



**UFSM**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS E  
APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

---

**Priscila Milani de Paula**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2006**

# SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS E APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Por

**PRISCILA MILANI DE PAULA**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2006

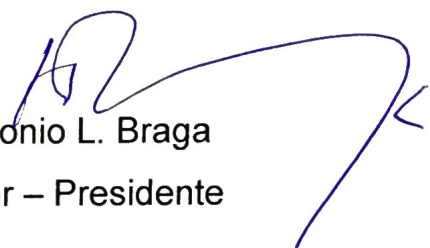
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA


A COMISSÃO ABAIXO ASSINADA APROVA A DISSERTAÇÃO SOB O  
TÍTULO: **SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS E APLICAÇÃO EM  
CATALISE ASSIMÉTRICA.**

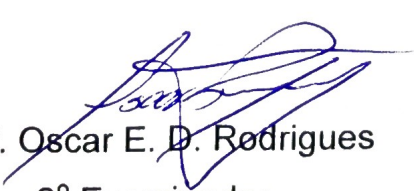
ELABORADA POR:  
*PRISCILA MILANI DE PAULA*

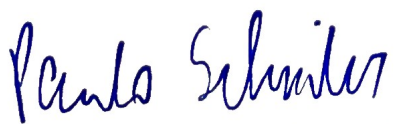
COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRÁU DE MESTRE  
EM QUÍMICA

Comissão examinadora:

  
\*Prof. Antonio L. Braga  
Orientador – Presidente

  
Prof. Leandro H. Andrade  
1º Examinador

  
Prof. Oscar E. D. Rodrigues  
2º Examinador

  
Prof. Paulo H. Schneider  
3º Examinador

Santa Maria, 23 de Junho de 2006.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Hilda e Renato,  
por serem fontes de incentivo, paciência, compreensão e amor em  
todos os momentos. Fica aqui o meu reconhecimento e minha profunda  
admiração por vocês que não mediram esforços para que eu pudesse estudar.*

*Ao Prof. Braga, meus agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica, pela oportunidade em fazer parte de seu grupo de pesquisa e compreensão nos momentos difíceis, os quais fizeram com que eu crescesse pessoalmente e profissionalmente.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos Professores e funcionários do Curso de Pós-Graduação em Química, pela colaboração durante a realização deste trabalho.*

*Aos antigos: Diana (Di), Paulo, Diogo, Cristiano, Jane, Josimar, Rodolpho e atuais: Thiago, Jasquer, Márcio (Amarello), Fabrício (Preto), Eduardo, Galetto (Pojo), Wolmar (Wolmer), Graciane, Ricardo, Anna, Letiére e Marcelo (Cabelo), colegas do Laboratório que por anos foram convivência diária, o meu obrigado pela parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. "O mal de quase todos nós é que preferimos ser arruinados pelo elogio a ser salvos pela crítica." (Norman Vincent)*

*Ao Elenilson, pela amizade e por me mostrar como se trabalhar num projeto de pesquisa.*

*Ao Prof. Gilson e Prof. Cristina, pela amizade e colaboração, e a todos os integrantes do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego (Schumaker), Jesus (Negãozinho), Rodrigo, Olga, Carol, Flávia, Patrícia, Daniela, Joel (Gordillo), Ricardo (Schumakinho) e André pela amizade e companheirismo. "A verdadeira medida de um homem não é como ele se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas como ele se mantém em tempos de controvérsia e desafio." (Martin Luther King Jr.)*

*Ao Jasquer, muito obrigada pela amizade, pela dedicação, pelo carinho, pelas palavras certas nos momentos em que precisei, pelos inúmeros experimentos de RMN realizados, pela ajuda na execução bem como pelas muitas leituras desse trabalho, enfim, obrigada por fazer a diferença. "O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis." (Fernando Pessoa)*

*Aos Professores Oscar, Helmoz e Paulo pelas valorosas sugestões e correções dadas no exame de qualificação.*

*Aos amigos e colegas do laboratório do Prof. Cláudio, e aos colegas e amigos dos outros laboratórios de química, em especial as amigas Carla e Luciana pelas muitas vidrarias e reagentes emprestados.*

*Ao Vitor, um agradecimento especial, pela amizade, dedicação e compreensão demonstrada, principalmente por entender a minha ausência e meus reinos. Agradeço-te por mostrar que tenho o direito de seguir o meu caminho e buscar a minha forma de ser feliz. "É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar. É melhor tentar ainda em vão, que sentar-se fazendo nada até o final. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder. Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade, viver."(Martin Luther King)*

*Ao Tio Borges (in memoriam), Tia Carmen e Diego, pela amizade e carinho com que sempre me receberam em sua casa.*

*A Tia Rita Bomicieli, pela amizade, conversas e momentos de conforto que me foram proporcionados através de sua crença em um mundo que até então eu achava que não conhecia. "A glória da amizade não é só a mão estendida, nem o sorriso carinhoso, nem mesmo a delícia da companhia. É a inspiração espiritual que vem quando você descobre que alguém acredita e confia em você." (Autor Desconhecido)*

*Aos amigos da Invernada Campeira do D.T. Q. Dores, Tio Paulo e Tia Rita, Lis e Lisangelo, Tia Carmen e Vitor, Tia Neida e Tio Jorge, Delçon e Helena, José Manuel, Fânia, Tia Cleci e Patrícia, pela amizade e momentos de descontração proporcionados para que o fôlego fosse revigorado e motivasse a continuação desse trabalho.*

*À minha família e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.*

*Aos funcionários Ademir e Valéria, pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.*

*Às agencias financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*Por fim, a Energia Superior que me fortalece e me revigora a continuar seguindo meu caminho.*



## RESUMO

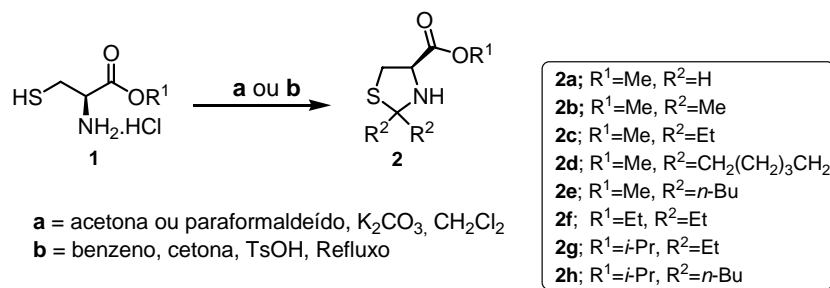
Título: **Síntese de Tiazolidinas Quirais e Aplicação em Catálise Assimétrica**

Autor: Priscila Milani de Paula

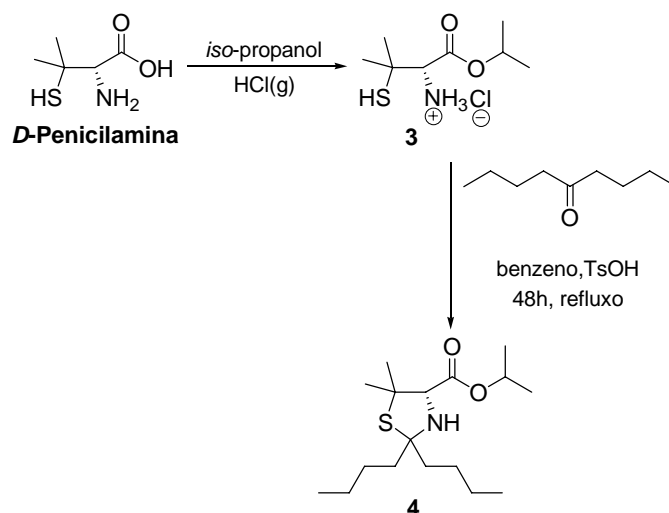
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho de dissertação de mestrado sintetizou-se uma série de tiazolidinas quirais, através de uma estratégia flexível, conferindo às mesmas um caráter modular, o que permite a preparação de compostos com grande diversidade estrutural.

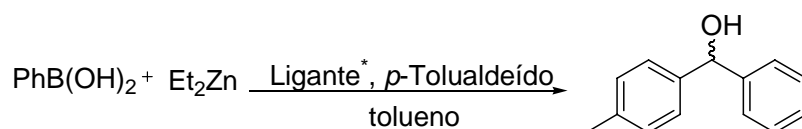
Efetivamente, os ésteres tiazolidínicos quirais **2a-h**, foram obtidos mediante duas rotas sintéticas diferentes. Tendo a idéia de se obter ligantes com uma grande variação estrutural a fim de identificar um ligante com desempenho superior, através de uma avaliação sistemática destes quando testados em catalise assimétrica, partiu-se para a síntese dos ligantes que possuísem grupamentos com diferentes volumes estéricos.



Ainda com o intuito de acrescentar aos estudos dados complementares em relação aos ligantes, sintetizou-se o ligante **4** derivado da *D*-Penicilamina, sendo este obtido em moderados rendimentos.



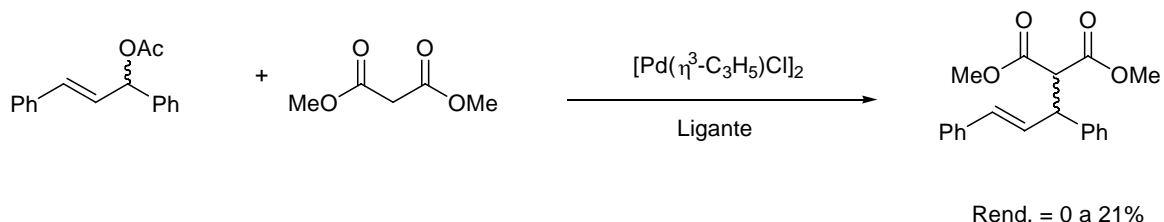
Na segunda parte do trabalho, testou-se a indução de assimetria dos ligantes tiazolidínicos **2a-h** em adição de grupamentos arílicos a aldeídos, tendo como fonte dos mesmos ácidos borônicos.



Nesses experimentos, os ligantes apresentaram resultados satisfatórios, com excelentes rendimentos e moderados excessos enantioméricos, sendo que a tiazolidina **2h** destacou-se das demais, pois levou a obtenção do álcool R-(4-metilfenil)fenilmetanol com excesso enantiomérico de 81% e rendimento de 97%.

Estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador **2h**.

Posteriormente, os compostos tiazolidínicos obtidos foram empregados como catalisadores quirais em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio. Variações nas condições reacionais foram realizadas, porém apenas produtos racêmicos foram obtidos em baixos rendimentos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, 23 de Junho de 2006.

## ABSTRACT

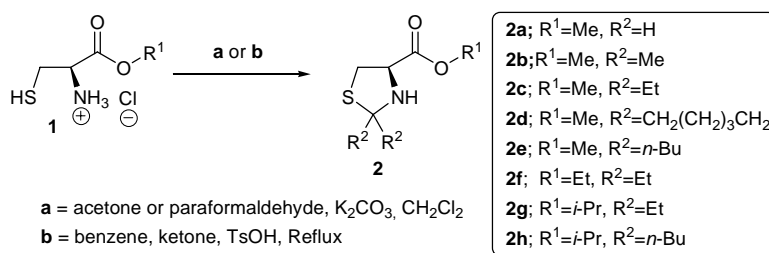
### Title: **Synthesis of Chiral Thiazolidines and Application in Asymmetric Catalysis**

Author: Priscila Milani de Paula

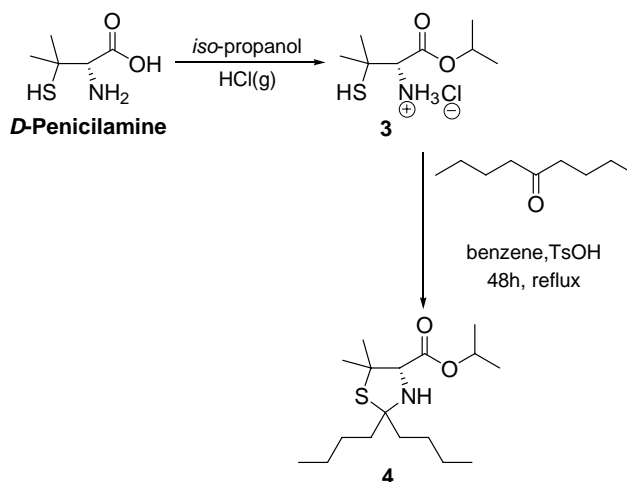
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In the work presented herein, a flexible, modular synthetic route for the preparation of new chiral thiazolidines esters is described. This modular approach allows the preparation of a series of chiral compounds with high structural diversity.

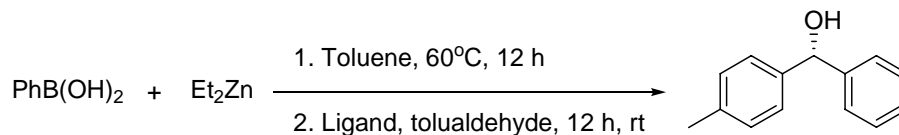
Indeed, the preparation of thiazolidinic esters **2a-h** were accomplished by two different approaches in order to find the ligand that shows a superior performance, trough systematic evaluation in asymmetric catalysis, a series of thiazolidine compounds, containing substituents with different esteric bulkiness, were synthesized.



In order to obtain complementary data, the ligand **4** was synthesized and it was obtained in moderate yields starting from *D*-Penicillamine.



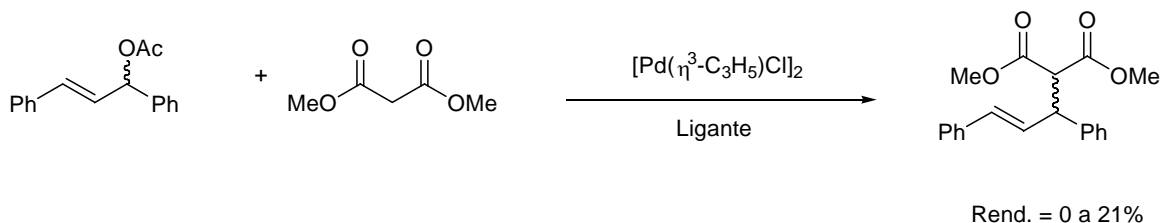
With ligands in our hands, we evaluate the behavior of these compounds as catalysts in the enantioselective arylation of aldehydes, using boronic acids as an aryl source. In order to find out the best ligands and an optimal procedure, we have chosen the PhZnEt addition to *p*-tolualdehyde as a reaction model in the presence of 20 mol % of ligands **2a-h**.



In these experiments, the ligands afforded the desired products in excellent yields and moderate enantiomeric excess. Thiazolidine **2h** showed a superior performance leading to diarylcannabinols in 97% yield and 81% ee. A strong relation between enantiomeric excess and the bulkiness of substituents at carbon 2 in the thiazolidine ring and with the R<sup>1</sup> attached to ester moiety was observed.

As the ligand **2h** was identified as the most effective, we examined the scope of our system in reactions with several aldehydes with diverse electronic and steric properties. Several different reaction conditions have been screened and the electronic nature of the substituents in the boronic acids and aldehydes seems to play an important role in the enantiomeric excess.

The chiral thiazolidines were then employed in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Different reaction conditions have been screened and the desired product was obtained in only low yields and without enantioselection.



## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	III
<i>Resumo</i> .....	VIII
<i>Abstract</i> .....	X
<i>Lista de Tabelas</i> .....	XV
<i>Lista de Figuras</i> .....	XVI
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	XVIII
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	8
1.1. <i>Introdução</i> .....	9
1.2. <i>Arilações Catalíticas Enantiosseletivas de Aldeídos</i> .....	11
1.2.1. Reações de arilação catalítica de aldeídos empregando $\text{Ph}_2\text{Zn}$ como fonte de grupamento arila .....	11
1.2.2. Reações de arilação catalítica de aldeídos empregando ácidos borônicos como fonte de grupamento arila.....	13
1.2.3. Aspectos mecanísticos .....	14
1.2.4. Ligantes em reações de arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos.....	15
1.3. <i>Ligantes tiazolidínicos em catálise assimétrica</i> .....	25
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	33
2.1. <i>Preparação das tiazolidinas quirais</i> .....	33
2.2. <i>Aplicação dos ligantes quirais obtidos em catálise assimétrica</i> .....	51
2.2.1. Adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos .....	51
2.2.2. Reações de substituição alílica catalisada por paládio.....	65

<b>Considerações Finais e Conclusões .....</b>	<b>69</b>
<b>Capítulo 3: Parte Experimental .....</b>	<b>72</b>
<i>3.1. Materiais e Métodos .....</i>	<i>72</i>
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	72
3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência .....	72
3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução .....	72
3.1.4. Rota-evaporadores .....	73
3.1.5. Destilador Horizontal .....	73
3.1.6. Polarímetro .....	73
3.1.7. Solventes e Reagentes .....	73
<i>3.2. Procedimentos Experimentais .....</i>	<i>74</i>
3.2.1. (R)-4-metoxicarbonil tiazolidina <b>28a</b> .....	74
3.2.2. (R)-2,2- dimetil-4-metoxicarbonil tiazolidina <b>28b</b> .....	74
3.2.3. (R)-2,2- dietil-4-metoxicarbonil tiazolidina <b>28c</b> .....	75
3.2.4. (R)-3-metoxicarbonil-1-tio-4-azospiro[4.5]decano <b>28d</b> .....	75
3.2.5. (R)-2,2- dietil-4-etoxicarbonil tiazolidina <b>28e</b> .....	76
3.2.6. (R)-2,2- dietil-4-(1-metiletoxi)carbonil tiazolidina <b>28f</b> .....	76
3.2.7. (R)-2,2- dibutil-4-metoxicarbonil tiazolidina <b>28g</b> .....	76
3.2.8. (R)-2,2- dibutil-4-(1-metiletoxi)carbonil tiazolidina <b>28h</b> .....	77
3.2.9. (R)-2- fenil-4-metoxicarbonil tiazolidina <b>28i</b> .....	77
3.2.10. Cloridrato do éster <i>iso</i> -propílico da <i>D</i> -penicilamina <b>29</b> .....	78
3.2.11. (S)-2,2- dibutil-4-(1-metiletoxi)carbonil-5,5-dimetil tiazolidina <b>30</b> ...	78
3.2.12. Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos.....	79
3.2.13. (±)- (4-metilfenil)fenilmetanol.....	79
3.2.14. (±)- (2-metilfenil)fenilmetanol.....	80
3.2.15. (±)- (4-metóxfenil)fenilmetanol .....	80
3.2.16. (±)- (2-metóxfenil)fenilmetanol .....	80
3.2.17. (±)- (4-clorofenil)fenilmetanol.....	81
3.2.18. (±)- (2-clorofenil)fenilmetanol .....	81

3.2.19. ( $\pm$ )- (2-bromofenil)fenilmetanol.....	81
3.2.20. ( $\pm$ )- (2-tienil)fenilmetanol .....	82
3.2.21. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.....	82
3.2.22. Procedimento para adição enantiosseletiva de difenilzinco a benzaldeído .....	82
3.2.23. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio .....	83
3.2.24. Preparação do ( <i>E</i> )-1,3-difenilprop-2-en-1-ol ( <b>38</b> ).....	83
3.2.25. Preparação do acetato de ( <i>E</i> )-1,3-difenilpropenila ( <b>34</b> ).....	84
3.2.26. Preparação do +/- ( <i>E</i> )-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila ( <b>+/- 36</b> ).....	84
3.2.27. Preparação do di( $\mu$ -cloro) bis( $\eta^3$ -alil)dipaládio(II), [PdCl( $\eta^3$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )] <sub>2</sub> .....	85
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	86
<b>Capítulo 4: Espectros Seleccionados</b> .....	91

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos <b>28a-i</b> e <b>30</b> .....	41
<b>Tabela 2 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>28a-i</b> e <b>30</b> .....	48
<b>Tabela 3 -</b>	Arlação do <i>p</i> -tolualdeído empregando 20 mol% do ligante na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.....	52
<b>Tabela 4 -</b>	Arlações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral <b>28h</b> .....	56
<b>Tabela 5 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>34</b> , <b>36</b> e <b>38</b> .....	67
<b>Tabela 6 -</b>	Reação de substituição alílica catalisada pelo éster tiazolidínico <b>28f</b> (10 mol%), utilizando-se diferentes bases....	68



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Macrocielo Thiostrepton <b>1</b> , utilizado como potente antibiótico	3
<b>Figura 2 -</b>	Formas enantioméricas da Carvona.....	9
<b>Figura 3 -</b>	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> de aminoácidos.....	10
<b>Figura 4 -</b>	Enantiômeros ( <i>S</i> ) e ( <i>R</i> ) da Talidomida.....	10
<b>Figura 5 -</b>	Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.....	15
<b>Figura 6 -</b>	Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.....	21
<b>Figura 7 -</b>	Estrutura modular das tiazolidinas.....	34
<b>Figura 8 -</b>	Análise retrosintética para obtenção das tiazolidinas <b>28a-h</b> e <b>30</b> .....	35
<b>Figura 9 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>28h</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz.....	43
<b>Figura 10 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>28h</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	44
<b>Figura 11 -</b>	Espectro de RMN-2D HMQC da tiazolidina <b>28h</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	45
<b>Figura 12 -</b>	Espectro de RMN-2D COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H da tiazolidina <b>28h</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	47
<b>Figura 13 -</b>	Projeção de Newman através da ligação C4-C6 dos compostos tiazolidínicos.....	54
<b>Figura 14 -</b>	Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante <b>28h</b> .....	58
<b>Figura 15 -</b>	Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.....	59
<b>Figura 16 -</b>	Estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se ligantes tiazolidínicos baseado em dados da literatura.....	62

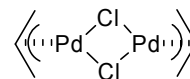
<b>Figura 17 -</b>	Estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se ligantes tiazolidínicos obtidos através de modelagem molecular.....	63
<b>Figura 18 -</b>	Estado de transição obtido através de modelagem molecular empregando ligante <b>30</b> .....	64

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\alpha$  rotação óptica

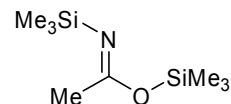
$\delta$  deslocamento químico

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  Cloreto de alil paládio (II) - dímero



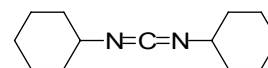
APTS ou TsOH Ácido *p*-toluenosulfônico

BSA *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida



CLAE Cromatografia líquida de alta eficiência

DCC 1,3-dicicloexilcarbodiimida



DFT Teoria da densidade funcional

Dibal Hidreto de di-*isobutil*alumínio

DiMPEG Dimetil-polietilenoglicol

DMAP 4-dimetilaminopiridina

*ee* excesso enantiomérico

*J* constante de acoplamento (Hz)

L ligante

Nu nucleófilo

TBME Metóxi-*t*-butano

TFA Ácido triflúor acético

TFAA Anidrido triflúor acético

---

## *Introdução e Objetivos*

---

Um dos desafios atuais da química orgânica é a síntese assimétrica,<sup>1</sup> que objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente enriquecidas através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero<sup>2</sup>. A síntese assimétrica possibilita a obtenção de novos produtos com estereosseletividade durante uma síntese, além disso, a quiralidade é um dos fenômenos mais extraordinários da natureza, e a assimetria molecular, em particular, tem tomado um espaço crucial na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade.

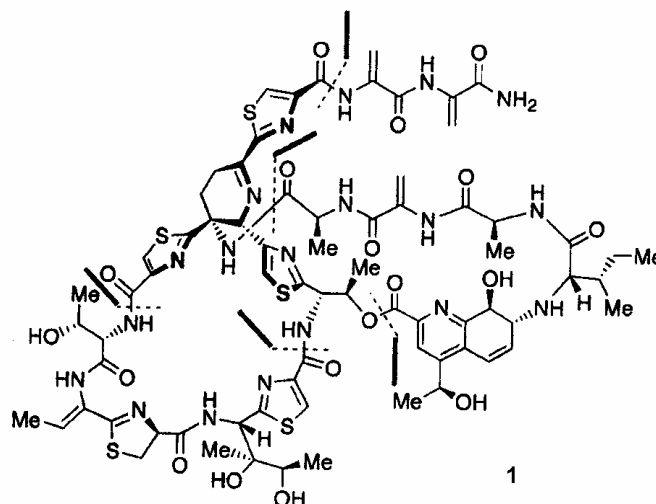
Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, indústria de flavorizantes e de perfumes, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. A síntese de fármacos é um segmento representativo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica apresenta aspectos peculiares, pois além de exigir racionalização das etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza química e óptica do produto, independentemente da escala reacional.

Existem algumas metodologias que possibilitam a síntese de compostos quirais, dentre elas está a síntese em que o substrato já possui um centro estereogênico definido como é mostrado na obtenção do macrociclo Thiostrepton, potente antibiótico (Figura 1).

---

<sup>1</sup> a) Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29,1320; b) Whitesides, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1209; c) Hudlick, T.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3.

<sup>2</sup> a) Trost, B. M.; *Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*, Blackwell, Oxford **1994**; b) Noyori, R.; *Chemtech.* **1992**, 360; d) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059.



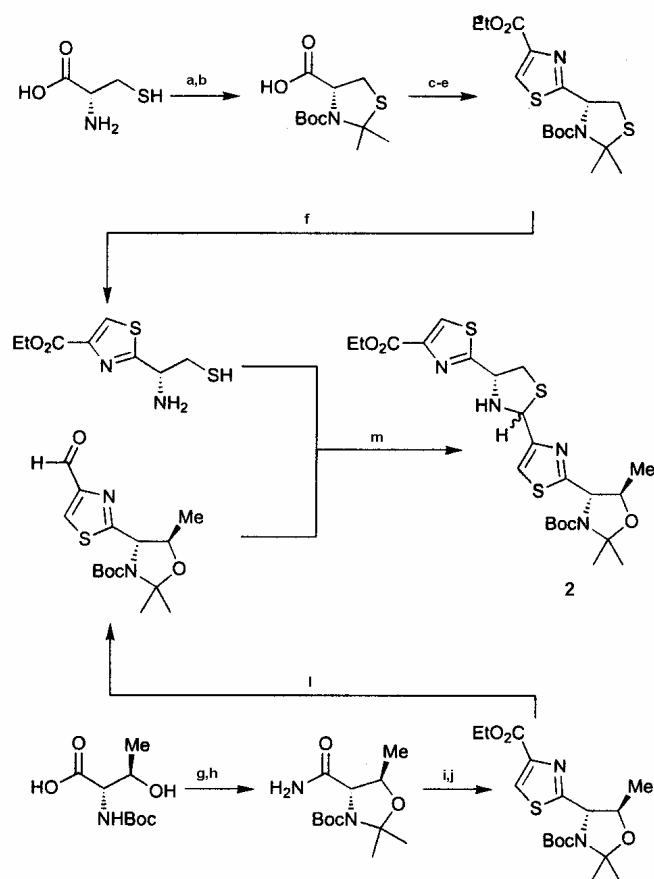
**Figura 1:** Macrociclo Thiostrepton 1, utilizado como potente antibiótico.

Esse macrociclo sintetizado por K. C. Nicolaou e colaboradores<sup>3</sup> emprega reações do tipo cascata partindo-se de aminoácidos com centros quirais previamente definidos, como é mostrado no esquema 1.

Outra forma de síntese de moléculas assimétricas emprega a utilização de catalisadores ou indutores quirais.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Safina, B. S.; Zak, M.; Bulat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1941.

<sup>4</sup> Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2761.



Reagentes e condições: a) Acetona, 60°C; b) Boc<sub>2</sub>O, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN; c) DCC, HOSu, THF, NH<sub>3</sub>; d) Reagente de Lawesson's, DME; e) BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, KHCO<sub>3</sub>, THF, TFAA, piridina; f) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3h, EtOH/H<sub>2</sub>O; g) (MeO)CMe<sub>2</sub>, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, THF, NH<sub>3</sub>; i) Reagente de Lawesson's, benzeno; j) BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, NaHCO<sub>3</sub>, DME, TFAA, piridina; l) DIBAL, tolueno, -78°C; m) TFA, KHCO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O.

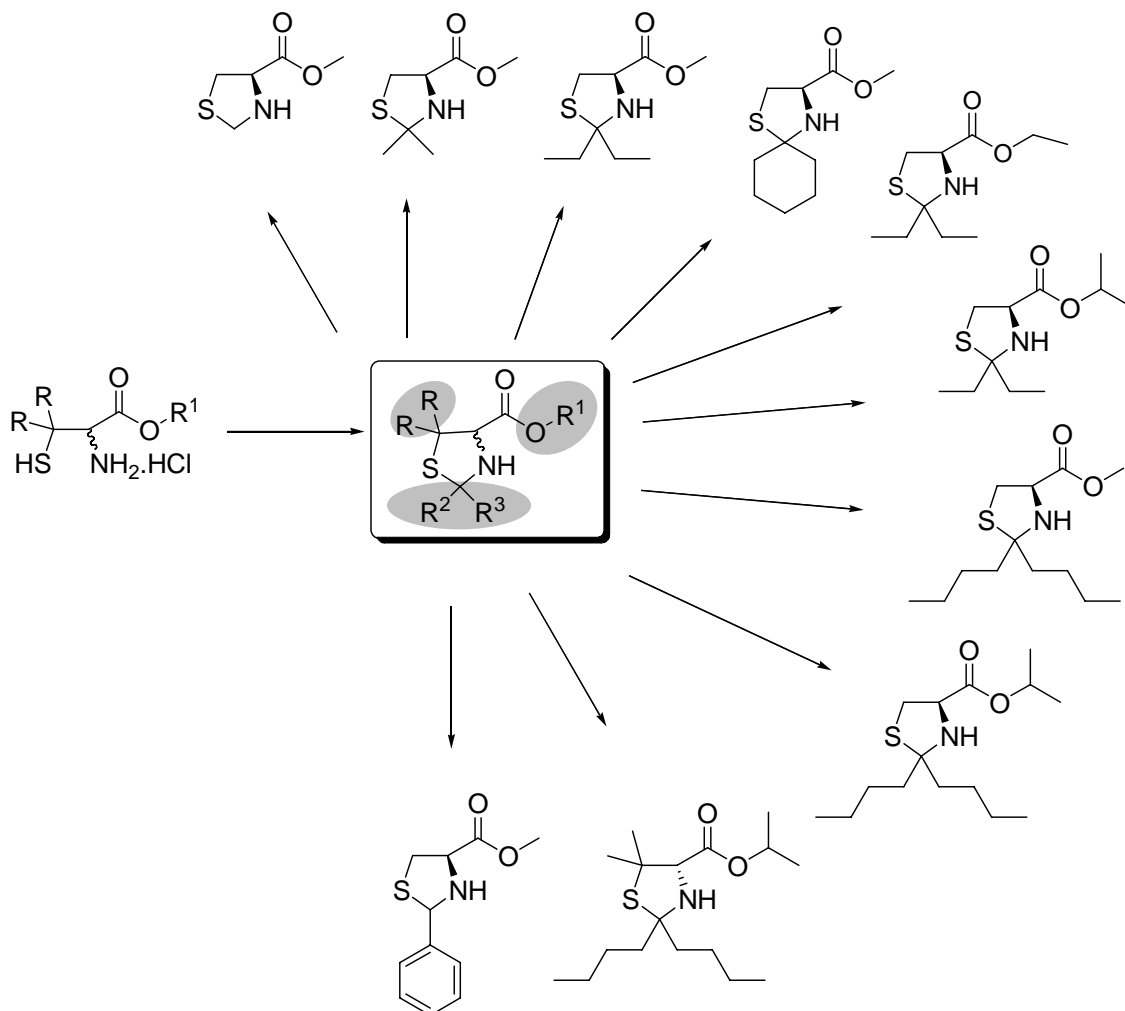
### Esquema 1: Síntese do fragmento 2 do macrociclo Thiostrepton

Diante deste cenário e aliado ao sucesso obtido no desenvolvimento de complexos metálicos quirais contendo anéis tiazolidínicos, que possuem a capacidade de atuarem como catalisadores ou ligantes em reações enantiosseletivas, tais como a adição de dietilzínco a aldeídos<sup>5</sup> e redução de cetonas,<sup>6</sup> planejou-se a preparação desses ligantes através de uma rota sintética flexível, de modo a permitir uma grande variedade estrutural, permitindo assim a construção de pequenas bibliotecas de compostos quirais

<sup>5</sup> Guan, Y.; Meng, Q.; Li, Y.; He, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4255.

<sup>6</sup> Liu, L. T.; Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3067.

contendo anel tiazolidínico e grupamento éster, o que posteriormente refletiria na sistemática de otimização da relação estrutura/atividade do ligante (Esquema 2).



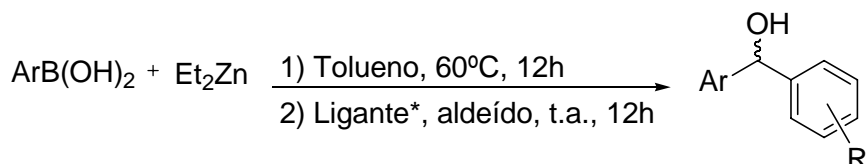
**Esquema 2:** Possíveis compostos tiazolidínicos a serem sintetizados.

A adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos fornece álcoois secundários opticamente ativos. Esta reação é uma das mais importantes e fundamentais reações assimétricas. Os álcoois secundários opticamente ativos são componentes de muitos compostos, de ocorrência natural e biologicamente ativos, como por exemplo, diarilcarbinóis que são intermediários-chave na síntese de anti-histamínicos e antidepressivos.<sup>7</sup>

<sup>7</sup> a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263.

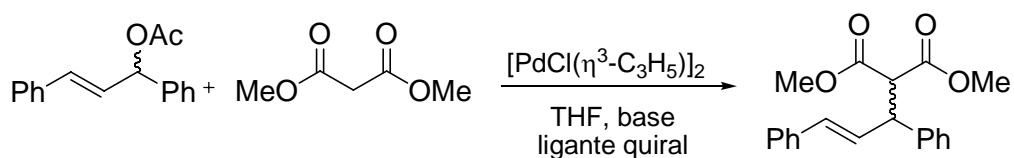


Dentro desse contexto, planejou-se testar posteriormente o potencial de indução assimétrica dos ligantes tiazolidínicos em reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzinco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, a aldeídos levando a formação de diarilmetanóis quirais.



**Esquema 3:** Reação geral para adição enantiosseletiva de grupamentos arilas via ácidos borônicos.

Planejou-se também testar o potencial de indução assimétrica das tiazolidinas em reações de substituição alílica, catalisadas por paládio, uma vez que a mesma se apresenta como uma das mais importantes reações para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo<sup>8</sup> de maneira enantiosseletiva, como pode ser visto no esquema 4.



**Esquema 4:** Reação geral para alquilações alílicas enantiosseletivas.

d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.

<sup>8</sup> (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513. (d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195. (f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203. (g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503. (h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

De modo a situar o leitor, a presente dissertação está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura, abordando a importância e exemplos de reações de arilação assimétrica de aldeídos. Ainda nesse capítulo, será feita uma revisão sobre compostos tiazolidínicos utilizados em reações de catálise. No Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, relacionar-se-ão alguns espectros selecionados.

---

*Capítulo 1*

*Revisão Bibliográfica*

---

## 1.1 – INTRODUÇÃO

A grande maioria dos compostos que ocorrem na natureza são opticamente ativos, uma vez que os organismos vivos tendem a produzir apenas um isômero de uma dada molécula. A assimetria destas moléculas surge da quiralidade inerente das enzimas que são responsáveis por sua produção.

Sítios receptores em sistemas biológicos, que são também opticamente ativos, têm a habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica. Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiômeros possam ser pequenas, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações para o corpo humano. Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 2). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.<sup>9</sup>

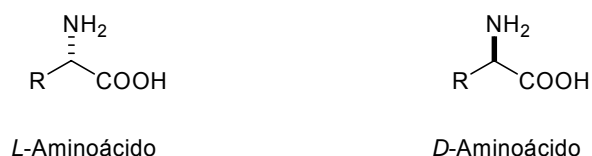


**Figura 2:** Formas enantioméricas da Carvona.

Os  $\alpha$ -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros *L* dos aminoácidos leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros *D* são doces (Figura ).<sup>10</sup>

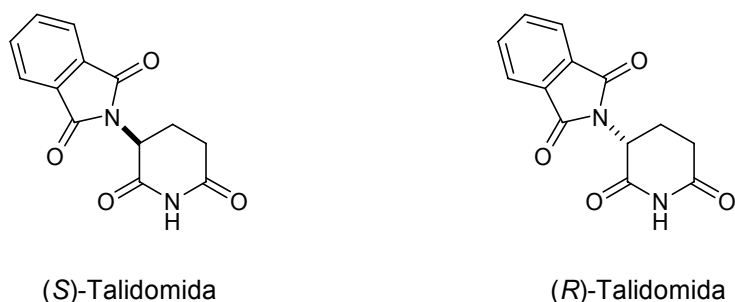
<sup>9</sup> a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, 1976, 239. b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, 172, 1043. c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, 172, 1044.

<sup>10</sup> Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, 21, 692.



**Figura 3:** Isômeros *L* e *D* de aminoácidos.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade. Tomemos por exemplo a talidomida (Figura 4). No início dos anos 60, ela foi usada terapêuticamente como sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar da droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e más-formações congênitas.<sup>11</sup> A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade exclusiva do enantiômero (*S*).<sup>12</sup>



**Figura 4:** Enantiômeros (*S*) e (*R*) da Talidomida.

Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas como em animais ou insetos, reagem diferentemente com cada forma enantiomérica de uma certa molécula. É, portanto altamente desejável, senão mandatório, preparar moléculas em sua forma enantiomericamente pura para se estudar suas propriedades físicas e biológicas.

<sup>11</sup> Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184-1186.

<sup>12</sup> von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640-1642.

## 1.2 – ARILAÇÕES CATALÍTICAS ENANTIOSSELETIVAS DE ALDEÍDOS

A transmetalização entre os átomos de boro e zinco é de elevada importância e aplicação em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre compostos organometálicos e eletrófilos. A arilação direta de aldeídos e cetonas, através de reações catalíticas empregando catalisadores quirais, tem sido bastante estudada recentemente.

Durante as décadas passadas um enorme progresso nas pesquisas envolvendo adição assimétrica de reagentes organozinco a aldeídos foi alcançado, principalmente empregando aminoálcoois como ligantes quirais nas reações, levando a formação dos produtos com excelentes excessos enantioméricos e utilizando-se diferentes tipos de substratos.<sup>13</sup> Mais recentemente, a arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença de ligantes quirais tem recebido atenção especial dos pesquisadores, pois é possível obter-se diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos farmacologicamente e biologicamente ativos.<sup>7,14</sup>

### 1.2.1 – REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO $\text{Ph}_2\text{Zn}$ COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Desde o trabalho pioneiro de Fu e colaboradores<sup>15</sup>, vários estudos a respeito da preparação de diarilmetanóis quirais através da reação de adição de arilzinco a aldeídos têm sido publicados.<sup>16</sup> Os primeiros ensaios reacionais foram centrados no uso de difenilzinco como fonte de grupamento arila, porém, esse reagente possui custo bastante elevado (Esquema 5). Adicionalmente, a

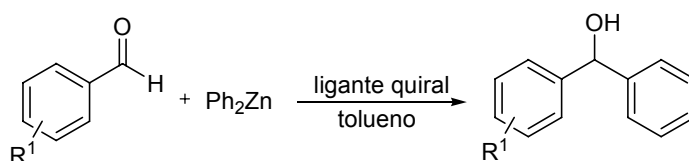
<sup>13</sup> a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49; b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833; c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5. d) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.

<sup>14</sup> a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 183; b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284.

<sup>15</sup> Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.

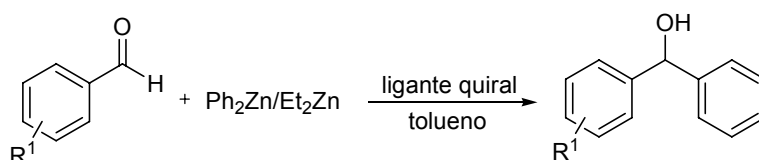
<sup>16</sup> a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 62, 7940; b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295; c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3759.

adição enantiosseletiva à aldeídos exige uma maior eficiência do catalisador/ligante, pois este reagente diorganozinco é muito mais reativo que dietilzinco, fazendo com que a velocidade da reação seja mais elevada, havendo assim, competição com o caminho reacional que leva a formação do produto com enantiosseletividade. Dessa forma, a reação tende a formar produtos racêmicos ou com baixos excessos enantioméricos.



**Esquema 5:** Reação geral de adição de grupamento arila a aldeídos.

A fim de solucionar o problema, foi adicionado dietilzinco a reação, levando a formação de fenilzincoetila, que possui menor reatividade quando comparado ao reagente de difenilzinco. Essa estratégia melhora o desempenho da reação de transferência de grupamento arila, pois a mesma se procede de maneira mais lenta quando comparada a reação que emprega difenilzinco somente. Assim, essa metodologia fornece maior seletividade na transferência do grupamento fenila e ainda reduz o custo da reação (Esquema 6).<sup>17</sup>



**Esquema 6:** Reação geral empregando mistura Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn.

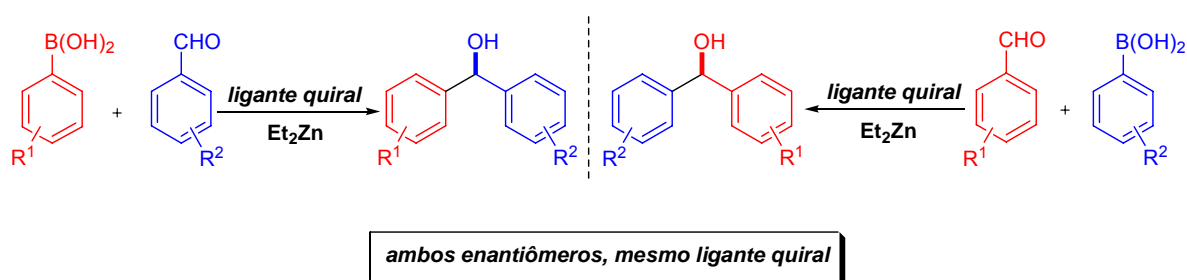
Porém, essas duas metodologias possuem uma séria limitação, pois a variedade de grupamentos arila que podem ser transferidos é reduzida, uma

<sup>17</sup> a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465; b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488; c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

vez que o único diarilzinco comercialmente disponível é o difenilzinco. Então, se fez necessário o desenvolvimento de métodos que permitissem a transferência assimétrica de uma ampla variedade de grupamentos arila e que empregasse reagentes de baixo custo e comercialmente acessíveis. Nesse contexto, um interessante protocolo reacional foi recentemente desenvolvido por Bolm e colaboradores.<sup>18</sup>

### 1.2.2 – REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO ÁCIDOS BORÔNICOS COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Como mencionado anteriormente, Bolm e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa ao emprego de difenilzinco bastante interessante, pois tem como vantagem o uso de ácidos borônicos como fonte de espécies arílicas nucleofílicas, ocorrendo a transmetalração boro-zinco, com a presença de dietilzinco no meio reacional. Esse método permite a exploração de uma gama de substituintes arílicos como grupos de transferência, pois existem numerosos ácidos arilborônicos disponíveis comercialmente. Porém, a maior vantagem desse procedimento é a possibilidade da formação de ambos enantiômeros, utilizando-se um mesmo ligante quiral, bastando somente a escolha apropriada dos reagentes; ácido aril borônico e aldeído conforme pode ser visto no esquema 7.



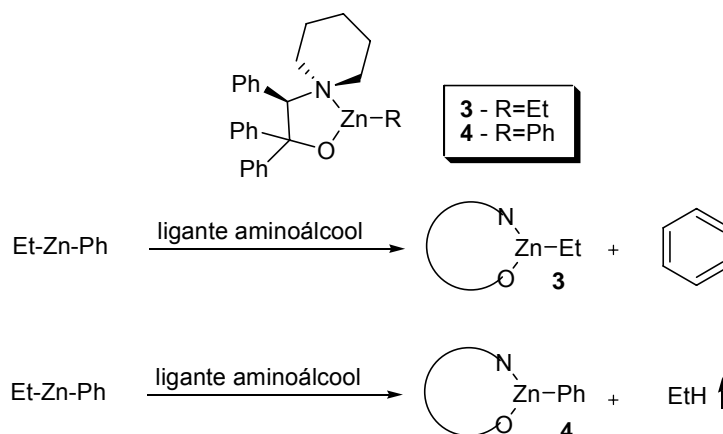
**Esquema 7:** Possibilidade de obtenção ambos enantiômeros empregando o mesmo ligante.

<sup>18</sup> Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.



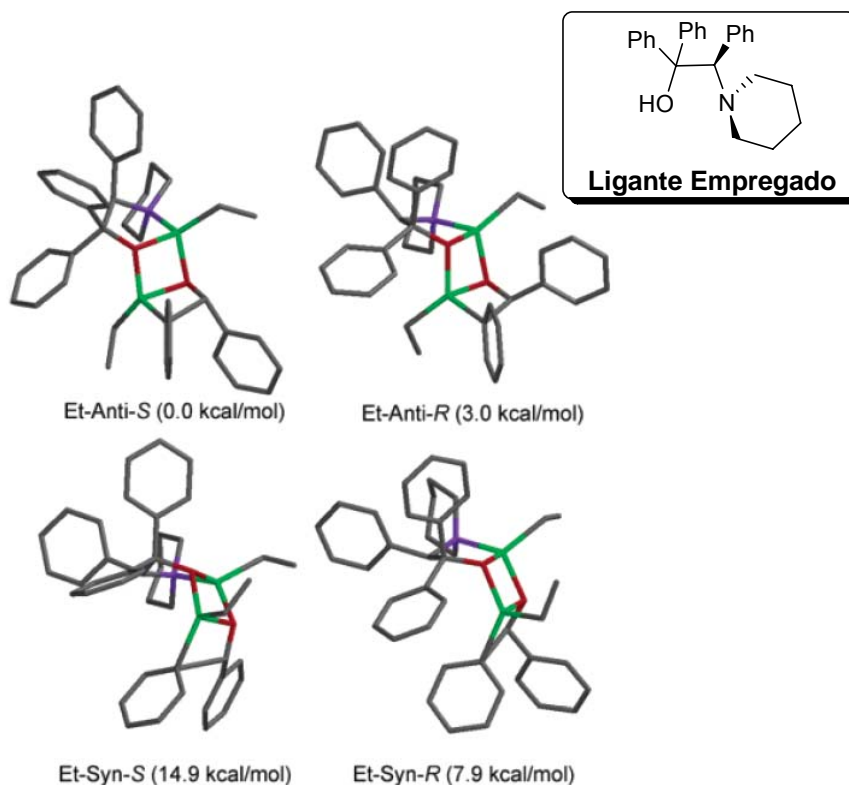
### 1.2.3 – ASPECTOS MECANÍSTICOS

Embora ainda não tenha sido estudada a natureza exata da reação de arilação, acredita-se que ocorra uma troca de grupamento entre os átomos de boro e zinco conduzindo à formação de PhZnEt, como já investigado por Pericàs<sup>17c</sup> e Bolm/Norrby<sup>19</sup> na reação de adição de Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn a aldeídos. Tendo como base cálculos DFT (density funcional theory), os autores independentemente propuseram que quando difenilzinco e dietilzinco são misturados em solução, ocorre uma redistribuição de grupamentos e o equilíbrio é completamente deslocado para formação da espécie PhZnEt (monomérico). Essa mistura de reagentes de zinco na presença de um ligante quiral (por exemplo, um aminoálcool) deve formar preferencialmente o complexo de zinco **3** formando primeiramente um anel de cinco membros quelado com o átomo de zinco, conforme estudos práticos de medida de liberação de gás realizado por Pericàs (Esquema 8). Por sua vez, esse complexo reage com aldeídos através de um estado de transição tricíclico (5/4/4 membros) do tipo *syn* ou *anti*, conforme mostrado na figura 5, os quais foram propostos baseados em método de cálculo semi-empírico de energia, e como pode ser visto, os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os possíveis estados de transição. Dessa forma, deve haver a formação preferencial do produto de arilação.



**Esquema 8:** Obtenção de complexo resultante da mistura do ligante aminoálcool e EtZnPh.

<sup>19</sup>a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.

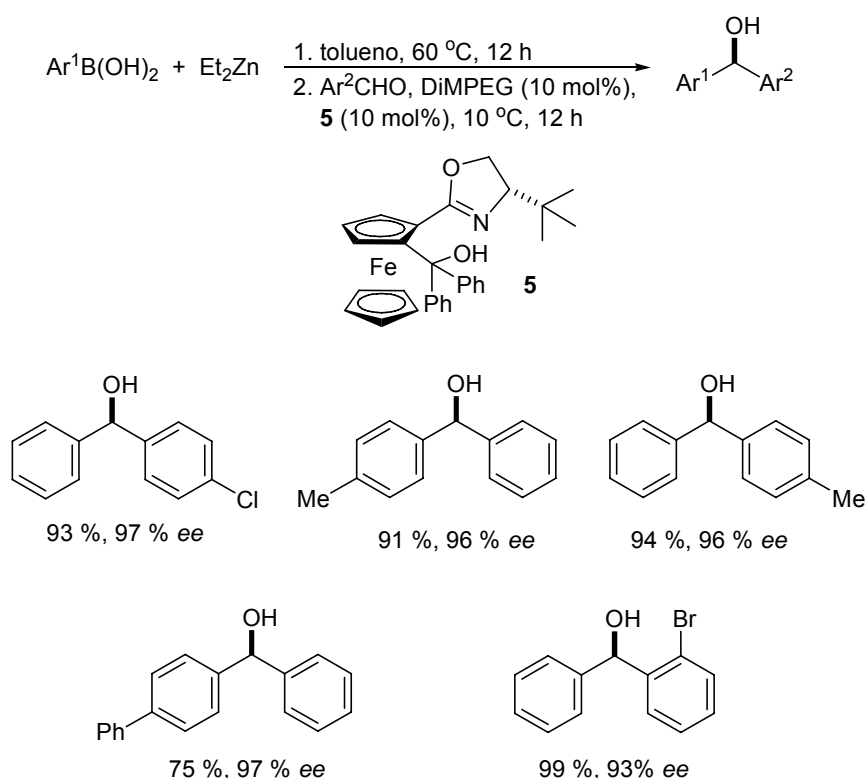


**Figura 5:** Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.

#### 1.2.4 – LIGANTES EM REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE ALDEÍDOS UTILIZANDO ÁCIDOS BORÔNICOS

O primeiro ligante bem-sucedido desenvolvido para esse processo foi uma oxazolina quiral **5** derivada do ferroceno (Esquema 9).<sup>18</sup> Esse composto foi testado como ligante na reação de arilação frente a uma série de ácidos borônicos e uma ampla variedade de aldeídos possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons, levando a formação dos diarilmetanóis com alto nível de enantiosseletividade. A estrutura dos ácidos borônicos tolera alguns substituintes, especialmente na posição *para* do anel aromático, os quais foram transferido com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Substituintes na posição *orto* do anel aromático do ácido borônico são problemáticos e geralmente fornecem os diarilcarbinóis com baixos excessos enantioméricos. Os resultados podem ser melhorados com a

introdução de um aditivo poliéter no sistema reacional.<sup>20</sup> A adição de 10 mol% de DiMPEG (M = 2000 g.mol<sup>-1</sup>) faz com que sejam alcançados maiores excessos enantioméricos. Deve-se ressaltar que esse tipo de sistema reacional também se adequa a diferentes escalas reacionais. Um mesmo nível de enantiosseletividade foi mantido quando se realizou a reação em larga escala.<sup>21</sup>



**Esquema 9:** Reação de arilação utilizando derivado ferroceno oxazolina **5** como ligante.

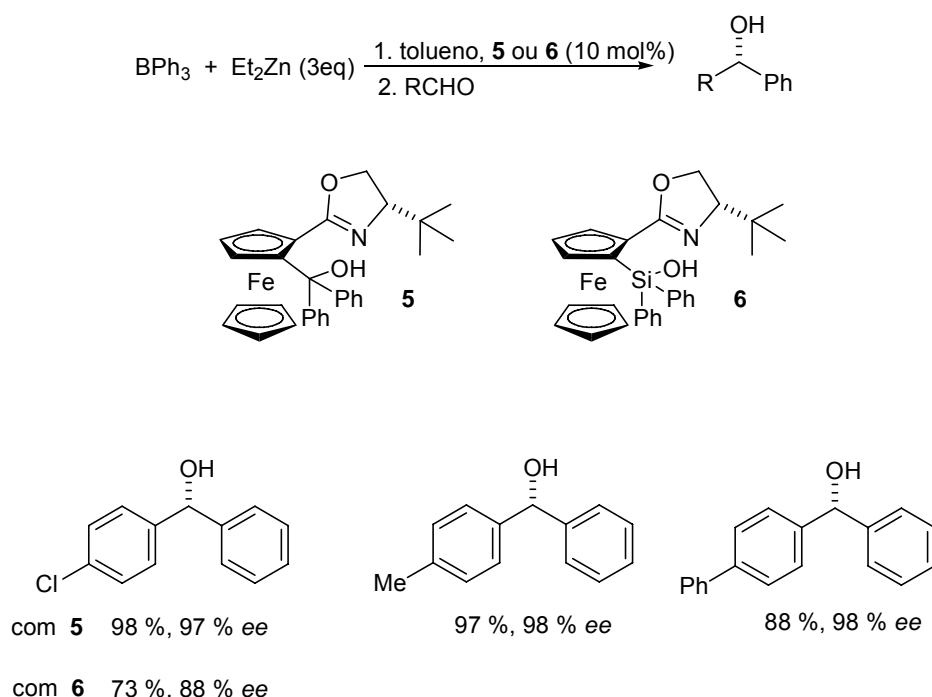
Outra modificação realizada nessa metodologia refere-se ao uso de trifenilborana como fonte de grupamentos arilas ao invés do uso de ácido borônico, utilizando o mesmo ligante quiral ferrocenil oxazolina **5**.<sup>22</sup> Esse protocolo reacional também está baseado na troca boro-zinco, contudo com o emprego de reagente mais simples, no caso BPh<sub>3</sub>, porém utilizando dietilzinco em excesso para gerar a espécie reativa de arilzinco. Em comparação com a

<sup>20</sup> a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997; b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.

<sup>21</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.

<sup>22</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.

metodologia que utiliza ácido borônico como fonte de grupamento arila, as reações com trifetilborana mantiveram o mesmo nível de enantiosseleção, conforme pode ser visto no esquema 10. Para essa mesma metodologia também foi empregado para mediar a reação um ligante quiral contendo átomo de silício em sua estrutura. O ligante silanol **6** é um análogo do ligante quiral **5**. Esse organosilanol mostrou um decréscimo na performance da catálise da reação de arilação, pois o produto da reação com 4-clorobelzaldeído teve uma redução no rendimento e no excesso enantiomérico (Esquema 10).<sup>23</sup>



**Esquema 10:** Reação de arilação utilizando BPh<sub>3</sub>.

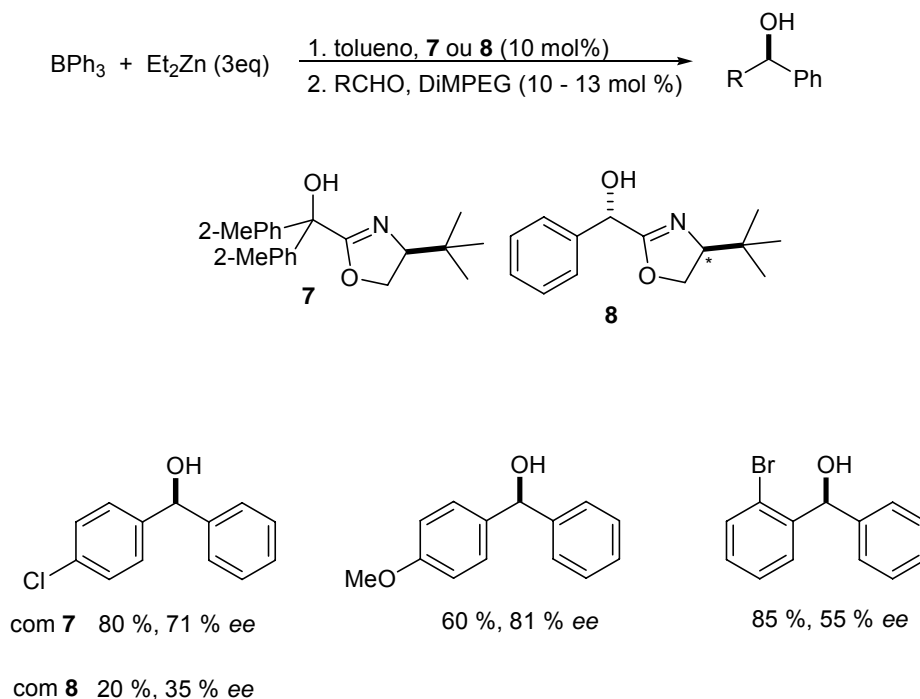
Outro sistema catalítico desenvolvido para arilação de aldeídos utilizando BPh<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>Zn emprega álcoois oxazolínicos como indutores de quiralidade, esses por sua vez, são facilmente acessíveis, pois podem tanto ser derivados de aminoálcoois (neste caso o ligante **7**)<sup>24</sup> como derivados do ácido mandélico (neste caso o ligante **8**).<sup>25</sup> Reação de arilação na presença de 10 mol% do ligante **8** levou a formação do produto com baixos rendimento e excesso enantiomérico. O melhor resultado desse estudo foi obtido quando 4-

<sup>23</sup> Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407.

<sup>24</sup> Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.

<sup>25</sup> Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.

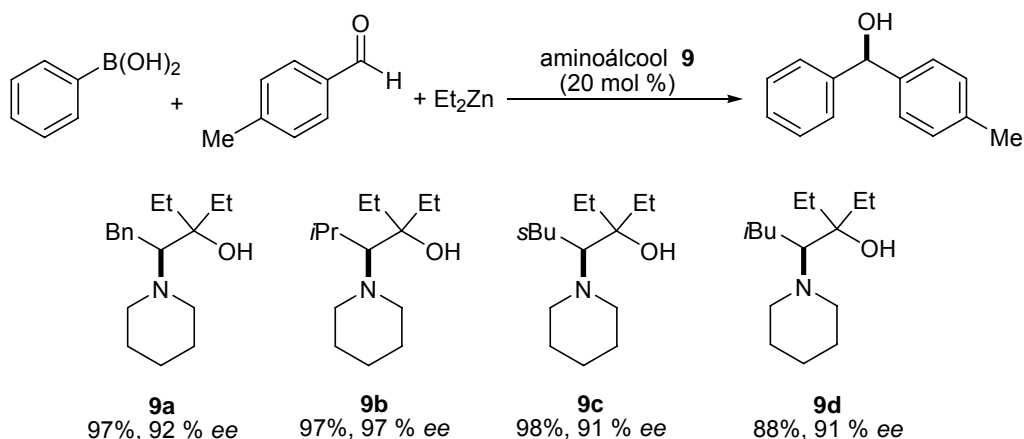
metóxi-benzaldeído foi utilizado e o produto correspondente foi isolado com 81% de excesso enantiomérico, embora com apenas 60% de rendimento (Esquema 11).



**Esquema 11:** Reação de arilação empregando ligantes de acessível obtenção.

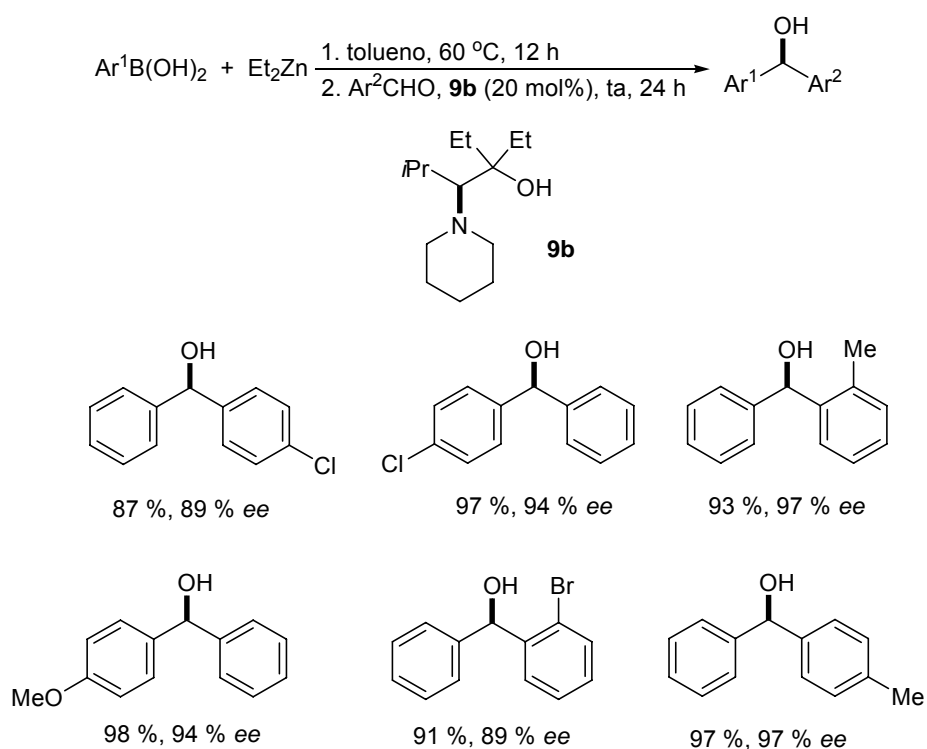
Um dos caminhos mais fáceis a fim de aumentar à diversidade estrutural dos ligantes para um estudo mais detalhado do comportamento reacional é o uso de aminoácidos, uma vez que estes são bastante estáveis e altamente modulares. Em 2005, Braga e colaboradores<sup>26</sup> reportaram o uso de β-aminoácidos **9** como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fontes adequadas para transferência de grupos arila. Os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos e excelentes níveis de enantiocontrole, empregando uma gama de aldeídos e ácidos borônicos conforme mostra o esquema 12.

<sup>26</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.



**Esquema 12:** Reação de arilação empregando aminoálcoois como ligantes.

O melhor resultado desse trabalho foi alcançado utilizando-se o ligante **9b** derivado do aminoácido *L*-valina e a reação de transferência assimétrica de grupamento arila foi estendida a diferentes aldeídos e ácidos borônicos. Exemplos selecionados estão mostrados no esquema 13.

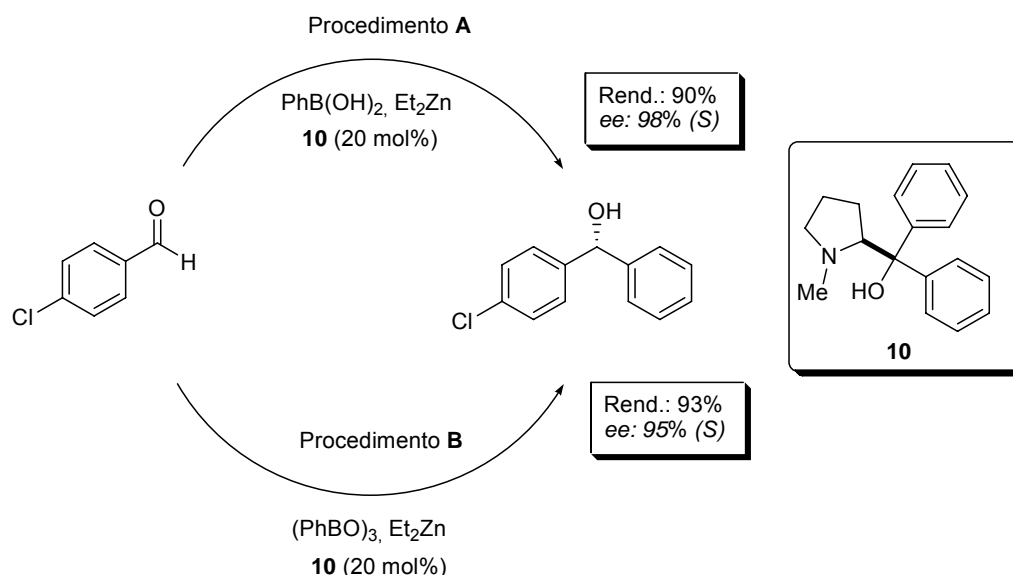


**Esquema 13:** Reação enantiosseletiva com o uso de ligante derivado da *L*-valina.

As reações com *orto* e *para*-tolualdeído sofreram adição arílica com altos excessos enantioméricos e rendimentos quase quantitativos. Por outro lado, quando se fez presente nos aldeídos grupos retiradores de elétrons como

cloreto, o excesso enantiomérico sofreu um decréscimo quando comparado ao resultado com *p*-tolualdeído. Levando em consideração o efeito estérico, foi observado que esse tipo de interação exerce um importante papel na diminuição da enantiosseleção e nesse mesmo aspecto pode-se afirmar que, através dos resultados obtidos, benzaldeídos *orto*-substituídos sofreram a transferência de grupos arilas com o mesmo nível de enantiosseletividade que os análogos *para*-substituídos. Com a finalidade de examinar diferentes grupos arila que podem ser transferidos para aldeídos, os autores sintetizaram uma gama de diarilcarbinóis substituídos, variando a natureza do grupamento arila pertencente ao ácido borônico e adicionaram ao benzaldeído e obtiveram excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Apesar da limitada diversidade estrutural do ligante, este trabalho abriu caminhos para desenvolvimentos subseqüentes.

Posteriormente, Braga e colaboradores publicaram a aplicação de pirrolidinilmetanóis **10** em reações de adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.<sup>27</sup> Outra aplicação bem-sucedida do ligante pirrolidinilmetanol foi à reação de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos empregando boroxinas como fonte desses grupamentos (Esquema 14).<sup>28</sup>

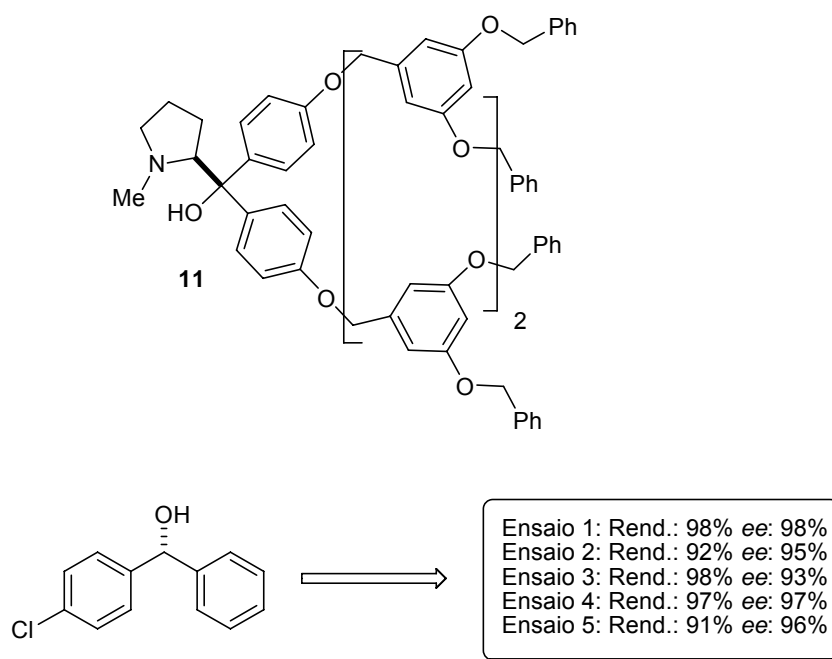


**Esquema 14:** Diferentes metodologias com o emprego de pirrolidinilmetanol.

<sup>27</sup> Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.

<sup>28</sup> Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.

O pirrolidinilmetanol ligado a suporte sólido **11** foi utilizado por Zhao, Zhu e colaboradores para mediar a reação de arilzinc com aldeídos.<sup>29, 30</sup> A enantiosseletividade obtida com o uso de polímeros é bastante próxima do seu correspondente monômero **10**, sendo que os valores de excessos enantioméricos obtidos com o uso do ligante **11** foram maiores quando os pesquisadores empregaram aldeídos aromáticos (89-98%). Após recuperação do ligante este foi reutilizado por no mínimo cinco vezes com pouca ou nenhuma perda de enantiosseletividade (Figura 6).



**Figura 6:** Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.

Alguns excelentes ligantes derivados do binaftol vêm sendo estudados. Ito e Katsuki desenvolveram um ligante derivado do binaftol **12** partindo-se do BINOL, que tem mostrado excelente reatividade e enantiosseletividade em reações de adição assimétrica de ácidos borônicos a aldeídos (Esquema 15).<sup>31</sup> Por exemplo, a reação de p-clorobenzaldeído com fenilzincotila a 0 °C em

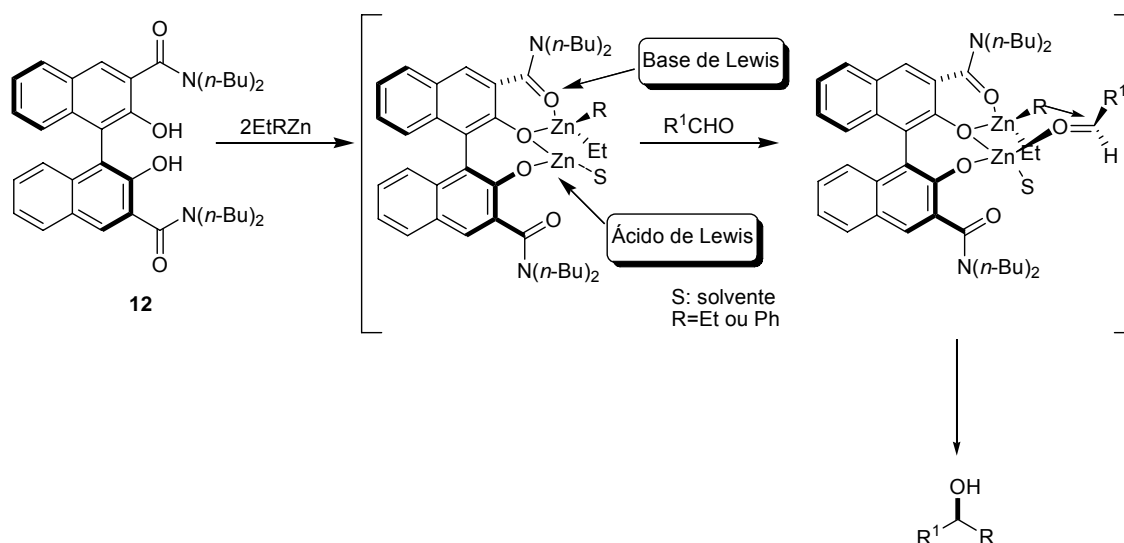
<sup>29</sup> Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

<sup>30</sup> Ferrocenil oxazolona **1** ancorada em polímero também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.

<sup>31</sup> Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.



mistura de tolueno/TBME na presença de 10 mol% de **12** produz (S)-4-clorofenil-fenilmetanol com 95% ee.

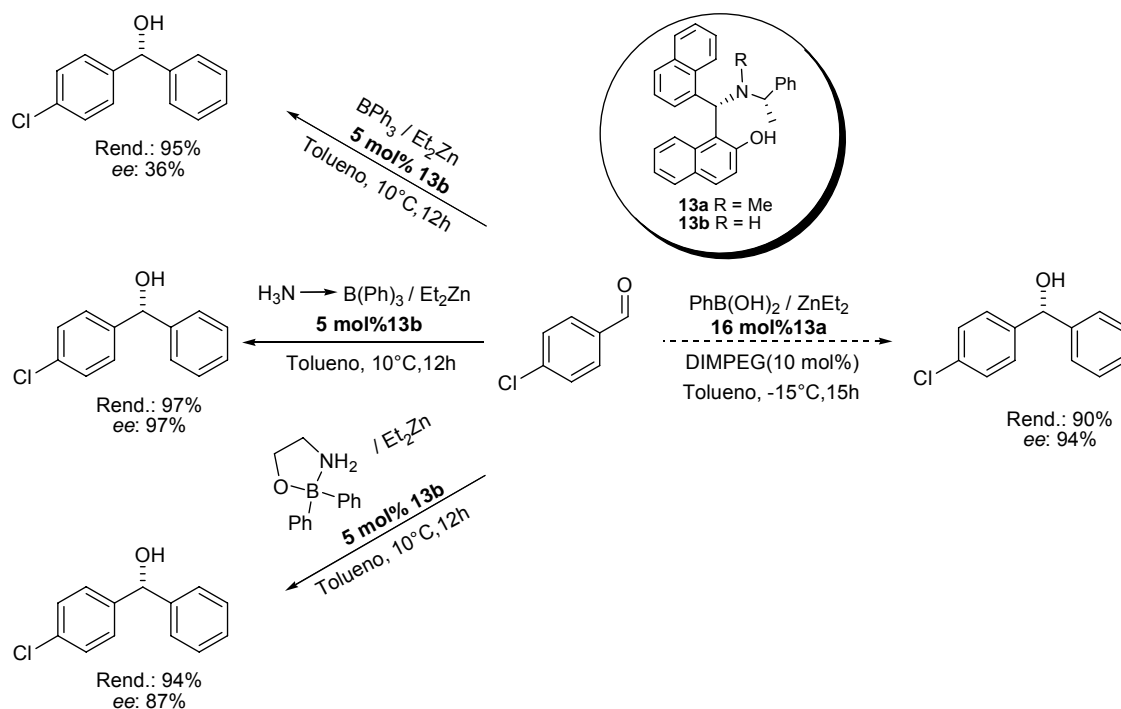


**Esquema 15:** Derivados do BINOL como ligantes na adição assimétrica.

Chan e colaboradores aplicaram o ligante quiral terciário aminonaftol **13a** em reações do tipo arilação assimétrica.<sup>32</sup> Embora a reação tenha sido conduzida nas mesmas condições anteriormente descritas para o ligante de Bolm **5**, o melhor nível de enantiocontrole foi obtido a temperatura de  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , fornecendo elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Um ligante aminonaftol quiral similar **13b** foi utilizado por Dahmen e colaboradores para verificar sua performance nas reações de arilação de aldeídos. Os autores empregaram diferentes fontes de grupamentos arila e prepararam o complexo de trifetilborana amônia, sendo este o precursor ideal do reagente arilzínco em seu sistema catalítico (Esquema 16).<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.

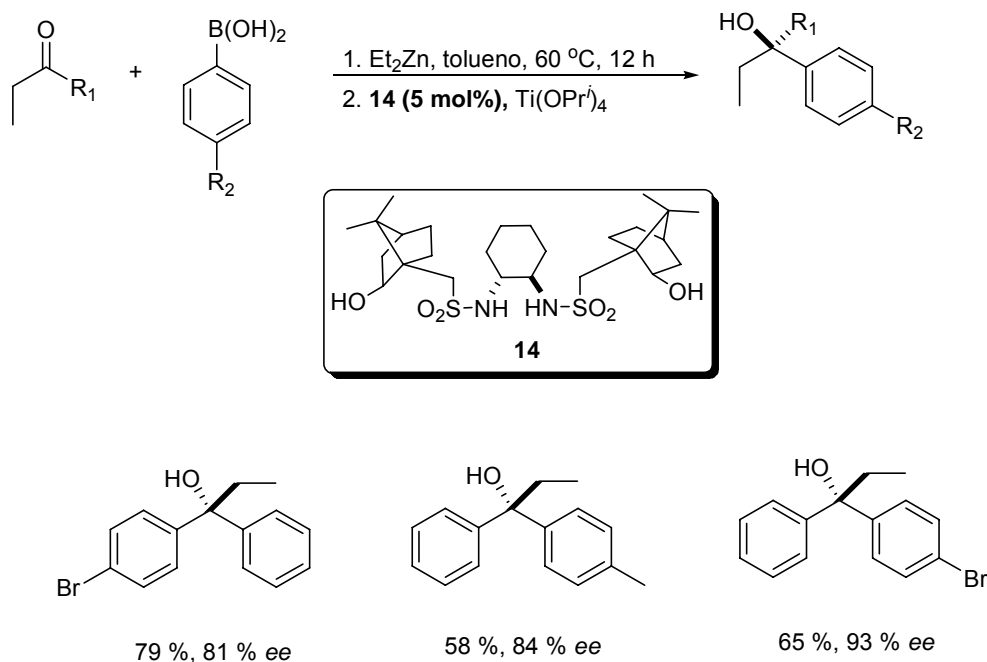
<sup>33</sup> Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *21*, 4597.



**Esquema 16:** Aminonaftol como ligante em reação enantiosseletiva.

Em 2003, Yus descobriu que arilzinco, gerado *in situ*, através da troca boro-zinco proveniente da mistura de ácido fenilborônico com solução de dietilzinco, pode ser adicionado a cetonas para gerar álcoois terciários quirais na presença de ligantes derivados da conforsulfonamida **14** (Esquema 17).<sup>34</sup> O resultado obtido foi um pouco inferior ao obtido com difenilzinco somente. Após 24h de reação o rendimento foi de apenas 79%, sendo detectado produtos da adição do grupamento etil e também da autocondensação aldólica da cetona. A reduzida enantiosseleção, bem como o rendimento da reação, podem ser atribuídos a presença de sais de organoborato, portanto, reações paralelas são promovidas por este reagente.

<sup>34</sup> Prieto, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1955.



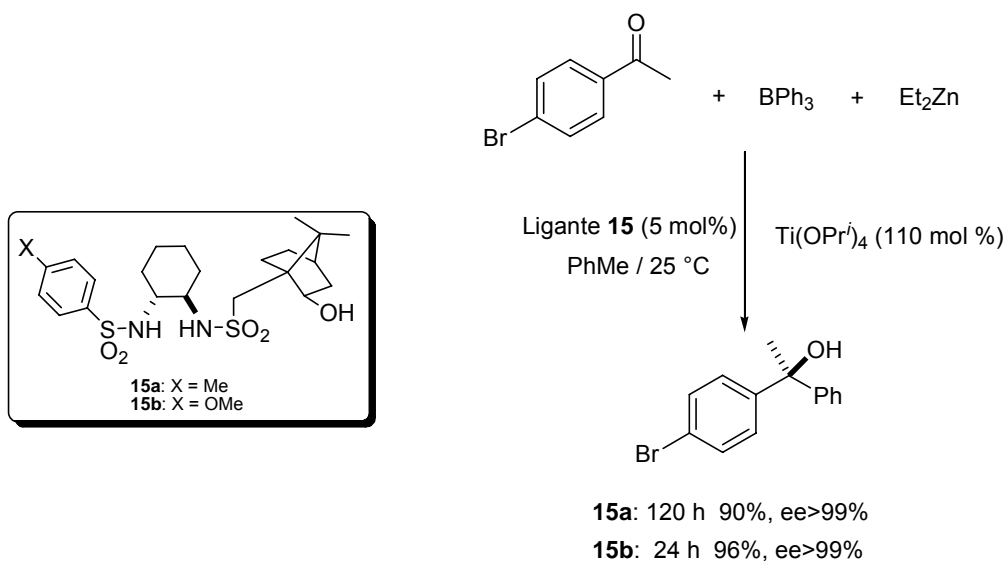
**Esquema 17:** Reações de obtenção de álcoois terciários.

Recentemente, os mesmos autores estudaram a reação de arilação catalítica de cetonas usando como ligante *trans*-1-arenosulfonil-amino-2-isoborneolsulfonilaminociclohexano. O intermediário fenilzincoetilaa correspondente foi obtido através de trifenilboro, que é comercialmente disponível, transmetalção com dietilzinco aquecendo-se o sistema em tolueno a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ . A esse intermediário gerado *in situ* foi adicionado *p*-bromoacetofenona na presença de quantidades catalíticas dos ligantes **15 a-b** e um pequeno excesso de tetraisopropóxido de titânio, resultando na formação de derivados de diarilmetanóis com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 18).<sup>35</sup> Embora o comportamento reacional para esses ligantes bis(sulfonamida) ainda não ter sido determinado, adotou-se uma analogia com relação aos aspectos mecanísticos das reações de adição de dietilzinco a aldeídos.<sup>36</sup> Esses ligantes bis(sulfonamida) estariam unidos de forma multidentada ao átomo de titânio de forma a gerar a espécie catalítica, que então adotaria uma disposição  $\text{C}_2$ -simétrica no estado de transição da reação. Além disso, nesse sistema bimetalico, o papel do reagente diorganozinco nesta reação seria transferir os

<sup>35</sup> Forrat, V. J.; Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, 20, 3341.

<sup>36</sup> a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.

grupos orgânicos ao átomo de titânio para que o grupamento possa ser então adicionado ao aldeído.

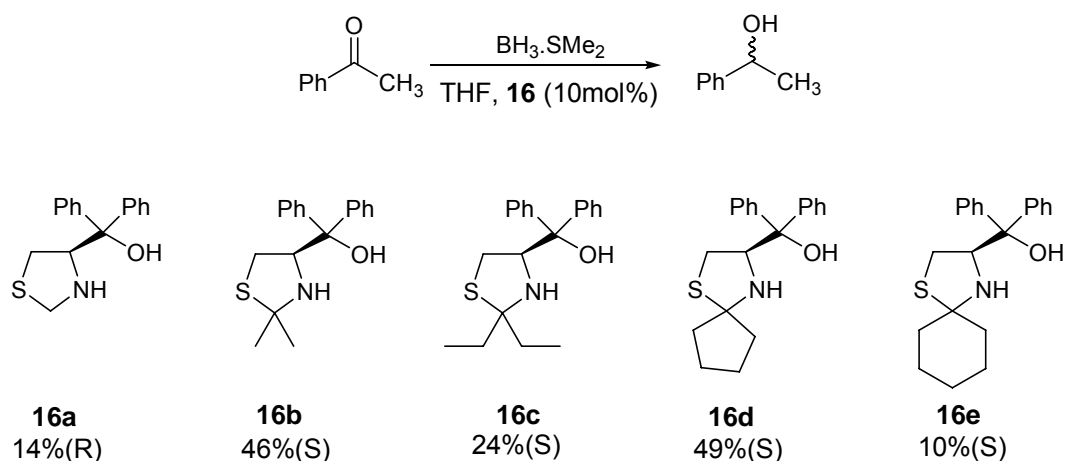


**Esquema 18:** Reação enantiosseletiva na presença de  $Ti(OPr^i)_4$ .

### 1.3- LIGANTES TIAZOLIDINICOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

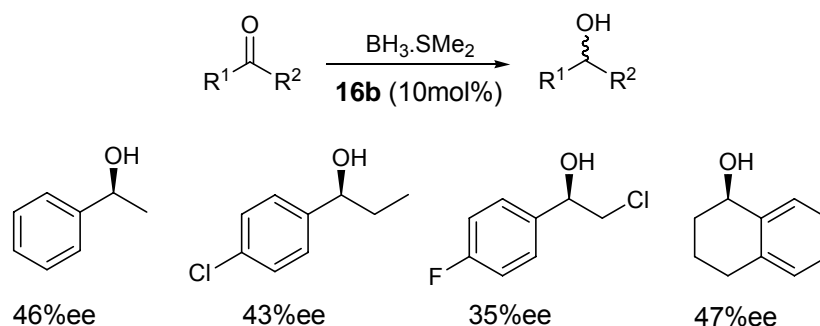
Nesta seção do capítulo serão abordados alguns exemplos da utilização de tiazolidinas como catalisadores e ligantes em reações assimétricas. Um trabalho desenvolvido envolvendo esse assunto foi publicado em 1996, por Liu e colaboradores<sup>6</sup> os quais sintetizaram uma série de ligantes tiazolidínicos quirais, que foram empregados na obtenção de álcoois secundários quirais. Os compostos foram preparados a partir da *L*-cisteína, sendo isolados em elevados rendimentos, e empregados como ligantes em reações de redução de cetonas e adição de dietilzinco a aldeídos, respectivamente.

Quando as tiazolidinas foram testadas em reações de redução assimétrica de cetonas, os autores observaram que tanto a configuração do centro quiral quanto o nível de enantioseleção dos álcoois obtidos dependem da estrutura das tiazolidinas **16** (Esquema 19).



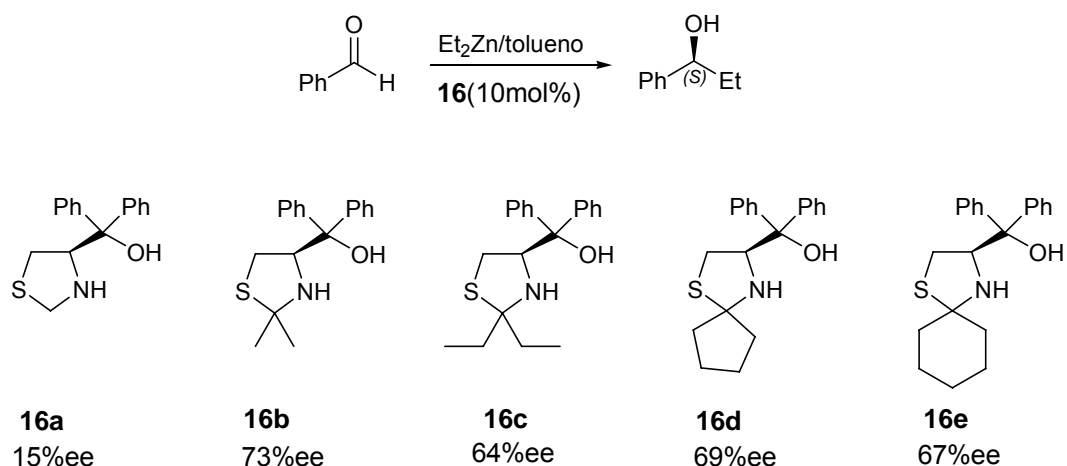
**Esquema 19:** Aplicação de tiazolidinas em redução de acetofenona

Os ligantes **16b** e **16d** se mostraram mais seletivos que seus análogos, mesmo assim levando os produtos da catálise com modesta enantiosseletividade. A eficiência desses ligantes também foi testada frente à redução de diferentes cetonas fornecendo os respectivos produtos em baixos excessos enantioméricos, como pode ser visto para alguns exemplos no esquema 20.



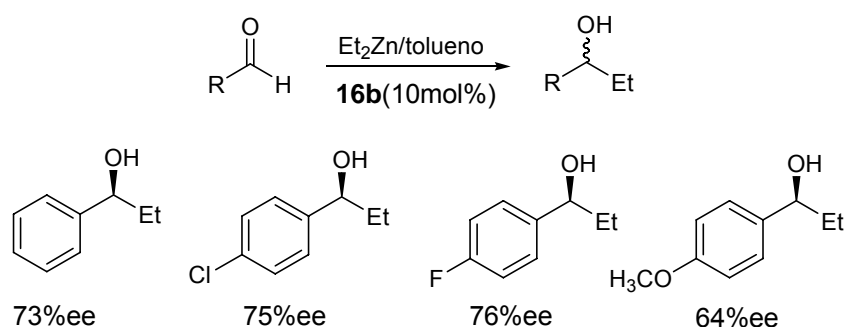
**Esquema 20:** Aplicação de tiazolidinas em redução de diferentes cetonas

Ainda no mesmo trabalho, testou-se a indução assimétrica das tiazolidinas **16** em reações enantiosseletivas de adição de dietilzinco a aldeídos. Novamente, observou-se a dependência do nível de seletividade com o volume dos substituintes ligados ao anel tiazolidínico, sendo o catalisador **16b** o que apresentou maior eficiência (Esquema 21).



**Esquema 21:** Aplicação de tiazolidinas em adição de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldeído.

Esse sistema catalítico foi estendido a uma série de aldeídos aromáticos resultando nos álcoois secundários quirais em razoáveis excessos enantioméricos conforme esquema 22.

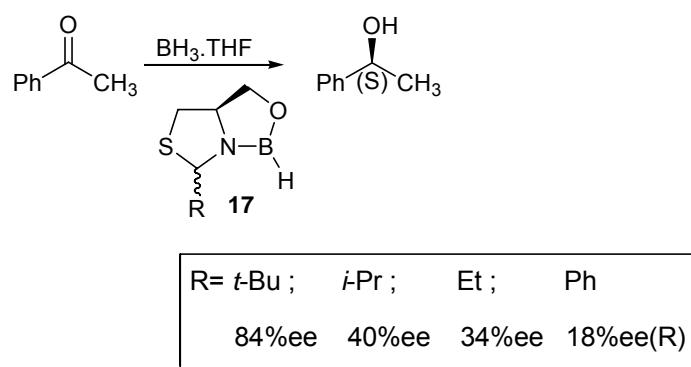


**Esquema 22:** Aplicação de tiazolidinas em adição de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a diferentes aldeídos.

Conclui-se, portanto, que esses ligantes sintetizados por Liu se mostraram mais seletivos para a adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos do que para as reações de redução enantiosseletiva de cetonas, sendo que a tiazolidina contendo grupamentos metila ligados ao C-2 mostrou-se a mais eficiente para ambas metodologias.

Em 1997, Calmes e colaboradores<sup>37</sup> descreveram o emprego de tiazolidina-oxazaborolidinas **17** como agentes redutores assimétricos para a obtenção de álcoois secundários quirais a partir de cetonas, como mostra o esquema 23. Neste trabalho várias oxazaborolidinas foram testadas e empregadas na redução assimétrica de acetofenona.

<sup>37</sup> Calmes, M.; Escale, F.; Paolini, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3691.



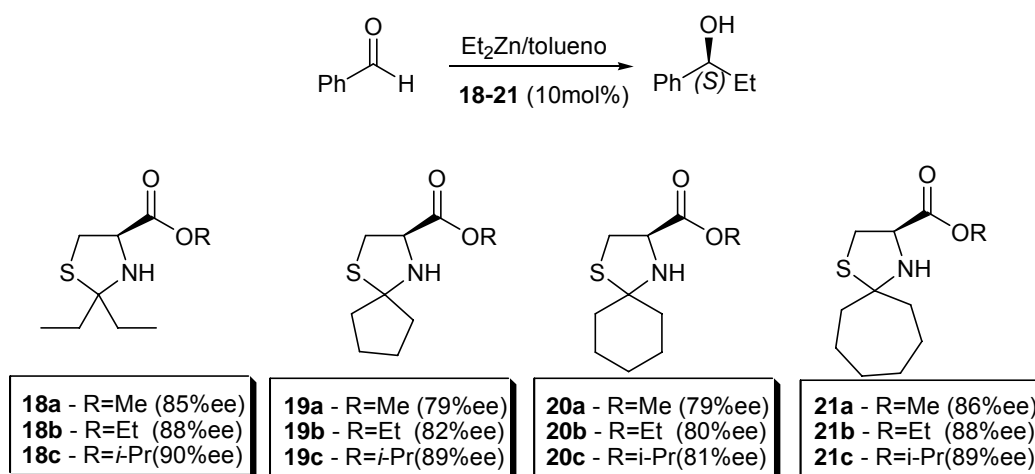
**Esquema 23:** Reação enantiosseletiva de redução de cetona

Os autores observaram forte relação entre o nível de enantiosseleção da reação de redução com o volume estérico do grupamento ligado na posição 2 do anel tiazolidínico do ligante, sendo o melhor resultado obtido com o grupamento *t*-butila ligado a este átomo de carbono do anel. Além disso, a configuração do produto obtido é decorrente da natureza do substituinte ligado ao carbono em posição dois na tiazolidina, uma vez que quando grupamentos alquilas são utilizados, o estereoisômero S é obtido em maior proporção, enquanto que substituinte aromático leva a formação preferencial do álcool secundário quiral de configuração contrária (R).

O elevado excesso enantiomérico obtido com a utilização do ligante contendo grupamento *t*-butila é atribuído pelos autores à formação predominante de apenas um dos diastereoisômeros da oxazaborolidina através de reações seqüenciais de abertura e fechamento do anel tiazolidínico. O estudo de redução de cetonas empregando tiazolidinas-oxazaborolidinas foi estendido para outras cetonas que forneceram os respectivos produtos com moderados excessos enantioméricos.

Já em 2000, os ésteres tiazolidínicos **18-21** foram sintetizados por Guan e colaboradores e testados frente à adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos levando a obtenção dos álcoois secundários quirais com bons excessos enantioméricos<sup>5</sup>.

Inicialmente os compostos foram testados frente à adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído como forma de analisar a influência da substituição do anel tiazolidínico bem como do grupamento éster ligados aos compostos sintetizados mostrados no esquema 24.



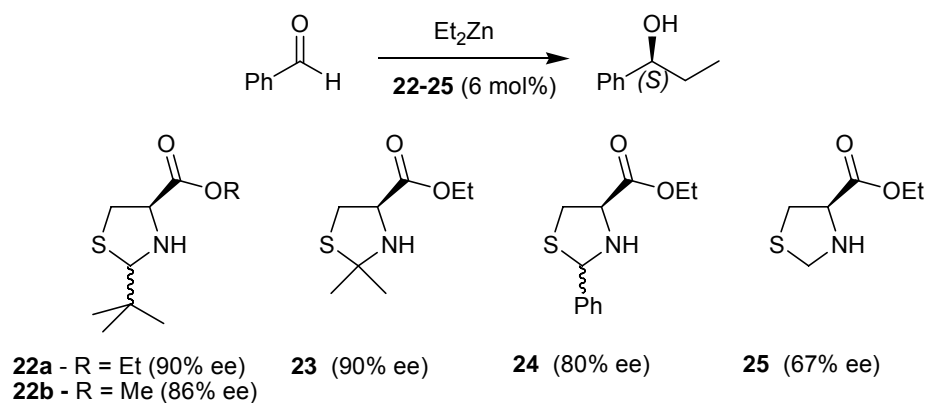
**Esquema 24:** Aplicação de ésteres tiazolidínicos em adição de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldeído

Notou-se que o volume estérico de R ligado ao grupamento éster tem influencia sobre a seletividade dos catalisadores e que quanto mais volumoso o grupamento R, maior a enantiosseleção mostrada pelo catalisador. Estes resultados sugerem que o grupamento éster presente nos compostos participa da complexação com dietilzinco, visto que o grupamento R está próximo ao grupamento carbonílico. Além disso, os autores propõem que os resultados obtidos se devem a maior liberdade de movimento presente nos catalisadores que possuem etila e cicloeptila ligados ao anel, o que aumentaria o volume estérico próximo ao átomo de nitrogênio, que é de grande influência na quelação com dietilzinco durante a reação.

Adicionalmente, os catalisadores foram testados frente a uma gama de aldeídos, fornecendo os produtos desejados com elevada pureza óptica quando aldeídos aromáticos são utilizados e resultado moderado quando heptanal foi empregado.

Um trabalho complementar ao realizado por Guan foi desenvolvido por Jin em 2002,<sup>43b</sup> onde a série de tiazolidinas quirais derivadas de aldeídos **22-25** foi desenvolvida e testada frente à reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos. 1-fenilpropanol foi obtido com elevada pureza enantiomérica, com a utilização destes catalisadores, conforme esquema 25.

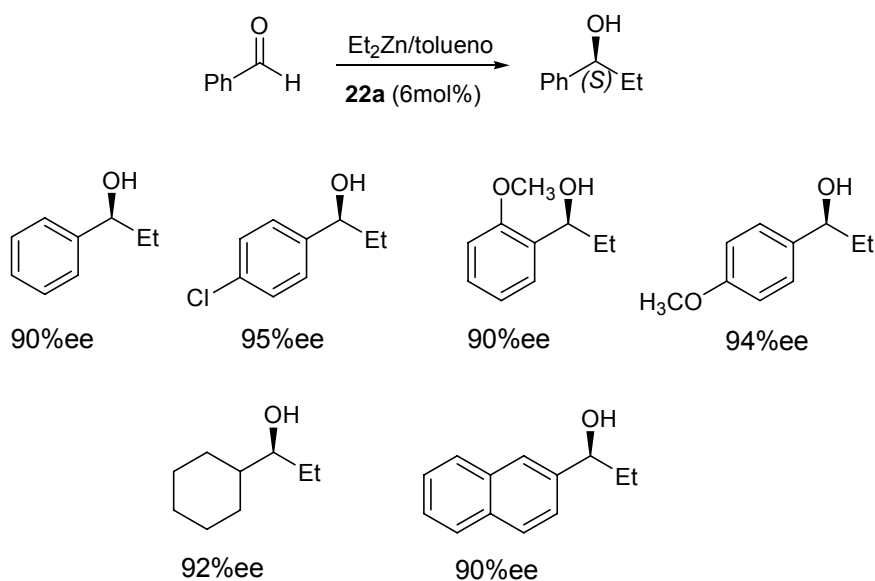




**Esquema 25:** Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído catalisadas pelos ésteres tiazolidínicos **22-25**

Novamente, fica evidente que a enantiosseleção dos produtos obtidos depende do tamanho dos substituintes ligados ao anel tiazolidínico. Embora, o grupamento R afete a enantiosseleção, o volume estérico do substituinte do carbono 2 é mais importante, uma vez que a introdução do grupamento *tert*-butila nesta posição leva ao maior nível de seletividade. Adicionalmente, estes resultados sugerem que a quiralidade do carbono 2 do composto tiazolidínico não é muito importante durante o curso da reação, uma vez que catalisadores **22** e **24** são obtidos na forma de uma mistura diastereoisomérica inseparável de 1:1,9, em favor do diastereoisômero *cis*.

O catalisador **22a** foi ainda utilizado na adição enantiosseletiva de dietilzinco a uma série de aldeídos com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas, fornecendo os álcoois secundários quirais em excelentes excessos enantioméricos, como mostrado no esquema 26.



**Esquema 26:** Adição enantiosseletiva de dietilzinco a diferentes aldeídos catalisadas pelo éster tiazolidínico **22a**.

Baseado nesses estudos, concluiu-se que ainda havia uma lacuna onde os ésteres tiazolidínicos estruturalmente simples, porém estericamente mais impedidos, poderiam atuar como eficientes ligantes em síntese assimétrica, especialmente na transferência enantiosseletiva de grupos arila para aldeídos, o que resultou no planejamento do trabalho por nós desenvolvido.

---

*Capítulo 2*

*Apresentação e Discussão dos Resultados*

---

## 2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos ligantes tiazolidínicos quirais contendo grupamento éster como substituinte. Em seguida, será discutida a aplicação dos mesmos como ligantes quirais nas reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos, via ácidos borônicos, visando a obtenção de diarilcarbinóis opticamente ativos.

### 2.1 - PREPARAÇÃO DAS TIAZOLIDINAS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de catálise assimétrica. Os trabalhos que vem sendo desenvolvidos estão centrados, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores e ligantes desenvolvidos vem sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,<sup>38</sup> alquilzinco<sup>39</sup> e arilzinco<sup>26,27</sup> a aldeídos, bem como adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas<sup>40</sup> e, mais recentemente, a substituição alílica catalisada por paládio.<sup>41</sup>

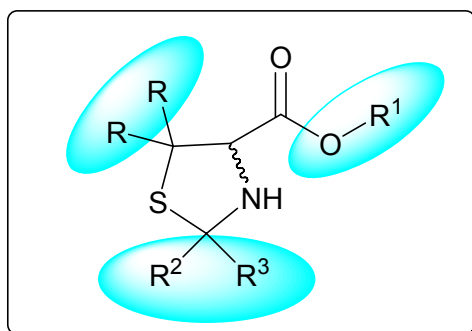
<sup>38</sup> a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.

<sup>39</sup> Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

<sup>40</sup> Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

<sup>41</sup> a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O.

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de ligantes quirais, derivados de aminoácidos e contendo o grupamento organocalcogênio em sua estrutura, propôs-se a preparação de tiazolidinas quirais com a estrutura geral mostrada na Figura 7.



**Figura 7:** Estrutura modular das tiazolidinas.

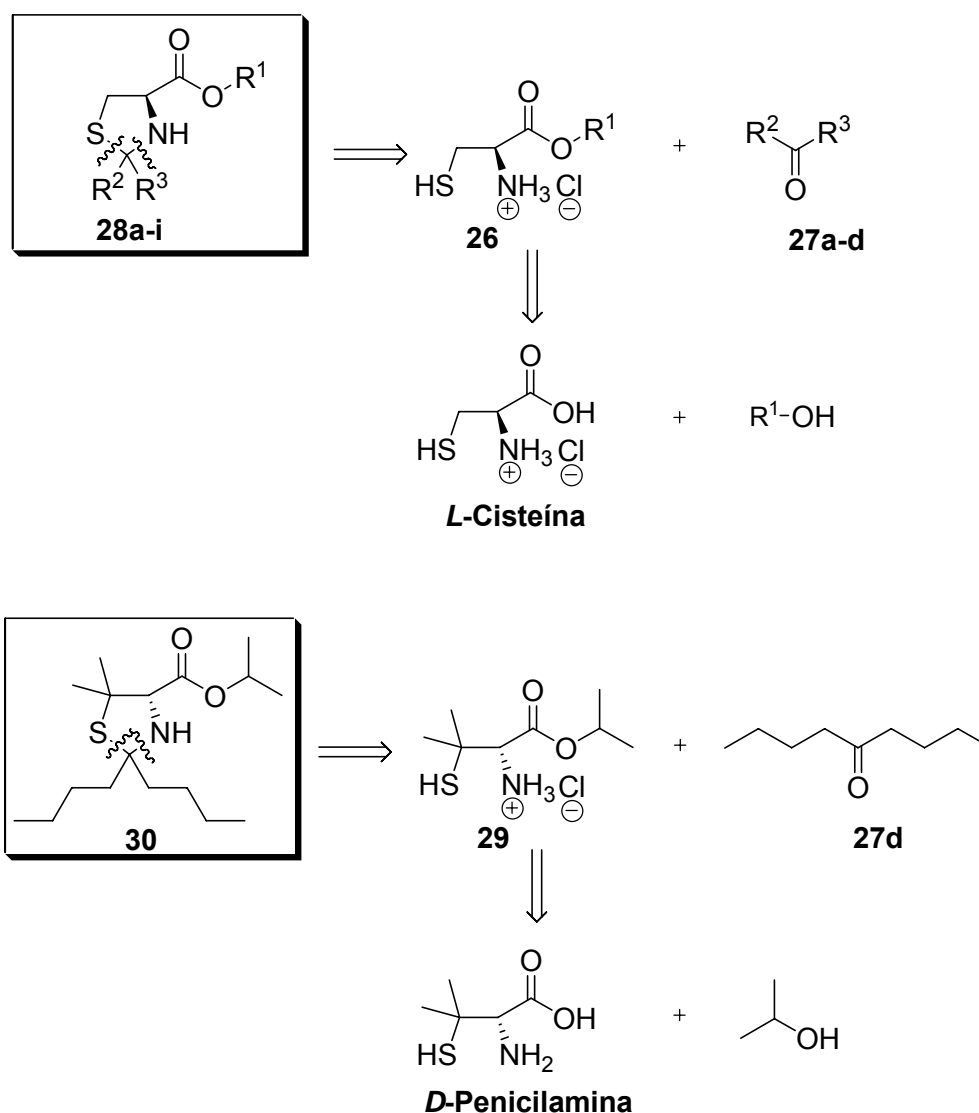
A principal característica que a estrutura mostrada na Figura 7 apresenta é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes nas posições R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, característica que é um excelente ponto de partida para a síntese de uma série de novos ligantes tiazolidínicos quirais. Esta flexibilidade possibilita o estudo da interferência do impedimento estérico nas reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos. Sendo que a diversidade estrutural pode ser facilmente obtida por simples transformações, o que é muito importante para a otimização sistemática da estrutura do ligante. Outra peculiaridade desse sistema é a presença de átomos de enxofre, nitrogênio e oxigênio, que confere a estes compostos sítios ativos interessantes, pois possuem a capacidade de complexação com uma série de metais, porém, espera-se que nos testes catalíticos realizados, apenas os átomos de oxigênio e nitrogênio sejam efetivos na sua complexidade. Somado a isso, esses ligantes podem ser facilmente preparados partindo-se do aminoácido L-Cisteína, que é comercialmente acessível na sua forma enantiomericamente pura e é um

---

E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331; d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021.

material de partida de baixo custo, podendo ser obtidos através uma rota sintética curta, de apenas uma etapa e com bons rendimentos.

Para tanto, primeiramente realizou-se a análise retróssintética dos compostos desejados, a fim de obter-se a uma rota sintética satisfatória e baseada em reações já conhecidas, como pode ser visto na Figura 8.

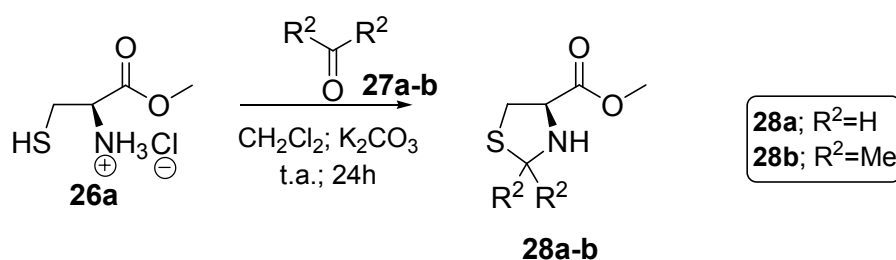


**Figura 8:** Análise retróssintética para obtenção das tiazolidinas **28a-h** e **30**.

Dessa forma, através de uma análise retróssintética dos compostos tiazolidínicos **28a-i**, pode-se inferir que o produto pode ser obtido em uma única etapa de reação onde aconteceria a ciclização do Cloridrato do éster da L-Cisteína **26**, que é um reagente comercialmente acessível com as cetonas

correspondentes **27a-d**. Não havendo disponibilidade do cloridrato, o mesmo poderia ser obtido através de uma simples reação de esterificação.<sup>42</sup> Da mesma forma, para obtenção da tiazolidina **30** derivada da *D*-Penicilamina seria necessária a etapa de ciclização do Cloridrato do éster *iso*-propílico da *D*-Penicilamina **29**, reagente não comercial, com a 5-nonanona **27d**. O cloridrato, por sua vez, poderia ser obtido através de uma reação de esterificação do aminoácido correspondente e *iso*-propanol.

Neste trabalho, os ésteres tiazolidínicos quirais **28a-i** e **30**, foram preparados conforme os esquemas 27, 28, 29 e 30, levando-se em consideração a retrosíntese da Figura 8.



**Esquema 27:** Preparação dos compostos tiazolidínicos **28a-b**.

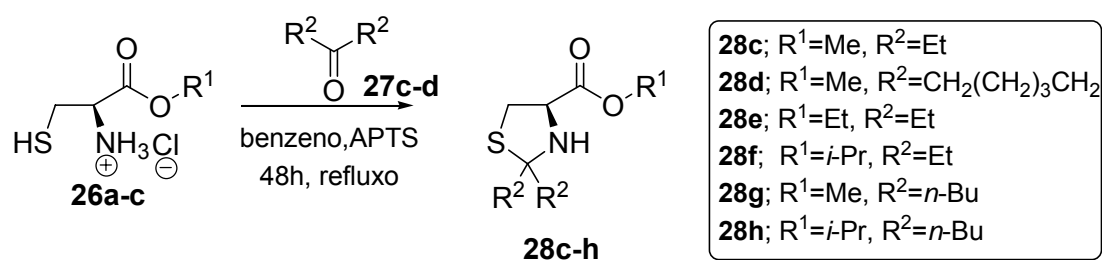
Em um primeiro momento foram preparados os compostos sulfurados **28a-b** já conhecidos na literatura,<sup>6,43</sup> derivados do éster metílico da *L*-Cisteína **26a** como pode ser visto no esquema acima. Assim, a tiazolidina **28a** foi preparada pela reação de formação do acetal do éster **26a** com paraformaldeído, tendo-se diclorometano como solvente de reação e empregando-se carbonato de potássio como base em um tempo reacional de 24h a temperatura ambiente. Também, o composto tiazolidínico quiral **28b** foi preparado empregando essa metodologia, porém empregando-se acetona como reagente de ciclização. Após a remoção do solvente, filtração para a remoção dos resíduos sólidos, lavagem com água e extração com

<sup>42</sup> Greene, T. W. *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley e Sons, New York, **1999**, cap. 5, pág 369.

<sup>43</sup> a) Schiller, P. W.; Mutter, M.; Keller, M.; Boissard, C.; Chung, N. N.; Lemieux, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3896; b) Jim, M. J.; Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 509; c) Kim, D. H.; Lee, H. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 593; d) Kim, D. H.; Park, J. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911.

diclorometano, obtém-se os compostos **28a** e **28b** em bons rendimentos (descritos na tabela 1), não havendo necessidade de uma purificação adicional.

Seguindo com a idéia de se obter ligantes com uma grande variação estrutural, a fim de identificar um ligante com desempenho superior, através de uma avaliação sistemática destes quando testados em catalise assimétrica, partiu-se para a síntese de outros ligantes que possuíssem grupamentos com diferentes volumes estéricos, conforme mostra o esquema 28.



**Esquema 28:** Síntese dos ligantes tiazolidínicos **28c-h**.

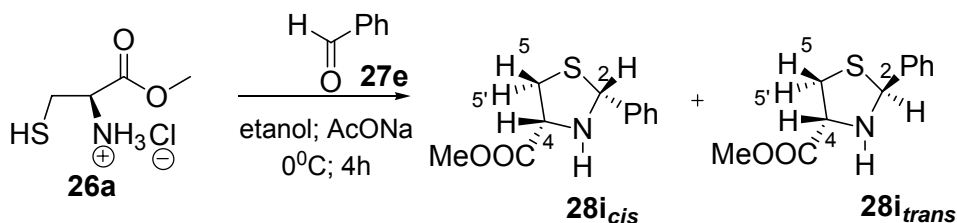
A síntese dos compostos **28c-h** foi realizada partindo-se dos ésteres comerciais **26a-c** derivados do aminoácido *L*-Cisteína e em uma única etapa reacional, empregando-se aparato de *Dean Stark* para remoção de água da reação e deslocamento do equilíbrio da mesma. O solvente utilizado foi benzeno em um tempo reacional de 48h, e a escolha da cetona alifática foi feita baseada nos resultados da literatura.<sup>5</sup> Os únicos ligantes que possuem estrutura inédita e por nós desenvolvidos são **28g** e **28h**, na qual se utilizam ésteres metílico e *iso*-propílico da *L*-Cisteína e 5-nonanona como reagente de ciclização. Os compostos tiazolidínicos **28c-h** foram purificados através de coluna cromatográfica com gel de sílica e uma mistura hexano/acetato de etila como solvente.

Visando-se um estudo mais aprofundado com relação aos compostos tiazolidínicos quirais, realizou-se a reprodução da síntese do ligante **28i** também já descrito na literatura,<sup>44</sup> contendo um grupamento ligado ao anel tiazolidínico diferente dos até então sintetizados. Este composto contém um anel aromático e um segundo carbono quiral, a fim de verificar a influência de um novo centro assimétrico na indução de quiralidade. O composto **28i** foi

<sup>44</sup> Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, 3, 1354.



obtido na forma de uma mistura diastereoisomérica através da reação de ciclização do éster metílico da *L*-Cisteína **26a** e benzaldeído **27e**, tendo-se etanol como solvente de reação e acetato de sódio como base, como é mostrado no esquema 29.



**Esquema 29:** Preparação do ligante tiazolidínico **28i**.

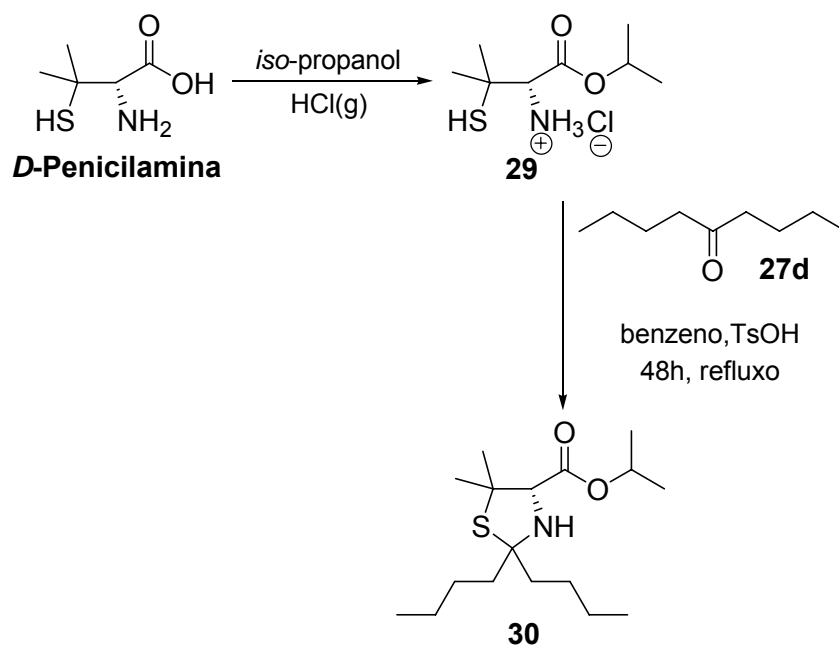
O diastereoisômero obtido em maior proporção foi o composto **28i<sub>cis</sub>**, onde o grupamento fenila está situado do mesmo lado que o grupamento carboximetil. A proporção encontrada foi de 61,5/38,5, o que vai ao encontro das informações obtidas na literatura,<sup>45</sup> quando se utilizou clorofórmio como solvente deuterado nas análises de RMN. A obtenção do composto diastereoisomérico *cis* em maior proporção era esperado uma vez que sistemas semelhantes apresentaram o mesmo resultado.<sup>45</sup>

Analisando o espectro de RMN <sup>1</sup>H da mistura diastereoisomérica, observou-se a existência de dois singletos na região entre 5,8 e 5,5 ppm, referentes aos hidrogênios *2<sub>cis</sub>* e *2<sub>trans</sub>* respectivamente. Estes hidrogênios apresentaram deslocamento diferenciado devido a proximidade ou não com o grupamento –COOMe. O composto *cis* apresenta sinal em campo mais alto devido a maior distância em relação ao grupo retirador de elétrons carboximetil.

Além dos singletos referentes aos hidrogênios ligados ao carbono 2, os hidrogênios do carbono 4 também apresentaram deslocamento diferenciado para os compostos *cis* e *trans*, sendo o multiplete entre 4,15-4,12 ppm referente ao hidrogênio do composto *trans* e o multiplete entre 3,97-3,92 ppm referente ao hidrogênio do composto *cis*. Estas atribuições se mostraram corretas quando comparadas com dados obtidos da literatura.<sup>45</sup>

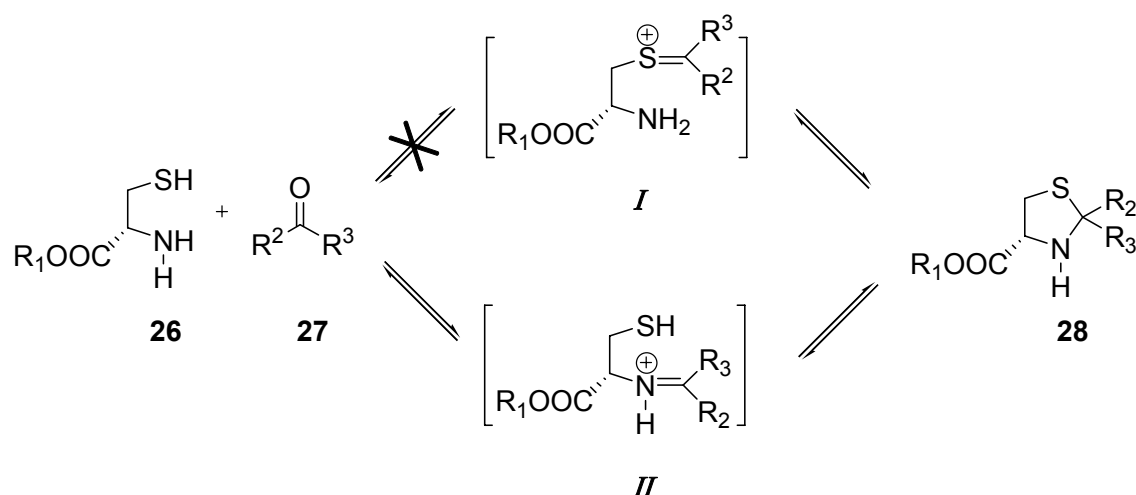
<sup>45</sup> a) Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Soc.* **1979**, *101*, 427; b) Duñach, E.; Fernandez, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1279.

Ainda com o intuito de acrescentar aos estudos dados complementares em relação aos ligantes, sintetizou-se um ligante inédito derivado da *D*-Penicilamina. Este aminoácido possui duas metilas ligadas ao carbono vizinho ao átomo de enxofre, as quais poderiam influenciar na formação do estado de transição da reação enantiosseletiva de adição de grupamentos arílicos a aldeídos. Para tanto, foi necessária a síntese do éster *iso*-propílico da *D*-Penicilamina **29**, que é um reagente não comercial, sendo que o mesmo somente foi obtido quando se empregou ácido clorídrico gasoso no meio reacional.<sup>46</sup> Depois de obtido o éster, partiu-se para a síntese do ligante tiazolidínico inédito **30** empregando-se aparato de *Dean Stark*, benzeno como solvente, ácido *p*-toluenosulfônico em quantidade catalítica e 5-nonanona **27d** como reagente de ciclização, conforme mostra o esquema 30. Este ligante foi purificado por coluna cromatográfica com gel de sílica, utilizando-se como eluente mistura de hexano/acetato de etila 5%.



**Esquema 30:** Síntese do ligante tiazolidínico **30**.

<sup>46</sup> Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Lowe, C.; Schofield C. J.; Lee, E. *Tetrahedron* **1979**, *45*, 4537.



**Esquema 31:** Intermediários de ciclização dos ligantes.

Como mostrado no esquema 31, o mecanismo de ciclização dos ligantes passa pela formação de um intermediário imínico **II** e posterior ataque do átomo de enxofre levando a obtenção dos compostos de estrutura geral **28** sendo este mecanismo corroborado pela literatura.<sup>45,47</sup> O mecanismo que sugere a formação do íon sulfônio **I** não ocorre, uma vez que esse intermediário necessita de condições bastante drásticas para formação quando comparado ao intermediário **II**. Adicionalmente, havendo a formação do mesmo, sua baixa reatividade frente a nucleófilos impediria a formação do produto desejado.<sup>48</sup>

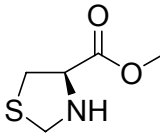
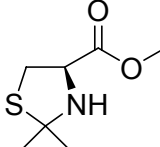
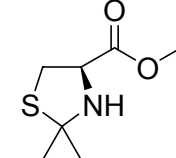
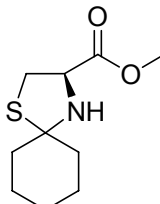
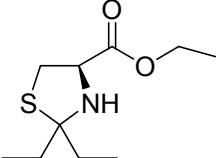
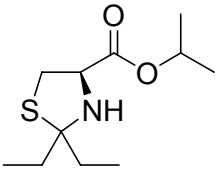
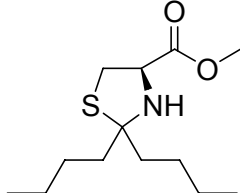
No caso do ligante **28i**, há a formação de epímeros devido a disponibilidade das duas faces da imina para sofrer o ataque dos elétrons do átomo de enxofre, podendo então, o átomo de hidrogênio ligado ao C-2 estar localizado acima do plano, como mostra a estrutura **28i<sub>cis</sub>** do esquema 29, ou para baixo do plano, como está mostrado na estrutura **27i<sub>trans</sub>** do esquema 29.

Todos os ésteres tiazolidínicos são estáveis e podem ser armazenados por longos períodos sob refrigeração. Os rendimentos dos ligantes **28a-i** estão descritos na tabela 1, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

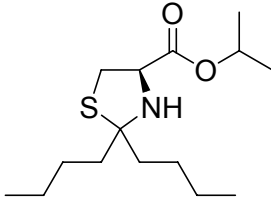
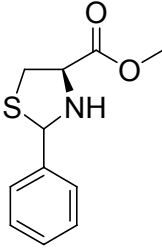
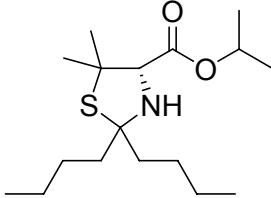
<sup>47</sup> Cruz, A.; Badillo, A. V.; García, I. R.; Contreras, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 711.

<sup>48</sup> Kallen, R. G. *J. Am. Soc.* **1971**, *93*, 6236.

**Tabela 1:** Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **28a-i** e **30**.

Entrada	Ligante	Rendimento	$[\alpha]_D^{20}$
1	 <b>28a</b>	75%	-145.4 (c 1.1, clorofórmio) <sup>43b</sup>
2	 <b>28b</b>	96%	-178.6 (c 1.0, clorofórmio) <sup>43b</sup>
3	 <b>28c</b>	71%	-139 (c 1.5, acetato de etila) <sup>5</sup>
4	 <b>28d</b>	63%	-138 (c 1.0, acetato de etila) <sup>5</sup>
5	 <b>28e</b>	73%	-139 (c 1.5, acetato de etila) <sup>5</sup>
6	 <b>28f</b>	79%	-132 (c 1.5, acetato de etila) <sup>5</sup>
7	 <b>28g</b>	87%	-88 (c 1.0, diclorometano)

**Tabela 1:** Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **28a-i** e **30**.  
(continuação)

Entrada	Ligante	Rendimento	$[\alpha]_D^{20}$
8	 <p><b>28h</b></p>	71%	-17 (c 1.0, diclorometano)
9	 <p><b>28i</b></p>	96%	Mistura de diastereoisômeros
10	 <p><b>30</b></p>	57%	+26 (c 1.0, diclorometano)

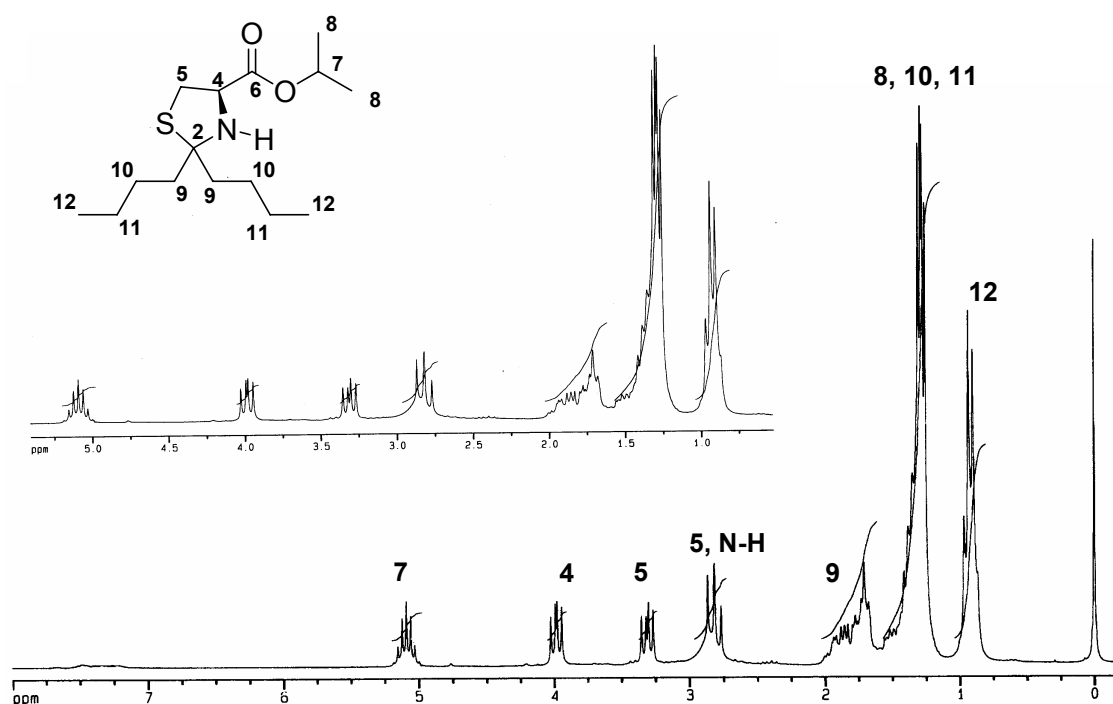
Podemos observar que os rendimentos podem ser considerados bons ou excelentes. Os centros quirais pré-existentes nos aminoácidos cisteína e penicilamina permanecem intactos, uma vez que não foi realizada nenhuma reação que possibilitaria a racemização destes compostos. Não existindo na literatura casos de sistemas semelhantes terem provocado a racemização dos compostos desejados.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **28h**. Experimentos de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e RMN COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  foram realizados.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9) observa-se na região de 5,09 ppm um septeto integrado para 1H, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-7 pertencente ao grupamento éster. Em 3,98 ppm encontra-se um duplo dubleto com integração para 1H alusivo ao hidrogênio ligado ao carbono quiral. Este sinal aparece na forma de um duplo dubleto devido ao acoplamento com os

hidrogênios diastereotópicos do carbono C-5. Os átomos de hidrogênio ligados ao carbono metilênico C-5 aparecem na forma de um duplo dubleto em 3,30 ppm e um multiplete na região entre 2,86 e 2,76 ppm. Estes sinais desdobram devido a vizinhança com o centro assimétrico, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto são magneticamente não equivalentes. Sobreposto ao sinal de multiplete na região entre 2,86 e 2,76 encontra-se o sinal referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio.

Ainda, na região entre 1,91 e 1,67 ppm apresenta-se um multiplete integrado para 4H correspondente aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C-9, mais desblindados do que os demais hidrogênios dos grupamentos *n*-butila. Já os sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos C-10, C-11 e C-8 aparecem na forma de um multiplete entre 1,51 e 1,25 ppm, com integração para 14 hidrogênios. Finalmente, os sinais dos hidrogênios metílicos dos grupamentos *n*-butila são visualizados como um multiplete entre 0,96 e 0,90 ppm.



**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 10) por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 171,13 ppm encontra-se o carbono C-6 referente ao carbono carbonílico do grupamento éster. Em 83,84 ppm visualiza-se o sinal referente ao carbono C-2 vizinho aos átomos de nitrogênio e enxofre. O sinal do carbono C-7 pertencente ao grupamento éster e que se localiza vizinho ao átomo de oxigênio é encontrado em 68,90 ppm, já o carbono assimétrico C-4 apresenta-se com o deslocamento químico de 64,36 ppm.

Atribuiu-se os sinais de deslocamento químico em 41,85 ppm e 39,36 ppm aos carbonos C-9 uma vez que os mesmos são carbonos anisocrônicos, em virtude de estarem situados em ambientes magnéticos não equivalentes. O carbono C-5 vizinho ao átomo de enxofre e pertencente ao anel tiazolidínico apresenta sinal em 38,73 ppm. Os carbonos C-10 apresentam deslocamento químico em 27,69 e 27,29 ppm, da mesma forma, os sinais dos carbonos C-11 estão situados em 22,86 e 22,83 ppm, essa variação no deslocamento químico ocorre devido ao ambiente magneticamente não equivalente em que esses átomos se encontram. Assim como os sinais referentes ao carbono C-8 em 21,56 e 21,52 ppm e carbonos C-12 em 13,86 e 13,79 ppm também apresentam anisocronia.

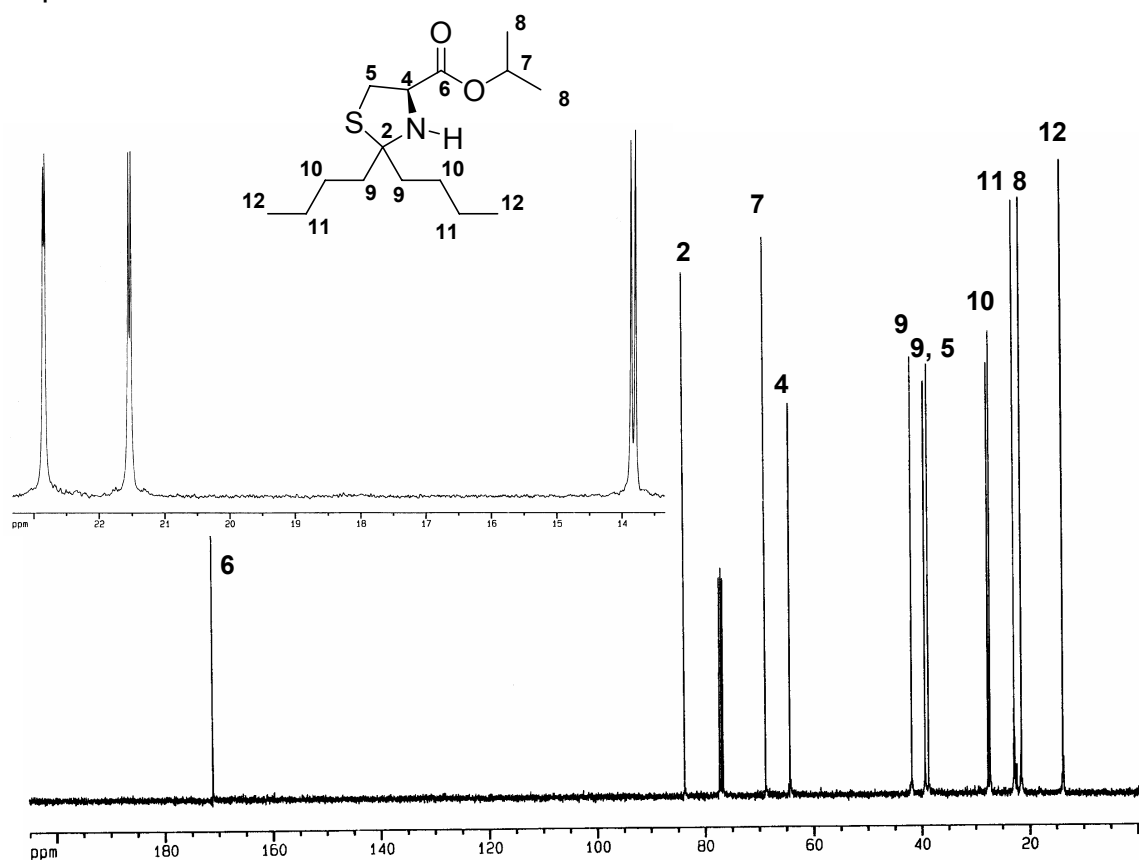


Figura 10: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 28h em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Dessa forma, experimentos de RMN-2D HMQC e COSY foram efetuados.

No espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pode-se evidenciar, através da análise do espectro da figura 11, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula.

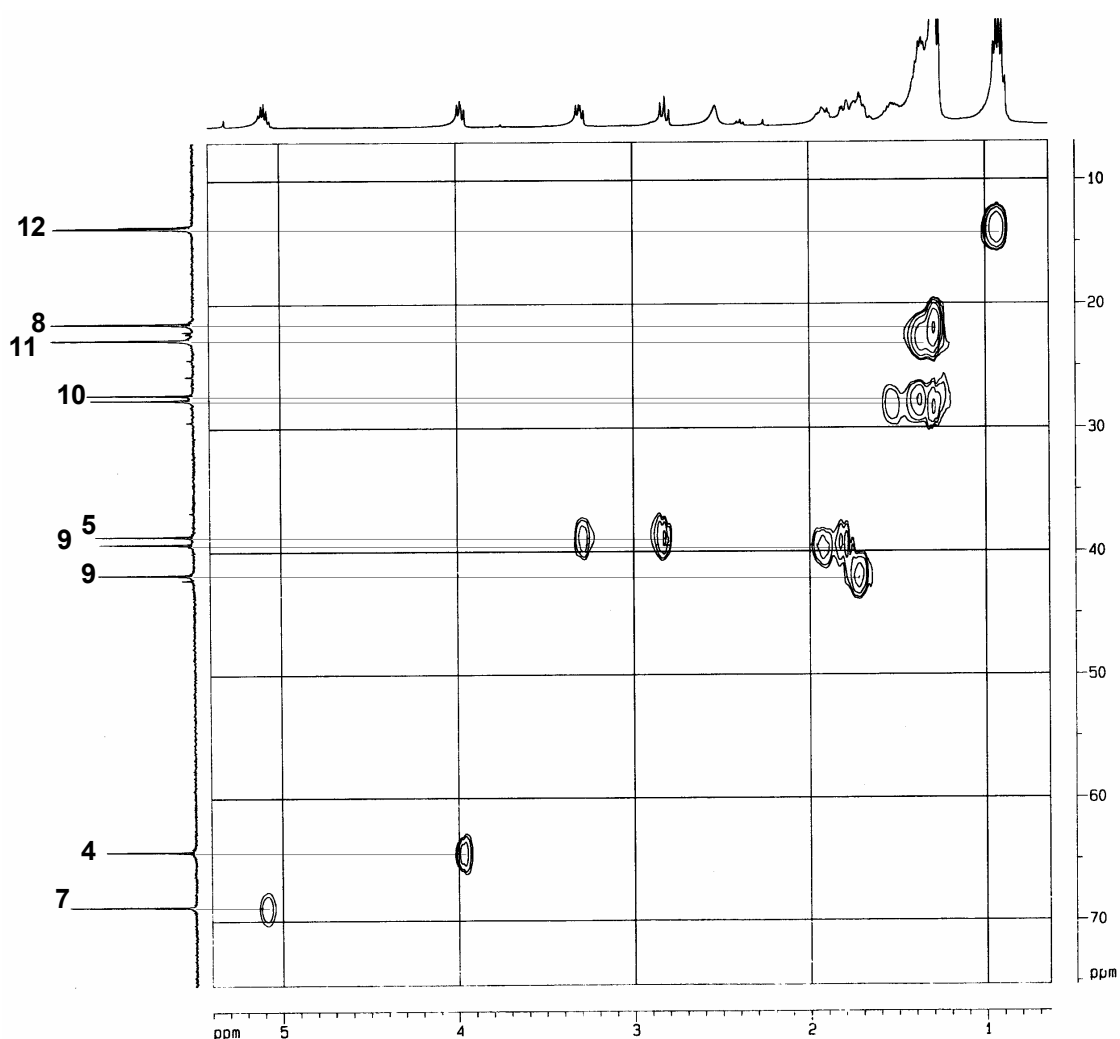


Figura 11: Espectro de RMN-2D HMQC da tiazolidina **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Observa-se que os sinais apresentados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  com deslocamentos químicos de 3,30 ppm e 2,86-2,76 ppm apresentam correlação



ortogonal com o carbono C-5. Isso vem a demonstrar que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais destes hidrogênios diastereotópicos. Também é interessante observar a correlação entre os sinais que aparecem no espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 3,98 ppm e 64,36 ppm no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , atribuído ao carbono C-4, referente ao centro estereogênico da molécula. É possível evidenciar também a correlação dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  em 1,91-1,67 ppm com os sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  em 41,85 e 39,36 ppm, referentes aos átomos de carbono C-9, mostrando que a variação do deslocamento químico realmente acontece, podendo ser atribuído a grande diferença eletrônica no ambiente em que se encontra cada átomo.

Outra correlação evidenciada é referente aos hidrogênios da região compreendida entre 0,96 e 0,90 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  e 13,86 e 13,79 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , referente aos carbonos C-12, mostrando que os sinais de carbono em campo mais alto do espectro realmente podem ser atribuídos aos carbonos metílicos dos grupamentos *n*-butila.

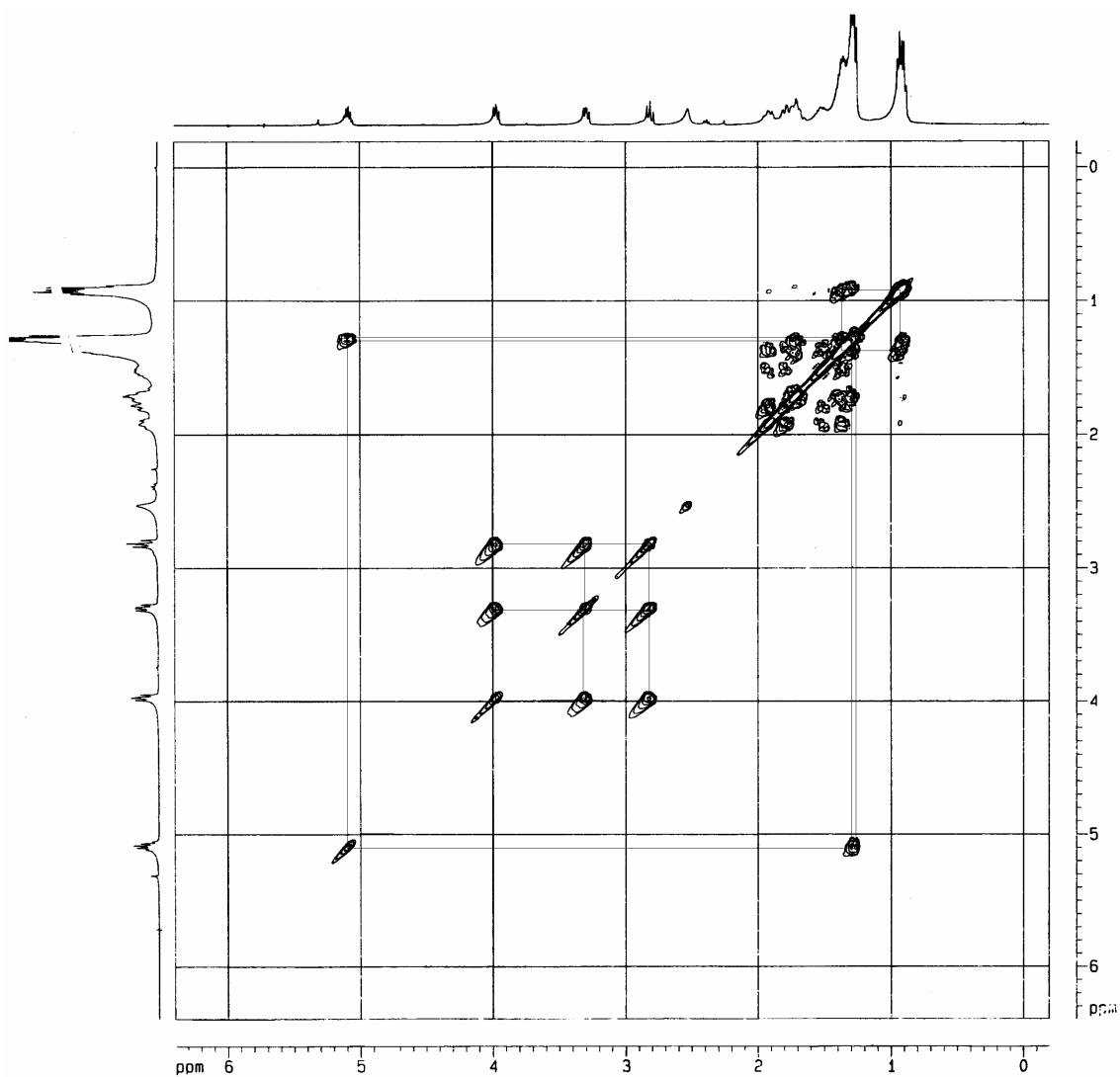
No experimento de RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.

Através da análise do espectro de RMN COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 12) pode ser observada correlação entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 5,09 ppm e na região de aproximadamente 1,3 ppm, indicando que estes sinais são referentes aos hidrogênios metínicos e metílicos respectivamente, presentes no grupamento *iso*-propílico.

O hidrogênio do estereocentro H-4 na região de 3,38 ppm está acoplado com o hidrogênio da região de aproximadamente 2,8 ppm e também com o hidrogênio da região de 3,30 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos. Da mesma forma, esses dois últimos hidrogênios citados acoplam entre si. Isso mostra que os hidrogênios ligados ao carbono C-5 são realmente magneticamente não equivalentes.

O multipletto que está compreendido na região de 0,96 e 0,90 ppm, alusivo a seis hidrogênios, está acoplado com sinais da região do multipletto

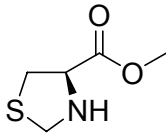
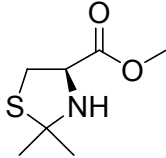
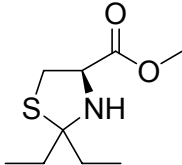
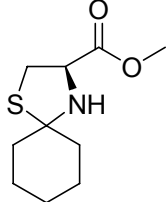
em 1,51-1,25 ppm, demonstrando dessa forma, que esse sinal é referente as metilas dos grupamentos *n*-butila.



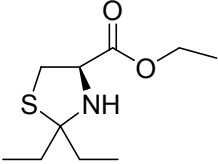
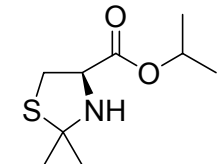
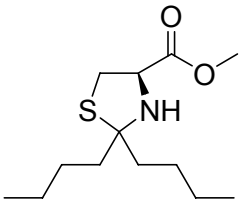
**Figura 12:** Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  da tiazolidina **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme dados listados na tabela 2.

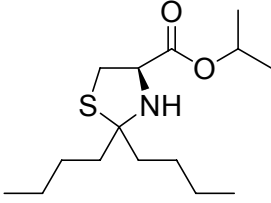
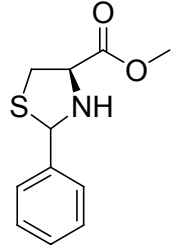
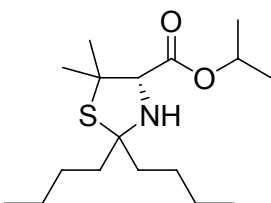
**Tabela 2:** Dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos compostos 28a-i e 30.

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), 200 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ), 100 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>28a</b></p>	$\delta$ = 4,38 (dd, $J^1$ = 7,4 Hz, $J^2$ = 3,5 Hz, 1H); 4,23 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,26-3,07 (m, 2H).	$\delta$ = 170,98; 72,61; 66,49; 56,78; 32,13.
 <p><b>28b</b></p>	$\delta$ = 6,73 (s, 1H); 4,44-4,37 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,5 (dd, $J^1$ = 11,04 Hz, $J^2$ = 7,0 Hz, 1H); 3,20 (dd, $J^1$ = 11,06 Hz, $J^2$ = 8,2 Hz, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,69 (s, 3H).	$\delta$ = 173,48; 75,38; 64,03; 53,19; 43,27; 39,82; 30,07.
 <p><b>28c</b></p>	$\delta$ = 4,05-3,98 (m, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,28 (dd, $J^1$ = 10,16 Hz, $J^2$ = 6,6 Hz, 1H); 2,87-2,77 (m, 1H); 2,33 (s, 1H); 2,01-1,61 (m, 4H); 1,02 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H); 0,91 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H).	$\delta$ = 173,24; 84,14; 63,66; 43,07; 38,08; 33,62; 31,06; 9,25; 8,99.
 <p><b>28d</b></p>	$\delta$ = 4,06 (dd, $J^1$ = 9,34 Hz, $J^2$ = 6,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,29 (dd, $J^1$ = 10,32 Hz, $J^2$ = 6,6 Hz, 1H); 2,92-2,82 (m, 1H); 2,39 (s, 1H); 1,90-1,25 (m, 10H).	$\delta$ = 172,10; 81,64; 63,45; 52,30; 40,80; 39,98; 38,05; 25,47; 25,21; 23,63.

**Tabela 2:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **28<sup>a</sup>-i** e **30**. (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>28e</b></p>	$\delta = 4,22$ (qua, $J=7,2$ Hz, 2H); $3,99$ (dd, $J^1=9,16$ Hz, $J^2=6,7$ Hz, 1H); $3,29$ (dd, $J^1=10,24$ Hz, $J^2=6,6$ Hz 1H); $2,86-$ $2,76$ (m, 1H); $2,37$ (s, 1H); $2,04-1,61$ (m, 4H); $1,29$ (t, $J=7,1$ Hz, 3H); $1,02$ (t, $J=7,3$ Hz, 3H); $0,91$ (t, $J=7,3$ , 3H).	$\delta = 172,27;$ $84,54;$ $64,13;$ $61,13;$ $43,48;$ $38,53;$ $34,03;$ $31,39;$ $9,54;$ $9,31.$
 <p><b>28f</b></p>	$\delta = 5,08$ (sept, $J=6,2$ Hz, 1H); $3,97$ (dd, $J^1=9,28$ Hz, $J^2=6,6$ Hz, 1H); $3,29$ (dd, $J^1=10,34$ Hz, $J^2=6,6$ Hz, 1H); $2,81$ -(dd, $J^1=10,24$ Hz, $J^2=9,4$ Hz, 1H); $2,27$ (s, 1H); $2,05-1,69$ (m, 4H); $1,29$ (d, $J=3,6$ , 3H); $1,26$ (d, $J=3,6$ , 3H); $1,03$ (t, $J=7,3$ , 3H); $0,92$ (t, $J=7,3$ , 3H).	$\delta = 171,13;$ $84,80;$ $68,83;$ $64,19;$ $38,85;$ $34,22;$ $31,22;$ $21,59;$ $21,56;$ $9,68;$ $9,47.$
 <p><b>28g</b></p>	$\delta = 4,02$ (m, 1H); $3,77$ (s, 3H); $3,30$ (dd, $J^1=10,2$ Hz, $J^2=6,6$ Hz, 1H); $2,88-2,79$ (m, 1H); $2,40$ (s, 1H); $1,91-1,70$ (m, 4H); $1,51-$ $1,31$ (m, 8H); $0,96-0,89$ (m, 6H).	$\delta = 171,74;$ $83,42;$ $63,89;$ $51,91;$ $41,58;$ $39,20;$ $38,41;$ $27,51;$ $27,10;$ $22,67;$ $22,63;$ $13,66;$ $13,59.$

**Tabela 2:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **28<sup>a</sup>**-i e **30**. (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <b>28h</b>	$\delta$ = 5,09 (sept, $J$ = 6,2 Hz, 1H); 3,98 (dd, $J^1$ =7,36 Hz, $J^2$ = 6,7 Hz, 1H); 3,30 (dd, $J^1$ =10,3 Hz, $J^2$ =6,7 Hz, 1H); 2,86-2,76 (m, 2H); 1,91-1,67 (m, 4H); 1,51-1,25 (m, 14H); 0,96-0,90 (m, 6H).	$\delta$ = 171,13; 83,84; 68,90; 64,36; 41,85; 39,36; 38,73; 27,69; 27,29; 22,86; 22,83; 21,56; 21,52; 13,86; 13,79.
 <b>28i</b>	$\delta$ = 7,42-7,20 (m, 10H); 5,76 (s, 1H <sub>cis</sub> ); 5,51 (s, 1H <sub>trans</sub> ); 4,19-4,12 (m, 1H <sub>cis</sub> ); 3,97-3,89 (m, 1H <sub>trans</sub> ); 3,70 (2s, 6H, OCH <sub>3</sub> cis e trans); 3,43-3,01 (m, 4H).	$\delta$ = 171,54, 170,95, 140,70; 137,74; 128,05; 127,79; 127,24; 126,88; 126,41; 71,89; 70,31; 64,86; 63,78; 51,89; 51,80; 38,49; 37,51.
 <b>30</b>	$\delta$ = 5,10 (sept, $J$ = 6,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,03 (s, 1H); 1,85-1,74 (m, 4H); 1,60 (s, 3H); 1,31-1,26 (m, 14H); 1,21 (s, 3H); 0,95-0,90 (m, 6H).	$\delta$ = 169,36; 80,48; 72,55; 68,89; 58,87; 42,67; 40,82; 28,86; 27,90; 27,86; 27,34; 23,04; 23,00; 21,91; 21,86; 14,03; 13,96.

Visando ainda aumentar o estudo sistemático das reações enantiosseletivas de adição de grupamentos arílicos a aldeídos decidiu-se sintetizar novos ligantes derivados da *L*-Cisteína que contivessem ésteres *t*-butílicos e benzílicos em sua estrutura. Para tanto, seria necessária a síntese dos ésteres não comerciais. Infelizmente, nenhuma das estratégias adotadas<sup>49</sup> se mostrou eficiente.

<sup>49</sup> a) Meyer, H.; *Monatsh. Chem*, **1922**, 22, 412; b) Marchelii, R.; Dossena, A.; Casnati, G.; Bocchi, V. *Synthesis*, **1979**, 961; c) Maruoka, K.; Doda, K.; Sugimoto, H.; Ooi, T. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 9245; d) Cunha, S.; Lião, L. M.; Bonfim, R. R.; Bastos, R. M.; Monteiro, A. P.

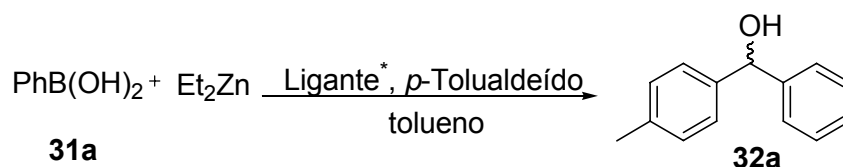
## 2.2 - APLICAÇÃO DOS LIGANTES QUIRAIS OBTIDOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Como sabemos, a adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos apresenta-se como uma excelente forma de obtenção de álcoois quirais e, ao mesmo tempo, com a vantagem de formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição de grupamentos arílicos via ácidos borônicos a aldeídos presta-se perfeitamente a este fim, pois com a utilização do ligante adequado, obtêm-se os álcoois esperados com bons rendimentos e inclusive com possibilidades de elevados excessos enantioméricos.

### 2.2.1 - ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE GRUPAMENTOS ARÍLICOS A ALDEÍDOS VIA ÁCIDOS BORÔNICOS

Álcoois secundários quirais, mais precisamente diarilcarbinóis, são precursores e intermediários muito importantes em química orgânica sintética, principalmente por serem intermediários-chave na síntese de anti-histamínicos e antidepressivos.<sup>7</sup>

Pelo rumo que a pesquisa desenvolvida pelo nosso grupo de trabalho tem tomado, possibilitando o continuo crescimento do interesse na formação de novos centros quirais empregando-se diferentes metodologias, resolveu-se testar a indução de assimetria dos ligantes tiazolidínicos **28a-i** e **30** em adição de grupamentos arílicos a aldeídos, tendo como fonte dos mesmos ácidos borônicos (Esquema 32). As reações foram realizadas em um primeiro momento a temperatura de 60<sup>o</sup>C por um período de 12h e a temperatura ambiente nas 12h seguintes, utilizando-se 20 mol% dos ligantes em tolueno como solvente.

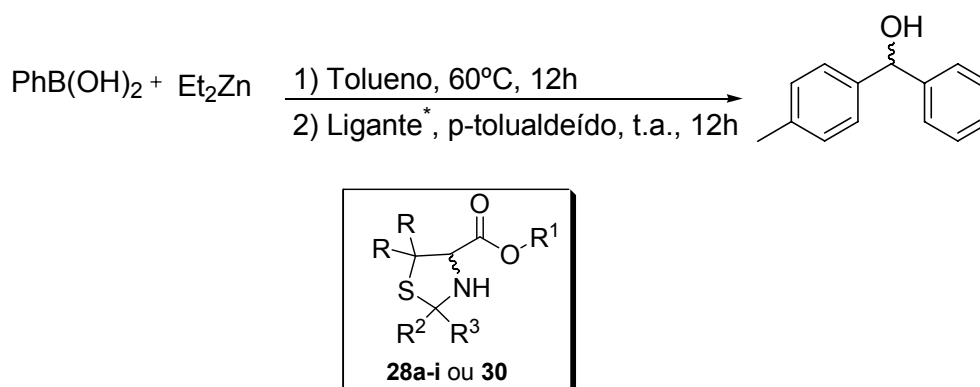


**Esquema 32:** Reação geral de arilação de p-tolualdeído.

M.; Alencar, K. S. *Química Nova*, **2003**, 26, 425; e) Mikolajczyk, M.; Legedz, S.; Drabowicz, J. *Tetrahedron*, **1988**, 16, 5342.

Nesses experimentos iniciais, os ligantes apresentaram resultados satisfatórios, com excelentes rendimentos e moderados excessos enantioméricos, sendo que a tiazolidina **28h** destacou-se das demais, pois levou a obtenção do álcool R-(4-metilfenil)fenilmetanol **32a** com excesso enantiomérico de 81% e rendimento de 97%. Os resultados desses estudos estão compilados na Tabela 3.

**Tabela 3:** Arilação do *p*-tolualdeído empregando 20 mol% do ligante na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Exemplo	Ligante	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rend.(%)	ee (%)
1	<b>28a</b>	H	Me	H	H	88	15 (S)
2	<b>28b</b>	H	Me	Me	Me	93	Rac
3	<b>28c</b>	H	Me	Et	Et	94	56 (S)
4	<b>28d</b>	H	Me	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		91	21 (S)
5	<b>28e</b>	H	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	91	65 (S)
6	<b>28f</b>	H	Et	Et	Et	95	51 (S)
7	<b>28g</b>	H	<i>i</i> -Pr	Et	Et	93	75 (S)
8	<b>28h</b>	H	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	97	81 (S)
9	<b>28i</b>	H	Me	H	Ph	98	02 (S)
10	<b>30</b>	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	79	52 (R)

Os ligantes **28a** e **28b**, quando testados sob estas condições, forneceram-nos resultados bastantes desapontadores, uma vez que o produto de adição foi obtido com baixa enantiosseletividade (Tabela 3, exemplos 1 e 2). Nos testes seguintes percebeu-se que à medida que se aumentava o volume dos grupamentos R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, como por exemplo, nos ligantes **28c** e **28e**, o

excesso enantiomérico tinha seu valor aumentado (Tabela 3, exemplos 3 e 5). Entretanto, observou-se um decréscimo do excesso enantiomérico quando o substituinte da posição 2 do anel tiazolidínico é um anel rígido de seis membros (Tabela 3, exemplo 4), provavelmente por não haver a livre rotação desse grupamento, o efeito estérico exercido seja menor que nos outros exemplos.

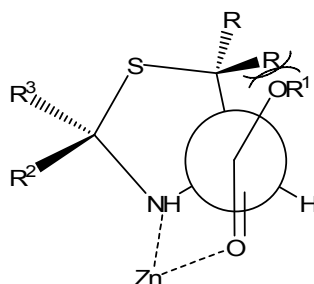
Por ter verificado que efeitos estéricos aparentam ser de crucial importância nesse sistema catalítico, aumentou-se o tamanho do grupamento éster. Embora não tenha ocorrido uma mudança significativa no excesso enantiomérico quando se variou de grupamento metílico para etílico (Tabela 3, exemplos 3 e 6), houve um aumento drástico quando se modificou o substituinte do éster para grupamento *iso*-propílico (Tabela 3, exemplo 7), elevando o excesso enantiomérico em mais de 20%. Dessa forma, esperava-se que o ligante **28h** se mostrasse mais eficiente, e de acordo com as previsões, o excesso enantiomérico foi superior aos demais exemplos (Tabela 3, exemplo 8).

Portanto, os ligantes com estrutura do tipo **28g** e **28h** apresentaram-se com um desempenho bastante superior. O ligante **28h** provou ser mais eficiente do que **30**, fornecendo o produto de adição com 81 % de excesso enantiomérico (Tabela 3, exemplo 8 e 10). Um aumento na demanda estérica na vizinhança do átomo de enxofre desempenha um papel fundamental durante o processo de enantiosseleção, uma vez que esse apresenta um grupamento mais volumoso estericamente, um efeito fortemente negativo na enantiosseletividade da reação é observado (Tabela 3, exemplo 10).

Uma explicação para este fato pôde ser dada quando se analisou uma Projeção de Newman dos ésteres sintetizados (Figura 13). Através deste modelo pode-se visualizar a conformação necessária para que uma complexação eficiente do ligante quiral com o átomo de zinco ocorra, levando a formação de um estado de transição quiral rígido, que possibilitaria indução assimétrica para a obtenção dos álcoois quirais desejados. Pode-se observar que o grupamento R<sup>1</sup>, presente em todos os compostos, assume uma posição na qual se situa próximo ao grupamento R ligado ao C-5 do anel tiazolidínico. Quando o grupamento R é mais volumoso que hidrogênio, observa-se repulsões estéricas 1,3 diaxiais com o grupamento OR<sup>1</sup>. Isso explicaria a diminuição do excesso enantiomérico em função da dificuldade que o



composto possui para adquirir a conformação necessária para a ocorrência de uma eficiente complexação do ligante com o átomo de zinco.



**Figura 13:** Projeção de Newman através da ligação C4-C6 dos compostos tiazolidínicos.

Da mesma forma, pôde-se observar que um novo centro quiral na molécula do ligante exerce uma função contrária a esperada,<sup>43b</sup> pois anula qualquer enantiosseleção do produto de reação (Tabela 3, exemplo 9). Uma explicação mais detalhada para estes casos será abordada mais adiante, quando serão discutidos os prováveis estados de transição para esta reação.

Cabe salientar que este tipo de reação de adição é bastante favorecida energeticamente, levando a formação dos álcoois desejados mesmo sem a presença de um ligante. Além disso, todos os ligantes já estudados na literatura<sup>18,20a,21-23,26,27,34</sup> possuem grupamentos álcoois em sua estrutura, enquanto que os empregados em nosso estudo apresentam grupamento éster como centro de complexação, o que determina uma grande diferenciação em relação aos demais ligantes.

Observou-se também, que nestes testes iniciais todos os ligantes levaram a formação do álcool (4-metilfenil)fenilmetanol **32a** com configuração *S*, com exceção do ligante **30**, derivado da *D*-Penicilamina, como já esperado, pois este aminoácido apresenta configuração contrária a *L*-Cisteína, matéria-prima dos demais ligantes, levando então a formação do (4-metilfenil)fenilmetanol **32a** de configuração *R*. A configuração absoluta dos álcoois quirais sintetizados foi determinada por análise do sinal da rotação óptica e comparação com dados da literatura.<sup>18,26</sup>

Variações nas quantidades do ligante também foram estudadas. Fixou-se o emprego do ligante **28h**, de forma que, quando se diminuiu a quantidade de ligante pela metade, 10 mol%, o excesso enantiomérico caiu de 81% para

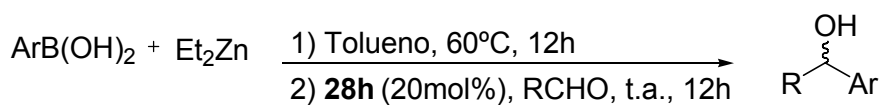
63%, ou seja, uma redução de mais de 20% na grandeza. Quando se empregou  $\frac{1}{4}$  da quantidade inicial de ligante, 5 mol%, o excesso enantiomérico decaiu para 41%, ou seja, mais de 50% na grandeza. Dessa forma, verificou-se que 20 mol% é a quantidade por nós testada, mais indicada para o emprego desse tipo de ligante em reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos.

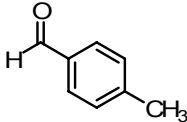
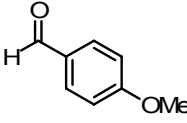
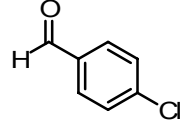
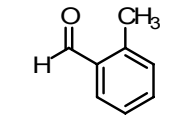
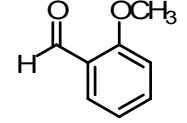
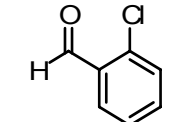
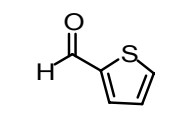
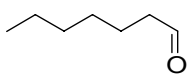
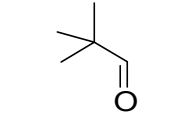
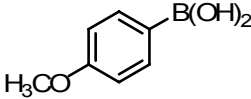
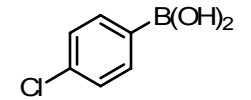
Por já existir na literatura estudos das melhores condições para a realização da reação de arilação de aldeídos, tendo-se ácidos borônicos como fonte de grupamentos arila,<sup>18</sup> não foram feitas variações nas condições reacionais no que se refere a solvente e tempo de reação. Porém, variou-se à temperatura da reação a partir do momento da adição do ligante, e percebeu-se que esta reação não se mostrou sensível a uma redução de temperatura para 0°C, não havendo variações no excesso enantiomérico. Outra variação realizada foi a utilização de aditivo (DiMPEG – dimetil-polietilenoglicol) no meio reacional e, para nossa surpresa, o excesso enantiomérico da reação caiu drasticamente, contrariando os resultados até agora apresentados na literatura.<sup>18,20,21,25</sup> O resultado obtido para reação de adição de grupamento fenila ao *p*-tolualdeído foi de 71% de ee e 83% de rendimento.

Quando se realizou a reação de arilação do *p*-tolualdeído utilizando Ph<sub>2</sub>Zn como fonte do grupamento arila, baixo rendimento e excesso enantiomérico foram obtidos (29% de ee e 67% de rendimento), provavelmente devido à elevada reatividade do Ph<sub>2</sub>Zn, o que dificulta o seu manuseio. Além disso, sabe-se que o Ph<sub>2</sub>Zn reage com aldeídos mesmo não complexado com ligantes, não havendo portanto, a formação de um estado de transição assimétrico, o que leva a obtenção do produto com baixos excessos enantioméricos.

Com a melhor condição reacional estabelecida, estendeu-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador **28h**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 4.

**Tabela 4:** Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **28h**.



Exemplo	Ácido Borônico	Aldeído (R)	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	PhB(OH) <sub>2</sub>		97	81(S)
2	PhB(OH) <sub>2</sub>		91	75(S)
3	PhB(OH) <sub>2</sub>		98	79(S)
4	PhB(OH) <sub>2</sub>		97	73(S)
5	PhB(OH) <sub>2</sub>		93	56(S)
6	PhB(OH) <sub>2</sub>		97	42(S)
7	PhB(OH) <sub>2</sub>		89	33(S)
8	PhB(OH) <sub>2</sub>		63	06(S)
9	PhB(OH) <sub>2</sub>		59	20(S)
10		Benzaldeído	90	80(R)
11		Benzaldeído	99	57(R)

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>18,26</sup>

Observou-se a partir dos dados da tabela 4, que o ligante **28h** possui boa eficiência em reações de adição de grupamentos arila a aldeídos, com rendimentos variando de 59-99% e excessos enantioméricos de 06-81%.

Quando se analisou os resultados obtidos nas reações de arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos aromáticos possuindo substituintes na posição *orto*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados inferiores aos obtidos com o emprego de aldeídos aromáticos com substituintes na posição *para* (Tabela 4, exemplos 1-6). Esses resultados poderiam ser racionalizados através de duas explicações plausíveis; um substituinte na posição *orto* causaria um bloqueio da carbonila, impedindo os aldeídos de se complexarem com os átomos de zinco, dificultando a formação de um complexo rígido no qual ocorreria a transferência de quiralidade; e outra seria uma maior dificuldade na aproximação do nucleófilo ao carbono eletrofílico da carbonila do aldeído.

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos observou-se que o sistema reacional é pouco suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores de elétrons quanto de grupamentos doadores de elétrons, uma vez que todos os excessos enantioméricos obtidos com esse tipo de aldeído estão na mesma faixa de enantioseleção (Tabela 4, exemplos 1-3).

No caso dos aldeídos com substituintes na posição *orto*, observa-se um efeito de natureza estérica nos excessos enantioméricos obtidos, uma vez que quanto maior o volume estérico do substituinte, maior o excesso enantiomérico obtido (Tabela 4, exemplos 4-6).

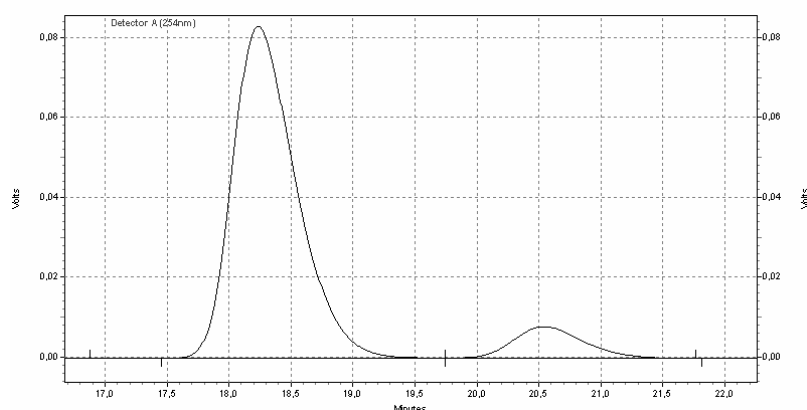
Utilizando aldeídos alifáticos, a enantiosseletividade apresentou uma variação significativa, pois apresentaram excessos enantioméricos inferiores a 20% (Tabela 4, exemplos 8 e 9).

Com o intuito de elucidar o desempenho da reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzinco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, variou-se o grupamento ligado ao átomo de boro do ácido borônico **31a-c**, adicionando ao anel aromático grupo retirador e doador de elétrons na posição *para*. Os resultados podem ser vistos na tabela 4, exemplos 10 e 11, na qual verifica-se que a reação que emprega ácido borônico (**31b**) contendo grupamento doador de elétrons apresenta valor aproximado de

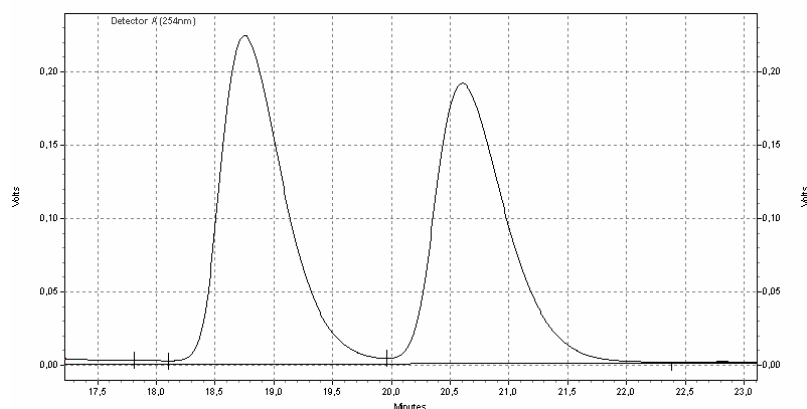
enantioseleção aos obtidos com ácido fenilborônico. Porém, quando o ácido borônico apresenta grupamento retirador de elétrons (**31c**) ligado ao anel aromático, observa-se uma redução no excesso enantiomérico da reação que pode ser explicado pela diminuição da nucleofilicidade do anel aromático a ser transferido, possibilitando assim, a competição entre os dois estados de transição que se encontrariam em equilíbrio, o que levaria a uma diminuição do excesso enantiomérico.

Baseado nos resultados observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos com um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído.

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se a técnica de CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD<sup>®</sup>, CHIRALCEL OD-H<sup>®</sup> e CHIRALCEL AD<sup>®</sup>, empregando como fase móvel uma mistura de Hexano:iso-propanol e um detector de UV visível com um comprimento de onda de 254 nm. Na figura 14, observa-se o cromatograma do produto de arilação obtido na reação de adição assimétrica de grupamentos arila a aldeídos na presença do ligante **28h**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na figura 15.

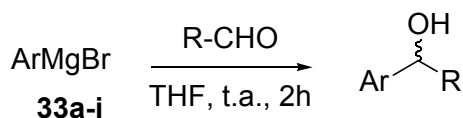


**Figura 14:** Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante **28h**.



**Figura 15:** Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Estes padrões foram preparados via adição de brometos de arilmagnésio aos aldeídos correspondentes, conforme esquema 33.



**Esquema 33:** Reação de preparação dos padrões racêmicos.

Apesar de a espécie catalítica ativa ainda não ter sido determinada para esses ligantes, sugeriu-se o modelo de estado de transição da reação para os ligantes enantiosseletivos **28**. Os mesmos estão apresentados na figura 16, e assumiriam a forma de um complexo dinuclear de zinco.

Acredita-se que, no estado de transição, durante a reação de adição de grupamentos arila a aldeídos, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de ArZnEt e os átomos com pares de elétrons livres do ligante sendo estes, os átomos de nitrogênio do anel tiazolidínico e oxigênio do grupamento carboxila. Em seguida, este zinco que está deficiente de elétrons se complexaria com o oxigênio da carbonila do aldeído. Assim, uma outra molécula de ArZnEt se complexaria com o oxigênio dos ligantes **28**, aumentando a nucleofilicidade do grupamento arila.

Ocorreria, assim, a formação de um intermediário composto por três ciclos, envolvendo um anel de cinco membros e dois anéis de quatro membros, onde o anel de cinco membros seria formado pelo átomo de Zn-1 complexado entre o nitrogênio do composto tiazolidínico e o oxigênio carbonílico do

grupamento éster pertencente ao ligante. Um dos ciclos de quatro membros seria formado pelos átomos de Zn-1 e Zn-2 complexados com os oxigênios do aldeído e do grupamento éster. Já o outro anel de quatro membros seria formado pelo átomo de Zn-2, grupamento arila a ser transferido e molécula do aldeído. Sendo que a interação entre os átomos de Zn-2 e o oxigênio da molécula do aldeído levaria a uma grande redução na energia dos estado de transição propostos.

Com isso, o átomo de Zn-1 atuaria como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído. Dessa forma, o grupamento arila ligado ao átomo de Zn-2 migraria para o carbono carbonílico formando os álcoois secundários, que de acordo com a estrutura C da figura 16 levaria a formação preferencial do álcool de configuração S.

Pode-se observar que as estruturas C e D são favorecidas sobre as estruturas A e B nas quais há interações repulsivas entre o grupamento R<sup>2</sup> do anel tiazolidínico e o grupamento etila ligado ao átomo de Zn-1. Essas interações causariam um aumento na energia desses estados de transição dificultando a formação dos mesmos. Além disso, a estrutura C é favorecida sobre a estrutura D na qual há interações repulsivas entre o grupamento arila do aldeído e o grupamento etila ligado ao átomo de Zn-1. Considerando as proposições acima mencionadas, seria de se esperar a formação preferencial do isômero S, fato que realmente se observou na prática.

No caso do ligante **28i**, o diastereoisômero *cis* levaria a formação do complexo diastereoisomérico **C** onde a repulsão estérica entre o grupamento etila ligado ao átomo de Zn-1 e R<sup>2</sup> é minimizada levando a formação do diarilmetanol com configuração S. Porém, o diastereoisômero *trans*, passaria pelo estado de transição **A**, que levaria a obtenção do enantiômero R, no qual, o grupamento volumoso R<sup>3</sup> se situa mais distante do grupamento etila do átomo de Zn-1. Assim, como a proporção entre os diastereoisômeros *cis* e *trans* são próximas, teríamos populações semelhantes dos dois estados de transições o que dificultaria a obtenção de excessos enantioméricos elevados, fato que novamente se observou experimentalmente.

Também foram realizados cálculos de modelagem molecular do tipo mecânica molecular (otimização da geometria) e cálculo semi-empírico, para

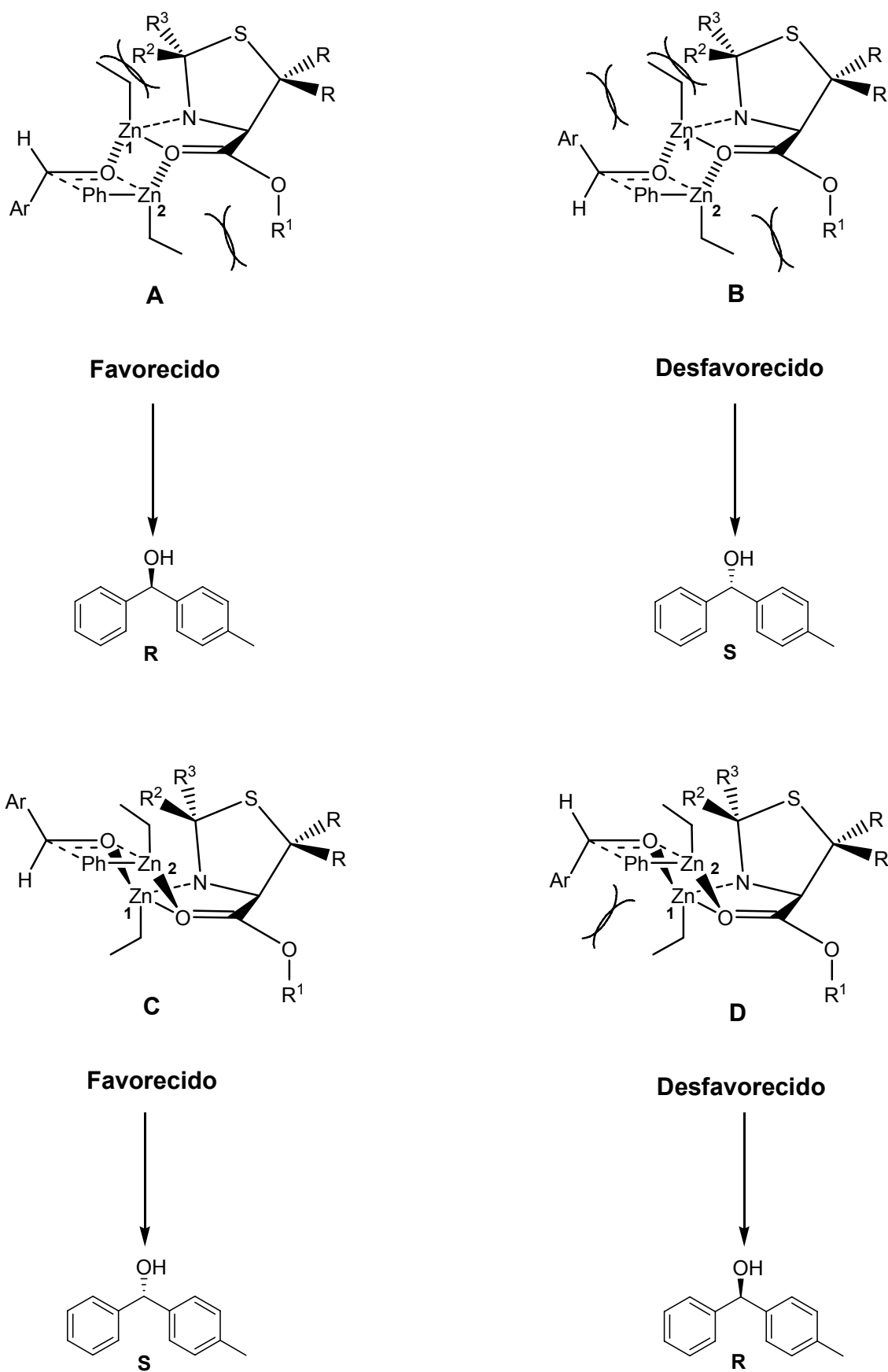
tanto foi utilizado o software HyperChem. Essas simulações forneceram os estados de transição mostrados na figura 17.

Pode-se observar que os estados de transição **G** e **H** são favorecidos sobre as estruturas **E** e **F**, nas quais há maior interação repulsiva entre os grupamentos etila ligados ao átomo de zinco (**E** e **F** possuem 3,30 Å e 3,35 Å de distância entre esses substituintes respectivamente, enquanto **G** e **H** possuem 4,67 Å e 5,07 Å respectivamente).

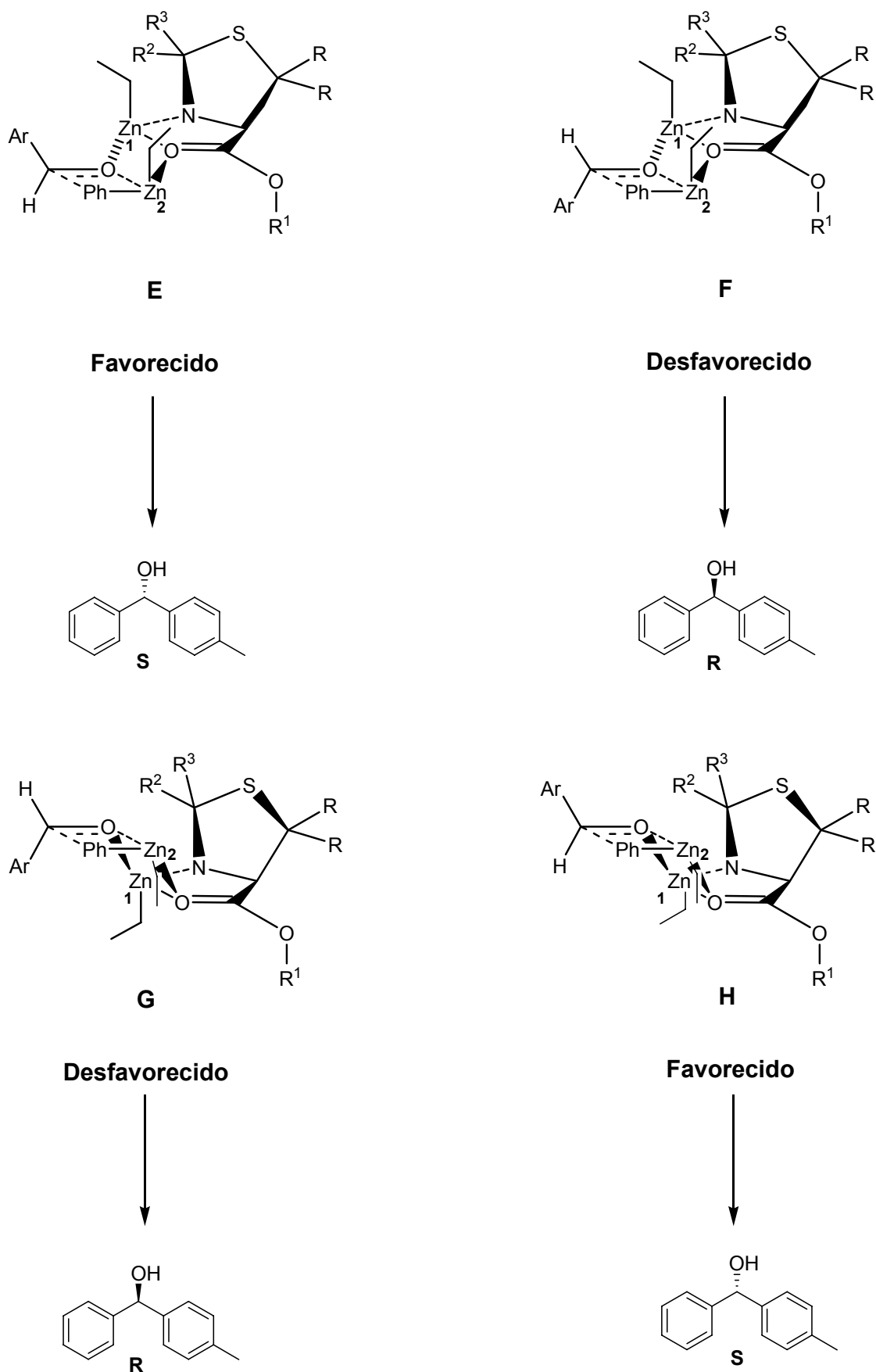
Já entre os estados de transição **G** e **H**, há maior favorecimento do **H**, pois além de menor interação repulsiva entre os grupamentos etila ligados aos átomos de zinco, ocorre ainda uma maior diminuição da energia desse complexo devido a maior distância entre os grupamentos aromáticos.

Foram ainda observadas interações repulsivas entre os grupamentos R situados próximo ao átomo de enxofre e com R<sup>1</sup> pertencente ao grupamento éster, explicando assim o menor rendimento assim como a redução do excesso enantiomérico quando se utilizou o ligante derivado da *D*-Penicilamina **30** na catálise (Figura 18).

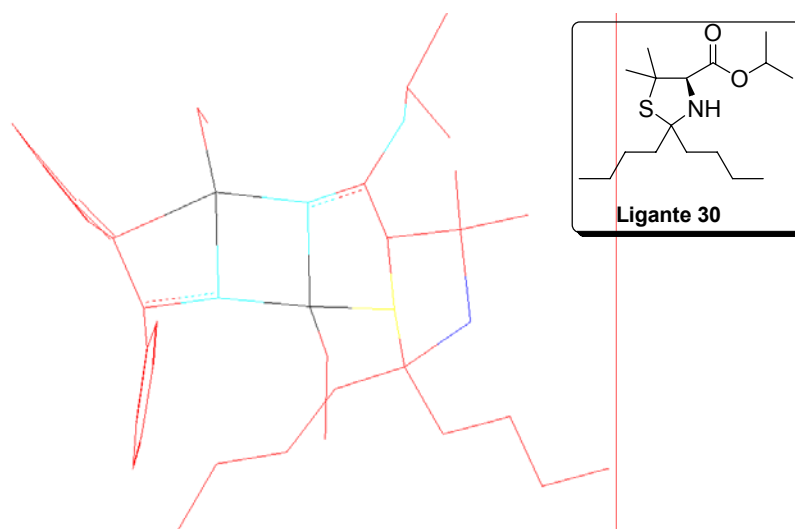




**Figura 16:** Estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se ligantes tiazolidínicos baseado em dados da literatura.



**Figura 17:** Estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se ligantes tiazolidínicos obtidos através de modelagem molecular.



**Figura 18:** Estado de transição obtido através de modelagem molecular empregando ligante **30**.

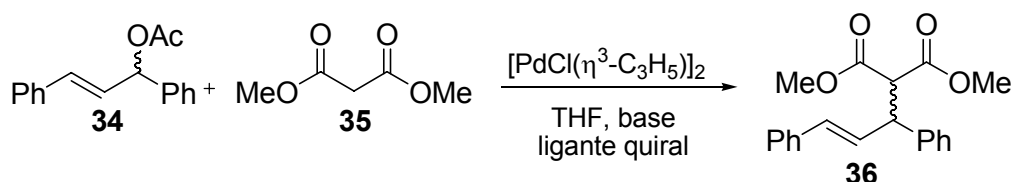
A principal diferença entre os estados de transição obtidos através de simulação e os baseados na literatura é o posicionamento dos grupamentos etila ligados aos átomos de zinco. Nos estados de transição observados em modelagem molecular esses grupamentos estão orientados de forma *syn* e pseudo-equatorial enquanto nos baseados na literatura, os grupos etila estão orientadas de forma *anti*.

Cabe ressaltar que ambos estados de transição mostraram formação preferencial do enantiômero S dos diarilcarbinóis, o que realmente foi observado experimentalmente.

## 2.2.2 - REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA CATALISADA POR PALÁDIO

Reações de substituição alílica catalisadas por paládio são conhecidas como eficientes ferramentas sintéticas na construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo de maneira enantiosseletiva.<sup>8a,8b,8d-f</sup>

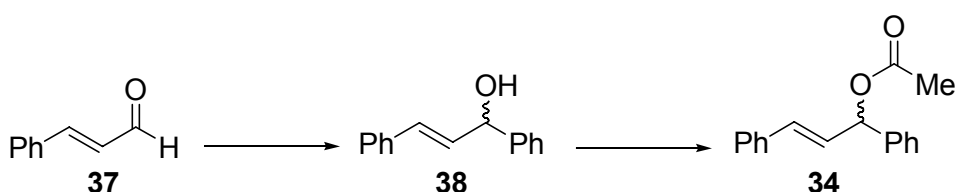
Baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílicas enantiosseletivas<sup>39</sup> decidiu-se testar o potencial catalítico e de indução assimétrica das tiazolidinas quirais **28a-i** neste tipo de reação (Esquema 34).



**Esquema 34:** Reação geral de arilação assimétrica.

Em uma primeira etapa, preparou-se o acetato alílico **34** de partida para a realização das reações de substituição em substratos alílicos.

O acetato de 1,3-difenil-2-propenila foi preparado conforme a rota sintética mostrada no esquema 35.

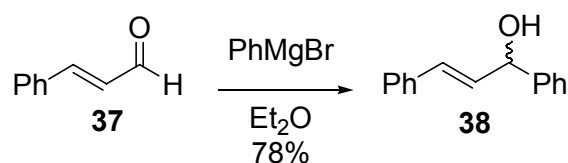


**Esquema 35:** Rota sintética para obtenção do composto **34**.

Primeiramente, promoveu-se reação do cinamaldeído **37** com brometo de fenil magnésio, utilizando-se éter etílico como solvente, levando à formação do álcool alílico 1,3-difenil-2-propenol **38** (Esquema 36). Purificou-se o álcool desejado por recristalização, utilizando acetato/hexano como solventes. O

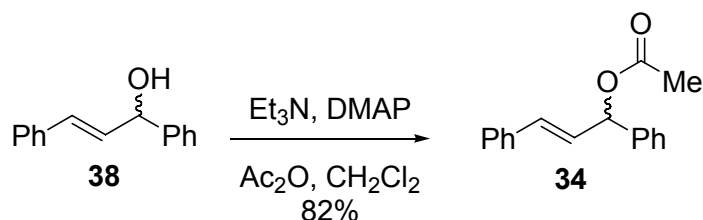
álcool alílico racêmico **38** foi obtido, na forma de cristais amarelo claro, com 78% de rendimento.

Quando se tentou a utilização de THF como solvente da reação, menores rendimentos foram obtidos, devidos a problemas na purificação do produto desejado.



**Esquema 36:** Reação de Grignard para obtenção do álcool alílico **38**.

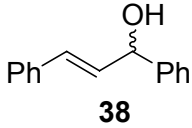
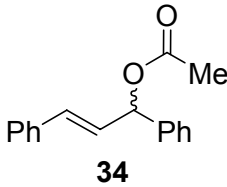
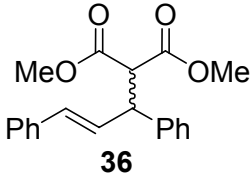
No passo seguinte (Esquema 37), reagiu-se o álcool alílico **38** com trietilamina e DMAP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura resultante foi tratada com solução de anidrido acético em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O produto bruto foi purificado por destilação horizontal. O acetato alílico racêmico **34** foi obtido com 82% de rendimento.



**Esquema 37:** Última etapa da síntese do acetato alílico racêmico.

Os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , dos compostos alílicos sintetizados, são mostrados na tabela 5.

**Tabela 5:** Dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos compostos **34**, **36** e **38**.

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz)
 <p><b>38</b></p>	$\delta = 7,58 - 7,15$ (m, 10H); $6,64$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); $6,32$ (dd, $J^1=16,00$ Hz, $J^2 = 6,40$ Hz, 1H); $5,29$ (d, $J= 6,32$ Hz, 1H); $2,61$ (s, 1H).	$\delta = 142,72; 136,45;$ $131,50; 130,34; 128,46;$ $127,62; 126,52; 126,27;$ $74,90.$
 <p><b>34</b></p>	$\delta = 7,41 - 7,15$ (m, 10 H); $6,62$ (d, $J = 16,00$ Hz, 1H); $6,44$ (d, $J= 8,00$ Hz, 1H); $6,32$ (dd, $J^1=$ $16,00$ Hz, $J^2 = 8,00$ , Hz, 1H); $2,07$ (s, 3 H).	$\delta = 169,75; 139,13;$ $136,02; 132,43; 128,45;$ $128,40; 127,89; 127,38;$ $126,88; 126,53; 75,96;$ $21,09.$
 <p><b>36</b></p>	$\delta = 7,30 - 7,16$ (m, 10 H); $6,48$ (d, $J= 16,00$ Hz, 1H); $6,32$ (dd, $J^1= 16,00$ Hz, $J^2 = 8,00$ Hz, 1H); $4,27$ (dd, $J^1= 12,00$ Hz, $J^2 = 8,00$ Hz, 1H); $3,95$ (d, $J= 10,00$ Hz, 1H); $3,70$ (s, 3H); $3,49$ (s, 3H).	$\delta = 168,04; 167,62;$ $140,08; 136,71; 131,71;$ $129,03; 128,58; 128,35;$ $127,75; 127,44; 127,03;$ $126,25; 57,51; 52,42;$ $52,25; 49,05.$

A reação de substituição alílica, mostrada no esquema 34, foi conduzida à temperatura ambiente, utilizando-se 10 mol% do éster tiazolidínico **28f**.

Inicialmente, determinaram-se as condições ideais para a realização da reação de substituição alílica. Elegeram-se o ligante **28f** para os testes iniciais

devido ao seu impedimento estérico ser intermediário em relação aos demais e pela sua facilidade de síntese.

Na tabela 6 são mostrados os resultados obtidos quando se realizou a reação de substituição alílica com diferentes bases, em presença do ligante **28f**.

**Tabela 6:** Reação de substituição alílica catalisada pelo éster tiazolidínico **28f** (10 mol%), utilizando-se diferentes bases.

Reação	Base	Tempo (dias)	Rend. (%)	e.e.(%)
1	BSA	2	---	---
2	BSA	4	---	---
3	NaH	2	09%	---
4	NaH	4	21%	---

Primeiramente a reação foi testada empregando-se BSA como base, porém nenhum traço do produto foi observado após dois dias de reação (Tabela 6, reação 1), mesmo empregando o dobro do tempo reacional, ou seja, quatro dias de reação, não foi observada a formação do composto desejado (Tabela 6, Reação 2). Com a utilização de NaH como base, após dois dias de reação, o acetato alílico desejado foi obtido, com rendimento de 09%, porém, sem indução de assimetria. Com o aumento do tempo reacional para quatro dias, verificou-se a formação do produto com rendimento de 21%, sem modificação no excesso enantiomérico.

Em virtude dos baixos rendimentos e da não indução de assimetria por parte do ligante **28f**, a reação de substituição alílica não foi estendida para outros ligantes tiazolidínicos quirais **28a-i**.

A não obtenção do produto desejado, assim como a não indução de assimetria por parte do ligante, pode ser justificada pela não formação do complexo de transição quiral [ligante-Pd], uma vez que a reação não ocorre se o catalisador não estiver efetivamente ligado ao átomo de paládio.

---

*Conclusão e Considerações Finais*

---



Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazermos algumas generalizações frente às reações estudadas.

Ao longo do nosso curso de mestrado, desenvolveu-se uma classe de ligantes tiazolidínicos quirais a partir de reações simples e de matérias primas baratas e de fácil obtenção. A principal característica da metodologia foi que a grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes nas posições R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, o que possibilitou o estudo da interferência do impedimento estérico nas reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos.

O éster tiazolidínico **28h** mostrou ser um excelente ligante para a reação de arilação de aldeídos via ácidos borônicos tendo em vista que esses ligantes apresentam grupamento éster como centro de complexação, o que determina uma grande diferenciação em relação aos demais ligantes apresentados até então na literatura. Além disso, observou-se que as reações de arilação realizadas se mostraram sensíveis ao volume estérico dos grupamentos pertencentes aos ligantes.

Cabe salientar ainda que a estratégia utilizada é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos com um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído.

Infelizmente, o éster tiazolidínico não foi eficiente como ligante frente as reações de alquilação enantiosseletiva, uma vez que não forneceu os produtos desejados em rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios.

Finalizando, consideramos que essa classe de ligantes quirais sintetizados possui um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, como em reações de adição 1,4 em cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas, assim como em reações de epoxidação enantiosseletiva. Além disso, álcoois tiazolidínicos quirais derivados dos ésteres correspondentes poderiam ser sintetizados e empregados como ligantes em reações de adição de dietilzinco a aldeídos, bem como redução de cetonas e arilação enantiosseletiva de aldeídos.

---

*Capítulo 3*

*Procedimentos Experimentais*

---

### **3.1 - MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$  e DMSO  $d_6$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, sept = septeto, m = multiplete,)), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

#### **3.1.2 - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.**

Os excessos enantioméricos dos produtos de adição de ácidos borônicos a aldeídos foram determinados empregando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), modelo: Shimadzu, SCL – 10 Avp, equipado com colunas de fase estacionária quiral Daicel Chiracel OD e quiral Daicel Chiralcel OD-H e detector de UV visível.

#### **3.1.3 - Espectrometria de Massas de Alta Resolução.**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

### 3.1.4 - Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/ h.

### 3.1.5 - Destilador Horizontal.

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

### 3.1.6 - Polarímetro.

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 10 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

### 3.1.7 - Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>50</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano foi destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico.

---

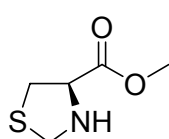
<sup>50</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

### 3.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

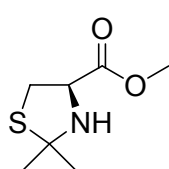
#### 3.2.1 - (R)-4-metoxicarbonil tiazolidina 28a:



Em um balão de duas bocas, sob argônio e munido de agitação magnética, adicionou-se o éster metílico da *L*-cisteína (1,715g, 10 mmol) e diclorometano seco (10 mL). Após adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 g, 30 mmol) e o paraformaldeído (0,45g, 15 mmol). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24h. Filtrou-se a mistura reacional e o produto filtrado foi lavado com H<sub>2</sub>O (30 mL) e extraído com diclorometano (3 X 20mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O éster tiazolidínico **28a** foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento: 75%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 4,38 (dd, *J*<sup>1</sup> = 7,4 Hz, *J*<sup>2</sup> = 3,5 Hz, 1H); 4,23 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,26-3,07 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 170,98; 72,61; 66,49; 56,78; 32,13. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 148,04268. Composto passível de decomposição.

#### 3.2.2 - (R)-2,2- dimetil-4-metoxicarbonil tiazolidina 28b:

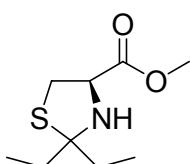


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1, empregando-se, porém, 2-propanona como reagente de ciclização.

Rendimento: 96%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 6,73 (s, 1H); 4,44-4,37 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,5 (dd, *J*<sup>1</sup> = 11,04 Hz, *J*<sup>2</sup> = 7,0 Hz, 1H); 3,20 (dd, *J*<sup>1</sup> = 11,06 Hz, *J*<sup>2</sup> = 8,2 Hz, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,69 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 173,48; 75,38; 64,03; 53,19; 43,27; 39,82; 30,07.

Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_7H_{13}NO_2S + H^+$  Calculada: 176,07398. Composto passível de decomposição.

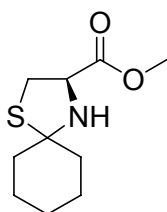
### 3.2.3 - (R)-2,2- dietil-4-metoxicarbonil tiazolidina 28c:



Em um balão com aparato de Dean Stark foi adicionado benzeno (30 mL), éster metílico da *L*-cisteína (0,556g, 3 mmol), 3-pentanona (0,335g = 0,410 mL, 4 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico em quantidade catalítica. A mistura reacional foi agitada por 48h sob refluxo e depois de transcorrido esse tempo, resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em solução aquosa de  $K_2CO_3$  20% (15 mL). Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O éster tiazolidínico **28c** foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento: 71%; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 4,05-3,98 (m, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,28 (dd,  $J^1$  = 10,16 Hz,  $J^2$  = 6,6 Hz, 1H); 2,87-2,77 (m, 1H); 2,33 (s, 1H); 2,01-1,61 (m, 4H); 1,02 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H); 0,91 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 173,24; 84,14; 63,66; 43,07; 38,08; 33,62; 31,06; 9,25; 8,99. Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_9H_{17}NO_2S + H^+$  Calculada: 204,10528; Encontrada: 204,10527.

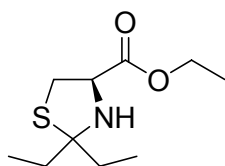
### 3.2.4 - (R)-3-metoxicarbonil-1-tio-4-azospiro[4.5]decano 28d:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, ciclohexanona como reagente de ciclização.

Rendimento: 63%; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 4,06 (dd,  $J^1$  = 9,34 Hz,  $J^2$  = 6,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,29 (dd,  $J^1$  = 10,32 Hz,  $J^2$  = 6,6 Hz, 1H); 2,92-2,82 (m, 1H); 2,39 (s, 1H); 1,90-1,25 (m, 10H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 172,10; 81,64; 63,45; 52,30; 40,80; 39,98; 38,05; 25,47; 25,21; 23,63. Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_{10}H_{17}NO_2S + H^+$  Calculada: 216,10528; Encontrada: 216,10527.

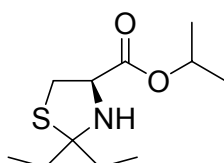
### 3.2.5 - (R)-2,2- dietil-4-etoxicarbonil tiazolidina 28e:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, éster etílico da *L*-cisteína como material de partida.

Rendimento: 73%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 4,22 (qua, *J*=7,2 Hz, 2H); 3,99 (dd, *J*<sup>1</sup>=9,16 Hz, *J*<sup>2</sup>= 6,7 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J*<sup>1</sup>=10,24 Hz, *J*<sup>2</sup>= 6,6 Hz 1H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,37 (s, 1H); 2,04-1,61 (m, 4H); 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 1,02 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 0,91 (t, *J*=7,3, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 172,27; 84,54; 64,13; 61,13; 43,48; 38,53; 34,03; 31,39; 9,54; 9,31. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 218,12093; Encontrada: 218,12092.

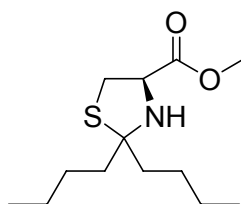
### 3.2.6 - (R)-2,2- dietil-4-(1-metiletoxi)carbonil tiazolidina 28f:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, éster *iso*-propílico da *L*-cisteína como material de partida.

Rendimento: 79%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 5,08 (sept, *J*=6,2 Hz, 1H); 3,97 (dd, *J*<sup>1</sup>=9,28 Hz, *J*<sup>2</sup>= 6,6 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J*<sup>1</sup>=10,34 Hz, *J*<sup>2</sup>= 6,6 Hz, 1H); 2,81-(dd, *J*<sup>1</sup>=10,24 Hz, *J*<sup>2</sup>= 9,4 Hz, 1H); 2,27 (s, 1H); 2,05-1,69 (m, 4H); 1,29 (d, *J*=3,6, 3H); 1,26 (d, *J*=3,6, 3H); 1,03 (t, *J*=7,3, 3H); 0,92 (t, *J*=7,3, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 171,13; 84,80; 68,83; 64,19; 38,85; 34,22; 31,22; 21,59; 21,56; 9,68; 9,47. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 232,13658; Encontrada: 232,13657.

### 3.2.7 - (R)-2,2- dibutil-4-metoxicarbonil tiazolidina 28g:

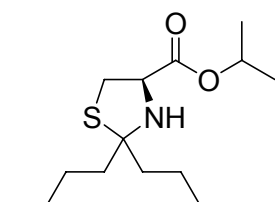


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, 5-nonanona como reagente de ciclização.

Rendimento: 87%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 4,02 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,30 (dd, *J*<sup>1</sup>=10,2 Hz, *J*<sup>2</sup>= 6,6 Hz, 1H); 2,88-2,79 (m, 1H); 2,40 (s, 1H); 1,91-1,70 (m, 4H); 1,51-1,31 (m, 8H); 0,96-0,89 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C

(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 171,74;83,42; 63,89; 51,91; 41,58; 39,20; 38,41; 27,51; 27,10; 22,67; 22,63; 13,66; 13,59. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 260,16788; Encontrada: 260,16787.

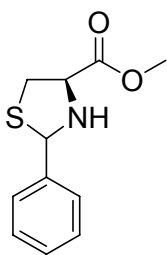
### 3.2.8 - (R)-2,2- dibutil-4-(1-metiletoxi)carbonil tiazolidina 28h:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, éster *iso*-propílico da *L*-cisteína como material de partida e 5-nonanona como reagente de ciclização.

Rendimento: 71%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 5,09 (sept,  $J$ = 6,2 Hz, 1H); 3,98 (dd,  $J^1$ =7,36 Hz,  $J^2$ = 6,7 Hz, 1H); 3,30 (dd,  $J^1$ =10,3 Hz,  $J^2$ = 6,7 Hz, 1H); 2,86-2,76 (m, 2H); 1,91-1,67 (m, 4H); 1,51-1,25 (m, 14H); 0,96-0,90 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 171,13; 83,84; 68,90; 64,36; 41,85; 39,36; 38,73; 27,69; 27,29; 22,86; 22,83; 21,56; 21,52; 13,86; 13,79. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 288,19918; Encontrada: 288,1991.

### 3.2.9 - (R)-2- fenil-4-metoxicarbonil tiazolidina 28i:

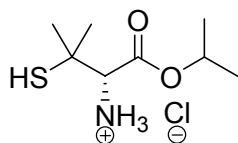


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, benzaldeído como reagente de ciclização.

Rendimento: 96%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 7,42-7,20 (m, 10H); 5,76 (s, 1H<sub>cis</sub>); 5,51 (s, 1H<sub>trans</sub>); 4,19-4,12 (m, 1H<sub>cis</sub>); 3,97-3,89 (m, 1H<sub>trans</sub>); 3,70 (2s, 6H, OCH<sub>3</sub> *cis* e *trans*); 3,43-3,01 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 171,54, 170,95, 140,70; 137,74; 128,05; 127,79; 127,24; 126,88; 126,41; 71,89; 70,31; 64,86; 63,78; 51,89; 51,80; 38,49; 37,51. Espectrometria de massas: Fórmula molecular - C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> Calculada: 224,07398; Encontrada: 224,07397.

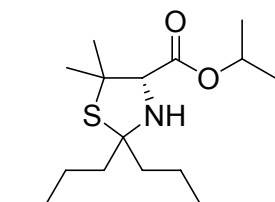


### 3.2.10- Cloridrato do éster *iso*-propílico da *D*-penicilamina 29:



Em um balão contendo cloreto de cálcio anidro, adicionou-se através de funil de adição, ácido sulfúrico concentrado, com o objetivo de gerar ácido clorídrico gasoso. O gás gerado foi simultaneamente borbulhado através de um sistema de vidraria apropriado, dentro de uma suspensão contendo *iso*-propanol (50 mL) e *D*-penicilamina (7,46g, 50 mmol), durante 8 horas, a temperatura ambiente, sob agitação magnética. A seguir, o balão contendo a mistura reacional foi deixado em repouso na geladeira durante 12h. O sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e seco sob vácuo. Rendimento: 78%. Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_8H_{17}NO_2S + H^+$  Calculada: 192,10528; Encontrada: 192,10527.

### 3.2.11 - (S)-2,2- dibutil-4-(1-metiletoxi)carbonil-5,5-dimetil tiazolidina 30:



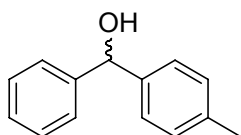
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3, empregando-se, porém, éster *iso*-propílico da *D*-penicilamina como material de partida e 5-nonanona como reagente de ciclização.

Rendimento: 57%; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 5,10 (sept,  $J$  = 6,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,03 (s, 1H); 1,85-1,74 (m, 4H); 1,60 (s, 3H); 1,31-1,26 (m, 14H); 1,21 (s, 3H); 0,95-0,90 (m, 6H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 169,36; 80,48; 72,55; 68,89; 58,87; 42,67; 40,82; 28,86; 27,90; 27,86; 27,34; 23,04; 23,00; 21,91; 21,86; 14,03; 13,96. Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_8H_{17}NO_2S + H^+$  Calculada: 192,10528; Encontrada: 192,10527. Espectrometria de massas: Fórmula molecular -  $C_{17}H_{33}NO_2S + H^+$  Calculada: 316,23048; Encontrada: 316,23047.

**3.2.12 - Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos:**

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se  $Mg^0$  (1,20g, 50 mmol), THF (50 mL) e  $I_2$  catalítico. Após, adicionou-se haleto de arila (50 mmol) e reagiu-se até total consumo do magnésio. Em outro balão de duas bocas, sob  $Ar^0$  e munido de agitação magnética adicionou-se trimetil borato (50 mmol) e THF (50 mL) e resfriou-se a solução a  $-78^\circ C$ . Então se gotejou a solução contendo o reagente de Grignard sobre a solução de borato e em seguida permitiu-se que a mistura retornasse a temperatura ambiente. Na seqüência, refluxou-se o sistema reacional por 2h. Posteriormente, arrefesceu-se a  $0^\circ C$  a mistura e adicionou-se solução aquosa de  $H_2SO_4$  20%. Extraíu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O ácido borônico foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento: Quantitativo

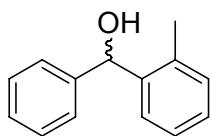
**3.2.13 - ( $\pm$ )- (4-metilfenil)fenilmetanol:**

Em um balão de 2 bocas munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se  $Mg^0$  (0,37g, 15 mmol),  $I_2$  (alguns cristais) e THF (15 mL). Após, adicionou-se bromobenzeno (2,35g = 1,57 mL, 15 mmol) e reagiu-se até total consumo do magnésio. Posteriormente adicionou-se *p*-tolualdeído (1,80g = 1,76 mL, 15 mmol). Deixou-se agitando por 4h a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se água (20 mL) e extraíu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 97% RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,31-7,08 (m, 9H); 5,68 (s, 1H); 2,55 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 143,89; 140,89; 137,09; 129,06; 128,32; 127,30; 126,46; 126,39; 75,90; 21,02.

HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, (R): 19.1 min, (S): 21.1 min.

### 3.2.14 - (±)- (2-metilfenil)fenilmetanol:

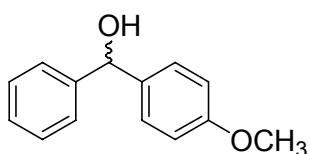


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *o*-tolualdeído.

Rendimento: 93% RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,48-7,12 (m, 9H); 5,94 (s, 1H); 2,26 (s, 1H); 2,21 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 142,87; 141,42; 135,33; 130,49; 128,40; 127,46; 127,05; 126,28; 126,06; 73,31; 19,30.

HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 95/5, 1 mL/min, (R): 43.9 min, (S): 56.5 min.

### 3.2.15 - (±)- (4-metóxfenil)fenilmetanol:

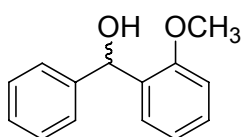


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *p*-anisaldeído.

Rendimento: 94% RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,35-7,23 (m, 7H); 6,84-6,82 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,35 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 159,00; 144,01; 136,18; 128,36; 127,87; 127,34; 126,37; 113,84; 75,73; 55,23.

HPLC: Chiralcel AD-H, hexano/*i*-PrOH 90/10, 1 mL/min, (R): 24.5 min, (S): 26.7 min.

### 3.2.16 - (±)- (2-metóxfenil)fenilmetanol:

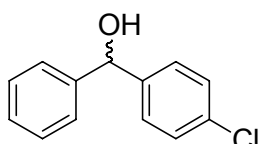


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *o*-anisaldeído.

Rendimento: 92% RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,33-7,18 (m, 7H); 6,87-6,79 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,27 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 156,41; 143,23; 131,86; 128,44; 127,93; 127,52; 126,89; 126,37; 120,57; 110,52; 71,65; 55,12.

HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, (R): 76.3 min, (S): 85.2 min.

**3.2.17 - (±)- (4-clorofenil)fenilmetanol:**

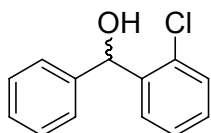


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *p*-clorobenzaldeído.

Rendimento: 95% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,32-7,22 (m, 9H); 5,74 (s, 1H); 2,39 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 143,40; 142,20; 133,24; 128,59; 128,55; 127,85; 127,80; 126,50; 75,56.

HPLC: Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, (*R*): 13.7 min, (*S*):15.2 min.

**3.2.18 - (±)- (2-clorofenil)fenilmetanol:**

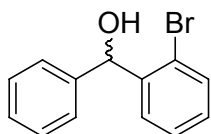


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *o*-clorobenzaldeído.

Rendimento: 90% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,58-7,18 (m, 9H); 6,18 (s, 1H); 2,48 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 142,23; 140,98; 129,50; 128,70; 128,57; 128,43; 128,17; 128,02; 127,87; 127,71; 127,05; 126,88; 72,63.

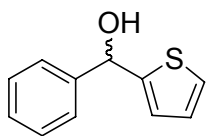
HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, (*R*): 15.9 min, (*S*): 19.8 min.

**3.2.19 - (±)- (2-bromofenil)fenilmetanol:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, *o*-bromobenzaldeído.

Rendimento: 90% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,53-7,10 (m, 9H); 6,12 (s, 1H); 2,88 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 142,43; 142,07; 132,72; 132,44; 128,99; 128,95; 128,69; 128,37; 127,65; 126,97; 122,68; 122,38; 74,84. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, (*R*): 11.6 min, (*S*): 14.9 min.

**3.2.20 - (±)- (2-tienil)fenilmetanol:**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13, empregando-se, porém, 2-tiofenocarboxialdeído.

Rendimento: 98% RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,46-7,23 (m, 6H); 6,95-6,85 (m, 2H); 6,03 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 148,13; 143,12; 128,48; 127,95; 126,60; 126,27; 125,34; 124,83; 72,64. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 99:01, 1,5 mL/min, (*R*): 45.1 min, (*S*): 52.9 min.

**3.2.21 - Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos:**

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o ácido borônico (1,2 mmol), tolueno seco (2 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 3,6 mmol) respectivamente. Deixou-se agitando por 12h a 60 $^{\circ}\text{C}$ . Arrefeceu-se a temperatura ambiente, adicionou-se o ligante quiral (20% mmol, 0,1 mmol) e agitou-se a essa temperatura por 60 minutos. Após foi adicionado o aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 12h a temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

**3.2.22 - Procedimento para adição enantiosseletiva de difenilzinco a benzaldeído:**

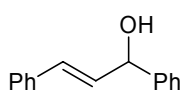
Em um aparato “glovebox”, foi adicionado em um tubo de Schlenk difenilzinco 92% (0,077g, 0,32 mmol). Posteriormente, o tubo foi selado com septo, removido do “glovebox” e adicionou-se tolueno seco (2,5 mL). Em seguida, solução 1M de dietilzinco em tolueno (0,66 mmol) foi adicionada e deixou-se agitando por 45 minutos a temperatura ambiente. Transcorrido esse tempo, adicionou-se o ligante quiral dissolvido em tolueno (1 mL) e agitou-se por 30 minutos. O sistema foi arrefecido a 0 $^{\circ}\text{C}$  e agitado por adicionais 10

minutos. Mantida a temperatura, *p*-tolualdeído (0,06g, 0,5 mmol) dissolvido em tolueno (1 mL) foi adicionado e reagiu-se por 12h. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de ácido acético 20% (10 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

### 3.2.23 - Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio:

Uma solução de [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (10 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o ligante quiral (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg, 2,0 mmol) e hidreto de sódio (36 mg, 1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

### 3.2.24 - Preparação do (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol (**38**):

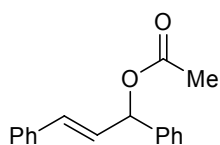


Em um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio, condensador de refluxo, funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (3,456 g; 22 mmol) em 10 mL de THF a uma suspensão de magnésio (0,528 g; 22 mmol) em THF (30 mL). Deixou-se reagir a mistura reacional até consumir o magnésio e, então, adicionou-se lentamente o cinamaldeído **37**, (2,64 g; 20 mmóis) em 20 mL de THF. Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 2 h. Foi então adicionada solução saturada de cloreto de amônio (20 mL), seguida de

extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com AcOEt/Hexano.

Rendimento: 78%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,58-7,15 (m, 10H); 6,64 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J*<sup>1</sup> = 16 Hz *J*<sup>2</sup> = 6,4 Hz, 1H); 5,29 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H); 2,61 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 142,72; 136,45; 131,50; 130,34; 128,55; 128,50 128,46; 127,62; 126,52; 126,27; 74,90.

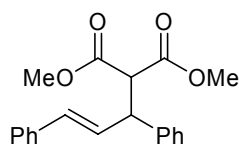
### 3.2.25 - Preparação do acetato de (*E*)-1,3-difenilpropenila (34):



Em um balão de 2 bocas, adicionou-se lentamente, a 0 °C, uma solução do anidrido acético ( 1,51 mL; 16 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a uma solução do álcool alílico **38** (2,1 g; 10 mmol), trietilamina (2,8 mL, 20 mmol) e DMAP (3,3 mol%) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas à temperatura ambiente. Após este tempo reacional, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL). Em seguida, separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal.

Rendimento: 82%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J*<sup>1</sup> = 16,0 Hz; *J*<sup>2</sup> = 8,0 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 169,75; 139,13; 136,02; 132,43; 128,45; 128,40; 128,28; 127,89; 127,38; 126,88; 126,53; 75,96; 21,09.

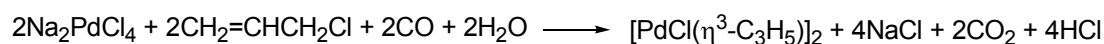
### 3.2.26 - Preparação do +/- (*E*)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila (+/- 36):



Uma solução de [Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (10 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e trifenilfosfina (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol).

A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg, 2,0 mmol) e hidreto de sódio (36 mg, 1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

### 3.2.27 - Preparação do di(μ-cloro) bis(η<sup>3</sup>-alil)dipaládio(II), [PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]



A um balão de duas bocas, munido de um sistema para controle de fluxo de gás, adicionou-se 1 g (5,63 mmol) de cloreto de paládio(II) e 0,67 g (11,26 mmol) de NaCl em 35 mL de MeOH, em seguida adicionou-se 1,92 g (25,1 mmol = 2,04 mL) de cloreto de alila. Passou-se lentamente uma corrente de CO (2-2,5 L/h) com agitação durante 1 hora. Diluiu-se a suspensão amarela clara com água e extraiu-se com clorofórmio (2 x 25 mL). Lavou-se a solução de clorofórmio com água (2 x 30 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Em seguida, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida levando ao produto desejado na forma de cristais amarelos, que estavam puros o bastante para serem subseqüentemente utilizados. Ponto de fusão: 185 - 187 °C. Rendimento: quantitativo.



---

*Referências Bibliográficas*

---

1. a) Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29,1320; b) Whitesides, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1209; c) Hudlick, T.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3.
2. a) Trost, B. M.; *Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*, Blacwell, Oxford **1994**; b) Noyori, R.; *Chemtech.* **1992**, 360; d) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059.
3. Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Safina, B. S.; Zak, M.; Bulat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1941.
4. Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2761.
5. Guan, Y.; Meng, Q.; Li, Y.; He, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4255.
6. Liu, L. T.; Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3067.
7. a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3787. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 873. c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1263. d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 111.
8. a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513. d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195. f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503. h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813.
9. a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, 172, 1043. c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, 172, 1044.

10. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
11. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184-1186.
12. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640-1642.
13. a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49; b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5. d) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
14. a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183; b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.
15. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
16. a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940; b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295; c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.
17. a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465; b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488; c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
18. Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
19. a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
20. a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997; b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.
21. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.
22. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.
23. Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407.
24. Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.
25. Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.
26. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

27. Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.
28. Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.
29. Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.
30. Ferrocenil oxazolina **1** polímero suportado também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.
31. Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.
32. Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.
33. Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *21*, 4597.
34. Prietro, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955.
35. Forrat, V. J.; Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *20*, 3341.
36. a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.
37. Calmes, M.; Escale, F.; Paolini, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3691.
38. a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.
39. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann; L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

40. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

41. a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331; d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021.

42. Greene, T. W. *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley e Sons, New York, **1999**, cap. 5, pág 369.

43. a) Schiller, P. W.; Mutter, M.; Keller, M.; Boissard, C.; Chung, N. N.; Lemieux, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3896; b) Jim, M. J.; Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 509; c) Kim, D. H.; Lee, H. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 593; d) Kim, D. H.; Park, J. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911.

44. Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3*, 1354.

45. a) Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Soc.* **1979**, *101*, 427; b) Duñach, E.; Fernandez, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1279.

46. Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Lowe, C.; Schofield C. J.; Lee, E. *Tetrahedron* **1979**, *45*, 4537.

47. Cruz, A.; Badillo, A. V.; García, I. R.; Contreras, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 711.

48. Kallen, R. G. *J. Am. Soc.* **1971**, *93*, 6236.

49. a) Meyer, H.; *Monatsh. Chem.* **1922**, *22*, 412; b) Marchelii, R.; Dossena, A.; Casnati, G.; Bocchi, V. *Synthesis*, **1979**, 961; c) Maruoka, K.; Doda, K.; Sugimoto, H.; Ooi, T. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 9245; d) Cunha, S.; Lião, L. M.; Bonfim, R. R.; Bastos, R. M.; Monteiro, A. P. M.; Alencar, K. S. *Química Nova*, **2003**, *26*, 425; e) Mikolajczyk, M.; Legedz, S.; Drabowicz, J. *Tetrahedron*, **1988**, *16*, 5342.

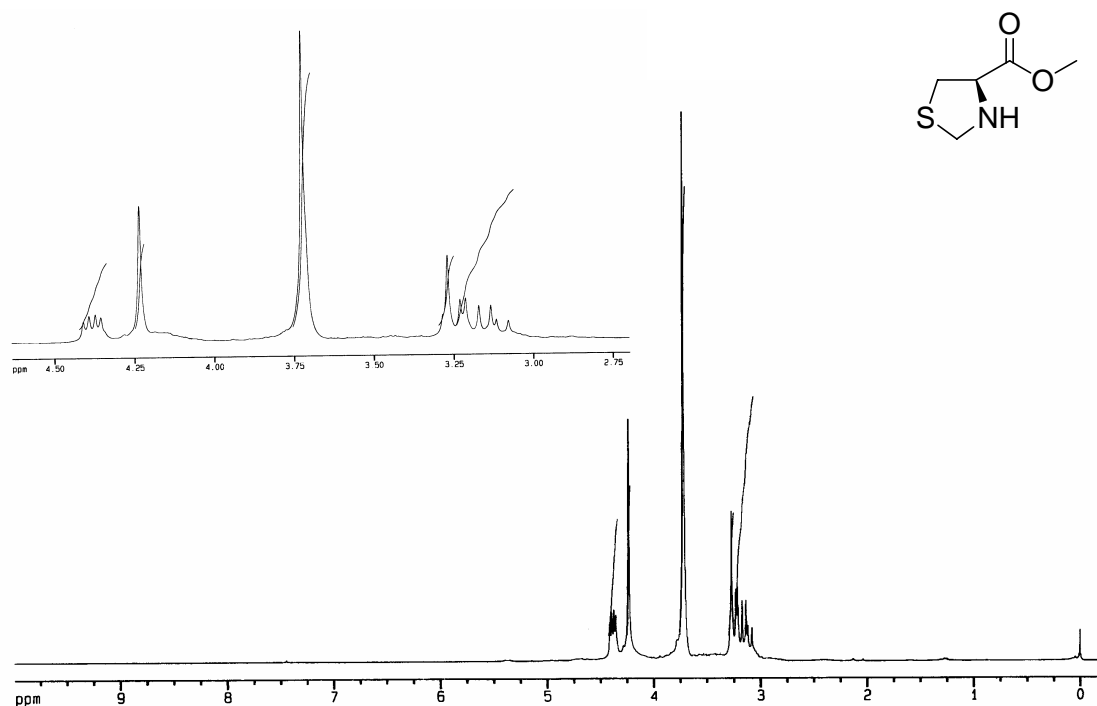
50. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Em Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

---

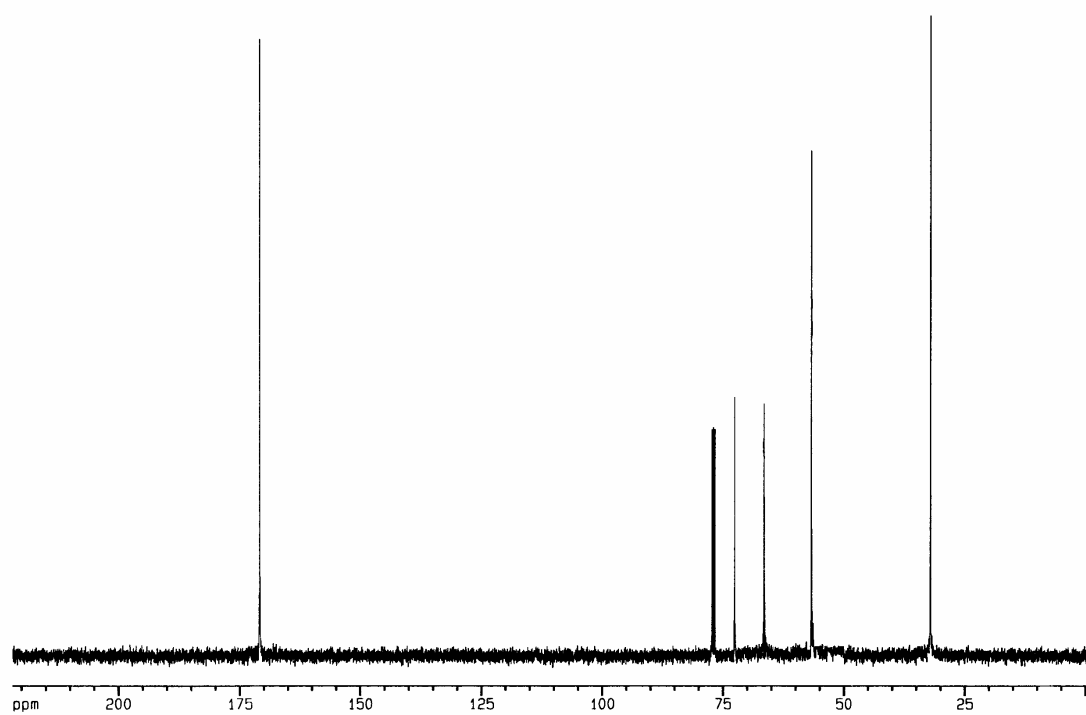
*Capítulo 4*

*Espectros Seleccionados*

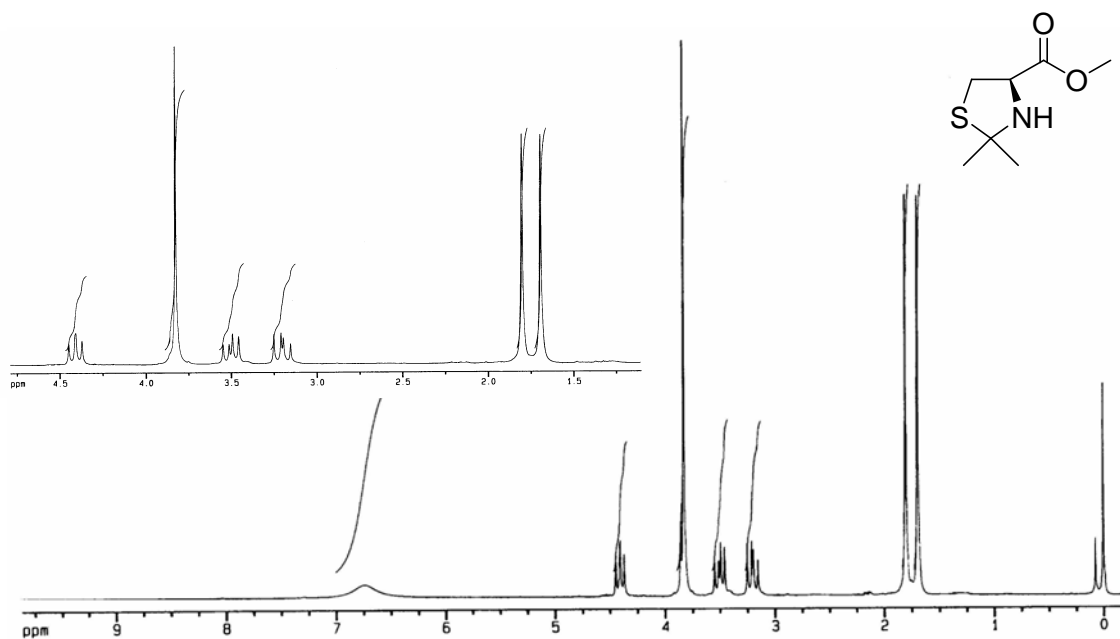
---



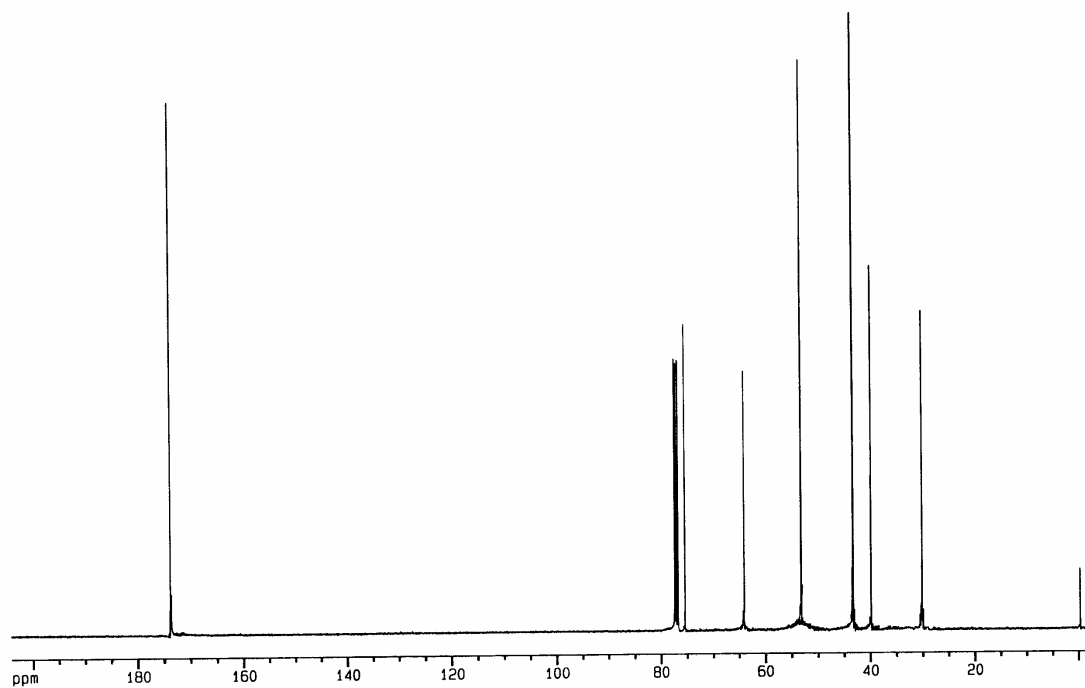
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

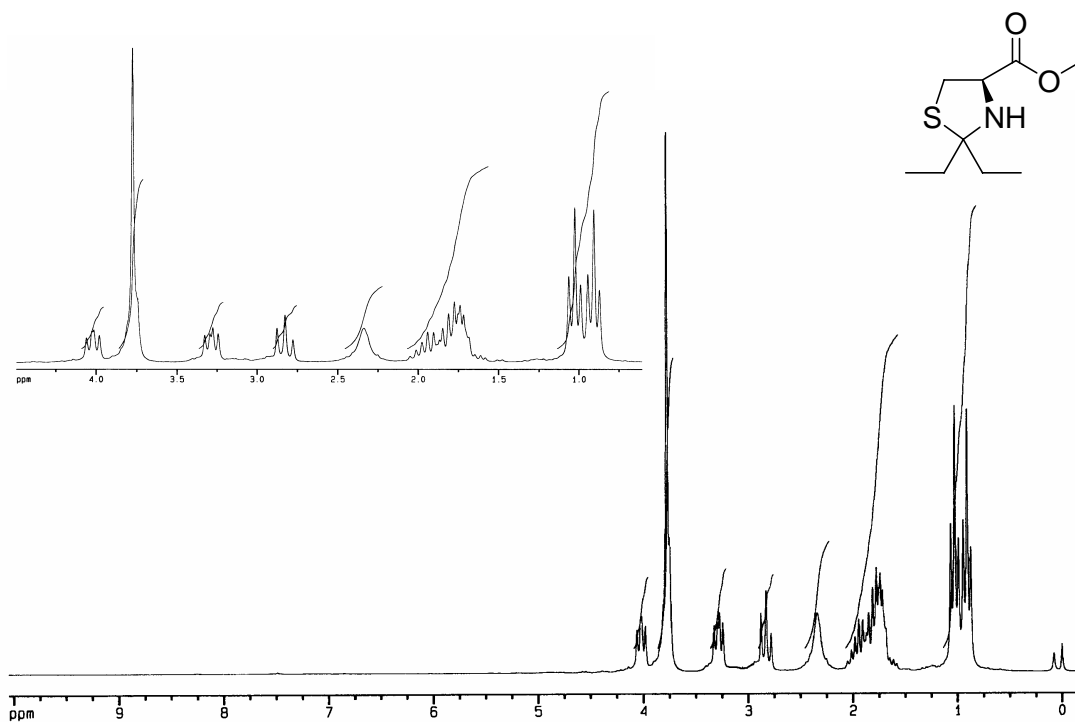


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

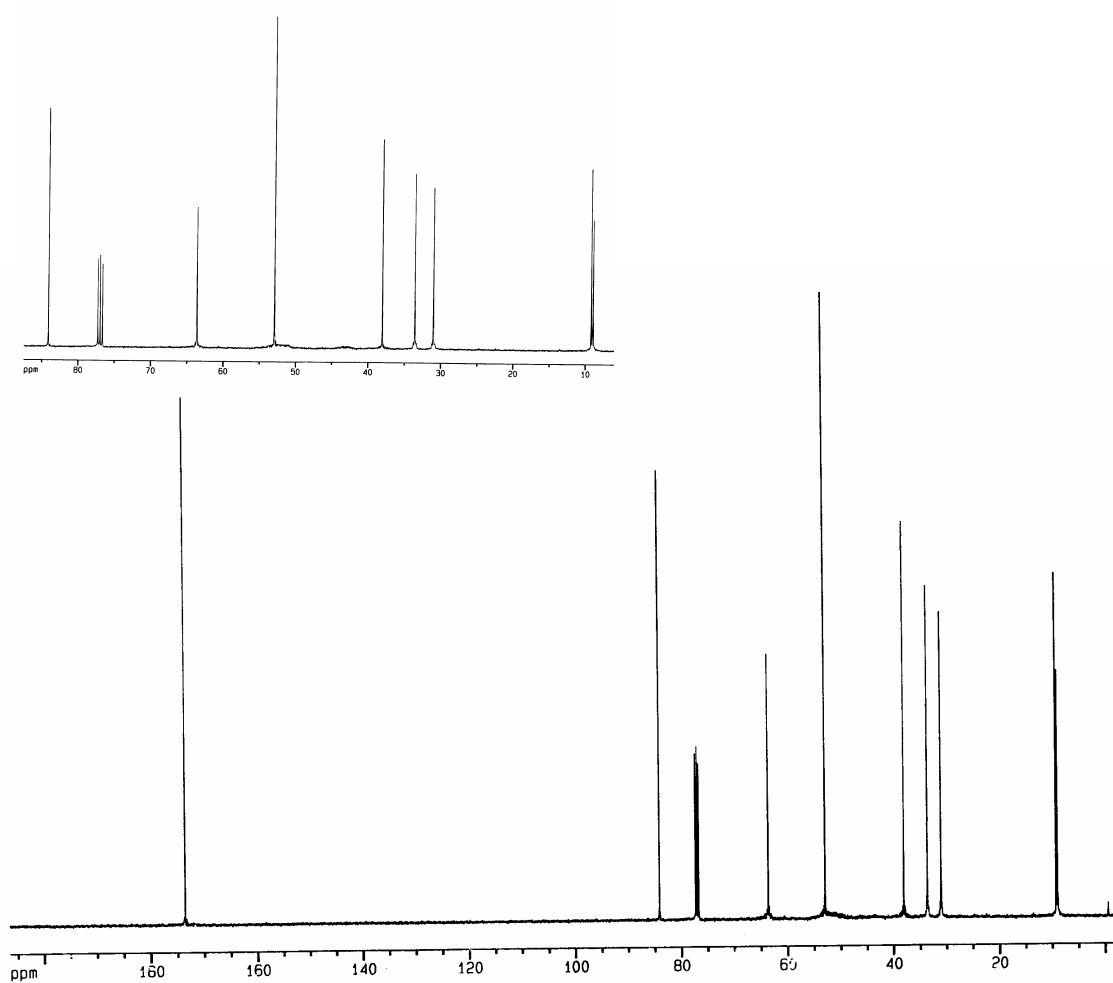


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

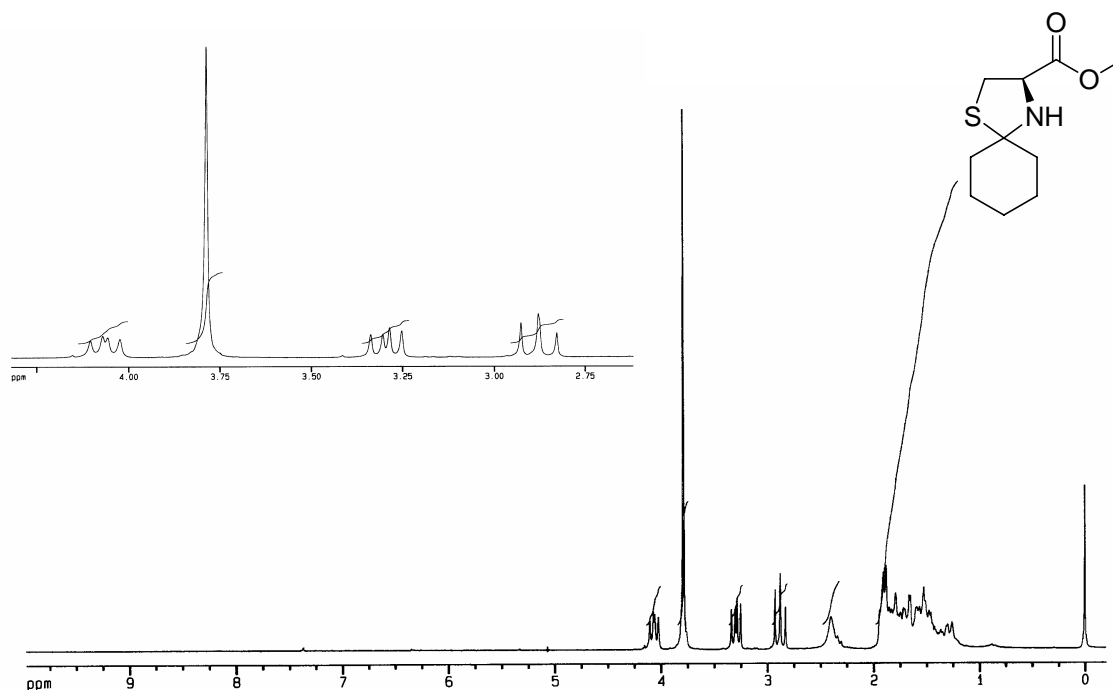




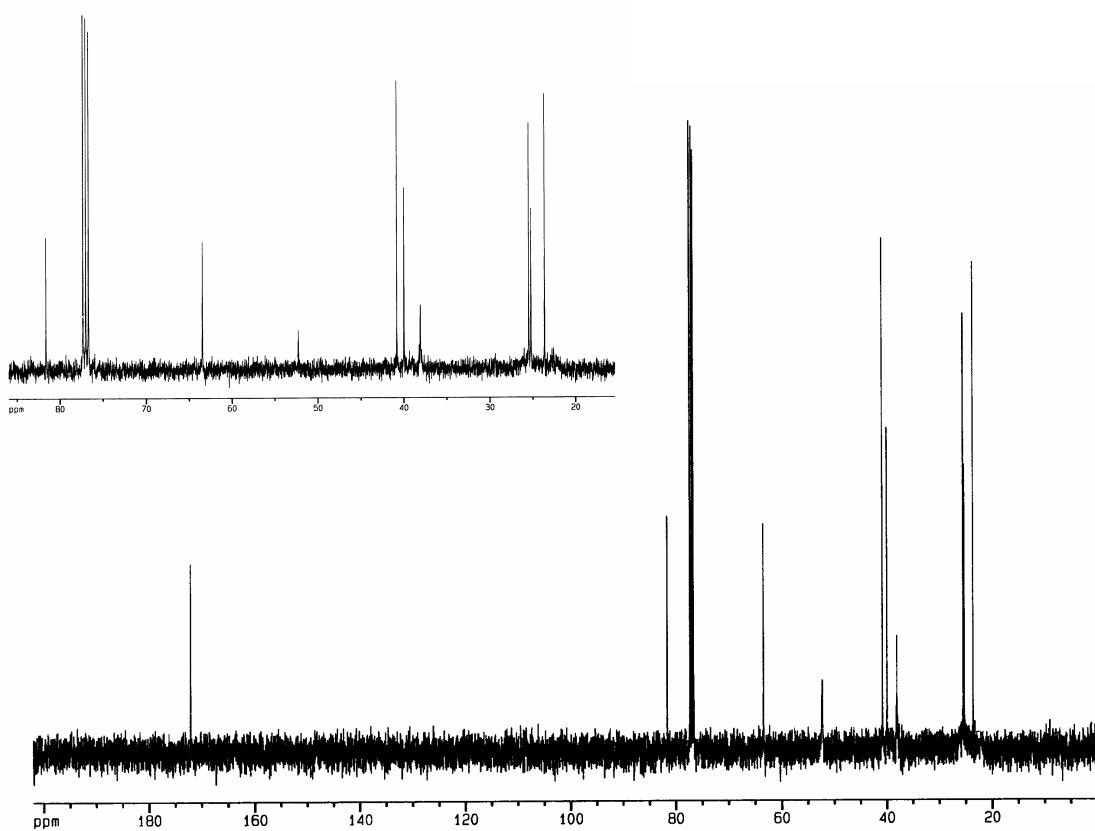
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



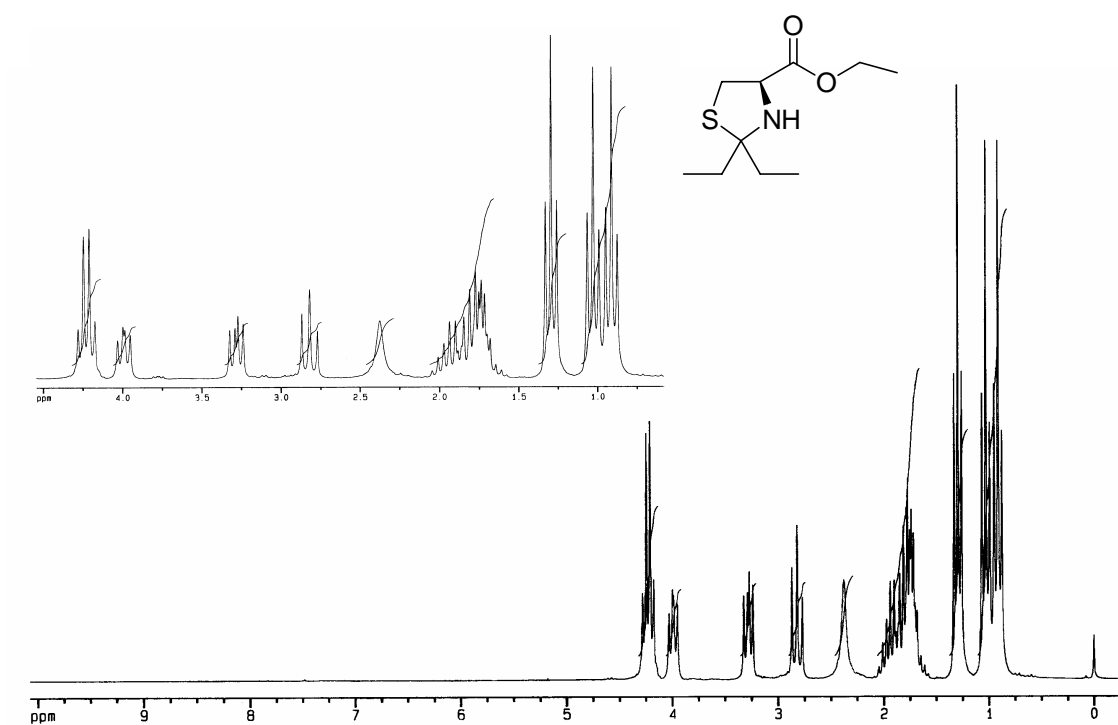
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



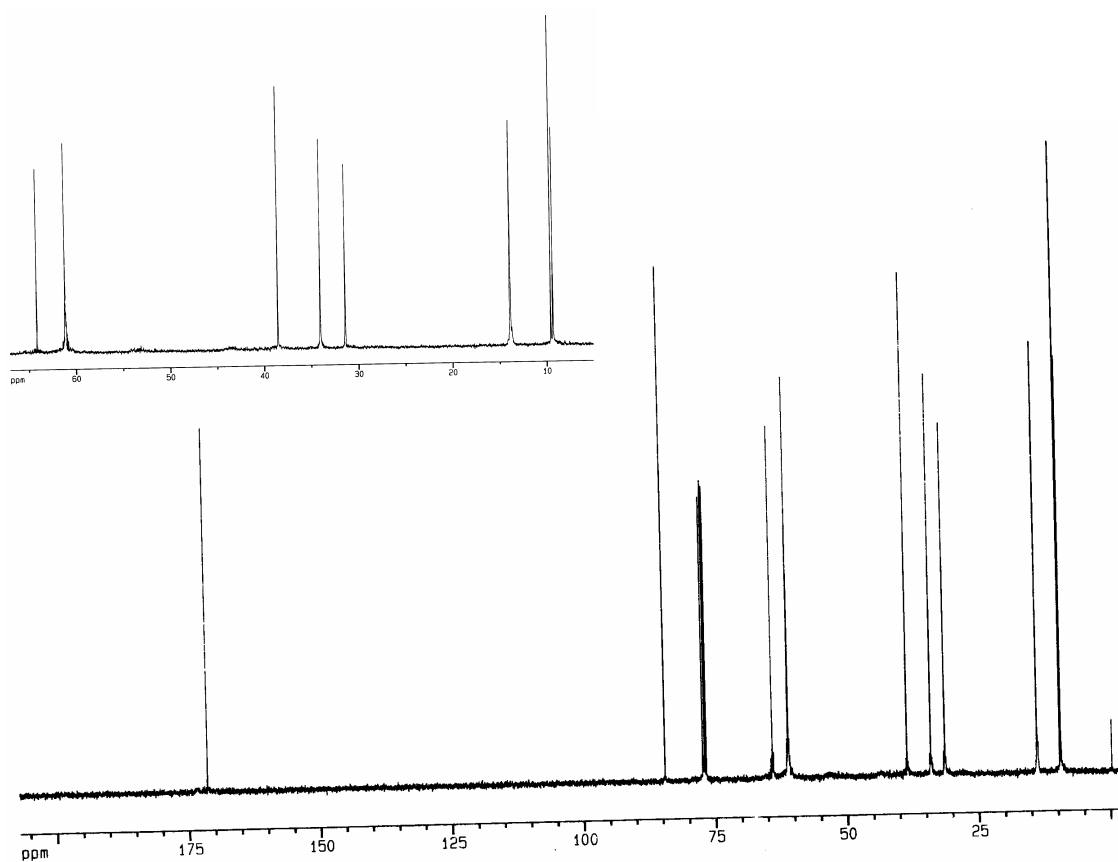
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



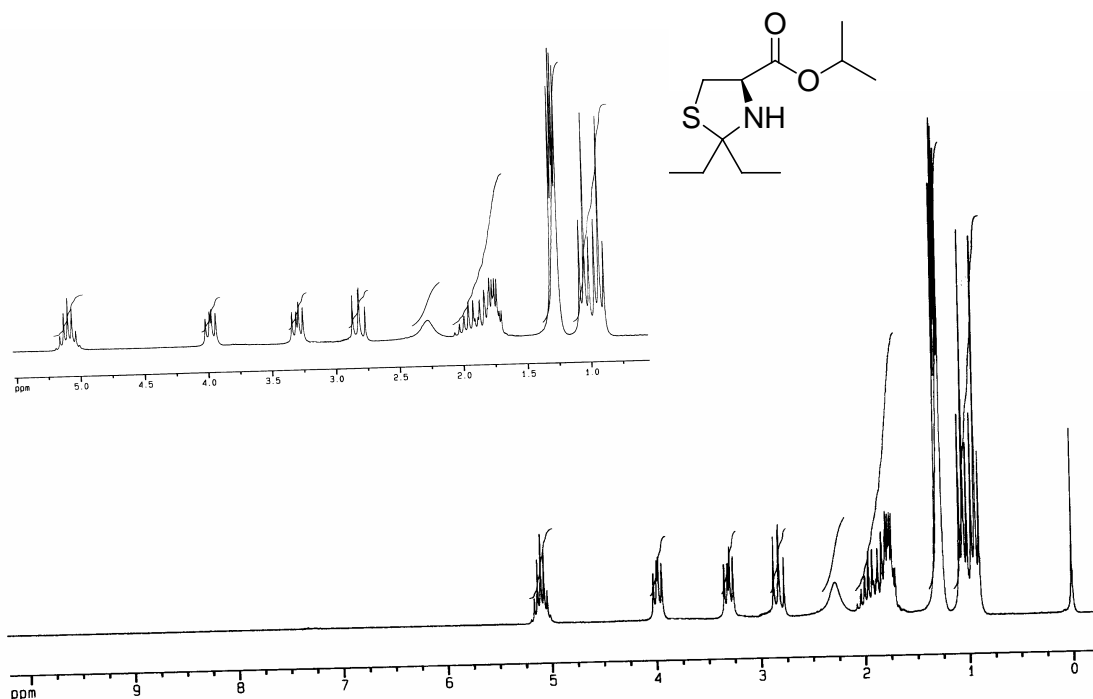
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



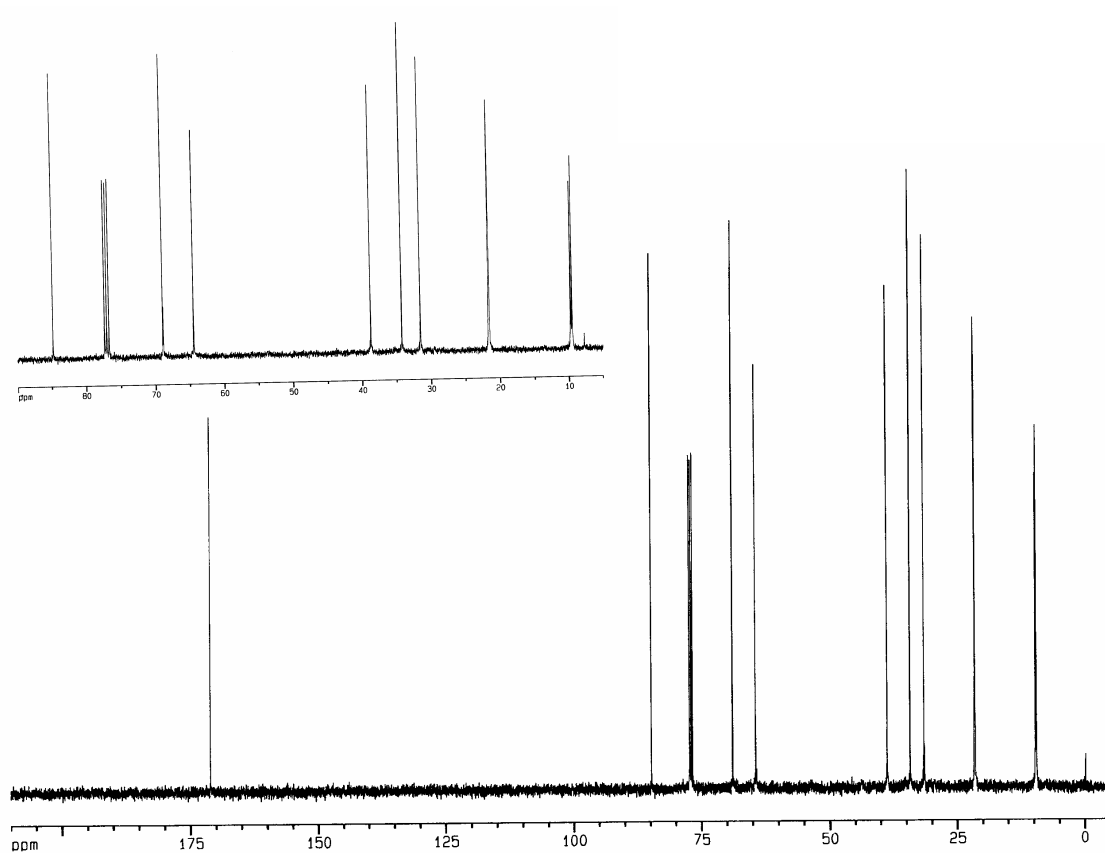
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



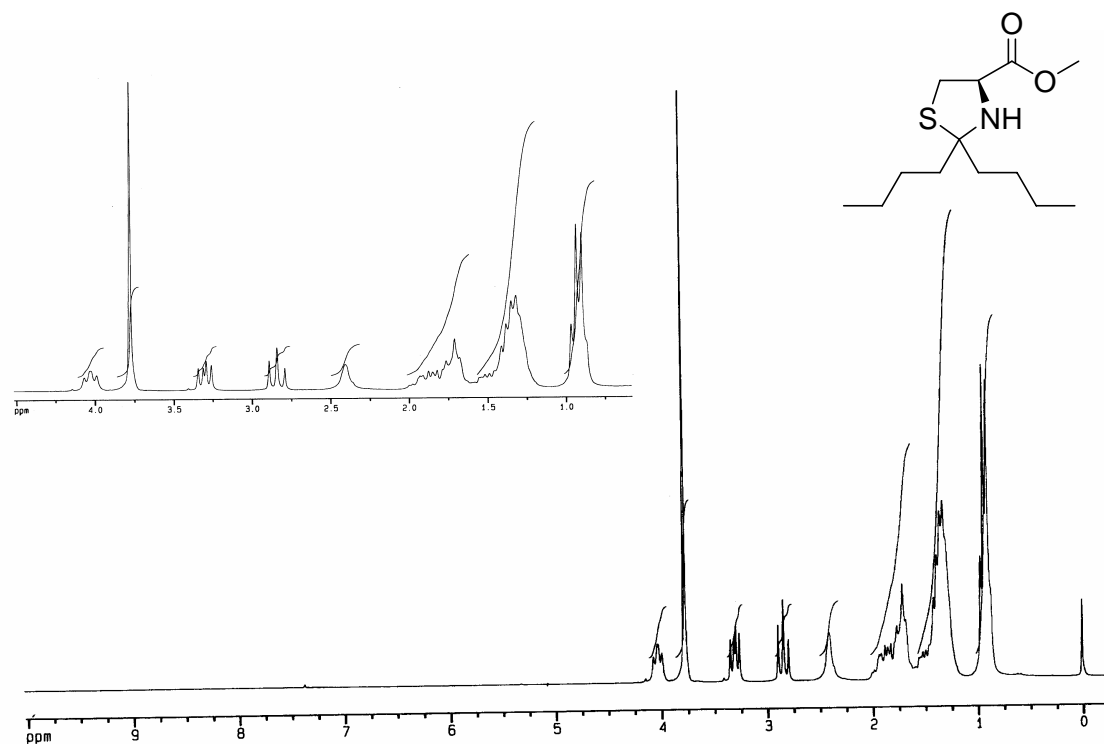
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



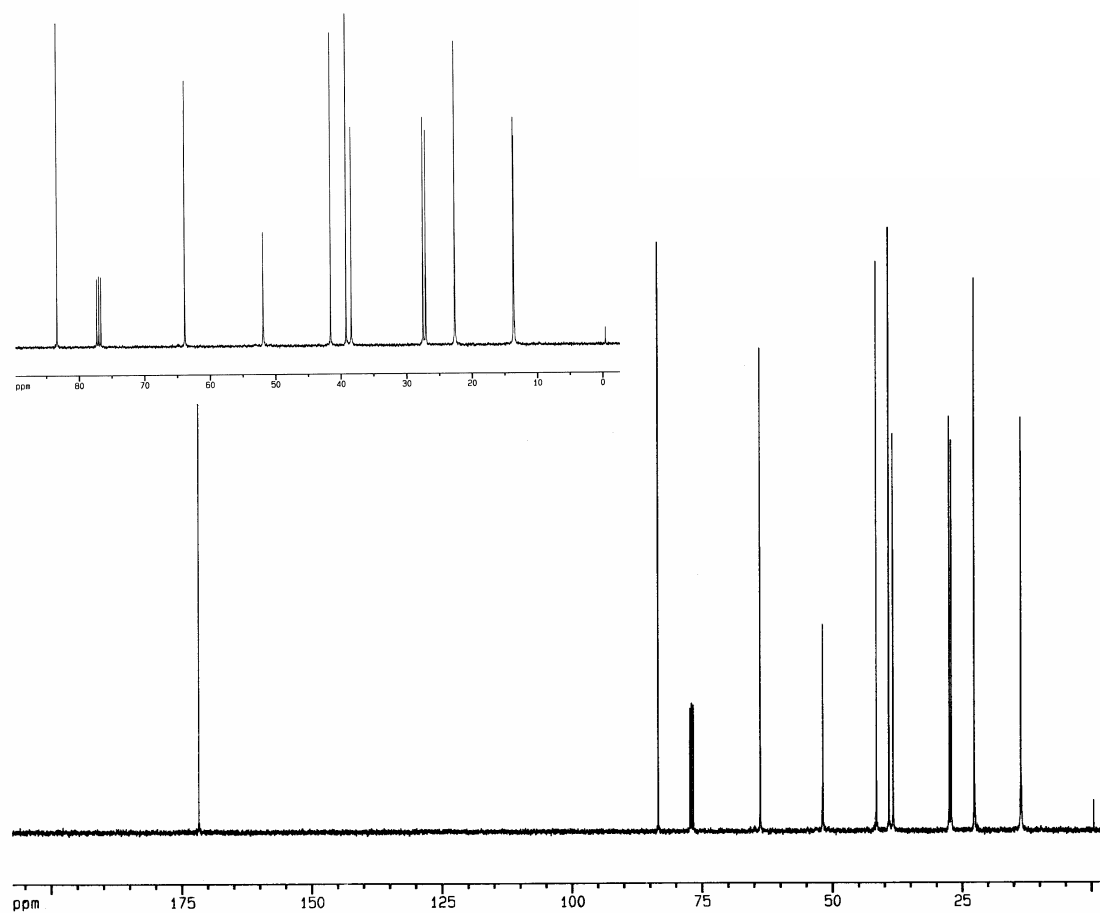
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



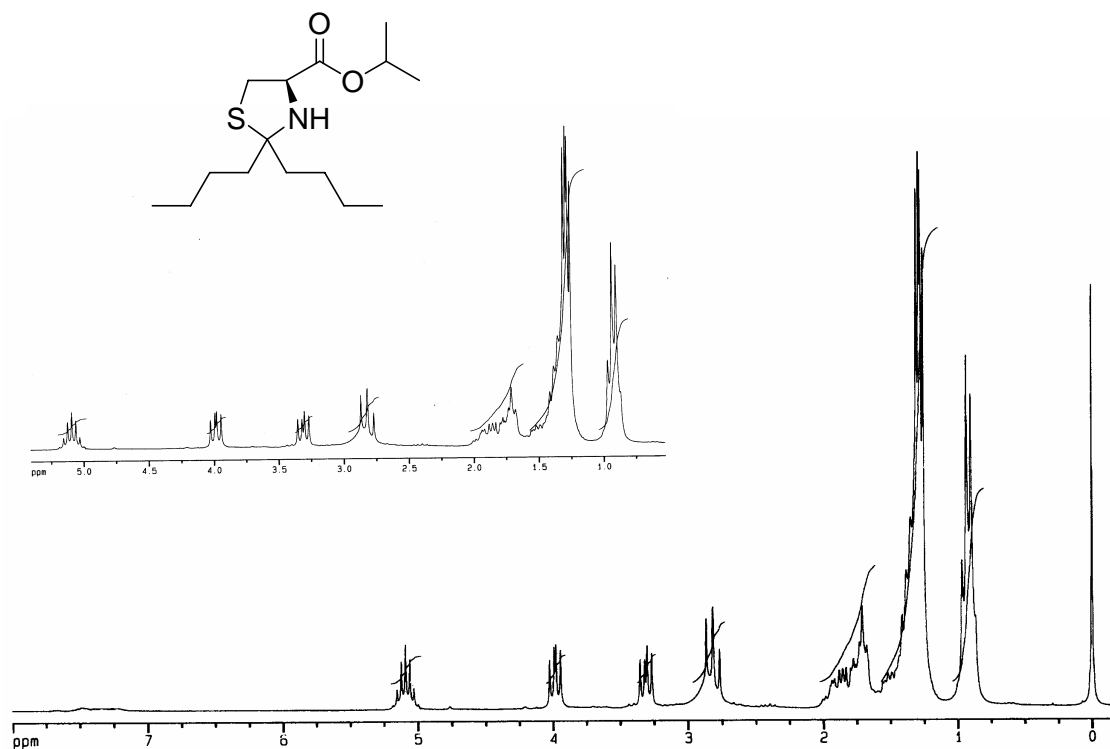
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



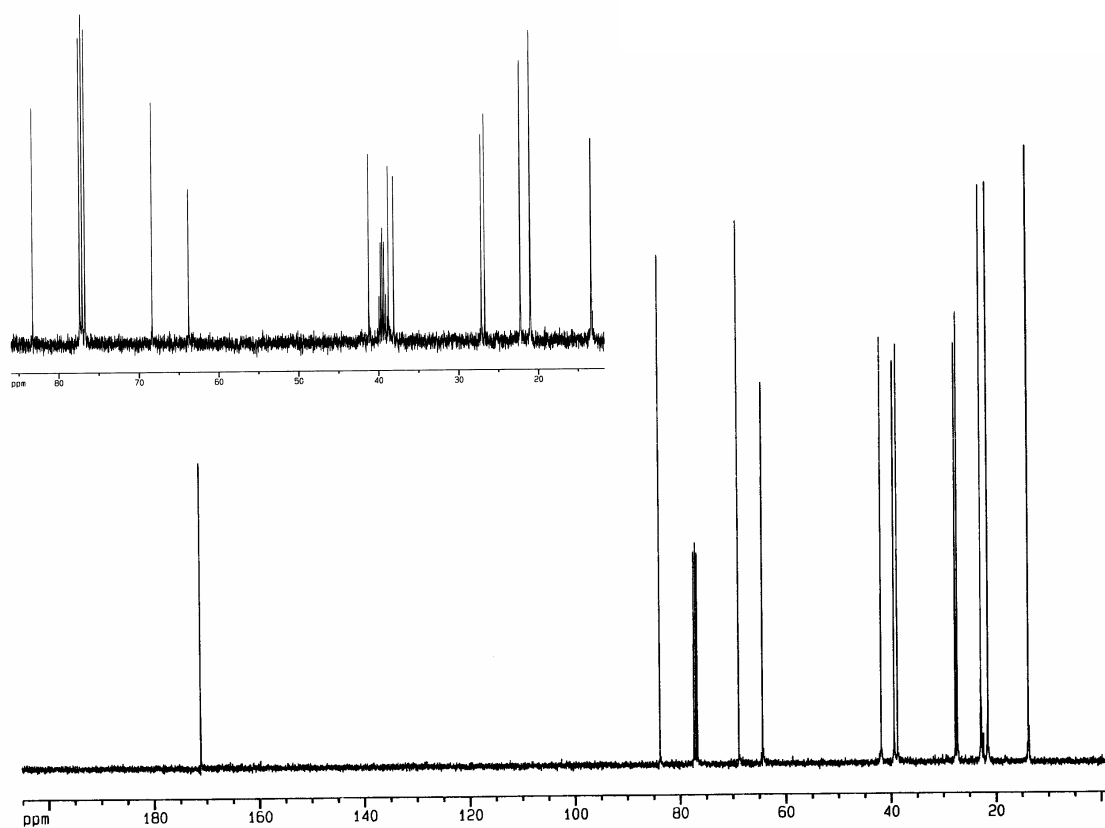
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



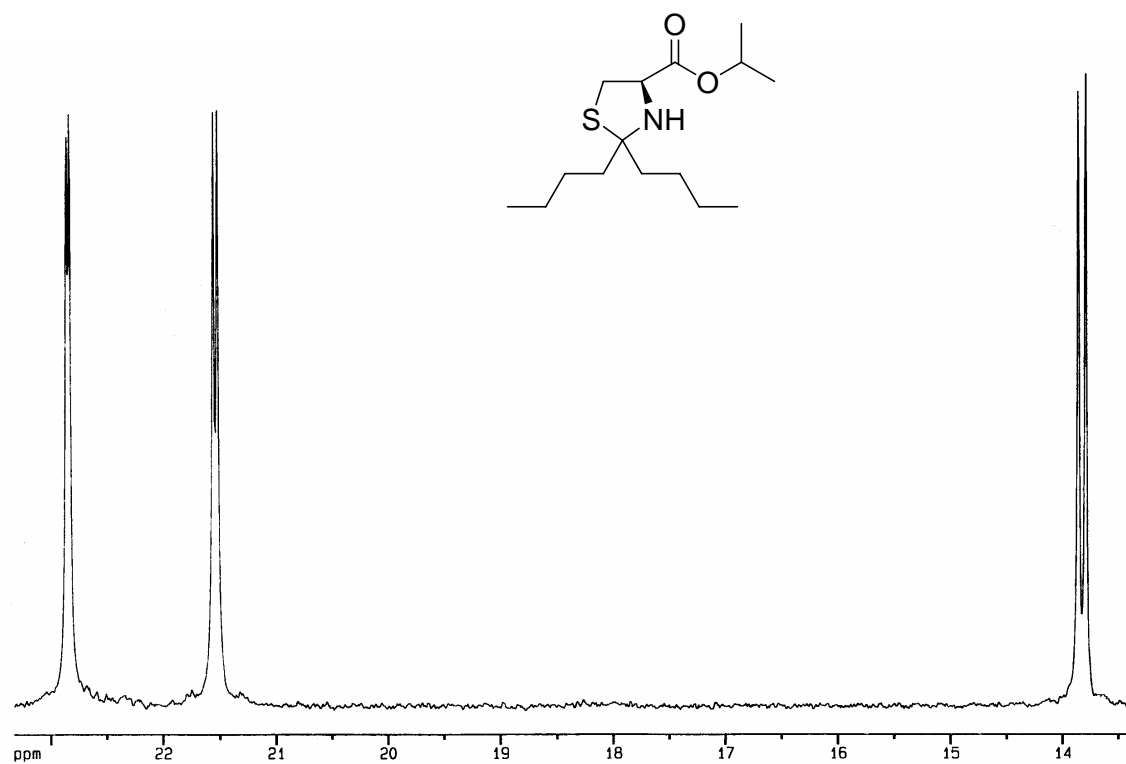
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



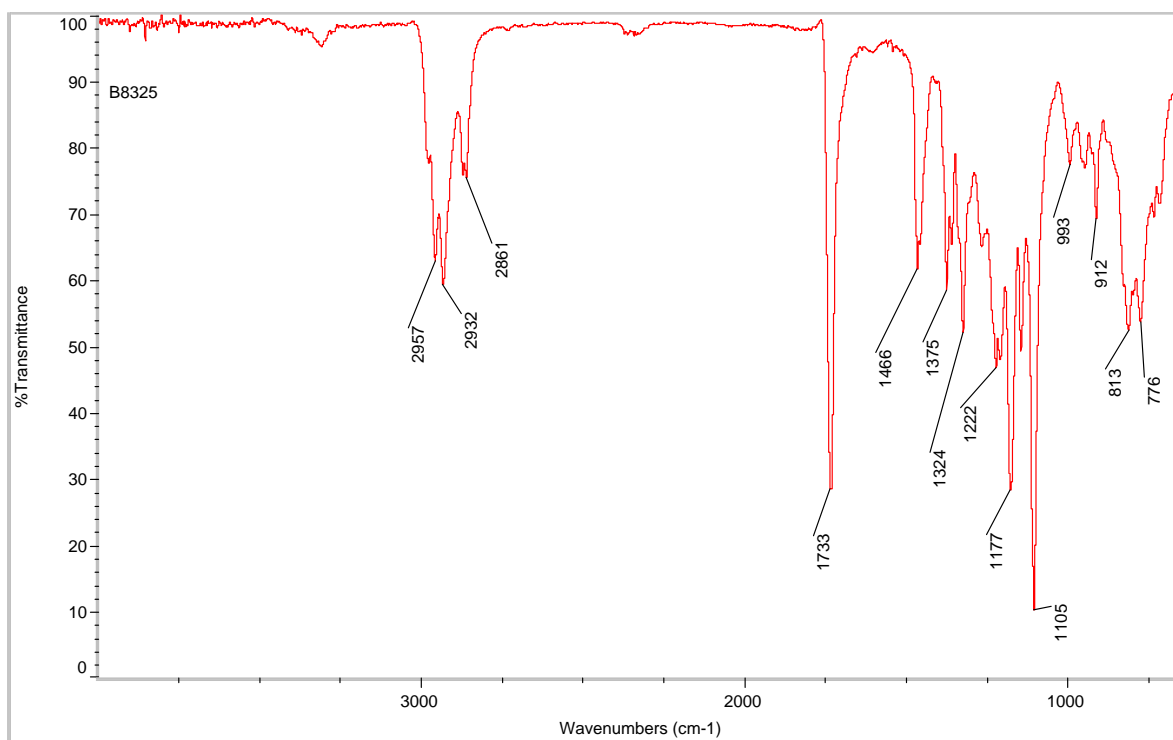
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



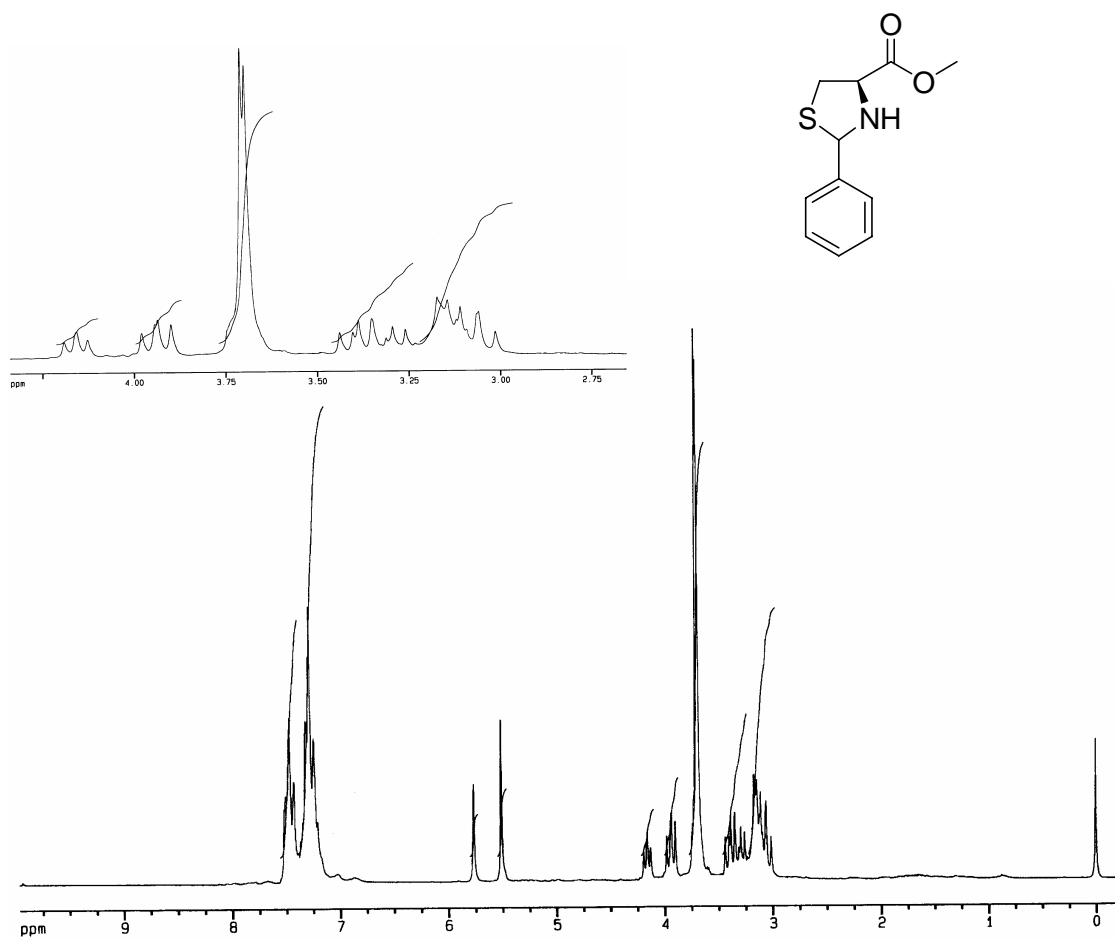
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



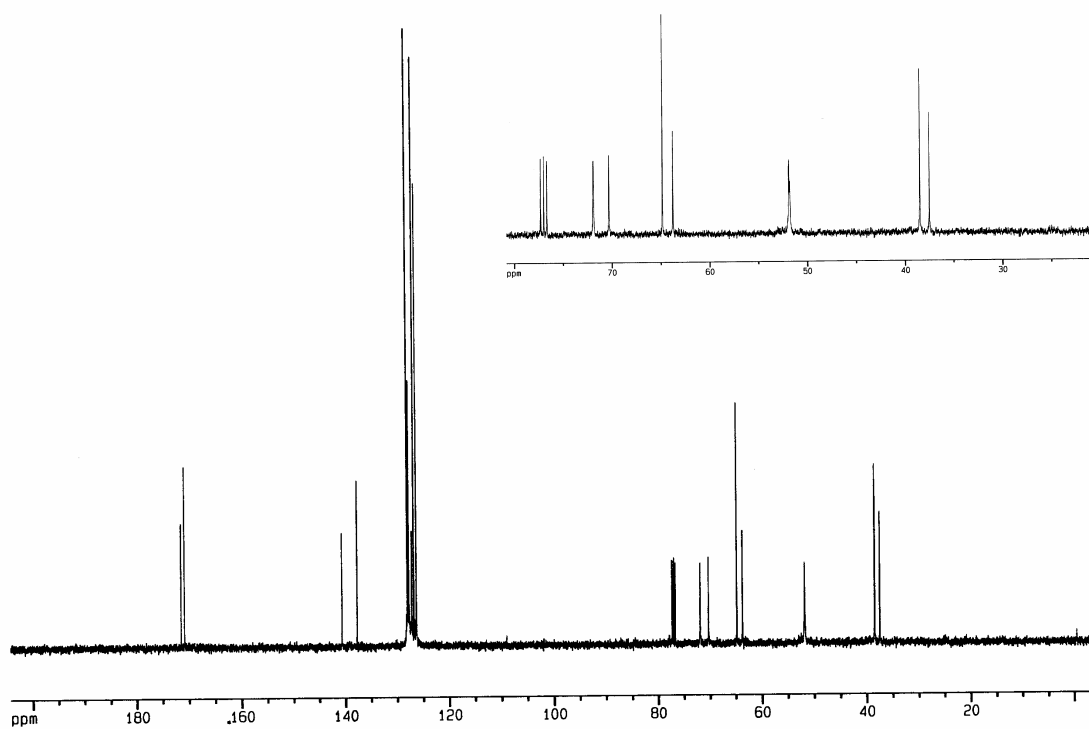
Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **28h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



Espectro de Infra-Vermelho do composto **28h**

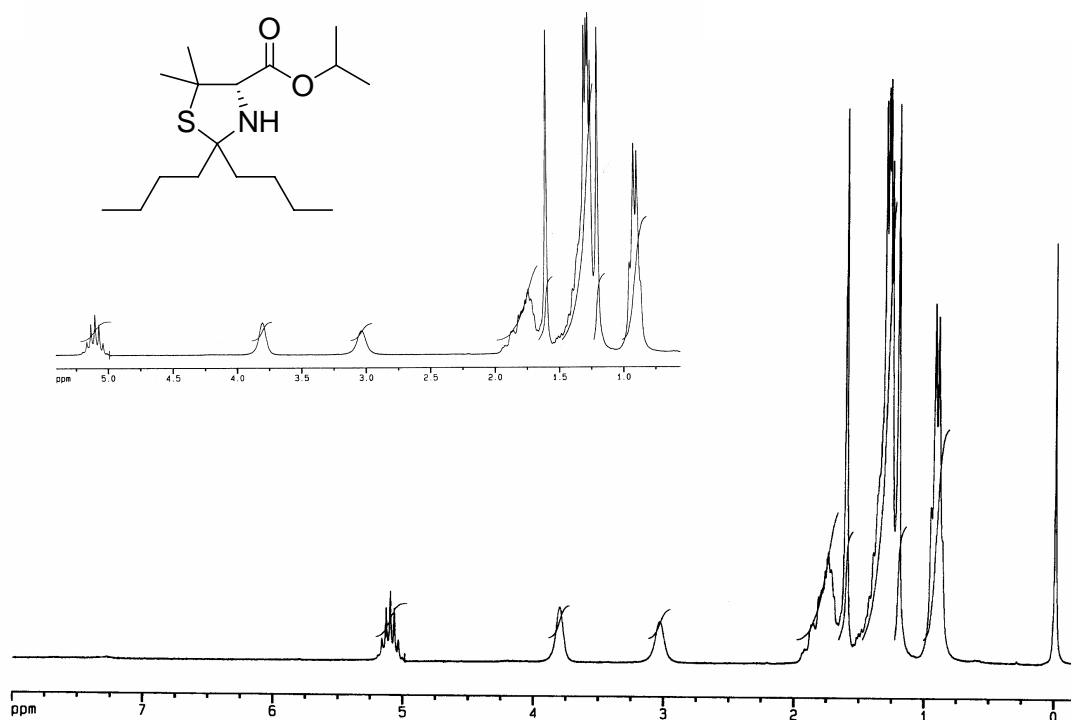


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

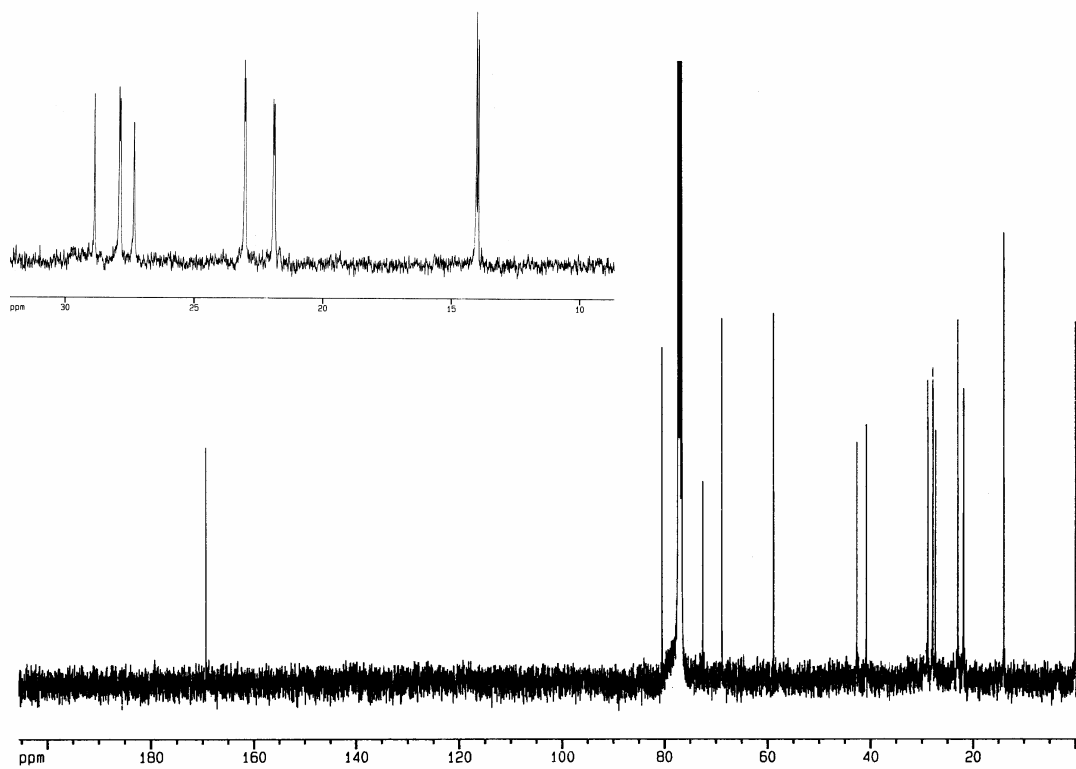


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **28i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

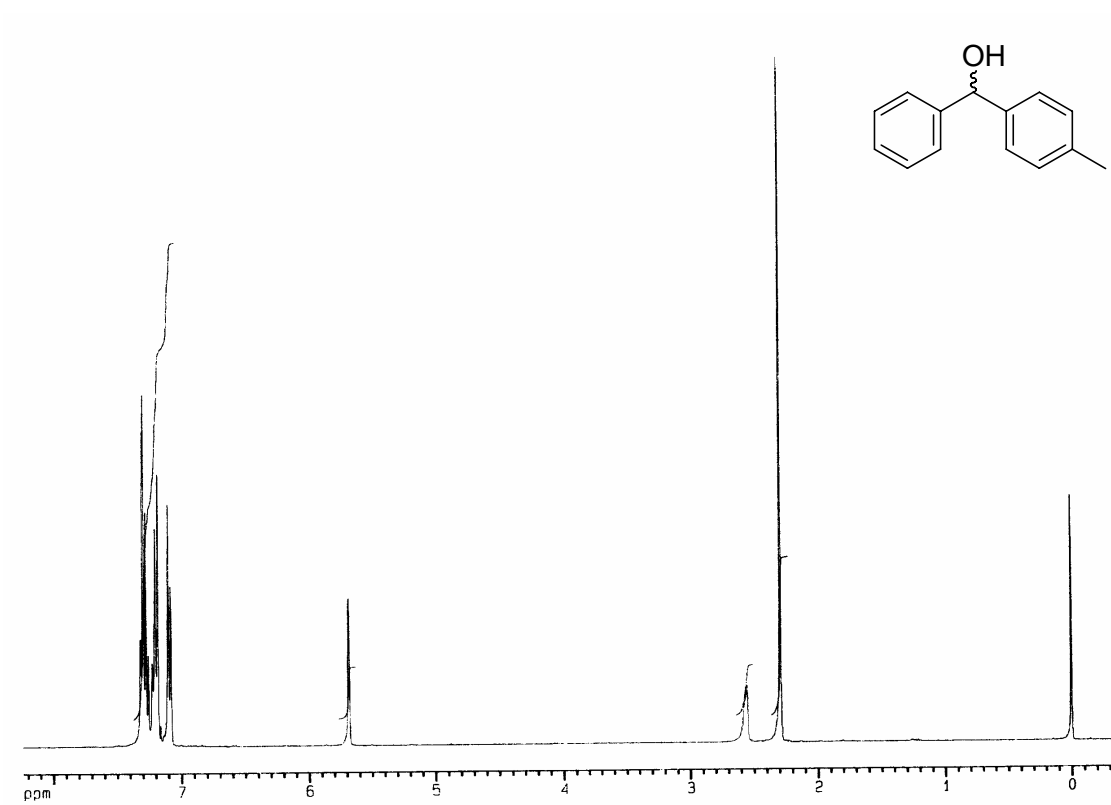




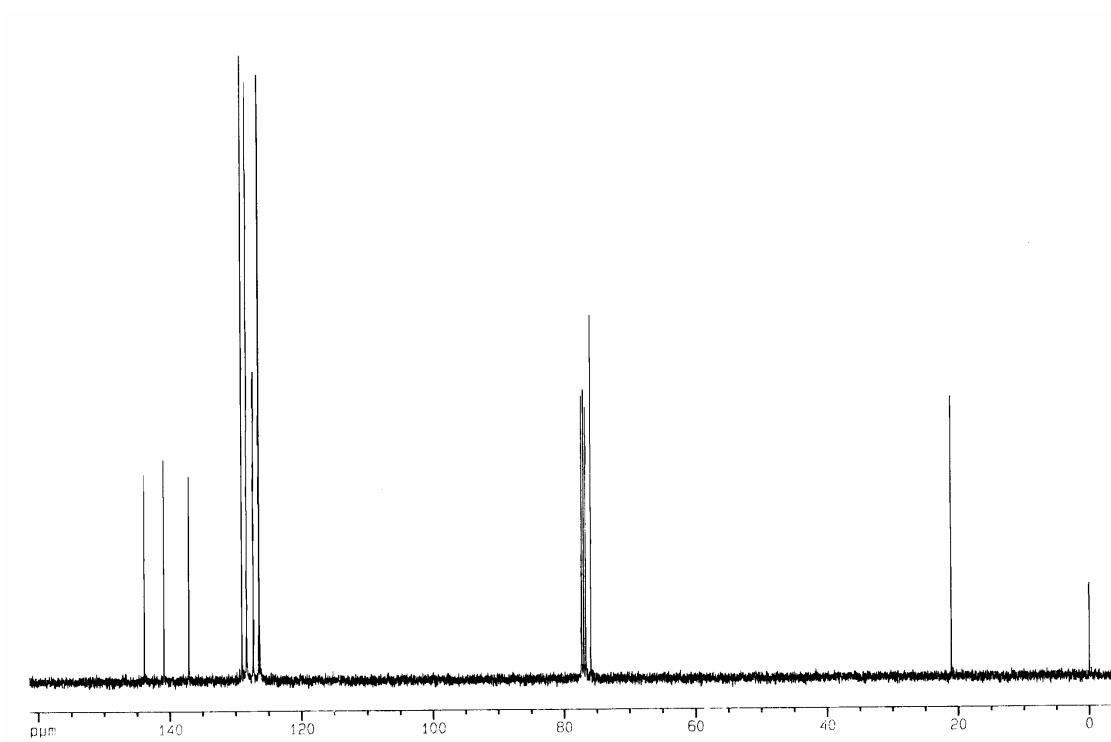
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **30** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



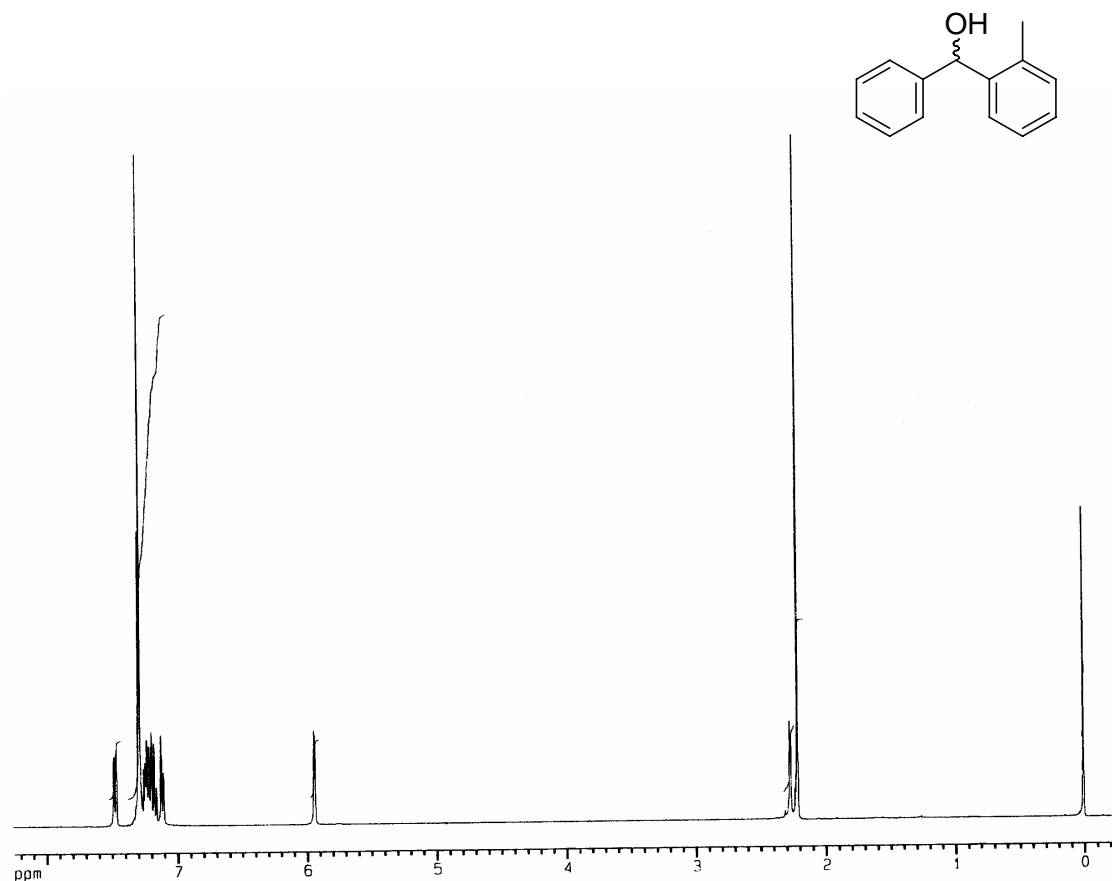
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **30** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



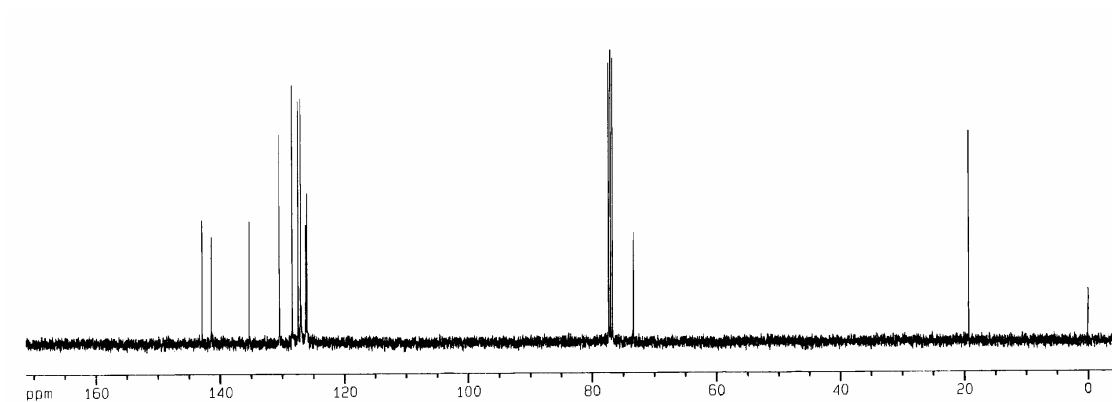
Espectro de RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



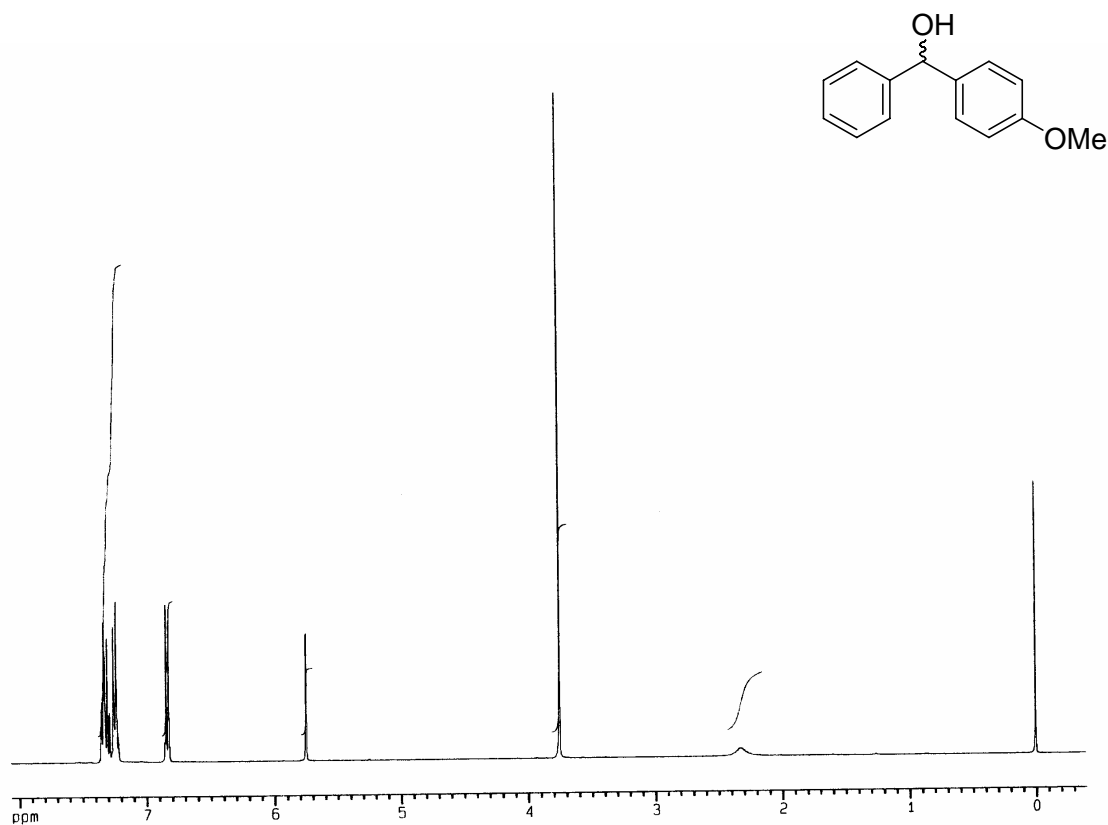
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



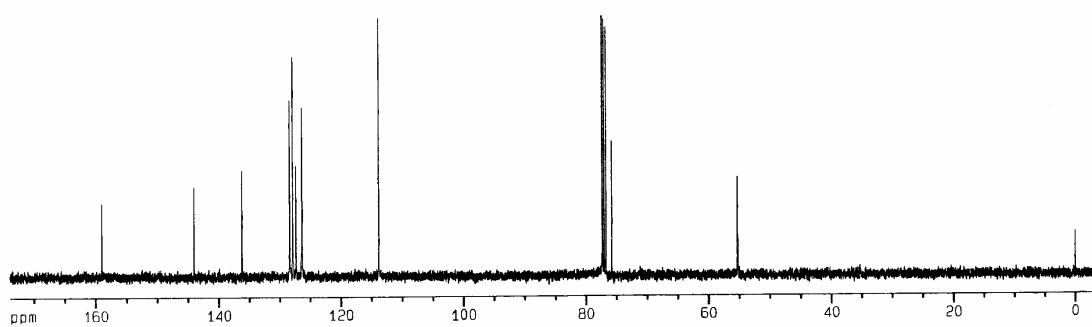
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



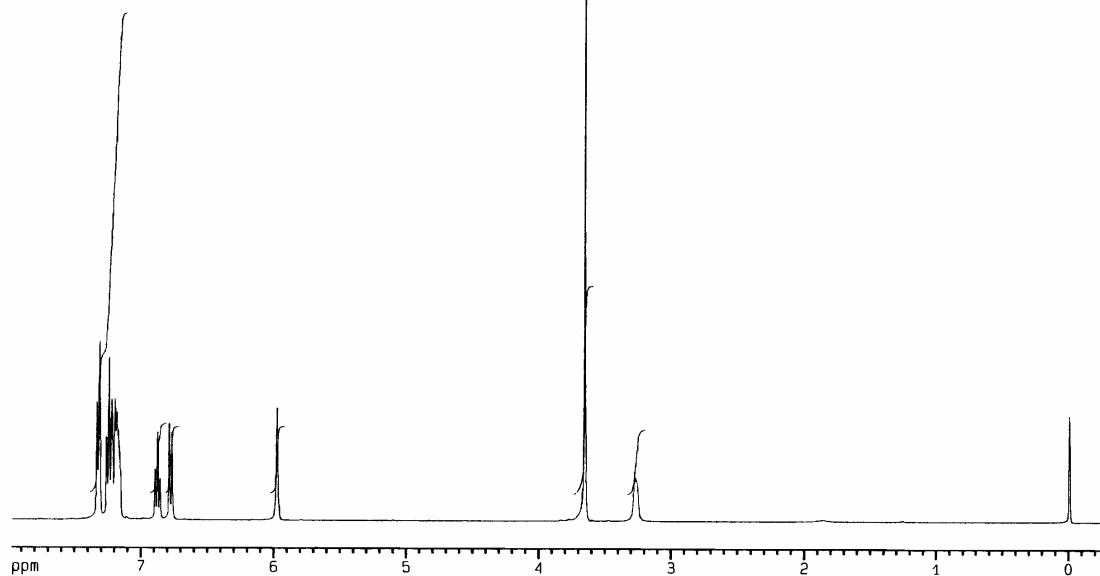
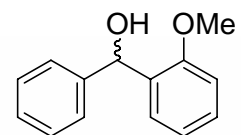
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



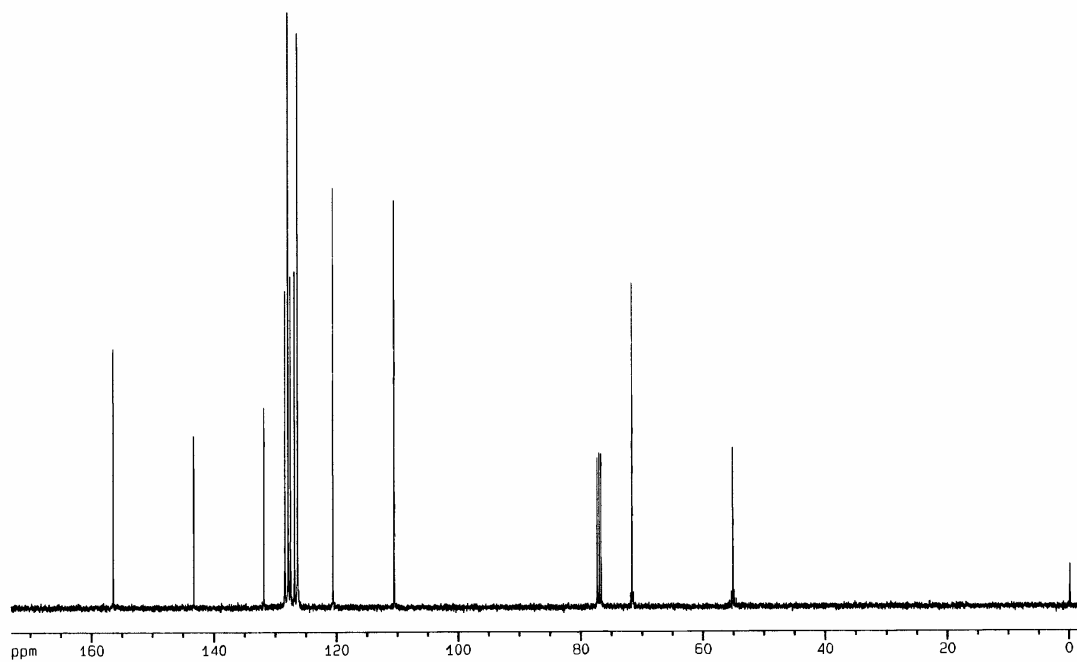
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



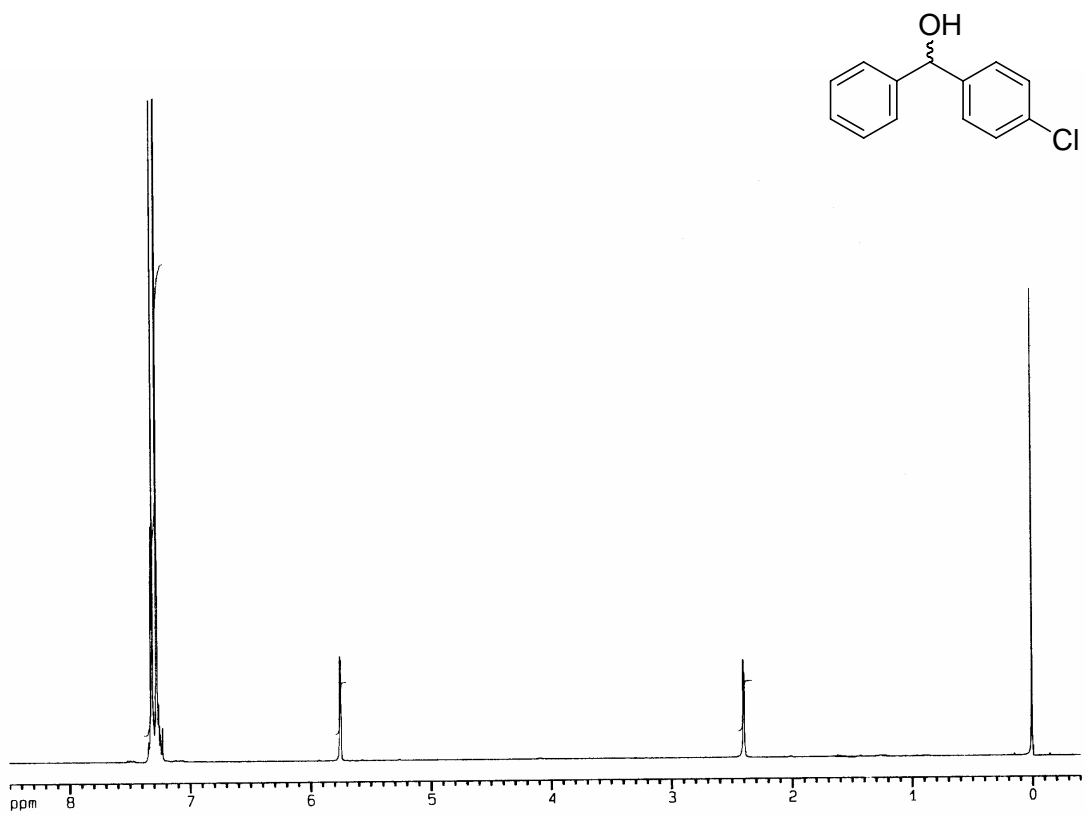
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



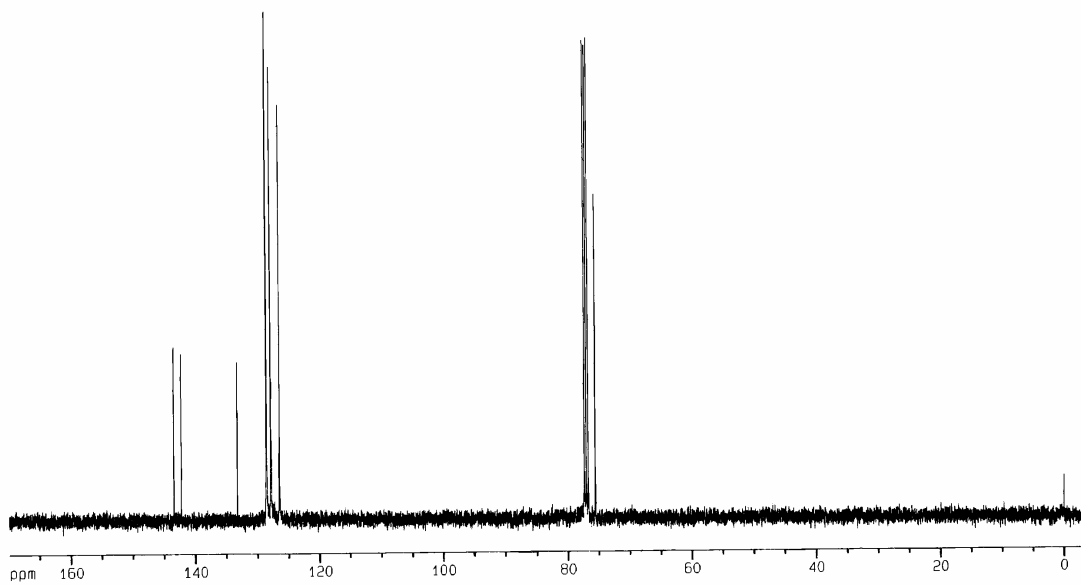
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



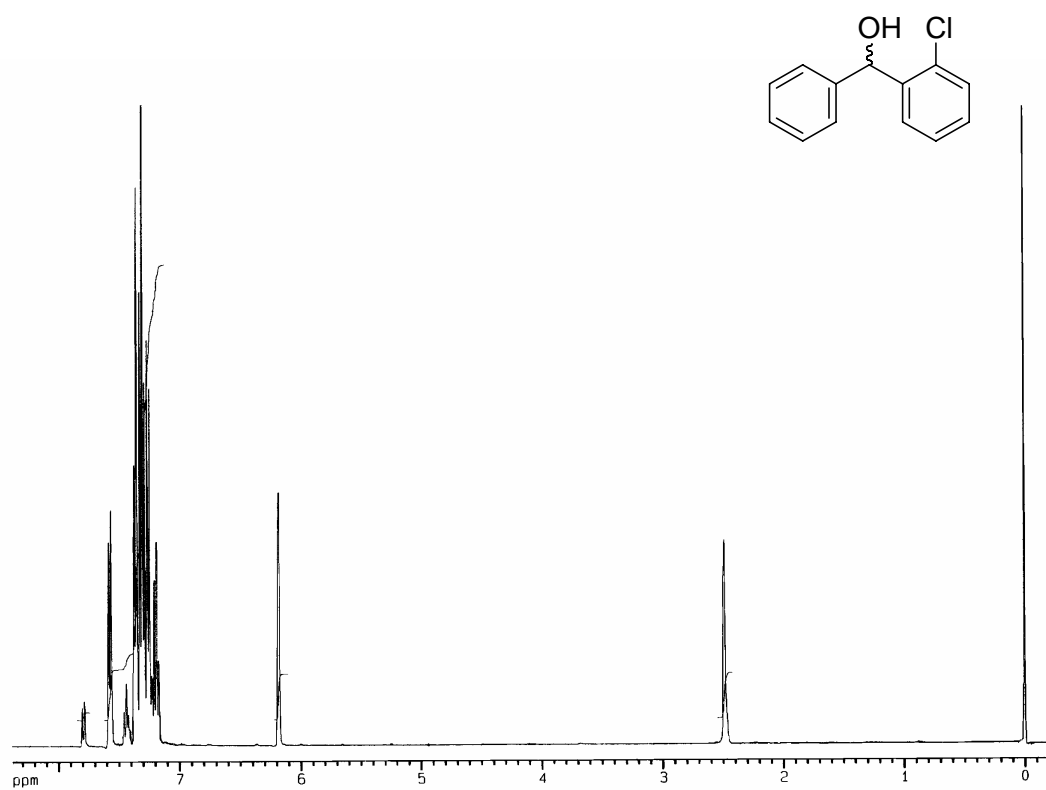
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



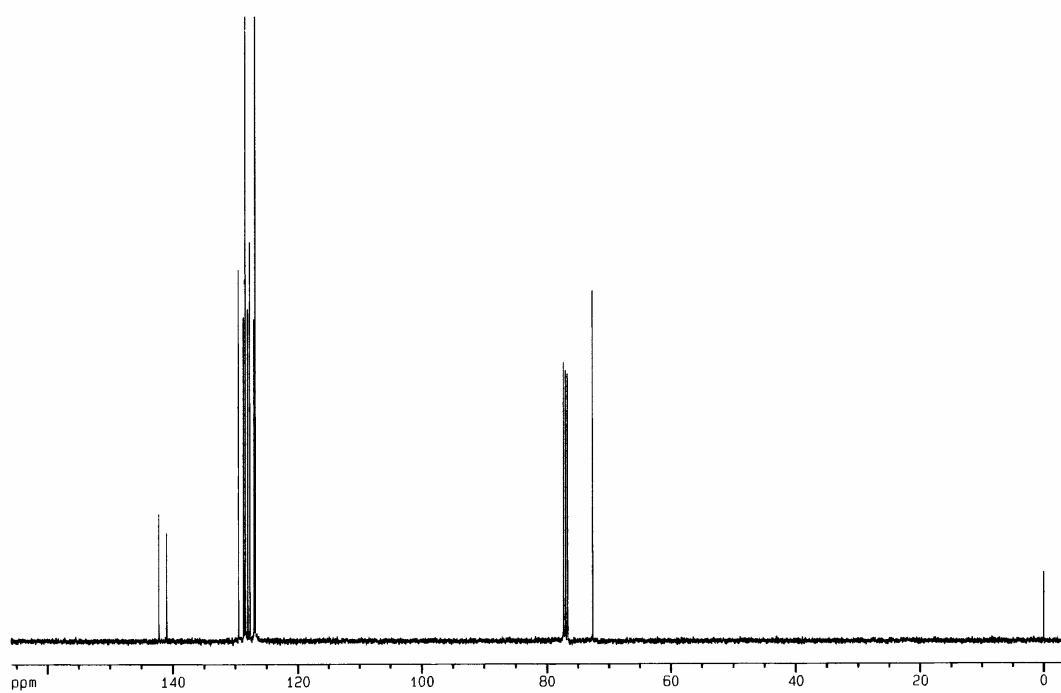
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



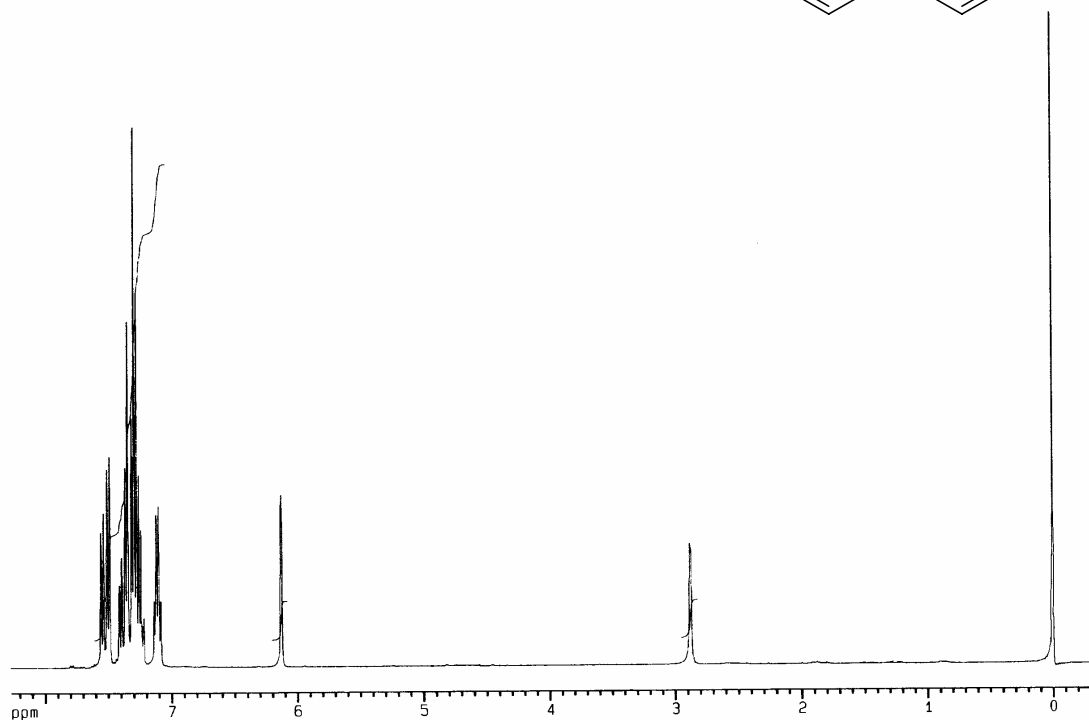
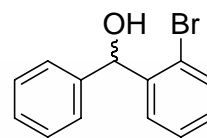
Espectro de RMN <sup>13</sup>C desacoplado em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



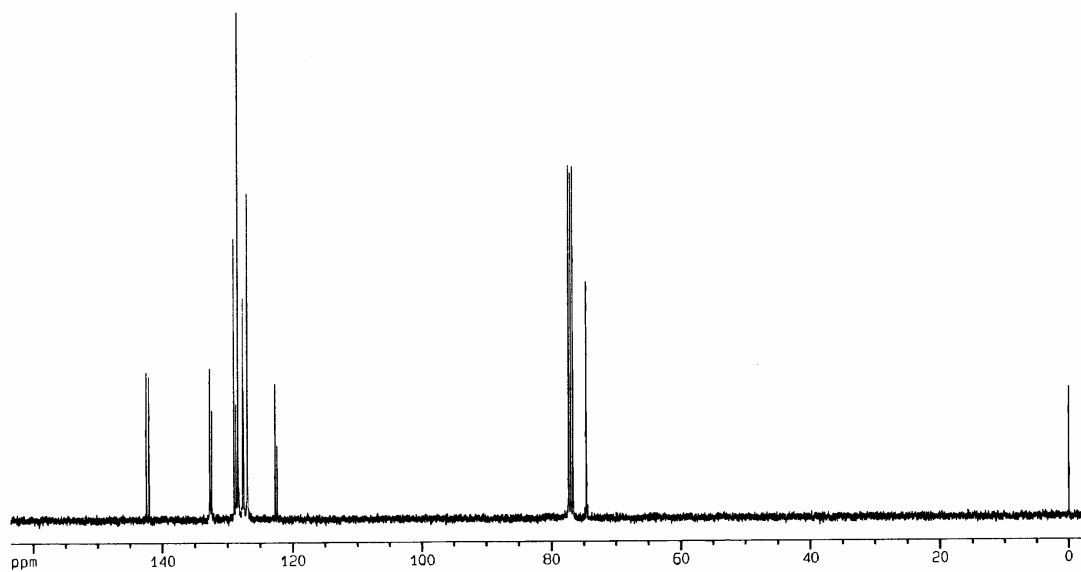
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

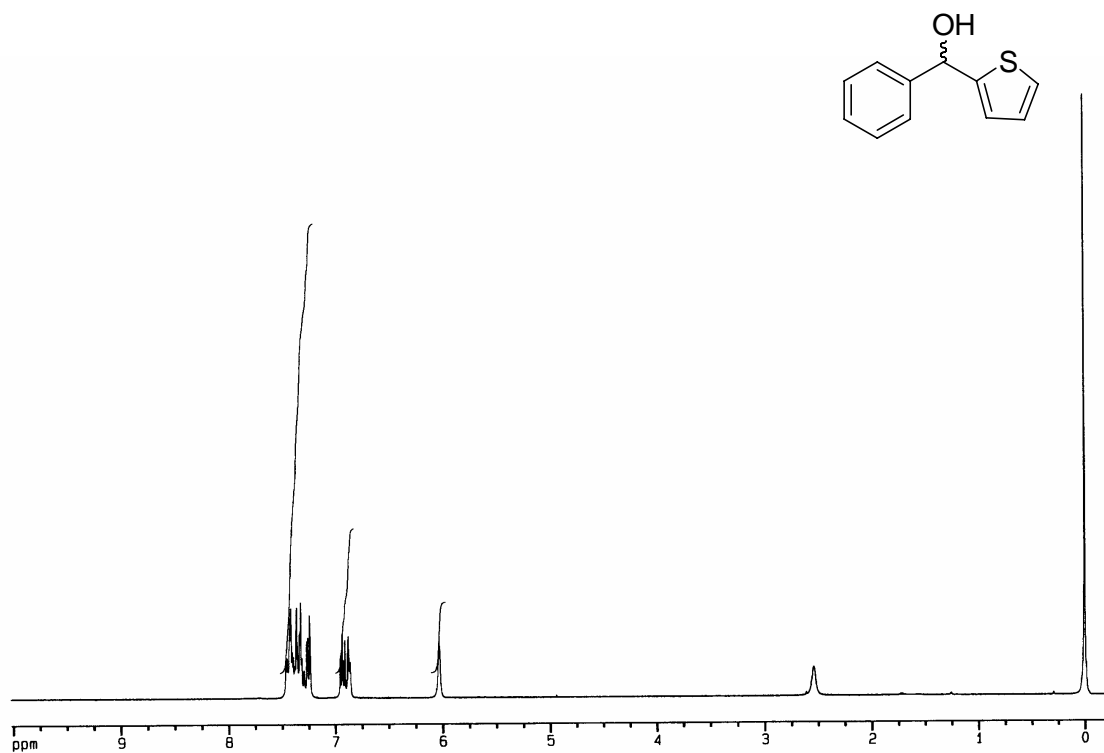


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

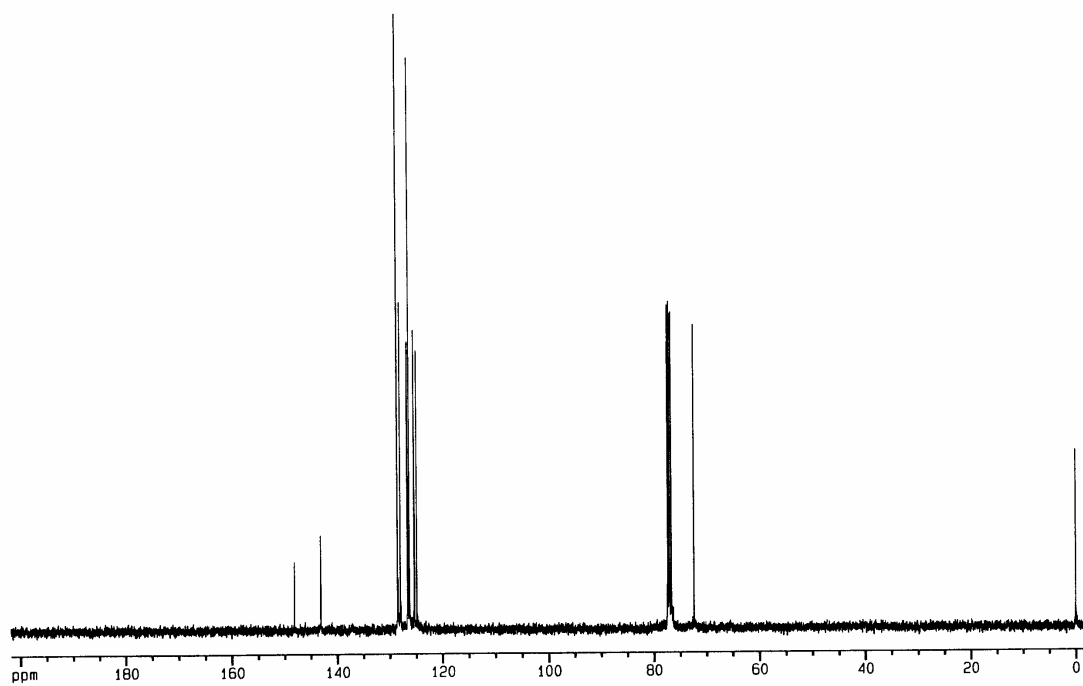


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

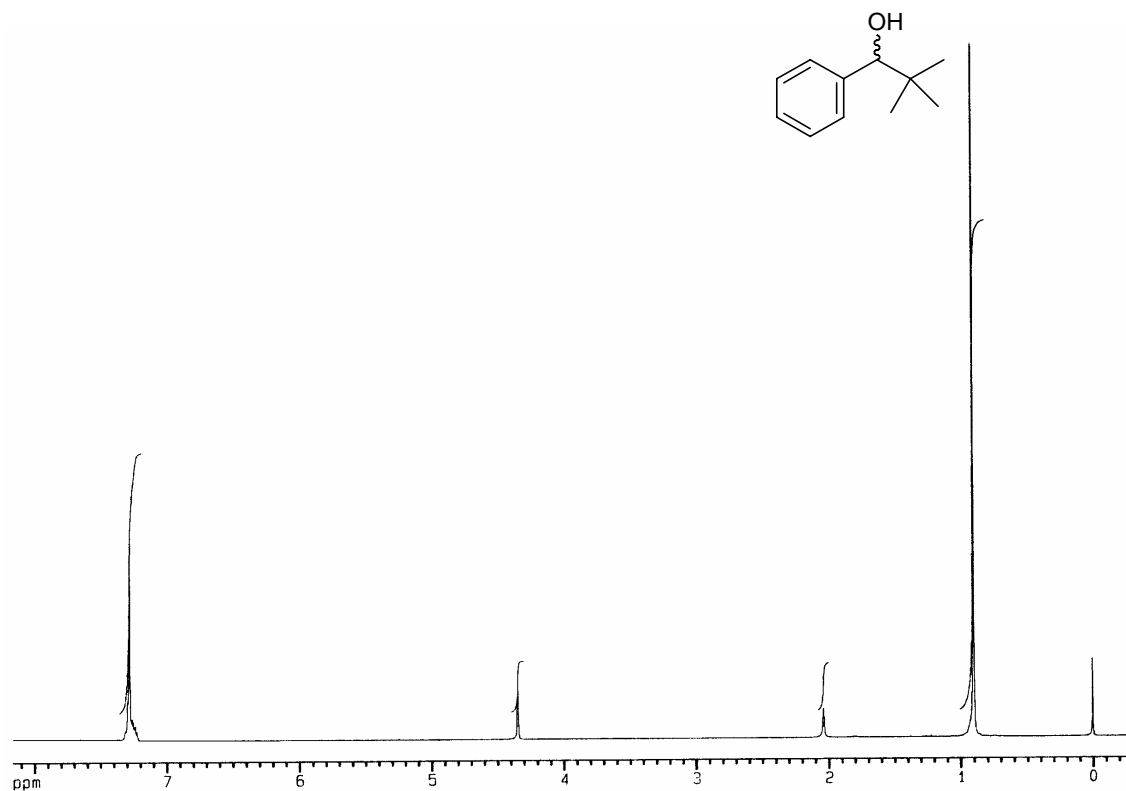




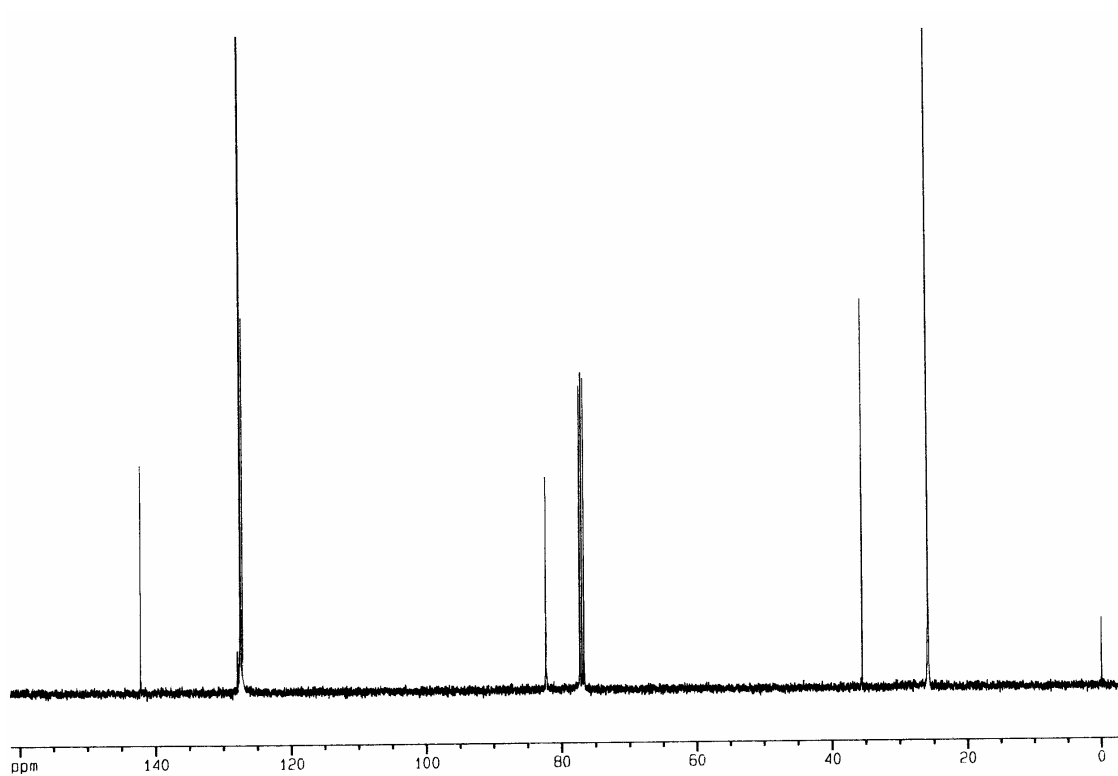
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C desacoplado em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz