em tolueno foi conduzida na presença de 3 mol % do catalisador (*S*)-**104Aa-Di** gerado *in situ* sob atmosfera de argônio a 0°C produzindo o composto (*R*)-**51** e os resultados se encontram na Tabela 6.⁵³

Esquema 46

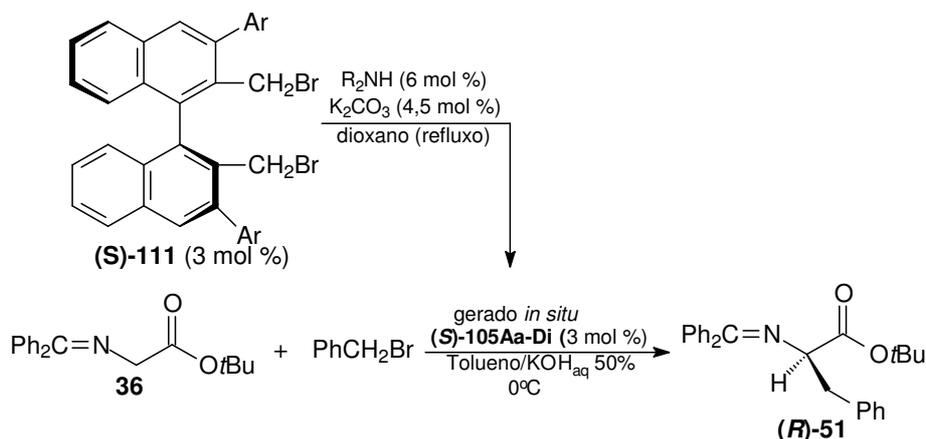


Tabela 6: Resultados de e.e. de (*R*)-**51** com catalisadores gerados *in situ* (*S*)-**105Aa-Di**.^a

Amina (R_2NH)	Ar=H (A)	Ar=Ph (B)	Ar=3,5- (CF_3) ₂ C ₆ H ₃ (C)	Ar=3,4,5-F ₃ - C ₆ H ₂ (D)
(a)	12% e.e.	26% e.e.	1% e.e.	7% e.e.
(b)	-27% e.e. (-13% e.e.)	43% e.e. (60% e.e.)	93% e.e. (91% e.e.)	97% e.e. (99% e.e.)
(c)	-17% e.e.	58% e.e.	96% e.e. (93% e.e.)	97% e.e. (99% e.e.)
(d)	-9% e.e.	22% e.e.	44% e.e.	7% e.e.
(e)	-7% e.e.	5% e.e.	31% e.e.	43% e.e.
(f)	-23% e.e.	33% e.e.	41% e.e.	20% e.e.
(g)	-19% e.e.	26% e.e. (28% e.e.)	78% e.e.	81% e.e.
(h)	22% e.e.	3% e.e.	2% e.e.	6% e.e.
(i)	15% e.e.	41% e.e.	75% e.e.	83% e.e. (87% e.e.)

^a-As enantiosseletividades em parênteses foram obtidas utilizando (*S*)-**105** isolado, opticamente puro.

Foi observado que os catalisadores (S)-**105Cb**, (S)-**105Cc**, (S)-**105Db**, (S)-**105Dc**, apresentaram as melhores induções assimétricas dentre todos os catalisadores testados. O comportamento químico dos mesmos foi examinado através da alquilação assimétrica de **36** e surpreendentemente estes catalisadores foram os mais ativos catalisadores de transferência de fase quirais que existem. De fato, a reação de **36** com brometo de benzila (1,2 equiv.) e KOH_{aq} 50% foi efetiva na presença de apenas 0,01-0,1% do catalisador quiral (S)-**104Db** sob atmosfera de argônio, levando ao produto benzilado com excelente enantiosseletividade (98-99%) (Tabela 7, Entradas 1-3). Entretanto, o uso de 0,005 mol % de (S)-**104Db** resultou em uma diminuição de ambos, rendimento químico e enantiosseletividade (Tabela 7, Entrada 4). Uma tendência similar também foi observada para o catalisador (S)-**104Dc** (Tabela 7, Entradas 5 e 6).⁵³

Outros exemplos são listados na Tabela 7. Várias características estão presentes nesta reação de alquilação: 1) Em contraste com outros catalisadores de transferência de fase quirais (S)-**105Cb**, (S)-**105Cc**, (S)-**105Db** e (S)-**105Dc** exibiram uma alta performance catalítica (0,05-0,1 mol %), demonstrando notável eficiência e praticidade na síntese assimétrica de α -alquil- α -aminoácidos, 2) Pelo uso de CsOH.H₂O no lugar de KOH, a alquilação assimétrica de **36** ocorreu suavemente com iodeto de etila a -20°C fornecendo o correspondente produto alquilado, geralmente, em bons rendimentos e alta enantiosseletividade (Tabela 7, Entradas 20 e 21).⁵³

Tabela 7: Alquilação enantiosseletiva via CTF de 36 catalisada por **(S)**-105Cb, **(S)**-105Cc, **(S)**-105Db e **(S)**-105Dc.^a

Entrada	Catalisador (mol %)	R-X	Condições (°C/ h)	Rendimento (%) ^b	e.e. (%) ^c (config.) ^d
1	(S)-105Db (0,1)	PhCH ₂ Br	0/2	99	99 (R)
2	(S)-105Db (0,05)		0/2	98	99 (R)
3	(S)-105Db (0,01)		0/9	92	98 (R)
4	(S)-105b (0,005)		0/48	51	57 (R)
5	(S)-105Dc (0,05)		0/4	94	99 (R)
6	(S)-105Dc (0,01)		0/24	79	98 (R)
7	(S)-105Cb (0,1)		0/4	89	91 (R)
8	(S)-105Cb (0,05)		0/5	87	91 (R)
9	(S)-105Cb (0,01)		0/48	9	90 (R)
10	(S)-105Cc (0,05)		0/48	85	93 (R)
11	(S)-105Cc (0,01)		0/48	51	77 (R)
12	(S)-105Db (0,05)	CH ₂ =CHCH ₂ Br	0/3	87	98 (R)
13	(S)-105Db (0,01)		0/48	62	82 (R)
14	(S)-105Dc (0,05)		0/5	99	97 (R)
15	(S)-105Cb (0,01)		0/48	60	83 (R)
16	(S)-105Cc (0,05)		0/48	59	91 (R)
17	(S)-105Db (0,05)	HC≡CCH ₂ Br	0/4	88	98 (R)
18	(S)-105Db (0,01)		0/48	28	88 (R)
19	(S)-105Cb (0,05)		0/46	80	88 (R)
20	(S)-105Db (0,1)	CH ₃ CH ₂ I ^e	0/72	12	91 (R)
21	(S)-105Db (0,1)	CH ₃ CH ₂ I ^{e,f}	-20/1	67	99 (R)

^a-Sem demais especificações, a reação foi conduzida com 1,2 equiv. De R-X na presença do catalisador (S)-104 em KOH_{aq} 50%/Tolueno (1:1).

^b-Rendimento isolado.

^c-A pureza enantiomérica de (R)-45 foi determinada por análise de HPLC da imina alquilada usando uma coluna quiral (DAICEL Chiracel OD) com hexano-isopropanol como solvente.

^d-A configuração absoluta foi determinada pela comparação com tempos de retenção de uma amostra autêntica sintetizada independentemente através de procedimentos da literatura.

^e-Uso de 5 equiv. do haleto de alquila.

^f-Uso de CsOH.H₂O como base.

Nos últimos anos, o interesse na síntese de aminoácidos naturais e não-naturais tem aumentado. Isto é devido a ampla utilidade de compostos semelhantes como componentes de proteínas, peptídeos e materiais de partida para a síntese de compostos de ocorrência natural biologicamente ativos.

α -Aminoácidos são os mais abundantes nesta classe de compostos, e eles são os principais componentes de peptídeos, enzimas e proteínas, e eles têm sido utilizados como reagentes quirais para uma variedade de aplicações sintéticas. Os β - e γ - aminoácidos, embora menos abundantes que seus análogos α , estão também presentes em peptídeos, e na forma livre têm mostrado efeitos farmacológicos interessantes. β -amino- α -hidroxi-ácidos são de considerável importância devido a serem componentes cruciais de moléculas com usos medicinais como taxol, agentes antitumorais, bestanina, um modificador de resposta imunológica, e alguns peptídeos pequenos que possuem atividade anti-hipertensiva. β,γ -Diaminoácidos estão também presentes na natureza: por exemplo as emericedinas são inibidores de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e foram isolados de uma cultura de *Emericella quadrileneata*. Além disso, β -aminoácidos são precursores sintéticos de β -lactamas, que são potencialmente biologicamente ativas e de grande interesse.^{53a}

Além disso, muitos compostos fisiologicamente ativos estão presentes na classe de γ -aminoácidos. O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um composto muito simples e age como inibidor neurosináptico por ligar-se a receptores específicos. Como neurotransmissor peculiar, o ácido γ -aminobutírico (GABA) induz a inibição do sistema nervoso central (SNC), causando a sedação; de fato quando a concentração de GABA no cérebro diminui, podem ocorrer ataques e outras desordens neurológicas. β -Hidroxi- γ -aminoácidos também desempenham importantes atividades biológicas: (*R*)-carnitina, por exemplo, desempenha um importante papel na conversão de gordura acumulada em energia, devido ao seu papel primário de transportar moléculas grandes de gordura para dentro dos compartimentos celulares onde a gordura é metabolizada.^{53a}

Capítulo 3

Resultados

e

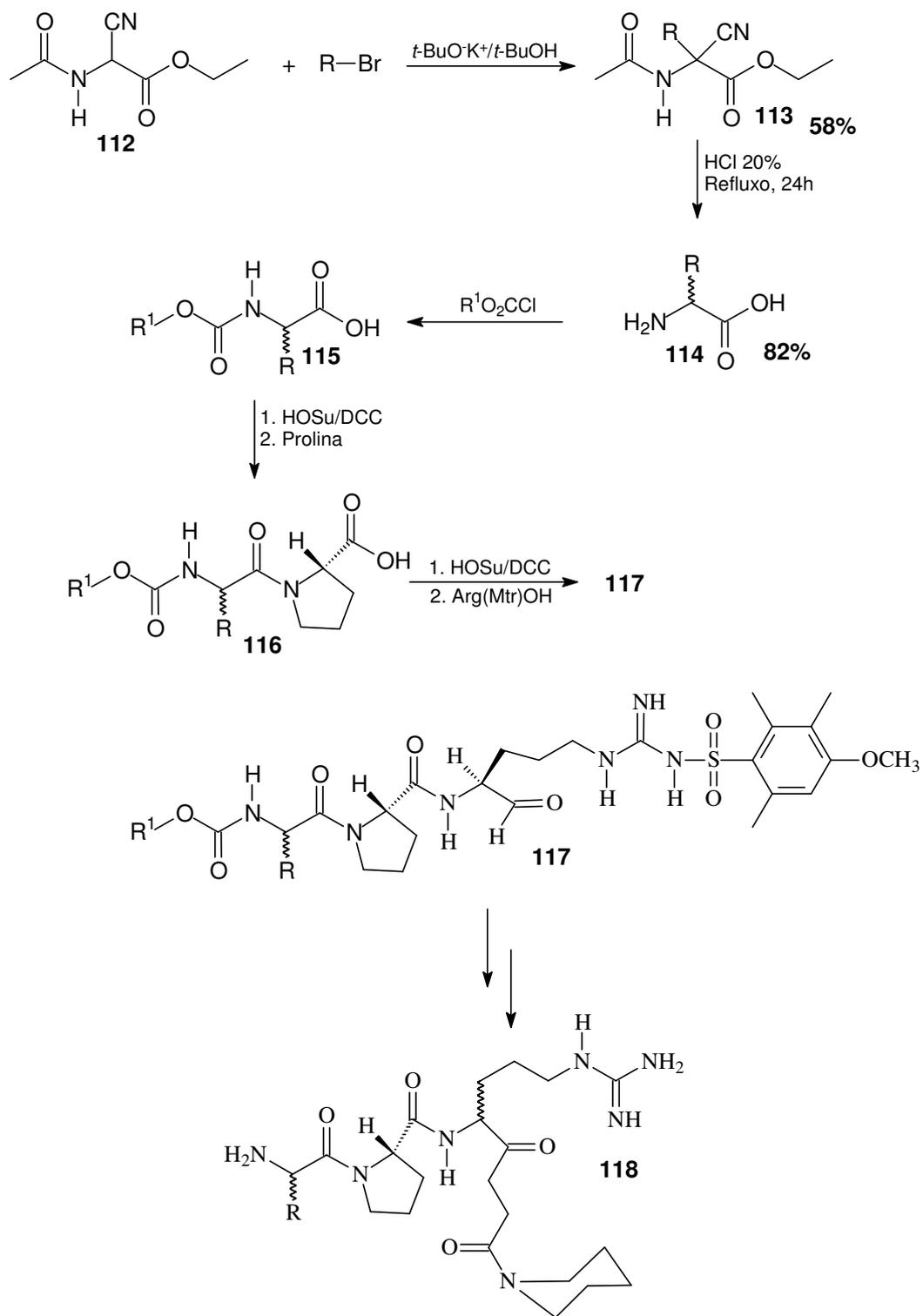
Discussão

3. Resultados e Discussão

Os α -aminoácidos, que possuem a fórmula geral $H_2NCH(R)CO_2H$, são a mais importante, numerosa e diversa família de aminoácidos de ocorrência natural, embora um conjunto de apenas 19, juntamente com o aminoácido prolina, compreendam blocos de construção dos quais cadeias polipeptídicas são formadas sob controle genético. O número total de α -aminoácidos identificados como de ocorrência livre ou incorporados em produtos naturais de animais, plantas e microorganismos é estimado em centenas, e a lista de α -aminoácidos semelhantes vem crescendo ao longo do tempo. A maioria desses aminoácidos encontrados naturalmente possui configuração “L” no carbono α . Muitos α -aminoácidos da série “D” são também encontrados em compostos não-protéicos de plantas, fungos e microorganismos mas não geralmente em animais.

α -Aminoácidos **114** podem ser obtidos através da reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112**, sendo esta a etapa inicial para a produção de análogos pseudopeptídicos cetometilénicos **118** (Esquema 47) que atuam como inibidores de trombina, responsável pela coagulação sanguínea. Os aminoácidos não-naturais **114** foram sintetizados através da alquilação de **112** com RBr (R = difenila, α -naftila, β -naftilmetila e fluorenila) na presença de *t*-butóxido de potássio em álcool *t*-butílico sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente seguida de hidrólise ácida (Esquema 47).⁵⁴

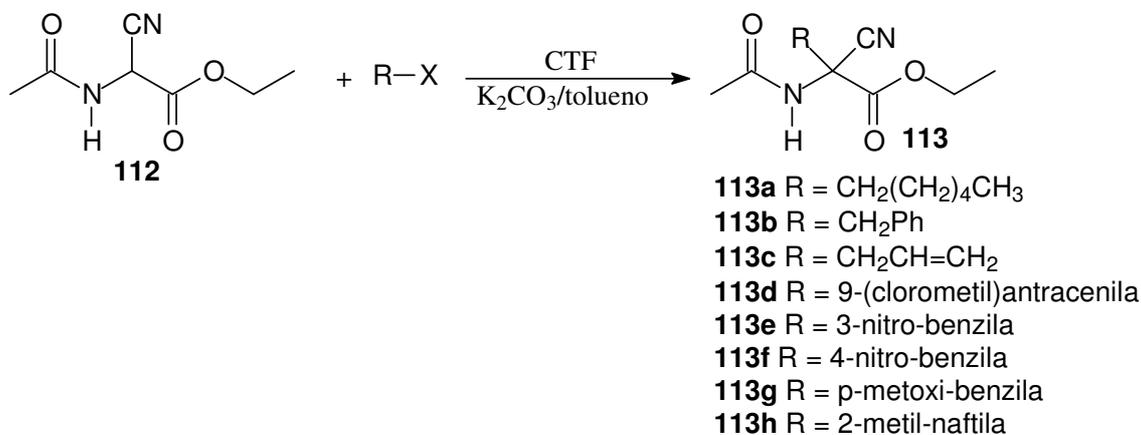
Esquema 47



3.1. Estudo da obtenção de precursores de α -aminoácidos via CTF.

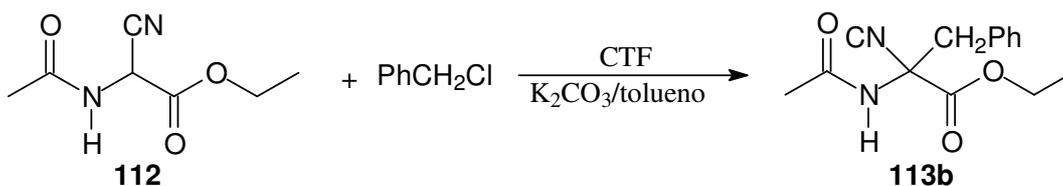
Dessa forma, buscou-se utilizar uma metodologia sintética alternativa, reconhecidamente mais econômica e potencialmente menos agressiva ao meio ambiente, a Catálise de Transferência de Fase (CTF), para a síntese dos precursores de aminoácidos **113**, tendo como material de partida o acetoaminocianoacetato de etila **112**. Como base foi utilizado K_2CO_3 , uma base relativamente fraca quando comparada com *t*-butóxido de potássio ou KOH, para evitar a hidrólise do éster antes da formação do enolato. Testes preliminares utilizando bromo-hexano como agente alquilante, TEBA (brometo de benziltriethylamônio) como catalisador, agitação mecânica mostraram que, à temperatura ambiente, não foi observada a formação de produto reacional, ficando, portanto, o material de partida, praticamente, inalterado. (Esquema 48).

Esquema 48



Foi observado, por cromatografia em camada delgada (CCD), que houve a formação de uma pequena quantidade do provável produto **113a**. Assim, buscou-se adaptar o sistema a um condensador de refluxo, utilizando agitação magnética e aquecimento convencional ($70^\circ C$). Foram realizados testes em 2 e 5 horas de reação e pôde ser verificado, por cromatografia em camada delgada (CCD), a formação de vários subprodutos, juntamente com o provável produto desejado e material de partida. Na busca de otimizar as

condições reacionais realizou-se a mesma reação em balão vedado com tampa esmerilhada, agitação magnética e aquecimento convencional (70°C). Foram feitos experimentos em 4, 5 e 6 horas, sendo observada por CCD a formação do provável produto, com sobra de material de partida e alguns subprodutos. O material bruto foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica de onde puderam ser isolados, em pequena quantidade, dois sólidos cristalinos que por CCD mostraram ser provavelmente o material de partida **112** e o produto alquilado **113a**, sendo este resultado confirmado através da análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . O produto alquilado **113a** foi obtido, inicialmente, em 12 % de rendimento. Como o rendimento foi muito baixo, realizou-se uma nova reação nas mesmas condições acima citadas, sob agitação mecânica utilizando outro agente alquilante, o cloreto de benzila (PhCH_2Cl), obtendo o produto alquilado **113b** (Esquema 49).

Esquema 49

O material bruto foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando como eluentes misturas de hexano:acetona 20%, 30% e 50% obtendo-se o produto isolado **113b** em 25% de rendimento.

Foi verificado que a duplicação da quantidade do agente alquilante, cloreto de benzila, levou ao aumento do rendimento da reação para 61%, em 5 horas de reação a 70° C (Tabela 8, entrada 1).

Para verificar a eficácia de alguns catalisadores foram realizadas várias reações utilizando o agente alquilante cloreto de benzila como padrão. Os resultados encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com cloreto de benzila.

Entrada	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	TEBA	5	61
2	TEBA	8	75
3	TBAH	5	59
4	CBTBA	5	74
5	CBTBA	10	65
6	CBTBA	15	60
7	CBTBA	20	60

Inicialmente foi utilizado TEBA como catalisador (Tabela 8, entradas 1 e 2), obtendo-se o produto alquilado **113b** com 75% de rendimento em 8 horas de reação. Foram testados ainda mais dois catalisadores, o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBAH) e o cloreto de benziltributilamônio (CBTBA). O TBAH foi menos eficiente em relação ao CBTBA, pois em 5 horas de reação mostrou a formação do produto com 59% (Tabela 8, entrada 3). Já para o CBTBA foi observado um rendimento de 74% em 5 horas de reação (Tabela 8, entrada 4).

Para tentar aumentar o rendimento de **113b** foram realizadas reações em 10, 15 e 20 horas (Tabela 8, entradas 5, 6 e 7). Foi observado que o rendimento maximizado é obtido com 5 horas de reação, sendo verificado que em tempos maiores ocorre a diminuição do rendimento, com a formação de subprodutos.

Portanto, para verificar a influência do catalisador para esta reação foram realizados alguns testes sob a mesma metodologia e tempo reacional de 5 horas utilizando outros catalisadores disponíveis, a saber: brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), cloreto de dodeciltrimetilamônio (CDTMA), brometo de benziltributilamônio (BBTBA), éter-18-coroa-6 e cloreto de metiltriocetilamônio (ALQUAT). Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 9:

Tabela 9: Influência do catalisador sobre a reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com cloreto de benzila.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	CDTMA	64
2	CTAB	64
3	Éter-18-coroa-6	66
4	BBTBA	62
5	ALQUAT	66

Com os resultados apresentados nas Tabelas 8 e 9 foi possível concluir que o catalisador mais eficiente para esta reação foi o cloreto de benziltributilamônio (CBTBA), pois o produto alquilado **113b** foi obtido em 74% de rendimento em 5 horas de reação (Tabela 8, entrada 5) enquanto que para outros catalisadores testados não ultrapassou 66%.

Analisando os resultados apresentados nas tabelas 8 e 9, é possível verificar que catalisadores menos lipofílicos que o CBTBA, como TEBA e TBAH, foram menos eficientes, o mesmo ocorrendo para catalisadores menos acessíveis como o ALQUAT. Os catalisadores que favorecem a CTF de fase inversa, pois se comportam como surfactantes, também apresentaram eficiência inferior ao CBTBA.

Com as condições reacionais pré-estabelecidas (proporção substrato:agente alquilante 1:2; aquecimento convencional a 70°C, 5 horas de reação sob agitação mecânica e cloreto de benziltributilamônio como catalisador (CBTBA)), a reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** foi realizada com outros agentes alquilantes: bromo-hexano, brometo de alila, 9-(clorometil)antraceno, brometo de 3-nitro-benzila, brometo de 4-nitro-benzila, cloreto de *p*-metoxi-benzila e 2-(Bromometil)naftaleno. Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 10:

Tabela 10: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com vários agentes alquilantes.

Entrada	Agente Alquilante	Rendimento (%)
1	Bromo-hexano	24 (113a)
2	Brometo de alila	61 (113c)
3	9-(clorometil)antraceno	49 (113d)
4	Brometo de 3-nitro-benzila	54 (113e)
5	Brometo de 4-nitro-benzila	47 (113f)
6	Cloreto de p-metoxi-benzila	27 (113g)
7	2-(Bromometil)naftaleno	73 (113h)

Em seguida, realizou-se um estudo de indução assimétrica na reação entre **112** e cloreto de benzila, sob CTF utilizando sais de ônio quirais.

Inicialmente conjecturou-se que a indução assimétrica na reação de alquilação de **112** com os catalisadores quirais ocorreria caso houvesse interações suficientes para uma diferenciação de face do enolato. Uma das possibilidades de aproximação entre o enolato de **112** e o catalisador quiral está representada na Figura 21.

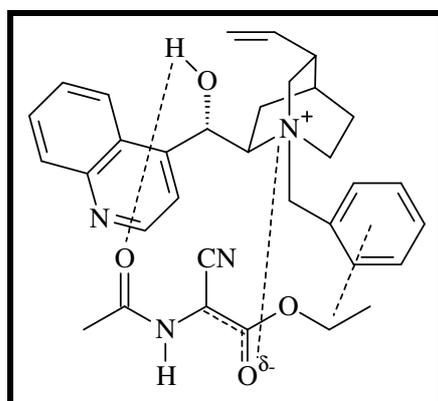


Figura 21: Proposta de modelo de aproximação enolato de **112** e catalisador **32b**.

A enantiosseletividade da reação seria garantida pelas seguintes interações: i) ligação de hidrogênio entre OH do catalisador e carbonila amídica do enolato; ii) interação eletrostática entre o oxigênio da carboxila e o nitrogênio positivado do catalisador; iii) interação π -alquila entre a porção aromática ligada ao nitrogênio positivado do catalisador e o grupo alquila que constitui a porção éster do enolato.

Neste caso, a face *Si* do enolato estaria mais impedida em relação à face *Re*.

A outra possibilidade de aproximação catalisador-enolato levaria a perda de pelo menos uma das interações supracitadas.

Através de um estudo de modelagem molecular utilizando o programa Gaussian 03 foi possível verificar a estrutura otimizada do enolato, Figura 22.

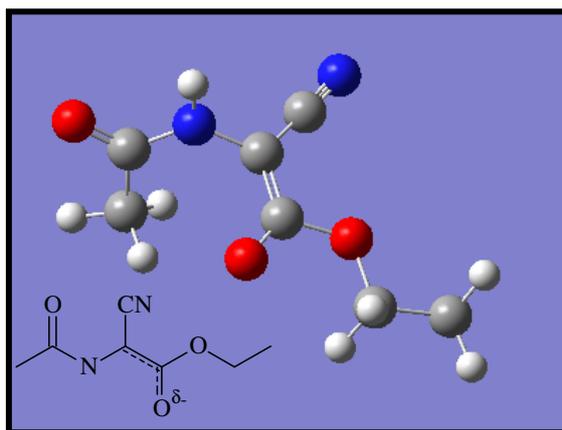


Figura 22: Estrutura otimizada do enolato (● - oxigênio, ● -nitrogênio, ● - carbono, ○ - hidrogênio).

A ligação de hidrogênio com a hidroxila do catalisador poderia também estar ocorrendo com o hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico do enolato. Esta interação seria inviável caso o hidrogênio ligado ao nitrogênio fosse capaz de formar uma ligação de hidrogênio intramolecular com o oxigênio da carbonila do éster (Figura 23). Através do cálculo de energia da conformação molecular utilizando o programa Gaussian 03 foi possível verificar que uma aproximação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico e o oxigênio da carbonila do éster acarretaria em um aumento da energia da conformação em relação à estrutura otimizada, o que sugere que esta interação não ocorra efetivamente (Figura 24).

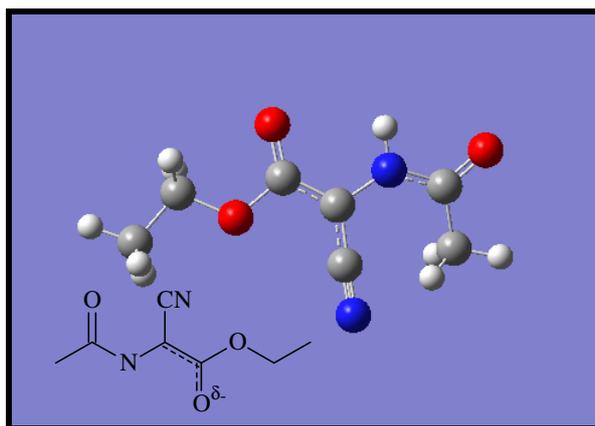


Figura 23: Estrutura do enolato com aproximação entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do éster.

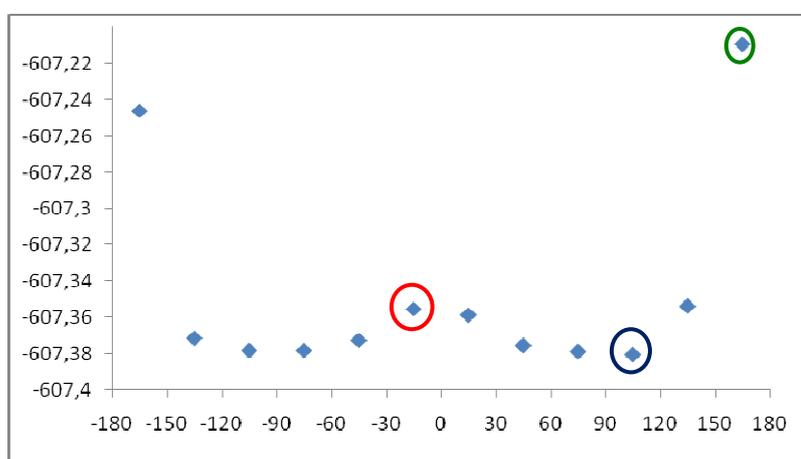


Figura 24: Gráfico de energia da molécula do enolato. ○ – energia da molécula da estrutura otimizada (Figura 22). ○ – energia da conformação onde há aproximação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico e o oxigênio da carboxila do éster (Figura 23). ○ – energia da conformação onde há aproximação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico e o nitrogênio da nitrila (Figura 25).

Uma outra possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular, ocorreria entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico e o nitrogênio da nitrila (Figura 25). Esta possibilidade, de acordo com os cálculos da energia desta conformação utilizando o programa Gaussian 03, levou a um aumento bastante significativo da energia da molécula (Figura 24), o que inviabilizaria esta conformação.

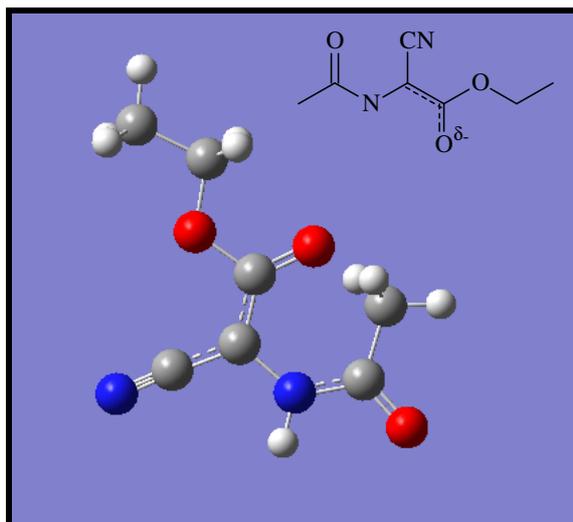


Figura 25: Estrutura do enolato com aproximação entre o hidrogênio amídico e o nitrogênio da nitrila.

Com o mesmo programa foi possível realizar um estudo referente à concentração da densidade eletrônica no enolato. Surpreendentemente, foi observado que a densidade eletrônica está mais concentrada no grupo nitrila, Figura 26.

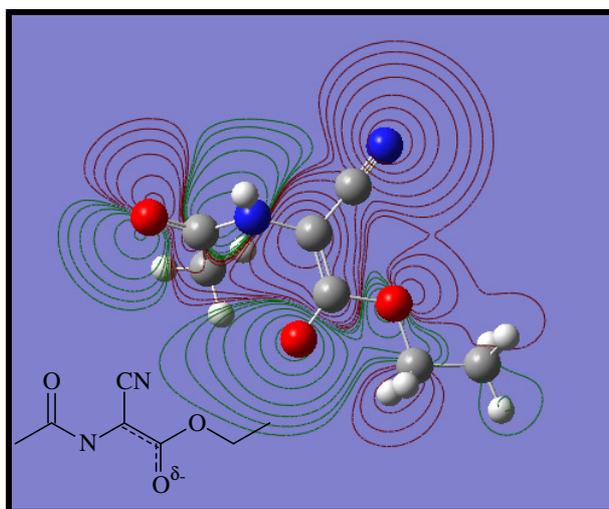


Figura 26: Concentração da densidade eletrônica do enolato de **112**. (As linhas em vermelho representam a maior densidade eletrônica e as linhas em verde representam a menor densidade eletrônica)

Dessa forma o par iônico enolato-catalisador deve ocorrer com a aproximação entre a porção nitrila do enolato e o nitrogênio positivado do catalisador.

Utilizando as condições otimizadas para o agente alquilante cloreto de benzila (PhCH_2Cl) (proporção substrato:agente alquilante (1:2); aquecimento convencional a 70°C por cinco horas sob agitação mecânica), (Tabela 8, entrada 4), a reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** para a obtenção do produto alquilado **113b** foi realizada utilizando oito catalisadores quirais (Figura 26). Tais reações foram realizadas com o objetivo de estudar a indução assimétrica na reação de alquilação de **112** via CTF. Estes catalisadores foram utilizados por Líns et al.⁵⁵ para obtenção de precursores de aminoácidos não-naturais via adição de Michael sob condições de CTF. Os resultados encontram-se na Tabela 11:

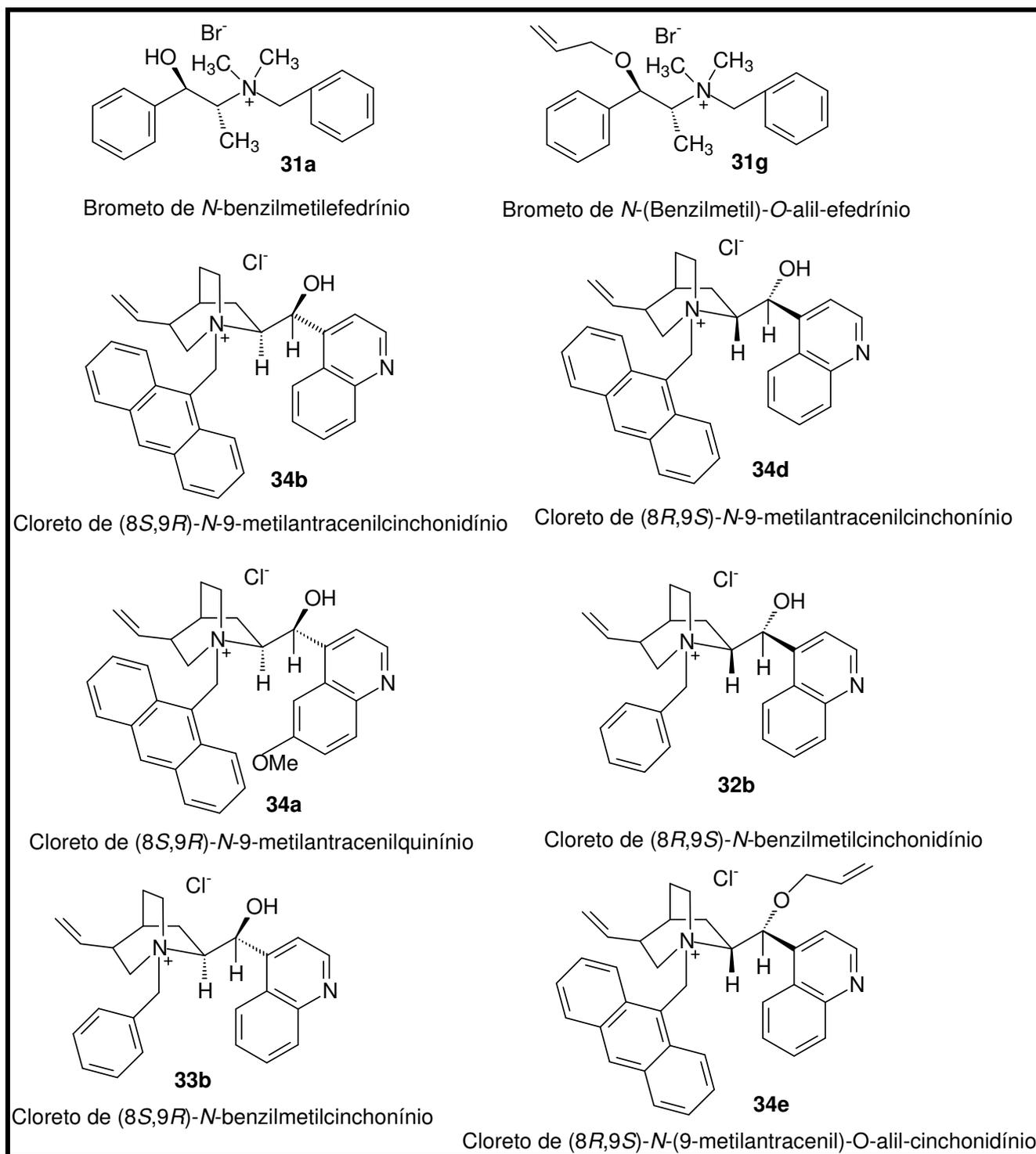


Figura 27: Estruturas dos catalisadores quirais.

Tabela 11: Reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com cloreto de benzila utilizando catalisadores quirais.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	Brometo de <i>N</i> -benzilmetilefedrínio (31a)	50
2	Cloreto de (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)- <i>N</i> -9-metilantracencilcinchonidínio (34b)	41
3	Cloreto de (8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)- <i>N</i> -9-metilantracencilquinínio (34a)	55
4	Cloreto de (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)- <i>N</i> -benzilmetilcinchonidínio (32b)	43
5	Brometo de <i>N</i> -(benzilmetil)- <i>O</i> -alil-efedrínio (31g)	45
6	Cloreto de (8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)- <i>N</i> -benzilmetilcinchonínio (33b)	71
7	Brometo de <i>N</i> -(9-metilantracencil)- <i>O</i> -alil-cinchonidínio (34e)	83
8	Cloreto de (8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)- <i>N</i> -9-metilantracencilcinchonínio (34d)	83

Foi possível verificar que para os catalisadores quirais, cloreto de *N*-benzilmetilcinchonínio **33b**, brometo de *N*-9-metilantracencil-*O*-alil-cinchonidínio **34e** e cloreto de (8*R*,9*S*)-*N*-9-metilantracencilcinchonínio **34d** (Tabela 11, entradas 6, 7 e 8) foram mais eficientes, levando ao produto **113b** com os melhores rendimentos, chegando a 83% nos dois últimos casos.

Foram verificados os valores de rotação óptica dos produtos obtidos utilizando catalisadores de transferência de fase quirais. Observamos valores de $[\alpha]_D^{20}$ diferentes de zero para os produtos obtidos com os catalisadores: cloreto de (8*S*,9*R*)-*N*-9-metilantracencilquinínio **34a** (Tabela 11, Entrada 3); $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$; $c = 1,02$, CHCl_3 ; e brometo de *N*-9-metilantracencil-*O*-alil-cinchonidínio (Tabela 11, Entrada 7); $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$; $c = 1,02$, CHCl_3 . Portanto, fez-se necessário verificar o excesso enantiomérico (e.e.) dos produtos através de HPLC com coluna quiral. Foram realizadas análises para o produto **113b** obtido com todos os catalisadores quirais testados.

Através da análise dos cromatogramas (um exemplo encontra-se representado na Figura 27a) foi possível verificar que não ocorreu indução assimétrica com estes catalisadores, tratando-se, portanto, de obtenção de misturas racêmicas.

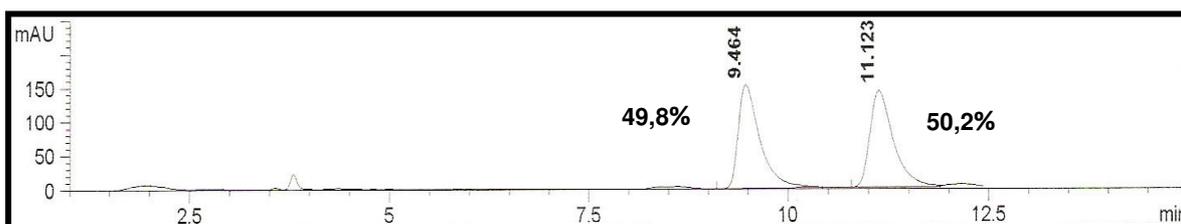


Figura 27a: Cromatograma obtido na análise em HPLC com coluna quiral de **113b**.

Com base nos resultados obtidos com os catalisadores quirais foi possível verificar que não ocorre diferenciação de face do enolato. O catalisador quiral simplesmente acelera a velocidade da reação de alquilação da mesma forma que os catalisadores aquirais.

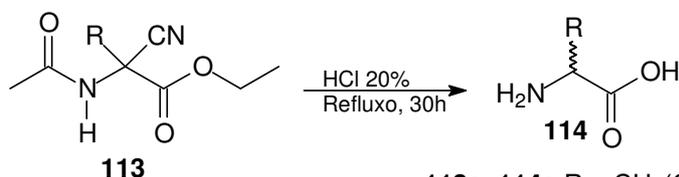
Ainda que os catalisadores quirais testados não tenham induzido assimetria na reação de alquilação, foi possível verificar excelentes rendimentos (83%) no caso de **34e** e **34d** (Tabela 11, entradas 7 e 8).

Cabe ressaltar que, com exceção do composto **113h**, todos os precursores de α -aminoácidos **113a-g** preparados nesse trabalho são, até onde pudemos verificar, compostos inéditos.

3.2. Estudo da obtenção de α -aminoácidos não-naturais.

Os α -aminoácidos não-naturais foram obtidos através da reação de hidrólise dos precursores **113a-h** com HCl 20%, sob refluxo, por 30h (Esquema 50). O meio ácido foi neutralizado utilizando uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Os rendimentos encontram-se na Tabela 12.

Esquema 50



113a, 114a R = CH₂(CH₂)₄CH₃

113b, 114b R = CH₂Ph

113c, 114c R = CH₂CH=CH₂

113d, 114d R = 9-(clorometil)antracênila

113e, 114e R = 3-nitro-benzila

113f, 114f R = 4-nitro-benzila

113g, 114g R = p-metoxi-benzila

113h, 114h R = 2-metil-naftila

Tabela 12: Obtenção dos α -aminoácidos a partir de seus respectivos precursores.

Entrada	Precursor	Produto (%)
1	113a	91 (114a)
2	113b	79 (114b)
3	113c	88 (114c)
4	113d	89 (114d)
5	113e	93 (114e)
6	113f	92 (114f)
7	113g	68 (114g)
8	113h	73 (114h)

114a e **114g** mostraram-se insolúveis em todos solventes orgânicos e também em água, impossibilitando suas análises através de RMN ^1H e ^{13}C . Os demais produtos obtidos foram submetidos à análise de RMN ^1H e ^{13}C .

114c e **114d** apresentaram-se como uma mistura de produtos, impossibilitando sua identificação.

A caracterização de **114e** e **114f** possibilitou verificar a formação de seus respectivos aminoácidos, sendo também verificada a presença de impurezas não-identificadas.

Capítulo 4

Conclusões

4. Conclusões

1. Com relação às condições reacionais para a obtenção dos precursores de α -aminoácidos, intermediários na síntese de inibidores da trombina:

- ✓ Após a reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com vários agentes alquilantes, foi possível concluir que os precursores de α -aminoácidos podem ser obtidos em rendimentos maximizados (74% para o cloreto de benzila como agente alquilante), utilizando as seguintes condições reacionais: proporção substrato:agente alquilante 1:2, K_2CO_3 como base, temperatura de 70°C, cloreto de benziltributilamônio como catalisador, agitação mecânica e 5 horas de reação.

2. Com relação à indução assimétrica na reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** foi possível concluir que:

- ✓ Utilizando o programa de modelagem molecular Gaussian 03, foi possível verificar que a densidade eletrônica do enolato de **112** encontra-se preferencialmente localizada na nitrila, dessa forma, o par iônico enolato-catalisador deve ocorrer com a aproximação entre a porção nitrila do enolato e o nitrogênio positivado do catalisador.
- ✓ Com base nos resultados obtidos com os catalisadores quirais foi possível verificar que não ocorre diferenciação de face do enolato. O catalisador quiral simplesmente acelera a velocidade da reação de alquilação da mesma forma que os catalisadores aquirais.
- ✓ Ainda que os catalisadores quirais testados não tenham induzido assimetria na reação de alquilação, foi possível verificar excelentes rendimentos (83%) no caso de **34e** e **34d**.

3. Com base na obtenção dos α -aminoácidos:

- ✓ A reação de hidrólise ácida dos precursores de α -aminoácidos levou aos respectivos aminoácidos em bons rendimentos.
- ✓ Para os casos de **114c** e **114d** foi observada a formação de uma mistura de produtos. **114a** e **114g** mostraram-se insolúveis em todos os solventes testados.

Capítulo 5

Parte

Experimental

5. Parte Experimental

5.1. Instrumentos

- A obtenção das massas foi realizada numa balança ACCULAB, LA-200.
- Os espectros de absorção na região infravermelho (I.V.) foram registrados em Espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 1000, utilizando pastilhas de KBr.
- Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) unidimensionais (1D) foram registrados em espectrômetro Bruker, modelos DPX-300 (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C) e Avance DRX 500 (500 MHz ^1H e 125 MHz para ^{13}C) com pulso de frequência e transformada de Fourier (FT).
- Os dados de pontos de fusão (p.f.), não corrigidos, foram obtidos no aparelho de microdeterminação Microquímica, modelo MQ APF-302.
- Os valores de rotações específicas foram obtidos em um polarímetro Perkin Elmer, modelo 341.
- As análises de HPLC foram realizadas em um cromatógrafo Hewlett Packard 6890 Series II, equipado com uma coluna IA (25cm x 4,6 mm (D.I.)) Chiralpack, Eluente: Hexano:isopropanol 85:15, fluxo: 0,8mL/min, 20°C, 30bar.
- Foi utilizada a Teoria Funcional da Densidade (DFT) para realizar a otimização da geometria das moléculas. Os cálculos foram realizados utilizando o Gaussian 03, com B3LYP e o conjunto de base 6-3116, coerente para os compostos. Para otimização da geometria foram utilizadas as condições padrão do programa, acrescida de aproximação restrita da equação de Kohn-Sham e tratamento hamiltoniano do núcleo. Para verificar a natureza dos pontos estacionários foram utilizados cálculos de frequência, onde a ausência de frequências negativas confirmou a estrutura de menor energia.

5.2. Solventes e Reagentes

5.2.1. Solventes utilizados

- Os solventes utilizados nas recristalizações e como eluentes cromatográficos são de procedência comercial.
- Tolueno comercial, de procedência Merck.

5.2.2. Reagentes utilizados

- Acetoamidocianoacetato de etila comercial, de procedência Aldrich.
- Brometo de alila comercial, de procedência Sigma.
- Brometo de 3-nitro-benzila comercial, de procedência Sigma.
- Brometo de 4-nitro-benzila comercial, de procedência Sigma.
- Bromo-hexano comercial, de procedência Sigma.
- 2-(Bromometil)-naftaleno comercial, de procedência Sigma.
- Carbonato de potássio comercial, de procedência VETEC.
- Cinchonidina comercial, de procedência Acros Organics.
- Cinchonina comercial, de procedência Acros Organics.
- Cloreto de benzila comercial, de procedência Acros Organics.
- Cloreto de *p*-metoxi-benzila comercial, de procedência Acros Organics.
- 9-(clorometil)-antraceno comercial, de procedência Aldrich.
- Quinina comercial, de procedência Acros Organics.

5.2.3. Catalisadores utilizados

- Brometo de N-benzilmetilefedrínio comercial, de procedência Fluka.
- Brometo de N-(benzil)-O-alil-metilefedrínio preparado através da alilação do brometo de N-benzilmetilefedrínio com brometo de alila.
- Brometo de N-(9-metilantracênil)-O-alilcinchonidínio preparado por alilação do cloreto de (9-metilantracênil)cinchonidínio.
- Cloreto de N-benzilcinchonidínio comercial, de procedência Fluka.
- Cloreto de N-benzilmetilcinchonínio comercial, de procedência Fluka.
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonínio preparado por alquilação da cinchonina com 9-(clorometil)antraceno.
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonidínio preparado por alquilação da cinchonidina com 9-(clorometil)antraceno.
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)quinínio preparado por alquilação da quinina com 9-(clorometil)antraceno.
- Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, comercial de procedência Aldrich.
- Brometo de benziltriethylamônio comercial, de procedência Aldrich.
- Brometo de benziltributilamônio comercial, de procedência Aldrich.
- Cloreto de benziltributilamônio comercial, de procedência Aldrich.
- Cloreto de dodeciltrimetilamônio comercial, de procedência Sigma.
- Brometo de cetiltrimetilamônio comercial, de procedência Aldrich.

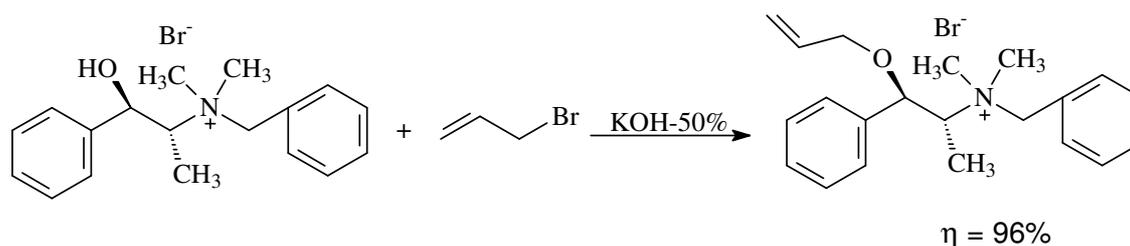
- Éter-18-coroa-6 comercial, de procedência Merck.
- Cloreto de metiltrioctilamônio (ALQUAT 336®) comercial, de procedência Sigma.

5.2.4. Adsorventes utilizados

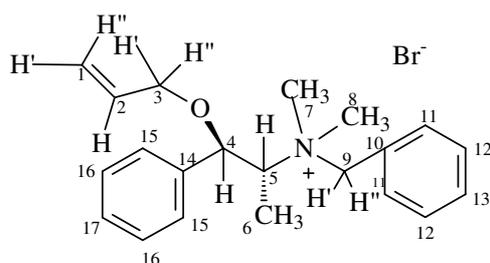
As cromatografias em coluna foram efetuadas utilizando gel de sílica 70-230 mesh, comercial, de procedência VETEC. Nas cromatografias de camada delgada foram empregadas gel de sílica 60G 5-40 μ m, comercial, de procedência VETEC.

5.3. Preparação dos catalisadores

5.3.1. Preparação do Brometo de N-(benzilmetil)-O-alil-efedríno (31g).



A uma suspensão de brometo de N-benzilmetilefedríno (1,0g; 2,85 mmol) em diclorometano (13mL) foi adicionado brometo de alila (0,37 mL; 4,28 m mol) e 1,59 mL de uma solução aquosa de KOH-50%. A mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente, diluída com 20 mL de água e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado a vácuo. Purificou-se o resíduo em coluna cromatográfica de gel de sílica (diclorometano:metanol 20%) obtendo-se 1,08 g (96%) do Brometo de N-(benzilmetil)-O-alil-efedríno **31g** como uma massa viscosa de p.f. 40,3-40,6°C e $[\alpha]_D^{20} = -32$ (C=1,03; CHCl₃).



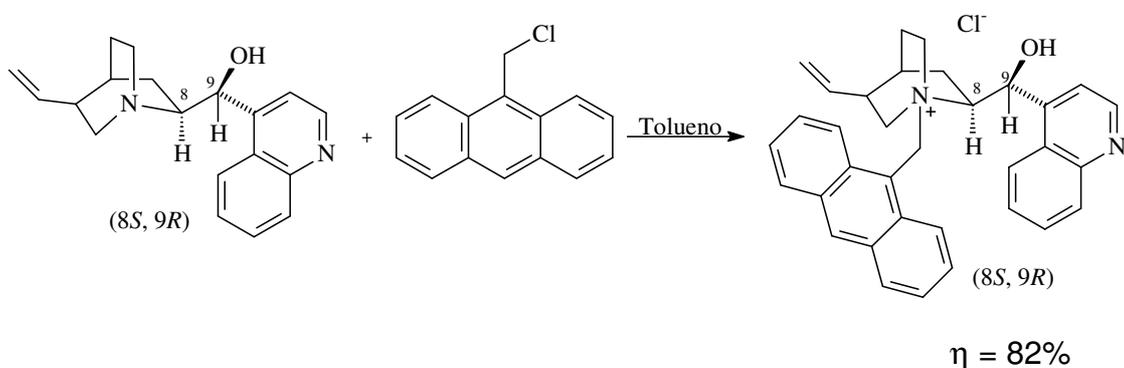
OBS: A numeração apresentada na estrutura **31g** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ^1H (500 MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 1,36 (d, 3H, $J = 5\text{Hz}$, 6); 3,27 (s, 3H, 7 ou 8); 3,42 (s, 3H, 7 ou 8); 3,90-3,94 (m, 1H, 3' ou 3''); 4,13-4,17 (m, 1H, 3' ou 3''); 4,48 (m, 1H, 5); 5,00 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, 9' ou 9''); 5,27 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, 9' ou 9''); 5,30-5,33 (m, 1H, 1' ou 1''), 5,47 (d, $J = 2$, 1H, 4); 5,94-5,99 (m, 1H, 2); 7,31-7,72 (m, 10H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$). Figura 28, 28a e 28b.

RMN ^{13}C (125MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 8,84 (6); 48,16 (7 ou 8); 48,42 (7 ou 8); 66,55 (9); 69,94 (3); 72,78 (5); 78,20 (4); 118,66 (1); 127,24 (10 ou 14); 130,85 (2); 136,16 (10 ou 14); 127,24-133,75 ($\text{C}_{\text{aromático}}$). Figura 29.

DEPT 135° (125MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 8,84 (6); 48,16 (7 ou 8); 48,42 (7 ou 8); 66,55 (9); 69,94 (3); 72,78 (5); 78,20 (4); 118,66 (1); 127,24 (10 ou 14); 130,85 (2); 127,24-133,75 ($\text{C}_{\text{aromático}}$). Figura 30.

5.3.2. Preparação do cloreto de (8*S*,9*R*)-N-(9-metilatrancenil)cinchonidínio (34b).



A suspensão de cinchonidina (975 mg; 3,31mmol) em tolueno (10mL) adicionou-se 9-(clorometil)antraceno (785 mg; 3,46 mmol) agitou-se a mistura sob refluxo por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada a 23°C, vertida em 100 mL de éter etílico e filtrada a vácuo produzindo 1,41 g (82%) do Cloreto de (8*R*, 9*S*)-*N*-(9-metilantracenil)cinchonínio **34b** como um sólido levemente amarelo de p.f. = 171,1-171,8 °C e $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -320$ (C=0,83, CHCl₃). (lit.⁵⁶ $\eta = 97\%$; p.f. = 168°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -363$ (C=0,81; CHCl₃)).

OBS: A numeração apresentada na estrutura **34b** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ¹H (500 MHz) (δ -ppm, CDCl₃): 0,98 (m, 1H); 1,08-1,11 (m, 1H); 1,69-1,79 (m, 3H); 2,12 (sl, 1H); 2,34-2,37 (m, 1H); 2,37 (t, $J = 11,1\text{Hz}$ 1H); 2,59 (t, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 4,10 (dl, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 4,61-4,64 (m, 2H); 4,90 (d, $J = 10,4\text{Hz}$, 1H); 5,26 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 5,39-5,46 (m, 1H); 6,58 (d, $J = 13,4\text{ Hz}$, 1H); 6,9 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H); 7,08-7,27 (m, 7H); 7,34 (m, 1H); 7,55-7,62 (m, 3H); 7,78 (d, $J = 8,15\text{Hz}$, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,12 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H); 8,26 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 8,61 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,84 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 8,95 (d, $J = 8,15\text{Hz}$, 1H); 9,07 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H) Figura 31, 31a e 31b.

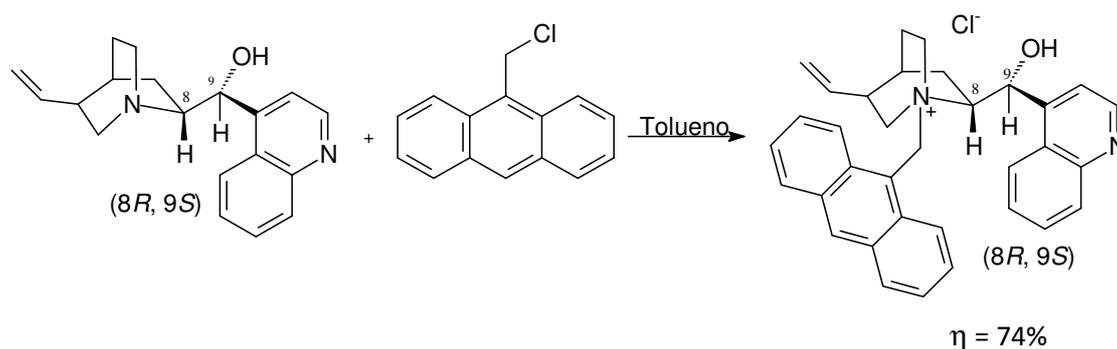
RMN ¹³C (125MHz) (δ -ppm, CDCl₃): 23,68; 25,87; 26,01; 38,58; 50,73; 55,17; 61,61; 67,12; 67,60; 117,92; 118,29; 120,41; 124,61; 124,95; 125,07; 125,50; 125,63; 126,44; 127,64; 127,87; 128,19; 128,42; 128,55; 128,86; 129,23; 129,62; 130,46; 130,64; 131,34; 132,99; 133,40; 136,52; 145,40; 148,07. Figura 32.

DEPT 135° (125MHz) (δ -ppm, CDCl₃): 23,69; 25,86; 25,99; 38,58; 50,70; 55,12; 61,57; 67,04; 67,60; 117,94; 120,41; 124,62; 124,94; 125,07; 125,60; 126,44; 127,64; 127,87; 128,55; 128,87; 129,66; 131,35; 136,51. Figura 33.

A determinação estrutural do catalisador **34b** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de **RMN** com os apresentados na literatura⁵⁶, a saber: **RMN 1H (400MHz) (δ -ppm, CDCl₃):** 0,99(m,1H); 1,09(m, 1H); 1,68(sl, 1H); 1,80(m, 2H); 2,12(sl, 1H); 2,40(t, $J = 11,1\text{ Hz}$, 1H); 2,56(dd, $J = 12,8\text{Hz}$ e $10,7\text{Hz}$, 1H); 4,07(dl, $J = 12,9\text{Hz}$, 1H); 4,71(m, 2H); 4,89(dd, $J = 10,5\text{hz}$ e $1,3\text{Hz}$, 1H); 5,25(dd, $J = 17,3\text{Hz}$ e $1,0\text{Hz}$, 1H); 5,42(m, 1H); 6,67(d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 6,83(d, $J = 13,5\text{Hz}$, 1H); 7,20(m, 2H); 7,24(m, 4H); 7,38(m, 1H); 7,56(d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,60(m, 1H); 7,63(d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,96(s, 1H); 8,02(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H); 8,21 (d, $J = 5,2\text{Hz}$,

1H); 8,71 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H); 8,85(m, 2H);9,06(d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H). **RMN ^{13}C (100MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3):** 23,4; 25,7; 25,9; 38,5;50,4; 54,8; 61,3; 67,0; 67,3; 117,7; 118,3; 120,1; 124,1; 124,2; 124,7; 124,8; 125,6;126,3; 126,9; 127,4; 127,6; 128,3; 128,5; 128,6; 129,2; 130,2; 130,4; 131,1; 132,7;133,2; 136,4; 145,7; 147,1; 149,4.

5.3.3. Preparação do cloreto de (8*R*,9*S*)-N-(9-metilantracenil)cinchonínio (34d).



A uma suspensão de cinchonina (487,5 mg; 1,65 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se 9-(clorometil)antraceno (392,5 mg; 1,73 mmol) e agitou-se a mistura sob refluxo por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada a 23°C, vertida em 50 mL de éter etílico e filtrada a vácuo produzindo 640 mg (74%) do Cloreto de N-(9-metilantracenil)cinchonidínio **34d** como um sólido levemente amarelo de p.f.= 255,3-256 °C e $[\alpha]_D^{20} = +242,2$ (C=0,81; CHCl_3).

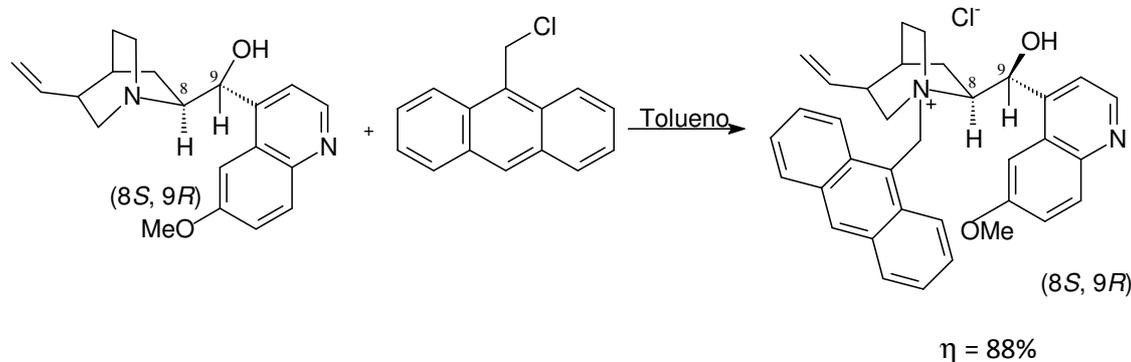
OBS: A numeração apresentada na estrutura **34d** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 0,91(t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H); 1,11-1,16(m, 1H); 1,26(dt, $J = 7\text{Hz}$, 4H); 1,52-1,58(m, 2H); 1,60-1,64(m, 2H); 1,81(sl, 1H); 2,01-2,14(m, 4H); 2,04(s,1H), 2,31(q, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 2,81-2,87(m, 1H); 2,97-3,03(m, 2H); 3,11-3,15(m, 1H); 3,57(q, $J = 12,5\text{Hz}$, 1H); 4,12(q, $J = 14,3\text{Hz}$, 1H); 5,07(d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 5,10(s, 1H); 5,96(d, $J = 3,2\text{Hz}$, 1H); 5,99-6,10(m, 1H); 7,32(t, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H); 7,61(t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,65(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H); 7,91(d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 8,06(d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 8,87(d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H). Figuras 34, 34a, 34b, 34c, 34d.

RMN ^{13}C (125MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 20,66; 21,27; 25,87; 28,29; 39,64; 49,51; 50,10; 60,33; 60,62; 70,80; 115,55; 118,61; 123,01; 125,61; 126,92; 129,20; 130,46; 139,73; 148,28; 148,43; 150,30. Figura 35.

DEPT 135° (125MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 20,47; 21,10; 24,69; 28,12; 39,47; 49,34; 49,93; 60,15; 60,45; 70,63; 115,38; 118,40; 122,84; 126,76; 129,03; 130,28; 139,73; 150,13. Figura 36.

5.3.4. Preparação do cloreto de (8*S*, 9*R*)-N-(9-metilantracenil)quinínio (34a).



A uma suspensão de quinina (1 g, 3,07 mmol) em tolueno (10 mL) adicionou-se 9-(clorometil)antraceno (0,710 g, 3,13 mmol) e agitou-se a mistura sob refluxo por 2h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C, vertida em 100 mL de éter etílico e filtrada a vácuo produzindo 1,47 g (88 %) do cloreto de (8*S*, 9*R*)-N-(9-metilantracenil)quinínio **34a** como um sólido levemente amarelo de p.f.=195,3-195,6 e $[\alpha]_D^{20} = -415$ (C=0,84; CHCl_3). (lit.⁵⁶ $\eta = 49\%$; p.f. = 190°C; $[\alpha]_D^{20} = -415$ (C=0,81; CHCl_3).

OBS: A numeração apresentada na estrutura **34a** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ^1H (500 MHz) (δ -ppm, CDCl_3): 1,41-1,48 (m, 2H); 1,85 (sl, 1H); 2,11-2,17 (m, 3H); 2,66 (t, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 2,76-2,83 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 11,6\text{Hz}$, 1H); 4,00 (s, 3H); 4,59 (m, 1H); 4,96-5,01 (m, 3H); 6,38 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 6,82 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 7,12 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H); 7,21 (dd, $J = 9,2\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$, 1H); 7,36 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,44 (t, $J = 8\text{Hz}$,

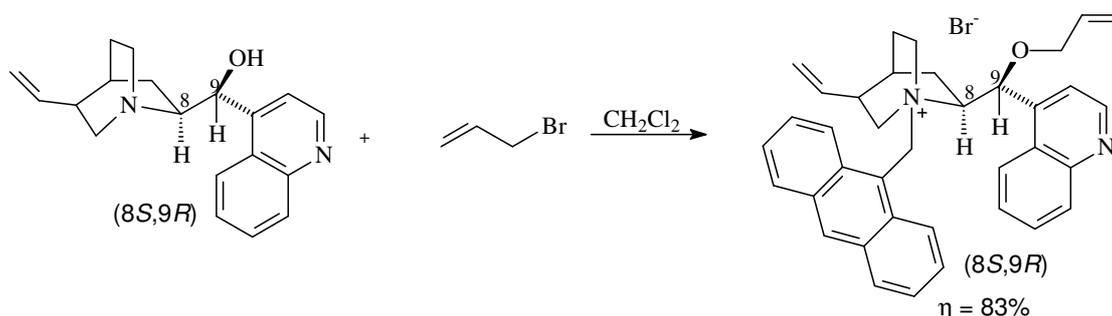
1H); 7,56-7,61 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 7,95 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 8,01 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,05-8,10 (m, 2H); 8,41 (s, 1H); 8,45 (d, $J = 4,05\text{Hz}$, 1H); 8,71 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H); 8,99 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H). Figuras 37, 37a, 37b, 37c.

RMN ^{13}C (125MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3):22,80; 25,71; 26,19; 38,65; 52,59; 56,94; 57,14; 61,31; 66,70; 70,34; 102,95; 117,89; 118,28; 121,15; 122,86; 124,72; 125,34; 125,73; 125,85; 127,12; 128,15; 128,70; 129,19; 129,97; 131,11; 131,29; 132,21; 133,24; 133,49; 136,83; 158,92. Figura 38.

DEPT 135° (125MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 22,79; 25,70; 26,19; 38,65; 52,59; 56,93; 57,13; 61,29; 66,67; 70,31; 102,90; 117,91; 121,16; 122,84; 124,71; 125,35; 125,72; 125,83; 128,17; 128,71; 129,90; 129,98; 132,22; 136,83. Figura 39.

A determinação estrutural do catalisador **34a** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de RMN com os apresentados na literatura⁵⁶, a saber: **RMN ^1H ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3):** 1,40(m, 2H); 1,84(m, 1H); 2,16(m, 3H); 2,62(t, $J = 10,5$, 1H); 2,83(m, 1H); 3,44(m, 1H); 3,92(s,3H); 4,35(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H); 4,91(d, $J = 3,8\text{Hz}$, 1H)4,98(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H); 5,12(m, 1H); 5,50(m, 1H); 6,24(d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 6,95(d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 7,05(d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H)7,24-7,65(m, 5H); 7,71(d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H); 7,83(d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,90-8,05(m, 4H); 8,37(s, 1H): 8,52(d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H); 8,58(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H); 9,08(d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H). **RMN ^{13}C ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3):**1.22,6; 25,4; 25,8; 38,3; 52,4; 56,3;56,9; 61,0; 65,9; 70,8; 112,0; 117,6; 118,0; 120,9; 120,95; 123,9; 124,9; 125,6; 125,8; 126,3; 127,8; 128,5; 128,8; 129,8; 130,8; 131,1; 131,8; 132,0; 132,8; 133,2; 136,5; 143,5; 144,3; 147,5; 158,0.

5.4.5. Preparação do brometo de (8S, 9R)-N-(9-metilantracenil)-O-alilcinchonidínio (34e).



A uma suspensão de cloreto de N-(9-metilantracenil)cinchonidínio (1,5g; 2,88 mmol) em diclorometano (40 mL) adicionou-se brometo de alila (0,76g; 8,76 mmol) e 5 mL de uma solução de KOH-50%. A mistura foi agitada a aproximadamente 23°C por 4 h. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água destilada e extraída com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo produzindo 1,35g (83 %) do brometo de N-(9-metilantracenil)-O-alilcinchonidínio **34e** como um sólido levemente amarelo de p.f. = 191,1-191,8°C e $[\alpha]_D^{20} = -322,3$ (C = 0,45; CHCl₃). (lit.⁵⁶ η = 97%; p.f. = 194-196°C); $[\alpha]_D^{20} = -320$ (C = 0,45; CHCl₃)).

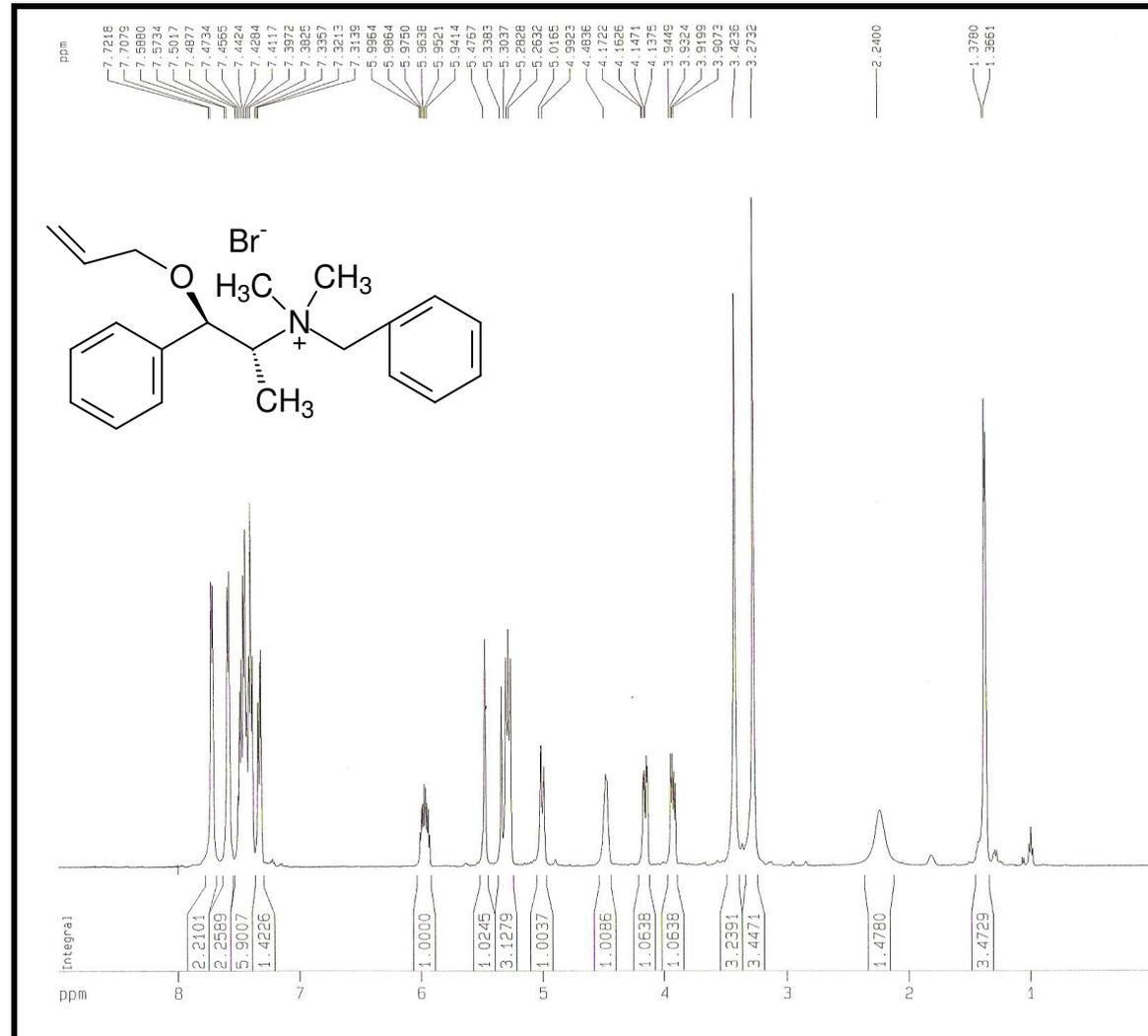
OBS: A numeração apresentada na estrutura **34e** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ¹H (500 MHz) (δ-ppm, CDCl₃): 1,37-1,45 (m, 2H); 1,88 (s, 1H); 1,96-2,03 (m, 3H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,57 (sl, 1H); 2,62 (t, J = 11Hz, 1H); 2,92 (t, J = 11Hz, 1H); 4,33 (d, J = 10Hz, 2H); 4,46 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,98 (d, J = 10Hz, 1H); 5,15 (d, J = 17Hz, 1H); 5,53 (d, J = 10,6Hz, 1H); 5,60 (d, J = 17Hz, 1H); 5,79-5,86 (m, 1H); 5,94-6,02 (m, 1H); 6,25-6,34 (m, 1H); 6,96 (sl, 1H); 7,40 (t, J = 7Hz, 1H); 7,50 (t, J = 7,8Hz, 1H); 7,92 (t, J = 8,35Hz, 1H); 8,05 (d, J = 8,2Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,3Hz, 1H); 8,30 (d, J = 8,15Hz, 1H); 9,08 (s, 1H) ; 8,59 (d, 1H). Figuras 40, 40a, 40b, 40c.

RMN ¹³C (125MHz) (δ-ppm, CDCl₃): 23,61; 25,89; 26,52; 38,69; 51,36; 55,74; 61,55; 66,97; 70,7; 118,49; 123,84; 125,19; 125,95; 126,93; 127,32; 127,94; 128,76; 129,06; 130,23; 131,19; 131,55; 132,38; 132,94; 133,54; 134,05; 136,75 Figura 41.

DEPT 135° (125MHz) (δ -ppm, CDCl₃): 23,61; 25,89; 26,52; 38,69; 51,36; 55,74; 61,55; 70,7; 118,49; 123,84; 125,19; 125,95; 127,32; 127,94; 129,06; 130,23; 132,38; 132,94; 136,75. Figura 42.

A determinação estrutural do catalisador **34e** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de RMN com os apresentados na literatura⁵⁶, a saber: **RMN ¹H (400MHz) (δ -ppm, CDCl₃):** 1,60(m, 1H); 1,96(d, J = 2,9Hz,1H); 2,17(m, 1H); 2,48(m, 2H); 2,90(dt, J = 10,8Hz e 5,9Hz,1 H); 3,24(t, J = 12,2Hz, 1H); 3,78(m, 1H); 4,56-4,39(m, 4H); 4,96(d, J = 6,9Hz, 1H); 5,00(d, J = 13,5Hz,1 H); 5,54(dd, J = 10,5Hz e 1,2Hz, 1H); 5,60-5,64(m,2H); 5,88(d, J = 13,9Hz, 1H); 6,42-6,37(m, 2H); 6,95(sl,1 H); 7,65-7,61 (m, 2H); 7,79-7,77(m, 2H); 7,95-7,92(m, 3H); 8,25-8, 19(m, 3H); 8,44(d, J =9,0Hz, 1H); 8,57(m, 1H); 8,76(d, J = 9,0Hz, 1H); 8,89(s, 1H); 9,02(d, J =4,6Hz,1H). **RMN ¹³C(100MHz) (δ -ppm, CDCl₃):** 23,4; 26,2; 27,3; 39,5; 49,9; 53,6; 57,4; 63,4; 69,9; 71,4; 117,8; 119,0; 121,8; 125,0(2C); 125,7(2C); 126,5; 126,6; 127,1; 129,2; 129,5; 130,5; 131,1; 131,3; 131,5; 133,0; 133,1; 133,8;133,9; 134,6; 134,7; 134,8; 138,6; 143,0; 149,3; 151,1.

Figura 28: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de 31g.

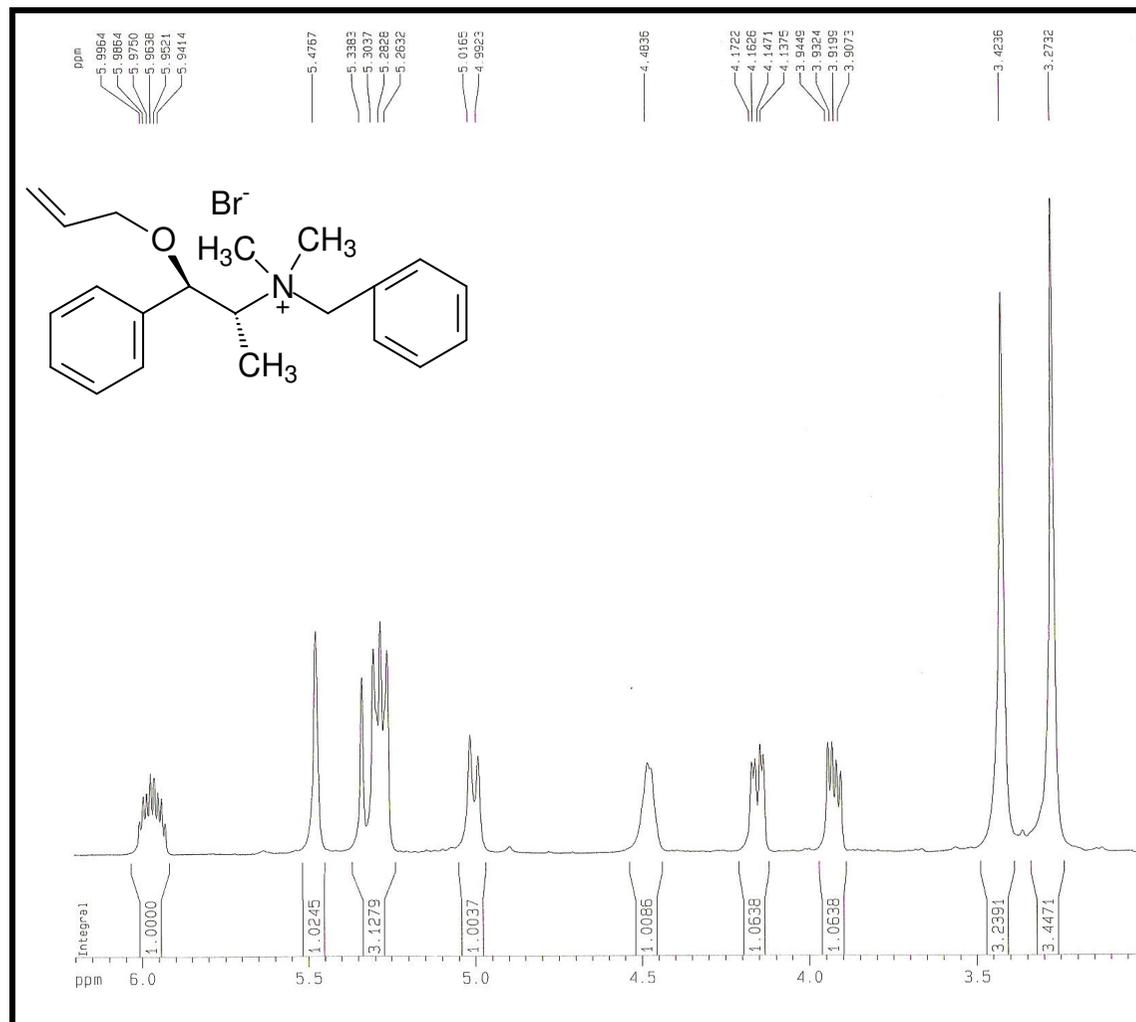


Figura 28a: Expansão da região δ_{H} 3,0-6,5 ppm.

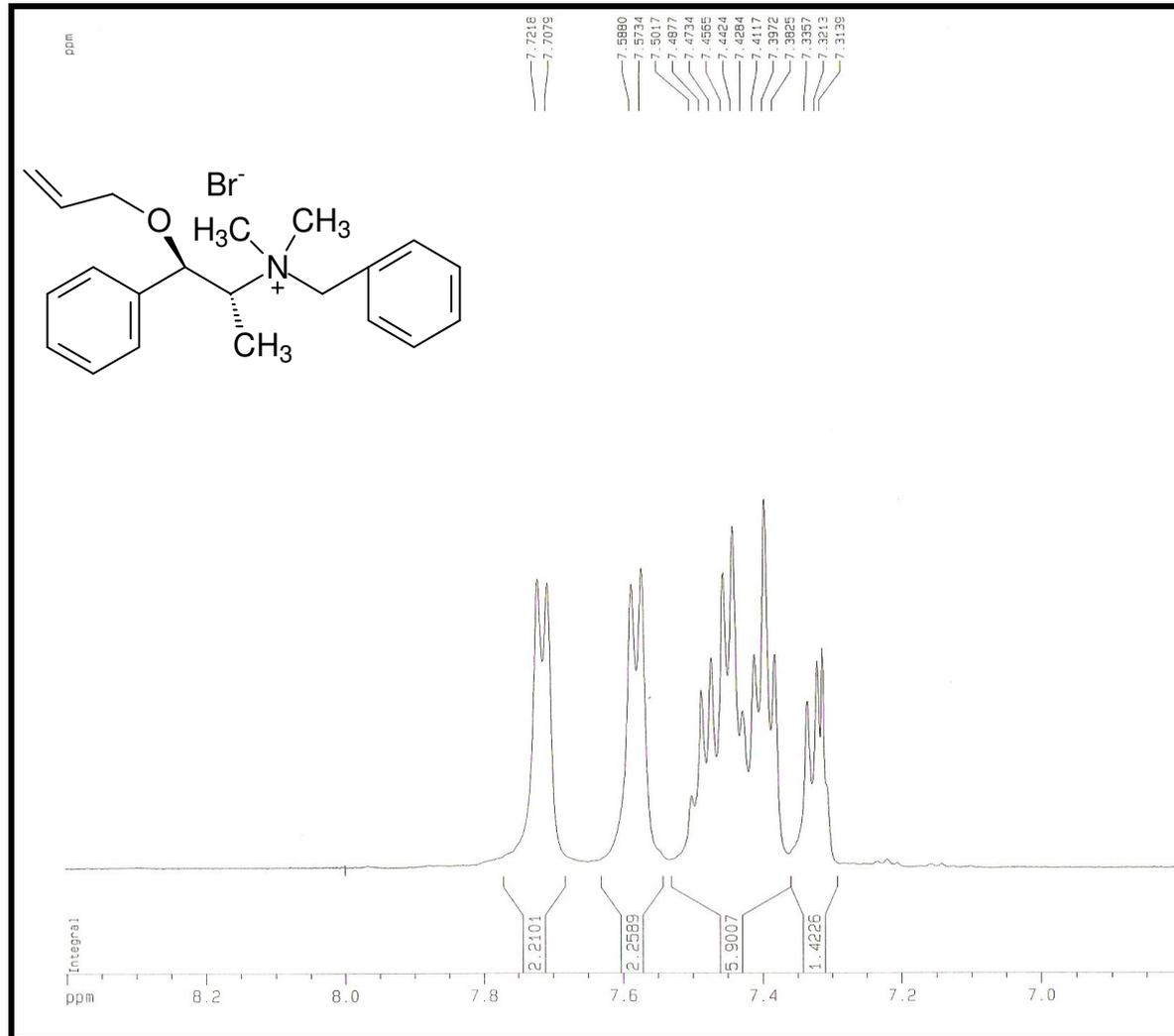


Figura 28b: Expansão da região δ_{H} 6,5-8,5 ppm.

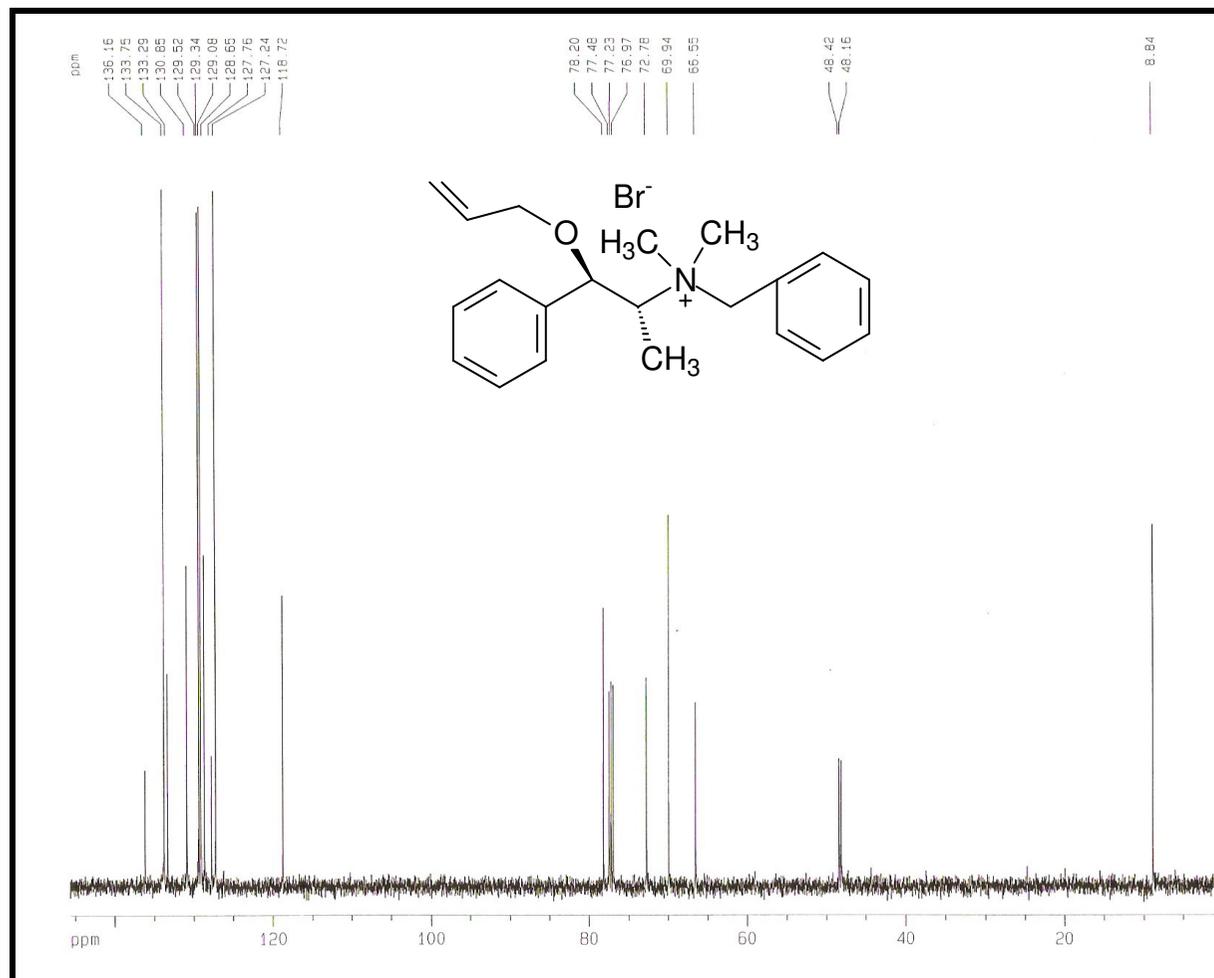


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **31g**.

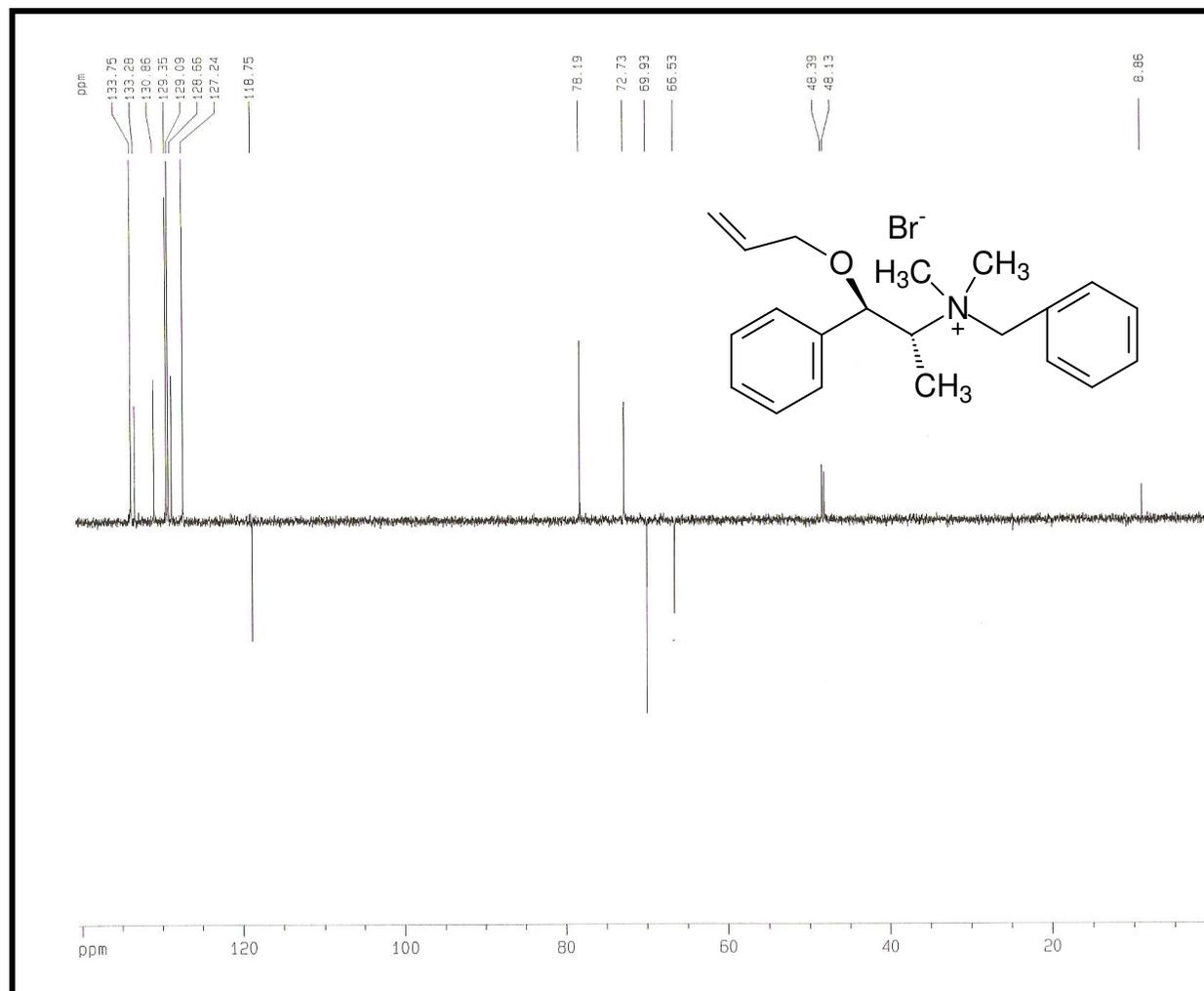


Figura 30: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de **31g**.

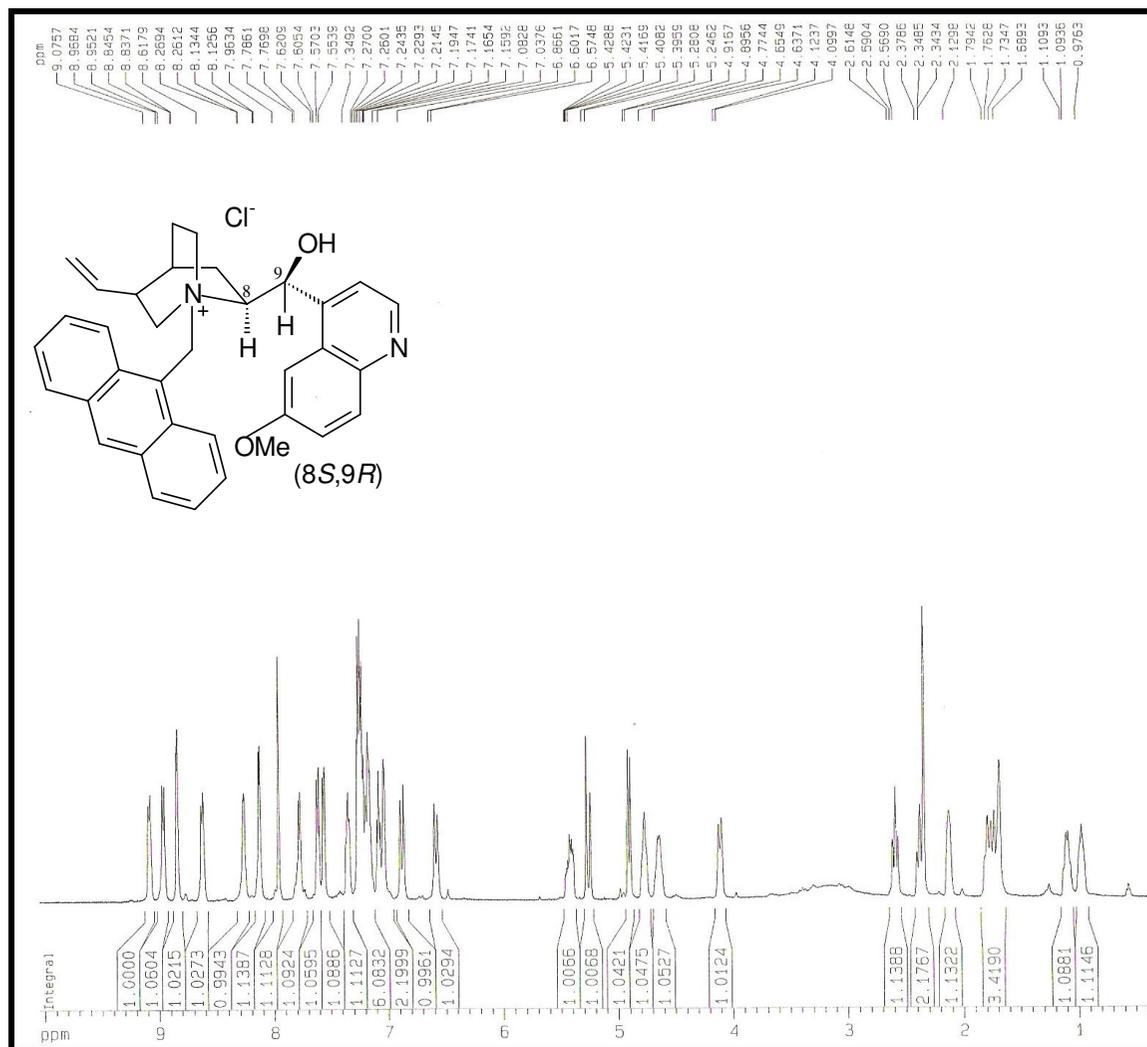


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **34b**.

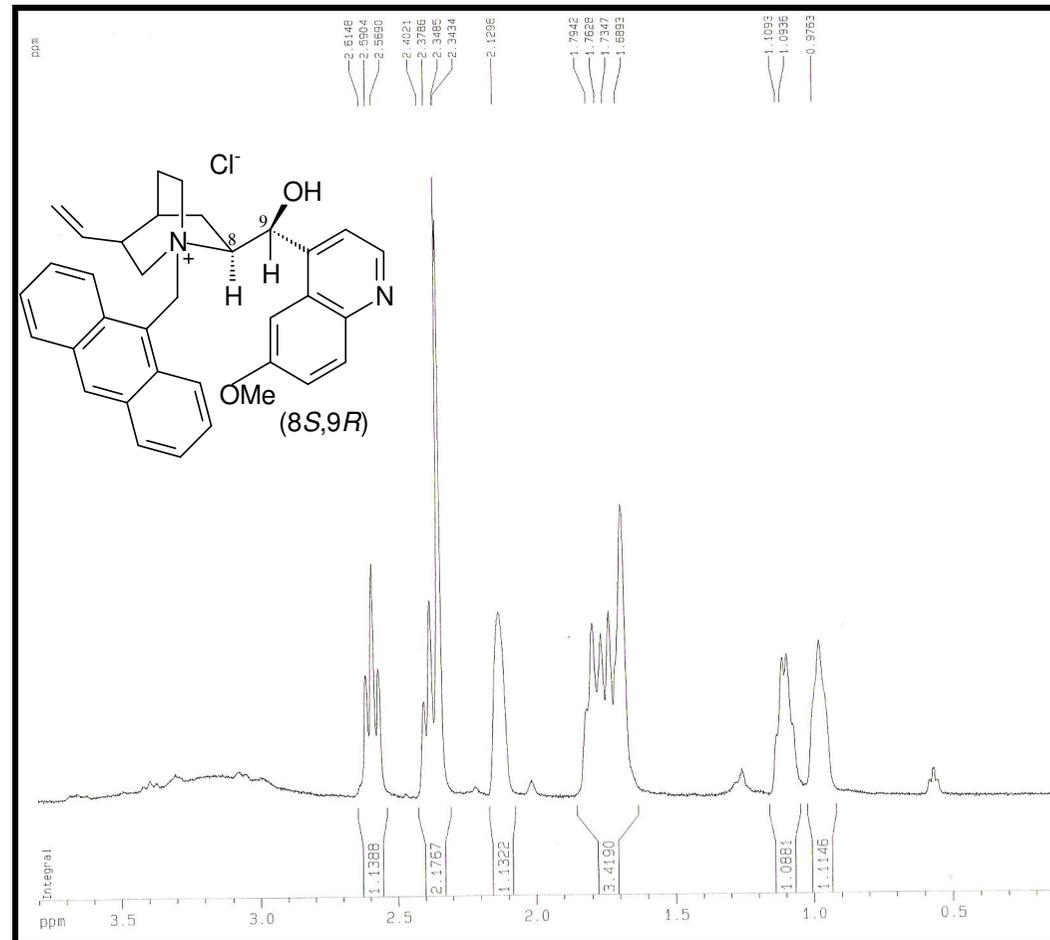


Figura 31a: Expansão da região δ_{H} 0-4,0 ppm.

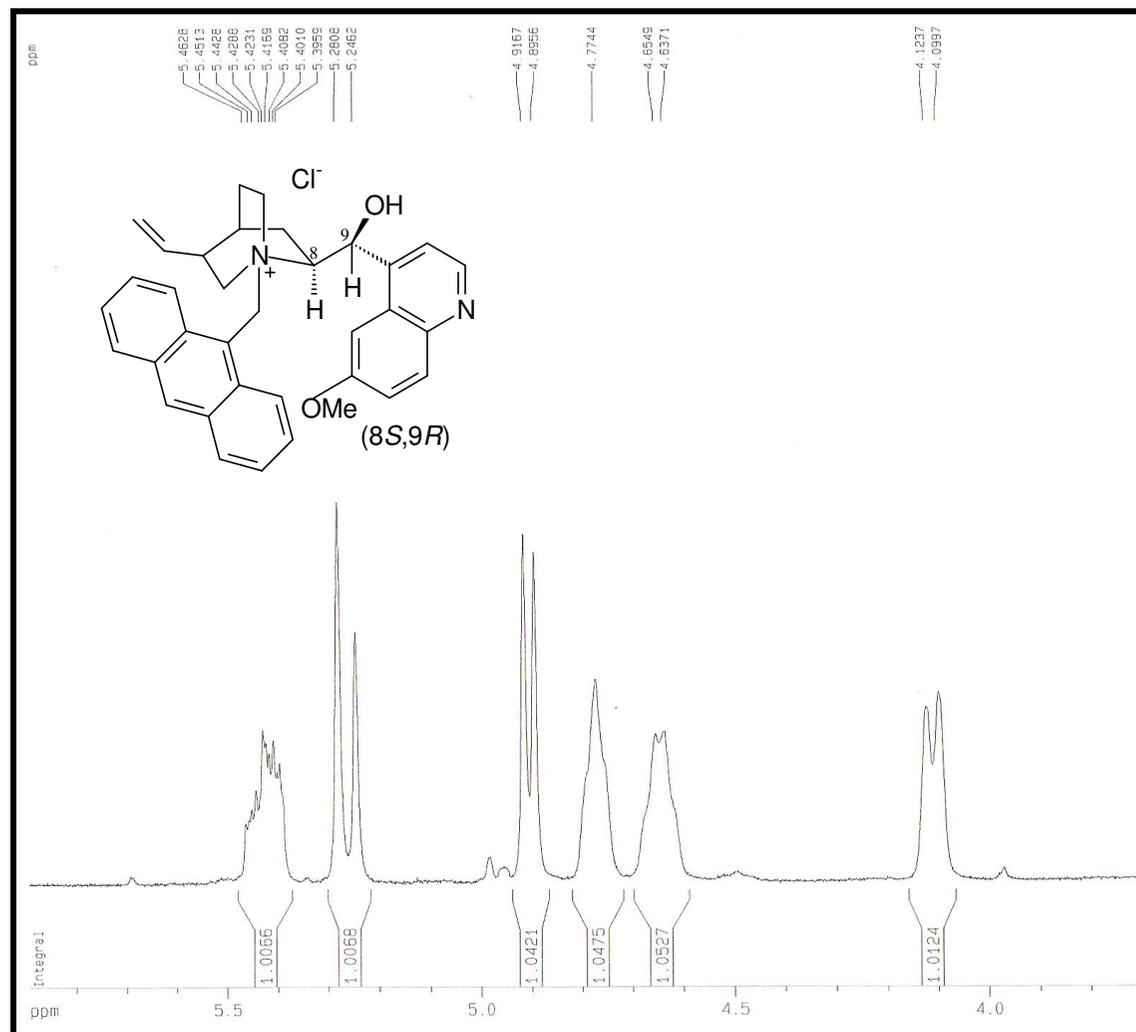
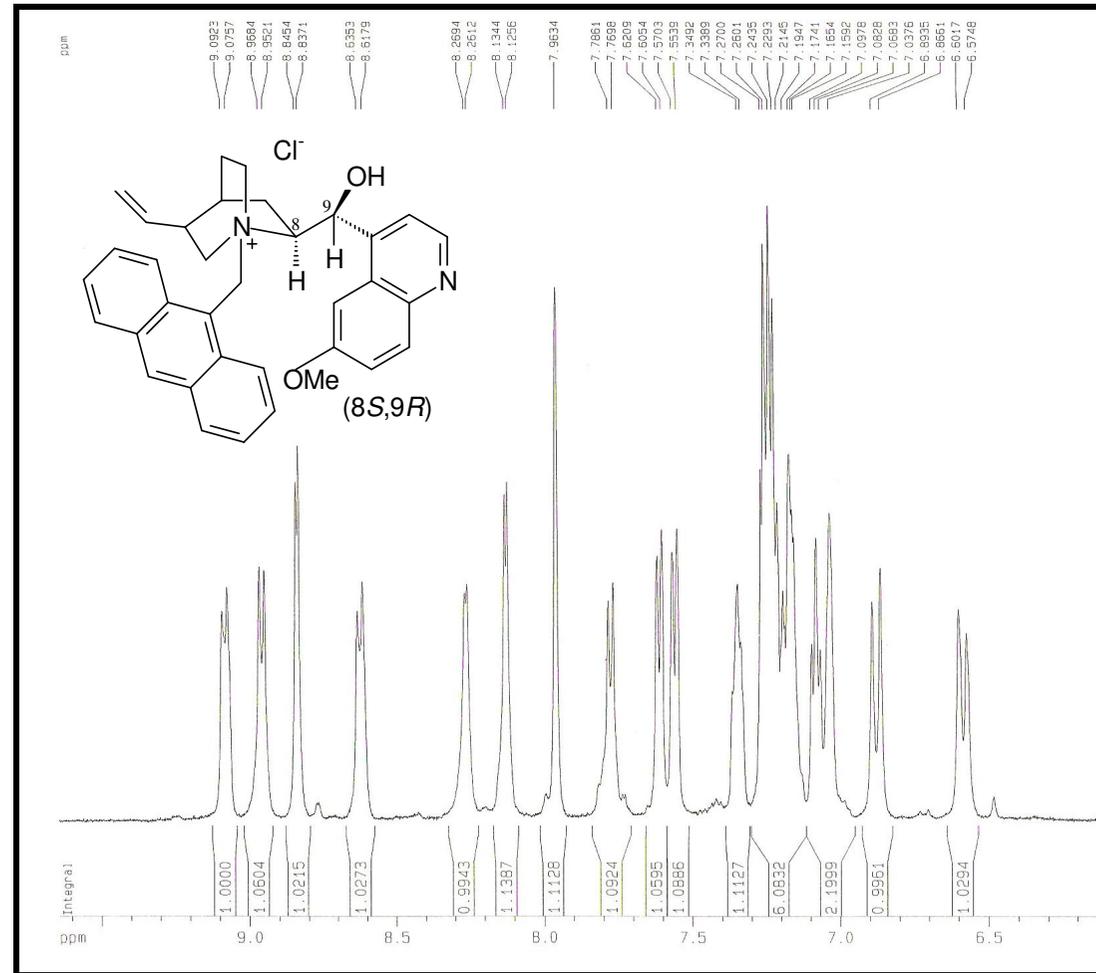


Figura 31b: Expansão da região δ_{H} 3,5-6,0 ppm.

Figura 31c: Expansão da região δ_{H} 6,0-10 ppm.

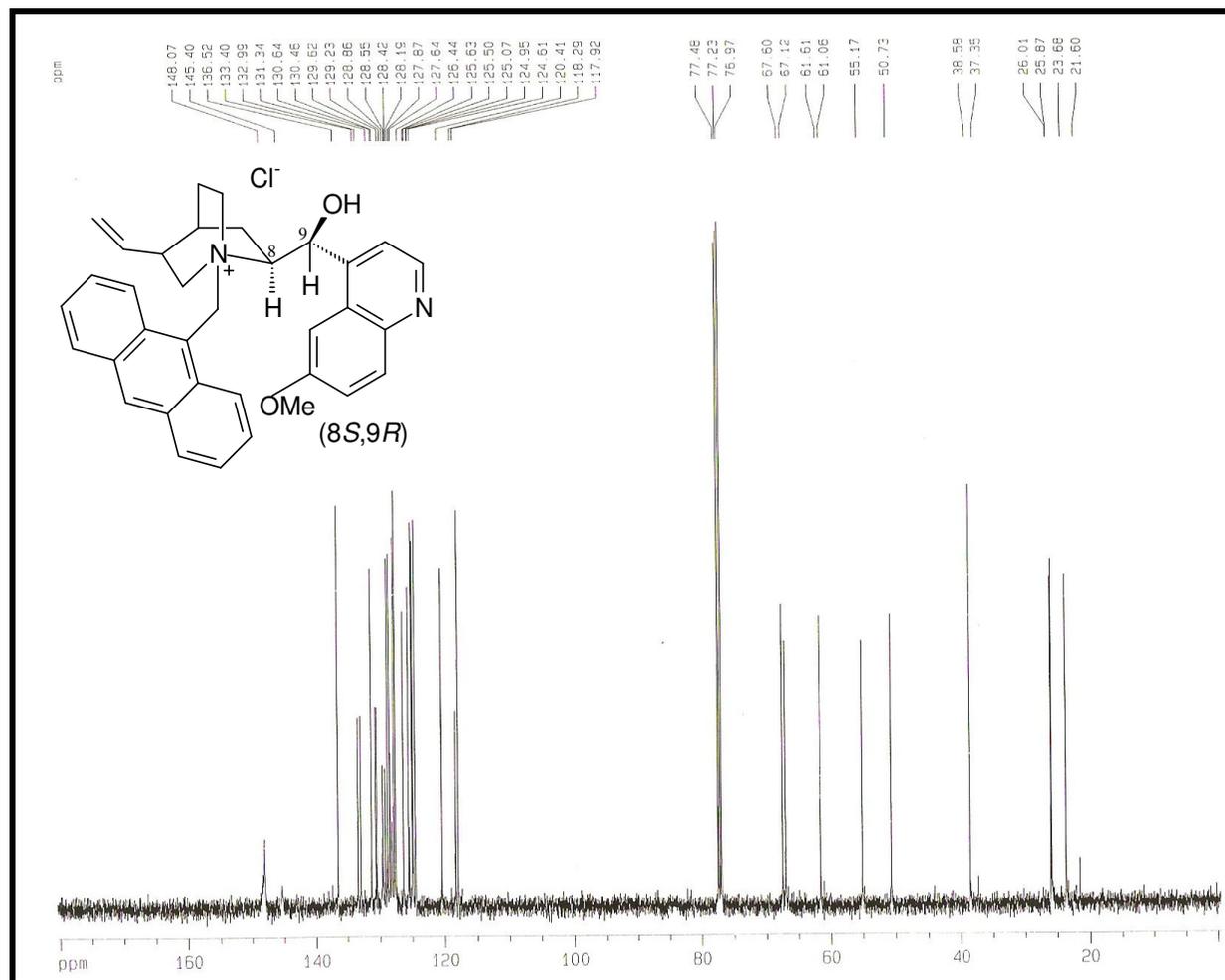


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **34b**.

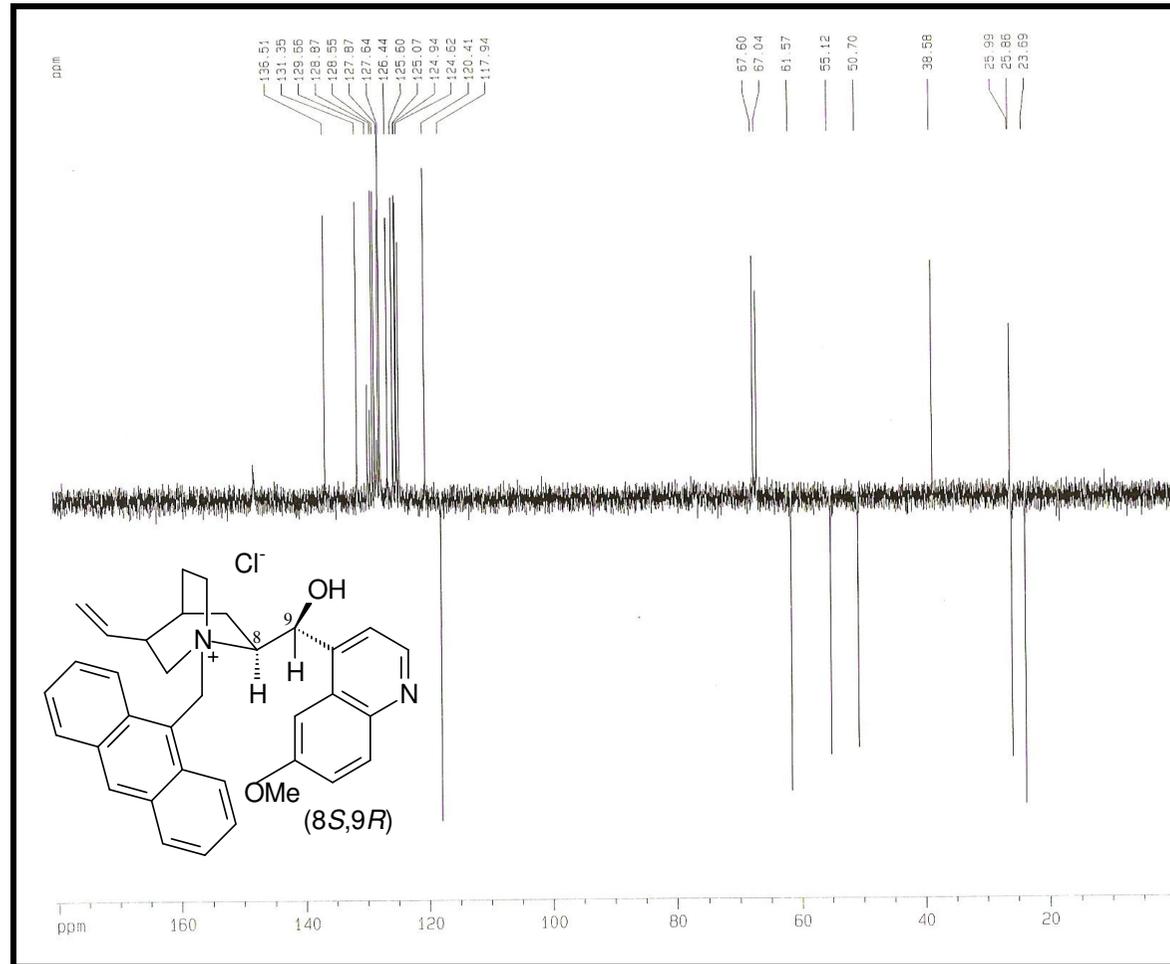


Figura 33: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de **34b**.

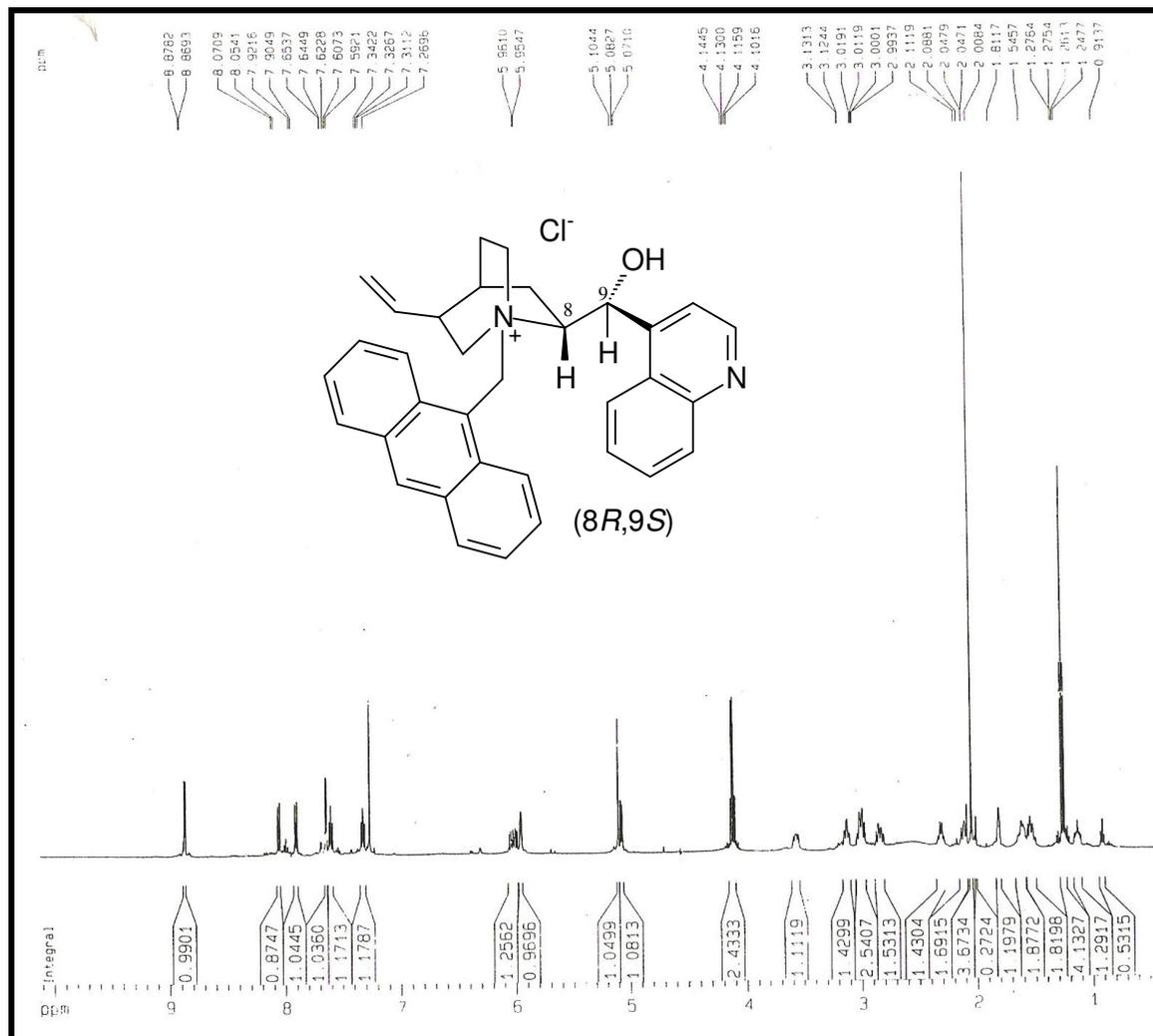


Figura 34: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **34d**.

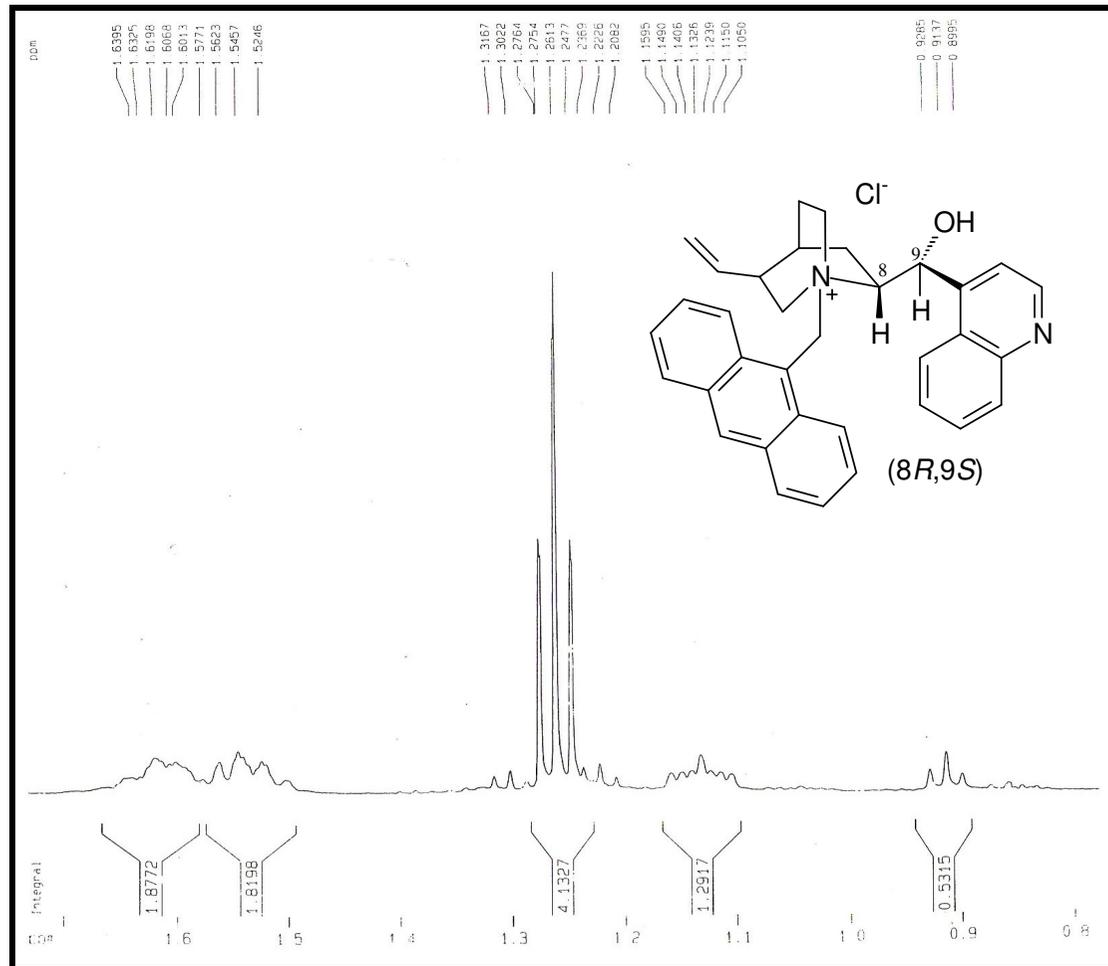


Figura 34a: Expansão da região δ_{H} 0,8-1,7 ppm.

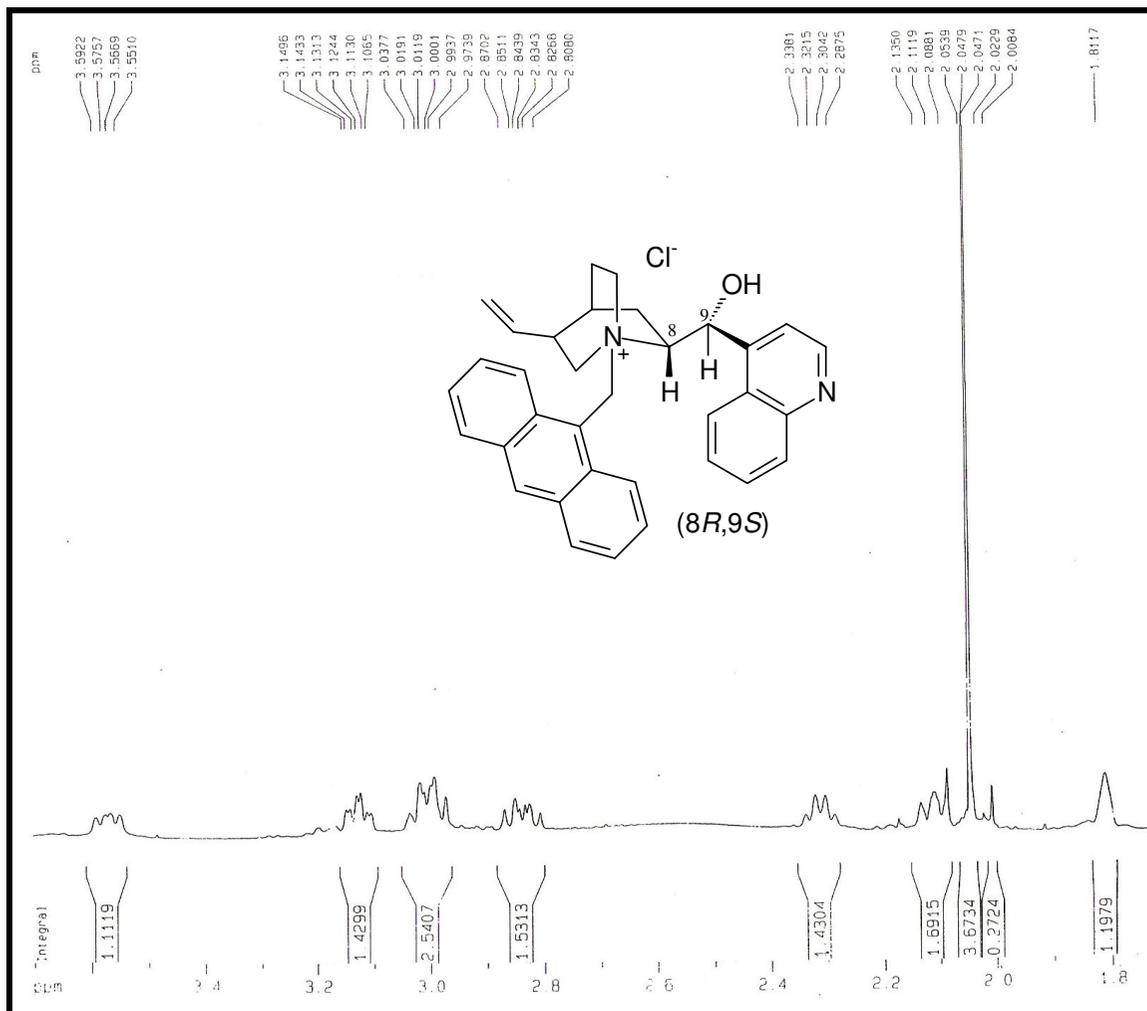


Figura 34b: Expansão da região δ_H 1,8-3,5 ppm.

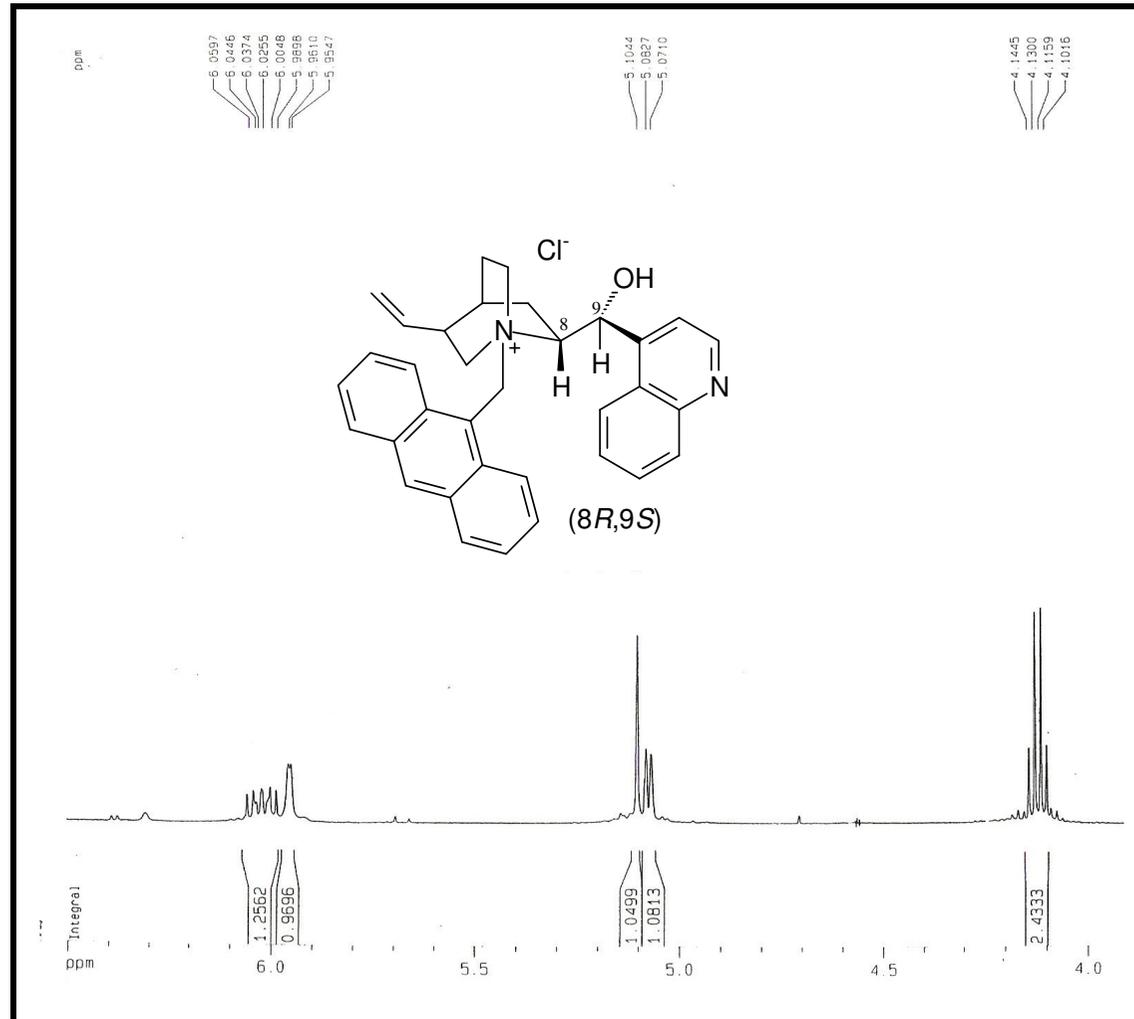


Figura 34c: Expansão da região δ_{H} 4,0-6,5 ppm.

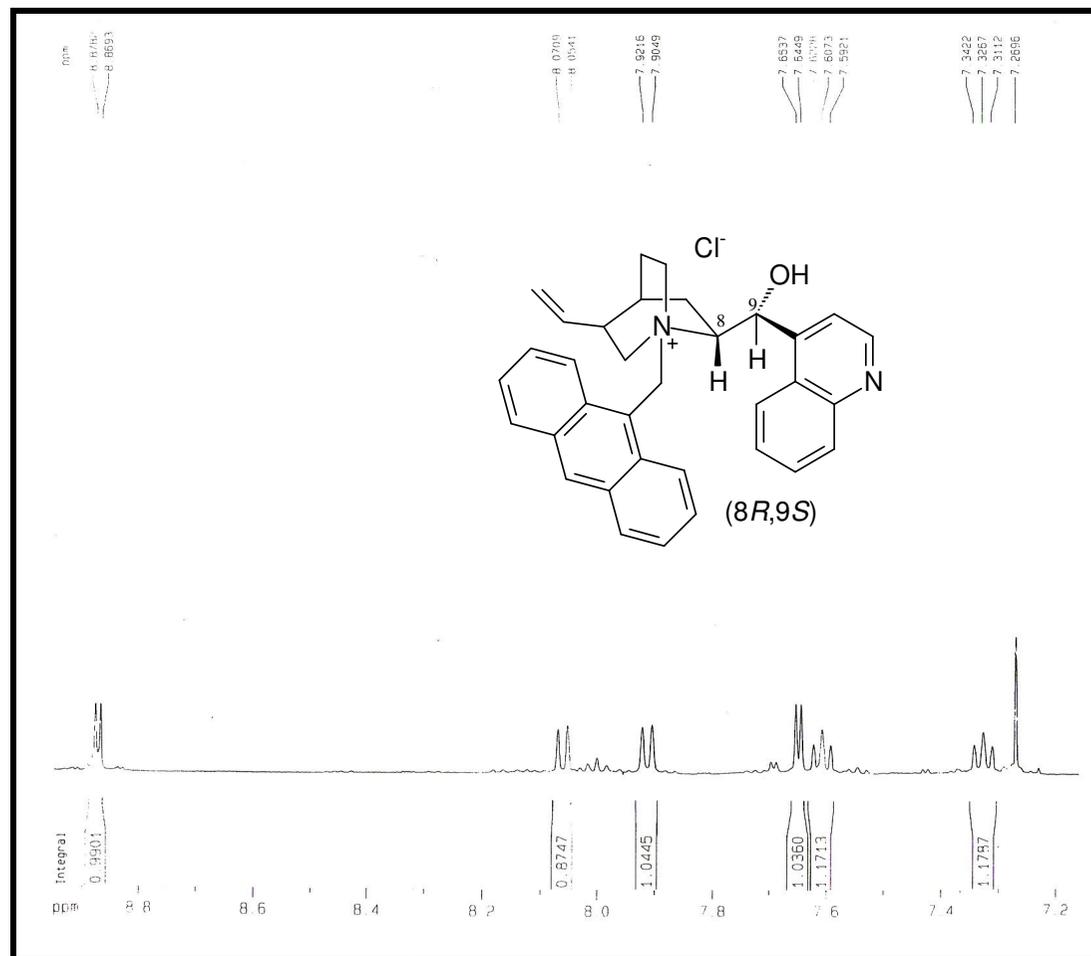


Figura 34d: Expansão da região δ_{H} 7,2-9,0 ppm.

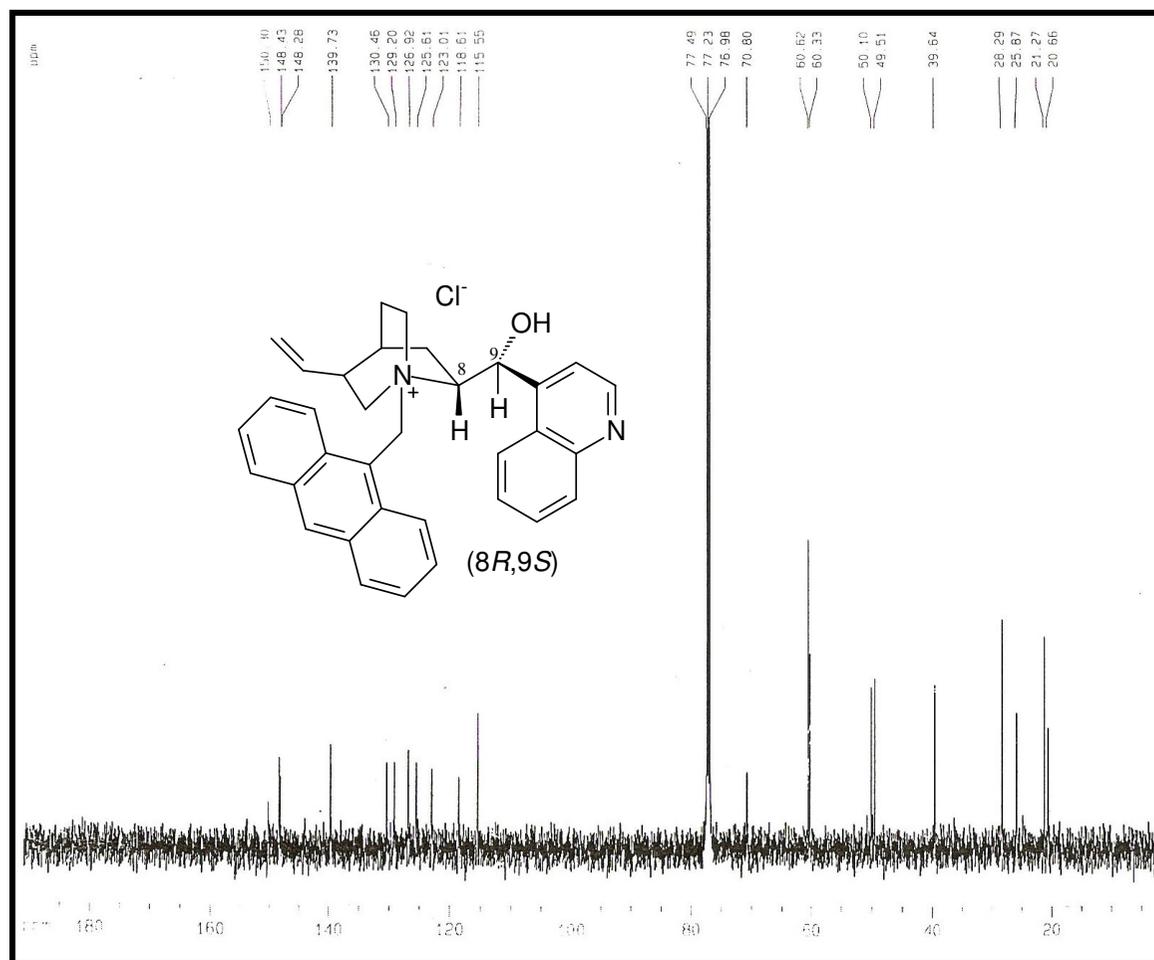


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **34d**.

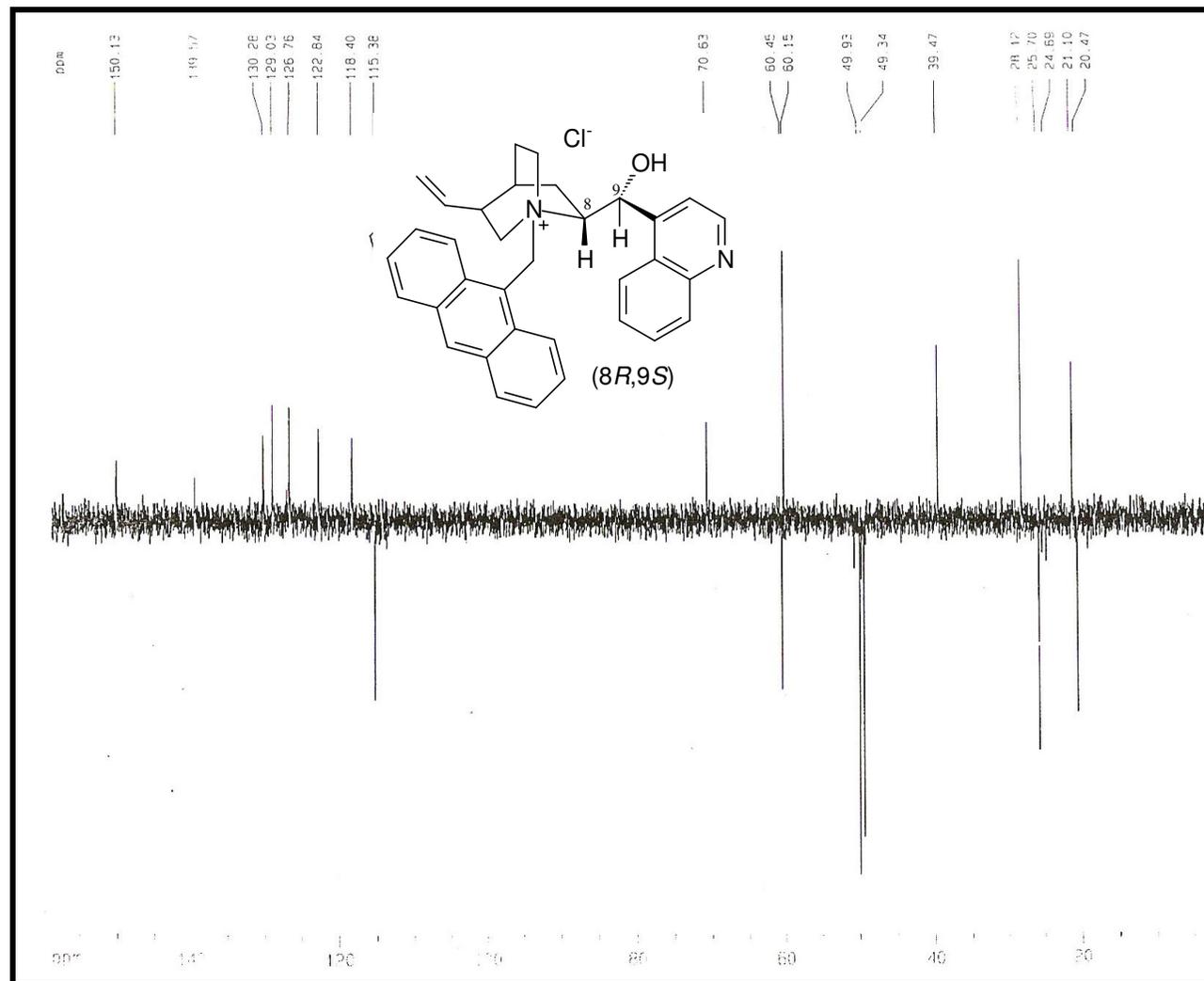


Figura 36: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl₃) de **34d**.

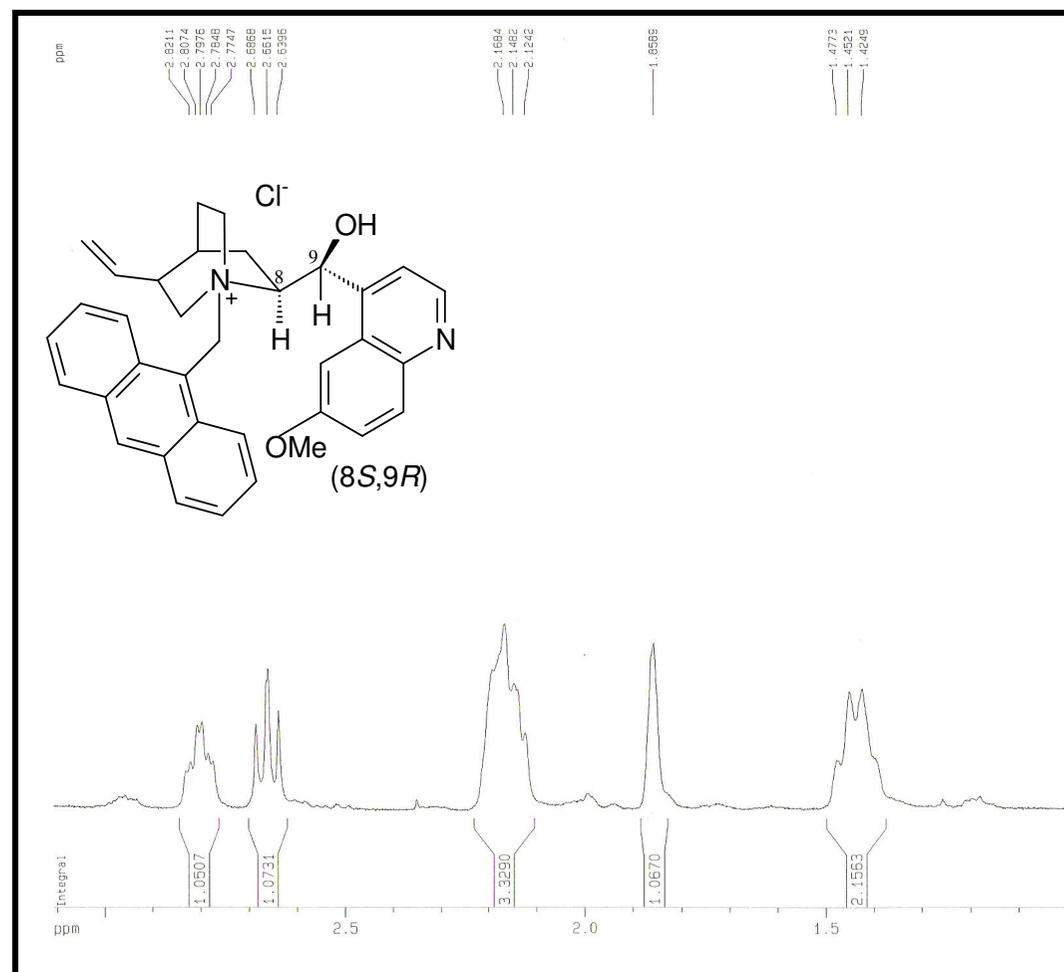


Figura 37a: Expansão da região δ_{H} 1,0-3,2 ppm.

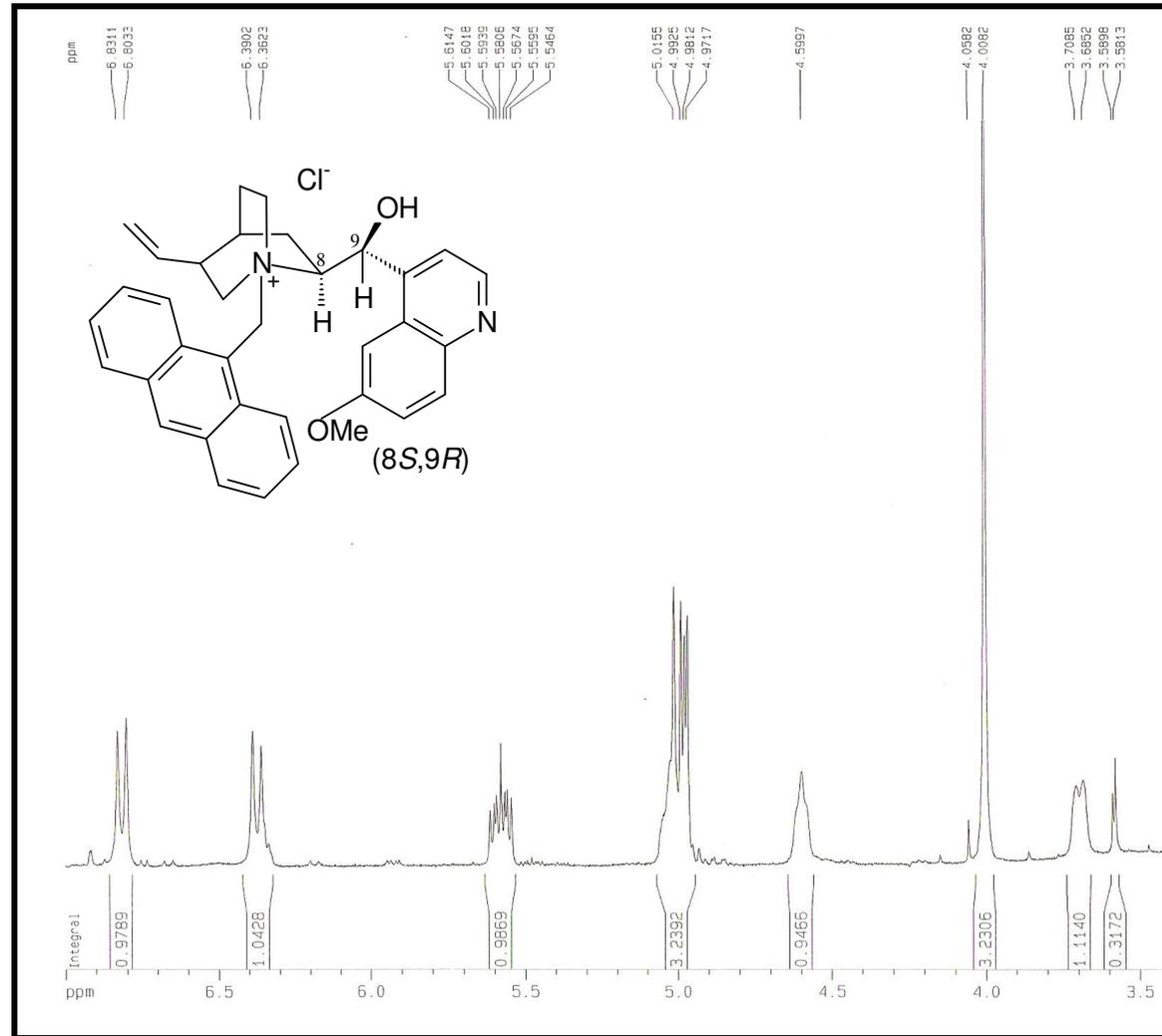


Figura 37b: Expansão da região δ_{H} 3,5-7,0 ppm.

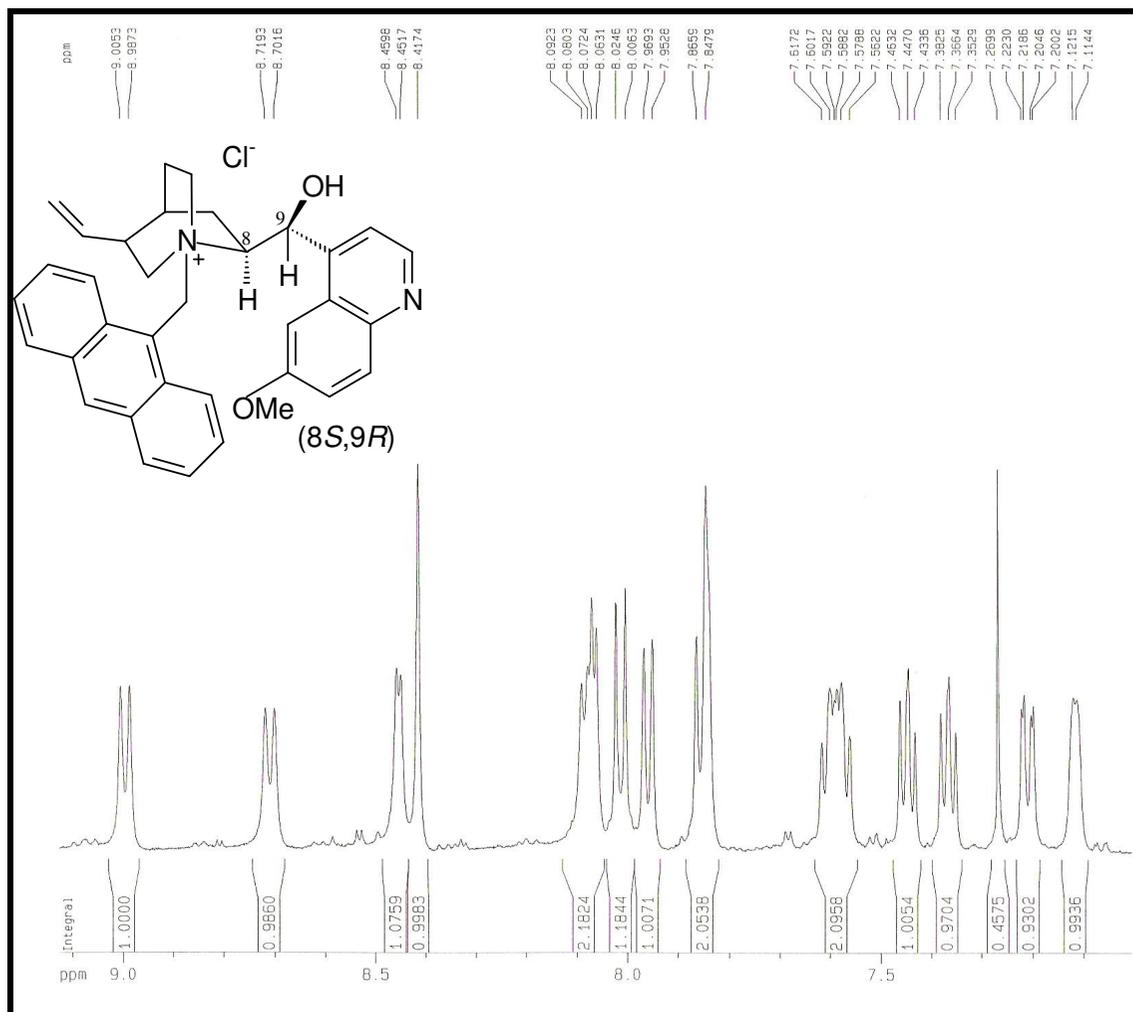


Figura 37c: Expansão da região δ_{H} 7,0-9,2 ppm.

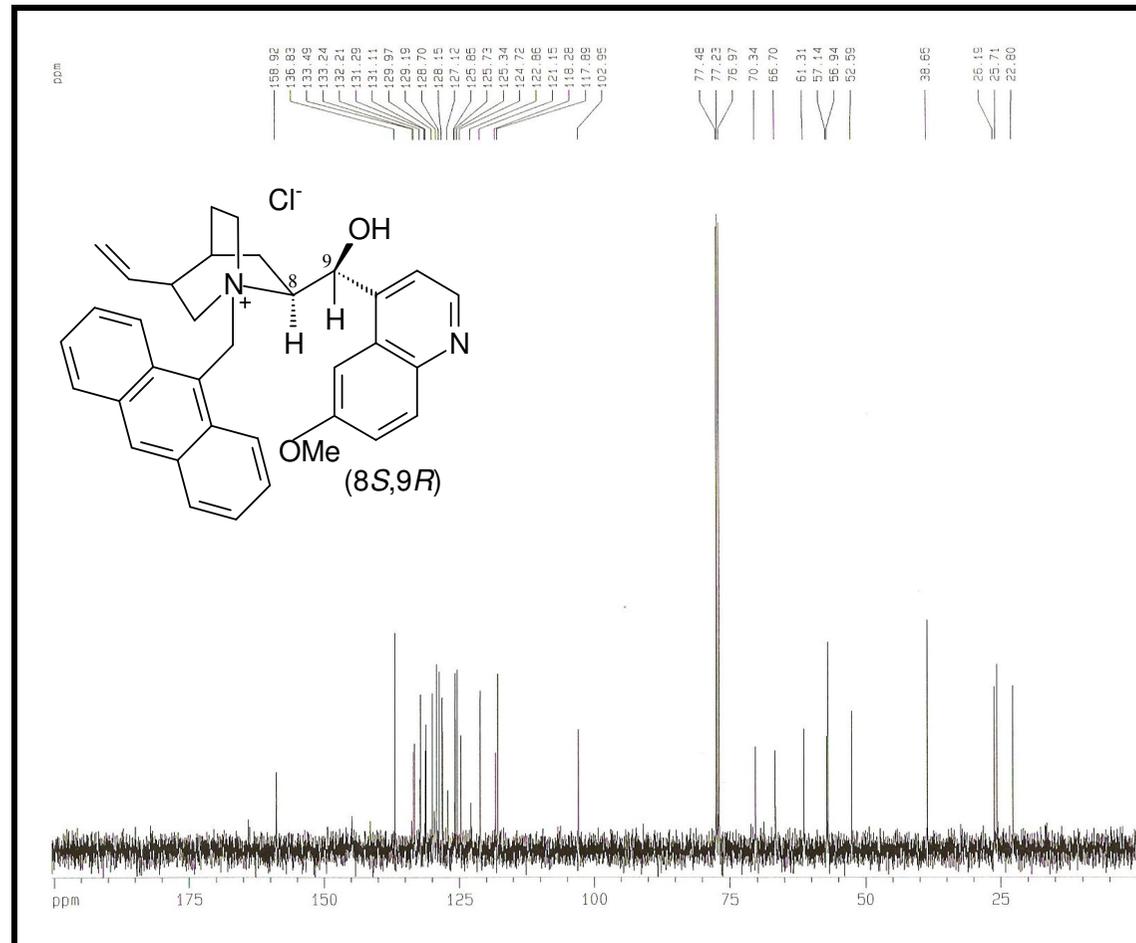


Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **34a**.

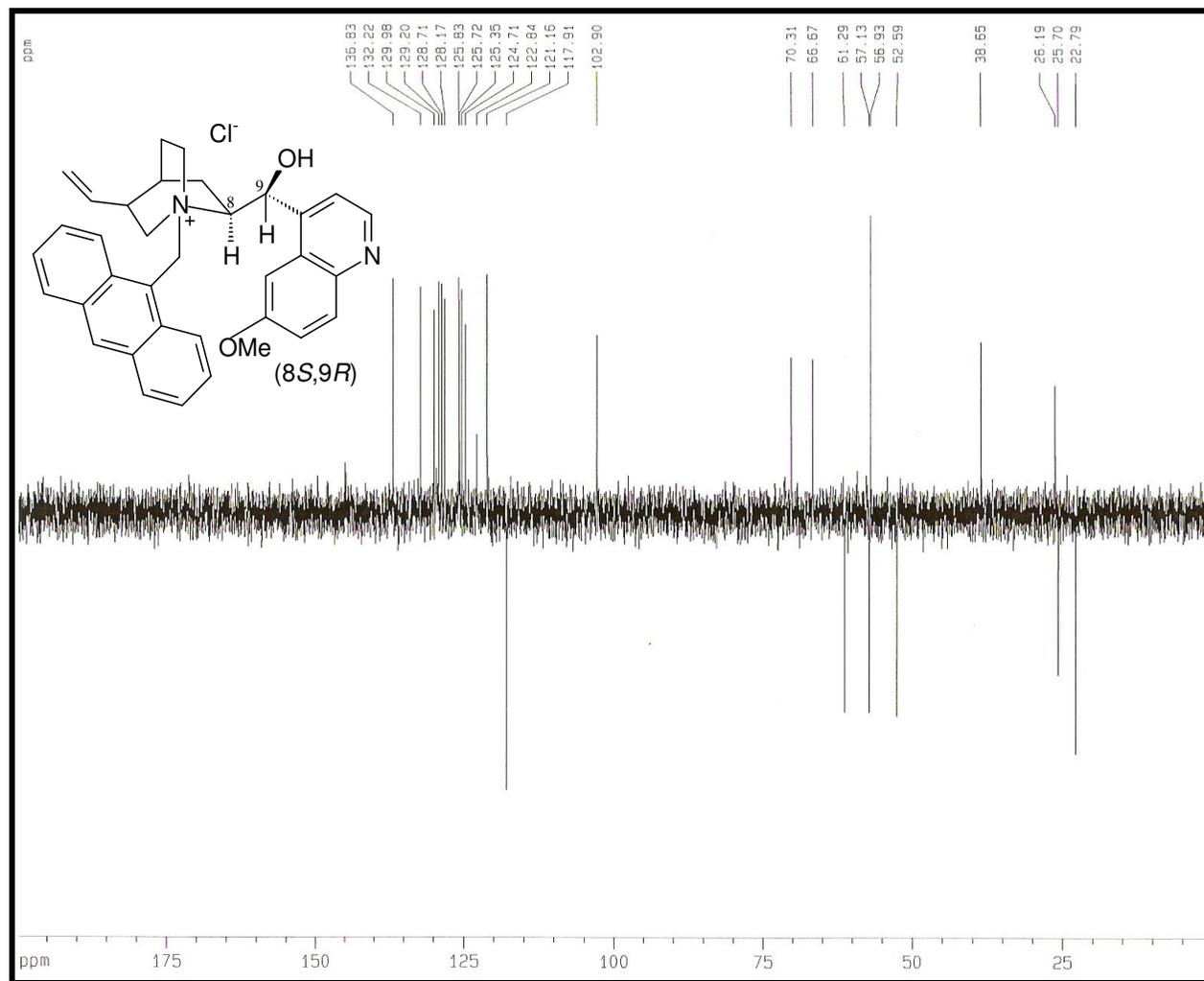


Figura 39: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de **34a**.

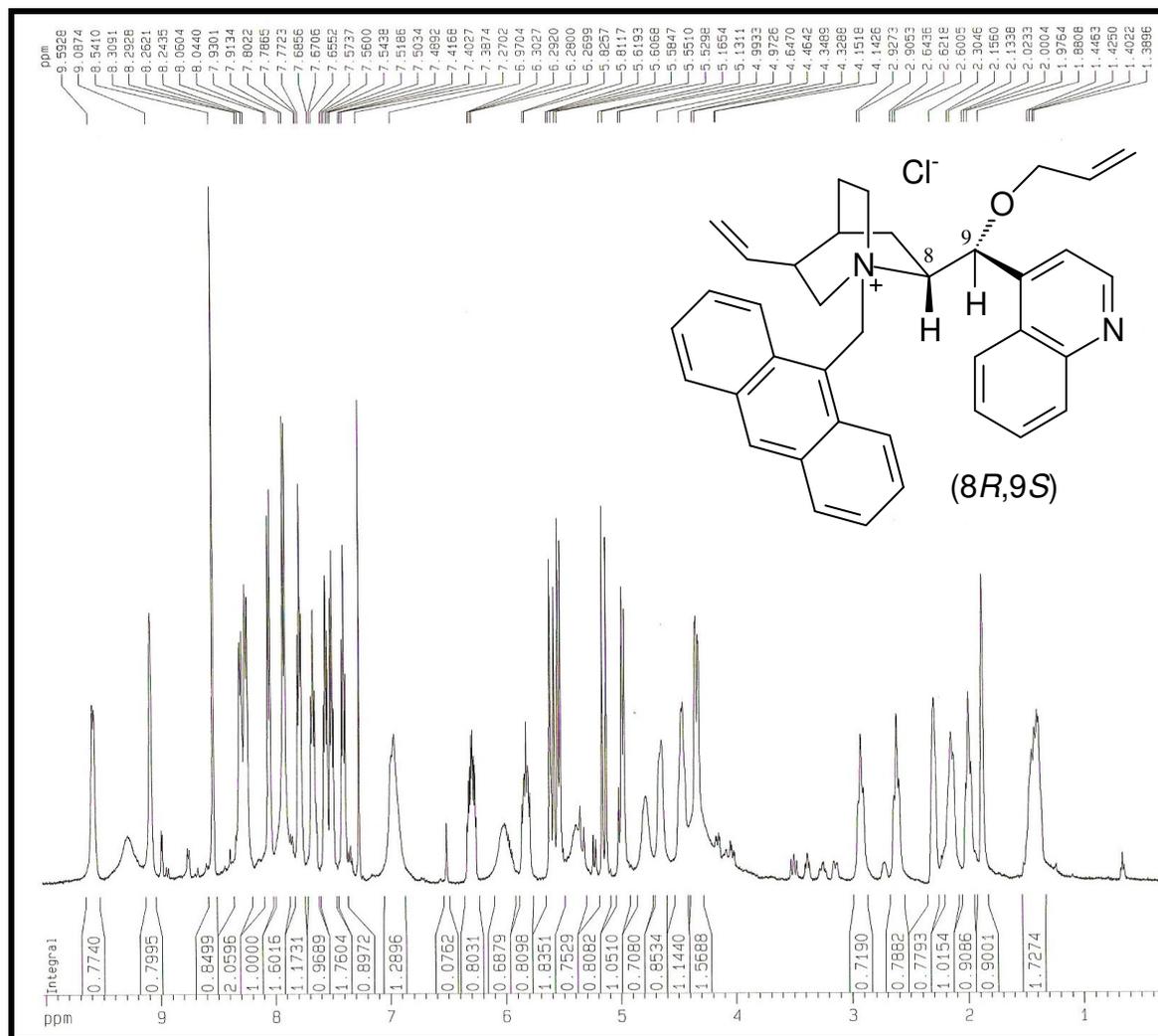


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **34e**.

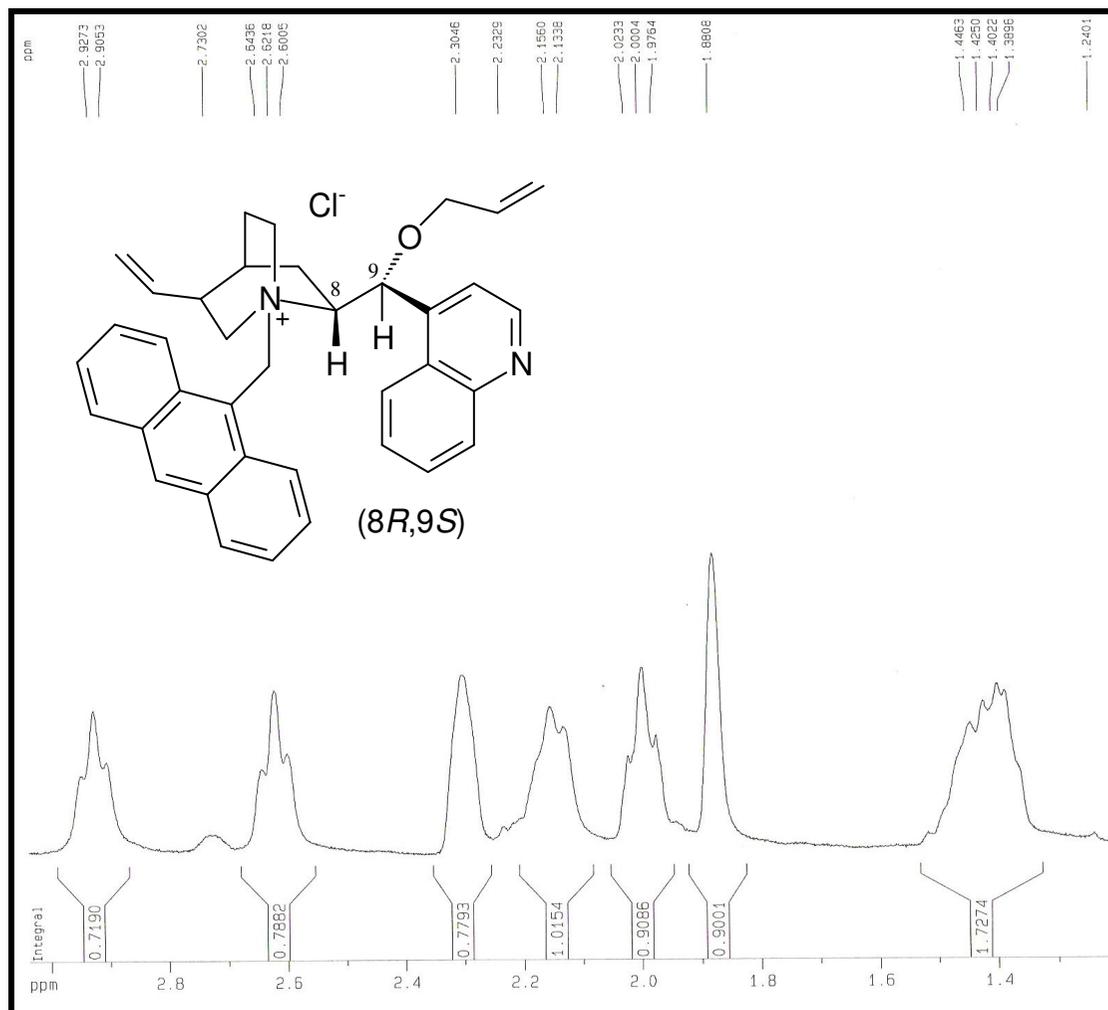
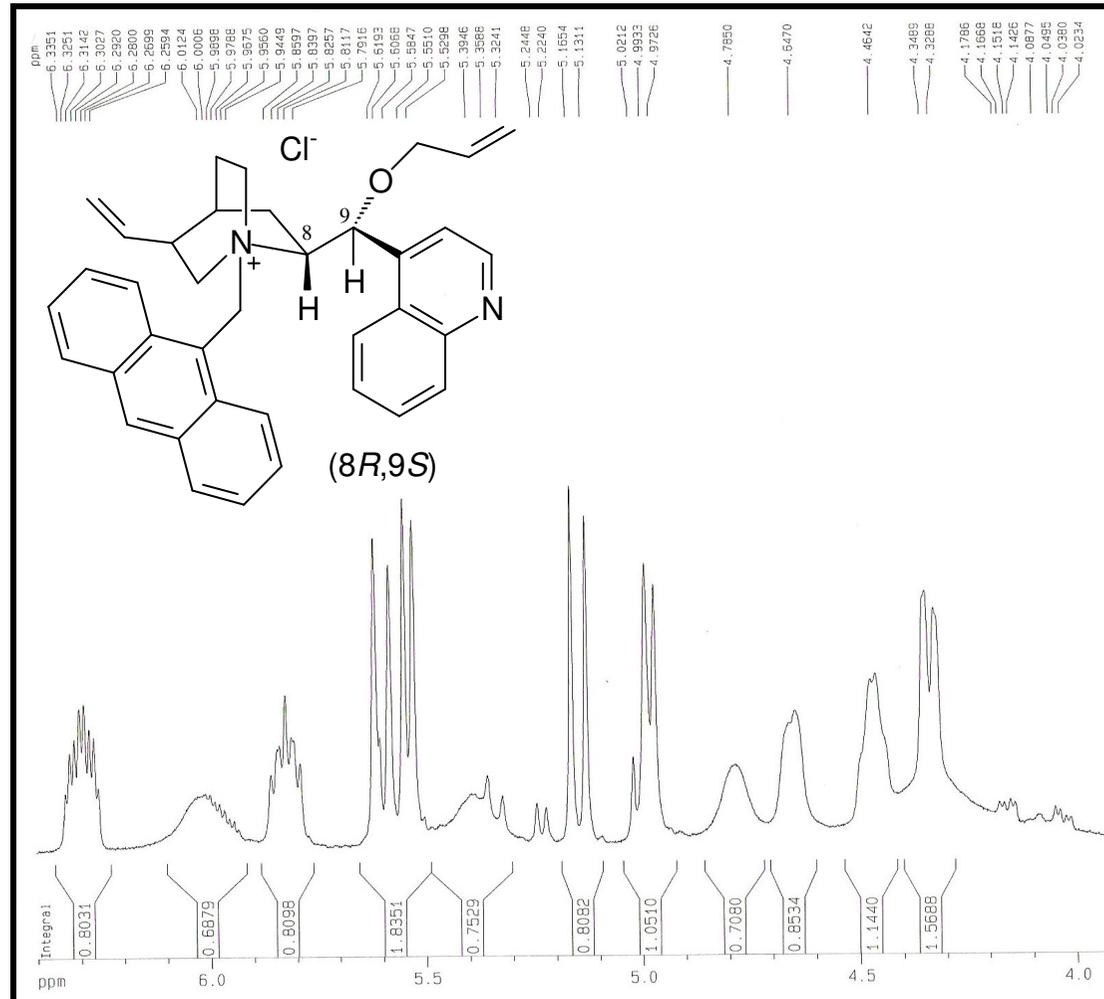


Figura 40a: Expansão da região δ_{H} 1,2-3,0 ppm.

Figura 40b: Expansão da região δ_{H} 4,0-6,4 ppm.

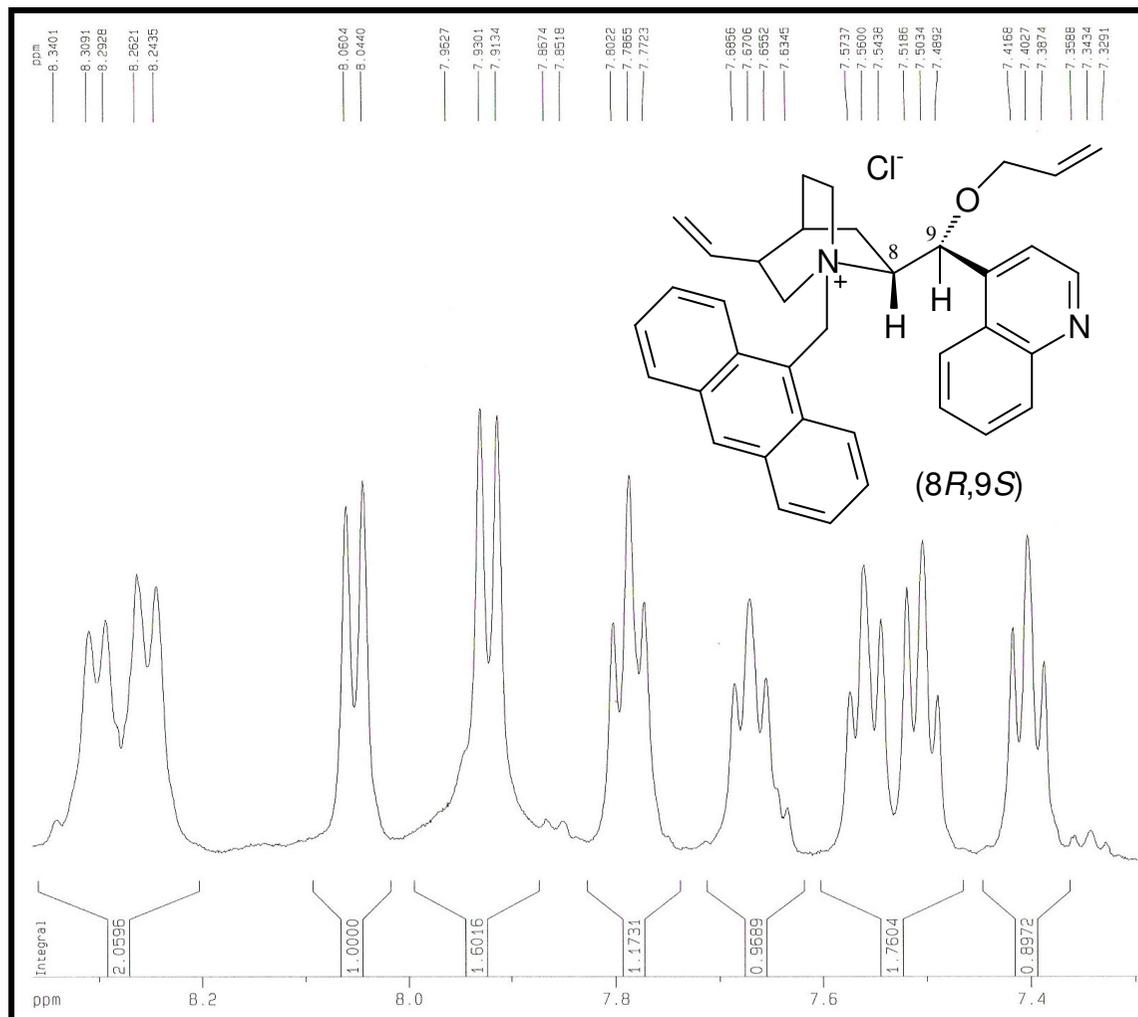


Figura 40c: Expansão da região δ_{H} 7,2-8,4 ppm.

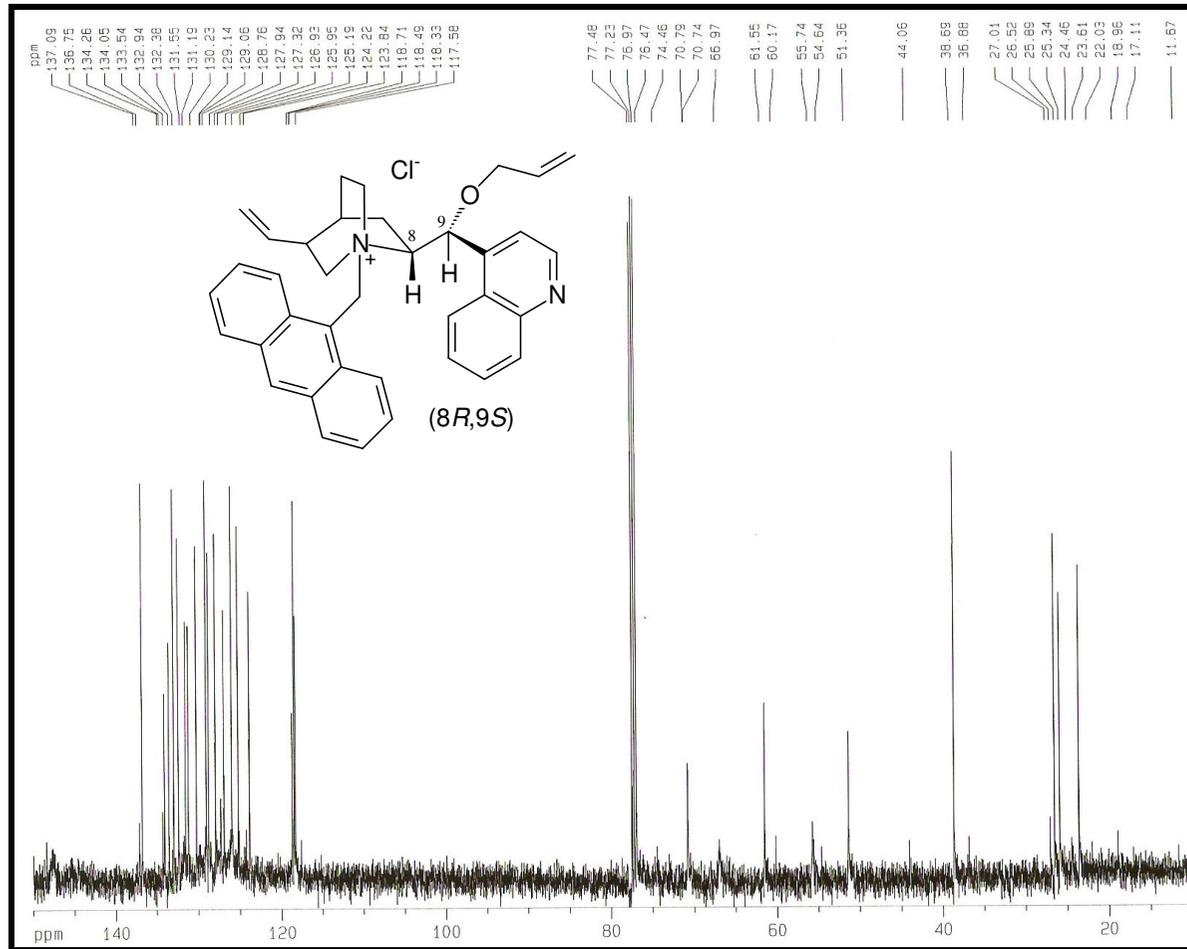


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **34e**.

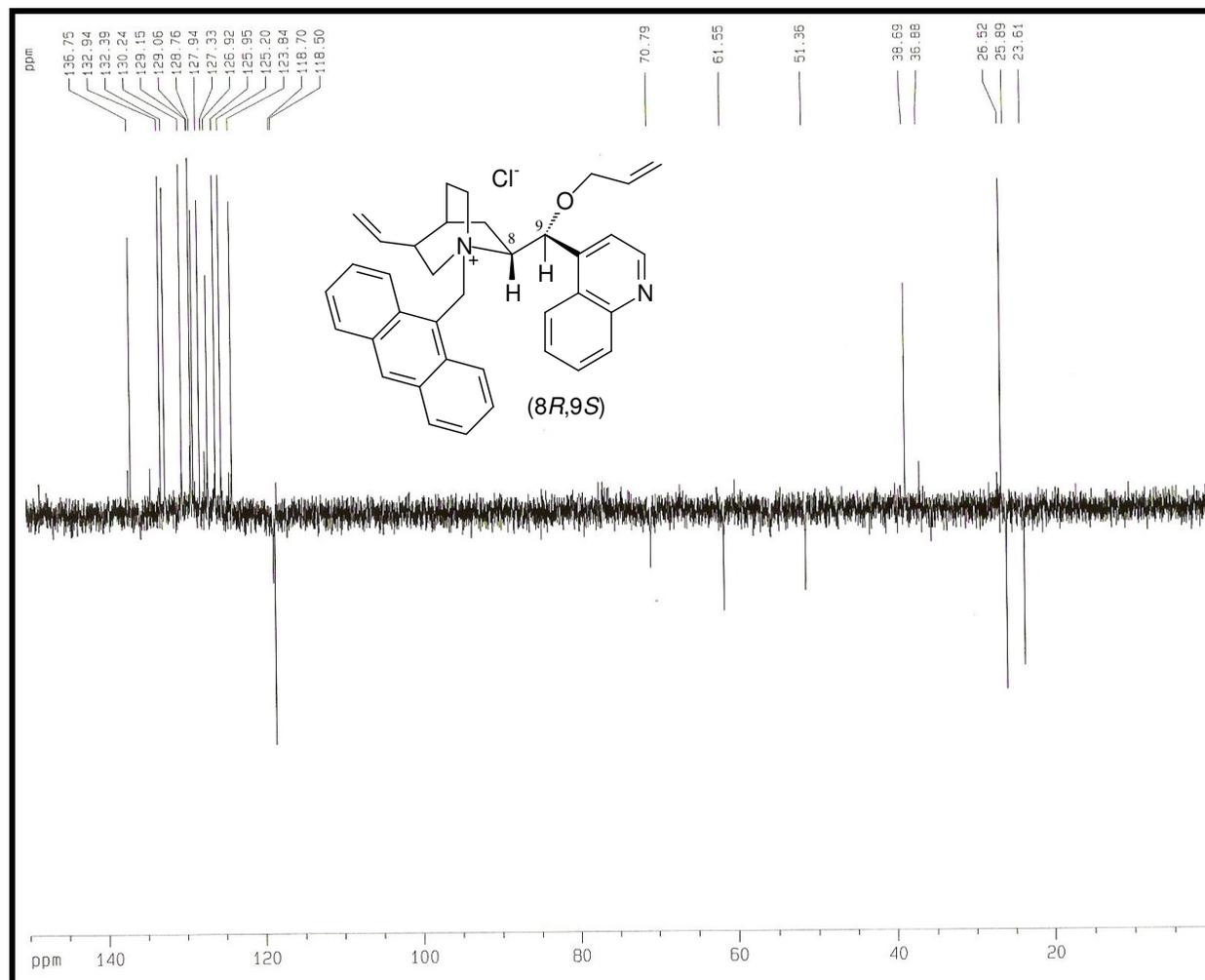
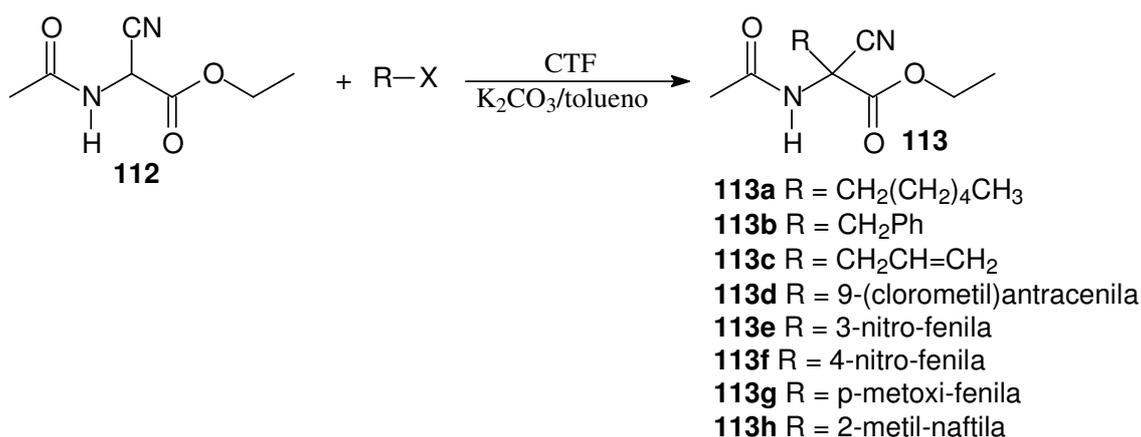


Figura 42: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de **34e**.

5.4. Preparação dos produtos alquilados.

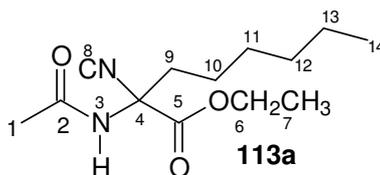
5.4.1 Procedimento geral da reação de alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112.

A um balão de fundo redondo de 10 mL, equipado com agitador mecânico, ou sob agitação magnética, adicionou-se 3 mmol de acetoamidocianoacetato de etila, 3 ou 6 mmol do agente alquilante, 3 mmol de K_2CO_3 como base, 0,3mmol do catalisador de transferência de fase e 3 mL de tolueno como solvente. A mistura reacional foi agitada por tempos que variaram de 1-20h à 70° C. Após finalizar a agitação, diluiu-se a mistura reacional com adição de clorofórmio e lavou-se com água destilada. Secou-se o extrato orgânico com Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente utilizando-se de um evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica.



5.4.1.1. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com bromo hexano.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com bromo-hexano em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL) e hexano:acetona 50% (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 30% obteve-se o produto alquilado **113a** como um sólido branco de p.f. 74,5-76,2°C, em 12% de rendimento, quando foi utilizada agitação magnética e proporção substrato:alquilante 1:1, e 24% quando foi utilizada agitação mecânica e proporção substrato:alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113a** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3289 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 2953, 2859 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. axial); 1753 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1666 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 1048 e 1014 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. axial). Figura 43.

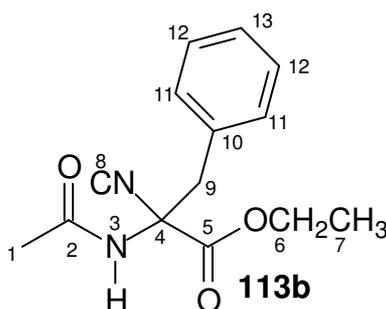
RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 0,88 (t, 3H, $J=6,9\text{Hz}$, 14); 1,28-1,31 (m, 5H, 9-13); 1,34 (t, 2H, $J=7,1\text{Hz}$, 7); 1,37-1,52 (m, 5H, 9-13); 2,06 (s, 3H, 1); 4,33 (q, 2H, $J=7,1\text{Hz}$, 6), 6,55 (d, 1H). Figuras 44, 44a e 44b.

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,11 (7 ou 14); 14,16 (7 ou 14); 22,57 (13); 22,63 (1); 23,96 (12); 28,75 (11); 31,49 (10); 36,42 (9); 57,36 (4); 63,78 (6); 116, 72 (8); 166,67 (2); 170,05 (5). Figura 45.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,11 (7 ou 14); 14,16 (7 ou 14); 22,57 (13); 22,63 (1); 23,96 (12); 28,75 (11); 31,49 (10); 36,42 (9); 63,78 (6). Figura 46.

5.4.1.2. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com cloreto de benzila.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com cloreto de benzila em tempos que variaram entre 5 e 20 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL) e hexano:acetona 50% (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 30% obteve-se o produto alquilado **113b** como um sólido branco de p.f. 120,8-122,2°C, em 25% de rendimento, quando foi utilizada proporção substrato:alquilante 1:1, e 74% quando foi utilizada proporção substrato:alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113b** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3277 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 1753 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1667 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1667 e 1439 ($\nu_{\text{C=C}}$ arom., def. axial); 1220 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 701 e 740 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom., def. angular). Figura 47.

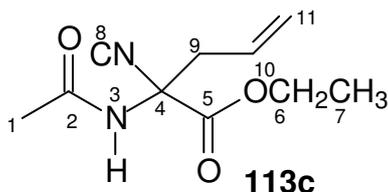
RMN ^1H (300 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 1,20 (t, 3H, $J=7,1\text{Hz}$, 7); 2,04 (s, 3H, 1); 3,35 (d, 1H, $J=13,4\text{Hz}$, 9a ou 9b), 3,49 (d, 1H, $J=13,4\text{Hz}$, 9a ou 9b). 4,15-4,27 (m, 2H, 6); 6,87 (s, 1H, 3); 7,23-7,35 (m, 5H, 11,12,13). Figuras 48.

RMN ^{13}C (75 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 13,97 (7); 22,85 (1); 41,74 (9); 57,73 (4); 64,02 (6); 116,36 (8); 128,74 (13); 129,13 (12); 130,22 (11); 131,95 (10); 165,97 (2); 169,81 (5). Figura 49.

DEPT 135 $^\circ$ (75 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 13,97 (7); 22,85 (1); 41,74 (9); 64,02 (6); 128,74 (13); 129,13 (12); 130,22 (11). Figura 50.

5.4.1.3. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com brometo de alila.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com brometo de alila em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL) e hexano:acetona 50% (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 30% obteve-se o produto alquilado **113c** como um sólido branco de p.f. 83,5-85,2 $^\circ\text{C}$, em 61% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113c** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3283 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 2986 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. axial) 1754 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1440 ($\nu_{\text{C-H}}$ alceno, def. axial); 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 937 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. angular). Figura 51.

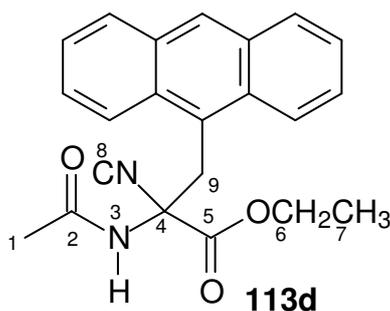
RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 1,33 (t, 3H, $J=3,5\text{Hz}$, 7); 2,08 (s, 3H, 1); 2,83 (ddd, 2H, $J=7,3\text{Hz}$ e $J=7,3\text{Hz}$ 13,9, 9), 4,28-4,33 (m, 2H, 6). 4,15-4,27 (m, 2H), 6); 5,32-5,35 (m, 2H, 11); 5,77-5,84 (m, 1H, 10). Figuras 52, 52a e 52b.

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,05 (7); 22,27 (1); 40,28 (9); 56,94 (4); 63,53 (6); 11,54 (8); 122,58 (11); 128,46 (10); 165,95 (2); 170,86 (5). Figura 53.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,05 (7); 22,27 (1); 40,28 (9); 63,53 (6); 122,58 (11); 128,46 (10). Figura 54.

5.4.1.4. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila 112 com 9-clorometil-antraceno.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com 9-clorometil-antraceno, em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL), hexano:acetona 50% (100mL) e acetona (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 50% obteve-se o produto alquilado **113d** como um sólido amarelo de p.f. 199,3-202,1°C, em 49% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113d** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3283 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 2986 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. axial) 1754 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1440 ($\nu_{\text{C-H}}$ alceno, def. axial); 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 937 ($\nu_{\text{C-H}}$, def. angular). Figura 55.

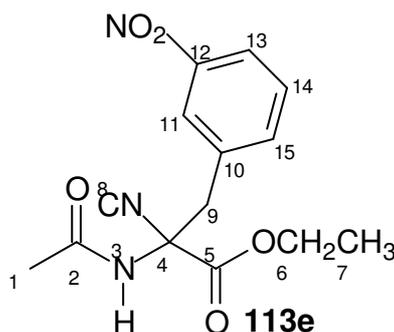
RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py- d_5): 0,61 (t, 3H, $J=7,5\text{Hz}$, 7); 2,21 (s, 3H, 1); 3,74-3,78 (m, 1H, 6a ou 6b), 3,93-3,96 (m, 1H, 6a ou 6b); 4,78 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, 9a ou 9b), 6); 5,04 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, 9a ou 9b); 7,45-7,57 (m, 4H, H arom.); 8,04 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$, H arom.); 8,50 (m, 2H, H arom.); 10,60 (s, 1H, 3). Figuras 56, 56a e 56b.

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py- d_5): 13,04 (7); 22,14 (1); 32,64 (9); 58,73 (4); 63,20 (6); 117,87 (8); 125,07-131,75 (H arom.); 166,99 (2); 170,93 (5). Figura 57.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py- d_5): 13,04 (7); 22,14 (1); 32,64 (9); 63,20 (6); 125,31; 126,20; 128,91; 129,39 (H arom.). Figura 58.

5.4.1.5. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com brometo de 3-nitro-benzila.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com brometo de 3-nitro-benzila, em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL), hexano:acetona 50% (100mL) e acetona (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 50% obteve-se o produto alquilado **113e** como um sólido branco de p.f. 119,7-123,1°C, em 54% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113e** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3244 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 3043 e 2977 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom., def. axial); 1759 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1656 e 1446 ($\nu_{\text{C=C}}$ arom., def. axial); 1530 e 1350 ($\nu_{\text{N=O}}$, def. axial); 1204 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 734 e 602 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom., def. angular). Figura 59.

RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 1,07 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$, 7); 2,07 (s, 3H, 1); 3,83 (d, 1H, $J=13,4\text{Hz}$, 9a ou 9b), 3,92 (d, 1H, $J=13,4\text{Hz}$, 9a ou 9b); 4,22- 4,27 (m, 2H, 6); 7,51 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$, 14); 7,89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, 15); 8,21 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, 13); 8,46 (s, 1H, 11); 10,60 (s, 1H, 3). Figuras 60, 60a e 60b.

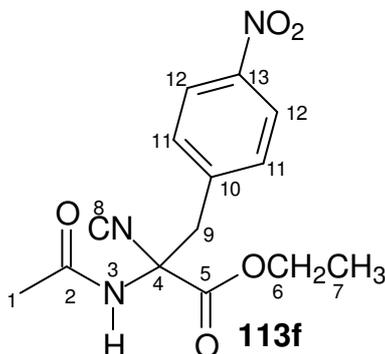
RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,33 (7); 22,54 (1); 41,56 (9); 60,06 (4); 63,92 (6); 118,16 (8); 123,97 (15); 126,12 (14.); 130,50 (13); 137,64 (11); 148,99 (12); 167,38 (2); 171,58 (5). Figura 61.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,33 (7); 22,54 (1); 41,56 (9); 63,92 (6); 123,97 (15); 126,12 (14.); 130,50 (13); 137,64 (11). Figura 62.

5.4.1.6. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com brometo de 4-nitro-benzila.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com brometo de 4-nitro-benzila, em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL), hexano:acetona 50% (100mL) e acetona (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 50% obteve-se o produto alquilado **113f** como um sólido branco de

p.f. 140,6-143,5°C, em 47% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113f** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3244 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 3034 e 2985 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom., def. axial); 1743 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1656 e 1445 ($\nu_{\text{C=C}}$ arom., def. axial); 1528 e 1348 ($\nu_{\text{N=O}}$, def. axial); 1211 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 861,35 ($\nu_{\text{C-N}}$, def. axial).
Figura 63.

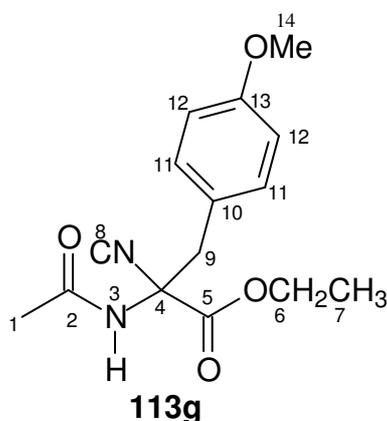
RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 1,07 (t, 3H, $J=7,1\text{Hz}$, 7); 2,10 (s, 3H, 1); 3,81 (d, 1H, $J=13,2\text{Hz}$, 9a ou 9b), 3,92 (d, 1H, $J=13,2\text{Hz}$, 9a ou 9b); 4,21- 4,26 (m, 2H, 6); 7,70 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, 11); 8,22 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, 12); 10,60 (s, 1H, 3). Figuras 64, 64a e 64b.

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,34 (7); 22,55 (1); 41,72 (9); 59,92 (4); 63,91 (6); 118,17 (8); 124,37 (11); 132,46 (12); 141,12 (10); 137,64 (11); 148,69 (13); 167,26 (2); 171,55 (5). Figura 65.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,34 (7); 22,55 (1); 41,72 (9); 63,91 (6); 124,37 (11); 132,46 (12). Figura 66.

5.4.1.7. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com brometo de 4-metoxi-benzila.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com brometo de 4-metoxi-benzila, em 5 horas de reação. O produto foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL), hexano:acetona 50% (100mL) e acetona (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 50% obteve-se o produto alquilado **113g** como um sólido branco de p.f. 181,1-184°C, em 27% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113g** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3230 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1697 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1633 e 1443 ($\nu_{\text{C=C}}$ arom., def. axial); 1248 e 1032 ($\nu_{\text{C-O-C}}$, éter, def. axial). Figura 67.

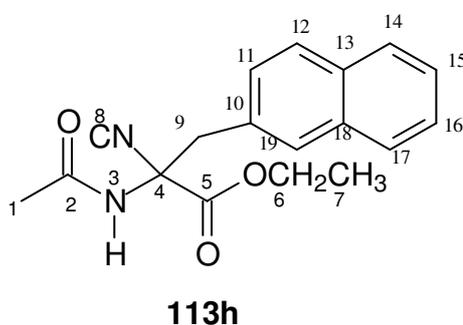
RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 1,20 (t, 3H, $J=7,1\text{Hz}$, 7); 2,12 (s, 3H, 1); 3,66 (s, 3H, 14); 4,20 (d, 1H, $J=14\text{Hz}$, 9a ou 9b), 4,29-2,37 (m, 3H, 6 e 9a ou 9b); 6,91 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$, 11); 7,42 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, 12); 8,34 (s, 1H, 3). Figuras 68, 68a e 68b.

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,57 (7); 23,51 (1); 38,21 (9); 55,55 (14), 59,92 (4); 62,72 (6); 68,78 (4) 114,63 (11); 129,21 (8); 132,19 (12); 159,7 (10); 169,73 (13); 170,30 (2); 171,03 (5). Figura 69.

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, Py-d_5): 14,58 (7); 23,53 (1); 38,21 (9); 55,55 (14); 62,72 (6); 114,63 (11); 132,19 (12); Figura 70.

5.4.1.8. Alquilação do acetoamidocianoacetato de etila **112** com 2-(bromometil)-naftaleno.

Seguindo o procedimento geral 5.4.1., foi realizada a alquilação do acetoamidocianoacetato de etila com brometo de 2-(bromometil)-naftaleno., em 5 horas de reação. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica. A eluição foi realizada com hexano:acetona 20% (100 mL), hexano:acetona 30% (300mL), hexano:acetona 50% (100mL) e acetona (100mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 50% obteve-se o produto alquilado **113h** como um sólido branco de p.f. 170,1-172,4°C, em 73% de rendimento, utilizando a proporção substrato:agente alquilante 1:2.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **113h** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3293 ($\nu_{\text{N-H}}$, def. axial); 3023 e 2922 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom., def. axial); 1752 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster, def. axial); 1666 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida, def. axial); 1224 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 753 ($\nu_{\text{C-H}}$, arom., def. angular). Figura 71.

RMN ^1H (300 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 1,27 (t, 3H, $J=7,1\text{Hz}$, 7); 2,04 (s, 3H, 1); 3,52 (d, 1H, $J=13,5\text{Hz}$, 9a ou 9b); 3,80 (d, 1H, $J=13,5\text{Hz}$, 9a ou 9b); 4,24-2,36 (m, 2H, 6); 6,31 (s, 1H,3); 7,33- 7,85 (H arom. 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19). Figuras 72, 72a, 72b.

RMN ^{13}C (75 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,03 (7); 22,97 (1); 41,80 (9); 57,60 (4); 64,21 (6); 116,35 (8); 126,81-133,51 (C arom. 10-19). Figura 73.

DEPT 135 $^\circ$ (75 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,03 (7); 22,97 (1); 41,80 (9); 64,21 (6); 126,82; 126,87; 127,49; 127,96; 129,03; 129,64 (C arom. 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19)Figura 74.

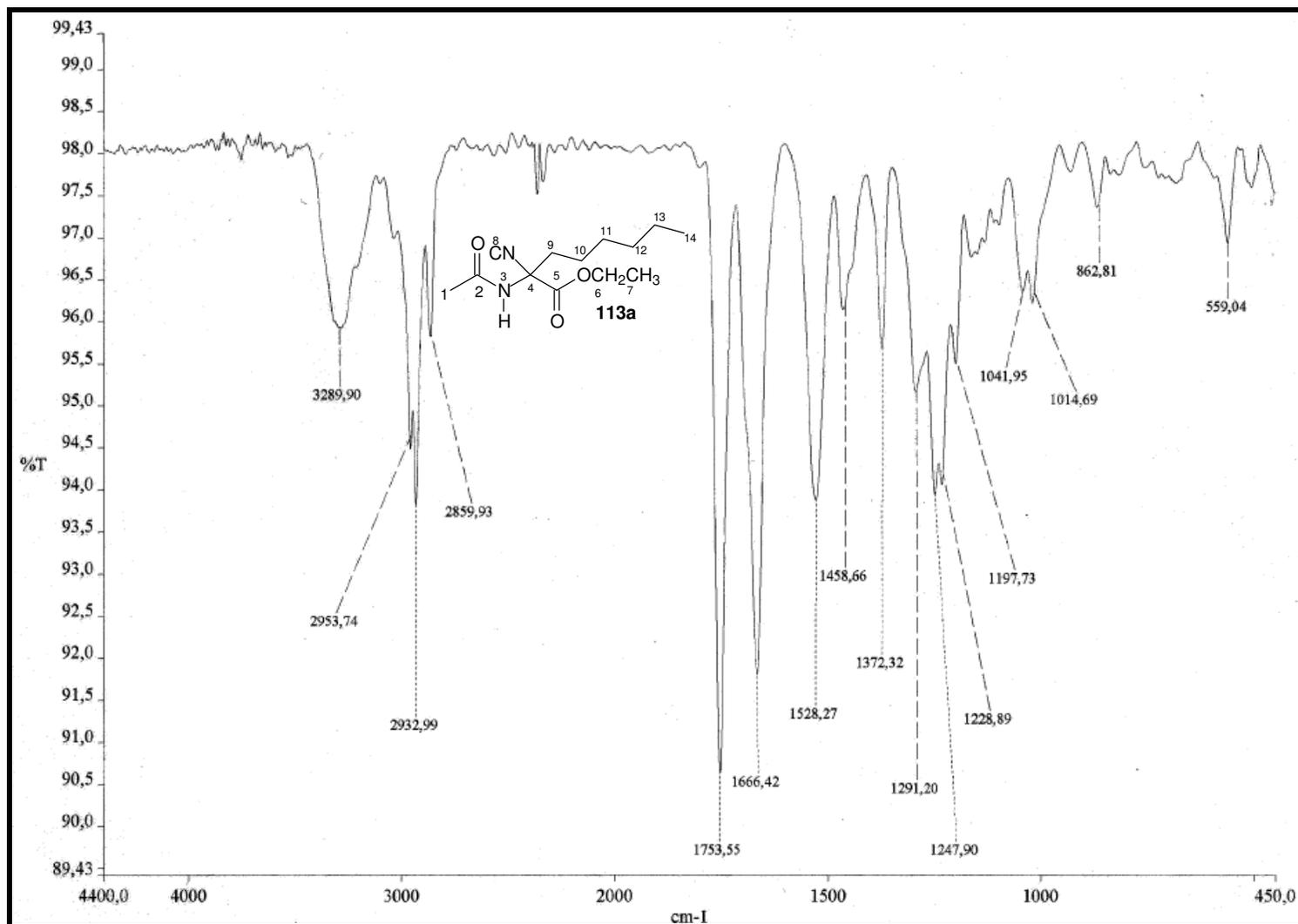


Figura 43: Espectro de I.V. de 113a.

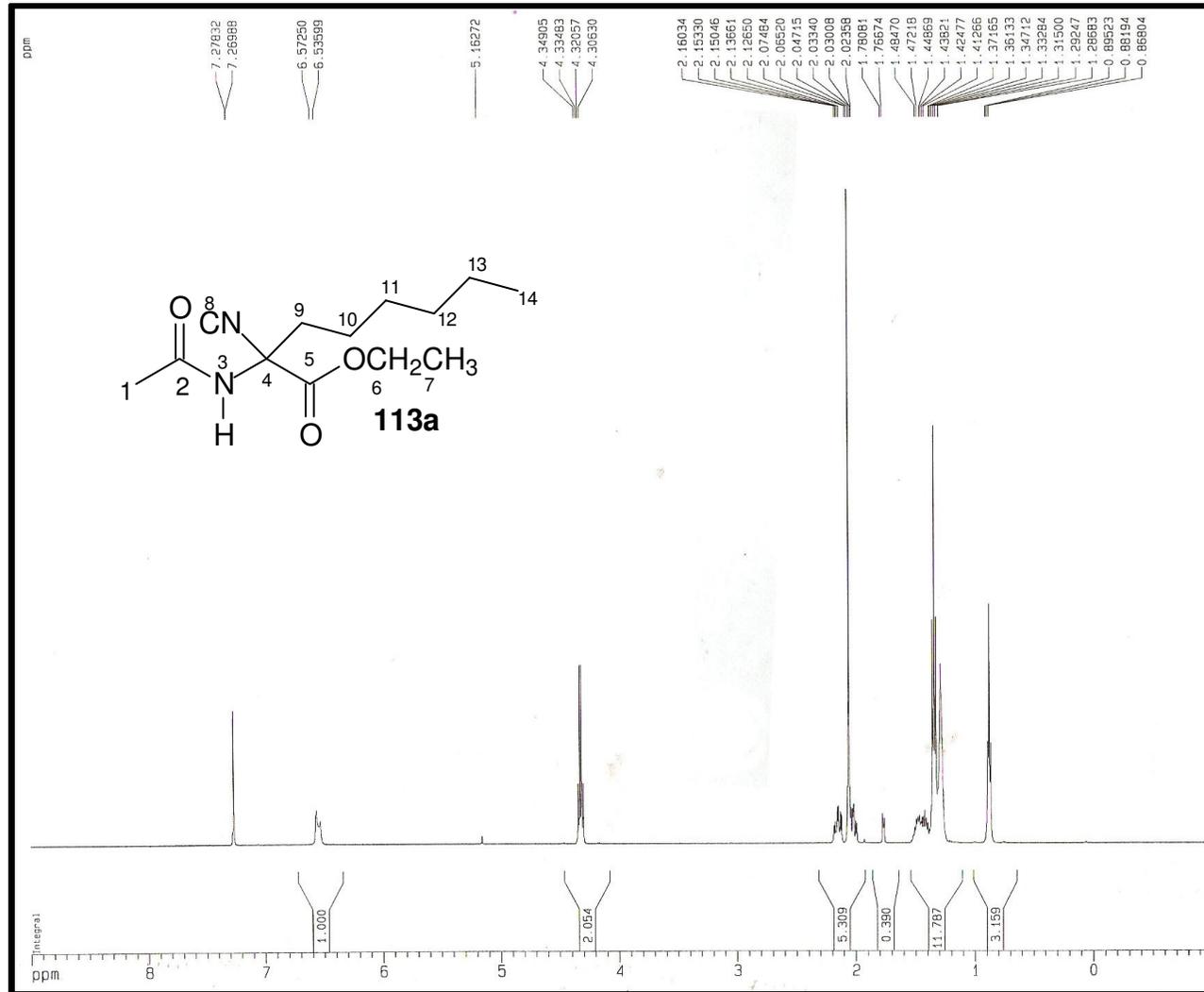


Figura 44: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **113a**.

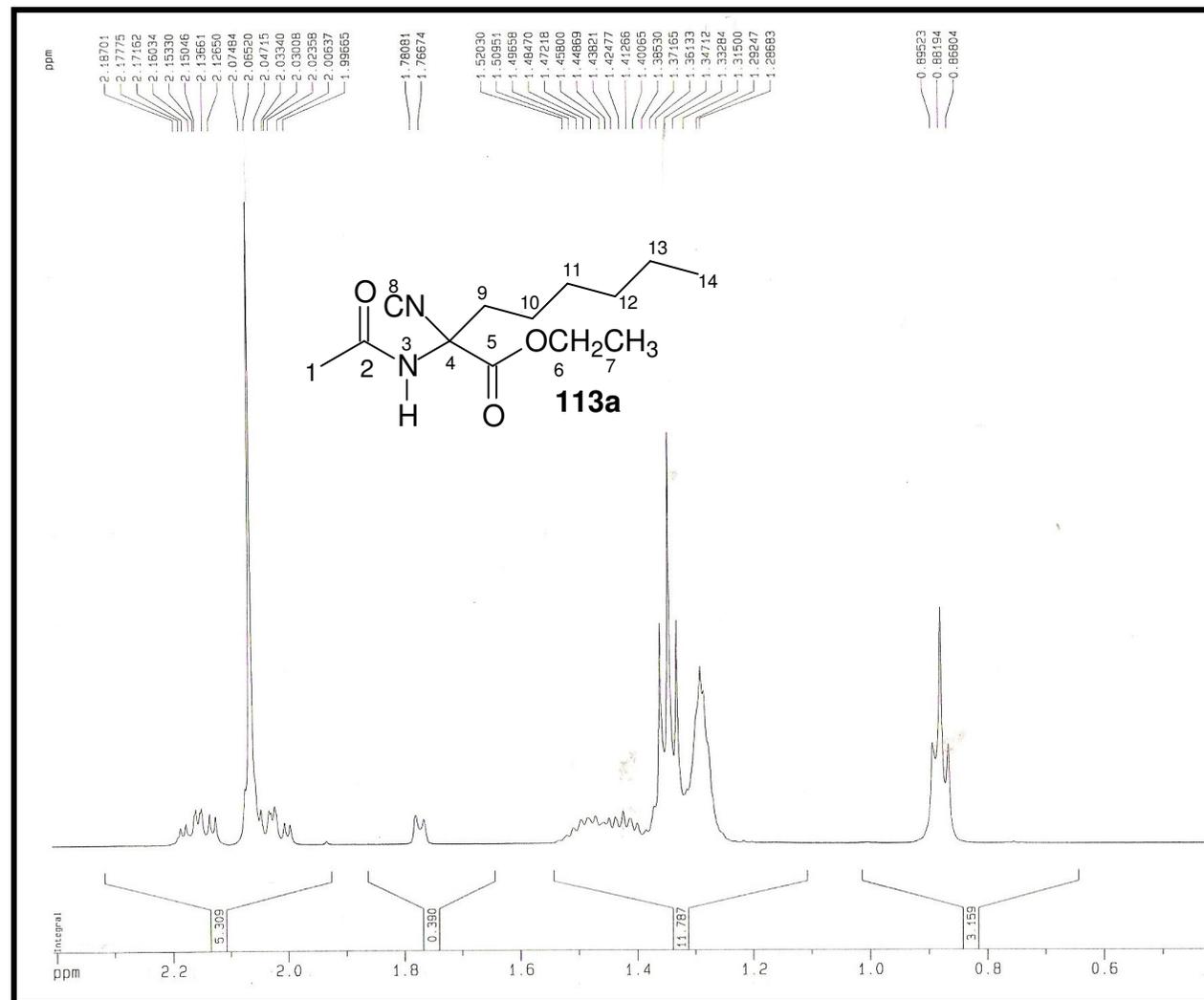


Figura 44a: Expansão da região δ_{H} 0,4-2,6 ppm.

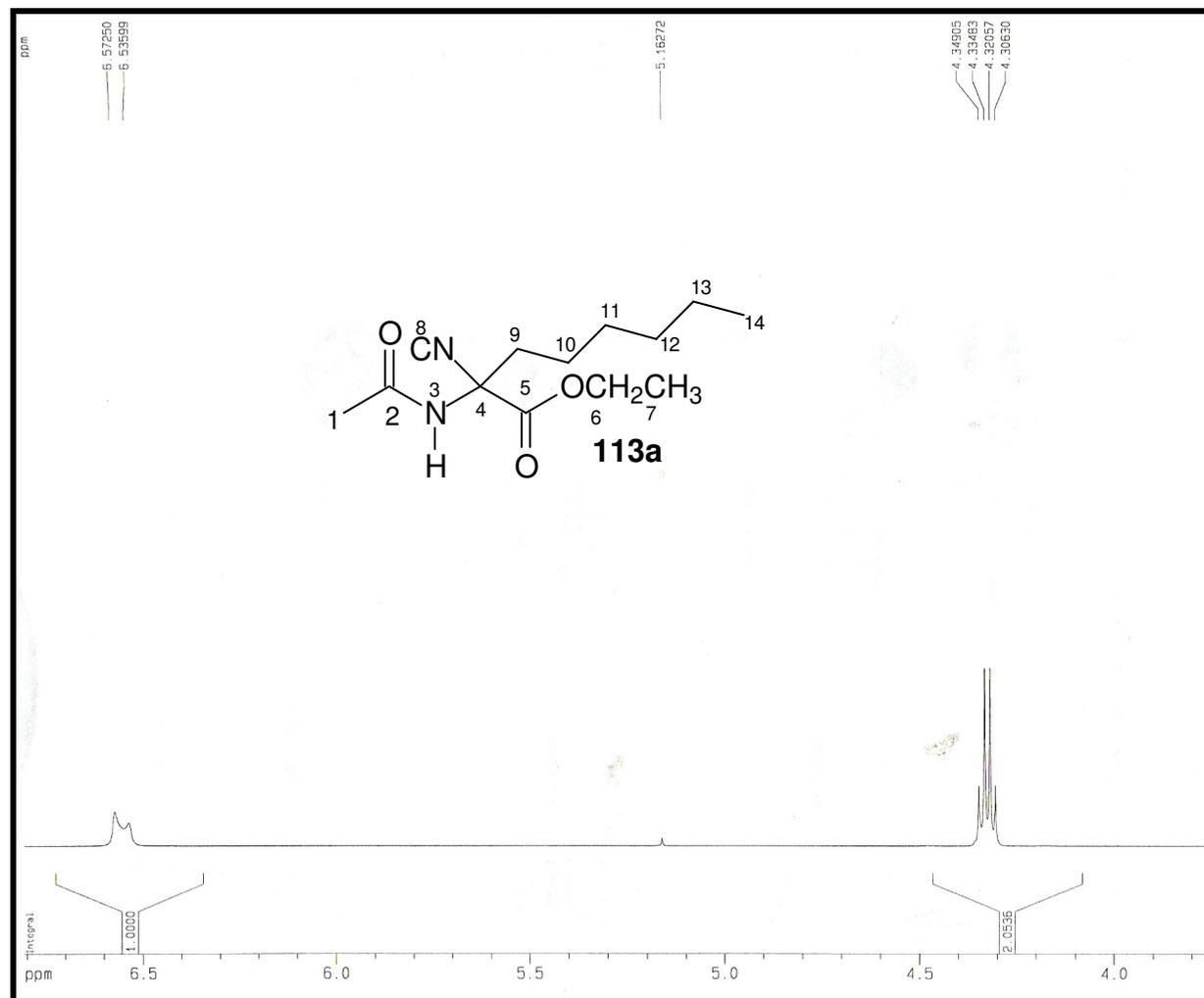


Figura 44b: Expansão da região δ_{H} 3,8-6,8 ppm.

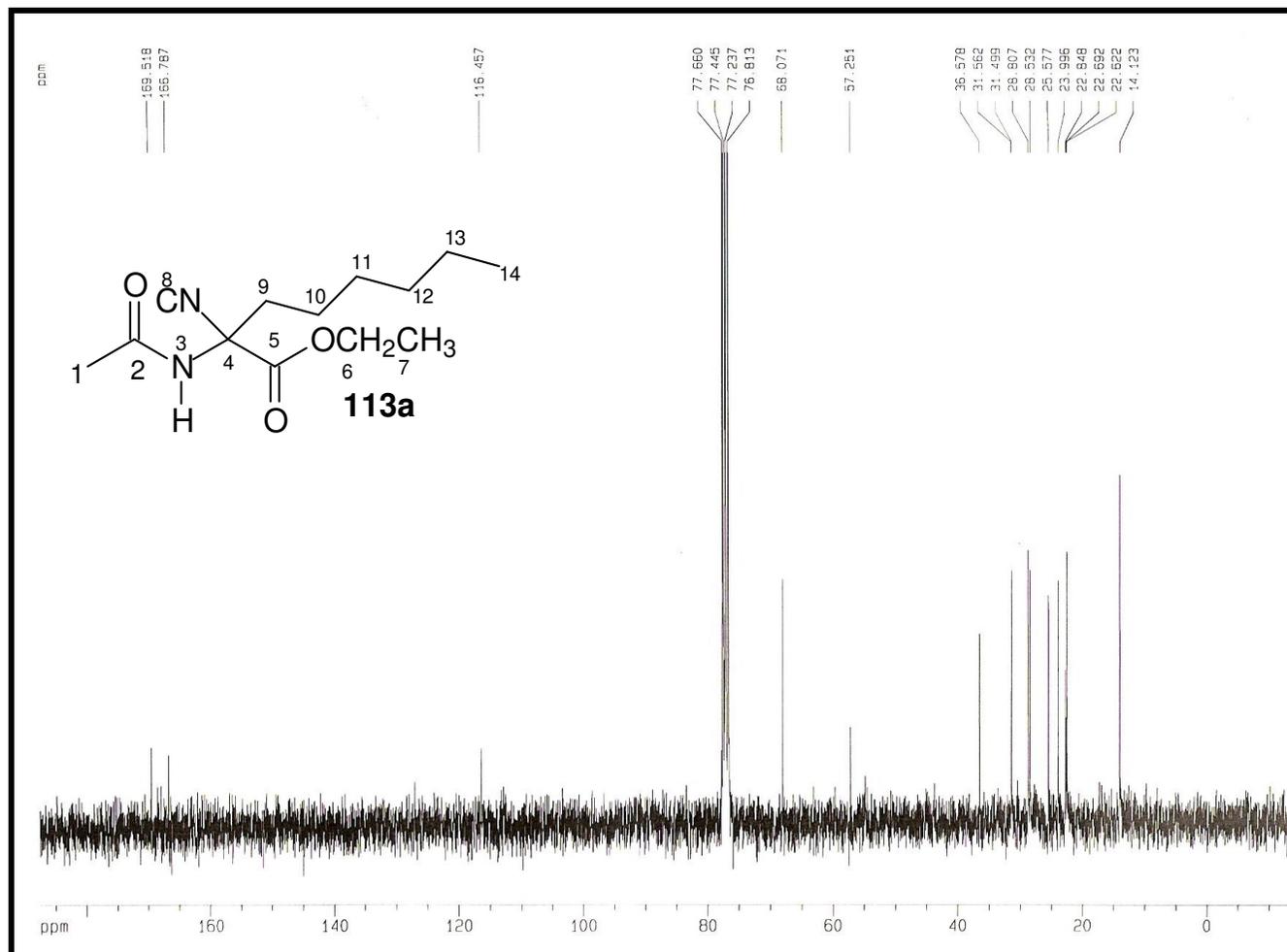


Figura 45: Espectro de RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) de **113a**.

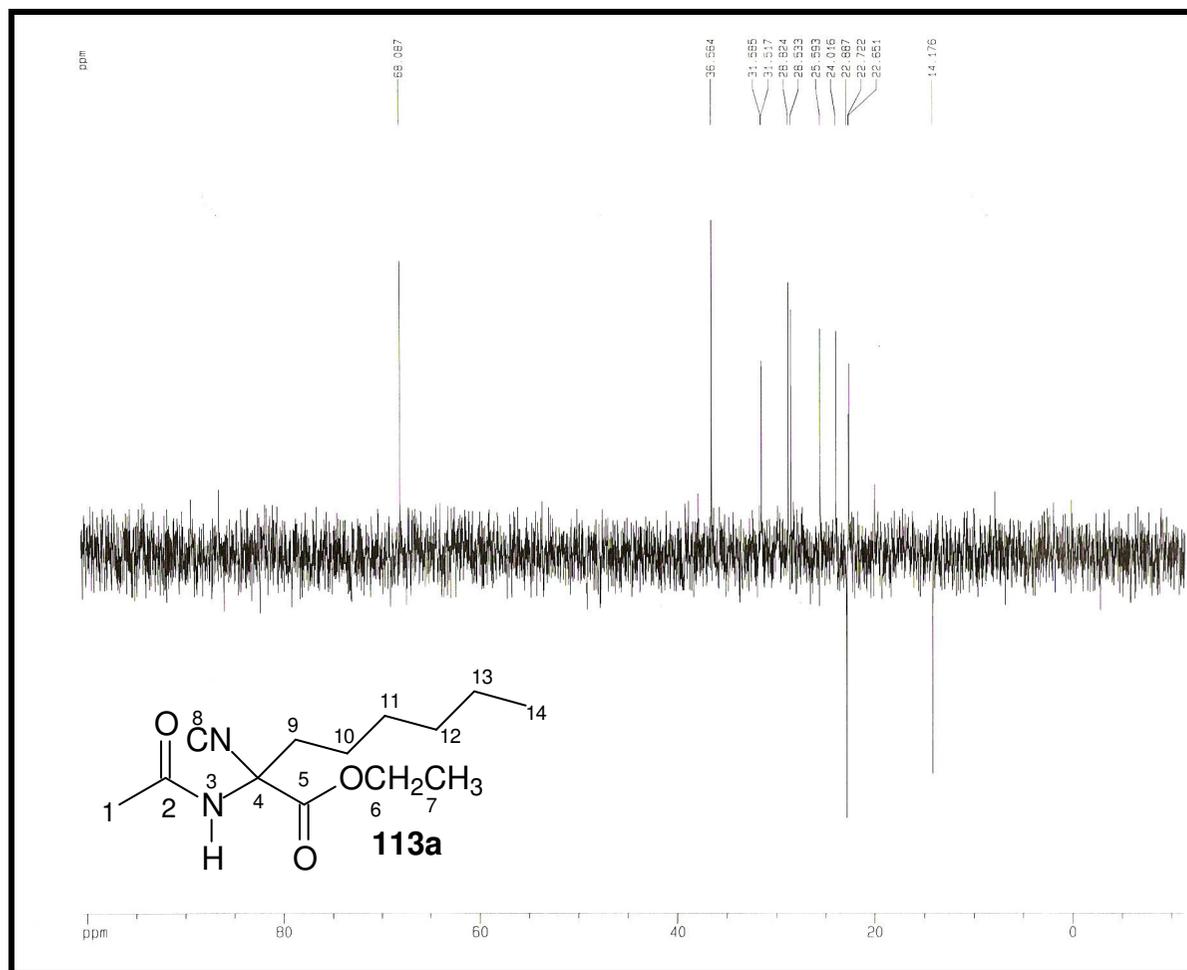


Figura 46: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl₃) de **113a**.

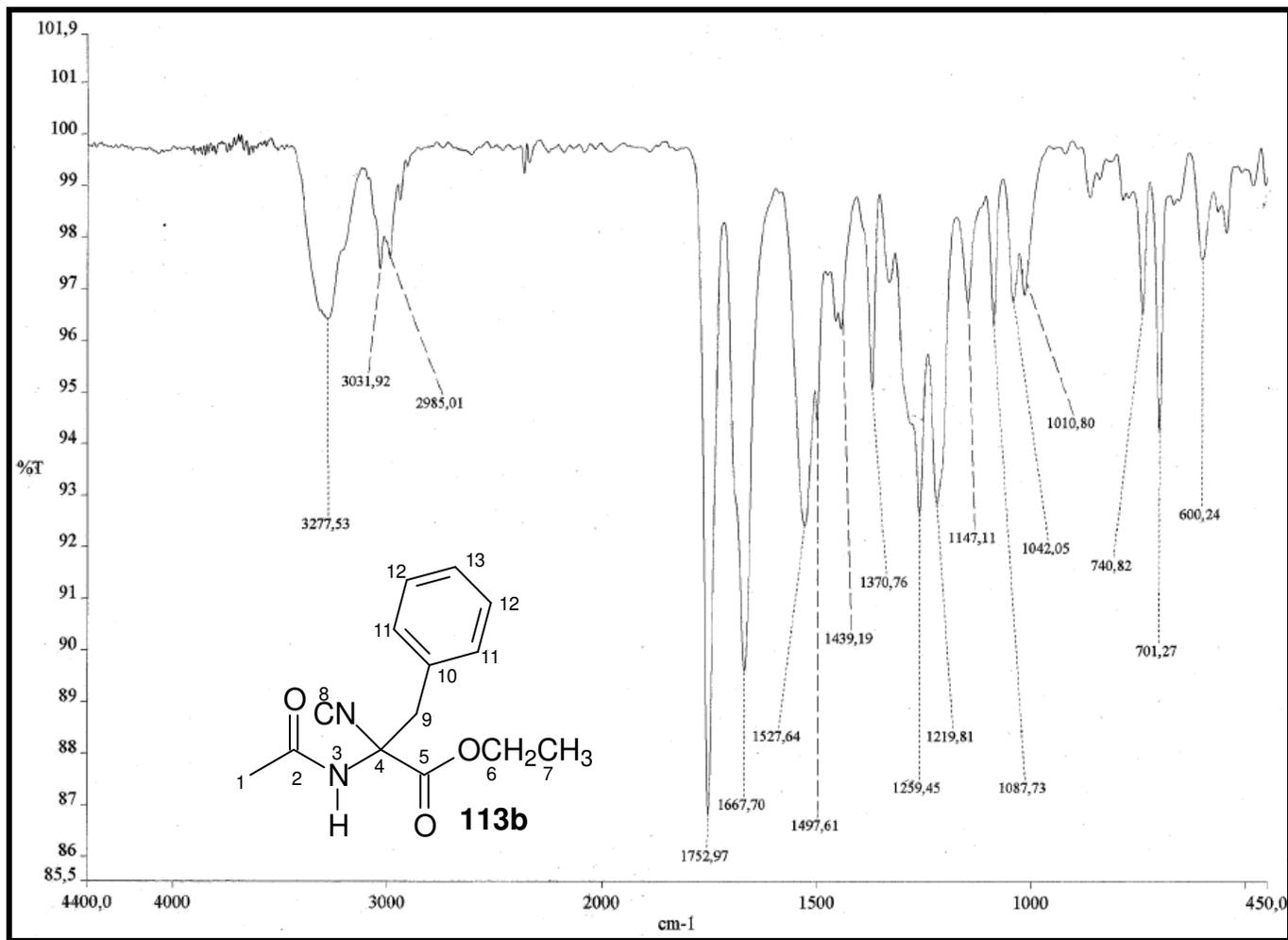


Figura 47: Espectro de I.V. de 113b.

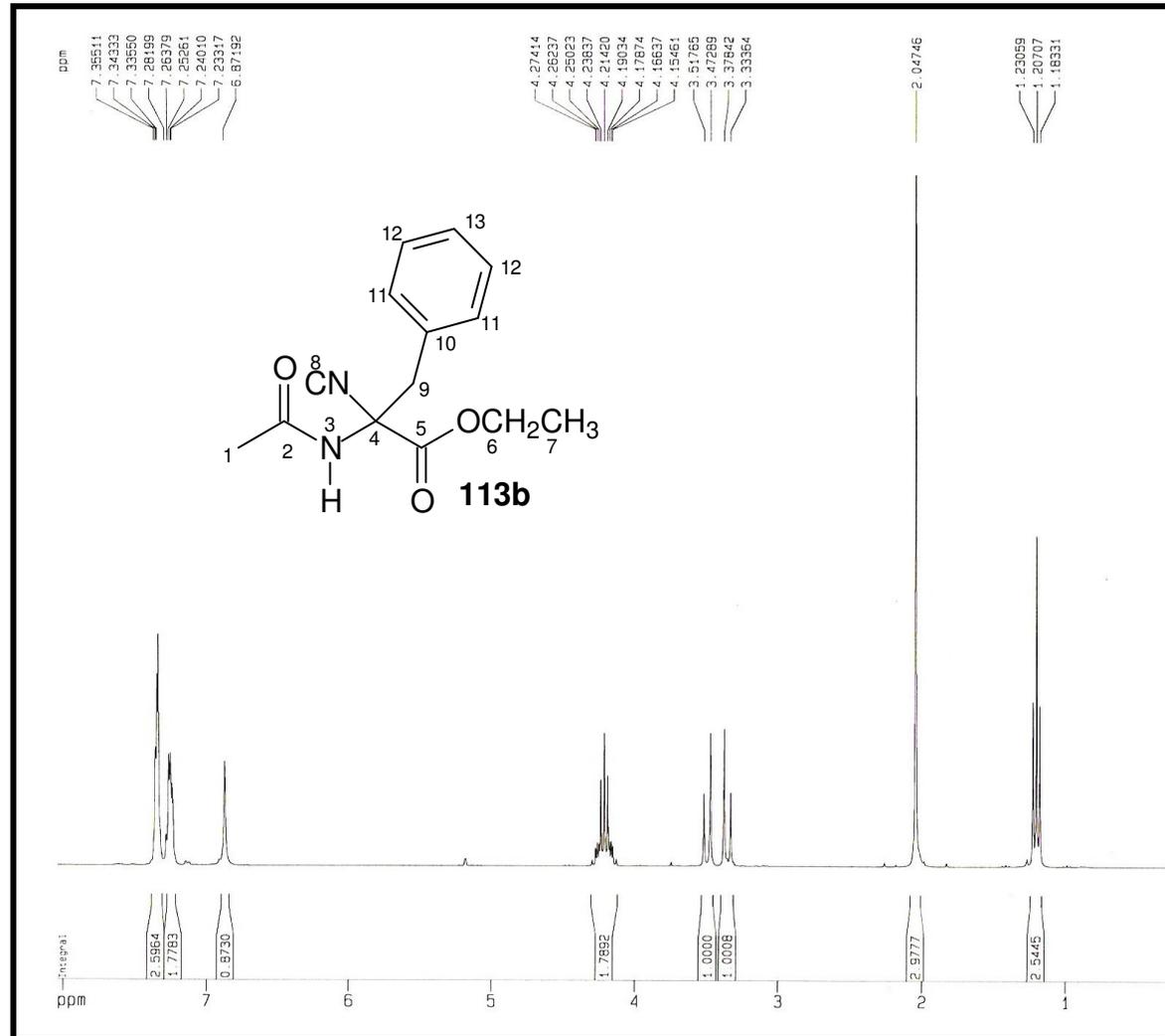


Figura 48: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **113b**.

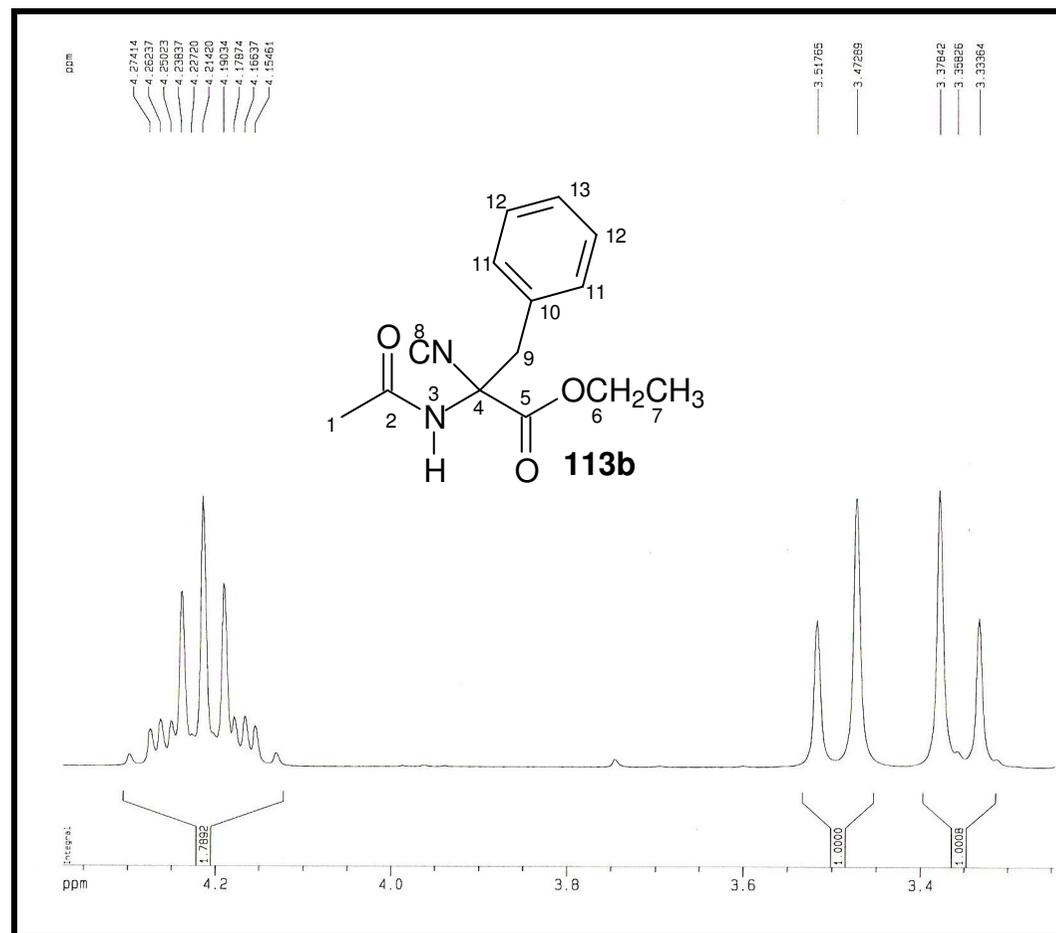


Figura 48a: Expansão da região δ_{H} 3,0-4,5 ppm.

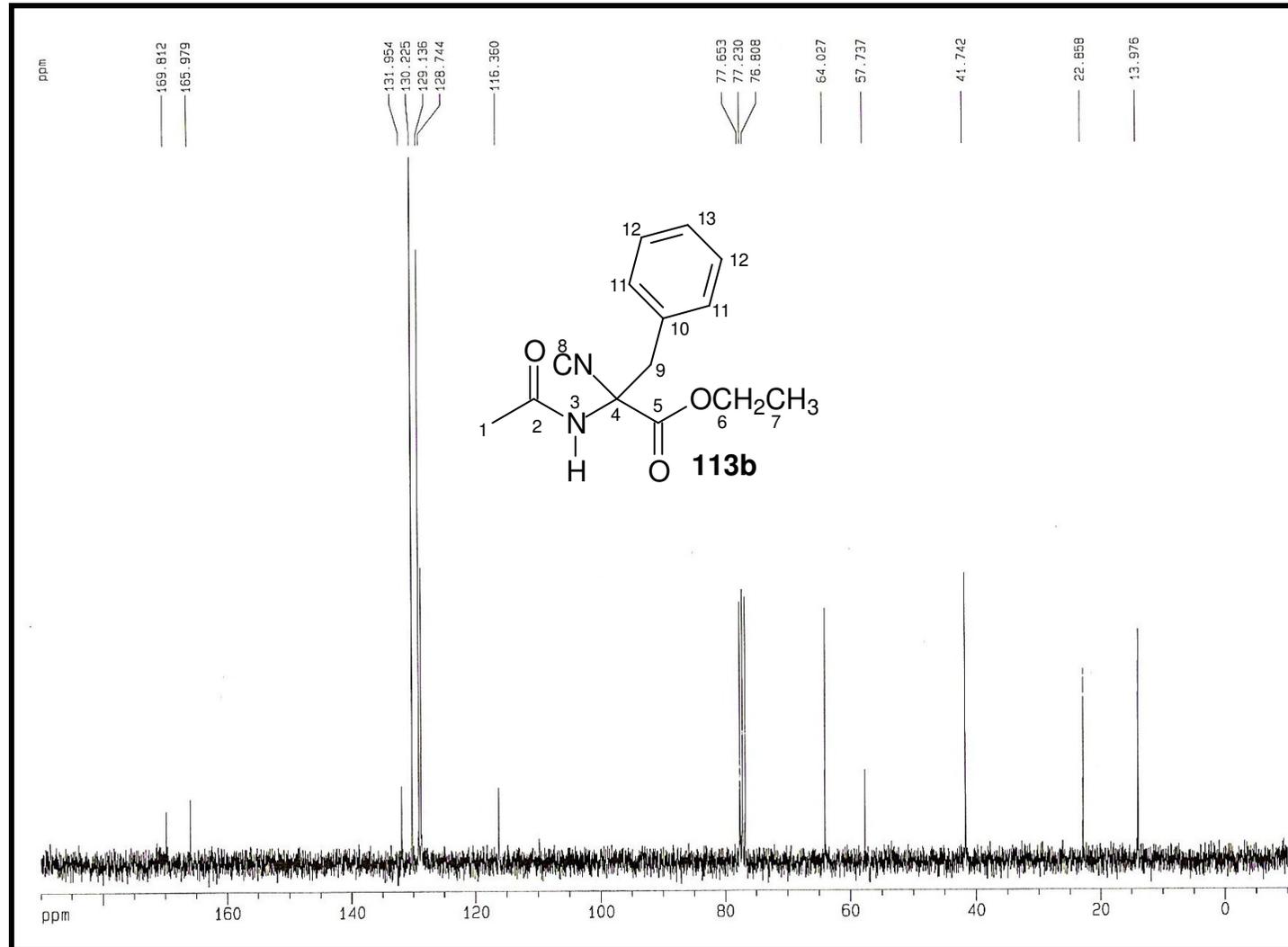


Figura 49 Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **113b**.

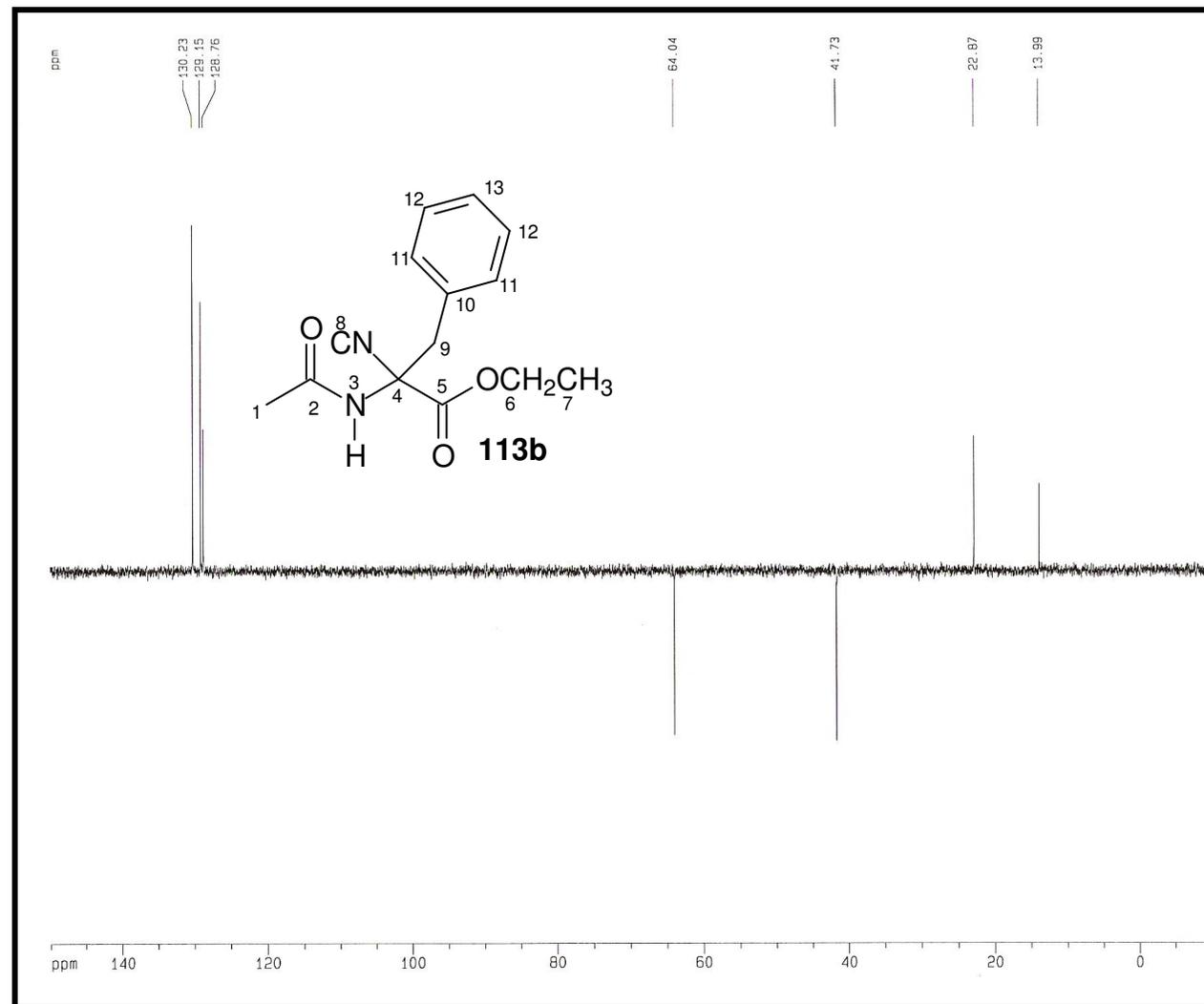


Figura 50: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl₃) de **113b**.

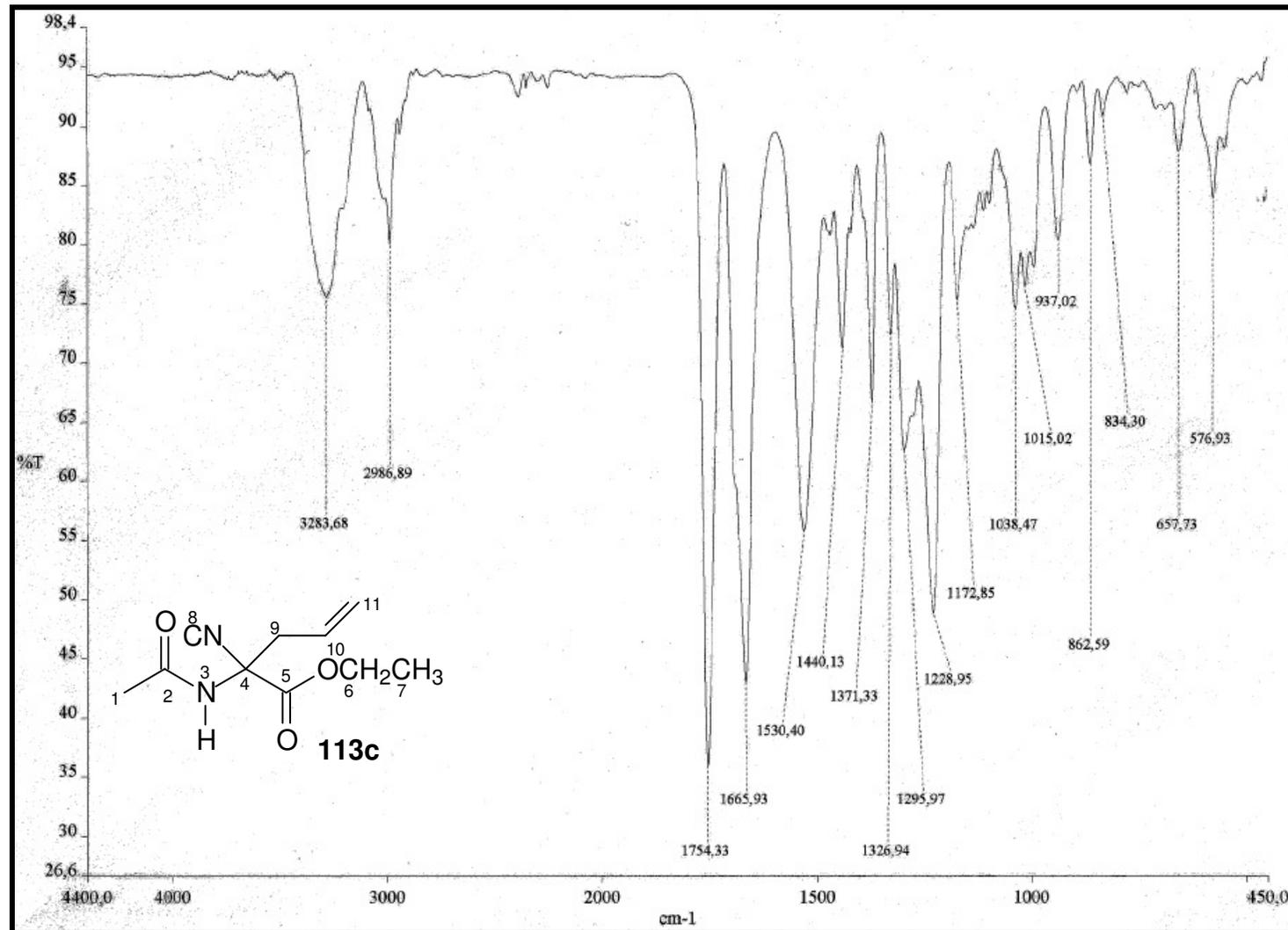


Figura 51: Espectro de I.V. de 113c.

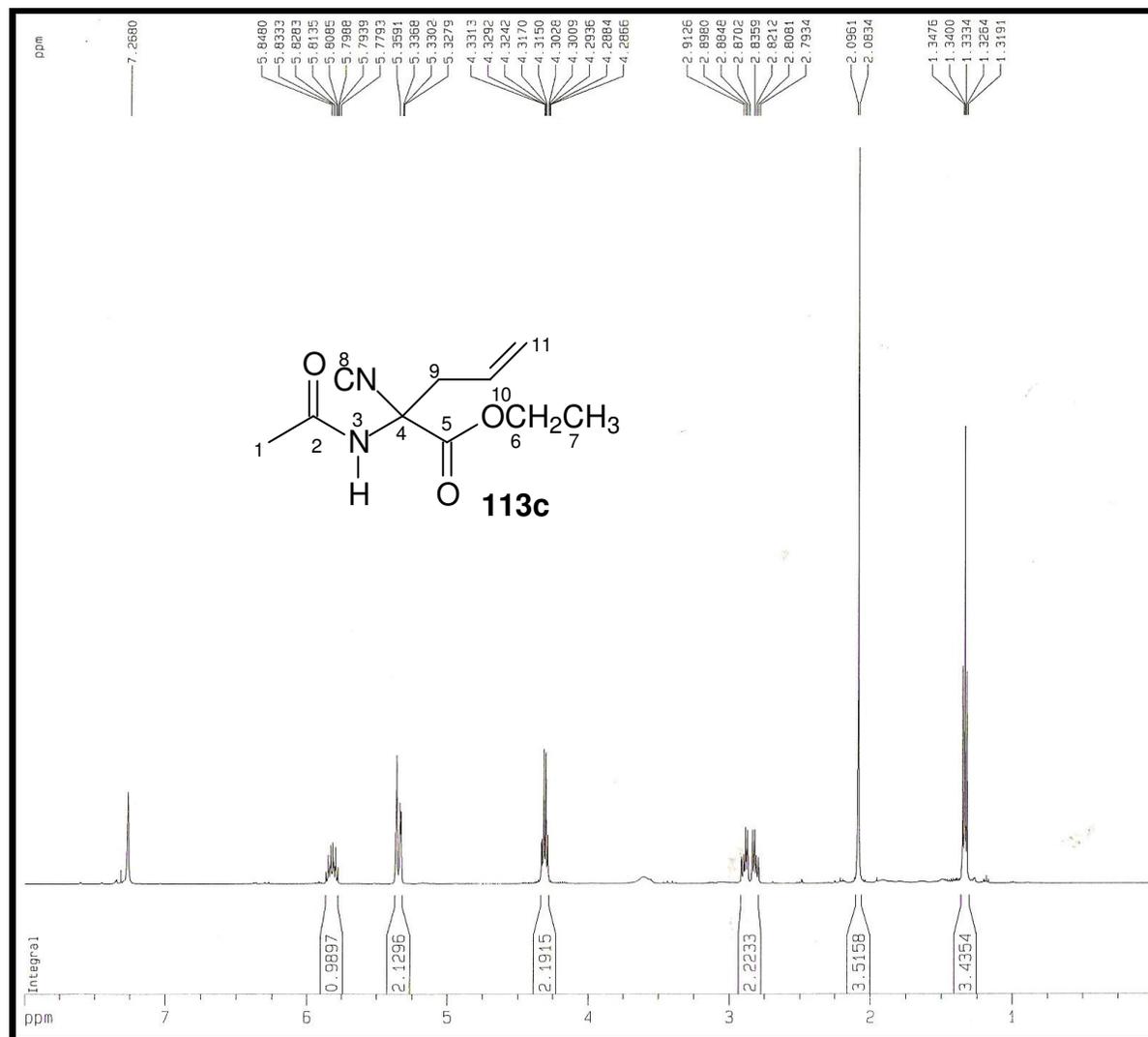
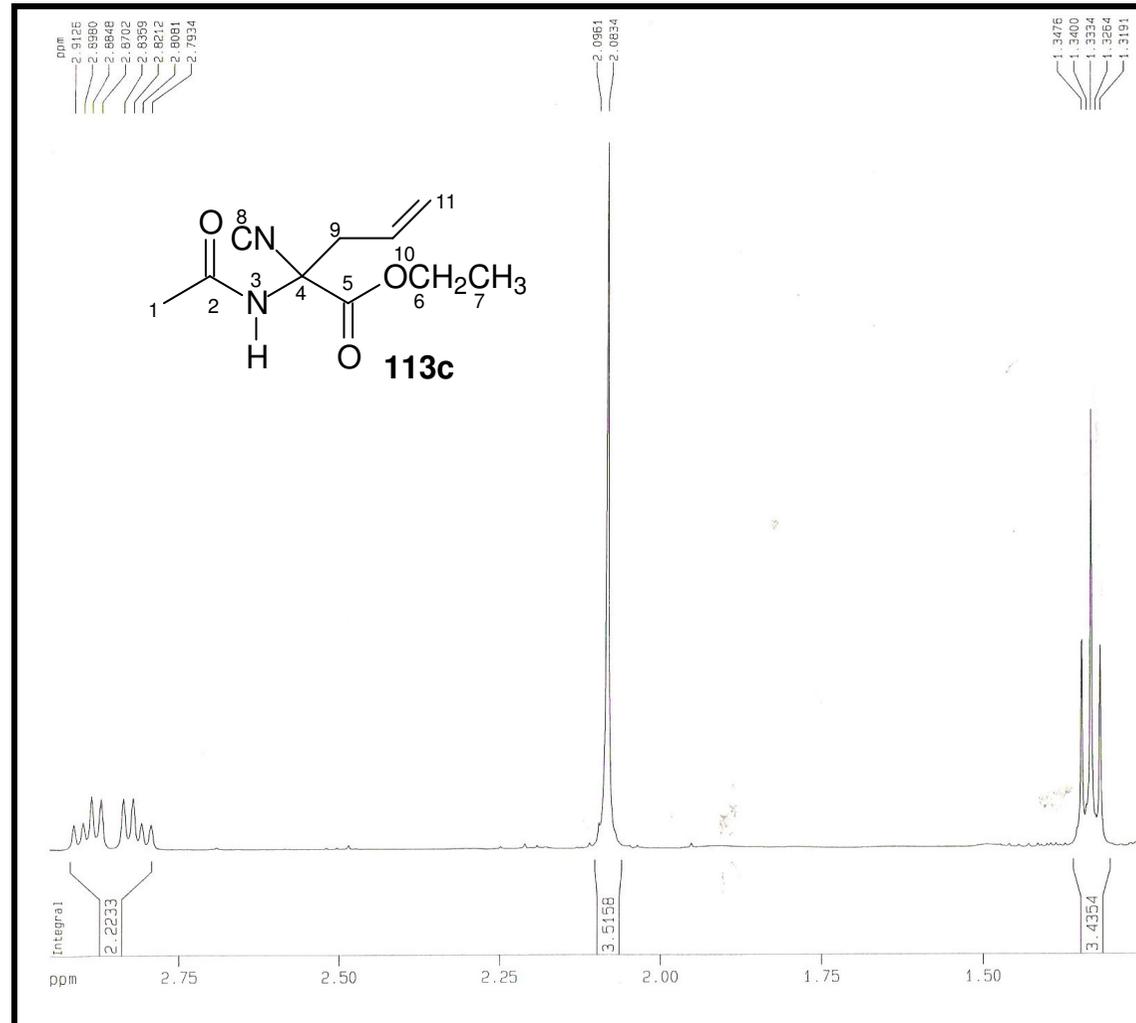


Figura 52: Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de **113c**.

Figura 52a: Expansão da região δ_H 1,25-3,00 ppm.

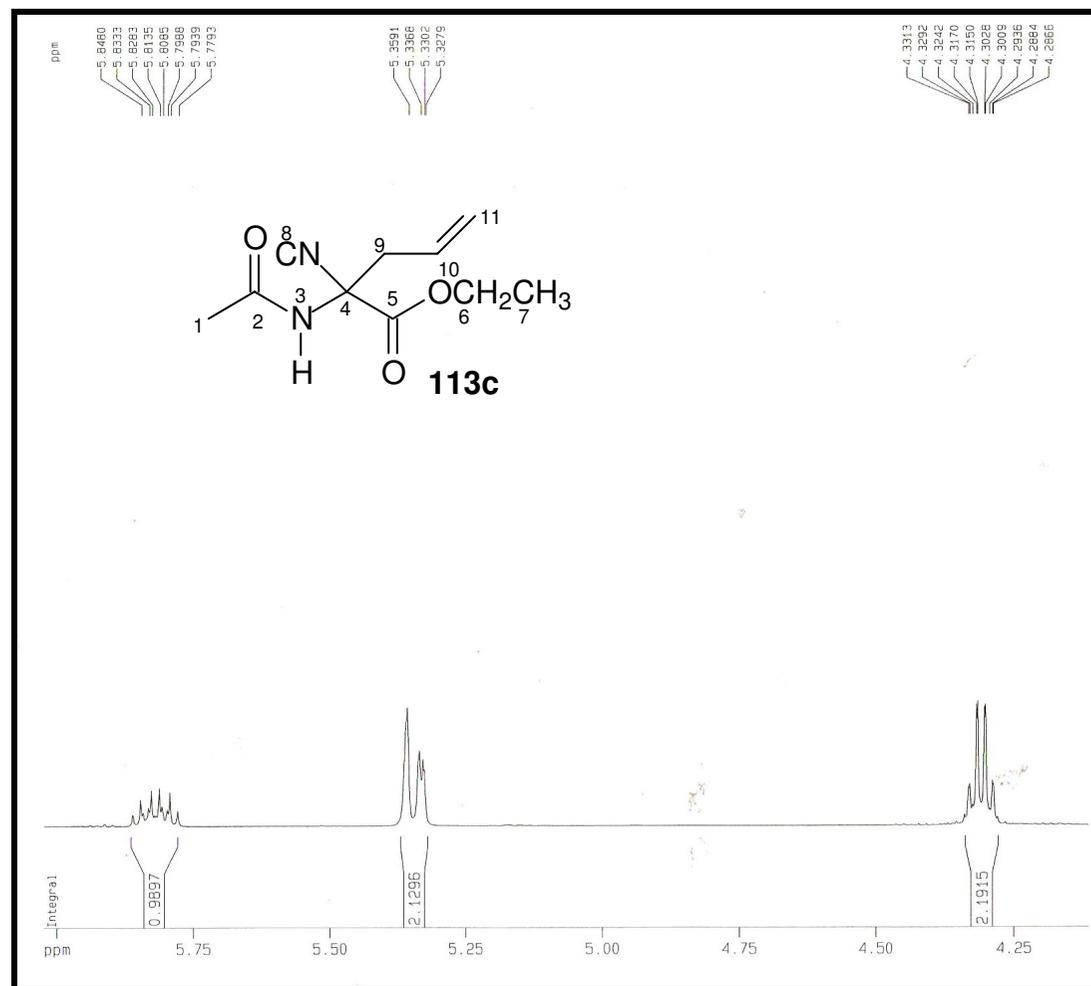


Figura 52b: Expansão da região δ_{H} 4,0-6,0 ppm.

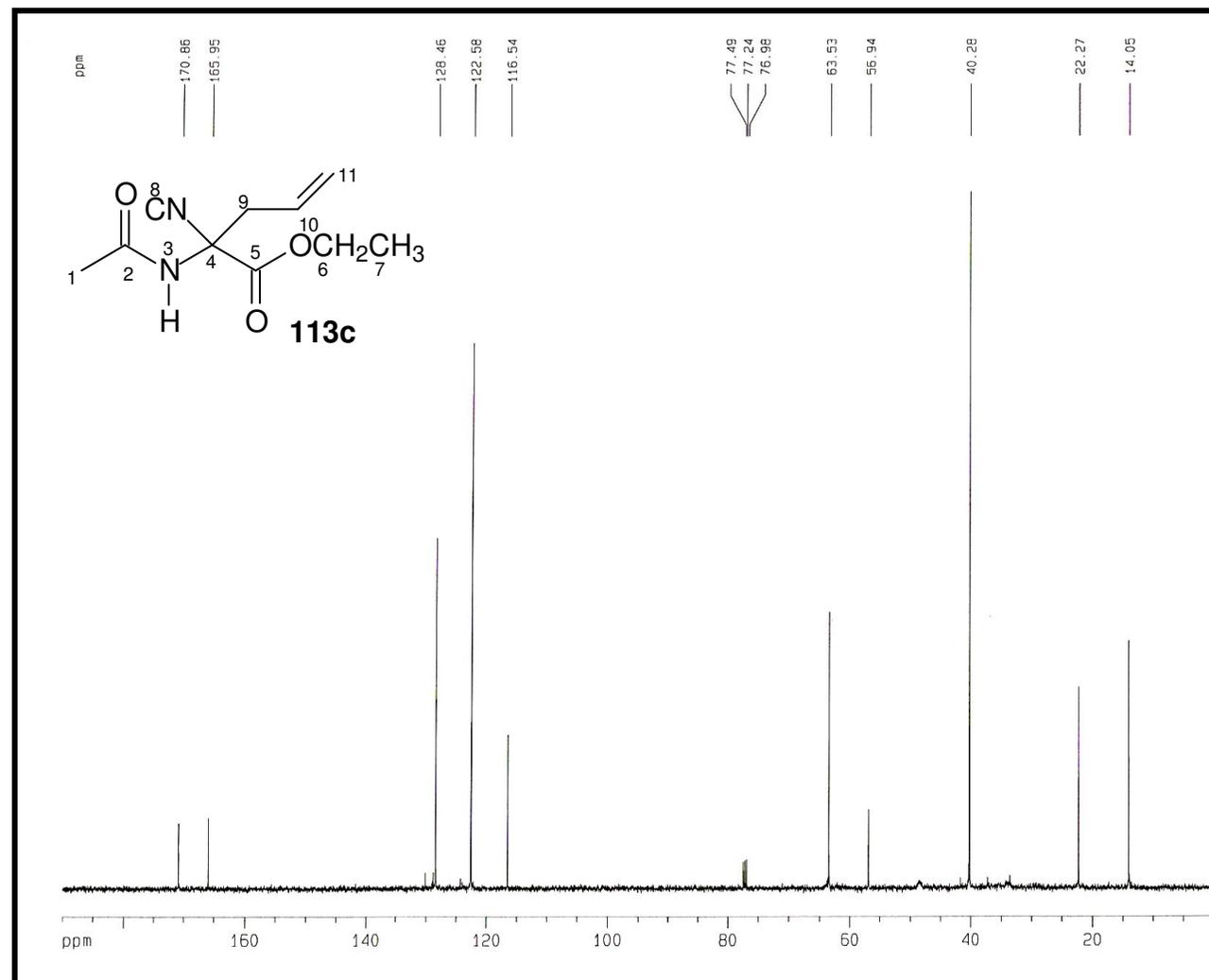


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) de **113c**.

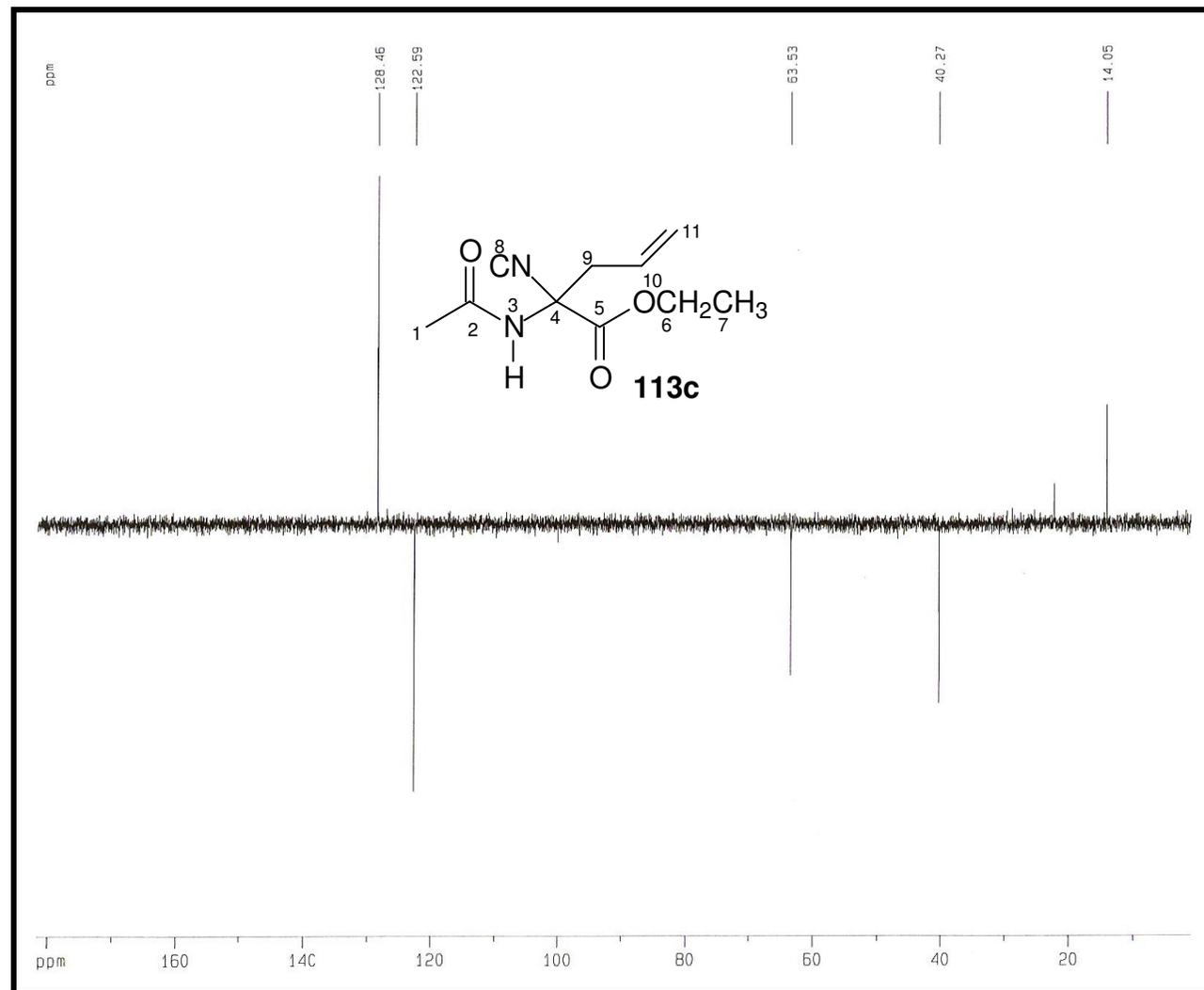


Figura 54: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl_3) de **113c**.

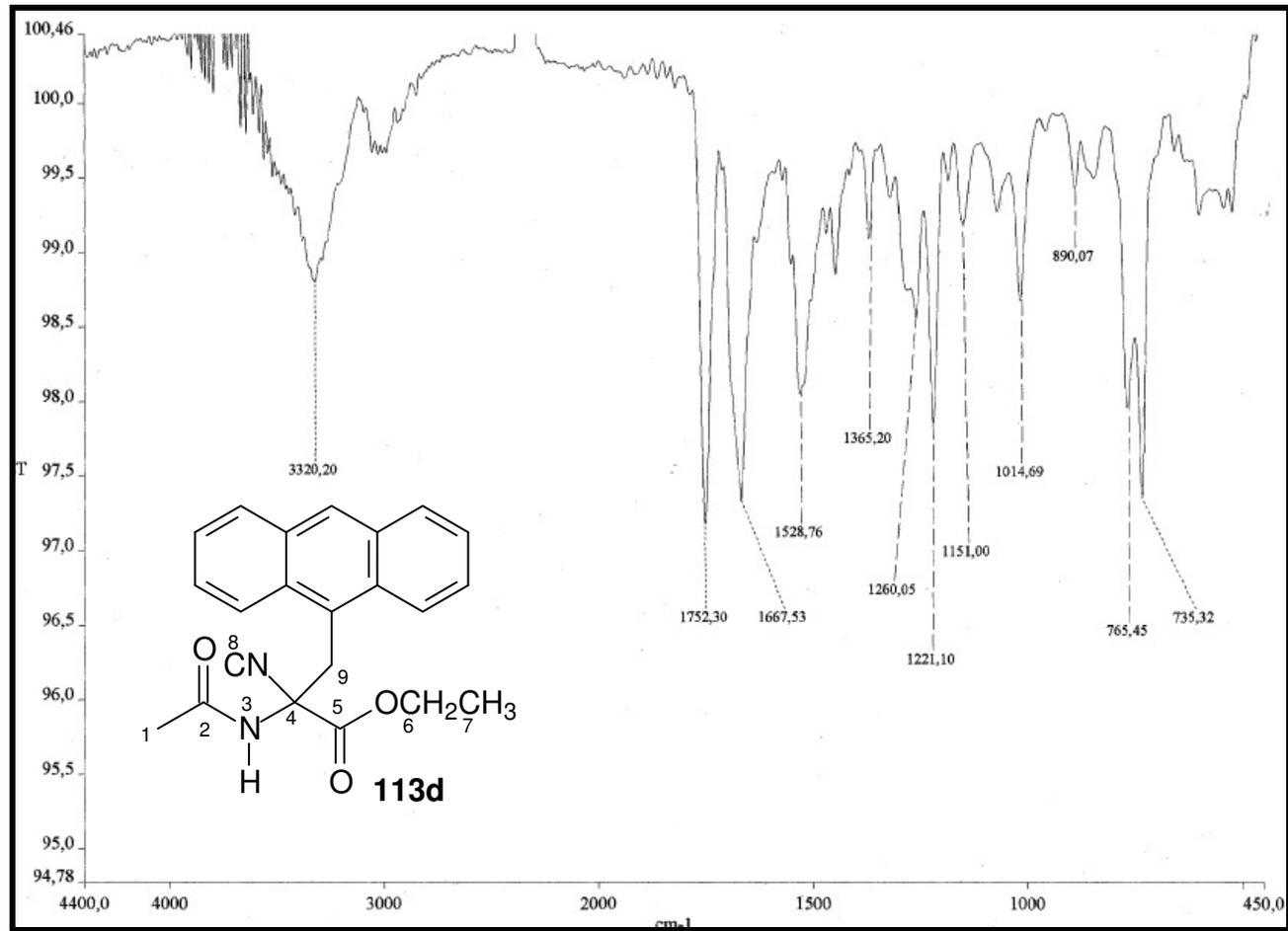


Figura 55: Espectro de I.V. de 113d.



Figura 56: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de 113d.

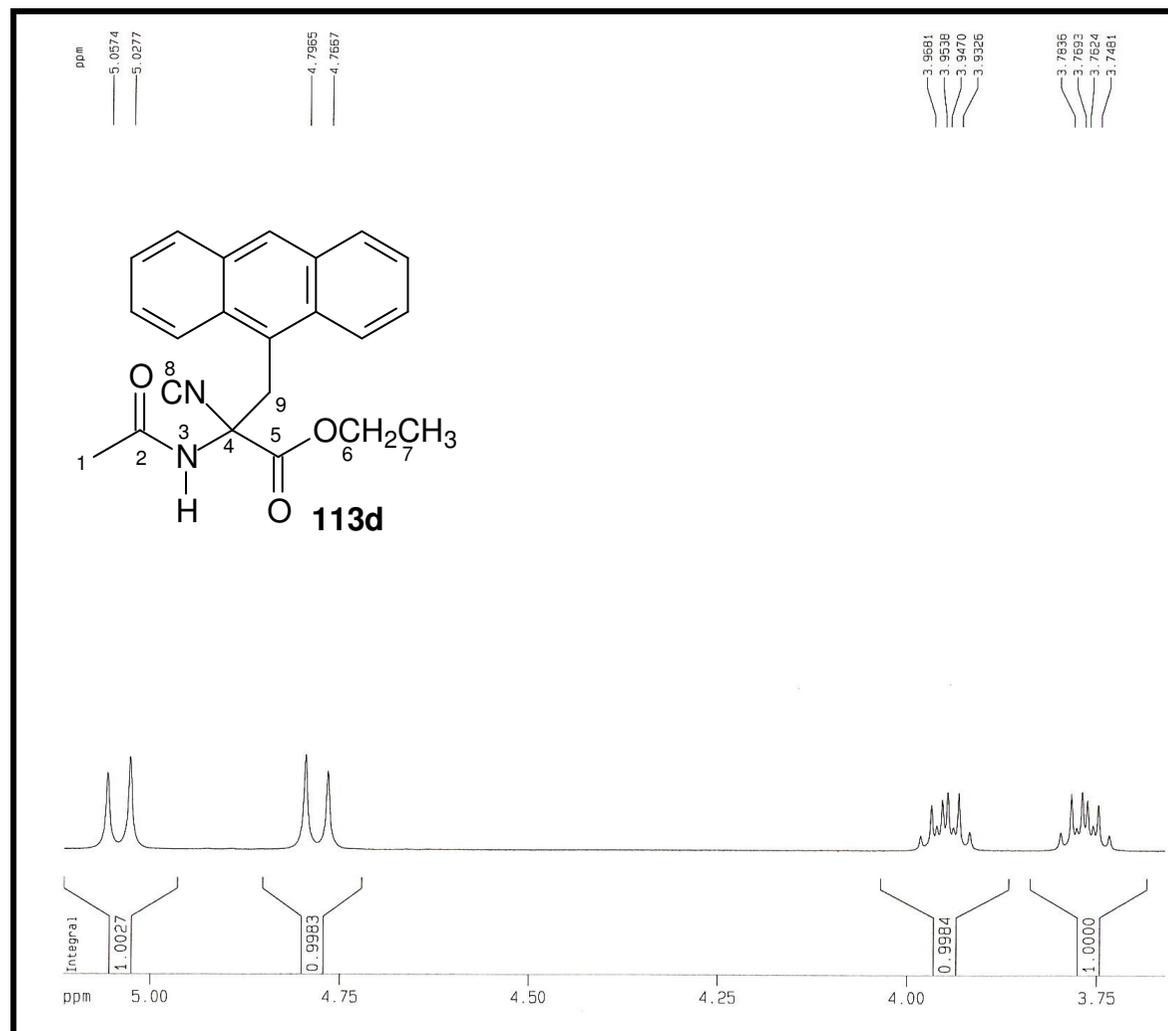


Figura 56a: Expansão da região δ_{H} 3,5-5,25 ppm.

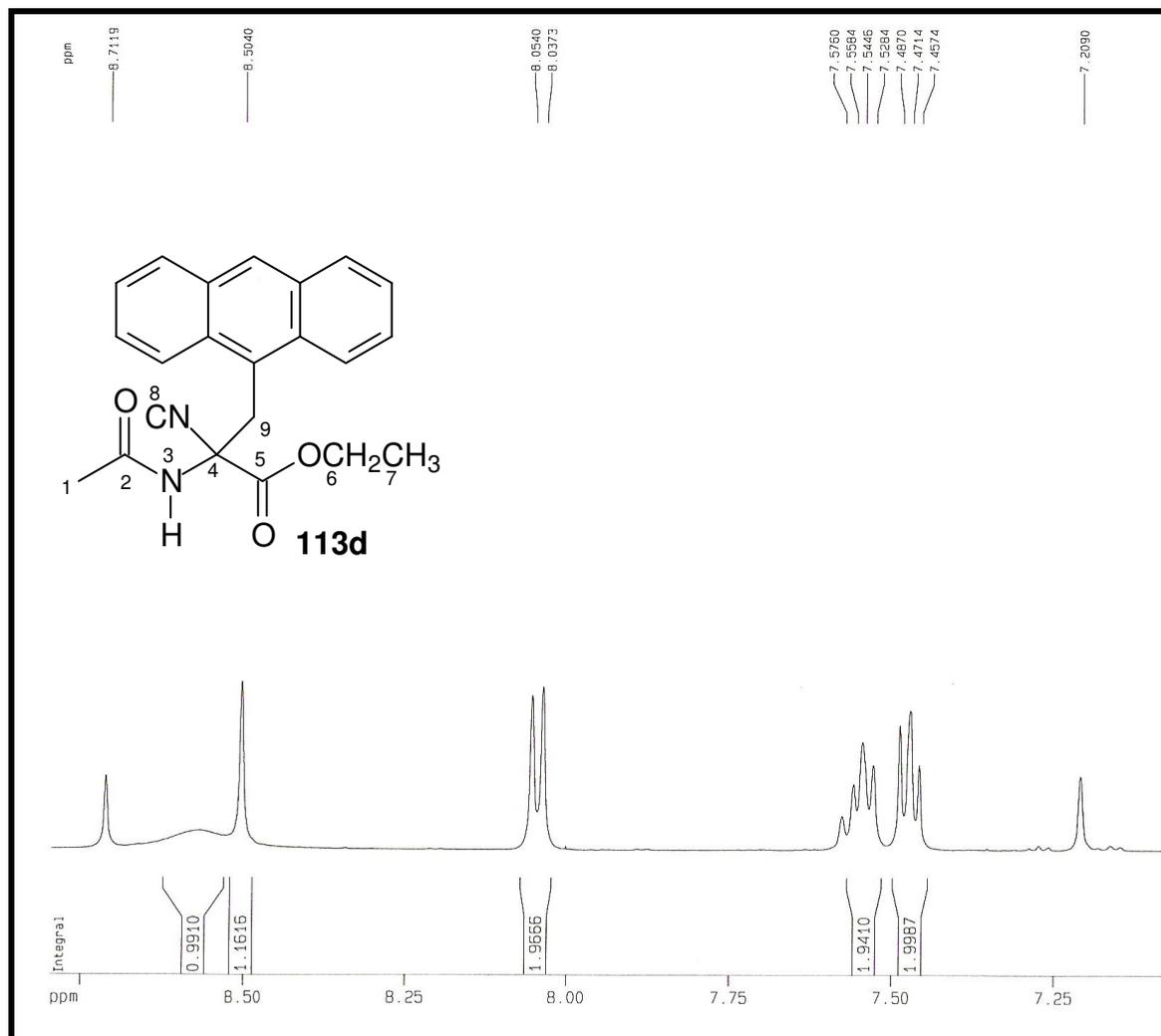


Figura 56b: Expansão da região δ_{H} 7,0-8,75 ppm.

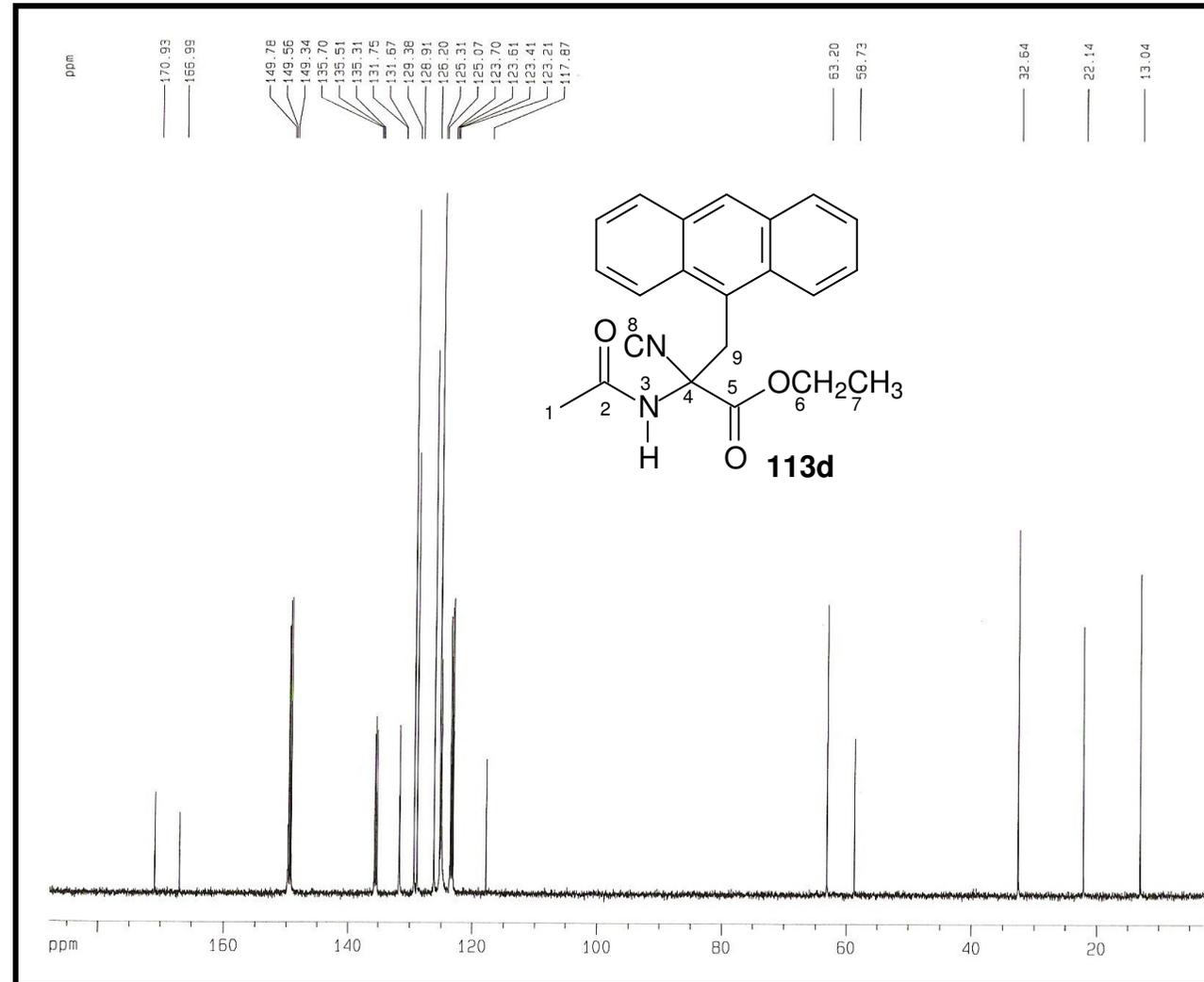


Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de **113d**.

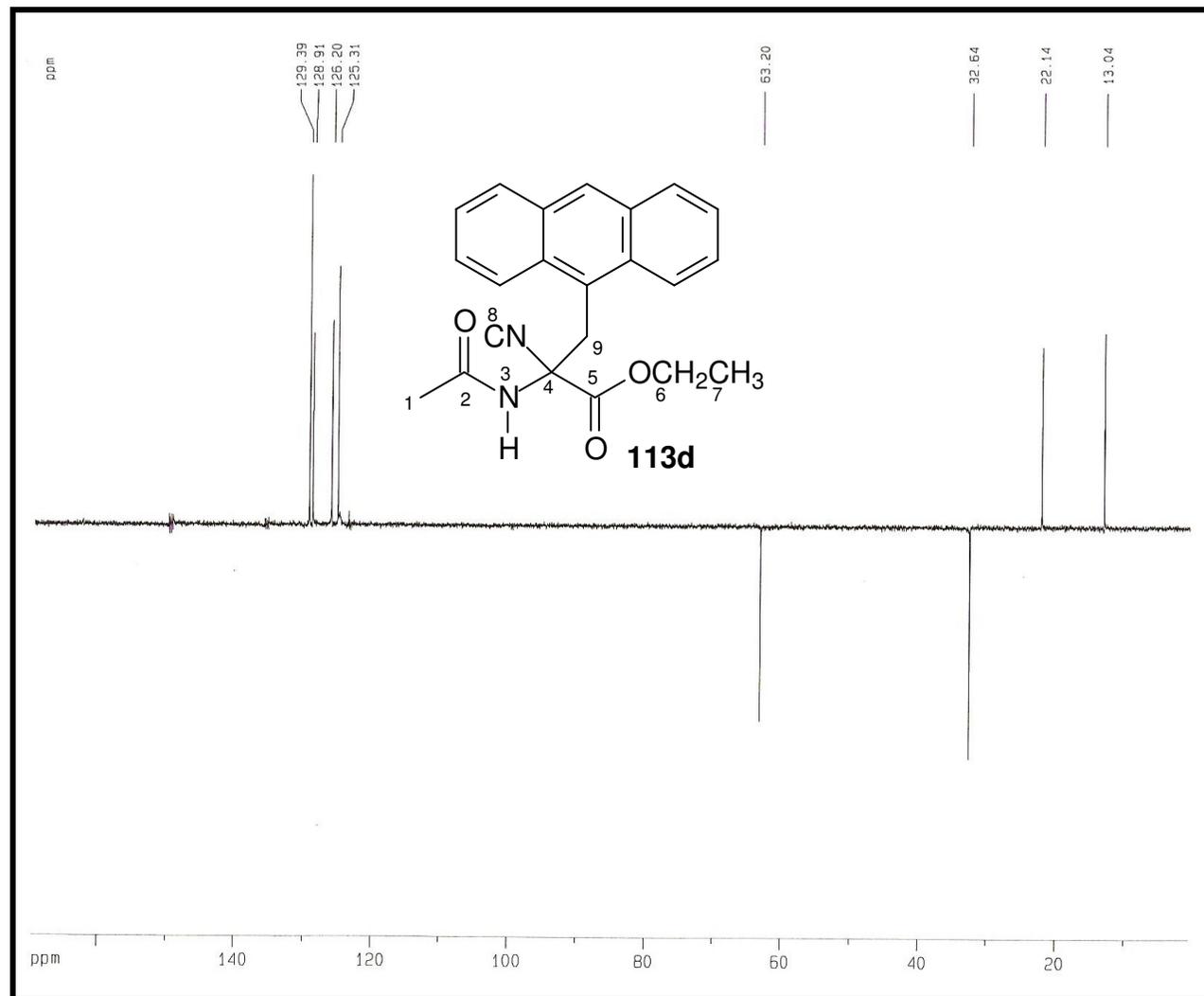


Figura 58: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de **113d**.

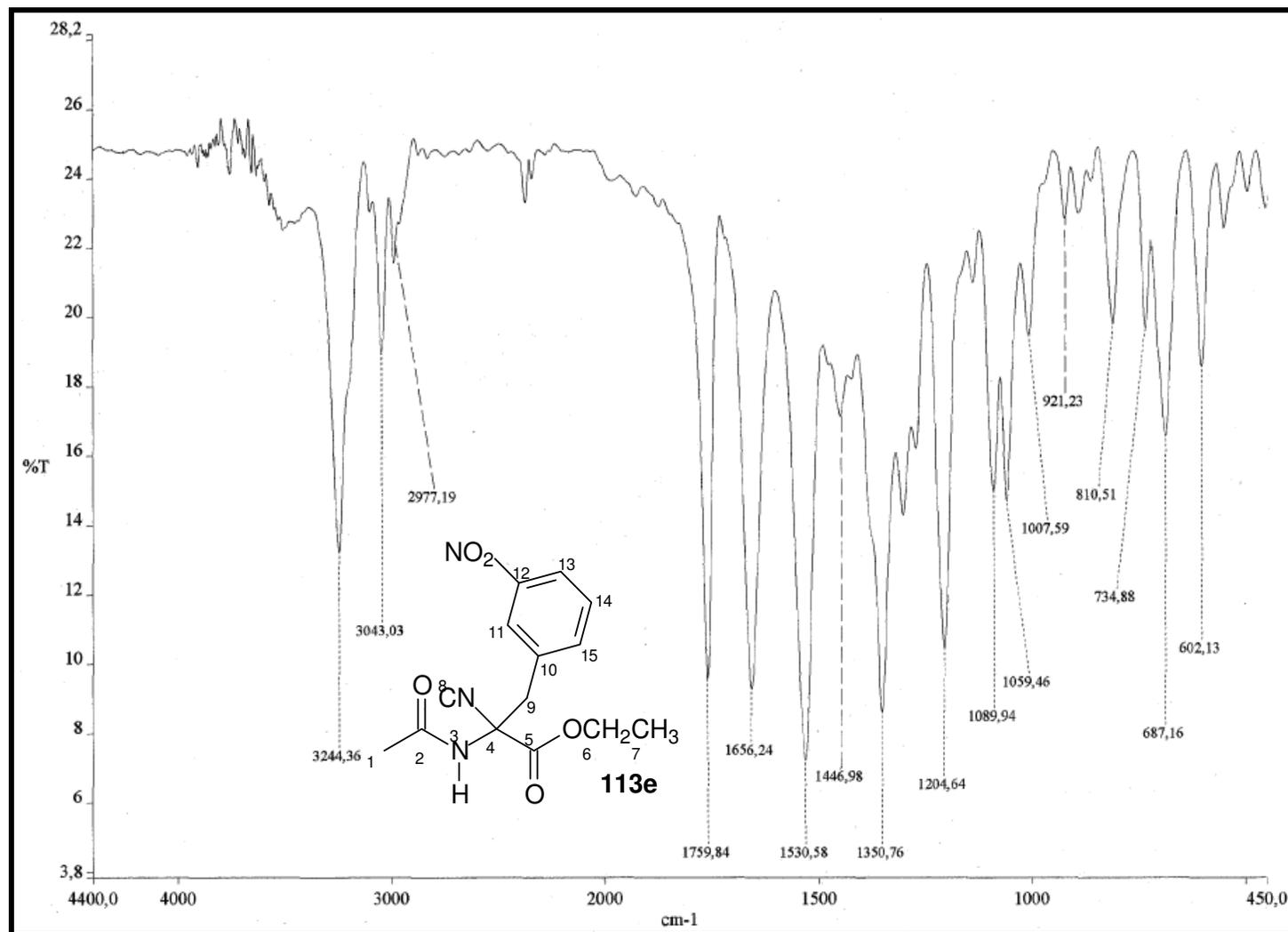


Figura 59: Espectro de I.V. de 113e.

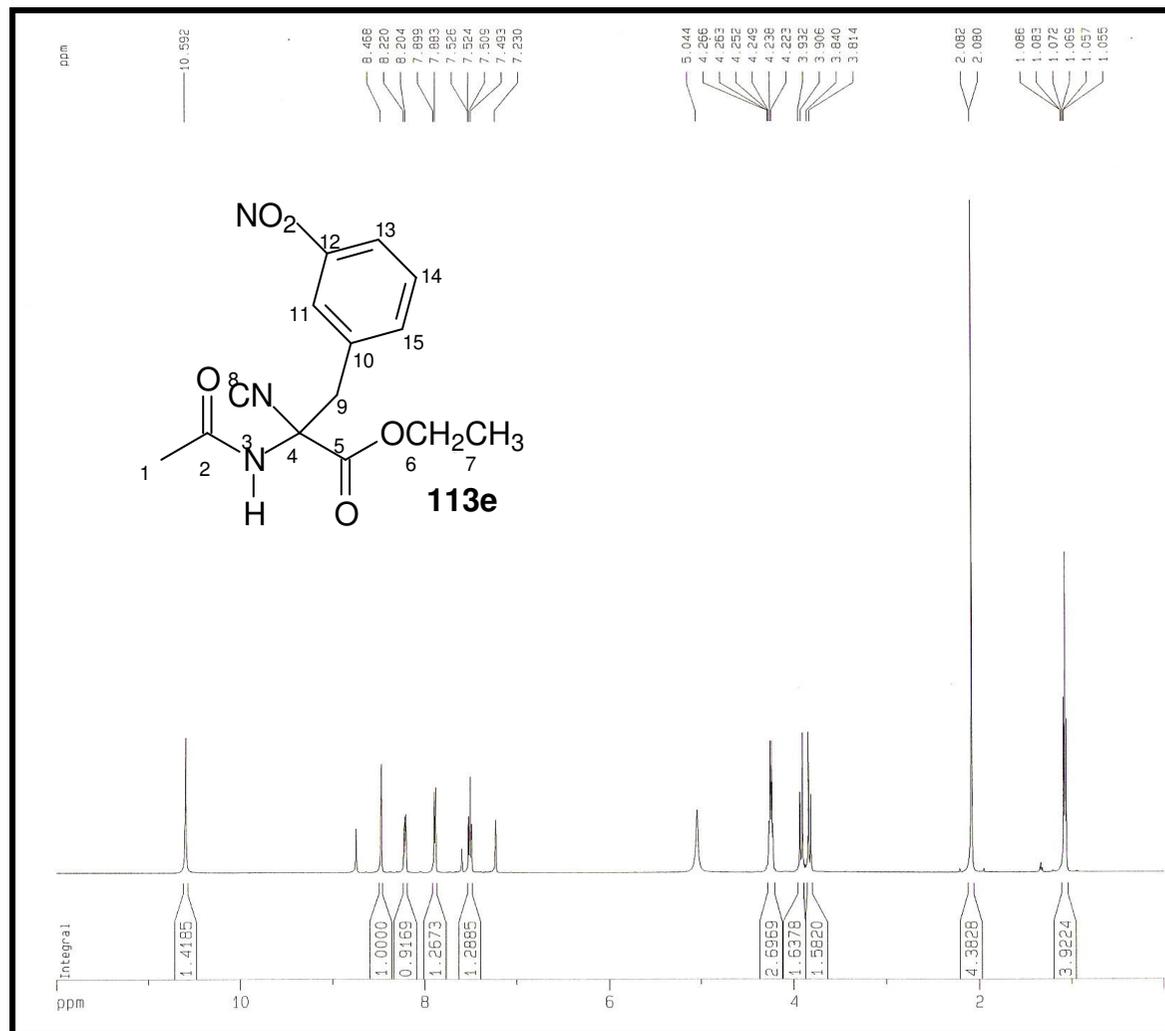


Figura 60: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de **113e**.

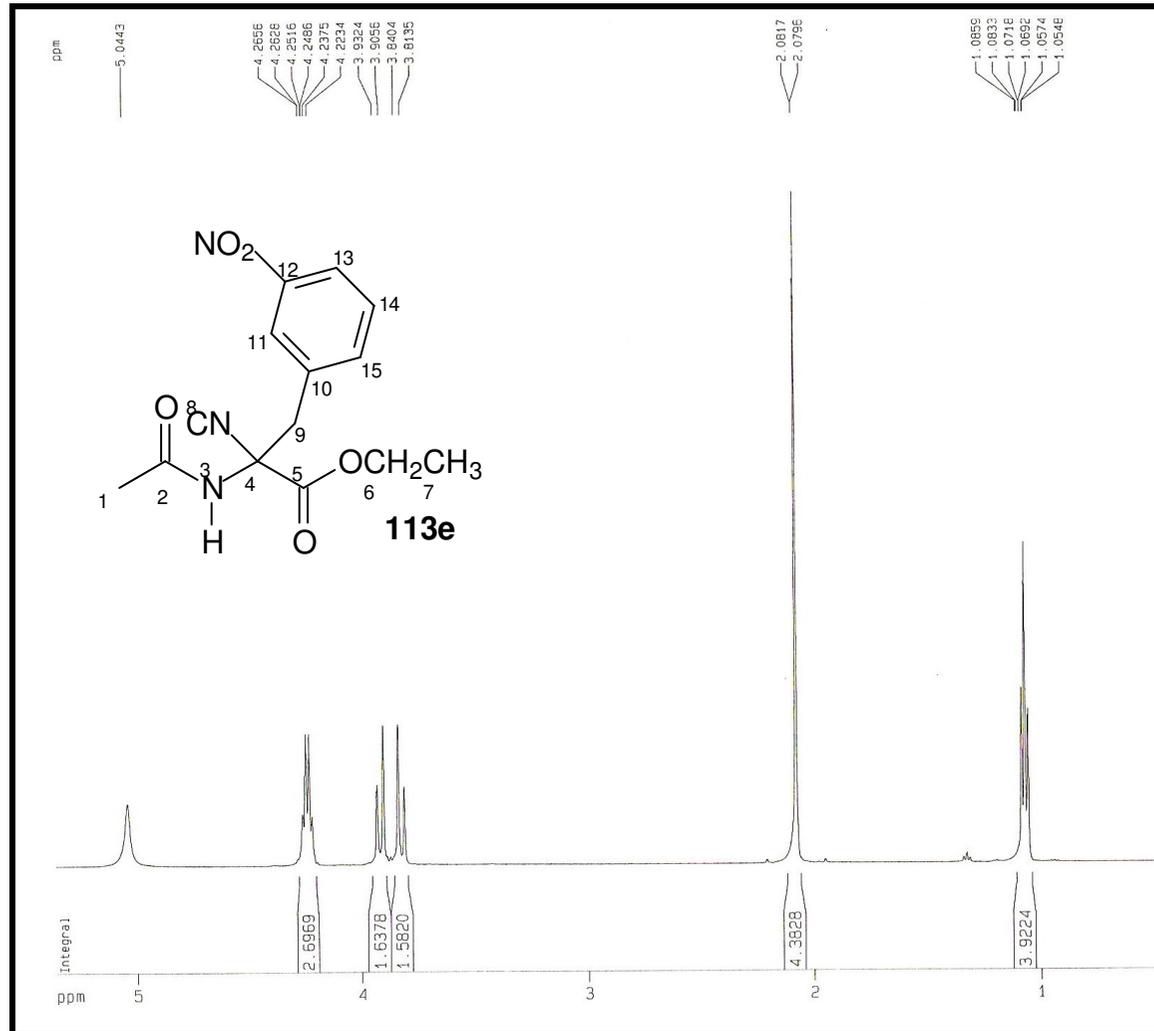


Figura 60a: Expansão da região δ_{H} 0-5,5ppm.

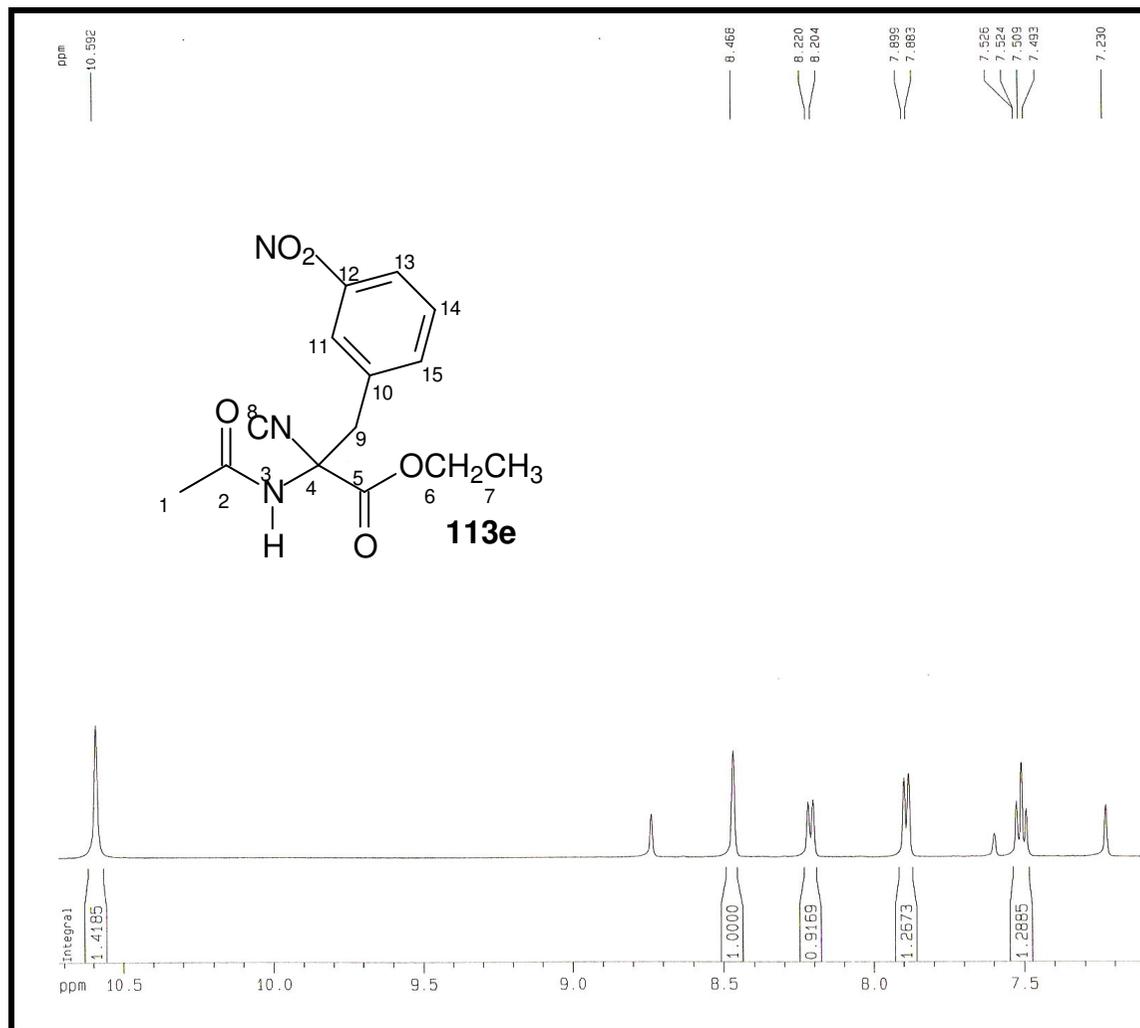


Figura 60b: Expansão da região δ_{H} 7,0-10,7 ppm.

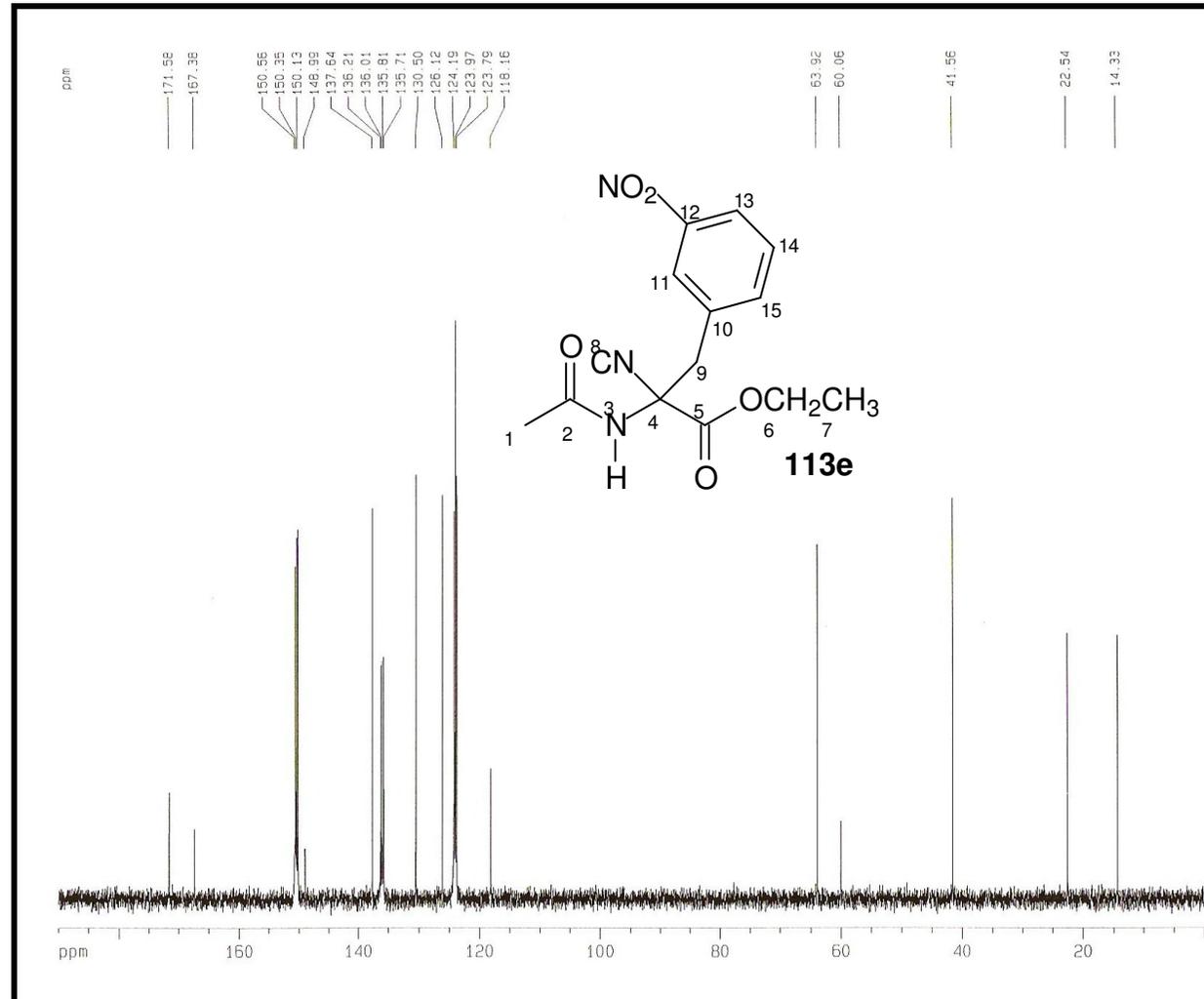


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de **113e**.

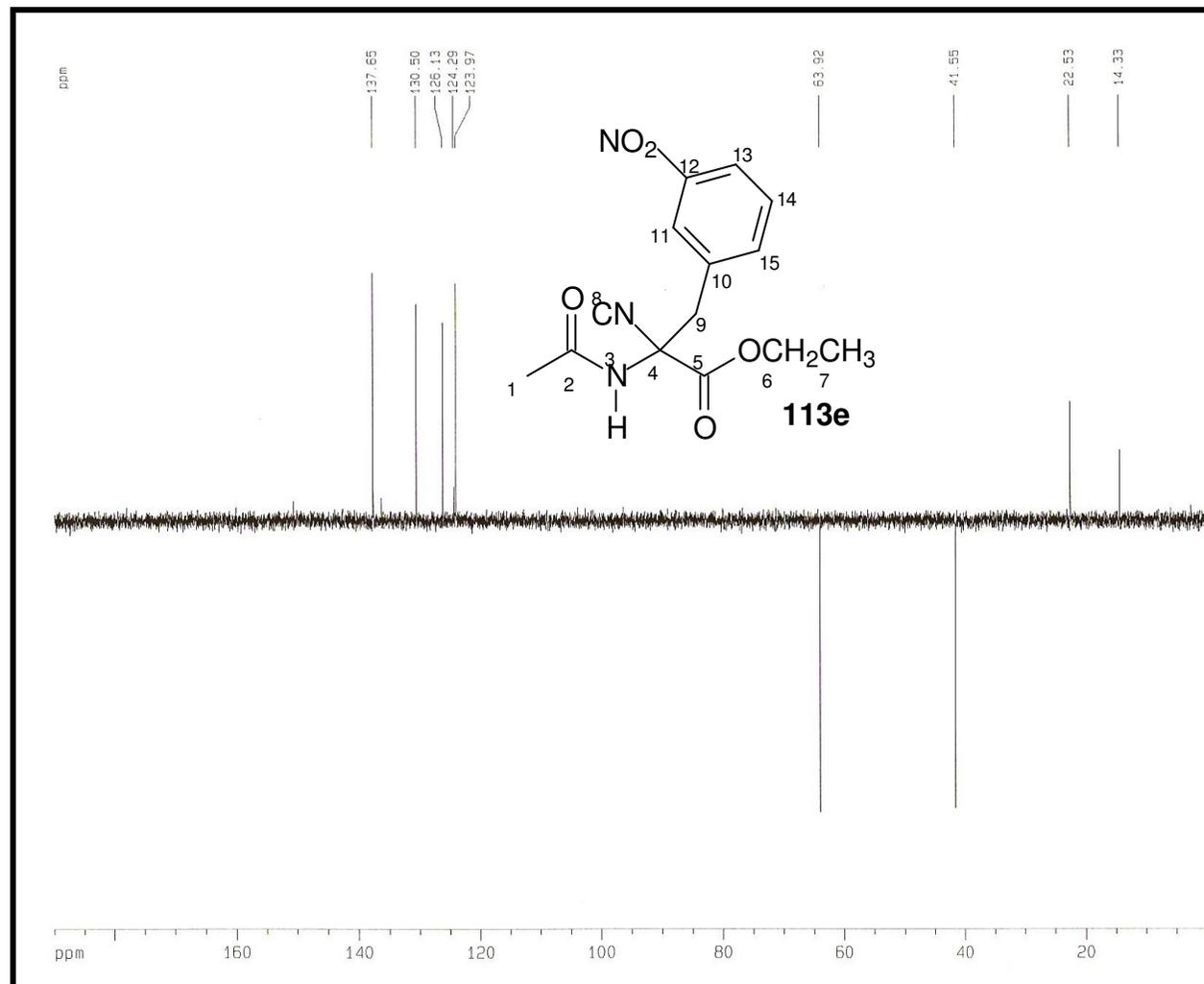


Figura 62: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de **113e**.

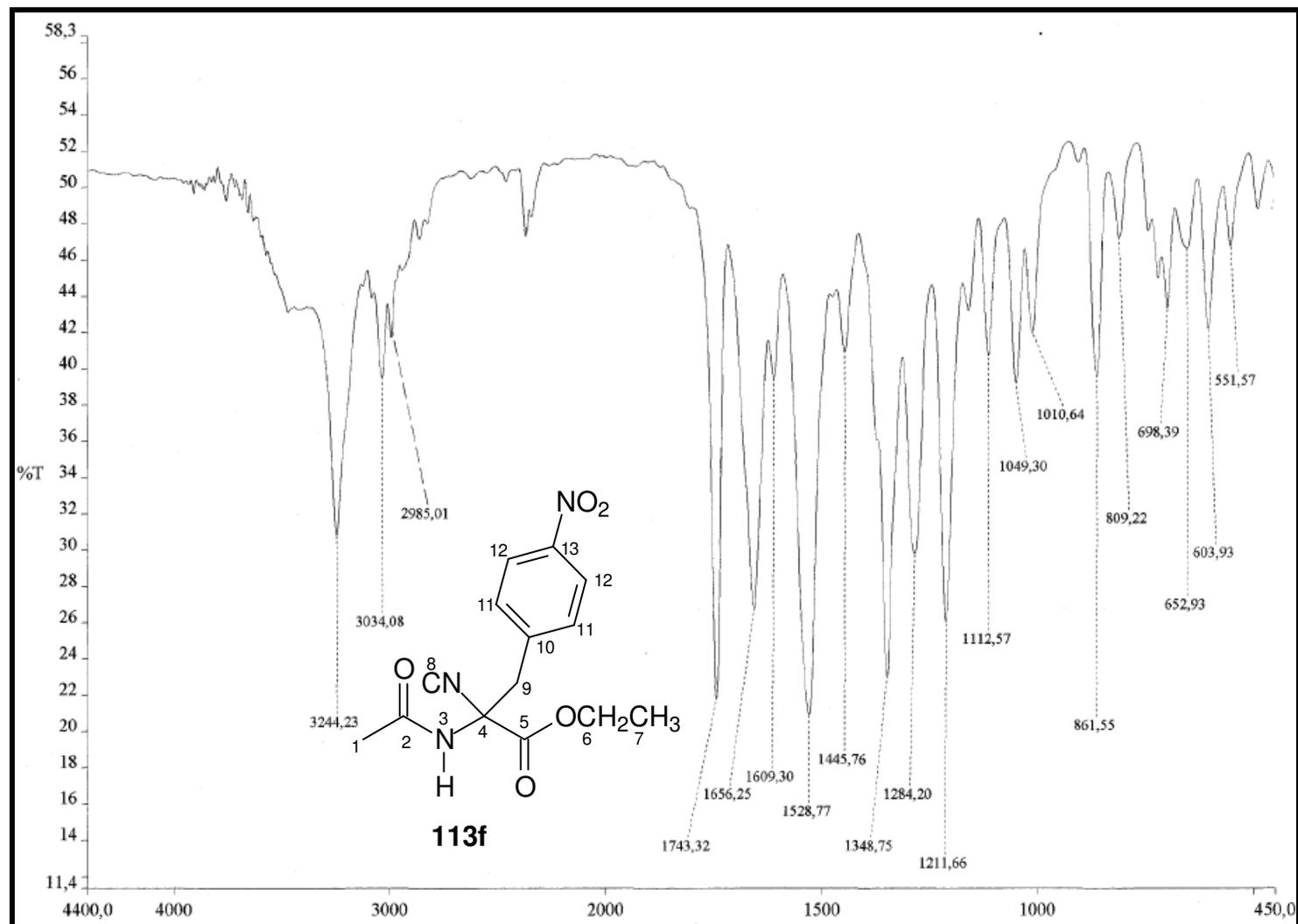


Figura 63: Espectro de I.V. de 113f.

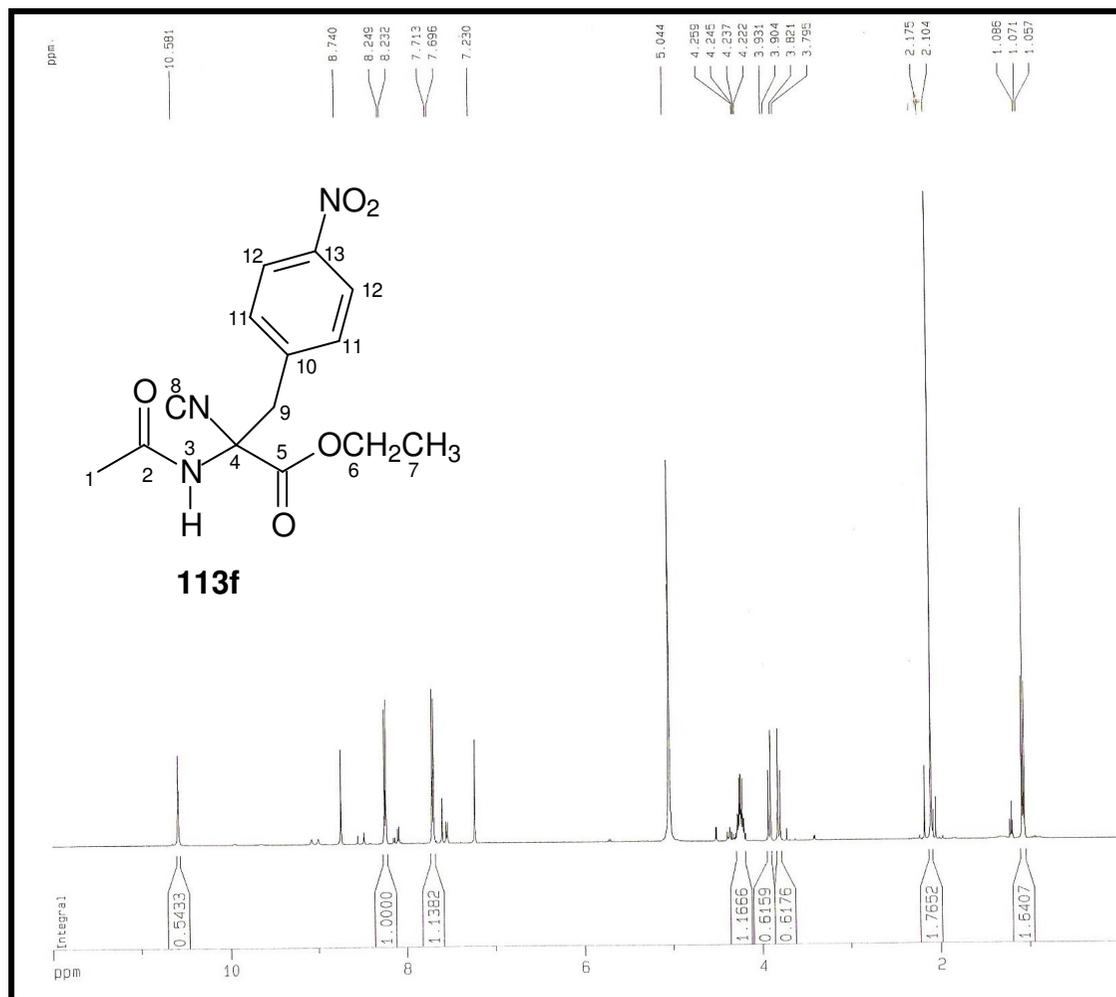
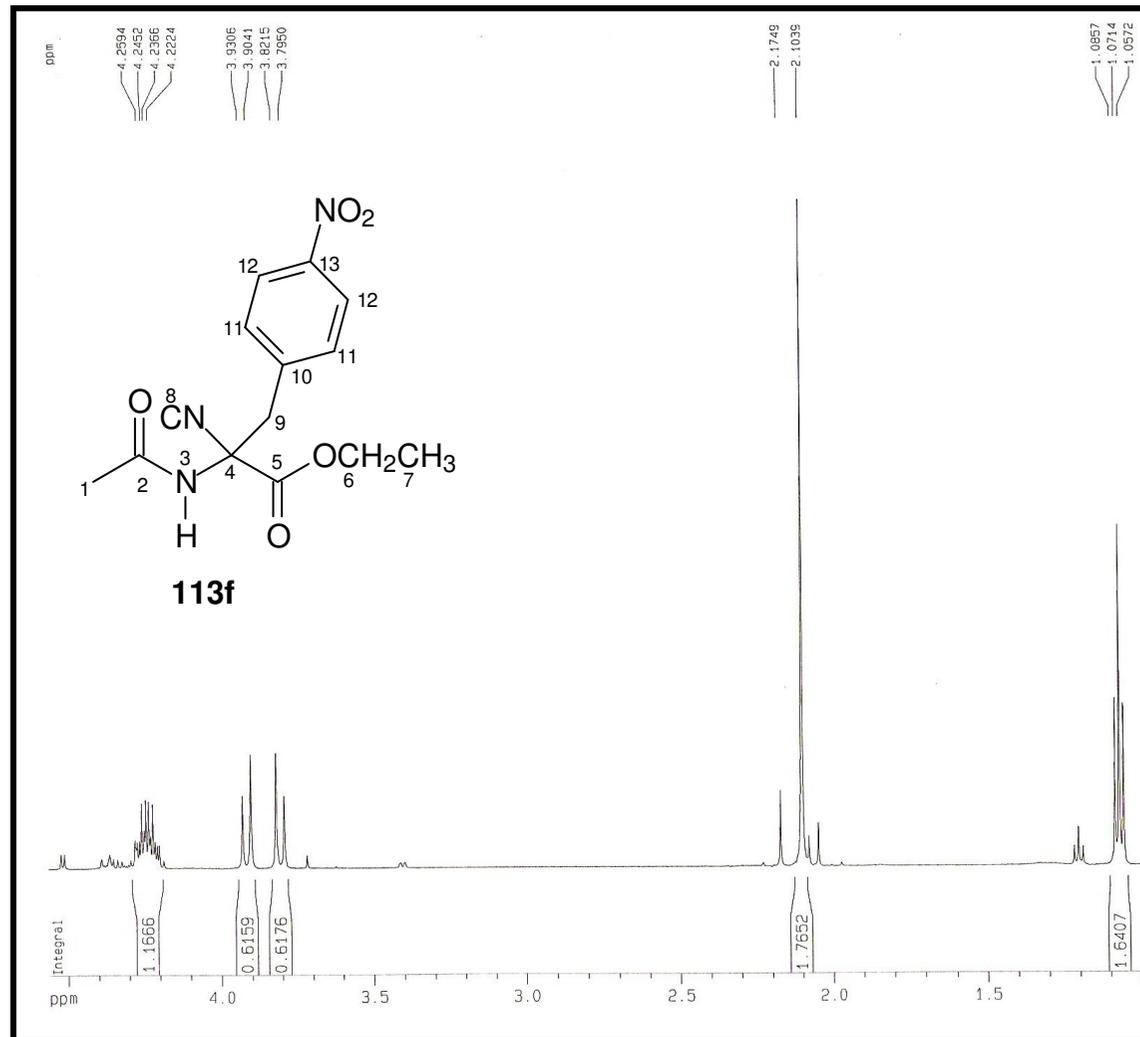


Figura 64: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de **113f**.

Figura 64a: Expansão da região δ_{H} 1,0-5,0 ppm.

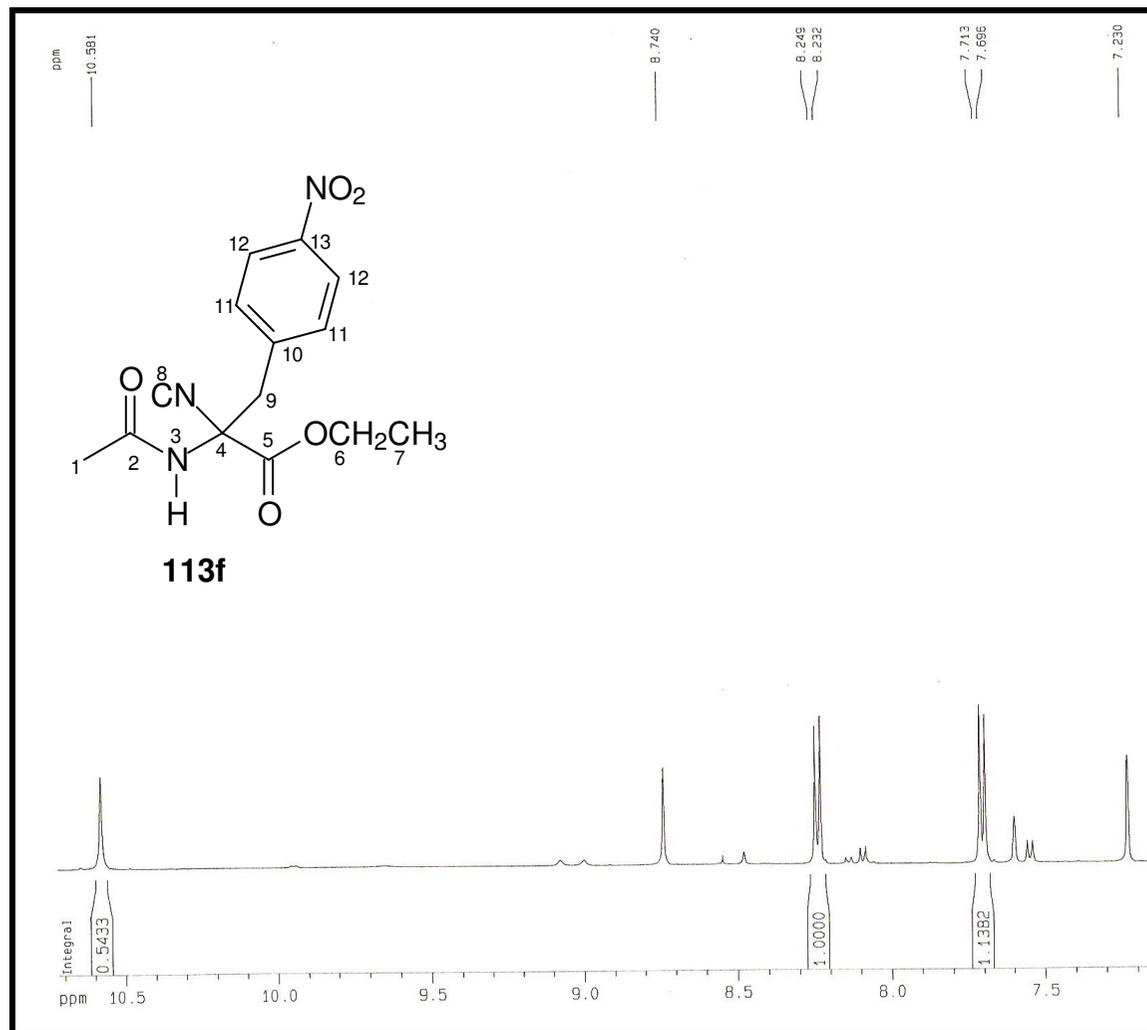


Figura 64b: Expansão da região δ_{H} 7,0-10,7 ppm.

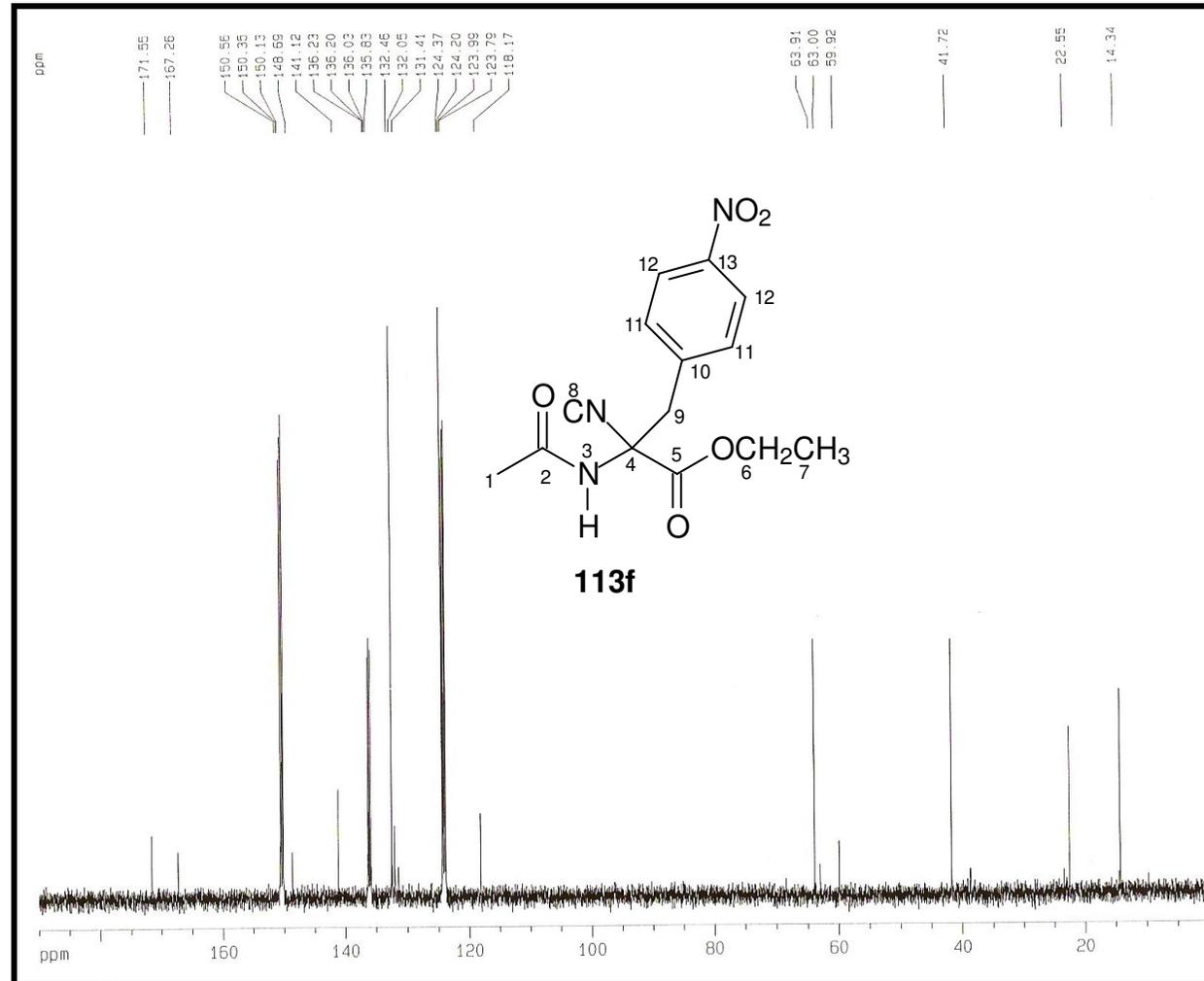


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de 113f.

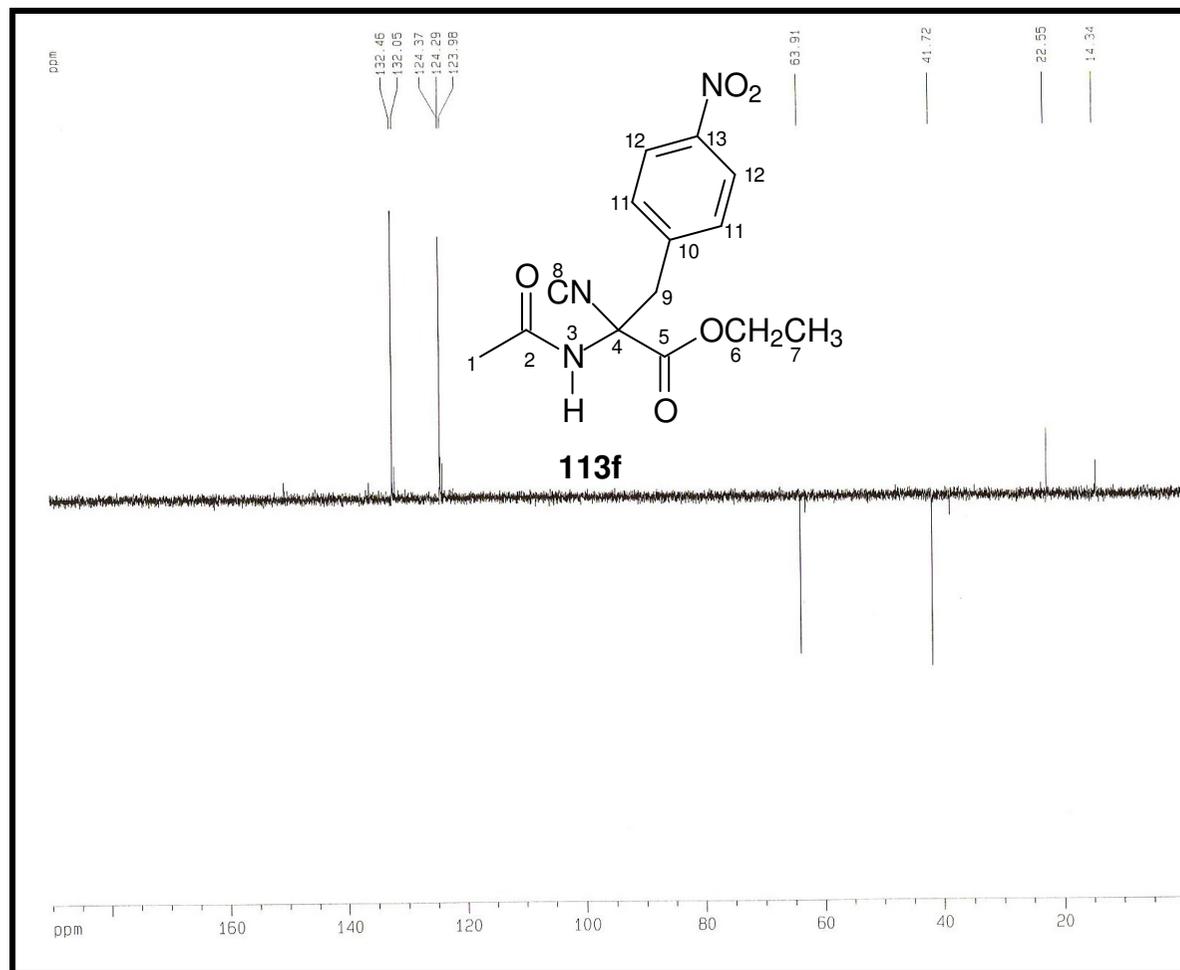


Figura 66: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de **113f**.

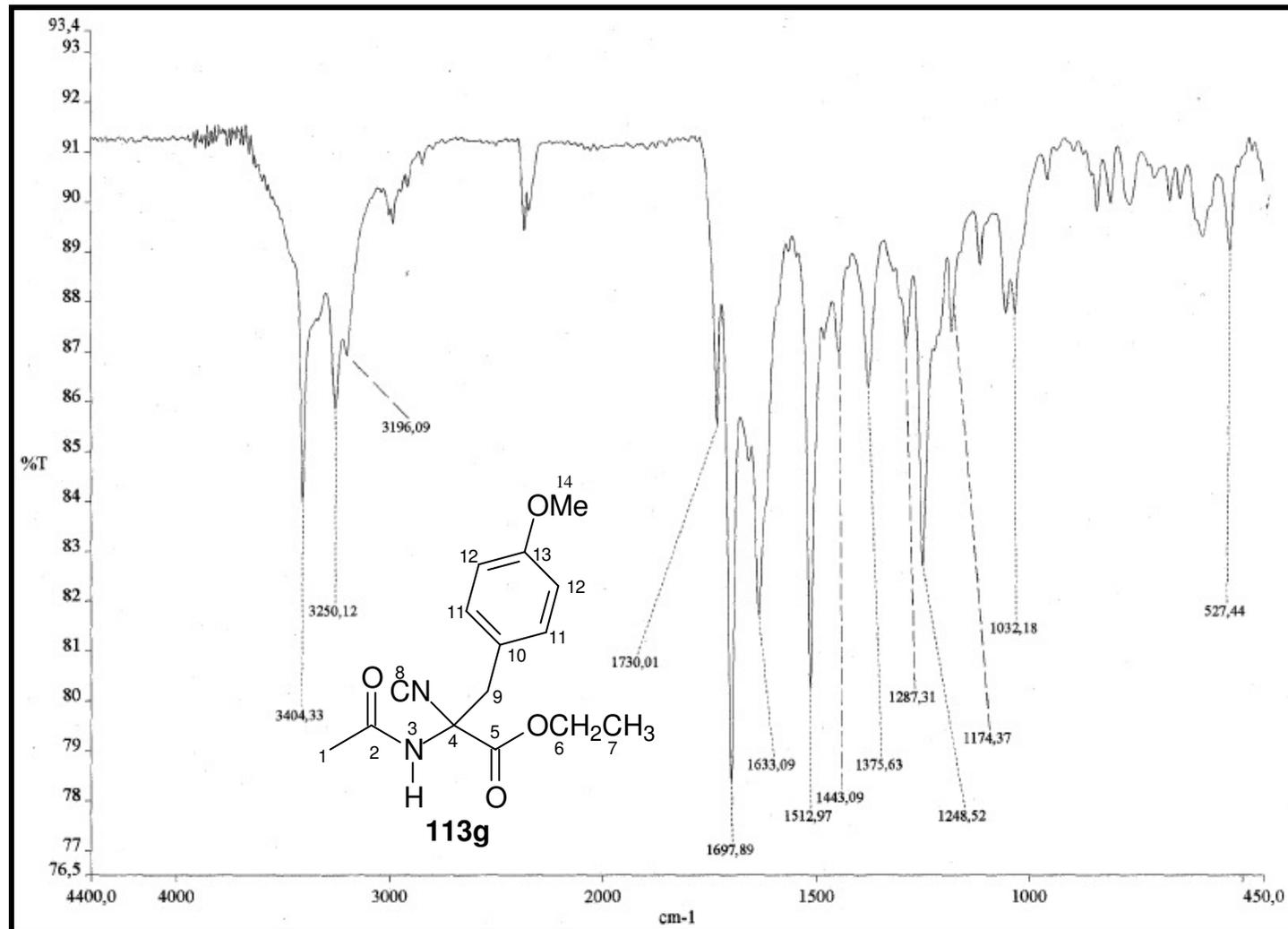


Figura 67: Espectro de I.V. de 113g.

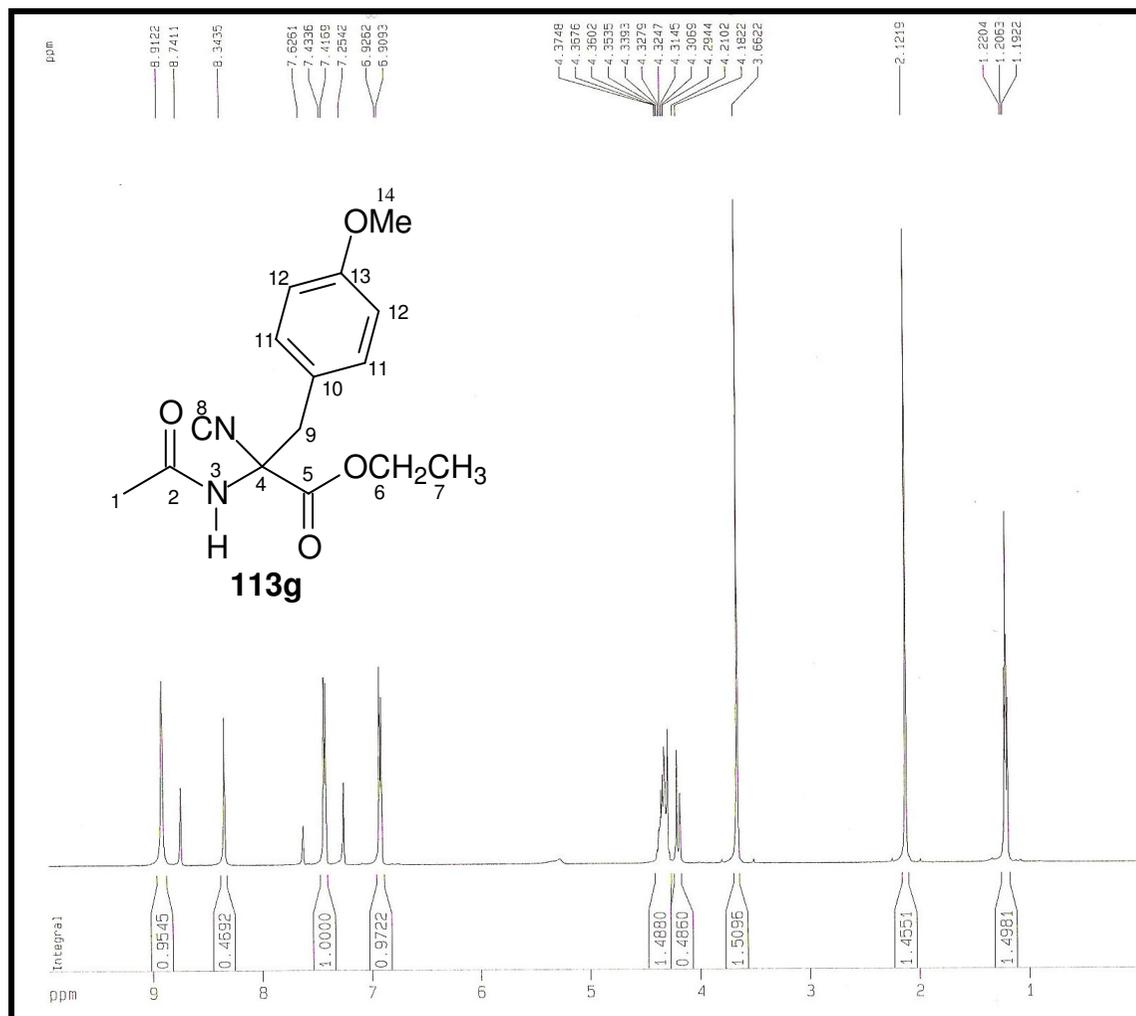


Figura 68: Espectro de RMN ^1H (500MHz, Py) de **113g**.

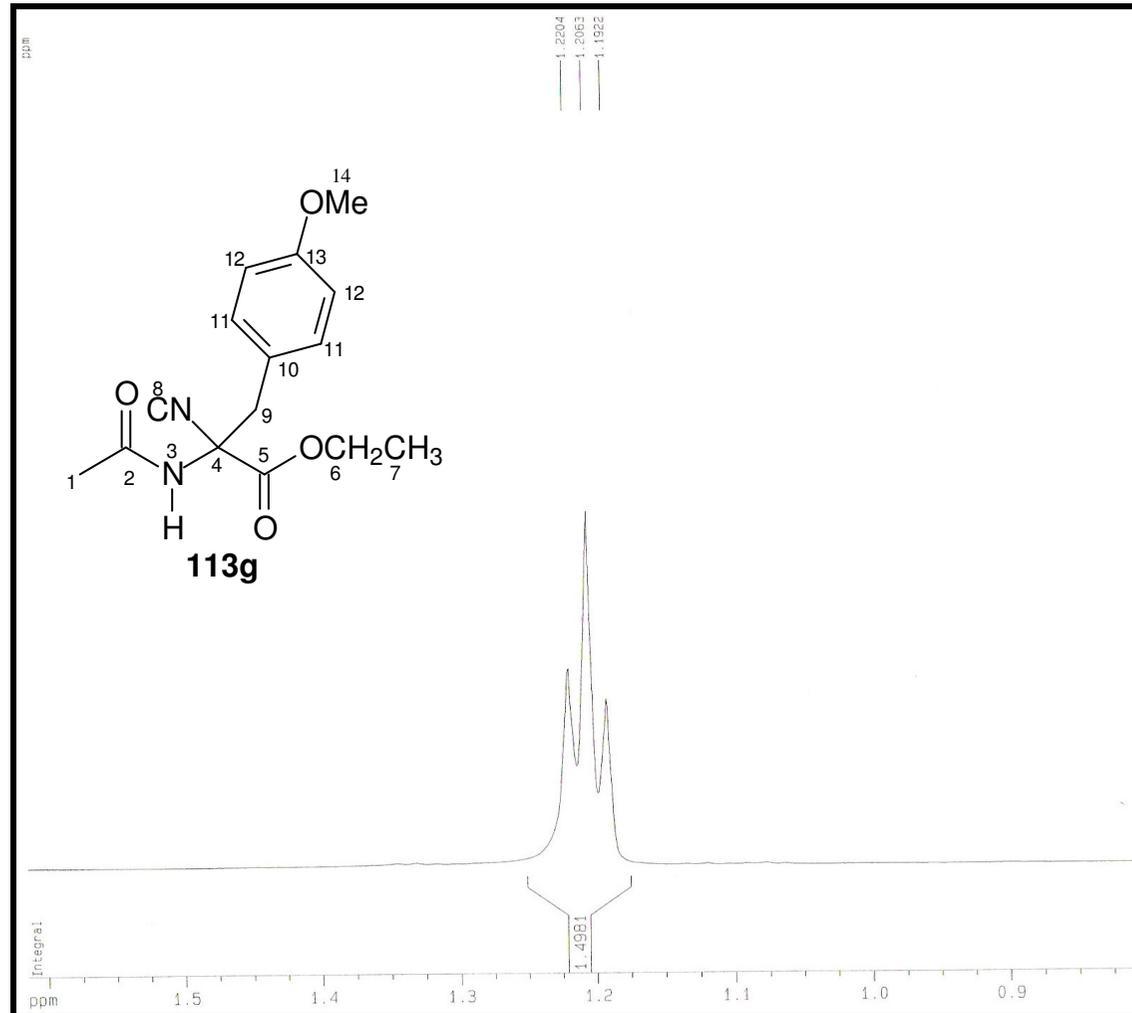


Figura 68a: Expansão da região δ_H 0-2,0 ppm.

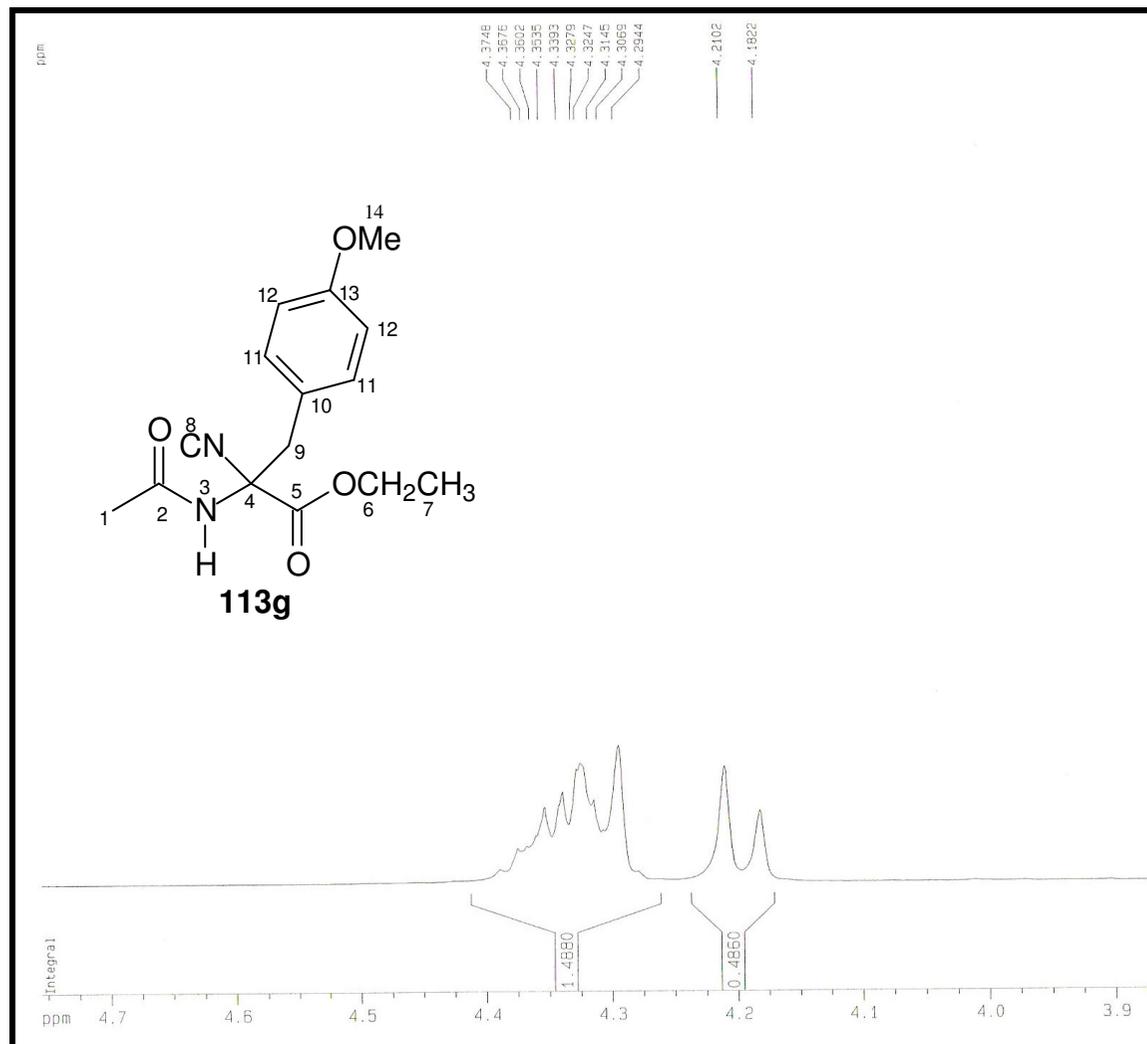


Figura 68b: Expansão da região δ_{H} 3,8-4,9 ppm.

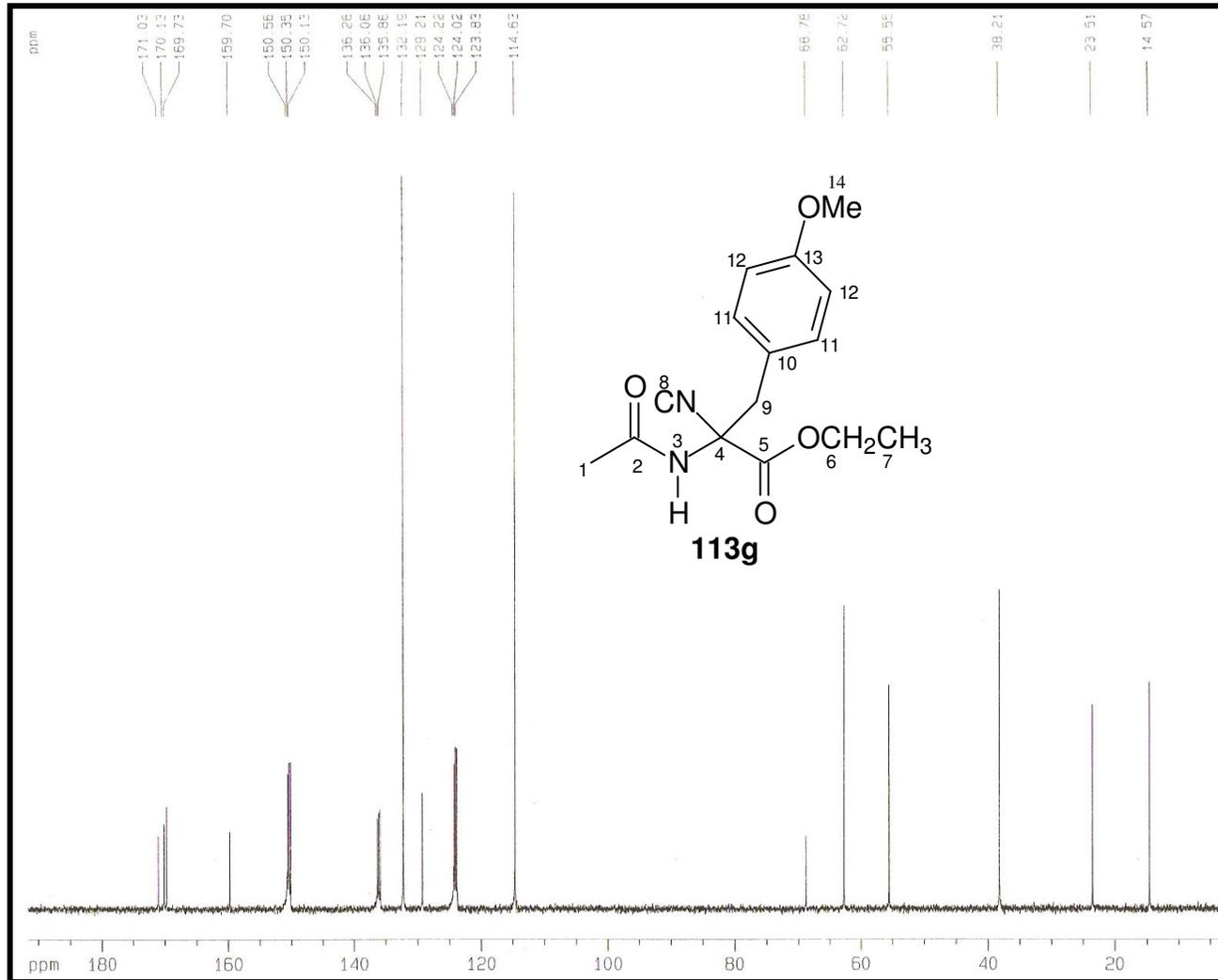


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, Py) de **113g**.

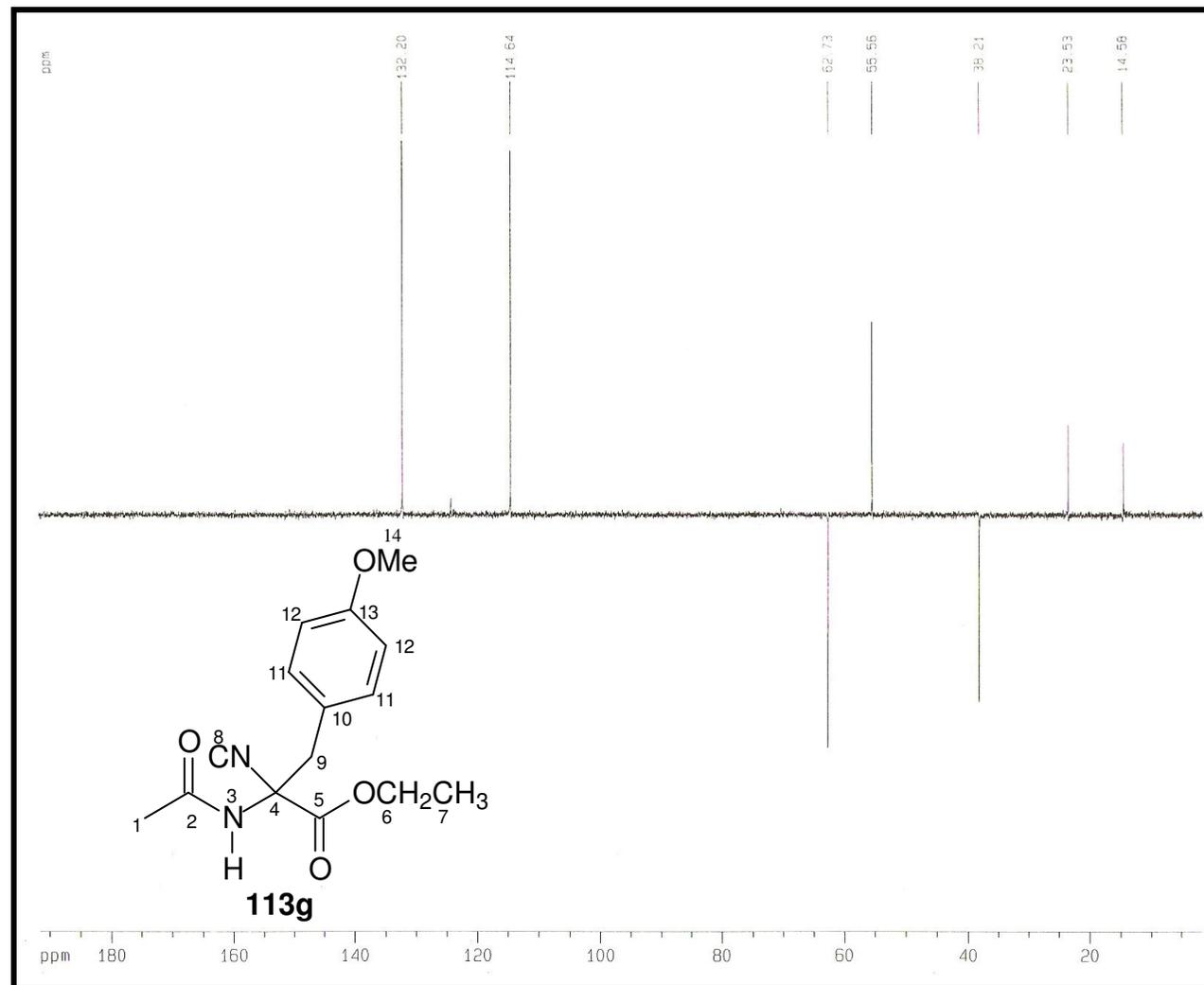


Figura 70: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, Py) de **113g**.

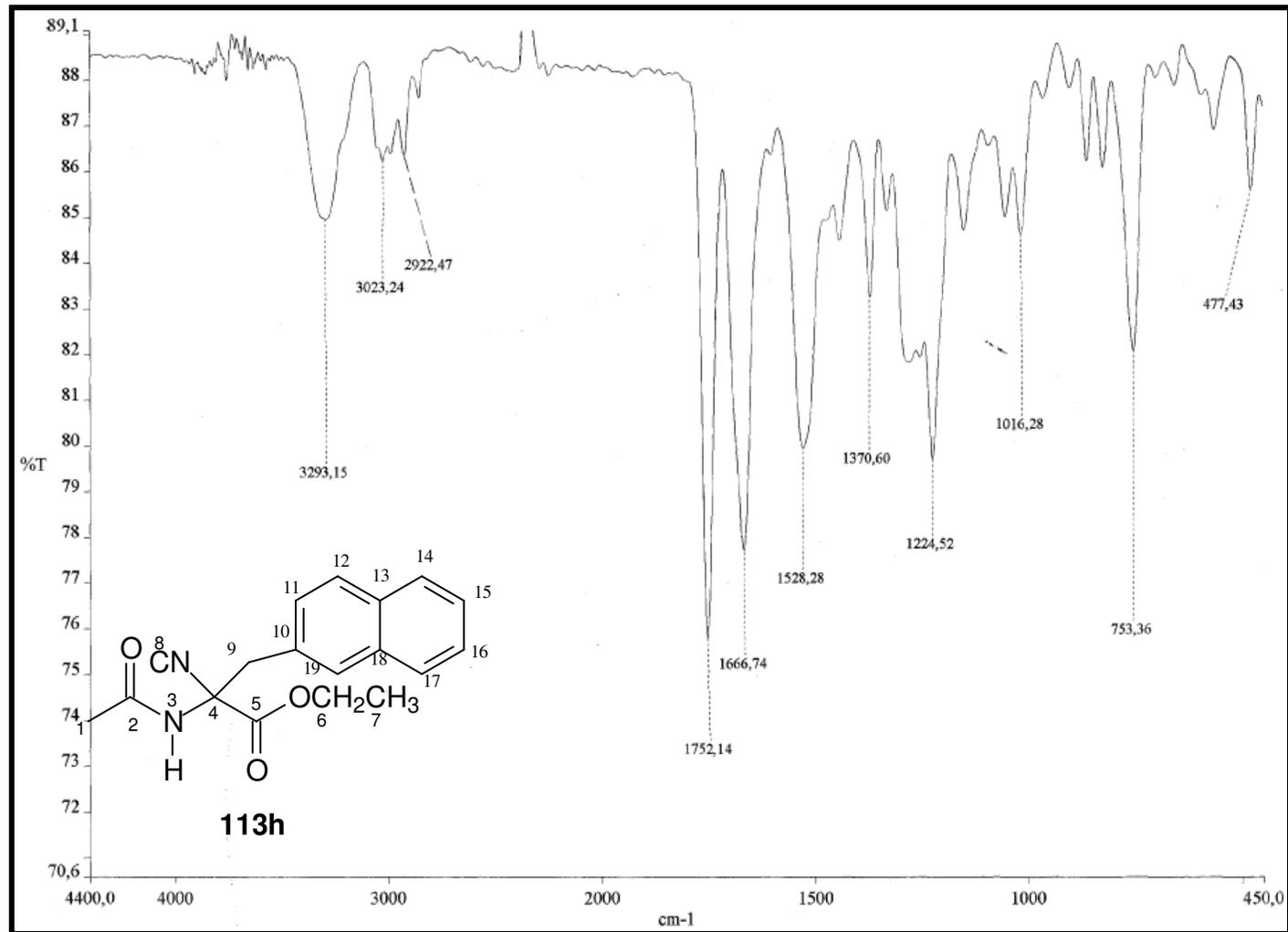


Figura 71: Espectro de I.V. de 113h.

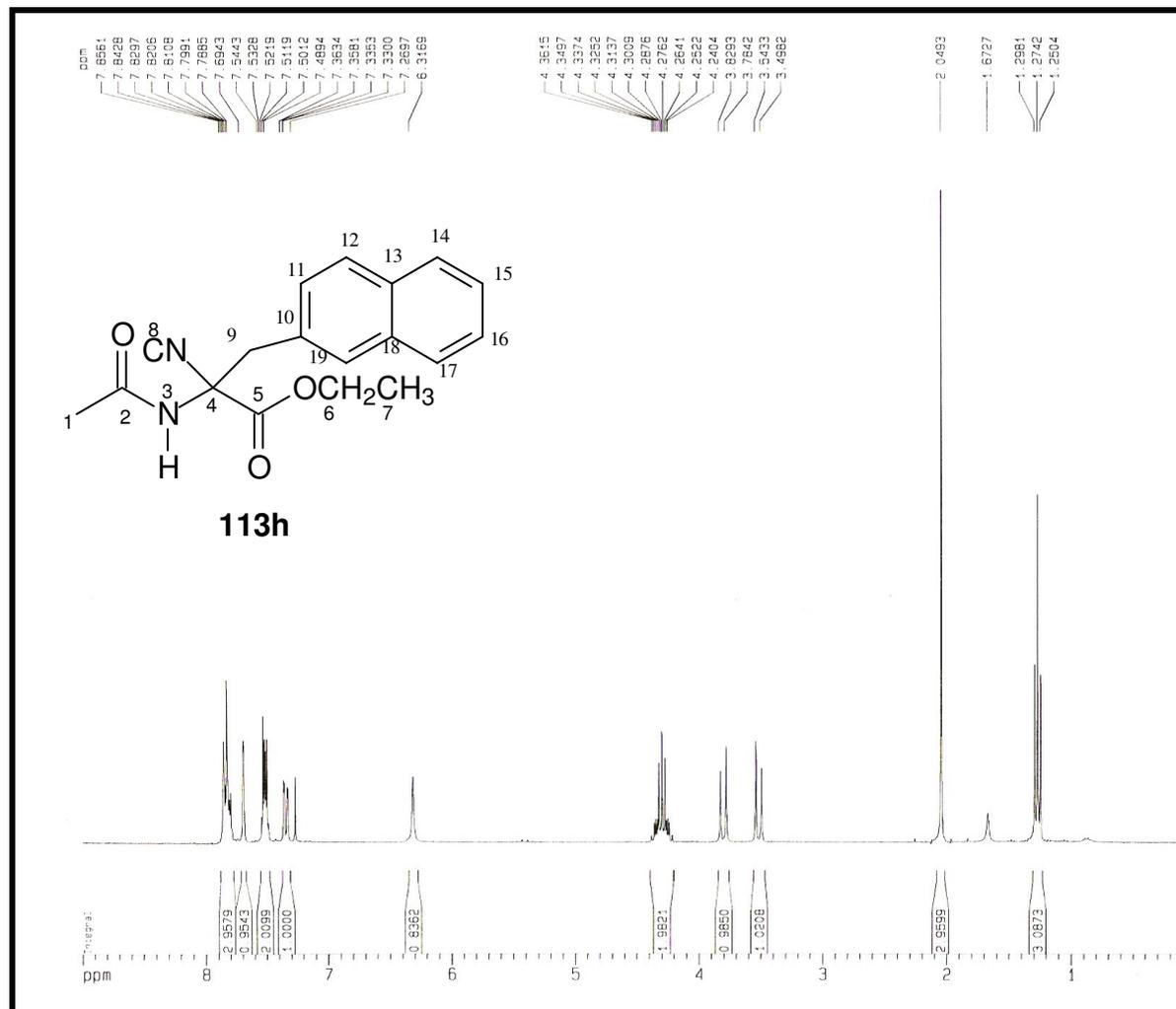
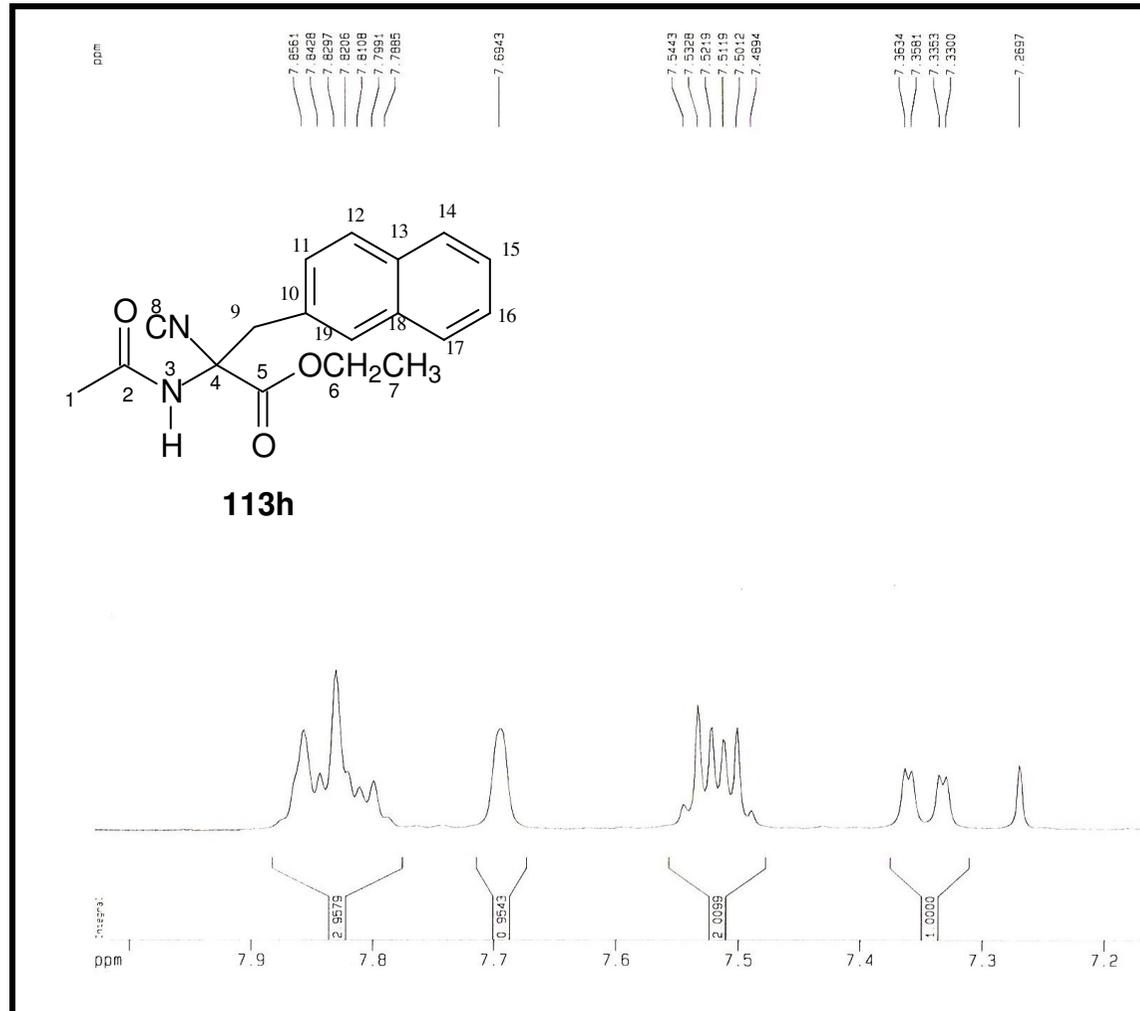


Figura 72: Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) de **113h**.

Figura 72a: Expansão da região δ_{H} 7,0-8,0 ppm.

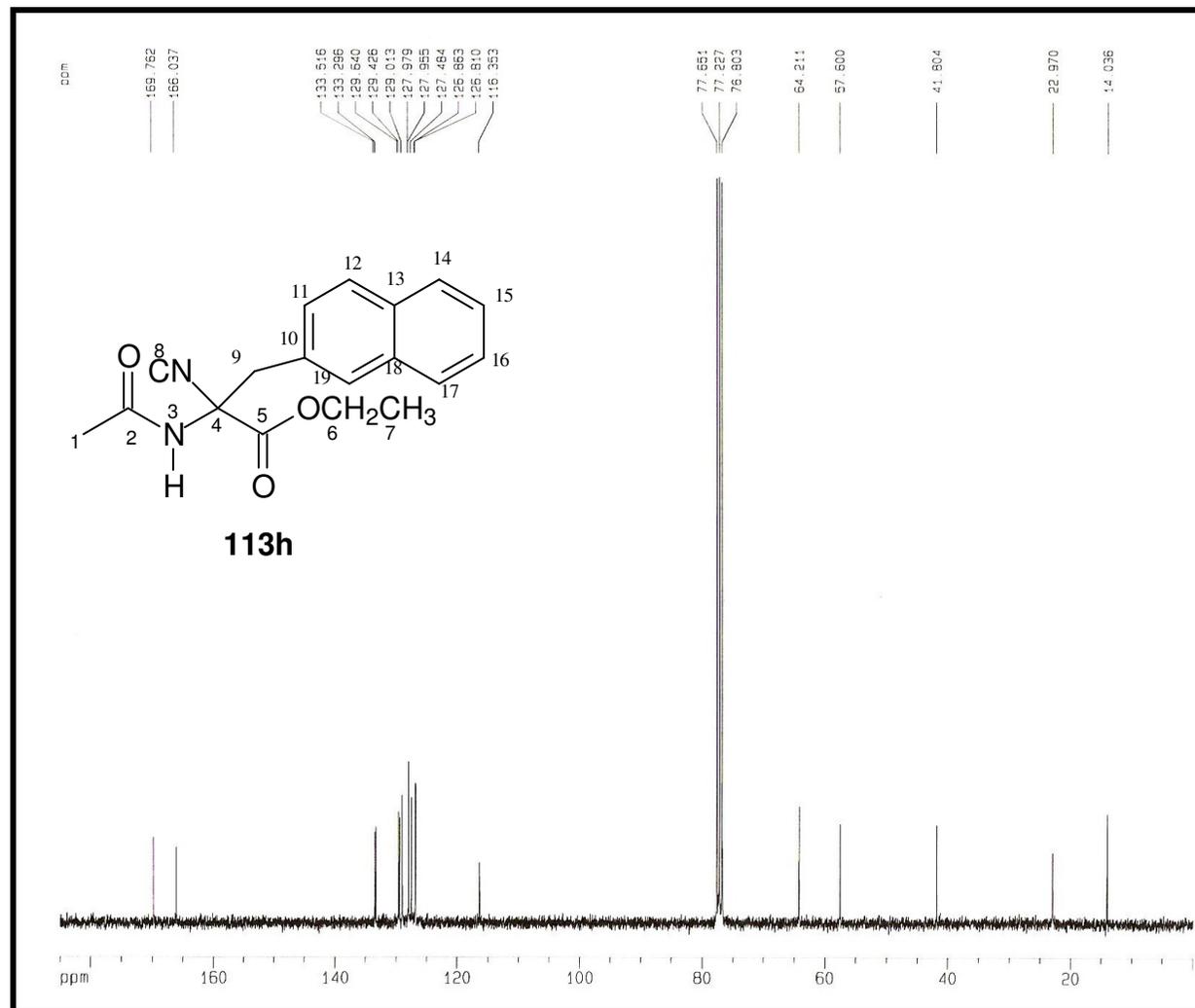


Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) de **113h**.

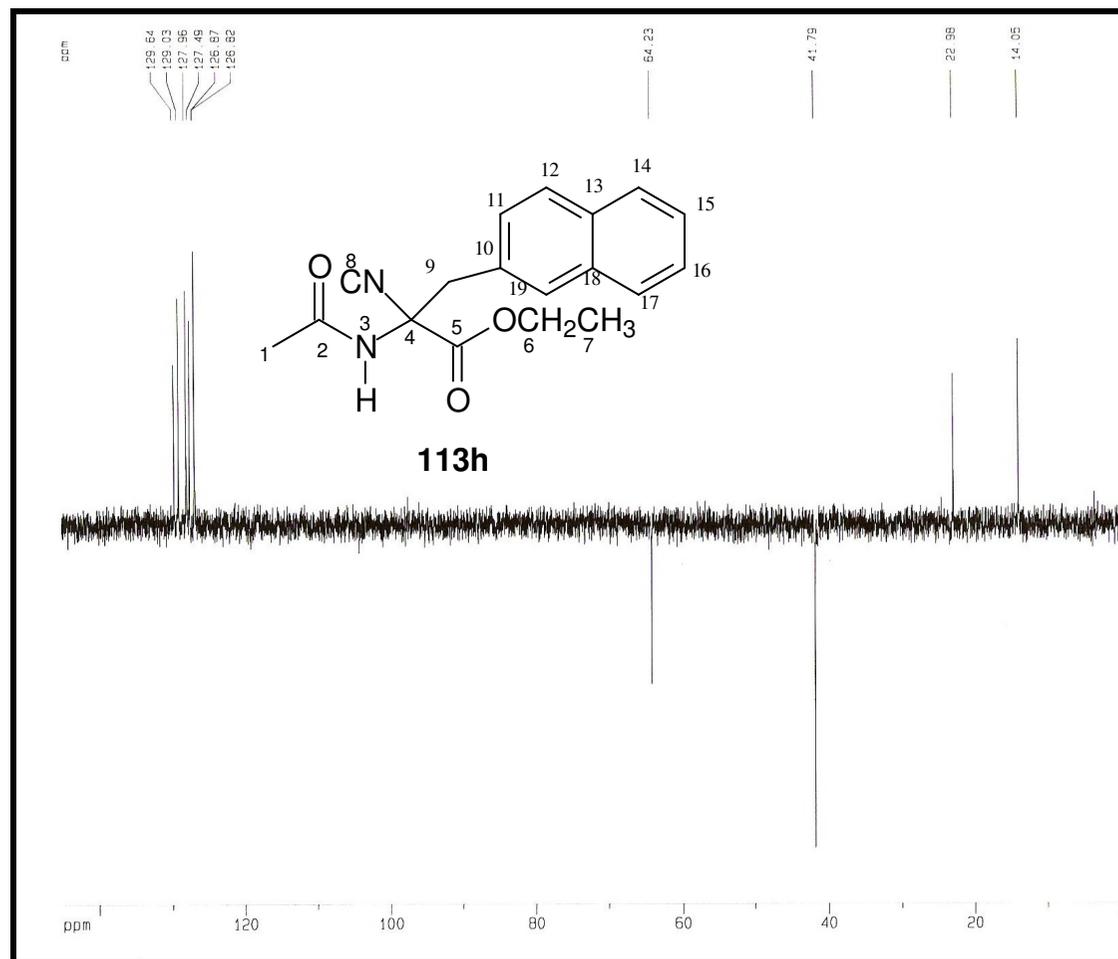
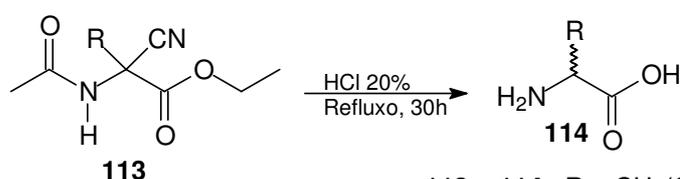


Figura 74: Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl_3) de **113h**.

5.5. Preparação dos aminoácidos

5.5.1. Procedimento Geral para obtenção dos aminoácidos.

A hidrólise do precursor de aminoácido **113a-h**, foi realizada com uma solução aquosa de HCl 20%, sob refluxo por 30 h. A mistura reacional foi resfriada, neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O produto foi seco e submetido a análise de RMN ^1H e ^{13}C .



113a, 114a R = $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

113b, 114b R = CH_2Ph

113c, 114c R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

113d, 114d R = 9-(clorometil)antracênica

113e, 114e R = 3-nitro-fenila

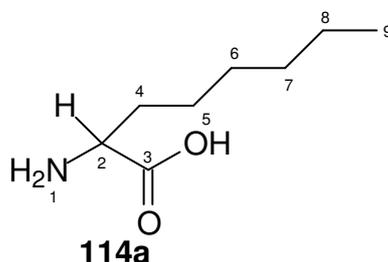
113f, 114f R = 4-nitro-fenila

113g, 114g R = p-metoxi-fenila

113h, 114h R = 2-metil-naftila

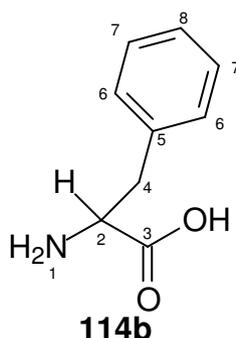
5.5.1.1. Obtenção de 114a.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 130,1 mg do precursor **113a** obteve-se 94,4mg de um sólido insolúvel em todos os solventes orgânicos e também em água, tornando-se, portanto, inviável a sua caracterização.



5.5.1.2. Obtenção de 114b.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 203 mg do precursor **113b** obteve-se **114b** em 79% de rendimento, como uma massa viscosa, solúvel em DMSO. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C comprovaram a formação do aminoácido.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **114b** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

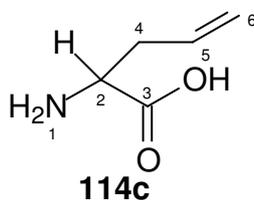
RMN ^1H (500MHz) (δ -ppm, DMSO): 3,12-3,21 (m, 2H, 4); 4,11 (t, 1H, $J = 6,2, 2$); 7,26-7,34 (m, 5H, H arom. 6, 7, 8); 8,58 (s, 2H, 1). Figura 75 e 75a.

RMN ^{13}C (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 36,11 (4); 53,69 (2); 127,60 (8); 128,97 (7); 130,0 (6); 135,54 (5); 170,64 (3). Figura 76.

DEPT 135 $^\circ$ (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 36,11 (4); 53,69 (2); 127,60 (8); 128,97 (7); 130,0 (6). Figura 77.

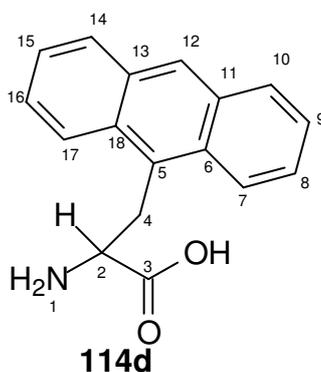
5.5.1.3. Obtenção de 114c.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 148,5 mg do precursor **113c** obteve-se uma massa viscosa (88 mg), solúvel em água. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C não foram capazes de comprovar a formação do aminoácido pois trata-se de uma mistura, não sendo observados os sinais dos prótons e carbonos alílicos. Figuras 78, 79 e 80.



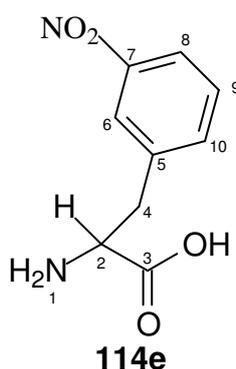
5.5.1.4. Obtenção de 114d.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 165,2 mg do precursor **113d** foi obtida uma massa viscosa (122,0mg), solúvel em água. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C sugeriram que trata-se de uma mistura de precursor **113d** e o aminoácido **114d**. Figuras 81, 82 e 83.



5.5.1.5. Obtenção de 114e

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 143,4 mg do precursor **113e** obteve-se uma massa viscosa (101,5mg), solúvel em DMSO. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C comprovaram a formação do aminoácido. Os sinais em 7,33; 7,43 e 7,53 sugerem a presença de impureza.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **114e** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

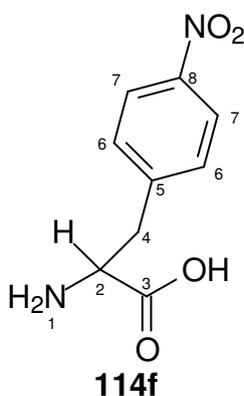
RMN ^1H (500MHz) (δ -ppm, DMSO): 3,33 (s, 2H, 4); 4,09 (s, 1H, 2); 7,33; 7,43; 7,53 (NH_3^+); 7,62 (t, 1H, $J = 7,5, 9$); 7,78 (d, 1H, $J = 6,85, 10$); 8,13 (d, 1H, $J = 7,5, 8$); 8,20 (s, 2H, 6). Figura 84 e 84a.

RMN ^{13}C (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 34,84 (4); 52,84 (2); 122,17-137,48 (C arom.); 147,80 (7); 169,61 (3). Figura 85.

DEPT 135° (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 34,84 (4); 52,84 (2); 122,17-136,56 (C arom.). Figura 86.

5.5.1.6. Obtenção de 114f

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 103,2 mg do precursor **113f** obteve-se uma massa viscosa (100,2mg), solúvel em DMSO. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C comprovaram a formação do aminoácido. Os sinais em 7,32; 7,42 e 7,53 sugerem a presença de impureza.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **114f** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

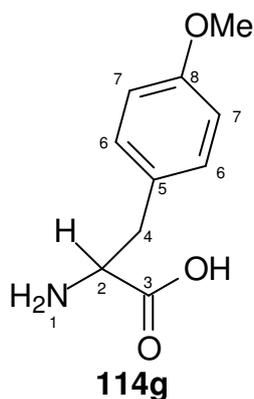
RMN ^1H (500MHz) (δ -ppm, DMSO): 3,26-3,64 (m, 2H, 4); 4,21-4,23 (m, 1H, 2); 7,32; 7,42; 7,53 (NH_3^+); 7,60 (d, 2H, $J = 8,6$; 9); 8,18 (d, 2H, $J = 8,6$, 6); 8,68 (s, 2H, 1). Figura 87 e 87a.

RMN ^{13}C (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 35,22 (4); 52,76 (2); 123,50 (7); 131,02 (6); 143,55 (5); 146,79 (8); 169,89 (3). Figura 88.

DEPT 135° (125 MHz) (δ -ppm, DMSO): 35,22 (4); 52,76 (2); 123,50 (7); 131,02 (6). Figura 89.

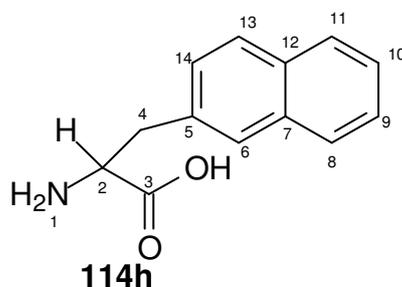
5.5.1.7. Obtenção de 114g.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 91,1 mg do precursor **113g** obteve-se um sólido (45,2mg) insolúvel em todos os solventes orgânicos e também em água, tornando-se, portanto, inviável a sua caracterização.



5.5.1.6. Obtenção de 114h.

Seguindo o procedimento geral 5.5.1., partindo de 46,9 mg do precursor **113h** obteve-se **114h** em 73% de rendimento, como uma massa viscosa, solúvel em metanol. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C comprovaram a formação do aminoácido.



OBS: A numeração apresentada na estrutura **114h** foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

RMN ^1H (500MHz) (δ -ppm, MeOD): 3,33-3,34 (m, 1H, 4a ou 4b); 3,50 (dd, 1H, $J = 14,4$ e $J = 5,3$; 4a ou 4b); 4,30-4,33 (m, 1H, 2); 7,42-7,50; 7,80-7,89 (m; H arom.; 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14). Figura 90.

RMN ^{13}C (125 MHz) (δ -ppm, MeOD): 37,76 (4); 55,45 (2); 127,35-135,22 (C arom. 5-14); 171,62 (3). Figura 91.

DEPT 135° (125 MHz) (δ -ppm, MeOD): 37,42 (4); 55,45 (2); 127,35-135,22 (C arom.5-14). Figura 92.

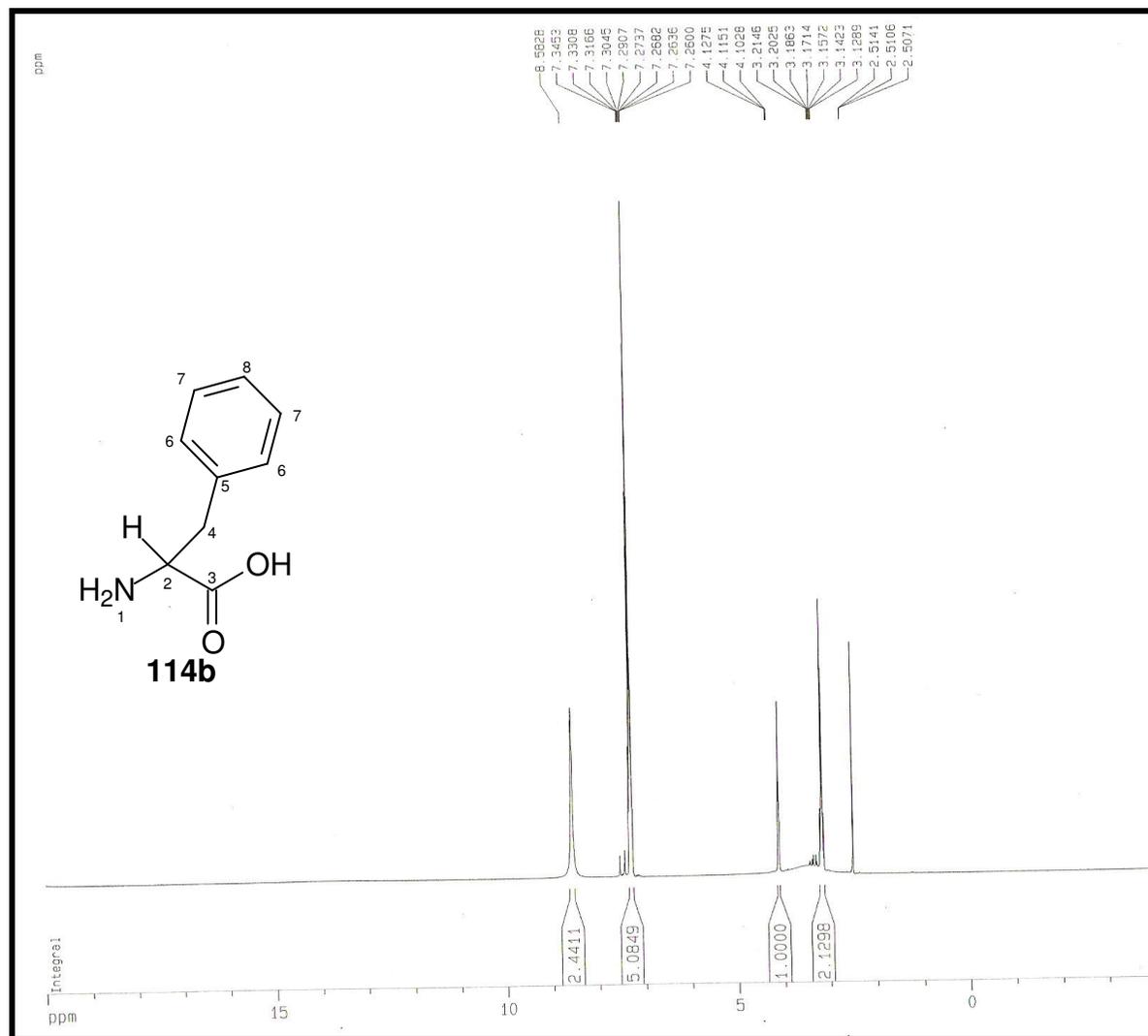


Figura 75: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de **114b**.

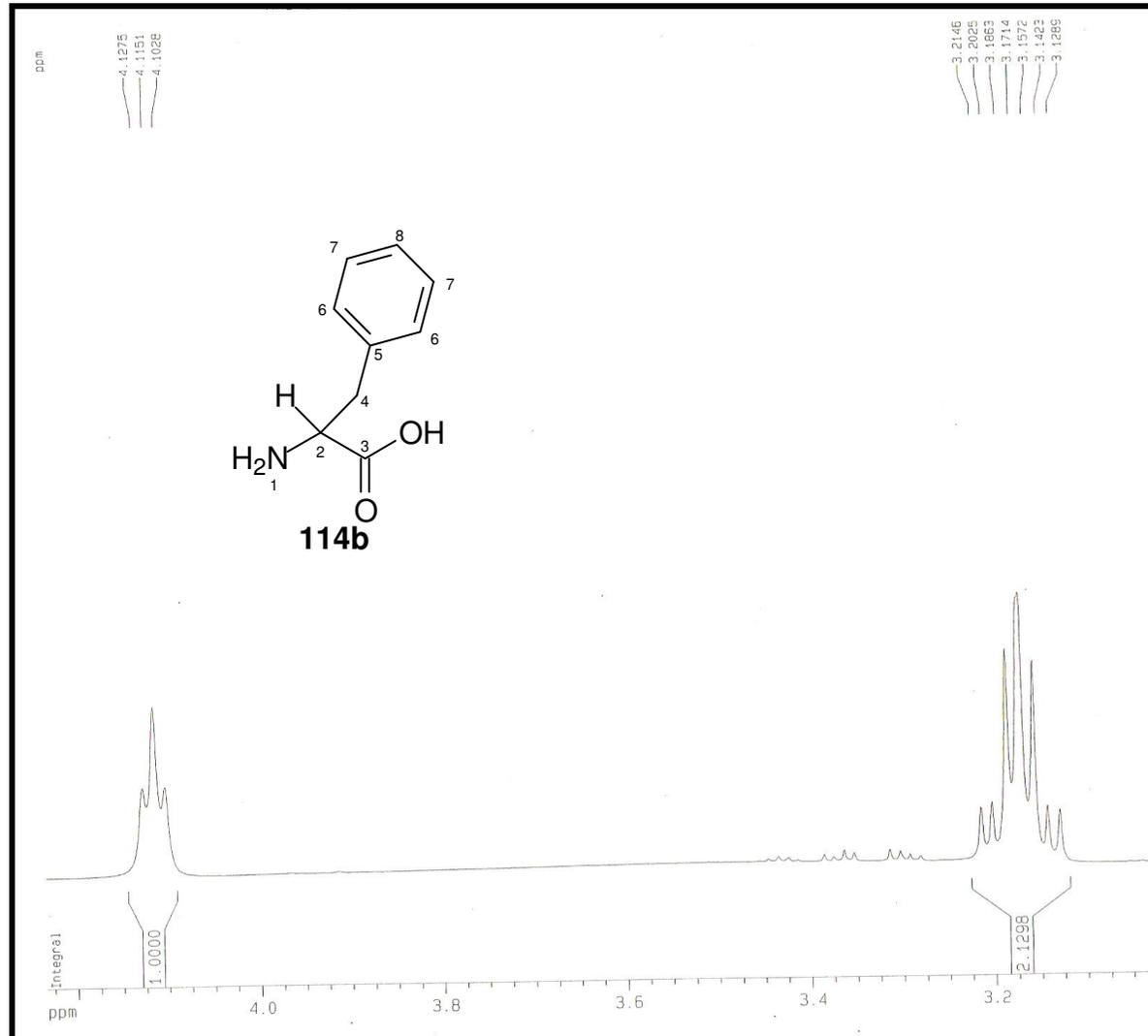


Figura 75a: Expansão da região δ_{H} 3,0-4,3 ppm.

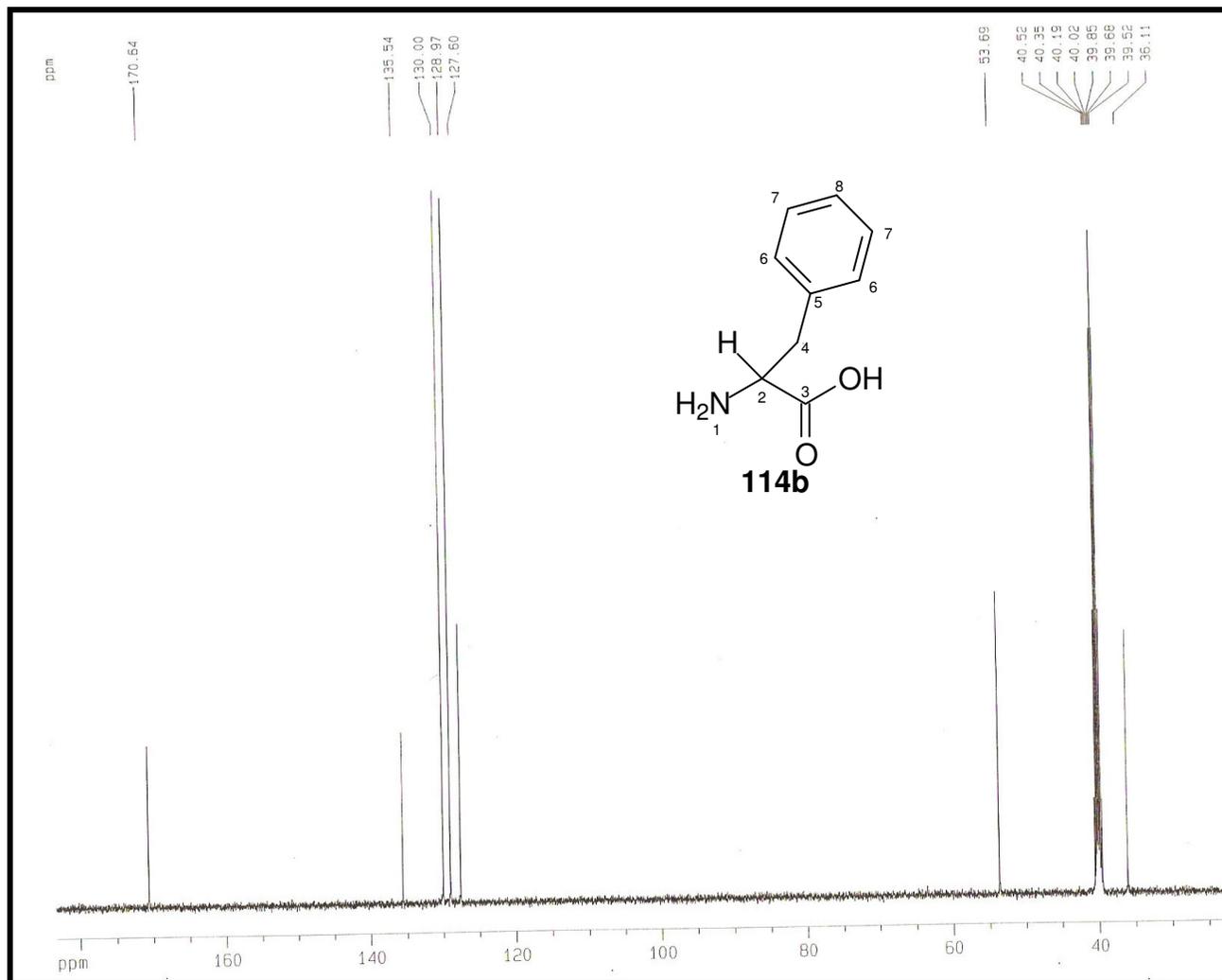


Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de **114b**.

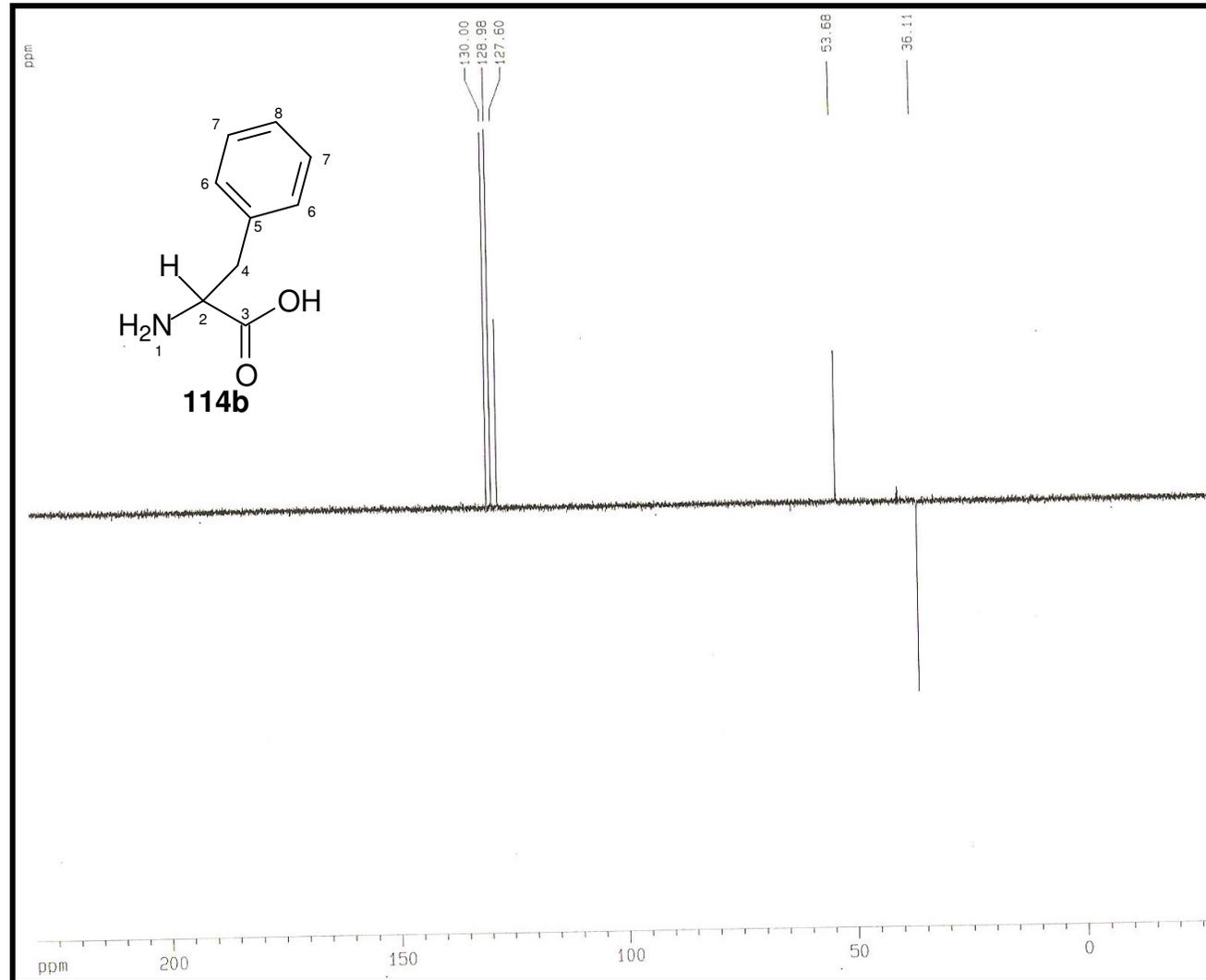


Figura 77: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de **114b**.

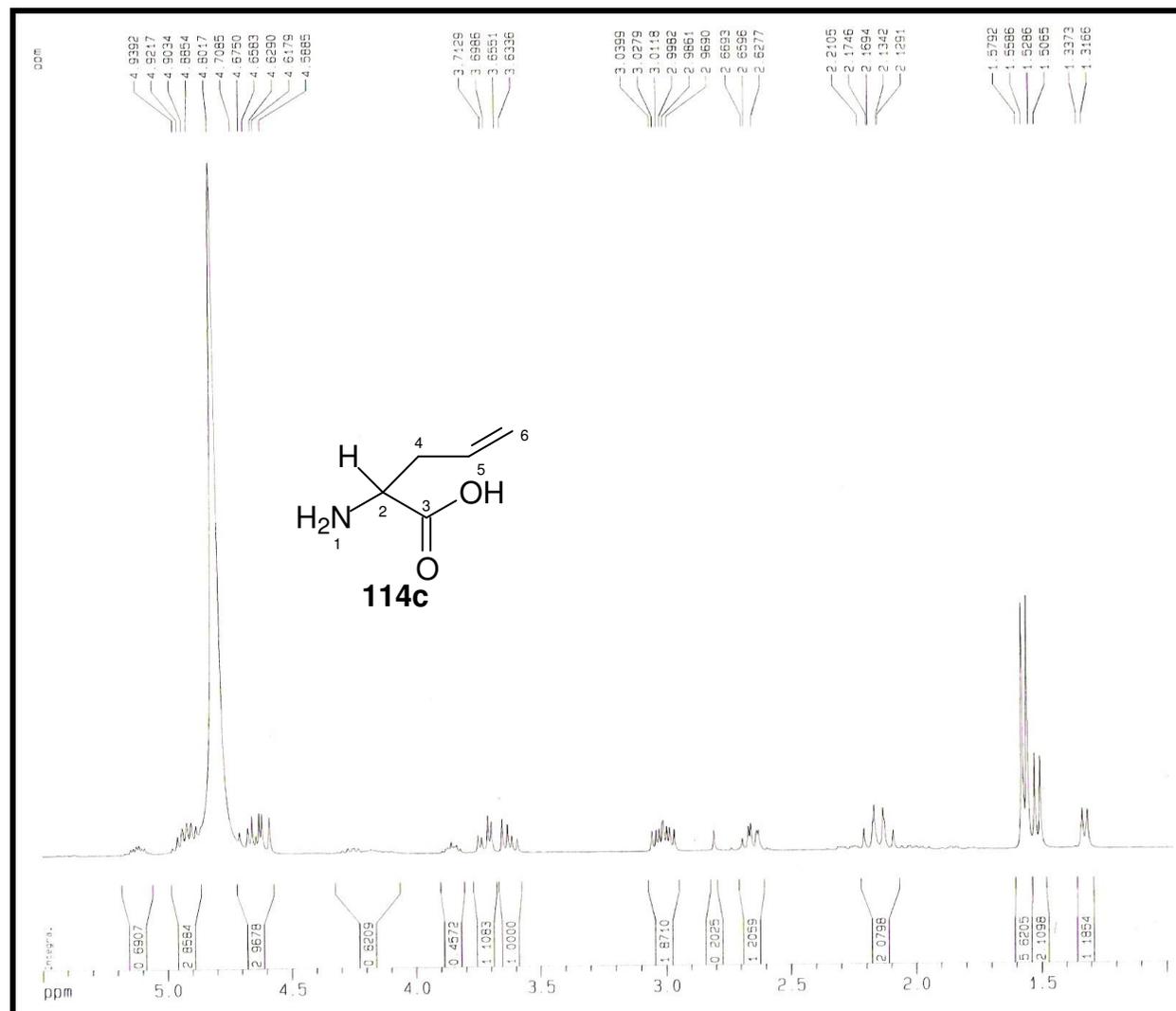


Figura 78: Espectro de RMN ^1H (500MHz, D_2O) de **114c**.

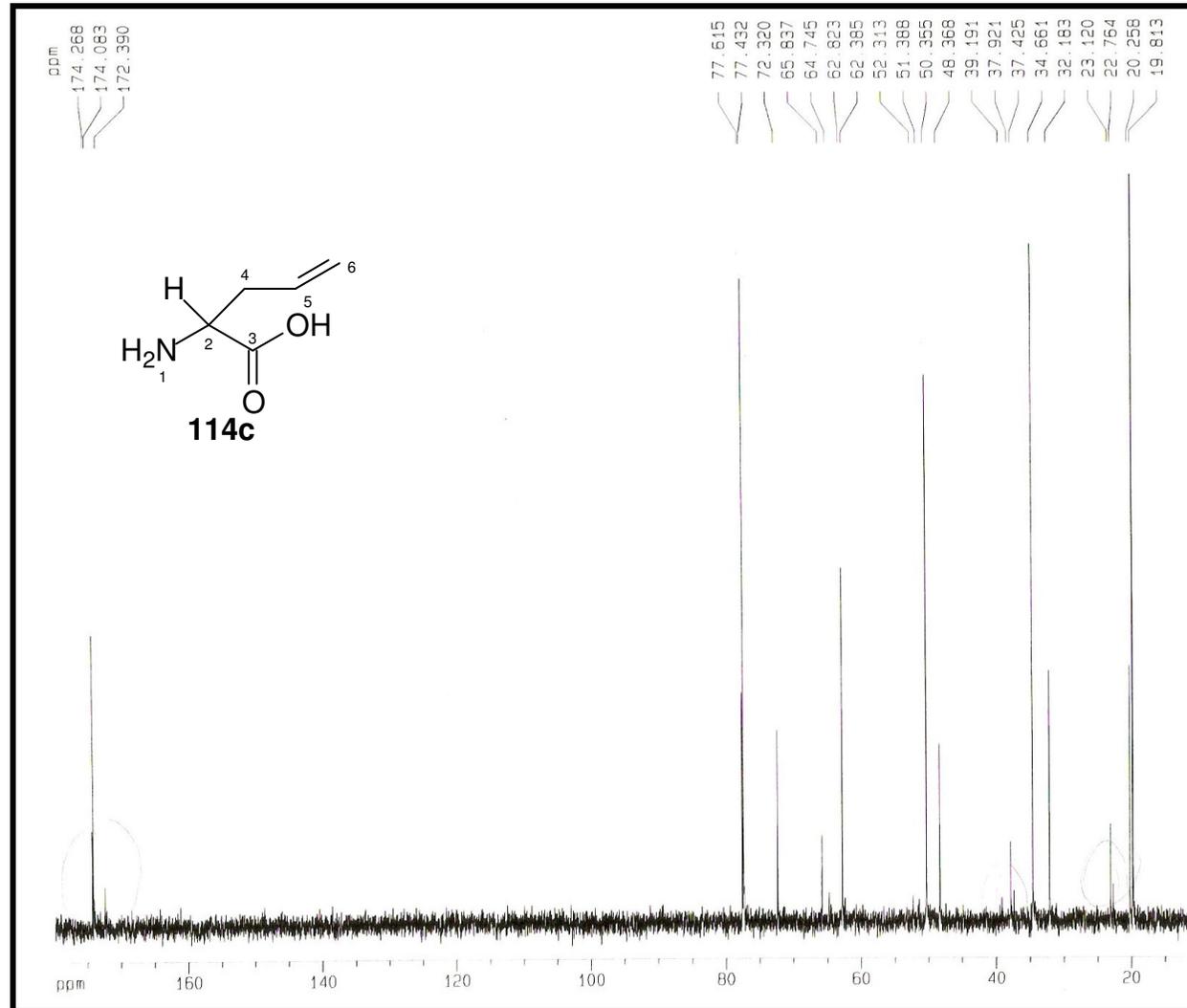


Figura 79: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, D_2O) de **114c**.

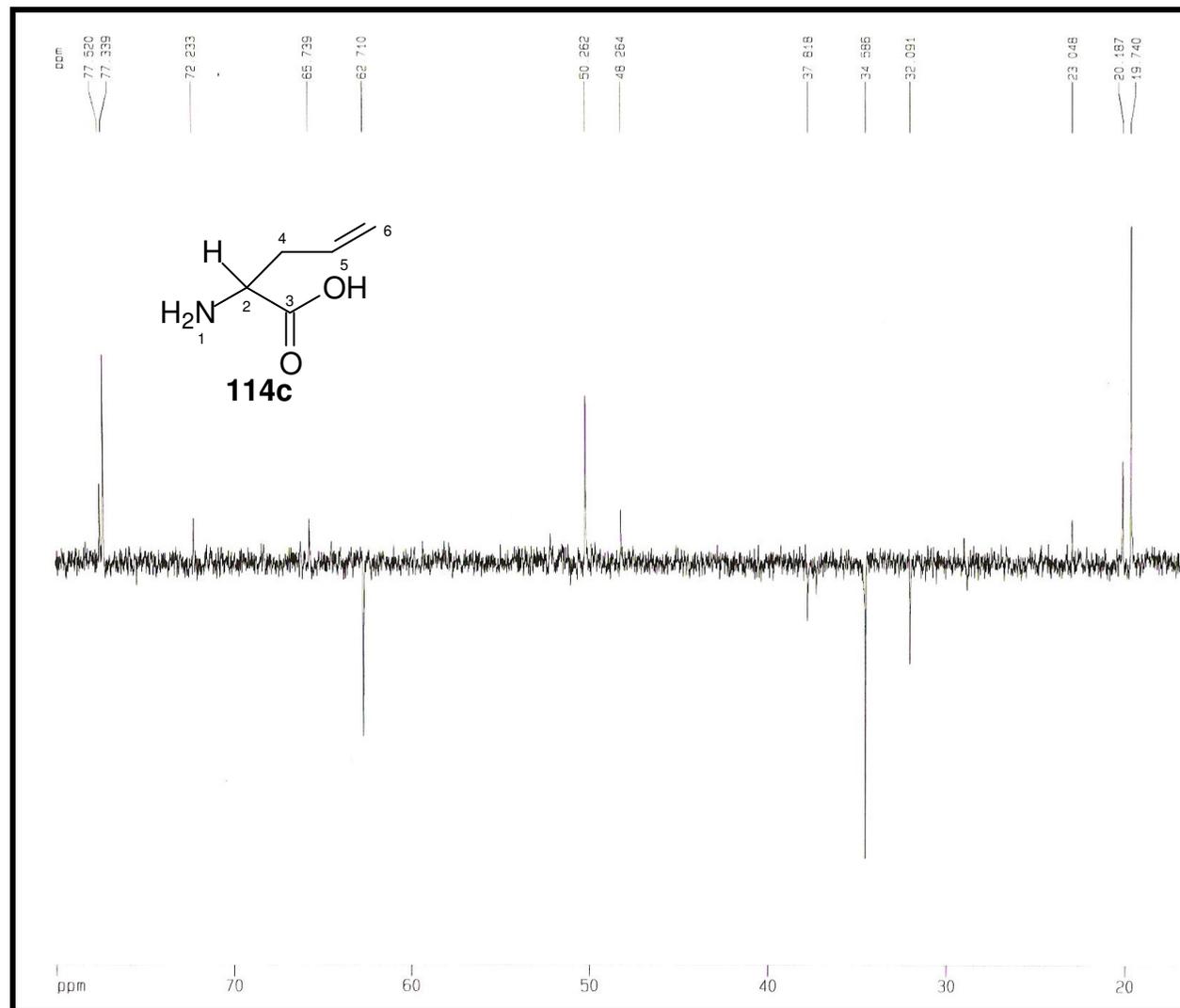
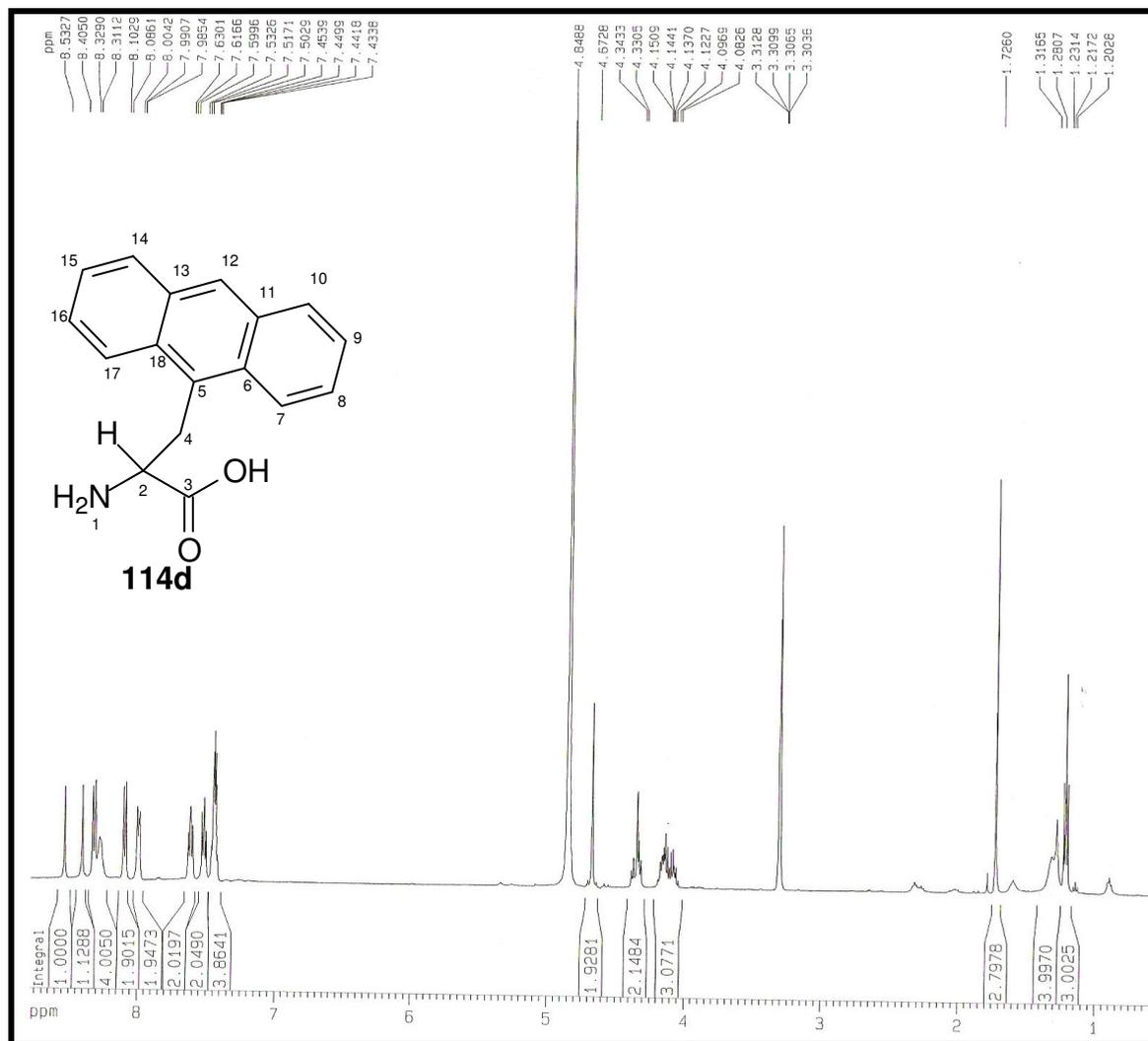


Figura 80: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, D₂O) de **114c**.

Figura 81: Espectro de RMN ^1H (500MHz, MeOD) de **114d**.

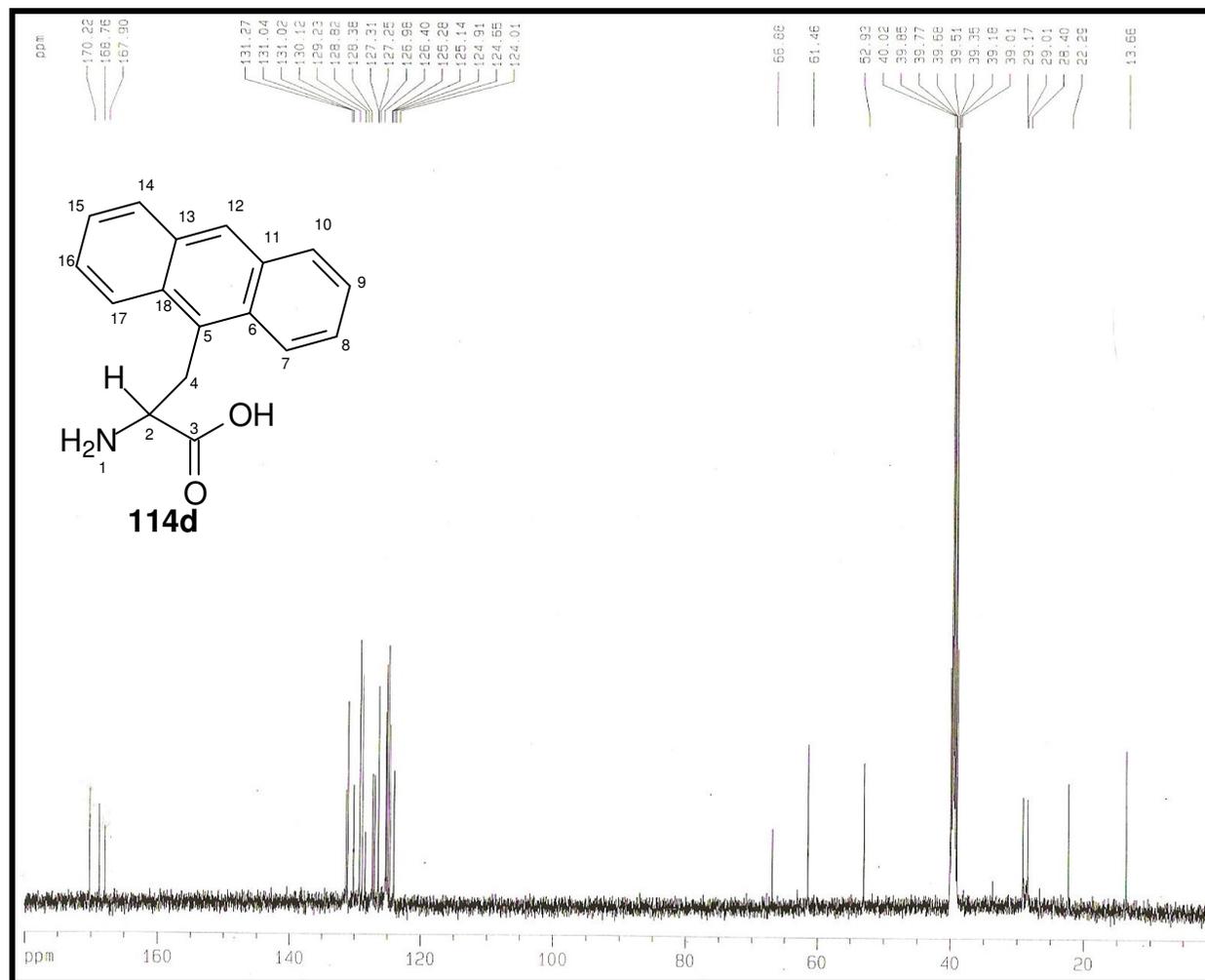


Figura 82: Espectro de RMN ¹³C (125MHz, MeOD) de **114d**.

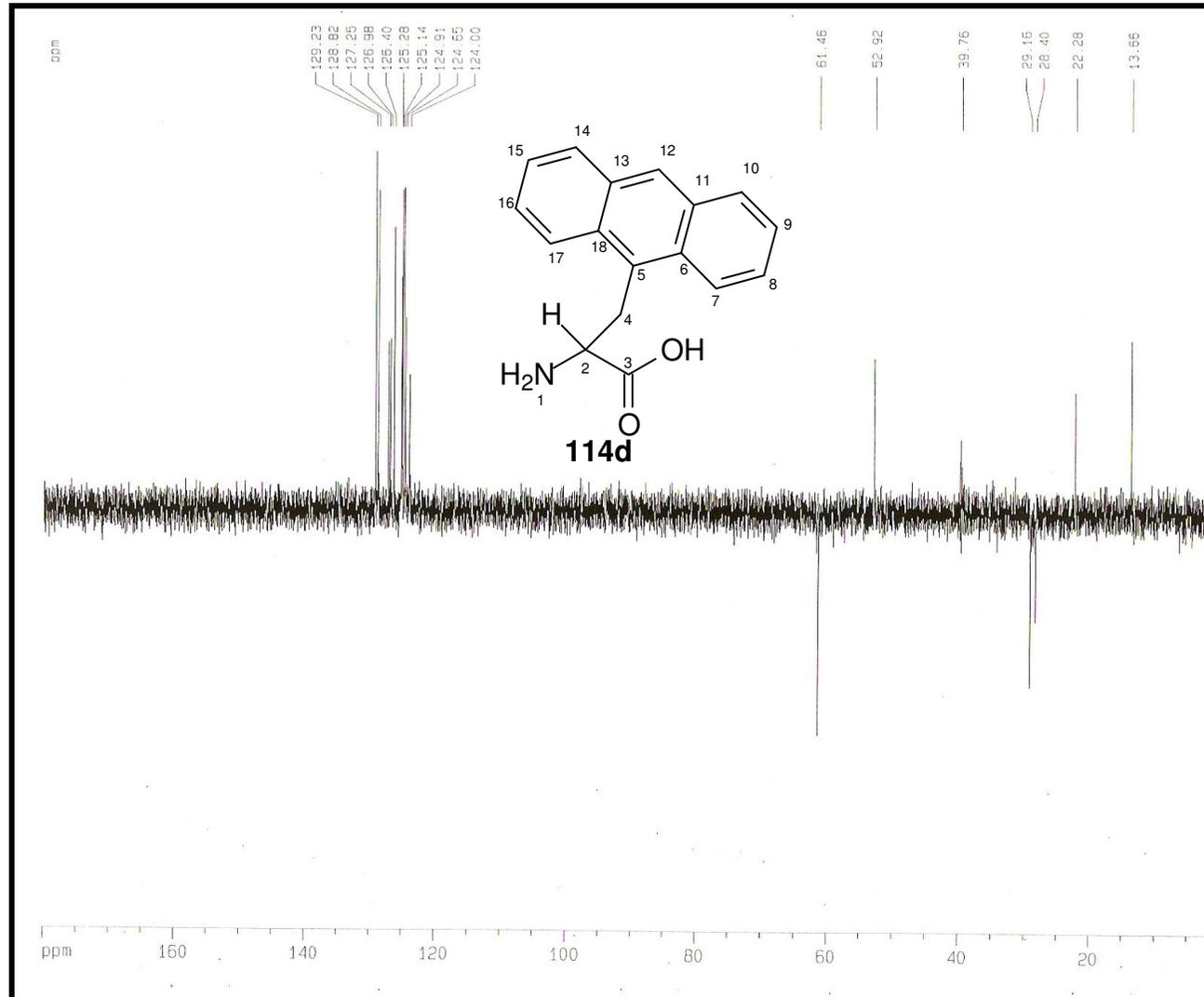


Figura 83: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, MeOD) de **114d**.

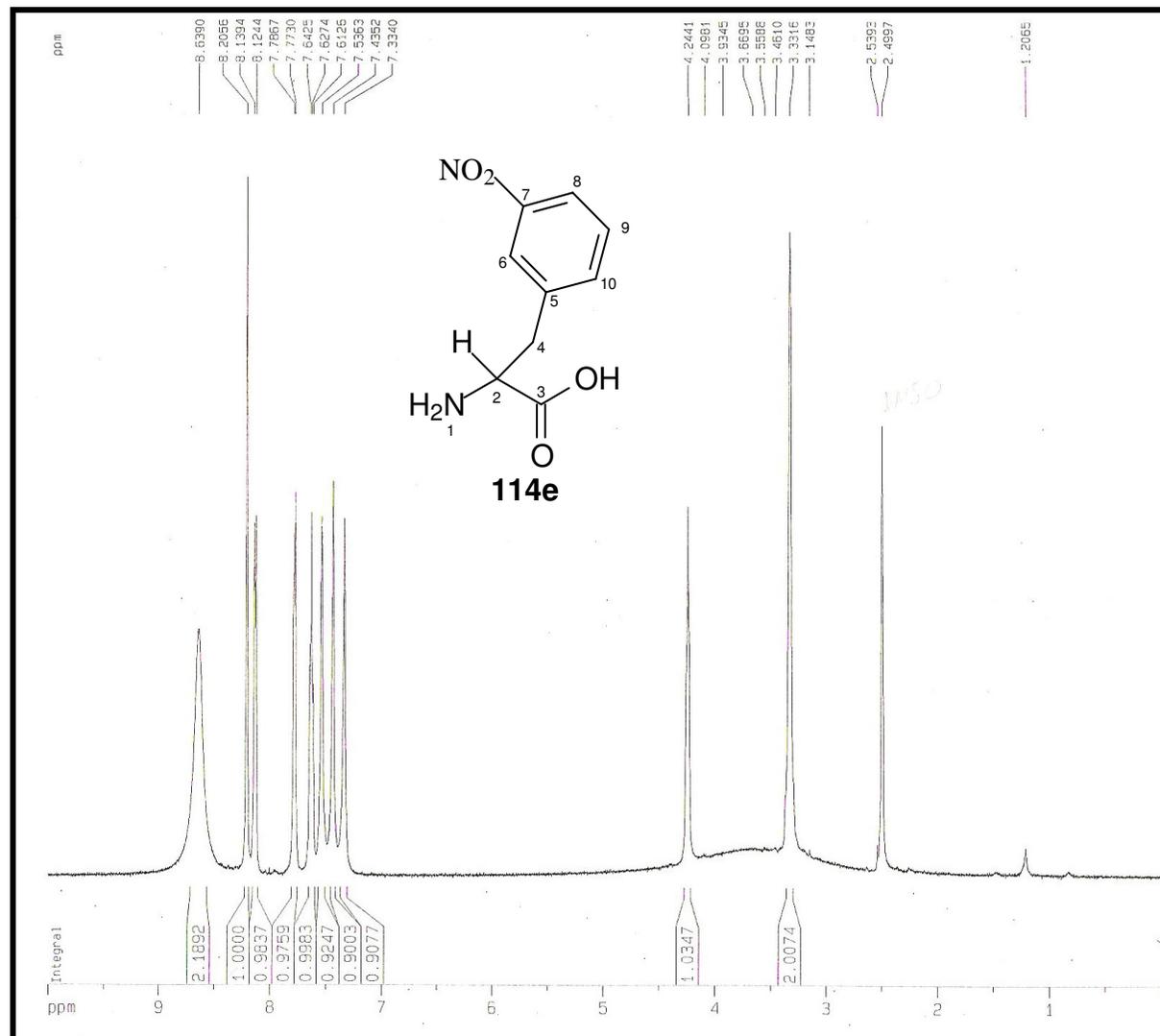


Figura 84: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de **114e**.

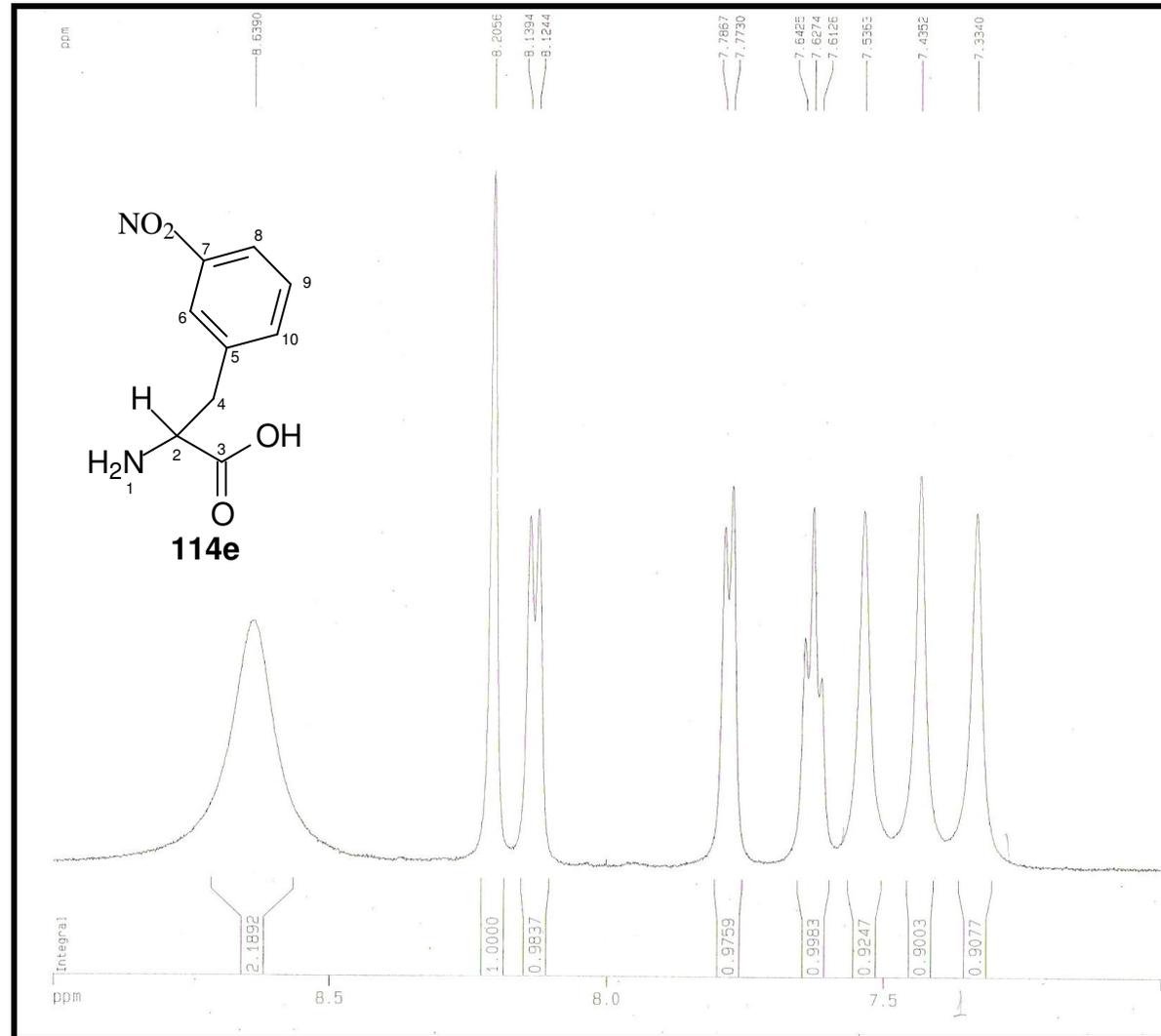


Figura 84a: Expansão da região δ_{H} 7,0-9,0 ppm.

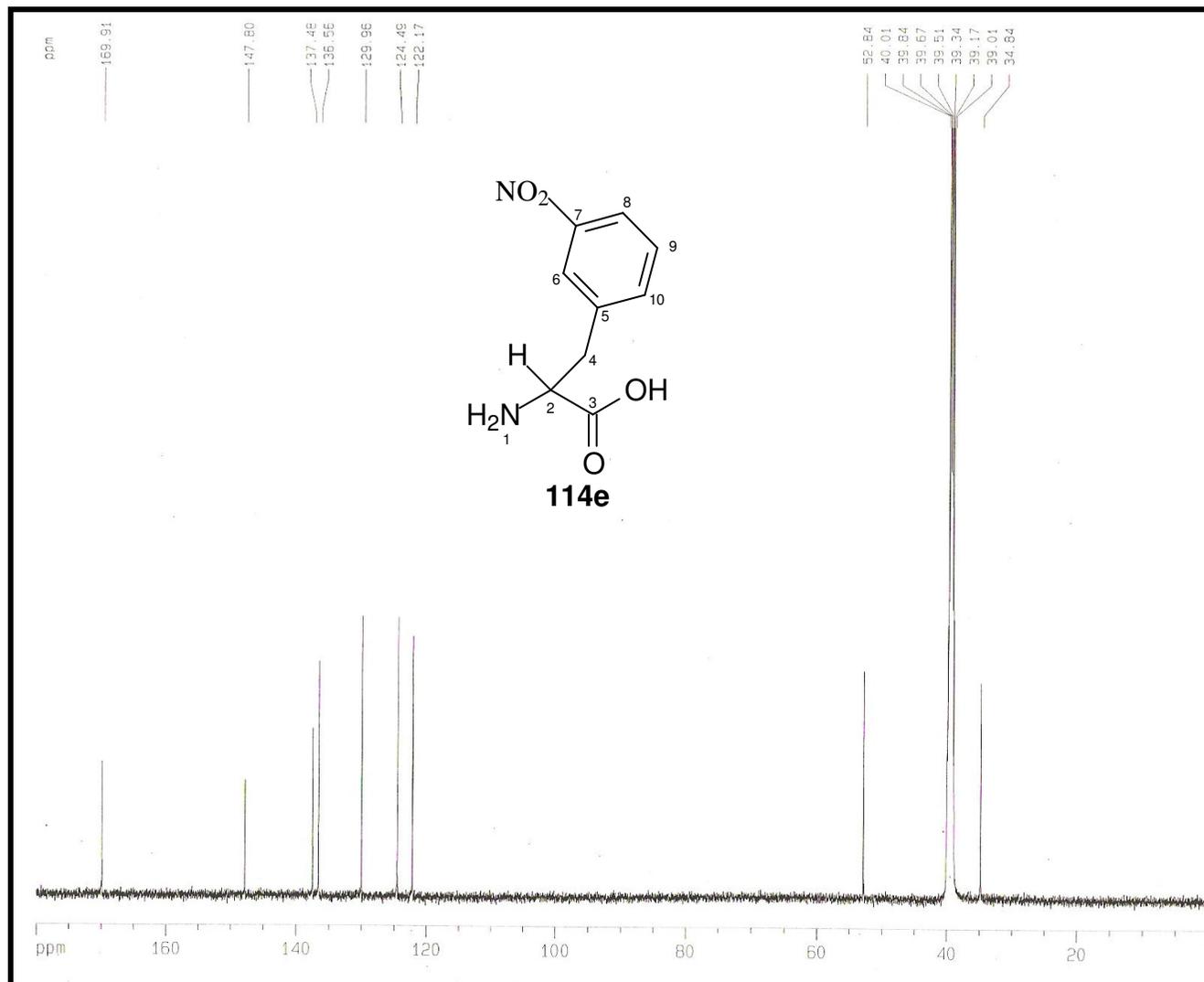


Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de **114e**'.

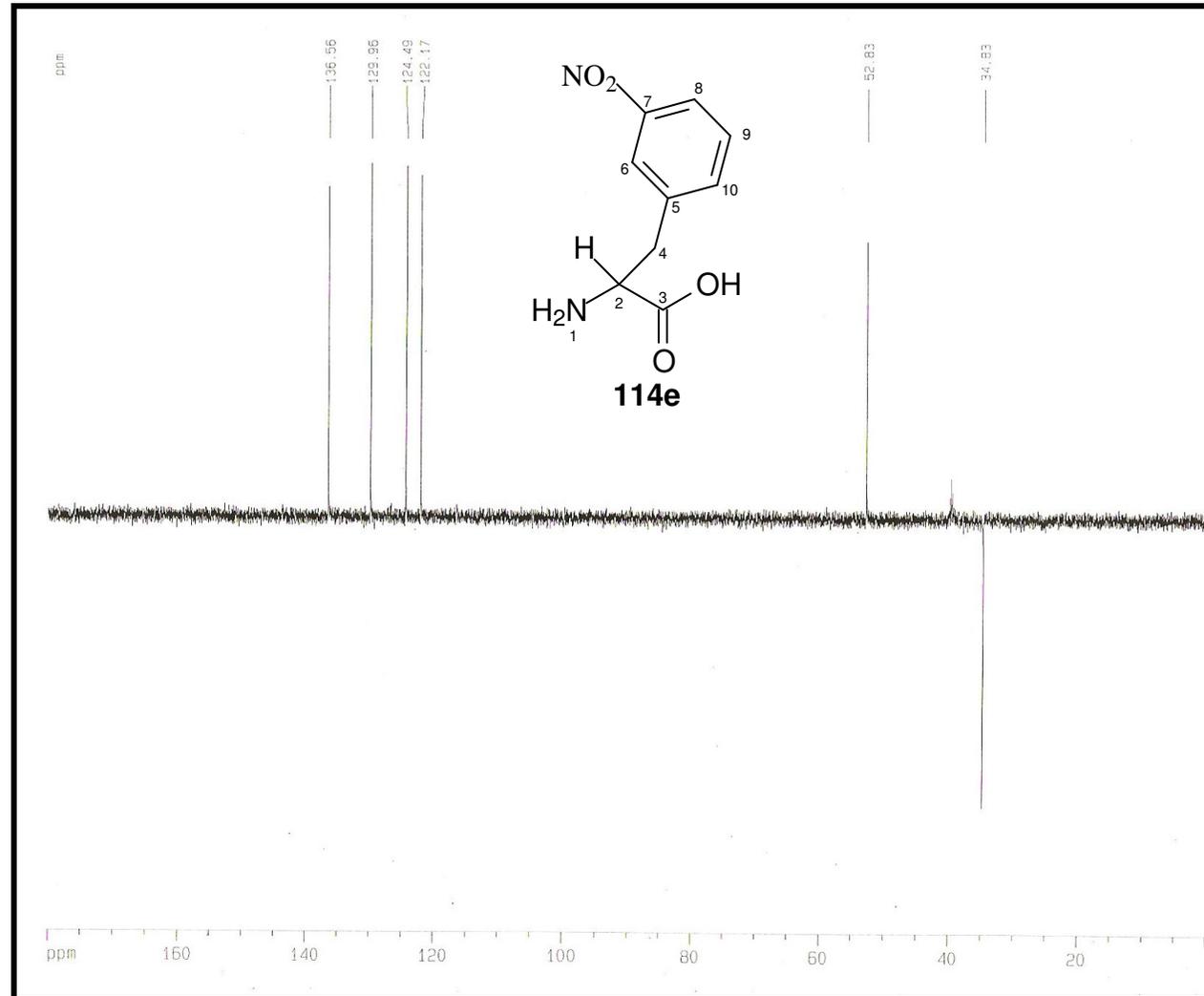


Figura 86: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de **114e**'.

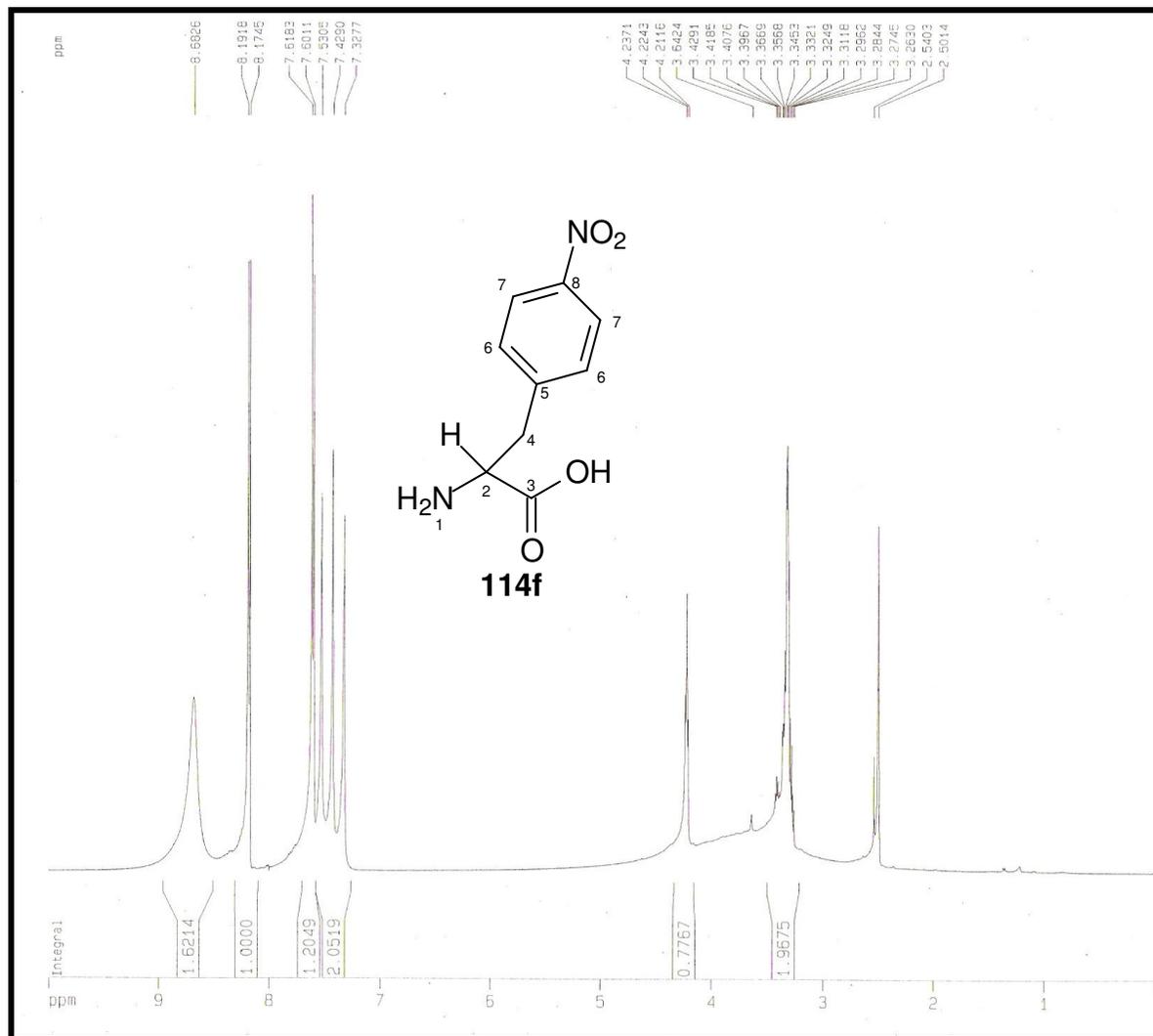


Figura 87: Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO) de **114f**.

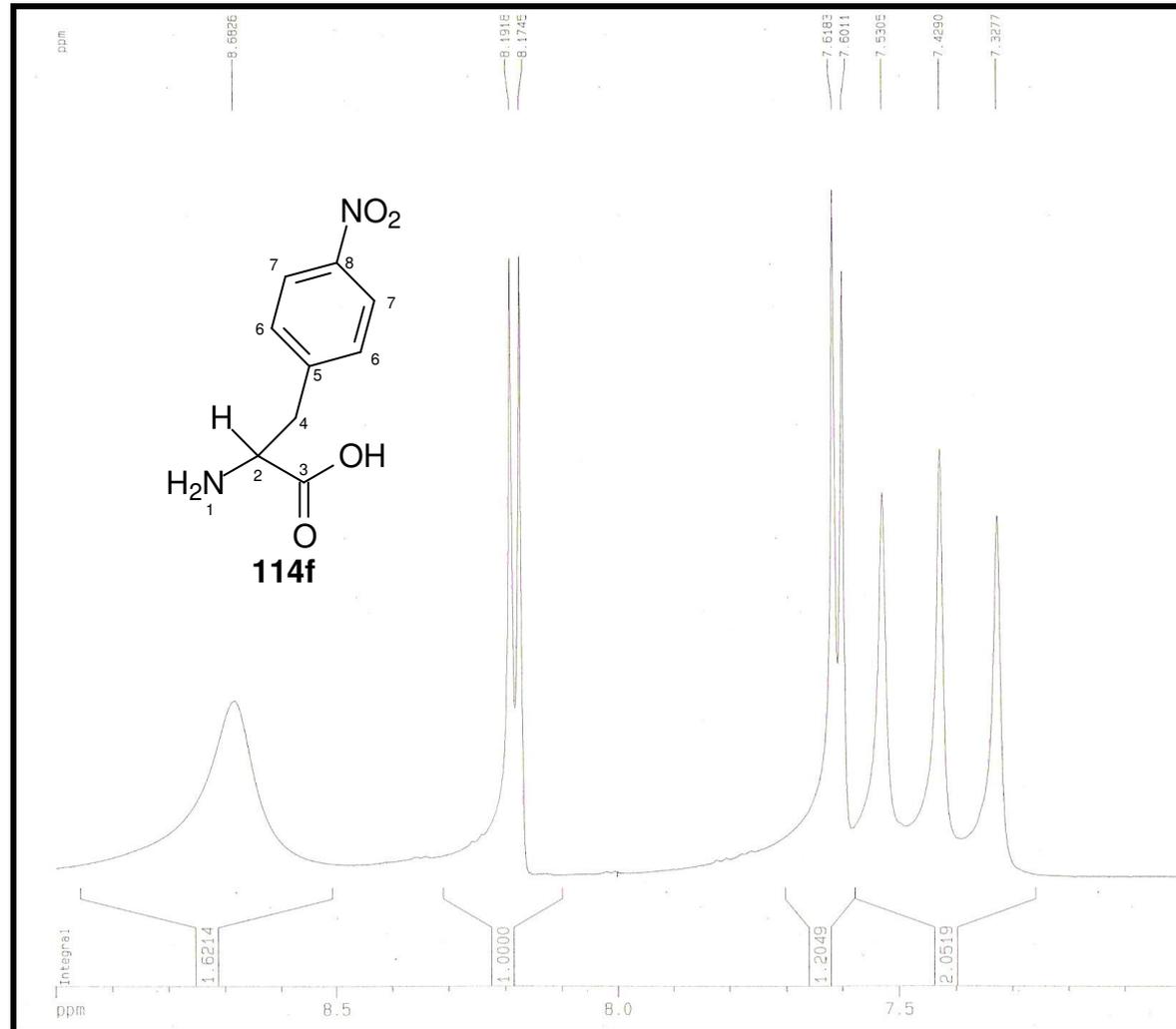


Figura 87a: Expansão da região δ_{H} 7,0-9,0 ppm.

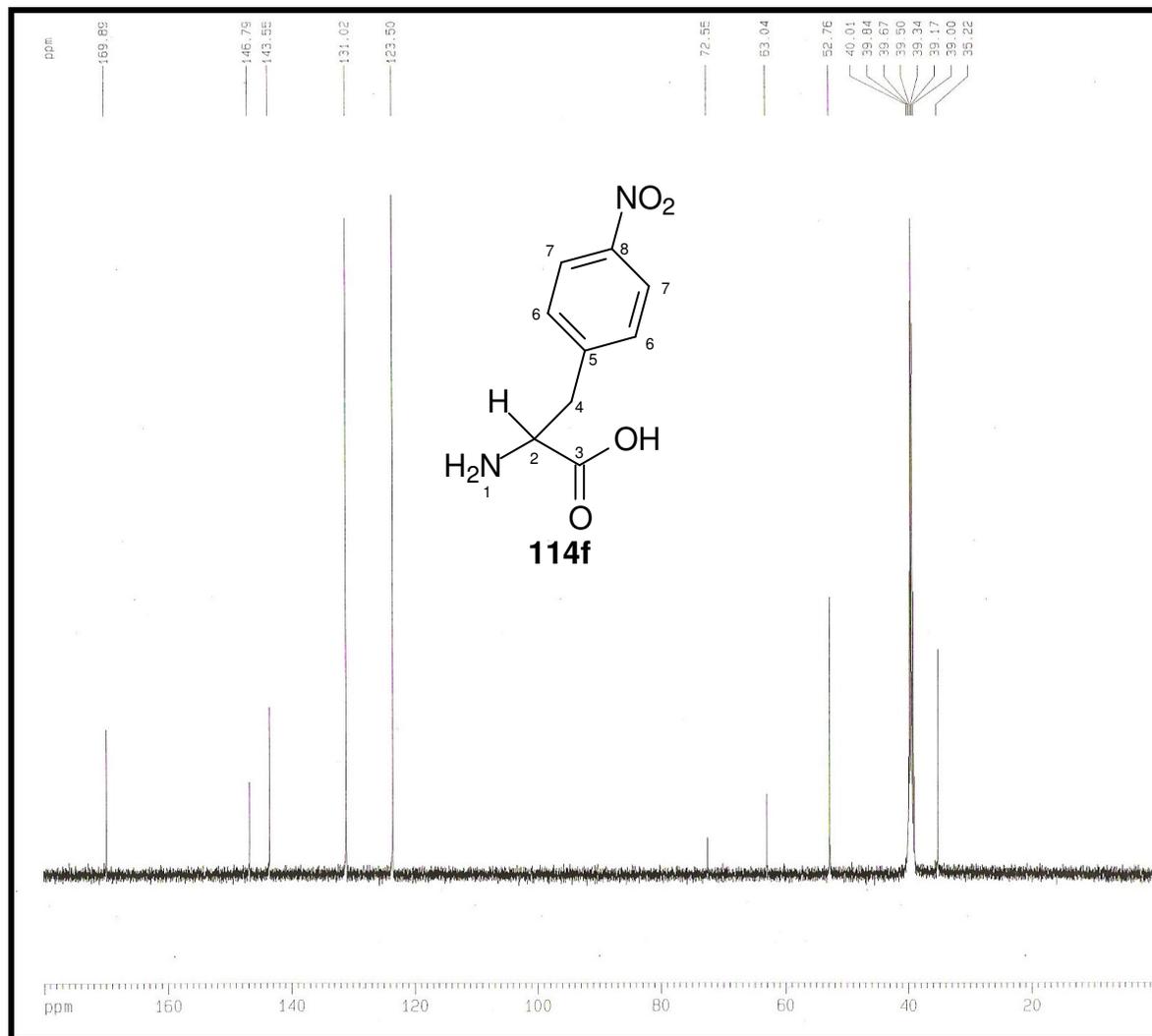


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, DMSO) de **114f**.

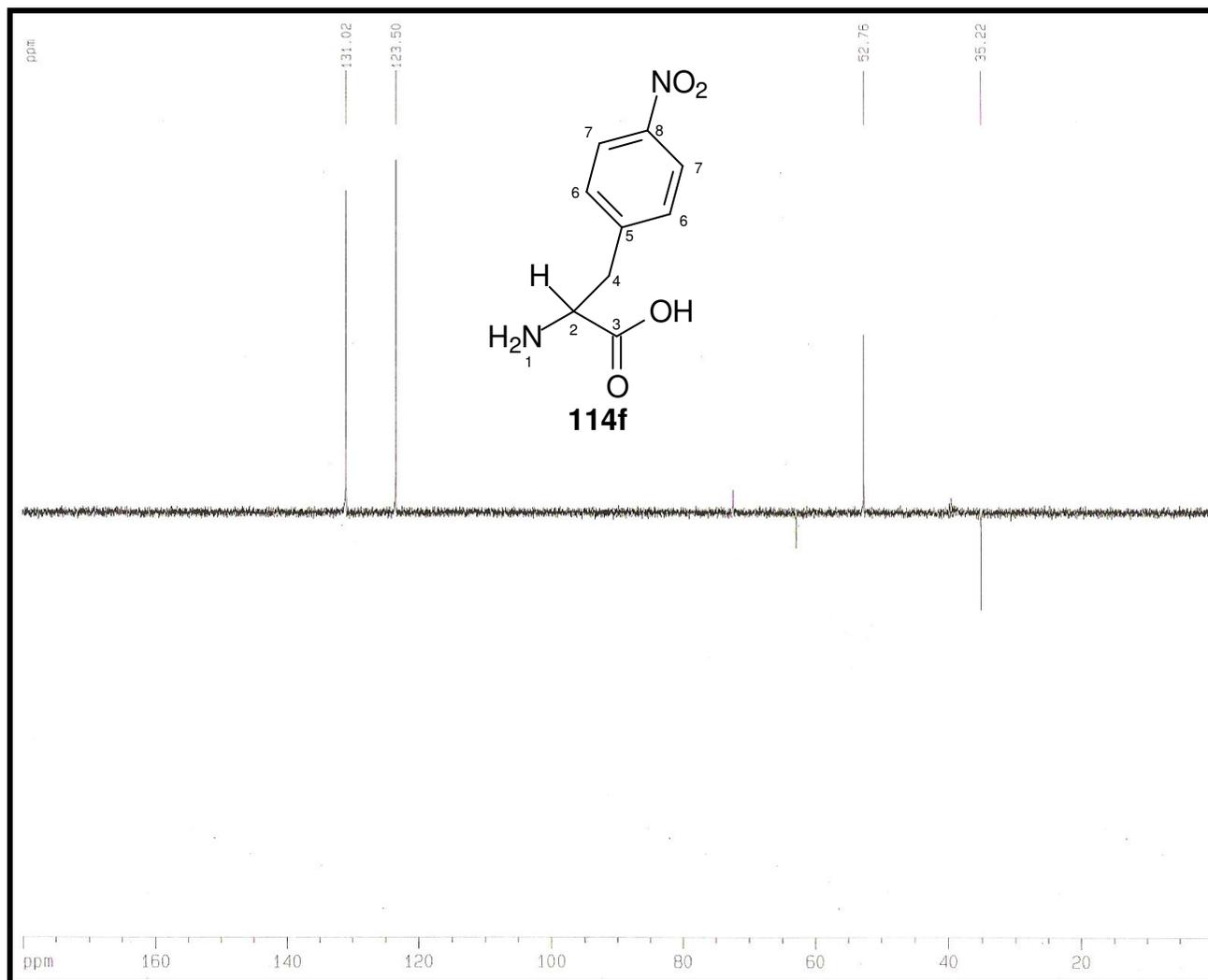


Figura 89: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, DMSO) de **114f**.

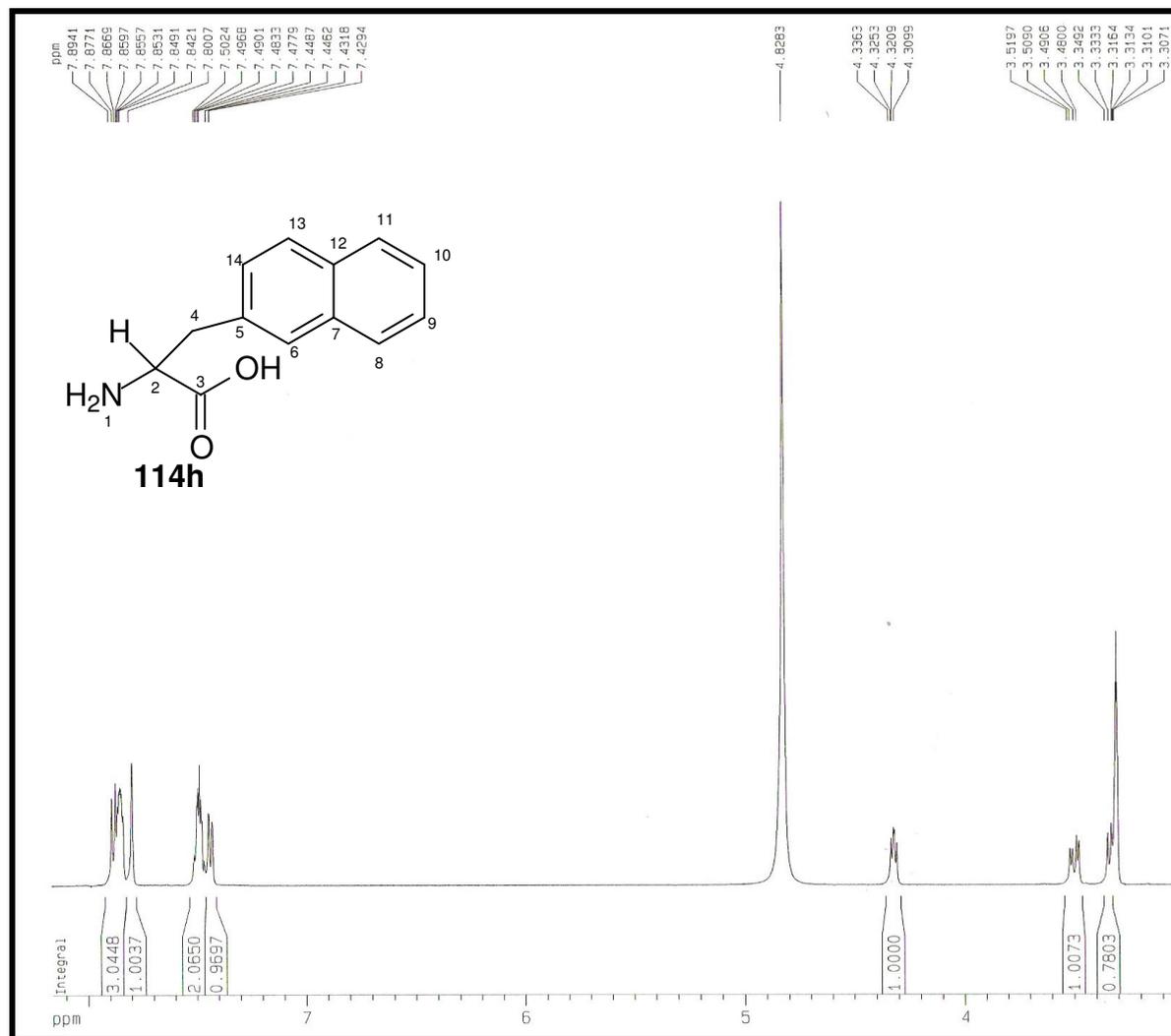


Figura 90: Espectro de RMN ^1H (500MHz, MeOD) de **114h**.



Figura 91: Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, MeOD) de **114h**.

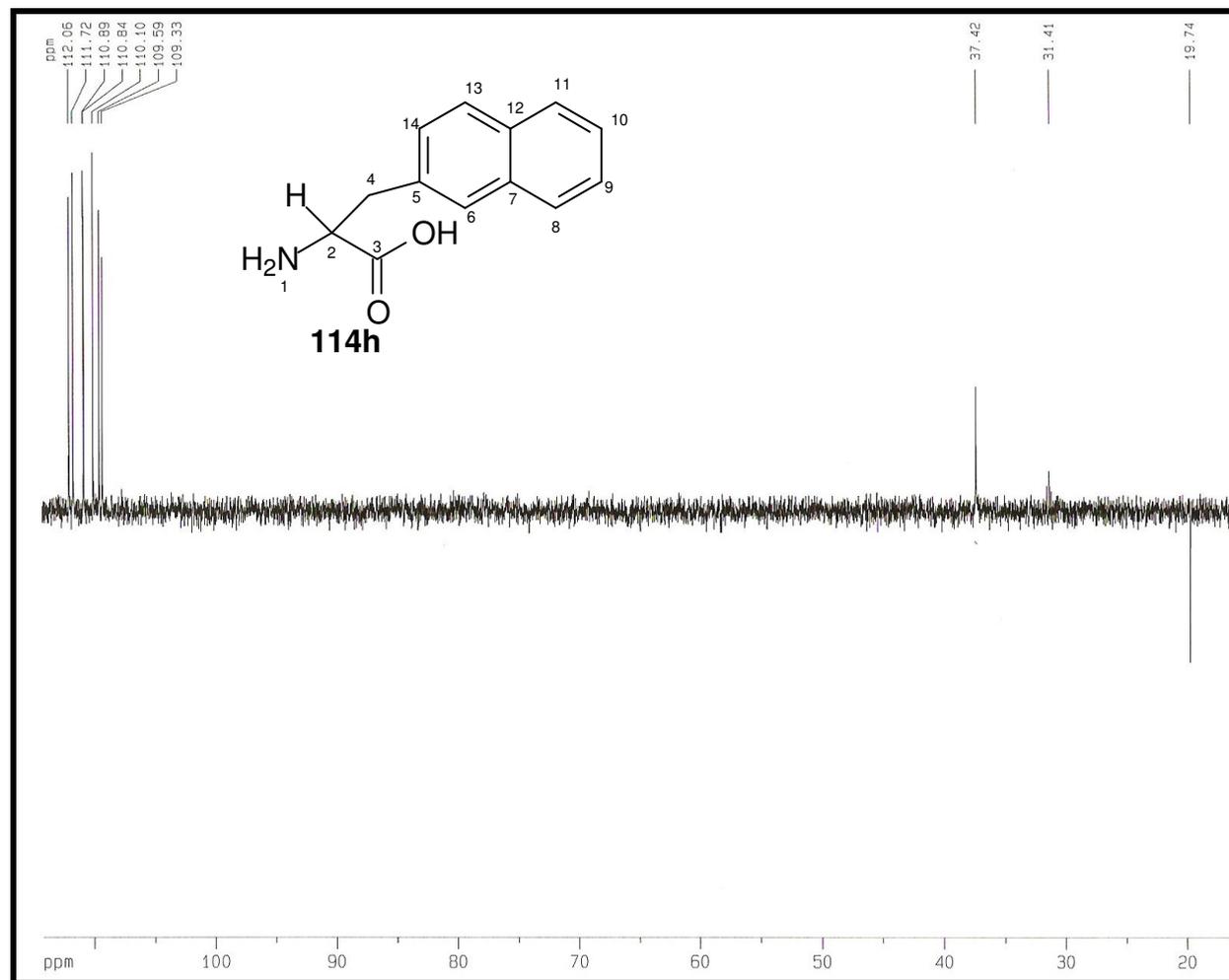


Figura 92: Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, MeOD) de **114h**.

Referências Bibliográficas

1. Makosza, M., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72 (7), 1399-1403.
2. Starks, C. M.; Liotta, C.; *Phase Transfer Catalysis – Principles and techniques*, Academic Press, New York, **1978**.
3. Dehmlov, E. V.; Dehmlov, S. S.; *Phase Transfer Catalysis*, 3rd Ed. Verlag Chemie Weinheim, **1993**.
4. Goldberg, Y.; *Phase Transfer Catalysis – Selected Problems and Applications*, Gordon and Brech, Yverdon, Reading, **1992**.
5. Makosza, M.; *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 439; Jonczyk, A.; Kwast, A.; Makosza, M.; *Chem. Comm.*, **1977**, 902; Solaro, R.; D'Antone, S.; Chielline, E.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4179; Makosza, M.; Krylova, I., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6395.
6. Chidambaram, M.; Sonavane, S. U.; de la Zerda, J.; Sasson, Y.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7696-7701.
7. Jarrouse, J.; *Compt. Rend. Acad. Sci. Ser.*, 232, 1424, **1951**.
8. O' Donnell, M.; Boniece, J.; e Earp, S., *Tetrahedron Lett.*, 2641, **1978**.
9. O' Donnell, M.; Eckrich, T.; *Tetrahedron Lett.*, 4625, **1978**.
10. Brown, J. M.; Davies, S. G.; *Nature*, 342, 631, **1989**.
11. Mackie, R. K.; Smith, D. M.; *Guidebook to Organic Synthesis*, Logman London, New York, **1982**.
12. Lucchese, A. M.; Marzorati, L.; *Química Nova*, 23 (5), 641-652, **2000**.
13. Crick, D.; Halpen, M.; *Industrial Phase-Transfer Catalysis*, 17, 1-15, **2003**.
14. Maruoka, K.; Ooi, T; *Angew. Chem.*, 46, 4222-4266, **2007**.
15. Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 446, **1984**.

16. Hughes, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Shoenewaldt, E.F.; Grabowski, E. J. J.; *J. Org. Chem.*, 52, 4745, **1987**.
17. Bhattacharya, A.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock; *Angew. Chem.*, 98, 442, **1986**.
18. Ducry, L.; Diederich, F.; *Helv. Chim. Acta*, 82, 981, **1999**.
19. Lee, T. B. K.; Wong, G. S. K.; *J. Org. Chem.*, 56, 872, **1991**.
20. Lee, J. H.; Yoo, M. S.; Jung, J. H.; Jew, S.; Park, H.; Jeong, *Tetrahedron*, (2007), doi:10.1016/j.tet.2007.05.076.
21. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 2353, **1989**.
22. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Bruder, W. A.; Jacobsen, K.; LeClef, B.; Polt, R. L.; Boldwell, F. G.; Mrozack, S. R.; Cripe, T. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 8520, **1988**.
23. O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C.; *Tetrahedron*, 50, 4507, **1988**.
24. Lygo, B.; Wainwright, P. G.; *Tetrahedron Lett.*, 38, 8595, **1997**.
25. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 12414, **1997**.
26. Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A.; *Tetrahedron Lett.*, 43, 8015, **2002**.
27. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 6519, **1999**.
28. Ooi, T.; Takenchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5228, **2000**.
29. Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, K.; *Tetrahedron Lett.*, 41, 8339, **2000**.
30. Jew, S.; Yoo, M. S.; Jeong, B.S.; Park, Y.; Park, H.; *Org. Lett.*, 4, 4245, **2002**.

31. Guillena, G.; Kreiter, R.; van de Coevering, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, P.; Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 3705, **2003**.
32. Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S.; *Tetrahedron Lett.*, 42, 4645, **2001**.
33. Park, H.; Jeong, B. S.; Yoo, M. S.; Lee, J. H.; Park, M.; Kim, M. G.; Jew, S.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 3497, **2003**.
34. Park, H.; Jeong, B. S.; Yoo, M. S.; Lee, J. H.; Park, M.; Lee, Y. J.; Kim, M. J.; Jew, S.; *Angew. Chem.*, 41, 16, 3036, **2002**.
35. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 927, **2002**.
36. Hashimoto, T.; Maruoka, K.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 3313, **2003**.
37. Shirakawa, S.; Yamamoto, K.; Kitamura, M.; Ooi, T.; Maruoka, K.; *Angew. Chem.*, 44, 625, **2005**.
38. Ooi, T.; Uematsu, Y.; Kameda, M.; Maruoka, K.; *Angew. Chem.*, 41 (9), 1551, **2002**.
39. Hashimoto, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 1599, **2003**.
40. Kano, T.; Konishi, S.; Shirakawa, S.; Maruoka, K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 1243, **2004**.
41. Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K.; *Angew. Chem.*; 44, 1549, **2005**.
42. Han, Z.; Yamaguchi, Y.; Kitamura, M.; Maruoka, K.; *Tetrahedron Lett.*, 46, 8555, **2005**.
43. Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K.; *Angew. Chem.*, 41(15), 2832, **2002**.

44. Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.*, 43, 9539, **2002**.
45. O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R.; *Tetrahedron Lett.*, 39, 8775, **1998**.
46. O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S.; *Tetrahedron*, 55, 6347, **1999**.
47. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 11, 3277, **2000**.
48. Thierry, B.; Plaquevent, J. C.; Cahard, D.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, 983, **2001**.
49. Thierry, B.; Plaquevent, J. C.; Cahard, D.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 1671, **2003**.
50. Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J. C.; Cahard, D.; *Synthesis*, 1742, 2001.
51. Danelli, T.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 461, **2003**.
52. Shirakawa, S.; Tanaka, Y.; Maruoka, K.; *Org. Lett.*, 6, 1429, **2004**.
53. Kitamura, M.; Arimura, Y.; Shirakawa, S.; Maruoka, K.; *Tetrahedron Lett.*, 49, 2026, **2008**.
- 53a. Cardillo, G. and Tomasini, C.; *Chem. Soc. Rev.*; 117, **1996**.
54. Cheng, L.; Goodwin, C. A.; Schully, M. F.; Kakkar, V. V.; Claeson, G.; *J. Med. Chem.*, 35, 3364, **1992**.
55. Líns, F. F. T.; Tese de Doutorado, Depto. de Química Orgânica e Inorgânica, UFC, **2005**.
56. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 1214, (Supplementary Material), **1997**.