



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LARA MADEIRA FLORES

**FOTOCATÁLISE ASSIMÉTRICA APLICADA À SÍNTESE FORMAL DO
MEDICAMENTO BRIVARACETAM**

Florianópolis
2022

Lara Madeira Flores

**FOTOCATÁLISE ASSIMÉTRICA APLICADA À SÍNTESE FORMAL DO
MEDICAMENTO BRIVARACETAM**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis
Coorientador: Dr. Marcelo Straesser Franco

Lara Madeira Flores

Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis

Dr. Marcelo Straesser Franco

Florianópolis

2022

“Não há nenhuma área do mundo que não deva ser investigada pelos cientistas. Sempre haverá perguntas que ainda não foram respondidas. Geralmente, essas são as perguntas que ainda não foram feitas. **Linus Pauling**”

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente aos meus pais e minha família, por todo apoio e pela oportunidade de estudar em uma universidade pública de qualidade e poder viver toda a experiência que Florianópolis me proporcionou.

Agradecer a todos do LSO, pelos ensinamentos de todos os dias e pelo ambiente incrível de trabalho proporcionado, um agradecimento especial ao Marcelo, meu coorientador, que me deu todo apoio e ensinamentos para fazer esta pesquisa, pela didática, paciência, e pelo companheirismo de todos os dias, eu não poderia ter um coorientador melhor. Também ao meu orientador, Prof. Francisco, que abriu as portas do laboratório para mim e me deu todo suporte durante o ano, por ser sempre solícito e se fazer presente durante esta caminhada.

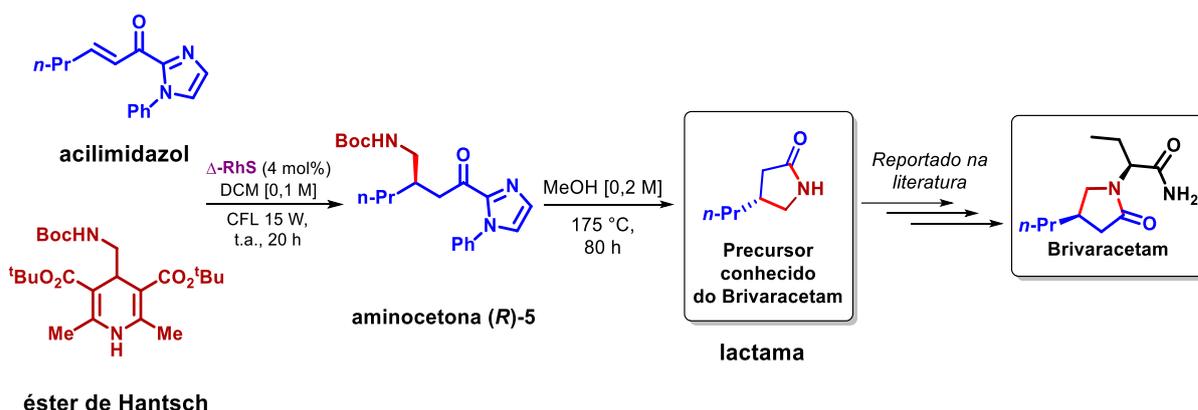
Um agradecimento especial à UFSC, a todos os professores que de alguma forma contribuíram nessa jornada, e aos órgãos de fomento (CNPq, CAPES, FAPESC) por sempre apoiar nós pesquisadores.

E por fim, agradecer aos meus amigos, por passarem por todos esses anos me apoiando, pelas vivências, risadas, sorrisos e parceria de sempre.

Só foi possível graças a todos vocês!

RESUMO

Neste trabalho, apresentamos a síntese formal do fármaco antiepiléptico Brivaracetam. Trata-se de um fármaco quiral, que é comercializado na forma de apenas um estereoisômero. A maior parte das abordagens sintéticas reportadas para este composto envolvem etapas de resolução, uso de auxiliares quirais ou reagentes quirais em quantidade estequiométrica, sendo que o uso de catálise assimétrica ainda permanece muito pouco explorado. Nos estudos aqui apresentados foi realizada a síntese de um composto que foi empregado como intermediário sintético na obtenção de um precursor conhecido do Brivaracetam. A síntese desse composto se deu pela reação entre um acilimidazol α,β -insaturado e um derivado do éster de Hantzsch. Esses materiais de partida foram reagidos sob irradiação de luz visível, empregando uma metodologia previamente adaptada em estudos anteriores realizados no LSO, na qual um complexo de Rh desempenha ambos os papéis de fotocatalisador e ácido de Lewis quiral. Uma vez obtido, o intermediário sintético foi convertido na (*R*)-3-propil-2-pirrolidona, que já é um precursor conhecido do Brivaracetam, caracterizando assim sua síntese formal.

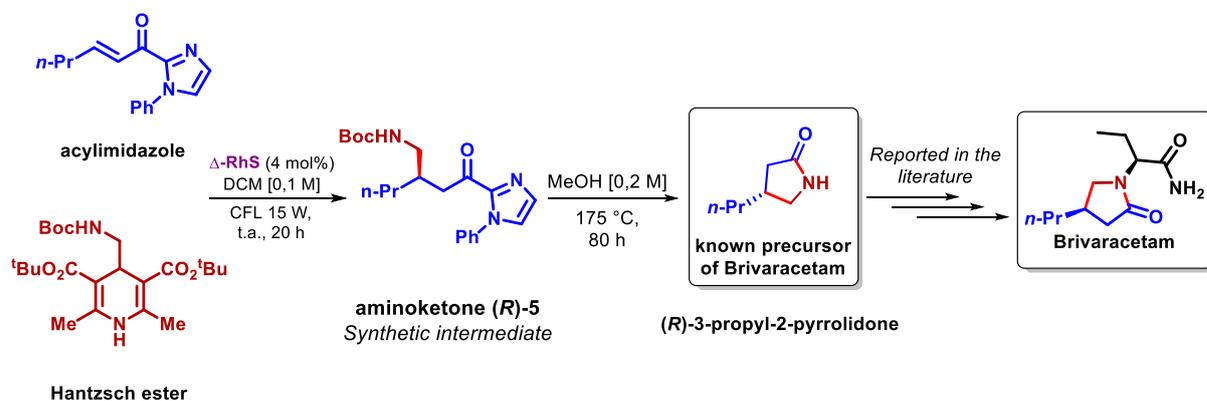


Esquema 1. Síntese formal do Brivaracetam.

Palavras-chave: Fotocatálise assimétrica; Adição conjugada; Brivaracetam.

ABSTRACT

In this work, we present the formal synthesis of the antiepileptic drug Brivaracetam. This API is a chiral compound, which is marketed in the form of only one stereoisomer. Most of the synthetic approaches reported for this compound involves chiral resolution steps, use of chiral auxiliaries or chiral reagents in stoichiometric quantity, while the use of asymmetric catalysis still remains very little explored. The studies presented here report the synthesis of a compound that was used as a synthetic intermediate to obtain a known precursor of Brivaracetam. This compound was synthesized by the reaction between an α,β -unsaturated acylimidazole and a Hantzsch ester derivative. These starting materials were reacted under visible light irradiation, employing a methodology adapted from previous studies carried out in LSO, in which an Rh complex plays both roles of photocatalyst and chiral Lewis acid. Once obtained, the synthetic intermediate was converted into (*R*)-3-propyl-2-pyrrolidone, which is an already known precursor of Brivaracetam, thus characterizing its formal synthesis.



Scheme 1. Formal synthesis of Brivaracetam.

Keywords: Asymmetric Photocatalysis; Conjugate Addition; Brivaracetam

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estruturas do Levetiracetam (LEV) e do Brivaracetam (BRV).....	13
FIGURA 2. Estrutura da Talidomida.....	16
FIGURA 3. Sistema utilizado para realização da reação fotoquímica.....	23
FIGURA 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3	37
FIGURA 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3	38
FIGURA 6. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 4	40
FIGURA 7. Espectro de RMN de ^1H (50 MHz, CDCl_3) do composto 4	41
FIGURA 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 5	43
FIGURA 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 5	44
FIGURA 10. Espectro de HRMS do composto (<i>R</i>)- 5	44
FIGURA 11. Cromatograma de HPLC da separação dos enantiômeros da aminocetona racêmico 5 (A) e quiral (<i>R</i>)- 5 (B).	45
FIGURA 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 6	48
FIGURA 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 6	49
FIGURA 14. Cromatograma de HPLC da separação dos enantiômeros da lactama racêmica 6 (A) e quiral (<i>R</i>)- 6 (B).....	50

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 2. Formação do anel pirrolidona para a formação do brivaracetam. Adaptado de UCB S.A.....	17
ESQUEMA 3. A) Fotocatálise Assimétrica Primária B) Fotocatálise Assimétrica Secundária. cat-sub= substrato ligado ao catalisador; cat-int= intermediário reativo ligado ao catalisador; cat-prod= produto ligado ao catalisador; co-sub= co-substrato cat= catalisador.....	19
ESQUEMA 4. A) Método assimétrico de adição conjugada de radicais α -amino reportado por Meggers <i>et al.</i> B) Síntese de derivados β -substituídos de GABA.....	20
ESQUEMA 5. Método no qual o complexo de Rh desempenha o papel de ácido de Lewis quiral e fotocatalisador.....	21
ESQUEMA 6. Síntese do 1-bromo-4-(<i>terc</i> -butil)-2-nitrobenzeno 1	25
ESQUEMA 7. Síntese do ligante 5- <i>terc</i> -butil-2-fenilbenzotiazol 2	26
ESQUEMA 8. Síntese do catalisador racêmico <i>rac</i> -RhS.....	27
ESQUEMA 9. Processo para resolução do racemato <i>rac</i> -RhS.....	28
ESQUEMA 10. Síntese do 1(<i>E</i>)-1-(1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)hex-2-en-1-ona 3	29
ESQUEMA 11. Síntese de éster de Hantzsch 4	30
ESQUEMA 12. Síntese da aminocetona (<i>R</i>)-5.....	31
ESQUEMA 13. <i>Scale-up</i> da reação para síntese da aminocetona (<i>R</i>)-5.....	32
ESQUEMA 14. Síntese da lactama (<i>R</i>)-6 através da reação de metanólise de (<i>R</i>)-5.....	32
ESQUEMA 15. Síntese do ligante 5- <i>terc</i> -butil-2-fenilbenzotiazol 2	33
ESQUEMA 16. Mecanismo da reação de olefinação de Wittig com formação do alceno de configuração <i>E</i>	36
ESQUEMA 17. Modelo de indução assimétrica e proposta de mecanismo de reação empregando catalisador Δ -RhS.....	46
ESQUEMA 18. A) planejamento original para conversão de (<i>R</i>)-5 em (<i>R</i>)-6. B) Conversão de (<i>R</i>)-5 em (<i>R</i>)-6 empregando o método descrito por Morimoto & Takashi Ohshima seguido por reação de desproteção e ciclização <i>one-pot</i>	47
ESQUEMA 19. Síntese da lactama (<i>R</i>)-6 através da reação de metanólise de (<i>R</i>)-5.....	48
ESQUEMA 20. Conversão de (R)-6 no Brivaracetam, reportada por Surtees.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AED – Medicamentos antiepilépticos, do inglês, *antiepileptic drugs*

AcOEt – Acetato de etila

BRV – Brivaracetam

CCD – Cromatografia em camada delgada

CC – Coluna Cromatográfica

DCM – Diclorometano

DRE – Epilepsia resistente à medicação, do inglês, *drug-resistant epilepsy*

Equiv. – Equivalente

Et₂O – Éter etílico

HPLC – Cromatografia líquida de alta performance, do inglês, *high performance liquid chromatography*

LEV – Levetiractam

ACN – Acetonitrila ou cianeto de metila

PES – Substâncias enantiomericamente puras, do inglês, *pure enantiomeric substances*

R.e – Razão enantiomérica

SV2A – Glicoproteína da vesícula sináptica, do inglês, *synaptic vesicle protein 2A*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Epilepsia.....	13
2.2 Química Medicinal.....	14
2.3 Síntese Orgânica.....	14
2.3.1 Síntese Enantiosseletivas de Fármacos.....	15
2.3.2 Sínteses do Brivaracetam.....	17
2.4 Catálise Assimétrica.....	17
2.5 Fotocatálise Assimétrica.....	18
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivo Específico.....	21
4. METODOLOGIA	22
4.2 Materiais e Reagentes.....	22
4.2 Purificação dos compostos sintetizados.....	23
4.3 Caracterização e identificação dos compostos sintetizados.....	23
4.3.1 <i>Cromatografia líquida de alta eficiência</i>	24
4.3.2 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i>	24
4.3.3 <i>Espectrometria de massas de alta resolução</i>	24
4.4 Procedimentos sintéticos.....	24
4.4.1 <i>Síntese do 1-bromo-4-(terc-butil)-2-nitrobenzeno</i>	24
4.4.2 <i>Síntese do ligante 5-terc-butil-2-fenilbenzotiazol</i>	25
4.4.3 <i>Síntese do catalisador racêmico RhS</i>	26
4.4.4 <i>Resolução do catalisador racêmico e obtenção dos Enantiômeros Δ e Λ</i>	27
4.4.5 <i>Síntese do (E)-1-(1-Fenil-1H-imidazol-2-il)hex-2-en-1-ona</i>	28
4.4.6 <i>Síntese do éster de Hantzsch</i>	29
4.4.7 <i>Síntese da aminocetona (R)-5</i>	31
4.4.8 <i>Scale up da síntese da aminocetona (R)-5</i>	31
4.4.9 <i>Síntese da (R)-4-propilpirrolidin-2-ona - (R)-6</i>	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	32
5.1 Síntese do Catalisador Racêmico RhS.....	32
5.2 Resolução do catalisador racêmico e obtenção dos Enantiômeros Δ e Λ ...34	34

5.3 Síntese do acilimidazol α,β -insaturado.....	35
5.4 Síntese do éster de Hantzsch.....	38
5.5 Síntese da aminocetona (R)-5 e <i>scale-up</i> da reação.....	40
5.5.1 Síntese de (R)-5 em pequena escala.....	40
5.5.2 Caracterização da aminocetona (R)-5.....	41
5.5.3 Mecanismo da reação e estereoquímica do produto (R)-5.....	45
5.6 Conversão da aminocetona (R)-5 na lactama (R)-6.....	45
5.7 Síntese formal do Brivaracetam.....	50
6. CONCLUSÃO.....	50
7. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	51
8. REFERÊNCIAS.....	54

1. INTRODUÇÃO

Em 1961, a ingestão do fármaco Talidomida, em sua forma racêmica, por gestantes, ocasionou o nascimento de 12.000 crianças deformadas dando início ao que ficou conhecido como “O desastre da Talidomida”. Este evento mostrou de forma dramática o perigo que a comercialização de uma mistura racêmica pode ocasionar, uma vez que, evidenciou-se que o isômero *R* da talidomida tem propriedades sedativas e hipnóticas, enquanto que o isômero *S* possui propriedades teratogênicas.

Desde então, novas rotas enantiosseletivas vem sendo estabelecidas durante os últimos anos visando a preparação de substâncias enantiomericamente puras, devido à sua importância em indústrias farmoquímicas. Essa relação entre atividade biológica e o estereoisomerismo se dá devido a maioria dos receptores biológicos serem sistemas proteicos, dando aos organismos vivos a característica de um ambiente quiral. Como é de conhecimento, em muitos casos, a atividade farmacológica está restrita a um dos enantiômeros enquanto que o outro pode ser responsável por reações adversas.

Atualmente a epilepsia atinge mais de 50 milhões de pessoas, sendo uma das doenças neurológicas mais comuns do mundo, afetando pessoas de todas as idades. Desenvolvido e comercializado pela UCB Pharma com o nome de Briviact[®], o Brivaracetam, em destaque, o estereoisômero (o composto 2*S*,4*R*) se destaca em termos de atividade anticonvulsante devido a sua alta afinidade pela proteína 2A da vesícula sináptica, um dos principais alvos terapêuticos envolvidos na busca por novos antiepilépticos.

Até onde se sabe, existem atualmente apenas três rotas de síntese do brivaracetam baseadas no uso de catálise assimétrica, sendo que apenas uma delas, reportada em 2019 pela Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd, faz uso de luz visível. Sendo assim, impulsionada pela crescente busca de por novos métodos sintéticos que permitam acessar substâncias enantiomericamente puras e de grande relevância, neste projeto de pesquisa foram realizados estudos fotocatalíticos para a síntese enantiosseletiva de um precursor sintético avançado do medicamento antiepiléptico Brivaracetam.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epilepsia

Epilepsia é a condição de convulsões recorrentes e não provocadas, cada uma refletindo disfunção cerebral que tem inúmeras causas, atingindo cerca de mais de 50 milhões de pessoas, tornando-se uma das doenças neurológicas mais comuns em todo o mundo.¹ Avanços em genética, eletrofisiologia e neuroimagem possibilitaram a capacidade de diferenciar, diagnosticar e tratar indivíduos com epilepsia,² contudo, infelizmente a maioria dos medicamentos antiepilépticos (AED – *antiepileptic drugs*) inicialmente aprovados não se mostram tão eficazes e cerca de 40% dos pacientes não respondem bem aos medicamentos convencionais utilizados no combate.³

O primeiro medicamento eficaz, Levetiracetam (LEV) (Figura 1), foi aprovado no ano de 2000 para o tratamento de adultos e uma análise geral revelou que, nas últimas 3 décadas, mais de 30% dos pacientes não conseguiram se livrar de convulsões prolongadas após o tratamento, levando a uma condição denominada de *drug-resistant epilepsy* (DRE),⁴ que pode ser traduzido como “epilepsia resistente à medicação”. Por esta razão, existe uma forte busca por novos fármacos antiepilépticos (AEDs) que sejam ativos contra a DRE.

Em 2004, o Brivaracetam (BRV) (Figura 1) foi introduzido como um AED, e segundo Brandt, C. *et al.*⁵ em 2016 a União Europeia e os Estados Unidos aprovaram o seu uso para o tratamento de pessoas com crises epiléticas e idade igual ou superior a 16 anos.⁶

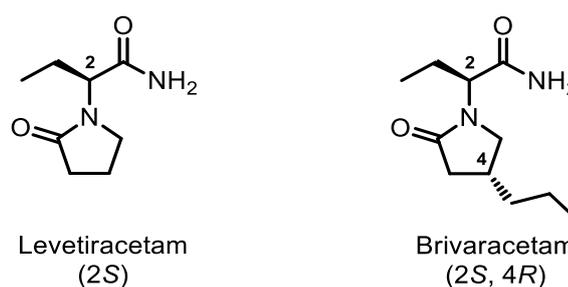


Figura 1. Estruturas do Levetiracetam (LEV) e do Brivaracetam (BRV).

No caso do LEV, apenas o enantiômero S é utilizado no tratamento da epilepsia, pois este estereoisômero apresenta uma afinidade muito maior pela SV2A do que o composto de configuração R.⁷ Em algumas regiões do cérebro o enantiômero S chega a ser 1000 vezes mais potente do que seu congênere de configuração oposta.⁸ A única diferença estrutural entre o LEV e o BRV é a presença do grupo *n*-propil na

posição 4 do anel pirrolidona. Assim como ocorre com o LEV, um dos estereoisômeros do BRV (o composto 2*S*,4*R*) se destaca em termos de atividade anticonvulsante, uma vez que o mesmo apresenta 13 vezes mais afinidade para a glicoproteína da vesícula sináptica (*synaptic vesicle protein 2A – SV2A*), do que o Levetiracetam.⁹

2.2. Química Medicinal

A área de conhecimento utilizada no planejamento e desenvolvimento de fármacos é conhecida como Química Medicinal. Trata-se de uma área multidisciplinar que requer o uso de diferentes expertises como: i) a síntese ou modificação molecular de substâncias; ii) o isolamento de princípios ativos naturais de plantas, animais e minerais; iii) a compreensão em nível molecular de processos farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos, permitindo a proposição de novas entidades de interesse.¹⁰

Muitos pesquisadores baseiam-se na relação estrutura química e atividade biológica dos fármacos para desenvolver moléculas com alta seletividade, visando obter compostos que poderão ser utilizados como medicamentos futuramente para combater diversas doenças, ou até mesmo na obtenção de híbridos moleculares que possuam uma maior absorção e com menos efeitos adversos para a saúde dos pacientes.¹¹

O desenvolvimento e o sucesso nessa área, requer não só o conhecimento restrito a uma determinada área científica, mas sim, num grande espaço multidisciplinar que engloba conhecimentos, por exemplo, em biofísica, biologia molecular, bioquímica, fisiologia, matemática, neurobiologia, patologia e as áreas da química biológica, química inorgânica, química orgânica, química quântica e a físico-química.¹² Dito isso, a química medicinal está envolvida desde o início do processo, ou seja, a invenção e descoberta até a observação do mecanismo de ação e síntese dos compostos candidatos a fármacos que apresentam um potencial ativo.

2.3. Síntese Orgânica

A síntese orgânica é um campo da química orgânica responsável pela construção e criação de moléculas orgânicas mais complexas a partir de compostos simples. Historicamente, como marco de seu nascimento e fundamental no desenvolvimento da química orgânica, temos a síntese da uréia por Frederich Wöhler em 1828, a partir do cianato de amônio e a síntese do corante mauveína por William H. Perkin em 1856,

ambos feitos ao acaso. O feito de Wöhler além de marcar o fim da teoria da força vital, traz também o nascimento da Química Orgânica Sintética como ramo da Química Orgânica, já o feito de Perkin, abriu caminho para o desenvolvimento racional e científico da Química Medicinal, estabelecendo uma forte associação entre Química Orgânica e Química Medicinal, que permanece até os dias de hoje.¹³

O grande avanço da síntese orgânica se deu na segunda metade do século XX devido a descoberta de novas reações, como, reações de formação da ligação C-C e o desenvolvimento de reagentes organometálicos de metais de transição.

Podemos destacar alguns períodos marcantes ao longo dos anos, como: i) década de 50, o período das sínteses totais orientadas pela estrutura, ii) década de 60, o início do uso de estratégias de síntese e conceitos de planejamento sintético, além do desenvolvimento de metais de transição contendo ligantes quirais para catálise de processos enantiosseletivos, iii) década de 70, o desenvolvimento de metodologias e estratégias de sínteses biomiméticas e os primeiros auxiliares quirais, iv) década de 80, o desenvolvimento de reações enantiosseletivas envolvendo catalisadores quirais que resultou no Prêmio Nobel para os químicos K. Barry Sharpless, Ryoji Noyori, William S. Knowles, pioneiros da catalise assimétrica, e v) década de 90, ainda com a síntese assimétrica de estruturas orgânicas com alta complexidade estrutural, como a palitoxina. A ampliação do conhecimento da estrutura do sítio ativo de proteínas receptoras e enzimas, associado ao desenvolvimento de novas metodologias fortaleceu a relação estratégica da bioquímica com a química orgânica sintética.¹⁴

Com todos esses avanços da síntese orgânica, os produtos sintéticos começaram a se destacar em relação aos produtos naturais em diversos setores industriais, com ênfase no setor farmacêutico, por exemplo, que predomina atualmente o uso de insumos sintéticos, enquanto que o uso de produtos naturais predominou na primeira metade do século passado.

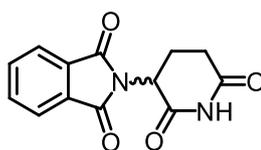
2.3.1. Síntese Enantiosseletiva de Fármacos

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (79%) eram de origem sintética, os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de origem natural ou semissintética.¹⁵ Esse ramo da síntese orgânica, além de racionalizar uma sequência de etapas sintéticas visando

obter os melhores rendimentos possíveis, foca principalmente na obtenção de moléculas com elevado grau de pureza ótica e à escala da reação.

Uma busca na literatura publicada nos últimos anos em revistas científicas de química orgânica e química farmacêutica mostrou, tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial, um crescente interesse por substâncias enantiomericamente puras (PES – *pure enantiomeric substances*).¹⁶ Atualmente a maior demanda por PES tem origem no setor farmacêutico, seguida pela indústria de defensivos agrícolas, uma vez que, estes segmentos industriais usam principalmente matérias-primas de origem sintética. A motivação desta demanda está intrinsecamente ligada ao número crescente de estudos relacionando propriedades biológicas com quiralidade molecular.

O desastre ocorrido com a comercialização da talidomida (Figura 2) em 1961 como mistura racêmica é um exemplo que justifica o início do aumento do interesse em moléculas quirais por parte da indústria farmacêutica. Nos últimos anos, alguns medicamentos, antes comercializados na forma de racemato, foram relançados no mercado na forma de apenas um estereoisômero, uma estratégia conhecida como *chiral switch*.¹⁷ Em 1992 o FDA determinou que todos os candidatos à fármacos contendo centros estereogênicos deveriam ter cada um de seus estereoisômeros avaliados separadamente em termos de atividades terapêuticas e toxicidade.¹⁸



Talidomida

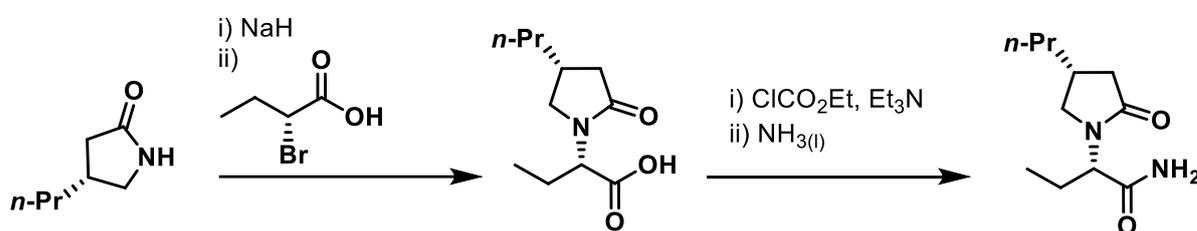
Figura 2. Estrutura da Talidomida

Desde então, tem havido um aumento no número de fármacos aprovados na forma de apenas um estereoisômero e um decréscimo no número de aprovações de racematos.^{19,20,21} Atualmente, metodologias de síntese assimétrica oferecem a possibilidade de se obter misturas majoritariamente enriquecidas em um dos enantiômeros, a partir de compostos aquirais. Dessa forma, todo o material aquiral pode, a princípio, ser convertido no estereoisômero de interesse.

2.3.2. Sínteses do Brivaracetam

Para a síntese do brivaracetam, várias rotas sintéticas diferentes foram exploradas e um número considerável de estudos de literatura foi posteriormente publicado. Entretanto, a maior parte dessas rotas emprega etapas de resolução quiral, uso de auxiliares quirais, *chiral pools* ou até mesmo reagentes quirais em quantidade estequiométrica, sendo que o uso de catálise assimétrica permanece muito pouco explorado. Um dos principais desafios relacionados à síntese do Brivaracetam centra-se no controle estereoquímico da instalação do centro quiral do anel pirrolidona, sendo a maior parte das rotas de síntese já descritas envolvendo etapas de resolução quiral.^{6,22}

Existem abordagens que levam a formação do anel pirrolidona, ou análogos como a butirolactona, antes de chegar ao fármaco final, como a rota sintética publicada por Kenda *et al.*,²³ que tem como início a formação do anel butirolactona, e o protocolo publicado pela UCB S.A., Brussels²⁴, que passa pelo anel pirrolidona para a formação do brivaracetam. (Esquema 2)



Esquema 2. Formação do anel pirrolidona para a formação do brivaracetam. Adaptado de UCB S.A.²⁴

Nota-se, portanto, que um dos caminhos para se desenvolver novas rotas de síntese para o Brivaracetam consiste em empregar abordagens sintéticas que permitam acessar o anel 3-propol-2-pirrolidona de forma estereocontrolada.

2.4. Catálise Assimétrica

Uma das abordagens mais interessantes e explorada no cenário da síntese assimétrica moderna é a catálise assimétrica. As vantagens dessa abordagem consistem no uso de um catalisador quiral que é empregado em pequenas quantidades e atua apenas na etapa-chave do processo.

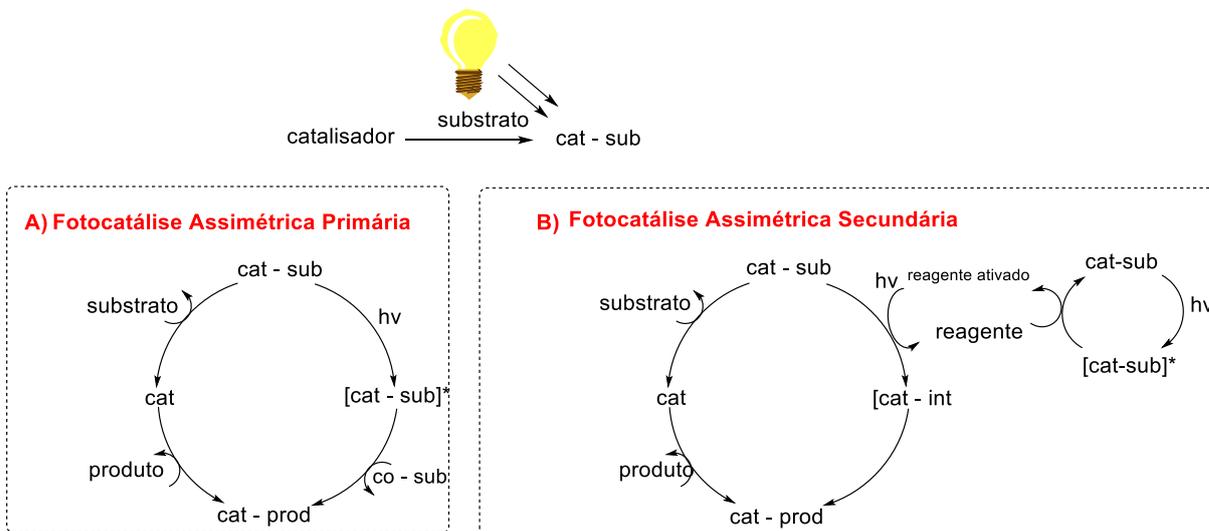
2.5. Fotocatálise Assimétrica

Durante a última década, um dos tópicos em evidência no campo da síntese orgânica é o uso de luz visível para promover reações.^{25,26,27} Grande parte do interesse nesta área se deve à possibilidade de promover reações de maneira limpa, eficiente e sustentável. Por outro lado, a catálise assimétrica representa um método econômico para atender à crescente demanda por compostos enantioenriquecidos nas indústrias química e farmacêutica. No entanto, combinar a fotoquímica com a catálise assimétrica apresenta algumas dificuldades em suprimir as reações racêmicas de *background* e impulsionar uma indução assimétrica com intermediários altamente reativos, como radicais, íons radicais e espécies fotoexcitadas.

A maioria das estratégias em fotocatálise assimétrica baseia-se em uma dupla catálise, a qual consiste num fotocatalisador aquiral que é responsável por converter energia luminosa em energia química, gerando as espécies reativas necessárias ao processo e um catalisador quiral que permite a formação de ligações químicas de maneira estereocontrolada. Idealmente, o ciclo fotocatalítico e a catálise assimétrica seriam executadas por um único catalisador, a fim de melhorar a eficiência do processo. Neste modelo, a ligação do substrato ao catalisador não apenas ativa quimicamente o substrato em direção a uma conversão química, mas em muitos casos também fornecem as espécies fotoativas formadas *in situ* para executar a fotocatálise assimétrica primária ou secundária.²⁸

Na fotocatálise assimétrica secundária a espécie fotoativa não faz parte do ciclo catalítico assimétrico (Esquema 3B). O complexo catalisador-substrato, após absorver um fóton e passar para o estado excitado, interage com a espécie reagente através de um processo de transferência de elétrons ou de energia, gerando então novos intermediários reativos. Esses intermediários reagem com uma outra unidade catalisador-substrato que se encontra no estado fundamental, gerando então o produto de reação, ainda ligado ao catalisador. Por fim, o produto se dissocia do catalisador, completando ciclo catalítico. Já na fotocatálise assimétrica primária (Esquema 3A), o complexo catalisador-substrato fotoexcitado é parte integrante do ciclo catalítico assimétrico. Essa espécie interage com o reagente e leva diretamente a formação do produto, ainda ligado ao catalisador, o qual posteriormente se dissocia e completa o ciclo catalítico. A fotocatálise assimétrica primária tem como vantagem mecanística o fato de que o produto é formado diretamente a partir do estado excitado do complexo catalisador-substrato, enquanto na fotocatálise assimétrica

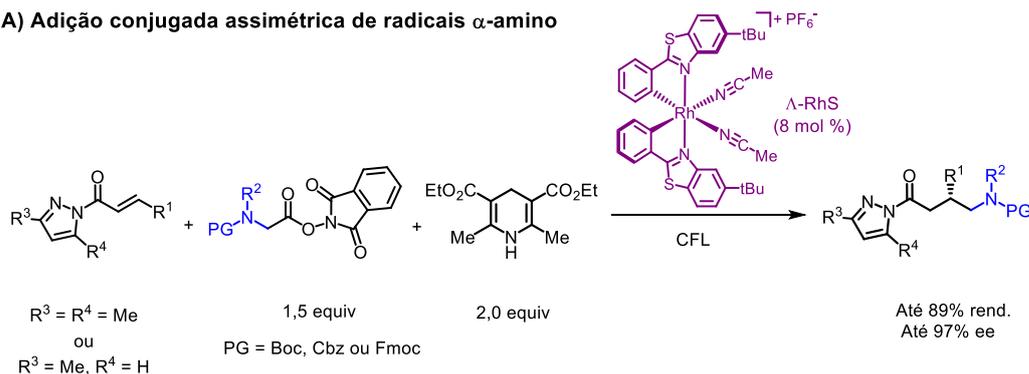
secundária, o complexo catalisador-substrato induz a formação fotoquímica de intermediários reativos, que então impulsionam o ciclo catalítico, mas que também podem interagir com moléculas de substrato fora do ciclo catalítico.



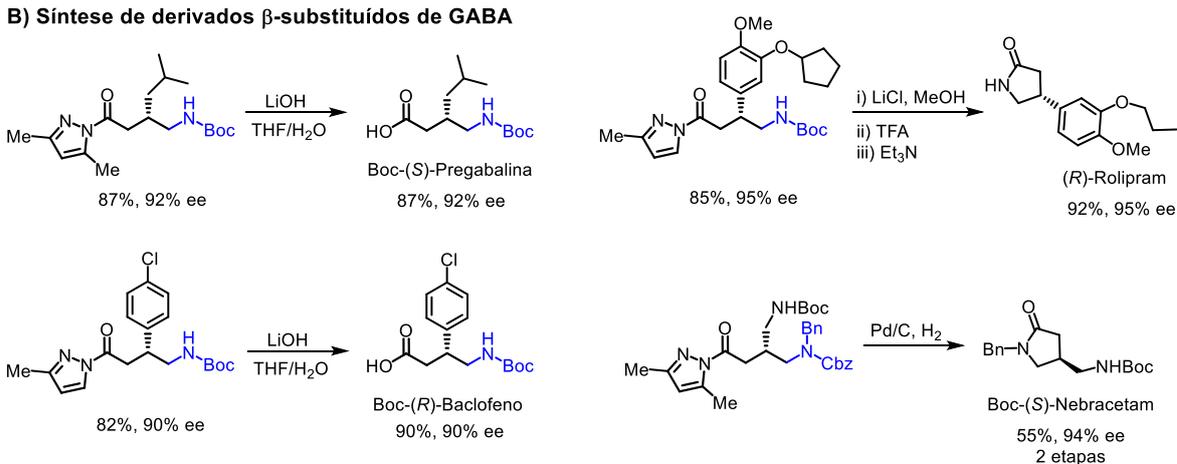
Esquema 3. A) Fotocatálise Assimétrica Primária. B) Fotocatálise Assimétrica Secundária. cat-sub= substrato ligado ao catalisador; cat-int= intermediário reativo ligado ao catalisador; cat-prod= produto ligado ao catalisador; co-sub= co-substrato cat= catalisador

Em 2018 o grupo de Meggers reportou um novo método assimétrico de adição conjugada de radicais α -amino, no qual o controle estereoquímico da reação fica a encargo de um complexo quiral de Rh, o qual desempenha a função de ácido de Lewis (Esquema 4).²⁹ Neste método, a geração dos radicais ocorre a partir da formação de um complexo EDA entre o éster de Hantzsch e os ésteres de *N*-hidroxiftalimida (NHP) (Esquema 4A). A partir desta metodologia, alguns derivados β -substituídos do ácido δ -5-aminobutírico (GABA) foram sintetizados, dentre eles, os fármacos (S)-Pregabalina, (R)-Baclofeno, (R)-Rolipram e (S)-Nebracetam (Esquema 4B).

A) Adição conjugada assimétrica de radicais α -amino



B) Síntese de derivados β -substituídos de GABA

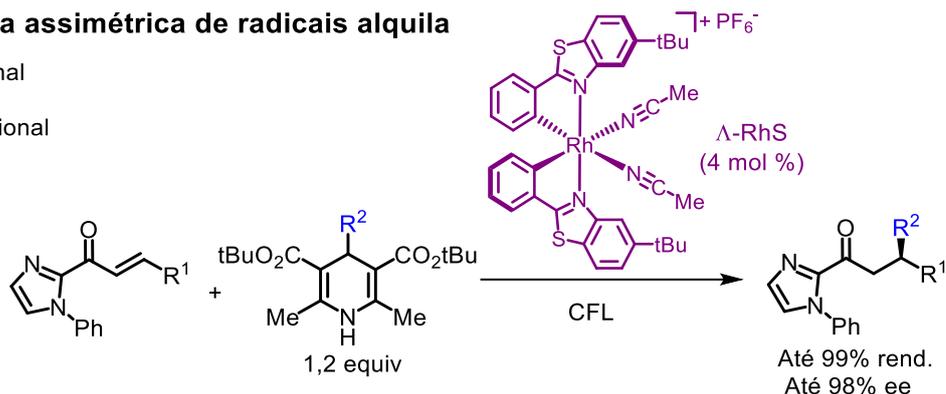


Esquema 4. A) Método assimétrico de adição conjugada de radicais α -amino reportado por Meggers *et al.* B) Síntese de derivados β -substituídos de GABA.²⁹

Mais tarde no mesmo ano, o grupo reportou outro protocolo de adição conjugada assimétrica, no qual o mesmo complexo de Ródio agora desempenha dois papéis, o de ácido de Lewis quiral e o de fotocatalisador.³⁰ Este método emprega um número menor de componentes reacionais em comparação ao primeiro, pois os radicais são gerados a partir de derivados de éster de Hantzsch, eliminando a necessidade dos ésteres de NHP (Esquema 5). Vale ressaltar também que este protocolo não se limita apenas a radicais α -N, de modo que grupos benzílicos, alquílicos e α -O também podem ser adicionados.

Adição conjugada assimétrica de radicais alquila

- Catalisador bifuncional
- Escopo abrangente
- Simplicidade operacional



Esquema 5. Método no qual o complexo de Ródio desempenha o papel de ácido de Lewis quiral e fotocatalisador.

Sendo assim, a interface fotoquímica ativada por luz visível com catálise assimétrica oferece, portanto, novas oportunidades para o desenvolvimento de métodos sintéticos para a síntese eficiente de moléculas quirais não racêmicas. Além do mais, o custo e os fatores ambientais, em comparação com as reações químicas induzidas por luz UV, não ocorrem na ativação por luz visível, que também contorna os problemas associados à fotodegradação UV e elimina a necessidade de equipamentos especializados, além do que, a evolução das tecnologias LED tem possibilitado irradiações em comprimentos de onda variados, de alta potência, com baixa dissipação de calor e com grande economia de energia, tornando as reações fotoquímicas e fotocatalisadas muito mais atrativas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho está centrado no desenvolvimento de uma nova rota sintética enantiosseletiva para a obtenção (*R*)-3-propil-2-pirrolidona, precursor do Brivaracetam.

3.2. Objetivos Específicos

- i. Sintetizar o catalisador **RhS** em sua forma racêmica.
- ii. Realizar a resolução do catalisador racêmico para obter os enantiômeros Δ e Λ deste catalisador.
- iii. Utilizar a metodologia fotocatalítica assimétrica desenvolvida por Assis & Meggers, e adaptada no LSO, para produzir um composto que possa ser convertido na lactama (*R*)-3-propil-2-pirrolidona.
- iv. Empregar esse composto na síntese da lactama (*R*)-3-propil-2-pirrolidona.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais e Reagentes

Os solventes, reagentes, gases e materiais utilizados nas sínteses e análises foram obtidos de fontes comerciais como Sigma Aldrich, Merk, Quimidrol, entre outros. Solventes de grau técnico foram purificados por destilação antes do uso (hexano, acetato de etila, diclorometano e metanol), solventes de qualidade PA foram usados sem purificação adicional.

As reações foram realizadas em frascos de vidro de borossilicato em formato esférico ou tubular, contendo junta esmerilhada para adição/remoção de material, ou em tubos de Schlenk. Todas as reações foram realizadas sob agitação com uso de barra magnética recoberta por teflon. Quando necessário, as reações foram aquecidas com auxílio de chapa aquecedora e banho de óleo de silicone. As reações fotoquímicas foram conduzidas sob irradiação de luz branca (lâmpada CFL 15W), em um sistema adaptado como mostrado abaixo (Figura 3).



Figura 3. Sistema utilizado para realização da reação fotoquímica.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de folha de alumínio recobertas com camada fina de sílica-gel e contendo revelador fluorescente para visualização em luz ultravioleta.

4.2. Purificação dos compostos sintetizados

As extrações, quando necessárias, foram realizadas por extração líquido-líquido em funil de separação. Após separação, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio

anidro (Na_2SO_4), filtrada através de papel filtro e o solvente orgânico removido em rotaevaporador sob pressão reduzida a 40 °C.

A purificação dos compostos sintetizados foi realizada, principalmente, através de cromatografia *flash* em coluna (CC), utilizando sílica gel (MACHEREY-NAGEL, tamanho de partícula de 270-400 mesh) como fase estacionária. O diâmetro da coluna foi escolhido de acordo com a quantidade de material a ser purificado e perfil de separação da amostra, segundo o artigo referenciado.³¹ O eluente utilizado na purificação por CC foi selecionado conforme o caso, utilizando-se principalmente misturas de acetato de etila, hexano, diclorometano, acetonitrila ou metanol.

4.3. Caracterização e identificação dos compostos sintetizados

Os compostos sintetizados foram caracterizados e identificados através de análises por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), e espectroscopia de ressonância magnética (RMN) realizadas em equipamentos disponíveis na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

4.3.1. Cromatografia líquida de alta eficiência

As razões enantioméricas (r.e.) foram determinadas por análise em um cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) Shimadzu UFLC Prominence 20-A, empregando uma coluna analítica quiral Daicel Chiralpak IG-3 (150 × 4,6 mm d.i.) usando o sistema de solvente isocrático n-hexano/etanol como fase móvel. A temperatura da coluna foi de 25 °C e a absorção de UV foi medida a 210 ou 278 nm.

4.3.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

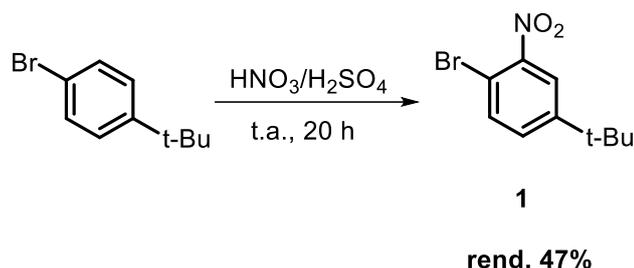
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) foram registrados em um espectrômetro da marca Bruker, modelos AVANCDE DRX 200 MHz ou AVANCDE DRX 400 MHz. Os espectros foram obtidos a partir de soluções das amostras em clorofórmio deuterado (CDCl_3), utilizando-se tetrametilsilano (TMS) 0,01% v/v como referência interna ($\delta = 0,00$ ppm). Os dados são reportados como: deslocamento químico (δ , em ppm), multiplicidade, constante de acoplamento (J , em Hertz) e intensidade integrada.

4.3.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram registrados em um espectrômetro de massa Bruker microTOF-Q II usando por eletrospray (ESI) no modo de íon positivo (+).

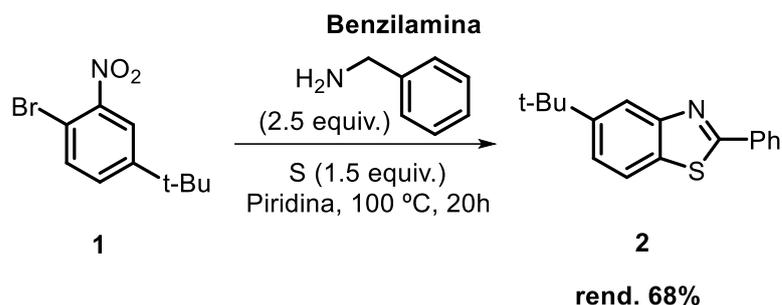
4.4. Procedimentos sintéticos

4.4.1. Síntese do 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenzeno (1)



Esquema 6. Síntese do 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenzeno **1**.

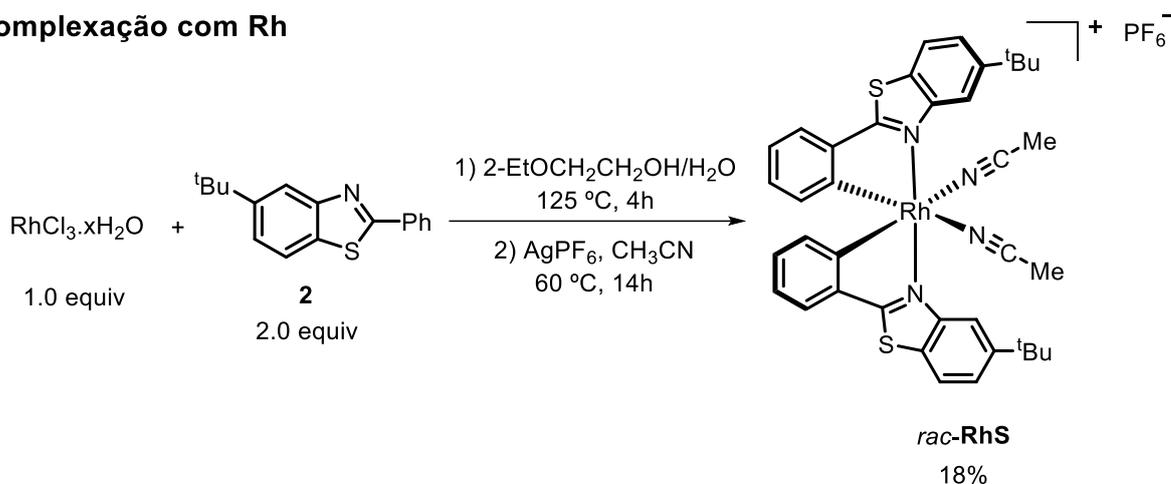
Em um balão de uma boca de 25 mL, foram adicionados 1,3 mL de ácido nítrico (20,0 mmol, 1 equiv.) e colocado em banho de gelo sob agitação magnética, em seguida, com o uso de uma seringa foram adicionados, cuidadosamente, 1,8 mL (33 mmol, 1,65 equiv.) de ácido sulfúrico concentrado e 3,46 mL (20,0 mmol, 1 equiv.) de 4-bromo-*terc*-butilbenzeno. Após a adição o balão foi selado com um septo de borracha e deixado em temperatura ambiente sob agitação por 20 horas. A solução foi então vertida cuidadosamente à uma mistura de água e gelo, em um béquer de 200 mL e transferida para um funil de separação, no qual a fase aquosa foi lavada três vezes com éter etílico (Et₂O, 3 x 30 mL) e a fase orgânica de interesse foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e posteriormente, concentrada sob vácuo a 40 °C. Após purificação por CC com sílica gel, empregando sistema de eluição em gradiente de solvente Hex:AcOEt (100:0–97:3), foi obtido o produto **1** como um óleo amarelo (2,43 g, rend. 47%) que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³²

4.4.2. Síntese do ligante 5-*terc*-butil-2-fenilbenzotiazol (**2**)**Esquema 7.** Síntese do ligante 5-*terc*-butil-2-fenilbenzotiazol **2**.

Em um balão de 25 mL foram adicionados 384,8 mg de enxofre elementar (12,0 mmol, 1,5 equiv.), 2,06 g do composto **1** (8,0 mmol, 1 equiv.) e 2,16 mL de benzilamina (20,0 mmol, 2,5 equiv.). Em seguida, o balão foi selado com um septo de borracha e levado ao alto vácuo para remoção do ar atmosférico, seguido de preenchimento $\text{N}_2(\text{g})$. Por último, foi adicionado 1,6 mL de piridina e a solução reacional foi mantida sob agitação por 20 horas em um banho à 100 °C. A mistura foi resfriada à 25 °C e então vertida em um béquer de 200 mL contendo uma solução aquosa de ácido clorídrico (2 M). A mistura foi transferida para um funil de separação no qual a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (AcOEt, 3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e posteriormente concentrada sob vácuo a 40 °C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, empregando sistema isocrático de solvente Hex:AcOEt (97:3). Desse modo, foi obtido o ligante 5-*terc*-butil-2-fenilbenzotiazol (**2**) como um sólido amarelo pálido (1,458 g, rend. 68%) que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³²

4.4.3. Síntese do Catalisador Racêmico *rac-RhS*

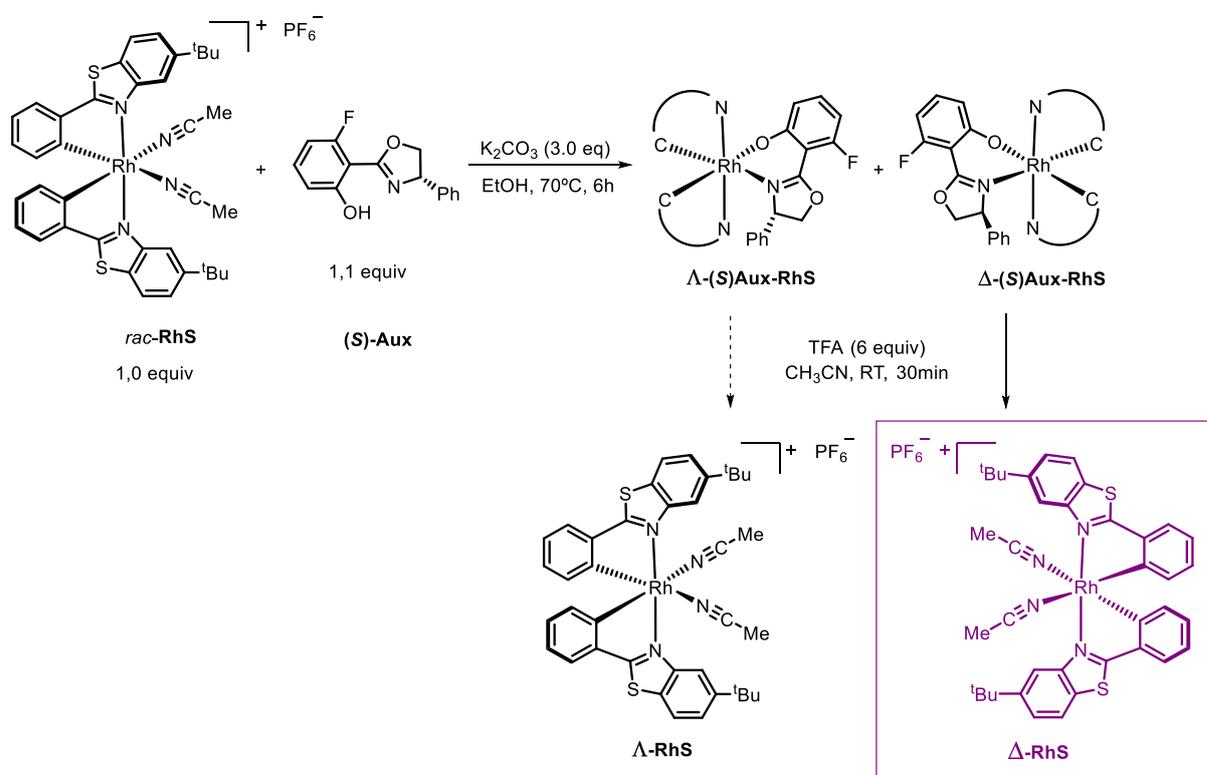
Complexação com Rh

Esquema 8. Síntese do catalisador racêmico *rac-RhS*.

Em um balão de duas bocas de 50 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 271 mg de $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mmol, 1 equiv.) e 535 mg de 5-*tert*-butil-2-fenilbenzotiazol **2** (2,0 mmol, 2 equiv.). Em seguida, o balão foi conectado a um condensador de refluxo e então selado com um septo de borracha.

O sistema foi evacuado utilizando uma bomba de alto vácuo por 3 minutos e em seguida inserido uma atmosfera de N_2 através de uma agulha acoplada num balão obtendo o gás. Por último foram adicionados 15 mL de $\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e 5 mL de H_2O deionizada ao balão através de uma seringa. A solução reacional foi mantida sob agitação por 4 horas em um banho à 125 °C. A mistura foi resfriada a 25 °C e o solvente da foi removido sob vácuo a 80 °C. Após evaporar totalmente o solvente proveniente da primeira etapa, foram adicionados, no mesmo balão, 1,26 g de AgPF_6 e 20 mL/mmol de acetonitrila. A solução reacional foi mantida sob agitação por 14 horas em um banho à 60 °C.

A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica com sílica gel empregando sistema isocrático de solvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (99:1). Assim, foi obtido o catalisador racêmico **rac-RhS** como um sólido amarelo (156 mg, rend. 18%). O produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³²

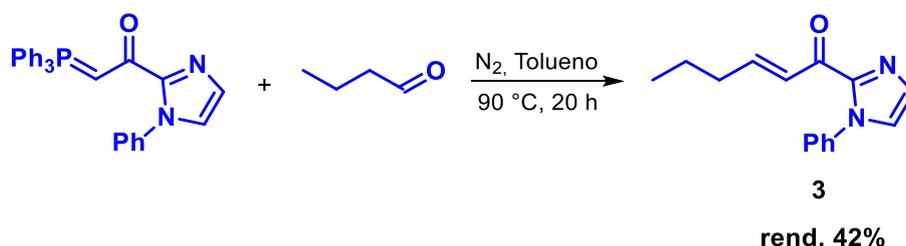
4.4.4. Resolução do catalisador racêmico e obtenção dos enantiômeros Δ e Λ Esquema 9. Processo para resolução do racemato $rac\text{-RhS}$.

Em um balão de uma boca de 100 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 156 mg de $rac\text{-RhS}$ (0,18 mmol, 1 equiv.), 74,6 mg de K_2CO_3 (0,54 mmol, 3 equiv.) e 51,4 g do auxiliar quiral $(S)\text{-Aux}$ (0,2 mmol, 1,1 equiv.). Em seguida, o frasco reacional foi selado com um septo de borracha e, com auxílio de seringa e agulha, foram adicionados 7,2 mL de etanol grau HPLC. A solução reacional foi mantida sob agitação por 6 horas em um banho à 70°C . O balão foi removido do banho de óleo e deixado resfriar até a temperatura ambiente. Após, a solução reacional foi transferida para um tubo de centrifuga, sendo utilizado etanol para transferir todo o resíduo do balão para o tubo. Em seguida, o tubo foi levado para centrifugar por cerca de 5 minutos a aproximadamente 2000 rpm, ao final dos 5 minutos a solução amarela, sobrenadante, foi coletada e transferida para um erlenmeyer. Posteriormente, foram adicionados outros 5 mL de etanol ao mesmo tubo e repetido o processo por mais 7 vezes, até a completa extração do diastereoisômero $\Delta\text{-(S)Aux-RhS}$. A fase etanólica, a qual contém o diastereoisômero $\Delta\text{-(S)Aux-RhS}$, foi concentrada sob vácuo a 40°C .

O produto bruto foi submetido a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando um sistema em gradiente de solvente Hex:AcOEt (95:5–92:8). Por fim, o diastereoisômero **Δ -(S)Aux-RhS** foi obtido como um óleo amarelo. O produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³²

A remoção do auxiliar quiral (**S**)-Aux do diastereoisômero **Δ -(S)-RhS** para obtenção do enantiômero **Δ -RhS** foi realizada da seguinte maneira. Em um balão de 25 mL foram adicionados 75,6 mg do **Δ -(S)-RhS** (0,08 mmol, 1 equiv.), 5 mL de ACN e 73 μL de TFA (0,96 mmol, 12 equiv.). A mistura reacional foi mantida em agitação por mais 30 minutos. Posteriormente, o solvente foi removido sob vácuo a 40 °C e óleo obtido foi purificado por coluna cromatográfica com sílica gel empregando sistema de eluição em gradiente de solvente DCM:ACN (99:1-90:10). O complexo **Δ -RhS** foi obtido na forma de um sólido amarelo com rendimento de 48% (75,6 mg).

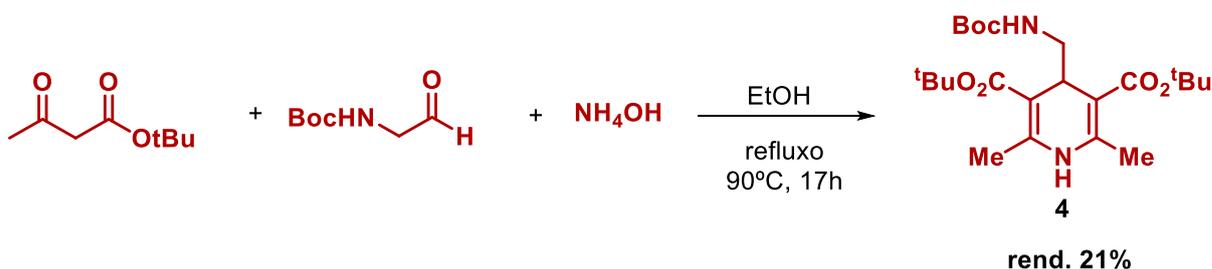
4.4.5. Síntese da (*E*)-1-(1-Fenil-1H-imidazol-2-il)hex-2-en-1-ona (3)



Esquema 10. Síntese do 1(*E*)-1-(1-Fenil-1H-imidazol-2-il)hex-2-en-1-ona **3**.

Em um balão de 50 mL contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado à solução do reagente de Wittig (1,34 g, 3,0 mmol, 1 equiv.) em tolueno (15,0 mL, 5mL/mmol), 0,3 mL de butiraldeído (3,3 mmol, 1,1 equiv.). Em seguida, um condensador foi conectado ao balão e a solução foi mantida em refluxo sob agitação por 24 horas. Ao final desse período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, o solvente removido sob pressão reduzida utilizando um a 40 °C e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, empregando um sistema de eluição em gradiente de solvente Hex:AcOEt (80:20–70:30). Após purificação, foi obtido o composto acilimidazol α,β -insaturado **3** como um sólido amarelo claro (253,4 mg, rend. 42%) que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³³

4.4.6. Síntese do éster de Hantzsch (4)

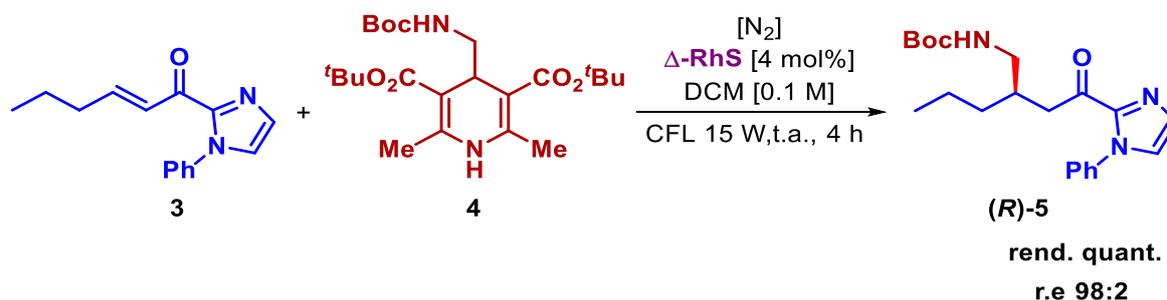


Esquema 11. Síntese de éster de Hantzsch 4.

Em um tubo Schlenk de 20 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 636,7 mg de *N*-Boc-2-aminoacetaldeído (4,0 mmol, 1 equiv.), 1,3 mL de acetoacetato de *tert*-butila (8,00 mmol, 2 equiv.), 1,5 mL de uma solução de amônia 27% (24,0 mmol, 3 equiv.) e 8 mL de etanol absoluto. Por fim, o tubo foi selado e a solução reacional deixada sob aquecimento a 90 °C por 17 horas.

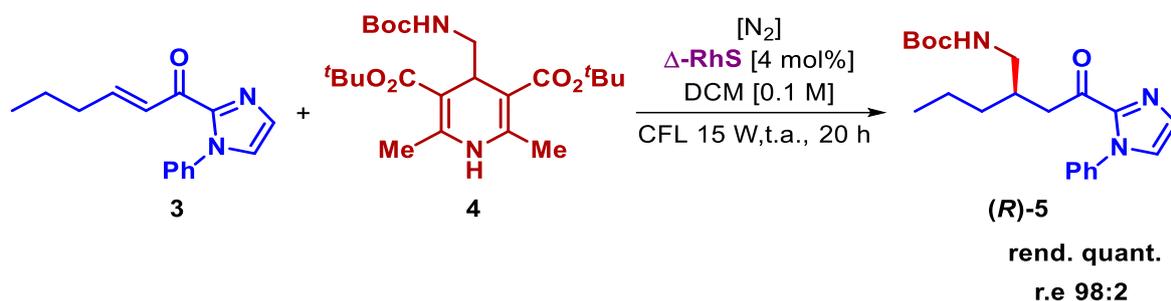
A solução foi então resfriada até à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida utilizando a 40 °C. Depois de seco, o resíduo foi transferido para um funil de separação, no qual se adicionou H₂O (30 mL), seguido de extração com diclorometano (DCM, 3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e posteriormente, concentrada sob vácuo a 40 °C.

A purificação foi realizada por cromatografia em coluna com sílica gel, empregando um sistema de eluição em gradiente de solvente Hex:AcOEt (80:20–70:30). Desse modo, foi obtido o éster de Hantzsch **4** como um sólido branco (365,8 mg, rend. 21%) que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.³⁶

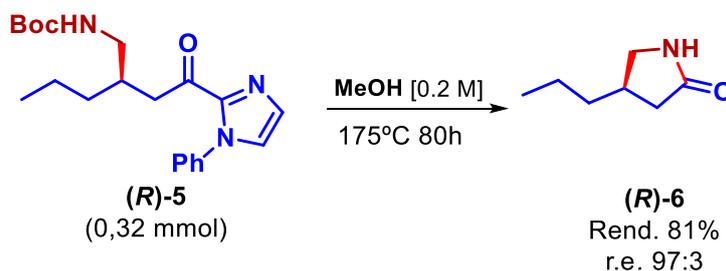
4.4.7. Síntese da aminocetona (*R*)-5

Em um tubo de Schlenk de 10 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 3,4 mg de Δ -RhS (4 mol %), 24 mg do acilimidazol α,β -insaturado **3** (0,1 mmol, 1 equiv.) 52,6 mg do éster de Hantzsch **4** (0,12 mmol, 1,2 equiv.) e 1 mL de CH₂Cl₂ (0,1 M) grau HPLC. A mistura foi desgaseificada via “freeze-pump-thaw” (3 vezes) e, após a completa desgaseificação, o tubo foi selado com um septo de borracha sob atmosfera de nitrogênio e posicionado a aproximadamente 5-6 cm de uma lâmpada CFL de 15 W, onde ficou sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas.

A mistura reacional foi então purificada por coluna cromatográfica em sílica gel usando um sistema de eluição em gradiente de solvente Hex:AcOEt (80:20–70:30), fornecendo a aminocetona (**R**)-5 como um óleo amarelo pálido (367,60 mg, rendimento quantitativo; r.e. = 98:2). O composto (**R**)-5 foi analisado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), empregando uma coluna analítica quiral CHIRALPAK IG-3 no modo isocrático, hex:EtOH (9:1) como fase móvel a um fluxo de 1 mL/min e detecção em 278 nm, fornecendo r.e. = 98:2.

4.4.8. Scale up da síntese da aminocetona (*R*)-5Esquema 13. Scale-up da reação para síntese da aminocetona (*R*)-5

Em um tubo de Schlenk de 20 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 240,3 mg do acilimidazol α,β -insaturado **3** (1,0 mmol, 1 equiv.), 526,3 mg do éster de Hantzsch **4** (1,2 mmol, 1,2 equiv.), 35 mg do catalisador Δ -**RhS** (4,0 mol%) e 10 mL de CH_2Cl_2 (0,1 M; grau HPLC). A mistura foi desgaseificada *via* “freeze-pump-thaw” (3 vezes) e, após completa desgaseificação, o tubo foi selado sob atmosfera de nitrogênio e posicionado a aproximadamente 5-6 cm de uma lâmpada CFL de 15 W, onde ficou sob agitação por 20 horas. O produto bruto foi então purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando um sistema em gradiente de solvente Hex:AcOEt (80:20–70:30). O produto (**R**)-**5** foi obtido como um óleo amarelo pálido (367,68 mg, rendimento quantitativo; r.e. 98:2).

4.4.9. Síntese da (*R*)-4-propilpirrolidin-2-ona - (*R*)-6Esquema 14. Síntese da lactama (*R*)-6 através da reação de metanólise de (*R*)-5

Em um tubo Schlenk de 10 mL contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 118,6 mg do (**R**)-**5** (0,32 mmol) e 1,5 mL de metanol (0,2 M). Em seguida, o frasco foi selado e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 80 horas a 175 °C.

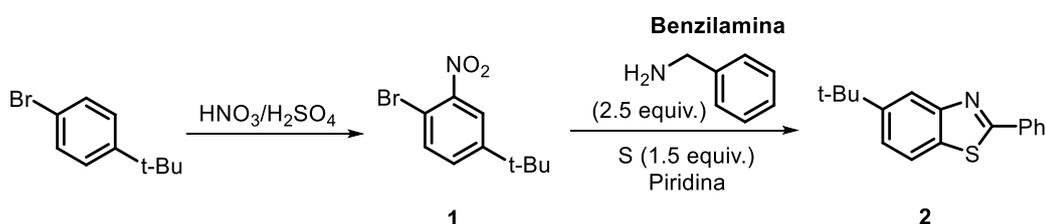
Ao final das 80 horas, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com DCM, adsorvida em sílica gel por evaporação do solvente e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna com sílica gel (230-400 mesh) usando um sistema em gradiente de eluição Hex:AcOEt (30:70–10:90). Após purificação, foi obtido o composto (*R*)-4-propilpirrolidin-2-ona (**R**)-**6** como óleo amarelo em 81% de rendimento (32,9 mg) e r.e. de 97:3. O composto (**R**)-**6** foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando sua estrutura através de dados já descritos na literatura.²⁴

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Síntese do Catalisador racêmico RhS

Para a síntese do catalisador racêmico **rac-RhS** utilizamos o método descrito por Meggers *et al.*³² que tem início com a preparação do ligante **2**, que consiste na nitração do 1-bromo-4-(*terc*-butil)-benzeno, seguido de reação com benzilamina e enxofre em piridina (Esquema 15).

Preparação do ligante



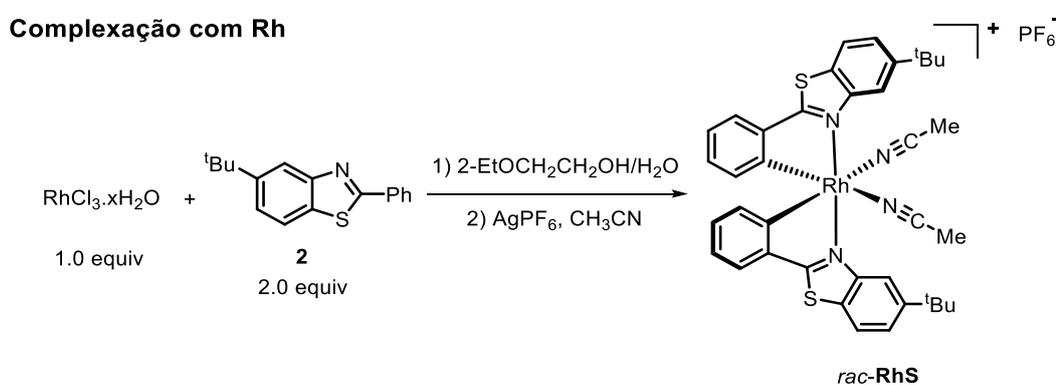
Esquema 15. Síntese do ligante 5-*terc*-butil-2-fenilbenzotiazol **2**.

A síntese foi realizada em duas etapas, sendo a primeira composta por uma reação de nitração do 1-bromo-4-(*terc*-butil)-benzeno. A mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico leva à formação do eletrófilo íon nitrônio (NO_2^+) que reage com o substrato de interesse, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, para formar o produto 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenzeno **1**, que foi obtido com 48% de rendimento. Através da CCD pôde ser observado a formação de um outro produto com fator de retenção (*R_f*) muito próximo, o qual acredita-se ser o outro regioisômero, com o grupo nitro na posição meta em relação ao átomo de bromo.

Na segunda etapa de reação, o 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenzeno **1** sofre uma reação de condensação redox com benzilamina e enxofre elementar em piridina, segundo metodologia modificada relatada por Nguyen *et al.*³³, levando a formação do ligante 5-(*terc*-butil)-2-fenilbenzotiazol **2** em 68% de rendimento. Estudos apontam que

este ligante ciclometalizante, fornece quando ligado ao metal, uma geometria ideal de hélice C_2 -simétrica para uma indução assimétrica efetiva durante o curso da catálise assimétrica, além do aumento do impedimento estérico fornecido pelos dois grupos *tert*-butila tornarem o **RhS** um catalisador assimétrico aprimorado para muitas aplicações.³⁴

Em seguida foi realizada a reação de complexação com Ródio (Rh), que também consistiu em duas etapas: reação do ligante **2** com cloreto de Ródio (III) (RhCl_3), sob aquecimento em $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, seguido de tratamento com AgPF_6 em MeCN sob aquecimento, obtendo-se no final o complexo racêmico **rac-RhS** (Esquema 8).



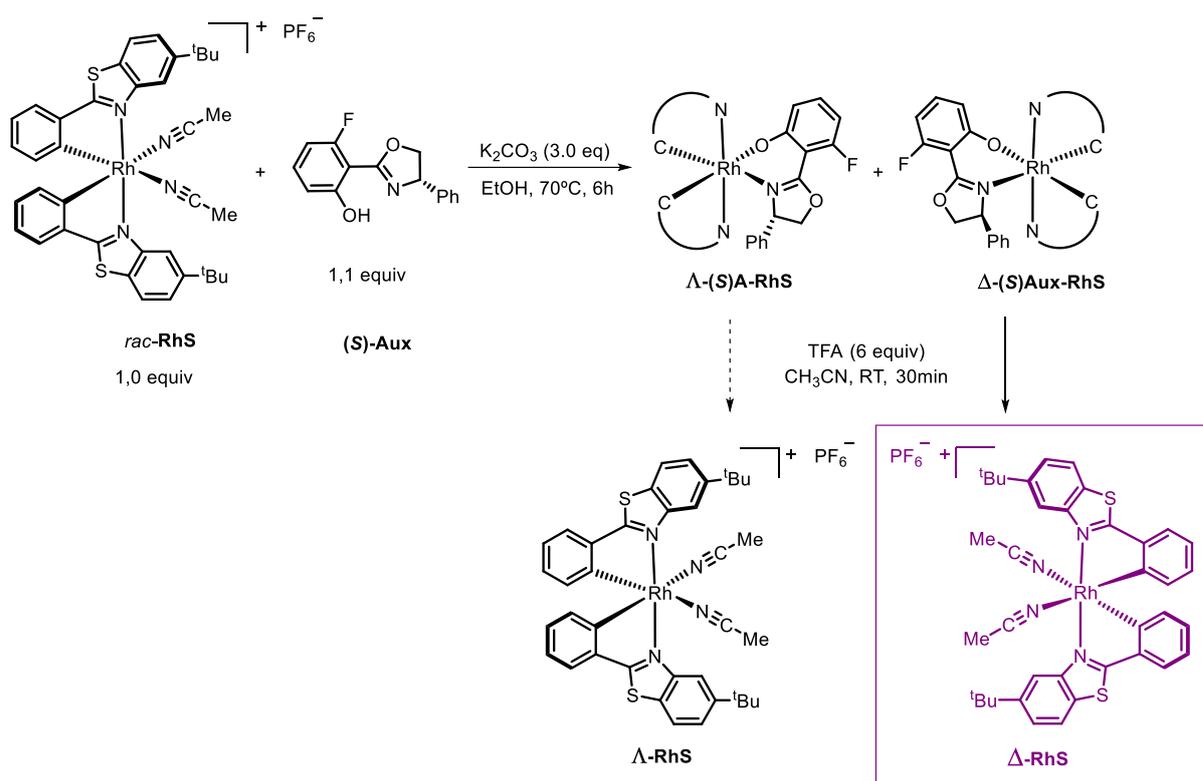
Esquema 8. Síntese do catalisador racêmico **rac-RhS**.

Na primeira etapa, a de complexação com Rh, há a formação de um complexo binuclear de Ródio com os ligantes cloros, disponíveis em solução. Após o tratamento com AgPF_6 , em MeCN, ocorre a quebra da ligação entre os ligantes cloros e o metal, devido à grande afinidade que cloretos (Cl^-) têm por íons Prata (Ag^+). Os ligantes acetonitrila coordenam-se ao metal levando à formação do complexo racêmico **rac-RhS**, que foi obtido com 18% de rendimento.

Este catalisador possui uma dupla função, como: ácido de Lewis quiral para a química radicalar assimétrica e, ao mesmo tempo, como precursor de espécies fotorredox, o que faz dele um excelente catalisador para uma ampla variedade de induções assimétricas proveniente do contato direto do substrato com o centro metálico quiral³⁵, incluindo a fotocatalise assimétrica.³⁶

5.2. Resolução do catalisador racêmico e obtenção dos Enantiômeros Δ e Λ

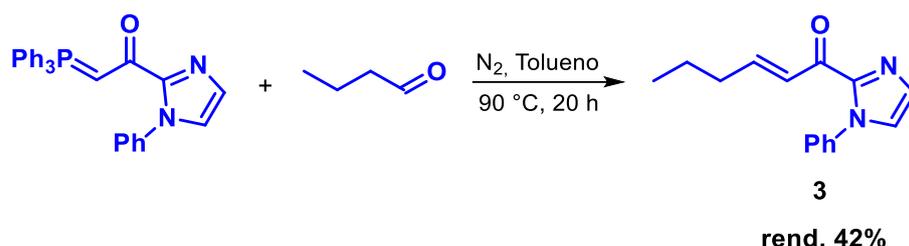
A obtenção dos enantiômeros Delta (Δ) e Lâmbda (Λ) do complexo **RhS** deu-se por meio da resolução do respectivo racemato utilizando uma estratégia mediada por auxiliar quiral³⁷ (Esquema 9), sendo o ponto chave desta síntese o auxiliar quiral (**S**)-**Aux**, que foi introduzido pela primeira vez por Ceroni e colaboradores.³⁸



Sendo assim, o catalisador racêmico **rac-RhS** foi reagido com o auxiliar quiral (**S**)-**Aux**, em meio alcalino, havendo a troca dos ligantes acetonitrila lábeis pelo auxiliar quiral, formando uma mistura diastereoisomérica Δ/Λ -**(S)-RhS**, a qual foi separada por centrifugação devido à diferença de solubilidade em etanol (o diastereoisômero Δ -**(S)-RhS** é solúvel em etanol enquanto o Λ -**(S)-RhS** precipita na solução). Por fim, o uso de meio ácido para induzir a substituição do auxiliar quiral (**S**)-**Aux**, coordenado ao Rh, por duas acetonitrilas resultou no enantiômero individual Δ -**RhS** com 48% de rendimento a partir de **rac-RhS**.

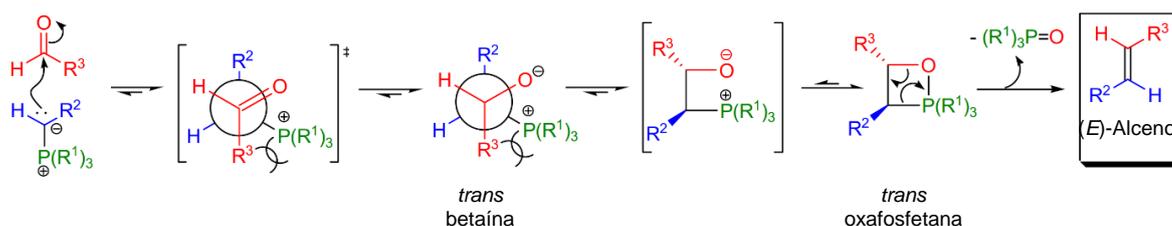
5.3. Síntese do acilimidazol α,β -insaturado **3**

A síntese do substrato **3** foi realizada através da reação de olefinação de Wittig^{39,40} entre o ileto de trifenil fosfônio (Reagente de Wittig) e o butiraldeído, fornecendo o produto (*E*)-1-(1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ex-2-en-1-ona **3** com 42% de rendimento (Esquema 10).⁴¹



Esquema 10. Síntese do 1*E*-1-(1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ex-2-en-1-ona **3**.

No mecanismo da reação de Wittig o impedimento estérico e a estabilidade do ileto influenciam no resultado estereoquímico da adição nucleofílica, as olefinas estabilizadas fazem com que a adição ao aldeído seja reversível, permitindo que o equilíbrio seja estabelecido, favorecendo a betaína (e a oxafosfetana correspondente) com configuração *trans*, por apresentar um menor impedimento estérico. (Esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo da reação de olefinação de Wittig com formação do alceno de configuração *E*. **Fonte:** László Kürti & Barbara Czakó, 2006 (adaptado).

Para a reação de Wittig com aldeídos, a geometria da ligação dupla é facilmente prevista com base na natureza do ileto. Com iletos não estabilizados (R^2 =alquila) isto resulta em alceno *cis* (*Z*) com seletividade moderada a elevada. Com iletos estabilizados (R^2 =éster ou cetona), o alceno *trans* (*E*) é formado com alta seletividade. A baixa seletividade (*E*)/(*Z*) é muitas vezes devida a iletos semi-estabilizados (R^2 =arila).

É importante salientar que alcenos *trans* normalmente possuem constantes de acoplamentos maiores (11-18 Hz) que alcenos *cis* (6-15 Hz). A Figura 4 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **3**. Em 7,39 ppm podemos observar um duplete de tripletos ($J=1$), com constante de acoplamento ($^3J_{ed}=15,6$ Hz, $^4J_{ec}=1,4$ Hz) típico de alceno *trans*, que pode ser atribuído ao hidrogênio **e**. Como hidrogênios em carbonos adjacentes podem ser identificados por constantes de acoplamento idênticas, o duplete de tripletos em 7,05 ppm ($^3J_{de}=15,6$ Hz, $^3J_{dc}=7,0$ Hz, $J=1$) é atribuído ao hidrogênio **d**, e o quarteto de dupletos em 2,27 ppm aos hidrogênios **c** ($^3J_{c(bd)}=7,3$ Hz, $^4J_{ce}=1,4$ Hz, $J=2$). Além dos sinais anteriormente mencionados, a região entre 7,00 – 7,60 ppm abriga mais três sinais que se apresentam em baixa resolução, mas que contabilizam um total de 7 hidrogênios ligados a carbonos sp^2 , os quais correspondem a porção *N*-fenilimidazol do composto **3**. Em 0,93 ppm pode ser observado um tripleto correspondente aos hidrogênios **a** da metila ($^3J=7,4$ Hz, $J=3$) e, por exclusão, pode-se atribuir o multipletto em 1,47 ppm ao grupo CH_2 **b**. No total, as integrais relativas do espectro de RMN de ^1H indicam a presença de 16 hidrogênios, o que é condizente com o composto em questão.

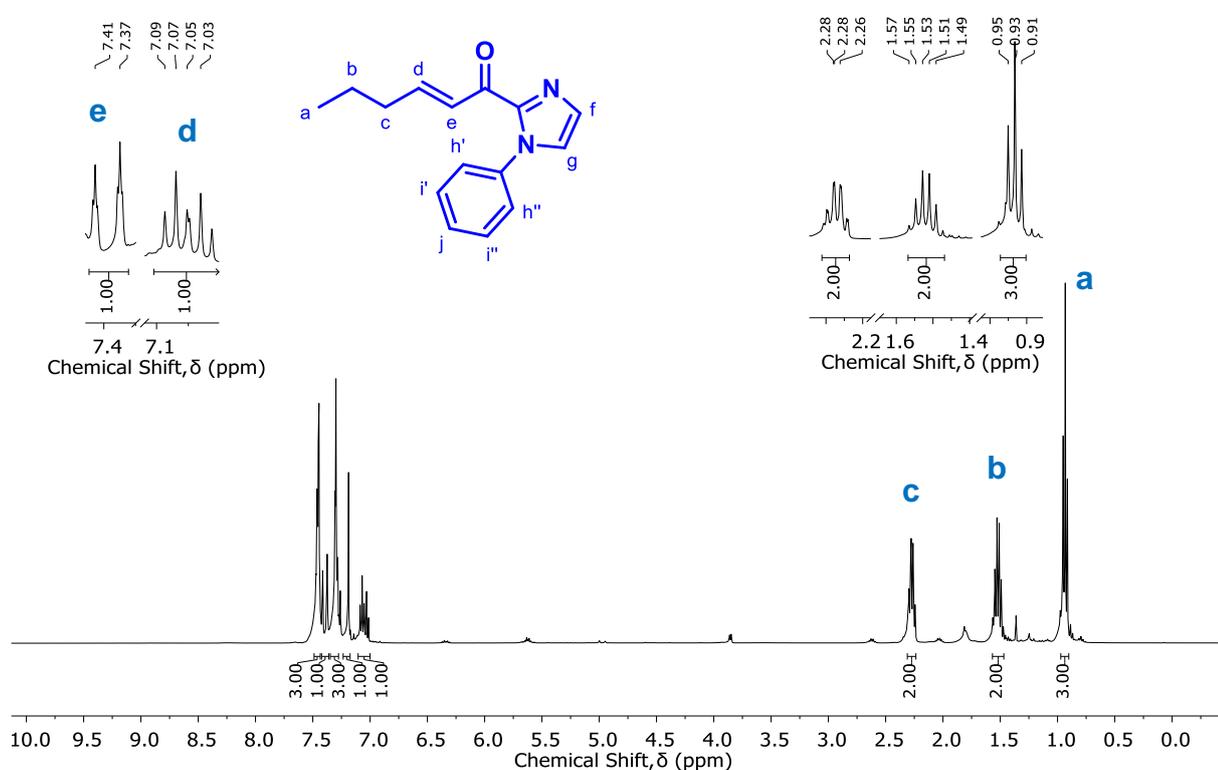


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

O composto **3** possui quinze carbonos, porém, como os carbonos **11a/11b** estão em um mesmo ambiente químico assim como os **C12a/C12b**, sendo esperado, portanto um espectro com treze sinais. O sinal em 13,9 ppm pode ser atribuído ao carbono sp^3 da metila **1** e os sinais em 21,5 e 34,8 ppm aos carbonos alquílicos **2** e **3**, respectivamente. O sinal em 149,4 ppm refere-se ao carbono **4** e os sinais de baixa intensidade correspondentes aos carbonos quaternários **7** e **10** podem ser encontrados em 143,9 e 138,7 ppm, nessa ordem. Estes deslocamentos químicos podem ser relacionados ao grau de blindagem dos carbonos correspondentes. O sinal em 179,5 ppm pode ser atribuído ao carbono carbonílico **6**. Os sinais correspondentes aos demais carbonos podem ser observados nos deslocamentos entre 126 e 130 ppm (Figura 5).

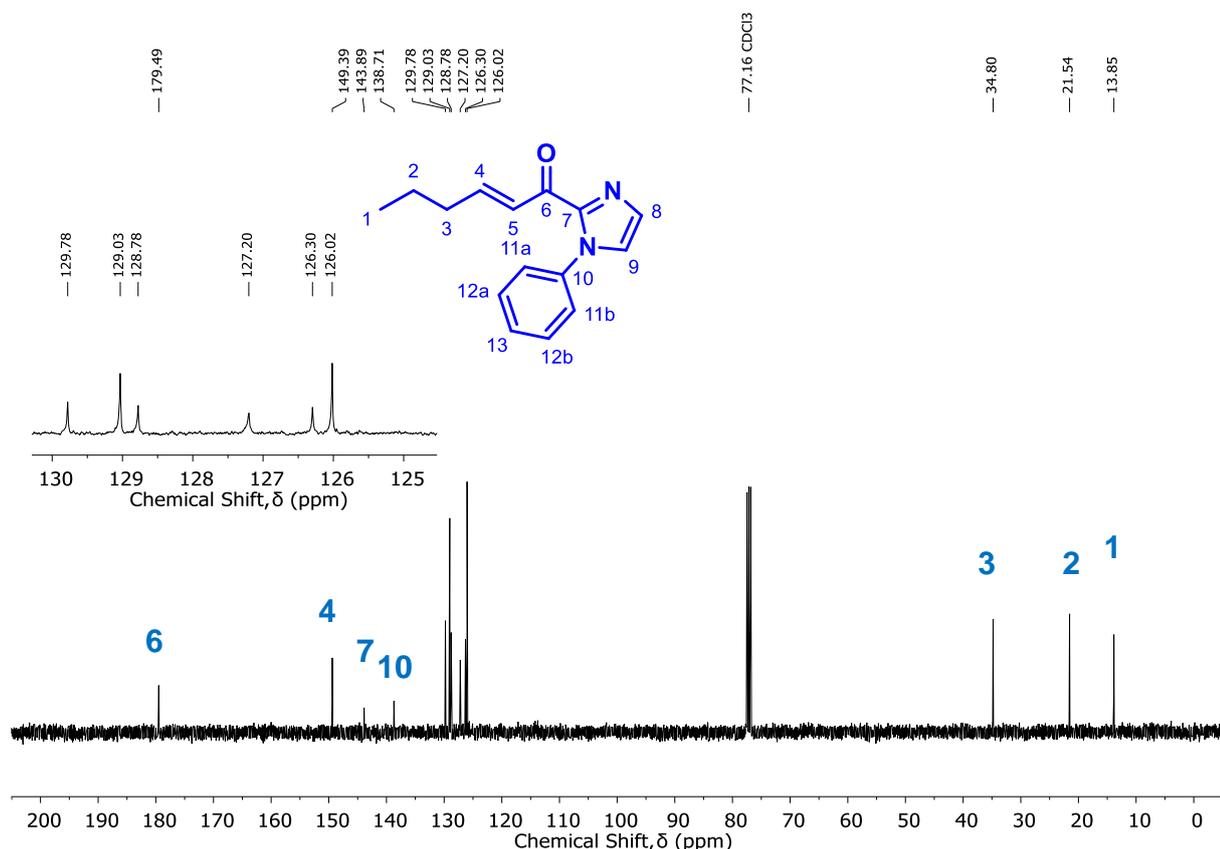
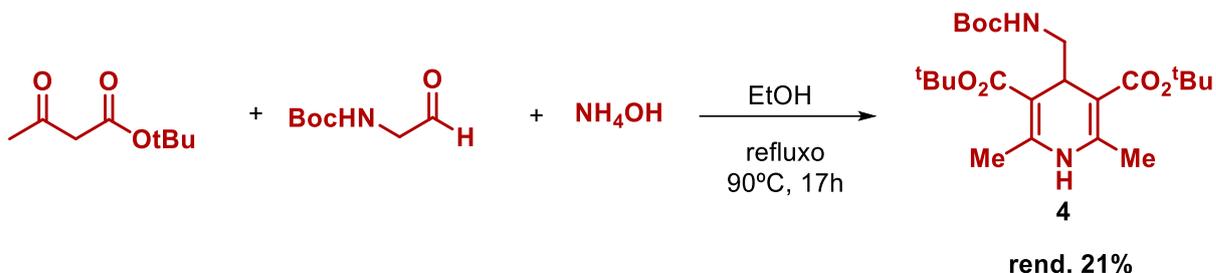


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

Assim, com base nas informações supracitadas e em análises de RMN de ^1H e ^{13}C podemos concluir que obtivemos o produto **3** e com estereoquímica *E*.

5.4. Síntese do éster de Hantzsch 4

O éster de Hantzsch⁴² **4** foi sintetizado através de uma reação de condensação multicomponentes entre 1 equivalente do *N*-Boc-2-aminoacetaldeído, 2 equivalentes de acetoacetato de *tert*-butila e NH_4OH .³¹ Desse modo, o produto **4** foi obtido com rendimento de 21% (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese de éster de Hantzsch **4**.

Os ésteres de Hantzsch 4-alkil-substituídos são vastamente utilizados em reações fotorredox como precursores de radicais alquila. Após a oxidação de um único elétron, a ligação C-C do grupo alquila na posição 4 é clivada homoliticamente para gerar radicais alquílicos que serão empregados na reação fotoquímica de interesse.

O HE **4** já é descrito na literatura e as análises de RMN corroboram com a estrutura do composto em questão. No espectro de RMN de ^1H do composto **4** (Figura 6) podemos observar em 1,39 ($J = 9$) e 1,49 ppm ($J = 18$) dois simpletos que podem ser atribuídos aos hidrogênios *tert*-butílicos do grupo *Boc* **g** e grupos ésteres **c**, respectivamente. O simpleto em 2,23 ppm ($J = 6$) é referente aos hidrogênios metílicos **b**. O multiplete em 2,94 ppm ($J = 2$) e o tripleto em 3,90 ppm ($^3J_{de} = 6,8$ Hz, $J = 1$) podem ser relacionados aos hidrogênios **e** e **d**, nessa ordem. Os simpletos largos em 5,02 e 6,27 ppm referem-se aos hidrogênios **f** e **a**, respectivamente. No total, as integrais relativas indicam a presença de 38 hidrogênios o que é coerente com a estrutura do HE **4**.

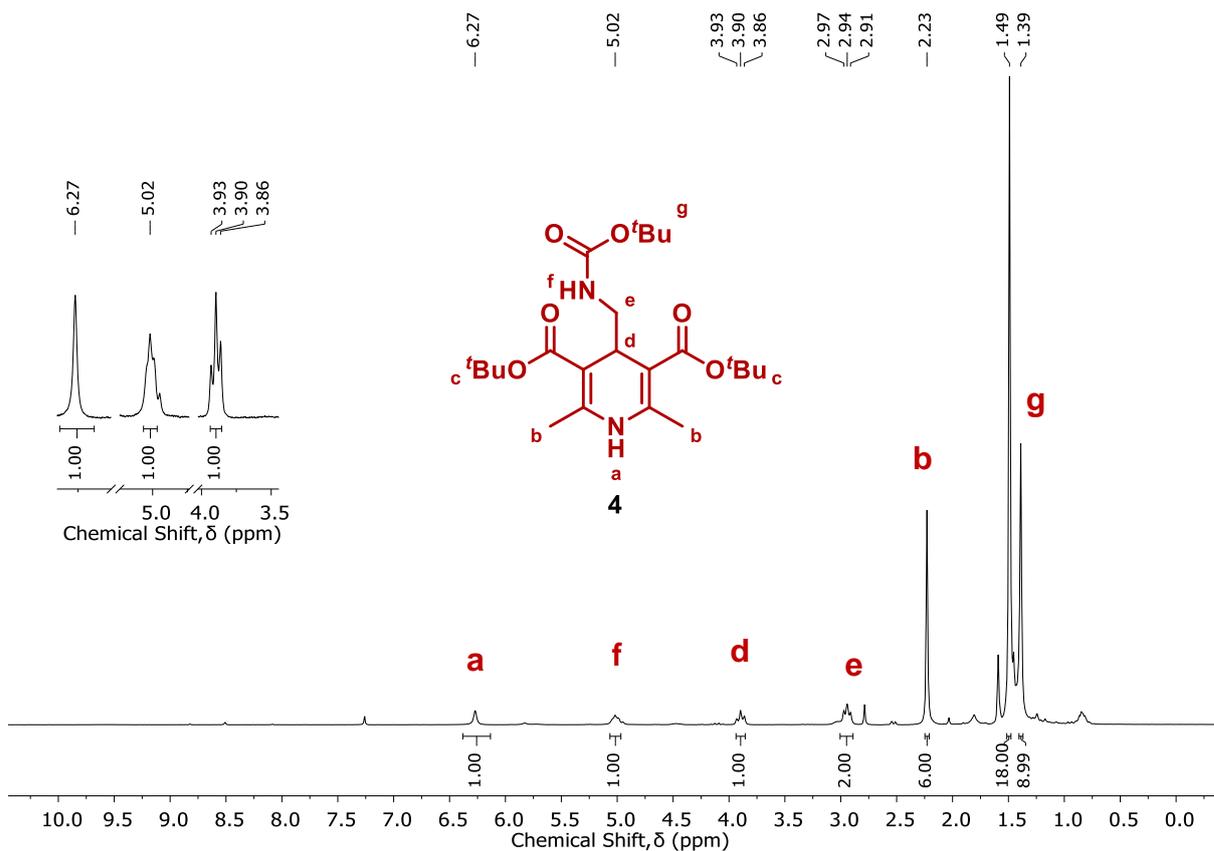


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

O composto **4** possui 23 carbonos, mas é esperado um espectro com 11 sinais distintos, o que pode ser observado na Figura 7. Podemos observar em 19,6 e 28,5 ppm dois sinais mais intensos que podem ser atribuídos às metilas **11** e **6** (dos grupos *t*-Bu), respectivamente. O sinal em 28,4 ppm (quase sobreposto por **6**) pode ser associado ao carbono **7**. Os sinais em 33,7 e 45,3 ppm referem-se aos carbonos metílicos **1** e metilênico **8**, nessa ordem. Os sinais correspondentes aos carbonos quaternários **2**, **3**, **5** e **10** podem ser encontrados em 145,6, 102,0, 80,0 e 78,7 ppm, por essa ordem. Os sinais em 156,5 e 167,2 ppm podem ser atribuídos aos carbonos carbonílicos **9** (carbamato) e **4** (ésteres), respectivamente.

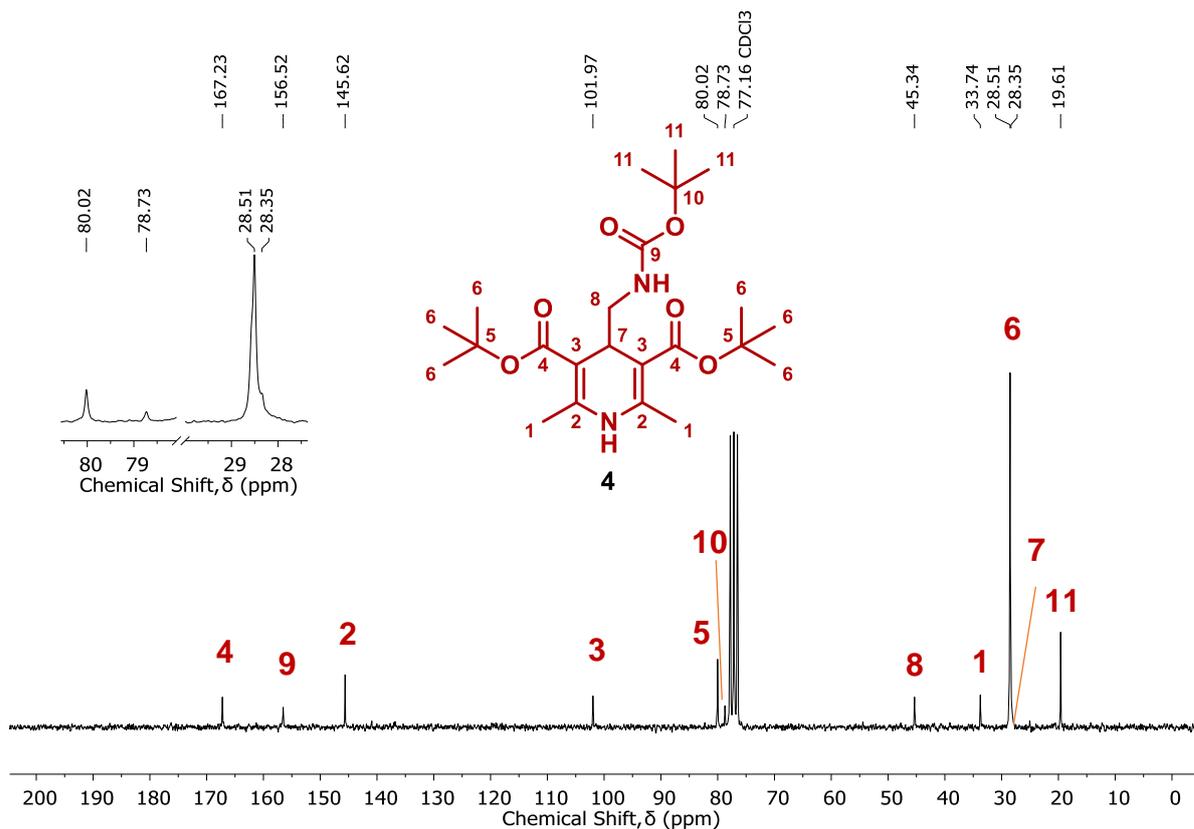
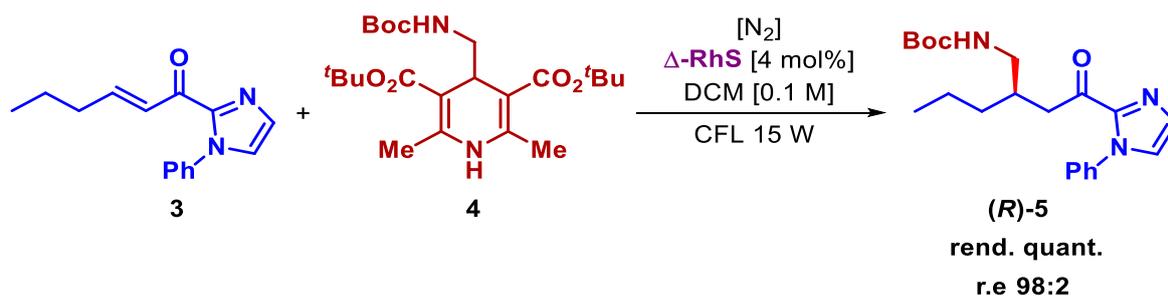


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (50 MHz, CDCl₃) do composto **4**.

5.5. Síntese da aminocetona (*R*)-**5** e *scale-up* da reação

5.5.1. Síntese de (*R*)-**5** em pequena escala

Após termos em mãos o catalisador quiral Δ -RhS e os substratos **3** e **4**, prosseguimos para a etapa seguinte, que é a síntese fotoquímica da aminocetona (*R*)-**5**. Em um primeiro momento, essa reação foi realizada na escala de 0,1 mmol, empregando um procedimento previamente otimizado a partir de uma metodologia de fotocatalise enantiosseletiva descrita por De Assis & Meggers.⁴³ Assim, a reação entre 1 equivalente de **3** e 1,2 equivalentes de **4**, na presença de 4 mol% de Δ -RhS, sob irradiação de luz branca (CFL 15 W) por 4 horas, forneceu o produto (*R*)-**5** com rendimento quantitativo e excelente r.e. de 98:2. Em seguida, esta metodologia foi avaliada frente a um *scale-up* de 1,0 mmol, o que resultou no produto (*R*)-**5** também com rendimento quantitativo e r.e. de 98:2. Mesmo que tenha sido necessário um tempo mais longo para a conclusão da reação (20 h), esse resultado demonstra a robustez dessa metodologia em escala preparativa (Esquema 13).



Esquema 13. Scale-up da reação para síntese da aminocetona **(R)-5**.

O aumento no tempo de reação era esperado com o aumento de escala reacional. Em reações fotoquímicas a escalabilidade pode ser prejudicada devido ao efeito de atenuação da penetração de luz, haja vista que a transmitância de uma fonte luminosa diminui exponencialmente com o caminho ótico e a concentração do cromóforo, conforme a lei de Bouguer–Lambert–Beer (Equação 1), onde I é a intensidade da luz transmitida; I_0 é a intensidade da luz incidente; α é a absorvidade molar da substância; l é o caminho ótico; e c é a concentração molar da substância.

$$I = I_0 \times 10^{-\alpha lc} \quad \text{Equação 1}$$

5.5.2. Caracterização da aminocetona **(R)-5**

O produto da reação de fotocatalise enantiosseletiva **(R)-5** foi caracterizado por técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), como demonstrado abaixo.

No espectro de RMN de ^1H podemos observar que as integrais relativas indicam a presença de 29 hidrogênios, o que é esperado para a estrutura do composto **(R)-5** (Figura 8). O tripleto em 0,88 ppm ($^3J_{ab} = 6,2$ Hz, $J = 3$) pode ser atribuído à metila **a**. O simpleto em 1,41 ppm ($J = 9$) corresponde aos hidrogênios *terc*-butílicos **m**. O multipletto em 2,18 ppm ($J = 9$) é referente ao hidrogênio **d**, do centro estreogênico, e o simpleto largo em 4,98 ppm ($J = 1$) ao hidrogênio **l**. Os hidrogênios da porção aromática (**f-j**) podem ser encontrados na região do espectro de 7,0-7,5 ppm e os hidrogênios metilênicos (**b, c, e, k**) são relacionados aos multipletos em aproximadamente 1,35 e 3,10 ppm.

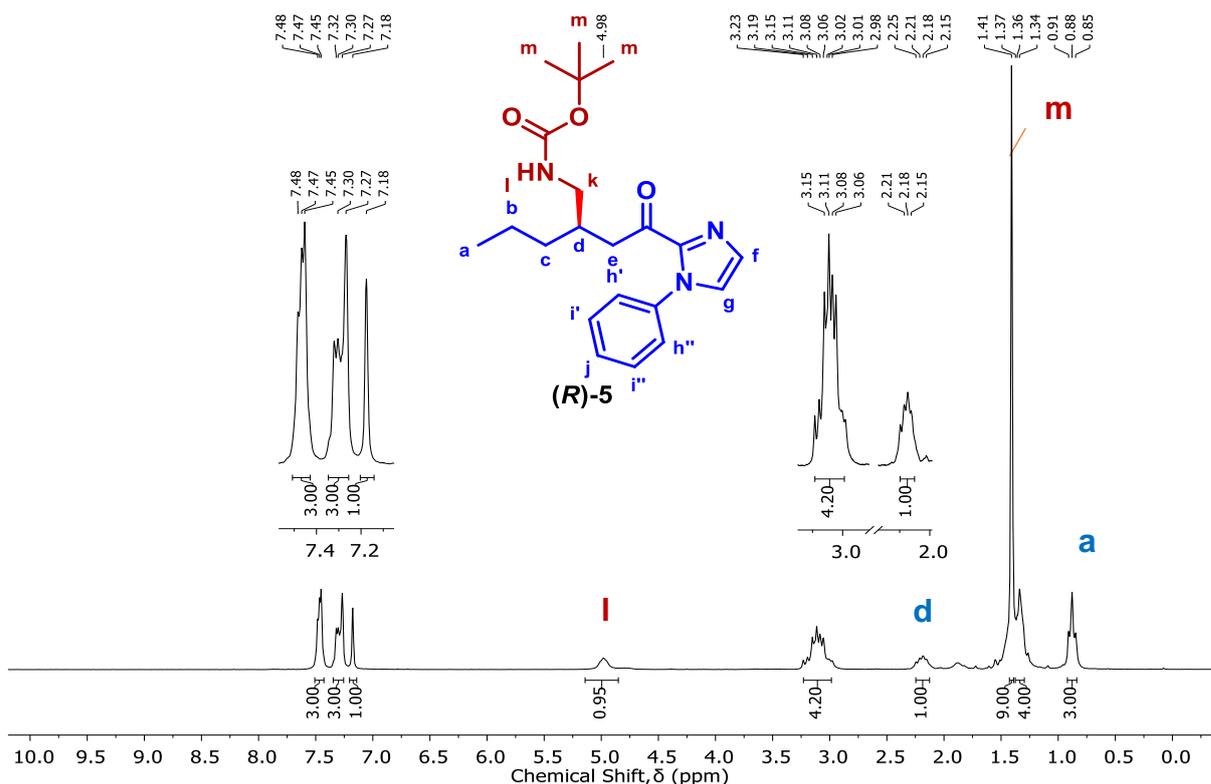


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (R)-5.

O produto (R)-5 possui 21 carbonos, mas, devido à equivalência química entre alguns carbonos, espera-se um espectro com 17 sinais, o que pode ser observado na Figura 9. O sinal intenso em 28,4 ppm pode ser atribuído às metilas **17** (*t*-Bu) e o sinal de baixa intensidade em 78,8 ppm ao carbono quaternário **16**, devido a maior desblindagem associada ao mesmo. Os sinais em 156,1 e 191,1 ppm correspondem aos carbonos carbonílicos **15** e **6**, respectivamente.

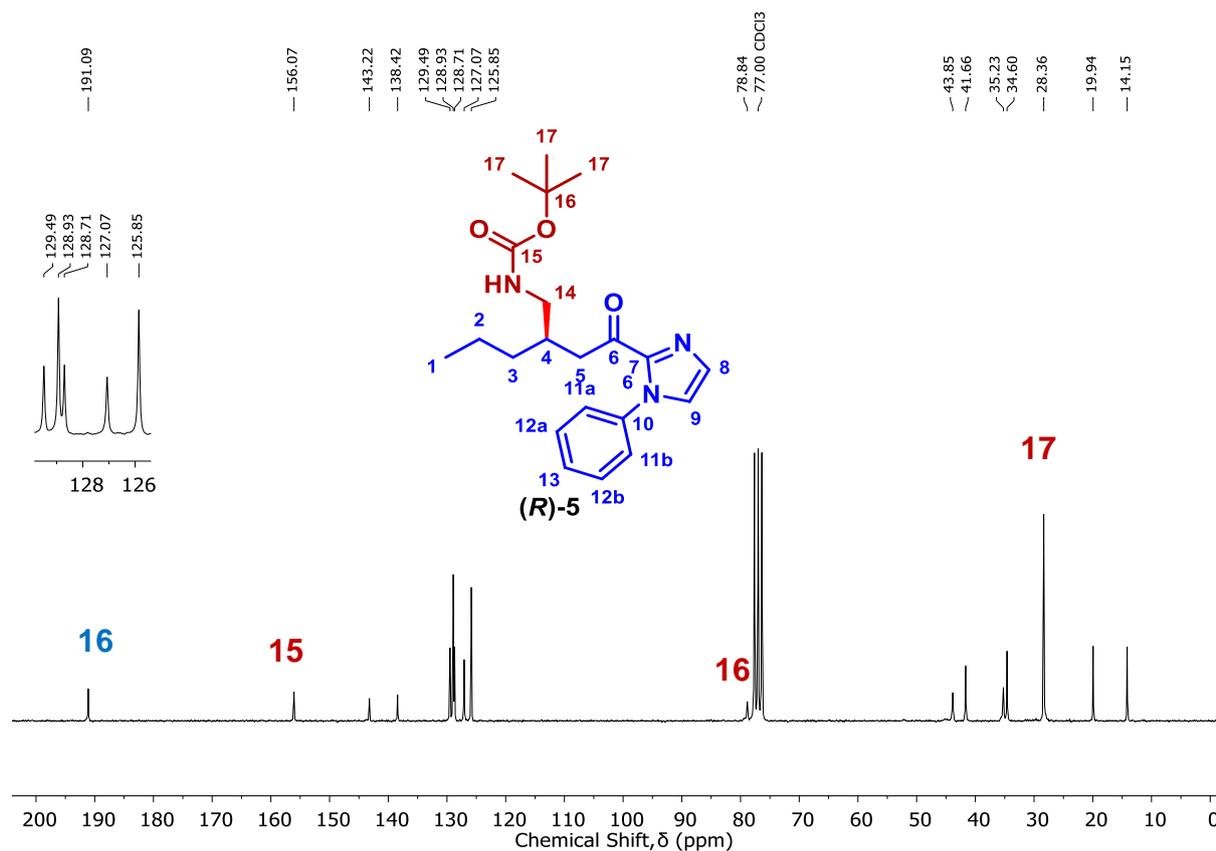


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (R)-5.

O produto (R)-5 também foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). No espectro de HRMS observamos um pico de íon molecular com massa m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 372,2264 (erro = 4,8 ppm) valor esse que corrobora com a massa do produto, calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3]^+ = 372,2282$ (Figura 10).

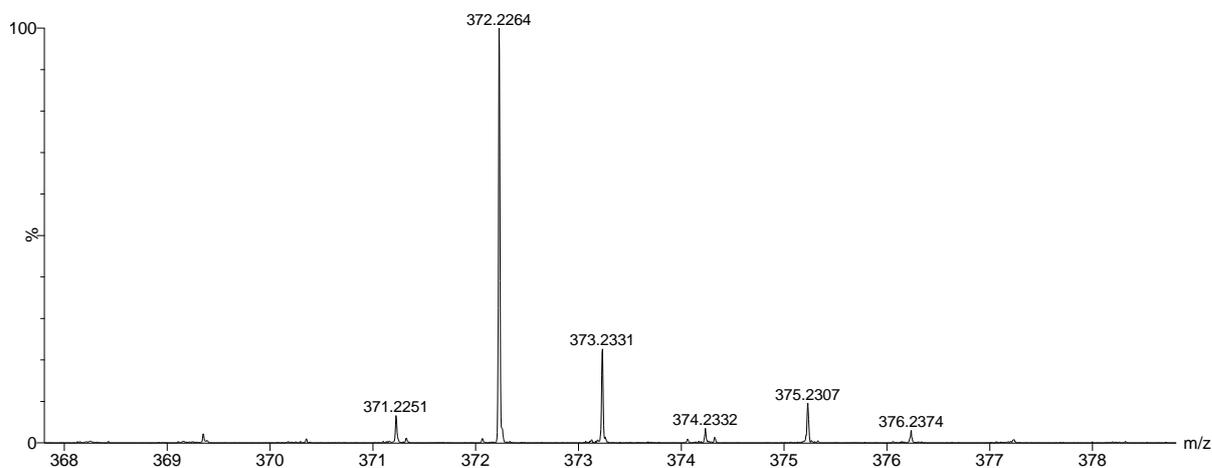


Figura 10. Espectro de HRMS do composto (R)-5.

O método desenvolvido para quantificação da razão enantiomérica (r.e.), através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) empregando uma coluna analítica quiral CHIRALPAK IG-3, apresentou boa resolução na separação dos enantiômeros, como pode ser visto na Figura 11. A comparação entre os cromatogramas de HPLC da aminocetona racêmica **5** (Figura 11A) e o produto da reação de fotocatalise enantiosseletiva (Figura 11B) com r.e. de 98:2 evidencia a excelente estereosseletividade da reação.

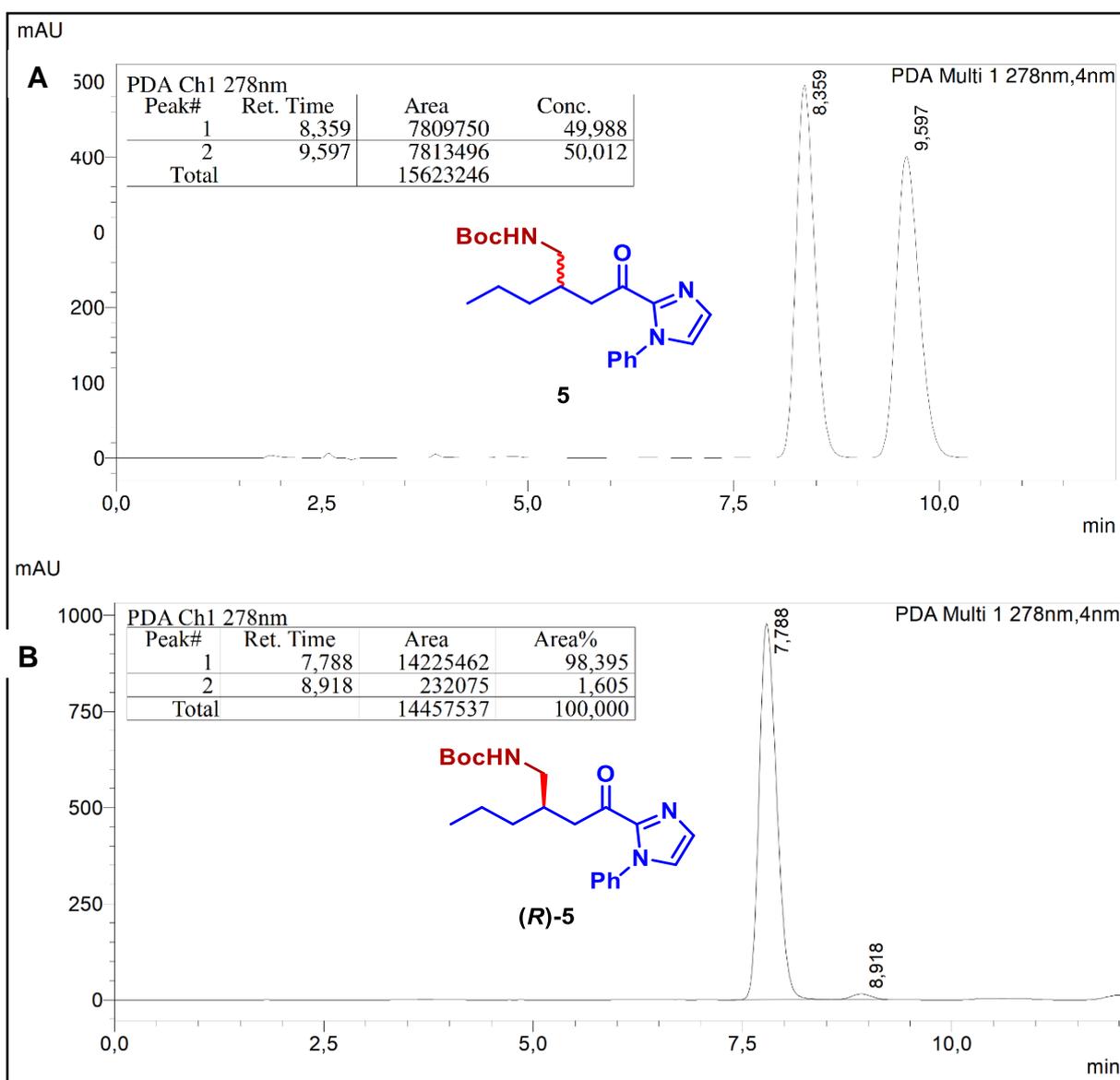
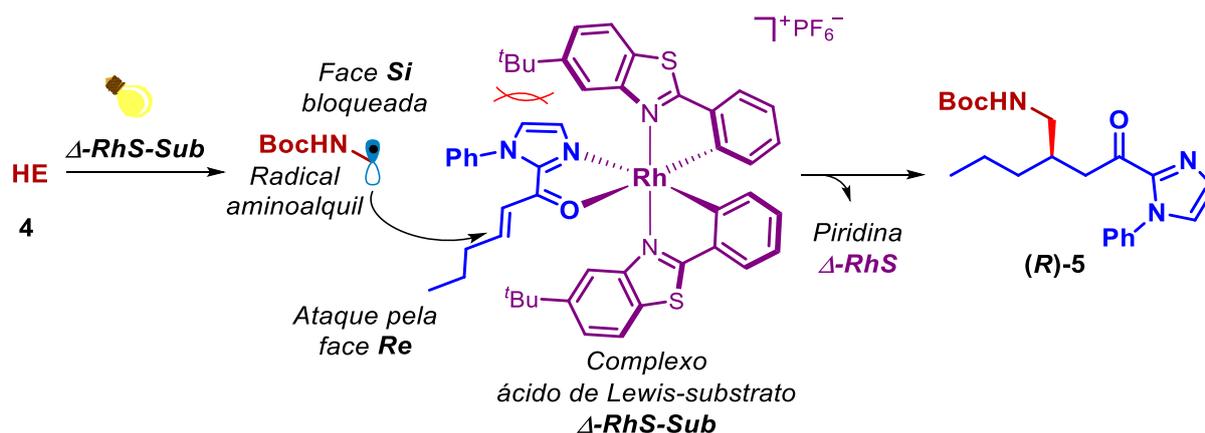


Figura 11. Cromatograma de HPLC da separação dos enantiômeros da aminocetona racêmico **5** (A) e quiral (*R*)-**5** (B).

5.5.3. Mecanismo da reação e estereoquímica do produto (**R**)-5

O modelo de indução assimétrica e proposta de mecanismo para adição enantiosseletiva de radicais alquílicos à acilimidazóis α,β -insaturados (reação de Giese), empregando catalisadores quirais de Ródio, já foram reportados por De Assis & Meggers. Assim, como base na literatura precedente acreditamos que a espécie fotoativa Δ -**RhS-Sub** seja a responsável pela oxidação do HE **4** que irá se fragmentar gerando radicais aminoalquil. Esses radicais irão se adicionar enantiosseletivamente à posição β , pela face *Re*, do substrato complexado ao ácido de Lewis quiral. Posteriormente, a transferência de próton para o substrato leva à formação do produto (**R**)-5 e da piridina de Hantzsch (subproduto da reação) e regenerando o catalisador



(Esquema 17).

Esquema 17. Modelo de indução assimétrica e proposta de mecanismo de reação empregando catalisador Δ -RhS.

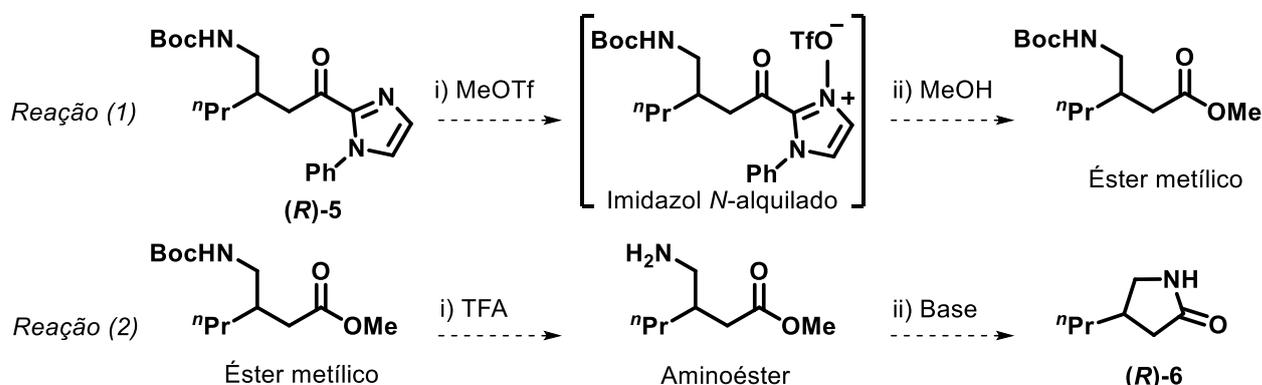
Desse modo, com base no modelo de indução supracitado acreditamos que o produto formado possua o centro estereogênico com configuração *R*.

5.6. Conversão da aminocetona (**R**)-5 na lactama (**R**)-6

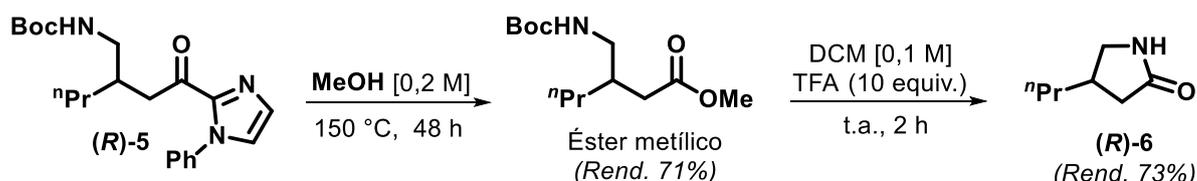
Para contextualizar, no planejamento original deste trabalho (Esquema 18) a lactama (**R**)-6 seria obtida a partir da aminocetona (**R**)-5 por meio de duas reações com duas etapas cada: 1*i*) alquilação da porção imidazol de (**R**)-5, 1*ii*) adição de metanol, 2*i*) remoção do grupo de proteção *Boc* e, 2*ii*) ciclização em meio alcalino (Esquema 18A). Porém, em contraste com a proposta mencionada, nos deparamos

com o método desenvolvido por Morimoto & Ohshima *et al.* que emprega reações de metanólise para clivagem de ligações C-C em substratos 2-acilimidazóis e obtenção dos respectivos ésteres metílicos. Assim, inicialmente, através dessa estratégia obtivemos a lactama (**R**)-6 a partir da metanólise do composto (**R**)-5 – *conversão direta do acilimidazol a éster metílico, sem a necessidade de alquilação prévia* – que foi realizada a 150 °C por um período total de 48 h, fornecendo o éster metílico em 71%, que em seguida foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) em DCM à temperatura ambiente. Após 2 h foi notado o consumo total do material de partida e a formação de um novo produto. O meio reacional foi neutralizado com NaOH_(aq) 2 M e a lactama

A)



B)

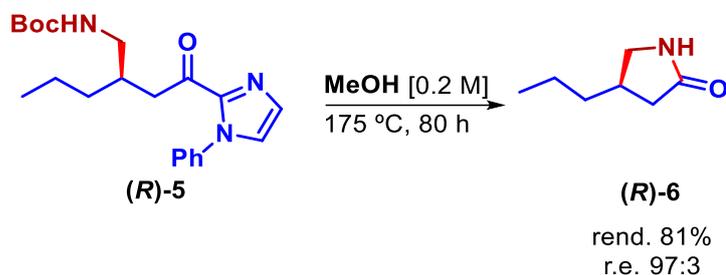


(**R**)-6 (Rend. 73%) foi isolada por extração, sem a necessidade de purificações adicionais (Esquema 18B).

Esquema 18. A) planejamento original para conversão de (**R**)-5 em (**R**)-6. B) Conversão de (**R**)-5 em (**R**)-6 empregando o método descrito por Morimoto & Takashi Ohshima⁴⁴ seguido por reação de desproteção e ciclização *one-pot*.

Porém, em experimentos posteriores para a obtenção do éster metílico, observamos a formação de uma pequena quantidade da lactama (<5%), o que foi atribuída à condição térmica empregada na reação. Em vista desse resultado, percebemos a possibilidade de converter a aminocetona (**R**)-5 na lactama (**R**)-6 em uma única etapa. Assim, realizando a metanólise de (**R**)-5 com aumento de

temperatura para 175 °C e período de 80 h, obtivemos a lactama (**R**)-6 em uma única etapa a partir de (**R**)-5 com rendimento de 81% e r.e. de 97:3 (Esquema 19).



Esquema 19. Síntese da lactama (**R**)-6 através da reação de metanólise de (**R**)-5.

A lactama (**R**)-6 foi caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C , como demonstrado a seguir. No espectro de RMN de ^1H as integrais relativas indicam a presença de 13 hidrogênios, conforme o esperado para o composto (**R**)-6 (Figura 12).

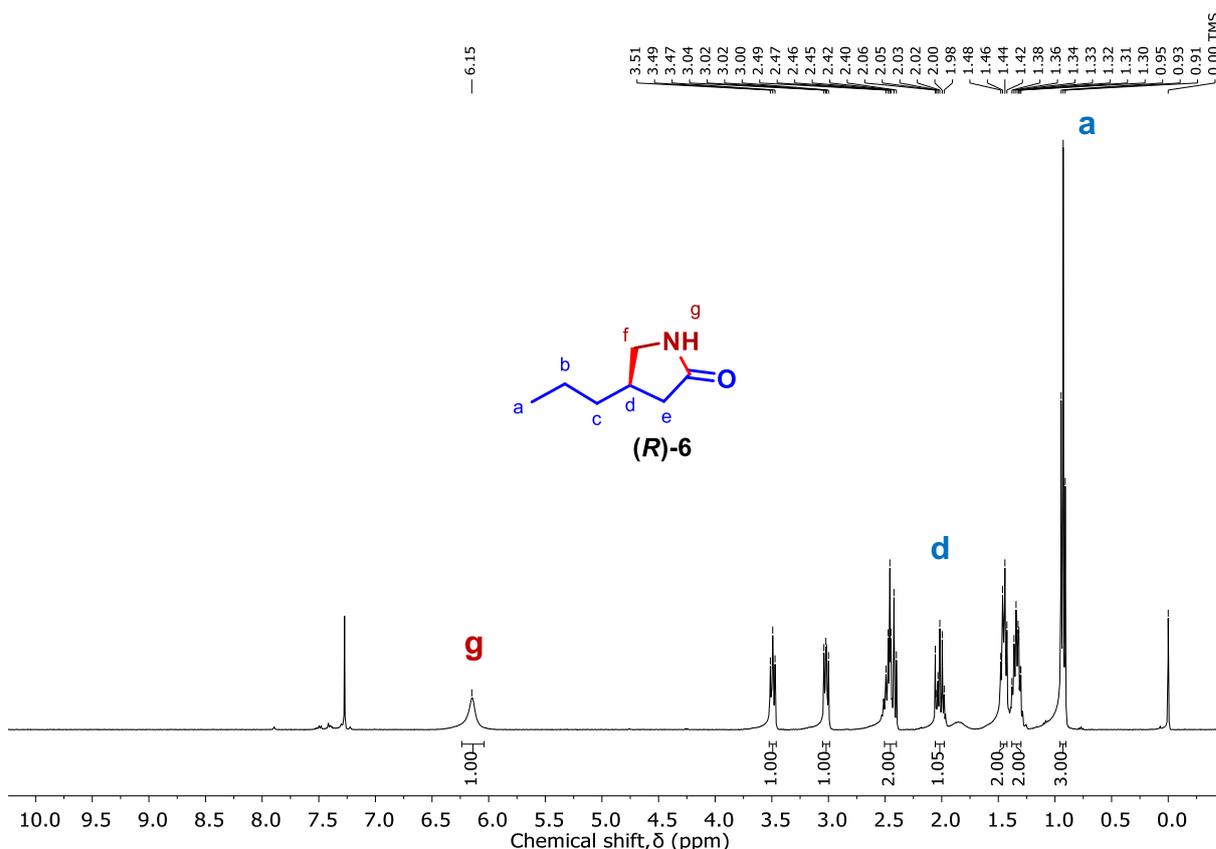


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**R**)-6.

O tripleto em 0,93 ppm ($^3J_{ab} = 7,2$ Hz, $J = 3$) pode ser atribuído à metila **a**. O multiplete em 2,00 ppm ($J = 1$) corresponde ao hidrogênio **d**, do centro estereogênico, e

o simpleto largo em 6,15 ppm ($J=1$) ao hidrogênio **g**. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios metilênicos (**b**, **c**, **e**, **f**).

No espectro de de RMN de ^{13}C observamos sete sinais distintos referentes aos carbonos da lactama **(R)-6** (Figura 13). O sinal em 14,2 ppm corresponde à metila **1** e o sinal mais deslocado à esquerda em 178,6 ppm é atribuído ao carbono carbonílico **6**. O sinal em 48,2 ppm é referente carbono **7**, devido sua maior desblindagem, sobrando 3 sinais entre 20 ppm e 40 ppm que podem ser atribuídos aos carbonos **2**, **3** e **4**, confirmando assim sua estrutura.

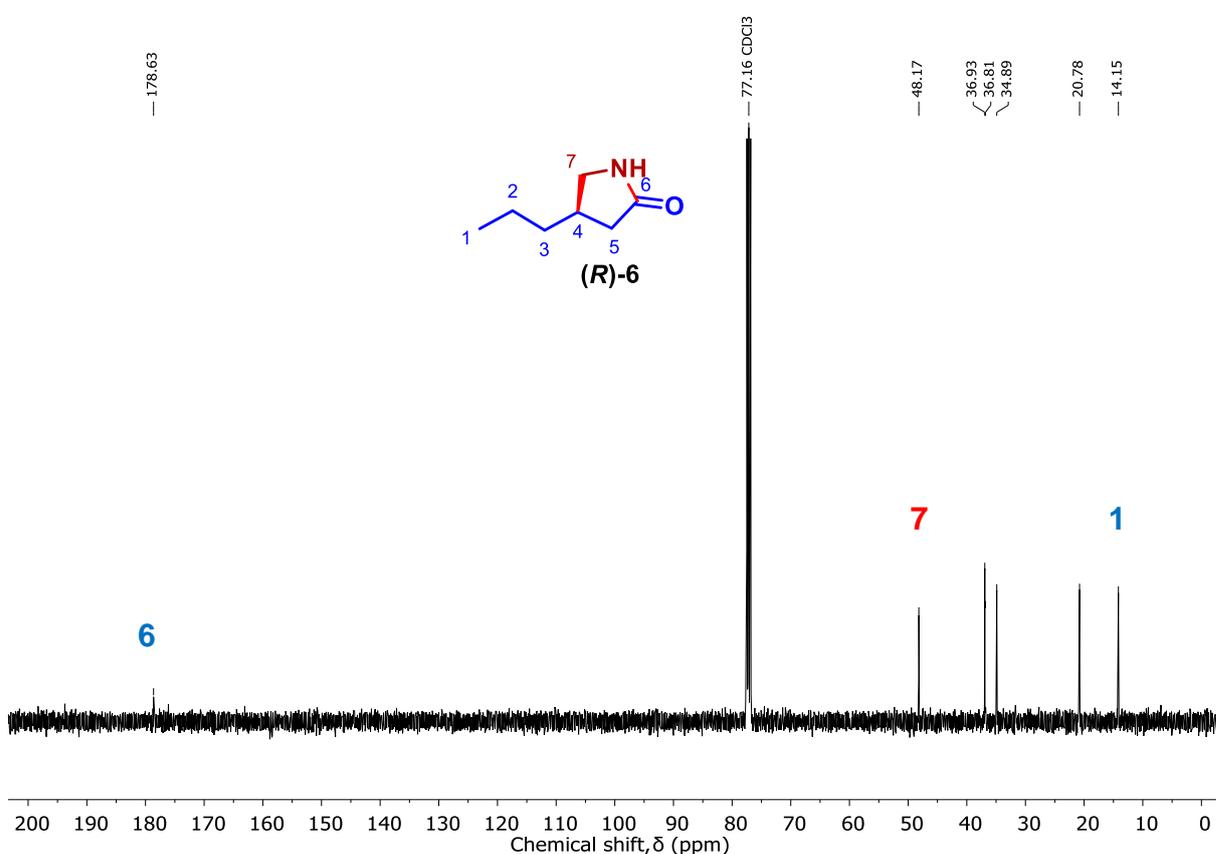


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **(R)-6**.

O método desenvolvido para quantificação da razão enantiomérica (r.e.), através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) empregando uma coluna analítica quiral CHIRALPAK IG-3, apresentou boa resolução na separação dos enantiômeros, como pode ser visto na Figura 14. A comparação entre os cromatogramas de HPLC da lactama racêmica **6** (Figura 14A) e o produto da

reação (Figura 14B) com r.e. de 97:3 evidencia a preservação do centro quiral instalado na reação fotoquímica.

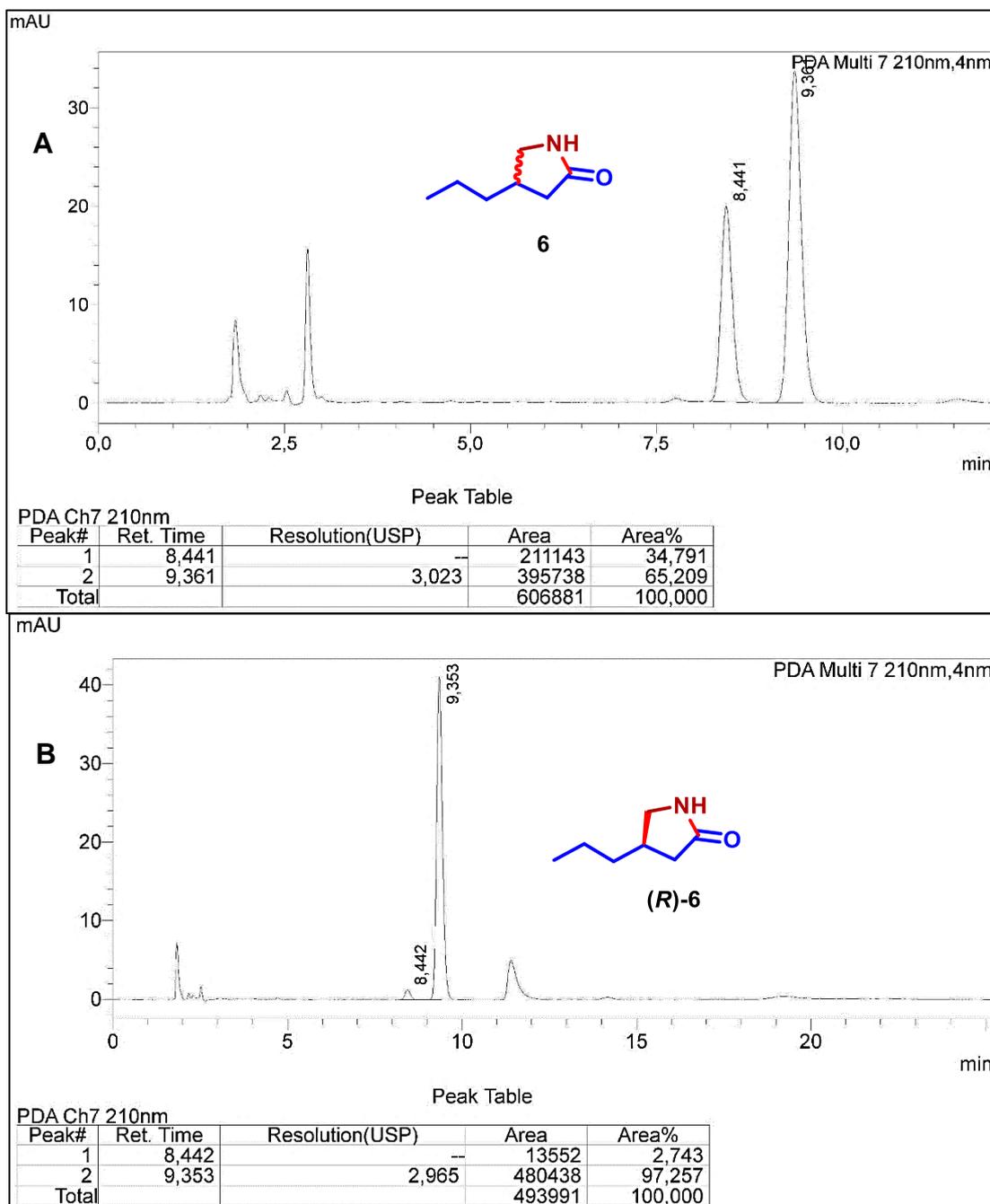
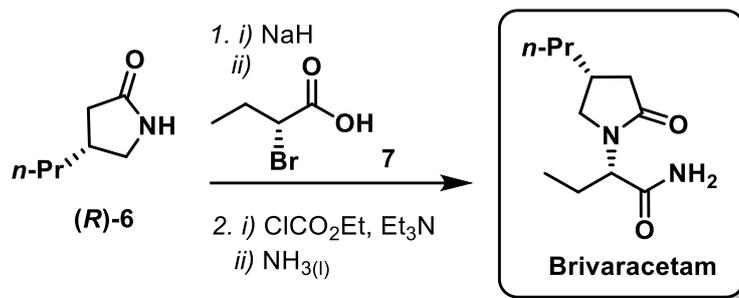


Figura 14. Cromatograma de HPLC da separação dos enantiômeros da lactama racêmica 6 (A) e quiral (*R*)-6 (B).

5.7. Síntese formal do Brivaracetam

A conversão da lactama (**(R)**-6) no Brivaracetam é reportada na patente da UCS S.A.,²⁴ na qual os autores descrevem a reação entre (**(R)**-6 e o ácido (**(R)**-2-bromobutanóico (**7**), seguido de conversão do grupo CO₂H em CONH₂ (Esquema 20).



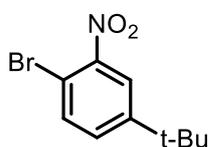
Esquema 20. Conversão de (**(R)**-6) no Brivaracetam, reportada por Surtees.²⁴

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi aplicada uma metodologia sintética enantiosseletiva como etapa chave na preparação de um precursor conhecido do Brivaracetam. O método sintético dito acima utiliza um complexo de Ródio como ácido de Lewis quiral e também como fotocatalisador. A combinação deste catalisador e luz visível promove a adição enantiosseletiva de radicais alquílicos gerados a partir do éster de Hantzsch, à posição β-carbonílica do substrato 2-acilimidazol α,β-insaturado. A reação foi realizada com sucesso, tendo em vista que o produto foi obtido com excelente rendimento e razão enantiomérica. Também tivemos êxito na conversão deste composto na lactama que serve como precursor sintético do Brivaracetam. A proposta inicial para se alcançar essa conversão envolvia três transformações que seriam realizadas de forma independente. Contudo, conseguimos estabelecer um protocolo que nos permitiu chegar ao composto de interesse em apenas uma única etapa com ótimo rendimento e preservado a integridade do centro quiral instalado na reação fotoquímica. Frente ao exposto, conclui-se que a síntese formal do Brivaracetam foi alcançada com êxito neste trabalho.

7. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

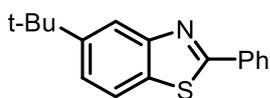
1-Bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenzeno (1)



Características: Óleo amarelo. Rendimento: 48%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 152,6; 134,7; 130,7; 122,9; 111,2; 35,1; 31,0;

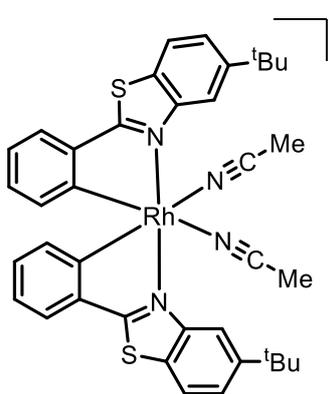
5-*terc*-Butil-2-fenilbenzotiazol (2)



Características: Sólido amarelo. Rendimento: 68%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 – 7,44 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.3; 154.6; 150.2; 133.89; 132.1; 130.9; 129.1; 127.6; 123.5; 121.1; 119.9; 35.0; 31.7;

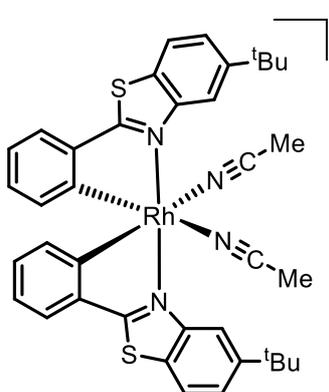
Catalisador racêmico RhS



Características: Sólido amarelo. Rendimento: 18%

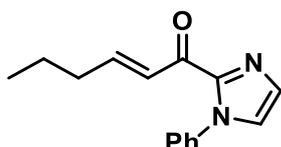
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.08 – 6.92 (m, 4H), 6.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 0.79 (s, 18H); **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ: 176,3; 176,2; 159,8; 153,0; 149,8; 140,0; 133,2; 131,0; 128,3; 125,7; 125,3; 124,1; 122,4; 117,1; 35,5; 31,5; 3,3.

Catalisador quiral Λ-RhS



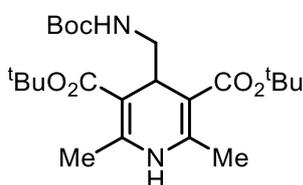
Características: Sólido amarelo. Rendimento: 48%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.83 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.46 (s, 18H).

(E)-1-(1-Fenil-1H-imidazol-2-il)hex-2-en-1-ona (3)

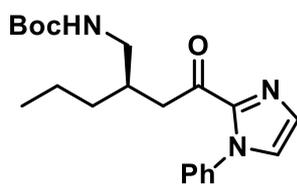
Características: óleo amarelo Rendimento: 42%

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.39 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.27 (qd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 179.5; 149.4; 143.9; 138.7; 129.8; 129.0; 128.8; 127.2; 126.3; 126.0; 77.2; 34.8; 21.5; 13.8;

di-terc-butil-4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina -3,5-dicarboxilato (4)

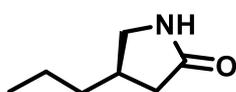
Características: sólido branco. Rendimento: 48%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.27 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.49 (s, 18H), 1.39 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 167,2; 156,5; 145,6; 102,0; 80,0; 78,7; 45,3; 33,8; 28,5; 19,6.

Terc-Butil(R)-(2-(2-oxo-2-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)etil)pentil)carbamato**(R)-5**

Características: Óleo amarelo pálido. Rendimento quantitativo.

r.e., *scale-up* para 1,0 mmol = 98:2 (HPLC: coluna CHIRALPAK IG-3, λ 278 nm, *n*-hexano/etanol = 90:10, taxa de fluxo 1,0 mL/min., 25°C, *t.r.* (maior) = 7,8 min., *t.r.* (menor) = 8,9 min.); **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ_H (ppm): 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.24 – 2.97 (m, 4H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ_C (ppm): 191.1; 156.1; 143.2; 138.4; 129.5; 128.9; 128.7; 127.1; 125.9; 78.8; 43.8; 41.7; 35.2; 34.6; 28.4; 19.9; 14.2;

(R)-4-Propilpirrolidin-2-ona – (R)-6

Características: Óleo amarelo. Rendimento: 81%

r.e.: 97:3 (HPLC: coluna CHIRALPAK IG-3, λ 210 nm, *n*-hexano/etanol = 90:10, taxa de fluxo 1,0 mL/min., 25°C, *t.r.* (menor) = 8,4 min., *t.r.* (maior) = 9,4 min.); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ_H (ppm): 6.15 (s,

1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 9.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 178,6; 48,2; 36,9; 36,8; 34,9; 20,8; 14,2.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Marchetti, R.L; De Castro, A. P. W; et.al Transtornos mentais associados à epilepsia, Arch. Clin. Psychiatry, 2005
- ² Holmes, G.L; Noebels J.L. The Epilepsy Spectrum: Targeting Future Research Challenges, **Cold Spring Harb Perspect Med**, 2016, 6(7):028043
- ³ Kwan, P.; Brodie, M. J. Early identification of refractory epilepsy. **The New Engl. J. Med.** 2000, vol. 342, 314–319.
- ⁴ P.; Schachter, S. C.; Brodie, M. D. et al. Drug-Resistant Epilepsy **The New Engl. J. Med.** 2011, vol. 365, 919–926.
- ⁵ Brandt, C. *et al.* Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base, **Therapeutic advances in neurological disorders**, 2016, vol. 9,6: 474-482.
- ⁶ Disponível em > http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf > Acessado em: maio de 2022).
- ⁷ Klitgaard, H.; Matagne, A.; Nicolas, J. M.; Gillard, M.; Lamberty, Y.; De Ryck, M.; Kaminski, R. M.; Leclercq, K.; Niespodziany, I.; Wolff, C.; Wood, M.; Hannestad, J.; Kervyn, S.; Kenda, B. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV 2A ligand for epilepsy treatment. **Epilepsia**, 2016, 57, 538– 548.
- ⁸ (a) Gowert, A. J.; Nover, M. et. al **Eur. J. Pharmacol.** 1992, 222, 193–203. (b) Noyer, M.; Gillard, M.; Matagne, A.; Hénichart, J. P.; WELFERT, E. **Eur. J. Pharmacol.** 1995, 286, 137–146.
- ⁹ Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; et.al. **J. Med. Chem.** 2004, 47, 530–549.
- ¹⁰ Lima, L. M. Química medicinal moderna: desafio e contribuição brasileira, 2007, **Química Nova**, Vol. 30, No. 6, 1456-1468.
- ¹¹ Mikovski, D; Basso, J; Da Silva, P; Ribas, J. L. C; Química medicinal e a sua importância no desenvolvimento de novos fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, 2018, vol.12, n.13.
- ¹² Do Amaral, A. T; Montanari, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Revista Quim. Nova**, Vol. 25, Supl. 1, 39-44, 2002.

¹³ Correia, C. R. D; Costa, P.R.R; Ferreira, V. F. Vinte e Cinco anos de Reações, Estratégias e Metodologias em Química Orgânica. **Quim. Nova**, Vol. 25, Supl. 1, 74-81, 2002

¹⁴ Disponível em: >https://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADntese_org%C3%A2nica#Anos_70< Acessado em maio de 2022.

¹⁵ Menegatti, R; Fraga, C. A. M; Barreiro, E. J. A importância da síntese de Fármacos. Disponível em: > <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf> < Acessado: 05/05/2022

¹⁶ Barreiro, E. J; Ferreira, V. F; Costa, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, 1997 20(6), 647–656.

¹⁷ Agranat, I. I.; Caner, H. Intellectual property and chirality of drugs, **Drug Discov. Today**, 1999, 4, 313–321.

¹⁸ Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches, **Nat. Rev. Drug Discov.** 2002, 1, 753–768.

¹⁹ Agranat, I.; Wsinschtein, S. R.; Zusman, E. Z. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration, **Nat. Rev. Drug Discov.** 2012, 11, 972–973.

²⁰ Calcaterra, A.; D'acquarica, I. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds, **J. Pharm. Biomed. Anal.** 2018, 147, 323–340.

²¹ Sanganyado, E.; Lu, Z.; Fu, Q.; Schienk, D.; Gan, Chiral pharmaceuticals: A review on their environmental occurrence and fate processes, **J. Water Res.** 2017, 124, 527–542.

²² Penggao, F.; Weijun, R.; Rongying, J. Method for preparing chiral 4-substituted dihydrofuran-2(3H)-ketone. CN 106008411 A, 2016.

²³ Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. **J. Med. Chem.** 2004, 47, 530–549.

²⁴ Surtees, J.; Didier, B.; Thomas, A.; Combert, Y.; Frank, M.; Schmidt, G.; Duchene, G. **US 2008/0009638 A1**.

²⁵ TEPLÝ, F. Collect. Czech. **Chem. Commun.** 2011, 76, 859–917.

- ²⁶ Angnes, R. A.; LI, Z.; Correia, C. R. D.; Hammong G. B. **Org. Biomol. Chem.** 2015, 13, 9152–9167.
- ²⁷ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; Macmillan, D. W. C. **Chem. Rev.** 2013, 113, 5322–5363.
- ²⁸ Huang, X. Meggers, E. **Acc. Chem. Res.** 2019, 52, 833-847
- ²⁹ Ma, J.; Lin, J.; Zhao, L.; Harms, K.; Marsch, M.; Xie, X.; Meggers, E. Synthesis of β -Substituted γ -Aminobutyric Acid Derivatives through Enantioselective Photoredox Catalysis **Angew. Chem. Int. Ed.** 2018, vol. 57, 11193–11197.
- ³⁰ De Assis, F. F.; Meggers, E. et al. Visible-Light-Activated Catalytic Enantioselective β -Alkylation of α,β -Unsaturated 2-Acyl Imidazoles Using Hantzsch Esters as Radical Reservoirs, **J. Org. Chem.** 2018, 83, 10922–10932
- ³¹ Still, W.C, Kahn, M; Mitra, A. **J. Org. Chem.**, 1978, 43, 14, 2923-2925.
- ³² Meggers, E. *et al.* Preparation of chiral-at-metal catalysts and their use in asymmetric photoredox chemistry. **Nature Protocols**, 2018. Vol. 13, pages 605–632.
- ³³ Nguyen, T.B.; Al-Mourabit *et. al* A. Elemental sulfur disproportionation in the redox condensation reaction between o-halonitrobenzenes and benzylamines. **Angew. Chem. Int.**, 2014, Ed. 53, 13808–13812.
- ³⁴ Harms, K *et al.* Expanding the family of bis-cyclometalated chiral-at-metal rhodium (III) catalysts with a benzothiazole derivative. **Dalton Transactions**, 2016, Ed. 20, **45**, 8320-8323.
- ³⁵ Zhang, Lili, and Eric Meggers. “Stereogenic-Only-at-Metal Asymmetric Catalysts.” **Chemistry, an Asian journal.**, 2017, vol. 12,18: 2335-2342.
- ³⁶ Steinlandt PS, Zuo W, Harms K, Meggers E; Bis-Cyclometalated Indazole Chiral-at-Rhodium Catalyst for Asymmetric Photoredox Cyanoalkylations. **PubMed Central**. 2019, vol. 25,67; 15333-15340
- ³⁷ Meggers, E. *et al.* Auxiliares quirais como ferramentas emergentes para a síntese assimétrica de complexos metálicos octaédricos. **Química EUR. J.** 2010, vol. 16, 752-758.
- ³⁸ Ceroni, P. Marchi et al. E. Easy separation of Δ and Λ isomers of highly luminescent [Ir(III)]-cyclometalated complexes based on chiral phenol-oxazoline ancillary ligands. **Chemistry**, 2012, vol. 18, 8765-8773.
- ³⁹ Wittig, G.; Schöllkopf, U. Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil), **Chemische Berichte**, 1954, vol. 87, 1318

- ⁴⁰ Wittig, G.; Schöllkopf, U. Über Triphenyl-phosphinmethylene als olefinbildende Reagenzien (II. Mitteil.¹⁾), **Chemische Berichte**, 1955, vol. 88, 1654
- ⁴¹ Meggers, E.; Harms, K.; Huo, H. Catalytic, Enantioselective Addition of Alkyl Radicals to Alkenes via Visible-Light-Activated Photoredox Catalysis with a Chiral Rhodium Complex **J. Am. Chem. Soc.** 2016, 138, 22, 6936–6939
- ⁴² Hantzsch A. Condensations produkte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 1881, vol. 14: 1637
- ⁴³ De Assis, F. F.; Meggers, E. et al. Visible-Light-Activated Catalytic Enantioselective β -Alkylation of α,β -Unsaturated 2-Acyl Imidazoles Using Hantzsch Esters as Radical Reservoirs, **J. Org. Chem.** 2018, 83, 10922–10932.
- ⁴⁴ Xin, H.L.; Pang, B.; Choi, J.; Ohshima, T. *et al.* C–C Bond Cleavage of Unactivated 2-Acylimidazoles **J. Org. Chem.** 2020, 85, 11592–11606.