

João Montargil Aires de Sousa

Síntese de N-Arilaziridinas Quirais

Lisboa

1997

- nº archivo
- "copyright"

João Montargil Aires de Sousa

Síntese de N-Arilaziridinas Quirais

Dissertação apresentada para obtenção do
Grau de Doutor em Química,
especialidade de Química Orgânica,
pela Universidade Nova de Lisboa,
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Lisboa
1997

À Luisa

Aos meus Pais

Agradecimentos

Ao Professor Doutor S. Prabhakar e à Professora Doutora Ana Lobo, orientador e co-orientadora desta Tese. Pela excelência da orientação científica. Pelo exemplo de entusiasmo, criatividade e profunda sabedoria. Pela amizade com que desde o início me distinguiram e honraram. E pela largueza de horizontes que fez da passagem pelo seu grupo muito mais do que este livro encerra.

À Doutora Manuela Pereira, à Doutora Paula Branco, à Doutora Ana Lourenço e à Doutora Luisa Ferreira. Pelos conselhos, proveitosas discussões e pela alegria e simpatia que sempre imprimiram ao ambiente de trabalho.

Ao Doutor Carlos Afonso por toda a ajuda que me deu, nomeadamente na determinação de excessos enantioméricos, com a generosidade e saber que lhe são característicos.

Ao Doutor Jorge Lampreia, companheiro da aventura cibernética que acompanhou a actividade de investigação.

Ao Doutor Henry Rzepa do Imperial College of Science Technology and Medicine (Londres) por me ter recebido durante um mês no seu grupo e por ter possibilitado a realização de análises elementares e de espectrometria de massa de alta resolução. Ao Doutor David Williams, também do Imperial College (Londres), pela análise de cristalografia de raios X.

À Dra. Marta Corvo pela colaboração prestada na aziridinação de olefinas quirais.

À Dra. Rosário Caras Altas pela dedicação e competência postas no serviço de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

A Margarida Patrício e Fernanda Alves pelo apoio sempre prestável na actividade do laboratório.

À JNICT pelo financiamento do trabalho através da Bolsa de Doutoramento 2658/93 dos Programas Ciência e Praxis XXI.

Aos meus Pais por continuamente me terem incentivado.

À Luisa por ter vivido comigo este projecto.

Resumo

Foi estudada a verificação de enantioselectividade ou diastereoselectividade na síntese de aziridinas a partir de olefinas electrodeicientes e ácidos N-aril-hidroxiâmicos na presença de uma base.

A aziridinação das olefinas quirais acrilato de (-)-8-fenilmentol e acrilato de (-)-2,5-sultamabornano deu origem a excessos diastereoisoméricos inferiores a 50%. Num dos casos foi possível separar os dois diastereoisómeros e, após metanólise, obter cada uma das carbometoxi-aziridinas respectivas (enantioméricas) enantiomericamente puras.

Foram testados ácidos N-fenil-hidroxiâmicos quirais derivados do ácido de-hidroabiético, ácido canfânico e ácido de Mosher tendo ocorrido aziridinação apenas com os dois primeiros e com e.e. não superior a 18%.

A utilização de reagentes não quirais num meio heterogéneo (base aquosa / solvente orgânico) com catálise de transferência de fase quiral por sais quaternários de cinchonina permitiu obter aziridinas com e.e. até 62%. Foram estudados os factores que influenciam a reacção, nomeadamente as estruturas da olefina, ácido hidroxiâmico e catalisador, tipo de base, solvente e temperatura. Observou-se nomeadamente que os sais de cinchonidina dão origem aos mesmos enantiómeros maioritários. Foi proposto um modelo explicativo das enantioselectividades observadas, no qual é essencial a intervenção do grupo vinilo do catalisador.

Cristalografia de raios X de uma aziridina derivada do acrilato de (-)-2,5-sultamabornano permitiu deduzir a configuração absoluta da carbometoxi-aziridina obtida a partir dela, por metanólise, assim como de outras carbometoxi-, carboetoxi- e carboterbutoxi-aziridinas, com base em considerações mecanísticas, rotação óptica e espectroscopia de ^1H RMN com complexos quirais de lantanídeos.

Abstract

The enantioselectivity or diastereoselectivity in the aziridination of electron-deficient olefins by N-aryl-hydroxamic acids in the presence of a base was explored.

Aziridination of the chiral olefins (-)-8-phenylmenthol acrylate and (-)-2,5-sultambornane acrylate was achieved with d.e. lower than 50%. In one particular case both diastereoisomers were isolated and methanolized yielding both enantiomeric carbomethoxyaziridines in enantiomerically pure form.

Chiral N-phenyl-hydroxamic acids obtained from dehydroabiatic acid, canfanic acid and Mosher acid were also examined. Only the first two yielded aziridine and in e.e. inferior to 19%.

Chiral phase-transfer catalysis by quaternary salts of cinchonine in a heterogeneous medium (organic phase / aqueous base) involving non-chiral reagents allowed the isolation of aziridines with e.e. up to 62%. The various factors that influence the reaction were studied, namely the structure of olefin, hydroxamic acid and catalyst, base, solvent and temperature. It was observed that cinchonidine salts give the same major enantiomer. A model that explains the observed enantioselectivity was proposed.

X-ray crystallography of an aziridine derived from (-)-2,5-sultambornane acrylate provided the absolute configuration of the carbomethoxyaziridine obtained by its methanolysis. The result was extrapolated to other carbomethoxy, carboethoxy and carbotertbutoxyaziridines on the basis of mechanistic considerations, optical rotations and ^1H NMR spectroscopy with chiral lanthanide shift reagents.

Abreviaturas

Ac	- acetilo
acac	- 2,4-pentanodiona
Act	- ativador
aq.	- aquoso
Ar	- arilo
Bn	- benzilo
Bu	- butilo
t-Bu	- terbutilo
BuLi	- butil-lítio
°C	- grau Celsius
¹³ C RMN	- ressonância magnética nuclear de carbono 13
cat.	- catalisador
Cbz	- benziloxicarbonilo
c.c.f.	- cromatografia em camada fina
c.c.p.	- cromatografia em camada preparativa
CTFQ	- catálise de transferência de fase quiral
d	- dia; duplete
dd	- duplete de duplete
DCC	- N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DEAD	- azodicarboxilato de dietilo
DMAP	- 4-(dimetilamino)piridina
DMF	- dimetilformamida
DMSO	- dimetilsulfóxido
e.d.	- excesso diastereoisomérico
e.e.	- excesso enantiomérico
eq.	- equivalente
Et	- etilo
Exp.	- experiência
f	- forte
fr	- fraca
g	- grama
GC	- cromatografia gasosa
GEA	- grupo electroattractor
h	- hora
¹ H RMN	- ressonância magnética nuclear de próton
hfc	- Tris [3-(heptafluoropropilhidroximetileno)canforato]

HPLC	- cromatografia líquida de alta pressão
Hz	- Hertz
IV	- infravermelho
J	- constante de acoplamento
l	- litro; larga (em espectroscopia de infravermelho)
LDA	- di-isopropilamidato de lítio
lit.	- literatura
m	- metro; multipeto (em espectroscopia de ressonância magnética nuclear)
M	- mole por litro
M ⁺	- íon molecular
Me	- metilo
MHz	- megahertz
Ms	- metilsulfonilo (mesilo)
min	- minuto
mmol	- milimole
mol	- mole
m/z	- razão massa / carga (em espectrometria de massa)
NOESY	- espectroscopia de efeito Overhauser nuclear
Nu	- nucleófilo
p.e.	- ponto de ebulição
p.f.	- ponto de fusão
p.f. (dec.)	- ponto de fusão com decomposição
Ph	- fenilo
ppm	- partes por milhão
Pr	- propilo
i-Pr	- isopropilo
q	- quarteto
R	- grupo alquilo, aralquilo ou arilo
Ref.	- referências bibliográficas
Rf	- factor de retenção (em cromatografia)
RMN	- ressonância magnética nuclear
s	- singleto; segundo
sl	- singleto largo
S _N 2	- substituição nucleófila bimolecular
t	- tripleto
t.a.	- temperatura ambiente
tfc	- Tris [3-(trifluorometilhidroximetileno)canforato]
THF	- tetrahidrofurano

TMS	- tetrametilsilano
Tol	- tolo
Tr	- trifenilmetilo (trilo)
Ts	- <i>p</i> -tolilsulfonilo (tosilo)
UV	- ultravioleta
$[\alpha]_D$	- rotação óptica específica
δ	- desvio químico em partes por milhão relativamente a tetrametilsilano
Δ	- aquecimento
η	- rendimento
λ	- comprimento de onda
ν_{\max}	- frequência do máximo de uma banda de absorção (em espectroscopia de infravermelho)

Índice de Matérias

	Pág.
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	1
I.1. QUIRALIDADE QUÍMICA: CRIAÇÃO E EVOLUÇÃO	2
I.2. PREPARAÇÃO DE AZIRIDINAS QUIRAIS.....	5
<i>I.2.1. A partir de substratos quirais.....</i>	<i>7</i>
I.2.1.1. via epóxidos e aminoálcoois quirais	7
I.2.1.2. via 1,2-diois quirais	10
I.2.1.3. via ciano-hidrinas quirais.....	11
I.2.1.4. via azirinas quirais.....	11
<i>I.2.2. A partir de auxiliares quirais.....</i>	<i>12</i>
I.2.2.1. por aziridinação de olefinas quirais	12
I.2.2.2. por aziridinação de iminas quirais.....	14
I.2.2.3. por aziridinação de um enolato quiral.....	14
<i>I.2.3. A partir de reagentes quirais</i>	<i>15</i>
I.2.3.1. por aziridinação de olefinas proquirais.....	15
I.2.3.2. por aziridinação de iminas proquirais	16
<i>I.2.4. Por catálise assimétrica não enzimática.....</i>	<i>16</i>
I.2.4.1. Aziridinação de olefinas proquirais	17
I.2.4.2. Aziridinação de iminas proquirais.....	18
<i>I.2.5. Por métodos enzimáticos</i>	<i>19</i>
<i>I.2.6. Por resolução não-enzimática de racematos.....</i>	<i>20</i>
I.3. CATÁLISE ASSIMÉTRICA DE TRANSFERÊNCIA DE FASE.....	22
<i>I.3.1. Alquilação de enolatos proquirais.....</i>	<i>22</i>
Síntese de α -aminoácidos.....	24
<i>I.3.2. Adição de Michael a uma olefina proquiral</i>	<i>25</i>
<i>I.3.3. α-Oxidação de cetonas por O₂</i>	<i>25</i>
<i>I.3.4. Síntese de aminas primárias por alquilação de iminas.....</i>	<i>27</i>
<i>I.3.5. Epoxidação de olefinas.....</i>	<i>27</i>
<i>I.3.6. Outros exemplos.....</i>	<i>29</i>
I.4. AZIRIDINAÇÃO POR N-ACIL-ARIL-HIDROXILAMINAS	31

CAPÍTULO II - RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
II.1. PREÂMBULO.....	36
II.2. SÍNTESE DE N-ARIL-HIDROXILAMINAS.....	38
II.3. SÍNTESE DE ÁCIDOS N-ARIL-HIDROXÂMICOS NÃO QUIRAIS	39
II.3. SÍNTESE DE AZIRIDINAS RACÊMICAS.....	41
II.4. AZIRIDINAÇÃO DE OLEFINAS QUIRAIS	50
II.4.1. Acrilato de (-)-8-fenilmentol.....	51
II.4.2. N-acriloil-2,10-sultama-bornano.....	57
II.5. UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS N-ARIL-HIDROXÂMICOS QUIRAIS	71
II.6. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE ENANTIOSELECTIVA	85
II.6.1. Variação na olefina.....	90
II.6.2. Variação no ácido hidroxâmico.....	94
II.6.3. Aziridinação por N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina.....	97
II.6.4. Utilização de diferentes solventes orgânicos.....	98
II.6.5. Utilização de diferentes bases e em diferentes concentrações.....	100
II.6.6. Utilização de diferentes catalisadores.....	102
II.6.6.1. Sais quaternários de cinchonina e cinchonidina	102
II.6.6.2. Ciclodextrinas.....	110
II.6.6.3. Poli-D-alanina	112
II.6.7. Proposta de um mecanismo de enantioselectividade na reacção catalisada por sais quaternários.....	114
II.7. TENTATIVAS DE AZIRIDINAÇÃO ENANTIOSELECTIVA ATRAVÉS DE UM LIGANDO QUIRAL DA BASE.....	118
II.8. CONCLUSÕES.....	121
 CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL	 124
III.1. PREÂMBULO	125
III.2. SÍNTESES PRÉVIAS	129
III.2.1. Síntese de N-aril-hidroxilaminas.....	129
III.2.1.1. Síntese de N-fenil-hidroxilamina.....	129
III.2.1.2. Síntese de N-3-(bromofenil)hidroxilamina	129
III.2.1.3. Síntese de N-(4-nitrofenil)hidroxilamina.....	130

<i>III.2.2. Síntese de ácidos N-aril-hidroxiâmicos</i>	130
III.2.2.1. Síntese geral de ácidos hidroxiâmicos a partir de cloretos de ácido e hidroxilaminas.....	130
III.2.2.2. Síntese do ácido N-fenil-de-hidroabiato-hidroxiâmico	132
III.2.2.3. Síntese do ácido (R)-N-fenil- α -metóxi- α -trifluometil-fenilaceto-hidroxiâmico	133
<i>III.2.3. Síntese de O-pivaloíl-N-fenil-hidroxilamina</i>	133
<i>III.2.4. Síntese de olefinas electrodeficientes</i>	134
III.2.4.1. Síntese de fumarato de di-t-butilo.....	134
III.2.4.2. Síntese de O-acriiloíl-8-fenil-mentol.....	135
III.2.4.3 Síntese de N-acriiloíl-2,10-sultama-bornano	135
<i>III.2.5. Síntese de sais quaternários de cinchonina e cinchonidina</i>	136
III.2.5.1. Preparação de brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio.....	136
III.2.5.2. Preparação de cloreto de N-4-(nitrobenzil)cinchonínio	137
III.2.5.3. Preparação de brometo de N-benzil-cinchonínio	138
III.2.5.4. Preparação de brometo de N-(3-nitrobenzil)cinchonínio	138
III.2.5.5. Preparação de cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio.....	139
<i>III.2.5. Síntese de benzalanilina</i>	140
III.3. SÍNTESE DE N-ARIL-2-CARBOAZIRIDINAS RACÉMICAS A PARTIR DE	
ÁCIDOS N-ARIL-HIDROXIÂMICOS E OLEFINAS ELECTRODEFICIENTES	141
<i>III.3.1. Método geral</i>	141
III.3.1.1. 2-carboetoxi-1-fenilaziridina	141
III.3.1.2. 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina	141
III.3.1.3. 2-carboterbutoxi-1-(3'-bromofenil)aziridina	142
III.3.1.4. 2-carboterbutoxi-1-(4'-bromofenil)aziridina	142
<i>III.3.2. Síntese de 2-benzoíl-1,3-difenilaziridina</i>	143
<i>III.3.3. Síntese de 1-fenil-2-sulfonilfenilaziridina</i>	143
<i>III.3.4. Estudo do efeito do ião metálico da base</i>	144
III.3.4.1. NaH como base.....	144
III.3.4.2. KH como base.....	144
III.4. AZIRIDINAÇÃO DE OLEFINAS QUIRAIS	145
<i>III.4.1. Aziridação de O-acriiloíl-8-fenil-mentol</i>	145
<i>III.4.2. Aziridação de N-acriiloíl-2,10-sultama-bornano</i>	146
III.4.2.1. Por ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos	146
III.4.2.2 Por bromação, eliminação e ataque de anilina (método de Garner).....	148
III.5. AZIRIDINAÇÃO DE ACRILATOS DE ALQUILO POR	
ÁCIDOS HIDROXIÂMICOS QUIRAIS	151
<i>III.5.1. Pelo ácido N-fenil-de-hidroabiato-hidroxiâmico</i>	151
III.5.1.1. Aziridação de acrilato de etilo	151
III.5.1.2. Aziridação de acrilato de t-butilo	151

<i>III.5.2. Pelo ácido N-fenilcanfano-hidroxiâmico</i>	152
III.5.2.1. Aziridinação de acrilato de etilo	152
III.5.2.2. Aziridinação de acrilato de t-butilo	152
<i>III.5.3. Tentativas de aziridinação que não deram aziridina</i>	152
III.5.3.1. Pelo ácido (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilaceto-hidroxiâmico	152
III.6. AZIRIDINAÇÃO DE OLEFINAS COM CATÁLISE ASSIMÉTRICA	
DE TRANSFERÊNCIA DE FASE	154
<i>III.6.1. Método geral</i>	154
<i>III.6.2. Utilização de diferentes ácidos hidroxiâmicos</i>	154
III.6.2.1. Utilização de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico	154
III.6.2.2. Utilização de ácido N-(3-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico	155
III.6.2.3. Utilização de ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico	155
III.6.2.4. Utilização de ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico	156
III.6.2.5. Utilização de ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico.....	156
III.6.2.6. Utilização de ácido N-fenilbenzo-hidroxiâmico.....	156
III.6.2.7. Tentativa de síntese de 2-carboterbutoxi 1-(4'-nitrofenil)aziridina.....	157
<i>III.6.3. Aziridinação por N-fenil-O-pivaloíl-hidroxiilamina</i>	158
<i>III.6.4. Aziridinação de diferentes olefinas</i>	158
III.6.4.1. Aziridinação de acrilato de metilo.....	158
III.6.4.2. Aziridinação de acrilato de etilo	159
III.6.4.3. Aziridinação de fenilvinilsulfóxido	159
III.6.4.4. Aziridinação de <i>trans</i> -benzilideneacetofenona (ou <i>trans</i> -chalcona)	160
III.6.4.5. Aziridinação de fenilvinilsulfona.....	160
<i>III.6.5. Utilização de diferentes catalisadores</i>	162
III.6.5.1. Catálise por brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio	162
III.6.5.2. Catálise por cloreto de N-(4-nitrobenzil)cinchonínio.....	162
III.6.5.3. Catálise por brometo de N-benzilcinchonínio	162
III.6.5.4. Catálise por cloreto de N-benzilcinchonínio.....	163
III.6.5.5. Catálise por cloreto de N-benzilcinchonidínio.....	163
III.6.5.6. Catálise por brometo de N-(3-nitrobenzil)cinchonínio	163
III.6.5.7. Catálise por cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio.....	164
III.6.5.8. Catálise por poli-D-alanina.....	164
III.6.5.9. Catálise por ciclodextrinas.....	165
<i>III.6.6. Utilização de diferentes solventes orgânicos</i>	165
a) Benzeno	166
b) Ciclo-hexano	166
c) Diclorometano.....	166
d) Éter etílico.....	167

e) Sem solvente orgânico	167
<i>III.6.7. Utilização de diferentes bases e em diferentes concentrações.....</i>	<i>168</i>
III.6.7.1. LiOH 11%.....	168
III.6.7.2. KOH sólido	168
III.6.7.3. KOH 41%	168
III.6.7.4. Ca(OH) ₂ sólido	169
III.6.7.5. NaOH 20%.....	169
III.6.7.6. NaOH 9%.....	169
<i>III.6.8. Influência da temperatura e ultra-sons</i>	<i>170</i>
III.6.8.1. Aziridinação a 0°C.....	170
III.6.8.2. Aziridinação com agitação por ultra-sons	170
<i>III.6.9. Influência de alterações complementares no protocolo experimental</i>	<i>171</i>
III.6.9.1. Quantidade de base.....	171
III.6.9.2. Adição lenta de olefina.....	171
III.6.9.3. Sem adição suplementar de catalisador.....	171
<i>III.6.10. Ensaio visando alguma elucidação mecanística do processo</i>	<i>172</i>
III.6.10.1. Tentativas de aziridinação na ausência de catalisador	172
III.6.10.2. Conservação do e.e. de aziridinas no meio reaccional típico.....	173
III.7. TENTATIVAS FRUSTRADAS DE AZIRIDINAÇÃO ENANTIOSELECTIVA.	
ESPARTEÍNA COMO EVENTUAL LIGANTE QUIRAL DA BASE.....	174
<i>III.7.1. Usando NaH como base</i>	<i>174</i>
<i>III.7.2. Usando LiH como base.....</i>	<i>174</i>
APÊNDICE.....	175
BIBLIOGRAFIA.....	199

Indice de Figuras

	Pág.
<i>Figura I.1.</i>	5
<i>Figura I.2.</i>	5
<i>Figura I.3.</i>	23
<i>Figura I.4.</i>	26
<i>Figura II.1.</i>	51
<i>Figura II.2.</i>	57
<i>Figura II.3.</i>	61
<i>Figura II.4.</i>	72
<i>Figura II.5.</i>	78
<i>Figura II.6.</i>	79
<i>Figura II.7.</i>	80
<i>Figura II.8.</i>	109
<i>Figura II.9.</i>	115
<i>Figura II.10.</i>	116
<i>Figura II.11.</i>	119

Índice de Esquemas

	Pág.
<i>Esquema 1.1</i>	2
<i>Esquema 1.2</i>	7
<i>Esquema 1.3</i>	8
<i>Esquema 1.4</i>	8
<i>Esquema 1.5</i>	9
<i>Esquema 1.6</i>	9
<i>Esquema 1.7</i>	10
<i>Esquema 1.8</i>	11
<i>Esquema 1.9</i>	11
<i>Esquema 1.10</i>	13
<i>Esquema 1.11</i>	14
<i>Esquema 1.12</i>	15
<i>Esquema 1.13</i>	15
<i>Esquema 1.14</i>	16
<i>Esquema 1.15</i>	17
<i>Esquema 1.16</i>	18
<i>Esquema 1.17</i>	18
<i>Esquema 1.18</i>	19
<i>Esquema 1.19</i>	20
<i>Esquema 1.20</i>	21
<i>Esquema 1.21</i>	23
<i>Esquema 1.22</i>	24
<i>Esquema 1.23</i>	25
<i>Esquema 1.24</i>	26
<i>Esquema 1.25</i>	27
<i>Esquema 1.26</i>	28
<i>Esquema 1.27</i>	28
<i>Esquema 1.28</i>	31
<i>Esquema 1.29</i>	32
<i>Esquema 1.30</i>	32
<i>Esquema 1.31</i>	33
<i>Esquema 1.32</i>	33

<i>Esquema II.1</i>	36
<i>Esquema II.2</i>	37
<i>Esquema II.3</i>	39
<i>Esquema II.4</i>	41
<i>Esquema II.5</i>	50
<i>Esquema II.6</i>	52
<i>Esquema II.7</i>	52
<i>Esquema II.8</i>	54
<i>Esquema II.9</i>	56
<i>Esquema II.10</i>	56
<i>Esquema II.11</i>	57
<i>Esquema II.12</i>	58
<i>Esquema II.13</i>	59
<i>Esquema II.14</i>	62
<i>Esquema II.15</i>	66
<i>Esquema II.16</i>	67
<i>Esquema II.17</i>	68
<i>Esquema II.18</i>	70
<i>Esquema II.19</i>	71
<i>Esquema II.20</i>	73
<i>Esquema II.21</i>	78
<i>Esquema II.22</i>	79
<i>Esquema II.23</i>	82
<i>Esquema II.24</i>	82
<i>Esquema II.25</i>	83
<i>Esquema II.26</i>	84
<i>Esquema II.27</i>	85
<i>Esquema II.28</i>	87
<i>Esquema II.29</i>	87
<i>Esquema II.30</i>	89
<i>Esquema II.31</i>	91
<i>Esquema II.32</i>	92
<i>Esquema II.33</i>	94
<i>Esquema II.34</i>	97
<i>Esquema II.35</i>	99
<i>Esquema II.36</i>	111
<i>Esquema II.37</i>	113
<i>Esquema II.38</i>	118
<i>Esquema II.39</i>	119

Capítulo I

Introdução

1.1. Quiralidade química: criação e evolução

A obtenção de produtos quirais não racémicos tem sido nos últimos 30 anos um dos objectivos mais importantes e melhor sucedidos em Química, particularmente na Química Orgânica.

Razão principal desta necessidade é o facto de os seres vivos em geral e o Homem, em particular, serem sistemas quirais. Ora, os sistemas quirais (e só estes) são capazes de distinguir um objecto quiral do seu enantiómero e, por isso muitas vezes, enantiómeros opostos têm propriedades completamente diferentes na sua interacção com os organismos vivos. Talvez o caso mais dramático seja o da talidomida, comercializada nos anos 60 como medicamento com efeito tranquilizante e que, pouco tempo depois, foi retirado do mercado por provocar mal formações em fetos, quando utilizado por grávidas. E a causa reside precisamente na quiralidade:¹ a talidomida é uma molécula quiral, que foi vendida como mistura racémica e, enquanto o enantiómero R funciona como tranquilizante, o enantiómero S tem consequências catastróficas no desenvolvimento fetal.

São assim cada vez mais apertadas as exigências legais quanto à pureza óptica dos produtos quirais comercializados e cada vez mais é essencial a disponibilidade de uma grande variedade de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas para as indústrias farmacêutica, agroquímica e alimentar.

Por outro lado, a produção e comercialização de misturas racémicas nos casos em que só um dos enantiómeros tem as propriedades desejadas (sendo o outro inofensivo) representa um desperdício de 50%, que pode ser evitado pela utilização de um processo assimétrico.

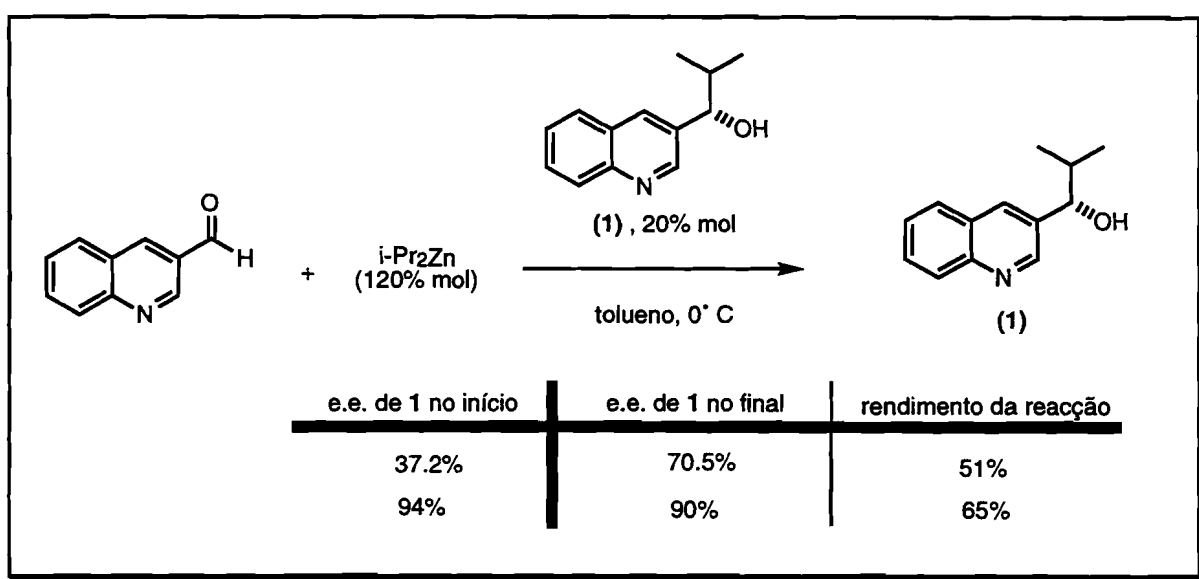
Um outro aspecto fascinante intimamente relacionado com a produção da quiralidade é a **origem da vida**. A vida tal como a conhecemos na Terra assenta, entre outras, em duas famílias químicas que são quirais: aminoácidos e carbo-hidratos. As nossas formas de vida tiveram portanto que ser precedidas pelo desenvolvimento da quiralidade química. E as vias que a Natureza usou para **criar** moléculas quirais não racémicas e para, a partir destas, **evoluir** para a enorme variedade quiral que encontramos, poderão hoje ser de extrema utilidade para produzirmos substâncias opticamente activas de forma simples e economicamente vantajosa.

A luz circularmente polarizada tem sido apresentada como um possível elemento físico (quiral) gerador de quiralidade química. Bonner² e Greenberg³ têm defendido uma teoria segundo a qual as moléculas prebióticas quirais teriam tido origem no espaço interestelar, onde a irradiação de misturas orgânicas racémicas pela **luz circularmente polarizada**, emitida por estrelas de neutrões, **teria destruído preferencialmente um dos enantiómeros**

gerando assim um excesso enantiomérico; posteriormente, essa poeira ter-se-ia depositado na Terra durante a passagem do sistema solar por nuvens interestelares e através da colisão de cometas (onde existem poeiras interestelares) com a Terra. Esta teoria tem suporte experimental tendo sido possível, nomeadamente, a obtenção de um excesso enantiomérico ligeiro (1%) por irradiação, no laboratório, de uma mistura racémica de triptofano com luz ultravioleta circularmente polarizada, em condições que simulam as condições de fotoprocessamento das poeiras interestelares.

Mesmo que os excessos enantioméricos iniciais fossem baixos eles poderiam ser **amplificados** por processos de **catálise enantiosselectiva**. Noyori, que foi um dos pioneiros da catálise assimétrica por complexos organometálicos, observou na adição de alquilzínco a aldeídos proquirais catalisada por aminoálcoois quirais, que era possível obter produto com um e.e. superior ao e.e. do catalisador (amplificação de e.e.).⁴

Mas a situação mais perfeita será aquela em que a amplificação do e.e. ocorra num processo **autocatalítico**.⁵ Isto mesmo foi conseguido recentemente por Soai^{6,7} com elevada eficiência numa reacção de adição de alquilzínco a um aldeído - **Esquema I.1**. Aqui, é a própria molécula quiral formada que catalisa a formação preferencial de outras moléculas iguais a si (e não do seu enantiómero). Foi mesmo possível⁸ com substratos semelhantes, obter produto com 88% de e.e. partindo de catalisador com 2% de e.e. (neste caso o produto obtido numa primeira vez foi utilizado como catalisador numa segunda reacção igual e o processo foi repetido sucessivamente por cinco vezes até alcançar um e.e. de 88%).



Esquema I.1. Exemplo de autocatálise enantiosselectiva com amplificação de quiralidade⁶

Um modelo teórico para a geração espontânea de quiralidade (**síntese assimétrica absoluta**) foi proposto independentemente por Franck e Calvin:⁹ seria um sistema autocatalítico em que uma pequena flutuação estatística de e.e. originaria, por amplificação, um grande e.e. no final. Seria assim criada quiralidade sem intervenção de nenhum elemento quiral mas seria impossível prever à partida qual dos enantiómeros iria ser preferido. Esta é outra possibilidade para a origem da quiralidade biomolecular.

A existência de sistemas deste tipo foi demonstrada experimentalmente em casos envolvendo cristalizações.^{9,10,11} Um exemplo famoso é o de Kondepudi.¹⁰ A cristalização de clorato de sódio em água dá origem a cristais que são quirais apesar das moléculas individualmente não o serem. Quando a cristalização é efectuada sem agitação forma-se um número igual de cristais D e de cristais L mas, quando **na presença de agitação, formam-se cristais exclusivamente de um dos tipos**. Em experiências sucessivas, umas vezes observa-se a formação de cristais D e outras vezes, igualmente frequentes, obtêm-se apenas cristais L. Está aqui envolvido um processo de competição entre o desenvolvimento de estruturas D e L e também um fenómeno de autocatálise.

Mas no estado actual da Química, os métodos sinteticamente úteis para obter produtos quirais consistem na utilização de moléculas enantiomericamente puras que se encontram previamente disponíveis. São fundamentalmente métodos de quatro tipos: transformação química de moléculas quirais, catálise assimétrica não-enzimática, resolução de racematos e métodos enzimáticos.

A secção seguinte mostrará como todas estas quatro vias têm sido usadas para preparar **aziridinas quirais**.

O trabalho de investigação que nesta Tese apresentamos consistiu no desenvolvimento de métodos novos para a síntese de N-arilaziridinas quirais por transformação de produtos quirais (ácidos hidroxâmicos e olefinas) e por catálise assimétrica de transferência de fase.

I.2. Preparação de aziridinas quirais

Aziridinas são moléculas orgânicas constituídas por um anel de três membros saturado em que dois átomos são carbonos e o terceiro é azoto. As aziridinas tornam-se quirais quando existe assimetria no azoto ou em algum dos carbonos (exceptuando naturalmente as estruturas *meso*).

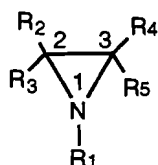


Figura I.1. Aziridina

Nas aminas em geral a **inversão piramidal do azoto** tem uma barreira energética suficientemente baixa para ocorrer rapidamente nas condições de trabalho, impedindo a existência de quiralidade nesse centro. Mas se a dificuldade de ultrapassar esta barreira for aumentada (por elevação da barreira energética e/ou por abaixamento da temperatura) então pode ser possível observar os dois invertómeros como entidades distintas e mesmo isoláveis.

Nas aziridinas, devido à tensão do anel, a barreira energética à inversão piramidal é cerca de 10-15 kcal/mol¹² mais elevada do que nas aminas cíclicas com quatro ou mais membros ou do que nas aminas não cíclicas. Esta barreira varia com os substituintes do anel: aumenta com a electronegatividade ou com a existência de pares electrónicos não partilhados no substituinte do azoto e diminui com a exigência estereoquímica dos substituintes do anel e com a possibilidade de conjugação com o azoto.¹² Por exemplo no caso de N-cloroaziridinas o impedimento à inversão é tão elevado (devido sobretudo aos pares electrónicos não partilhados do cloro) que os dois invertómeros puderam ser separados por cromatografia gasosa.¹³

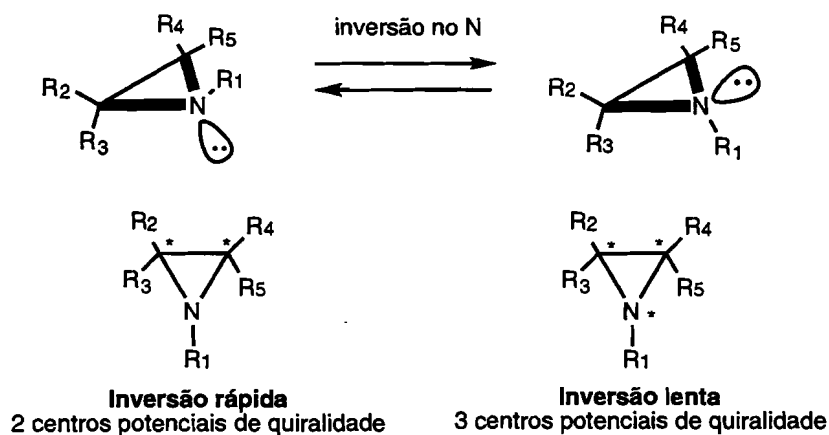


Figura I.2. Inversão lenta vs Inversão rápida no azoto de aziridinas

Nas N-arilaziridinas, a possibilidade de conjugação faz baixar a energia do estado de transição (planar) reduzindo a barreira de inversão em cerca de 5-10 kcal/mol.¹² Uma ilustração disto mesmo, obtida no grupo onde esta Tese foi preparada, é o caso da *trans*-2,3-dicarbometoxi-1-fenilaziridina.¹⁴ Neste caso, se a inversão não fosse rápida à temperatura ambiente (na escala de RMN), os dois grupos acilo não seriam equivalentes no espectro de ¹H RMN, o que não se verifica: os dois grupos metóxido dão origem a um único singuleto.¹⁴ No caso das 1-aril-2,2-dimetilaziridinas determinou-se experimentalmente que a temperatura abaixo da qual os sinais dos invertómeros são distintos em ¹H RMN (temperatura de coalescência) é inferior a -26°C.¹² E para a 1-fenilaziridina foi determinada uma temperatura de coalescência de -60°C.¹⁵ Não é portanto plausível que nas N-arilaziridinas 2-substituídas (com que trabalhamos experimentalmente) a situação seja muito diferente.

Pelas razões invocadas, consideraremos ao longo da Tese que nas N-arilaziridinas não existe assimetria no azoto e que a quiralidade pode apenas ter origem nos carbonos.

Aziridinas quirais opticamente puras ou enriquecidas são compostos de enorme **utilidade**.¹⁶ Foram já utilizadas como substratos para a síntese de variados tipos de produtos como α - e β -aminoácidos naturais e não naturais,¹⁶ alcaloides,¹⁶ antibióticos (aminoaçúcares e β -lactamas),¹⁶ aminoálcoois,¹⁶ pirrolidinas¹⁶ e polímeros.¹⁷ Para além disso foram usadas como auxiliares quirais em sínteses assimétricas altamente diastereosselectivas, e também como ligandos em catalisadores quirais promotores de elevada enantiosselectividade.¹⁶

Neste capítulo fazemos uma revisão dos **métodos existentes para a preparação** de aziridinas quirais. Não pretendemos ser exaustivos mas sim dar uma panorâmica geral ilustrada com os exemplos mais significativos. Para além disso, como foi publicado em 1994 um artigo de revisão¹⁶ precisamente sobre o mesmo assunto, damos sobretudo importância às novidades aparecidas desde então.

Na classificação dos diferentes exemplos da literatura optámos por seguir como critério fundamental o papel que a fonte da quiralidade desempenha no processo: classificámo-los em métodos que usam a) substratos quirais, b) auxiliares quirais, c) reagentes quirais, d) catalisadores quirais não enzimáticos, e) métodos enzimáticos e f) resolução não enzimática.

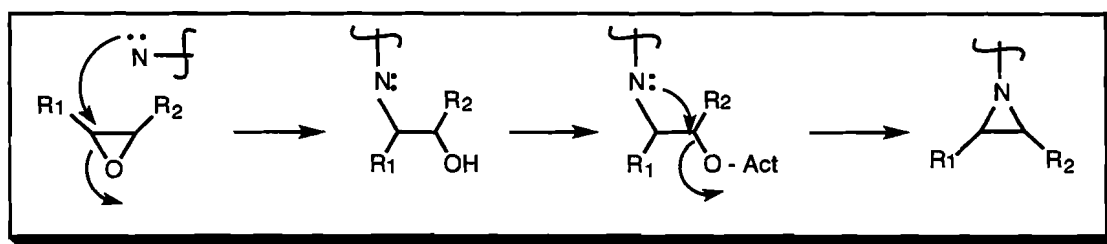
1.2.1. A partir de substratos quirais

Nestes métodos manipulam-se moléculas quirais de partida, através de reacções que não envolvem os centros de quiralidade já existentes ou que os alteram de forma estereoespecífica. As substâncias iniciais são obtidas por síntese assimétrica ou são produtos naturais.

1.2.1.1. via epóxidos e aminoálcoois quirais

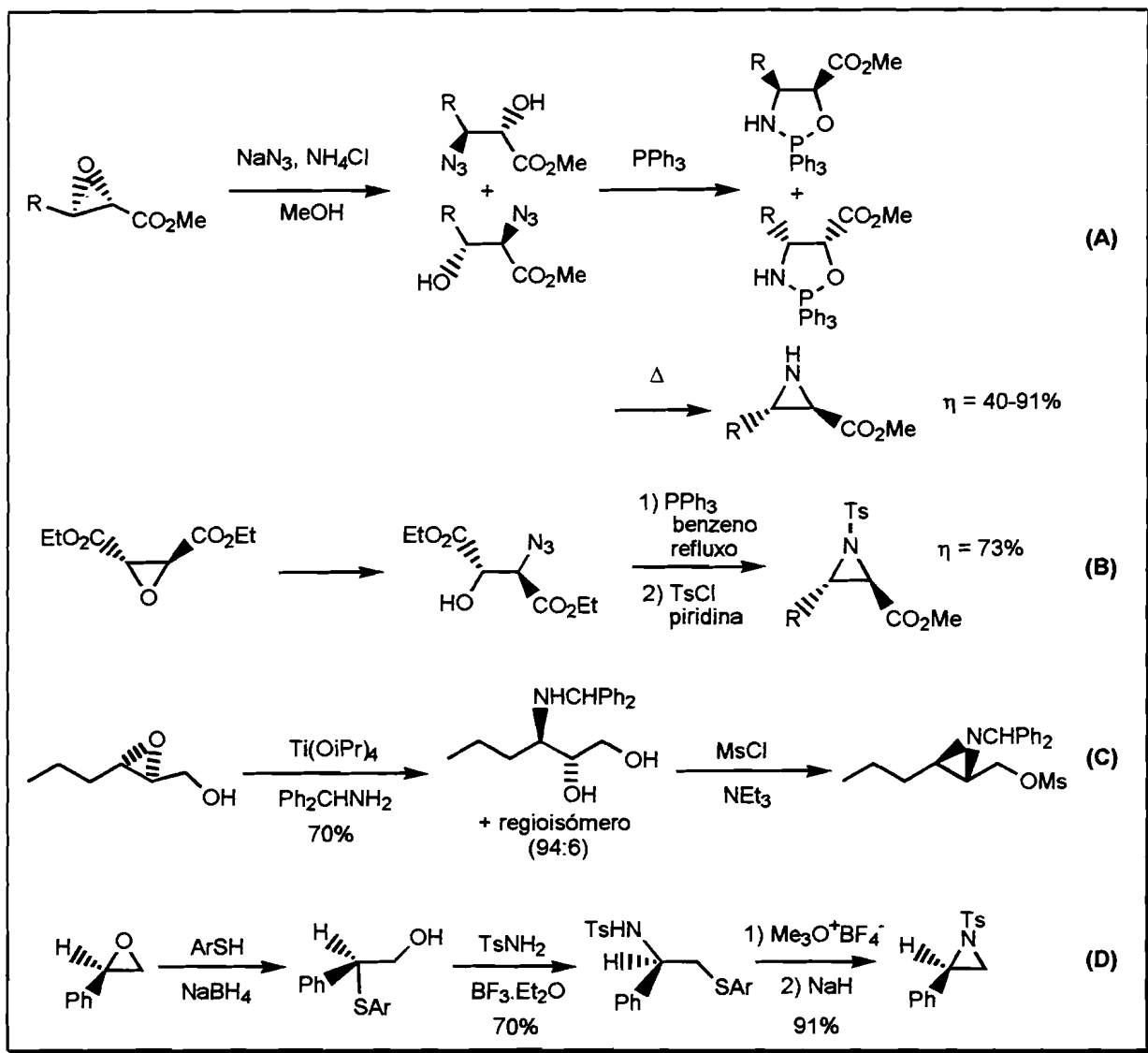
A epoxidação assimétrica de álcoois alílicos (epoxidação de Sharpless¹⁸) tornou acessível, de forma simples e económica, epóxidos com altos excessos enantioméricos. Estes podem ser convertidos estereoespecificamente em aziridinas quirais.

O método mais vulgar consiste na abertura do epóxido por um nucleófilo de azoto, seguida de activação do hidroxilo resultante e substituição nucleófila intramolecular para formar a aziridina - **Esquema I.2**.



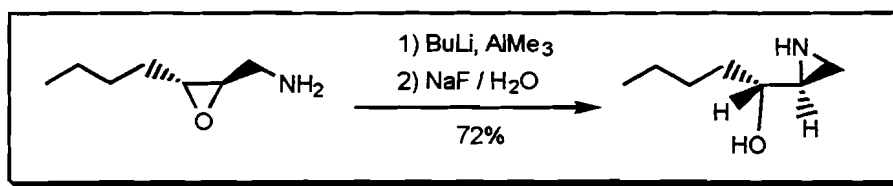
Esquema I.2. Método mais utilizado para a preparação de aziridinas a partir de epóxidos

Como nucleófilos têm sido usados azidas^{19,20} - **Esquema I.3 (A)**¹⁹ e **(B)**²⁰, aminas²¹ - **Esquema I.3 (C)** - ou tióis²² - **Esquema I.3 (D)**. Podemos reparar que nos três primeiros casos a configuração absoluta do epóxido foi invertida, enquanto que no quarto foi usado um método que permite obter aziridina com a mesma configuração absoluta.



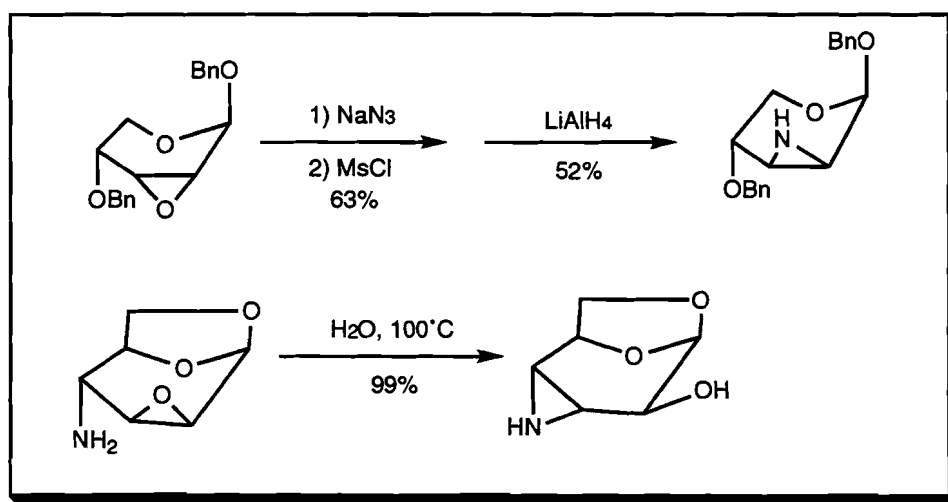
Esquema I.3. Exemplos de preparação de aziridinas quirais a partir de epóxidos quirais^{19,20,21,22}

Outra estratégia para preparar aziridinas a partir de aminoepóxidos é o rearranjo tipo Payne (Esquema I.4).²³



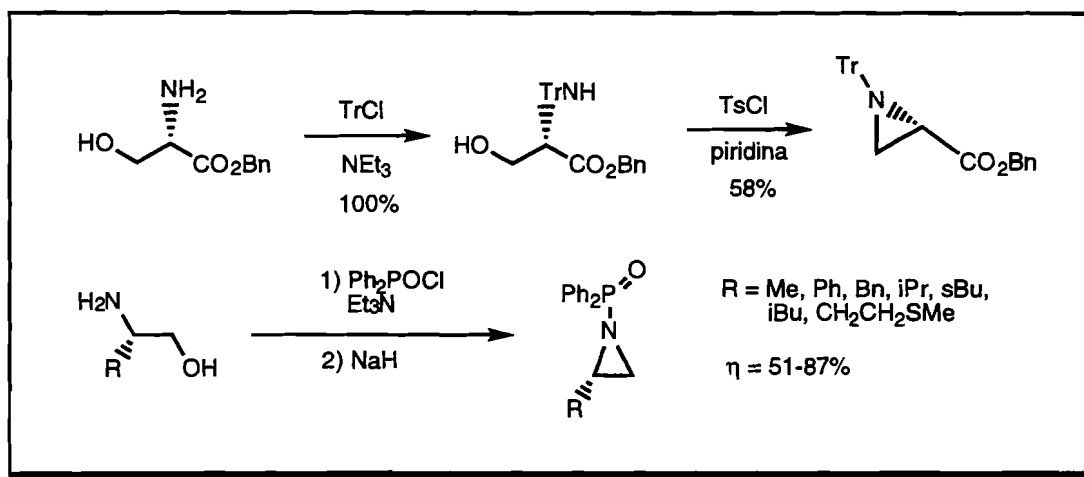
Esquema I.4. Exemplo de conversão de epóxido em aziridina por rearranjo tipo Payne²³

Para além da epoxidação assimétrica de Sharpless, também a partir de carbo-hidratos têm sido preparados epóxidos quirais e, a partir destes, aziridinas.^{16,24} Por serem produtos naturais têm o inconveniente de normalmente apenas um dos seus enantiómeros ser facilmente acessível. Os métodos de conversão de epóxidos em aziridinas descritos acima podem ser aplicados nos epóxidos de açúcares. O **Esquema I.5** mostra dois exemplos.^{16,24}



Esquema I.5. Exemplos de preparação de aziridinas quirais a partir de epóxidos de açúcares^{16,24}

Podemos reparar que em quase todas as sínteses referidas nesta secção o epóxido começa por ser transformado num 1,2-aminoálcool quiral ou num derivado. Matérias-primas naturais para estes compostos são os aminoácidos, a efedrina (e a pseudoefedrina) e o ácido tartárico (ambos os enantiómeros). A partir destes sintetizam-se (**Esquema I.6**^{16,25}) aziridinas por métodos formalmente semelhantes aos descritos nos **Esquemas I.2 e I.3**.

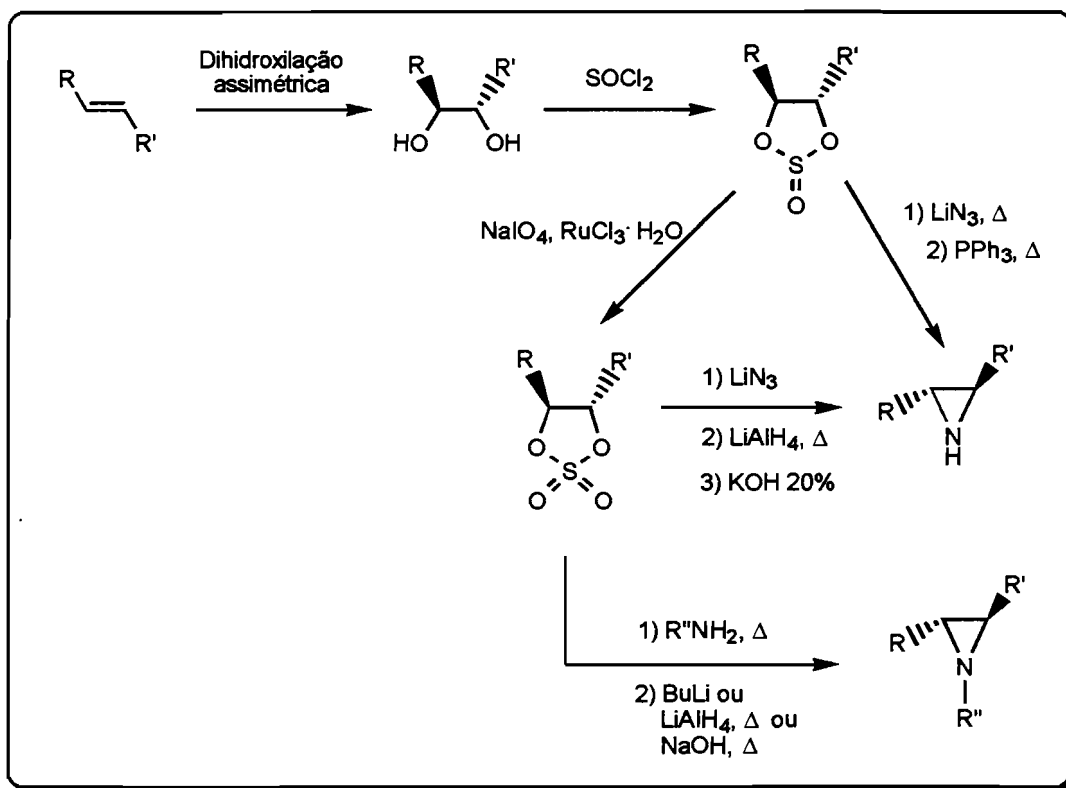


Esquema I.6. Exemplos de preparação de aziridinas quirais a partir de aminoálcoois quirais^{16,25}

Para além das fontes de aminoálcoois já mencionadas há ainda a considerar um método enzimático que permite obter azidoálcoois quirais (por redução de α -azidocetonas) que podem ser convertidos em aminoálcoois.²⁶

1.2.1.2. via 1,2-diois quirais

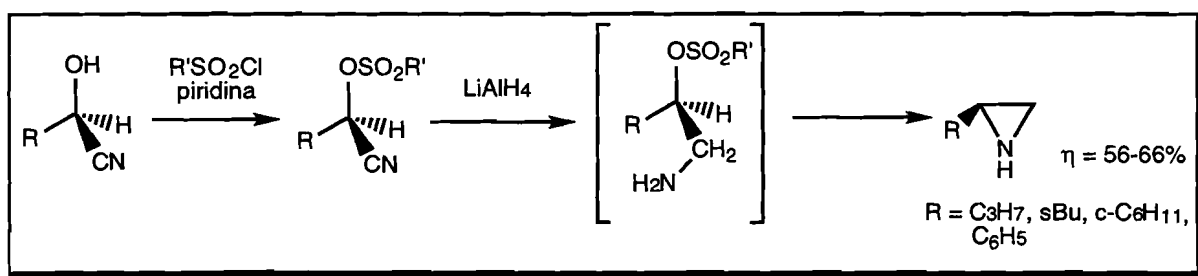
A epoxidação de Sharpless tem a desvantagem de ser aplicável apenas a álcoois alílicos (e homoalílicos),¹⁸ reduzindo assim a variedade de epóxidos quirais facilmente sintetizáveis. Mas já a di-hidroxilação assimétrica de olefinas²⁷ não tem essa exigência e veio permitir obter ambos os enantiómeros de 1,2-diois com altos e.e., constituindo uma alternativa: a partir de 1,2-diois preparam-se sulfitos²⁸ e sulfatos^{29,30} cíclicos que são ambos convertíveis em aziridinas - **Esquema I.7.**^{28,29,30}



Esquema I.7. Preparação de aziridinas quirais via 1,2-diois quirais^{28,29,30}

I.2.1.3. via ciano-hidrinas quirais

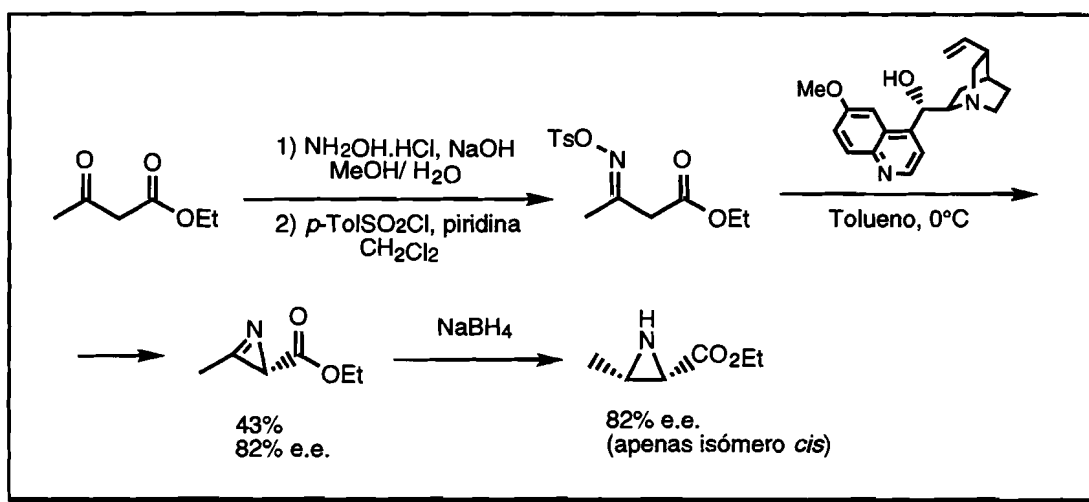
A adição de HCN a aldeídos catalisada por enzimas disponibilizou ciano-hidrinas quirais com elevados e.e.. Estas foram convertidas em aziridinas após activação do hidroxilo, redução do nitrilo a amina e fecho estereoespecífico do anel aziridínico³¹ - **Esquema I.8.**



Esquema I.8. Exemplos de preparação de aziridinas quirais via ciano-hidrinas quirais³¹

I.2.1.4. via azirinas quirais

Recentemente Zwanenburg³² descreveu uma síntese assimétrica catalítica de 2-carboalcoxiázirinas e mostrou que estas podem ser estereoespecificamente reduzidas a aziridinas. Apesar do e.e. das azirinas obtidas ser no máximo 82% ficou demonstrado que estes compostos podem ser um substrato alternativo para aziridinas quirais - **Esquema I.9.**



Esquema I.9. Preparação de azirina quiral e redução estereosseletiva a aziridina

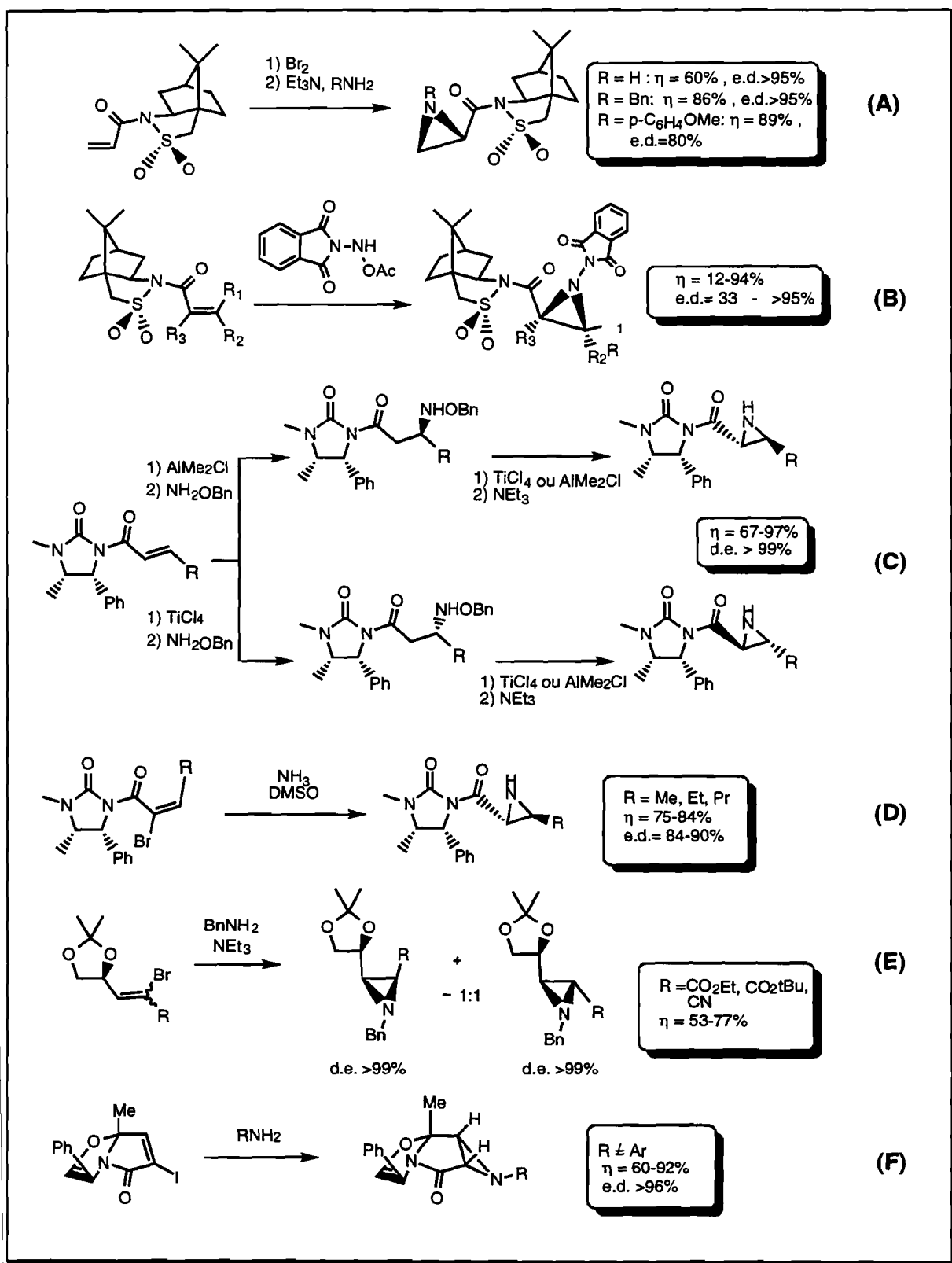
I.2.2. A partir de auxiliares quirais

Quando se utilizam auxiliares quirais a quiralidade existe no substrato inicial mas, ao contrário dos casos anteriores, não reside no(s) centro(s) assimétrico(s) da futura aziridina. A zona quiral da molécula "**auxilia**" a formação do(s) **novo(s)** centro(s) assimétrico(s) (com uma configuração preferencial) e mantém-se covalentemente ligada à aziridina formada. O **auxiliar** poderá eventualmente ser liberto numa reacção subsequente permitindo reciclá-lo.

Estes métodos têm a desvantagem de requererem um segundo passo para retirar o auxiliar. Têm como vantagens a possibilidade de recuperar a fonte da quiralidade e a facilidade de separação dos isómeros formados no caso da estereosselecção não ser completa. De facto, como para além do(s) novo(s) centro(s) quiral(is), existe outro elemento quiral na molécula (o auxiliar), os isómeros formados são diastereoisómeros e os diastereoisómeros podem ser separados por cromatografia ou cristalização mesmo que existam em quantidades iguais.

I.2.2.1. por aziridação de olefinas quirais

Partindo de olefinas quirais tem-se tentado fazer a aziridação selectiva de uma das suas faces. Esta estratégia tem dado origem a muitas publicações recentes, algumas das quais dando conta de elevadas diastereosselectividades. No **Esquema I.10** apresentamos os exemplos mais representativos.^{33,34,35,36,37,38} Salientamos os exemplos (A)³³ e (B)³⁴ pela importância que terão na discussão dos nossos resultados, já que também aqui foi usada uma olefina derivada da sultama de Oppolzer (ver Secção II.4.2). No exemplo (B) recorreu-se ao método de aziridação de Atkinson. Este método tinha já revelado diastereosselectividade na aziridação de 2-ciclo-hexenol³⁹, apesar de ter sido estudado apenas com substrato racémico.

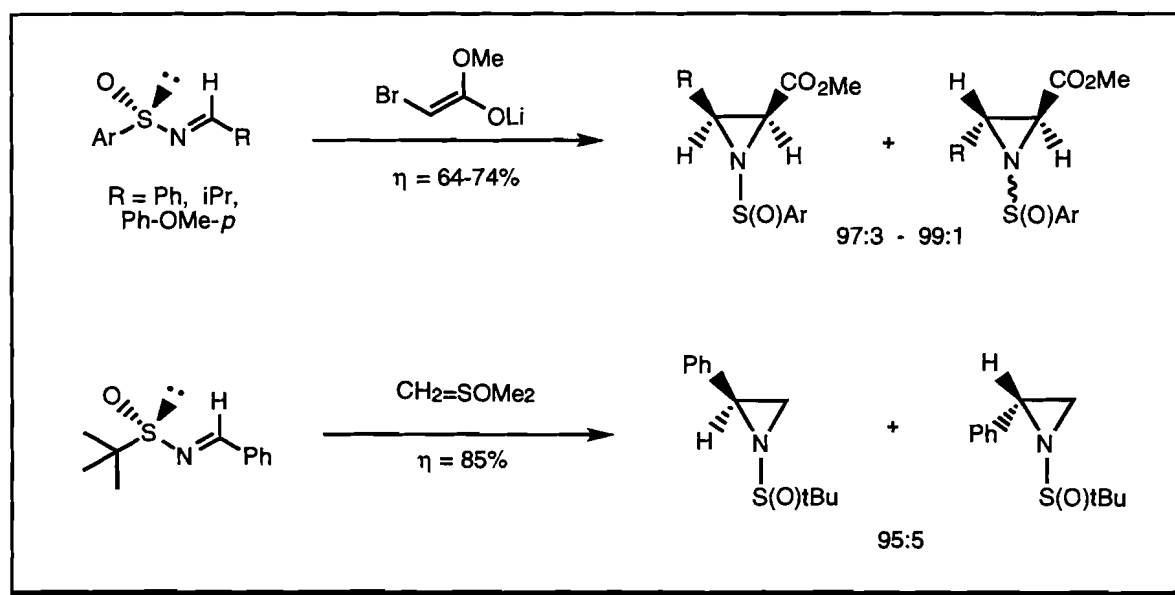


Esquema I.10. Exemplos de aziridinação diastereosselectiva de olefinas quirais^{33,34,35,36,37,38}

1.2.2.2. por aziridinação de iminas quirais

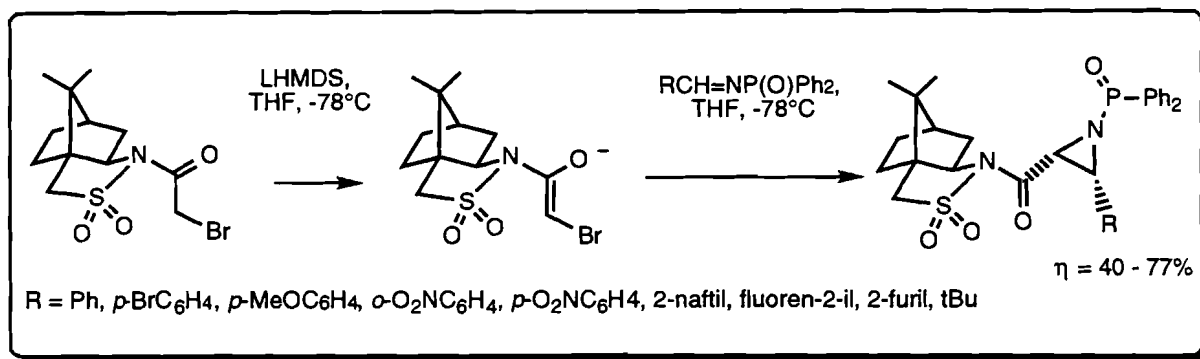
Um grupo japonês descreveu em 1992⁴⁰ a aziridinação estereosselectiva de iminas quirais numa reacção tipo Darzens. Nesse exemplo observou-se que o isómero maioritário que se forma é diferente consoante o contra-íão do enolato é lítio ou zinco.

Mais recentemente a aziridinação de sulfiniminas quirais foi efectuada usando como agentes aziridinantes enolatos de lítio^{41,42} ou iletos de enxofre^{43,44} - **Esquema I.11**.



1.2.2.3. por aziridinação de um enolato quiral

Foi possível observar completa diastereosselectividade na reacção (de tipo aza-Darzens) entre iminas e um bromo-enolato quiral derivado da sultama de Oppolzer.⁴⁵ Neste caso formam-se dois novos centros assimétricos durante a reacção (os dois carbonos da aziridina) e, de entre os quatro diastereoisómeros possíveis, apenas se forma um deles - **Esquema I.12**.



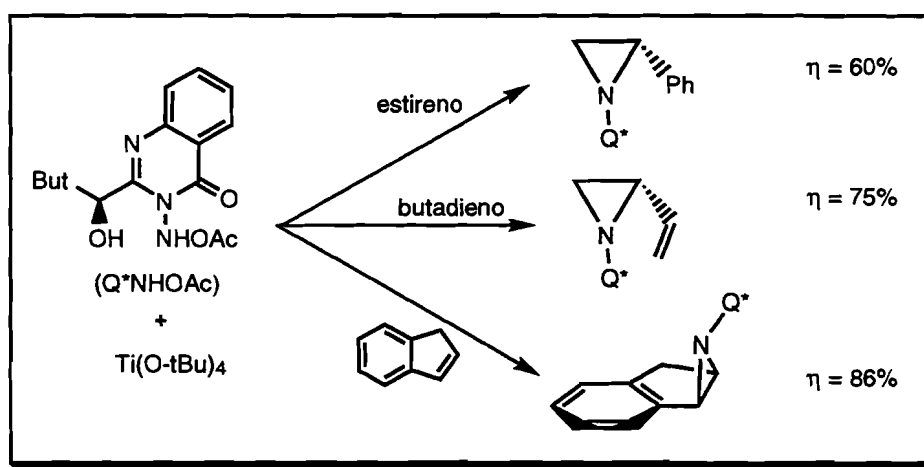
Esquema I.12. Aziridação diastereoespecífica de uma imina por um enolato quiral⁴⁵

I.2.3. A partir de reagentes quirais

Nos métodos que empregam reagentes quirais nenhum dos átomos que vai ser centro assimétrico na aziridina pertence a uma molécula quiral no início da reacção. Um dos reagentes é quiral e **induz** quiralidade nos centros proquirais de outra molécula com que reage.

I.2.3.1. por aziridação de olefinas proquirais

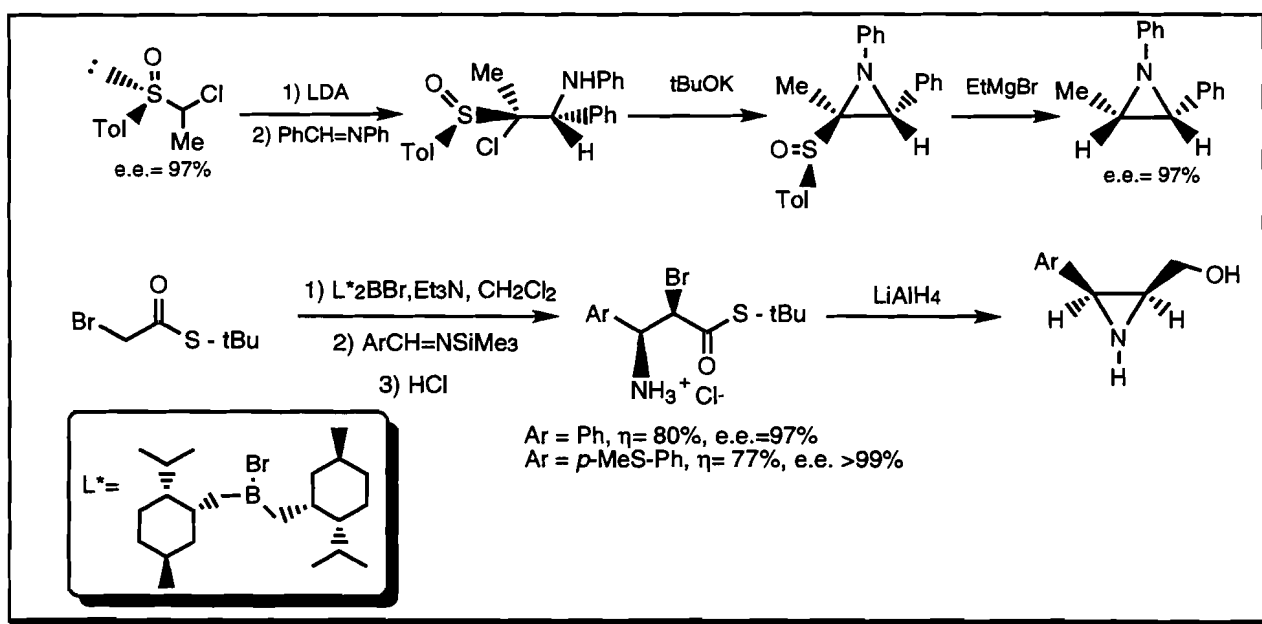
A reacção de aziridação de olefinas por 3-acetoxiaminoquinazolinonas tem envolvido um aprofundado estudo mecanístico e sintético desde há vários anos, tentando torná-la num método útil para a preparação de aziridinas opticamente puras. Recentemente foi conseguida completa diastereosselectividade na presença de t-butóxido de titânio (IV) - **Esquema I.13.**⁴⁶



Esquema I.13. Exemplo de aziridação altamente diastereosselectiva de olefinas⁴⁶

I.2.3.2. por aziridinação de iminas proquirais

Dois exemplos de aziridinação estereosselectiva de iminas estão representados no **Esquema I.14**.^{47,48} No primeiro⁴⁷ trata-se duma reacção tipo Darzens, envolvendo iminas e sulfóxidos quirais. O segundo⁴⁸ utiliza enolatos de boro quirais que adicionam enantiosselectivamente a uma N-sililimina para depois, por substituição nucleófila intramolecular, formar o anel de aziridina. O complexo de boro é um derivado de (+)-mentona.



Esquema I.14. Aziridinação estereosselectiva de iminas proquirais^{47,48}

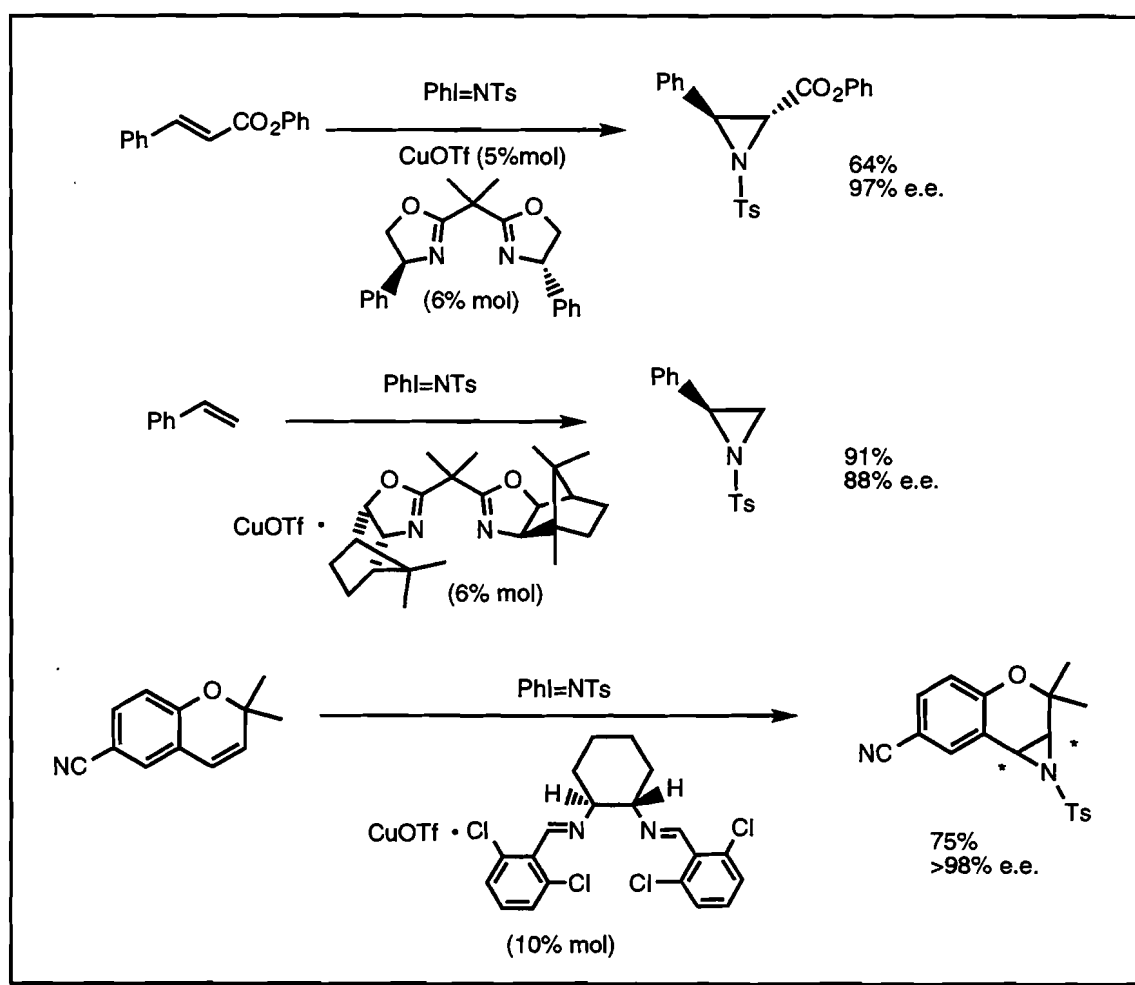
I.2.4. Por catálise assimétrica não enzimática

Os métodos catalíticos não enzimáticos são potencialmente os mais úteis e, por isso, desejados. Como a fonte geradora de quiralidade não é um reagente mas sim um catalisador, esta não necessita de estar em quantidades estequiométricas e pode não se consumir durante o processo. Para além disso os catalisadores podem ser usados numa fase diferente da dos reagentes e produtos (ou podem mesmo ser imobilizados num suporte sólido) permitindo a sua fácil recuperação no final.

I.2.4.1. Aziridinação de olefinas proquirais

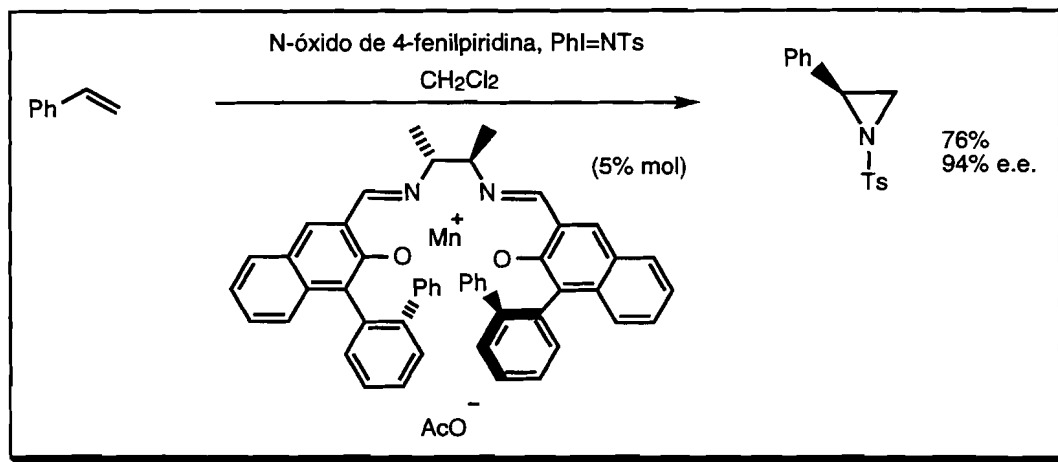
Investigações independentes levadas a cabo por Evans,⁴⁹ Masamune⁵⁰ e Jacobsen⁵¹ deram origem a um método de aziridinação enantioselectiva de olefinas por nitrenos, catalisada por sais de cobre (I) com ligandos quirais - **Esquema I.15**.^{49,50,51} Apesar de estar, por enquanto, limitado a N-tosilaziridinas, é duma grande eficiência e utilidade.

Vários resultados experimentais obtidos por Jacobsen apontam para que a espécie aziridinante seja um intermediário Cu-nitrenoide.⁵² Por outro lado, foi isolado e caracterizado por cristalografia de raios X e RMN (em solução e no estado sólido) um complexo olefina - Cu - ligando quiral em que foi observada elevada selectividade enantiofacial da olefina podendo este facto explicar a enantioselectividade da aziridinação.⁵³



Esquema I.15. Aziridinação de olefinas com catálise enantioselectiva por sais de cobre (I) ^{49,50,51}

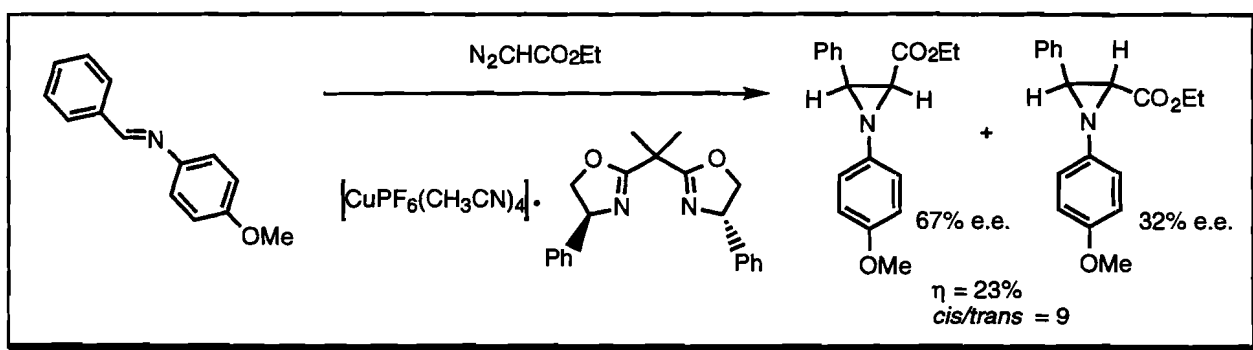
Após longa procura⁵⁴ de ligandos apropriados para um catalisador de **manganês**, Katsuki conseguiu a aziridinação de estireno com elevados excessos enantioméricos - **Esquema I.16**.⁵⁵ Também aqui o método está limitado à preparação de N-tosilaziridinas. Outras tentativas para usar sais de ródio⁵⁶ foram até agora pior sucedidas.



Esquema I.16. Aziridinação de olefinas com catálise enantioselectiva por sal de manganês⁵⁵

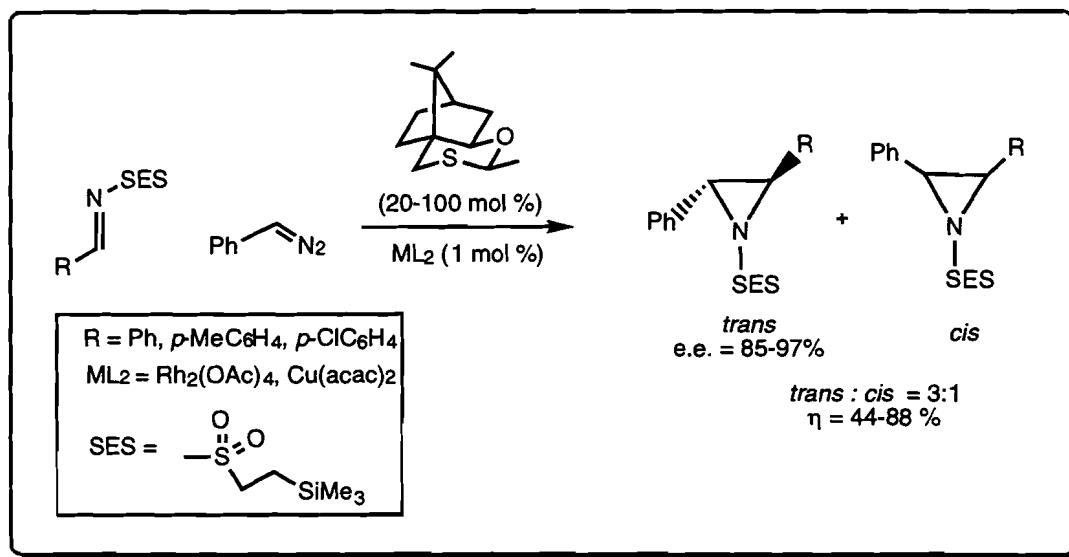
I.2.4.2. Aziridinação de iminas proquirais

A adição de carbenos a iminas, catalisada por sais de cobre (I) com um ligando quiral foi efectuada por Jacobsen,⁵⁷ dando origem a aziridinas com excessos enantioméricos máximos de 67% mas com rendimentos de cerca de 30% - **Esquema I.17**. Uma vez que estas aziridinas têm dois centros assimétricos há ainda a considerar a diastereosseletividade: foram observadas razões *cis/trans* entre 2 e 9. Este é o único método com catálise enantioselectiva para obter N-arilaziridinas quirais para além do nosso trabalho.



Esquema I.17. Aziridinação de iminas com catálise enantioselectiva⁵⁷

Mais recentemente foi descrita uma síntese catalítica altamente enantiosselectiva em que um carbenoide é transferido dum composto diazo para um metal, deste para um sulfureto quiral (catalisador) e do ileto resultante para a imina⁵⁸ - **Esquema I.18**.



Esquema I.18. Processo catalítico e assimétrico de aziridinação de iminas mediado por um ileto de enxofre⁵⁸

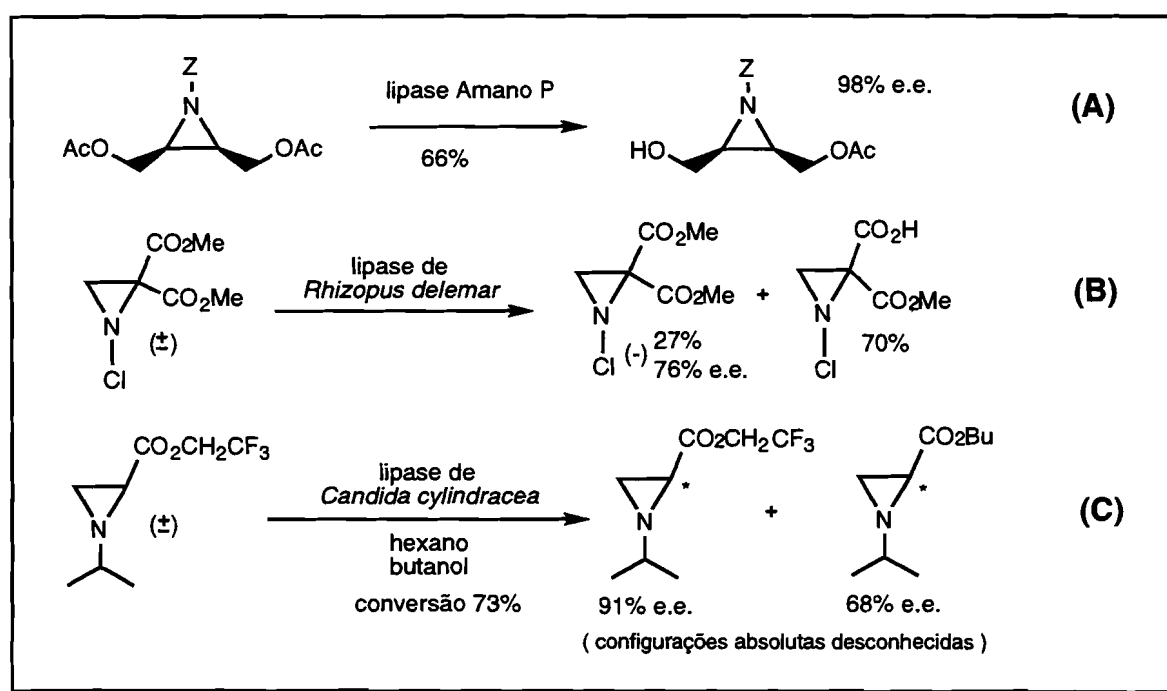
I.2.5. Por métodos enzimáticos

As sínteses enzimáticas são essencialmente processos catalíticos. Têm as vantagens associadas aos processos catalíticos (descritas na Secção I.2.4.) mas têm algumas desvantagens. As enzimas carecem muitas vezes de generalidade em relação aos substratos que tratam eficientemente e, por outro lado, devido à sua complexidade e dificuldade de manuseamento químico, os mecanismos envolvidos são difíceis de descortinar. Para além disto as enzimas requerem, na maior parte dos casos, meios aquosos que são incompatíveis com algumas reacções orgânicas.

Vários métodos enzimáticos sinteticamente úteis têm sido descritos para preparar aziridinas quirais. Os casos mais comuns consistem na hidrólise enantiosselectiva de diésteres *meso* - um exemplo é o descrito no **Esquema I.19 (A)**.⁵⁹

Para além destes, têm sido descritas resoluções de misturas racémicas. Exemplo particular é o da resolução de N-cloroaziridinas em que um dos centros quirais é o azoto - **Esquema I.19 (B)**.⁶⁰ Como neste caso a inversão do azoto é lenta, ambos os invertómeros podem existir como entidades distintas e isoláveis.

Finalmente foi relatada a resolução enzimática de 1-alkil-2-carboxiaziridinas por transesterificação enantioselectiva - **Esquema I.19 (C)**.⁶¹



Esquema I.19. Exemplos de métodos enzimáticos para preparação de aziridinas quirais^{59,60,61}

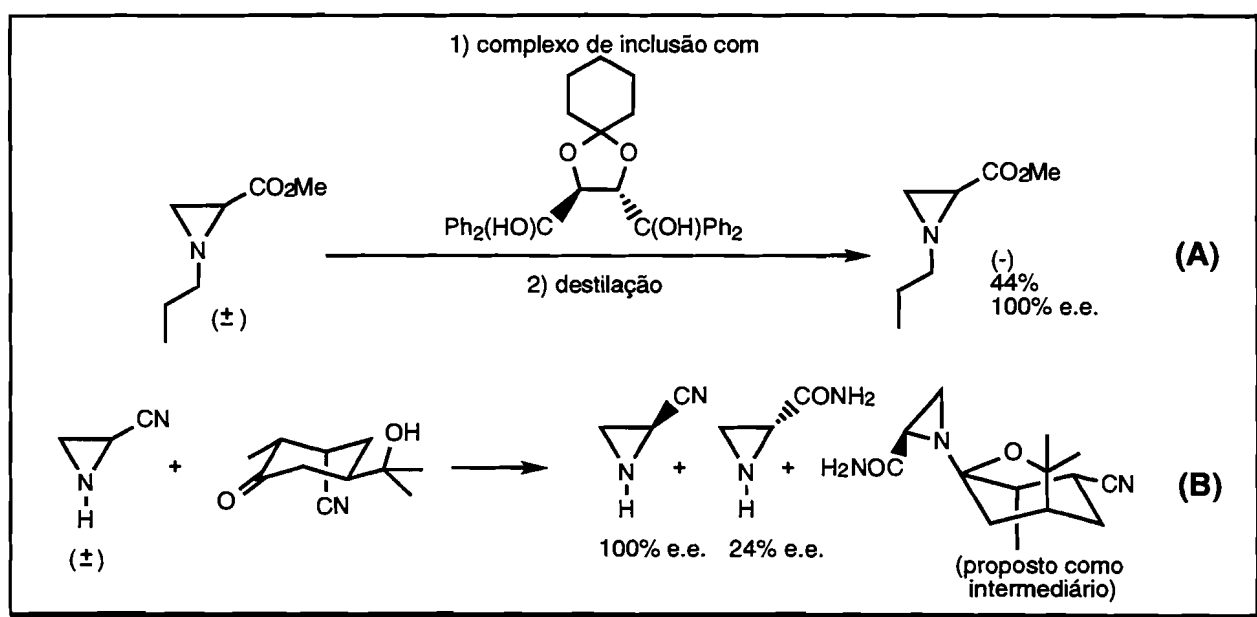
1.2.6. Por resolução não-enzimática de racematos

Nesta estratégia o objectivo é separar os dois enantiómeros de uma mistura racémica de aziridinas aproveitando o seu diferente comportamento físico-químico quando em interacção com um determinado agente quiral. Por este método pode ser possível obter ambos os enantiómeros (ou derivados) mas o rendimento de cada um será sempre igual ou inferior a 50%.

Mori e Toda⁶² descreveram a resolução de 1-alkil-2-carboxiaziridinas por formação de um complexo de inclusão entre um dos enantiómeros e uma molécula quiral (derivada do ácido

tartárico) - **Esquema I.20 (A)**. Apenas um dos enantiómeros da aziridina foi isolado, com rendimentos entre 28 e 74% e enantiomericamente puros.

Noutro caso⁶³ foi realizada hidratação selectiva de aziridina-2-carbonitrilo catalisada por uma cetona quiral derivada de carvona - **Esquema I.20 (B)**. Após 73% da aziridina inicial ter sido consumida, a restante tinha um e.e. superior a 99% e foi isolada. Foi também possível isolar e caracterizar um terceiro composto, proposto como intermediário.



Esquema I.20. Preparação de aziridinas opticamente puras por resolução de racematos^{62,63}

I.3. Catálise assimétrica de transferência de fase

A catálise de transferência de fase é um processo que ocorre em sistemas reacionais bifásicos (ou eventualmente multifásicos) onde os diferentes reagentes se encontram em fases diferentes sendo transportados ao encontro uns dos outros por um catalisador.⁶⁴ Este complexa com um dos reagentes numa fase e, por ter características ambifílicas, é capaz de o transferir para a outra fase.

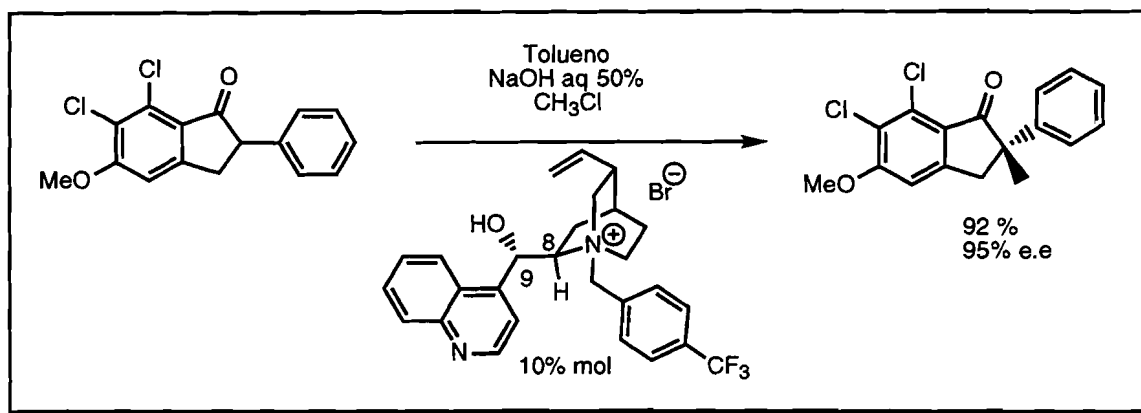
Os casos mais comuns consistem em sistemas bifásicos com uma solução aquosa e uma solução orgânica, ou então uma solução orgânica e uma fase sólida; o catalisador é normalmente um sal de amónio quaternário (ou de fósforo⁶⁵) com estruturas hidrocarbonadas mais ou menos extensas, que complexa com o reagente a transportar através da formação de um par iónico e eventualmente também de interações hidrofóbicas, pontes de hidrogénio ou interações π - π . Outro grupo habitual de catalisadores é o dos éteres coroa (e outros criptandos) que têm a capacidade de envolver determinadas espécies químicas, alterando-lhes a solubilidade.

Catálises deste tipo têm sido úteis para situações em que os vários reagentes não são solúveis no mesmo solvente e precisam, de alguma forma, de colidir para reagir; ou então em casos em que um ião necessita de ser afastado do seu contra-ião para se tornar suficientemente reactivo.⁶⁴

Mas o que mais nos interessa neste contexto é a possibilidade de conferir **enantioselectividade** à reacção utilizando um **catalisador quiral**. Estão descritas muitas concretizações desta ideia.⁶⁶ Para dar uma panorâmica geral das suas aplicações, apresentamos de seguida cinco casos que nos pareceram particularmente significativos em termos de utilidade sintética e dos estudos mecanísticos envolvidos. Finalmente, foram resumidos na **Tabela I.1** outros exemplos da literatura.

I.3.1. Alquilação de enolatos proquirais

Uma das primeiras catálises assimétricas de transferência de fase eficientes é devida a um grupo da Merck que descreveu em 1984 a alquilação de enolatos proquirais com excelentes rendimentos e e.e. (**Esquema I.21**).⁶⁷ O catalisador utilizado foi um derivado do alcaloide cinchonina. Foram estudados⁶⁸ exaustivamente os vários parâmetros que poderão influenciar a reacção tendo-se observado, nomeadamente, que um abaixamento da temperatura de 25°C para 0°C provoca um aumento do e.e. de 78% para 90%, que alquilantes mais reactivos fazem baixar o e.e. (68% e.e. com CH₃Br e 36% e.e. com CH₃I) e que



Esquema I.21. Alquilação enantiosseletiva de um enolato proquiral.⁶⁷

solventes polarizáveis não polares dão e.e. mais elevados do que os polares. Para além disso verificou-se que a presença de substituintes electroattractores no grupo N-benzilo do catalisador favorecem a enantiosseletividade. Este último facto apoia um mecanismo segundo o qual existe uma interacção π - π entre o grupo fenilo do substrato e o grupo N-benzilo do catalisador; esta interacção, somada a uma ponte de hidrogénio e à atracção electrostática, será responsável pelo bloqueio de uma das faces do enolato - **Figura I.3**. Análise do catalisador por cristalografia de raios X apresenta uma conformação concordante com o estado de transição proposto.

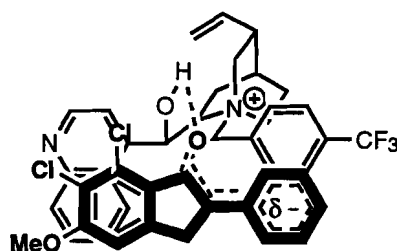


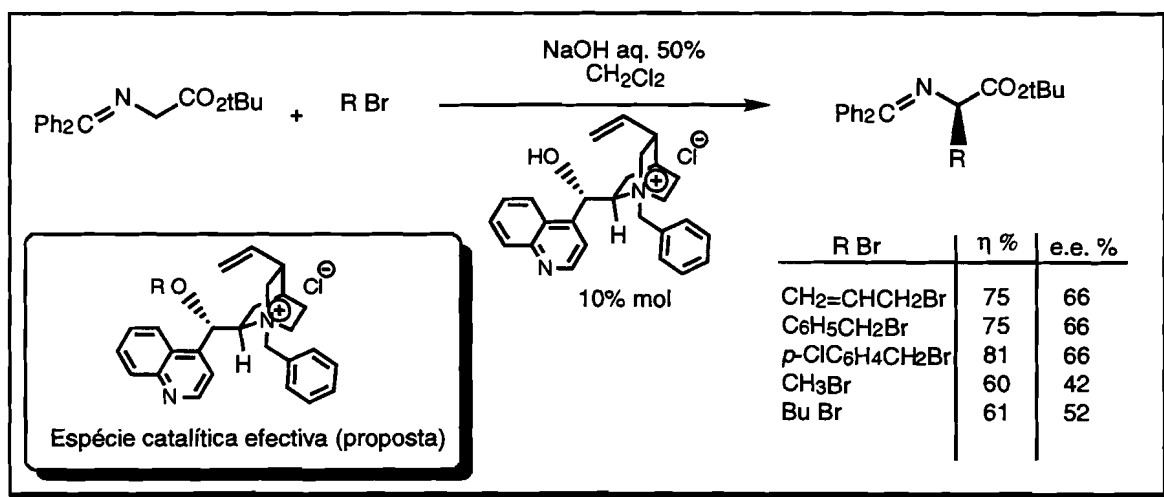
Figura I.3. Estado de transição proposto para explicar a configuração absoluta do produto.⁶⁷

Outras α -alquilações de cetonas^{69,70} foram efectuadas enantiosseletivamente por este método, assim como a alquilação de oxindolos⁷¹ numa aproximação à síntese da fisostigmina. Em todos estes casos foi observado que, se em vez de sais de cinchonina, se usassem sais de cinchonidina (epímero nos carbonos C8 e C9) obtinham-se produtos com configuração absoluta oposta.

A adição de Michael por enolatos proquirais foi também efectuada em condições de catálise de transferência de fase por éteres coroa quirais dando origem a produtos opticamente puros.⁷² Noutros casos esta reacção foi usada para testar novos catalisadores.^{73,74,75}

Síntese de α -aminoácidos

Uma das aplicações com maior utilidade sintética é a síntese de α -aminoácidos não naturais por alquilação de derivados de glicina - **Esquema I.22**.⁷⁶ No caso em que $R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ foi possível obter o aminoácido opticamente puro num rendimento de 50% após recristalização e hidrólise (da imina e do éster).

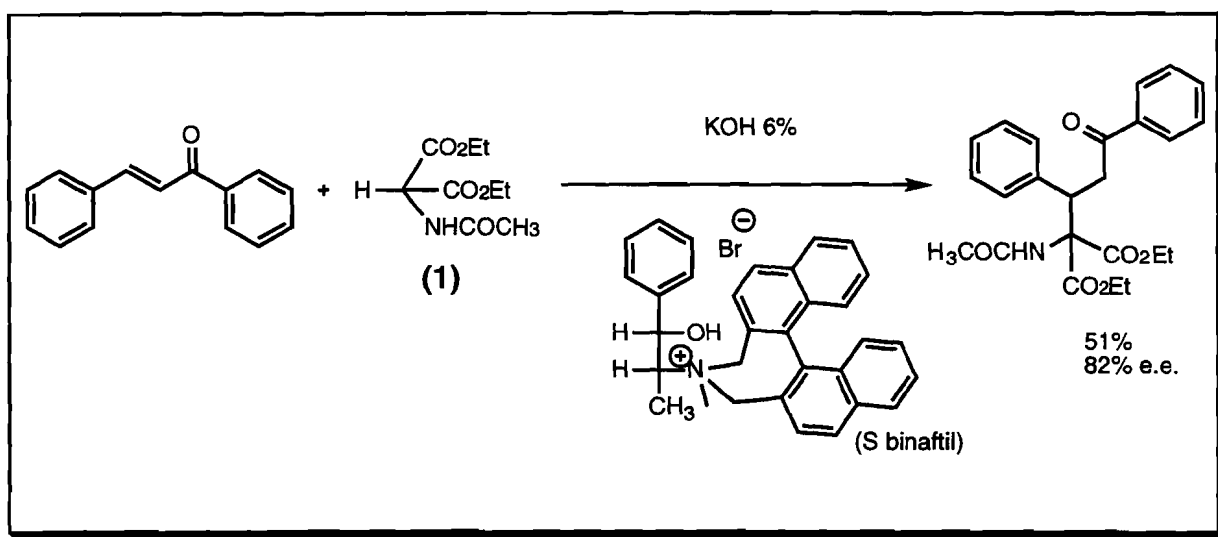


Esquema I.22. Passo da síntese assimétrica de α -aminoácidos por catálise de transferência de fase⁷⁶

Um estudo aprofundado do mecanismo envolvido⁷⁷ levou à sugestão de que a espécie catalítica activa não seja, neste caso, o sal quaternário com o grupo hidroxilo livre mas sim o produto de O-alkilação. E mais uma vez foi possível obter produtos com configuração absoluta oposta, usando sais da família da cinchonidina.

I.3.2. Adição de Michael a uma olefina proquiral

Um caso interessante foi descrito por Loupy e Zaparucha.⁷⁸ Trata-se de uma adição de Michael assimétrica em que o catalisador é um derivado de efedrina (**Esquema I.23**). Verificou-se que a ausência de solvente orgânico faz aumentar o e.e. de 24% para 60% (usando como catalisador brometo de N-benzil-N-metil-efedrínio). Curiosamente, a enantioselectividade foi explicada com base em interações π - π entre os anéis aromáticos do sal quaternário e os da olefina. Ora, a espécie que mais fortemente deveria interagir com o sal quaternário deveria ser o carbanião de **1**, que é iônico e que precisaria de ser transportado da fase orgânica para a fase aquosa! Repare-se que neste caso o elemento proquiral é a espécie neutra e não a iônica como no exemplo anterior.



Esquema I.23. Exemplo de adição de Michael assimétrica por catálise de transferência de fase quiral⁷⁸

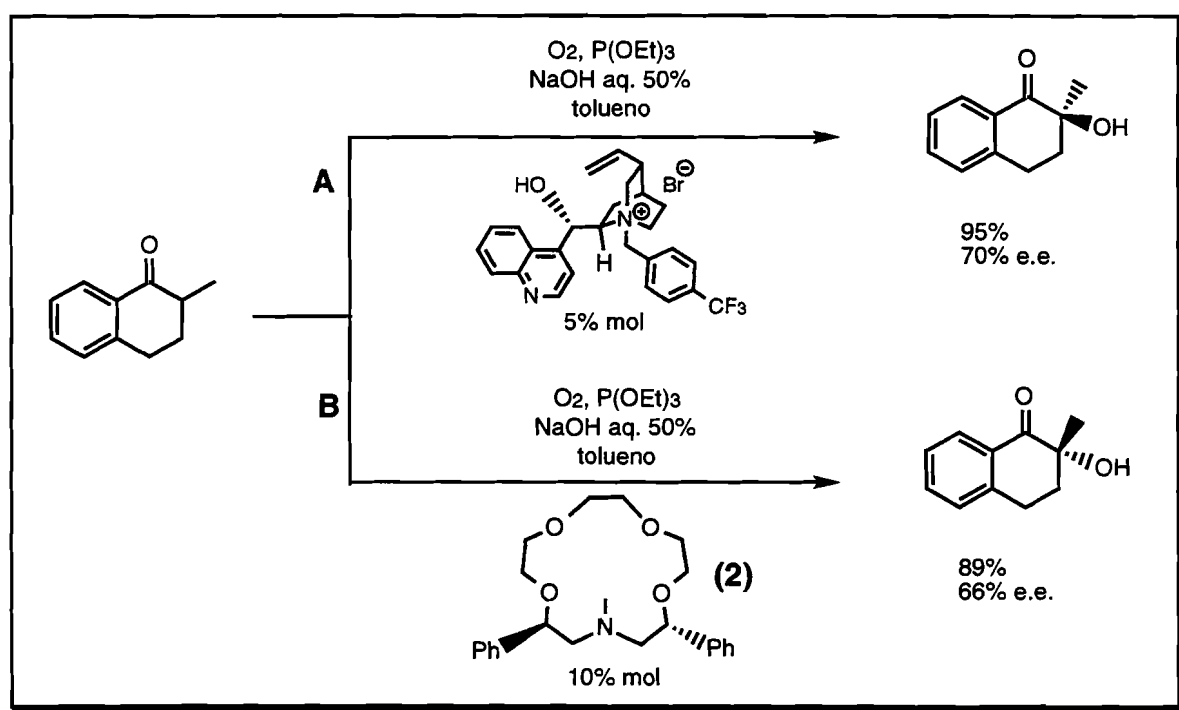
I.3.3. α -Oxidação de cetonas por O_2

Um exemplo em que foram obtidos bons resultados tanto com sais de cinchonina como com éteres coroa quirais é o da α -oxidação de cetonas por O_2 - **Esquema I.24**.

Na **via A**⁷⁹ o produto oxidado foi obtido com a configuração absoluta maioritária S e foi invocado como explicação um intermediário idêntico ao da **Figura I.3**. Também aqui, quando o catalisador usado foi um derivado da cinchonidina (epímero), a configuração absoluta

do produto foi a oposta. Foram também testados sais quaternários derivados de efedrina e de ciclo-hexanodiamina quiral mas os e.e. foram sempre inferiores a 10%.

Na via B⁸⁰ a configuração absoluta do produto foi maioritariamente R, o que foi explicado com base numa estrutura do estado de transição que envolve: a) atracção iónica do enolato e do catião sódio ligado ao éter coroa; b) interacção π - π entre os anéis aromáticos do



Esquema I.24. α -oxidações assimétricas de uma cetona por catálise de transferência de fase quiral^{79,80}

enolato e do catalisador e c) repulsão estereoquímica do enolato pelo substituinte metilo do azoto - **Figura I.4**. Foram experimentados outros éteres coroa quirais tendo 2 sido o melhor sucedido. Também outras cetonas foram oxidadas e o melhor resultado foi obtido com uma cetona análoga α -alil (η =89%, e.e.=72%).

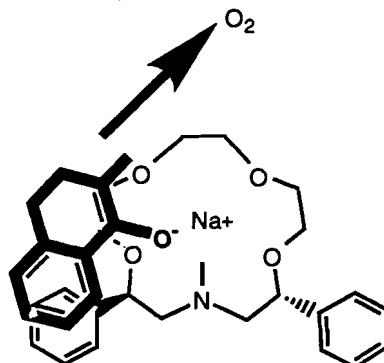
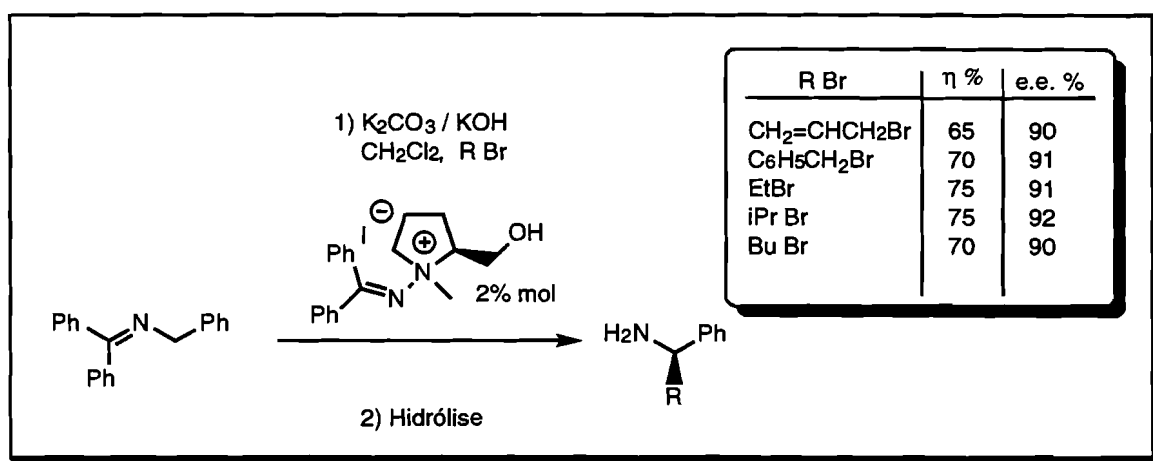


Figura I.4. Estado de transição proposto para explicar a estereoquímica do produto.⁸⁰

I.3.4. Síntese de aminas primárias por alquilação de iminas

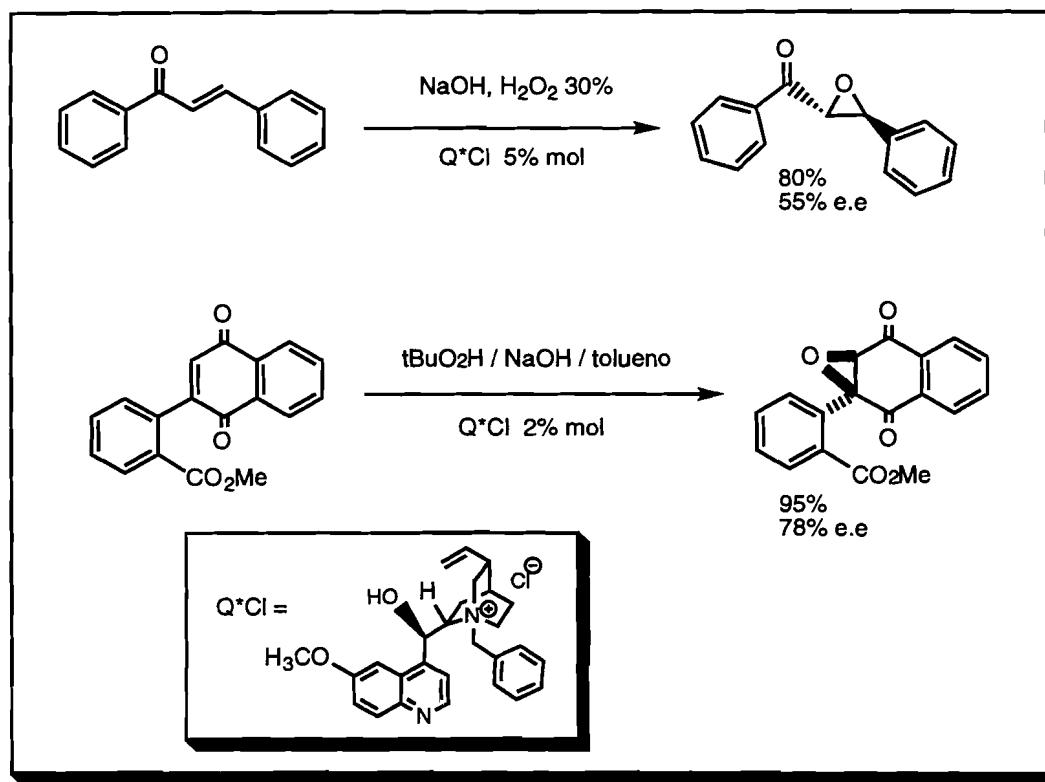
Uma síntese de aminas primárias, altamente enantiosseletiva, foi descrita mais recentemente usando um catalisador desenhado especificamente para o substrato - **Esquema I.25**.⁸¹ Estudos de modelação molecular revelaram que uma conformação do catalisador com os dois anéis aromáticos coplanares é altamente instável e apoiaram a possibilidade de interações π - π entre o anel coplanar com a imina (do catalisador) e o grupo benzilo do substrato. Considerando esta interação responsável pela estereosseletividade, o estudo de modelação molecular prevê que o ataque do agente alquilante pela face acessível dá origem ao produto com configuração S, o que coincide com os resultados alcançados. Foi proposto ainda que interações iónicas adicionais possam existir entre o grupo hidroxilo do catalisador e o substrato aniónico, já que com um catalisador análogo mas metilado o e.e. baixou para 58%.



Esquema I.25. Preparação enantiosseletiva de aminas primárias por catálise de transferência de fase ⁸¹

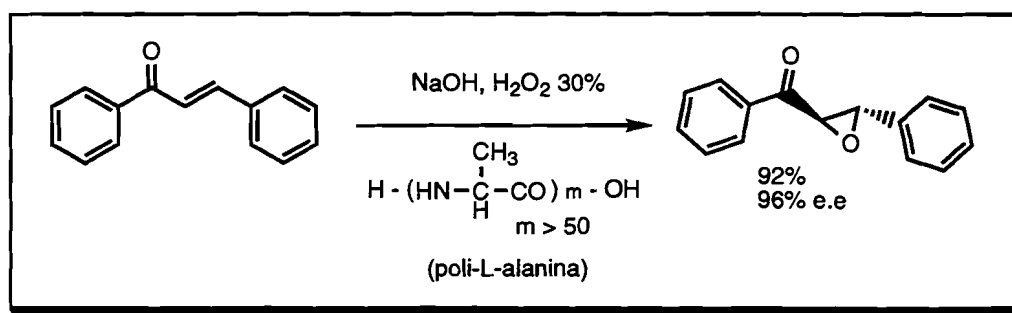
I.3.5. Epoxidação de olefinas

A oxidação de enonas por peróxidos foi realizada em condições de catálise de transferência de fase enantiosseletiva dando origem a epóxidos quirais.^{66,82,83} Nos casos em que os catalisadores foram sais de amónio quaternários o e.e. máximo alcançado foi 78%. No **Esquema I.26** apresentamos dois dos exemplos melhor sucedidos (a configuração absoluta para o epóxido de chalcona foi a determinada por Wynberg⁸⁴).



Esquema I.26. Epoxidação enantiosseleção de enonas catalisada por um sal de amónio quaternário quiral ^{66,82}

Em alternativa aos sais de amónio quaternários, poli-aminoácidos revelaram ser catalisadores excepcionais na epoxidação de chalcona (Esquema I.27).^{85,86} Foi proposto que



Esquema I.27. Epoxidação enantiosseleção de chalcona catalisada por poli-L-alanina.⁸⁶

a estereosseleção observada seria conseguida através de pontes de hidrogénio: por um lado entre o carbonilo da chalcona e protões amídicos do catalisador e, por outro, entre grupos carbonilo do catalisador e o anião oxidante HOO^- . Mas não foi possível estabelecer o

mecanismo da enantioselecção. Polipéptidos como estes são estruturas bastante grandes, repetitivas e com muitos graus de liberdade conformacional. Tentou-se uma correlação entre a presença de hélice α na estrutura secundária do catalisador e elevadas estereoselectividades no produto, mas mesmo esta regra revelou nem sempre ser válida.^{85,86}

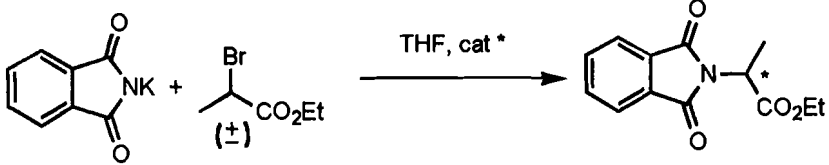
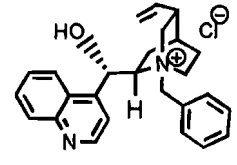
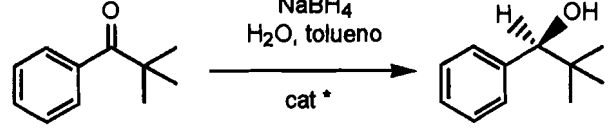
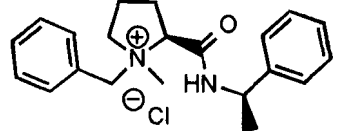
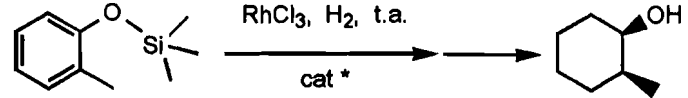
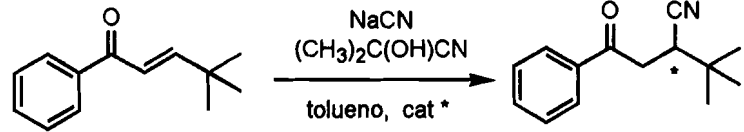
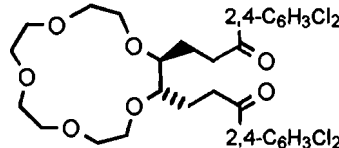
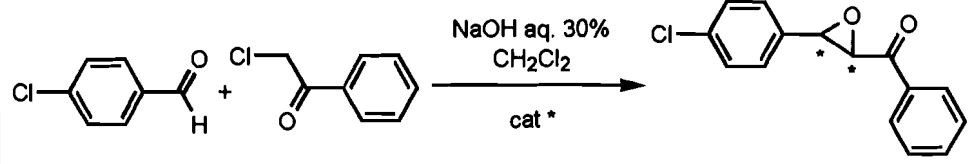
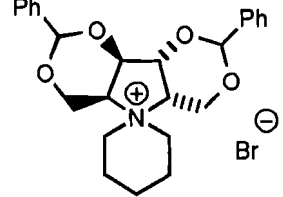
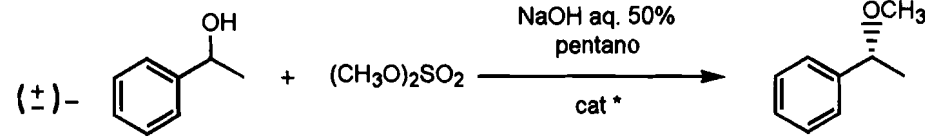
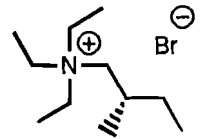
Apesar do método não ser geral, porque só é eficiente para substratos muito semelhantes, tem interesse sintético sendo complementar da epoxidação de Sharpless¹⁸ (que exige álcoois alílicos ou homoalílicos).

I.3.6. Outros exemplos

Na **Tabela I.1** estão descritas outras reacções, assimétricas através de catálise de transferência de fase por catalisadores quirais.

Mesmo nos casos com menor selectividade, as reacções têm sido úteis para testar novos catalisadores.^{75,87,88,89}

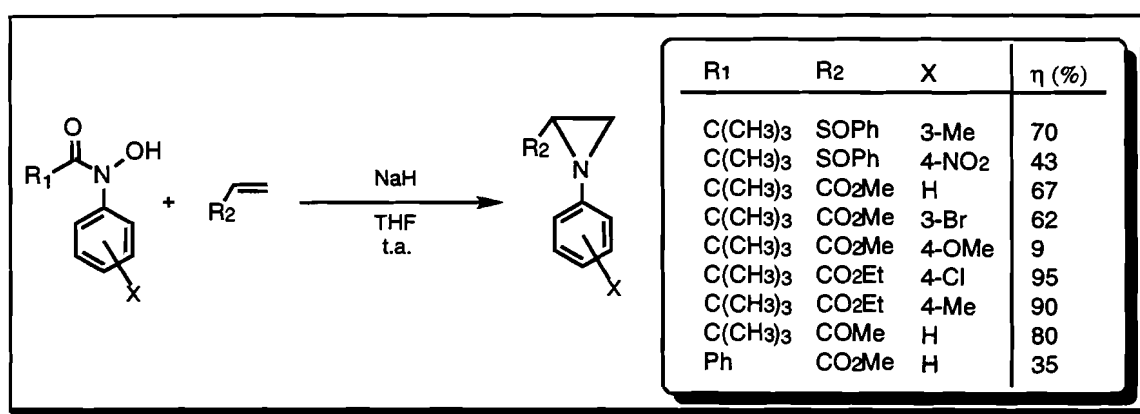
Tabela I.1 : Outros exemplos de reações assimétricas por catálise de transferência de fase

Nº	Reacção	Catalisador	η (%)	E.e. (%)	Ref.#
1			30-40 ⁹⁰	19 ⁹⁰	88,90, 91,92
2			73 ⁸⁸	40 ⁸⁸	83c),87,88, 93,94,95
3		Diocilciclohexiletamina (DOCEA)	não referido ⁹⁶	6 ⁹⁶	96
4			100 ⁸⁹	45 ⁸⁹	75,87,88, 89
5			85 ⁹⁷	3.0 ⁹⁷	83a)d),97
6			84 ⁹⁸	48 ⁹⁸	98

Referências onde são descritas reações do mesmo tipo envolvendo substratos e catalisadores iguais ou diferentes destes.

I.4. Aziridinação por N-acil-aril-hidroxi-aminas^{14,99,100}

As N-acil-aril-hidroxi-aminas (ácidos hidroxâmicos) revelaram ser excelentes agentes aziridinantes de olefinas electrodeficientes. Foram por este método preparadas várias 1-arilaziridinas com substituintes carbalcoxi, sulfinil ou acil com bons rendimentos. Este é um método sintético de grande utilidade já que são poucos os métodos gerais de preparação de 1-arilaziridinas conhecidos.

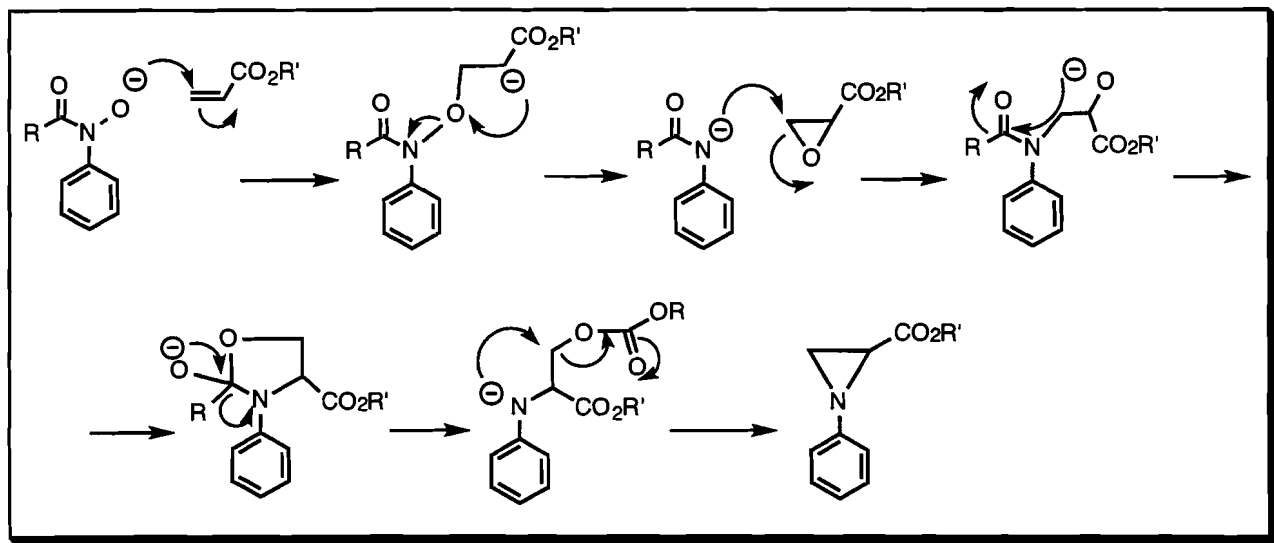


Esquema I.28. Aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos hidroxâmicos

Observou-se que a reacção se dá apenas com **olefinas electrodeficientes**, não se formando aziridina com estireno ou ciclohexeno. Também os ácidos N-**alquil**-hidroxâmicos não dão origem a aziridinas. Por outro lado a adição à olefina é completamente **estereosselectiva**: a partir de maleato de dimetilo obteve-se apenas aziridina *cis*, enquanto que com o fumarato foi obtido apenas o produto *trans*.

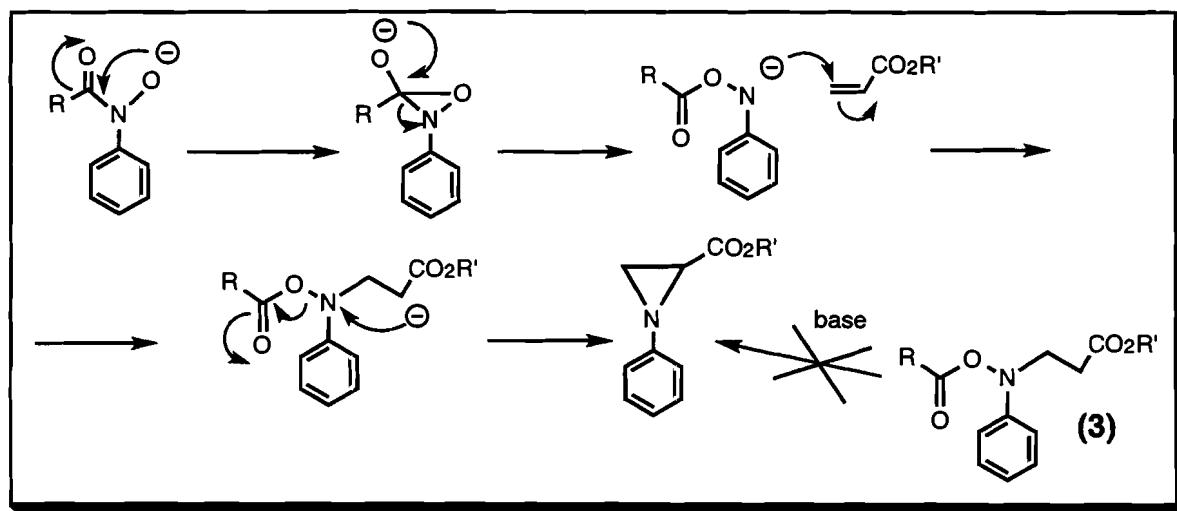
Em termos mecanísticos, tem sido difícil fazer uma proposta que explique a totalidade das observações experimentais, apesar de já muito trabalho ter sido feito sobre o assunto e de várias possibilidades terem sido afastadas.

Uma primeira hipótese seria a apresentada no **Esquema I.29** envolvendo um epóxido. Um mecanismo como este explicaria a necessidade de olefinas electrodeficientes mas teria dificuldade em explicar a estereosselectividade observada. Ficou afastado quando não se observou formação de aziridina numa mistura inicial de anilida e epóxido (com uma base forte).



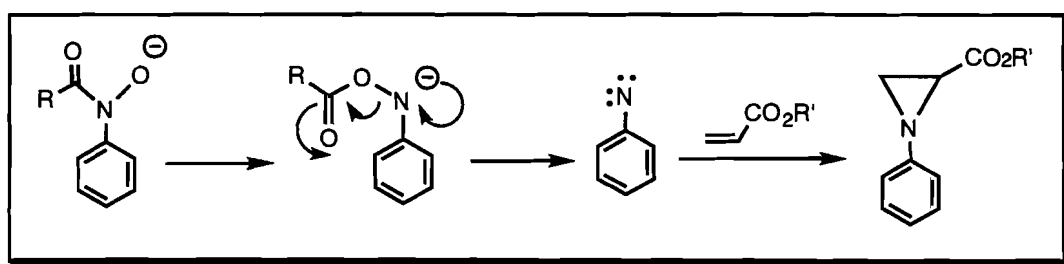
Esquema I.29. Proposta de mecanismo envolvendo um intermediário epóxido

Outro mecanismo proposto consistiria numa transacilação N \rightarrow O seguida de adição à olefina e eliminação (**Esquema I.30**). A transacilação é apoiada pela existência na literatura de casos idênticos em compostos do mesmo tipo e, sobretudo, pela observação de que N-aryl-O-ácil-hidroxi-aminas são também capazes de efectuar aziridinação em condições paralelas. No entanto quando o composto **3**, preparado independentemente, foi colocado em presença de base não originou aziridina, pelo que o mecanismo também não pode ser aceite.



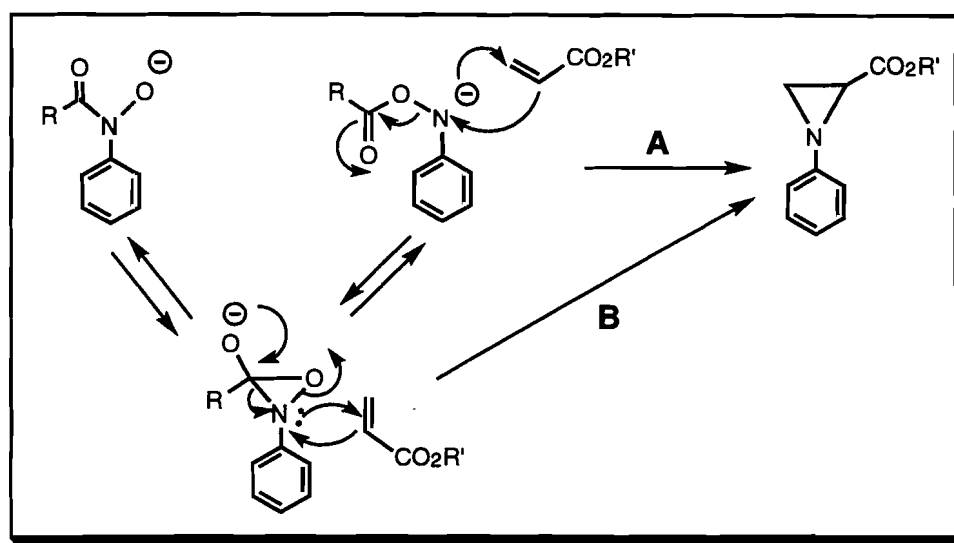
Esquema I.30. Proposta de um mecanismo envolvendo transacilação seguida de adição-eliminação

Em alternativa a um mecanismo iónico foi sugerido que a espécie realmente aziridinante fosse um nitreno singlete (**Esquema I.31**), que seria estabilizado pelo solvente THF e que permitiria explicar a estereosselectividade da reacção e a ausência de aziridinação por ácidos hidroxâmicos alifáticos. Mas também esta proposta não é aceitável tendo em conta que um arilnitreno adicionaria a outras olefinas electronicamente ricas como o estireno ou ciclo-hexeno, o que não se verifica neste caso. Para além disso nunca foram detectadas anilinas (o que seria de esperar se um nitreno estivesse envolvido) e os rendimentos são quase tão bons quando a reacção é realizada num solvente sem capacidade para estabilizar um nitreno (como seja ciclo-hexano).



Esquema I.31. Mecanismo envolvendo transacilação, formação de nitreno e adição

Foram então apresentados dois mecanismos iónicos, que são os mais plausíveis à luz de todos os resultados: a) adição-eliminação **síncronas** à olefina pelo composto O-acilado - **Esquema I.32 (A)** - ou b) adição-eliminação **síncronas** à olefina pela oxaziridina intermediária da transacilação - **Esquema I.32 (B)**.



Esquema I.32. Mecanismos envolvendo adição-eliminação síncronas a olefina

Qualquer dos dois mecanismos explica por que razão são necessárias olefinas electrodeficientes, explica a estereosseletividade e explica como a aziridinação se dá tanto por N-acil-aril-hidroilaminas como por O-acil-N-aril-hidroilaminas. Mas fica ainda por resolver por que razão os ácidos hidroxâmicos alifáticos não funcionam da mesma maneira.

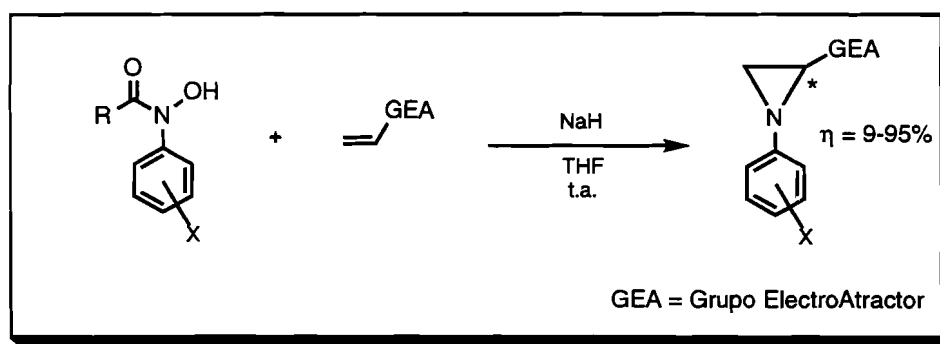
Entre os dois mecanismos é bastante difícil de distinguir experimentalmente já que as duas espécies alternativas existem em equilíbrio na mistura. Poderão mesmo ocorrer ambos os mecanismos em simultâneo.

Capítulo II

Resultados e Discussão

II.1. Preâmbulo

O presente trabalho teve origem na reacção de aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos N-aryl-hidroxiâmicos, descoberta no nosso laboratório em 1992 (**Esquema II.1**).¹⁰⁰ Por meio desta reacção obtêm-se N-arylaziridinas que têm, na maior parte dos casos, quiralidade devida à presença de (pelo menos) um centro assimétrico.

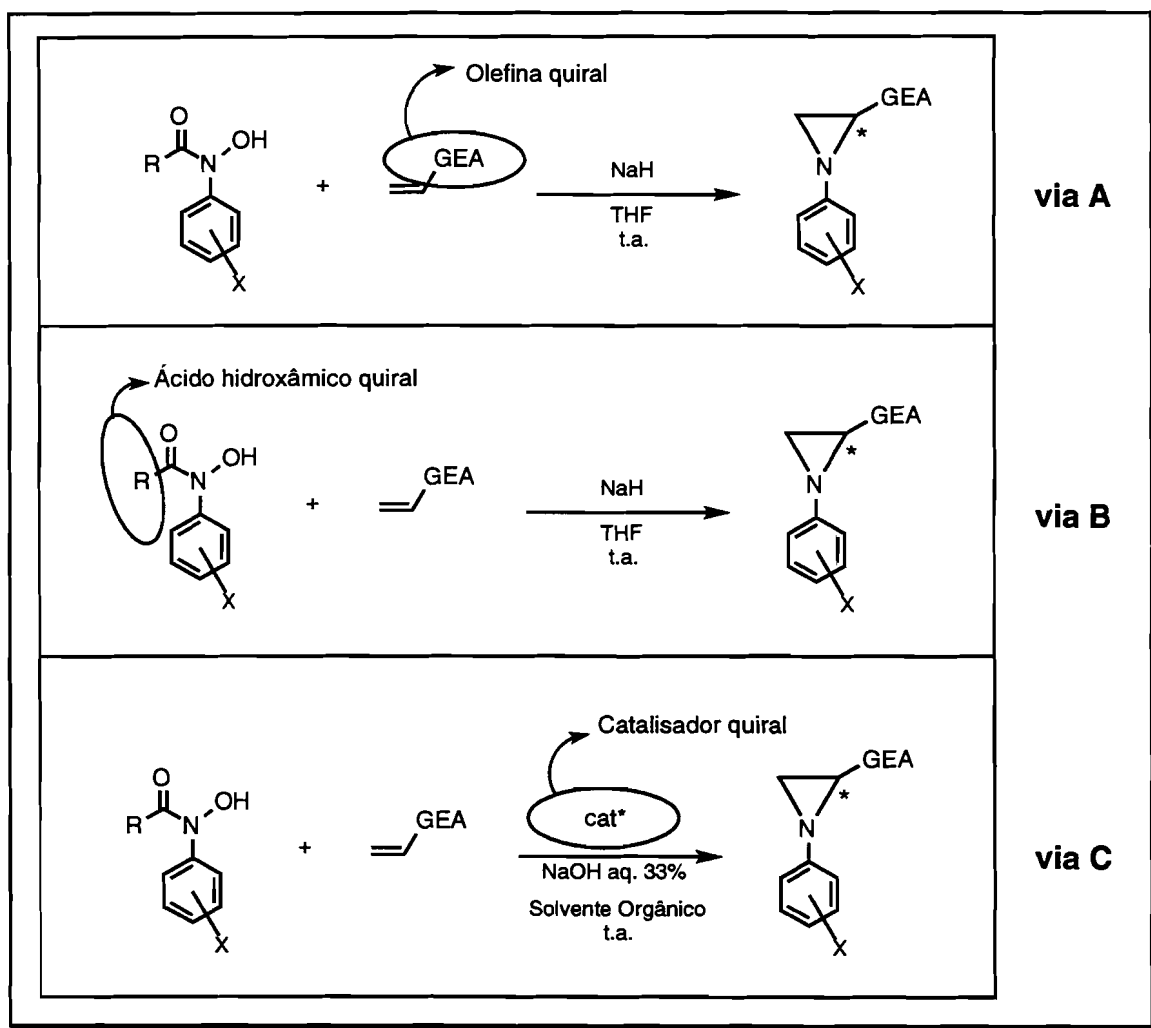


Esquema II.1. Aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos N-aryl-hidroxiâmicos.

O objectivo principal deste trabalho foi transformar aquela reacção numa reacção assimétrica que pudesse ser utilizada para a preparação de aziridinas opticamente puras ou enriquecidas.

Este é um objectivo com grande importância já que, por um lado, aziridinas quirais são produtos de enorme utilidade e, por outro, são poucos e muito imperfeitos os métodos enantioselectivos conhecidos de preparação de N-arylaziridinas (ver Introdução).

Foram fundamentalmente três as estratégias que utilizámos (**Esquema II.2**).



Esquema II.2. Estratégias exploradas para aziridinação assimétrica.

Em primeiro lugar partimos de olefinas quirais (**Esquema II.2 via A**), em segundo lugar usámos ácidos hidroxâmicos quirais (**Esquema II.2 via B**) e em terceiro lugar explorámos um método com catálise enantioselectiva de transferência de fase (**Esquema II.2 via C**).

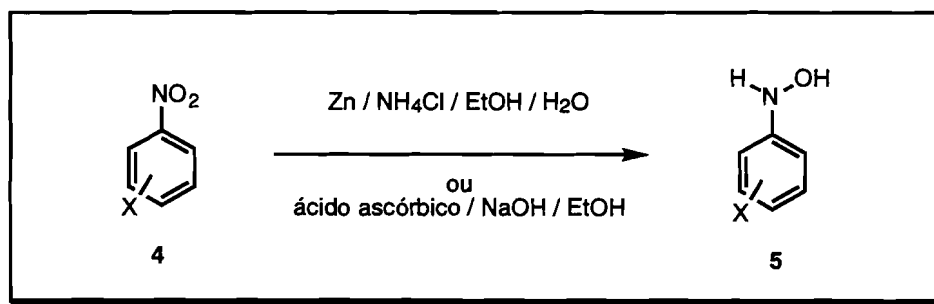
Paralelamente efectuámos ensaios que elucidassem os mecanismos de diastereo ou enantioselectão.

II.2. Síntese de N-aryl-hidroxilaminas

As N-aryl-hidroxilaminas foram a matéria-prima para a preparação dos ácidos hidroxâmicos. Sintetizámo-las por redução dos nitroarenos correspondentes, recorrendo a métodos gerais descritos na literatura^{14,101,102} e que usam como redutor zinco em pó^{14,101} ou ácido ascórbico^{14,102} (**Esquema II.3** e **Tabela II.1**). As hidroxilaminas foram obtidas com rendimentos aceitáveis e bons graus de pureza.

No caso da síntese de N-4-nitrofenil-hidroxilamina é necessário usar ácido ascórbico em vez de zinco para reduzir selectivamente apenas um dos grupos nitro do dinitroareno.¹⁰²

As reacções foram cuidadosamente seguidas por c.c.f. e interrompidas assim que todo o material de partida tinha sido consumido ou quando se começou a observar sobre-redução da hidroxilamina à anilina correspondente.



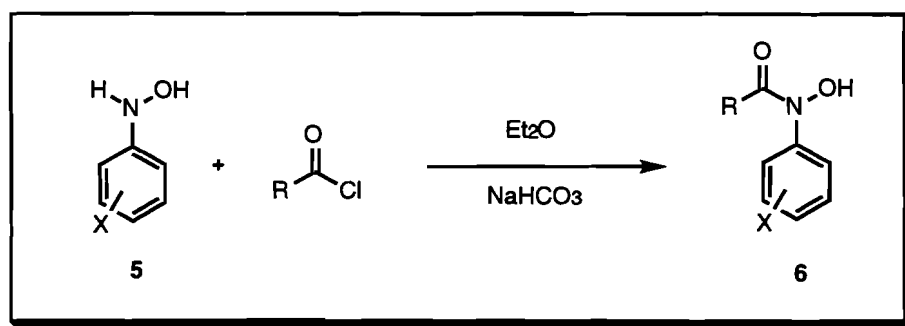
Esquema II.3. Síntese de N-aryl-hidroxilaminas por redução de nitroarenos.

Tabela II.1. Síntese de N-aryl-hidroxilaminas a partir de nitroarenos

Nitroarenos 4		Condições Experimentais		N-aryl-hidroxilaminas 5				
N°		Reagentes e solventes	Tempo (min)	N°		η (%)	p.f. (°C)	p.f. lit. (°C)
4a	X=H	Zn / NH ₄ Cl / EtOH 50%	45	5a	X=H	75	82-83	81 ¹⁰¹
4b	X=3-Br	Zn / NH ₄ Cl / EtOH 50%	270	5b	X=3-Br	34	64-66	66-67 ¹⁴
4c	X=4-NO ₂	ác.ascórbico / NaOH / EtOH 50%	40	5c	X=4-NO ₂	56	99-101	104-105 ¹⁰²

II.3. Síntese de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos não quirais

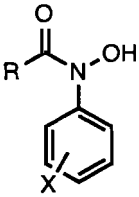
Os ácidos N-aryl-hidroxiâmicos foram preparados através do método geral de N-acilação de hidroxilaminas descrito na literatura.^{14,99} Misturou-se a N-aryl-hidroxilamina com um equivalente molar de cloreto de acilo na presença de um equivalente molar de base (NaHCO_3) e usando éter etílico como solvente - **Esquema II.3**. As reações foram seguidas por c.c.f. e foi possível distinguir os ácidos hidroxiâmicos das hidroxilaminas pela sua diferente coloração após pulverização com reveladores: as hidroxilaminas coram após pulverização com solução de cloreto de ferro (III) mas só se antes tiverem sido pulverizadas com solução de cloreto de benzoílo, enquanto que os ácidos hidroxiâmicos coram com cloreto de ferro (III) independentemente de terem sido previamente pulverizados com solução de cloreto de benzoílo.



Esquema II.3. Síntese de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos a partir de N-aryl-hidroxilaminas.

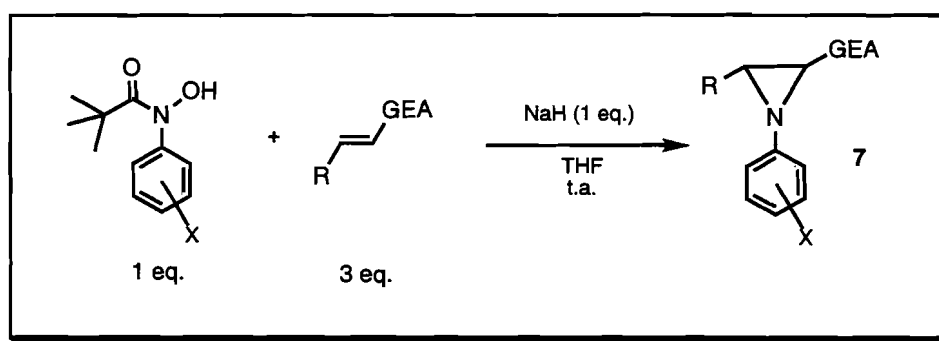
Os ácidos hidroxiâmicos (6) foram assim obtidos com os rendimentos e características físicas e espectroscópicas apresentados na **Tabela II.2**.

Tabela II.2. Ácidos N-aryl-hidroxiâmicos (6) sintetizados a partir de N-aryl-hidroxilaminas (5)

N°		η (%)	p.f. (°C)	p.f. lit.(°C)	IV (KBr) ν_{\max} (cm ⁻¹)
6a	R= Ph X= H	86	119-121	120-121 ⁹⁹	3185 (l, O-H) 1625 (f, C=O)
6b	R= C(CH ₃) ₃ X= H	75	106-107	108-109 ⁹⁹	3200 (l, O-H) 1620 (f, C=O)
6c	R= C(CH ₃) ₃ X= 3-Br	29	115-116	114-115 ¹⁴	3224 (l, O-H) 1634 (f, C=O)
6d	R= C(CH ₃) ₃ X= 4-Br	48	160-162	158- 159,5 ¹⁴	3201 (l, O-H) 1615 (f, C=O)
6e	R= C(CH ₃) ₃ X= 4-NO ₂	75	111-113	118-120 ¹⁴	3241 (l, O-H) 1622 (f, C=O) 1329 (f, N=O)

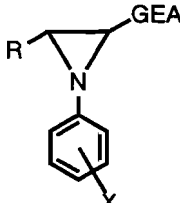
II.3. Síntese de aziridinas racêmicas

Antes de experimentar sínteses assimétricas de aziridinas, preparámos as mesmas aziridinas na forma racémica, a partir de ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos, usando hidreto de sódio como base e THF como solvente (**Esquema II.4** e **Tabela II.3**). Mais tarde usámo-las como referência nas sínteses assimétricas e para testar os métodos de determinação dos excessos enantioméricos (HPLC quirais e ^1H RMN com complexos de lantanídeos quirais - ver Apêndice).



Esquema II.4. Síntese de aziridinas racêmicas a partir de ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos.

Tabela II.3. Síntese de N-arilaziridinas (7) a partir de ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos

N°		η (%)
7a	R= H ; GEA= CO ₂ Et ; X= H	47
7b	R= H ; GEA= CO ₂ tBu ; X= H	95
7c	R= H ; GEA= CO ₂ tBu ; X= 3-Br	90
7d	R= H ; GEA= CO ₂ tBu ; X= 4-Br	88
7e	R= Ph ; GEA= COPh ; X= H	43 *
7f	R= H ; GEA= SO ₂ Ph ; X= H	93

* Calculado em relação à olefina. Reacção efectuada com 3 eq. de ácido hidroxiâmico para 1 eq. de olefina.

Comparando os resultados obtidos para as aziridinas **7a** e **7b** verificamos que o rendimento é muito mais elevado usando acrilato de t-butilo do que acrilato de etilo. Esta tendência mantém-se no caso dos substituintes do anel X=3-Br, 4-Br e H por comparação com os resultados previamente obtidos pelo nosso grupo de trabalho com acrilatos de metilo (62%, 62% e 67% respectivamente).¹⁴ Por esta razão utilizámos o acrilato de t-butilo na maior parte das experiências posteriores com olefinas não quirais.

No caso da aziridinação da *trans*-chalcona pelo ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico para dar **7e**, a dificuldade de separar, no final, a chalcona não reagida levou a que fossem testadas várias proporções iniciais ácido hidroxiâmico / olefina (**Tabela II.4**). Verifica-se que o mais conveniente é usar uma proporção de 3 eq. de ácido hidroxiâmico para 1 eq. de *trans*-chalcona. Apenas foi detectada aziridina com geometria *trans*.

Tabela II.4. Rendimentos de aziridina 7e em função das proporções iniciais de reagentes

eq. ác.hidr./ eq. chalcona (iniciais)	η (7e)
1 / 3	5% *
1 / 1	24%
3 / 1	43% **

* Calculado relativamente ao ácido hidroxiâmico

** Calculado relativamente à olefina

Foi também verificada a influência do contra-íon da base ao realizar a reacção de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e acrilato de t-butilo com hidreto de potássio em vez de hidreto de sódio. No primeiro caso a reacção só estava completa ao fim de 25 min enquanto que no segundo já não existia material de partida quando se fez a primeira análise por c.c.f (cerca de 10 min). Esta aceleração no caso do potássio (que tem uma razão raio/carga mais elevada que o sódio) deve-se à existência de um par iónico hidroxamato - íon metálico mais fraco o que provoca uma maior reactividade por parte do hidroxamato. A maior reactividade exprime-se também na ocorrência de reacções laterais que fazem baixar o rendimento da aziridina de 95% (com sódio) para 73% (com potássio).

Esta tendência pôde ser alargada ao caso do contra-íon lítio (ver Cap. II.7) situação em que o par iónico é tão forte que não há reacção do hidroxamato mesmo na presença de um quelante de lítio.

As 1-aril-2-carboetoxiaziridinas e as 1-aril-2-carboterbutoxiaziridinas foram caracterizadas pelo seu p.f., espectroscopia de infravermelho, ^1H RMN, espectrometria de massa e análise elementar conforme o adequado. Os resultados estão tabelados na **Tabela II.5**.

As 2-benzoíl-3-fenil-1-fenilaziridina e 1-fenil-2-fenilsulfonilaziridina estão caracterizadas nas **Tabelas II.6 e II.7** respectivamente.

Estas três últimas Tabelas incluem outras aziridinas para além das que foram já mencionadas: são aziridinas que só foram preparadas por métodos assimétricos e cujas sínteses serão apresentadas mais adiante.

Tabela II.5. Características espectroscópicas das 1-aryl-2-carboetoxiaziridinas e 1-aryl-2-carboterbutoxiaziridinas preparadas a partir de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos

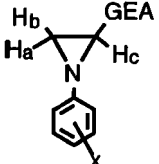
		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N ^o	X; GEA					
7a	X=H; GEA=CO ₂ Et	óleo	2990 (f, C-H) 1745 (f, C=O) 1600 (f, C=C) 1492 (f, C=C) 1195 (f, O-Et) 760 (C-H _{arom.})	1,32 (3H, t, J7,3 Hz, CH ₃) 2,31 (1H, dd, J1,5 Hz e 6,6 Hz, H _a) 2,66 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,1 Hz, H _b) 2,78 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,5 Hz, H _c) 4,26 (2H, m, O-CH ₂) 6,98-7,03 (3H, m, Ar-H) 7,24 (2H, m, Ar-H)	—————	—————
7b	X=H; GEA=CO ₂ tBu	óleo	2980 (f, C-H _{alif.}) 2930 (C-H _{alif.}) 1742 (f, C=O) 1598 (f, C=C) 1492 (f, C=C) 1368 (f, tBu) 1298 (f, O ₂ C=O) 1154 (f, O-tBu) 760 (C-H _{arom.})	1,50 (9H, s, tBu) 2,25 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,2 Hz, H _a) 2,59 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,0 Hz, H _b) 2,69 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,2 Hz, H _c) 6,97-7,02 (3H, m, Ar-H) 7,21-7,26 (2H, m, Ar-H)	219 (M ⁺ , C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ , 32) 163 ((M-C ₄ H ₈) ⁺ , 79) 118 ((M-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 100) 104 (C ₇ H ₆ N ⁺ , 30) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 65) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 21) 57 (C ₄ H ₉ ⁺ , 23)	219,1265 (C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ requer 219,1259)

Tabela II.5. (continuação)

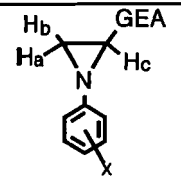
		p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N°	X; GEA					
7c	X=3-Br; GEA=CO ₂ tBu	óleo	2985 (C-H _{alif.}) 1745 (f, C=O) 1591 (f, C=C) 1475 (f, C=C) 1370 (f, tBu) 1309 (f, O=C=O) 1158 (f, O-tBu);	1,50 (9H, s, tBu) 2,26 (1H, dd, J2,0 Hz e 6,3 Hz, H _a) 2,60 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,3 Hz, H _b) 2,72 (1H, dd, J3,3 Hz e 6,5 Hz, H _c) 6,93 (1H, td, J2,9 Hz e 9,2 Hz, Ar- <i>o</i> -H) 7,09-7,15 (3H, m, Ar-H);	299 (M ⁺ , C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁸¹ Br ⁺ , 34) 297 (M ⁺ , C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁷⁹ Br ⁺ , 37) 243 ((M-C ₄ H ₈) ⁺ , 93) 241 ((M'-C ₄ H ₈) ⁺ , 90) 198 ((M-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 81) 196 ((M'-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 83) 171 (C ₆ H ₄ N ⁸¹ Br ⁺ , 52) 169 (C ₆ H ₄ N ⁷⁹ Br ⁺ , 55) 117 (C ₆ H ₄ NCH ₂ CH ⁺ , 100) 57 (C ₄ H ₉ ⁺ , 88)	299,0373 (C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁸¹ Br requer 299,0344) 297,0379 (C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁷⁹ Br requer 297,0364).
7d	X=4-Br; GEA=CO ₂ tBu	óleo	2994 (f, C-H _{alif.}) 1754 (f, C=O) 1594 (C=C) 1497 (f, C=C) 1372 (f, tBu) 1306 (f, O=C=O) 1160 (f, O-tBu) 834 (f, C-H _{arom.})	1,49 (9H, s, tBu) 2,22 (1H, dd, J1,2 Hz e 6,0 Hz, H _a) 2,59 (1H, d, J1,2 Hz, H _b) 2,67 (1H, dd, J3,0 Hz e 5,8 Hz, H _c) 6,87 (2H, d, 8,4 Hz, Ar-H) 7,34 (2H, d, 8,4 Hz, Ar-H)	299 (M ⁺ , C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁸¹ Br ⁺ , 24) 297 (M ⁺ , C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁷⁹ Br, 22) 243 ((M-C ₄ H ₈) ⁺ , 75) 241 ((M'-C ₄ H ₈) ⁺ , 82) 198 ((M-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 63) 196 ((M'-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 67) 171 (C ₆ H ₄ N ⁸¹ Br ⁺ , 42) 169 (C ₆ H ₄ N ⁷⁹ Br ⁺ , 41) 117 (C ₆ H ₄ NCH ₂ CH ⁺ , 100) 57 (C ₄ H ₉ ⁺ , 75)	299,0354 (C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁸¹ Br requer 299,0344) 297,0377 (C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ⁷⁹ Br requer 297,0364)

Tabela II.5. (continuação)

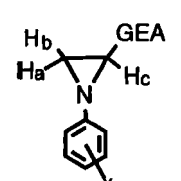
		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N°	X; GEA					
7g	X=3-Me; GEA=CO ₂ tBu	óleo	2980 (f, C-H _{alif.}) 2935 (f, C-H _{alif.}) 1744 (f, C=O) 1605 (C=C) 1588 (f, C=C) 1370 (f, tBu) 1156 (f, O=C=O) 846 (f, C-H _{arom.}) 783 (f, C-H _{arom.}) 696 (arom.)	1,50 (9H, s, tBu) 2,23 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,0 Hz, C(3)-H _a) 2,30 (3H, s, Ar-CH ₃) 2,57 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,0 Hz, C(3)-H _b) 2,67 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,0 Hz, C(2)-H _c) 6,77 -6,85 (3H, m, Ar-H) 7,12 (1H, t, J7,8 Hz, Ar-H)	233 (M ⁺ , C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ , 32) 177 ((M-C ₄ H ₈) ⁺ , 97) 132 ((M-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 100) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 44) 105 (C ₇ H ₇ N ⁺ , 60) 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 20) 57 (C ₄ H ₉ ⁺ , 28)	233,1391 (C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ requer 233,1416)
7h	X=4-Me; GEA=CO ₂ tBu	óleo	3000 (f, C-H) 2950 (f, C-H _{alif.}) 1749 (f, C=O) 1618 (C=C) 1518 (f, C=C) 1376 (f, tBu) 1164 (O=C=O) 832 (C-H _{arom.})	1,50 (9H, s, tBu) 2,20 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,2 Hz, C(3)-H _a) 2,27 (3H, s, Ar-CH ₃) 2,56 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,0 Hz, C(3)-H _b) 2,64 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,2 Hz, C(2)-H _c) 6,89 (2H, d, J8,4, Ar-H) 7,03 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H)	233 (M ⁺ , C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ , 21) 177 ((M-C ₄ H ₈) ⁺ , 90) 132 ((M-CO ₂ C ₄ H ₉) ⁺ , 97) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 63) 105 (C ₇ H ₇ N ⁺ , 100) 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 40) 57 (C ₄ H ₉ ⁺ , 43)	233,1419 (C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ requer 233,1416)

Tabela II.6. Características físicas e espectroscópicas das 2-benzoil-3-fenil-1-fenilaziridina e 1-fenil-2-fenilsulfinil-aziridina preparadas a partir do ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico

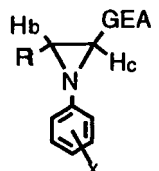
		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
N°	X; GEA					Determinado (calculado)		
						C	H	N
7j	X=H; R=H; GEA=SOPh	71-101	3074 (f, C-H _{alif.}) 2988 (f, C-H _{alif.}) 1609 (f, C=C) 1501 (f, C=C) 1055 (f, S=O) 908 (C-H _{arom.}) 754 (C-H _{arom.}) 691 (Arom.)	<p>Diastereoisómero A: 2,41 (1H, d, J6,0 Hz, C(3)-H_a) 2,79 (1H, d, J2,8 Hz, C(3)-H_b) 3,31 (1H, dd, J2,9 Hz e 6,0 Hz, C(2)-H_c) 6,58 (2H, d, J7,5 Hz, Ar-H) 6,95 (1H, t, J7,4 Hz, Ar-H) 7,13 (2H, t, J7,9 Hz, Ar-H) 7,58-7,61 (3H, m, Ar-H) 7,74-7,76 (2H, m, Ar-H)</p> <p>Diastereoisómero B: todos os sinais estão sobrepostos aos do isómero A excepto 2,44 (d, J5,5 Hz, C(3)-H_a) 3,00 (d, J2,6 Hz, C(3)-H_b)</p>	—————	—————		
7e	X=H; R=Ph; GEA=COPh	109-110	3070 (fr, C-H _{arom.}) 3050 (fr, C-H _{arom.}) 1674 (f, C=O) 1602 (f, C=C) 1493 (f, C=C) 762 (f, C-H _{arom.}) 730 (f, C-H _{arom.}) 699 (f, Arom.)	3,99 (1H, d, J2,0 Hz, H _b) 4,17 (1H, d, J2,0 Hz, H _c) 6,82 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H) 6,96 (1H, t, J7,2 Hz, Ar-H) 7,19 (1H, t, J8,0 Hz, Ar-H) 7,30-7,43 (6H, m, Ar-H) 7,51 (2H, t, J7,6 Hz, Ar-H) 7,62 (1H, t, J7,6 Hz, Ar-H) 8,05 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H)	299 (M ⁺ , C ₂₁ H ₁₇ NO ⁺ , 100) 222 ((M-C ₆ H ₅) ⁺ , 41) 207 ((M-NHC ₆ H ₅) ⁺ , 58) 194 ((M-COC ₆ H ₅) ⁺ , 74) 105 (C ₆ H ₅ CO ⁺ , 58) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 60)	84,25 (84,15)	5,72 (5,29)	4,68 (4,43)
						m/z (alta resolução): 299,1307 (C ₂₁ H ₁₇ NO requer 299,1310)		

Tabela II.7. Características físicas e espectroscópicas das 1-aryl-2-fenilsulfonilaziridinas preparadas a partir de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos

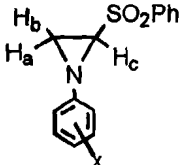
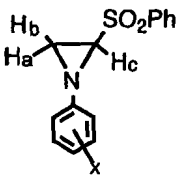
		p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
N°	X					Determinado (calculado)		
						C	H	N
7f	X=H	93-94	3065 (C-Harom.) 3015 (C-Harom.) 1598 (f, C=C) 1490 (f, C=C) 1320 (f, S=O) 1150 (f, S=O) 768 (f, C-Harom.) 750 (f, C-Harom.) 728 (f, C-Harom.) 690 (f, Arom.)	2,49 (1H, d, J5,7 Hz, H _a) 3,05 (1H, d, J1,4 Hz, H _b) 3,48 (1H, dd, J1,9 Hz e 5,5 Hz, H _c) 6,51 (2H, d, J7,8 Hz, <i>o</i> -Ar-N) 6,97 (1H, t, J7,3 Hz, <i>p</i> -H-Ar-N) 7,12 (2H, t, J7,5 Hz, <i>m</i> -H-Ar-N) 7,64 (2H, t, J7,5 Hz, <i>m</i> -H-Ar-SO ₂) 7,75 (1H, t, J7,3 Hz, <i>p</i> -H-Ar-SO ₂) 8,06 (2H, d, J7,7 Hz, <i>o</i> -ArH-SO ₂)	259 (M ⁺ , C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S ⁺ , 6) 118 ((M-SO ₂ Ph) ⁺ , 100) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 48) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 38)	64,55 (64,84)	5,18 (5,05)	5,21 (5,40)
7i	X=4-Me	78-79,5	3070 (C-Harom.) 3030 (C-Harom.) 2930 (C-Halif.) 2970 (C-Halif.) 1512 (f, C=C) 1324 (f, S=O) 1150 (f, S=O) 747 (C-Harom.) 692 (Arom.)	2,21 (3H, s, CH ₃) 2,46 (1H, d, J5,7 Hz, H _a) 3,03 (1H, d, J1,6 Hz, H _b) 3,42 (1H, dd, J2,4 Hz e 5,6 Hz, H _c) 6,40 (2H, d, J8,1 Hz, <i>o</i> -H-Ar-N) 6,92 (2H, d, J8,0 Hz, <i>m</i> -H-Ar-N) 7,63 (2H, t, J7,6 Hz, <i>m</i> -H-Ar-SO ₂) 7,74 (1H, t, J7,3 Hz, <i>p</i> -H-Ar-SO ₂) 8,06 (2H, d, J7,6 Hz, <i>o</i> -ArH-SO ₂)	273 (M ⁺ , C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S ⁺ , 14) 132 ((M-SO ₂ Ph) ⁺ , 100) 117 (C ₆ H ₄ NCH ₂ CH ⁺ , 71) 105 (C ₇ H ₇ N ⁺ , 9) 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 13) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 15)	m/z (alta resolução): 273,0822 (C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S requer 273,0824).		

Tabela II.7. (continuação)

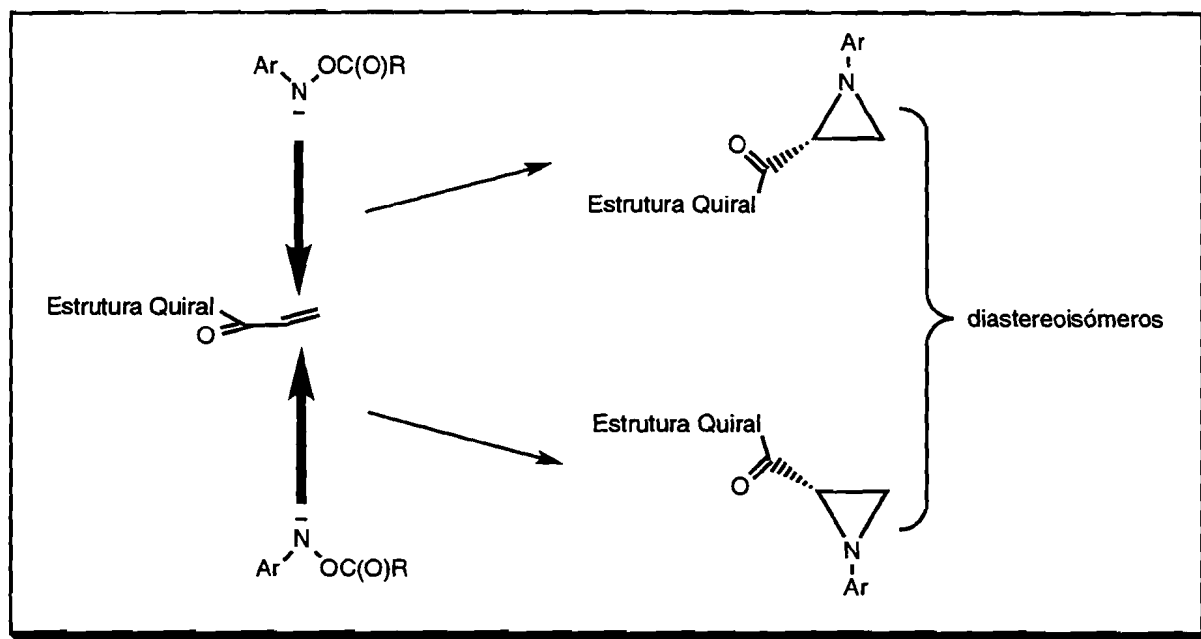
		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N°	X					
7m	X=4-Br	127-129	3091 (C-H _{arom.}) 3065 (C-H _{arom.}) 3010 (C-H _{arom.}) 1585 (C=C) 1486 (f, C=C) 1310 (f, S=O) 1152 (f, S=O) 685 (C-C arom.)	2,46 (1H, d, J5,7 Hz, H _a) 3,04 (1H, s, H _b) 3,44 (1H, d, J3,2 Hz, H _c) 6,38 (2H, d, J8,4 Hz, <i>o</i> -H-Ar-N) 7,21-7,25 (2H, m, <i>m</i> -H-Ar-N) 7,64 (2H, t, J7,5 Hz, <i>m</i> -H-Ar-SO ₂) 7,75 (1H, t, J7,2 Hz, <i>p</i> -H-Ar-SO ₂) 8,04 (2H, d, J7,6 Hz, <i>o</i> -ArH-SO ₂)	339 (M ⁺ , C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ S ⁸¹ Br ⁺ , 6) 337 (M ⁺ , C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ S ⁷⁹ Br ⁺ , 6) 198 ((M-SO ₂ Ph) ⁺ , 18) 196 ((M'-SO ₂ Ph) ⁺ , 18) 157 (C ₆ H ₄ ⁸¹ Br ⁺ , 6) 155 (C ₆ H ₄ ⁷⁹ Br ⁺ , 6) 117 (C ₆ H ₄ NCH ₂ CH ⁺ , 100) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 10)	338,9742 (C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ S ⁸¹ Br requer 338,9752) 336,9773 (C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ S ⁷⁹ Br requer 336,9772)

II.4. Aziridinação de olefinas quirais

A primeira estratégia que explorámos para tornar a aziridinação assimétrica foi utilizar olefinas electrodeficientes ligadas covalentemente a estruturas quirais.

O facto de as olefinas serem quirais permitiria que uma das suas faces estivesse mais acessível do que a outra. E esta escolha da face da olefina é o passo que determina a configuração da aziridina, considerando que a formação das duas novas ligações da aziridina é síncrona e que ocorre antes que haja rotação em torno do eixo da (antiga) olefina (ver Cap. I.4).

Uma vez que, nesta estratégia, o centro assimétrico do anel aziridínico não é o único centro assimétrico do produto (a olefina já trazia outro(s) centro(s) quirais), cada uma das aziridinas que se obtenham por ataque a cada uma das faces da olefina serão **diastereoisoméricas** entre si (**Esquema II.5**).



Esquema II.5. Formação de diastereoisómeros por aziridinação de olefina quiral (foi representado apenas o anião de O-acil-N-aryl-hidroxilamina como agente aziridinante e não a oxaziridina apenas por simplicidade).

Nesta estratégia, se a diastereosselecção não for total, os dois isómeros que se obtêm poderão ser separáveis por cromatografia em sílica ou por recristalização, já que

diastereoisómeros têm propriedades físicas diferentes mesmo na ausência de elementos quirais externos.

Uma vez separados, se for possível retirar a estrutura quiral proveniente da olefina, alcançar-se-ão aziridinas que serão enantioméricas entre si por só diferirem na configuração de um carbono.

II.4.1. Acrilato de (-)-8-fenilmentol

A primeira olefina quiral que experimentámos foi o acrilato de (-)-8-fenilmentol.

O uso de derivados de 8-fenilmentol para indução assimétrica foi iniciado por Corey¹⁰³ e Oppolzer¹⁰⁴ cerca de 1980 e tem sido estendido a várias reacções com graus de estereosselecção muito variados.^{105,106} A maior selectividade observada com derivados de 8-fenilmentol comparativamente aos derivados de mentol tem sido explicada em termos de bloqueio de uma face da olefina pelo anel aromático através de uma interacção π - π (Figura II.1).¹⁰⁷

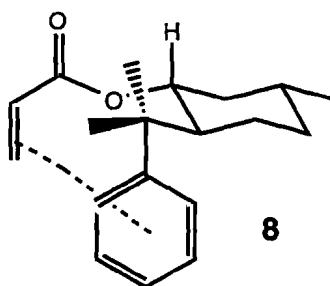
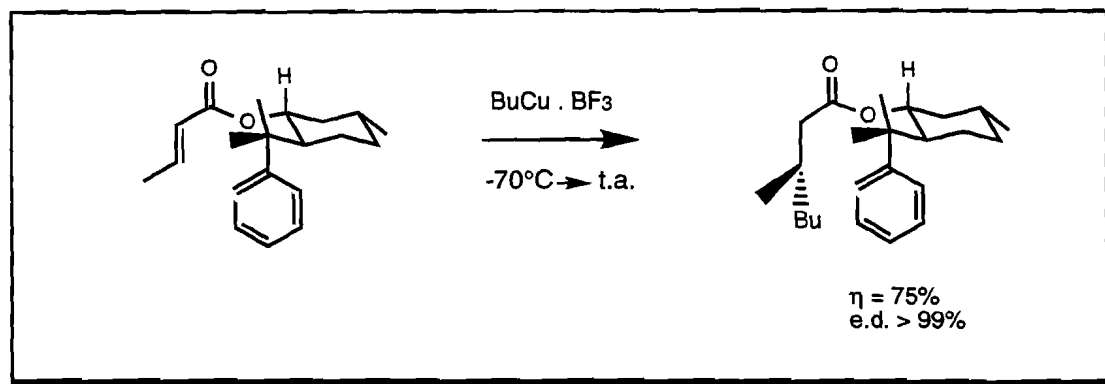


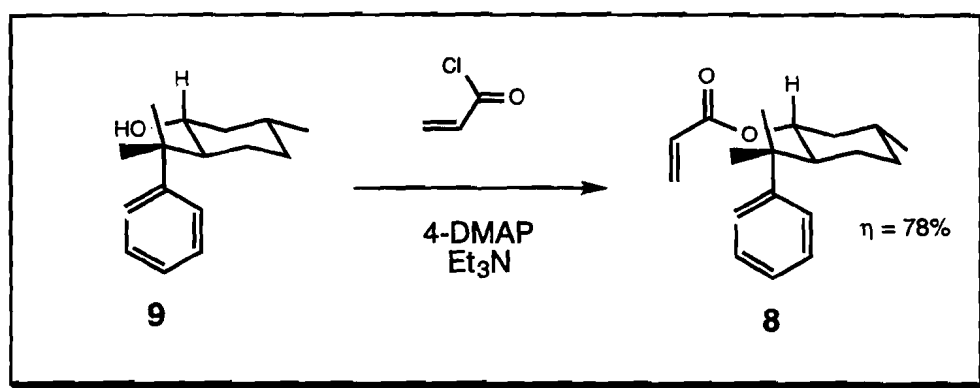
Figura II.1. Acrilato de 8-fenilmentol na conformação mais favorável.

Um exemplo de uma adição de Michael altamente diastereosseletiva utilizando uma molécula deste tipo foi descrita por Oppolzer em 1981 - **Esquema II.6**.¹⁰⁸



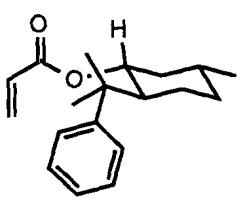
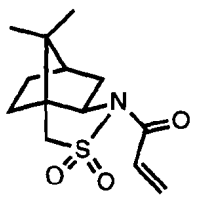
Esquema II.6. Adição de Michael altamente diastereosseletiva utilizando um derivado de 8-fenilmentol.

Preparámos¹⁰⁹ a olefina **8** a partir de (-)-8-fenilmentol (**9**) e cloreto de propenoílo com um rendimento de 78% (**Esquema II.7**). Na **Tabela II.8** apresentam-se as características físicas e espectroscópicas de **8**.

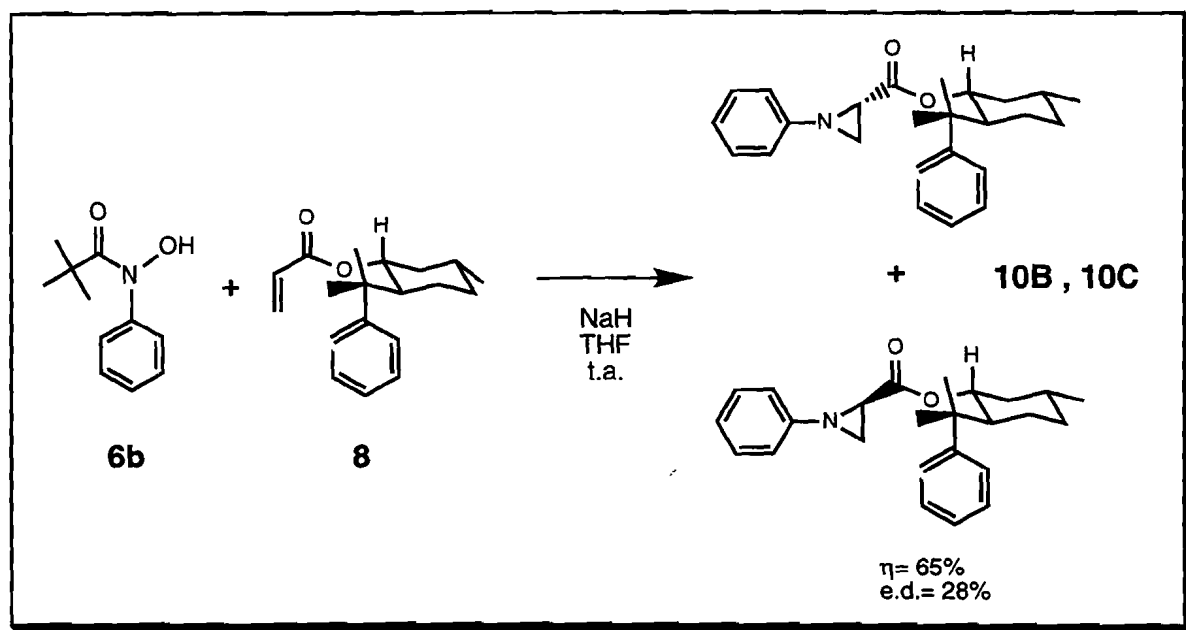


Esquema II.7. Preparação de acrilato de 8-fenilmentol.

Tabela II.8. Características físicas e espectroscópicas das olefinas quirais utilizadas

Olefina	p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	
			Resultados deste trabalho	Resultados da lit. ¹¹⁰
 <p style="text-align: center;">8</p>	óleo	2960 (f, C-Halif.) 2920 (f, C-Halif.) 1720 (f, C=O) 1202 (f, O-C=O)	0,81-1,70 (6H, m) 0,88 (3H, d, J6,6 Hz, Me-CH) 1,23 (3H, s, Me-C-Ph) 1,31 (3H, s, Me-C-Ph) 1,92 (1H, d, J10,6 Hz) 2,06 (1H, dt, J3,3 Hz e J11,4Hz) 4,87 (1H, dt, J4,3Hz e J10,7Hz, HC-O-C=O) 5,56-5,60 (2H, m, H ₂ C=C) 5,98-6,04 (1H, m, HC=C-C=O) 7,09-7,13 (1H, m, p-H-Ar) 7,23-7,28 (m, H-Ar)	0,7-2,14 (m, 8H) 0,85 (d, J6,3Hz, 3H) 1,2 (s, 3H) 1,32 (s, 3H) 4,88 (dt, J4,2 Hz e J10,5 Hz) 5,5-6,1 (m, 3H) 7,0-7,34 (m, 5H)
 <p style="text-align: center;">12</p>	189-190 (lit. ¹¹¹ 184 dec)	2965 (f, C-Halif.) 1675 (f, C=O) 1331 (f, SO ₂) 1134 (f, SO ₂)	0,98 (3H, s, Me) 1,18 (3H, s, Me) 1,25-1,50 (2H, m) 1,89-1,94 (3H, m) 2,08-2,14 (2H, m) 3,45 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H ₂ CSO ₂) 3,53 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H ₂ CSO ₂) 3,95 (1H, t, J6,2 Hz, HC-N-C=O) 5,86 (1H, d, J10,2 Hz, cis HC=C-C=O) 6,51 (1H, d, J16,6Hz, trans- HC=C-C=O) 6,87 (1H, dd, J10,4 Hz e J16,7Hz, HC-C=O)	

Quando experimentámos a reacção desta olefina com o ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico (**6b**) e NaH obtivemos as aziridinas **10B** e **10C** num rendimento total de 65% e excesso diastereoisomérico de 28% (**Esquema II.8**). As aziridinas obtidas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho, ^1H RMN e espectrometria de massa (**Tabela II.9**).



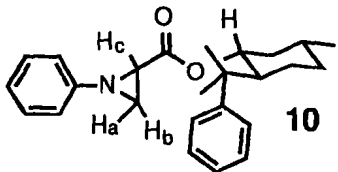
Esquema II.8. Aziridinação de acrilato de (-)-8-fenilmentol pelo ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico.

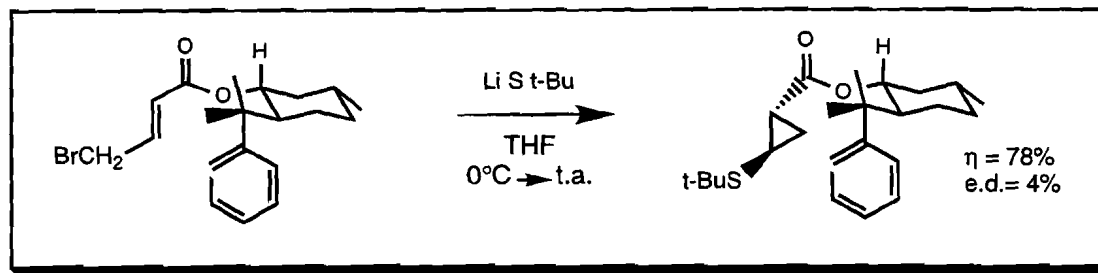
A fraca selectividade observada pode ser explicada pela pouca rigidez conformacional de **8**. Parece evidente que uma das faces da olefina está efectivamente bloqueada. A questão é que essa face não será provavelmente a mesma em todas as moléculas que reagem: umas existirão na conformação apresentada na **Figura II.1** mas outras podem apresentar-se com uma conformação C=C / C=O *cis*, bloqueando a face oposta da olefina.

Estão descritas na literatura várias tentativas de utilização do auxiliar 8-fenilmentol para bloquear uma das faces de uma olefina, carbonilo ou ligação dupla carbono-metal em que o e.d. foi inferior a 45%.^{107,112,113,114}

Por exemplo no caso de uma ciclopropanação iniciada por uma adição de Michael o e.d. foi de apenas 4% (**Esquema II.9**).¹¹⁴

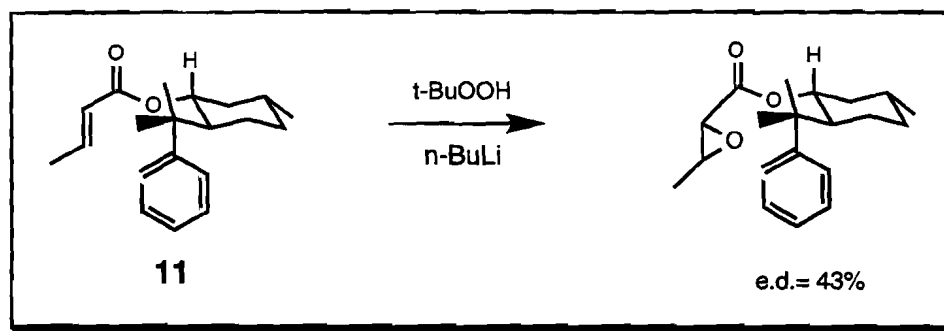
Tabela II.9. Características físicas e espectroscópicas das aziridinas diastereoisoméricas derivadas de (-)-8-fenilmentol

 <p>10</p>	p. f.	IV (KBr ou filme) ν _{max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
Isômero C	óleo	2950 (f, C-H) 2935 (f, C-H) 1740 (f, C=O) 1599 (f, C=C)	0,7 - 2,18 (8H, m) 0,86 (3H, d, J6,4 Hz, Me-CH) 1,26 (3H, s, Me-C-Ph) 1,40(3H, s, Me-C-Ph) 2,05 (1H, dd, J1,6 e 6,3 Hz, H _a) 2,21 (1H, dd, J1,6 e 3,0 Hz, H _b) 2,32 (1H, dd, J3,1 e 6,3 Hz, H _c) 4,95 (1H, tripleto de dupleto, J4,4 e 11 Hz, HC-O-C=O) 6,93 (2H, d, J8,6 Hz, Ar-H) 7,00 (1H, t, J7,4 Hz, Ar-H) 7,13 (1H, t, J7,0 Hz, Ar-H) 7,21-7,36 (6H, m, Ar-H)	377 (M ⁺ , C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ , 30) 163 (C ₆ H ₅ NCH ₂ CHCO ₂ H ⁺ , 85) 119 (C ₆ H ₅ CMe ₂ ⁺ , 100) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 68) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 18)	377,2353 (C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ requer 377,2355)
Isômero B	óleo	2960 (f, C-H) 2935 (f, C-H) 1738 (f, C=O) 1599 (f, C=C)	0,7 - 2,18 (10H, m) 0,89 (3H, d, J6,7 Hz, Me-C-H) 1,24 (3H, s, Me-C-Ph) 1,32 (3H, s, Me-C-Ph) 2,51 (1H, m, C(3)-H) 4,91 (1H, m, HC-O-C=O) 6,87 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H) 6,97 (1H, t, J7,9 Hz, Ar-H) 7,07 (1H, t, J7,8 Hz, Ar-H) 7,18-7,31 (6H, m, Ar-H)	377 (M ⁺ , C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ , 32) 163 (C ₆ H ₅ NCH ₂ CHCO ₂ H ⁺ , 98) 119 (C ₆ H ₅ CMe ₂ ⁺ , 100) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 79) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 22)	377,2350 (C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ requer 377,2355)



Esquema II.9. Exemplo de utilização de 8-fenilmentol como auxiliar quiral com baixa diastereosselectividade ¹¹⁴

E num outro caso de formação de um anel de três membros, a epoxidação de **11** foi realizada com e.d. 43% ¹¹⁵ - **Esquema II.10**.



Esquema II.10. Exemplo de epoxidação usando um auxiliar derivado de 8-fenilmentol. ¹¹⁵

A limitação imposta pela reduzida rigidez conformacional pode ser por vezes ultrapassada pela presença de um ácido de Lewis (que estabiliza a conformação $\text{C}=\text{C} / \text{C}=\text{O}$ *trans*¹¹⁶) ou baixando a temperatura.¹¹⁶ Será talvez por isso que muitos dos exemplos com maiores diastereosselectividades observadas com moléculas deste tipo foram obtidos a temperaturas inferiores a -20°C .^{115,116} Infelizmente, não podemos usar esta tática no nosso método porque a reacção não se dá a temperaturas muito inferiores à temperatura ambiente.

No entanto, apesar das muitas tentativas para explicar as estereosselecções observadas, estas carecem frequentemente de fundamentação sólida e continua a ser impossível prever o grau de assimetria estereoquímica em reacções novas.¹¹⁶ A única solução é mesmo a experimentação caso a caso.

II.4.2. N-acrilóil-2,10-sultama-bornano

A segunda olefina quiral que explorámos foi a N-acrilóil-2,10-sultamabornano, derivada da sultama de Oppolzer.

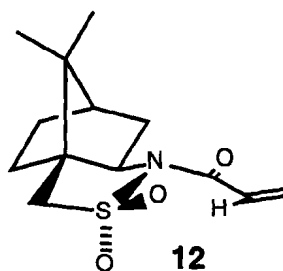
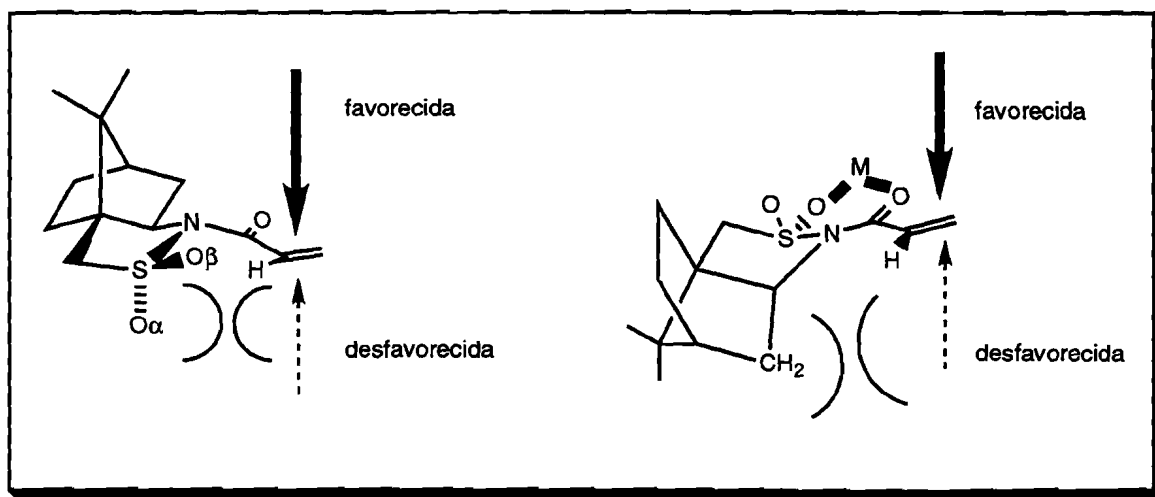


Figura II.2. N-acrilóil-2,10-sultamabornano na conformação obtida por cristalografia de raios X.¹¹⁶

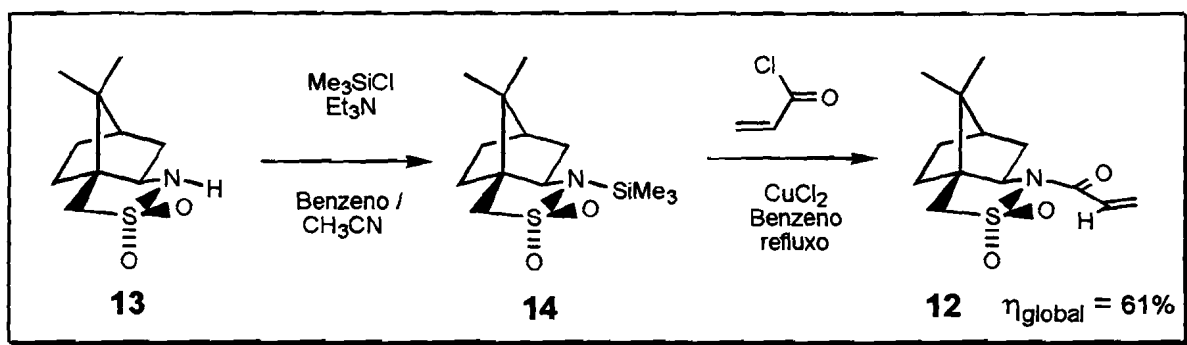
A sultama de Oppolzer tem-se revelado um auxiliar quiral altamente diastereosseletivo sendo aplicada tanto em reacções térmicas¹¹⁶ como em reacções envolvendo metais¹¹⁷ e, inclusivamente, em aziridinações pelos métodos de 1) Gabriel-Cromwell³³, 2) Atkinson¹¹⁸ e 3) aza-Darzens.⁴⁵ Simultaneamente, tem sido difícil racionalizar as elevadas selectividades observadas.¹¹⁶

Curran¹¹⁶ propôs um modelo para explicar a igual selectividade facial em processos com ou sem metais. No caso em que não há complexação metálica, o elemento estereodeterminante é a disposição dos oxigénios da sultama, com um deles ($O\alpha$) em posição "tipo axial" a bloquear uma das faces da olefina **12**; nos casos com complexação funciona o modelo de Oppolzer com o grupo metileno a bloquear a mesma face - **Esquema II.11**.



Esquema II.11. Modelo proposto por Curran¹¹⁶ para explicar as estereosseletividades observadas.

Para preparar¹¹⁹ a olefina **12** sililou-se primeiramente a sultama **13** com trimetilclorosilano. O produto **14** obtido foi acilado por cloreto de acríloilo com catálise de CuCl_2 (Esquema II.12). O rendimento global foi de 61% e as suas características físicas e espectroscópicas encontram-se na Tabela II.8.

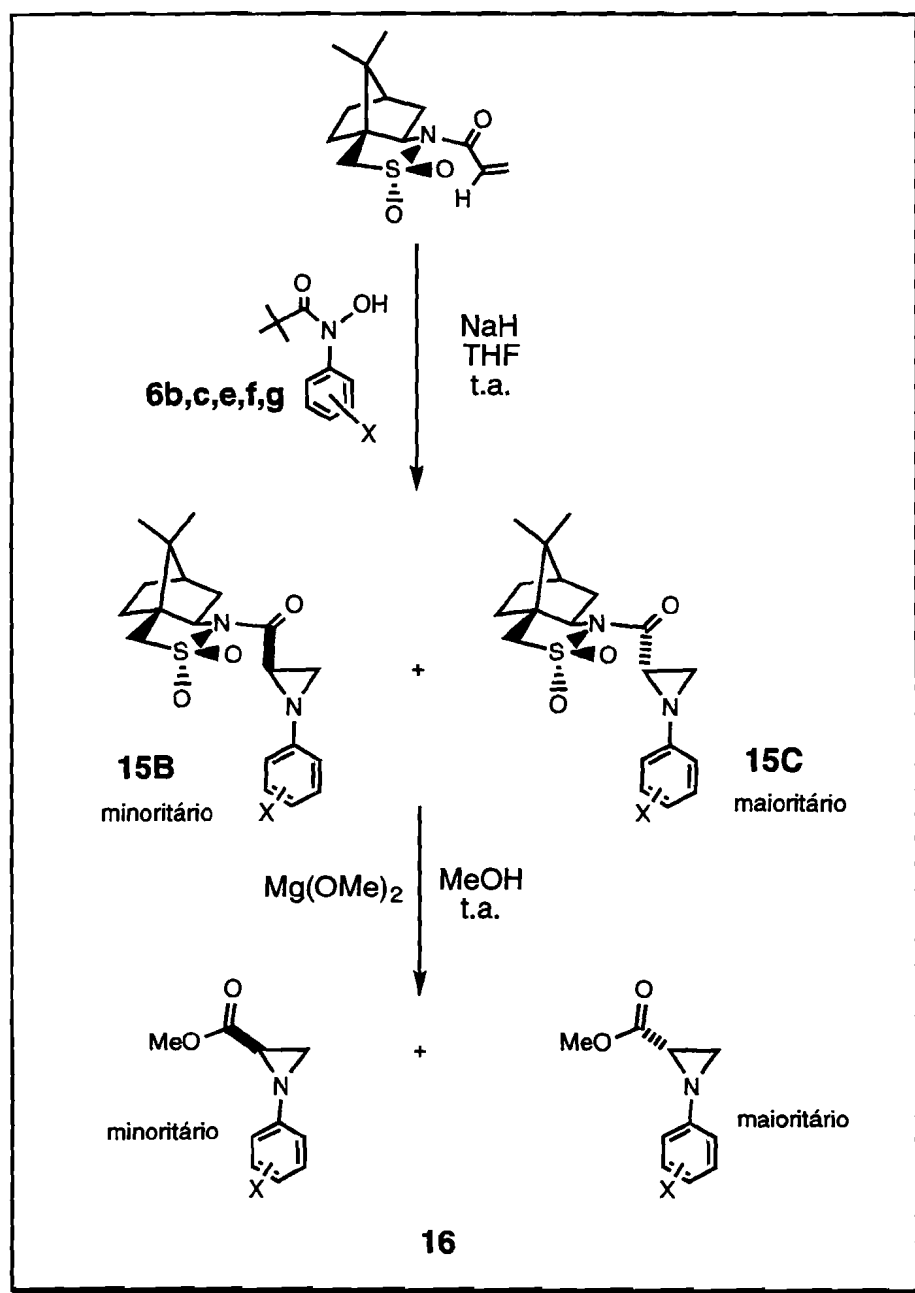


Esquema II.12. Preparação de *N*-acrilóil-2,10-sultama-bornano.

Já depois de termos preparado esta olefina foi publicado um novo método¹¹¹ para a *N*-acilação de **13**, mais simples e que dá origem a elevados rendimentos. Nesse método a acilação é feita pelo anidrido gerado *in situ* (a partir do cloreto de ácido e do ácido correspondentes) e é iniciada por LiCl .

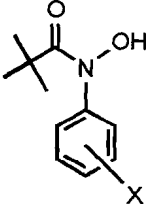
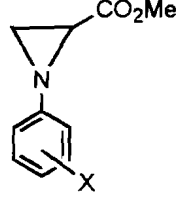
Realizámos então a aziridinação de **12** com os ácidos *N*-arilpivalo-hidroxiâmicos **6b,c,e,f,g**. As misturas reaccionais obtidas revelaram-se normalmente difíceis de purificar, por um lado devido ao excesso de olefina que utilizámos e, por outro, pelo facto destas aziridinas cristalizarem facilmente durante os processos cromatográficos em sílica gel ou alumina. Optámos assim por metanolisar imediatamente *in situ* o excesso de olefina inicial e as aziridinas **15** obtidas e isolar de seguida as carbometoxiaziridinas **16** - Esquema II.13.

Os resultados encontrados estão expostos na Tabela II.10. Os e.e. das carbometoxiaziridinas foram determinados por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ - ver Apêndice.



Esquema II.13. Aziridinação de N-acrilóil-2,10-sultama-bornano por ácidos N-arl-pivalo-hidroxâmicos.

Tabela II.10. Aziridinação de N-acriiloil-2,10-sultama-bornano por ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos

X					
		N°	N°	η	E.e.*
H	6b	16a	30%	32%	**
3-Me	6f	16b	28%	20%	- 43° (c=0,45)
4-Me	6g	16c	8%	49%	- 71° (c=0,04)
3-Br	6c	16d	41%	0%	0° (c=1,58)
4-NO ₂	6e	16e	15%	17%	- 51° (c=0,20)

*Determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃

** Enantiômero maioritário (-) (verificado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃)

Antes de comentar estes resultados vamos primeiro deduzir a **configuração absoluta** dos produtos obtidos e demonstrar, por outro lado, que o e.e. das carbomethoxiaziridinas após a metanólise é uma medida válida da diastereosselecção ocorrida na aziridinação da olefina.

No caso da reacção com o ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico foi possível isolar cada um dos dois diastereoisómeros (**15 B e C, X=H**) antes da metanólise e caracterizá-los (**Tabela II.11**). A partir de uma amostra do diastereoisómero minoritário foi obtido um cristal com dimensões apropriadas à cristalografia de raios X a qual permitiu concluir que a configuração absoluta no carbono assimétrico do anel de aziridina é R - **Figura II.3**. Logo, o isómero maioritário (**15 C, X=H**) terá configuração oposta (S) nesse carbono. Consequentemente a (-)-2-carbomethoxi-1-fenilaziridina, por ser o enantiômero maioritário após a metanólise, terá a mesma configuração que **15 C (X=H) (S)** e a (+)-2-carbomethoxi-1-fenilaziridina será R.

Uma vez que as (-)-1-aryl-2-carbomethoxiaziridinas com outros substituintes no anel aromático são os enantiômeros maioritários obtidos na mesma reacção e que os seus sinais no

espectro de ^1H RMN são desviados pela adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ no mesmo sentido da (-)-2-carbometoxi-1-fenilaziridina, podemos concluir que também estas têm configuração absoluta S.

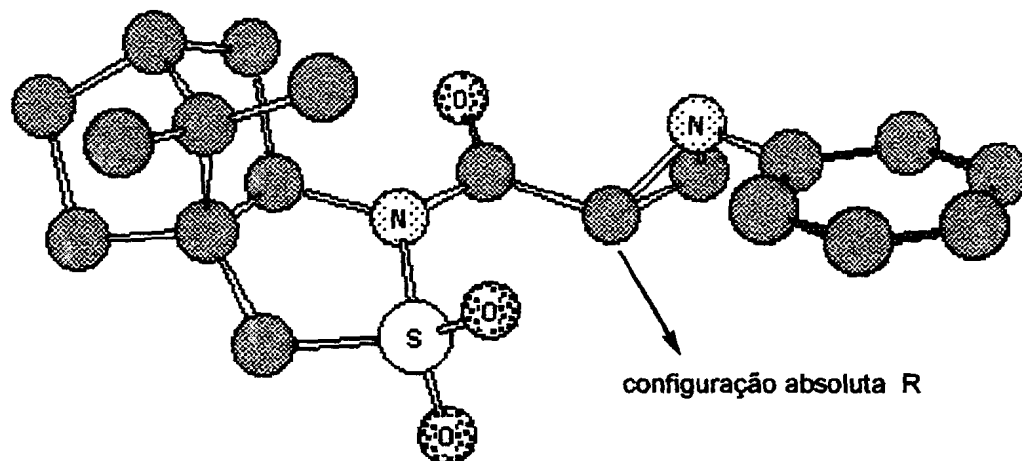
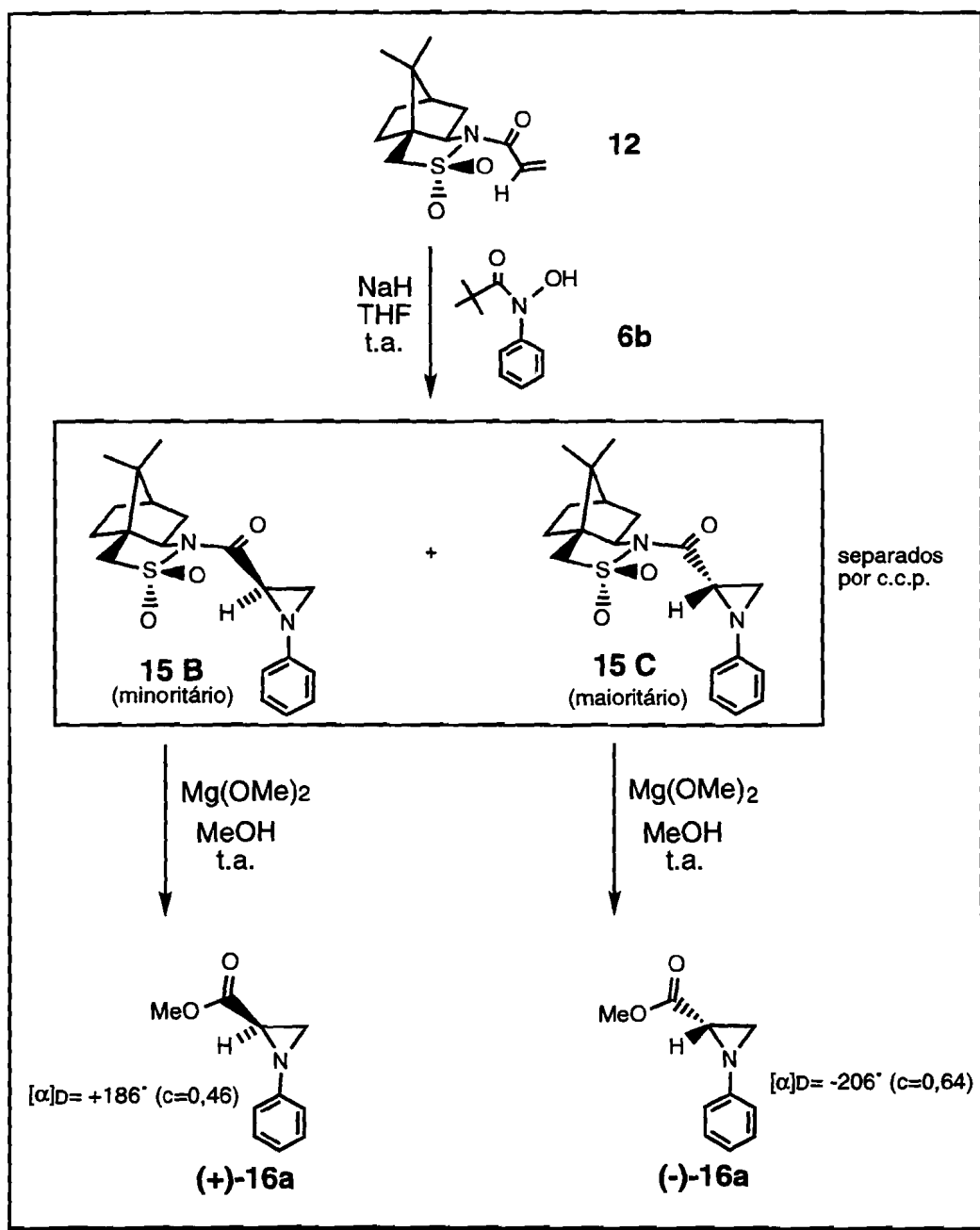


Figura II.3. Estrutura de **15B** ($\text{X}=\text{H}$) obtida por cristalografia de raios X.

No caso da reacção com o ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico foi também possível determinar a proporção relativa dos dois diastereoisómeros (**15 B** e **C**, $\text{X}=\text{H}$) antes da metanólise (por ^1H RMN da mistura crua). Verificou-se que a proporção dos diastereoisómeros antes da metanólise (e.d.=29%) é praticamente igual à proporção dos enantiómeros após a metanólise (e.e.=32%). Isto mostra que o excesso enantiomérico determinado para as carbometoxiaziridinas é uma boa medida da estereosselecção ocorrida no ataque do agente aziridinante à olefina.

Para confirmar inequivocamente que durante a metanólise não ocorre racemização parcial no carbono assimétrico do anel aziridínico, que a (+)-carbometoxiaziridina resulta da metanólise do isómero **B** e que a (-)-carbometoxiaziridina resulta da metanólise do isómero **C**, partiu-se de cada um dos diastereoisómeros (**15 B** e **C**, $\text{X}=\text{H}$) independentemente e fez-se a metanólise de cada um. Obtiveram-se separadamente as duas aziridinas enantiomericamente puras (dentro dos limites de detecção de RMN) das quais foi possível medir a rotação óptica - **Esquema II.14**. Quando se adicionou ao tubo de RMN com uma delas e $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ em CDCl_3 uma pequena quantidade da outra observou-se no espectro de ^1H RMN o aparecimento de um pequeno sinal correspondente a esta última aziridina (para além do sinal maior correspondente à primeira). Ficou assim demonstrado não haver racemização.



Esquema II.14. Metanólise de aziridinas diastereoisoméricas previamente separadas.

Apesar de este estudo sobre a metanólise só ter sido feito para o caso sem substituintes no anel aromático, não é plausível que nos outros casos a situação seja diferente.

As características físicas e espectroscópicas das 1-aryl-2-carbometoxiaziridinas estão apresentadas na **Tabela II.12**.

Tabela II.11. Características físicas e espectroscópicas das aziridinas diastereoisoméricas derivadas de (-)-2,10-sultamabornano

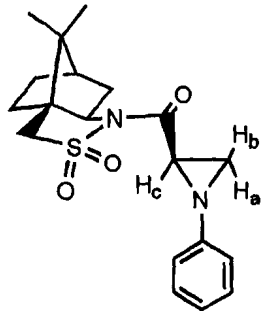
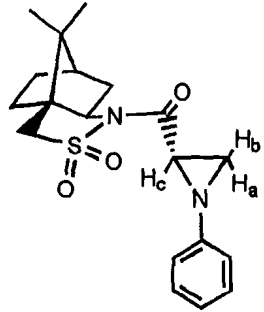
Aziridina	p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
					Determinado (calculado)		
N°					C	H	N
 <p>15 B</p>	164,5- 166	2980 (f, C-H) 1704 (f, C=O) 1604 (f, C=C) 1332 (f, SO ₂) 1141 (f, SO ₂)	1,01 (3H, s, Me) 1,27 (3H, s, Me) 1,34-1,48 (2H, m) 1,90-2,26 (5H, m) 2,41 (1H, dd, J1,8 e 6,2 Hz, H _a) 2,74 (1H, dd, J1,9 e 2,9 Hz, H _b) 3,47-3,51 (2H, m, 1/2 H ₂ CSO ₂ e H _c) 3,58 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H ₂ CSO ₂) 3,95 (1H, dd, J4,9 e 7,8 Hz, HC-N-C=O) 6,98-7,04 (3H, m, Ar-H) 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H)	360 (M ⁺ , C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S,34) 296 ((M-SO ₂) ⁺ , 7) 146 (C ₆ H ₅ NCH ₂ CHCO ⁺ ,52) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 76) 104 (C ₇ H ₆ N ⁺ , 44) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 100) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 76)	—	—	—
 <p>15 C</p>	187,5- 189	2960 (f, C-H) 1698 (f, C=O) 1598 (f, C=C) 1330 (f, SO ₂) 1135 (f, SO ₂)	1,00 (3H, s, Me) 1,20 (3H, s, Me) 1,25-1,50 (2H, m) 1,90-2,13 (5H, m) 2,38 (1H, dd, J2,1 e 6,0 Hz, H _a) 2,75 (1H, t, J2,5 Hz, H _b) 3,52-3,56 (2H, m, 1/2 H ₂ CSO ₂ e H _c) 3,59 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H ₂ CSO ₂) 4,01 (1H, t, J6,4 Hz, HC-N-C=O) 7,00 (1H, t, J7,3 Hz, Ar-H) 7,13 (2H, d, J7,6 Hz, Ar-H) 7,23 (2H, d, J7,5 Hz, Ar-H)	360 (M ⁺ , C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S,38) 296 ((M-SO ₂) ⁺ , 11) 146 (C ₆ H ₅ NCH ₂ CHCO ⁺ ,46) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 72) 104 (C ₇ H ₆ N ⁺ , 41) 91 (C ₆ H ₅ N ⁺ , 100) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 79)	63,38 (63,31)	6,34 (6,71)	7,66 (7,77)

Tabela II.12. Características físicas e espectroscópicas das N-aryl-2-carbometoxiaziridinas preparadas a partir de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos

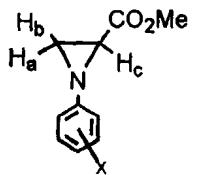
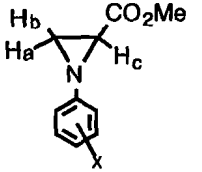
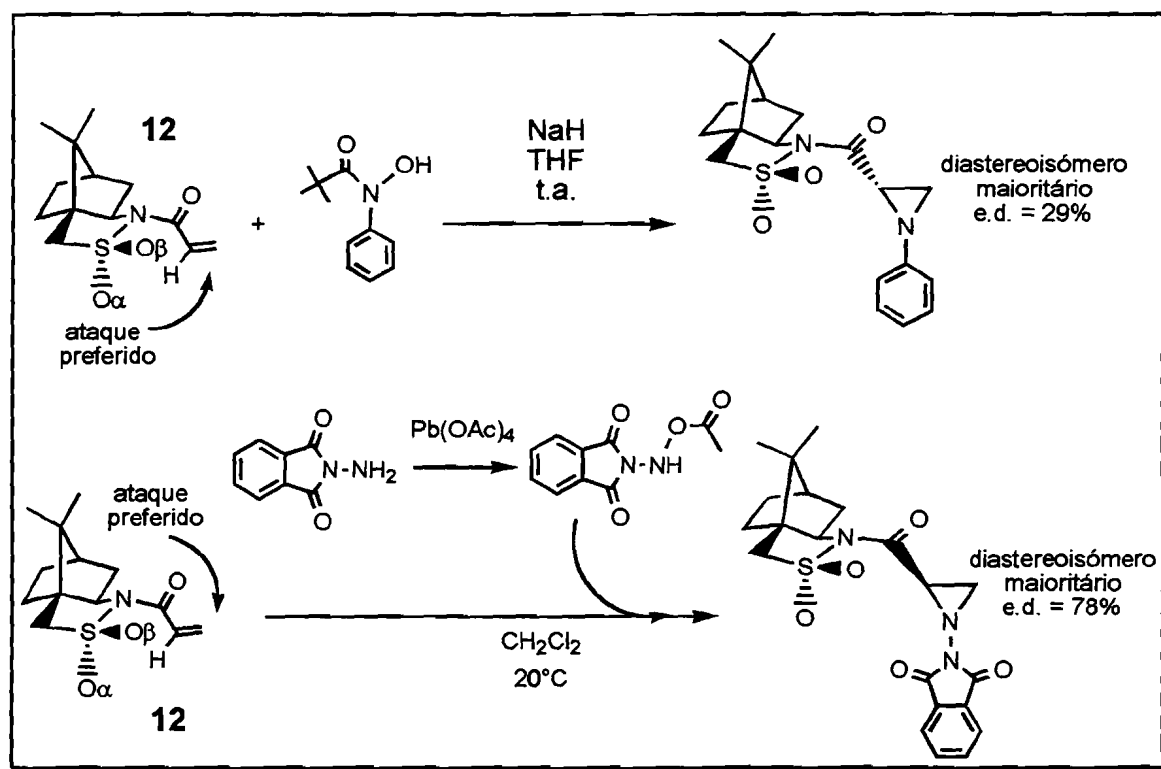
		p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν _{max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N ^o	X					
16a	X=H	óleo	3035 (C-H _{arom.}) 2960 (C-H _{alif.}) 1750 (f, C=O) 1601 (f, C=C) 1495 (f, C=C) 1298 (f, O-C=O) 1204 (f, O-Me) 765 (f, C-H _{arom.}) 698 (f, Arom.)	2,32 (1H, dd, J _{1,6} Hz e 6,0 Hz, H _a) 2,67 (1H, dd, J _{1,8} Hz e 3,0 Hz, H _b) 2,80 (1H, dd, J _{3,0} Hz e 6,2 Hz, H _c) 3,81 (3H, s, MeO) 7,00-7,04 (3H, m, Ar-H) 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H)	_____	_____
16b	X=3-Me	óleo	3030 (C-H _{arom.}) 2960 (C-H _{alif.}) 1754 (f, C=O) 1606 (C=C) 1490 (C=C) 1292 (O-C=O)	2,29-2,31 (4H, m, H _a e Me-Ar) 2,65 (1H, dd, J _{1,8} Hz e 3,0 Hz, H _b) 2,78 (1H, dd, J _{3,1} Hz e 6,3 Hz, H _c) 3,81 (3H, s, MeO) 6,80 - 6,84 (3H, m, Ar-H) 7,11 - 7,15 (1H, m, Ar-H)	191 (M ⁺ , C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ , 79) 176 ((M-CH ₃) ⁺ , 47) 132 ((M-CO ₂ CH ₃) ⁺ , 36) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 100) 105 (C ₇ H ₇ N ⁺ , 60) 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 45)	191,0945 (C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ requer 191,0946)
16c	X=4-Me	óleo	2970 (C-H _{alif.}) 2940 (C-H _{alif.}) 1754 (f, C=O) 1515 (f, C=C) 1294 (f, O-C=O) 826 (C-H _{arom.})	2,27 - 2,29 (4H, m, H _a e Ar-CH ₃) 2,64 (1H, dd, J _{1,8} Hz e 3,0 Hz, H _b) 2,75 (1H, dd, J _{3,1} Hz e 6,3 Hz, H _c) 3,81 (3H, s, CH ₃ O) 6,90 (2H, d, J _{8,3} , Ar-H) 7,05 (2H, d, J _{8,0} Hz, Ar-H)	191 (M ⁺ , C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ , 76) 176 ((M-CH ₃) ⁺ , 43) 132 ((M-CO ₂ CH ₃) ⁺ , 38) 118 (C ₈ H ₈ N ⁺ , 100) 105 (C ₇ H ₇ N ⁺ , 64) 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 59)	191,0940 (C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ requer 191,0946)

Tabela II.12 (continuação)

		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	m/z	m/z (alta resolução) Determinado (calculado)
N°	X					
16d	X=3-Br	óleo	3070 (fr, C-H _{arom.}) 3000 (fr, C-H) 2960 (fr, C-H _{alif.}) 1750 (f, C=O) 1592 (f, C=C) 1476 (f, C=C) 1292 (f, O-C=O) 1205 (f, OMe) 688 (Arom.)	2,32 (1H, dd, J1,5 Hz e 6,4 Hz, H _a) 2,68 (1H, dd, J1,6 Hz e 3,1 Hz, H _b) 2,81 (1H, dd, J3,1 Hz e 6,4 Hz, H _c) 3,81 (3H, s, CH ₃ O) 6,94 (1H, td, J1,7 Hz e 7,6 Hz, Ar- <i>o</i> -H) 7,09-7,16 (3H, m, Ar-H)	_____	_____
16e	X=4-NO ₂	51-53 (lit 14 54,5-55)	2970 (fr, C-H _{alif.}) 1756 (f, C=O) 1598 (f, C=C) 1518 (f, N=O) 1344 (f, N=O) 859 (f, C-H _{arom.})	2,45 (1H, d, J6,2 Hz, H _a) 2,79 (1H, s, H _b) 2,96 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,1 Hz, H _c) 3,83 (3H, s, CH ₃ O) 7,08 (2H, d, J9,0, Ar-H) 8,15 (2H, d, J9,0 Hz, Ar-H)	_____	_____

Voltando agora aos resultados apresentados atrás na **Tabela II.10** podemos verificar que a diastereosselectividade é bastante fraca e, surpreendentemente, os diastereoisómeros maioritários que se formam são os opostos dos que o modelo de Curran e Oppolzer prevêem. Num exemplo¹¹⁸ bastante semelhante ao nosso a mesma olefina sofreu aziridinação por uma O-acetil-N-ftalimida-hidroxilamina à temperatura ambiente com uma diastereosselectividade de 78% e com a orientação prevista pelo modelo de Curran (**Esquema II.15**).



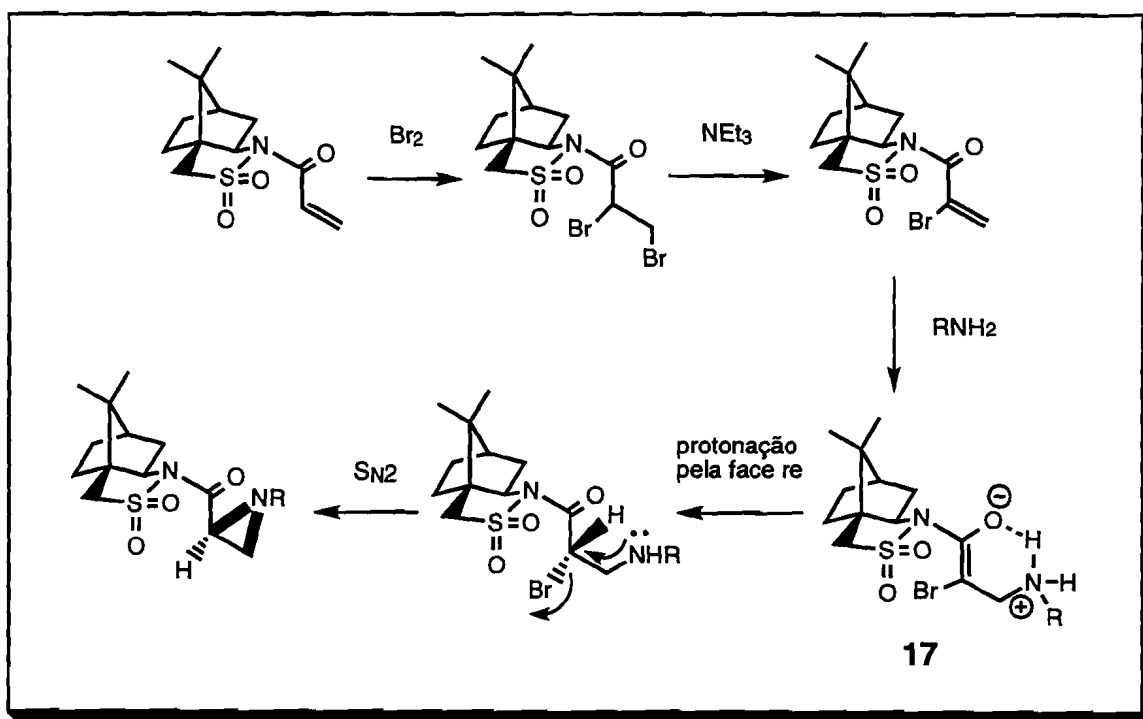
Esquema II.15. Comparação de duas aziridações de 12 com orientações estereoquímicas opostas.

Uma diferença significativa entre os dois métodos é o metal presente e o papel que desempenha na reação. Na segunda sequência, parece claro que o chumbo está apenas envolvido na oxidação da amina a O-acil-hidroxilamina já que foi demonstrado que o agente aziridinante não é um sal de chumbo.¹²⁰ Poderia eventualmente coordenar-se simultaneamente com o carbonilo da olefina e o oxigênio β também da olefina invertendo a sua conformação. Mas, como demonstrou Curran, ambas as conformações favorecerão o ataque à mesma face da olefina (ver Esquema II.11) justamente aquela que é atacada neste caso. Já no nosso caso (primeira sequência) o ião sódio está coordenado com a espécie aziridinante. E é desconhecida a capacidade do sódio para coordenar simultaneamente com o oxigênio β e com o carbonilo da

olefina. Uma possível explicação para os resultados observados seria a seguinte: apesar da face "de cima" (re) estar mais desimpedida, o ataque pela face "de baixo" (si) seria mais favorável devido a uma atracção entre o ião sódico e o oxigénio α da sultama; haveria assim uma preferência pela face "de baixo" mas a escolha seria ambígua o que originaria baixos e.d.

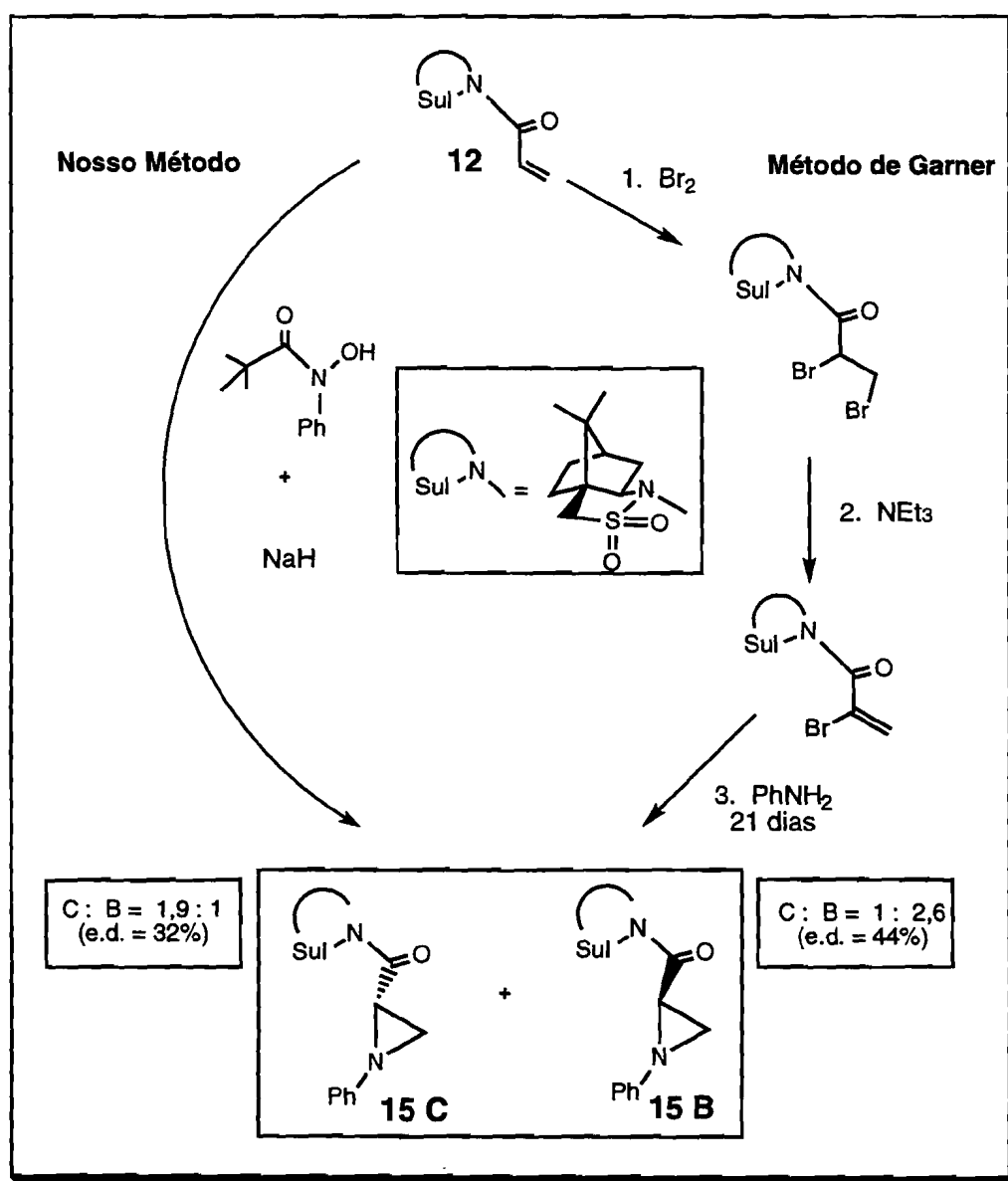
Para verificar que alteração ocorreria se em vez de sódio usássemos lítio, testámos a nossa reacção com LiH ou com LDA em vez de NaH, mas não foi possível isolar aziridina devido à fraca reactividade dos hidroxamatos de lítio (ver Cap. II.7).

Um método que dá origem às mesmas aziridinas do que o nosso e que usa a mesma olefina é o descrito por Garner.³³ Este método consiste na bromação da olefina, seguida de eliminação, adição 1,4 de amina e substituição nucleófila alifática do bromo pelo azoto com formação de aziridina (**Esquema II.16**). O passo determinante da configuração da aziridina é a protonação do enolato **17**, que é feita pela face mais desimpedida. Como aminas foram usadas benzilamina e amoníaco (com total diastereosselectividade) e *p*-anisidina (com e.d. 80%). No caso da benzilamina foi referido que a reacção está pronta "de um dia para o outro" à temperatura ambiente.



Esquema II.16. Aziridação pelo método de Garner.³³

Para comparação com o método por nós explorado, utilizámos o método descrito por Garner³³ para efectuar a aziridinação da mesma olefina através de bromação, eliminação e reacção com anilina (**Esquema II.17**). Obtivemos as mesmas aziridinas **15** ($X=H$) num rendimento total de 66%. Calculámos, através do espectro de 1H RMN, uma proporção de diastereoisómeros de 2,6 : 1 (e.d. 44%) sendo agora **B** o diastereoisómero maioritário, o que está de acordo com o mecanismo descrito no **Esquema II.16**.



Esquema II.17. Aziridinação de olefina quiral por ácido hidroxâmico e pelo método de Garner.

Na Tabela II.13 apresentamos resultados obtidos no nosso grupo pelo método de Garner usando outras anilinas.¹²¹

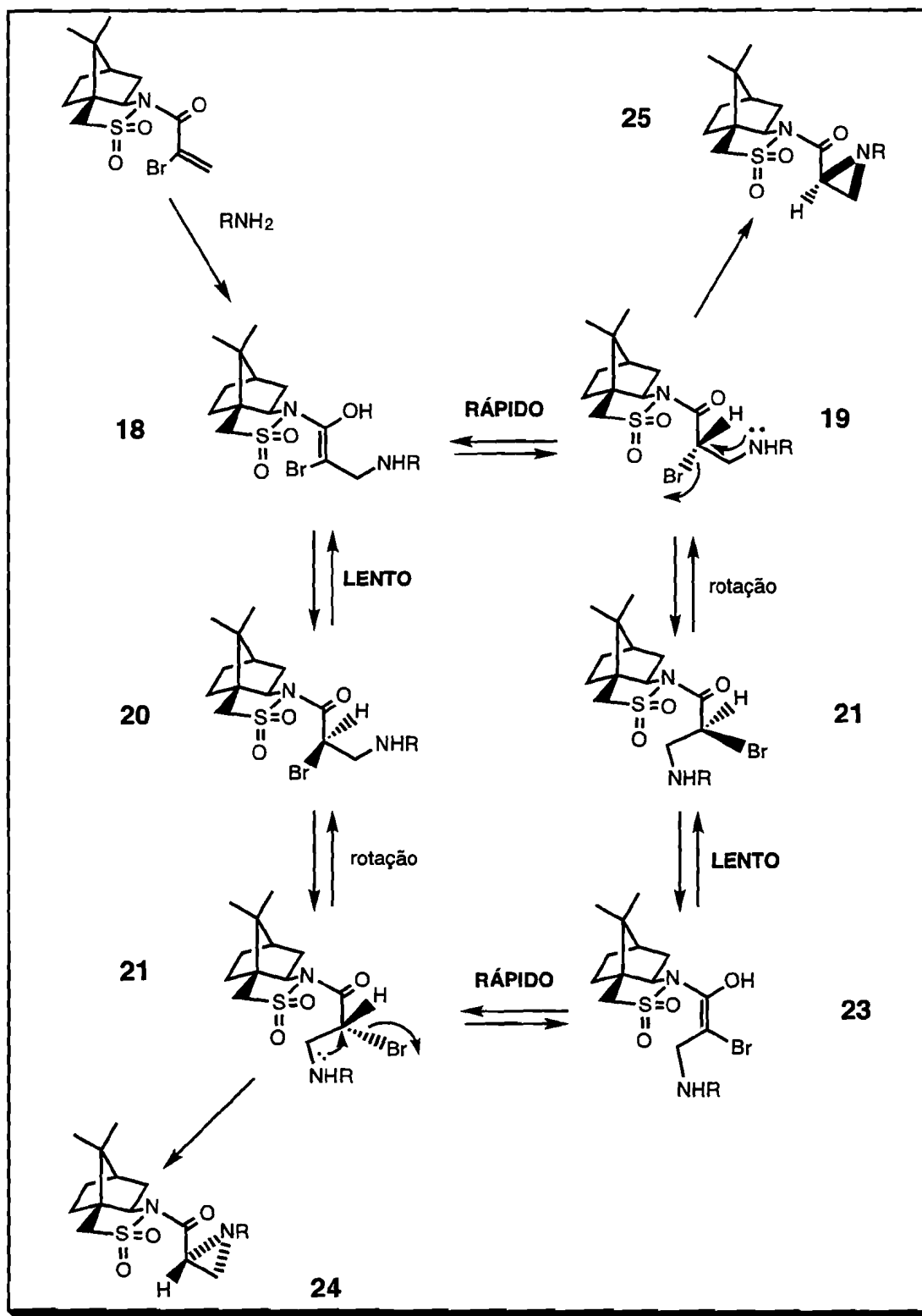
Tabela II.13. Aziridinação de N-acrilóil-2,10-sultama-bornano pelo método de Garner¹²¹

R	Tempo de reacção	η	E.d.
3-I	16 dias	59%	53%
3-Me	1 dia	84%	47%
4-Me	3 dias	90%	65%
3-NO ₂	22 dias	17%	60%
3-OMe	1 dia	31%	24%
4-OMe	< 1 dia		45% *

* Note-se que Garner tinha descrito para esta reacção um e.d. de 80%

Podemos confirmar que, relativamente ao que foi descrito para as aminas alifáticas, existe uma tendência para uma diastereosselectividade muito menor e para reacções muito mais lentas com as aminas aromáticas. O facto da reacção ser muito mais lenta com aminas aromáticas deve-se à sua muito menor nucleofilia. E este efeito cinético pode explicar a diminuição na estereosselectividade como mostramos a seguir.

Após a adição 1,4 da amina, a amida resultante encontrar-se-á num equilíbrio ceto-enólico entre as estruturas 18 e 19 (Esquema II.18). Se o fecho da aziridina (19 → 25) for rápido então os equilíbrios lentos 18 ↔ 20 e 21 ↔ 23 não terão tempo para se estabelecerem e formar-se-á apenas a aziridina 25 (controlo cinético). Note-se que estes equilíbrios serão lentos porque envolvem uma transferência de protão pela face mais impedida. Se pelo contrário o fecho da aziridina (19 → 25) for lento então os equilíbrios anteriores terão tempo para se estabelecerem (pelo menos parcialmente) e poder-se-á formar também a aziridina (24) com a configuração oposta (controlo termodinâmico). Assim sendo, a diminuição da velocidade da reacção pela menor nucleofilia da amina terá como consequência um abaixamento da diastereosselectividade.

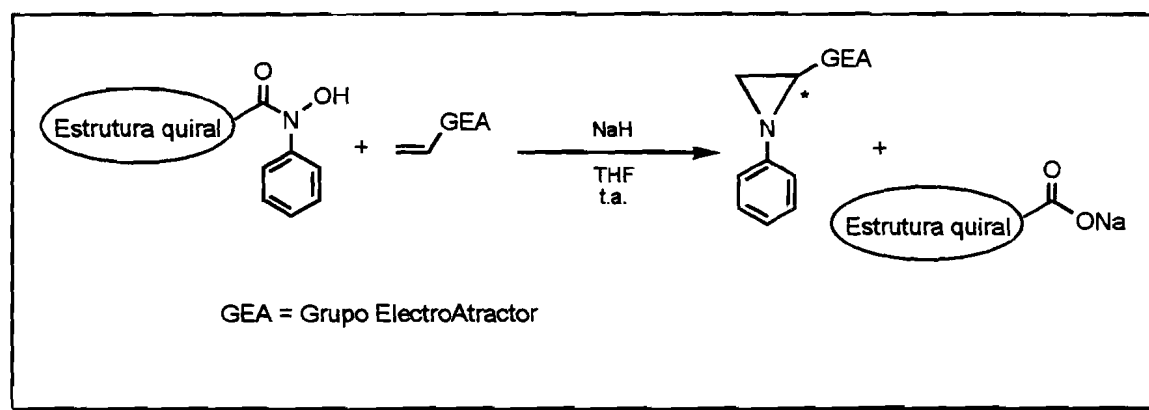


Esquema II.18. Controlo cinético vs. controlo termodinâmico na reacção de aziridinação pelo método de Garner.

II.5. Utilização de ácidos N-aryl-hidroxâmicos quirais

A segunda estratégia para transformar a reacção de aziridinação de olefinas por ácidos hidroxâmicos numa reacção assimétrica foi utilizar ácidos hidroxâmicos quirais.

Repare-se que nesta reacção, o grupo acilo do ácido hidroxâmico não está presente na aziridina final. Se introduzirmos um grupo acilo quiral no ácido hidroxâmico este poderia induzir quiralidade na aziridina mesmo não estando covalentemente ligado à molécula que contém o centro enantiotópico (a olefina). Assim sendo, esta estratégia teria a vantagem de libertar durante o processo a estrutura quiral usada como indutor, podendo ser recuperada da mistura reaccional - **Esquema II.19**.



Esquema II.19. Aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos hidroxâmicos quirais.

Para preparar ácidos hidroxâmicos quirais N-acilamos a N-fenil-hidroxilamina com cloretos de acilo quirais (comprados ou preparados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes). Procurámos ácidos carboxílicos quirais que estivessem disponíveis e, de preferência, que não tivessem grupos funcionais susceptíveis de interferir com a aziridinação, nem protões α relativamente ao carbonilo que pudessem eventualmente ser retirados pela base.

Escolhemos três estruturas: o ácido de-hidroabiético, o ácido de Mosher e o ácido canfânico - **Figura II.4**.

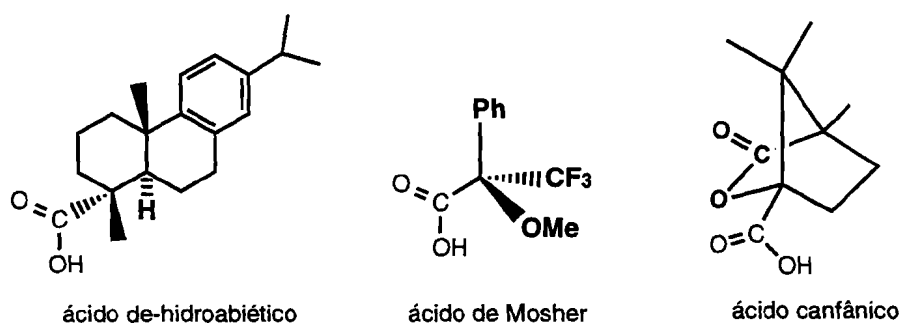


Figura II.4. Estruturas dos três ácidos carboxílicos quirais utilizados para preparar ácidos hidroxâmicos quirais.

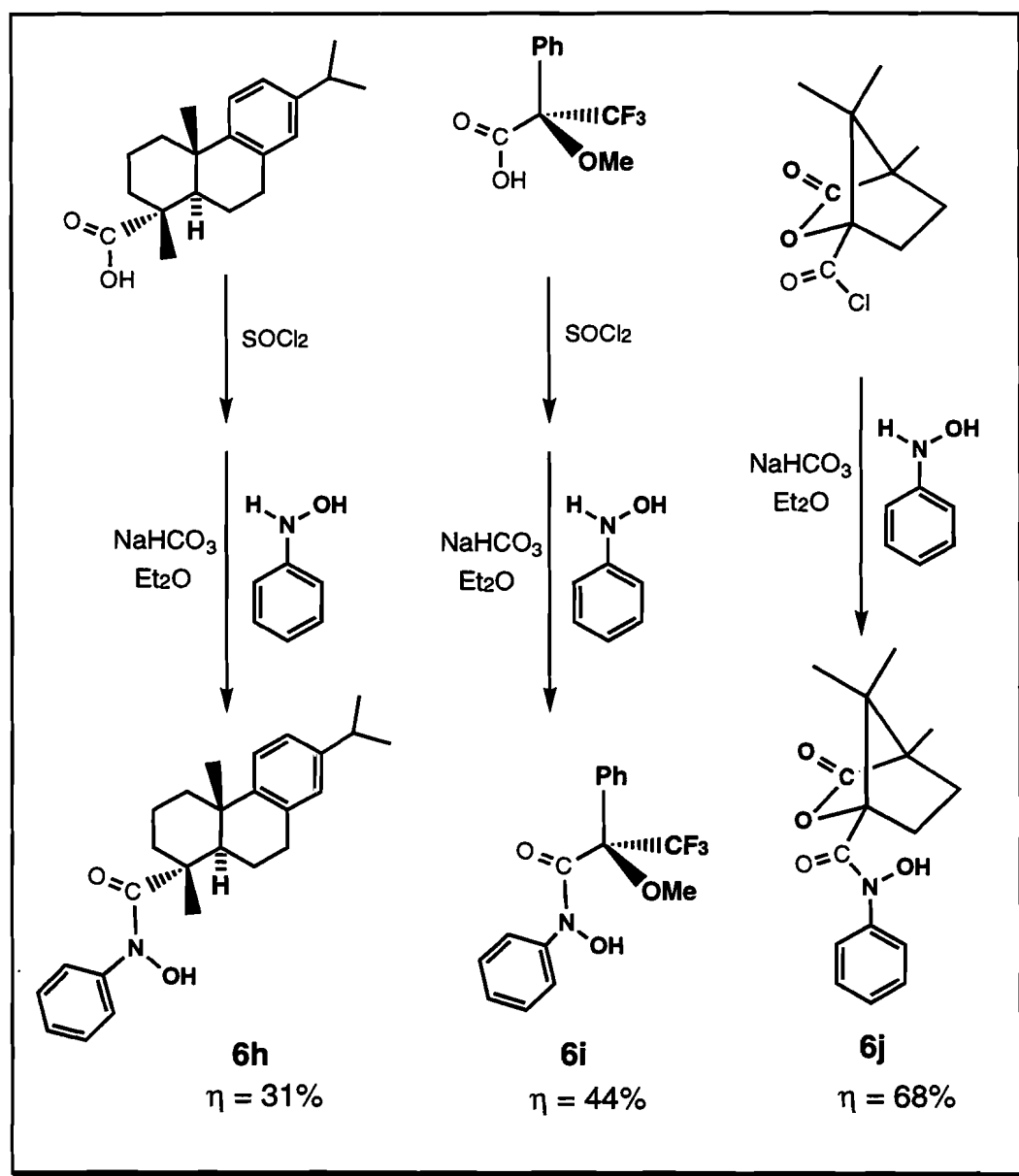
O **ácido de-hidroabiético** é preparado a partir dos ácidos resínicos diterpênicos existentes nas gemas do pinheiro das quais Portugal é o terceiro produtor mundial.¹²² A sua utilização em reagentes quirais teria também vantagens em termos de valorização desta matéria-prima nacional.

O cloreto do ácido de-hidroabiético foi preparado¹²³ a partir do ácido e 6 equivalentes de SOCl₂ com refluxo durante 3 h. A reacção foi seguida por espectroscopia de infravermelho tendo-se observado o desaparecimento da banda característica do carbonilo do ácido carboxílico e o aparecimento da banda correspondente ao cloreto de acilo (1790 cm⁻¹). O produto foi seco no vácuo e usado sem mais purificações.

O **ácido de Mosher** foi adquirido comercialmente. Este ácido tem sido muito utilizado para fazer derivados de álcoois e amins quirais, transformando enantiómeros em diastereoisómeros e facilitando assim a determinação das suas proporções relativas por cromatografia ou RMN.¹²⁴ O cloreto de ácido de Mosher foi preparado de maneira semelhante à do cloreto de ácido de-hidroabiético, refluxando o ácido em benzeno e 7 equivalentes de SOCl₂ durante 50 h na presença de uma quantidade catalítica de NaCl.¹²⁴ Também aqui a reacção foi seguida por espectroscopia de IV: foi desaparecendo a banda característica do grupo carbonilo do ácido (1738 cm⁻¹) e aparecendo uma banda a 1770 cm⁻¹ (C=O, cloreto) e outra menos intensa a 1840 cm⁻¹ (provavelmente anidrido do ácido¹²⁴). E também aqui o produto foi seco no vácuo e usado sem mais purificações.

Quanto ao **cloreto de canfanoílo**, como existe à venda no mercado, foi comprado e usado como tal. Este cloreto tem sido usado para resolver misturas de álcoois enantioméricos¹²⁵ e a estrutura de canfanoílo foi também usada como auxiliar quiral numa reacção de di-hidroxilação.¹²⁶

Nos três casos, os **ácidos hidroxâmicos** foram sintetizados pelo método habitual, adicionando gota a gota o cloreto de ácido em solução de Et₂O a uma mistura de N-fenilhidroxilamina e bicarbonato de sódio no mesmo solvente, a 0°C, e deixando seguidamente com agitação vigorosa à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora - **Esquema II.20**.



Esquema II.20. Preparação de ácidos hidroxâmicos quirais.

As características físicas e espectroscópicas dos ácidos hidroxâmicos quirais estão apresentadas na **Tabela II.14**.

Tabela II.14. Características físicas e espectroscópicas dos ácidos N-aryl-hidroxiâmicos quirais

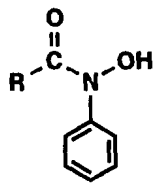
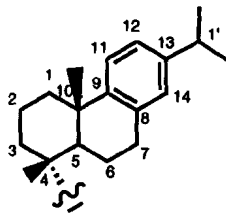
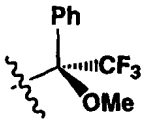
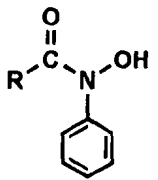
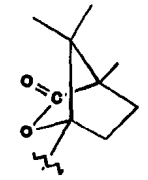
		p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN δ (ppm), J (Hz)	m/z	Análise elementar		
N°	R =					C	H	N
6h		160-162	3220 (l, O-H) 2968 (f, C-H _{alif.}) 2935 (f, C-H _{alif.}) 1614 (f, C=O) 1592 (C=C) 1495 (C=C) 824 (C-H _{arom.}) 764 (C-H _{arom.})	(CDCl ₃) 0,96 (3H, s, 10-Me) 1,16 (3H, s, 4-Me) 1,22 (6H, d, J7,4 Hz, 1'-Me ₂) 2,54 (1H, dd, J2,2 Hz e 12,1 Hz, 5-H) 2,80-2,99 (3H, m, 1'-H e 7-H ₂) 6,88 (1H, s, 14-H) 6,97 (1H, d, J8,1 Hz, 12-H) 7,11 (1H, d, J8,1 Hz, 11-H) 7,37-7,43 (5H, m, H-Ar-N) 9,2 (1H, O-H, troca com D ₂ O)	—————	79,51 (79,76)	8,53 (8,50)	3,36 (3,58)
6i		96,5-99	3150 (l, O-H) 1654 (f, C=O) 1590 (fr, C=C) 1493 (C=C) 1167 (f, C-F) 856 (C-H _{arom.}) 770 (C-H _{arom.}) 722 (C-H _{arom.})	(Acetonitrilo-d ₃) 3,78 (3H, sl, OMe) 7,24-7,53 (10H, m, Ar-H) 7,68 (1H, s, O-H, troca com D ₂ O)	325 (M ⁺ , C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ ⁺ , 9) 309 ((M-O) ⁺ , 11) 190 ((M-C ₆ H ₅ NOCO) ⁺ , 38) 189 (C(CF ₃)(OMe)Ph ⁺ , 100) 170 (C(CF ₂)(OMe)Ph ⁺ , 19) 120 (C ₆ H ₅ NHCO ⁺ , 33) 77 (C ₆ H ₅ ⁺ , 26) 69 (CF ₃ ⁺ , 8)	58,40 (59,08)	4,45 (4,34)	4,24 (4,31)
						m/z (alta resolução): 325,0929 (C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ requer 325,0926)		

Tabela II.14. (continuação)

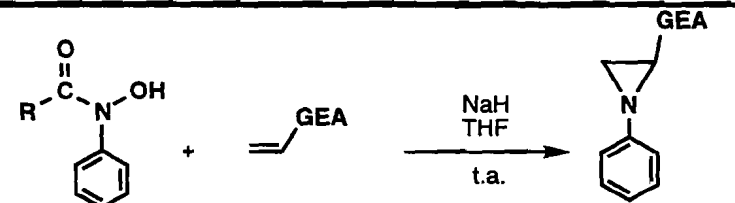
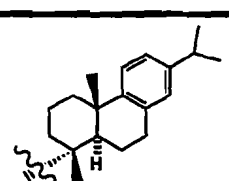
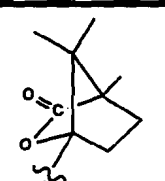
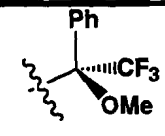
		p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	¹ H RMN δ (ppm), J (Hz)	m/z	Análise elementar		
N°	R =					C	H	N
6j		106-108	3280 (l, O-H) 2960 (C-Halif.) 1756 (f, O-C=O, éster) 1670 (f, N-C=O) 1594 (C=C) 804 (C-Harom.) 760 (f, C-Harom.)	(Acetona-d ₆) 1,04 (6H, s, C(Me) ₂) 1,17 (3H, s, Me-C-C=O) 1,59-1,67 (1H, m, CHH) 1,93-1,99 (1H, m, CHH) 2,36-2,43 (2H, m, CH ₂) 7,23 (1H, t, J7,2 Hz, p-H-Ar) 7,40 (2H, t, J7,8 Hz, m-H-Ar) 7,65 (2H, d, J7,6 Hz, o-H-Ar) 9,62 (1H, O-H, troca com D ₂ O)	<hr/>	66,24 (66,42)	6,40 (6,62)	4,80 (4,84)

A **aziridinação** dos acrilatos de etilo e t-butilo pelo ácido hidroxâmico **6h** permitiu-nos obter as aziridinas (-)-**7a** ($\eta = 37\%$, e.e.=17%) e (-)-**7b** ($\eta = 58\%$ e e.e.=18%), respectivamente (**Tabela II.15**). No primeiro ensaio, para demonstrar a possibilidade de recuperação do indutor quiral, foi recuperado o ácido de-hidroabiético num rendimento de 26%.

No caso do ácido hidroxâmico **6j**, derivado do ácido canfânico, obtivemos os mesmos enantiômeros preferenciais de **7a** e **7b** mas com rendimentos e e.e. inferiores.

A determinação de e.e. foi feita por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ou através de $[\alpha]_{\text{Dmax}}$ calculado - ver Apêndice.

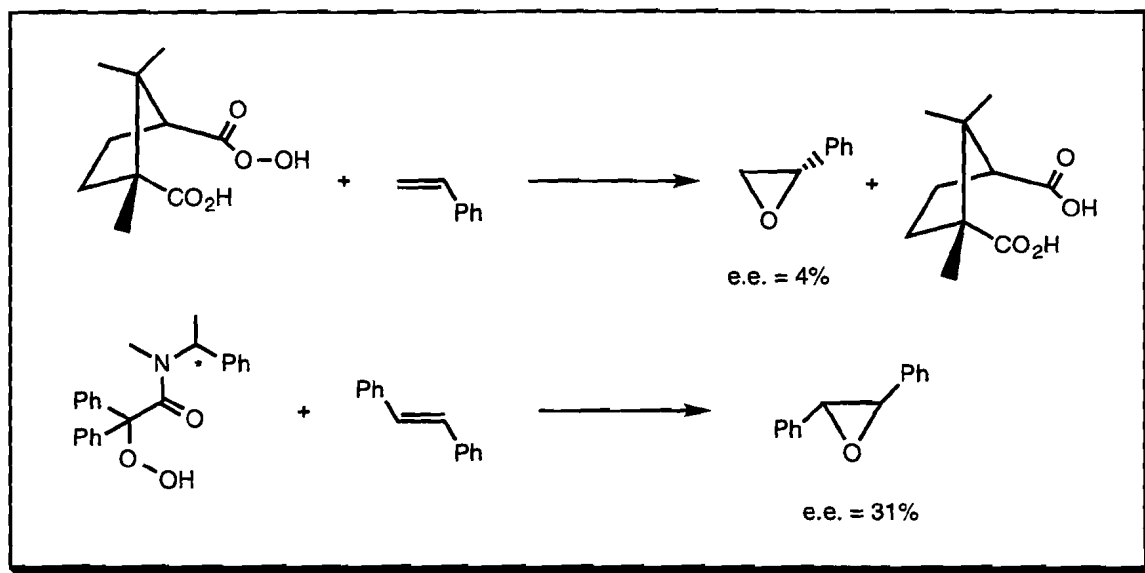
Tabela II.15. Aziridinação de acrilatos por ácidos N-aryl-hidroxâmicos quirais

					
R	GEA	Aziridina			
		N°	η	$[\alpha]_{\text{D}}$ (CH_2Cl_2)	E.e.
	CO_2Et	7a	37%	-27° ($c=1.5$)	17% *
	CO_2tBu	7b	58%	-26° ($c=0.87$)	18% *
	CO_2Et	7a	17%	-13° ($c=0.32$)	8% **
	CO_2tBu	7b	11%	-13° ($c=0.41$)	9% **
	CO_2Et	7a	—		
	CO_2tBu	7b	—		

* Determinado pelo espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$.

** Determinado através de $[\alpha]_{\text{Dmax}}$ calculado.

Comparando estes ensaios com exemplos de epoxidação de olefinas por perácidos e peróxidos quirais descritos na literatura,¹²⁷ encontramos muitas semelhanças.



Esquema II.21. Exemplos de epoxidações de olefinas por peróxidos quirais.¹²⁷

Trata-se em ambos os casos da síntese de um heterociclo com três membros a partir de uma olefina e, se considerarmos que no nosso caso o agente aziridinante é a O-acil-hidroxiilamina, os reagentes ficam também bastante semelhantes. No caso do perácido há apenas a substituição de um oxigénio por um azoto no grupo funcional que reage:

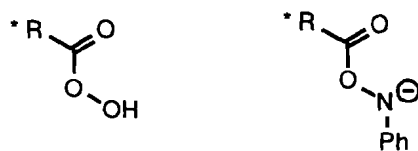
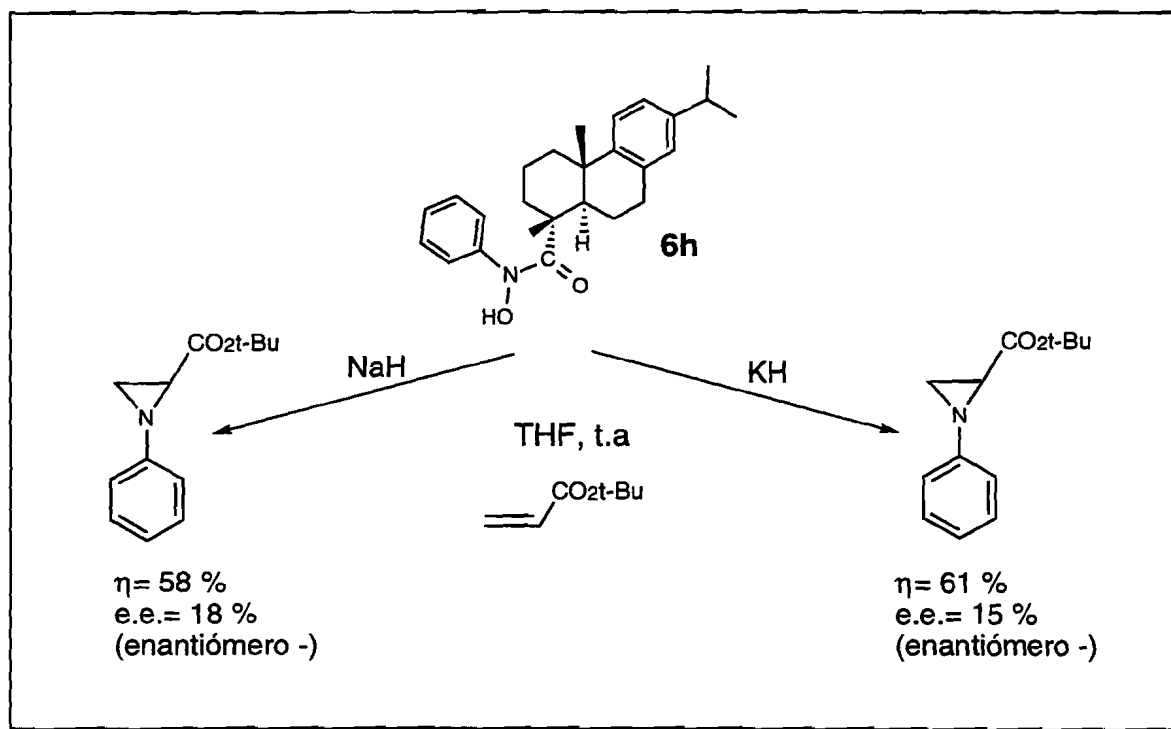


Figura II.5. Comparação de um perácido com uma O-acil-hidroxiilamina.

Nestes exemplos do **Esquema II.21** a falta de enantioselectividade foi atribuída à grande distância a que o centro quiral indutor está do centro quiral induzido.¹²⁷ E no nosso caso, se o agente aziridinante for a O-acil-hidroxiilamina, a causa será provavelmente a mesma.

Uma outra razão para uma selectividade tão baixa poderia ser uma eventual falta de sincronismo no ataque à olefina fazendo com que após a formação da primeira ligação C-N (da aziridina) houvesse tempo para uma rotação antes da formação da segunda ligação C-N, em que

fica determinada a configuração do carbono quiral (note-se que a formação síncrona das duas novas ligações da aziridina com a estereoespecificidade resultante foi provada para o fumarato e maleato mas não para o acrilato). Se assim fosse, a utilização de KH como base, com a aceleração que provoca na reacção (ver Cap. II.3), poderia não dar tempo à eventual rotação e aumentar o e.e. do produto. No entanto, tal não foi observado e o e.e. da aziridina obtida foi o mesmo:



Esquema II.22. Aziridinação pelo ácido hidroxâmico quiral **6h** com NaH vs. KH.

Se for a espécie **26** a efectuar o ataque à olefina, poderia acontecer que o contra-íon Na^+ estabilizasse uma conformação **26a**, na qual o grupo R (quiral) se afasta do azoto. A verificar-se esta hipótese, se retirarmos os iões de sódio da vizinhança do agente aziridinante, poderia existir, entre a carga localizada no azoto e o oxigénio do carbonilo, uma repulsão que estabilizasse a conformação **26b**. Nesta, o grupo R (quiral) está mais próximo do azoto e a indução quiral poderia ser mais elevada.

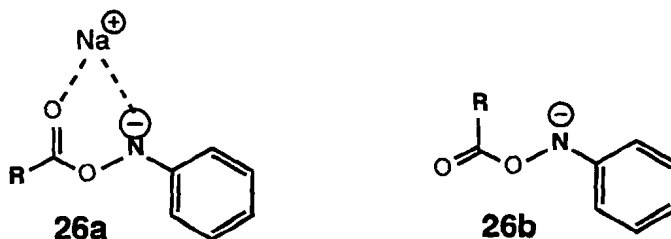


Figura II.6. Hipóteses de conformação do agente aziridinante.

Testámos a ideia efectuando a aziridinação do acrilato de t-butilo pelo ácido hidroxâmico **6h** na presença de éter coroa 15-5. Obtivemos a aziridina (-)-**7b** com rendimento de 71% mas com e.e. praticamente igual (19%), o que exclui a hipótese posta, assim como qualquer modelo que, para esta situação, considere o envolvimento do ião Na^+ na transferência de quiralidade.

O aumento do rendimento neste caso pode dever-se a um incremento de nucleofilia do azoto no ataque à olefina (se o intermediário for a oxaziridina também estará aumentada a nucleofilia do oxigénio para atacar o carbonilo e formar a oxaziridina).

Quanto à estrutura da olefina, o aumento de volume no grupo éster não tem influência no e.e. (Tabela II.15). Para verificar se a existência de simetria C_2 na olefina torna a selecção das faces enantióticas menos ambígua, tentámos usar fumarato de dimetilo e fumarato de di-t-butilo em vez de acrilato. Em ambos os casos não detectámos formação de aziridina. Esta observação coincide com a forte diminuição no rendimento descrita para o caso da aziridinação pelo ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico ao usar fumarato de dimetilo em vez de acrilato de metilo.^{14,100}

Também quando se variou o solvente, efectuando a aziridinação de acrilato de t-butilo pelo ácido hidroxâmico **6h** em benzeno em vez de THF, o e.e. não sofreu grande alteração (13%) e o rendimento foi um pouco mais baixo (21%).

Apesar da indução quiral ser baixa, este conjunto de resultados mostra que existe um elemento quiral na vizinhança do azoto no momento da aziridinação. Isto não exclui nenhum dos dois intermediários (**26** ou **27**) propostos como agentes de aziridinação mas é mais um argumento contra um nitreno (**28**). Se fosse um nitreno a atacar a olefina ele não teria neste caso nenhum elemento quiral associado e a aziridina a que daria origem seria racémica.

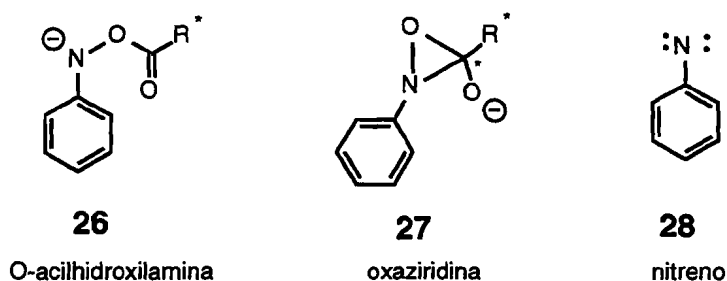
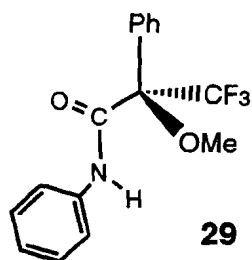


Figura II.7. Espécies candidatas a agente aziridinante efectivo.

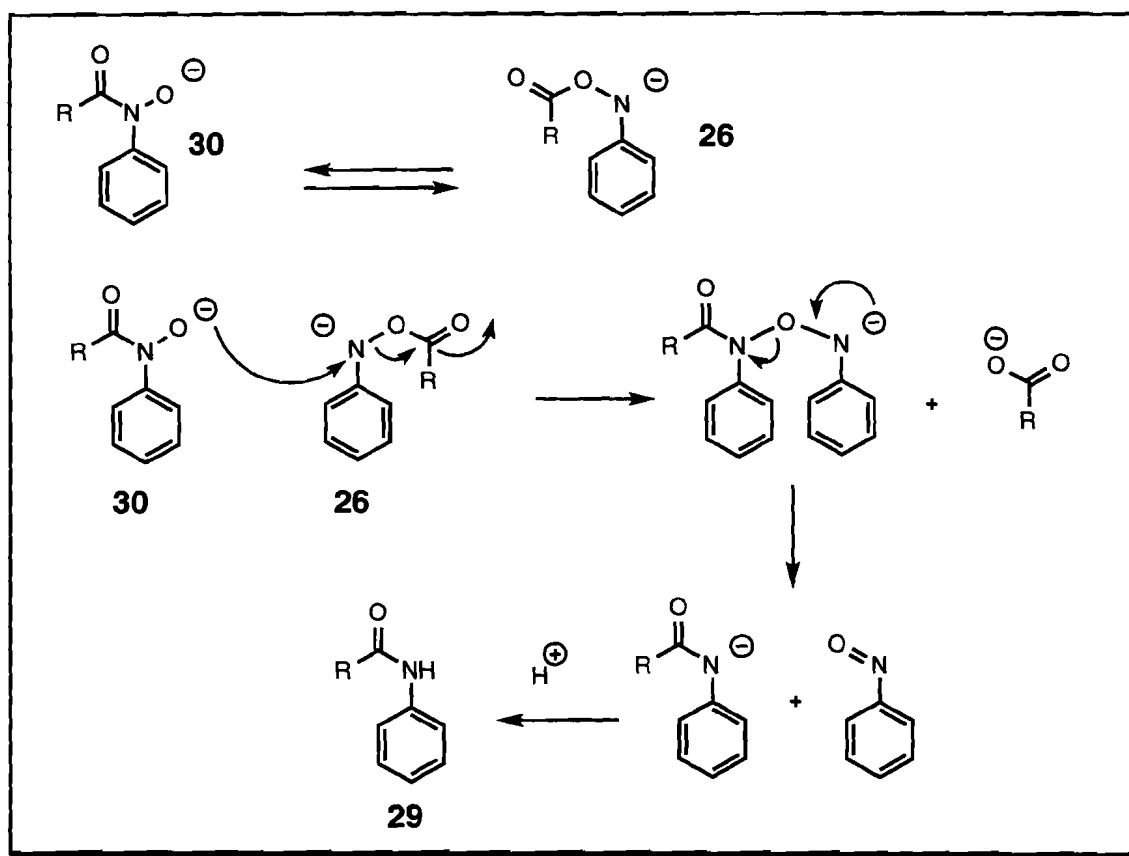
Se a espécie aziridinante for a oxaziridina **27** então a situação será ainda mais difícil de analisar. É que para além dos centros assimétricos originários do ácido carboxílico, também a oxaziridina tem um carbono assimétrico. Poderia então ocorrer primeiro, no hidroxamato, um

ataque selectivo a uma das faces do carbonilo e, seguidamente, a selecção da face da olefina seria influenciada também pela assimetria no novo centro quiral da oxaziridina, bastante mais perto. Ora ambas estas estereosselecções serão altamente ambíguas o que explicará, também por este mecanismo, os e.e. pobres que se verificaram.

Regressando aos resultados da **Tabela II.15** podemos verificar que não houve formação de aziridina quando se utilizou o ácido hidroxâmico derivado do ácido de Mosher (**6i**), tanto com acrilato de etilo como com acrilato de t-butilo. Análise da mistura reaccional por c.c.f. revelou uma mistura complexa de produtos da qual foi isolada a amida **29** num rendimento de 22%. Demonstrámos que o acrilato não está envolvido no processo ao obter os mesmos resultados quando a reacção foi realizada na sua ausência. A estrutura da amida **29** foi confirmada por síntese independente a partir de anilina e ácido de Mosher.

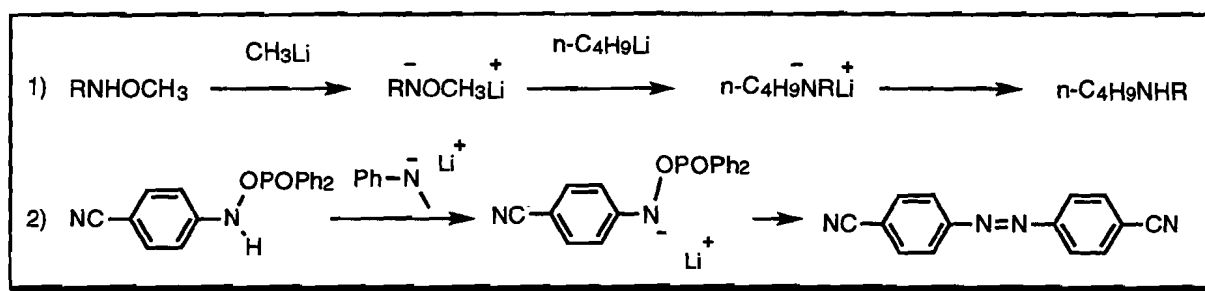


O facto de se observar a formação de amida leva a crer que houve transacilação N -> O. Foi observado anteriormente que a anilida é um produto de decomposição habitual de ácidos hidroxâmicos e O-acil-hidroxilaminas na presença de base, mesmo em casos com acrilato no meio e mesmo em casos em que há formação de aziridina.^{14,99} O único mecanismo que foi possível propor^{14,99} para explicar a formação da amida está apresentado no **Esquema II.23**. e exige que haja transacilação de hidroxamato (**30**) a anião de O-acil-hidroxilamina (**26**).



Esquema II.23. Mecanismo proposto por Pereira⁹⁹ para explicar a formação de anilida.

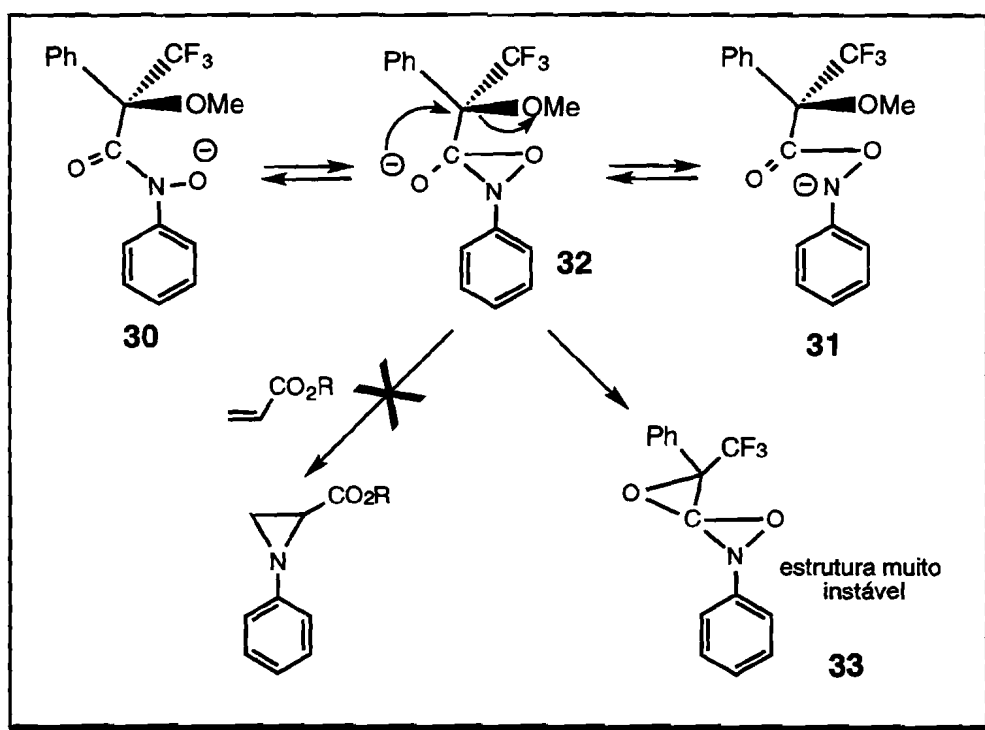
Neste mecanismo, o ataque de um oxigénio carregado negativamente a um azoto também electronicamente rico é um fenómeno pouco habitual mas, como referem Pereira⁹⁹ e Santos,¹⁴ há casos semelhantes descritos na literatura^{128,129,130,131,132,133} - **Esquema II.24.**



Esquema II.24. Exemplos de ataque de um centro carregado negativamente a outro electronicamente rico. 128,129,130

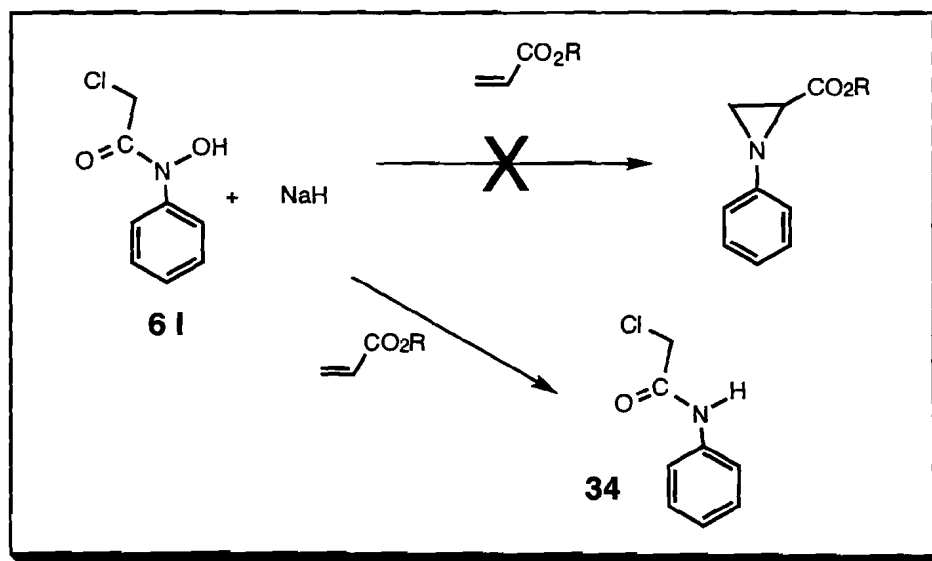
Também não é este o primeiro caso em que há formação de amida e não há formação de aziridina. Quando se utilizaram ácidos N-acil-N-ciclo-hexil-hidroxiâmicos também não se detectou aziridina mas isolou-se a amida correspondente.¹⁴ Nessa situação foi argumentado que o intermediário oxaziridina seria difícil de formar devido aos requisitos estereoquímicos do ciclo-hexilo e que por isso não estaria disponível para atacar a olefina e dar aziridina.¹⁴

Ora no caso do ácido hidroxiâmico **6i** pode acontecer algo de semelhante: não será agora uma questão estereoquímica mas sim a existência de um razoável grupo de saída (MeO^-) no carbono adjacente ao carbonilo (**Esquema II.25**). O oxigênio com carga negativa no hidroxamato **30** não efectuará a substituição do metóxido porque isso significaria a formação (desfavorável) de um anel de quatro membros e o mesmo aconteceria com o azoto de **31**. Mas já na oxaziridina **32** a substituição pelo oxigênio carregado negativamente implicaria o fecho de um anel de três membros (processo mais favorecido). Isto faria com que a oxaziridina não tivesse um tempo de meia vida suficiente para poder atacar a olefina e originar aziridina. O composto **33** seria altamente instável e decompor-se-ia rapidamente.



Esquema II.25. Possível explicação para a não formação de aziridina a partir do ácido hidroxiâmico **6i**.

Se esta explicação estiver correcta então o mesmo deverá acontecer com outros ácidos hidroxâmicos que tenham um bom grupo de saída no carbono adjacente ao carbonilo. De facto quando se fez reagir o ácido hidroxâmico **6 I** com NaH na presença de acrilato de t-butilo observou-se a formação da anilida correspondente (**34**) e não houve formação de aziridina.¹³⁴



Esquema II.26. A partir do ácido hidroxâmico **6 I** também não há formação de aziridina.

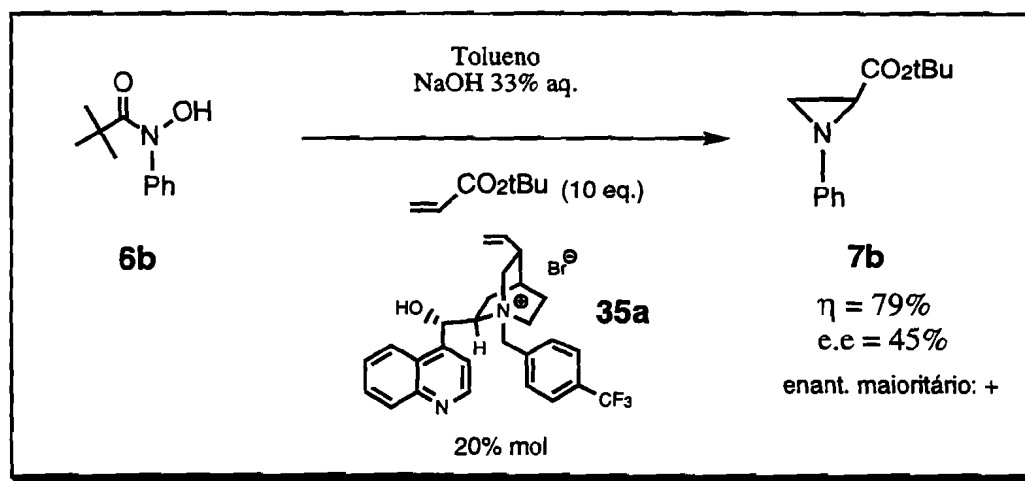
II.6. Catálise de transferência de fase enantiosselectiva

A reacção de aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos N-aryl-hidroxiâmicos, de que temos vindo a falar, tem características que permitem considerar a sua realização em condições de catálise de transferência de fase. Por um lado é elevada a solubilidade em solventes orgânicos da olefina e da aziridina e, por outro, o hidroxamato resultante da desprotonação do ácido hidroxiâmico é solúvel em solução aquosa básica. Isto fez pensar que num sistema bifásico, com uma fase orgânica e uma fase de NaOH aquoso, a olefina ficaria na primeira enquanto que o hidroxamato estaria na segunda fase. Se assim fosse, seria necessário um catalisador de transferência de fase catiónico que complexasse com o anião e o transportasse para a fase orgânica de modo a reagir com a olefina. E se usássemos um catalisador quiral poderíamos obter enantiosselectividade na aziridinação.

De facto, como mostramos de seguida, estas previsões concretizaram-se.

Os catalisadores de transferência de fase quirais mais facilmente acessíveis e que maiores enantiosselectividades têm dado na maior parte das situações estudadas são os derivados dos alcalóides cinchonina e cinchonidina.^{68, 71, 77, 79}

Experimentámos a aziridinação de acrilato de t-butilo pelo ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico (**6b**) em condições de transferência de fase, à temperatura ambiente, usando NaOH aquoso 33% como base, tolueno como solvente orgânico e brometo de N-[4-(trifluorometilbenzil)]-cinchonínio (**35a**) como catalisador quiral. A (+)-2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) foi obtida, após 4,5 h de agitação vigorosa, com um rendimento de 79% e excesso enantiomérico (e.e.) 45% - **Esquema II.27**.



Esquema II.27. Aziridinação de um acrilato por um ácido hidroxiâmico com catálise de transferência de fase quiral.

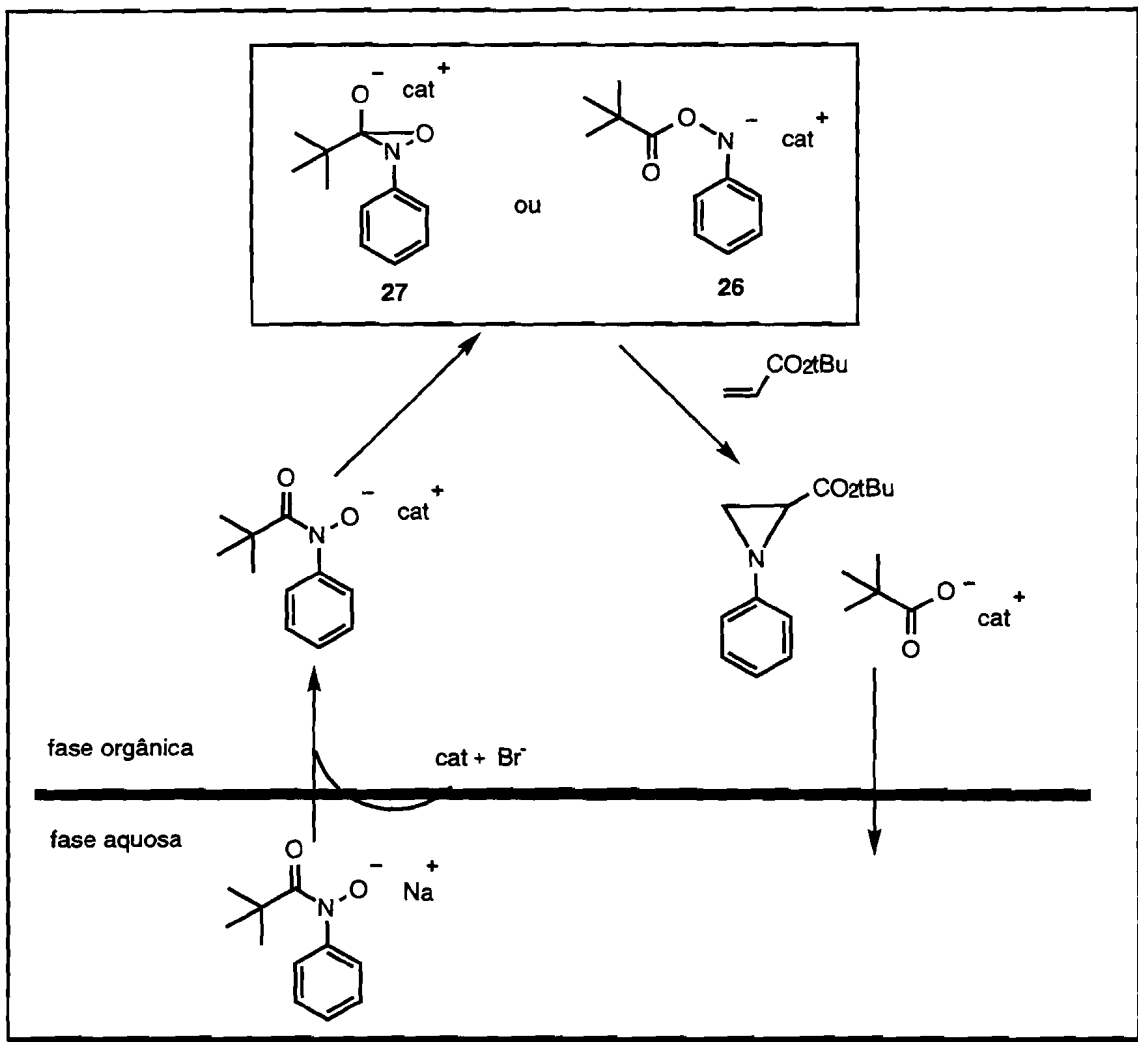
Verificámos que a presença do catalisador é absolutamente indispensável: num ensaio em tudo igual ao anterior, **mas sem catalisador**, não se formou aziridina nem houve consumo de ácido hidroxâmico mesmo ao fim de 2 dias.

Este resultado permite concluir que o hidroxamato necessita de ser transportado pelo catalisador para poder rearranjar e aziridinar a olefina na fase orgânica. A desprotonação de ácidos hidroxâmicos na presença de solução de NaOH aq. está bem documentada^{14,99} e pôde ser verificada no nosso caso pela formação de um precipitado floculento após a adição da solução básica à solução de ácido hidroxâmico em tolueno. Também a residência do hidroxamato na fase aquosa é bem conhecida^{14,99} existindo no nosso caso uma sobressaturação e consequente precipitação. Concluimos que só depois de interactuar com o catalisador é que o hidroxamato pode reagir intramolecularmente porque se assim não fosse teria sido totalmente consumido ao fim de 2 dias, já que tanto a oxaziridina (**27**) como a O-acil-N-fenil-hidroxilamina (**26**) eventualmente resultantes são particularmente instáveis.¹³⁵

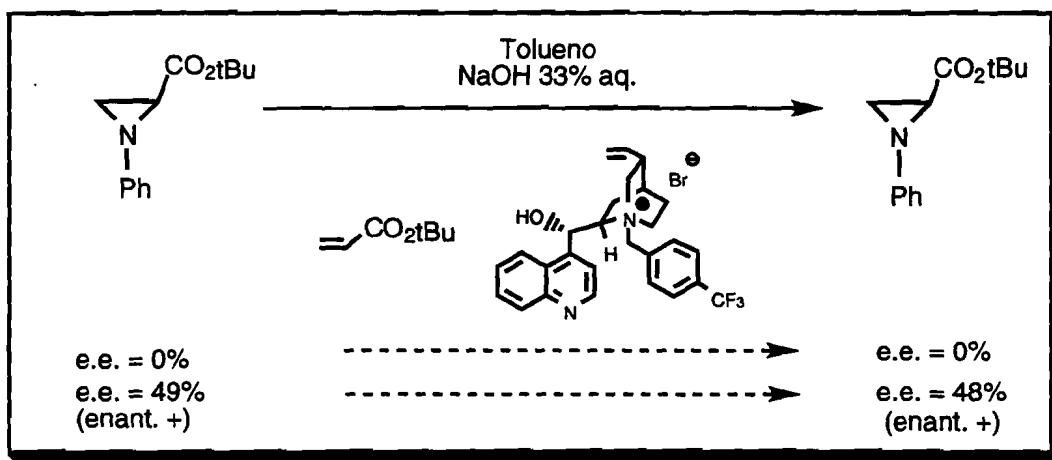
O processo foi esquematizado no **Esquema II.28**.

Por outro lado demonstrámos que **a permanência da aziridina no meio reaccional típico não altera a sua pureza óptica**: deixámos a agitar (+)-2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com 49% e.e. em tolueno, NaOH 33%, acrilato de t-butilo e brometo de N-[4-(trifluormetilbenzil)]-cinchonínio (**35a**) durante 2,5 dias, após o que recuperámos 81% da (+)-aziridina inicial com o e.e. inalterado. E quando fizemos exactamente o mesmo mas com aziridina racémica, recuperámos 80% de aziridina racémica (**Esquema II.29**).

Este facto revela que a enantiosselectividade observada tem origem no passo da aziridinação e que resulta duma selecção da face da olefina a ser atacada pelo agente aziridinante.



Esquema II.28. Processo de aziridação por catálise de transferência de fase.



Esquema II.29. Conservação do e.e. de aziridinas na mistura reaccional típica.

Este conjunto de resultados foi muito encorajador, dando-nos acesso a um método sintético enantioselectivo e catalítico, com rendimento e enantioselectividade bastante bons, que requer um procedimento experimental muito simples e matérias-primas disponíveis e económicas.

Realizámos então um estudo sistemático dos vários factores envolvidos que permitisse otimizar a reacção, avaliar a extensão da sua aplicabilidade e ganhar algum conhecimento sobre o seu mecanismo, nomeadamente em termos da natureza das interacções catalisador - agente aziridinante e da forma como é feita a selectividade facial da olefina.

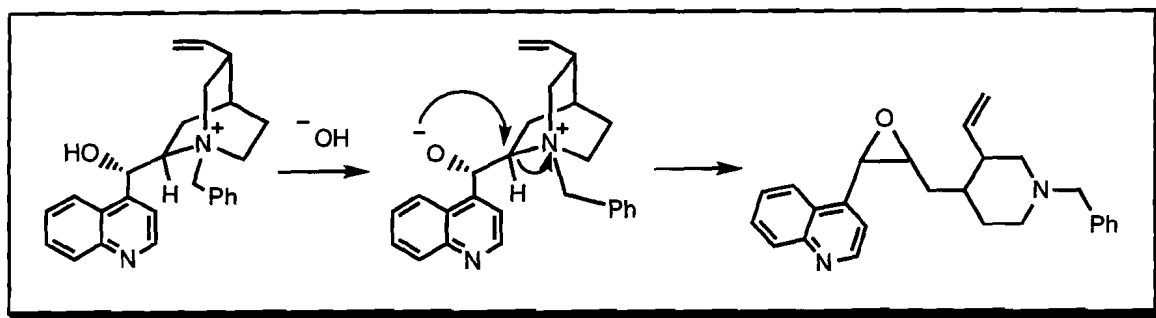
Os excessos enantioméricos foram determinados por ^1H RMN com complexos quirais de lantanídeos, por HPLC em coluna quiral e/ou através da rotação óptica, consoante os compostos - ver Apêndice.

Em primeiro lugar fizemos pequenas alterações no protocolo experimental.

Verificámos que se adicionarmos o **quintuplo de solução NaOH 33%** os resultados são sensivelmente iguais (rendimento 62% e e.e. 54%, enantiómero maioritário: dextrógiro).

Por outro lado, se o **acrilato for adicionado lentamente** à mistura durante 1 hora e **em menor quantidade** (2 eq. em vez de 10 eq.) o excesso enantiomérico é semelhante (41%, enantiómero maioritário: dextrógiro) mas o rendimento é muito baixo (6%), provavelmente devido a reacções laterais do hidroxamato¹³⁶ que passam a estar favorecidas pela concentração reduzida de olefina.

Para avaliar a importância de adições suplementares de catalisador ao longo da reacção foi realizado um ensaio em que o **catalisador foi adicionado apenas no início** da reacção, numa quantidade de 0,1 equivalente molar (em vez de se repetir a sua adição ao fim de 1 h): o excesso enantiomérico não sofreu alteração apreciável (51%, enantiómero maioritário: dextrógiro) mas o rendimento baixou para 30%. E numa experiência idêntica mas com uma quantidade inicial de catalisador de 0,3 equivalente molar o rendimento foi de 50% e o e.e. 44%. Isto indicia que haja decomposição do catalisador à medida que a reacção progride; portanto, uma adição suplementar do mesmo ajuda a manter uma catálise efectiva por mais tempo e, por consequência, rendimentos mais elevados. A apoiar esta conclusão está a referência de Dolling⁶⁸ à degradação do catalisador em condições análogas às da reacção em estudo dando origem a um epóxido onde já não existe um azoto quaternário e que não terá, por isso, capacidade de catálise - **Esquema II.30**.



Esquema II.30. Mecanismo proposto por Dolling para degradação do catalisador.

Outro factor estudado foi a **temperatura**. Quando efectuámos a mesma reacção a 0°C (em vez de temperatura ambiente), verificámos uma redução drástica da velocidade (a reacção não está completa ao fim de 6 dias), isolámos a aziridina **7b** com rendimento de 39% e medimos um e.e. ligeiramente inferior (40%, determinado a partir da rotação óptica, enantiómero maioritário: dextrógiro). Na maioria dos casos de catálise de transferência de fase quiral (CTFQ) descritos na literatura tem sido observada uma insensibilidade do e.e. à temperatura^{68,71} mas já foi descrita uma situação em que o e.e. aumenta com a diminuição de temperatura.⁶⁷

Finalmente a reacção foi testada **na presença de ultra-sons**, com um banho de água que não deixasse a temperatura elevar-se acima de cerca de 20°C . A reacção estava completa ao fim de 3 h e isolou-se a aziridina **7b** num rendimento de 43% e 43% e.e. (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário: dextrógiro).

Nas secções seguintes descrevemos e discutimos os resultados obtidos quando foram variadas as estruturas dos reagentes e solventes que intervêm no processo.

II.6.1. Variação na olefina

Experimentámos a mesma reacção nas mesmas condições, usando o mesmo ácido hidroxâmico e o mesmo catalisador mas com **outras olefinas** diferentes do acrilato de t-butilo - **Tabela II.16.**

Tabela II. 16. Aziridinação de diferentes olefinas com catálise de transferência de fase quiral (CTFQ)

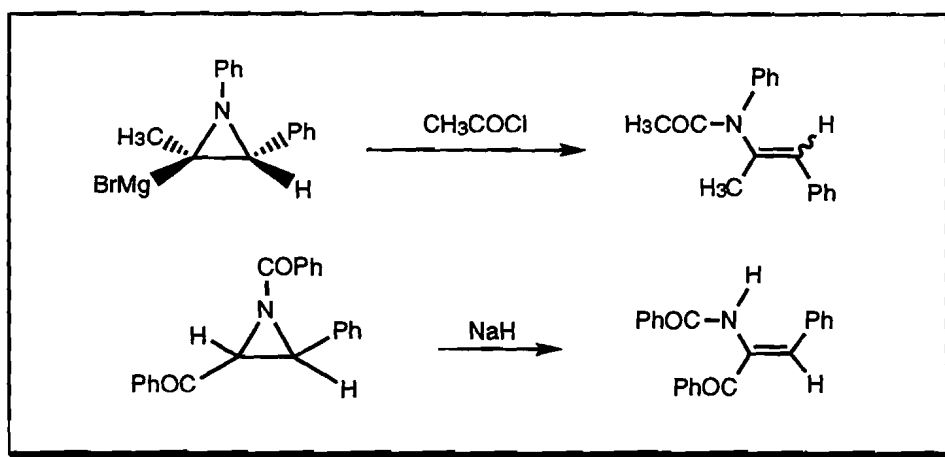
Exp.	R	R'	X	Aziridina		
				η	E.e.	$[\alpha]_D$ (CH ₂ Cl ₂)
1	CO ₂ Me	H	H	11%	62%*	(enantiómero maioritário: +)
2	CO ₂ Et	H	H	27%	55%*	(enantiómero maioritário: +)
3	CO ₂ t-Bu	H	H	79%	45%*	(enantiómero maioritário: +)
4	SO ₂ Ph	H	H	43% (20% após recr.)	44% ** (84% após recr.)	+104° (c= 0,7)#
5	SO ₂ -Ph	H	<i>p</i> -Me	39%	20% **	+39° (c= 0,17)
6	SO ₂ -Ph	H	<i>p</i> -Br	34% (15% após recr.)	60% ** (82% após recr.)	+172° (c= 0,33)##
7	SOPh	H	H	45% (razão diast.=1:16)	19% e 11% ***	
8	COPh	Ph	H	15%	0%***	

*Determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃ **Determinado por ¹H RMN com Yb(hfc)₃ ***Determinado por HPLC quiral
 # Rotação óptica medida antes da recristalização ## Rotação óptica medida depois da recristalização

Dentro do grupo dos **acrilatos** (Tabela II.16 experiências 1-3) podemos concluir que o aumento de volume do éster provoca um ligeiro (mas consistente) decréscimo no e.e. da aziridina obtida. Por outro lado, os rendimentos das carbometoxi e carboetoxiaziridinas são mais baixos (do que o da carboterbutoxiaziridina) o que não é estranho se atendermos por um lado aos rendimentos já observados em THF com NaH e, por outro, à sua instabilidade no meio reaccional: de facto, foi observado que, nestes casos, se o tratamento da reacção não for feito logo que todo o material de partida está consumido, começa a haver desaparecimento da aziridina. Isto poderá ser devido à maior solubilidade das carbometoxi e carboetoxiaziridinas na fase aquosa o que torna mais fácil a sua **decomposição**.

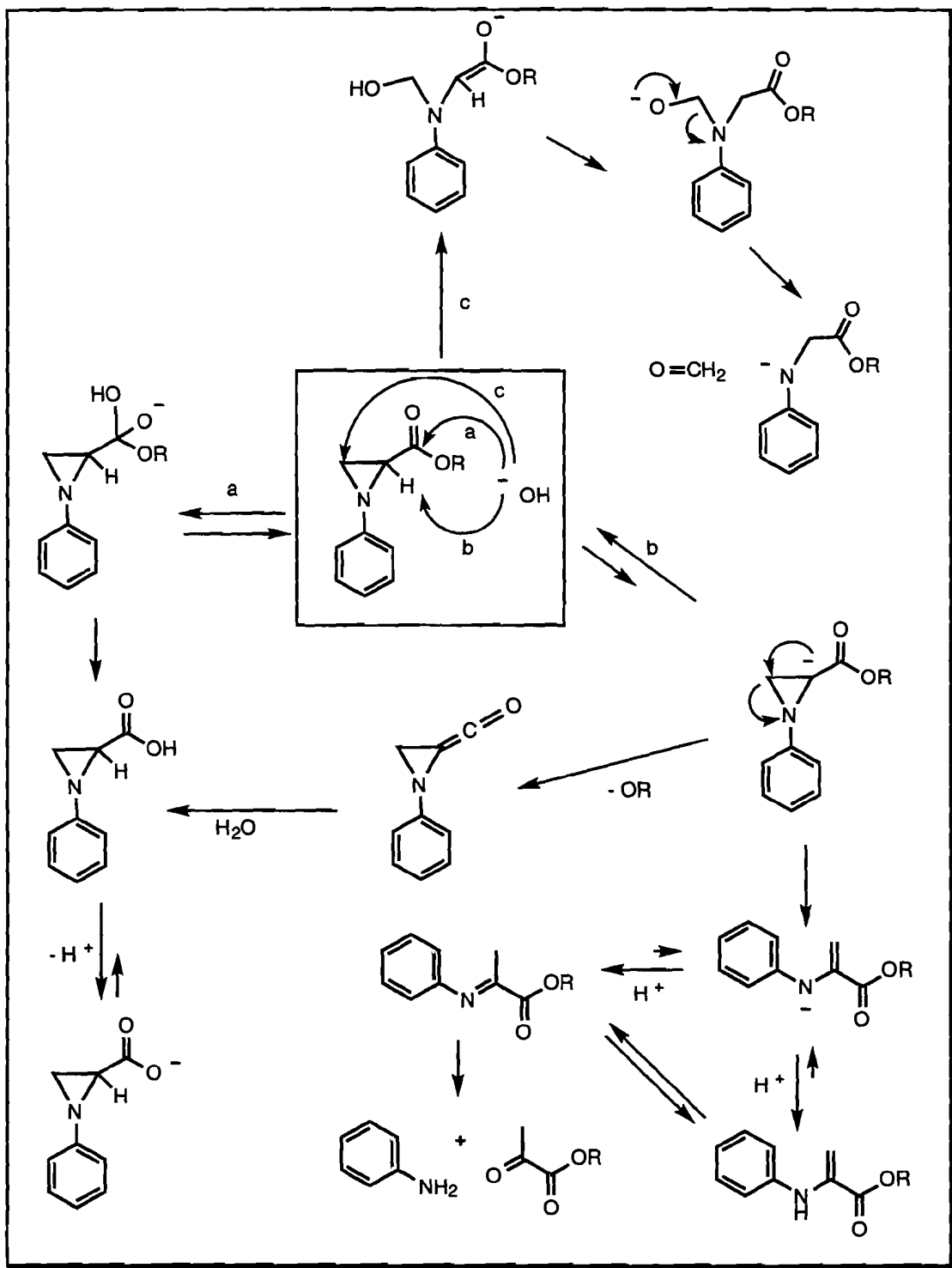
Seebach¹³⁷ observou que 2-carbometoxi e 2-carboetoxiaziridinas decompõem-se por acção de uma base mesmo a uma temperatura de -78°C e sustentou que este tipo de aziridinas poderia sofrer abertura do anel por ataque nucleófilo nos carbonos C2 ou C3 ou por eliminação (α ou β) após desprotonação do carbono C2.

Yamakawa⁴⁷ isolou o produto resultante de eliminação β num carbanião de uma N-fenilaziridina e Padwa¹³⁸ descreveu a ocorrência de um processo análogo após desprotonação de uma 1,2-dibenzoil-aziridina - **Esquema II.31**.



Esquema II.31. Exemplos de abertura de anel em carbanhões de aziridinas. ^{47,138}

No nosso caso, a permanência no meio básico das carbometoxi e carboetoxiaziridinas pode levar à ocorrência de processos como a hidrólise do éster, a abertura do anel por ataque nucleófilo de HO^- ou a desprotonação no carbono adjacente com subsequente eliminação β - **Esquema II.32**.



Esquema II.32. Exemplos de possíveis vias de decomposição de aziridinas em meio aquoso básico.

Concluimos anteriormente que a (+)-2-carbometoxi-1-fenilaziridina tem **configuração absoluta R** (ver Secção II.4.2). Parece-nos possível deduzir que as (+)-2-carboetoxi- e (+)-2-carboterbutoxi-1-fenilaziridinas têm também configuração absoluta R pelas seguintes razões:

1. São estruturas muito semelhantes com o mesmo sinal de rotação óptica.
2. São os enantiómeros maioritários obtidos pela mesma reacção (aziridinação descrita na **Tabela II.16**).
3. Os sinais no espectro de ^1H RMN correspondentes aos prótons aromáticos são desviados em todas elas no mesmo sentido após adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$.

Uma vez que a molécula enantiotópica é a olefina, pensou-se que a enantiosselectividade poderia ser aumentada se fosse favorecida a interacção entre esta e o catalisador quiral. No caso dela ter um grupo mais polar do que o carbonilo dos acrilatos poderia acontecer uma interacção iónica entre esse grupo e o azoto quaternário do catalisador. Escolhemos para testar esta hipótese olefinas com grupos sulfonilo e sulfinilo. As aziridinas resultantes trariam a vantagem adicional de serem cristalinas, permitindo aumentar a sua pureza óptica por recristalização.

No caso da olefina **arilvinilsulfona** podemos verificar que a enantiosselectividade não foi aumentada relativamente aos acrilatos e que é fortemente dependente da substituição no anel aromático da hidroxilamina (**Tabela II.16** experiência 4-6). Por outro lado o facto de ser possível recristalizar os produtos permitiu subir os e.e. até 84%.

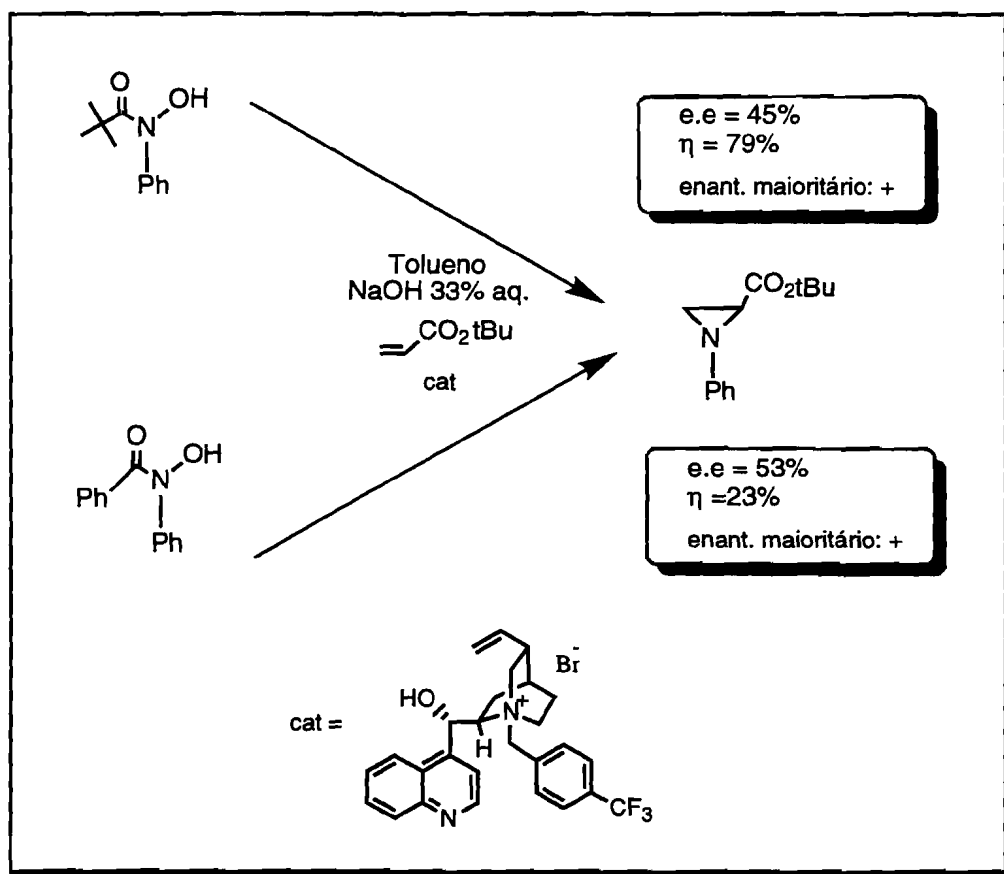
Usando **fenilvinilsulfóxido** racémico obtivemos a aziridina correspondente (**Tabela II.16** experiência 7) que é de grande utilidade sintética devido à versatilidade reaccional do grupo sulfóxido. Como o enxofre do fenilvinilsulfóxido é quiral, podem estar envolvidas neste caso diastereosselecção (por selecção facial) e enantiosselecção (por selecção do enantiómero reagente). Observámos uma razão diastereoisomérica de 1:16 e excessos enantioméricos de 19% e 11% para cada um dos dois diastereoisómeros respectivamente.

Pensámos também que a substituição da olefina na posição β poderia ajudar a selectividade facial do ataque aziridinante. Como no caso dos acrilatos esta substituição diminui o rendimento, escolhemos uma cetona (olefina mais activada) facilmente acessível: **trans-chalcona**. Mas obtivemos aziridina racémica e com baixo rendimento (**Tabela II.16** experiência 8). E mais uma vez (ver Cap. II.3) apenas detectámos o produto *trans* (retenção da geometria).

II.6.2. Variação no ácido hidroxâmico

Experimentámos também a mesma reacção usando acrilato de t-butilo como olefina e utilizando diferentes ácidos hidroxâmicos. Enquanto que ao variarmos o grupo aromático do ácido hidroxâmico estamos a variar também o grupo aromático da aziridina que se obtém, alterando o grupo acilo do ácido hidroxâmico a aziridina obtida é a mesma.

Quando **substituímos o grupo pivaloilo** do ácido hidroxâmico por um grupo benzoilo, o e.e. medido foi praticamente o mesmo (53%) mas o rendimento foi mais baixo (23%) - **Esquema II.33**.



Esquema II.33. Variação no grupo acilo do ácido hidroxâmico.

O facto de se manter praticamente inalterado o e.e. indicia que o grupo acilo deverá estar afastado do catalisador no complexo que este forma com o agente aziridinante. Ou então que as

interacções que o grupo acilo estabelece com o catalisador serão tais que não há diferença apreciável entre pivaloílo e benzoílo.

Em termos de rendimento um resultado idêntico foi descrito para a reacção em THF, usando NaH como base e acrilato de etilo (ou fenilvinilsulfóxido) como olefina.^{99,100} Este comportamento está relacionado com o maior volume do grupo pivaloílo que favorece a transacilação N->O (hidroxamato -> derivado O-acilado) com subsequente ataque à olefina para dar a aziridina. Uma reactividade semelhante foi observada por comparação dos ácidos N-acetil- e N-pivaloíl-N-fenil-hidroxâmicos na reacção com NaH e acrilato de metilo em THF.¹⁴ A apoiar esta explicação está o estudo teórico e experimental de Boche¹³⁹ segundo o qual o ácido N-(3-bromofenil)-N-pivaloíl-hidroxâmico é menos estável que a O-acil-hidroxilamina correspondente e que o inverso se verifica ao substituir o grupo pivaloílo pelo grupo acetilo.

Quando **variámos a substituição no anel aromático** do ácido hidroxâmico, obtivemos os resultados apresentados na **Tabela II.17**.

Verificamos que tanto os rendimentos como os e.e. são fortemente influenciados pela substituição no anel aromático. Esta observação, associada à influência que exerce na enantioselectividade a substituição no benzilo do catalisador (ver Secção II.6.6.1), leva a pensar numa possível interacção π - π entre os dois anéis, a qual ajudaria a orientar o anião aziridinante sendo por isso essencial para a selecção da face da olefina.

Tabela II.17. Aziridinação de acrilato de t-butilo por ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos com diferentes substituintes no anel e CTFQ

Reaction scheme showing the aziridination of tert-butyl acrylate (CO₂tBu) with N-arylhydroxamic acids (6) to form aziridines (7). The reaction is catalyzed by a chiral catalyst (20% mol) in toluene with 33% aqueous NaOH. The catalyst structure is a quinoline derivative with a hydroxyl group and a trifluoromethyl group. The aziridine product (7) has a tert-butyl ester group and a substituent X on the phenyl ring.

Exp.	X=	Ácido hidroxiâmico N°	Aziridina			
			N°	η	E.e.*	[α] _D
1	H	6b	7b	79%	45%	+66° (c=1,06)
2	3-Me	6f	7g	40%	43%	+69° (c=0,60)
3	4-Me	6g	7h	50%	51%	+84° (c=0,64)
4	4-NO ₂	6e	7i	0%	—	—
5	3-Br	6c	7c	28%	16%	+20° (c=0,84)
6	4-Br	6d	7d	50%	36%	+46° (c=0,56)

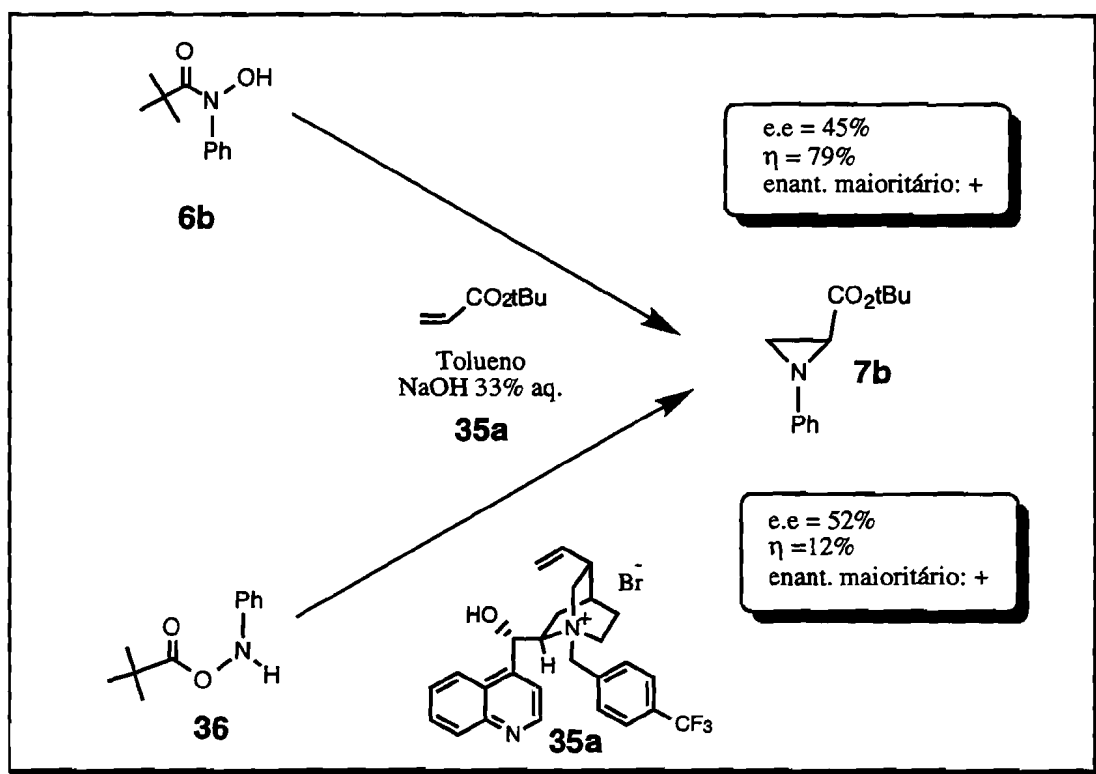
* Determinado por HPLC quiral

II.6.3. Aziridinação por N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina

A dúvida sobre se a espécie aziridinante efectiva é a O-acil-N-fenil-hidroxilamina desprotonada (**26**) ou a oxaziridina (**27**) levou-nos a experimentar a reacção usando N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina (**36**) em vez de ácido hidroxâmico.

A acilação de hidroxilaminas por cloretos de acilo dá-se normalmente no átomo de azoto originando ácidos hidroxâmicos. Um método de O-acilação de hidroxilaminas foi descrito pelo nosso grupo e utiliza cianetos de acilo.^{135,140,141} Outra estratégia possível é a utilização de agentes acilantes estereoquimicamente mais impedidos, como seja cloreto de acilo na presença de trietilamina.¹⁴

A O-acilação da N-fenil-hidroxilamina foi efectuada com cloreto de pivaloíl, a 0°C, usando NEt₃ como base. O produto O-acilado (**36**), após isolamento, foi lentamente adicionado à mistura de acrilato de t-butilo e catalisador brometo de N-[4-(trifluormetilbenzil)]-cinchonínio (**35a**) em tolueno / NaOH 33% aq., para dar 12% de aziridina (+)-**7b** com e.e. (52%) praticamente idêntico ao que obtemos quando usamos ácido hidroxâmico (**Esquema II.34**).



Esquema II.34. Aziridinação por ácido hidroxâmico vs. O-acil-hidroxilamina.

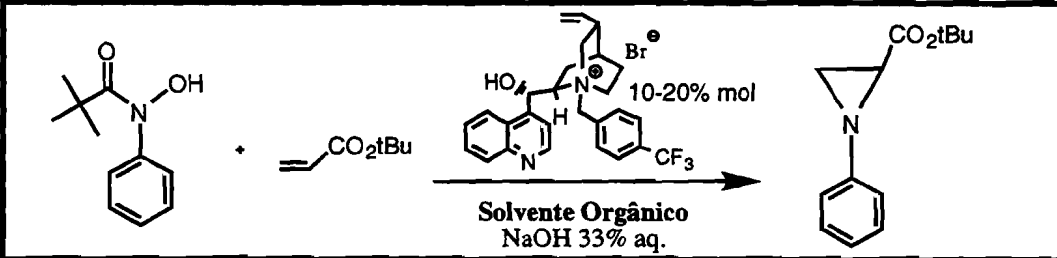
Este resultado sugere que a espécie aziridinante seja a mesma nas duas situações. Mas esta tanto pode ser a O-acil-hidroxicilamina desprotonada como a oxaziridina (ver **Figura II.7**).

O facto do rendimento ter sido muito mais baixo quando se usou O-acil-hidroxicilamina pode ser racionalizado em termos da elevada instabilidade desta classe de compostos que rapidamente se decompõem dando origem a azobenzenos e anilinas.¹³⁵ Em meio básico foi descrita⁹⁹ a decomposição de N-fenil-O-pivaloíl-hidroxicilamina originando *cis*- e *trans*-azobenzeno e *trans*-azoxibenzeno.

II.6.4. Utilização de diferentes solventes orgânicos

A influência do solvente orgânico foi estudada realizando a reacção nas mesmas condições em tolueno, ciclo-hexano, diclorometano, éter etílico, benzeno e sem solvente. Os resultados obtidos estão expostos na **Tabela II.18**.

Tabela II.18. Aziridinação de acrilato de t-butilo por ácido N-fenilpivaloí-hidroxicilâmico em diversos solventes e com CTFQ

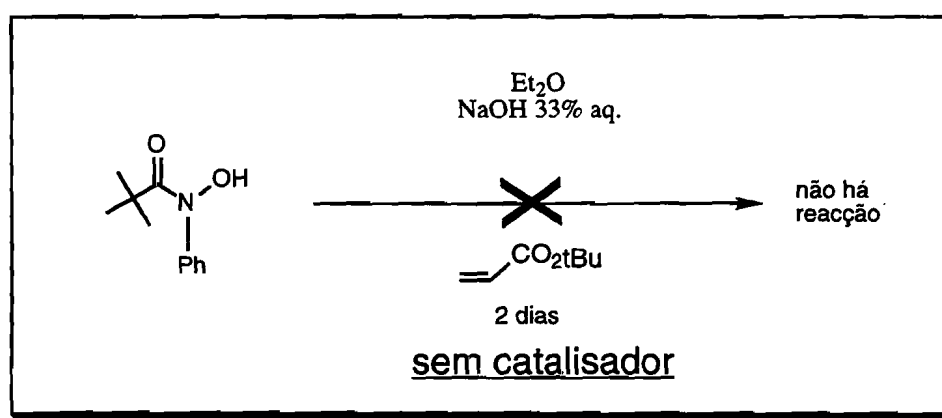
			
Solvente	Aziridina		
	η	e. e.	$[\alpha]_D$
Ciclo-hexano	61%	50% *	+61° (c=1.00)
Benzeno	59%	43% *	enantiómero maioritário: +
Tolueno	79%	45% *	+66° (c=1.06)
CH ₂ Cl ₂	29%	34% *	+39° (c=0.78)
Et ₂ O #	66%	4% **	+6° (c=1.06)
Sem solvente	62%	21% *	enantiómero maioritário: +

* Determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃ ** Determinado pela rotação óptica

Ao fim de 7 h, como a reacção não estava completa, foi adicionado mais 10% mol de catalisador.

O rendimento é francamente mais elevado quando se usa tolueno (79%) do que quando se usa diclorometano (29%) obtendo-se com ciclo-hexano (61%), benzeno (59%) e éter etílico (66%) resultados intermédios.

A reacção em Et₂O (por este ser muito mais miscível com a fase aquosa do que os outros solventes testados) poderia ocorrer, pelo menos em parte, sem intervenção do catalisador, por exemplo na interface, o que explicaria o e.e. praticamente nulo que observámos. Para testar esta hipótese fizemos um ensaio em que usámos as **mesmas condições mas sem catalisador**. Verificámos que não há reacção, mesmo ao fim de 2 dias o que exclui aquela explicação - **Esquema II.35**. Parece ser a polaridade do solvente o factor mais importante. O e.e. é muito superior com solventes menos polares (45% em tolueno,



Esquema II.35. Tentativa de aziridinação em Et₂O sem catalisador.

43% em benzeno, 50% em ciclo-hexano) do que com solventes mais polares (34% em diclorometano, 4% em éter etílico). A interacção entre o catalisador e o agente aziridinante é em grande parte iónica. Ora solventes polares tendem a desestabilizar esta interacção e ela é essencial à enantioselectividade: é a presença do catalisador na vizinhança do agente aziridinante que gera o ambiente quiral indutor de quiralidade no produto. Já a influência da aromaticidade do solvente não é relevante para o e.e. : este é praticamente o mesmo em ciclo-hexano, benzeno e tolueno.

Noutro caso de catálise de transferência de fase quiral pelo mesmo catalisador⁶⁸ foi igualmente verificado que solventes menos polares dão maiores enantioselectividades. Mas a regra não é geral: numa reacção de alquilação de iminas, O'Donnell⁷⁶ refere e.e. mais elevados com diclorometano (28% e.e.) do que com tolueno (5% e.e.).

Se a reacção de aziridinação fosse realizada **sem solvente orgânico** poderia dar-se o caso de estarem mais favorecidas as interacções π - π entre o catalisador e o anião aziridinante, o que poderia ajudar a aumentar o e.e. Um caso assim foi descrito por Loupy⁷⁸ usando sais quaternários de efedrina como catalisadores de transferência de fase quirais. Podemos verificar que tal não sucede no nosso caso (**Tabela II.18**) e que há uma drástica quebra da enantioselectividade (21% e.e.). Provavelmente o acrilato funciona como solvente e é um solvente polar.

II.6.5. Utilização de diferentes bases e em diferentes concentrações

A **Tabela II.19** mostra os resultados obtidos quando se usaram bases diferentes e em concentrações diferentes.

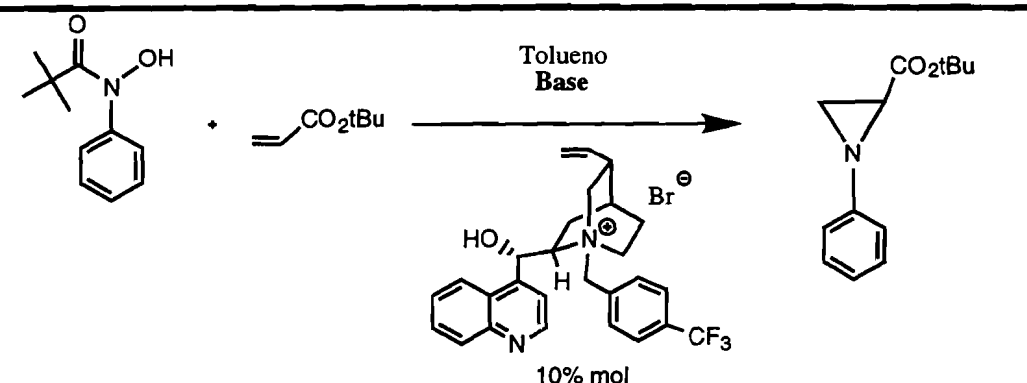
O e.e. observado é o mesmo quando se usa LiOH, NaOH ou KOH. Este resultado não é de estranhar já que o contra-íão do hidroxamato é substituído pelo catalisador e só depois disso há aziridinação (logo estereoselectividade).

Por outro lado o rendimento é muito superior com NaOH. No caso do lítio tal deve ser causado pelo facto do hidroxamato respectivo constituir um par iónico muito forte que reage muito dificilmente. No caso do potássio verifica-se o oposto: como a interacção iónica é mais fraca (maior raio iónico) o hidroxamato de potássio reage mais rapidamente, provavelmente ainda na fase aquosa, dando origem a produtos laterais para além da aziridina. Comportamento semelhante foi observado em THF usando hidretos como base (ver Cap. II.3).

No caso de NaOH, o e.e. diminui sensivelmente com o aumento da concentração mas o rendimento varia dramaticamente em sentido oposto. Este comportamento do rendimento parece ser devido à crescente solvatação dos iões sódio à medida que a concentração de base diminui. Quanto mais solvatados estiverem os iões de sódio mais livre estará o hidroxamato para reagir ainda na fase aquosa dando origem a produtos de decomposição antes de poder originar aziridina. Um sinal disto mesmo é o facto de se observar coloração da mistura de ácido

hidroxâmico, tolueno e base antes da adição de catalisador quando a concentração de NaOH foi de 20% e de 9%, mas não quando a concentração foi de 33%.

Tabela II.19. Aziridinação em condições de CTFQ com diferentes bases e em diferentes concentrações



Base	Aziridina 7b		
	η	E.e.	$[\alpha]_D$ (CH ₂ Cl ₂)
LiOH 11% # 10,5 eq.	15%	50% *	+71° c=0,71
NaOH 33% 24 eq.	79%	45% **	+66° c=1,06
NaOH 20% 24 eq.	18%	58% *	+82° c=0,97
NaOH 9% 24 eq.	12%	61% **	+95° c=1,34
KOH sólido ## 24 eq.	64%	20% *	+28° c=0,81
KOH 41% 24 eq.	13%	51% **	(enantiómero maioritário: +)
Ca(OH) ₂ sólido 24 eq.	0%	—	—

* Determinado pela rotação óptica ** Determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃

Não foi usada concentração mais elevada porque esta está no limite de solubilidade.

Não foi adicionado mais catalisador após o início da reação (com 10%mol de cat.)

Usando NaOH 9%, experimentámos alterar a ordem de adição dos reagentes (adicionar a base no fim) e diminuir a quantidade de base para 1 equivalente, mas o rendimento não aumentou. Observa-se sempre, em c.c.f., uma mistura muito complexa de produtos dos quais a aziridina não é maioritário.

Para o contra-íão potássio verifica-se um comportamento semelhante do rendimento e e.e. com a concentração da base. Quando a base foi usada no estado sólido, o e.e. baixou drasticamente (KOH 41% aq. : e.e.=50%; KOH sólido: e.e.=20%) mas o rendimento foi muito mais elevado (KOH 41% aq.: rendimento=13%; KOH sólido: rendimento=64%).

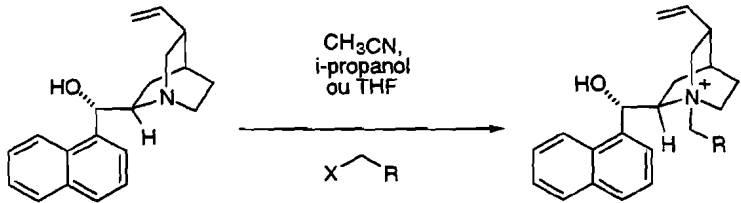
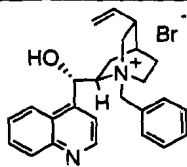
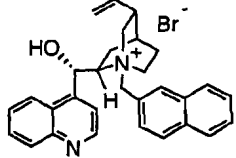
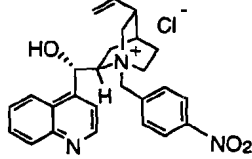
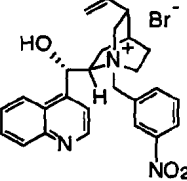
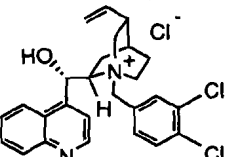
O facto de não se observar formação de aziridina com Ca(OH)_2 pode ser explicado pela maior razão (carga nuclear / raio) em Ca^{2+} relativamente ao Li^+ , Na^+ e K^+ , o que provoca menor acessibilidade dos iões hidróxido e, portanto, uma basicidade menos elevada ou então a formação de fortes pares iónicos Ca^{2+} - hidroxamato.

II.6.6. Utilização de diferentes catalisadores

II.6.6.1. Sais quaternários de cinchonina e cinchonidina

Foram preparados vários sais quaternários de cinchonina por reacção deste alcaloide com haletos de alquila de estruturas benzílicas em solventes polares (acetonitrilo, isopropanol ou THF).⁶⁸ No caso dos brometos a reacção estava completa após 3-5 h de refluxo, enquanto que com os cloretos demorou vários dias. O isolamento dos produtos foi bastante simples resumindo-se a uma filtração e recristalização. Foram assim obtidos os produtos (**35b-f**) com os rendimentos indicados na **Tabela II.20** e cuja caracterização está descrita na **Tabela II.21**.

Tabela II.20. Preparação de sais quaternários de cinchonina

		
Produto N°	Condições reaccionais	η
 35b	Isopropanol, refluxo, 5 h	53 %
 35c	Acetonitrilo, 50-60°C, 4 h	65 %
 35d	Acetonitrilo, refluxo, 50 h	51 %
 35e	Isopropanol, refluxo, 3 h	77 %
 35f	THF, refluxo, 105 h	28 %

Tendo em mão estes sais e mais três adquiridos comercialmente, testámo-los como catalisadores na reacção de aziridinação de acrilato de t-butilo por ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico em NaOH 33% e tolueno. Os resultados estão apresentados na Tabela II.22.

Tabela II.21. Características físicas e espectroscópicas dos sais quaternários de cinchonina

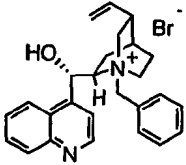
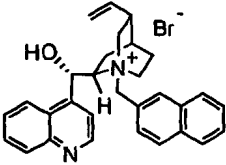
Sal quaternário N°	p.f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
				Determinado (calculado)		
				C	H	N
 <p>35b</p>	256 (dec.) (metanol + dicloro- metano / éter etílico)	3110 (l, O-H) 1125 (f, C-O) 764 (f, C-H _{arom.})	¹ H 0,68-0,70 (1H, m), 1,69-1,83 (m), 2,07 (1H, t, J _{12,0} Hz), 2,26 (1H, q, J _{7,9} Hz), 2,73 (1H, q, J _{10,1} Hz), 3,27 (1H, t, J _{11,3} Hz), 4,14 (2H, q, J _{8,9} Hz), 4,44 (1H, t, J _{9,9} Hz), 5,16 (1H, d, J _{17,2} Hz, HCH _{trans} =CH), 5,22 (1H, d, J _{10,4} Hz, HCH _{cis} =CH), 5,34 (1H, d, J _{11,7} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ph), 5,83 (1H, hepteto, J _{17,2} Hz, J _{210,4} Hz, J _{317,3} Hz, CH ₂ =CH), 6,15 (1H, d, J _{11,7} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ph), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, O-H, troca com D ₂ O), 6,99-7,18 (5H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 7,86 (1H, d, J _{4,2} Hz), 8,28 (1H, d, J _{8,2} Hz), 8,82 (1H, d, J _{4,4} Hz)	—	—	—
 <p>35c</p>	192 (dec.) (dicloro- metano / éter etílico)	3200 (l, O-H) 1120 (f, C-O)	¹ H 0,69-0,78 (1H, m), 1,62-1,73 (m), 2,04-2,17 (2H, m), 2,68 (1H, q, J _{11,0} Hz), 3,25 (1H, t, J _{11,5} Hz), 4,19-4,28 (2H, m), 4,48 (1H, t, J _{10,4} Hz), 5,12 (1H, d, J _{17,2} Hz, HCH _{trans} =CH), 5,19 (1H, d, J _{10,4} Hz, HCH _{cis} =CH), 5,58 (1H, d, J _{11,9} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Naft.), 5,80 (1H, hepteto, J _{17,2} Hz, J _{210,4} Hz, J _{317,4} Hz, CH ₂ =CH), 6,35 (1H, d, J _{11,8} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Naft.), 6,58-6,60 (1H, m), 6,68 (1H, s, O-H, troca com D ₂ O), 6,98-7,00 (2H, m), 7,12 (1H, d, J _{7,8} Hz), 7,28-7,29 (2H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 7,89 (1H, d, J _{4,4} Hz), 7,94 (1H, s), 8,32-8,36 (1H, m), 8,83 (1H, d, J _{4,4} Hz)	70,14 (69,90)	5,96 (6,06)	5,58 (5,43)
			¹³ C 149,3, 146,8, 144,3, 135,1, 134,1, 132,8, 132,0, 129,6, 129,3, 128,1, 127,9, 127,8, 127,2, 127,0, 127,0, 126,1, 124,0, 123,3, 123,2, 119,6, 117,9, 66,4, 65,7, 61,4, 56,2, 53,5, 37,9, 27,1, 23,6, 21,8			

Tabela II.21 (continuação)

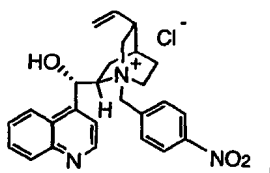
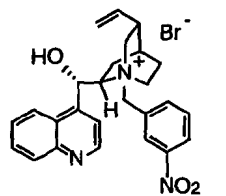
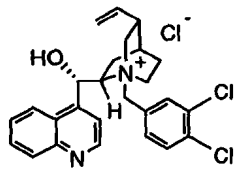
Sal quaternário	p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
				Determinado (calculado)		
Nº				C	H	N
 <p>35d</p>	249-250 (dec.) (metanol / éter etilico)	3100 (l, O-H) 1520 (f, NO ₂) 1344 (f, NO ₂) 1132 (C-O)	¹ H 0,74 (1H, quinteto, J _{6,8} Hz), 1,74 (2H, m), 1,81 (1H, m), 2,11 (1H, t, J _{12,4} Hz), 2,32 (1H, q, J _{8,8} Hz), 2,69 (1H, q, J _{9,3} Hz), 3,17 (1H, t, J _{11,3} Hz), 4,01 (1H, t, J _{5,3} Hz), 4,14 (1H, t, J _{8,6} Hz), 4,57 (1H, t, J _{10,0} Hz), 5,21 (1H, d, J _{17,2} Hz, HCH _{trans} =CH), 5,28 (1H, d, J _{10,4} Hz, HCH _{cis} =CH), 5,63 (1H, d, J _{12,0} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ar), 5,84 (1H, hepteto, J _{17,2} Hz, J _{210,4} Hz, J _{317,4} Hz, CH ₂ =CH), 6,45 (1H, m), 6,60 (1H, d, J _{12,0} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ar), 6,96-7,06 (2H, m), 7,30 (1H, O-H, troca com D ₂ O), 7,53 (1H, d, J _{8,0} Hz), 7,81 (1H, d, J _{4,4} Hz), 7,86-7,90 (3H, m), 8,27 (1H, d, J _{8,1} Hz), 8,79 (1H, d, J _{4,4} Hz) ¹³ C 155,2, 149,4, 148,4, 146,8, 143,9, 135,3, 134,7, 134,5, 129,5, 128,3, 127,1, 123,2, 122,6, 119,5, 118,5, 112,5, 67,7, 65,7, 59,8, 56,6, 54,1, 51,4, 38,0, 26,9, 23,7, 21,7	—	—	—
 <p>35e</p>	248-250 (dec.) (dicloro- metano + metanol / éter etilico)	3200 (l, O-H) 1529 (f, NO ₂) 1344 (f, NO ₂) 1124 (C-O)	¹ H 0,74-0,85 (m), 1,74-1,87 (m), 2,12 (1H, t, J _{12,3} Hz), 2,32 (1H, q, J _{8,5} Hz), 2,68 (1H, q, J _{10,3} Hz), 3,14 (1H, t, J _{11,2} Hz), 4,13-4,24 (2H, m), 4,57 (1H, t, J _{10,2} Hz), 5,21 (1H, d, J _{17,2} Hz, HCH _{trans} =CH), 5,27 (1H, d, J _{10,4} Hz, HCH _{cis} =CH), 5,62 (1H, d, J _{12,0} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ar), 5,84 (1H, hepteto, J _{17,2} Hz, J _{210,3} Hz, J _{317,3} Hz, CH ₂ =CH), 6,41-6,54 (3H, m, um dos protões troca com D ₂ O), 6,93-7,01 (2H, m), 7,40 (1H, t, J _{7,9} Hz), 7,54 (1H, d, J _{8,0} Hz), 7,83 (1H, d, J _{4,3} Hz), 7,97 (1H, d, J _{8,0} Hz), 8,17 (1H, s), 8,29 (1H, d, J _{8,0} Hz), 8,42 (1H, d, J _{7,1} Hz), 8,83 (1H, d, J _{4,3} Hz) ¹³ C 149,4, 147,9, 146,9, 143,8, 140,3, 134,7, 129,7, 129,6, 129,4, 128,3, 128,1, 127,1, 124,7, 123,3, 123,1, 119,5, 118,5, 67,3, 65,4, 59,9, 56,4, 54,2, 37,9, 27,1, 23,6, 21,7	—	—	8,03 (8,23)

Tabela II.21 (continuação)

Sal quaternário	p. f. (°C)	IV (KBr ou filme) ν_{\max} (cm ⁻¹)	RMN (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	Análise elementar ou m/z (alta resolução)		
				Determinado (calculado)		
Nº				C	H	N
 35f	264-265 (dec.) (dicloro- metano / éter etilico)	3100 (l, O-H) 1141 (C-O)	¹ H 0,69 (1H, quinteto, J _{6,4} Hz), 1,70-1,78 (m), 2,06 (1H, t, J _{12,2} Hz), 2,30 (1H, q, J _{7,6} Hz), 2,66 (1H, q, J _{11,6} Hz), 3,19 (1H, t, J _{11,4} Hz), 3,98 (1H, m), 4,151 (1H, t, J _{8,4} Hz), 4,52 (1H, t, J _{9,8} Hz), 5,21 (1H, d, J _{17,6} Hz, HCH _{trans} =CH), 5,25 (1H, d, J _{10,6} Hz, HCH _{cis} =CH), 5,45 (1H, d, J _{19,6} Hz, 1/2 N-CH ₂ -Ar), 5,82 (1H, hepteto, J ₁ 7,0Hz, J ₂ 10,2Hz, J ₃ 17,2Hz, CH ₂ =CH), 6,44-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, t, J _{7,2} Hz), 7,01 (1H, t, J _{7,6} Hz), 7,29-7,37 (m, um dos prótons troca com D ₂ O), 7,51 (1H, d, J _{8,4} Hz), 7,63 (m), 7,82 (1H, d, J _{4,4} Hz), 8,29 (1H, d, J _{8,0} Hz), 8,78 (1H, d, J _{4,4} Hz) ¹³ C 149,2, 146,7, 144,3, 144,2, 135,0, 134,8, 133,1, 130,4, 129,3, 128,1, 127,5, 127,4, 126,9, 123,2, 122,7, 119,5, 118,2, 67,1, 65,7, 59,8, 56,2, 53,6, 37,9, 27,0, 23,6, 21,7	—	—	—

Nas estruturas destes 8 catalisadores variam a substituição do grupo benzilo, o contra-ção e a configuração dos carbonos C8 e C9. Os resultados obtidos permitem tirar várias conclusões.

Em primeiro lugar o **contra-ção** brometo deu uma enantioselectividade praticamente igual à do cloreto mas rendimentos mais elevados (**Tabela II.22** experiências 2 e 3). Isto será devido ao facto dos sais quaternários de cloreto constituírem pares iónicos mais fortes sendo o cloreto mais difícil de substituir pelo hidroxamato.

Em segundo lugar é surpreendente que as **configurações dos carbonos C8 e C9** no catalisador não tenham influência na actividade catalítica do sal (**Tabela II.22** experiências 3 e 4). Tanto o rendimento como o e.e. foram insensíveis à epimerização nestes carbonos, apontando para que, no nosso caso, essa zona do catalisador não interactue com o agente aziridinante e não esteja envolvida na selecção da face enantiotópica da olefina. Tanto quanto sabemos este resultado contrasta claramente com todos os casos descritos na literatura, em que os dois epímeros comportam-se como "pseudoenantiómeros" na medida em que catalisam a formação de produtos enantioméricos.^{69,70,76,79,91} Contrasta também com o estudo de ¹H RMN por NOESY de benzilquinínio com contra-ção BH₄⁻ em que se observou uma localização deste anião na zona que engloba o benzilo, o anel quinolínico e os carbonos C8 e C9.¹⁴²

Inspecionando a estrutura dos sais de cinchonina e cinchonidina verificamos que estes só não são enantiómeros devido à presença do grupo vinilo (**Figura II.8**). Se o grupo vinilo estivesse substituído por um hidrogénio, então os únicos centros assimétricos seriam os carbonos C8 e C9 e as duas estruturas seriam enantioméricas entre si. E se as duas estruturas fossem enantioméricas, então catalisariam obrigatoriamente a formação de enantiómeros opostos. O facto de tal não acontecer implica que o grupo vinilo esteja envolvido no processo e que seja essencial na selecção da face enantiotópica da olefina.

Se orientarmos as estruturas dos sais de cinchonina e cinchonidina (nas conformações obtidas por cristalografia de raios X⁶⁸) com o grupo benzilo a apontar na nossa direcção tendo o plano desse anel na horizontal, verificamos que a relação espacial entre os grupos benzilo e vinilo é a mesma apesar da orientação dos anéis quinolínicos (ao fundo, para trás) estar invertida - **Figura II.8 baixo**. Isto sugere que a reacção se dê na zona do catalisador que aponta para nós nas representações de baixo da **Figura II.8**, situada entre os grupos benzilo e vinilo.

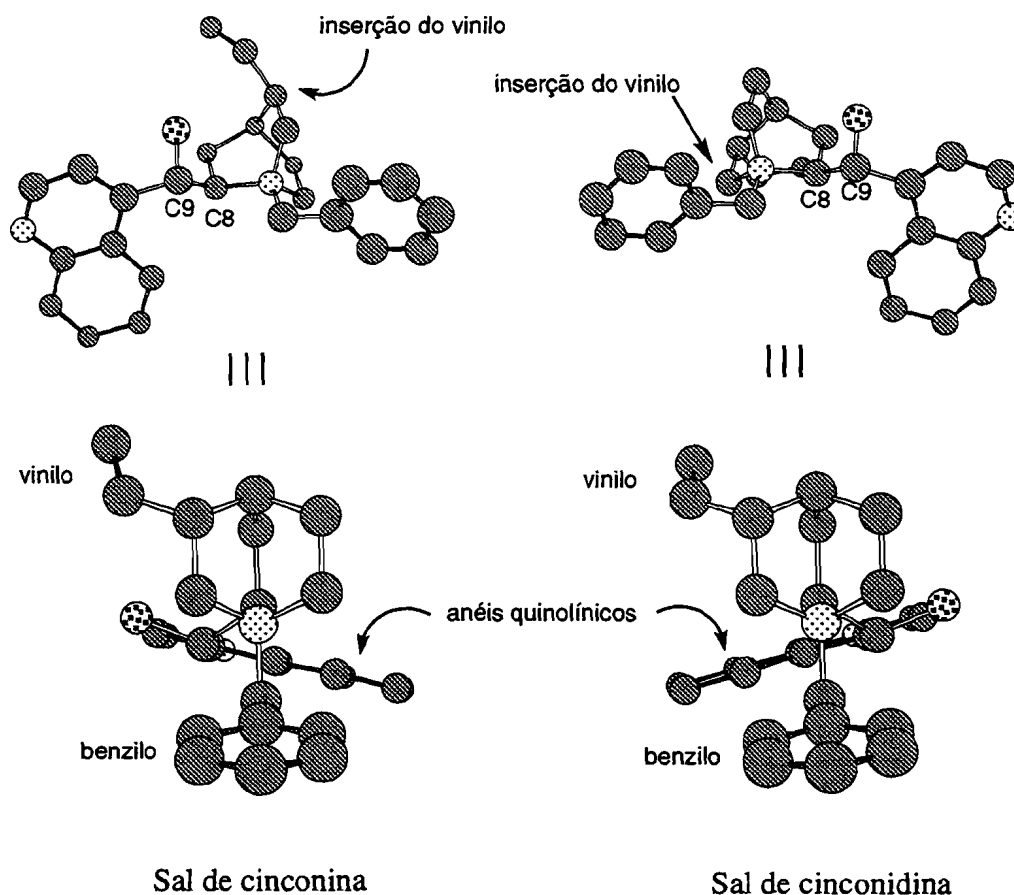


Figura II.8. Representações tridimensionais das estruturas de *N*-benzilcinchonina e *N*-benzilcinchonidina com as conformações obtidas por cristalografia de raios X.

Finalmente a **substituição no grupo benzilo** é decisiva tanto em termos de rendimento como de e.e. (Tabela II.22 experiências 1, 2, 5, 6, 7, 8). Tal como no caso da substituição no anel aromático dos ácidos hidroxâmicos, parecem ser as propriedades electrónicas, mais do que as estereoquímicas, o factor determinante, o que reforça a nossa convicção de que existem interacções π - π entre o grupo benzilo do catalisador e o anel aromático da espécie aziridinante.

A importância de interacções não covalentes entre anéis aromáticos foi demonstrada numa grande variedade de situações como por exemplo no estabelecimento da estrutura de proteínas^{143,144}, no empacotamento de bases de nucleósidos e na indução de assimetria em reacções químicas.¹⁴⁵ Apesar de muito referidas na literatura, a natureza destas interacções permanece pouco esclarecida e alvo de numerosas investigações.¹⁴⁶

Existem fortes argumentos experimentais e teóricos a favor da preponderância do componente electrostático na origem das interacções π - π .^{145,146} Por um lado a existência de substituintes electroattractores nos anéis (que diminui as repulsões electrostáticas entre as nuvens π) estabiliza as interacções.^{145,146} Por outro lado detectaram-se atracções e repulsões electrostáticas directamente entre substituintes carregados.^{145,147} E foram propostas atracções entre as nuvens π (carregadas negativamente) dum anel e o esqueleto de ligações σ do outro anel (carregado positivamente). Foi mesmo sugerido que seja "uma atracção π - σ mais do que uma interacção electrónica π - π o que leva a interacções favoráveis".¹⁴⁷ A orientação relativa dos anéis será aquela que mais estabilizar a interacção.

Para além disto existirão forças de dispersão de London, que serão tanto maiores quanto maior for a superfície de interacção entre os anéis.^{147,148}

Assim sendo, é fácil ver que a alteração do substituinte num anel faça modificar todos os componentes desta complexa interacção. E se com um substituinte existia uma orientação relativa dos anéis que era mais favorável, com outro substituinte a geometria poderá ser diferente.

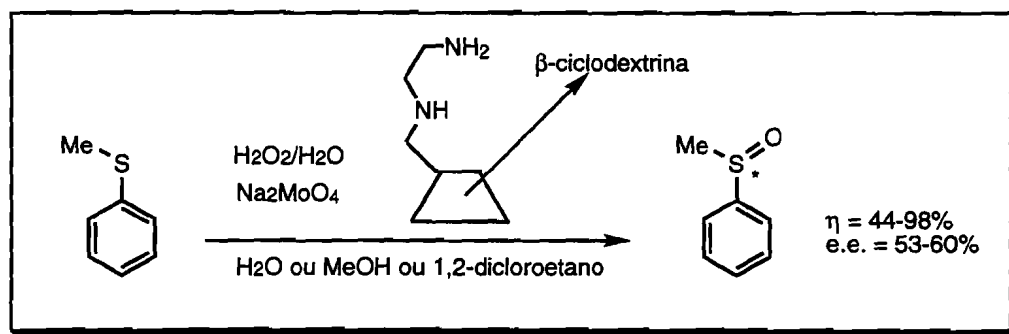
No nosso caso parece ser isto que acontece. Não é possível estabelecer uma correlação entre a natureza electrónica do substituinte do benzilo e o e.e. obtido: por exemplo é o substituinte *p*-CF₃ o que dá maior e.e. e são outros substituintes fortemente electroattractores como NO₂ os que dão e.e. mais baixos. Entre os substituintes do anel do ácido hidroxâmico parece que os electrodoadores dão maiores e.e., mas há uma inversão na tendência com os substituintes *m*-Me e H. É plausível que para além das interacções entre anéis aromáticos existam interacções envolvendo directamente os substituintes desses anéis. Muito provavelmente a geometria da interacção será fortemente dependente dos substituintes e esta geometria será essencial à enantioselecção. Ou para a mesma geometria a energia da interacção será diferente consoante os substituintes.

II.6.6.2. Ciclodextrinas

Em vez de sais quaternários de cinchonina ou cinchonidina foram testadas várias ciclodextrinas como catalisadores de transferência de fase. As ciclodextrinas são oligossacáridos cíclicos constituídos por 6 ou mais unidades de α -D-glucopiranosose ligadas por ligações glucosídicas α -1,4'. Possuem uma cavidade interior hidrofóbica (com ausência dos grupos OH) e uma superfície exterior hidrófila (com a presença dos grupos OH) o que lhes permite formar complexos de inclusão com outras moléculas através de interacções

hidrofóbicas.^{149,150} As ciclodextrinas podem assim transportar as moléculas-hóspede,¹⁵⁰ retê-las selectivamente (por exemplo em cromatografia¹⁴⁹) ou catalisar a sua transformação química.¹⁵⁰ E como são compostos quirais (devido à quiralidade dos monómeros carboidratos) estes processos podem ocorrer com enantioselectividade.¹⁵¹

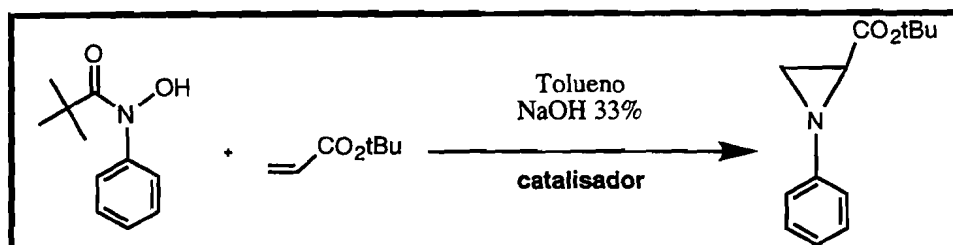
O facto deste tipo de compostos terem zonas hidrofóbicas e zonas hidrófilas sugere a possibilidade de catalisarem processos de transferência de fase. Carofiglio¹⁵¹ descreveu a oxidação de tioanisole a sulfóxido por peróxido de hidrogénio em água, na presença de uma quantidade catalítica de Na_2MoO_4 e β -ciclodextrina funcionalizada. Foram obtidas enantioselectividades entre 53-60%. A reacção foi experimentada tanto num meio heterogéneo (suspensão em meio aquoso), como homogéneo (com água e metanol) como ainda num meio bifásico (água / 1,2-dicloroetano) em que não há praticamente reacção sem ciclodextrina e em que esta funciona como catalisador de transferência de fase.



Esquema II.36. Utilização de β -ciclodextrina funcionalizada como catalisador quiral.¹⁵¹

No caso da nossa reacção experimentámos também usar ciclodextrinas como catalisadores de transferência de fase - **Tabela II.23**. Apesar de funcionarem efectivamente como catalisadores de transferência de fase (recorde-se que não há reacção nas mesmas condições sem catalisador) tanto os rendimentos como os e.e. foram muito baixos (comparativamente aos resultados com os sais quaternários). Na **Tabela II.23** podemos verificar que tanto a alquilação dos grupos OH das ciclodextrinas como a dimensão do macrociclo não parecem influenciar significativamente os resultados.

Tabela II.23. Aziridinação de acrilato de t-butilo por ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico catalisada por ciclodextrinas

		
Catalisador	Aziridina	
	η	E.e. *
α -ciclodextrina	3%	9% **
<i>per</i> metil- β -ciclodextrina	12%	5% ***
<i>per</i> isopropil- γ -ciclodextrina	2%	13% **

* O enantiómero maioritário foi sempre o enantiómero (+).

** Determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$.

*** Determinado por rotação óptica.

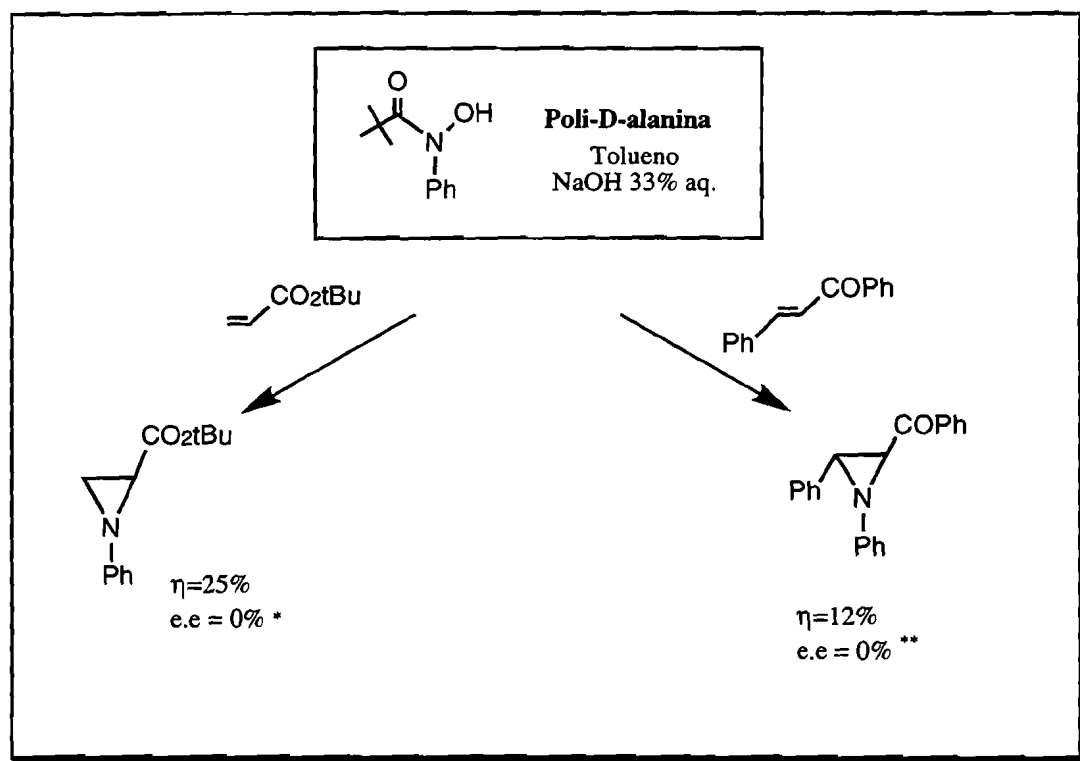
Apesar dos e.e. serem baixos a existência de alguma enantioselectividade revela a presença de quiralidade no agente aziridinante ou à sua volta no momento da aziridinação.

Muito provavelmente o hidroxamato será encapsulado no interior da ciclodextrina (na fase aquosa) e transportado assim para a fase orgânica aonde reage. Ou então o transporte não envolverá alojamento no interior da ciclodextrina mas sim uma interação nas suas paredes exteriores (o que explicaria a insensibilidade à dimensão da cavidade).

II.6.6.3. Poli-D-alanina

Como referido na Introdução poli-aminoácidos foram utilizados por Julia^{85,86} e, mais recentemente, por Itsuno¹⁵² como catalisadores assimétricos de transferência de fase altamente eficientes na epoxidação de chalconas com peróxido de hidrogénio e NaOH.

Quando usámos poli-D-alanina como catalisador em vez de brometo de N-[4-trifluormetilbenzil]-cinchonínio observámos aziridinação nos dois casos estudados mas não enantioselectividade (**Esquema II.37**).



Esquema II.37. Aziridinação de olefinas por ácido *N*-fenilpivalo-hidroxâmico catalisada por poli-*D*-alanina.

* Determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ** Determinado por HPLC quiral

O facto de termos observado formação de aziridina é significativo já que nas mesmas condições experimentais não há reacção sem catalisador. Isto mostra que a poli-*D*-alanina funciona como catalisador de transferência de fase (possivelmente através de pontes de hidrogénio entre o hidroxamato e prótons acídicos de alanina) mas que não consegue estereosselecção.

II.6.7. Proposta de um mecanismo de enantioselectividade na reacção catalisada por sais quaternários

São várias as dificuldades que se apresentam ao tentar propor um mecanismo para a enantioselectividade observada nesta reacção.

Por um lado o facto de termos um **meio bifásico**, com fenómenos de transporte entre ambos os meios e com transformações que podem mesmo ocorrer na zona de interface. Um modelo para a estereoselectividade terá que ter em conta as conformações e as interacções intermoleculares das várias espécies envolvidas e estas são profundamente influenciadas pelo solvente em que se dão.

Por outro lado, a espécie que é transportada pelo catalisador não é, no nosso caso, a **espécie enantiotópica**. Como referimos atrás, o facto de ser bem conhecida a desprotonação do ácido hidroxâmico e sua extracção para a fase aquosa básica e o facto de não haver reacção nem decomposição do hidroxamato na ausência de catalisador, indicam ser o hidroxamato a espécie que é transportada pelo catalisador. Não é portanto nesta primeira interacção, fortemente iónica e responsável pelo transporte, que se dá a enantioselectção. A enantioselectção só ocorre na interacção do complexo (catalisador + anião aziridinante) com a espécie enantiotópica (olefina). Será talvez essa uma das razões por que os excessos enantioméricos nunca ultrapassaram cerca de 60%. E se repararmos nas outras situações referidas na literatura e que usam os mesmos catalisadores (ver Cap.I.3) constatamos que os melhores resultados foram obtidos na alquilação de enolatos proquirais (Secção I.3.1) em que a espécie enantiotópica interactua fortemente com o catalisador por ser aniónica e por proporcionar interacções $\pi-\pi$.

Mas a maior dificuldade será porventura o facto de não sabermos ao certo qual a **espécie efectivamente aziridinante**: se a oxaziridina ou a O-acil-hidroxilamina. Estas são, em termos geométricos, estruturas muito diferentes e os mecanismos de estereoselectção num caso ou no outro teriam de ser também muito diferentes.

Finalmente trata-se de uma reacção em que, apesar dos bons e.e. obtidos, a **enantioselectividade está longe de ser total**: cerca de uma em cada três moléculas segue um percurso estereoquímico diferente do da maioria. Estima-se que um e.e. de 50% corresponda a uma diferença energética de apenas 0,65 kcal/mol entre os estados de transição originantes dos dois enantiómeros.¹⁵³ Significa isto que os factores responsáveis pela selectividade serão muito subtis.

Tendo presente a insegurança que as razões acabadas de enunciar emprestam a qualquer mecanismo que se proponha, tentámos contudo construir um modelo que explique as observações feitas.

Em relação à conformação do catalisador pareceu-nos que a única maneira de evitar arbitrariedades incontrolláveis seria utilizar sempre a conformação obtida por cristalografia de raios X para o brometo de N-benzilcinchonínio e que está de acordo com os efeitos nucleares Overhauser (NOE) observados no sal de benzilquinínio com contra-íão BH_4^- em solução de CDCl_3 ¹⁴², sabendo obviamente que com outros solventes, outro contra-íão e em meio bifásico esta conformação poderá não ser mantida exactamente.

Quanto à espécie aziridinante optámos por considerar o anião O-pivaloíl-N-fenil-hidroxilamina por uma questão de simplicidade. Do mesmo modo como referimos no capítulo sobre aziridinação por ácidos hidroxâmicos quirais, se considerarmos que é a oxaziridina a efectuar a aziridinação muitos parâmetros de difícil modelação terão que ser tidos em conta: formação de um centro de carbono quiral na oxaziridina, transferência da quiralidade da oxaziridina para a aziridina através de interacções muito pouco óbvias, para além das possíveis interacções da olefina com o catalisador quiral.

Na formação do complexo do catalisador com o anião aziridinante considerámos que deverão existir interacções em três pontos: atracção electrostática entre o azoto quaternário do catalisador e o azoto aniónico da hidroxilamina; interacção $\pi-\pi$ atractiva entre o anel aromático da hidroxilamina e o grupo benzilo do catalisador; repulsão estereoquímica entre o grupo vinilo do catalisador e o grupo acilo da O-acil-hidroxilamina. Como referimos na Secção II.6.6.1. a interacção com o catalisador deve dar-se pela face exposta na **Figura II.8**. Sugerimos então que o complexo tenha uma estrutura como a da **Figura II.9**.

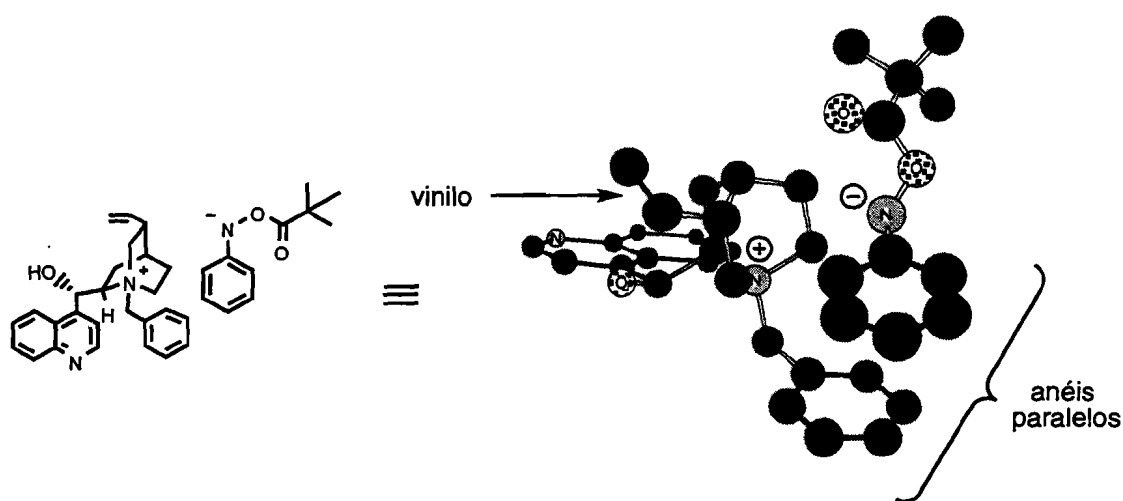
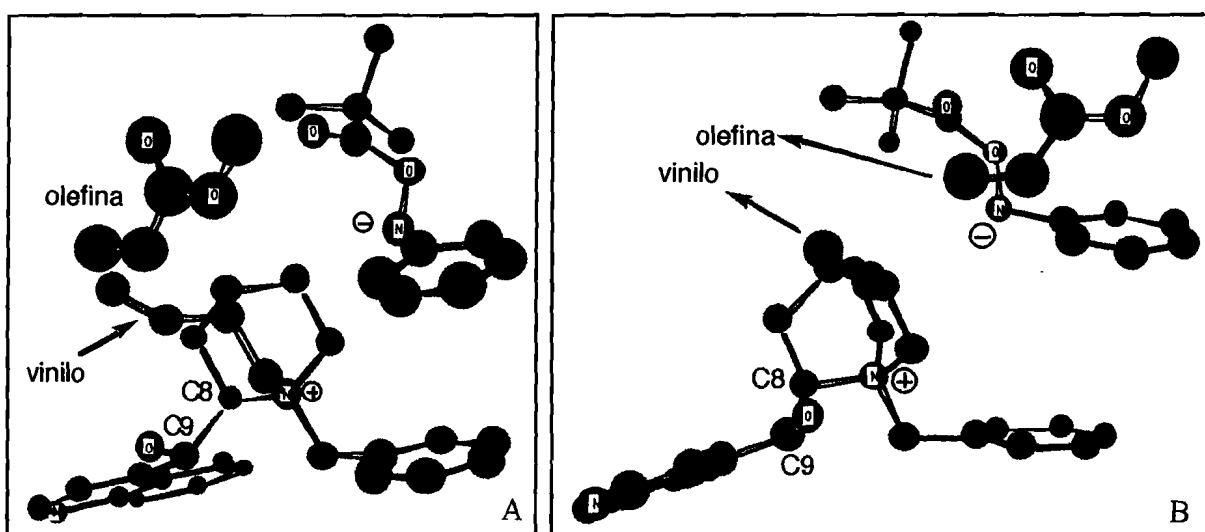


Figura II.9. Interação entre o catalisador e o anião O-pivaloíl-N-fenil-hidroxilamina.

Note-se que dos dois pares de electrões não partilhados do azoto aniónico um está alinhado com a nuvem π do seu anel aromático de modo a permitir conjugação e está apontado ao azoto quaternário de forma a maximizar a atracção electrostática; os anéis aromáticos do grupo benzilo e da hidroxilamina estão orientados paralelamente permitindo o estabelecimento de atracções π - π e o grupo acilo está orientado para o lado oposto ao do vinilo para impedir repulsões estereoquímicas entre ambos.

Podemos ver que a zona que a olefina tem disponível para se aproximar do azoto da hidroxilamina é a zona mais próxima do grupo vinilo (**Figura II.10 A**). Poder-se-ia até mesmo considerar uma atracção π - π entre a olefina e o grupo vinilo que a fizesse entrar por este lado.



Azul: catalisador. Encarnado: agente aziridinante. Verde: olefina.

Figura II.10. Duas vistas da aproximação da olefina ao par catalisador - anião aziridinante.

Ela tem agora quatro posições possíveis para adoptar na sua aproximação: duas com o substituinte (carbometoxi neste caso) apontado ao catalisador (uma com ele para cima e outra com ele para baixo) e duas com o substituinte apontado para fora do catalisador (uma com ele para cima e outra com ele para baixo). Repare-se que é a orientação da olefina no momento em que é atacada que determina a configuração da aziridina. Entre as quatro posições, as duas em que o substituinte aponta ao catalisador estarão claramente desfavorecidas devido a repulsões estereoquímicas. Entre as duas restantes, a que coloca o substituinte para baixo também estará desfavorecida devido a interferência com o anel aromático da hidroxilamina, restando a que tem o substituinte para cima, colocando-o na zona mais desimpedida do espaço (**Figura II.10 B**).

Se assim for, a aziridina obtida terá configuração absoluta R. E é isso de facto o que acontece. O enantiómero maioritário obtido tem rotação óptica positiva e configuração absoluta R.*

Verifiquemos como este modelo explica as observações feitas.

Em primeiro lugar a observação de que tanto os sais de cinchonina como de cinchonidina dão os mesmos resultados. De acordo com o modelo, todas as zonas do catalisador que intervêm no processo são iguais nos dois casos e estão afastadas dos carbonos C8 e C9 (bem visível na **Figura II.10 B**).

Por outro lado explica por que razão a presença de outro substituinte na olefina, em posição *trans*, anula qualquer enantioselectividade: na escolha entre as quatro posições possíveis para a olefina, na aproximação ao anião de hidroxilamina, a existência do outro substituinte obriga ao posicionamento de um deles no sentido e direcção do catalisador, anulando as diferenças que existiam entre as quatro orientações.

Como o ambiente à volta do azoto que ataca a olefina é bastante congestionado, o aumento de volume no éster dos acrilatos poderá começar a provocar alguma interferência com o anel aromático da hidroxilamina e a tornar mais ambígua a selecção entre as duas orientações da olefina que têm o substituinte afastado do catalisador. Isto poderá explicar por que razão o e.e. obtido com acrilatos varia (ligeiramente) na razão inversa do volume dos seus ésteres. Uma situação diferente ocorreria com a arilvinilsulfona, em que a presença de um grupo aromático na sulfona poderia criar atracções ($\pi-\pi$) com o anel da hidroxilamina em vez de repulsões e, de facto, existe uma forte variação dos e.e. com a substituição no anel aromático das hidroxilaminas (e.e. mais elevados com substituintes electroattractores).

Podemos também verificar que a orientação relativa dos anéis aromáticos do benzilo e da hidroxilamina é fundamental. Uma deslocação na posição da hidroxilamina relativamente ao catalisador provocará uma alteração no ambiente da olefina na sua aproximação para reagir. Será essa porventura a razão por que diferentes substituintes nestes dois anéis aromáticos dão origem a e.e. tão diferentes.

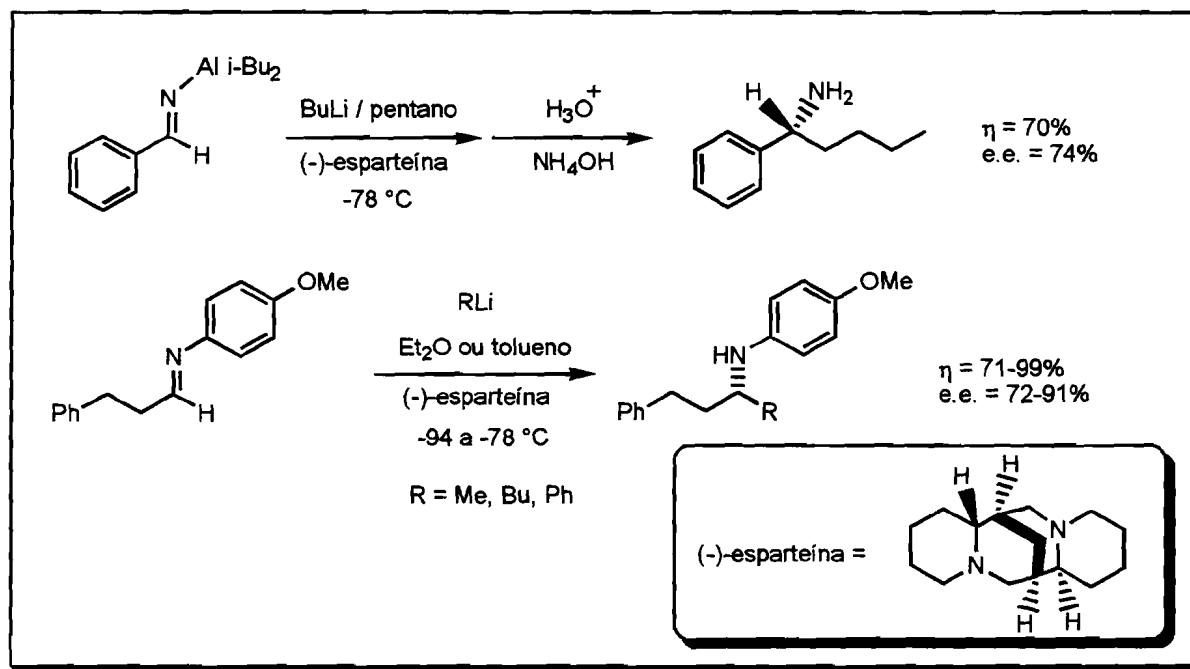
Finalmente reafirmamos que o modelo apresentado é apenas uma tentativa de racionalizar os resultados obtidos, envolvida em muitas incertezas, mas que tem a virtualidade de conseguir explicar as observações feitas.

* Uma vez que a visualização destas estruturas nas duas dimensões do papel é bastante complexa, depositámos os modelos na Internet, na URL <http://www.dq.fct.unl.pt/qa/jastese/modelo.html> onde poderão ser exploradas tridimensionalmente.

II.7. Tentativas de aziridinação enantioselectiva através de um ligando quiral da base

Em reacções de adição de espécies litiadas a electrófilos enantiotópicos, a utilização de **esparteína como quelante** do lítio tem permitido obter elevadas enantioselectividades.

Por exemplo Itsuno¹⁵⁴ e Denmark¹⁵⁵ publicaram adições de reagentes organolitiados complexados com (-)-esparteína a iminas em que observaram bons rendimentos e excessos enantioméricos altos (**Esquema II.38**).



Esquema II.38. Exemplos de adições enantioselectivas de reagentes organolitiados a iminas na presença de (-)-esparteína.

A estrutura tridimensional da esparteína tem a forma de uma "gaiola" dentro da qual complexa o íon de lítio através dos seus dois átomos de azoto básicos.¹⁵⁶ Como o lítio está também complexado com o carbanião, este último fica envolvido por um ambiente quiral que lhe permite escolher selectivamente uma das faces da imina para atacar.

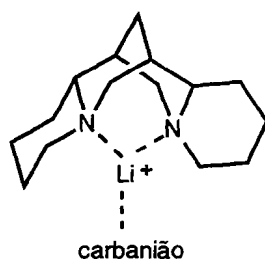
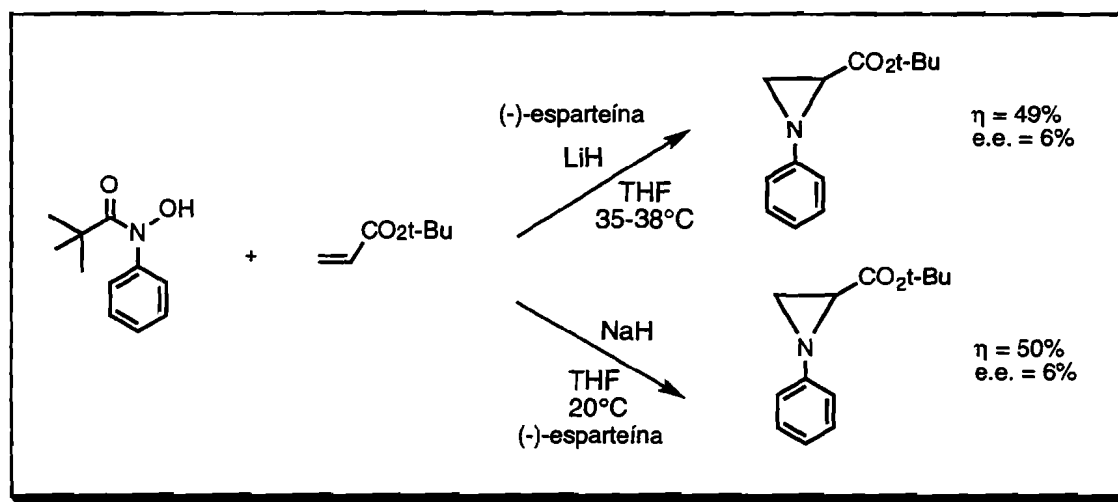


Figura II.11. Estrutura da esparteína em forma de "gaiola" apropriada a quelar o íon lítio.

Estes factos levaram-nos a pensar que **no caso da reacção de aziridinação de olefinas por ácidos hidroxâmicos** algo de semelhante poderia ocorrer. Se se formasse o hidroxamato de lítio na presença de esparteína esta poderia complexar com o lítio. A quiralidade criada à volta da espécie aziridinante poderia tornar enantiosselectivo o ataque à olefina.

Para testar esta possibilidade gerou-se o hidroxamato de lítio a partir de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico e LiH em THF e adicionou-se (-)-esparteína. Após agitar durante cerca de meia hora a 0°C juntou-se o acrilato de t-butilo e deixou-se à temperatura ambiente. Após 2 dias ainda não tinha havido reacção. Só foi possível começar a observar formação de aziridina após aquecimento a 35-38°C. Isto mostra que o hidroxamato de lítio será um par iónico tão forte que impede o rearranjo do hidroxamato para poder reagir com a olefina sem aquecimento. Quando após 60 h a aziridina foi isolada num rendimento de 49% mediou-se um e.e. de apenas 6%, ou seja, quase nulo.



Esquema II.39. Tentativas de aziridinação enantiosselectiva pela presença de (-)-esparteína.

Esta falta de enantioselectividade será causada pela fraca reactividade do sal de lítio. O aquecimento necessário para que a reacção se dê provocará uma ruptura das interacções eventualmente estabelecidas entre o lítio e a esparteína.

Para tentar ultrapassar esta limitação tentou-se o mesmo processo com NaH. Não foi agora necessário aquecer mas a aziridina obtida (50%) revelou-se também quase racémica. O ião sódio será demasiadamente grande para caber na "gaiola" da esparteína. E ainda que houvesse interacção com o alcalóide, haveria sempre uma via não catalisada a decorrer simultaneamente já que (ver Cap. II.3) a reacção se dá mesmo na ausência da esparteína.

II.8. Conclusões

1. A reacção de **aziridinação de olefinas electrodeficientes por ácidos N-aril-hidroxiâmicos na presença de NaH** foi efectuada pela primeira vez com as olefinas arilvinilsulfona, *trans*-chalcona e acrilato de t-butilo. Verificou-se que o acrilato de t-butilo dá origem aos maiores rendimentos obtidos até ao momento (>90% após purificação por c.c.p.).

Observou-se que um aumento no raio do contra-íon do hidreto usado ($\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+$) dá origem a velocidades de reacção mais elevadas devido à formação de pares iónicos (hidroxamatos) progressivamente mais fracos e, por isso, mais reactivos.

2. A mesma reacção foi realizada com as **olefinas quirais** acrilato de (-)-8-fenilmentol e acrilato de (-)-2,5-sultamabornano.

No primeiro caso foi utilizado ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e foi isolada a aziridina respectiva com rendimento de 65% e e.d. 28%.

No segundo caso foram testados ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos com diversos substituintes no anel aromático. As aziridinas diastereoisoméricas obtidas foram metanolizadas *in situ* dando origem às carbometoxiaziridinas correspondentes com rendimentos entre 8-41% e e.e. entre 0-49% (enantiómero maioritário: levógiro). Foi demonstrado que o e.e. das carbometoxiaziridinas após metanólise é uma medida fiel da diastereosselecção ocorrida no passo de aziridinação. No caso do anel não substituído foi mesmo possível separar os dois diastereoisómeros por c.c.p. e a partir de cada um obter, após metanólise, as carbometoxiaziridinas enantiomericamente puras.

Foi realizada cristalografia de raios X de um dos diastereoisómeros de aziridina derivada de (-)-2,5-sultamabornano o que permitiu determinar a sua **configuração absoluta**. A partir desta deduziu-se que a (+)-2-carbometoxi-1-fenilaziridina tem configuração absoluta R e extrapolou-se a dedução às outras carbometoxi, carboetoxi e carboterbutoxiaziridinas estudadas, com base em considerações mecanísticas, rotação óptica e espectroscopia de ^1H RMN com lantanídeos quirais.

Concluiu-se que na aziridinação do acrilato de (-)-2,5-sultamabornano os diastereoisómeros maioritários são os opostos daqueles que os modelos de Curran e Oppolzer prevêem. Esta discrepância dever-se-à provavelmente ao facto de os modelos terem sido baseados fundamentalmente em reacções que envolvem metais de transição, aniões de lítio ou em reacções térmicas, enquanto que o caso estudado assenta num anião de sódio.

3. Para comparação com o método descrito nesta dissertação foi testada aziridinação do acrilato de (-)-2,5-sultamabornano pelo **método de Garner**: bromação, eliminação, adição de

anilina e fecho do anel por S_N2 . Concluiu-se que usando anilinas em vez de aminas alifáticas a reacção é mais lenta e a diastereosselectividade é muito inferior (24-65% contra >95%). A diminuição da estereosselectividade foi explicada em termos de passagem de controlo cinético a controlo termodinâmico. O diastereoisómero maioritário concorda com o modelo de Curran e Oppolzer tendo em conta o mecanismo proposto por Garner.

4. A reacção de aziridinação por ácidos hidroxâmicos foi testada com **ácidos N-fenil-hidroxâmicos quirais** derivados do ácido de-hidroabiético, do ácido canfânico e do ácido de Mosher. Apenas com os dois primeiros foi observada formação de aziridina (enantiómero maioritário: levógiro) mas com enantiosselectividade reduzida (17-18% e 8-9% respectivamente). Esta diminuta enantiosselectividade foi comparada com aquela (também baixa) obtida em epoxidações por peróxidos quirais e concluiu-se ser devida à grande distância a que o(s) centro(s) quiral(is) se encontra(m) da face enantiotópica.

5. A mesma reacção foi experimentada em meio heterogéneo (base aquosa / solvente orgânico) com **catálise de transferência de fase quiral** dando origem a enantiosselectividades até 62%. Este constitui o primeiro caso de aziridinação em condições de catálise de transferência de fase quiral e o segundo método conhecido enantiosselectivo e catalítico para a síntese de N-arilaziridinas.

Verificou-se que nas mesmas condições não há reacção sem catalisador e demonstrou-se que o e.e. das aziridinas obtidas se mantém no meio reaccional típico.

Foram testados como catalisadores sais quaternários de cinchonina e cinchonidina, ciclodextrinas e poli-D-alanina. Os maiores rendimentos e enantiosselectividades foram obtidos com o brometo de N-[4-(trifluormetilbenzil)]-cinchonínio. Usando sais de cinchonina ou cinchonidina observaram-se os mesmos rendimentos, e.e. e enantiómero maioritário, donde se concluiu que: a) o grupo vinilo dos catalisadores desempenha neste caso um papel essencial na enantiosselecção; b) este resultado contrasta com todos os casos descritos na literatura em que catalisadores de cinchonina e cinchonidina se comportam como "pseudoenantiómeros"; c) os mecanismos de estereosselecção nas reacções catalisadas por estes compostos não são gerais mas variam de reacção para reacção.

Verificou-se que os rendimentos e enantiosselectividades são fortemente dependentes do substituinte no anel aromático do ácido hidroxâmico. Substituindo o grupo pivaloilo por benzoilo no ácido hidroxâmico a enantiosselectividade manteve-se, o mesmo acontecendo ao usar N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina em vez de N-fenil-N-pivaloíl-hidroxilamina (ácido hidroxâmico).

A aziridinação de *trans*-chalcona deu origem a produto racémico, enquanto que para a olefina arilvinilsulfona o e.e. obtido varia fortemente com o substituinte no anel aromático das hidroxilaminas. No caso dos acrilatos concluiu-se que ésteres mais volumosos dão enantiosselectividades (ligeiramente) inferiores e que as carbometoxi e carboetoxiaziridinas obtidas se decompõem no meio reaccional ao fim de alguns minutos.

Observou-se que a enantiosselectividade é favorecida por solventes orgânicos pouco polares e pela diluição da base (apesar do rendimento ser neste caso mais baixo). Mas a mesma revelou-se insensível à temperatura, aos ultra-sons, ao contra-íão da base, à diluição no solvente orgânico e à quantidade de base.

6. Foi proposto um **modelo para a enantiosselectividade** na reacção de catálise de transferência de fase por sais quaternários de cinchonina e cinchonidina segundo o qual existem 1) atracção electrostática entre o azoto quaternário e o anião aziridinante, 2) interacção π - π entre o grupo benzilo do catalisador e o anel aromático do anião e 3) repulsão estereoquímica entre o vinilo do catalisador e o grupo acilo do anião. O modelo proposto explica a globalidade das observações feitas.

7. Foi possível **determinar os excessos enantioméricos** de todas as aziridinas estudadas por HPLC quiral e/ou ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ou $\text{Yb}(\text{hfc})_3$. Foram determinadas as rotações ópticas das aziridinas preparadas e para a 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina foi observada uma excelente concordância entre os e.e. determinados por ^1H RMN e pela rotação óptica.

Capítulo III

Parte Experimental

III.1. Preâmbulo

A realização experimental deste trabalho, cujos resultados analisámos no Capítulo II, envolveu o recurso a alguns procedimentos de carácter geral, que a seguir descrevemos:

a) Os reagentes usados foram adquiridos comercialmente e não foram purificados a menos que algo esteja dito em contrário.

b) Os solventes utilizados foram, sempre que necessário, purificados e secos por métodos padronizados.¹⁵⁷ O tetra-hidrofurano foi em todos os casos destilado de tetra-hidroaluminato de lítio imediatamente antes de usar. A designação éter de petróleo refere-se à fracção de p.e. 40-60°C.

c) Os catalisadores brometo de N-[4-(trifluormetilbenzil)]-cinchonínio e brometo de N-(benzil)cinchonínio foram adquiridos à Aldrich (pureza 85% com restos respectivamente de brometo de N-[4-(trifluormetilbenzil)]-di-hidrocinchonínio e brometo de N-(benzil)di-hidrocinchonínio). A cinchonina foi adquirida à Aldrich (pureza 85% com restos de di-hidrocinchonina). Os reagentes *per* metil- β -ciclodextrina e *per* isopropil- γ -ciclodextrina foram gentilmente cedidos pelo Prof. David Widdowson (Imperial College, Londres).

d) A esparteína foi adquirida comercialmente na forma de sulfato penta-hidratado e foi preparada de acordo com o método descrito por Beak¹⁵⁶ (neutralização com NaOH, extracção com Et₂O e destilação a pressão reduzida sobre CaH₂).

e) O hidreto de sódio foi usado na forma de dispersão em óleo mineral a 60% e o hidreto de potássio foi usado na forma de dispersão em óleo mineral a 35%.

f) As concentrações das soluções de NaOH, LiOH e KOH estão expressas em peso / peso total.

g) A secagem dos extractos orgânicos foi efectuada com sulfato de sódio anidro.

h) Para os banhos de ultra-sons foram utilizados aparelhos NEY modelo Ultrasonik 2Q/H de 50/60 Hz e 100 W.

i) As análises por cromatografia em camada fina (c.c.f.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura. Após a eluição, as placas foram reveladas com luz ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm ou com pulverização de solução indicada em cada caso. Resume-se na Tabela III.1 a composição das soluções utilizadas para este fim, bem como a coloração desenvolvida em cada caso. Para cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) foram usadas placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm, 1 mm ou 2 mm e a revelação foi feita com luz ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm.

Para cromatografia em coluna de sílica simples utilizou-se Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 70-230 "mesh". Para cromatografia em coluna de sílica "flash" utilizou-se Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 230-400 "mesh" e seguiu-se o procedimento descrito na literatura.¹⁵⁸

Em todos os casos o eluente é referido, mencionando-se a proporção volumétrica dos vários componentes em eluentes mistos.

j) Os espectros de infravermelho (IV) foram registados num espectrofotómetro Buck Scientific modelo 500 ou ATI Mattson modelo Genesis Series FTIR™ sendo neste último caso utilizado o software Winfirst 3,00 (ATI Mattson, 1995) para o tratamento dos dados. Na sua descrição, os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: estado físico da amostra - KBr (em pastilha de brometo de potássio) ou filme (sem agente dispersante, em células de cloreto de sódio, no caso de produtos oleosos); frequência do máximo de uma banda de absorção (ν_{\max} em cm^{-1}); tipo de banda (quando adequado) - f (forte), fr (fraca) ou l (larga); atribuição a um grupo de átomos na molécula (quando possível).

l) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registados num espectrómetro Bruker 400 (400 MHz) ou Bruker CXP 300 (300 MHz). Utilizou-se tetrametilsilano como padrão interno (referência). Os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: solvente; desvio químico (δ , ppm); intensidade relativa (nH, como número de prótons); multiplicidade do sinal: s (singuleto), sl (singuleto largo), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete duplo) ou m (multiplete); constante de acoplamento (J, em Hertz); atribuição na molécula (sempre que possível).

m) Os espectros de massa foram obtidos num aparelho CG-MS marca Shimadzu modelo QP 1000 EX ou no Departamento de Química do Imperial College of Science Technology and Medicine, em Londres. Na descrição dos espectros, os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: razão massa/carga (m/z); atribuição do ião ou fragmento molecular e intensidade do pico relativa à do pico base (%). Na interpretação dos espectros M

representa a massa molecular e M' a massa molecular com um isótopo diferente num dos átomos. Os dados dos espectros de massa de alta resolução foram efectuados no Departamento de Química do Imperial College of Science Technology and Medicine, em Londres e são indicados pela seguinte ordem: $[m/z(\text{alta resolução})]$ razão massa / carga do ião molecular; fórmula molecular e massa exacta teórica do ião molecular correspondente.

n) As micro análises foram efectuadas no Departamento de Química do Imperial College of Science Technology and Medicine, em Londres. Os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: fórmula molecular e percentagem teórica dos vários elementos; percentagem determinada dos elementos no composto em análise.

o) Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos num aparelho de placa aquecida Köfler, modelo Reichert Thermovar e não foram corrigidos.

p) As rotações ópticas foram medidas num polarímetro Perkin Elmer, modelo 241 MC, na linha D do sódio (589 nm) e usando diclorometano como solvente.

q) As análises de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) foram realizadas usando os seguintes componentes Merck/Hitachi: L-600A, L-4250, T-6300, D-6000 com uma coluna (Daicel) Chiralcel[®] OD (250 x 4,6 mm) termostaticada a 25 °C e detector de UV a λ 236 nm. Todos os cromatogramas foram obtidos com eluente n-hexano / isopropanol 9:1 e fluxo 1,0 ml/min.

r) As análises por cristalografia de raios X foram realizadas no Departamento de Química do Imperial College of Science Technology and Medicine, em Londres, pelo Prof. D. Williams.

Tabela III.1
Soluções utilizadas na revelação dos cromatogramas (em c.c.f.)

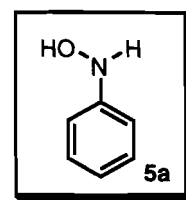
Tipo de composto a identificar	Solução ¹⁵⁹	Coloração desenvolvida
Ácido hidroxâmico	Cloreto férrico 1-5% em água	Vermelho-acastanhada
O-acil-N-aril-hidroxilaminas	Cloreto férrico 1-5% em água	Verde ou acinzentada
Hidroxilamina N-substituída	Cloreto de benzoílo 10-20% em éter de petróleo, seguida de cloreto férrico 1-5% em água ¹⁰²	Vermelho-acastanhada
Compostos contendo azoto básico	Reagente de Dragendorff: Mistura 1/1 de nitrato de bismuto 2%, em solução aquosa de ácido acético 20%, e iodeto de potássio 40% em água	Alaranjada
Aziridinas	Solução etanólica de ácido fosfomolibdico a 10% ou Cloreto férrico 1-5% em água	Azul ou acinzentada (após aquecimento) Verde (após 1 hora ou aquecimento)
Compostos contendo enxofre	Solução de cloreto de paládio(II): 500 mg de PdCl ₂ em 100 ml de água contendo algumas gotas de HCl 25%.	Alaranjada

III.2. Sínteses Prévias

III.2.1. Síntese de N-aril-hidroxilaminas

III.2.1.1. Síntese de N-fenil-hidroxilamina¹⁶⁰

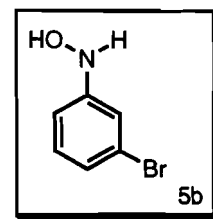
Adicionou-se zinco em pó (24 g, 0,37 mol) durante 15 min, à temperatura ambiente e com agitação magnética violenta, a uma suspensão de 15 g (0,12 mol) de nitrobenzeno e 7,5 g (0,14 mol) de cloreto de amónio em 300 ml de água/etanol (1:1) num erlenmeyer de 500 ml. A temperatura subiu até aos 52°C e 45 min após o fim da adição (temperatura 47°C) filtrou-se a mistura para remover o óxido de zinco, lavando com cerca de 50 ml de água.



O filtrado foi saturado com cloreto de sódio e deixou-se a cristalizar a 0°C durante 1 hora. Filtrou-se e dissolveu-se o sólido em diclorometano. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e precipitou-se a hidroxilamina com éter de petróleo. Recristalizou-se de diclorometano / éter de petróleo obtendo 10,0 g (75%) de (**5a**) com p.f.= 82-83°C (p.f. lit.¹⁶⁰ 81°C).

III.2.1.2. Síntese de N-3-(bromofenil)hidroxilamina¹⁴

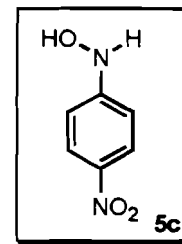
Num balão de 250 ml adicionou-se zinco em pó (4,7 g, 71 mmol) durante 30 min, à temperatura ambiente e com agitação magnética violenta a uma suspensão de 7,2 g (36 mmol) de 3-bromo-nitrobenzeno e 2,6 g (49 mmol) de cloreto de amónio em 110 ml de água/etanol (1:1). A temperatura subiu até aos 30°C. A reacção foi seguida por c.c.f. (sílica, diclorometano, hidroxilamina cora após pulverização primeiro com solução de cloreto de



benzólio e depois com solução de cloreto férrico). Ao fim de 1,5 h foi adicionado mais 2,0 g (31 mmol) de zinco em pó e 3 h depois filtrou-se a mistura para remover o óxido de zinco, lavando com cerca de 50 ml de água. O filtrado foi extraído com diclorometano (4 x 70ml) e as fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas à secura. Recristalizou-se de diclorometano / éter de petróleo obtendo 2,4 g (34%) de hidroxilamina **5b** com p.f.= 64-66°C (p.f. lit.¹⁴ 66-67°C).

III.2.1.3. Síntese de N-(4-nitrofenil)hidroxilamina¹⁰²

Adicionou-se 1,0 g (6,1 mmol) de 1,4-dinitrobenzeno e 25 ml de solução NaOH 2N a uma solução de 3,1 g (18 mmol) de ácido ascórbico em 100 ml de água / etanol (1:1) obtendo imediatamente coloração púrpura. A reacção foi seguida por c.c.f. (sílica, diclorometano, hidroxilamina cora após pulverização primeiro com solução de cloreto de benzoílo e depois com solução de cloreto férrico) e estava completa após 40 min. Adicionou-se 500 ml de água e 26 ml de solução de hidróxido de sódio 2N e extraiu-se a solução resultante com acetato de etilo (2x130 ml). A solução aquosa foi neutralizada, gota a gota, com ácido acético, adquirindo cor amarela e foi extraída com acetato de etilo (3x250 ml). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 250 ml de água e secas sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente e recristalizou-se de benzeno / éter de petróleo obtendo 529 mg (56%) de hidroxilamina **5c** com p.f. = 99-101°C (p.f. lit.¹⁰² 104-105°C).



A N-(4-bromofenil)hidroxilamina foi gentilmente cedida pelo Dr.P.P.Santos.

III.2.2. Síntese de ácidos N-aril-hidroxiâmicos

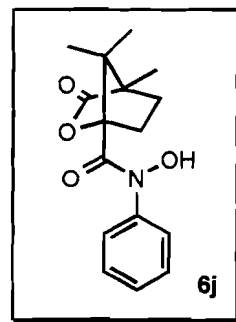
III.2.2.1. Síntese geral de ácidos hidroxiâmicos a partir de cloretos de ácido e hidroxilaminas^{14,99}

Adicionou-se NaHCO₃ (1,2 mmol) a uma solução de N-aril-hidroxilamina (1 mmol) em 15 ml de éter etílico seco e a suspensão foi arrefecida em banho de gelo, com agitação magnética e atmosfera de azoto. O cloreto de ácido (1 mmol) foi dissolvido em 5 ml do mesmo solvente e adicionado, a partir de uma ampola isobárica, gota a gota durante 30 min, sob atmosfera de azoto. O banho de gelo foi retirado e deixou-se a agitar durante 1 hora. Após verificação por c.c.f. (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 98:2; revelação na lâmpada de UV e por pulverização com solução de cloreto de benzoílo a 10% em éter de petróleo seguida de pulverização com solução aquosa de FeCl₃: a hidroxilamina cora de vermelho-tijolo) de que toda a hidroxilamina tinha reagido, a suspensão foi filtrada para retirar o sal inorgânico e lavada com água. A fase aquosa foi extraída uma vez com Et₂O e as fases orgânicas reunidas

foram secas sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente no evaporador rotativo e recristalizou-se de CH₂Cl₂/éter de petróleo obtendo os ácidos hidroxâmicos puros:

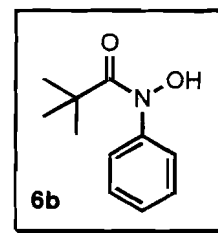
a) Ácido (1S)-N-fenilcanfano-hidroxâmico (6j)

Obtido a partir de N-fenil-hidroxilamina e cloreto de canfanoílo num rendimento de 68%; p.f. 106-108°C; [α]_D = +15° (CH₂Cl₂, c=0,53); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3280 (l, O-H), 2960 (C-H_{alif.}), 1756 (f, O-C=O, éster), 1670 (f, N-C=O), 1594 (C=C), 804 (C-H_{arom.}), 760 (f, C-H_{arom.}); ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ : 1,04 (6H, s, C(Me)₂), 1,17 (3H, s, Me-C-C=O), 1,59-1,67 (1H, m, CHH), 1,93-1,99 (1H, m, CHH), 2,36-2,43 (2H, m, CH₂), 7,23 (1H, t, J7,2 Hz, p-H-Ar), 7,40 (2H, t, J7,8 Hz, m-H-Ar), 7,65 (2H, d, J7,6 Hz, o-H-Ar), 9,62 (1H, O-H, troca com D₂O); análise elementar calculada para C₁₆H₁₉NO₄ (%): C: 66,42, H: 6,62, N: 4,84, composição determinada (%): C: 66,24, H: 6,40, N: 4,80.



b) Ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico (6b)

Obtido a partir de N-fenil-hidroxilamina e cloreto de pivaloílo num rendimento de 75%; p.f. 106-107°C (p.f. lit.⁹⁹ 108-109°C); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3200 (l, O-H), 1620 (f, C=O).



c) Ácido N-fenilbenzo-hidroxâmico (6a)

Obtido a partir de N-fenil-hidroxilamina e cloreto de benzoílo num rendimento de 86%; p.f. 119-121°C (p.f. lit.⁹⁹ 120-121°C); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3185 (l, O-H), 1625 (f, C=O).

d) Ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxâmico (6c)

Obtido a partir de N-(3-bromofenil)hidroxilamina e cloreto de pivaloílo num rendimento de 29%; p.f. 115-116°C (p.f. lit.¹⁴ 114-115°C); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3224 (l, O-H), 1634 (f, C=O).

e) Ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxâmico (6d)

Obtido a partir de N-(4-bromofenil)hidroxilamina e cloreto de pivaloílo num rendimento de 48%; p.f. 160-162°C (p.f. lit.¹⁴ 158-159,5°C); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3201 (l, O-H), 1615 (f, C=O).

f) Ácido N-(4-nitrofenil)pivalo-hidroxiâmico (6e)

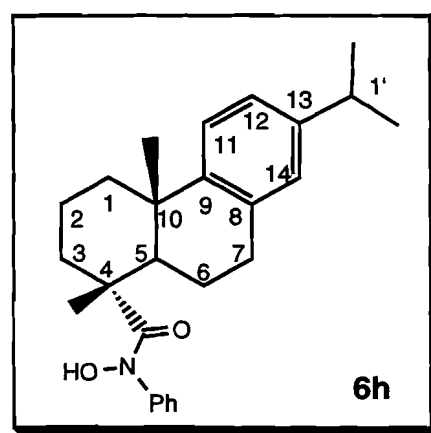
Obtido a partir de N-(4-nitrofenil)hidroxilamina e cloreto de pivaloilo num rendimento de 75%; p.f. 111-113°C (p.f. lit.¹⁴ 118-120°C); IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3241 (l, O-H), 1622 (f, C=O), 1329 (f, N=O).

O ácido N-(3-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico e o ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico foram gentilmente cedidos pelo Dr.P.P.Santos.

III.2.2.2. Síntese do ácido N-fenil-de-hidroabioto-hidroxiâmico (6h)

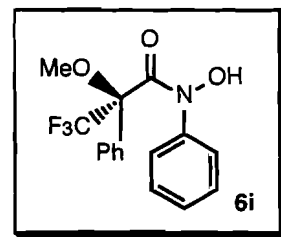
Adicionou-se a um balão de 15 ml 638 mg (2,1 mmol) de ácido de-hidroabiético e 0,93 ml (12,7 mmol) de SOCl_2 destilado de fresco. Refluxou-se durante 3 h com um tubo de CaCl_2 no topo do refrigerante. Evaporou-se o SOCl_2 restante obtendo o cloreto de ácido¹²² (IV (filme) ν_{\max} (cm^{-1}): 2965 (C-H), 1790 (C=O)) que foi dissolvido em 5 ml de Et_2O seco e adicionado a uma ampola de carga isobárica.

Num balão de 15 ml foi dissolvido 208 mg (1,9 mmol) de N-fenil-hidroxilamina (5a) em 8 ml de Et_2O seco, arrefeceu-se em banho de gelo sob atmosfera de azoto e adicionou-se 321 mg (3,8 mmol) de NaHCO_3 com agitação magnética. Fez-se a adição do cloreto e o tratamento da mistura tal como descrito em III.2.2.1. O ácido hidroxiâmico 6h foi isolado por cromatografia em coluna de sílica e recristalizado de n-hexano com um rendimento de 31% (relativamente ao ácido carboxílico de partida); p.f.160-162°C; $[\alpha]_D = +36^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0,99$); IV (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3220 (l, O-H), 2968 (f, C-H_{alif.}), 2935 (f, C-H_{alif.}), 1614 (f, C=O), 1592 (C=C), 1495 (C=C), 824 (C-H_{arom.}), 764 (C-H_{arom.}); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (3H, s, 10-Me), 1,16 (3H, s, 4-Me), 1,22 (6H, d, J7,4 Hz, 1'-Me₂), 2,54 (1H, dd, J2,2 Hz e 12,1 Hz, 5-H), 2,80-2,99 (3H, m, 1'-H e 7-H₂), 6,88 (1H, s, 14-H), 6,97 (1H, d, J8,1 Hz, 12-H), 7,11 (1H, d, J8,1 Hz, 11-H), 7,37-7,43 (5H, m, H-Ar-N), 9,2 (1H, O-H, troca com D_2O); análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (%): C: 79,76, H: 8,50, N: 3,58, composição determinada (%): C: 79,51, H: 8,53, N: 3,36.



III.2.2.3. Síntese do ácido (R)-N-fenil- α -metóxi- α -trifluometil-fenilaceto-hidroxiâmico (6i)

Em primeiro lugar foi preparado o cloreto do ácido (R)- α -metóxi- α -trifluometil-fenilacético.¹²⁴ A um balão de 5 ml foi adicionado 477 mg (2,0 mmol) de ácido (R)- α -metóxi- α -trifluometil-fenilacético, 1,0 ml (14 mmol) de SOCl₂ destilado de fresco, 5 mg de NaCl e 3 ml de benzeno seco. Refluxou-se tendo sido previamente colocado um tubo de CaCl₂ no topo do refrigerante. A reacção foi seguida por espectroscopia de IV: ao fim de 20 h a banda característica do grupo carbonilo do ácido (1738 cm⁻¹) tinha desaparecido e existia uma banda a 1770 cm⁻¹ (C=O, cloreto de acilo) e outra menos intensa a 1840 cm⁻¹ (provavelmente anidrido¹²⁴ do ácido). Parou-se a reacção ao fim de 50 h, evaporou-se o solvente e restos de benzeno obtendo o cloreto de acilo: IV(filme) ν_{\max} (cm⁻¹): 1840 (f, C=O, vestígios de anidrido), 1770 (f, Cl-C=O), 1180 (C-F), 714 (C-H_{arom.}). O cloreto de acilo foi dissolvido em 5 ml de Et₂O seco e adicionado a uma ampola de carga isobárica.



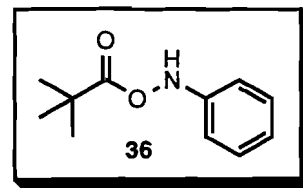
Num balão de 15 ml foi dissolvido 189 mg (1,7 mmol) de N-fenil-hidroxiilamina (5a) em 8 ml de Et₂O seco, arrefeceu-se em banho de gelo sob atmosfera de azoto e adicionou-se 175 mg (2,1 mmol) de NaHCO₃ com agitação magnética. Fez-se a adição do cloreto de ácido preparado anteriormente e isolou-se o produto como descrito em III.2.2.1.

O ácido hidroxiâmico 6i foi obtido com rendimento de 44% (relativamente ao ácido carboxílico de partida); p.f.96,5-99°C; $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$ (CH₂Cl₂, c=0,79); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3150 (l, O-H), 1654 (f, C=O), 1590 (fr, C=C), 1493 (C=C), 1167 (f, C-F), 856 (C-H_{arom.}), 770 (C-H_{arom.}), 722 (C-H_{arom.}); ¹H RMN (300 MHz, acetonitrilo-d₃) δ : 3,78 (3H, sl, OMe), 7,24-7,53 (10H, m, Ar-H), 7,68 (1H, s, O-H, troca com D₂O); análise elementar calculada para C₁₆H₁₄NO₃F₃ (%): C: 58,40, H: 4,45, N: 4,24, composição determinada (%): C: 59,08, H: 4,34, N: 4,31; m/z= 325 (M⁺, C₁₆H₁₄F₃NO₃⁺, 9), 309 ((M-O)⁺, 11), 190 ((M-C₆H₅NOCO)⁺, 38), 189 (C(CF₃)(OMe)Ph⁺, 100), 170 (C(CF₂)(OMe)Ph⁺, 19), 120 (C₆H₅NHCO⁺, 33), 77 (C₆H₅⁺, 26), 69 (CF₃⁺, 8); m/z (alta resolução) = 325,0929 (C₁₆H₁₄F₃NO₃ requer 325,0926).

III.2.3. Síntese de O-pivaloil-N-fenil-hidroxiilamina (36)⁹⁹

Dissolveu-se 221 mg (2,1 mmol) de N-fenil-hidroxiilamina (5a) e 0,28 ml (2,1 mmol)

de trietilamina (destilada e seca sobre sódio) em 10 ml de Et₂O seco. Adicionou-se 0,25 ml (2,1 mmol) de cloreto de pivaloílo dissolvido em 5 ml do mesmo solvente durante 20 minutos, a 0°C, ao abrigo da luz e com agitação magnética.

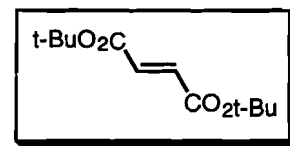


Ao fim de 30 minutos, retirou-se uma alíquota e verificou-se por c.c.f.(eluente : diclorometano) que já não existia hidroxilamina e que existia o produto O-acilado (cora de verde com pulverização de solução de FeCl₃). A mistura foi imediatamente tratada com solução aquosa gelada de NaOH 5% e a fase orgânica lavada com solução aquosa gelada de NaHCO₃ 10% (para retirar restos do produto lateral ácido hidroxâmico) e com solução aquosa saturada de NaCl igualmente arrefecida. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, em banho de gelo, filtrou-se e evaporou-se o solvente sempre a 0°C. O produto foi isolado com rendimento de 50% e apresenta-se como um óleo amarelado, com pureza cromatográfica de cerca de 95% e com espectro de IV característico⁹⁹: IV (filme) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3245 (N-H), 2975 (f, C-H), 1740 (f, N-O-C=O), 1603 (C=C), 1128 (f, N-O-C=O).

III.2.4. Síntese de olefinas electrodeicientes

III.2.4.1. Síntese de fumarato de di-t-butilo¹⁶¹

Adicionou-se 2,0 ml (21 mmol) de t-butanol a um balão de 250 ml com duas tubuladuras, desarejou-se com azoto e adicionou-se 20 ml de THF seco. Mantendo sempre atmosfera de azoto, arrefeceu-se a 0°C e injectou-se, com seringa, 22 ml (21 mmol) de BuLi com agitação. Após 1 h adicionou-se 2,0 g (14 mmol) de fumarato de dimetilo em 10 ml de THF seco.

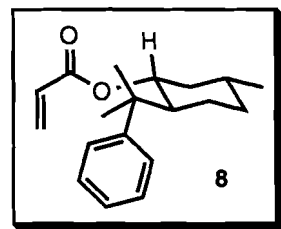


Após 30 minutos juntou-se 10 ml de água e 10 ml de Et₂O e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2x 15 ml) e as fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas à secura.

Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica (éter de petróleo / Et₂O 5:1) e por c.c.p., obtendo 127 mg (4%) fumarato de di-t-butilo como cristais incolores, p.f. 69-71°C (p.f. lit.¹⁶² 69-70°C), IV (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1713 (f, C=O), 1372 (f, tBu), 1310 (f, O=C=O), 1140 (f, O=C=O).

III.2.4.2. Síntese de O-acrilóil-8-fenil-mentol ((1R,2S,5R) - acrilato de 2-(1-metil-1-feniletil)-5-metil-ciclo-hexilo) (**8**)¹⁰⁹

Adicionou-se 111 mg (0,478 mmol) de (-)-8-fenil-mentol (**9**) e 3 ml de diclorometano (previamente seco sobre CaH₂ e destilado) a um balão de 10 ml. Juntou-se 8,2 mg (0,067 mmol) de 4-dimetilaminopiridina e 0,13 ml (0,955 mmol) de Et₃N. A solução foi arrefecida em banho de gelo e água sob atmosfera de azoto e com agitação magnética. Adicionou-se uma solução de 0,08 ml (0,955 mmol) de cloreto de acrilóilo em 3 ml de diclorometano, gota a gota, durante 30 min e deixou-se a agitar durante mais 4 h. Ao fim desse tempo adicionou-se 7 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 15 ml) e as fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas. Evaporou-se no vácuo obtendo 123 mg de um óleo alaranjado que foi posteriormente passado por uma coluna de sílica gel eluindo com éter de petróleo / acetato de etilo 6:1. Evaporação no vácuo rendeu 107 mg (0,374 mmol) de **8** como um óleo alaranjado: rendimento: 78%; IV (filme) ν_{\max} (cm⁻¹): 2960 (f, C-H_{alif.}), 2920 (f, C-H_{alif.}), 1720 (f, C=O), 1202 (f, O-C=O); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,81-1,70 (6H, m), 0,88 (3H, d, J_{6,6} Hz, Me-CH), 1,23 (3H, s, Me-C-Ph), 1,31 (3H, s, Me-C-Ph), 1,92 (1H, d, J_{10,6} Hz), 2,06 (1H, duplete de tripleto, J_{3,3} Hz e J_{11,4}Hz), 4,87 (1H, duplete de tripleto, J_{4,3}Hz e J_{10,7}Hz, HC-O-C=O), 5,56-5,60 (2H, m, H₂C=C), 5,98-6,04 (1H, m, HC=C-C=O), 7,09-7,13 (1H, m, *p*-H-Ar), 7,23-7,28 (m, H-Ar).



III.2.4.3 Síntese de N-acrilóil-2,10-sultama-bornano (**12**)¹¹⁹

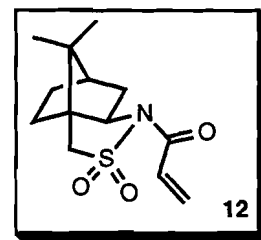
a) Síntese de N-trimetilsilil-2,10-sultama-bornano (**14**)

Adicionou-se 840 mg (3,9 mmol) de 2,10-sultama-bornano (**13**), 10 ml de benzeno seco, 1 ml de acetonitrilo seco e 2,37 ml (18,6 mmol) de clorotrimetilsilano a um balão de 25 ml sob atmosfera de argon e com agitação magnética. Arrefeceu-se com banho de gelo e água e adicionou-se 0,61 ml (4,4 mmol) de Et₃N em 3 ml de benzeno seco através de ampola isobárica, gota a gota durante 15 min. Deixou-se a agitar durante 2 h e evaporou-se à secura.

Moeu-se o sólido branco obtido, em tolueno seco, e filtrou-se rapidamente através de um funil de Hirsch lavando 4 vezes com porções de ca. 15 ml de tolueno. Evaporou-se o solvente e secou-se no vácuo obtendo 1,11 g ($\eta=99\%$) de (**14**) que foi usado sem mais purificação. IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 2950 (f, C-Halif.), 2895 (f, C-Halif.), 1136 (f, SO₂).

b) Acilação de N-trimetilsilil-2,10-sultama-bornano (14)

A um balão de 25 ml foi adicionado 1,1 g (3,85 mmol) de **14**, 10 ml de benzeno seco, 52 mg (0,38 mmol) de CuCl₂ anidro e 1,25 ml (15,4 mmol) de cloreto de acrilóilo. A mistura foi refluxada durante 19 h sob atmosfera de azoto. Acrescentou-se mais 0,33 ml (0,85 mmol) de cloreto de acrilóilo e continuou-se o refluxo por mais 13 h. Filtrou-se a mistura ainda quente e lavou-se com acetato de etilo. Evaporou-se o solvente e recristalizou-se de acetato de etilo / n-hexano obtendo 565 mg de **12**. As águas-mãe foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 7:3) obtendo mais 73 mg de **12**: rendimento total: 61%, agulhas brancas, p.f. 189-190°C (p.f.lit.¹¹¹ 184°C dec.), IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

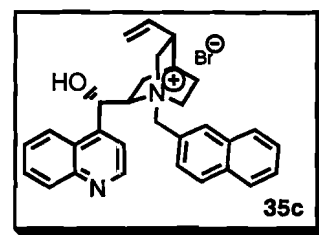


2965 (f, C-Halif.), 1675 (f, C=O), 1331 (f, SO₂), 1134 (f, SO₂); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (3H, s, Me), 1,18 (3H, s, Me), 1,25-1,50 (2H, m), 1,89-1,94 (3H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 3,45 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H₂CSO₂), 3,53 (1H, d, J13,8 Hz, 1/2 H₂CSO₂), 3,95 (1H, t, J6,2 Hz, HC-N-C=O), 5,86 (1H, d, J10,2 Hz, *cis* HC=C-C=O), 6,51 (1H, d, J16,6Hz, *trans*- HC=C-C=O), 6,87 (1H, dd, J10,4 Hz e J16,7Hz, HC-C=O).

III.2.5. Síntese de sais quaternários de cinchonina e cinchonidina^{68,70}

III.2.5.1. Preparação de brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio

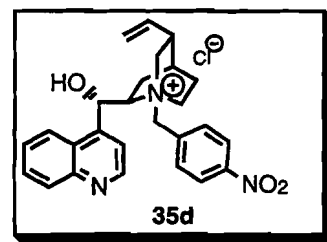
Adicionou-se 500 mg de (+)-cinchonina (1,7 mmol), 376 mg de 2-(bromometil)naftaleno (1,7 mmol) e 25 ml de acetonitrilo a um balão de 50 ml. A suspensão foi aquecida, com agitação, a 50-60°C e a reacção seguida por c.c.f. (eluente: diclorometano / metanol 9:1). Após 4h os reagentes tinham sido consumidos e a mistura filtrada e lavada com éter etílico. O pó branco assim obtido foi recristalizado de diclorometano / éter etílico rendendo 571 mg



(65%) de brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio: pó branco; p.f.=192°C (dec.); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3200 (l, O-H), 1120 (f, C-O); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,69-0,78 (1H, m), 1,62-1,73 (m), 2,04-2,17 (2H, m), 2,68 (1H, q, J11,0Hz), 3,25 (1H, t, J11,5Hz), 4,19-4,28 (2H, m), 4,48 (1H, t, J10,4Hz), 5,12 (1H, d, J17,2Hz, HCH_{trans}=CH), 5,19 (1H, d, J10,4Hz, HCH_{cis}=CH), 5,58 (1H, d, J11,9Hz, 1/2 N-CH₂-Naft.), 5,80 (1H, hepteto, J₁7,2Hz, J₂10,4Hz, J₃17,4Hz, CH₂=CH), 6,35 (1H, d, J11,8Hz, 1/2 N-CH₂-Naft.), 6,58-6,60 (1H, m), 6,68 (1H, s, O-H, troca com D₂O), 6,98-7,00 (2H, m), 7,12 (1H, d, J7,8Hz), 7,28-7,29 (2H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 7,89 (1H, d, J4,4Hz), 7,94 (1H, s), 8,32-8,36 (1H, m), 8,83 (1H, d, J4,4Hz); ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149,3, 146,8, 144,3, 135,1, 134,1, 132,8, 132,0, 129,6, 129,3, 128,1, 127,9, 127,8, 127,2, 127,0, 127,0, 126,1, 124,0, 123,3, 123,2, 119,6, 117,9, 66,4, 65,7, 61,4, 56,2, 53,5, 37,9, 27,1, 23,6, 21,8; análise elementar calculada para C₃₀H₃₁N₂OBr (%): C: 69,90, H: 6,06, N: 5,43; composição determinada (%): C: 70,14, H: 5,96, N: 5,58.

III.2.5.2. Preparação de cloreto de N-4-(nitrobenzil)cinchonínio

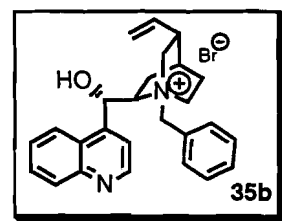
Adicionou-se 600 mg de (+)-cinchonina (2,0 mmol), 350 mg de cloreto de 4-nitrobenzilo (2,0 mmol) e 25 ml de acetonitrilo a um balão de 100 ml. A suspensão foi refluxada durante 43 h e a reacção seguida por c.c.f. (eluente: diclorometano / metanol 85:15). Como após este tempo ainda existia cinchonina e todo o cloreto fora consumido, adicionou-se mais 350 mg de cloreto de 4-nitrobenzilo (2,0 mmol). Após mais 7h praticamente toda a cinchonina tinha desaparecido e a mistura foi filtrada e lavada com éter etílico. O pó assim obtido foi recristalizado de metanol / éter etílico rendendo 476 mg (51%) de cloreto de N-[4-(nitrometilbenzil)]-cinchonínio: pó branco; p.f.=249-250°C (dec.); IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3100 (l, O-H), 1520 (f, NO₂), 1344 (f, NO₂), 1132 (C-O); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,74 (1H, quinteto, J6,8Hz), 1,74 (2H, m), 1,81 (1H, m), 2,11 (1H, t, J12,4Hz), 2,32 (1H, q, J8,8Hz), 2,69 (1H, q, J9,3Hz), 3,17 (1H, t, J11,3Hz), 4,01 (1H, t, J5,3Hz), 4,14 (1H, t, J8,6Hz), 4,57 (1H, t, J10,0Hz), 5,21 (1H, d, J17,2Hz, HCH_{trans}=CH), 5,28 (1H, d, J10,4Hz, HCH_{cis}=CH), 5,63 (1H, d, J12,0Hz, 1/2 N-CH₂-Ar), 5,84 (1H, hepteto, J₁7,2Hz, J₂10,4Hz, J₃17,4Hz, CH₂=CH), 6,45 (1H, m), 6,60 (1H, d, J12,0Hz, 1/2 N-CH₂-Ar), 6,96-7,06 (2H, m), 7,30 (1H, O-H, troca com D₂O), 7,53 (1H, d, J8,0Hz), 7,81 (1H, d, J4,4Hz), 7,86-7,90 (3H, m), 8,27 (1H, d, J8,1Hz), 8,79 (1H, d, J4,4Hz); ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,2, 149,4, 148,4, 146,8, 143,9, 135,3, 134,7, 134,5, 129,5, 128,3, 127,1, 123,2, 122,6, 119,5, 118,5, 112,5, 67,7, 65,7, 59,8,



56,6, 54,1, 51,4, 38,0, 26,9, 23,7, 21,7.

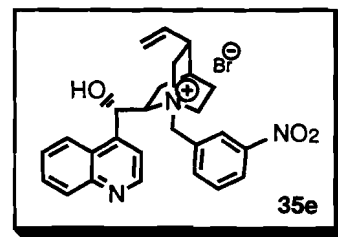
III.2.5.3. Preparação de brometo de N-benzil-cinchonínio

Adicionou-se 1 g de (+)-cinchonina (3,4 mmol), 0,4 ml de brometo de benzilo (3,4 mmol) e 25 ml de isopropanol a um balão de 100 ml. A suspensão foi aquecida até à ebulição (tornou-se numa solução límpida e formou-se imediatamente um precipitado branco) e mantida em refluxo durante 3 h. Como após este tempo ainda existia cinchonina e todo o brometo fora consumido, por c.c.f. (eluente: diclorometano / metanol 85:15), adicionou-se mais 0,3 ml de brometo de benzilo (2,6 mmol). Após mais 2h praticamente toda a cinchonina tinha desaparecido e a mistura foi filtrada e lavada com éter etílico. O pó assim obtido foi recristalizado de metanol+diclorometano / éter etílico rendendo 854 mg (53%) de brometo de N-benzilcinchonínio: pó branco; p.f.=256°C (dec.); IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3110 (l, O-H), 1125 (f, C-O), 764 (f, C-H_{arom.}); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,68-0,70 (1H, m), 1,69-1,83 (m), 2,07 (1H, t, $J_{12,0\text{Hz}}$), 2,26 (1H, q, $J_{7,9\text{Hz}}$), 2,73 (1H, q, $J_{10,1\text{Hz}}$), 3,27 (1H, t, $J_{11,3\text{Hz}}$), 4,14 (2H, q, $J_{8,9\text{Hz}}$), 4,44 (1H, t, $J_{9,9\text{Hz}}$), 5,16 (1H, d, $J_{17,2\text{Hz}}$, $\text{HCH}_{\text{trans}}=\text{CH}$), 5,22 (1H, d, $J_{10,4\text{Hz}}$, $\text{HCH}_{\text{cis}}=\text{CH}$), 5,34 (1H, d, $J_{11,7\text{Hz}}$, 1/2 N- CH_2 -Ph), 5,83 (1H, hepteto, $J_1 7,2\text{Hz}$, $J_2 10,4\text{Hz}$, $J_3 17,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,15 (1H, d, $J_{11,7\text{Hz}}$, 1/2 N- CH_2 -Ph), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, O-H, troca com D_2O), 6,99-7,18 (5H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 7,86 (1H, d, $J_{4,2\text{Hz}}$), 8,28 (1H, d, $J_{8,2\text{Hz}}$), 8,82 (1H, d, $J_{4,4\text{Hz}}$).



III.2.5.4. Preparação de brometo de N-(3-nitrobenzil)cinchonínio

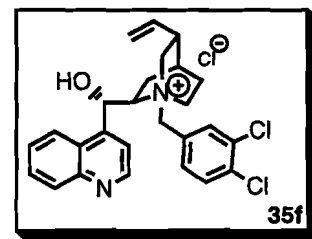
Adicionou-se 1,3 g de (+)-cinchonina (4,4 mmol), 0,95 g de brometo de 3-nitrobenzilo (4,4 mmol) e 25 ml de isopropanol a um balão de 100 ml. A suspensão foi aquecida até à ebulição (tornou-se numa solução límpida e formou-se imediatamente um precipitado branco) e mantida em refluxo durante 3 h. Após este tempo praticamente toda a cinchonina tinha desaparecido, por c.c.f. (eluente: diclorometano / metanol 7:3) e a mistura foi filtrada e lavada com éter etílico. O pó assim obtido foi recristalizado de diclorometano+metanol / éter etílico rendendo 1,7 g (77%) de brometo de N-3-(nitrometilbenzil)cinchonínio: pó branco; p.f.=248-250°C (dec.); IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3200 (l, O-H), 1529 (f, NO_2), 1344 (f, NO_2),



1124 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,74-0,85 (m), 1,74-1,87 (m), 2,12 (1H, t, $J_{12,3}\text{Hz}$), 2,32 (1H, q, $J_{8,5}\text{Hz}$), 2,68 (1H, q, $J_{10,3}\text{Hz}$), 3,14 (1H, t, $J_{11,2}\text{Hz}$), 4,13-4,24 (2H, m), 4,57 (1H, t, $J_{10,2}\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J_{17,2}\text{Hz}$, $\text{HCH}_{\text{trans}}=\text{CH}$), 5,27 (1H, d, $J_{10,4}\text{Hz}$, $\text{HCH}_{\text{cis}}=\text{CH}$), 5,62 (1H, d, $J_{12,0}\text{Hz}$, $1/2 \text{ N-CH}_2\text{-Ar}$), 5,84 (1H, hepteto, $J_{17,2}\text{Hz}$, $J_{10,3}\text{Hz}$, $J_3 17,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,41-6,54 (3H, m, um dos prótons troca com D_2O), 6,93-7,01 (2H, m), 7,40 (1H, t, $J_{7,9}\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J_{8,0}\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J_{4,3}\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J_{8,0}\text{Hz}$), 8,17 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J_{8,0}\text{Hz}$), 8,42 (1H, d, $J_{7,1}\text{Hz}$), 8,83 (1H, d, $J_{4,3}\text{Hz}$); ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149,4, 147,9, 146,9, 143,8, 140,3, 134,7, 129,7, 129,6, 129,4, 128,3, 128,1, 127,1, 124,7, 123,3, 123,1, 119,5, 118,5, 67,3, 65,4, 59,9, 56,4, 54,2, 37,9, 27,1, 23,6, 21,7; análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ (%): N: 8,23; composição determinada (%): N: 8,03.

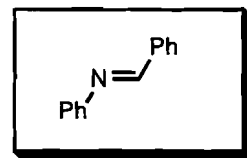
III.2.5.5. Preparação de cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio

Adicionou-se 0,5 g de (+)-cinchonina (1,7 mmol), 0,71 ml de cloreto de 3,4-diclorobenzilo (5,1 mmol) e 25 ml de THF a um balão de 100 ml. A suspensão foi aquecida até à ebulição (tornou-se numa solução límpida) e mantida em refluxo, sendo seguida por c.c.f. (eluente: éter etílico / metanol 7:3). Após 35 h adicionou-se mais 0,71 ml de cloreto de 3,4-diclorobenzilo (5,1 mmol) e ao fim de outras 35 h de refluxo observou-se a formação de um precipitado branco e repetiu-se a adição de 0,71 ml (5,1 mmol) do mesmo cloreto. Parou-se o refluxo 35 h depois (já praticamente não se detectava cinchonina) e a mistura foi filtrada e lavada com éter etílico. O pó assim obtido foi recristalizado de diclorometano / éter etílico rendendo 236 mg (28 %) de cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio: pó branco; p.f.=264-265°C (dec.); IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3100 (l, O-H), 1141 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,69 (1H, quinteto, $J_{6,4}\text{Hz}$), 1,70-1,78 (m), 2,06 (1H, t, $J_{12,2}\text{Hz}$), 2,30 (1H, q, $J_{7,6}\text{Hz}$), 2,66 (1H, q, $J_{11,6}\text{Hz}$), 3,19 (1H, t, $J_{11,4}\text{Hz}$), 3,98 (1H, m), 4,151 (1H, t, $J_{8,4}\text{Hz}$), 4,52 (1H, t, $J_{9,8}\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J_{17,6}\text{Hz}$, $\text{HCH}_{\text{trans}}=\text{CH}$), 5,25 (1H, d, $J_{10,6}\text{Hz}$, $\text{HCH}_{\text{cis}}=\text{CH}$), 5,45 (1H, d, $J_{19,6}\text{Hz}$, $1/2 \text{ N-CH}_2\text{-Ar}$), 5,82 (1H, hepteto, $J_{17,0}\text{Hz}$, $J_{10,2}\text{Hz}$, $J_3 17,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,44-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, t, $J_{7,2}\text{Hz}$), 7,01 (1H, t, $J_{7,6}\text{Hz}$), 7,29-7,37 (m, um dos prótons troca com D_2O), 7,51 (1H, d, $J_{8,4}\text{Hz}$), 7,63 (m), 7,82 (1H, d, $J_{4,4}\text{Hz}$), 8,29 (1H, d, $J_{8,0}\text{Hz}$), 8,78 (1H, d, $J_{4,4}\text{Hz}$); ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149,2, 146,7, 144,3, 144,2, 135,0, 134,8, 133,1, 130,4, 129,3, 128,1, 127,5, 127,4, 126,9, 123,2, 122,7, 119,5, 118,2, 67,1, 65,7, 59,8, 56,2, 53,6, 37,9, 27,0, 23,6, 21,7.



III.2.5. Síntese de benzalanilina¹⁶³

Adicionou-se 10 ml (0,10 mol) de benzaldeído e 9,2 ml (0,10 mol) de anilina a um erlenmeyer de 50 ml e agitou-se vigorosamente durante 10 min. Juntou-se 20 ml de etanol 85% e deixou-se em repouso. Ao fim de 15 min. existia um precipitado branco que foi filtrado e seco no vácuo. Recristalizou-se de etanol/água e secou-se num excicador sob vácuo obtendo 8,0 g (0,044 mol, 44%) de benzalanilina : p.f.= 50-51°C (p.f. lit.¹⁶³ 51°C).



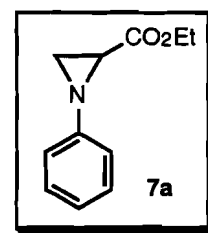
III.3. Síntese de N-aryl-2-carboaziridinas racêmicas a partir de ácidos N-aryl-hidroxiâmicos e olefinas electrodeficientes

III.3.1. Método geral

Adicionou-se o ácido hidroxiâmico (0,5 mmol) a um balão de 15 ml previamente seco, desarejou-se e carregou-se com árgon. Adicionou-se 3 ml de THF seco, iniciou-se a agitação, arrefeceu-se em banho de gelo e juntou-se o acrilato (1,5 mmol). Adicionou-se duma só vez NaH 60% em óleo mineral (0,5 mmol) e retirou-se o banho de gelo. Deixou-se ao abrigo da luz, com agitação e em atmosfera inerte durante 18 h. Evaporou-se o solvente e excesso de acrilato na bomba de vácuo após ter verificado a presença de aziridina em c.c.f. (cora de verde por pulverização com solução aquosa de FeCl_3 e de azul por pulverização com solução de ácido fosfomolibdico). Extraiu-se com n-pentano frio, evaporou-se no evaporador rotativo e purificou-se por c.c.p. usando como eluente diclorometano ou éter de petróleo / acetato de etilo 8:2. Foram assim obtidas as seguintes aziridinas:

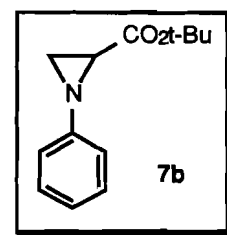
III.3.1.1. 2-carboetoxi-1-fenilaziridina (7a)

Obtida a partir de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e acrilato de etilo num rendimento de 47% como um óleo amarelado; IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2990 (f, C-H), 1745 (f, C=O), 1600 (f, C=C), 1492 (f, C=C), 1195 (f, O-Et), 760 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J7,3 Hz, CH_3), 2,31 (1H, dd, J1,5 Hz e 6,6 Hz, C(3)- H_a), 2,66 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,1 Hz, C(3)- H_b), 2,78 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,5 Hz, C(2)- H_c), 4,26 (2H, m, O- CH_2), 6,98-7,03 (3H, m, Ar-H), 7,24 (2H, m, Ar-H).



III.3.1.2. 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (7b)

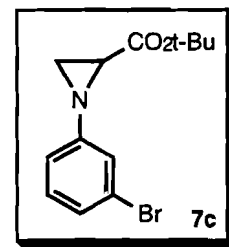
Obtida a partir de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e acrilato de t-butilo num rendimento de 95% como um óleo amarelado; IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2980 (f, $\text{C-H}_{\text{alif.}}$), 2930 ($\text{C-H}_{\text{alif.}}$), 1742 (f, C=O), 1598 (f, C=C), 1492 (f, C=C), 1368 (f, tBu), 1298 (f, O-C=O), 1154 (f, O-tBu), 760 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50 (9H, s, tBu), 2,25 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,2 Hz, C(3)- H_a), 2,59 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,0



Hz, C(3)-H_b), 2,69 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,2 Hz, C(2)-H_c), 6,97-7,02 (3H, m, Ar-H), 7,21-7,26 (2H, m, Ar-H); m/z= 219 (M⁺, C₁₃H₁₇NO₂, 32), 163 ((M-C₄H₈)⁺, 79), 118 ((M-CO₂C₄H₉)⁺, 100), 104 (C₇H₆N⁺, 30), 91 (C₆H₅N⁺, 65), 77 (C₆H₅⁺, 21), 57 (C₄H₉⁺, 23); m/z (alta resolução) = 219,1265 (C₁₃H₁₇NO₂ requer 219,1259).

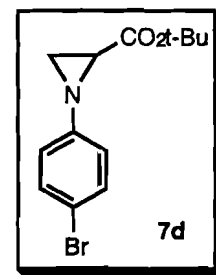
III.3.1.3. 2-carboterbutoxi-1-(3'-bromofenil)aziridina (7c)

Obtida a partir de ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxâmico e acrilato de t-butilo num rendimento de 90% como um óleo amarelado; IV (filme) ν_{\max} (cm⁻¹): 2985 (C-H_{alif.}), 1745 (f, C=O), 1591 (f, C=C), 1475 (f, C=C), 1370 (f, tBu), 1309 (f, O₂C=O), 1158 (f, O-tBu); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (9H, s, tBu), 2,26 (1H, dd, J2,0 Hz e 6,3 Hz, C(3)-H_a), 2,60 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,3 Hz, C(3)-H_b), 2,72 (1H, dd, J3,3 Hz e 6,5 Hz, C(2)-H_c), 6,93 (1H, tripleto de duplete, J=2,9 Hz e 9,2 Hz, Ar-2'-H), 7,09-7,15 (3H, m, Ar-H); m/z= 299 (M⁺, C₁₃H₁₆NO₂⁸¹Br⁺, 34), 297 (M⁺, C₁₃H₁₆NO₂⁷⁹Br⁺, 37), 243 ((M-C₄H₈)⁺, 93), 241 ((M'-C₄H₈)⁺, 90), 198 ((M-CO₂C₄H₉)⁺, 81), 196 ((M'-CO₂C₄H₉)⁺, 83), 171 (C₆H₄N⁸¹Br⁺, 52), 169 (C₆H₄N⁷⁹Br⁺, 55), 117 (C₆H₄NCH₂CH⁺, 100), 57 (C₄H₉⁺, 88); m/z (alta resolução) = 299,0373 (C₁₃H₁₆NO₂⁸¹Br requer 299,0344), 297,0379 (C₁₃H₁₆NO₂⁷⁹Br requer 297,0364).



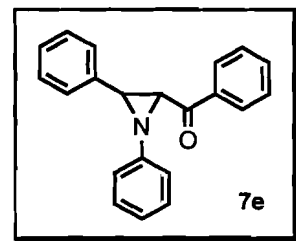
III.3.1.4. 2-carboterbutoxi-1-(4'-bromofenil)aziridina (7d)

Obtida a partir de ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxâmico e acrilato de t-butilo num rendimento de 88% como um óleo amarelado; IV (filme) ν_{\max} (cm⁻¹): 2994 (f, C-H_{alif.}), 1754 (f, C=O), 1594 (C=C), 1497 (f, C=C), 1372 (f, tBu), 1306 (f, O₂C=O), 1160 (f, O-tBu), 834 (f, C-H_{arom.}); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s, tBu), 2,22 (1H, dd, J1,2 Hz e 6,0 Hz, C(3)-H_a), 2,59 (1H, d, J1,2 Hz, C(3)-H_b), 2,67 (1H, dd, J3,0 Hz e 5,8 Hz, C(2)-H_c), 6,87 (2H, d, 8,4 Hz, Ar-H), 7,34 (2H, d, 8,4 Hz, Ar-H); m/z =299 (M⁺, C₁₃H₁₆NO₂⁸¹Br⁺, 24), 297 (M⁺, C₁₃H₁₆NO₂⁷⁹Br, 22), 243 ((M-C₄H₈)⁺, 75), 241 ((M'-C₄H₈)⁺, 82), 198 ((M-CO₂C₄H₉)⁺, 63), 196 ((M'-CO₂C₄H₉)⁺, 67), 171 (C₆H₄N⁸¹Br⁺, 42), 169 (C₆H₄N⁷⁹Br⁺, 41), 117 (C₆H₄NCH₂CH⁺, 100), 57 (C₄H₉⁺, 75); m/z (alta resolução)= 299,0354 (C₁₃H₁₆NO₂⁸¹Br requer 299,0344), 297,0377 (C₁₃H₁₆NO₂⁷⁹Br requer 297,0364).



III.3.2. Síntese de 2-benzoil-1,3-difenilaziridina (7e)

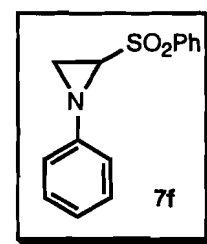
Adicionou-se 261 mg (1,4 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico a um balão de 15 ml previamente seco, desarejou-se e carregou-se com árgon. Adicionou-se 3 ml de THF seco, iniciou-se a agitação e juntou-se 94 mg (0,45 mmol) de *trans*-chalcona. Adicionou-se duma só vez 32 mg (1,4 mmol) de NaH 60% em óleo mineral observando-se abundante libertação gasosa. Deixou-se ao abrigo da luz, com agitação e em atmosfera inerte durante 1,5 h.



Evaporou-se o solvente na bomba de vácuo após verificada a ausência de chalcona por c.c.f. (eluente diclorometano / éter de petróleo 2:1, revelação com luz UV). Verificou-se por ^1H RMN da mistura crua que a aziridina presente está diastereoisomericamente pura. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se com NaOH 5% e, seguidamente, com água até pH neutro. Evaporou-se o solvente no vácuo e recristalizou-se de THF / Et₂O obtendo 58 mg (43%) de 2-benzoil-1,3-difenilaziridina (7e): agulhas brancas, p.f.=109-110°C; IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3070 (fr, C-H_{arom.}), 3050 (fr, C-H_{arom.}), 1674 (f, C=O), 1602 (f, C=C), 1493 (f, C=C), 762 (f, C-H_{arom.}), 730 (f, C-H_{arom.}), 699 (f, Arom.); ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,99 (1H, d, J2,0 Hz, C(3)-H), 4,17 (1H, d, J2,0 Hz, C(2)-H), 6,82 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H), 6,96 (1H, t, J7,2 Hz, Ar-H), 7,19 (1H, t, J8,0 Hz, Ar-H), 7,30-7,43 (6H, m, Ar-H), 7,51 (2H, t, J7,6 Hz, Ar-H), 7,62 (1H, t, J7,6 Hz, Ar-H), 8,05 (2H, d, J8,0 Hz, Ar-H); análise elementar calculada para C₂₁H₁₇NO (%): C: 84,15, H: 5,29, N: 4,43; composição determinada (%): C: 84,25, H: 5,72, N: 4,68; m/z= 299 (M⁺, C₂₁H₁₇NO⁺, 100), 222 ((M-C₆H₅)⁺, 41), 207 ((M-NHC₆H₅)⁺, 58), 194 ((M-COC₆H₅)⁺, 74), 105 (C₆H₅CO⁺, 58), 77 (C₆H₅⁺, 60); m/z (alta resolução) = 299,1307 (C₂₁H₁₇NO requer 299,1310).

III.3.3. Síntese de 1-fenil-2-sulfonilfenilaziridina (7f)

Adicionou-se 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico a um balão de 15 ml previamente seco, desarejou-se e carregou-se com árgon. Adicionou-se 3 ml de THF seco, iniciou-se a agitação e juntou-se 88 mg (0,52 mmol) de fenilvinilsulfona. Adicionou-se duma só vez 21 mg (0,52 mmol) de NaH 60% em óleo mineral observando-se abundante libertação gasosa. Deixou-se ao abrigo da luz, com agitação e em atmosfera inerte durante 1 h. Evaporou-se o solvente na bomba de vácuo



após ter verificado a ausência de material de partida por c.c.f.(eluyente éter de petróleo / acetato de etilo / éter etílico 8:3:3, revelação com luz UV, pulverização com solução de cloreto de ferro ou ácido fosfomolibdico). Extraiu-se o resíduo com éter etílico várias vezes e evaporou-se o extracto à secura. Purificou-se por c.c.p (eluyente éter de petróleo / acetato de etilo / éter etílico 4:1:1) e recristalizou-se de diclorometano / n-hexano a -10 °C obtendo 125 mg (93%) de 1-fenil-2-sulfonilfenilaziridina (**7f**): agulhas brancas; p.f.= 93-94°C; IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3065 (C-H_{arom.}), 3015 (C-H_{arom.}), 1598 (f, C=C), 1490 (f, C=C), 1320 (f, S=O), 1150 (f, S=O), 768 (f, C-H_{arom.}), 750 (f, C-H_{arom.}), 728 (f, C-H_{arom.}), 690 (f, Arom.); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,49 (1H, d, J5,7 Hz, C(3)-H_a), 3,05 (1H, d, J1,4 Hz, C(3)-H_b), 3,48 (1H, dd, J1,9 Hz e 5,5 Hz, C(2)-H_c), 6,51 (2H, d, J7,8 Hz, *o*-Ar-N), 6,97 (1H, t, J7,3 Hz, *p*-H-Ar-N), 7,12 (2H, t, J7,5 Hz, *m*-H-Ar-N), 7,64 (2H, t, J7,5 Hz, *m*-H-Ar-SO₂), 7,75 (1H, t, J7,3 Hz, *p*-H-Ar-SO₂), 8,06 (2H, d, J7,7 Hz, *o*-ArH-SO₂); análise elementar calculada para C₁₄H₁₃NSO₂ (%): C: 64,84, H: 5,05, N: 5,40; composição determinada (%): C: 64,55, H: 5,18, N: 5,21.

III.3.4. Estudo do efeito do ião metálico da base

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. fazendo reagir acrilato de t-butilo com ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e usando como base KH numa experiência e NaH noutra. As reacções foram acompanhadas por c.c.f. (eluyente diclorometano, revelação com luz UV) para comparar os tempos gastos até todo o material de partida estar consumido.

III.3.4.1. NaH como base

A reacção ainda não estava completa ao fim de 15 min mas sim ao fim de 25 min tendo sido isolada a aziridina **7b** com um rendimento de 95%.

III.3.4.2. KH como base

A reacção foi praticamente instantânea, estando já completa ao fim de 10 min. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 73 %.

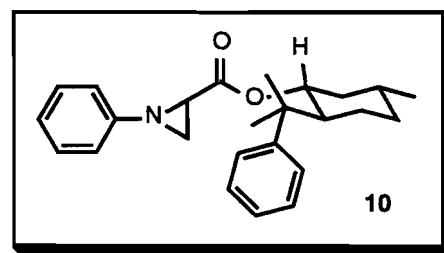
III.4. Aziridinação de olefinas quirais

III.4.1. Aziridinação de O-acrilóil-8-fenil-mentol (sinónimo de (1R,2S,5R) - acrilato de 2-(1-metil-1-feniletil)-5-metil-ciclohexilo) (8)

Adicionou-se 53 mg (0,19 mmol) de acrilato de 8-fenil-mentol (8) a um balão de 10 ml previamente seco, desarejou-se e carregou-se com árgon. Adicionou-se 3 ml de THF seco, 54 mg (0,28 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e, duma só vez, 11 mg (0,28 mmol) de NaH 60% em óleo mineral observando-se abundante libertação gasosa. Deixou-se ao abrigo da luz, com agitação e em atmosfera de azoto durante 16 h. Evaporou-se o solvente na bomba de vácuo após ter verificado a ausência de acrilato por c.c.f. (eluente acetato de etilo / éter de petróleo 8:2, revelação com luz UV). Extraíu-se o resíduo com n-pentano, evaporou-se o solvente no vácuo e isolaram-se, por c.c.p. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 15:1), as duas aziridinas diastereoisoméricas na proporção relativa de 1 : 1,8 com rendimento global de 65%.

Diastereoisómero 10 C: 29 mg, óleo; $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 1,03$, CH_2Cl_2); IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2950 (f, C-H), 2935 (f, C-H), 1740 (f, C=O), 1599 (f, C=C); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,7 - 2,18 (8H, m), 0,86 (3H, d, $J_{6,4}$ Hz, Me-CH), 1,26 (3H, s, Me-C-Ph), 1,40 (3H, s, Me-C-Ph), 2,05 (1H, dd, $J_{1,6}$ e 6,3 Hz, C(3)-H_a), 2,21 (1H, dd, $J_{1,6}$ e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,32 (1H, dd, $J_{3,1}$ e 6,3 Hz, C(2)-H_c), 4,95 (1H, tripleto de duplete, $J_{4,4}$ e 11 Hz, HC-O-C=O), 6,93 (2H, d, $J_{8,6}$ Hz, Ar-H), 7,00 (1H, t, $J_{7,4}$ Hz, Ar-H), 7,13 (1H, t, $J_{7,0}$ Hz, Ar-H), 7,21-7,36 (6H, m, Ar-H); $m/z = 377$ (M^+ , $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$, 30), 163 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NCH}_2\text{CHCO}_2\text{H}^+$, 85), 119 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CMe}_2^+$, 100), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 68), 77 (C_6H_5^+ , 18); m/z (alta resolução) = 377,2353 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ requer 377,2355).

Diastereoisómero 10 B: 16 mg, óleo; $[\alpha]_D = +113^\circ$ ($c = 0,46$, CH_2Cl_2); IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2960 (f, C-H), 2935 (f, C-H), 1738 (f, C=O), 1599 (f, C=C); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,7 - 2,18 (10H, m), 0,89 (3H, d, $J_{6,7}$ Hz, Me-C-H), 1,24 (3H, s, Me-C-Ph), 1,32 (3H, s, Me-C-Ph), 2,51 (1H, m, C(3)-H), 4,91 (1H, m, HC-O-C=O), 6,87 (2H, d, $J_{8,0}$ Hz, Ar-H), 6,97 (1H, t, $J_{7,9}$ Hz, Ar-H), 7,07 (1H, t, $J_{7,8}$ Hz, Ar-H), 7,18-7,31 (6H, m, Ar-H); $m/z = 377$ (M^+ , $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$, 32), 163 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NCH}_2\text{CHCO}_2\text{H}^+$, 98), 119 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CMe}_2^+$, 100), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 79), 77 (C_6H_5^+ , 22);



m/z (alta resolução) = 377,2350 (C₂₅H₃₁NO₂ requer 377,2355).

III.4.2. Aziridinação de N-acrilóil-2,10-sultama-bornano (12)

III.4.2.1. Por ácidos N-arilpivalo-hidroxiâmicos

Método geral

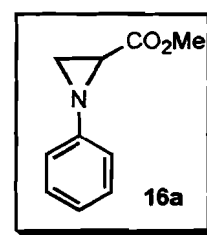
Adicionou-se 200 mg (0,74 mmol) de olefina **12**, 3 ml de THF seco e ácido N-arilpivalo-hidroxiâmico (0,25 mmol) a um balão de 10 ml previamente seco. Arrefeceu-se com banho de gelo e água e adicionou-se, com agitação, sob atmosfera de azoto e duma só vez, 10 mg (0,25 mmol) de NaH 60% em óleo mineral. Deixou-se atingir a temperatura ambiente, sempre com agitação e ao abrigo da luz durante 16 h. Verificou-se a ausência de ácido hidroxiâmico por c.c.f. (eluente acetato de etilo / éter de petróleo 7:3, revelação com luz UV e pulverização com solução de FeCl₃).

Adicionou-se 1 ml de solução 0,41 M de Mg(OMe)₂ / MeOH (0,41 mmol) e ao fim de 1,5 h não se detectou olefina de partida (**12**) por c.c.f. (eluente éter de petróleo / éter etílico 2:1, revelação no UV e com pulverização de H₂SO₄/MeOH 1:1). Na placa de c.c.f. observou-se o aparecimento da carbometoxiaziridina (**16**) respectiva, que é revelada no UV, com pulverização com solução de FeCl₃ e com pulverização com solução de ácido fosfomolibdico.

Evaporou-se o solvente no vácuo e extraiu-se o resíduo com n-pentano filtrando através de funil de Hirsch. Purificou-se por c.c.p. usando éter de petróleo / éter etílico 2:1 como eluente e isolaram-se as carbometoxiaziridinas **16a-e** com os rendimentos, excessos enantioméricos e características espectroscópicas que a seguir descrevemos:

2-carbometoxi-1-fenilaziridina (16a)

Obtida a partir do ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico com um rendimento de 30%: óleo amarelado; IV (filme) ν_{\max} (cm⁻¹): 3035 (C-H_{arom.}), 2960 (C-H_{alif.}), 1750 (f, C=O), 1601 (f, C=C), 1495 (f, C=C), 1298 (f, O=C=O), 1204 (f, O-Me), 765 (f, C-H_{arom.}), 698 (f, Arom.); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,32 (1H, dd, J_{1,6} Hz e 6,0 Hz, C(3)-H_a), 2,67 (1H, dd, J_{1,8} Hz e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,80 (1H, dd, J_{3,0}Hz e 6,2 Hz, C(2)-H_c), 3,81 (3H, s, MeO), 7,00-7,04 (3H, m, Ar-H), 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H); e.e. 32% (determinado no espectro de ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário: (-)).



Num outro ensaio idêntico foi possível isolar cada uma das duas aziridinas

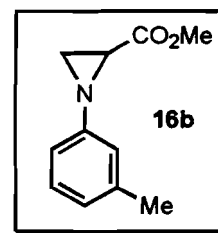
diastereoisoméricas **15 B** e **C** (que se revelaram idênticas às descritas em III.4.2.2.2 nomeadamente em termos de espectros de ^1H RMN e de R_f em c.c.f.).

Após metanólise do isómero **B** seguida de purificação por c.c.p. (eluente éter de petróleo / éter etílico 2:1) isolou-se o enantiómero (+) de 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**) que apresentou $[\alpha]_D = +186^\circ$ ($c=0,46$ CH_2Cl_2). O espectro de ^1H RMN mostrou-se idêntico ao da 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**) já caracterizada e após adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ o sinal correspondente ao grupo metoxi passou de δ 3,81 ppm para δ 4,02 ppm não se observando qualquer desdobramento.

Por metanólise do isómero **C** seguida de purificação em c.c.p. (eluente éter de petróleo / éter etílico 2:1) isolou-se o enantiómero (-) de 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**) que apresentou $[\alpha]_D = -206^\circ$ ($c=0,64$, CH_2Cl_2). O espectro de ^1H RMN mostrou-se idêntico ao da 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**) já caracterizada e após adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ o desvio químico do sinal correspondente ao grupo metoxi não sofreu alteração significativa ($\Delta\delta < 0,01$ ppm). Quando se adicionaram duas gotas do conteúdo deste tubo de RMN ao tubo contendo o isómero (+) e $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ observou-se no espectro de ^1H RMN um pequeno sinal a δ 3,82 ppm (isómero (-)) ao lado dum sinal muito maior a δ 4,02 ppm (isómero (+)).

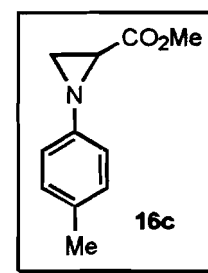
2-carbometoxi-1-(3'-metilfenil)aziridina (16b)

Obtida a partir do ácido N-(3-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico com um rendimento de 28%: óleo amarelado; $[\alpha]_D = -43^\circ$ ($c=0,45$, CH_2Cl_2); IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 3030 (C-H_{arom.}), 2960 (C-H_{alif.}), 1754 (f, C=O), 1606 (C=C), 1490 (C=C), 1292 (O=C=O); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,29-2,31 (4H, m, C(3)-H_a e Me-Ar), 2,65 (1H, dd, J_{1,8} Hz e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,78 (1H, dd, J_{3,1} Hz e 6,3 Hz, C(2)-H_c), 3,81 (3H, s, MeO), 6,80 - 6,84 (3H, m, Ar-H), 7,11 - 7,15 (1H, m, Ar-H); $m/z = 191$ (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 79), 176 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 47), 132 ($(\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3)^+$, 36), 118 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}^+$, 100), 105 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^+$, 60), 91 (C_7H_7^+ , 45); m/z (alta resolução) = 191,0945 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ requer 191,0946); e.e. 20% (determinado no espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$).



2-carbometoxi-1-(4'-metilfenil)aziridina (16c)

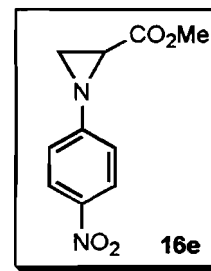
Obtida a partir do ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico com um rendimento de 8%: óleo amarelado; $[\alpha]_D = -71^\circ$ ($c=0,04$, CH_2Cl_2); IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2970 (C-H_{alif.}), 2940 (C-H_{alif.}), 1754 (f, C=O), 1515 (f, C=C), 1294 (f, O=C=O), 826 (C-H_{arom.}); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,27 - 2,29 (4H, m, C(3)-H_a e Ar-CH₃), 2,64 (1H, dd,



J1,8 Hz e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,75 (1H, dd, J3,1 Hz e 6,3 Hz, C(2)-H_c), 3,81 (3H, s, CH₃O), 6,90 (2H, d, J=8,3, Ar-H), 7,05 (2H, d, J=8,0 Hz, Ar-H); m/z= 191 (M⁺, C₁₁H₁₃NO₂, 76), 176 ((M-CH₃)⁺, 43), 132 ((M-CO₂CH₃)⁺, 38), 118 (C₈H₈N⁺, 100), 105 (C₇H₇N⁺, 64), 91 (C₇H₇⁺, 59); m/z (alta resolução)= 191,0940 (C₁₁H₁₃NO₂ requer 191,0946); e.e. 49% (determinado no espectro de ¹H RMN com Eu(tfc)₃).

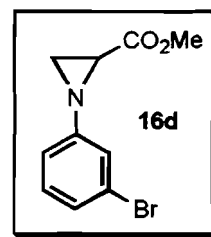
2-carbometoxi-1-(4'-nitrofenil)aziridina (16e)

Obtida a partir do ácido N-(4-nitrofenil)pivalo-hidroxiâmico com um rendimento de 15%: p.f.=51-53°C (p.f. lit.¹⁴ 54,5-55°C); [α]_D = -51° (c=0,20, CH₂Cl₂); IV (filme) ν_{max} (cm⁻¹): 2970 (fr, C-H_{alif.}), 1756 (f, C=O), 1598 (f, C=C), 1518 (f, N=O), 1344 (f, N=O), 859 (f, C-H_{arom.}); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,45 (1H,d, C(3)-H_a, J6,2 Hz), 2,79 (1H, s, C(3)-H_b), 2,96 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,1 Hz, C(2)-H_c), 3,83 (3H, s, CH₃O), 7,08 (2H, d, J=9,0, Ar-H), 8,15 (2H, d, J=9,0 Hz, Ar-H); e.e. 17% (determinado no espectro de ¹H RMN com Eu(tfc)₃).



2-carbometoxi-1-(3'-bromofenil)aziridina (16d)

Obtida a partir do ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico com um rendimento de 41%: óleo amarelado; [α]_D=0° (c=1,58, CH₂Cl₂); IV (filme) ν_{max} (cm⁻¹): 3070 (fr, C-H_{arom.}), 3000 (fr, C-H), 2960 (fr, C-H_{alif.}), 1750 (f, C=O), 1592 (f, C=C), 1476 (f, C=C), 1292 (f, O-C=O), 1205 (f, OMe), 688 (Arom.); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,32 (1H, dd, J1,5 Hz e 6,4 Hz, C(3)-H_a), 2,68 (1H, dd, J1,6 Hz e 3,1 Hz, C(3)-H_b), 2,81 (1H, dd, J3,1 Hz e 6,4 Hz, C(2)-H_c), 3,81 (3H, s, CH₃O), 6,94 (1H, tripleto de duplete, J=1,7 Hz e 7,6 Hz, Ar-2'-H), 7,09-7,16 (3H, m, Ar-H); e.e. 0% (determinado no espectro de ¹H RMN com Eu(tfc)₃).

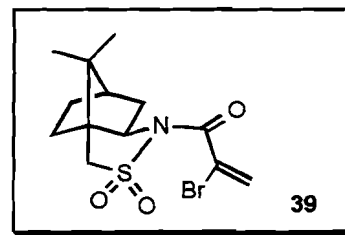


III.4.2.2 Por bromação, eliminação e ataque de anilina (método de Garner³³)

III.4.2.2.1 Bromação e eliminação

Adicionou-se 150 mg (0,56 mmol) de olefina **12**, 3 ml de clorofórmio previamente tratado com K₂CO₃ e 0,032 ml (0,61 mmol) de Br₂ a um balão de 10 ml. A solução foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Fez-se um espectro de ¹H RMN onde foi observado o desaparecimento dos prótons olefinicos (δ (ppm): 5,86 (1H, d, J10,2Hz, *cis* HC=C-C=O), 6,51 (1H, d, J16,6Hz, *trans*- HC=C-C=O) e 6,87 (1H, dd, J10,4Hz

e J16,7Hz, HC-C=O)) e o aparecimento do próton HC(Br)C=O com δ (ppm) 5,14 (dd, J4,1 e 1,1 Hz) do dibrometo **38**. Adicionou-se 0,31 ml (2,23 mmol) de trietilamina. Após 24 h tirou-se nova alíquota e fez-se o espectro de ^1H RMN verificando-se a ausência do dibrometo e formação de produto de eliminação **39** (ver descrição do espectro abaixo).



A mistura foi diluída com 25 ml de clorofórmio e sucessivamente lavada com 20 ml de solução aquosa de HCl 0,1N, 20 ml de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 20 ml de solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo 210 mg duma mistura que foi purificada por c.c.p. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 7:3). Após recristalização de diclorometano / n-hexano obteve-se 124 mg de bromo-olefina **39**: rendimento 64%, p.f. 139-141°C, ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (3H, s, Me), 1,21 (3H, s, Me), 1,31-1,47 (2H, m), 1,90-2,13 (5H, m), 3,44 (1H, d, J13,6Hz, 1/2 H₂CSO₂), 3,54 (1H, d, J13,6Hz, 1/2 H₂CSO₂), 4,04 (1H, dd, J4,6 e 7,8 Hz, HC-N-C=O), 6,53 (1H, d, J3,2 Hz, HC=C-C=O), 6,30 (1H, d, J3,2Hz, HC=C-C=O); m/z= 349 (M⁺, C₁₃H₁₈NO₃S⁸¹Br⁺, 2), 347 (M⁺, C₁₃H₁₈NO₃S⁷⁹Br⁺, 2), 285 ((M-SO₂)⁺, 6), 283 ((M'-SO₂)⁺, 6), 268 ((M-Br)⁺, 26), 204 ((M-SO₂Br)⁺, 60), 135 (C₁₀H₁₅ e CH₂C⁸¹BrCO, 100), 134 (C₁₀H₁₄, 62), 133 (CH₂C⁷⁹BrCO, 49); m/z (alta resolução) = 349,0162 (C₁₃H₁₈NO₃S⁸¹Br requer 349,0170), 347,0191 (C₁₃H₁₈NO₃S⁷⁹Br requer 349,0191).

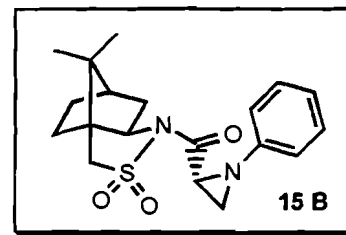
III.4.2.2.2 Ataque por anilina

Adicionou-se 100 mg (0,29 mmol) de bromo-olefina **39**, 3 ml de clorofórmio previamente tratado com K₂CO₃, 0,06 ml (0,43 mmol) de trietilamina e 0,04 ml (0,43 mmol) de anilina a um balão de 10 ml. A solução foi agitada durante 21 dias à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto até se observar o desaparecimento total da bromo-olefina no espectro de ^1H RMN (desaparecimento dos sinais a δ (ppm) 6,53 (1H, d, J3,2 Hz, HC=C-C=O), 6,30 (1H, d, J3,2Hz, HC=C-C=O)).

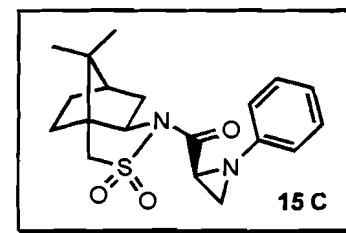
A mistura foi diluída com 20 ml de clorofórmio e sucessivamente lavada com 20 ml de solução aquosa de HCl 0,1N, 20 ml de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 20 ml de solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo 86 mg dum óleo que foi purificado por c.c.p. (eluente éter de petróleo / éter etílico 1:1). Separaram-se assim as duas aziridinas (rendimento global 66%) e recristalizaram-se de clorofórmio / n-hexano:

15 B : 49 mg (47%), agulhas brancas, p.f. 164,5-166°C, IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 2980

(f, C-H), 1704 (f, C=O), 1604 (f, C=C), 1332 (f, SO₂), 1141 (f, SO₂); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,01 (3H, s, Me), 1,27 (3H, s, Me), 1,34-1,48 (2H, m), 1,90-2,26 (5H, m), 2,41 (1H, dd, J_{1,8} e 6,2 Hz, C(3)-H_a), 2,74 (1H, dd, J_{1,9} e 2,9 Hz, C(3)-H_b), 3,47-3,51 (2H, m, 1/2 H₂CSO₂ e C(2)-H_c), 3,58 (1H, d, J_{13,8} Hz, 1/2 H₂CSO₂), 3,95 (1H, dd, J_{4,9} e 7,8 Hz, HC-N-C=O), 6,98-7,04 (3H, m, Ar-H), 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H); análise por cristalografia de raios X deu origem à estrutura representada na página 61.



15 C : 19 mg (18%), agulhas brancas, p.f. 187,5-189°C, IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 2960 (f, C-H), 1698 (f, C=O), 1598 (f, C=C), 1330 (f, SO₂), 1135 (f, SO₂); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,00 (3H, s, Me), 1,20 (3H, s, Me), 1,25-1,50 (2H, m), 1,90-2,13 (5H, m), 2,38 (1H, dd, J_{2,1} e 6,0 Hz, C(3)-H_a), 2,75 (1H, t, J_{2,5} Hz, C(3)-H_b), 3,52-3,56 (2H, m, 1/2 H₂CSO₂ e C(2)-H_c), 3,59 (1H, d, J_{13,8} Hz, 1/2 H₂CSO₂), 4,01 (1H, t, J_{6,4} Hz, HC-N-C=O), 7,00 (1H, t, J_{7,3} Hz, Ar-H), 7,13 (2H, d, J_{7,6} Hz, Ar-H), 7,23 (2H, d, J_{7,5} Hz, Ar-H); análise elementar calculada para C₁₉H₂₄N₂SO₃ (%): C: 63,31, H: 6,71, N: 7,77; composição determinada (%): C: 63,38, H: 6,34, N: 7,66.



III.4.2.2.3. Metanólise das aziridinas 15 B e 15 C ³³

Adicionou-se uma amostra de ca. 5 mg da aziridina **15 B** a um vial e uma amostra de ca. 5 mg da aziridina **15 C** a outro vial. Dissolveu-se cada amostra em ca. 0,5 ml de THF seco e adicionaram-se algumas gotas de solução 0,41 M de Mg(MeO)₂ / MeOH. Ao fim de 3h a reacção estava completa (análise por c.c.f., eluente éter de petróleo / éter etílico 2:1, revelação no UV, com pulverização com solução de ácido fosfomolibdico e de H₂SO₄/MeOH 1:1) em ambos os vials e, após evaporação do solvente, extraiu-se com n-pentano e evaporou-se novamente.

Fizeram-se espectros de ¹H RMN de cada amostra e identificaram-se em ambas todos os picos do espectro da aziridina **16a**. Após adição de Eu(tfc)₃ obtiveram-se novamente espectros de ¹H RMN: observa-se que o sinal correspondente ao grupo metilo é desviado para δ 3,95 ppm no caso de **15 B** (enantiómero (+)) e para δ 3,82 ppm no caso de **15 C** (enantiómero (-)).

Ao tubo de RMN com o produto resultante de **15 B** adicionou-se uma pequena quantidade do conteúdo do tubo de RMN com o produto da outra amostra e obteve-se novo espectro. Confirmou-se que o produto mais concentrado corresponde ao sinal com δ maior.

III.5. Aziridação de acrilatos de alquilo por ácidos hidroxâmicos quirais

III.5.1. Pelo ácido N-fenil-de-hidroabieta-hidroxâmico (6h)

III.5.1.1. Aziridação de acrilato de etilo

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenil-de-hidroabieta-hidroxâmico e acrilato de etilo. A aziridina **7a** foi isolada num rendimento de 37%; $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 1,5$, CH_2Cl_2); e.e. = 17% (determinado no espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$).

Dissolveu-se o resíduo da extração em água, acidificou-se com HCl 10% , extraiu-se com CH_2Cl_2 , secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se obtendo o ácido de-hidroabiético num rendimento de 26%, com p.f. e espectro de IV idênticos aos de amostra autêntica.

III.5.1.2. Aziridação de acrilato de t-butilo

a) Usando NaH como base

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenil-de-hidroabieta-hidroxâmico e acrilato de t-butilo. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 58%; $[\alpha]_D = -26^\circ$ ($c = 0,87$, CH_2Cl_2); e.e. = 18% (determinado no espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$).

b) Usando KH como base

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenil-de-hidroabieta-hidroxâmico, acrilato de t-butilo mas, em vez de NaH, usou-se KH 30% em óleo mineral. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 61%; e.e. = 15% (determinado no espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiômero maioritário: (-)).

c) Usando NaH como base na presença de éter de coroa 15-5

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenil-de-hidroabieta-hidroxâmico e acrilato de t-butilo mas, antes de adicionar a base, adicionou-se 1 equivalente de éter de coroa 15-5 destilado de fresco. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 71%; $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 1,11$); e.e. = 19% (determinado a partir da rotação óptica).

d) Usando benzeno como solvente

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenil-de-hidroabieto-hidroxiâmico e acrilato de t-butilo mas, em vez de THF, utilizou-se benzeno seco como solvente. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 21%; e.e. = 13% (determinado pelo espectro de ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário: (-)).

III.5.2. Pelo ácido N-fenilcanfano-hidroxiâmico (6j)

III.5.2.1. Aziridação de acrilato de etilo

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenilcanfano-hidroxiâmico e acrilato de etilo. A aziridina **7a** foi isolada num rendimento de 17%; $[\alpha]_{\text{D}} = -13^\circ$ ($c = 0,32$, CH_2Cl_2); e.e. = 8% (determinado a partir da rotação óptica).

III.5.2.2. Aziridação de acrilato de t-butilo

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido N-fenilcanfano-hidroxiâmico e acrilato de t-butilo. A aziridina **7b** foi isolada num rendimento de 11%; $[\alpha]_{\text{D}} = -13^\circ$ ($c = 0,41$, CH_2Cl_2); e.e. = 9% (determinado a partir da rotação óptica).

III.5.3. Tentativas de aziridação que não deram aziridina

III.5.3.1. Pelo ácido (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilaceto-hidroxiâmico (6i)

Seguiu-se o método geral descrito em III.3.1. usando ácido (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilaceto-hidroxiâmico (**6i**) e acrilato de t-butilo. A reacção foi acompanhada por c.c.f. (elute diclorometano) e, após 24 h, não havia mais evolução na reacção. Análise da mistura por c.c.f. não revelou qualquer vestígio de aziridina, mas sim uma mistura complexa de produtos dos quais um é maioritário ($R_f = 0,5$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1, revela no UV, não cora com pulverização de solução de FeCl_3 , de ácido fosfomolibdico nem de reagente de Dragendorff). O extracto de n-pentano foi cromatografado por c.c.p. (elute: diclorometano) e isolou-se o

produto principal identificado como a amida **29** (22%): p.f.75,5-76,5°C; $[\alpha]_D = +47^\circ$ ($c = 0,60$, CH_2Cl_2); IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3880 (f, N-H), 3315 (f, N-H), 3060 (C-H_{arom.}), 2950 (C-H_{alif.}), 2850 (C-H_{alif.}), 1696 (f, C=O), 1167 (C-F); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,51 (3H, q, $J = 1,5$ Hz, O-Me), 7,15 (1H, tripleto de tripleto, $J_{7,5}$ Hz e 1,2 Hz, *p*-H-Ar), 7,35 (2H, tripleto de tripleto, $J_{7,8}$ Hz e 1,8 Hz, *o*- Ar-H), 7,40-7,45 (3H, m, Ar-H), 7,57-7,61 (4H, m, Ar-H), 8,54 (1H, s, N-H); $m/z = 309$ (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2^+$, 35), 190 (($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$) $^+$, 92), 189 ($\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OMe})\text{Ph}^+$, 46), 170 ($\text{C}(\text{CF}_2)(\text{OMe})\text{Ph}^+$, 57), 120 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 54), 69 (CF_3^+ , 8); m/z (alta resolução) = 309,0985 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ requer 309,0977).

Num outro ensaio, procedeu-se exactamente da mesma maneira (III.5.3.1.) mas **não se juntou acrilato**. Após 24 h de reacção analisou-se a mistura por c.c.f.: a placa tem um aspecto análogo ao da reacção anterior e observa-se produto **29**. Este foi isolado por extracção com *n*-pentano frio e c.c.p. (eluente: diclorometano) num rendimento de 12%; espectro de IV sobreponível com o espectro do produto isolado na reacção anterior; p.f.(misto com amida do ensaio anterior) = 74,5-76°C.

Para confirmar a estrutura da amida isolada nos ensaios anteriores preparou-se uma amostra autêntica a partir de anilina e ácido (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilacético: adicionou-se 30 mg (0,13 mmol) de ácido (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilacético, 0,01 ml (0,12 mmol) de anilina e 3 ml de diclorometano seco a um balão de 5 ml. Acrescentou-se 3 mg (0,02 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e 25 mg (0,12 mmol) de diciclo-hexilcarbodiimina (DCC) a um balão de 5 ml. Ao fim de 30 min filtrou-se, lavou-se com bicarbonato de sódio aquoso a 5%, solução aquosa de HCl 0,1N e com solução saturada de NaCl. Evaporou-se e recristalizou-se de *n*-hexano obtendo 24 mg (67%) de (R)- α -metóxi- α -trifluormetil-fenilacetamida que revelou p.f.=74-76°C, espectro de ^1H RMN e comportamento cromatográfico em c.c.f. sobreponíveis aos dos produtos isolados nos ensaios anteriores.

III.6. Aziridação de olefinas com catálise assimétrica de transferência de fase

III.6.1. Método geral

Dissolveu-se, num balão de 25 ml, o ácido N-aril-hidroxiâmico (1 eq.) em tolueno. Desarejou-se com corrente de azoto e juntou-se solução aquosa de NaOH aq. 33% agitando violentamente com agitador magnético (observa-se formação de precipitado branco floculento). Adicionou-se então o catalisador (0,1 eq.) e a olefina (10 eq.) e deixou-se a agitar ao abrigo da luz até todo o material de partida ter desaparecido ou até não se observar evolução (a reacção foi seguida por c.c.f. e, em alguns casos, adicionou-se mais catalisador ao fim de algum tempo). O solvente e voláteis foram evaporados à secura e o resíduo, diluído em Et₂O, foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl até pH ~ 7, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado à secura. Purificou-se normalmente por c.c.p. obtendo a aziridina pura. As eluições cromatográficas foram feitas normalmente com éter de petróleo / acetato de etilo 8:2 ou com diclorometano.

III.6.2. Utilização de diferentes ácidos hidroxiâmicos

Utilizou-se em todos os casos tolueno como solvente, NaOH aq. 33% como base, acrilato de t-butilo como olefina e brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio como catalisador.

III.6.2.1. Utilização de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico (6b)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico **6b**, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 4,5 h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 89 mg (79%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +66^\circ$ (c= 1,06); e.e. = 45 % (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.2. Utilização de ácido N-(3-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico (6f)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 108 mg (0,52 mmol) de ácido N-(3-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico (6f), 8 ml de tolueno, 1ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2,5 h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 48 mg (40%) de 7g:

2-carboterbutoxi-1-(3'-metilfenil)aziridina (7g): óleo amarelado; IV (filme) ν_{\max} (cm^{-1}): 2980 (f, C-H_{alif.}), 2935 (f, C-H_{alif.}), 1744 (f, C=O), 1605 (C=C), 1588 (f, C=C), 1370 (f, tBu), 1156 (f, O=C=O), 846 (f, C-H_{arom.}), 783 (f, C-H_{arom.}), 696 (arom.); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50 (9H, s, tBu), 2,23 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,0 Hz, C(3)-H_a), 2,30 (3H, s, Ar-CH₃), 2,57 (1H, dd, J1,8 Hz e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,67 (1H, dd, J3,0 Hz e 6,0 Hz, C(2)-H_c), 6,77 -6,85 (3H, m, Ar-H), 7,12 (1H, t, J=7,8 Hz, Ar-H); m/z = 233 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 32), 177 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$, 97), 132 ($(\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 100), 118 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}^+$, 44), 105 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^+$, 60), 91 (C_7H_7^+ , 20), 57 (C_4H_9^+ , 28); m/z (alta resolução)= 233,1391 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ requer 233,1416); $[\alpha]_D = +69^\circ$ ($c = 0,60$); e.e.=43% (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.3. Utilização de ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico (6g)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 108 mg (0,52 mmol) de ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico (6g), 8 ml de tolueno, 1ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e repetiu-se a adição 5 h depois (a reacção ainda não estava completa). Ao fim de 24 h (tempo total) não se detectou mais ácido hidroxiâmico por c.c.f. A mistura foi tratada e purificada por c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente e obteve-se 61 mg (50%) de 7h:

2-carboterbutoxi-1-(4'-metilfenil)aziridina (7h): óleo amarelado; IV (filme) ν_{\max} (cm^{-1}): 3000 (f, C-H), 2950 (f, C-H_{alif.}), 1749 (f, C=O), 1618 (C=C), 1518 (f, C=C), 1376 (f, tBu), 1164 (O=C=O), 832 (C-H_{arom.}); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50 (9H, s, tBu), 2,20 (1H, dd, J1,8 Hz e 6,2 Hz, C(3)-H_a), 2,27 (3H, s, Ar-CH₃), 2,56 (1H, dd, J1,8

Hz e 3,0 Hz, C(3)-H_b), 2,64 (1H, dd, J_{3,0} Hz e 6,2 Hz, C(2)-H_c), 6,89 (2H, d, J=8,4, Ar-H), 7,03 (2H, d, J=8,0 Hz, Ar-H); m/z= 233 (M⁺, C₁₄H₁₉NO₂, 21), 177 ((M-C₄H₈)⁺, 90), 132 ((M-CO₂C₄H₉)⁺, 97), 118 (C₈H₈N⁺, 63), 105 (C₇H₇N⁺, 100), 91 (C₇H₇⁺, 40), 57 (C₄H₉⁺, 43); m/z (alta resolução)= 233,1419 (C₁₄H₁₉NO₂ requer 233,1416); [α]_D = +84° (c= 0,64); e.e. = 51 % (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.4. Utilização de ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico (6c)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 142 mg (0,52 mmol) de ácido N-(3-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico (6c), 8 ml de tolueno, 1ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2,5 h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 43 mg (28%) de 2-carboterbutoxi-1-(3'-bromofenil)aziridina (7c): [α]_D = +20° (c= 0,84); e.e. = 16 % (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.5. Utilização de ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico (6d)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 55 mg (0,20 mmol) de ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxiâmico, 3 ml de tolueno, 0,4 ml de NaOH aq. 33% , 0,29 ml (2,0 mmol) de acrilato de t-butilo e 11 mg (0,02 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 11 mg (0,02 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2,5 h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 30 mg (50%) de 2-carboterbutoxi-1-(4'-bromofenil)aziridina (7d): [α]_D = +46° (c= 0,56); e.e.=36% (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.6. Utilização de ácido N-fenilbenzo-hidroxiâmico (6a)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 111 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilbenzo-hidroxiâmico (6a), 8 ml de tolueno, 1ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Repetiu-se a adição de 28 mg (0,052 mmol) de catalisador após 1h, 20h e 48h. A

mistura reaccional foi tratada ao fim de 60 h (tempo total - a reacção não estava completa mas não se observava evolução) e a 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) foi isolada por c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente, num rendimento de 23% e e.e. = 53 % (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.2.7. Tentativa de síntese de 2-carboterbutoxi-1-(4'-nitrofenil)aziridina

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 125 mg (0,52 mmol) de ácido **N-(4-nitrofenil)pivalo-hidroxâmico** (**6e**), 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (2,0 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e o ácido hidroxâmico estava consumido ao fim de ca 5h. Análise por c.c.f revelou uma mistura complexa da qual nenhum produto cora com FeCl₃ e o único que cora com ácido fosfomolibdico decompôs-se em c.c.p.

III.6.3. Aziridinação por N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina (36)

Adicionou-se 5 ml de tolueno, 2 ml de NaOH aq. 33%, 1,7 ml (12 mmol de acrilato de t-butilo e 64 mg (0,12 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio a um balão de 25 ml. Desarejou-se, borbulhando azoto durante 1 minuto, agitou-se e adicionou-se lentamente, durante 40 minutos, uma solução de 230 mg (1,2 mmol) de **N-fenil-O-pivaloíl-hidroxilamina (36)** em 15 ml de tolueno, sempre com agitação magnética violenta (o reagente O-acilado foi preparado imediatamente antes - ver III.2.3. - e conservado a 0°C até ao momento da adição).

A reacção estava completa ao fim de 1,5 h (observação baseada em c.c.f.) e isolou-se a 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) do modo descrito em III.6.1. obtendo 31 mg (12%); e.e.= 52% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.4. Aziridinação de diferentes olefinas

Utilizou-se em todos os casos tolueno como solvente, NaOH aq. 33% como base, brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio (**35a**) como catalisador e ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico (excepto em III.6.4.5.b) e c)).

III.6.4.1. Aziridinação de acrilato de metilo

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1ml de NaOH aq. 33% , 0,47 ml (5,2 mmol) de **acrilato de metilo** e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 15 min (por c.c.f. com acetato de etilo/éter de petróleo 2:8). Adicionou-se cerca de 10 ml de n-hexano, filtrou-se e lavou-se com solução aquosa saturada de NaCl gelada (2x 4 ml). Evaporou-se o solvente à securo no vácuo, sem aquecimento e purificou-se por c.c.p. eluindo com éter de petróleo / acetato de etilo 8:2. Obteve-se a 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**): 10 mg (11%) com e.e.=62% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

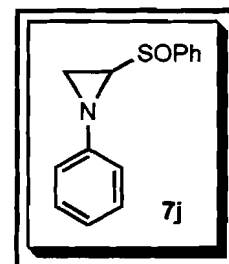
III.6.4.2. Aziridinação de acrilato de etilo

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,56 ml (5,2 mmol) de **acrilato de etilo** e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2,5 h (por c.c.f. com acetato de etilo / éter de petróleo 2:8). Evaporou-se parcialmente o solvente, no vácuo sem aquecimento, adicionou-se cerca de 10 ml de n-hexano, filtrou-se e lavou-se com 2 ml de solução NaOH aq. 33% gelada. Evaporou-se o solvente à secura no vácuo, sem aquecimento e purificou-se por c.c.p. eluindo com éter de petróleo / acetato de etilo 8:2, obtendo-se a 2-carboetoxi-1-fenilaziridina (**7a**): 27 mg (27%) com e.e.=55% (por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário (+)).

III.6.4.3. Aziridinação de fenilvinilsulfóxido

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,21 ml (1,55 mmol) de **fenilvinilsulfóxido** e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 6 h. Adicionou-se 10 ml de água e 10 ml de Et₂O e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com 10 ml de Et₂O e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl até pH neutro. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo. A mistura foi transferida para um sublimador e aquecida a 50°C sob vácuo (ca. 0,1 mbar) durante 20 h sendo o fenilvinilsulfóxido por reagir recolhido na zona arrefecida do sublimador. Purificou-se por c.c.p. (eluente acetato de etilo / éter de petróleo 2:8, 2 eluições) e recristalizou-se de diclorometano / Et₂O obtendo 57 mg (45%) de **7j** como uma mistura de dois diastereoisómeros A e B:

pó branco, p.f.=71-101°C; IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3074 (f, C-H_{alif.}), 2988 (f, C-H_{alif.}), 1609 (f, C=C), 1501 (f, C=C), 1055 (f, S=O), 908 (C-H_{arom.}), 754 (C-H_{arom.}), 691 (Arom.); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): **Diastereoisómero A**: 2,41 (1H, d, J_{6,0} Hz, C(3)-H_a), 2,79 (1H, d, J_{2,8} Hz, C(3)-H_b), 3,31 (1H, dd, J_{2,9} Hz e 6,0 Hz, C(2)-H_c), 6,58 (2H, d, J_{7,5} Hz, Ar-H), 6,95 (1H, t, J_{7,4} Hz, Ar-H), 7,13 (2H, t, J_{7,9} Hz, Ar-H), 7,58-7,61 (3H, m, Ar-H), 7,74-7,76 (2H, m, Ar-H); **Diastereoisómero B**: todos os sinais estão sobrepostos aos do isómero A excepto δ (ppm) 2,44 (d, J_{5,5} Hz, C(3)-H_a), 3,00 (d,



J2,6 Hz , C(3)-H_b); **Relação A:B** : 16,3 : 1 (por ¹H RMN), 19 : 1 (por HPLC em coluna quiral); e.e.=11% (A) e 19% (B) (determinados por HPLC em coluna quiral).

III.6.4.4. Aziridinação de *trans*-benzilideneacetofenona (ou *trans*-chalcona)

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 300 mg (1,55 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 18 ml de tolueno, 3 ml de NaOH aq. 33% , 108 mg (0,52 mmol) de *trans*-chalcona e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluorometil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de mais 1,5 h (por c.c.f. usando eluente diclorometano / éter de petróleo 2:1). Adicionou-se 10 ml de água e 10 ml de diclorometano e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com água até pH neutro. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo. Recristalizou-se de THF / Et₂O obtendo 24 mg (15%) da 2-benzoil-1,3-difenilaziridina (**7e**): p.f.=109-110°C; e.e.= 0 % (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.4.5. Aziridinação de fenilvinilsulfona

a) Por ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico

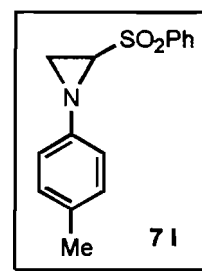
Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 88 mg (0,52 mmol) de fenilvinilsulfona e 28 mg (0,052 mmol) de catalisador brometo de N-[4-(trifluorometil)benzil]-cinchonínio. A reacção estava completa ao fim de 2 h (por c.c.f. com acetato de etilo / éter de petróleo / éter etílico 3:8:3). Filtrou-se então a mistura arrastando com éter etílico e lavou-se com solução aquosa saturada de NaCl (5x15ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se à securo no rotavapor. Purificou-se a 1-fenil-2-fenilsulfonilaziridina (**7f**) por c.c.p. (usando éter de petróleo / éter etílico 2:1 como eluente) obtendo 58 mg (43%) de **7f**: [α]_D = +104° (c= 0,7); e.e.=44% (por ¹H RMN com Yb(hfc)₃, enantiómero maioritário (+)). Recristalizou-se de diclorometano / n-hexano obtendo 27 mg (20%) de **7f** com e.e.= 84% (por HPLC quiral, enantiómero maioritário (+)).

b) Por ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 31 mg (0,15 mmol) de ácido N-(4-metilfenil)pivalo-hidroxiâmico, 2,3 ml de tolueno, 0,29 ml de NaOH aq. 33%, 25 mg (0,15 mmol) de fenilvinilsulfona e 8 mg (0,015 mmol) de catalisador. Como a reacção

não estava completa ao fim de 3 h (por c.c.f. com acetato de etilo / éter de petróleo / éter etílico 3:8:3) adicionou-se mais 12 mg (0,07 mmol) de fenilvinilsulfona e 8 mg (0,015 mmol) de catalisador. Ao fim de mais 20 h a reacção estava completa; tratou-se a mistura e purificou-se o produto como em a) obtendo 16 mg (39%) de 2-fenilsulfonil-1-(4'-metilfenil)aziridina (**7 l**) com e.e.=20% (por ^1H RMN com $\text{Yb}(\text{hfc})_3$, enantiómero maioritário (+)):

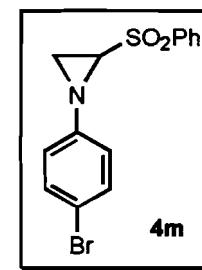
2-fenilsulfonil-1-(4'-metilfenil)aziridina (7 l): agulhas incolores; p.f.= 78-79,5°C; $[\alpha]_D = +39^\circ$ (c= 0,17); IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 3070 (C-H_{arom.}), 3030 (C-H_{arom.}), 2930 (C-H_{alif.}), 2970 (C-H_{alif.}), 1512 (f, C=C), 1324 (f, S=O), 1150 (f, S=O), 747 (C-H_{arom.}), 692 (Arom.); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,21 (3H, s, CH_3), 2,46 (1H, d, J5,7 Hz, C(3)-H_a), 3,03 (1H, d, J1,6 Hz, C(3)-H_b), 3,42 (1H, dd, J2,4 Hz e 5,6 Hz, C(2)-H_c), 6,40 (2H, d, J8,1 Hz, 2'-ArH-N), 6,92 (2H, d, J8,0 Hz, 3'-ArH-N), 7,63 (2H, t, J7,6 Hz, *m*-H-Ar-SO₂), 7,74 (1H, t, J7,3 Hz, *p*-H-Ar-SO₂), 8,06 (2H, d, J7,6 Hz, *o*-ArH-SO₂); $m/z = 273$ (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}^+$, 14), 132 ((M-SO₂Ph)⁺, 100), 117 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_2\text{CH}^+$, 71), 105 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^+$, 9), 91 (C_7H_7^+ , 13), 77 (C_6H_5^+ , 15); m/z (alta resolução) = 273,0822 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ requer 273,0824).



c) Por ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxâmico

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 283 mg (1,04 mmol) de ácido N-(4-bromofenil)pivalo-hidroxâmico, 16 ml de tolueno, 2 ml de NaOH aq. 33%, 175 mg (1,04 mmol) de fenilvinilsulfona e 56 mg (0,104 mmol) de catalisador. A reacção estava completa ao fim de 2 h (por c.c.f. com acetato de etilo / éter de petróleo / éter etílico 3:8:3). Tratou-se a mistura e purificou-se o produto como em a) obtendo 120 mg (34%) de **7m** com e.e.=60% (determinado por HPLC em coluna quiral, enantiómero maioritário (+)); após recristalização de diclorometano / n-hexano obteve-se 53 mg (15%) da aziridina **7m** com e.e.=82% (determinado por ^1H RMN com $\text{Yb}(\text{hfc})_3$, enantiómero maioritário (+)):

1-(4'-bromofenil)-2-fenilsulfonilaziridina (7m): agulhas incolores; $[\alpha]_D = +172^\circ$ (c= 0,33 , e.e.=82%); p.f.= 127-129°C; IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3091 (C-H_{arom.}), 3065 (C-H_{arom.}), 3010 (C-H_{arom.}), 1585 (C=C), 1486 (f, C=C), 1310 (f, S=O), 1152 (f, S=O), 685 (C-C arom.); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,46 (1H, d, J5,7 Hz, C(3)-H_a), 3,04 (1H, s, C(3)-H_b), 3,44 (1H, d, J3,2 Hz, C(2)-H_c), 6,38 (2H, d, J8,4 Hz, 2'-ArH-N), 7,21-7,25 (2H, m, 3'-ArH-N), 7,64 (2H, t, J7,5 Hz, *m*-H-Ar-SO₂), 7,75 (1H, t, J7,2 Hz, *p*-H-Ar-SO₂), 8,04 (2H, d, J7,6 Hz, *o*-ArH-SO₂); $m/z = 339$ (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}^{81}\text{Br}^+$, 6), 337 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}^{79}\text{Br}^+$, 6), 198 ((M-SO₂Ph)⁺, 18), 196 ((M'-SO₂Ph)⁺, 18), 157 ($\text{C}_6\text{H}_4^{81}\text{Br}^+$, 6), 155 ($\text{C}_6\text{H}_4^{79}\text{Br}^+$, 6), 117 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_2\text{CH}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 10); m/z (alta resolução) = 338,9742 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}^{81}\text{Br}$



requer 338,9752), 336,9773 ($C_{14}H_{12}NO_2S^{81}Br$ requer 336,9772).

III.6.5. Utilização de diferentes catalisadores

Utilizou-se em todos os casos tolueno como solvente, NaOH aq. 33% como base, acrilato de t-butilo como olefina (excepto em III.6.5.8.b)) e ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico.

III.6.5.1. Catálise por brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 27 mg (0,052 mmol) de **brometo de N-(2-naftilmetil)cinchonínio**. A reacção estava completa ao fim de 2 h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 71 mg (62%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com e.e.=40% (por 1H RMN com $Eu(tfc)_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.2. Catálise por cloreto de N-(4-nitrobenzil)cinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 24 mg (0,052 mmol) de **cloreto de N-(4-nitrobenzil)cinchonínio**. Após 3 h não tinha havido praticamente reacção e não se detecta aziridina. Adicionou-se mais 24 mg (0,052 mmol) de catalisador e 0,2 ml (1,3 mmol) de acrilato de t-butilo. Só foi possível observar inequivocamente aziridina após 3 h de aquecimento a 35°C. Após mais 20 h de aquecimento a 35°C todo o ácido hidroxiâmico reagira e isolou-se 42 mg (37%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com e.e.=8% (por 1H RMN com $Eu(tfc)_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.3. Catálise por brometo de N-benzilcinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido

N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 24 mg (0,052 mmol) de **brometo de N-benzilcinchonínio**. A reacção estava completa ao fim de 1 h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 49 mg (43%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com e.e.=17% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.4. Catálise por cloreto de N-benzilcinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 22 mg (0,052 mmol) de **cloreto de N-benzilcinchonínio**. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 22 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 21 mg (18%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +24^\circ$ (c= 0,51); e.e.=18% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.5. Catálise por cloreto de N-benzilcinchonidínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 22 mg (0,052 mmol) de **cloreto de N-benzilcinchonidínio**. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 22 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 2h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 21 mg (18%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +16^\circ$ (c= 0,56); e.e.=16% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.6. Catálise por brometo de N-(3-nitrobenzil)cinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 27mg (0,052 mmol) de **brometo de N-(3-nitrobenzil)cinchonínio**. Após 2,5h ainda se observou ácido hidroxiâmico e adicionou-se mais 27mg (0,052 mmol) de catalisador. Após mais 15h não se observou evolução da reacção e, após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente, isolou-se 22mg (19%) de 2-

carbaterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com e.e.=12% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.7. Catálise por cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 25 mg (0,052 mmol) de **cloreto de N-(3,4-diclorobenzil)cinchonínio**. Após 1 h ainda se observou ácido hidroxiâmico e adicionou-se mais 25 mg (0,052 mmol) de catalisador. Após mais 15 h a reacção estava completa e, após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente, isolou-se 16 mg (14%) de 2-carbaterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com e.e.=32% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.5.8. Catálise por poli-D-alanina

a) Aziridação de acrilato de t-butilo

Adicionou-se 25 mg de **poli-D-alanina**, 8ml de tolueno e 0,76 ml (5,2 mmol) de **acrilato de t-butilo** a um balão de 15 ml e deixou-se a agitar em atmosfera de azoto, ao abrigo da luz durante 1/2 h. Adicionou-se 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e 1 ml de NaOH aq. 33%. A reacção foi seguida por c.c.f. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 8:2). Após 4 dias ainda existia ácido hidroxiâmico por reagir e adicionou-se mais 0,38 ml (2,6 mmol) de acrilato de t-butilo. Ao fim de 7 dias (tempo total) todo o ácido hidroxiâmico tinha reagido. Adicionou-se 15 ml de água e 15 ml de Et_2O e filtrou-se. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água até pH neutro. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se à securo no rotavapor. Purificou-se a 2-carbaterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) por c.c.p. (usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente) obtendo 29 mg (25%): $[\alpha]_{\text{D}} = 0^\circ$ ($c = 0,70$); e.e.= 0% (determinado pela rotação óptica e por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$).

b) Aziridação de trans-benzilideneacetofenona (ou trans-chalcona)

Fez-se uso do método descrito em a) partindo de 62 mg (0,3 mmol) de **trans-chalcona**, 5 ml de tolueno, 50 mg de **poli-D-alanina**, 173 mg (0,9 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico e 2 ml de NaOH aq. 33%. Seguiu-se a reacção por c.c.f (eluente diclorometano / éter de petróleo 2:1, revelação com luz UV). Ao fim de 24 h não se detectou

chalcona e tratou-se a mistura como em *a*) usando diclorometano em vez de Et₂O e, em vez de purificar por c.c.p., recristalizou-se de THF / Et₂O obtendo 11 mg (12%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**); p.f.= 109-111°C; $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c= 0,16); e.e.= 0% (determinado por HPLC em coluna quiral).

III.6.5.9. Catálise por ciclodextrinas

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% , 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e da **ciclodextrina** respectiva. As reacções foram seguidas por c.c.f. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 8:3) e, a partir do terceiro dia, não se observou evolução na reacção. Evaporou-se então à secura, adicionou-se 15 ml de Et₂O e filtrou-se. A solução etérea foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl até pH neutro, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Após c.c.p. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 85:15) isolou-se a 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) com os rendimentos e e.e. descritos abaixo:

a) Catalisador α -ciclodextrina

A aziridina **7b** foi obtida com um rendimento de 3% e e.e.=9% (determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário: (+)).

b) Catalisador permetil- β -ciclodextrina

A aziridina **7b** foi obtida com um rendimento de 12%; $[\alpha]_D = +7^\circ$ (c= 1,04); e.e.=5% (determinado a partir da rotação óptica).

c) Catalisador perisopropil- γ -ciclodextrina

A aziridina **7b** foi obtida com um rendimento de 2% e e.e.=13% (determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário: (+)).

III.6.6. Utilização de diferentes solventes orgânicos

Utilizou-se em todos os casos NaOH aq. 33% como base, brometo de N-(trifluormetil)benzil-cinchonínio como catalisador, acrilato de t-butilo como olefina, ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico e o solvente respectivo.

a) Benzeno

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **benzeno**, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 3h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 67 mg (59%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): e.e.= 43% (por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

b) Ciclo-hexano

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **ciclo-hexano**, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 69 mg (61%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 1,00$); e.e.= 50% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

c) Diclorometano

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **diclorometano**, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 33 mg (29%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +39^\circ$ ($c = 0,78$); e.e.= 34% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

d) Éter etílico

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de **éter etílico**, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 75 mg (66%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +6^\circ$ (c=1,06); e.e.= 4% (determinado pela rotação óptica).

e) Sem solvente orgânico

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. A reacção estava completa ao fim de 2h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 70 mg (62%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): e.e.= 21% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.7. Utilização de diferentes bases e em diferentes concentrações

III.6.7.1. LiOH 11%

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de **LiOH aq. 11%**, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 17 mg (15%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +71^\circ$ ($c=0,71$); e.e.= 50% (determinado pela rotação óptica).

III.6.7.2. KOH sólido

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 701 mg de **KOH**, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. A reacção estava completa ao fim de 18h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / diclorometano 1:50 como eluente obteve-se 73 mg (64%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +28^\circ$ ($c=0,81$); e.e.= 20% (determinado pela rotação óptica).

III.6.7.3. KOH 41%

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de **KOH aq. 41%**, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 15 mg (13%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): e.e.= 51% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.7.4. Ca(OH)₂ sólido

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 463 mg (6,25 mmol) de Ca(OH)₂, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador. Foi-se analisando a mistura por c.c.f. mas não se observou formação de aziridina, mesmo ao fim de 10 dias e o ácido hidroxiâmico mantém-se praticamente por reagir.

III.6.7.5. NaOH 20%

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 2 ml de NaOH aq. 20%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 18h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 39 mg (18%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +82^\circ$ (c=0,97); e.e.= 58% (determinado pela rotação óptica).

III.6.7.6. NaOH 9%

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 5 ml de NaOH aq. 9%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Ao fim de 2 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e a reacção estava completa ao fim de 3h (tempo total). Após tratamento da mistura e c.c.p. usando diclorometano como eluente obteve-se 13 mg (12%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +95^\circ$ (c=1,34); e.e.= 61% (determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário (+)).

III.6.8. Influência da temperatura e ultra-sons

III.6.8.1. Aziridinação a 0°C

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio, mas antes de adicionar a base arrefeceu-se a solução com **banho de gelo**. Ao fim de 3 h adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e foi-se analisando a mistura por c.c.f. A reacção revelou-se muito mais lenta do que à temperatura ambiente (20°C) e, após mais 14 h, adicionou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador. Ao fim de 30 h (tempo total) de agitação a 0°C, ainda se detectava ácido hidroxâmico por reagir mas não se observava evolução e, após tratamento da mistura e c.c.p. (usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente) obteve-se 44 mg (39%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +57^\circ$ ($c=0,89$); e.e.= 40% (determinado pela rotação óptica).

III.6.8.2. Aziridinação com agitação por ultra-sons

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. **Agitou-se a mistura com banho de ultra-sons** mantido a 20°C. Ao fim de 3 h todo o ácido hidroxâmico tinha reagido. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 49 mg (43%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c=0,46$); e.e.= 43% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.6.9. Influência de alterações complementares no protocolo experimental

III.6.9.1. Quantidade de base

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 5 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. A reação estava completa ao fim de 1h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 70 mg (62%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): e.e.= 54% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiômero maioritário (+)).

III.6.9.2. Adição lenta de olefina

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 9 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33% e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio mas dissolveu-se 0,16 ml (1,14 mmol) de **acrilato de t-butilo** em 2 ml de tolueno e **adicionou-se através de uma ampola de carga durante 1 h**. No fim da adição acrescentou-se mais 28 mg (0,052 mmol) de catalisador e deixou-se a agitar. A mistura foi tratada após 32 h e, por c.c.p. (usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente), isolou-se 7 mg (6%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): e.e.= 41% (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiômero maioritário (+)).

III.6.9.3. Sem adição suplementar de catalisador

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo e 28 mg (0,052 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. **Não foi adicionado mais catalisador** e a reação estava completa ao fim de 5h. Após tratamento da mistura e c.c.p. usando acetato de etilo / éter de petróleo 2:8 como eluente obteve-se 35 mg (30%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +73^\circ$ ($c=1,42$); e.e.= 51% (determinado pela rotação óptica).

Num ensaio idêntico mas com adição inicial de 74 mg (0,156 mmol) de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio, a reação estava completa ao fim de 2,5 h e, após tratamento análogo, foi obtido 57 mg (50%) da 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**): $[\alpha]_D = +62^\circ$ (c=1,00); e.e.= 44% (determinado pela rotação óptica).

III.6.10. Ensaio visando alguma elucidação mecanística do processo

III.6.10.1. Tentativas de aziridinação na ausência de catalisador

a) Em tolueno a 20°C

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **tolueno**, 1 ml de NaOH aq. 33% e 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo. **Não se adicionou catalisador**. Não se observou formação de aziridina (nem consumo do ácido hidroxiâmico) por c.c.f. mesmo ao fim de 2 dias.

b) Em tolueno a 35°C

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **tolueno**, 1 ml de NaOH aq. 33% e 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo. **Manteve-se em banho a 35°C e não se adicionou catalisador**. Após 24 h observou-se a formação (vestigial) de aziridina por c.c.f. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 8:2, revelação na luz UV, com pulverização de solução de FeCl₃ e com pulverização de ácido fosfomolibdico). Análise por espectroscopia de ¹H RMN revelou inequivocamente a presença da 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) mas em quantidades vestigiais. Não foi possível isolá-la..

c) Em éter etílico a 20°C

Seguiu-se o método geral descrito em III.6.1. a partir de 100 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico, 8 ml de **éter etílico**, 1 ml de NaOH aq. 33% e 0,76 ml (5,2 mmol) de acrilato de t-butilo. **Não se adicionou catalisador**. Não se observou formação de aziridina (nem consumo do ácido hidroxiâmico) por c.c.f. mesmo ao fim de 2 dias.

III.6.10.2. Conservação do e.e. de aziridinas no meio reaccional típico

a) 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina racémica

Adicionou-se, a um balão de 25 ml, 8ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 28 mg de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio, 0,76 ml de acrilato de t-butilo e **105 mg de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (7b) racémica**. Agitou-se violentamente e ao fim de 1 h adicionou-se mais 28 mg de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio. Deixou-se a agitar durante 60 h e tratou-se a mistura pelo método geral descrito em III.6.1. Após c.c.p. isolou-se 84 mg (80%) da aziridina **7b** com e.e. = 0 % (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$).

b) 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina quiral

Procedeu-se exactamente como em a) partindo de 8 ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 28 mg de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio, 0,76 ml de acrilato de t-butilo e **70 mg de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (7b) com e.e.= 49%** (enantiómero maioritário (+)). Isolou-se 57 mg (81 %) da aziridina **7b** com e.e.= 48 % (determinado por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

c) 1-fenil-2-fenilsulfonilaziridina quiral

Adicionou-se, a um balão de 25 ml, 8ml de tolueno, 1 ml de NaOH aq. 33%, 28 mg de brometo de N-[4-(trifluormetil)benzil]-cinchonínio e **45 mg de 1-fenil-2-fenilsulfonilaziridina (7f) com e.e.= 44%** (enantiómero maioritário (+)). Agitou-se violentamente durante 60 h e tratou-se a mistura pelo método descrito em III.6.4.5.. Após c.c.p. isolou-se 38 mg (84%) da aziridina **7f**; p.f.= 93-95°C; e.e. = 46 % (determinado por ^1H RMN com $\text{Yb}(\text{hfc})_3$, enantiómero maioritário (+)).

III.7. Tentativas frustradas de aziridação enantiosselectiva. Esparteína como eventual ligante quiral da base

III.7.1. Usando NaH como base

Misturou-se num balão 118 mg (0,50 mmol) de **esparteína**, 3 ml de tolueno seco e 97 mg (0,50 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico. Arrefeceu-se com banho de gelo, adicionou-se 12 mg (0,50 mmol) de NaH (dispersão 60% em óleo mineral) e, após 10 min a agitar a 0°C ao abrigo da luz, juntou-se 0,22 ml (1,5 mmol) de acrilato de t-butilo. Ao fim de 18 h de agitação a 20°C confirmou-se por c.c.f a existência de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) e a ausência de ácido hidroxiâmico. Evaporou-se à secura no vácuo e extraiu-se a aziridina do resíduo com n-pentano frio. Purificação por c.c.p. (eluente éter de petróleo / acetato de etilo 8:2) permitiu obter 55 mg (50%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) pura com e.e. = 6% (determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário (-)).

III.7.2. Usando LiH como base

Misturou-se num balão 142 mg (0,60 mmol) de **esparteína**, 3 ml de THF seco e 116 mg (0,52 mmol) de ácido N-fenilpivalo-hidroxiâmico. Arrefeceu-se com banho de gelo, adicionou-se 5 mg (0,60 mmol) de LiH e, após 30 min a agitar a 0°C ao abrigo da luz, juntou-se 0,26 ml (1,8 mmol) de acrilato de t-butilo e foi-se seguindo por c.c.f. Ao fim de 48 h de agitação a 20°C não existia ainda 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**). Aqueceu-se a 35-38°C e após 6 h já se observa formação de aziridina. Parou-se o aquecimento ao fim de 60 h (quando já praticamente todo o ácido hidroxiâmico tinha sido consumido), evaporou-se à secura no vácuo e extraiu-se a aziridina do resíduo com n-pentano frio. Purificação por c.c.p. (sílica gel, eluente éter de petróleo / acetato de etilo 8:2) permitiu obter 56 mg (49%) de 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina (**7b**) pura com e.e. = 6% (determinado por ¹H RMN com Eu(tfc)₃, enantiómero maioritário (+)).

Apêndice

**Determinação dos excessos enantioméricos (e.e.)
de aziridinas quirais**

Determinação dos excessos enantioméricos (e.e.) de aziridinas quirais

Nas páginas seguintes apresentamos, para todas as aziridinas cujos excessos enantioméricos (e.e.) foram determinados, os espectros de ^1H RMN e/ou cromatogramas de HPLC a partir dos quais essas determinações foram feitas.

Os espectros de ^1H RMN foram realizados num espectrómetro de 400 MHz e, para separar os sinais correspondentes a cada enantiómero, foi adicionado $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ou $\text{Yb}(\text{hfc})_3$ (complexos quirais) em pequenas quantidades até se observar separação suficiente.¹⁶⁴ Os sinais do espectros escolhidos para fazer a determinação tiveram que aliar uma boa separação à inexistência de interferência com outros sinais da aziridina ou do complexo quiral adicionado. No caso das carbometoxi-aziridinas o sinal mais favorável foi o correspondente ao grupo metoxi enquanto que nos outros casos foram os sinais correspondentes aos prótons aromáticos com maior desvio químico δ . Os e.e. foram calculados através da integração dos sinais.

Os cromatogramas de HPLC foram obtidos com coluna quiral (Daicel) Chiralcel[®] OD (250 x 4.6 mm) usando como eluente n-hexano / isopropanol 15:1. Os e.e. foram calculados através da integração dos picos. Em todos os cromatogramas foram calculadas as seguintes relações cromatográficas:¹⁶⁵

$$\text{Factor capacidade } (k'_n) = (t_{Rn} - t_M) / t_M,$$

onde t_{Rn} é o tempo de retenção da espécie n e t_M é o tempo de retenção do solvente.

$$\text{Factor de selectividade } (\alpha) = k'_n / k'_m$$

onde k'_n e k'_m são os factores capacidade para as espécies n e m respectivamente.

W_n : Largura na base do pico correspondente à espécie n.

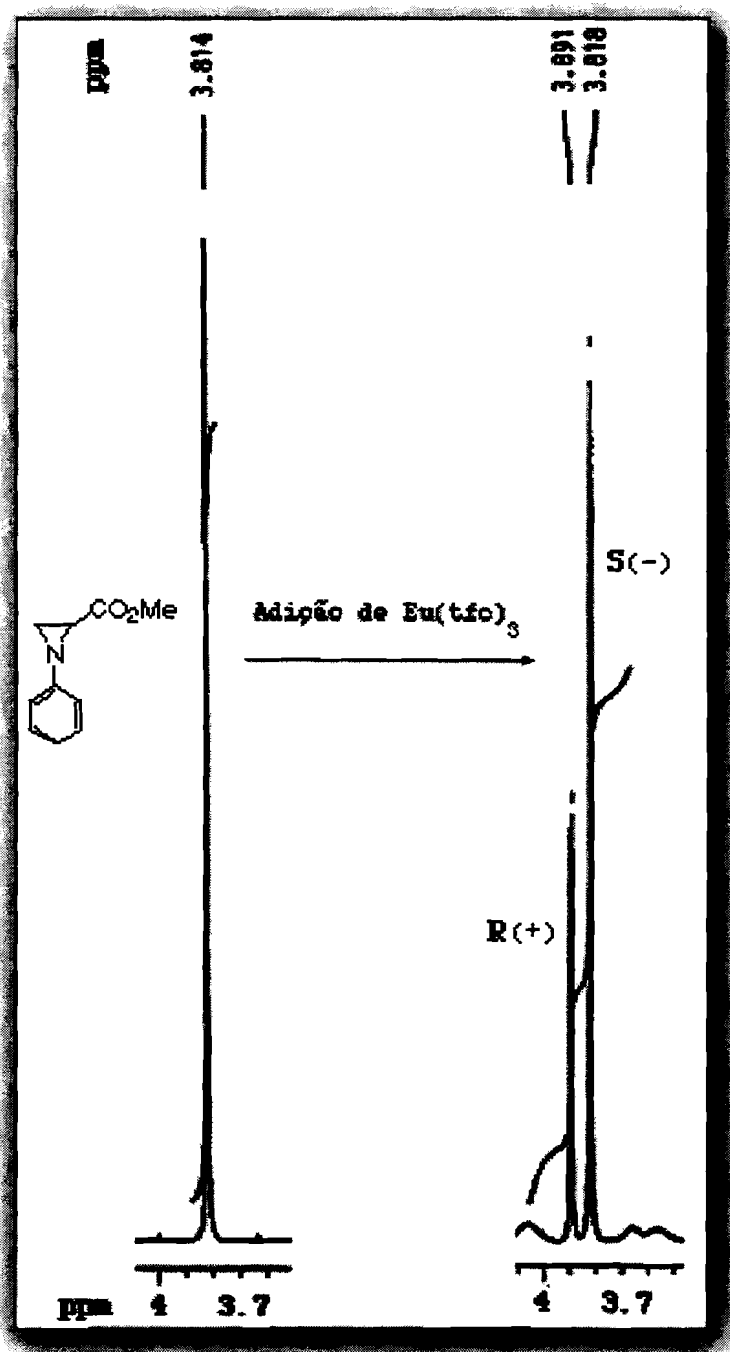
$$\text{Resolução } (R_S) = 2 (t_{Rn} - t_{Rm}) / (W_n + W_m)$$

A identificação, nos espectros e nos cromatogramas, de cada sinal como pertencente ao enantiómero (+) ou ao enantiómero (-) foi feita atribuindo ao isómero maioritário o sinal da rotação óptica observada. No caso da 2-carbometoxi-1-fenilaziridina (**16a**) foi possível atribuir também as configurações absolutas uma vez que foi obtida uma análise por cristalografia de raios X de um precursor ligado a um auxiliar quiral de configuração absoluta conhecida (ver pag. 61).

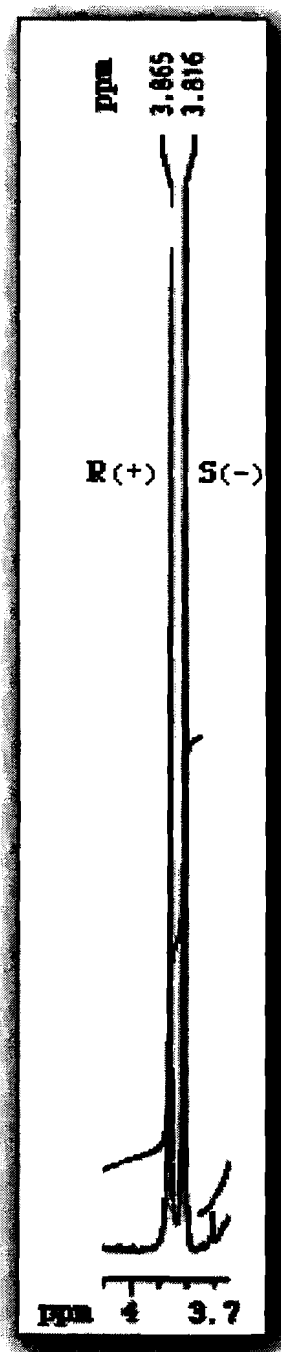
Para os compostos cujos e.e. foram determinados independentemente pelos dois métodos (HPLC e RMN) o valor calculado por HPLC está apresentado no cromatograma e o valor calculado por RMN está apresentado no espectro.

A.1. 2-carbometoxi-1-fenilaziridina

Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal do grupo metoxi)



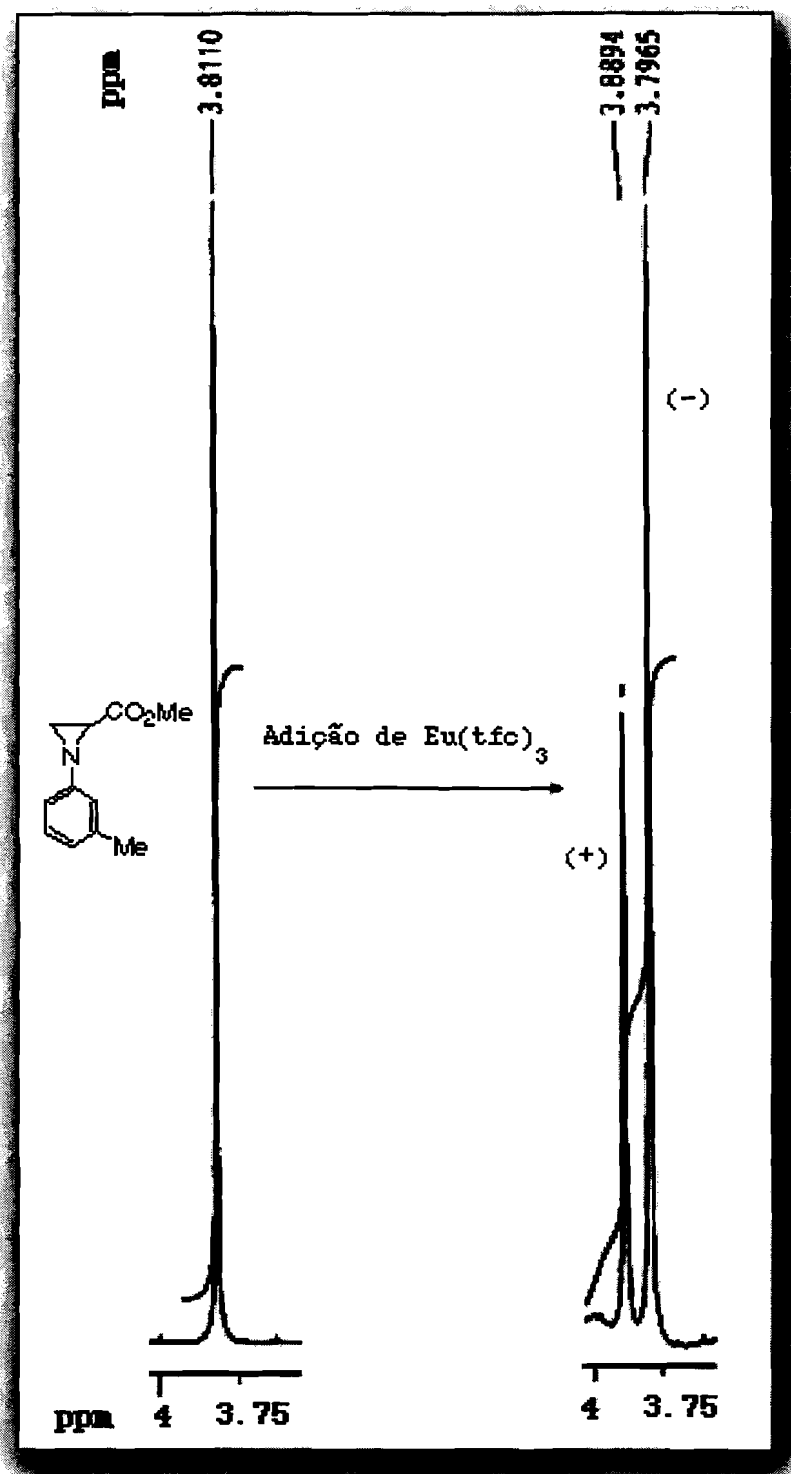
e.e. = 32%



Amostra racêmica após
adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$

A.2. 2-carbometoxi-1-(3'-metilfenil)aziridina

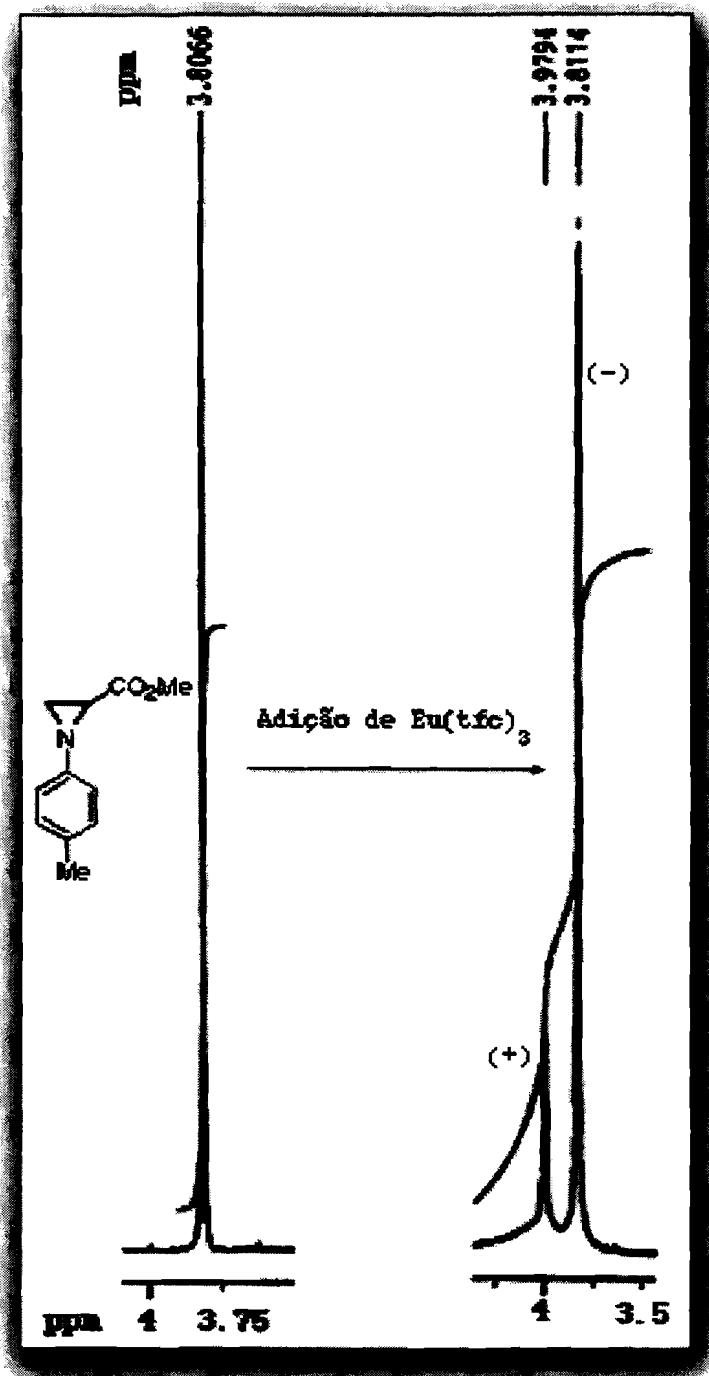
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal do grupo metoxi)



e.e. = 20 %

A.3. 2-carbometoxi-1-(4'-metilfenil)aziridina

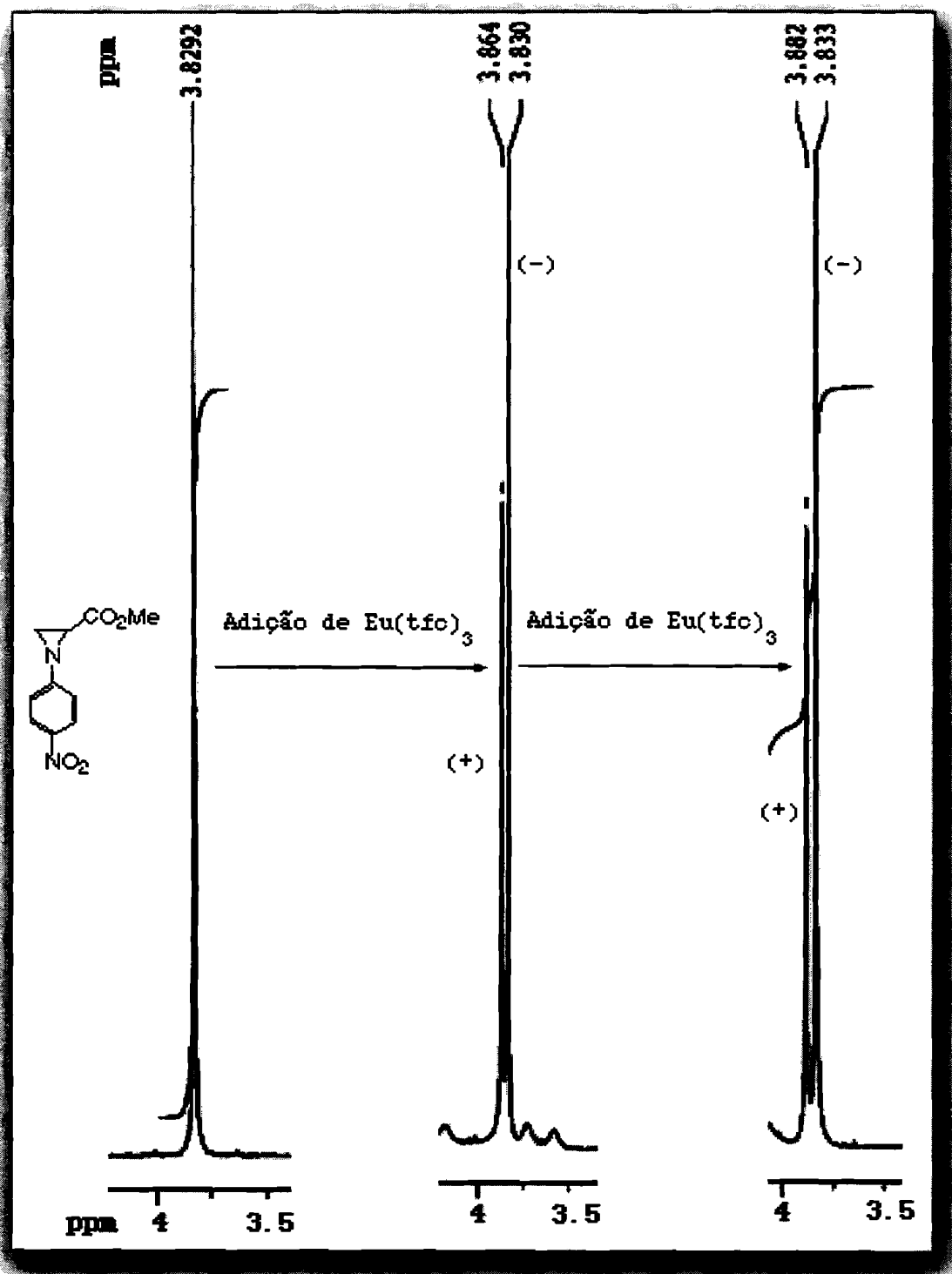
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal do grupo metoxi)



e.e. = 49 %

A.4. 2-carbometoxi-1-(4'-nitrofenil)aziridina

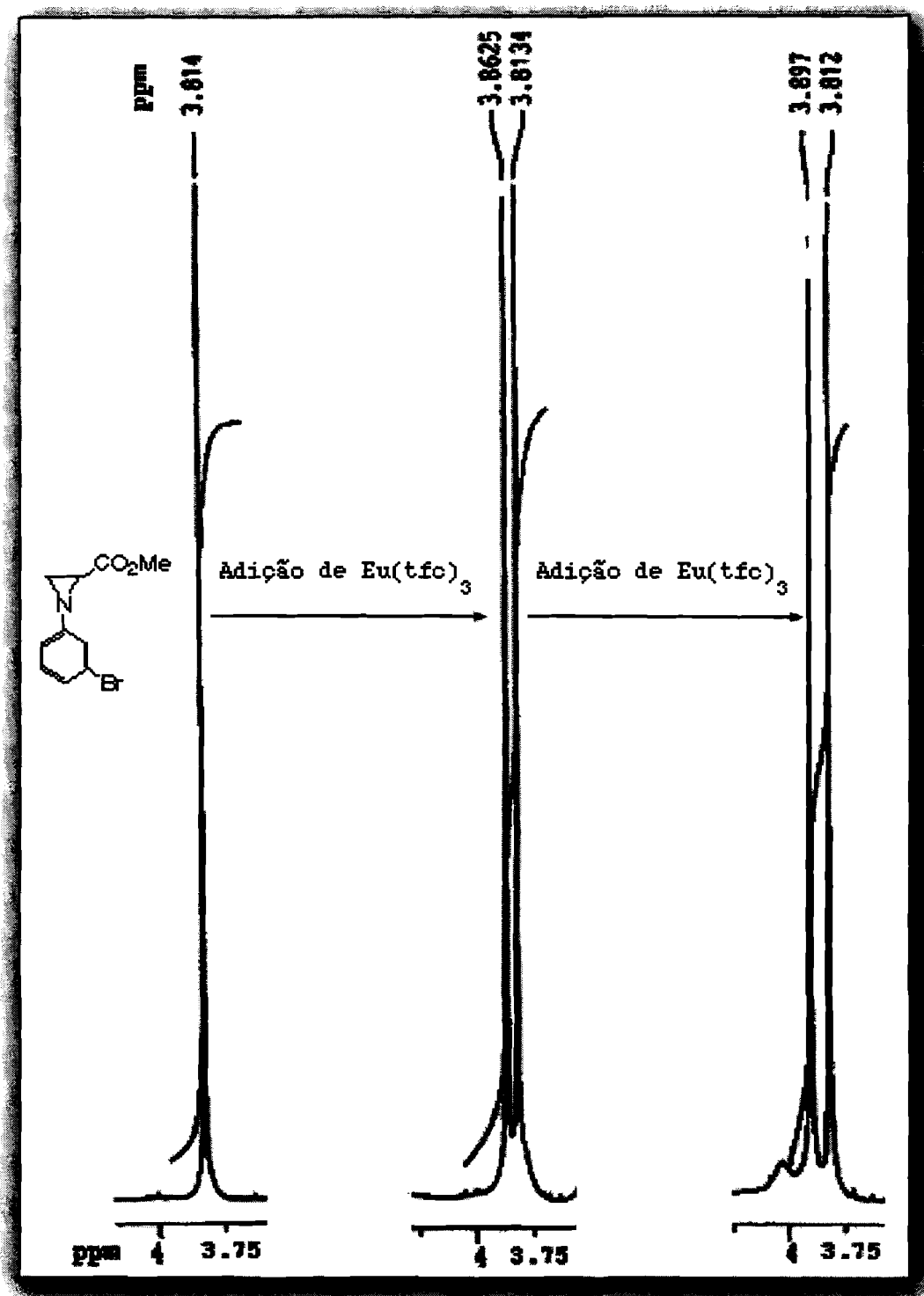
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal do grupo metoxi)



e.e. = 17 %

A.5. 2-carbometoxi-1-(3'-bromofenil)-aziridina

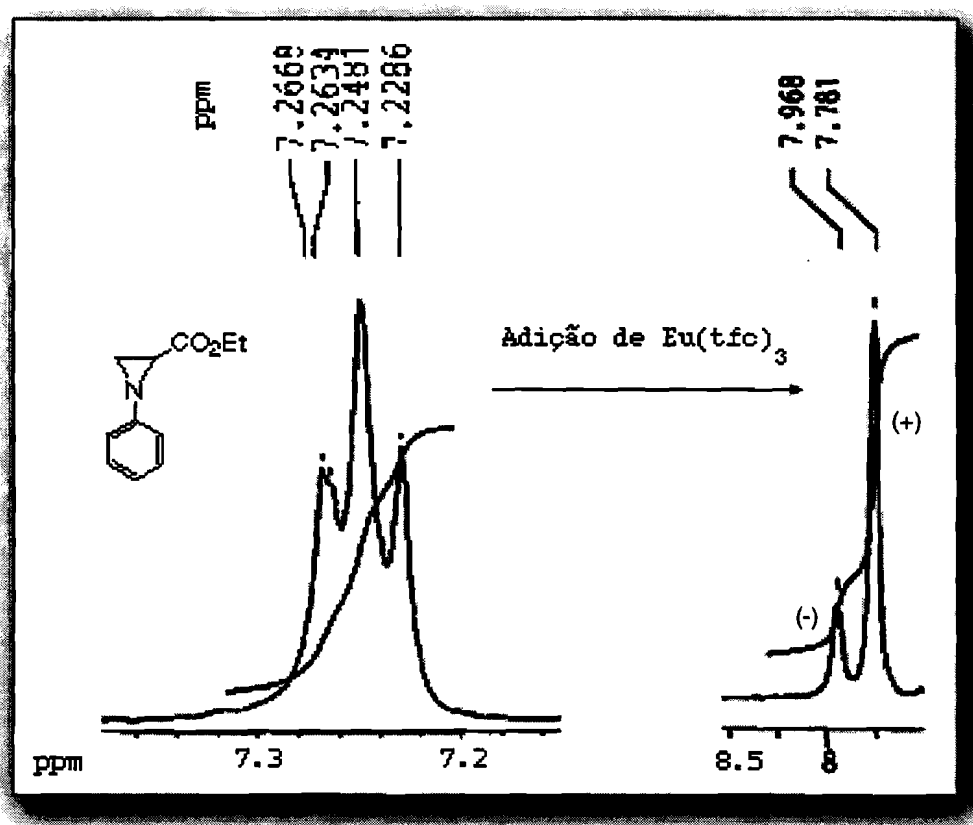
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal do grupo metoxi)



e.e. = 0 %

A.6. 2-carboetoxi-1-fenilaziridina

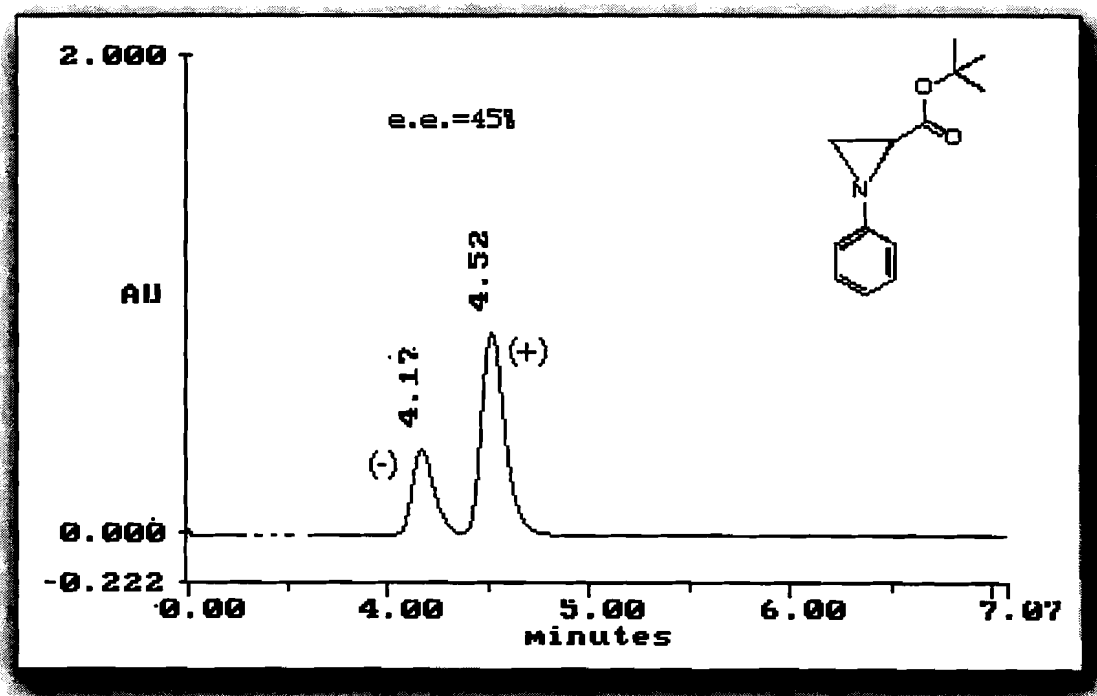
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal dos dois prótons aromáticos a campo mais baixo)



e.e. = 55 %

A.7. 2-carboterbutoxi-1-fenilaziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



Relações Cromatográficas:

$$k'(-) = 0,54$$

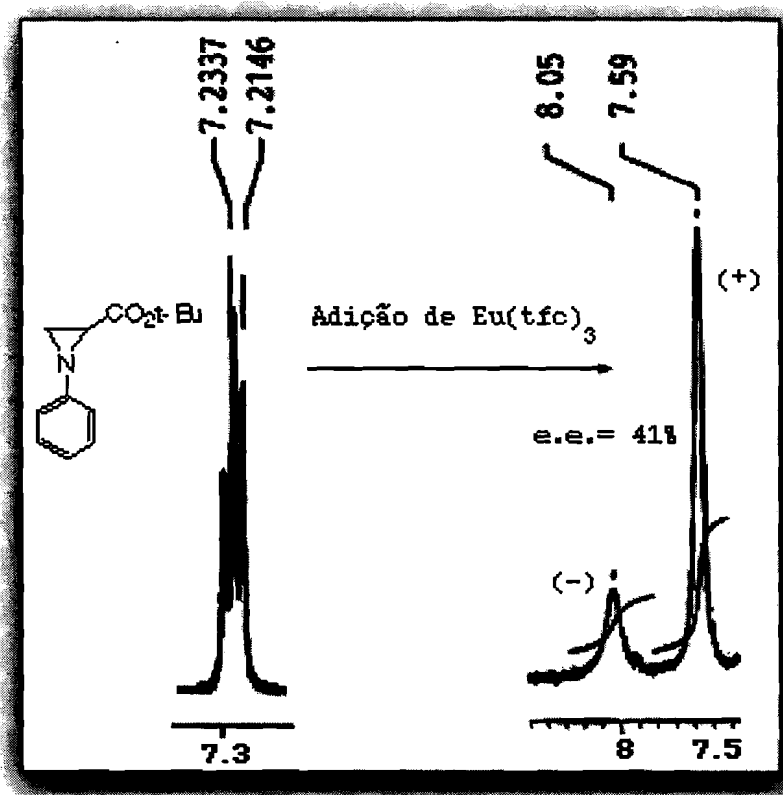
$$k'(+) = 0,67$$

$$\alpha = 1,24$$

$$R_S = 1,52$$

$$W(-) = W(+) = 0,23 \text{ min}$$

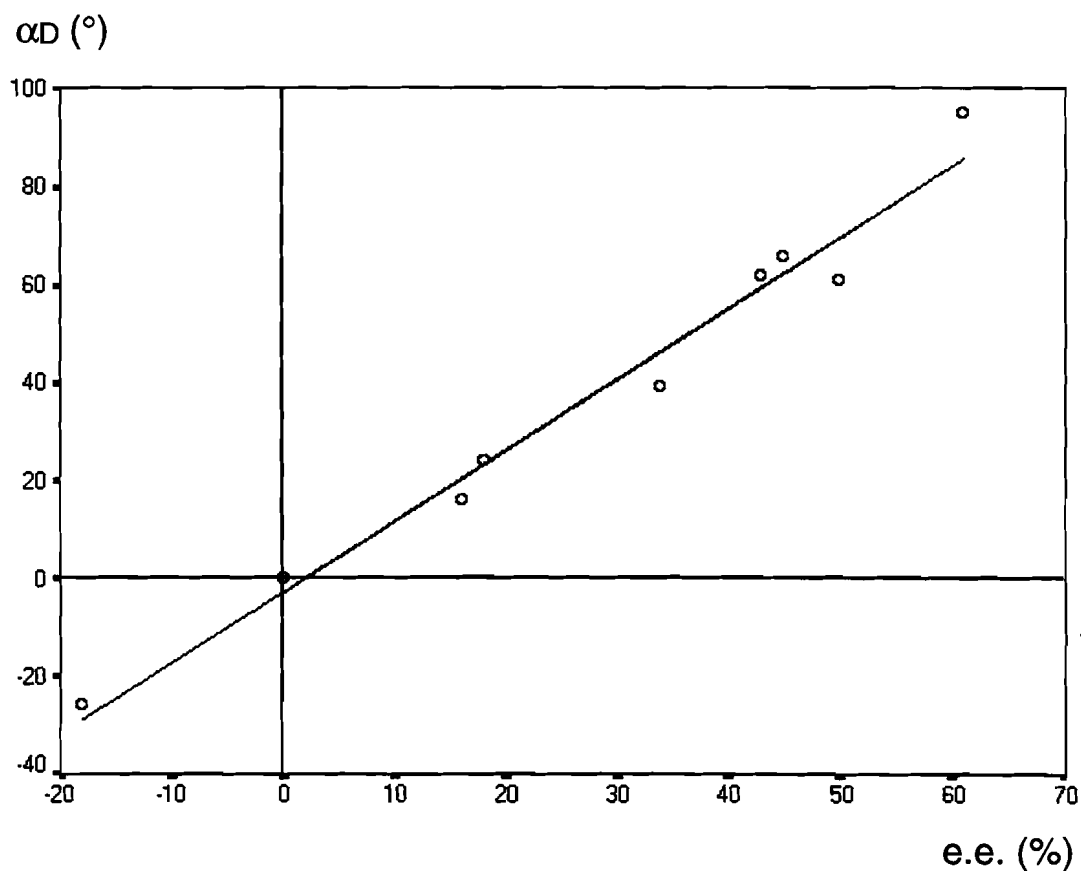
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal dos dois prótons aromáticos a campo mais baixo)



(amostra diferente daquela cujo cromatograma está na página anterior)

Linearidade de α_D / e.e. Cálculo de $[\alpha]_D \text{ max}$.

Para verificar a correlação entre os excessos enantioméricos (e.e.) da 2-carboterbutoxi-N-fenilaziridina (**7b**) medidos por ^1H RMN com $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ou por HPLC quiral e as rotações ópticas medidas no polarímetro (α_D), traçou-se o gráfico de $\alpha_D = f$ (e.e.) e calculou-se a regressão linear (foi usado e.e. com sinal negativo quando o isômero maioritário tem rotação óptica negativa):



Regressão linear: $\alpha_D = -2,69 + 1,45 \text{ e.e}$

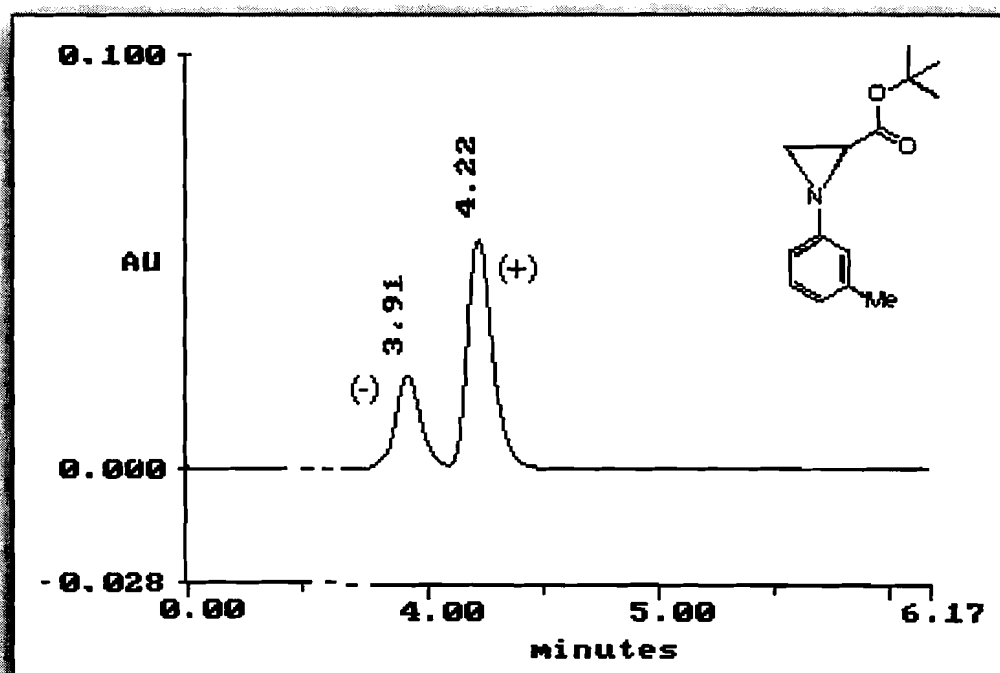
Coefficiente de correlação = 98,8%

A relação de linearidade entre as duas grandezas é manifesta pelo coeficiente de correlação de 98,8%. Daqui se conclui que a rotação óptica pode ser usada com segurança para a determinação de e.e.

Desta regressão calcula-se também $[\alpha]_D \text{ max} = 142^\circ$, que usamos para determinar o e.e. de amostras novas a partir do valor de α_D medido.

A.8. 2-carboterbutoxi-1-(3'-metilfenil)aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



e.e. = 43 %

Relações Cromatográficas:

$$k'(-) = 0,44$$

$$k'(+) = 0,55$$

$$\alpha = 1,26$$

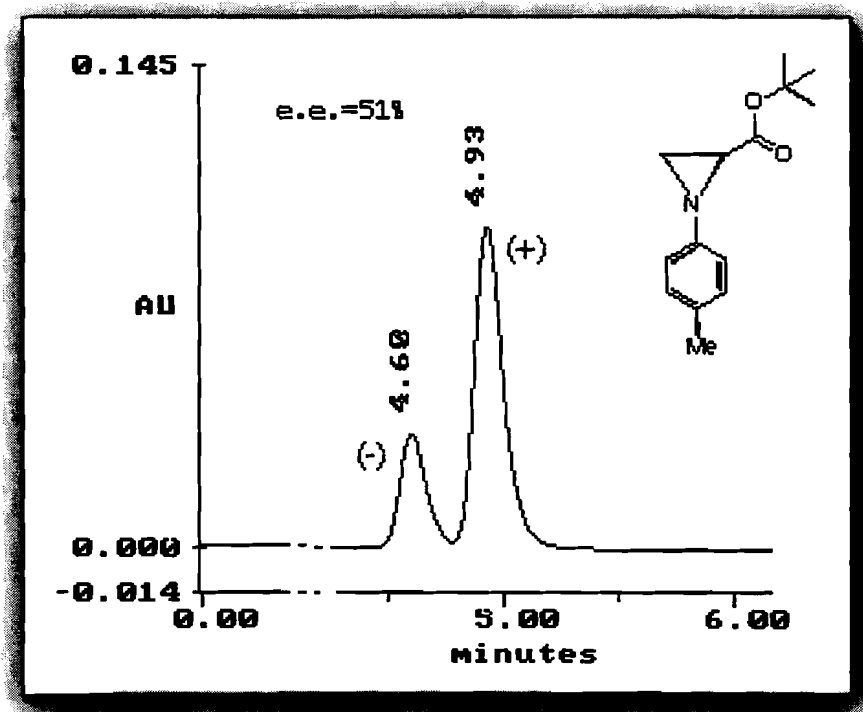
$$R_s = 1,59$$

$$W(-) = 0,19 \text{ min}$$

$$W(+) = 0,20 \text{ min}$$

A.9. 2-carboterbutoxi-1-(4'-metilfenil)aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



Relações Cromatográficas:

$$k'_{(-)} = 0,69$$

$$k'_{(+)} = 0,81$$

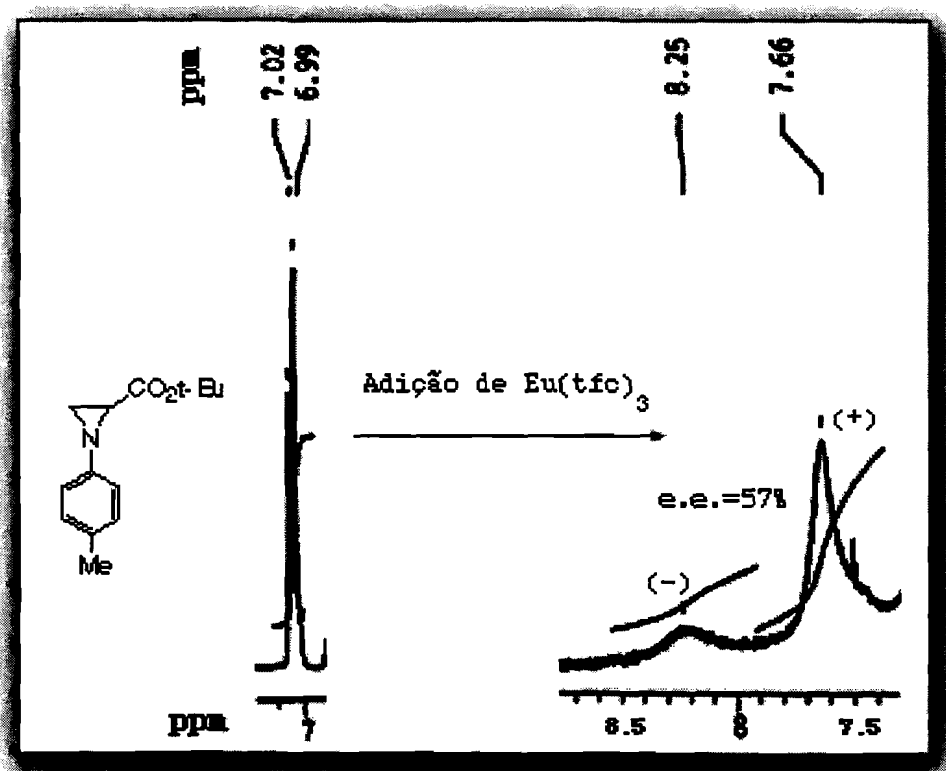
$$\alpha = 1,18$$

$$R_S = 1,40$$

$$W_{(-)} = 0,22 \text{ min}$$

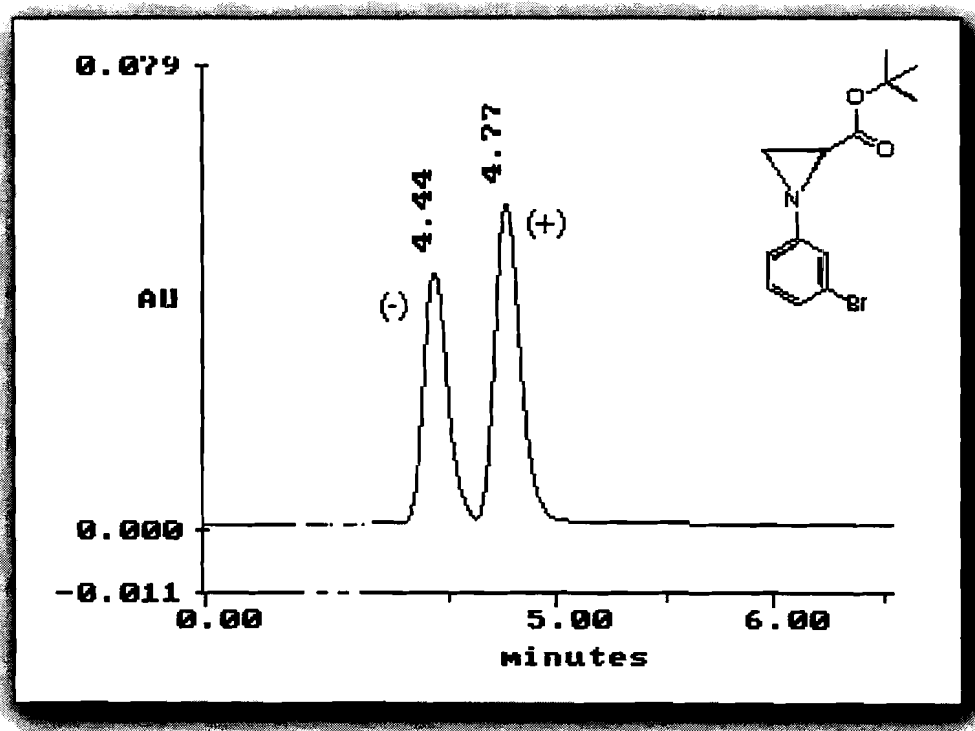
$$W_{(+)} = 0,25 \text{ min}$$

Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal dos dois prótons aromáticos a campo mais baixo)



A.10. 2-carboterbutoxi-1-(3'-bromofenil)-aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



e.e. = 16 %

Relações Cromatográficas:

$$k'(-) = 0,62$$

$$k'(+) = 0,23$$

$$\alpha = 1,19$$

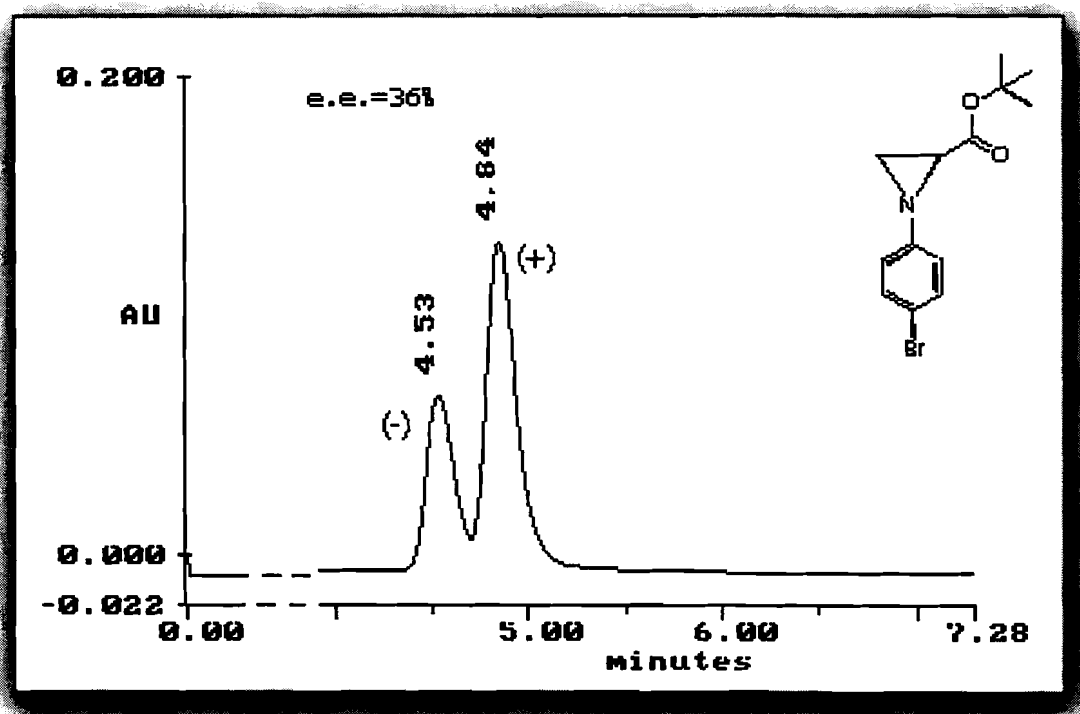
$$R_s = 1,51$$

$$W(-) = 0,21 \text{ min}$$

$$W(+) = 0,23 \text{ min}$$

A.11. 2-carboterbutoxi-1-(4'-bromofenil)-aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral

**Relações Cromatográficas:**

$$k'(-) = 0,65$$

$$k'(+) = 0,76$$

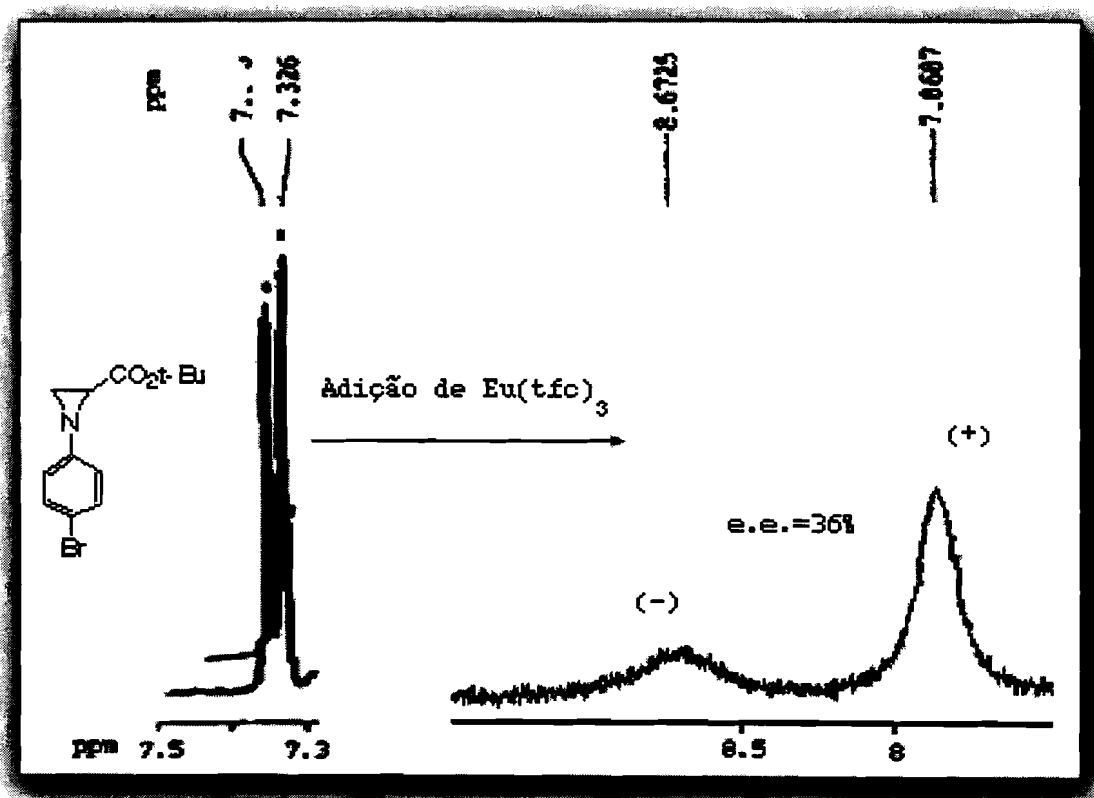
$$\alpha = 1,17$$

$$R_s = 1,10$$

$$W(-) = 0,27 \text{ min}$$

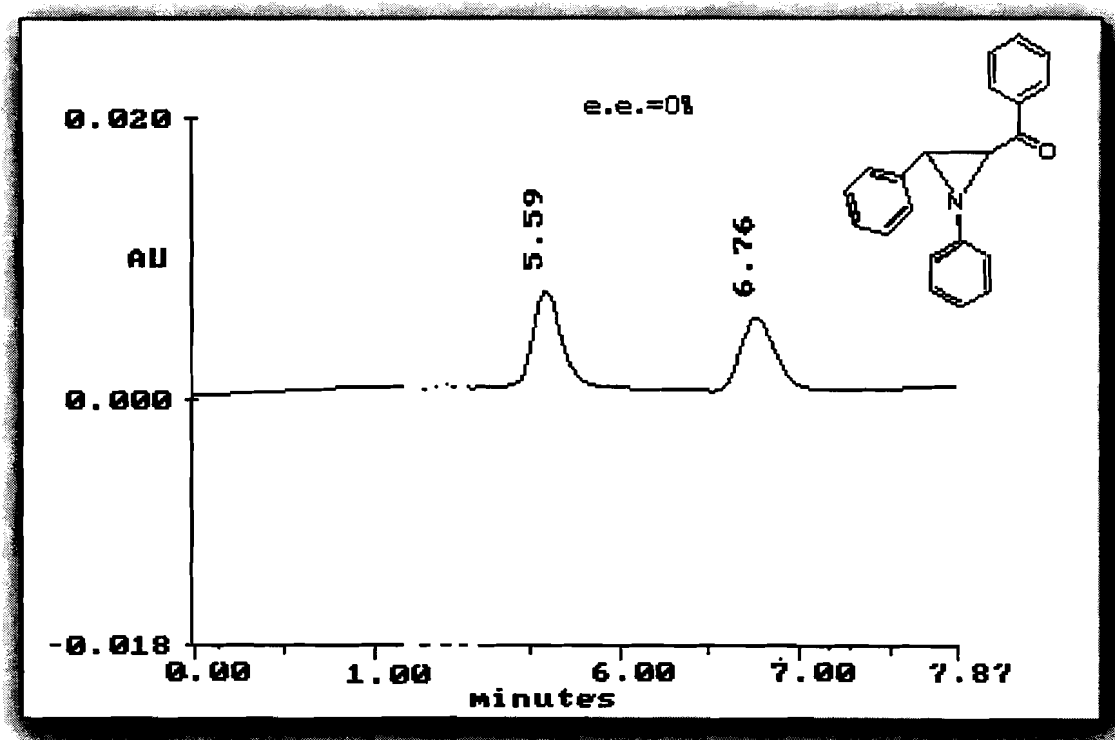
$$W(+) = 0,29 \text{ min}$$

Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$
(sinal dos dois prótons aromáticos a campo mais baixo)



A.12. *trans*-2-benzoil-(1,3-difenil)aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



e.e.= 0%

Relações Cromatográficas:

$$k'_1 = 1,05$$

$$k'_2 = 1,48$$

$$\alpha = 1,41$$

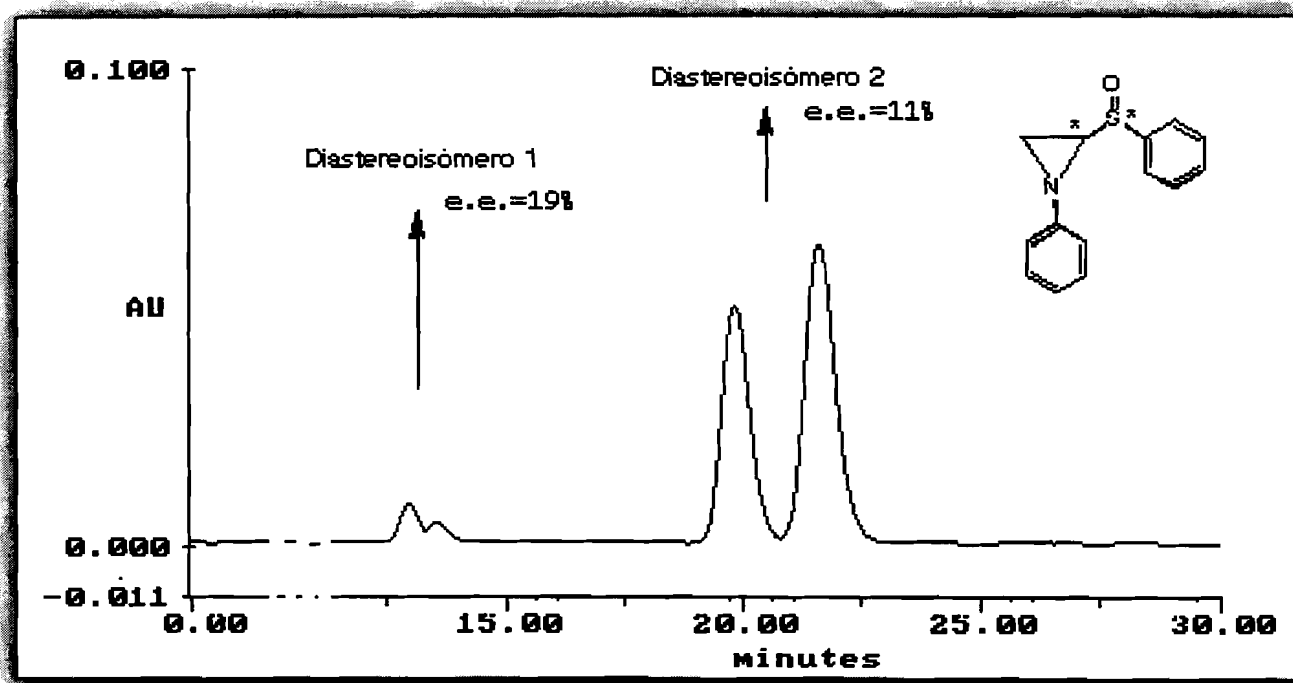
$$R_s = 3,48$$

$$W_1 = 0,29 \text{ min}$$

$$W_2 = 0,38 \text{ min}$$

A.13. 2-fenilsulfinil-1-fenilaziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral



Relações Cromatográficas:

Diastereoisômero 1

$$k'_1 = 3,66$$

$$k'_2 = 3,87$$

$$\alpha = 1,06$$

$$R_s = 0,582$$

$$W_1 = 0,94 \text{ min}$$

$$W_2 = 1,1 \text{ min}$$

Diastereoisômero 2

$$k'_1 = 6,15$$

$$k'_2 = 6,80$$

$$\alpha = 1,11$$

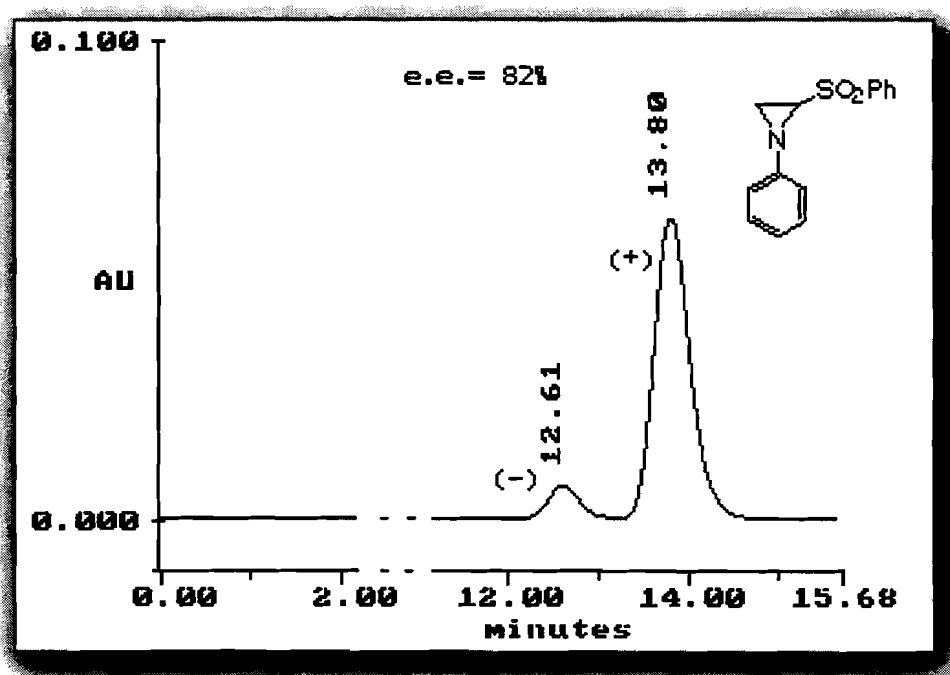
$$R_s = 1,47$$

$$W_1 = 1,17 \text{ min}$$

$$W_2 = 1,26 \text{ min}$$

A.15. 2-(fenilsulfonil)-1-fenilaziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral

**Relações Cromatográficas:**

$$k'(-) = 3,49$$

$$k'(+) = 3,91$$

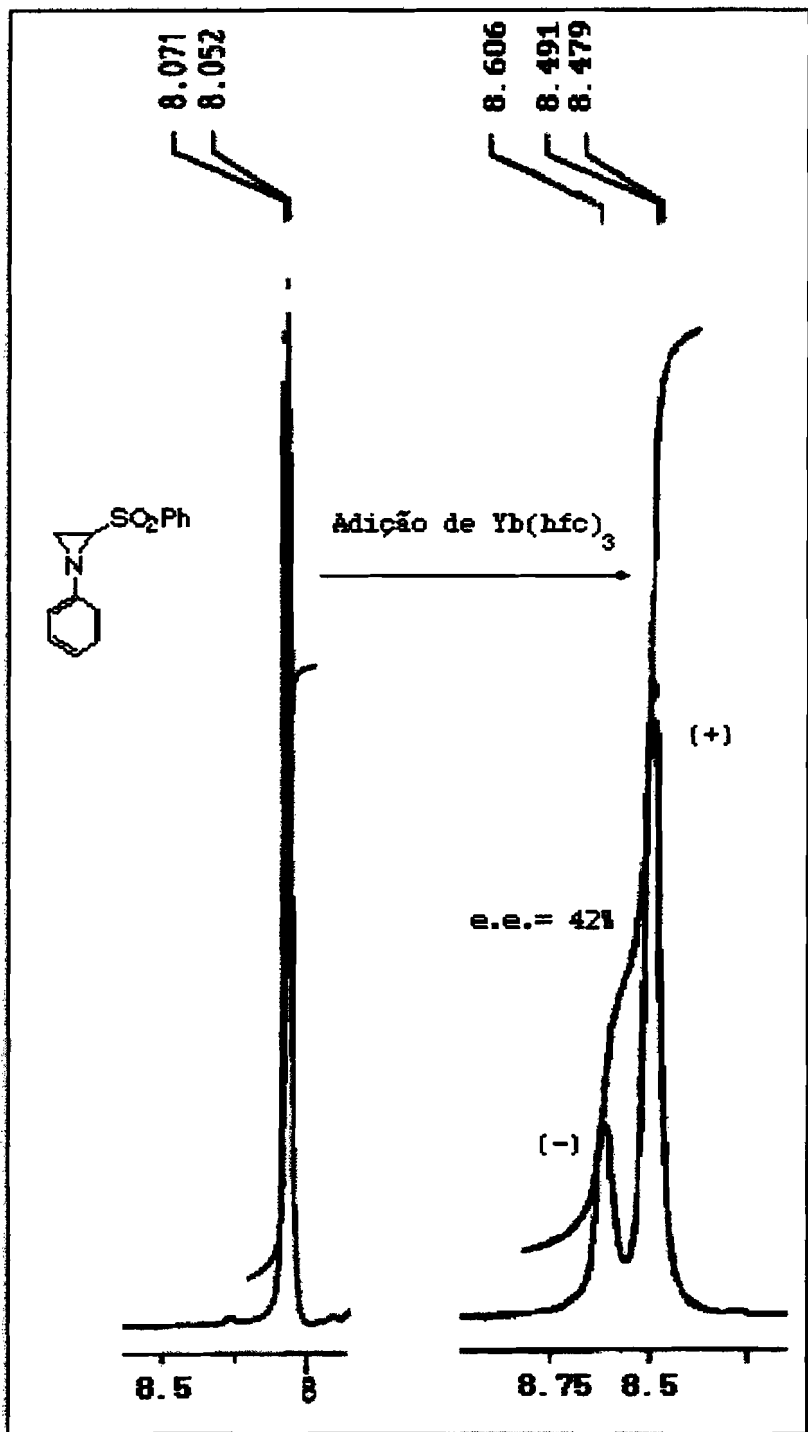
$$\alpha = 1,12$$

$$R_s = 1,69$$

$$W(-) = 0,66 \text{ min}$$

$$W(+) = 0,75 \text{ min}$$

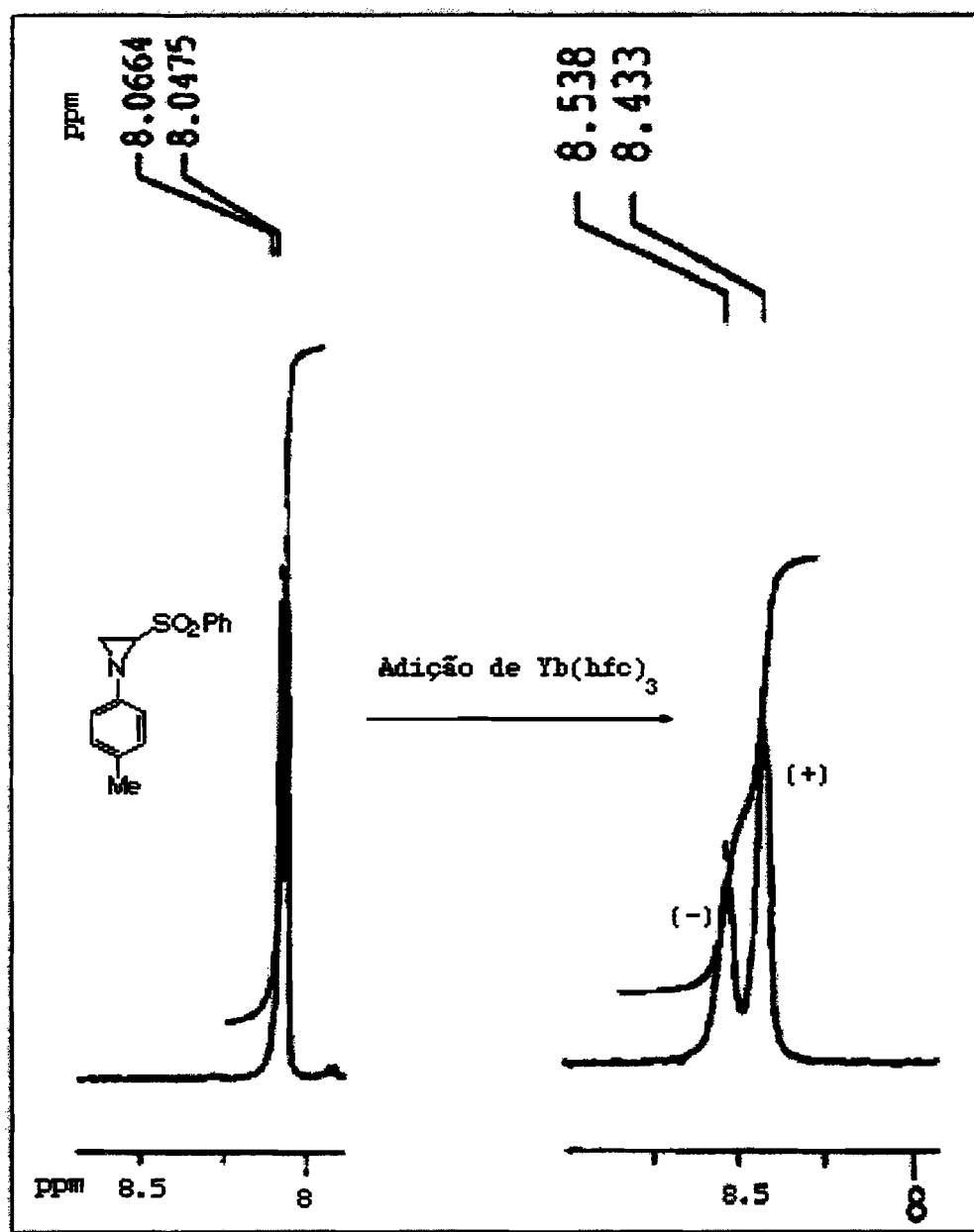
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Yb}(\text{hfc})_3$
(sinal dos prótons *orto*- ArH-SO_2)



(amostra diferente daquela analisada na página anterior)

A.16. 2-(fenilsulfonil)-1-(4'-metilfenil)aziridina

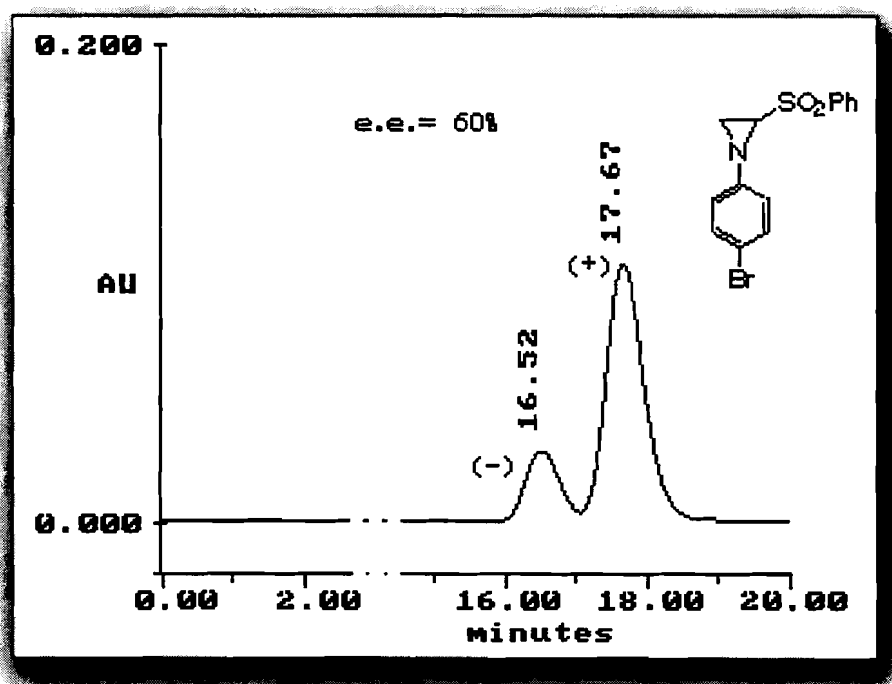
Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Yb}(\text{hfc})_3$
(sinal dos prótons *orto*-ArH-SO₂)



e.e. = 20 %

A.17. 2-(fenilsulfonil)-1-(4'-bromofenil)-aziridina

Cromatograma de HPLC em coluna quiral

**Relações Cromatográficas:**

$$k'(-) = 4,94$$

$$k'(+) = 5,36$$

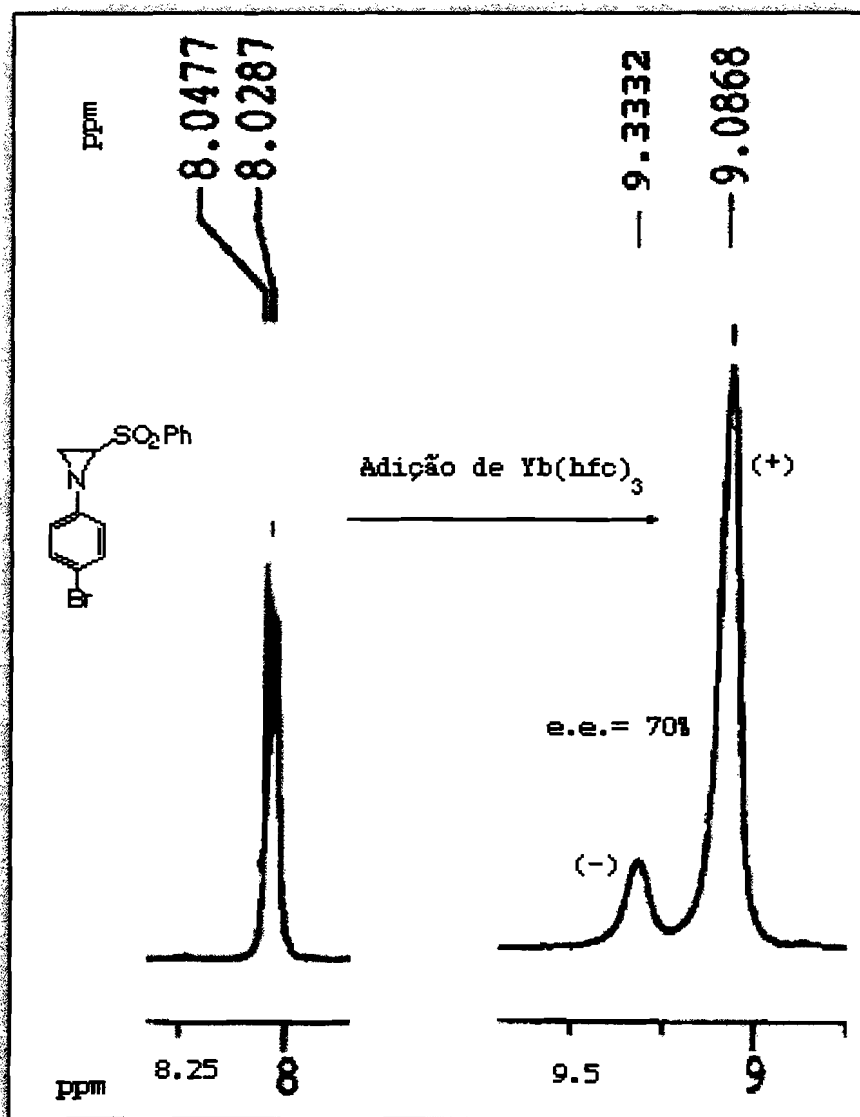
$$\alpha = 1,08$$

$$R_s = 1,19$$

$$W(-) = 0,96 \text{ min}$$

$$W(+) = 0,98 \text{ min}$$

Espectros de ^1H RMN antes e após a adição de $\text{Yb}(\text{hfc})_3$
(sinal dos prótons *orto*-ArH-SO₂)



Bibliografia

1. Para uma revisão sobre aplicações industriais de sínteses assimétricas ver S. Kotha, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3639-3662.
2. Para uma revisão sobre "Quiralidade e Vida" ver W. A. Bonner, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **1995**, *25*, 175-190.
3. J. M. Greenberg, A. Kouchi, W. Niessen, H. Irth, J. Van Paradijs, M. De Groot, W. Hermsen, *J. Biol. Phys.*, **1994**, *20*, 61-70.
4. R. Noyori, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4259-4292.
5. C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1657-1659.
6. T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Comm.*, **1996**, 751-752.
7. T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Comm.*, **1996**, 1235-1236.
8. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **1995**, *378*, 767-768.
9. Para uma revisão sobre autocatálise enantioselectiva envolvendo cristalizações ver W. A. Bonner, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **1994**, *24*, 63-78.
10. D. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science*, **1990**, *250*, 975-976.
11. K. Asakura, K. Kobayashi, Y. Mizusawa, T. Ozawa, S. Osanai, S. Yoshikawa, *Physica D*, **1995**, *84*, 72-78.
12. A. Rauk, L. A. Allen, K. Mislow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 400-413.
13. V. Schurig, U. Leyrer, *Tet. Asym.*, **1990**, *1*, 865-868.
14. P. P. Santos, Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, **1995**.
15. a) F. L. Anet, J. M. Osyany, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 352-356; b) A. T. Bottini, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5203-5208.
16. Para uma revisão sobre síntese e aplicações de aziridinas quirais ver D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 599-619.
17. Y. Minoura, M. Takebayashi, C. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4689-4692.
18. Para uma revisão sobre a epoxidação de Sharpless ver A. Pfenniger, *Synthesis*, **1986**, 89-116.
19. B. Zwanenburg, L. Thijs, *Pure and Applied Chemistry*, **1996**, *68*, 735-738.
20. D. Tanner, C. Birgersson, H. K. Dhaliwal, *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 1903-1906.
21. a) M. Canas, M. Poch, X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tet. Lett.*, **1991**, *32*, 6931-6934. b) M. Poch, X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tet. Lett.*, **1991**, *32*, 6935-6938.
22. A. Toshimitsu, H. Abe, C. Hirokawa, K. Tamao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, *23*, 3465-3471.
23. R. Najime, S. Pilard, M. Vaultier, *Tet. Lett.*, **1992**, *33*, 5351-5354.
24. H. Paulsen, H. Patt, *Lieb. Ann. Chem.*, **1981**, 1633-1642.
25. H. M. I. Osborn, A. A. Cantrill, J. B. Sweeney, W. Howson, *Tet. Lett.*, **1994**, *35*,

- 3159-3162.
26. P. Besse, H. Veschambre, R. Chenevert, M. Dickman, *Tet. Asym.*, **1994**, *5*, 1727-1744.
 27. K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771.
 28. B. B. Lohray, J. R. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1991**, *2*, 95-97.
 29. Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7538-7539.
 30. B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 2623-2626.
 31. F. Effenberger, U. Stelzer, *Tet. Asym.*, **1995**, *6*, 283-286.
 32. M. M. H. Verstappen, G. J. A. Ariaans, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8491-8492.
 33. P. Garner, O. Dogan, S. Pillai, *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, 1653-1656.
 34. J. T. Kapron, B. D. Santarsiero, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1993**, *13*, 1074-1076.
 35. G. Cardillo, S. Casolari, L. Gentilucci, C. Tomasini, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1848-1849.
 36. G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini, M. P. V. Castejonbordas, *Tet. Asym.*, **1996**, *7*, 755-762.
 37. H. D. Ambrosi, W. Duczec, M. Ramm, E. Grundemann, B. Schulz, K. Jähnisch, *Lieb. Ann. Chem.*, **1994**, *10*, 1013-1018.
 38. C. J. Andres, A. I. Meyers, *Tet. Lett.*, **1995**, *36*, 3491-3494.
 39. R. S. Atkinson, B. J. Kelly, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, *18*, 1515-1519.
 40. T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tet. Lett.*, **1992**, *33*, 7903-7906.
 41. F. A. Davis, P. Zhou, G. V. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3243-3245.
 42. F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 5473-5476.
 43. J. L. García Ruano, I. Fernandez, M. C. Catalina, A. A. Cruz, *Tet. Asym.*, **1996**, *7*, 3407-3414.
 44. F. A. Davis, P. Zhou, C. H. Liang, G. V. Reddy, *Tet. Asym.*, **1995**, *6*, 1511-1514.
 45. A. A. Cantrill, L. D. Hall, A. N. Jarvis, H. M. I. Osborn, J. Raphy, J. B. Sweeney, *Chem. Comm.*, **1996**, 2631-2632.
 46. R. S. Atkinson, W. T. Gattrell, A. P. Ayscough, T. M. Raynham, *Chem. Comm.*, **1996**, *16*, 1935-1936.
 47. T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3973-3978.
 48. C. Gennari, G. Pain, *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 3747-3750.
 49. D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5328-5329.
 50. R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tet. Lett.*, **1991**, *32*, 7373-7376.

51. Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326-5327.
52. Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5889-5890.
53. R. W. Quan, Z. Li, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8156-8157.
54. K. Noda, N. Hosoya, R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 469-471.
55. H. Nishikori, T. Katsuki, *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 9245-9248.
56. P. Muller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1543-1548.
57. K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 676-678.
58. V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8368-8369.
59. K. Fuji, T. Kawabata, Y. Kiryu, Y. Sugiura, T. Taga, Y. Miwa, *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 6663-6666.
60. M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, *Tet. Asym.*, **1990**, *1*, 5-8.
61. M. Martres, G. Gil, A. Meou, *Tet. Lett.*, **1994**, *35*, 8787-8790.
62. K. Mori, F. Toda, *Tet. Asym.*, **1990**, *1*, 281-282.
63. K. Jähnisch, E. Gründemann, A. Kunath, M. Ramm, *Lieb. Ann. Chem.*, **1994**, *9*, 881-883.
64. J. March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 4^a Ed., **1992**, p. 362-365.
65. J. H. Clark, S. J. Tavener, S. J. Barlow, *Chem. Comm.*, **1996**, 2429-2430.
66. R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, **1994**, p. 333-341.
67. U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 446-447.
68. D. L. Hughes, U. H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4745-4752.
69. A. Bhattacharya, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 476-477.
70. R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4710-4711.
71. T. B. K. Lee, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 872-875.
72. D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1981**, 625-628.
73. S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 7229-7230.
74. J. Crosby, J. F. Stoddart, X. Q. Sun, M. R. W. Venner, *Synthesis*, **1993**, *1*, 141-145.
75. E. V. Dehmlow, V. Knufinke, *Lieb. Ann. Chem.*, **1992**, *3*, 283-285.
76. M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2353-2355.
77. M. J. O'Donnell, S. D. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518.
78. A. Loupy, A. Zaparucha, *Tet. Lett.*, **1993**, *34*, 473-476.

79. M. Masui, A. Ando, T. Shioiri, *Tet. Lett.*, **1988**, 29, 2835-2838.
80. E. F. J. Devries, L. Ploeg, M. Colao, J. Brussee, A. Vandergen, *Tet. Asym.*, **1995**, 6, 1123-1132.
81. J. J. Eddine, M. Cherqaoui, *Tet. Asym.*, **1995**, 6, 1225-1228.
82. Y. Harigaya, H. Yamaguchi, M. Onda, *Heterocycles*, **1981**, 15, 183-185.
83. Para outros exemplos de epoxidação de olefinas por peróxidos, com catálise de transferência de fase quiral ver: a) J. C. Hummelen, H. Wynberg, *Tet. Lett.* **1978**, 12, 1089-1092. b) H. Wynberg, B. Marsman, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 158-161. c) J. P. Mazaleyrat, *Tet. Lett.*, **1983**, 24, 1243-1246. d) M. Shi, N. Itoh, Y. Masaki, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 46-47.
84. B. Marsman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2312-2314.
85. S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1635-1641.
86. S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, J. Guixer, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5207-5211.
87. E. V. Dehmlow, M. S. Romero, *J. Chem. Res. (S)*, **1992**, 12, 400-401.
88. E. V. Dehmlow, S. Schrader, *Polish Journal of Chemistry*, **1994**, 68, 2199-2208.
89. E. V. Dehmlow, C. Sauerbier, *Lieb. Ann. Chem.*, **1989**, 2, 181-185.
90. S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1978**, 742-743.
91. S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, J. Masana, A. Tomás, S. Colonna, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 574-577.
92. S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, A. Tomás, *Tet. Lett.*, **1980**, 21, 3709-3712.
93. J. P. Massé, E. R. Parayre, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1976**, 438-439.
94. J. Balcells, S. Colonna, R. Fornasier, *Synthesis*, **1976**, 266-267.
95. S. Colonna, R. Fornasier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1978**, 371-373.
96. K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, *J. Molec. Catalysis*, **1994**, 87, 107-115.
97. M. Shi, K. Kazuta, Y. Satoh, Y. Masaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2625-2628.
98. J. W. Verbicky, Jr., E. A. O'Neil, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1786-1787.
99. M. Pereira, Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, **1992**.
100. M. M. Pereira, P. P. O. Santos, L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1993**, 38-40.
101. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4ª Ed., Longman, **1978**.
102. M. Marques, Tese de Doutoramento, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, **1982**.
103. E. J. Corey, H. E. Hensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6908-6909.
104. W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffatt, *Helv. Chem. Acta*, **1981**, 64, 2802-2807.
105. Para uma revisão sobre a utilização de interações π - π em síntese assimétrica que descreve muitas reacções usando derivados de 8-fenilmentol ver G. B. Jones, B. J.

- Chapman, *Synthesis*, **1995**, 475-497.
106. Para uma revisão sobre o uso de auxiliares quirais baseados em ciclo-hexilos ver J. K. Whitesell, *Chem.Rev.*, **1992**, 92, 953-964.
107. C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, J. M. Campelo, D. Luna, J. M. Marinas, *Tet. Asym.*, **1993**, 4, 2507-2512.
108. W. Oppolzer, H. J. Loher, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 2808-2811.
109. J. Whitesell, C-L. Liu, C. M. Buchanan, H-H. Chen, M. A. Minton, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 551-553.
110. J. Whitesell, A. Battacharya, C. M. Buchanan, H. H. Chen, D. Deyo, D. James, C.-L. Liu, M. A. Minton, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2993-3001.
111. G.-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2271-2273.
112. A. Solladié-Cavallo, M. Bencheqroun, *Tet. Asym.*, **1991**, 2, 1165-1171.
113. E. Aller, D. S. Brown, G. G. Cox, D. J. Miller, C. J. Moody, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4449-4460.
114. M. A. Amputch, R. Matamoros, R. D. Little, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5591-5614.
115. O. Methcohn, C. Moore, H. C. Taljaard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2663-2674.
116. B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 293-318.
117. Para uma revisão sobre o uso de derivados de cânfora como auxiliares quirais ver W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1969-2004.
118. J. Kapron, B. Santarsiero, J. Vederas, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1993**, 1074-1076.
119. C. Thom, P. Kocienski, *Synthesis*, **1992**, 582-586.
120. R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 2875-2886.
121. M. Corvo, A. M. Lobo, S. Prabhakar, trabalhos não publicados.
122. B. Gigante, Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, **1989**.
123. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4ª Ed., Longman, **1978**, p. 497-499.
124. J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2543-2549.
125. D. Lampe, S. J. Mills, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2899-2906.
126. J. Wagner, P. Vogel, *Tet. Lett.*, **1991**, 32, 3169-3170.
127. Para uma revisão sobre síntese de epóxidos quirais ver P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8885-8927.
128. P. Beak, A. Basha, B. Kokko, D. Loo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6016-6023.
129. G. Boche, H. U. Wagner, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 1591-1592.
130. G. Boche, C. Meier, W. Kleemiß, *Tet. Lett.*, **1988**, 29, 1777-1778.
131. A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5620-5623.

132. J. P. Genet, S. Mallart, C. Greck, E. Piveteau, *Tet. Lett.*, **1991**, 32, 2359-2362.
133. C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1830-1831.
134. V. Bonifácio, A. M. Lobo, S. Prabhakar, Trabalhos não publicados.
135. S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. M. Marques, *Tet. Lett.*, **1982**, 23, 1391-1394.
136. Pereira e Santos observaram decomposição de hidroxamatos num meio orgânico (ver Ref.14 e 99).
137. D. Seebach, R. Häner, *Chem. Lett.*, **1987**, 49-52.
138. A. Padwa, W. Eisenhardt, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2472-2478.
139. G. Boche, F. Bosold, S. Schroder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 973-974.
140. A. M. Lobo, M. M. Marques, S. Prabhakar, H. S. Rzepa, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2925-2927.
141. A.M.Lobo, M.M.Marques, S.Prabhakar, H.S.Rzepa, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, **1985**, 1113-1115.
142. T. C. Pochapsky, P. M. Stone, S. S. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1460-1462.
143. S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science*, **1985**, 229, 23-28.
144. T. Blundell, J. Singh, J. Thornton, *Science*, **1986**, 234, 1005.
145. V. Williams, R. P. Lemieux, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1927-1933.
146. C. Hunter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1584-1586.
147. C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525-5534.
148. W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4768-4774.
149. V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 939-957.
150. G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 803-822.
151. M. Bonchio, T. Carofiglio, F. Di Furia, R. Fornasier, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5986-5988.
152. S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6047-6049.
153. C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 12, Pergamon, **1994**, p.13-14.
154. S. Itsuno, M. Sasaki, S. Kuroda, K. Ito, *Tet. Asym.*, **1995**, 6, 1507-1510.
155. S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8797-8798.
156. P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3231-3239.
157. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Londres, **1965**.
158. W. C. Still, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923-2924
159. E. Stahl, *Thin-Layer Chromatography - A Laboratory Handbook*, Academic Press, Londres, **1965**.
160. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4ª Ed., Longman, **1978**, p.

-
- 722-723.
161. O.Meth-Cohn, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, **1986**, 695-697.
 162. J.Blake, J.R.Tretter, G.J.Juhasz, W.Bon throne, H.Rapoport, *J.Amer.Chem.Soc.*, **1966**, 88, 4061-4068.
 163. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. I, 2^a Ed., 1941, John Wiley & Sons, Inc., p. 80-81.
 164. Para uma revisão sobre determinação de excessos enantioméricos por espectroscopia de RMN ver D. Parker, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1441-1457.
 165. D. A. Skoog, *Principles of Instrumental Analysis*, Saunders College Publishing, 3^a Ed., **1985**, p. 748.

O presente trabalho encontra-se parcialmente publicado em:

J. Aires-de-Sousa, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 3183-3186.