



UFSM

Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES
OXAZOLIDÍNICOS E TIAZOLIDÍNICOS QUIRAIS E
SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Paulo Henrique Schneider

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2004

SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES OXAZOLIDÍNICOS E TIAZOLIDÍNICOS QUIRAIS E SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Por

PAULO HENRIQUE SCHNEIDER

Tese 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 **Doutor em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2004

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES OXAZOLIDÍNICOS E
TIAZOLIDÍNICOS QUIRAIS E SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE
ASSIMÉTRICA**

ELABORADA POR:

PAULO HENRIQUE SCHNEIDER

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Dr. Ludger A. Wessjohann – IPB – Alemanha

Dr. Luiz Carlos Dias – UNICAMP

Dr. Helmoz Roseniaim Appelt – UNIFRA

Dr. Marcus Mandolesi Sá – UFSC

Santa Maria, 05 de Agosto de 2004.

*Esta tese é dedicada a minha
querida esposa Juliana, minha eterna
namorada e fonte de incentivo, que esteve
sempre ao meu lado, com seu amor e apoio
incondicional, mesmo nas horas mais difíceis.*

*Aos meus pais, Elírio e Teresinha,
minha eterna gratidão por tudo que
fizeram para que eu pudesse estudar.
Fica aqui o meu reconhecimento e minha
profunda admiração por vocês.*

Ao Prof. Braga, meu reconhecimento pela orientação eficiente desde a iniciação científica, e pela oportunidade como aluno de pós-graduação e, um agradecimento especial pela amizade demonstrada e pela compreensão nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus amigos do laboratório, Elenilson, Wolmar, Priscila, Graciane, Jasquer, Diana (Gringa), Márcio (Amarello), Leandro (Andinho), Fabrício (Negão), Eduardo, Galetto, Luciano, Claudião, Diogo e Cristiano, pela amizade, companheirismo, diversão e convívio agradável durante todos estes anos, e por terem colaborado na execução deste trabalho.

Aos colegas e amigos do laboratório do Prof Gilson: Jesus, Diego, Angélica, Cris, Dago, Olga, Marcelo, Elízeo, Joel (Gordillo), Giovane e Rodrigo, pela amizade e companhia nas várias etapas do doutorado.

Aos meus sogros, Alciomar (in memoriam) e Leticia, que abriram a sua casa para mim, um agradecimento especial pelo apoio, amizade, e compreensão.

Ao Gilson e a Cristina, pela amizade e parceria demonstrada durante todos estes anos, desejo-lhes muitas felicidades em suas vidas.

Ao Helmoz, pela amizade e pelos seus valiosos ensinamentos desde a iniciação científica.

Aos meus familiares, pela compreensão nos momentos que se fez necessária a minha ausência.

Aos amigos e colegas do laboratório do Prof. Cláudio.

Ao Prof. Ludger Wessjohann, pelo apoio, amizade e orientação durante a minha estada em Halle (Alemanha).

Aos colegas e professores do NWC – Institut of Plant Biochemistry de Halle, pela colaboração e apoio.

Ao Oscar (Gordinho) e ao Marco Aurélio, pela parceria forte, churrasquinhos (ou tentativas) e cervejadas, durante a nossa passagem pela Alemanha.

Aos funcionários Ademir e Valéria, meu reconhecimento pela competência na Coordenação da Pós-Graduação.

As entidades financiadoras, CNPq, CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.

Por fim, a Deus, muito obrigado por iluminar o meu caminho.

RESUMO

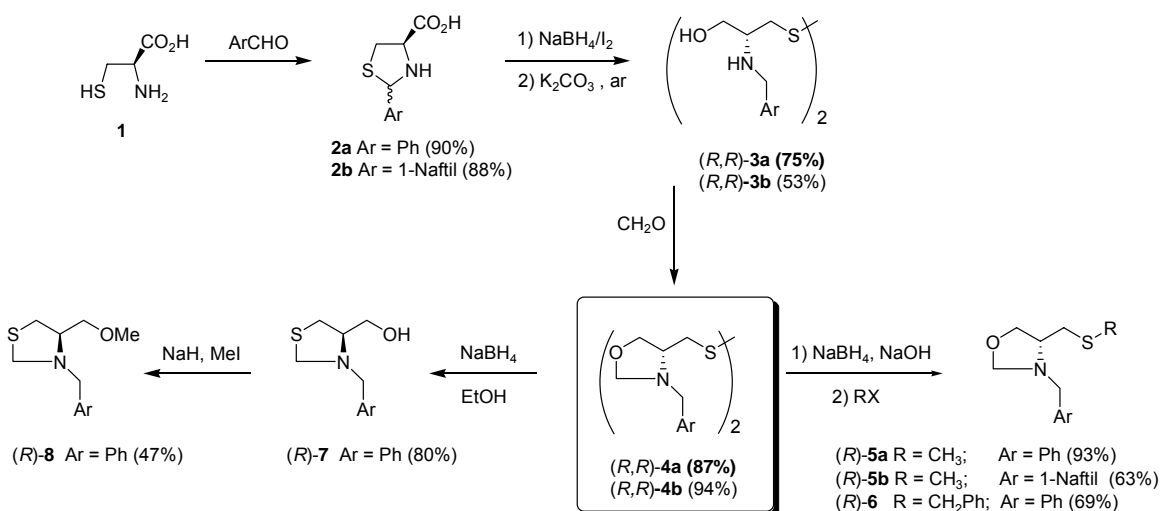
Título: Síntese de Novos Ligantes Oxazolidínicos e Tiazolidínicos Quirais e Sua Aplicação em Catálise Assimétrica

Autor: Paulo Henrique Schneider

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho, foi preparado uma série de novos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos quirais, derivados da *L*-Cisteína e da *L*-Metionina, de maneira simples e com uma grande diversidade estrutural.

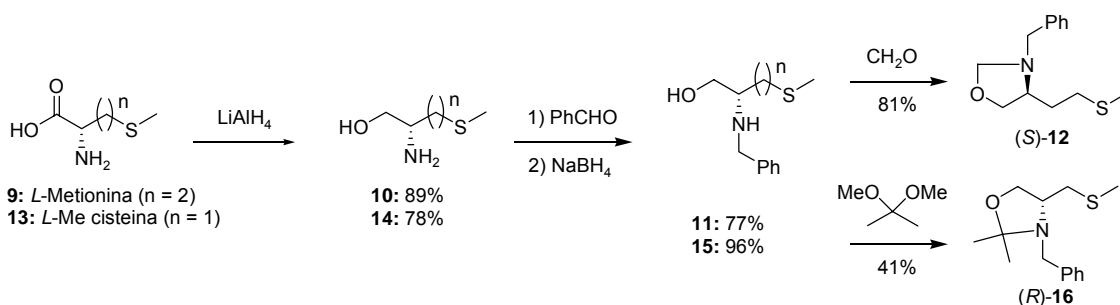
Para a síntese destes ligantes, inicialmente ciclizou-se a *L*-Cisteína com benzaldeído ou 1-naftaldeído, levando às tiazolidinas correspondentes. Em seguida, as tiazolidinas obtidas foram reduzidas com NaBH_4/I_2 , seguido por oxidação “one pot” com ar, fornecendo os dissulfetos aminoálcoois correspondentes. A ciclização desses aminoálcoois com formaldeído forneceu os ligantes dissulfetos oxazolidínicos desejados com bons rendimentos.



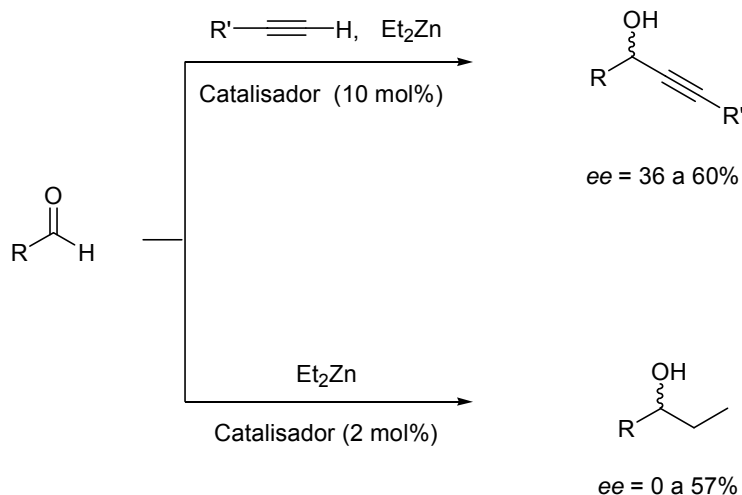
Os dissulfetos oxazolidínicos **4**, quando tratados com NaBH_4 em condições básicas, seguido por adição de iodeto de metila ou cloreto de benzila, levaram aos tioéteres correspondentes. Por outro lado, quando o dissulfeto oxazolidínico **4a** foi reduzido com NaBH_4 em condições neutras, forneceu o

álcool tiazolidínico **7** exclusivamente e em bons rendimentos, e não o tiol esperado. Em uma última etapa, este álcool tiazolidínico foi submetido a uma reação de metilação com NaH e iodeto de metila para levar ao éter **8**.

Para a obtenção de tioéteres com variações no volume estérico da oxazolidina, bem como no número de carbonos entre os átomos de enxofre e nitrogênio, foi utilizada uma outra rota sintética, mais eficiente, partindo-se da *L*-Metionina ou *S*-Me-*L*-Cisteína. Estes ligantes foram obtidos através da redução do respectivo aminoácido, seguido de benzilação e ciclização, em rendimentos satisfatórios.

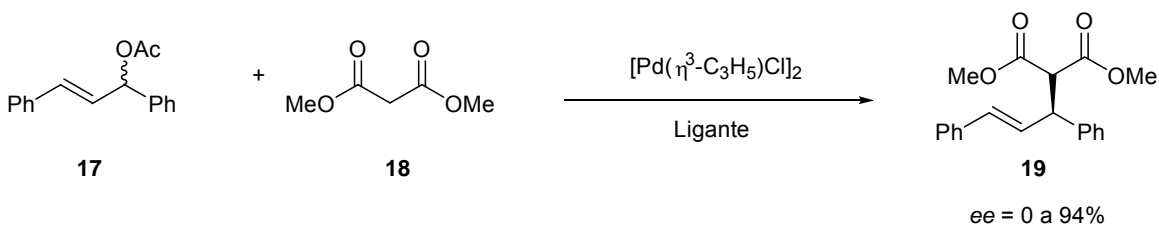


Na continuação do trabalho, os ligantes **4a** e **5a** foram utilizados como catalisadores nas reações de adição de alquinilzinco a aldeídos para a obtenção de álcoois propargílicos quirais. Observou-se que o dissulfeto **4a** foi o que apresentou o melhor desempenho levando aos álcoois propargílicos desejados, em bons rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios.



Estes ligantes também foram testados frente às reações de adição de Et_2Zn ao benzaldeído. Neste caso, com exceção do dissulfeto **4a**, não se obteve bons resultados. Os álcoois secundários quirais foram obtidos em bons rendimentos, porém com baixa enantiosseletividade (0 a 57%).

Outro tipo de reação, em que os catalisadores preparados tiveram o seu potencial testado, foram as reações de substituição alílica catalisadas por paládio, tanto em condições clássicas, quanto sob radiação de microondas. Para estas reações realizaram-se estudos bem detalhados sobre os efeitos da variação da enantiosseletividade com a estrutura do catalisador. Quando a reação foi realizada em condições usuais, o tioéter **16** mostrou-se mais eficiente fornecendo os produtos de alquilação em excelentes rendimentos e bons excessos enantioméricos (94%). Por outro lado, quando se procedeu a reação em microondas, o tioéter **5a**, levou à formação do produto de alquilação desejado com rendimento quantitativo, após apenas 2 minutos de reação, com um excesso enantiomérico de 71%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Tese de Doutorado
Santa Maria, 05 de agosto de 2004.

ABSTRACT

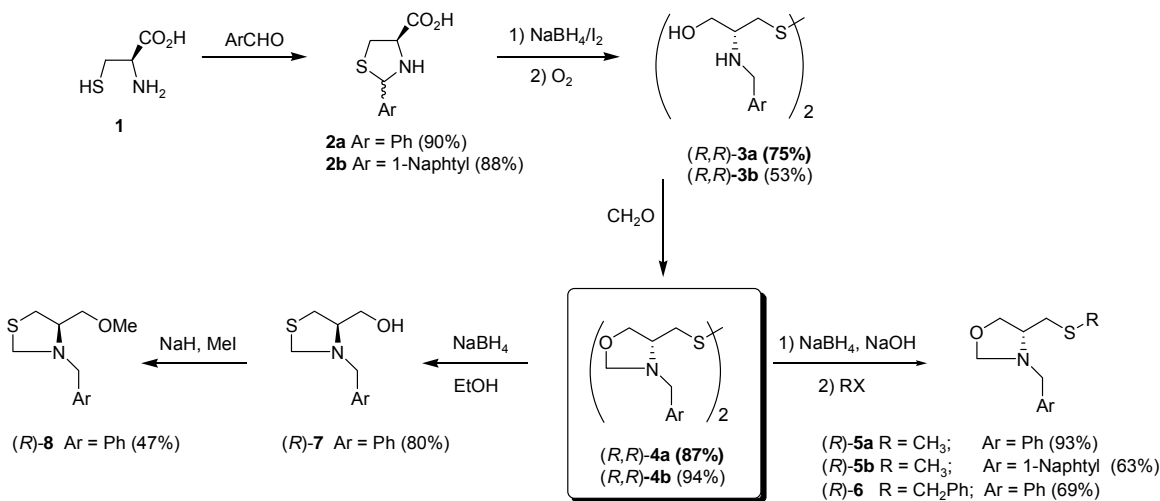
Title: **Synthesis of New Oxazolidine and Thiazolidine Chiral Ligands and Their Application in Asymmetric Catalysis.**

Author: Paulo Henrique Schneider

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In this work, we describe the synthesis of a new series of enantiopure oxazolidine-thioether and thiazolidine-alcohol ligands derived from *L*-Cysteine and *L*-Methionine in a straightforward manner, which allows numerous structural variations to be formed.

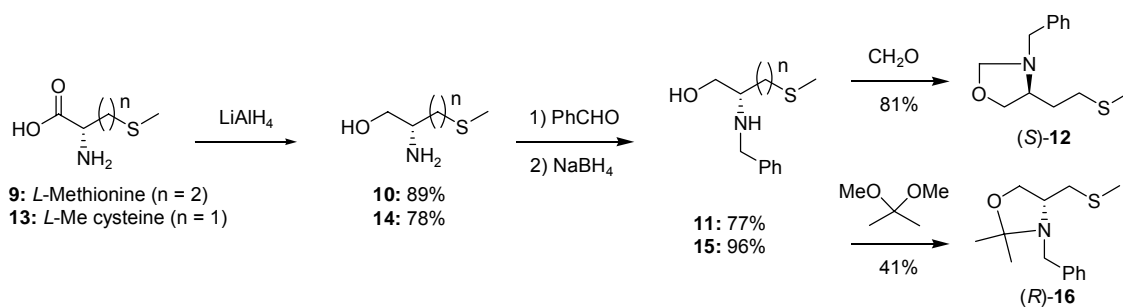
In the first step, (*R*)-Cysteine was cyclized with benzaldehyde or 1-naphthaldehyde leading to the correspondent thiazolidine. The resultant thiazolidines were reduced with NaBH₄/I₂ to give the disulfides amino alcohols **3a-b**. The oxazolidines **4a-b** were obtained by treatment of the disulfides **3a-b** with paraformaldehyde.



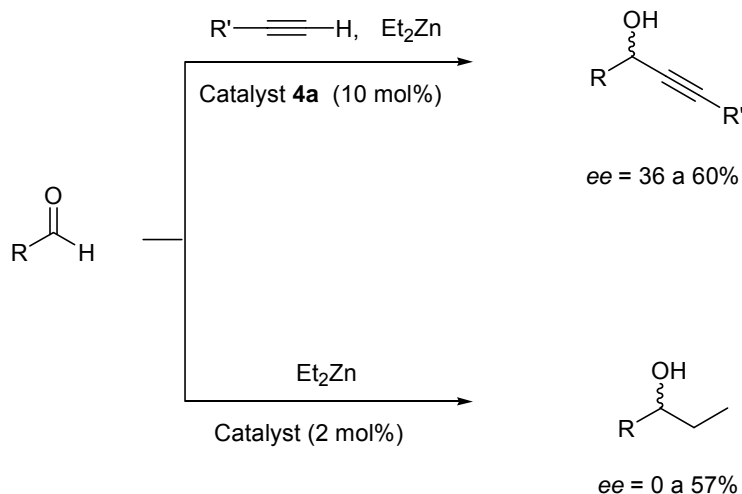
Transformation of the oxazolidine disulfides into the thioethers was achieved by NaBH₄ reduction under basic conditions, and consecutive alkylation with Mel or benzyl chloride.

However, reduction of bis(oxazolidinylmethyl) disulfide **4a** with NaBH₄, under neutral conditions, gave the thiazolidine alcohol **7** exclusively in good yields instead of the expected free thiol. Methylation of **7** with methyl iodide resulted in the ether **8**.

To obtain thioethers with variations on the steric bulk on the oxazolidine ring, as well as, on the tether length between the two donor atoms of the bidentate ligand, another, and more efficient strategy was developed. The use of *L*-Methionine or *S*-Me-*L*-Cysteine as starting materials, reduces the number of steps in the synthesis. These ligands (**12** and **16**) were obtained by reduction of the amino acid, followed by benzoylation and cyclization, in satisfactory yields.

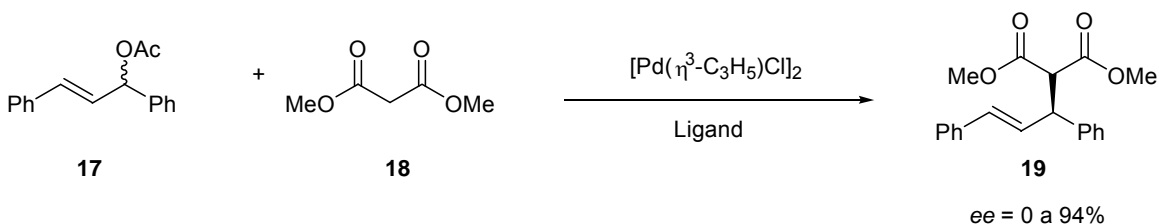


The ligands **4a** and **5a** were used, as catalysts, to promote the direct enantioselective reaction of terminal alkynes with aldehydes affording chiral propargylic alcohols. It was observed that the disulfide **4a** promoted conveniently this reaction, furnishing the desired products in good yields and satisfactory enantioselectivity.



All the ligands synthesized were also tested as catalysts for the diethyl zinc addition to benzaldehyde, and except for disulfide **4a**, the optically active secondary alcohols were obtained in good yields, but with low enantiomeric excess (0 – 57%).

Another type of reaction where the catalysts had their potential tested was the asymmetric palladium catalyzed allylic alkylation, under classical conditions, as well as, with microwave-irradiation. Here we could evaluate the effects on the enantioselectivity by variations on the ligand structure. When the reaction was performed under classical conditions, the thioether **16** furnished the alkylation product in excellent yields and good enantioselectivity (94%). The screening process was continued by using microwave-irradiation, and when the thioether **5a** was used, the product was obtained in quantitative yield, after only 2 minutes, with an enantiomeric excess of 71%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Doctorate Thesis in Chemistry
Santa Maria, august 05, 2004

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	VII
<i>Resumo</i>	IX
<i>Abstract</i>	XII
<i>Lista de Tabelas</i>	XVIII
<i>Lista de Figuras</i>	XX
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	XXII
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	6
1.1. <i>Obtenção de Álcoois Propargílicos Quirais</i>	9
1.2. <i>Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos com Reagentes Organometálicos</i>	17
1.2.1. Modelos de Estados de Transição da Alquilação de Aldeídos..	20
1.2.2. Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos com Compostos Diorganozinco Utilizando Organossulfetos Quirais como Catalisadores.....	26
1.3. <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	30
1.3.1. Aspectos Mecanísticos.....	31
1.3.2. Metais e Ligantes em Alquilações Alílicas Assimétricas.....	33
1.3.3. Substratos e Nucleófilos.....	35
1.4. <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio, Aceleradas por Microondas</i>	37
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	42
2.1. <i>Discussão dos resultados</i>	43
2.1.1. Preparação dos Organossulfetos Quirais.....	43
2.2. <i>Aplicação dos Ligantes Quirais Obtidos em Catálise Assimétrica</i>	70
2.2.1. Adição Enantiosseletiva de Alquinilzinco a Aldeídos.....	72

2.2.2. Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco ao Benzaldeído.....	80
2.2.3. Reações Assimétricas de Substituição Alílica Catalisadas por Paládio.....	84
2.2.4. Reações Assimétricas de Substituição Alílica Catalisadas por Paládio Utilizando-se Microondas.....	95
2.2.5. Preparação dos Materiais de Partida.....	101
Considerações Finais e Conclusões.....	103
Capítulo 3: Parte Experimental.....	106
3.1. <i>Materiais e Métodos.....</i>	107
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	107
3.1.2. Espectroscopia no Infravermelho.....	107
3.1.3. Cromatografia Gasosa e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.....	107
3.1.4. Espectroscopia de Massas de Alta Resolução.....	108
3.1.5. Ponto de Fusão.....	108
3.1.6. Rota-Evaporadores.....	108
3.1.6. Destilador Horizontal.....	108
3.1.8. Polarímetro.....	108
3.1.9. Solventes e Reagentes.....	109
3.1.10. Microondas.....	109
3.2. <i>Procedimentos Experimentais.....</i>	110
3.2.1. (4 <i>R</i>)-2-feniltiazolidina-4-ácido carboxílico 2a	110
3.2.2. (4 <i>R</i>)-2-naftiltiazolidina-4-ácido carboxílico 2b	110
3.2.3. <i>N,N'</i> -dibenzil-(<i>R</i>)-cistinol 3a	111
3.2.4. <i>N,N'</i> -dinaftil-(<i>R</i>)-cistinol 3b	111
3.2.5. (<i>R,R</i>)-bis[(3-benziloxazolan-4-il)metano]dissulfeto 4a	112
3.2.6. (<i>R,R</i>)-bis[(3-naftiloxazolan-4-il)metano]dissulfeto 4b	112
3.2.7. (4 <i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-4-(metiltiometil)-oxazolidina 5a	113

3.2.8. (4 <i>R</i>)- <i>N</i> -naftil-4-(metiltiometil)-oxazolidina 5b	113
3.2.9. (4 <i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-4-(metiltiobenzil)-oxazolidina 6	114
3.2.10. (4 <i>R</i>)-3-Benzil-tiazolidin-4-il-metanol 7	114
3.2.11 (4 <i>R</i>)-3-benzil-4-metoximetil-tiazolidina 8	115
3.2.12. (<i>S</i>)- 2-amino-4-(metilsulfanil)butan-1-ol 10	115
3.2.13. (<i>R</i>)-2-benzilamino-4-metilsulfanil-butan-1-ol 11	116
3.2.14. (4 <i>R</i>)-3-benzil-4-(2-metilsulfanil-etil)-oxazolidina 12	116
3.2.15. (<i>R</i>)-2-amino-3-(metilsulfanil)propan-1-ol 14	117
3.2.16. (<i>R</i>)-2-benzilamino-3-metilsulfanil-propan-1-ol 15	117
3.2.17. (4 <i>R</i>)-3-benzil-2,2-dimetil-4-metilsulfanilmetil-oxazolidina 16	117
3.2.18. Procedimento Geral para Adição Enantiosseletiva de Alquinilzinco ao Benzaldeído.....	118
3.2.19 . Procedimento Geral para Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos.....	118
3.2.20. Procedimento Geral para as Alquilações Alílicas do Acetato de 1,3-Difenil-2-Propenila com Dimetil Malonato de Sódio.....	119
3.2.21. Procedimento Geral para as Alquilações Alílicas do Acetato de 1,3-Difenil-2-Propenila com Malonato de Dimetila.....	119
3.2.22. Procedimento Geral para as Alquilações Alílicas do Acetato de 1,3-Difenil-2-Propenila com Malonato de Dimetila Realizadas em Microondas.....	120
3.2.23. Preparação do álcool alílico racêmico 105	120
3.2.24. Preparação do acetato alílico 17	121
3.2.25. Preparação do di(μ -cloro) bis(η^3 -alil) dipaládio(II), [PdCl(η^3 -C ₃ H ₅)] ₂	121
Referências Bibliográficas	123
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	133
Anexo 1	160

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Efeito da razão molar benzaldeído:dietil-zinco:(-)-DAIB sobre o rendimento de (S)-1-fenil-1-propanol a 0°C em tolueno.....	21
Tabela 2 -	Sulfetos 60a-c , 61 e dissulfetos 62a-c utilizados como catalisadores em reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído.....	27
Tabela 3 -	Sulfetos aminoálcoois quirais 65a-c e 66a-c utilizados em reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído.....	29
Tabela 4 -	Reação de Substituição Alílica Aceleradas por Microondas...	41
Tabela 5 -	Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos 2a-b , 3a-b e 4a-b	47
Tabela 6 -	Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 2a-b , 3a-b e 4a-b	49
Tabela 7 -	Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos 2a-b , 3a-b e 4a-b	52
Tabela 8 -	Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 5a , 5b , 6 , 7 , e 8	57
Tabela 9 -	Dados espectrais de IV e massa de alta resolução dos compostos 5a , 5b , 6 , 7 , e 8	59
Tabela 10 -	Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos 10 a 16	62
Tabela 11 -	Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 10 a 16	68
Tabela 12 -	Dados espectrais de IV e massa de alta resolução dos compostos 11 , 12 , 15 e 16	69
Tabela 13 -	Adição de dietilzinco a vários aldeídos na presença de 2 mol % do catalisador 4a	71
Tabela 14 -	Alquinilação do benzaldeído com fenilacetileno.....	73
Tabela 15 -	Alquinilações Assimétricas de Aldeídos Catalisadas pelo ligante quiral 4a	75

Tabela 16 -	Otimização das condições para a reação de substituição alílica catalisada por paládio.....	86
Tabela 17 -	Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença dos ligantes 5b , 6 , 7 , 8 , 12 , e 16	88
Tabela 18 -	Substituição alílica catalisada por paládio.....	94
Tabela 19 -	Otimização das condições reacionais para as alquilações alílicas aceleradas por microondas na presença do ligante 5a	97
Tabela 20 -	Alquilações assimétricas catalisadas por paládio aceleradas por microondas.....	98
Tabela 21 -	Alquilações assimétricas catalisadas por paládio aceleradas por microondas doméstico.....	100
Tabela 22 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 104 , 17 , 19	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Formas enantioméricas do terpeno carvona.....	7
Figura 2 -	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> aminoácidos.....	8
Figura 3 -	Isômeros <i>S</i> e <i>R</i> da Talidomida.....	8
Figura 4 -	Efavirenz e os enantiômeros (<i>R/S</i>)-eicos-(4 <i>E</i>)-en-1-in-3-ol....	10
Figura 5 -	Caminhos para obtenção de álcoois propargílicos quirais.....	13
Figura 6 -	Alquilação enantiosseletiva catalisada por um auxiliar prótico HX*; M = espécies metálicas; X* = ligante quiral aniônico.....	19
Figura 7 -	Modelos de estado de transição bimetálicos.....	21
Figura 8 -	Complexo dinuclear.....	22
Figura 9 -	Intermediários bicíclicos 51 – 54	23
Figura 10 -	Ciclo catalítico para a alquilação com dialquilzinco na presença de aminoálcoois.....	25
Figura 11 -	Esquema reacional do catalisador sintetizado por Gibson.....	28
Figura 12 -	Dissulfeto oxazolidínico utilizado em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.....	29
Figura 13 -	Ciclo catalítico de substituição catalisada por paládio com (a) nucleófilo mole e (b) nucleófilo duros.....	32
Figura 14 -	Alguns ligantes quirais utilizados em reações de alquilações alílicas.....	34
Figura 15 -	Arilações de Heck aceleradas por microondas.....	38
Figura 16 -	Utilização de microondas na síntese de fármacos.....	40
Figura 17 -	Mudanças possíveis na estrutura no ligante 4a	44
Figura 18 -	Análise retrossintética para a obtenção do dissulfeto oxazolidínico 4a	45
Figura 19	Cromatograma do ligante (<i>R,R</i>)- 4a	48
Figura 20	Cromatograma do padrão racêmico do ligante 4a	48

Figura 21 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 7 , em CDCl ₃ a 400 MHz..	54
Figura 22 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 7 , em CDCl ₃ a 100 MHz.	55
Figura 23 -	Espectro de RMN-2D HMQC ¹ H- ¹³ C do composto 7 , em CDCl ₃ , a 400 MHz.....	56
Figura 24 -	Análise retrossintética para a obtenção dos tioéteres 12 e 16	60
Figura 25 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 16 , em CDCl ₃ a 500 MHz	65
Figura 26 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 16 , em CDCl ₃ a 75,5 MHz.....	66
Figura 27 -	Espectro do RMN 2D-COSY (500MHz) em CDCl ₃ do composto 16	67
Figura 28 -	Cromatograma do produto de alquinilação na presença do ligante 4a	78
Figura 29 -	Cromatograma do produto de alquinilação racêmico.....	78
Figura 30 -	Mecanismo proposto para a alquinilação de aldeídos na presença do catalisador 4a	79
Figura 31 -	Cromatograma do produto majoritário (<i>S</i>)-1-fenil-1-propanol na presença do catalisador 8	83
Figura 32 -	Cromatograma do produto racêmico (<i>R/S</i>)-1-fenil-1-propanol	83
Figura 33 -	Complexo C ₂ -simétrico.....	87
Figura 34 -	Efeito do ângulo de complexação.....	89
Figura 35 -	Enantiosseletividade como resultado de efeitos eletrônicos e estéricos.....	90
Figura 36 -	Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença do catalisador 5a	92
Figura 37 -	Cromatograma do produto (<i>S</i>) da reação de substituição alílica na presença do catalisador 16	93
Figura 38 -	Cromatograma da mistura racêmica (<i>R/S</i>) da reação de substituição alílica.....	93

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

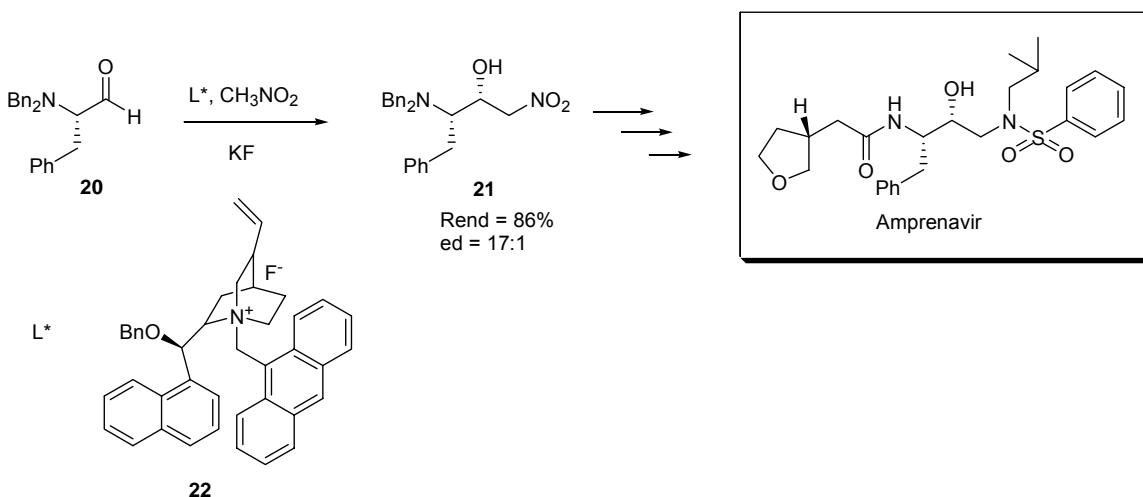
Ac ₂ O	Anidrido Acético
BSA	N,O-bis(trimetilsilil)acetamida
DAIB	(-)-3-exo-dimetilamino-isoborneol
DMAP	4-dimetilaminopiridina
ee	excesso enantiomérico
L	ligante
Nu	nucleófilo
OTf	Triflato (trifluormetano sulfonato)
TsOH	ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico
[α]	rotação óptica
<i>J</i>	constante de acoplamento (Hz)
δ	deslocamento químico

Introdução e Objetivos

A quiralidade é um dos maiores fenômenos 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 todos 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, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a catálise assimétrica, utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, oferece uma ferramenta geral, altamente potente.¹

Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico para as indústrias. Atualmente, elas procuram por catalisadores baratos e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com boa seletividade. Um exemplo pode ser observado na síntese do Amprenavir (Angenerase[®]), que é uma das recentes drogas utilizadas como inibidores de proteases, desenvolvida para auxiliar no tratamento de pacientes com HIV.²



Esquema 1.

¹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer. Berlin, **1989** p. 115.

² Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203.

Na síntese do Amprenavir, é utilizado um sal quaternário de amônio **22**, como catalisador quiral, para a adição enantiosseletiva de nitrometano ao *L*-Fenilalaninal, com uma alta relação diastereoisomérica, conforme pode ser observado no Esquema 1.³

Nos últimos anos, um número considerável de reações enantiosseletivas tem sido desenvolvido. Dentre elas, podemos destacar as reações de alquilação de compostos carbonílicos e as reações de substituição alílica, catalisadas por paládio.

Partindo-se da idéia geral de se obter ligantes ou catalisadores quirais de baixo custo, facilmente preparados e em poucas etapas sintéticas, pensou-se, imediatamente, na utilização de *L*-aminoácidos como materiais de partida, por serem obtidos de fontes naturais e facilmente acessíveis comercialmente.

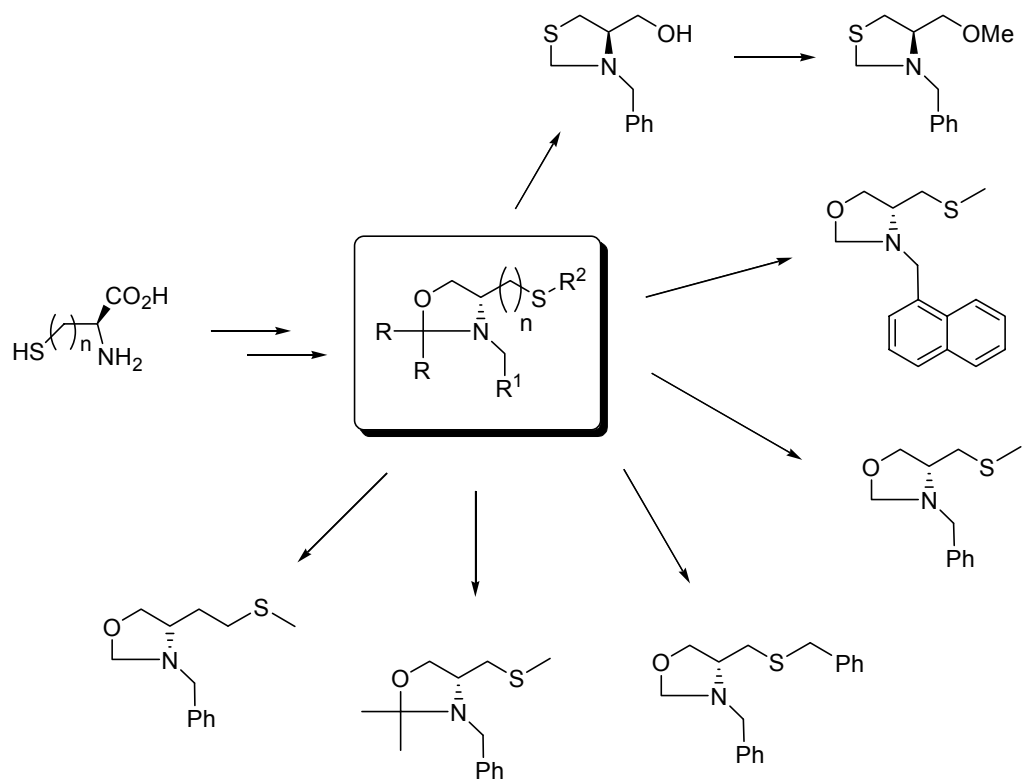
Os aminoácidos são facilmente reduzidos até aminoálcoois, e estes, por sua vez, são compostos de elevado potencial sintético, sendo que, devido à sua capacidade de quelação com metais, possuem larga utilização catalítica.

Baseado nesse fato, planejou-se para o nosso Doutorado a síntese de novos ligantes quirais, de fácil obtenção, a partir da *L*-Cisteína e *L*-Metionina. Além disto, estes catalisadores deveriam apresentar uma diversidade estrutural bastante grande, o que é muito importante na sistemática de otimização da estrutura do catalisador/atividade catalítica (Esquema 2).

O dissulfeto oxazolidínico **4a** já havia sido por nós estudado recentemente, em reações catalíticas de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.⁴ Neste tipo de reação, ele atuou como catalisador, fornecendo os álcoois secundários quirais, com excessos enantioméricos superiores a 99% em alguns casos. Esse ligante serviu, agora, como modelo básico para a nossa proposição.

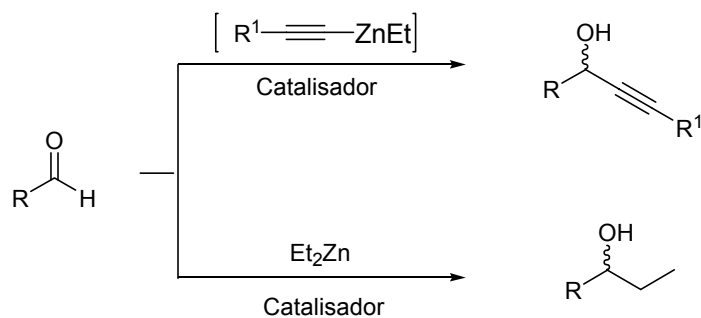
³ Kim, E. E.; Baker, C. T.; Dwyer, M. D.; Murcko, M. A.; Rao, B. G.; Tung, R. D.; Navia, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181.

⁴ (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**, *51*, 3291.



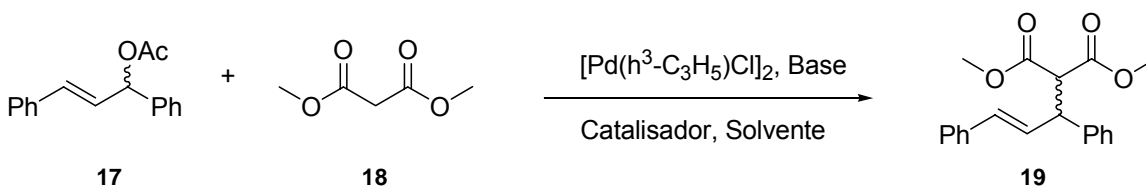
Esquema 2.

Planejou-se, na seqüência, testar o potencial de indução assimétrica dos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos obtidos, em reações de adição direta de alquinilzinco e de dietilzinco em aldeídos, para a obtenção de álcoois secundários quirais. (Esquema 3)



Esquema 3

Planejou-se, também, testar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos ligantes heterobidentados em reações de substituição alílica, catalisadas por paládio, que é uma das mais importantes reações para a formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo⁵ de maneira enantiosseletiva, conforme o Esquema 4. Este tipo de reação seria realizada em condições normais, bem como em microondas.



Esquema 4.

De modo a situar o leitor, esta tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1, faremos uma breve revisão sobre alquilação enantiosseletiva envolvendo reagentes organometálicos, abordando, dentre outras coisas, a importância e a obtenção de álcoois propargílicos opticamente ativos. Ainda neste capítulo, faremos uma revisão sobre a utilização de organocalcogenetos quirais como catalisadores em reações de adição de dietil zinco a aldeídos, assim como a aplicação destes em reações de alquilação alílica catalisadas por paládio; no Capítulo 2, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho; no Capítulo 3, descreveremos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, estarão relacionados alguns espectros selecionados.

⁵ (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.; Steihagen, 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.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

A grande maioria dos compostos que ocorrem na natureza são opticamente ativos, porque os organismos vivos tendem a produzir somente um isômero simples 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 espacial simples afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações para o corpo humano.

Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis à diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 1). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.⁶



Figura 1. Formas enantioméricas do terpeno carvona.

Os α -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros (*L*) de leucina, fenil-alanina, tirosina e triptofano tem sabor amargo, enquanto seus correspondentes isômeros (*D*) são doces.⁷

⁶ (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9^o ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russel, G. F.; Hills, J. I. *Science*, **1971**, 172, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, 172, 1044.

⁷ Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, 21, 692.



Figura 2. Isômeros *L* e *D* aminoácidos.

Isômeros ópticos podem apresentar também diferenças de toxicidade. Tomemos por exemplo a talidomida (Figura 3). 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 mal-formações congênitas.⁸ A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (*S*).⁹

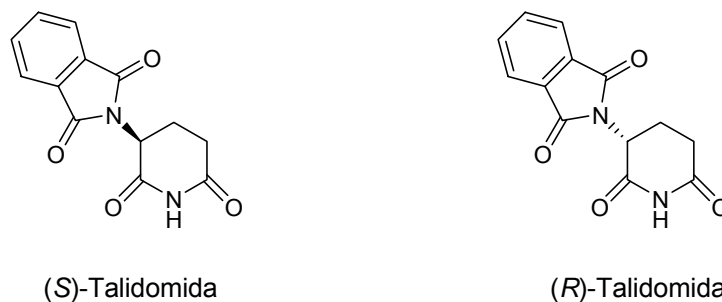


Figura 3. Isômeros *S* e *R* da Talidomida.

Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas, 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.

⁸ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

⁹ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

1.1 – OBTENÇÃO DE ÁLCOOIS PROPARGÍLICOS QUIRAIS

Os álcoois propargílicos opticamente ativos se constituem em uma classe de blocos sintéticos versáteis e bastante úteis em síntese assimétrica, uma vez que eles podem ser utilizados em diversas áreas, incluindo a síntese de produtos naturais, farmacêuticos e macromoléculas.¹⁰ A presença de uma ligação tripla nesses compostos leva a uma variedade de opções para uma posterior elaboração sintética. Neste contexto, os álcoois propargílicos podem ser transformados em seus correspondentes álcoois alílicos *cis* ou *trans*, através de uma variedade de métodos semireduativos.¹¹ Além disso, a vasta química de compostos organometálicos, que pode ser aplicada a compostos contendo ligações triplas, comprova a versatilidade dos álcoois propargílicos.¹²

Por outro lado, também podemos encontrar compostos biologicamente ativos que possuem, em sua estrutura, o bloco sintético propargílico quiral. O Efavirenz (DMP-266) **23**, um potente inibidor da transcriptase reversa no HIV,¹³ e também os enantiômeros (*S*)-eicos-(4*E*)-en-1-in-3-ol **24** e (*R*)-eicos-(4*E*)-en-1-in-3-ol **25**, isolados da esponja marinha *Cribrochalina vasculum*, (Figura 4) que mostraram atividade citotóxica em células de pele com tumores cancerígenos e também em células cancerosas de ovário humano,¹⁴ são apenas alguns exemplos de compostos biologicamente ativos, que possuem em sua estrutura esse grupamento. O Efavirenz **23** apresentou excelentes resultados no tratamento de HIV quando usado em conjunto com outros medicamentos, na forma de coquetéis, tendo sido recentemente aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, para o tratamento da AIDS.¹³

¹⁰ (a) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, J. P. Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467. (b) Trost, B. M.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131. (c) Tan, L.; Chen, C. Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 711.

¹¹ M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Halsted Press, New York, **1984**, pp. 43.

¹² (a) Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964. (b) *Modern Acetylen Chemistry*, Eds. P. J. Stang and F. Diederich VCH, Weinheim, **1995**.

¹³ Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carrol, S. S.; Pettibone, D. J.; O'Brien, J. A.; Ball, R. G.; Balani, S. K.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Schleif, W. A.; Sardana, V. V.; Long, W. J.; Byrnes, V. W.; Emini, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602.

¹⁴ Krause, N.; Gerald, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186.

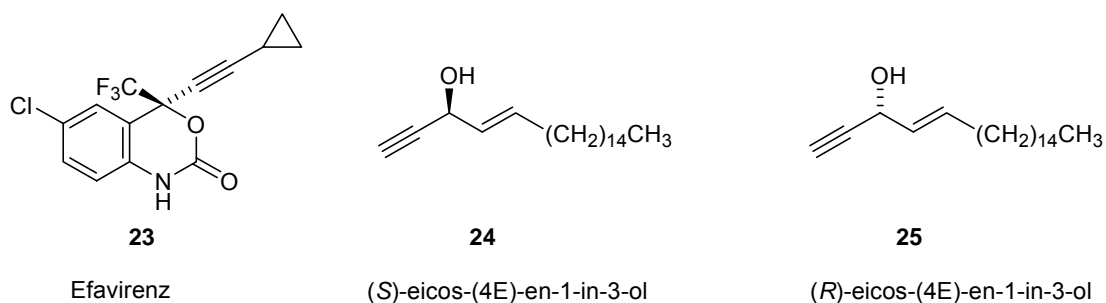
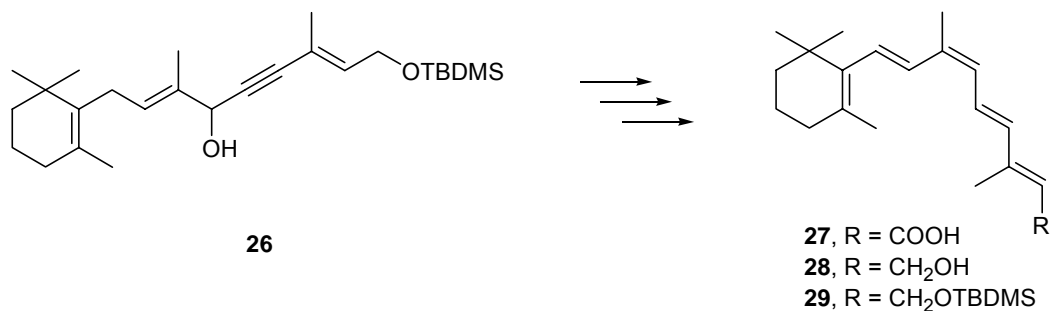


Figura 4. Efavirenz e os enantiômeros (*R/S*)-eicos-(4*E*)-en-1-in-3-ol.

Os álcoois propargílicos são também utilizados como materiais de partida para a síntese de diferentes compostos com atividade biológica comprovada. Lera e colaboradores descreveram, em 1998,¹⁵ a síntese estereosseletiva de derivados do ácido 9-*cis*-retinóico **27** a partir do álcool propargílico **26** (Esquema 5). O ácido 9-*cis*-retinóico é um ligante para vários receptores nucleares de proteínas.¹⁶



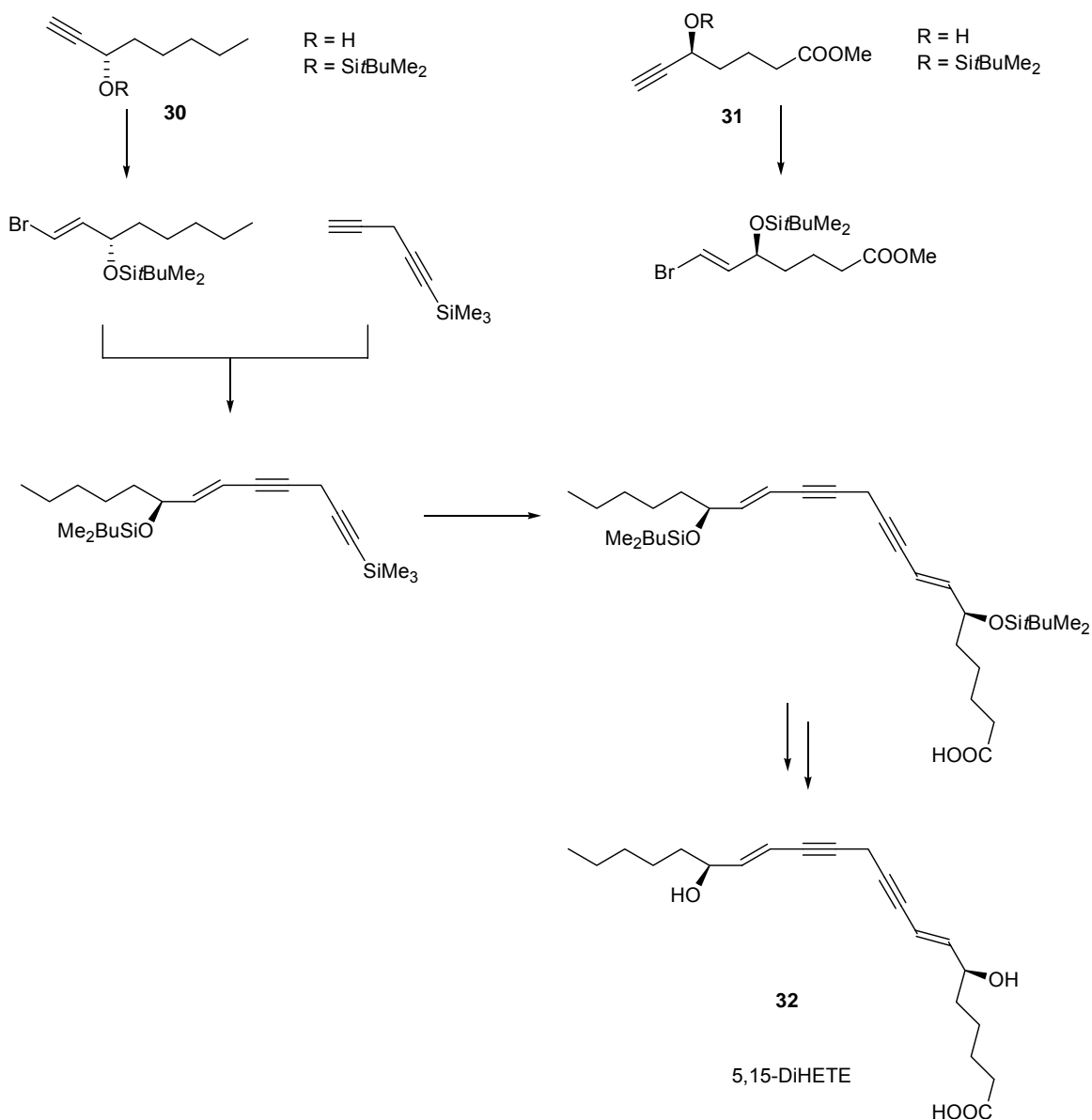
Esquema 5

Em 1984, Nicolaou e Webber¹⁷ descreveram a síntese do Ácido 5(*S*)-15(*S*)-dihidroxi-6,13-*trans*-8,11-*cis*-eicosatetraenóico (5,15-DiHETE) **32**, um importante metabólito do ácido araquidônico (Esquema 6).

¹⁵ Lera, A. R.; Castro, A.; Torrado, A.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4575.

¹⁶ (a) Evans, R. M. *Science* **1988**, 240, 889. (b) Mangelsdorf, D. A.; Evans, R. M. *Cell* **1995**, 83, 841. (c) Rosen, J.; Day, A.; Jones, T. K.; Jones, E. T. T.; Nadzan, A. M.; Stein, R. B. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4855. (d) Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 529.

¹⁷ Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5734.



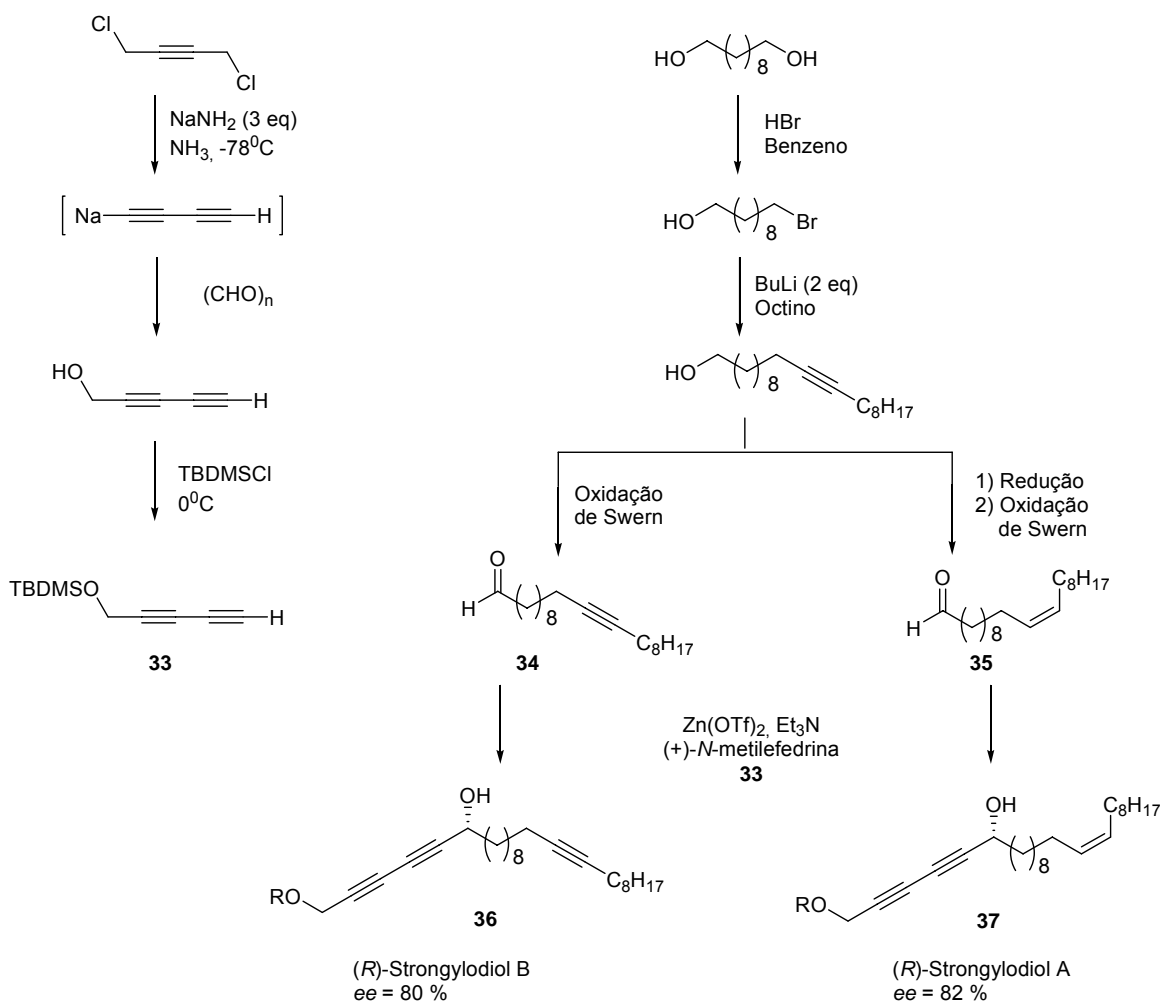
Esquema 6

Este composto possui atividade quimiotácita para leucócitos polimorfonucleares em humanos, comparável àquela do leucotrieno B₄ (LTB₄).¹⁸ Para a síntese total do 5,15-DiHETE **32**, os autores partiram dos precursores

¹⁸ (a) Borgeat, P.; Samuelsson, B. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 2643. (b) Nicolaou, K. C.; Zipkin, R. E.; Dolle, R. E.; Harris, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3548.

propargílicos **30** e **31**, enantiomericamente enriquecidos, chegando, após várias etapas sintéticas, no composto esperado.

Recentemente, Carreira¹⁹ e colaboradores publicaram a síntese dos álcoois propargílicos, (*R*)-Strongylodiols A (**36**) e B (**37**) (Esquema 7).



Esquema 7.

Estes compostos foram isolados pela primeira vez, por Van Soest e colaboradores em 2000, de esponjas marinhas do gênero *Strongylophora*. Estes álcoois provavelmente possuem atividade contra células cancerígenas do tipo DLD-1 e MOLT-4, uma vez que compostos acetilênicos, com estruturas

¹⁹ Reber, S.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6813.

semelhantes, isolados de outras esponjas marinhas também possuem atividades biológicas interessantes. A etapa-chave desta síntese é a adição enantiosseletiva do acetileno **33** aos aldeídos **34** e **35**, catalisada pela *N*-metilefedrina, levando aos produtos com excessos enantioméricos satisfatórios.

Os álcoois propargílicos podem ser preparados por diferentes metodologias. Podemos dividir estas metodologias em 4 caminhos gerais (Figura 5): adição de reagentes alquínil-metálicos a aldeídos (caminho 1);²⁰ adição de reagentes organometálicos a alquínil-aldeídos (caminho 2);²¹ redução de alquínil-cetonas (caminho 3);²² e oxidação de alquinos não funcionalizados a álcoois propargílicos (caminho 4).

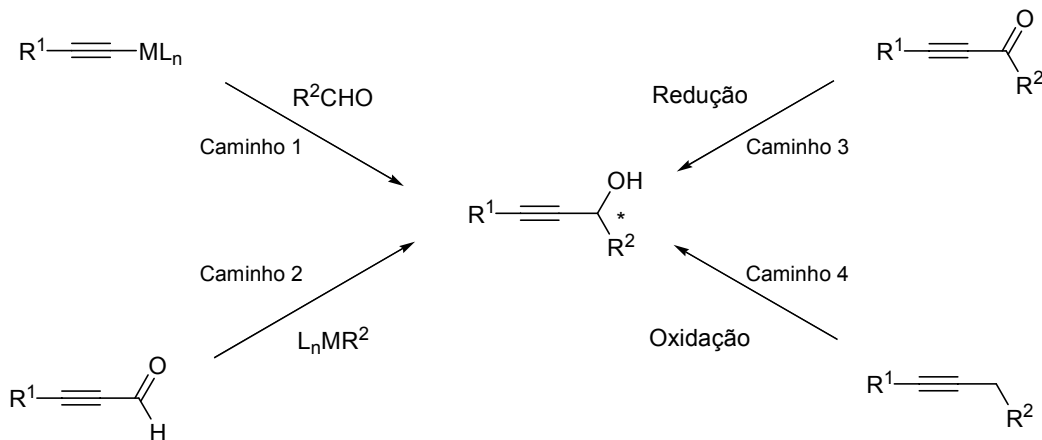


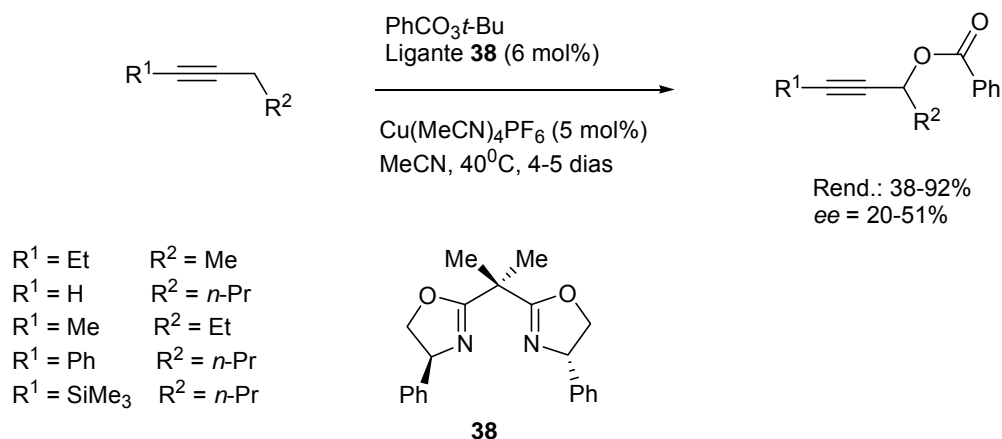
Figura 5: Caminhos para obtenção de álcoois propargílicos quirais.

²⁰ (a) Mukaiyama, T.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1980**, 255. (b) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1901. (c) Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151. (d) Soai, K.; Niwa, Seiji *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. (e) Frantz D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 373. (f) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9873.

²¹ (a) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 937. (b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473. (c) Oguni, N.; Satoh, N.; Fujii, H. *Synlett* **1995**, 1043. (d) Lütjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2675.

²² (a) Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8339. (b) Cohen, N.; Lopresti, R. J.; Neukon, C.; Saucy, C. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 582. (c) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717. (d) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1371. (e) Ramachandran, P. V.; Theodorovic, A. V.; Rangaiashenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2379. (f) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, T.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9021. (g) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938. (h) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738.

Esse último método foi desenvolvido, mais recentemente, por Clark e outros²³ (Esquema 8), utilizando perbenzoato de *t*-butila como agente oxidante, na presença de complexos de cobre-bis-oxazolidina quirais **38** como catalisadores. Os autores obtiveram rendimentos de moderados a bons (38-92%), dependendo do alquino utilizado. Entretanto, os excessos enantioméricos foram baixos (20-51%), sendo necessários maiores estudos para que o método seja viabilizado.



Esquema 8.

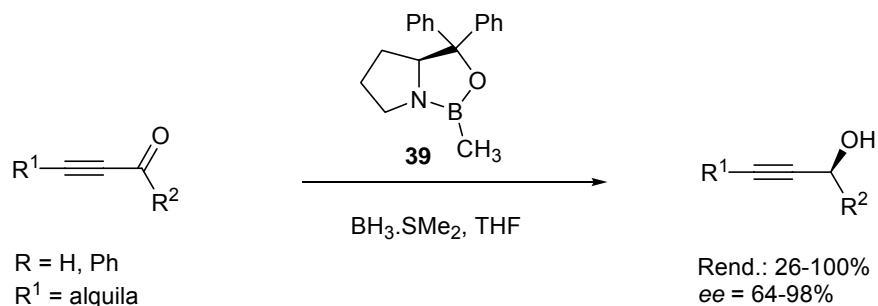
Outra metodologia de obtenção de álcoois propargílicos quirais consiste na redução assimétrica de cetonas α,β -acetilênicas. Diferentes agentes redutores podem ser utilizados para esse objetivo, como hidretos metálicos quiralmente modificados,²² transferência de hidrogênio na presença de catalisadores metálicos quirais,^{22h} boranas quirais,²⁴ ou hidroboração assimétrica catalítica com oxazaborolidinas quirais.^{22b, 25} Na hidroboração assimétrica com oxazaborolidinas quirais, podemos destacar o trabalho de Parker e Ledebor.^{25b} Esses autores efetuaram a redução de alquinil-cetonas conjugadas com um complexo de borana-dimetilsulfeto, na presença da oxazaborolidina **39** (derivado

²³ Clark, J. S.; Tolhurst, K. F.; Taylor, M.; Swallow, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4913.

²⁴ Midland, M. M.; Kazubski, A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2814.

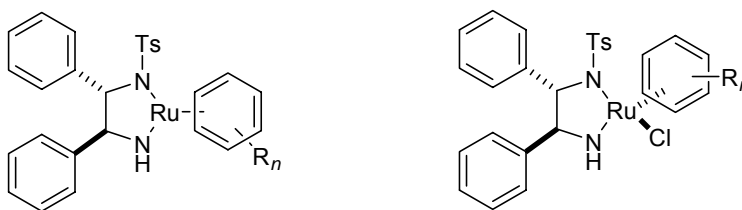
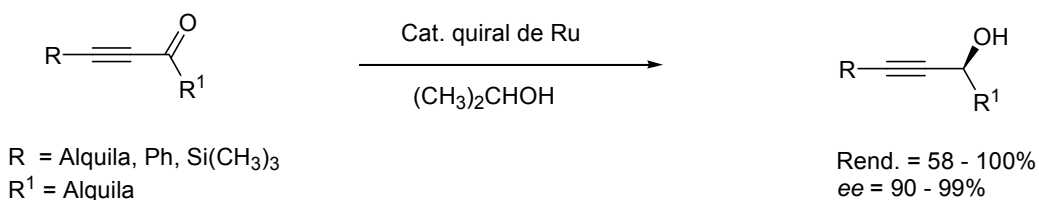
²⁵ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153. (b) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214.

do α,α -difenil-prolinol), levando aos álcoois propargílicos em uma reação enantiosseletiva, relativamente rápida e à baixa temperatura (Esquema 9).



Esquema 9.

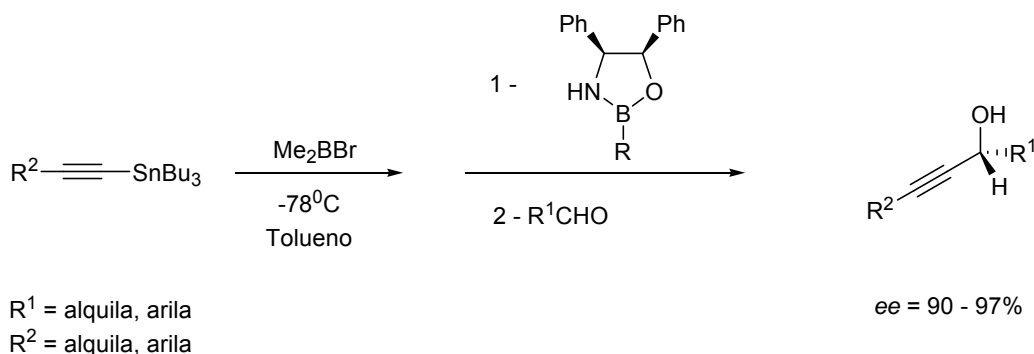
Em relação à utilização de catalisadores metálicos, Noyori e colaboradores^{22h} descreveram a redução de cetonas acetilênicas por transferência de hidrogênio, utilizando catalisadores quirais de Ru(II) e 2-propanol como reagente de transferência. Através dessa metodologia, foram obtidos excelentes excessos enantioméricos, chegando inclusive, em alguns casos, a mais de 99% (Esquema 10).



Catalisadores quirais de Ru

Esquema 10

A alquinição de aldeídos tem sido realizada por diferentes metodologias. Em um dos primeiros exemplos, Corey e colaboradores^{20c} descreveram a utilização de oxazaborolidinas quirais como catalisadores para a adição enantiosseletiva de alqunilboranas a aldeídos (Esquema 11). Essa reação ocorre de maneira análoga à redução assimétrica de cetonas com borana ou catecolborana, catalisada por oxazaborolidinas derivadas da prolina.²⁶



Esquema 11.

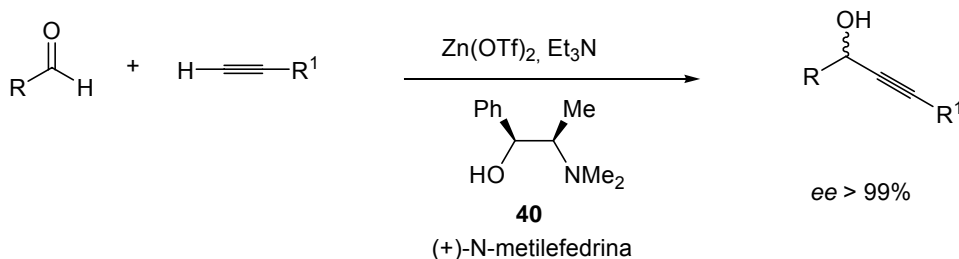
Nos últimos anos, a alquinição enantiosseletiva de aldeídos por compostos organometálicos, em combinação com modificadores quirais, tem recebido uma considerável atenção. Dentre os ligantes quirais utilizados neste tipo de reação, podemos destacar, principalmente, os aminoálcoois.²⁷ Carreira e colaboradores^{20e, 28} descreveram a utilização da *N*-metil efedrina **40** como ligante quiral nas reações de adição de alqunilzinco a aldeídos, levando aos álcoois propargílicos quirais em bons rendimentos e excessos enantioméricos

²⁶ Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906.

²⁷ (a) Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2147. (b) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451. (c) Li, M.; Zhu, X.; Yuan, K.; Cao, B.; Hou, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219. (d) Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun.* **2002**, 1524.

²⁸ (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806. (b) Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 5233. (c) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687. (d) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605.

excelentes (Esquema 12). Outro ligante, muito empregado neste tipo de reação e que também se mostrou muito eficiente, é o binol e seus derivados.²⁹



Esquema 12.

Porém, ao contrário dos aminoálcoois, que já provaram a sua eficiência nas reações de adição enantiosseletiva de alquinilzinco a aldeídos, os catalisadores heterobidentados, contendo enxofre, ainda não tiveram o seu potencial catalítico e de indução de assimetria testado frente a esta reação.

1.2 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS COM REAGENTES ORGANOMETÁLICOS

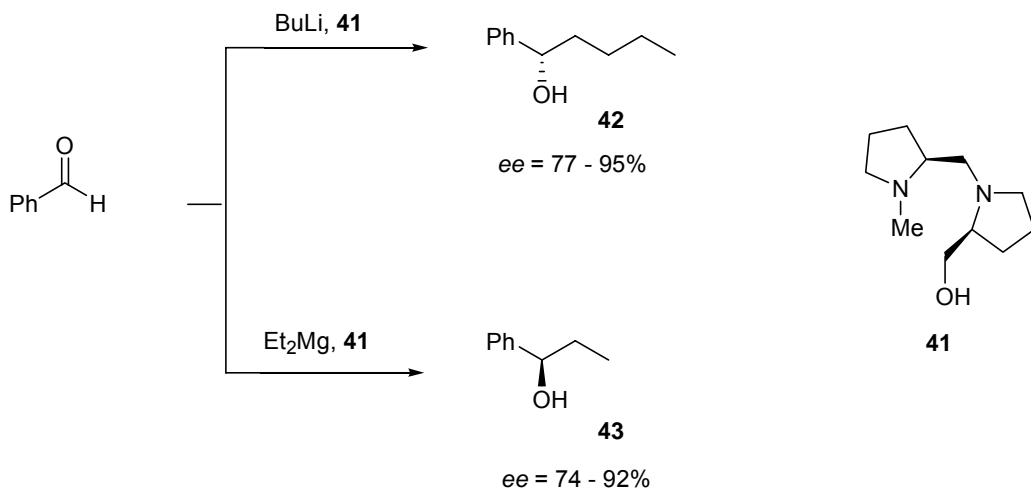
A adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos fornece álcoois secundários opticamente ativos. Esta reação é uma das mais importantes e fundamentais reações assimétricas. Os álcoois secundários opticamente ativos são componentes de muitos compostos, de ocorrência natural e biologicamente ativos. Eles são, também, importantes como intermediários sintéticos de vários grupos funcionais, como, por exemplo, haletos, aminas e ésteres quirais.

Os dois principais métodos para a síntese enantiosseletiva de álcoois secundários opticamente ativos são a alquilação enantiosseletiva de aldeídos e

²⁹ (a) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855. (b) Xu, M.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555. (c) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4131. (d) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636.

a redução enantiosseletiva de cetonas.³⁰ A primeira reação pode realizar, ao mesmo tempo, a formação de álcoois opticamente ativos e a construção do esqueleto carbônico do álcool (formação de ligação carbono-carbono).

Somente no final da década de 70, foi conseguida uma enantiosseletividade superior a 90% nessa reação. Mukaiyama e colaboradores descreveram a adição altamente enantiosseletiva de um alquilítio e um dialquilmagnésio a aldeídos, na presença do sal de lítio do diaminoálcool quiral **41**, derivado da (*S*)-prolina (Esquema 13).³¹ (*S*)-1-Fenil-pentanol **42** e (*R*)-1-Fenil propanol **43** foram obtidos com 95 e 92% de ee, respectivamente, a partir da adição de butil lítio e dietilmagnésio ao benzaldeído. A principal desvantagem destes métodos é que eles requerem, no mínimo, uma quantidade estequiométrica do ligante quiral para uma alta enantiosseleção, uma vez que estes reagentes organometálicos reagem com aldeídos, mesmo sem a presença de ligantes, fornecendo os álcoois racêmicos.



Esquema 13.

³⁰ Solladie, G. *Asymmetric Synthesis*, Ed. Morrison, J. D., Academic Press; New York, **1983**, Vol 2A, cap. 6.

³¹ (a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219. (b) Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491. (c) Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 601. (d) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455.

A reatividade de compostos organometálicos é profundamente afetada por heteroátomos auxiliares, neutros ou aniônicos. Em certos casos, a adição de um auxiliar quiral pode aumentar a reatividade, e ao mesmo tempo, controlar a estereoquímica do produto de maneira absoluta. O ideal para uma adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos seria o uso de quantidades catalíticas de um ligante quiral. A Figura 6 apresenta um caminho possível para a obtenção da molécula-alvo, em que a adição do dialquilmetal R_2M a um substrato carbonílico pró-quiral é efetuada com uma quantidade catalítica de um auxiliar quiral prótico, HX^* . Obviamente, os compostos organometálicos não são monômeros simples, como formulado, mas usualmente existem como agregados ou em formas associadas com outras moléculas.³²

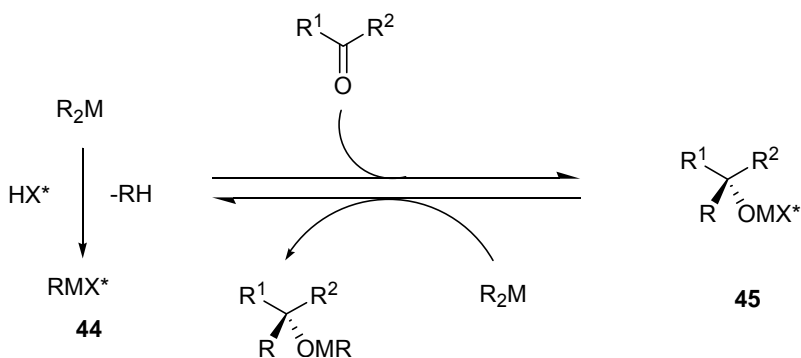


Figura 6: Alquilação enantiosseletiva catalisada por um auxiliar prótico HX^* ; M = espécies metálicas; X^* = ligante quiral aniônico.

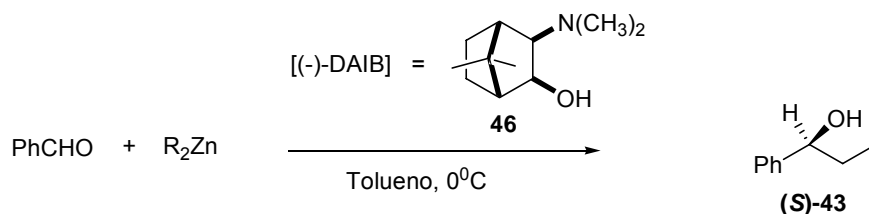
Conforme a Figura 6, para se obter um alto grau de enantiosseleção, o ligante quiral aniônico X^* deve possuir uma estrutura tridimensional adequada, que diferencie claramente os estados de transição diastereoisoméricos na etapa de transferência do grupo alquila $44 \rightarrow 45$. Adicionalmente, várias condições cinéticas devem ser satisfeitas para ocorrer a indução assimétrica catalítica. Primeiro, a velocidade de alquilação do reagente organometálico, modificado

³² Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624.

pelo ligante quiral **44**, deve ser substancialmente superior à da reação do reagente aquiral original R_2M . Segundo, o ligante X^* deve ser facilmente liberado do alcóxido metálico **45** para se estabelecer o ciclo catalítico. Estas são condições-chave para se obter uma alta eficiência na conversão e, ao mesmo tempo, um excelente excesso quiral. Estas considerações também se aplicam a reações usando modificadores apróticos.

1.2.1 – MODELOS DE ESTADOS DE TRANSIÇÃO DA ALQUILAÇÃO DE ALDEÍDOS

Em 1986, Noyori publicou uma alquilação altamente enantiosseletiva,³³ catalisada por (-)-3-*exo*-(dimetil-amino)-isoborneol [(-)-DAIB, **46**], um β -dialquil-aminoálcool derivado da cânfora, estericamente impedido (Esquema 14). Na presença de 2 mol% de (-)-DAIB, por exemplo, a reação do benzaldeído com dietilzinco ocorre rapidamente em tolueno a 0°C e, após 6h, o álcool (S)-**43** é obtido em 98% de ee, com 97% de rendimento.



Esquema 14.

É merecedor de observação que a estequiometria entre aldeído, dialquilzinco e o auxiliar quiral tem marcados efeitos sobre a reatividade.^{33a} Por exemplo, a reação de benzaldeído e dietilzinco não ocorre em tolueno a 0°C sem DAIB e, notavelmente, não ocorre alquilação com uma quantidade equimolar de DAIB (Tabela 1). Ao contrário, uma quantidade catalítica de DAIB

³³ (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6029.

promove alquilação rápida. Em outras palavras, um complexo formado a partir de quantidades equimolares de dialquilzinco e DAIB, por eliminação de um alcano, não pode alquilar o benzaldeído, apesar da presença de uma ligação alquil-Zn . Não obstante, catalisa a alquilação com dialquilzinco presente em excesso. Este fenômeno indica, claramente, que dois átomos de Zn por aldeído são responsáveis pela reação de transferência do grupamento alquila.

Tabela 1: Efeito da razão molar benzaldeído:dietil-zinco:(-)-DAIB sobre o rendimento de (S)-1-fenil-1-propanol a 0°C em tolueno.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	Razão		(S)-1-fenil-propanol	
	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$	(-)-DAIB	Rend. (%)	ee (%)
1	1	0	0	-
1	1	1	1	0
1	2	2	0	-
1	2	1	88	98
2	2	1	49	96
100	50	1	48	98
50	50	1	97	98

O mecanismo exato da transferência de grupamentos alquila de espécies organometálicas a compostos carbonílicos ainda necessita de uma melhor elucidação. Todavia, vários modelos de estado de transição bimetálicos, tais como **47-49**, poderiam explicar como a alquilação altamente enantiosseletiva gera um composto de configuração S (Figura 7).

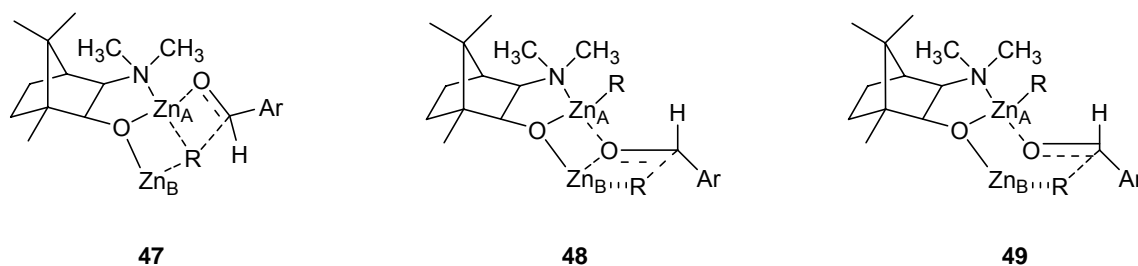


Figura 7. Modelos de estado de transição bimetálicos.

O primeiro é o estado de transição bicíclico **47**.³⁴ A reação ocorre a partir do complexo misto ligante-zinco binuclear **50**, em que a estrutura do DAIB é simplificada (Figura 8). Um número de isômeros de posição e estereoisômeros são possíveis para o complexo dinuclear formador do produto, mas a estrutura formulada **50** é adequada, a partir de uma base eletrônica para a promoção da transferência do grupamento alquila. Indo do estado fundamental ao estado de transição, a eletrofilicidade do aldeído e a nucleofilicidade do grupamento alquila devem ser aumentadas.

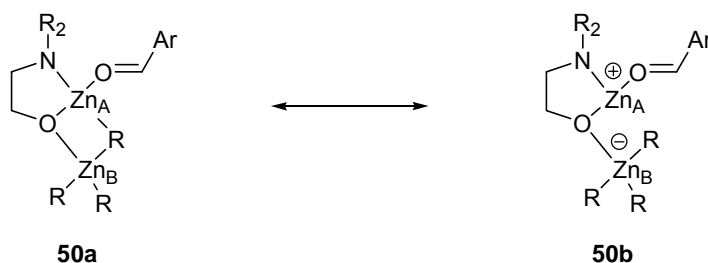


Figura 8. Complexo dinuclear.

Como pode ser visto a partir da estrutura limitante polar **50b**, esse requisito eletrônico é efetivamente satisfeito por esta concentração molecular. O Zn_A , quelado com DAIB, mais ácido, acomoda o substrato aldeídico, aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono; o grupamento alquila, em ponte, preferencialmente às alquilas terminais, atua como grupo migrador. Apesar da densidade eletrônica dos grupamentos R em ponte no estado fundamental ser levemente menor do que do grupamento R terminal, a ligação $Zn-R_{\text{ponte}}$ é mais polarizável do que a ligação $Zn-R_{\text{terminal}}$.

O estado de transição bicíclico **48** pode dar uma explicação alternativa para a estequiometria e estereoquímica da reação com organozinco.³⁵ Um mecanismo semelhante envolvendo a transferência de um grupamento R, localizado terminalmente, ao carbono carbonílico, eletrofilicamente ativado, em

³⁴ Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.

³⁵ Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140.

ponte,³⁶ foi primeiro sugerido por Mole e colaboradores para a reação de trimetil-alumínio e benzofenona.³⁷ A estrutura bimetálica **49**, postulada por Corey e Hannon,³⁸ está também de acordo com os resultados experimentais.

O modelo de estado de transição bicíclico do tipo **47** prediz, corretamente, a configuração absoluta dos produtos. A direção geral da indução assimétrica é controlada, primariamente, pela quiralidade dos intermediários bicíclicos estereodeterminantes, **51** e **52** (Figura 9).³⁹

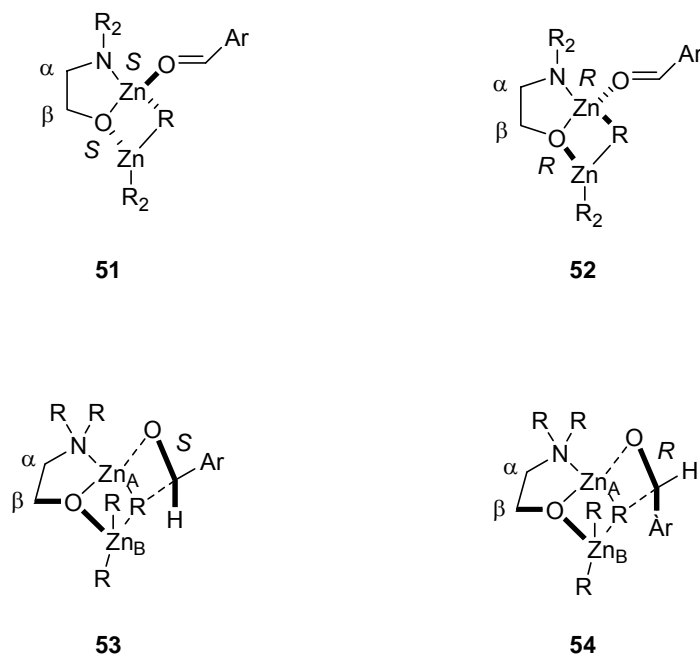


Figura 9. Intermediários bicíclicos **51** – **54**.

O alcóxido de zinco de configuração *S* é derivado de **51**, o qual possui os átomos em ponte (*S*)-Zn e (*S*)-O, enquanto o alcóxido *R* é obtido a partir do enantiômero (*R*)-Zn e (*R*)-O, **52**. Como ilustrado pelas estruturas de transição diastereoisoméricas **53** e **54**, formadas a partir de **52**, a inclinação

³⁶ Jens, K.; Kopf, I.; Lorenzen, N. P.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1201.

³⁷ (a) Jeffery, E. A.; Mole, T.; Saunders, J. K. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 649. (b) Jeffery, E. A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 715. (c) Matteson, D. S. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1969**, 263.

³⁸ Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233.

³⁹ Kitamura, M.; Okada, R.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6029.

estereoquímica é dada por uma repulsão não-ligante entre os substituintes carbonílicos, Ar e H, e um grupamento R terminal ligado ao Zn_B. A geometria **53**, geradora do isômero (S), é obviamente preferível ao estado de transição **54**, formador do isômero R. A configuração α -S ou β -R mostra uma preferência por **51**, enquanto **54** é estabilizado pela configuração α -R ou β -S do auxiliar. (Figura 9).

Com base em estudos de RMN ¹H, análise de Raios-X de monocristais, determinação do peso molecular de certos intermediários-chave, medidas cinéticas, entre outras técnicas, Noyori postulou o ciclo catalítico, apresentado na Figura 10, para a alquilação de aldeídos por dialquilzinco, na presença de aminoálcoois.³⁴ Os compostos **55** - **58** estão em equilíbrio dinâmico. Além disso, os compostos alquilzinco sofrem, facilmente, interconversão a muitos outros isômeros estruturais por processos intra ou intermoleculares: somente espécies com uma contribuição significativa na reação estão formulados no esquema. O estudo estrutural tem sido feito, usando-se, principalmente, dimetilzinco, porque os intermediários metilzinco são mais fáceis de monitorar do que os outros análogos alquílicos.

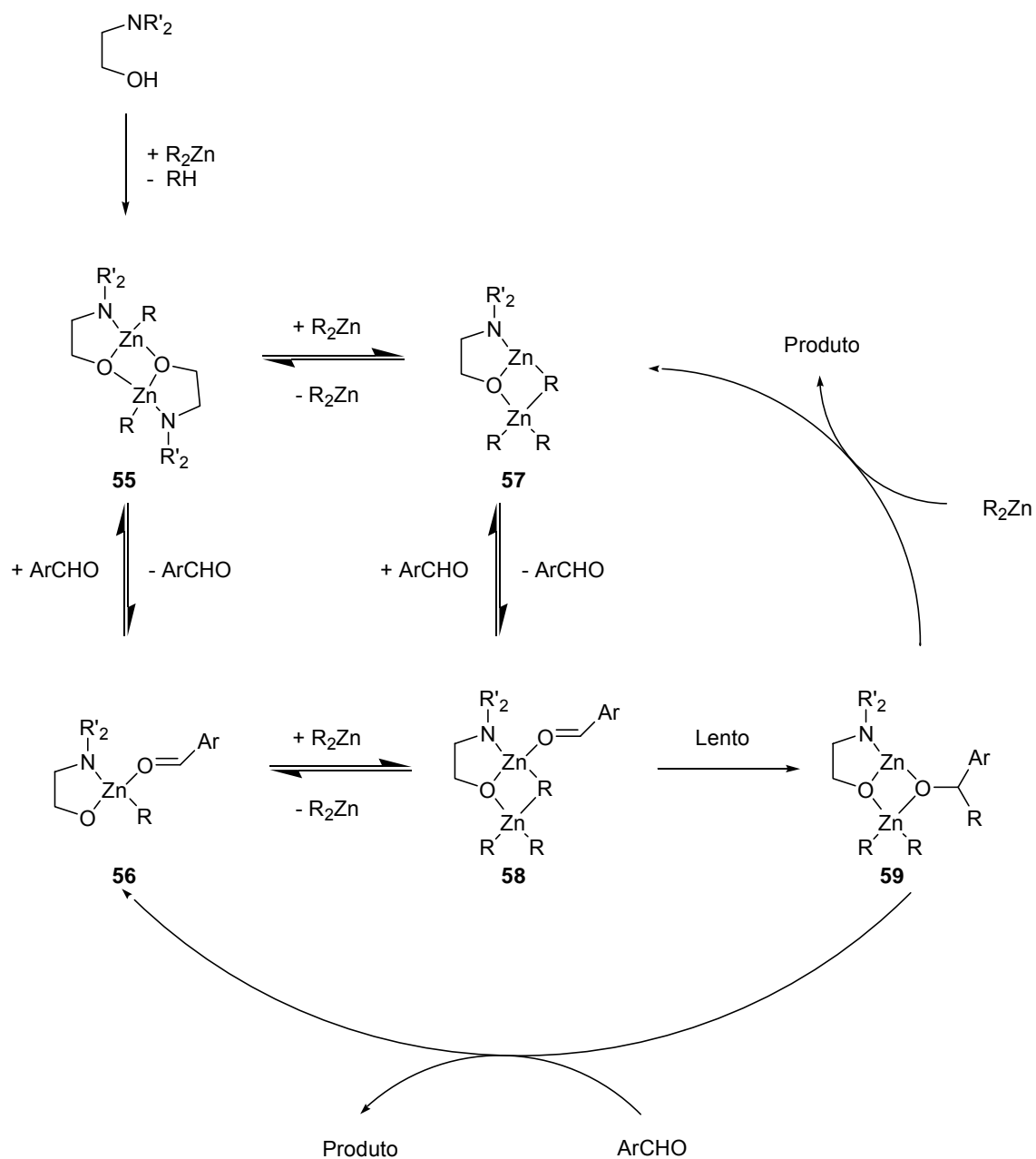


Figura 10: Ciclo catalítico para a alquilação com dialquilzinco na presença de aminoálcoois.

1.2.2 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS COM COMPOSTOS DIORGANOZINCO UTILIZANDO ORGANOSSULFETOS QUIRAIS COMO CATALISADORES

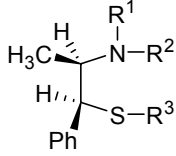
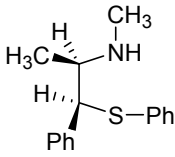
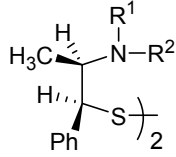
Os primeiros experimentos de adição enantiosseletiva de compostos diorganozinco a aldeídos realizados foram conduzidos, utilizando-se β -aminoálcoois como catalisadores. A partir de 1994, começaram a ser desenvolvidos novos catalisadores, contendo átomos de enxofre para a reação de adição de dietilzinco a aldeídos.⁴⁰ Observou-se que, quando esses compostos foram utilizados como catalisadores, os excessos enantioméricos, muitas vezes, eram superiores àqueles obtidos com os correspondentes β -aminoálcoois.

O trabalho pioneiro de Kellogg, em 1994, descreveu a síntese de uma série de sulfetos e dissulfetos quirais **60a-c**, **61** e **62a-c** (Tabela 2) derivados da efedrina.⁴¹ Esses compostos foram aplicados como catalisadores em reações de adição de dietilzinco a aldeídos. Observou-se que os sulfetos **61** e **62a-c** catalisaram as reações, mas não induziram quiralidade. Quando os catalisadores **62a-c** foram utilizados, obteve-se o álcool com excessos enantioméricos entre 86 e 90%. Os autores atribuíram esses bons resultados à presença da ligação enxofre-enxofre nos catalisadores e acreditam que a clivagem desta ligação leva a uma maior reatividade do tiolato e, por consequência, a uma maior indução de quiralidade.

⁴⁰ Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 31.

⁴¹ (a) Fulton, D. A.; Gibson, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2019. (b) Trentmann, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2033. (c) Kossenjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodrigues-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4123. (d) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Janssen, M. D.; Boersma, J.; Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6521. (e) Kang, J.; Lee, J. W.; Kim, J. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2009.

Tabela 2: Sulfetos **60a-c**, **61** e dissulfetos **62a-c** utilizados como catalisadores em reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído.

Organocalcogenetos Quirais	Faixa de rend. (%)	ee (%)																
 <p style="text-align: center;">60</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R¹</th> <th>R²</th> <th>R³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a</td> <td>CH₃</td> <td>H</td> <td>Ph</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>CPh₃</td> <td>H</td> <td>Ph</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> <td>Ph</td> </tr> </tbody> </table>		R ¹	R ²	R ³	a	CH ₃	H	Ph	b	CPh ₃	H	Ph	c	CH ₃	CH ₃	Ph	0-43	a - 0 b - 0 c - 0
	R ¹	R ²	R ³															
a	CH ₃	H	Ph															
b	CPh ₃	H	Ph															
c	CH ₃	CH ₃	Ph															
 <p style="text-align: center;">61</p>	34	0																
 <p style="text-align: center;">62</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R¹</th> <th>R²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>CH₃</td> <td>CH(CH₃)₂</td> </tr> </tbody> </table>		R ¹	R ²	a	CH ₃	CH ₃	b	CH ₃	CH ₃	c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	75-96	a - 86% b - 90% c - 89%				
	R ¹	R ²																
a	CH ₃	CH ₃																
b	CH ₃	CH ₃																
c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂																

Foi sintetizado por Gibson,⁴² em 1996 o dissulfeto quiral **64**, derivado da *L*-prolina **63** (Figura 11). Esse dissulfeto foi utilizado como catalisador em reações de adição de dietilzinco a vários aldeídos e demonstrou possuir um alto efeito catalítico. Os resultados obtidos foram de 70 a 99% de ee, e os

⁴² Gibson, C. L. *Chem. Commun.* **1996**, 645.

rendimentos, de 76 a 96%. Os autores também observaram que a indução quiral para essa reação depende da natureza do aldeído. Utilizando-se aldeídos aromáticos, os excessos enantioméricos foram superiores a 81 %; em contraste com aldeídos alifáticos, os ees não ultrapassaram 70%.

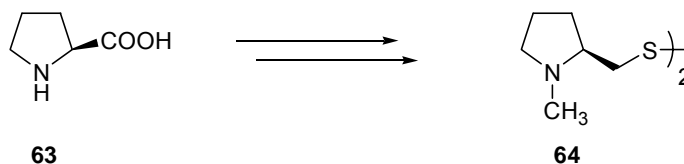
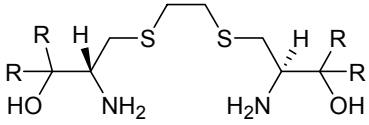
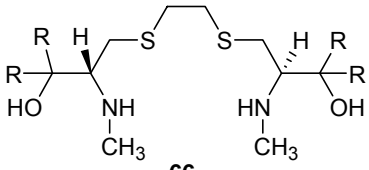


Figura 11: Esquema reacional do catalisador sintetizado por Gibson.

Em 1998, Martens e colaboradores⁴³ descreveram a síntese de dois sulfetos aminoálcoois quirais a partir da (*R*)-cisteína e sua aplicação como catalisadores nas reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído conforme a Tabela 3. Quando se utilizaram os catalisadores **65a-c** na etilação do benzaldeído, obteve-se o álcool 1-fenil-1-propanol com excessos enantioméricos entre 18 e 38%. A N-metilação dos compostos **66a-c**, não acarretou um aumento nos excessos enantioméricos. Entretanto, a introdução do grupamento fenila no catalisador **66c** levou a um aumento significativo no excesso enantiomérico. Observou-se, também, que à medida que se aumentou a concentração dos catalisadores nas reações, os ees seguiam a mesma tendência (74 a 94%).

⁴³ Kossenjans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1409.

Tabela 3: Sulfetos aminoálcoois quirais **65a-c** e **66a-c** utilizados em reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído.

Organocalcogenetos Quirais	Faixa de rend. (%)	Faixa de ee (%)								
 <p style="text-align: center;">65</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a</td> <td>C₂H₅</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>(CH₂)₄</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>C₆H₅</td> </tr> </tbody> </table>		R	a	C ₂ H ₅	b	(CH ₂) ₄	c	C ₆ H ₅	70-90	a - 18% b - 29% c - 38%
	R									
a	C ₂ H ₅									
b	(CH ₂) ₄									
c	C ₆ H ₅									
 <p style="text-align: center;">66</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a</td> <td>C₂H₅</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>(CH₂)₄</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>C₆H₅</td> </tr> </tbody> </table>		R	a	C ₂ H ₅	b	(CH ₂) ₄	c	C ₆ H ₅	70-90	a - 21% b - 33% c - 74-94%
	R									
a	C ₂ H ₅									
b	(CH ₂) ₄									
c	C ₆ H ₅									

Recentemente, foi por nós desenvolvido, o dissulfeto **4a** (Figura 12), o qual se apresentou como um excelente catalisador na obtenção de álcoois secundários quirais, a partir da reação de adição de dietilzinco a aldeídos, obtendo-se excessos enantioméricos acima de 99%, em alguns casos.⁴

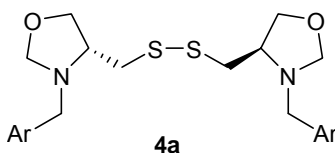


Figura 12. Dissulfeto oxazolidínico utilizado em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

1.3 – ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

Desde as três últimas décadas, ocorreram avanços consideráveis na síntese orgânica, utilizando complexos de metais de transição. Dentre os complexos de metais de transição usados para síntese orgânica, o paládio tem uma posição de destaque. Foram descobertas muitas reações sintéticas utilizando o paládio,⁴⁴ e os reagentes, baseados em catalisadores de paládio, tornaram-se ferramentas indispensáveis para a síntese orgânica.

Historicamente, um dos primeiros estudos feitos sobre a atividade de complexos π -alil paládio com nucleófilos pode ser atribuído a Tsuji. Ele relatou a reação de cloreto de π -alil paládio com carbonucleófilos, tais como malonatos, acetatos e enaminas, tendo desenvolvido, desse modo, um novo método para a formação de ligação carbono-carbono sp^3 - sp^3 .⁴⁵

Trost e colaboradores⁴⁶ publicaram o primeiro exemplo de uma reação de substituição alílica enantiosseletiva, catalisada por paládio e empregando nucleófilos estabilizados. Nestas reações foi utilizada uma série de catalisadores, que induziram a formação dos produtos com 46% de ee. Desde então, esta reação foi extensamente estudada, e várias aplicações foram descritas.⁵

As reações de alquilação alílica assimétrica têm se tornado uma área de estudo muito interessante, pois, ao contrário de outros tipos de reações, permitem a formação de diferentes tipos de ligações, com obtenção de novas ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo.^{5,47} Os elementos quirais podem estar situados no eletrófilo, no nucleófilo, ou em ambos. Outra característica interessante, em contraste com outros processos enantiosseletivos catalisados por metal, é que as alquilações alílicas

⁴⁴ Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual* Willey-Sons Ltda, UK, **1994**, 383.

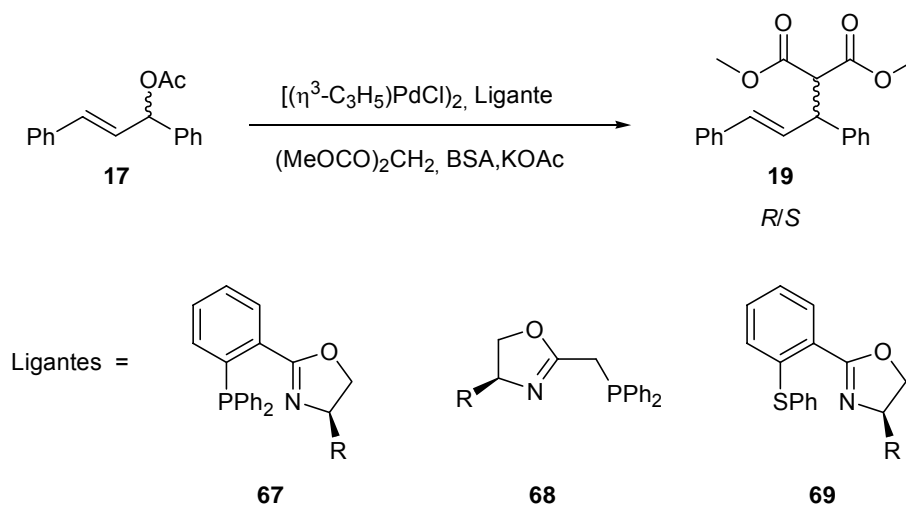
⁴⁵ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**.

⁴⁶ Trost, B. M. In *Advances in Natural Product Chemistry*; Atta-Ur-Rahman, Ed.; Harwood Academic Publishers: Chur, **1992**, 19.

⁴⁷ Heumamm, A.; Reglier, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 975.

assimétricas envolvem reações nos centros sp^3 ao invés dos centros sp^2 e, principalmente, têm a habilidade de transformar materiais aquirais, pró-quirais ou racematos em materiais enantiopuros.

Uma das primeiras classes, particularmente versáteis, que foram obtidas e, extensamente utilizada nas reações de substituição alílica nucleofílica, são as oxazolinas.⁴⁸ No Esquema 15, estão demonstradas algumas estruturas de ligantes oxazolínicos, que foram desenvolvidos no início da década de 1990 e promoveram com eficiência a reação, levando ao produto de alquilação em bons rendimentos e elevados excessos enantioméricos.



Esquema 15

1.3.1 – ASPECTOS MECANÍSTICOS

A alquilação alílica pode ocorrer de diferentes maneiras, dependendo da natureza do nucleófilo, podendo ele ser mole ou duro (Figura 13).⁴⁹

⁴⁸ (a) Von Matt, P; Pfaltz, A. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.

⁴⁹ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, 36, 95.

parâmetro.⁵⁰ Entretanto, suspeita-se que um complexo catiônico seja favorecido na presença de ligantes de fosfina bidentados, sendo razoável supor que esta é também a espécie envolvida quando outros ligantes bidentados são utilizados. Os nucleófilos moles adicionam externamente e com inversão de configuração no centro da adição, assim induzindo ao produto com retenção total da configuração. Os nucleófilos duros coordenam, primeiramente, ao paládio, atacando o grupo - π allyl do lado onde o paládio é encontrado. Isto leva a uma total inversão de configuração. Durante esta última etapa, o paládio (II) é transformado em paládio (0), terminando, assim, o ciclo catalítico.

1.3.2 – METAIS E LIGANTES EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

Apesar de a maioria dos trabalhos, neste campo, terem sido realizados com paládio, outros metais de transição também foram usados. O ródio, o cobalto, o níquel, o ferro, o tungstênio e o molibdênio também promovem reações de substituição alílica. Certamente, o resultado da reação, em particular a estereoquímica do produto, é muito dependente da natureza do ligante quiral. A estereosseletividade da reação é afetada, profundamente, pela interação entre o nucleófilo e o ligante. A interação entre o ligante e a unidade alílica, seguida pelo ataque do nucleófilo, influencia, também, a regioseletividade.⁵¹ A natureza dos átomos elétron-doadores presentes no ligante são, também, um importante parâmetro. As diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico, através do metal. Os átomos do fósforo e do nitrogênio não têm o mesmo efeito em comprimentos e energias de ligação do complexo e, conseqüentemente, um centro do substrato será mais favorável que o outro para o ataque nucleofílico.⁵² Muitos ligantes foram usados, e vários resultados foram obtidos, já que o produto de reação é afetado pela natureza do substrato, do nucleófilo, do solvente e dos contra-íons. Entretanto, é correto dizer que os

⁵⁰ Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.

⁵¹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

⁵² Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.

ligantes contendo fosfinas foram os mais explorados, certamente devido a sua habilidade de estabilizar complexos metálicos. Na Figura 14, estão representados alguns ligantes quirais que foram usados com sucesso, em alquilações alílicas.

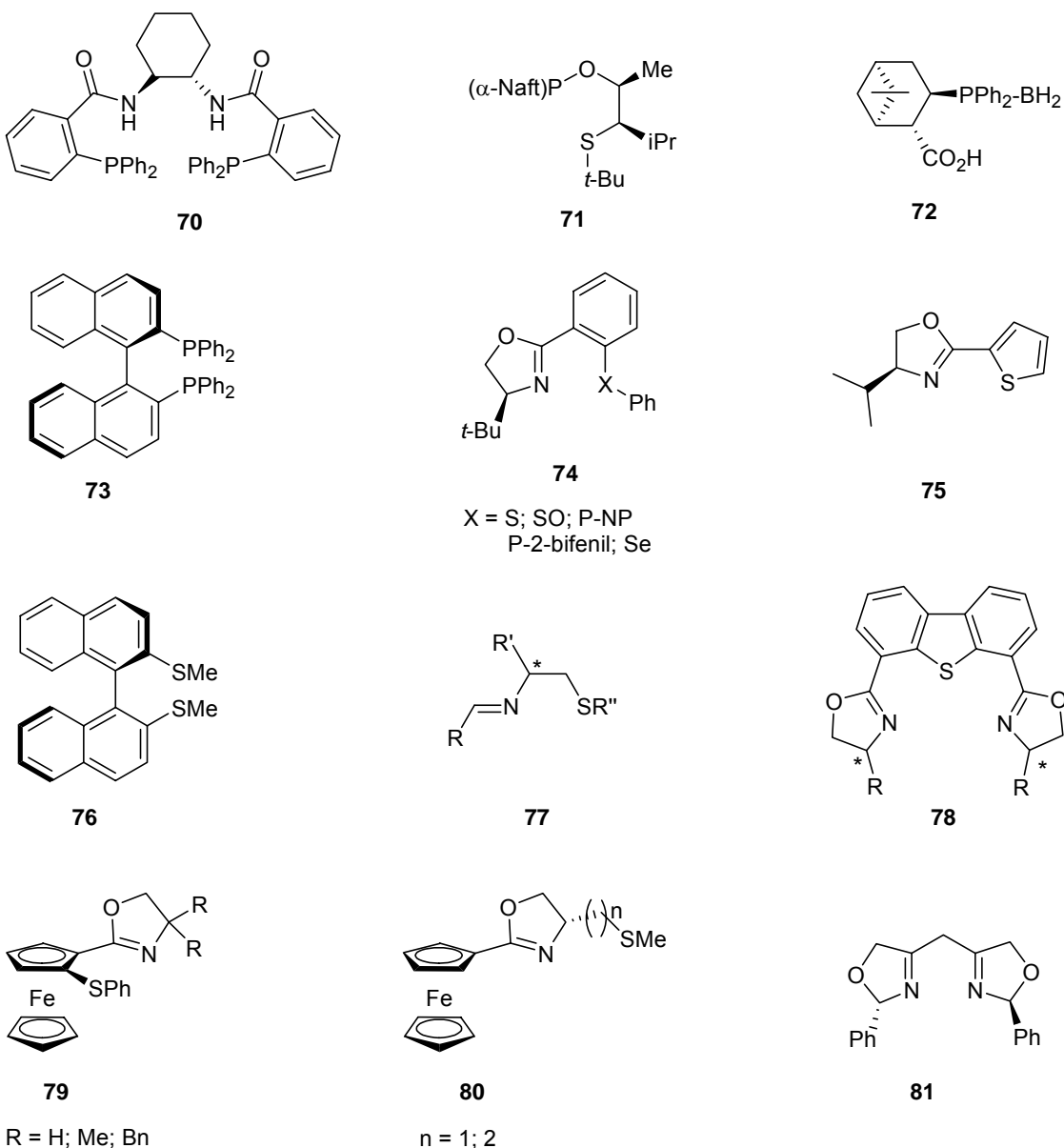


Figura 14: Alguns ligantes quirais utilizados em reações de alquilações alílicas.⁵³

⁵³ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228. (b) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (c) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419 (d) Trost, B. M.; Murphy, D. *J. Organometallics* **1995**, *4*, 1143 (e) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin,

Com relação à utilização de tioéteres quirais em reações catalisadas por metais de transição, como pode ser observado na Figura 14, não existem muitos compostos desta classe descritos na literatura, que se mostraram eficientes frente a este tipo de reação.⁵⁴ Ligantes sulfurados que contém uma oxazolina atuando como modificador quiral,^{53(e-f), 53(g-k)} já tiveram comprovada a sua utilidade em reações assimétricas de substituição alílica, catalisadas por paládio. Porém ligantes heterobidentados, contendo uma unidade oxazolidinica similar, ainda não tiveram o seu potencial investigados neste tipo de reações.

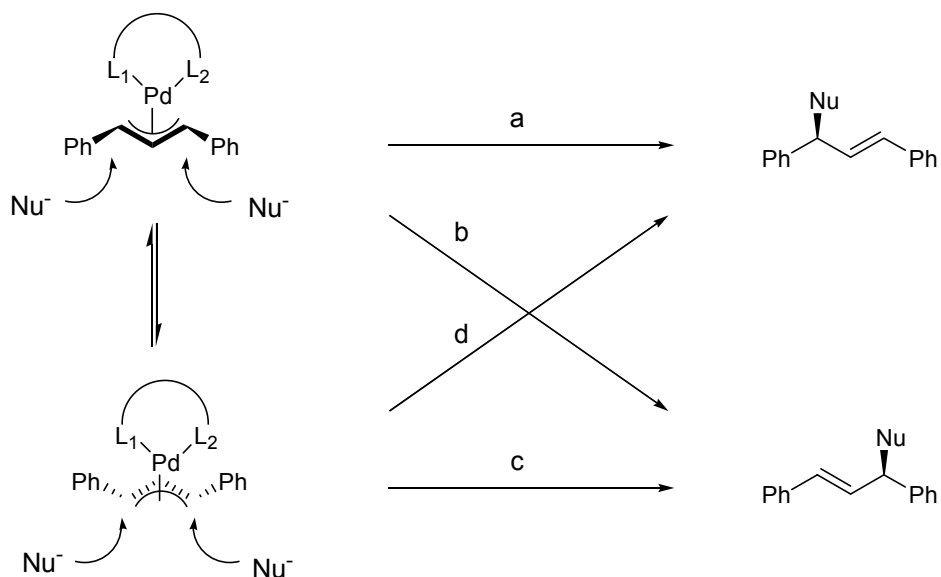
1.3.3 – SUBSTRATOS E NUCLEÓFILOS

Embora as alquilações alílicas, envolvendo compostos alílicos cíclicos como substrato tenham sido bem sucedidas,⁵⁵ utiliza-se, mais freqüentemente, o acetato de 1,3-diarilalila como substrato. Dois complexos alílicos diferentes podem ser formados pela complexação do acetato com o átomo de paládio (Esquema 16). No caso da utilização de ligantes C-2- simétricos, os dois complexos de paládio π -alílicos são idênticos, e a estereoquímica resultante é determinada somente pela posição no composto alílico onde o nucleófilo ataca. No exemplo do ligante C1- simétrico, os dois complexos são diferentes.

C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 15, 2065. (f) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2015. (g) Fabbri, D.; Delogu, G.; De Luchi, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748. (h) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8356. (i) Voituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 339. (j) You, S. L.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; Yu, Y. H.; Xia, W.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4684. (k) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2337. (l) Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1449.

⁵⁴ Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martin, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 242, 159.

⁵⁵ (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3292.



Esquema 16.

O nucleófilo também tem um papel importante no resultado da reação. Existem vários exemplos de eletrófilos acíclicos, utilizados nas reações de alquilações alílicas assimétricas, empregando nucleófilos de carbono do tipo malonato de dimetila e nitroalcanos fenilsulfonados. Na formação de ligações carbono-oxigênio, utilizam-se álcoois primários como nucleófilos e também carboxilatos. Fenóis têm demonstrado excepcional utilidade em síntese.

Outro fato importante, que deve ser levado em conta, é a maneira com que o nucleófilo é gerado, uma vez que também pode afetar a seletividade. O ânion derivado do malonato de dimetila é o nucleófilo mais freqüentemente utilizado. Geralmente é gerado *in situ* utilizando como base a *N*, *O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e malonato de dimetila.⁵¹ É possível adicionar nucleófilos com heteroátomos em reações muito similares. Por exemplo, as aminações alílicas podem ser obtidas, usando aminas como nucleófilo, com alta seletividade.

1.4 – ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO, ACELERADAS POR MICROONDAS

A irradiação de microondas vem tendo um interesse crescente, como modo de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. A aplicação de microondas, como fonte de calor eficiente, em reações orgânicas⁵⁶ começou a ser utilizada somente por volta de 1985. Desde então, este método tem sido aplicado, com muito sucesso, em diversos tipos de reações, aumentando, na maioria das vezes, a velocidade das mesmas consideravelmente. Utilizando-se uma baixa quantidade de energia, vários autores vêm obtendo ótimos rendimentos e reações mais limpas, uma vez que se diminui a formação de subprodutos.^{56, 57} Esta técnica possibilita, também, que muitas reações sejam realizadas sem a presença de solventes, o que pode ser uma grande vantagem, principalmente com a diminuição de resíduos e de toxicidade.

Na última década, houve um avanço considerável na utilização de microondas em síntese orgânica, principalmente em reações de acoplamento catalisadas por paládio. Por exemplo, reações de Heck,⁵⁸ Suzuki⁵⁹ e Stille,⁵⁹ tanto em solução como em fase sólida, puderam ser realizadas em tempos reacionais que variaram de 1,5 a 12 minutos, fornecendo os produtos em ótimos rendimentos.

Na Figura 15, estão apresentados alguns exemplos de reações de Heck catalisadas por paládio, onde podemos observar a alta regioseletividade obtida, quando a reação foi realizada utilizando-se microondas como fonte de aquecimento.^{56b} Utilizando-se irradiação de microondas, as reações com triflatos

⁵⁶ (a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (b) Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406 e referências citadas. (c) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.

⁵⁷ Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.

⁵⁸ (a) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582. (b) Garg, N.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4158. (c) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5076.

⁵⁹ (a) Larhed, M.; Lindeberg, G.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219. (b) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583.

ou brometos de arila se processam em apenas alguns minutos, ao passo que, quando estas reações são realizadas sob refluxo, necessitam de 9 a 20 horas.

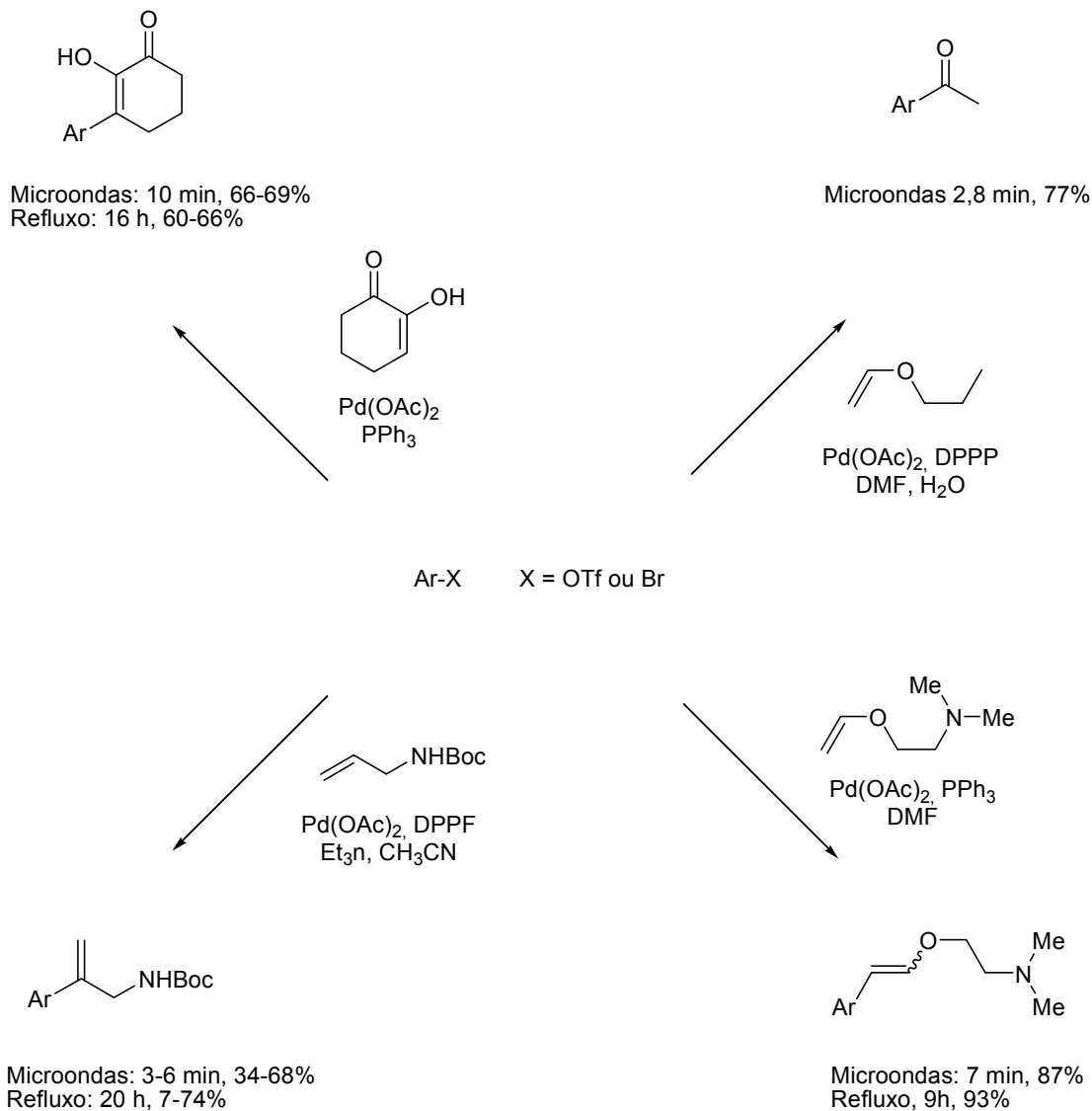
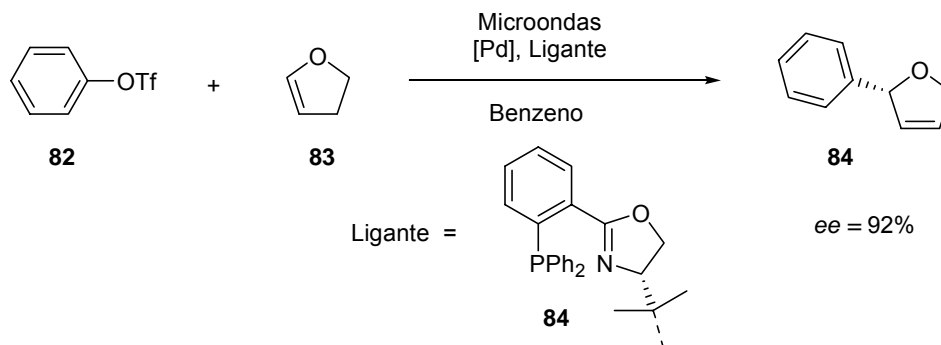


Figura 15. Arilações de Heck aceleradas por microondas.

Em 2002, Larhed e colaboradores⁶⁰ publicaram uma reação enantiosseletiva de Heck acelerada por microondas (Esquema 17). Neste trabalho, os autores conseguiram reduzir os tempos reacionais de até quatro

⁶⁰ Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Synthesis* **2002**, 1611.

dias para, no máximo, 3 horas. As reações foram realizadas sem atmosfera inerte, e os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios e excessos enantioméricos excelentes.



Esquema 17.

A utilização de microondas para acelerar reações químicas tradicionais pode trazer grandes vantagens. Porém, a utilização desta técnica em química medicinal pode ter uma importância ainda maior, uma vez que, diminuindo-se os tempos reacionais, pode-se ter um acesso mais rápido a uma variedade maior de compostos com potencial farmacológico. Na Figura 16, podemos observar a obtenção de uma série de inibidores de proteases do HIV-1, utilizando-se um único precursor bromado **86**, através de reações catalisadas por paládio e aceleradas por microondas. Estes derivados foram sintetizados com o intuito de se avaliar o potencial desses inibidores com a modificação da cadeia lateral, bem como melhorar as suas propriedades farmacocinéticas. Vários substituintes, com propriedades físicas diferentes, foram acoplados na posição *para* dos grupamentos benziloxi P1/P1', através de acoplamentos de Suzuki, Stille, e Heck, aceleradas por microondas.⁶¹

⁶¹ Alterman, M.; Andersson, H. O.; Garg, N.; Ahlsén, G.; Lövgren, S.; Classon, B.; Danielson, H.; Kvarnström, I.; Vrang, L.; Unge, T.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3835.

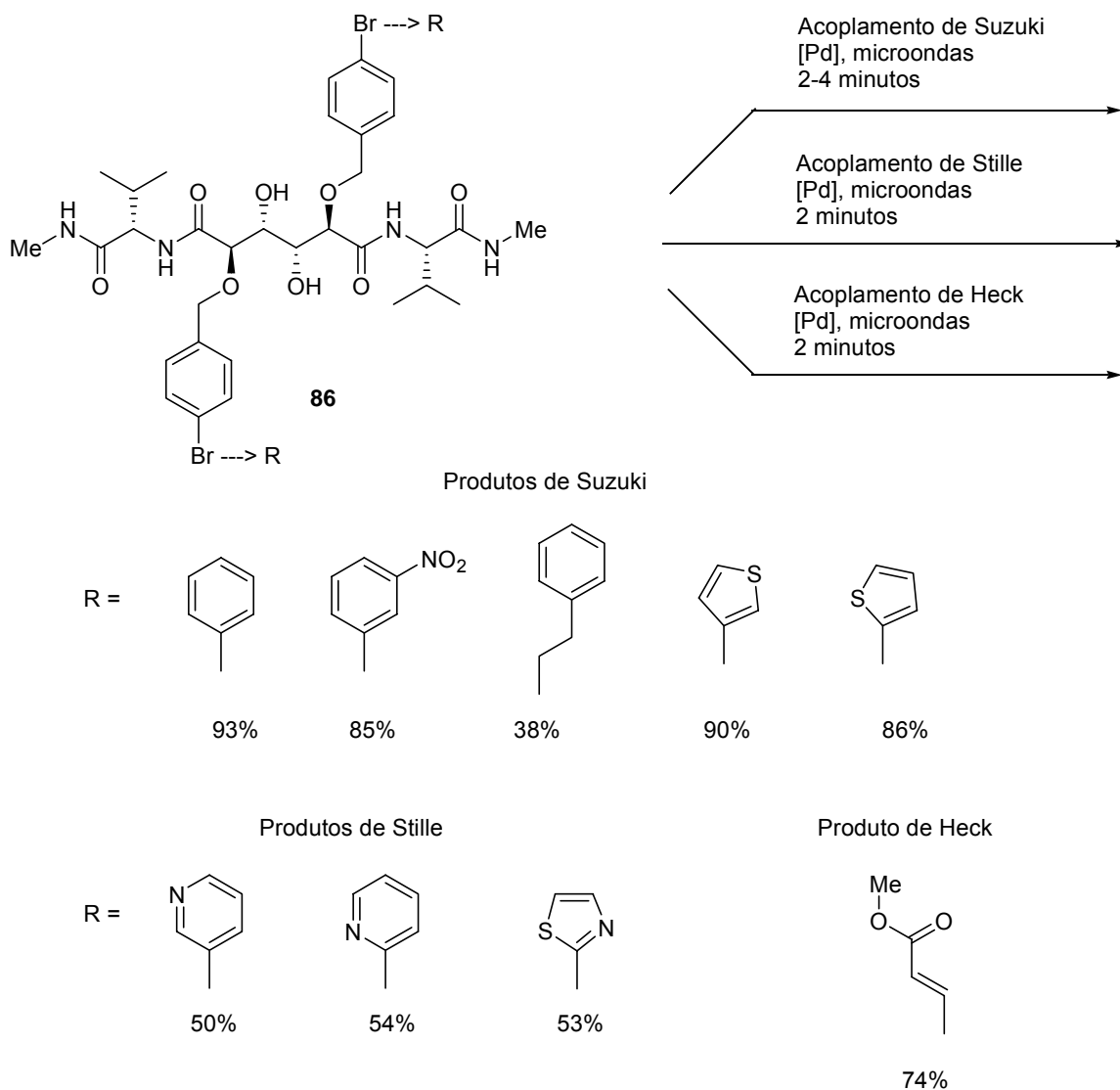
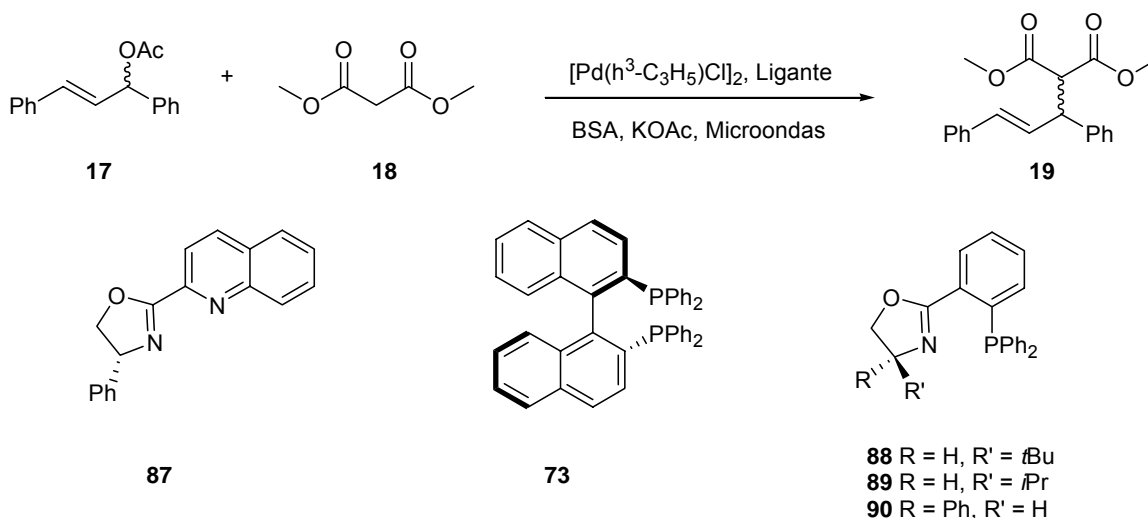


Figura 16. Utilização de microondas na síntese de fármacos.

Como já foi mencionado anteriormente, as reações de substituição alílica assimétricas, catalisadas por paládio, vem atraindo um interesse muito grande, principalmente pelo seu grande potencial sintético.⁵ Este tipo de reação pode ser acelerada por irradiação de microondas com uma alta enantiosseletividade. Desta maneira, vários autores realizaram este tipo de reação de maneira rápida

e com um alto controle estereoquímico, utilizando catalisadores bidentados de fósforo e nitrogênio, que se mostraram termicamente estáveis (Tabela 4).⁶²

Tabela 4. Reação de Substituição Alílica Aceleradas por Microondas.



Ligante	Potência (W)	Tempo (min)	Rendimento (%)	ee (%)
87	500	2,0	99	65
73	40	1,0	95	83
88	30	2,0	99	> 99
89	90	1,0	> 99	> 99
90	90	1,0	95	97

Como pode ser observado na tabela acima, os produtos de alquilação foram obtidos com rendimentos e excessos enantioméricos excelentes utilizando-se os ligantes com fósforo. Porém, ligantes contendo enxofre, ainda não foram testados como catalisadores para esta reação, utilizando-se microondas.

⁶² (a) Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 2-5. (b) Bremberg, U.; Lutsenko, S.; Kaiser, N. F. K.; Larhed, M. Hallberg, A.; Moberg, C. *Synthesis* **2000**, 1004.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

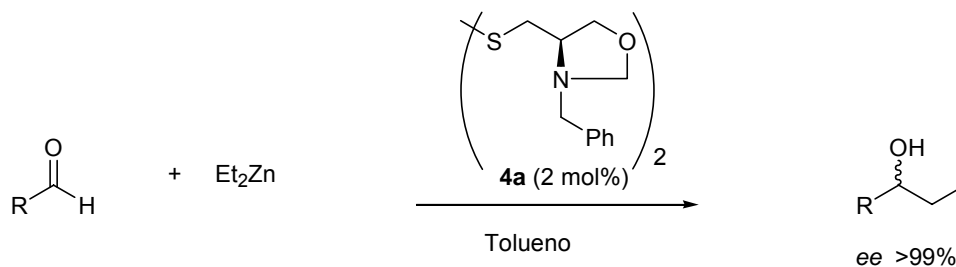
A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do nosso trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos quirais por nós obtidos e, em seguida, discutir-se-á a aplicação dos mesmos como catalisadores nas reações de adição de dietilzinco e alquilzinco a aldeídos, para a obtenção de álcoois secundários e propargílicos opticamente ativos e também nas reações de substituição em acetatos alílicos.

2.1.1 - PREPARAÇÃO DOS ORGANOSSULFETOS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo vários trabalhos na área de catálise assimétrica. Entre eles, podemos citar o desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de aminoácidos, para a reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos, obtendo-se os correspondentes álcoois opticamente ativos em alguns casos, com excessos enantioméricos de até 99%.^{4,63}

Dando seqüência ao trabalho iniciado em 1999, quando relatamos a síntese de um novo dissulfeto oxazolidínico quiral e sua aplicação como catalisador para as reações de adição de dietilzinco a aldeídos, levando a álcoois secundários quirais (Esquema 18), com excelente enantiosseletividade^{4a} ($ee > 99\%$), preparamos uma série de novos ligantes quirais, fazendo-se simples transformações na estrutura deste dissulfeto oxazolidínico.

⁶³ (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2335; (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635.



Esquema 18.

O dissulfeto **4a** é um catalisador estruturalmente interessante por uma série de razões. Em primeiro lugar, ele é baseado no aminoácido *L*-Cisteína, que é um material de partida barato e, em segundo lugar, pode ser facilmente preparado por uma rota sintética curta, de apenas três etapas, com rendimento total de 60%. Adicionalmente, o aspecto mais importante é a alta diversidade estrutural oriunda dele, que poderia ser facilmente obtida por simples transformações, o que é muito importante para uma otimização sistemática da estrutura do catalisador e torna-o um excelente ponto de partida para a síntese de uma série de novos ligantes oxazolidínicos sulfurados (Figura 17).

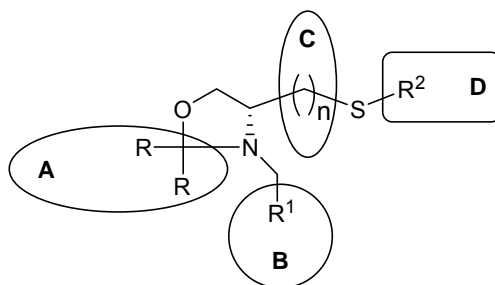


Figura 17. Mudanças possíveis na estrutura no ligante **4**.

Para a síntese desses compostos, inicialmente preparou-se o dissulfeto oxazolidínico C_2 -simétrico **4a**, cuja retrosíntese encontra-se na Figura 18. A análise retrosintética deste composto foi baseada, na sua grande maioria, em reações já conhecidas. Esse dissulfeto poderia vir da ciclização do dissulfeto **3a** com formaldeído. A tiazolidina diastereoisomérica **2a** poderia vir da (S,N)-

acetalização da *L*-cisteína com benzaldeído. A etapa-chave dessa retrossíntese seria a obtenção do dissulfeto **3a**, a partir da tiazolidina **2a**. Para esta transformação, imaginamos que poderíamos encontrar um agente redutor que pudesse reduzir o ácido carboxílico para álcool e, ao mesmo tempo, reduzir a ligação S-C do sulfeto benzílico. Caso isso acontecesse, por uma simples reação de oxidação ao final da reação de redução, o dissulfeto **3a** poderia ser facilmente obtido. Efetivamente, encontramos um agente redutor apropriado para essas duas reações de redução em uma única etapa, como será comentado a seguir. Para a obtenção do dissulfeto oxazolidinico **4b**, a mesma estratégia pôde ser empregada, fazendo-se a acetalização da *L*-Cisteína com 1-naftaldeído.

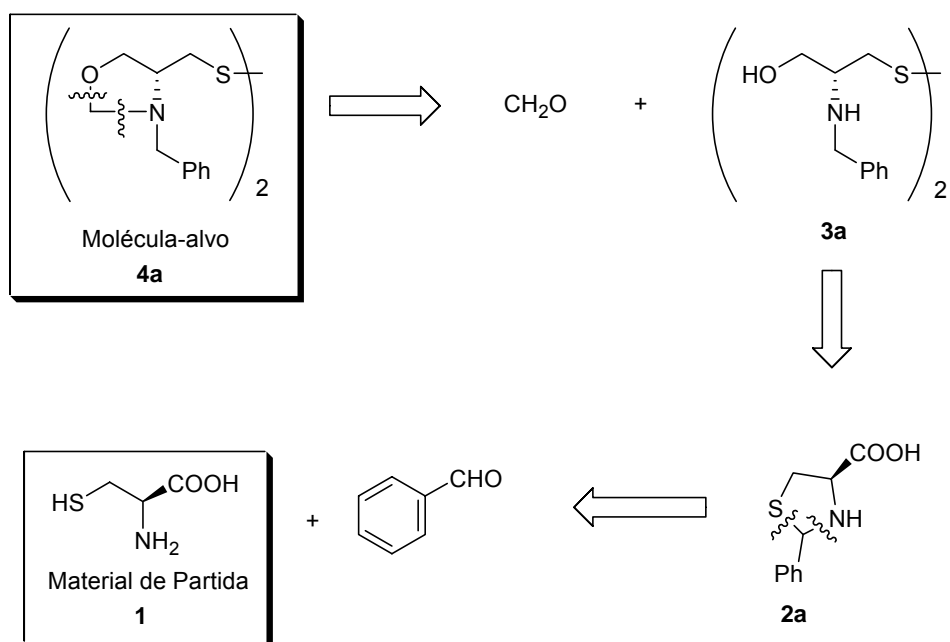
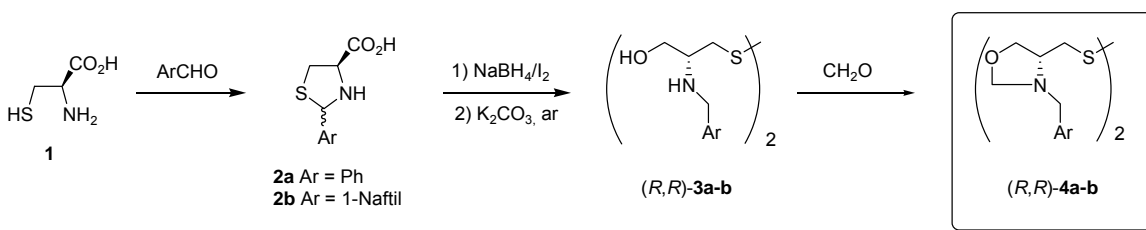


Figura 18. Análise retrossintética para a obtenção do dissulfeto oxazolidinico **4a**.

A síntese dos compostos **4a-b** foi realizada partindo-se da *L*-cisteína, em poucas etapas sintéticas, conforme o Esquema 19.

Em um primeiro momento, foram preparados os compostos sulfurados **2a**, **3a** e **4a**, com o grupamento Ar = fenila, como pode ser visto no Esquema 19. Já é conhecida há muito tempo a preparação de tiazolidinas pela condensação do aminoácido cisteína com diferentes aldeídos.⁶⁴ Assim, a tiazolidina **2a** foi preparada pela reação da cisteína **1** com benzaldeído, em uma solução de água e etanol como solvente. A tiazolidina **2a** foi obtida na forma de uma mistura diastereoisomérica em 90 % de rendimento, não havendo necessidade de uma purificação adicional. Na seqüência, a mesma foi transformada no dissulfeto aminoálcool **3a**, por uma reação de redução, seguido por oxidação pelo ar. Nesta etapa, como comentado na análise retróssintética, verificamos que o NaBH₄/I₂ promoveu, em bons rendimentos, tanto a redução do ácido carboxílico, como a ligação C-S do sulfeto benzílico (75%). Quando se realizou essa reação com LiAlH₄, obteve-se o mesmo produto desejado, porém, com rendimento inferior (47%).

Na terceira etapa da síntese, o aminoálcool **3** foi ciclizado até a oxazolidina **4**, por reação com paraformaldeído.




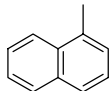
Esquema 19.

⁶⁴ (a) Schubert, M. P. *J. Biol. Chem.* **1936**, *114*, 341. Ratner, S.; Clarke, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 200. (b) Lewis, N. J.; Inoles, R. L.; Hes, J.; Mathews, R. H.; Milo, G. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1070. (c) Soloway, H.; Kipnis, F.; Ornfelt, J.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1667. (d) Riemschneider, R.; Hoyer, G.-A. *Set. Natureforsch* **1962**, *176*, 765. (e) Oya, M.; Baba, T.; Kato, E.; Kawashima, Y.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull* **1982**, *30*, 440. (f) Paul, B.; Korytnyk, W. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1002. (g) Oya, M.; Kato, E.; Iwao, J.-I.; Yasuoka, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 484.

Como comentado anteriormente, o ligante **4a** mostrou ser um excelente catalisador e indutor de assimetria em reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco em compostos carbonílicos.^{4a} Esses estudos foram realizados durante nosso trabalho de iniciação científica.

Dessa maneira, visando a um estudo mais aprofundado com relação a esse catalisador e visando ampliar a utilização dos dissulfetos oxazolidínicos como catalisadores quirais, realizou-se a síntese de um outro dissulfeto oxazolidínico **4b**, variando-se o grupamento aromático ligado ao nitrogênio, aumentando-se o seu volume estérico (Figura 17, B), para que fosse estudada a sua influência na indução quiral. Assim, foi preparado o composto **4b**, seguindo-se uma rota sintética semelhante à utilizada anteriormente para **4a**. Os rendimentos de todas as etapas de preparação, bem como os valores de rotação óptica desses compostos estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos **2a-b**, **3a-b** e **4a-b**.

Ar =	Rend.	Rend.	$[\alpha]_D^{25}$	Rend.	$[\alpha]_D^{25}$
	90	75	-29,00	87	+ 14,80
	88	53	-99,98	94	-24,25

Podemos observar que os rendimentos, em todas as etapas da síntese, podem ser considerados bons ou excelentes. O centro quiral pré-existente no aminoácido cisteína permanece intacto, não ocorrendo racemização, o que pôde ser comprovado por cromatografia líquida de alta eficiência por comparação com o padrão racêmico. Os cromatogramas foram obtidos utilizando-se uma coluna

com fase quiral CHIRALCEL-OD, como fase móvel uma mistura de Hexano:isopropanol de 90:10 e um detector de UV visível com um comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 19 encontramos o cromatograma do ligante (*R,R*)-bis[(3-benziloxazolan-4-il)metano]dissulfeto **4a**, e o cromatograma do padrão racêmico encontra-se na Figura 20 .

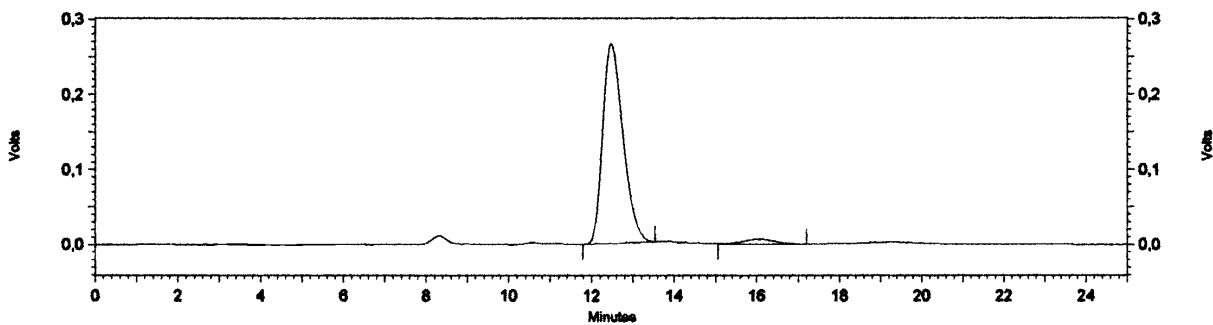


Figura 19. Cromatograma do ligante (*R,R*)-**4a**.

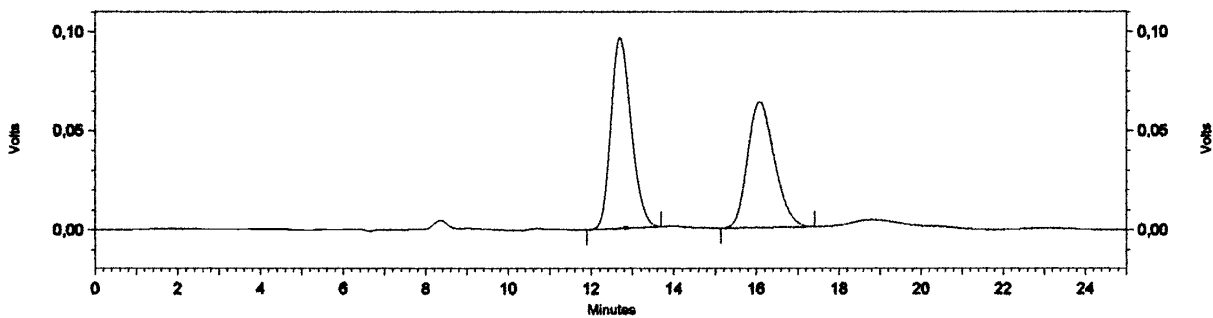


Figura 20. Cromatograma do padrão racêmico do ligante **4a**.

Todos os compostos foram identificados por RMN ^1H e RMN ^{13}C , e os dados espectrais de encontram-se listados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **2a-b**, **3a-b** e **4a-b**.

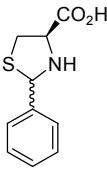
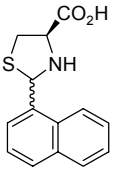
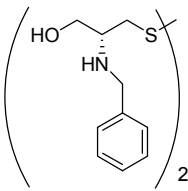
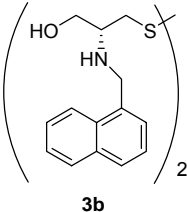
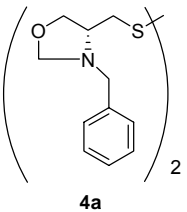
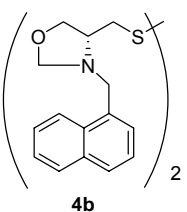
Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
 <p>2a</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>6)</p> <p>Isômero A: δ 7,51-7,30 (m, 5H); 5,51 (s, 1H); 3,90 (dd, $J = 8,8$; $J = 7,2$, 1H); 3,39 (dd, $J = 10,0$; $J = 7,2$, 1H); 3,08 (dd, $J = 10,0$; $J = 8,8$, 1H).</p> <p>Isômero B: $\delta = 7,51$-7,30 (m, 5H); 5,71 (s, 1H); 4,23 (dd, $J = 7,2$; $J = 4,8$, 1H); 3,31 (dd, $J = 10,0$; $J 7,2$, = 1H); 3,15 (dd, $J = 10,0$; $J = 4,8$, 1H).</p>	<p>(75,5 MHz, DMSO-<i>d</i>6): δ</p> <p>172,96, 172,24, 141,24, 139,00, 128,43, 128,28, 128,22, 127,37, 127,26, 126,97, 71,90, 71,13, 65,45, 65,04, 38,45, 37,96.</p>
 <p>2b</p>	<p>(300 MHz, DMSO-<i>d</i>6)</p> <p>Isômero A: δ 8,00 (d, $J = 8,06$, 1H), 7,98-7,47 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 4,11 (dd, $J = 8,78$; $J = 7,13$, 1H), 3,47 (dd, $J = 9,97$; $J = 7,13$, 1H), 3,15 (m, 1H). Isômero B: δ 8,14 (d, $J = 8,24$, 1H), 7,98 – 7,47 (m, 6H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (dd, $J = 6,32$; $J = 6,32$, 1H), 3,33 (dd, $J = 10,16$; $J = 6,32$, 1H), 3,15 (m, 1H).</p>	<p>(75,5 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ</p> <p>172,71 172,10, 136,92, 134,36, 133,17, 133,02, 130,50, 130,27, 128,42, 128,29, 127,62, 126,17, 125,99, 125,76, 125,59, 125,32, 125,21, 123,42, 123,37, 123,21, 122,16, 67,91, 68,25, 64,95 65,18, 37,81, 37,99.</p>
 <p>3a</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ</p> <p>7,30-7,17 (m, 10H); 3,74 (s, 4H); 3,44-3,37 (m, 4H); 2,90-2,74 (m, 6H).</p>	<p>(50 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ</p> <p>140,92, 128,07, 127,90, 126,53, 61,82, 57,90, 50,31, 40,90.</p>

Tabela 6. Dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **2a-b**, **3a-b** e **4a-b**. (Continuação).

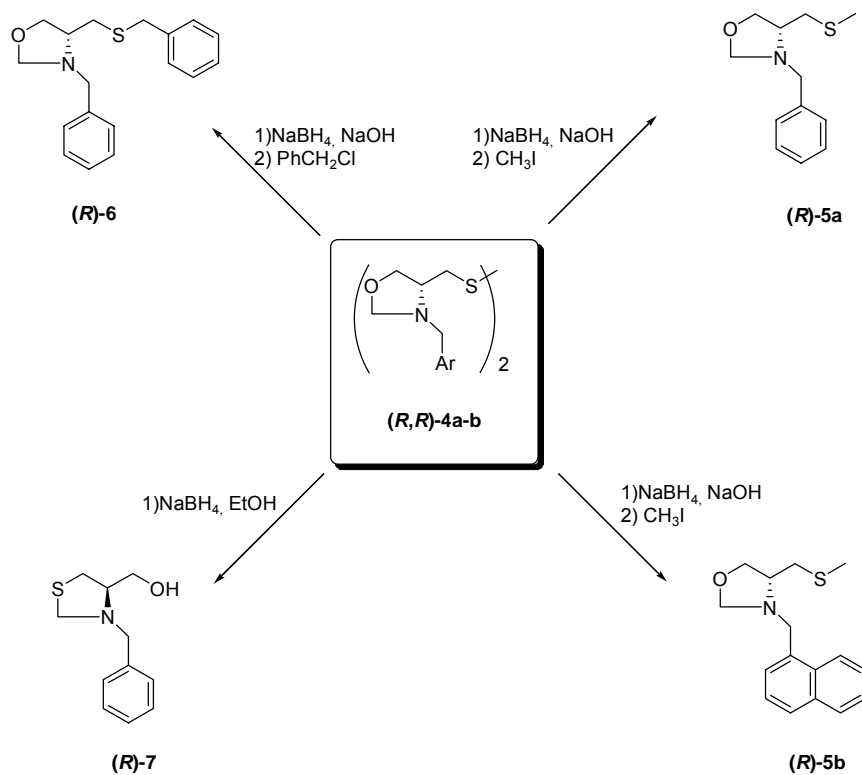
Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
 <p>3b</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 8,17 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 8H), 4,71 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 13,1$, 2H), 4,15 (d, $J = 13,1$, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 2,97 - 2,90 (m, 6H), 2,06 (sa, 2H).</p>	<p>(100,6 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 136,2, 133,1, 131,2, 128,1, 127,1, 125,7, 125,6, 125,4, 125,2, 124,0, 61,9, 58,7, 48,5, 41,0.</p>
 <p>4a</p>	<p>(200 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,19 (m, 10H); 4,29 (s, 4H); 4,04 (dd, $J = 7,0$; $J = 8,4$, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 4H), 3,48 (dd, $J = 5,0$; $J = 8,4$, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 2,76 (dd, $J = 5,8$; $J = 13,2$, 2H), 2,47 (dd, $J = 8,4$, $J = 13,2$, 2H).</p>	<p>(50 MHz, CDCl₃): δ 128,60, 128,40, 128,24, 127,97, 127,19, 85,98, 69,06, 62,06, 58,92, 41,08.</p>
 <p>4b</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 8,30 - 8,28 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 8H), 4,30 (d, $J = 5,9$, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 8H), 3,98 - 3,36 (m, 4H), 2,71 (dd, $J = 13,3$; $J = 6,5$, 2H), 2,57 (dd, $J = 13,3$; $J = 6,8$, 2H)</p>	<p>(100,6 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 134,02, 133,70, 131,95, 128,32, 128,21, 127,28, 126,18, 125,85, 124,99, 124,60, 85,40, 68,96, 62,75, 57,02, 41,83</p>

Com os dissulfetos oxazolidínicos em mãos e dando seqüência ao nosso objetivo, ou seja, utilizar os dissulfetos oxazolidínicos como materiais de partida para a obtenção de uma série de novos ligantes sulfurados, realizaram-se as

reações, a fim de se obter vários catalisadores oxazolidínicos heterobidentados, com variações em R e R² (Figura 17, B e D).

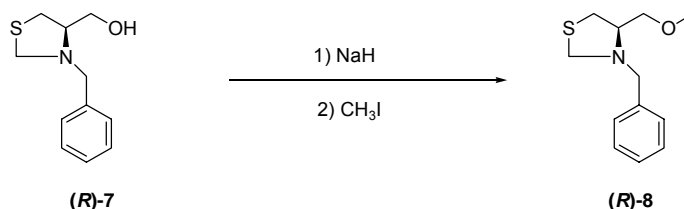
A obtenção dos tioéteres **5** e **6** foi promovida pela redução da ligação S-S do dissulfeto com NaBH₄ em meio básico, seguida pela adição de haletos de alquila adequados (Esquema 20). Quando se utilizou como material de partida o dissulfeto **4a** e, como agente alquilante, o iodeto de metila ou o cloreto de benzila, obtiveram-se os ligantes **5a** e **6**, respectivamente, em bons rendimentos. O procedimento utilizado para a obtenção do ligante **5b** foi o mesmo para a obtenção do ligante **5a**, utilizando-se, porém, o dissulfeto de partida **4b**.

Com o intuito de se obter um ligante oxazolidínico com um grupamento tiol livre, procedeu-se à redução do dissulfeto **4a** com NaBH₄, sem a presença de NaOH, seguida da adição de NaCl aquoso. Porém, ao contrário do que esperávamos, o produto obtido foi o aminoálcool tiazolidínico **7** exclusivamente, em bom rendimento.



Esquema 20.

O aminoálcool tiazolidínico **7** foi submetido a um reação de metilação do grupamento OH, conforme o Esquema 21. Utilizando-se hidreto de sódio e iodeto de metila, a tiazolidina metiléter **8** foi obtida em 47% de rendimento.



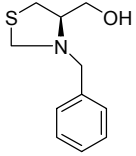
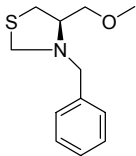
Esquema 21.

Os rendimentos reacionais para a preparação dos compostos anteriormente descritos, bem como os valores obtidos nas análises de rotação óptica dos mesmos estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Rendimentos e $[\alpha]_D^{25}$ dos compostos **5 a 8**.

Composto	Reagentes	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{25}$
<p>(R)-5a</p>	<p>NaBH₄/NaOH/CH₃I</p> <p>4a</p>	93	- 39,7
<p>(R)-5b</p>	<p>NaBH₄/NaOH/CH₃I</p> <p>4b</p>	69	- 18,35
<p>(R)-6</p>	<p>NaBH₄/NaOH/ PhCH₂Cl</p> <p>4a</p>	64	+ 28,74

Tabela 7. Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos **5** a **8**. (Continuação)

Composto	Reagentes	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{25}$
 (R)-7	$\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ 4a	80	- 84,96
 (R)-8	$\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ 7	47	- 97,01

Todos esses ligantes sulfurados **5** a **8** são compostos estáveis e podem ser armazenados por longos períodos, sob refrigeração. Com exceção do ligante **7**, que foi purificado por destilação horizontal, os demais foram purificados por coluna cromatográfica com gel de sílica, utilizando-se, como eluente, uma mistura de acetato de etila/hexano. Todos eles foram identificados por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e espectrometria de massas de alta resolução. Adicionalmente, foram efetuadas técnicas de RMN-2D COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C . A seguir discutiremos, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C para o composto **7**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 21), podemos observar, na região entre 7,30 e 7,05 ppm, um multipletto com integral relativa a 5 H, característico de hidrogênios aromáticos, correspondente ao grupamento fenila. Os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao carbono C-1 do (*N,S*)-acetal encontram-se na forma de dois dubletos em 4,07 e 3,96 ppm respectivamente com integral relativa a 1 H ($J = 10,3$) para cada um. Como esses hidrogênios são vizinhos de um centro quiral, são denominados diastereotópicos e apresentam desdobramento de sinais. Além disso, como veremos mais adiante, essa atribuição pode ser confirmada levando-se em conta a técnica de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C . Em 3,73 e 3,59 ppm temos dois dubletos com integral relativa a 1H ($J = 13,0$) para cada um, referente aos hidrogênios diastereotópicos

benzílicos. Entre esses sinais, em 3,61 ppm, encontramos os sinais referentes ao hidrogênio ligado ao carbono quiral C-3 na forma de um multipletto. Os hidrogênios ligados ao carbono C-4 encontram-se na forma de um multipletto em 3,16 ppm. Em 3,08 ppm podemos observar um duplo-dublete com integral relativa a 1 H ($J = 6,9$; $J = 10,7$), que é característico de um dos hidrogênios ligados ao carbono C-2, vizinho ao átomo de enxofre. Por último, em 2,63 encontra-se o outro duplo-dublete referente ao outro hidrogênio diastereotópico ligado ao carbono C-2.

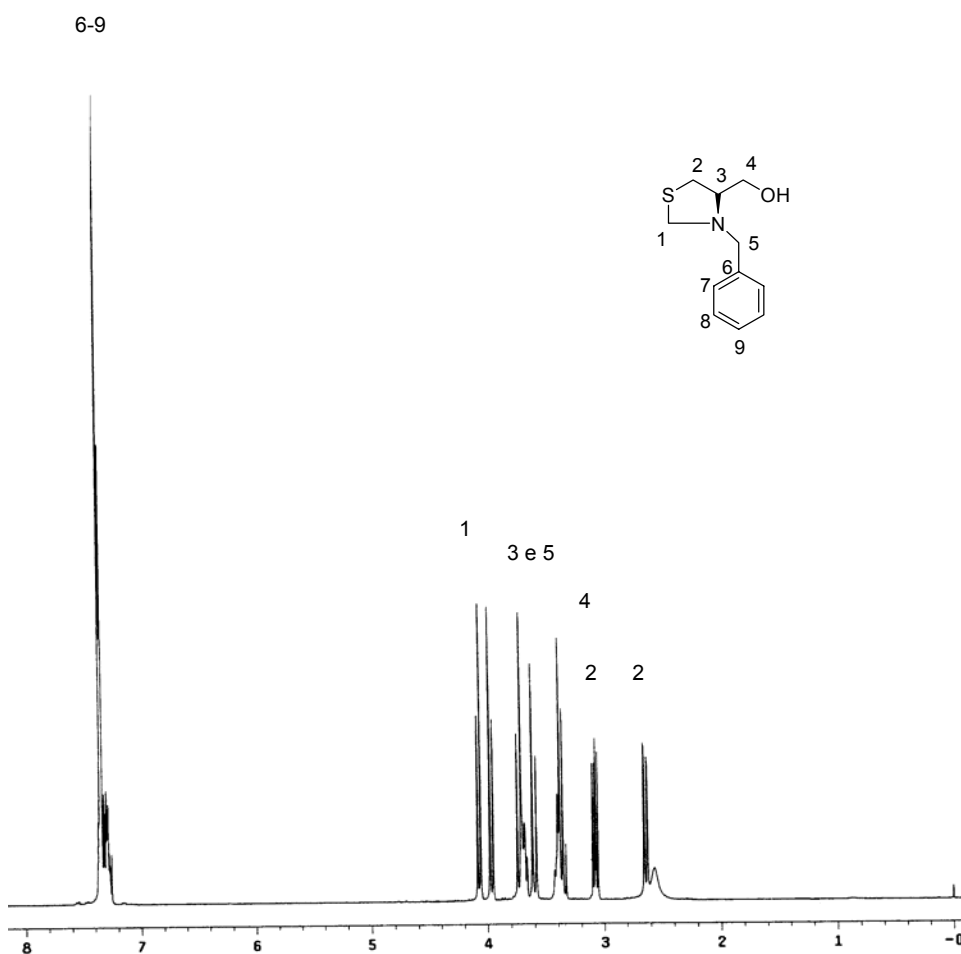


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto **7**, em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 22), podemos observar na região entre 138,0 e 127,4 ppm, os sinais dos carbonos aromáticos. Os sinais referentes aos carbonos tiazolidínicos (C-1 e C-2) encontram-se 56,82 e 31,26 ppm respectivamente. O carbono quiral, C-3, encontra-se em 69,85 ppm. Em 61,5 ppm temos o sinal referente ao carbono benzílico. E em 58,2 podemos observar o sinal referente ao carbono C-4 vizinho ao átomo de oxigênio.

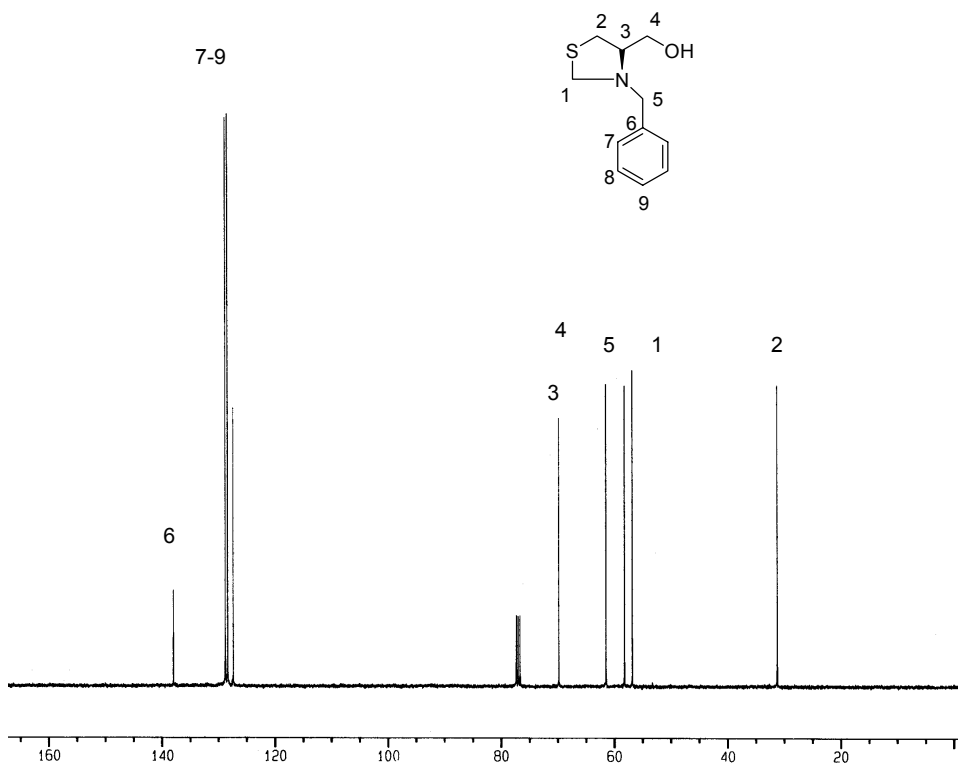


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7, em CDCl_3 a 100 MHz.

Todas essas atribuições podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional heteronuclear RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C (Figura 23), onde observamos a correlação entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente entre si. Ao analisarmos esse espectro, podemos notar, entre outros sinais, os que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos, ligados ao carbono C-2, que aparecem no espectro de RMN ^1H como duplo dubletos em 3,31 e 2,63 ppm. Neste caso, observamos que esses sinais formam

uma correlação ortogonal com o carbono C-2. Isso vem demonstrar que esses sinais pertencem a hidrogênios distintos ligados ao mesmo átomo de carbono. Da mesma forma, observamos a correlação entre os sinais que aparecem no espectro de RMN ^1H , em 4,07 e 3,96 ppm, e no espectro de RMN ^{13}C em 56,82 ppm, atribuídos ao carbono C-1. E, por último, o carbono C-5 com sinal no espectro de RMN ^{13}C em 61,5 com os sinais que aparecem no espectro de RMN ^1H , em 3,73 e 3,59 ppm.

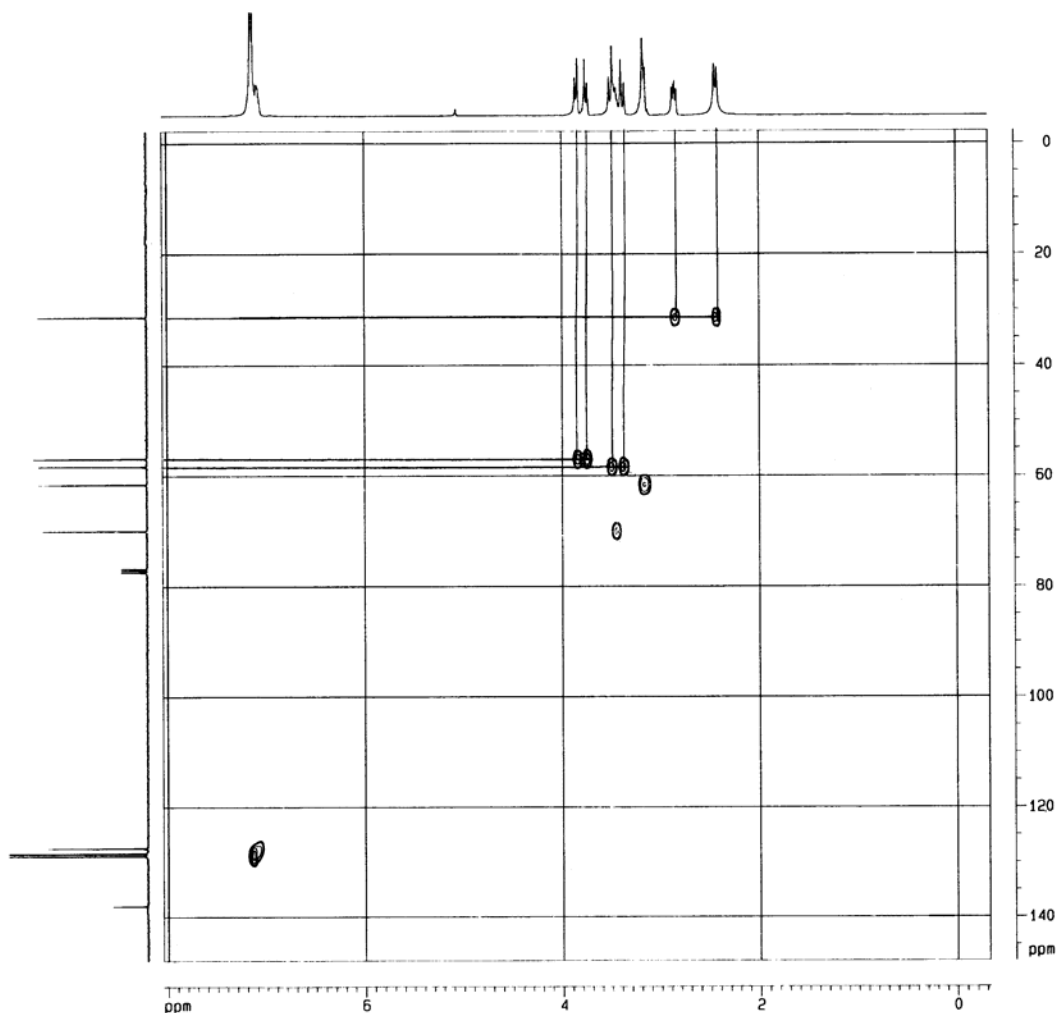


Figura 23. Espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto **7**, em CDCl_3 , a 400 MHz.

A seguir, encontram-se listados, na Tabela 8, todos os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a**, **5b**, **6**, **7**, e **8**.

Tabela 8. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a**, **5b**, **6**, **7**, e **8**.

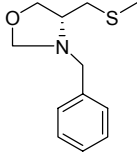
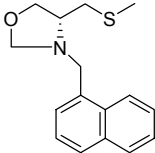
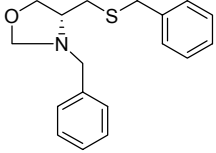
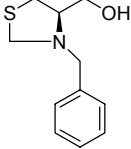
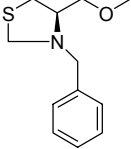
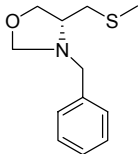
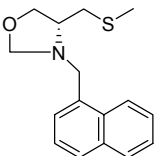
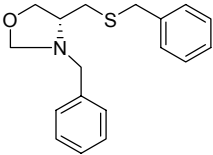
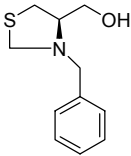
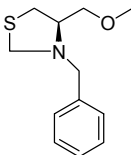
Composto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
 (R)-5a	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,20 (m, 5H), 4,35 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,32 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,10 (dd, $J = 7,0$; $J = 8,4$, 1H), 3,82 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,75 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,54 (dd, $J = 5,2$; $J = 8,4$, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 5,8$; $J = 13,1$, 1H), 2,44 (dd, $J = 8,5$; $J = 13,1$, 1H), 1,99 (s, 3H).	(100,6 MHz, CDCl_3) δ 138,7, 128,7, 128,3, 127,2, 86,0, 69,4, 62,7, 59,0, 37,9, 15,8.
 (R)-5b	(300 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (dd, $J = 7,96$; $J = 1,00$, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,57 - 7,25 (m, 4H), 4,43 (d, $J = 5,95$, 1H), 4,29 (d, $J = 5,95$, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 3,56 (dd, $J = 8,42$; $J = 5,21$, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,08$; $J = 6,13$, 1H), 2,44 (dd, $J = 13,08$; $J = 8,38$, 1H), 2,01 (s, 3H)	(75,5 MHz, CDCl_3) δ 134,18, 133,69, 131,99, 128,33, 128,23, 127,23, 125,89, 125,66, 125,00, 124,58, 85,52, 69,46, 63,41, 57,33, 38,12, 16,10
 (R)-6	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,00 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 3,85 (dd, $J = 7,2$; 8,2, 1H), 3,58 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,52 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (dd, $J = 5,2$; $J = 8,2$, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 5,9$; $J = 13,1$, 1H), 2,18 (dd, $J = 8,6$; $J = 13,1$, 1H)	(100,6 MHz, CDCl_3) δ 138,8, 138,3, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 127,3, 126,9, 86,1, 68,9, 62,4, 58,7, 36,0, 34,4

Tabela 8. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a**, **5b**, **6**, **7**, e **8**. (Continuação)

Composto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
 (R)-7	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,05 (m, 5H), 4,07 (d, $J = 10,3$, 1H), 3,96 (d, $J = 10,3$, 1H), 3,73 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,59 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 3,08 (dd, $J = 6,9$; $J = 10,7$, 1H), 2,63 (dd, $J = 1,8$; $J = 10,7$, 1H), 2,57 (sa, 1H).	(100,6 MHz, CDCl_3) δ 138,0, 128,8, 128,3, 127,4, 69,8, 61,5, 58,2, 56,9, 31,3
 (R)-8	(300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,23 (m, 5H), 4,08 (d, $J = 10,07$, 1H), 3,98 (d, $J = 10,06$, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,37 (dd, $J = 9,52$; $J = 6,22$, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (dd, $J = 9,52$; $J = 7,50$, 1H), 3,04 (dd, $J = 10,61$; $J = 6,40$, 1H), 2,87 (dd, $J = 10,61$; $J = 2,74$, 1H)	(75,5 MHz, CDCl_3) δ 138,08, 128,81, 128,23, 127,21, 73,17, 67,66, 58,94, 58,82, 58,18, 31,99

Para a identificação e confirmação das estruturas dos ligantes por nós sintetizados, além das tradicionais técnicas de ressonância magnética nuclear, foram realizadas técnicas de infra-vermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os resultados estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Dados espectrais de IV e massa de alta resolução dos compostos **5a**, **5b**, **6**, **7**, e **8**.

Composto	Espectrometria de Massas	IV
 (R)-5a	Massa do íon calculada para: $C_{12}H_{17}NOSNa$: $[M + Na]^+$ 246,0924. Massa do íon determinada: 246,0923;	(Filme): 2915, 2860, 1495, 1454, 1356, 1247, 1154, 744, 699.
 (R)-5b	Massa do íon calculada para: $C_{16}H_{19}NOSNa$: $[M + Na]^+$ 296,1081. Massa do íon determinada: 296,1079.	(Filme): 2914, 2865, 1596, 2509, 1151, 1096, 1000, 792, 777.
 (R)-6	Massa do íon calculada para: $C_{18}H_{21}NOS$: $[M]^+$ 299,1344. Massa do íon determinada: 299,1408	(Filme): 3027, 2866, 1494, 1453, 1005, 695
 (R)-7	Massa do íon calculada para: $C_{11}H_{16}NOS$: $[M + H]^+$ 210,0947. Massa do íon determinada: 210,0942.	(Filme): 3408, 2940, 2879, 1045, 1025, 733, 692
 (R)-8	Massa do íon calculada para: $C_{12}H_{17}NOS$: $[M]^+$ 223,1031. Massa do íon determinada: 223,1072.	(Filme): 2927, 2881, 2813, 1452, 1109, 733, 692

Dando seqüência aos nossos objetivos, para a síntese de outros ligantes sulfurados com variações em R e n (Figura 17, A e C), utilizou-se uma outra estratégia sintética mais eficiente, conforme a análise retrossintética da Figura 24.

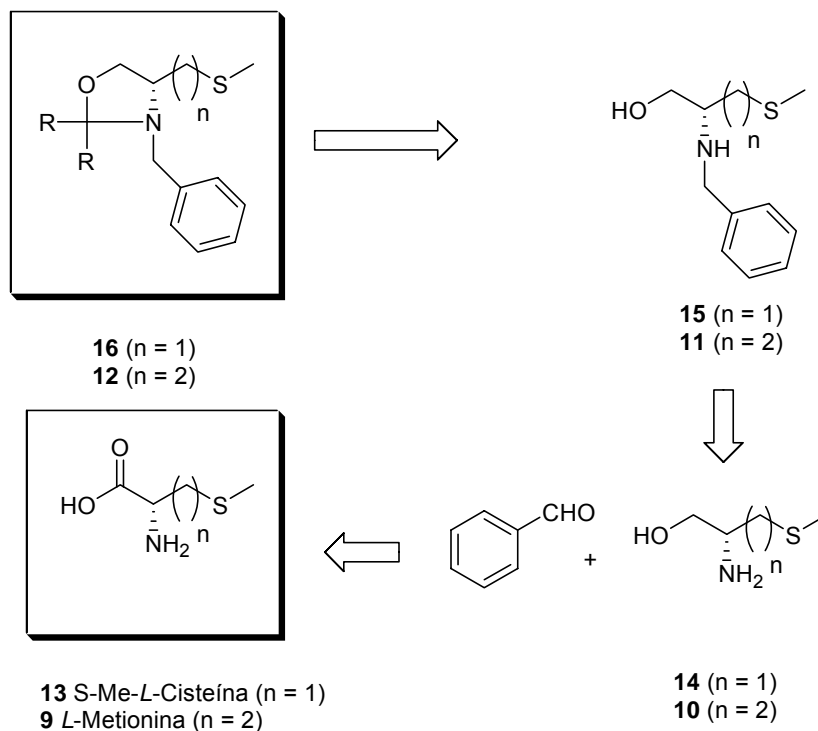


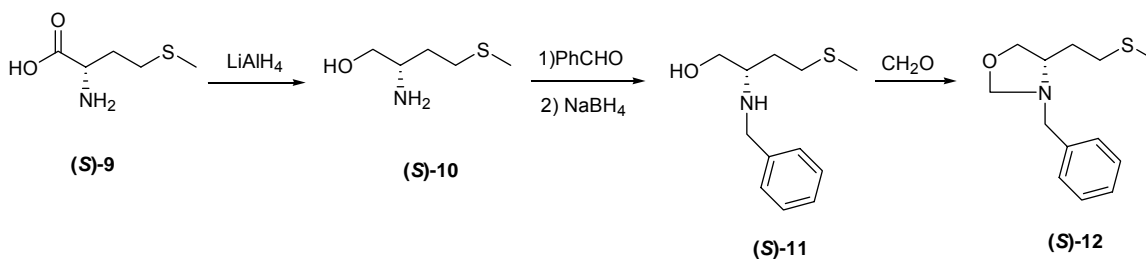
Figura 24. Análise retrossintética para a obtenção dos tioéteres **12** e **16**.

Neste caso, as oxazolidinas **12** e **16** poderiam vir da ciclização dos compostos **11** ou **15** com formaldeído ou 2,2-dimetoxipropano. Os aminoálcoois **10** e **14**, provenientes da redução dos respectivos aminoácidos, poderiam sofrer reação com benzaldeído, levando aos compostos **11** e **15**.

Para a obtenção destes catalisadores, partiu-se da *L*-Metionina, ao invés de utilizarmos *L*-Homocisteína no caso do ligante **12**, e *S*-Me-*L*-Cisteína, no lugar de *L*-Cisteína na obtenção do ligante **16**. Essa estratégia nos permitiu diminuir em uma etapa a síntese desses ligantes, uma vez que o grupamento metila já se encontrava presente no material de partida.

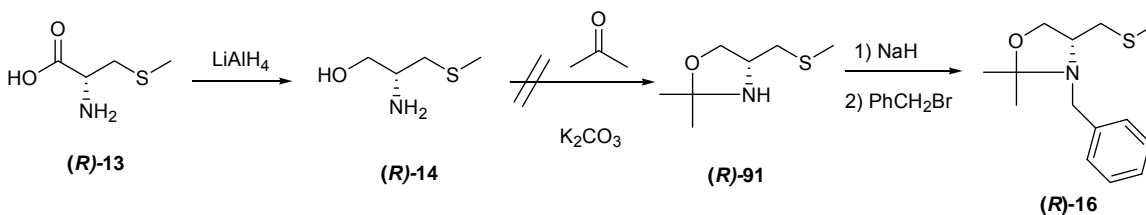
Para a obtenção do ligante **12**, na primeira etapa, fez-se a redução do aminoácido *L*-Metionina com LiAlH_4 , fornecendo o aminoálcool **10** em bons

rendimentos. Na etapa seguinte, promoveu-se a benzilação do grupamento amino através da reação do aminoálcool com benzaldeído, passando por um intermediário cíclico oxazolidina, seguido da abertura da mesma *in situ* com NaBH₄. Na última etapa, promoveu-se a ciclização do aminoálcool **11** até a oxazolidina **12** com paraformaldeído, obtendo-se o produto final em um rendimento total, para esta síntese, de 56% (Esquema 22).



Esquema 22.

O ligante **16**, com variação em R (Figura 17), foi por nós sintetizado com o intuito de se obter um ligante oxazolidínico, com a mesma estrutura do tioéter **5a**, que contivesse, porém, um maior volume estérico na posição 2 do anel. Este ligante foi de grande importância para que pudéssemos avaliar o efeito deste substituinte nas reações assimétricas, em que os mesmos seriam utilizados como catalisadores quirais.

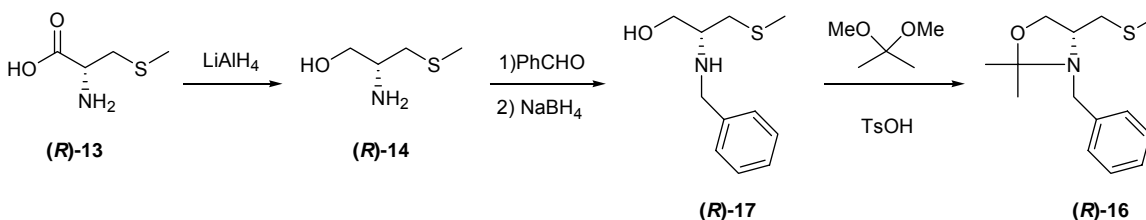


Esquema 23.

Na primeira etapa, fez-se a redução do aminoácido S-Me-L-Cisteína para a obtenção do S-Me-L-Cisteinol. Na seqüência, realizou-se a reação de

ciclização do aminoálcool **14** com acetona e carbonato de potássio anidro, utilizando-se a metodologia descrita anteriormente por Saavedra⁶⁵ para a obtenção de oxazolidinas substituídas na posição 2 do anel (Esquema 23). Infelizmente, esta estratégia não se mostrou eficiente, uma vez que o produto de ciclização não foi obtido.

Para a obtenção da oxazolidina **16**, foi utilizada, então, a mesma rota sintética aplicada na síntese do ligante **12** (Esquema 24).



Esquema 24.

A redução do aminoácido S-Me-L-Cisteína, seguida da benzilação, forneceu o aminoálcool benzilado **15** em bons rendimentos. Para a formação do anel oxazolidínico realizou-se a reação utilizando o 2,2-dimetóxi propano, obtendo-se desta forma, o ligante **16** em 47% de rendimento.

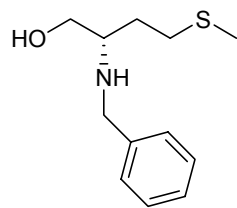
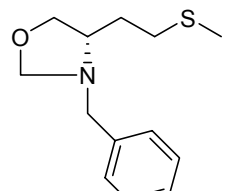
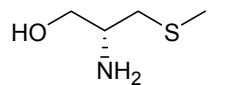
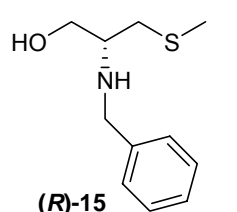
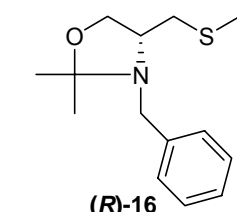
Os rendimentos reacionais para a preparação dos compostos acima descritos, bem como os valores obtidos nas análises de rotação óptica dos mesmos estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10. Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos **10** a **16**.

Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{25}$
<p>(S)-10</p>	79	-12,7

⁶⁵ Saavedra, J. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2379.

Tabela 10. Rendimentos e $[\alpha]$ dos compostos **10** a **16**. (Continuação)

 <p>(S)-11</p>	77	+25,49
 <p>(S)-12</p>	91	-26,81
 <p>(R)-14</p>	78	+21,37
 <p>(R)-15</p>	96	-41,36
 <p>(R)-16</p>	41	-25,04

Todos esses compostos sulfurados **10** a **16** são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração. Todos eles foram identificados por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e espectrometria de massa de alta resolução. Adicionalmente foram efetuadas técnicas de RMN-2D COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C para os compostos **11**, **12**, **15** e **16**.

A seguir, discutiremos, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **16**, como representante dos tioéteres quirais. Foram realizados experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C e COSY ^1H - ^1H , todos em CDCl_3 .

Observamos no espectro de RMN ^1H (Figura 25), na região entre 7,36 e 7,23 ppm, os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos, na forma de um multipeto, com integração correspondente a 5 hidrogênios. Os sinais referentes aos hidrogênios benzílicos encontram-se em 3,88-3,85 ppm na forma de um multipeto, integrado para 2 H. Entre 3,51 e 3,49 ppm temos dois dubletos com integral relativa a 1 H para cada um, referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 vizinho ao átomo de oxigênio. Ainda, encontramos, na região entre 2,89 e 2,85 ppm um multipeto referente ao carbono quiral C-3. Em 2,69 e 2,60 ppm temos dois duplos dubletos ($J = 13,43$; $J = 5,98$), integrados para um hidrogênio cada um, que podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados ao carbono C-4 vizinhos ao átomo de enxofre. Esses sinais aparecem desdobrados devido à vizinhança com o centro quiral, fazendo com que sejam magneticamente não equivalentes. Em 2,03 ppm temos um singlete que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono C-5 ligado ao átomo de enxofre. Por último os hidrogênios metílicos referentes as metilas ligadas ao carbono C-1 do anel oxazolidínico foram identificados como um singlete integrado para 6 H em 1,33 ppm.

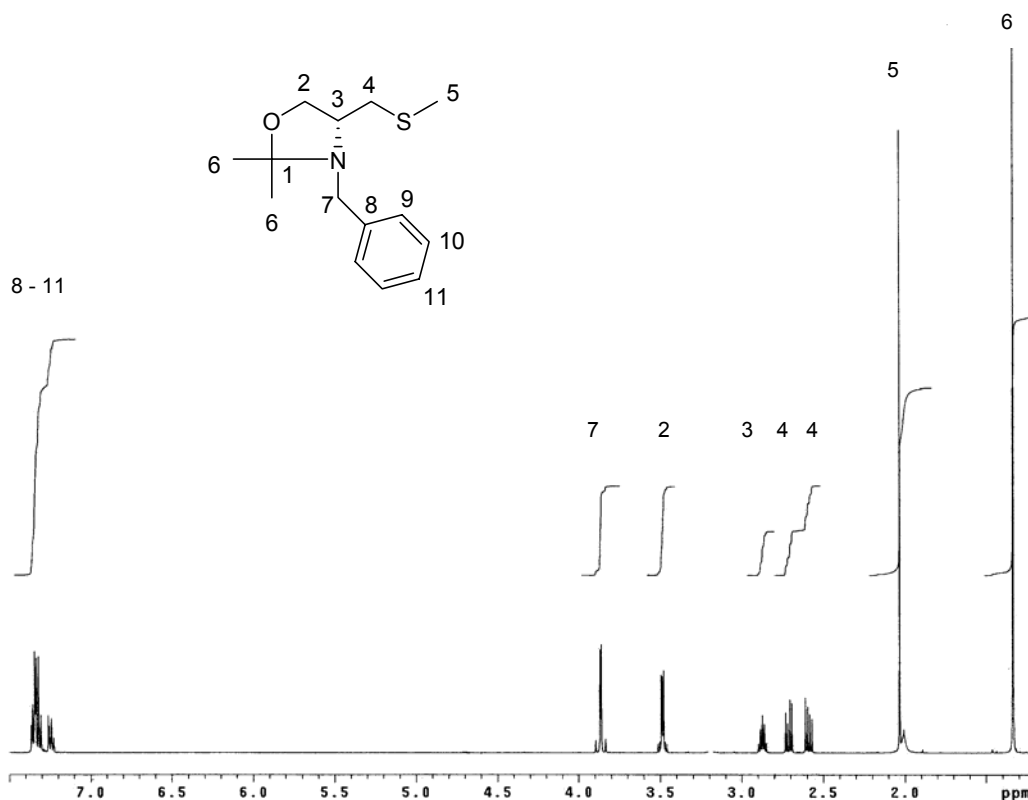


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **16**, em CDCl_3 a 500 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 26), observamos a presença de todos os carbonos referentes a esse composto. Na região entre 140,17 e 126,69 ppm podemos observar os sinais dos carbonos aromáticos. O sinal do carbono quaternário C-1 do anel oxazolidínico encontra-se em 99,86 ppm. Os demais sinais do anel (C-2 e C-3) encontram-se em 62,03 e 55,28 ppm, respectivamente. Em 51,45 e 36,70 ppm encontramos o sinais referentes aos carbonos metilênicos C-7 e C-4 respectivamente. Finalmente, podemos atribuir o sinal em 24,42 ppm aos carbonos metílicos C-6, e 15,97 ao carbono C-5.

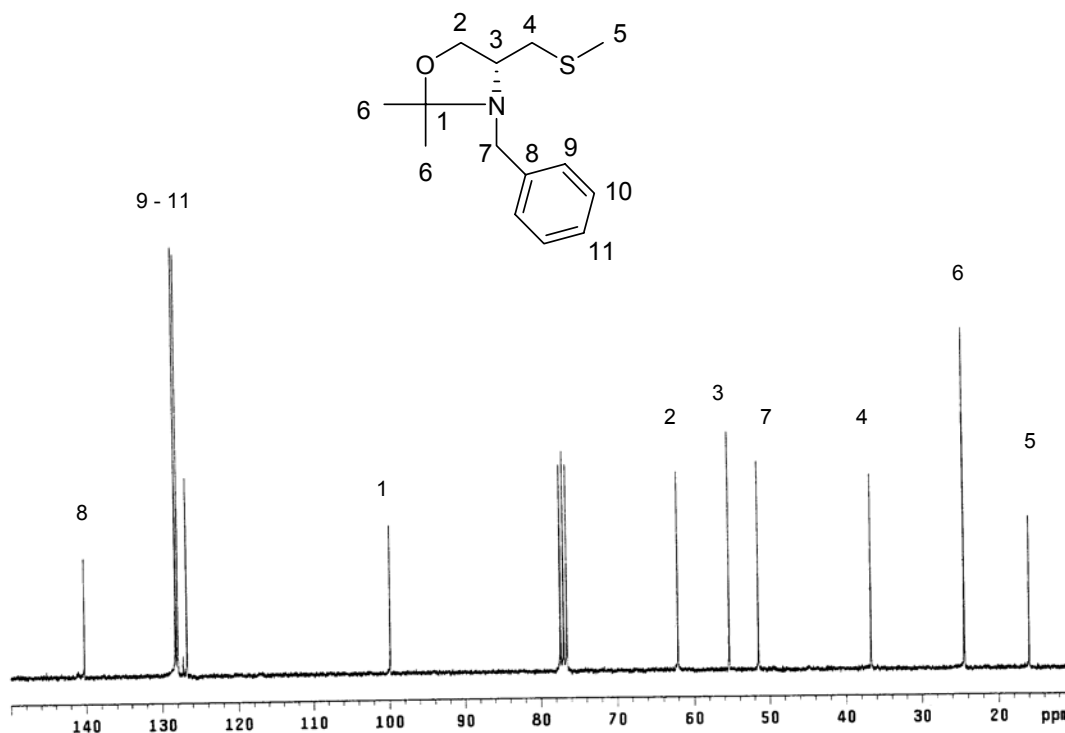


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16**, em CDCl_3 a 75,5 MHz.

Todas as atribuições dos sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C feitas até aqui podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H . Este experimento fornece informações sobre interações entre hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. No espectro resultante observam-se sinais formando uma diagonal, que representam o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob forma de pares simétricos, que representam os hidrogênios acoplados.

No experimento COSY homonuclear ^1H - ^1H , em CDCl_3 (Figura 27), podemos observar, entre outras, uma correlação entre os sinais dos hidrogênios em 2,69 e 2,60 ppm. Isso mostra que os hidrogênios ligados ao carbono C-4 são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do estereocentro (2,87 ppm), e este

por sua vez acopla com os hidrogênios em 3,50 ppm, ligados ao carbono C-2, vizinho ao átomo de oxigênio. Todas essas observações vêm confirmar as atribuições por nós realizadas até então.

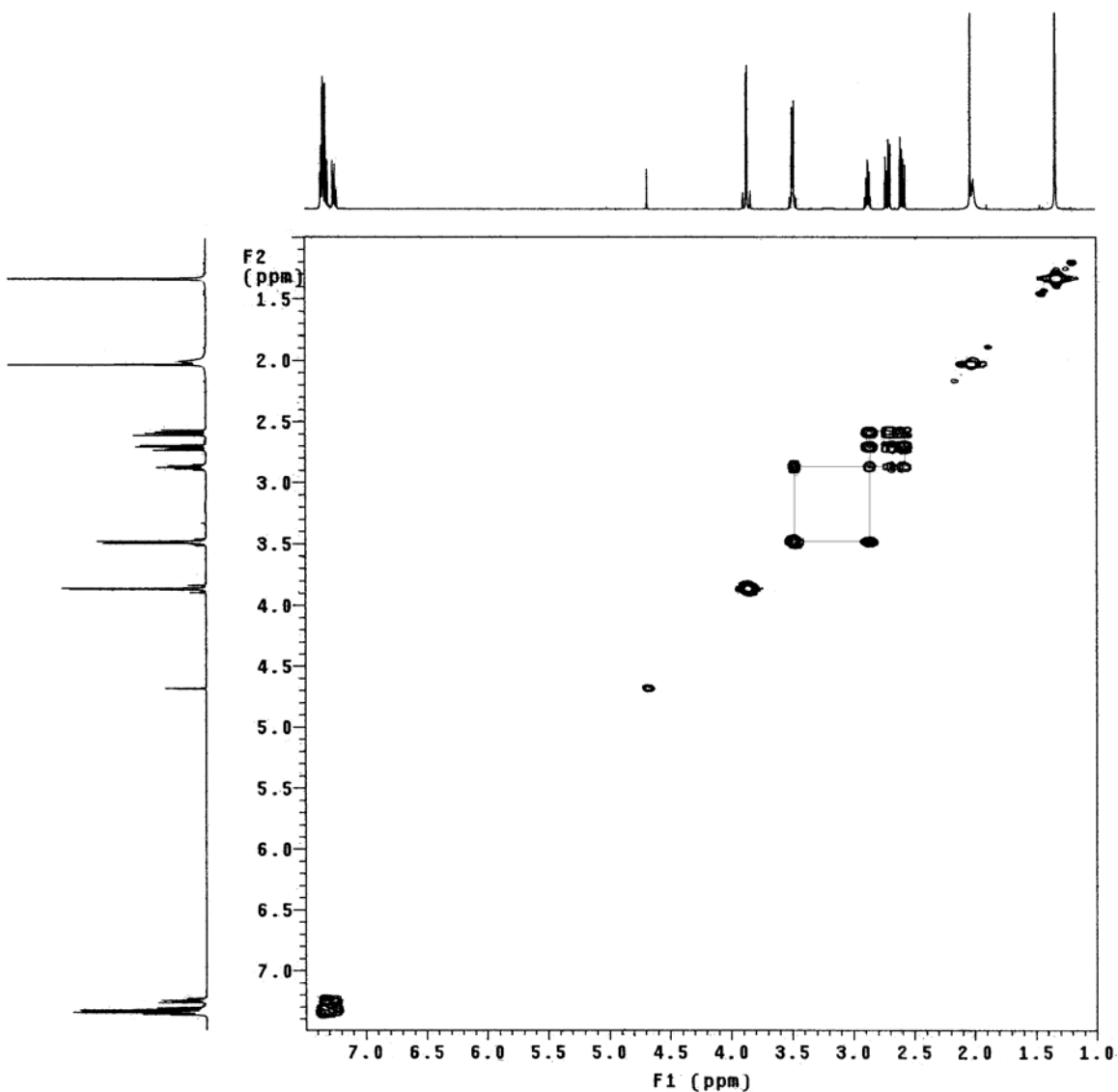


Figura 27. Espectro do RMN 2D-COSY (500MHz) em CDCl_3 do composto **16**.

Na Tabela 11, encontram-se listados todos os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **10** a **16**.

Tabela 11. Dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **10** a **16**.

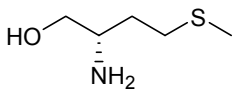
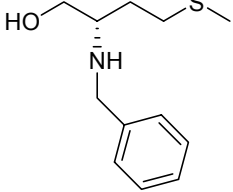
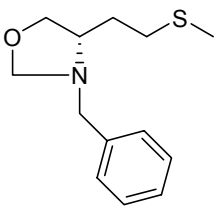
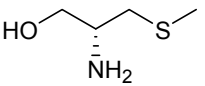
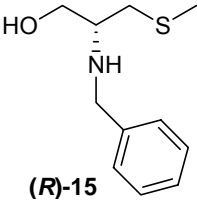
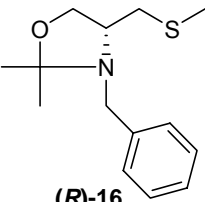
Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
 <p>(S)-10</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ 3,63 (dd, <i>J</i> = 10,80; <i>J</i> = 3,84, 1H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 10,80; <i>J</i> = 7,30, 1H), 3,03(m, 1H), 2,86 (sa, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).</p>	<p>(75,5 MHz, CDCl₃) δ 65,98, 51,93, 32,97, 30,91, 15,58.</p>
 <p>(S)-11</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,23 (m, 5H), 3,84 (d, <i>J</i> = 12,99, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 12,99, 1H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 10,98; <i>J</i> = 3,84, 1H), 3,39 (dd, <i>J</i> = 10,98; <i>J</i> = 5,86, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,63 (sa, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,79 (m, 2H).</p>	<p>(75,5 MHz, CDCl₃) δ 139,33, 128,38, 128,09, 127,14, 62,49, 57,46, 50,86, 30,86, 30,70, 15,62.</p>
 <p>(S)-12</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,34 (d, <i>J</i> = 6,03, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 6,03, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 7,87; <i>J</i> = 7,13, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,35 (dd, <i>J</i> = 8,05; <i>J</i> = 4,94, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,60 – 2,38 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).</p>	<p>(75,5 MHz, CDCl₃) δ 138,85, 128,78, 128,18, 127,11, 85,49, 69,12, 62,22, 59,22, 33,01, 31,25, 15,51</p>
 <p>(R)-14</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (dd, <i>J</i> = 10,97; <i>J</i> = 3,85, 1H), 3,45 (dd, <i>J</i> = 10,98; <i>J</i> = 6,40, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,64 (dd, <i>J</i> = 13,36; <i>J</i> = 4,76, 1H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 13,36; <i>J</i> = 8,60, 1H), 2,11 (s, 3H).</p>	<p>(75,5 MHz, CDCl₃) δ 65,27, 51,21, 38,71, 15,79.</p>

Tabela 11. Dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **10** a **16**.
(Continuação)

Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
 (R)- 15	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 - 7,24 (m, 5H), 3,84 (d, <i>J</i> = 13,17, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 13,17, 1H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 10,98; <i>J</i> = 3,93, 1H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 10,89; <i>J</i> = 4,57, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (d, <i>J</i> = 6,59, 2H), 2,00 (s, 3H)	(75,5 MHz, CDCl ₃) δ 139,68, 128,38, 127,97, 127,40, 127,05, 126,80, 62,32, 55,88, 51,04, 36,47, 15,72.
 (R)- 16	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 – 7,23 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (dd, <i>J</i> = 13,43; <i>J</i> = 5,98, 1H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 13,43; <i>J</i> = 6,72, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	(75,5 MHz, CDCl ₃) δ 140,17, 128,19, 127,9, 126,73, 126,69, 99,86, 62,03, 55,38, 51,45, 36,70, 24,42, 15,97.

A fim de confirmar as estruturas dos tioéteres sintetizados realizou-se, adicionalmente as técnicas de ressonância magnética nuclear, técnicas de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os resultados encontram-se listados na Tabela 12.

Tabela 12. Dados espectrais de IV e massa de alta resolução dos compostos **11**, **12**, **15** e **16**.

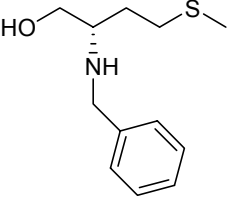
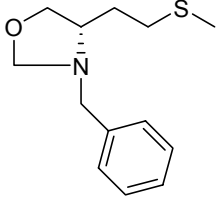
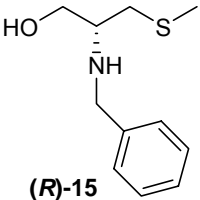
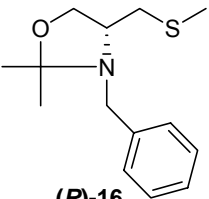
Composto	Espectrometria de Massa	IV
 (S)- 11	Massa do íon calculada para: C ₁₂ H ₂₀ NOS: [M + H] ⁺ 226,1260 Massa do íon determinada: 226,1257	(KBr): 3261, 2915, 2852, 1451, 1061, 733, 699

Tabela 12. Dados espectrais de IV e massa de alta resolução dos compostos **11, 12, 15 e 16.** (Continuação)

Composto	Espectrometria de Massa	IV
 <p>(S)-12</p>	Massa do íon calculada para: $C_{13}H_{20}NOS: [M + H]^+$ 238,1259. Massa do íon determinada: 238,1260	(Filme): 2913, 2864, 1494, 1453, 1436, 1153, 1010, 698
 <p>(R)-15</p>	Massa do íon calculada para: $C_{11}H_{18}NOS: [M + H]^+$ 212,1101 Massa do íon determinada: 212,1103	(Filme): 2915, 2866, 1494, 1453, 1436, 1114, 1046, 971, 742, 699.
 <p>(R)-16</p>	Massa do íon calculada para: $C_{14}H_{22}NOS: [M + H]^+$ 252,1415. Massa do íon determinada: 252,1426.	(Filme): 2989, 2916, 2827, 1462, 1454, 1379, 1368, 1212, 1183, 1151, 1078, 1084, 850, 734, 698

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 da formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição de dialquilzinco a aldeídos presta-se perfeitamente a este fim, pois quando se utiliza o catalisador adequado, obtém-se os álcoois esperados com bons rendimentos e inclusive com possibilidades de elevados excessos enantioméricos.

Assim, como mencionado anteriormente, o dissulfeto **4a**, mostrou ser um excelente catalisador na adição de dietilzinco a vários aldeídos (Esquema 25), onde foram obtidos excelentes excessos enantioméricos, em alguns casos superiores a 99%, publicados em dois artigos em periódicos internacionais.⁴ Os resultados estão resumidos na Tabela 13.

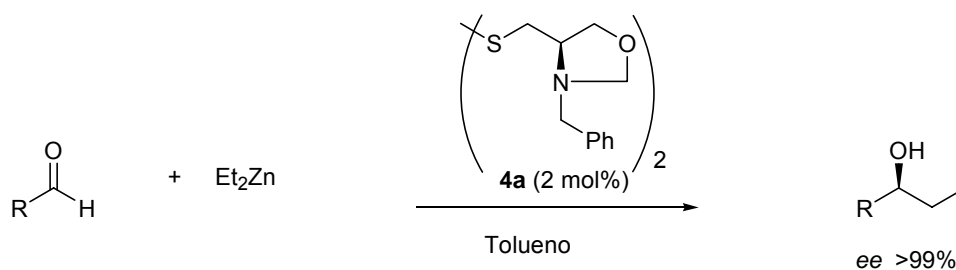


Tabela 13: Adição de dietilzinco a vários aldeídos na presença de 2 mol % do catalisador **4a**.⁴

	Aldeído	t(h)	T (°C)	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b [config] ^c
1	Benzaldeído	16	t.a.	98	80 [S (-)]
2	Benzaldeído	30	0	81	>99 [S (-)]
3	4-Tolualdeído	16	t.a.	65	70 [S (-)]
4	4-Tolualdeído	36	0	71	86 [S (-)]
5	4- Anisaldeído	16	t.a.	67	36 [S (-)]
6	4- Anisaldeído	36	0	65	70 [S (-)]
7	fenilacetaldéido	16	t.a.	34	55 [S (+)]
8	fenilacetaldéido	36	0	38	92 [S (+)]
9	hexanal	16	t.a.	34	36 [S (+)]
10	hexanal	36	0	58	>99 [S (+)]
11	decanal	16	t.a.	56	34 [S (+)]
12	decanal	36	0	50	40 [S (+)]

^a Rendimento isolado.

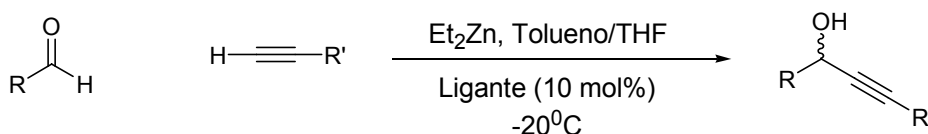
^b Determinado por HPLC, utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRLACEL OD; como eluente uma mistura de hexano:iso-propanol, com um fluxo de 1 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 220 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.

2.2.1 – ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALQUINILZINCO A ALDEÍDOS.

Os álcoois propargílicos opticamente ativos são precursores e intermediários muito importantes em química orgânica sintética. A unidade acetilênica pode ser transformada em vários outros grupos funcionais. Por isso, os álcoois propargílicos quirais vêm sendo usados com sucesso na síntese de alcalóides,⁶⁶ feromônios,⁶⁷ prostaglandinas,⁶⁸ esteróides⁶⁹ e vitaminas,⁷⁰ entre outros. Recentemente, Reider e outros reportaram a alquinilação de cetonas e aldeídos com alta enantiosseletividade, utilizando compostos alquinil-Li, alquinil-Mg, e alquinil-Zn.⁷¹

Como demonstrado anteriormente, o dissulfeto oxazolidinico, **4a** mostrou-se um excelente catalisador e indutor de quiralidade para a reação de adição de dietilzinco a diferentes aldeídos. Impulsionados por estes ótimos resultados resolvemos, então, testar a eficiência deste ligante, bem como do tioéter **5a**, que seria o representante desta classe de catalisadores, também nas reações de adição direta de alquinilzinco a aldeídos para a obtenção de álcoois propargílicos quirais. (Esquema 26).



Esquema 26.

⁶⁶ Overman, L. E.; Bell, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1851.

⁶⁷ (a) Pirkle, W. H.; Boeder, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2091. (b) Midland, M. M.; Nguyen, N. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4107.

⁶⁸ Fried, J.; Sih, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1973** *14*, 3899.

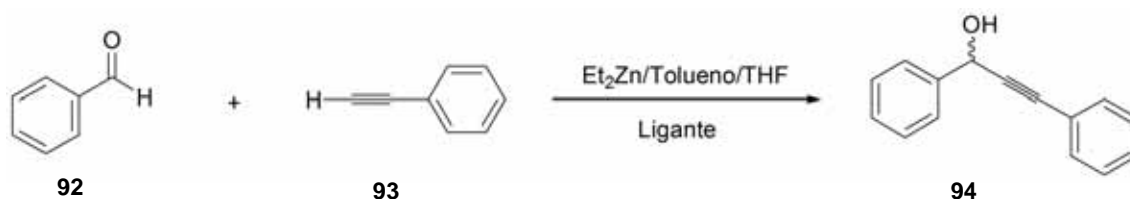
⁶⁹ Johnson, W. S.; Frei, B.; Gopalan, A. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1512.

⁷⁰ Chan, K.; Specian Jr., A. C.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3435.

⁷¹ Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis* **1999**, 1453.

O reagente de alquilzínco foi preparado *in situ* pela reação de acetilenos terminais com dietilzínco. Essa metodologia se mostrou muito vantajosa, uma vez que não foi necessária a realização de nenhuma etapa de transmetalção, e nem o uso de base auxiliar. Então, pelo tratamento de uma solução do acetileno em THF a -20°C com dietilzínco e 10 mol% do catalisador, seguido da adição do aldeído obteve-se o produto de alquinição em bons rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios.

Em um primeiro momento os experimentos foram conduzidos com a finalidade de se determinar o melhor solvente, ou a melhor mistura de solventes, a ser utilizada para as reações de alquinição, bem como a quantidade de catalisador. Para estes experimentos, realizou-se a alquinição do benzaldeído com fenilacetileno a uma temperatura de -20°C por 48 horas (Esquema 27). Os resultados estão sumarizados na Tabela 14.



Esquema 27.

Tabela 14. Alquinição do benzaldeído com fenilacetileno.

	Catalisador	Cat. (mol%)	Solvente	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	(<i>R,R</i>) 4a	10	Tolueno/THF 2,75:1	67	56 (S)
2	(<i>R,R</i>) 5a	10	Tolueno/THF 2,75:1	69	18 (S)
3	(<i>R,R</i>) 4a	5	Tolueno/THF 2,75:1	23	60 (S)
4	(<i>R,R</i>) 4a	10	Tolueno	7	61 (S)
5	(<i>R,R</i>) 4a	10	Tolueno/THF 5,5:1	45	60 (S)
6	(<i>R,R</i>) 4a	10	Tolueno/THF 1:1	60	55 (S)

^a Rendimento Isolado.

^b Determinado por CG utilizando-se uma coluna quiral 2,6-Me,3-Pe- β -Ciclodextrina. Injeção isotérmica 155°C .

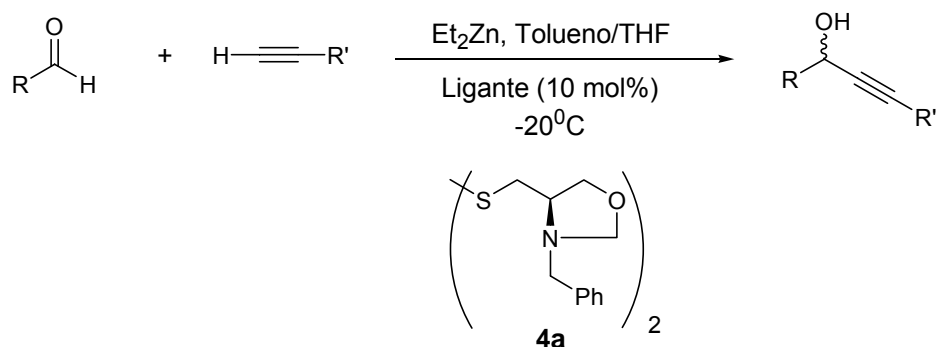
O melhor resultado obtido foi quando utilizou-se uma proporção de 10 mol% do ligante **4a** em uma mistura de solventes de tolueno/THF de 2,75:1 (Tabela 14, linha 1).

Em todos os casos estudados, observou-se uma leve contaminação dos produtos álcoois propargílicos com o correspondente álcool alquílico, resultante da transferência direta do grupamento etila do dietilzinco ao aldeído. Observamos também, que um decréscimo na quantidade do catalisador, de 10 para 5 mol%, não tem influência no excesso enantiomérico do produto, o mesmo não ocorrendo com o rendimento reacional, que sofreu uma significativa redução. (Tabela 14, linha 3). Neste caso, o subproduto antes mencionado, foi obtido em 41% de rendimento. Quando o ligante **5a** foi utilizado, obteve-se o produto em bom rendimento porém com um drástico decréscimo no ee.

Esta reação também se mostrou muito sensível ao solvente, ou mistura de solventes utilizados. Quando a reação foi realizada em tolueno, obteve-se apenas uma pequena quantidade do produto (Tabela 14 linha 4). A mesma tendência foi observada quando a concentração de tolueno em THF foi aumentada (Tabela 14, linhas 5 e 6). Cabe ressaltar, que não se observou variações significativas nos excessos enantioméricos.

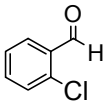
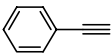
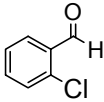
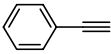
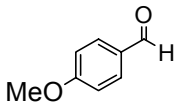
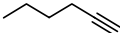
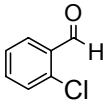
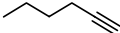
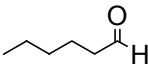
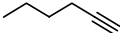
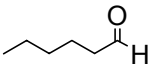
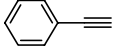
Com a melhor condição reacional estabelecida, estendeu-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e acetilenos, bem como do tempo reacional, no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador **4a**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 15.

Tabela 15. Alquinilações assimétricas de aldeídos catalisadas pelo ligante quiral **4a**.



	Aldeído	Acetileno	t (h)	Rend. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1			24	50	60 (-)(S)
2			48	67	56(-)(S)
3			24	51	41 (-)(S)
4			48	55	36 (-)(S)
5			24	54	60 (-)(S)
6			48	76	58 (-)(S)

Tabela 15. Alquinilações Assimétricas de Aldeídos Catalisadas pelo ligante quiral **4a**. (Continuação)

	Aldeído	Acetileno	t (h)	Rend. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
7			24	61	53 (+)(S)
8			48	80	50 (+)(S)
9			48	81	52 (-)(S)
10			48	72	58 (+)(S)
11			48	73	43 (-)(S)
12			48	82	51 (+)(S)

^a Rendimento isolado.

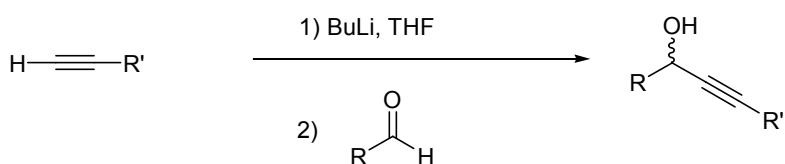
^b Determinado por CG utilizando-se uma coluna quiral 2,6-Me,3-Pe-β-Ciclodextrina.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{22,29 e 70}

Neste estudo complementar, obteve-se bons rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios. A maioria dos aldeídos aromáticos substituídos apresentou um comportamento semelhante ao benzaldeído, no que diz respeito a enantiosseletividade. Quando se utilizou acetilenos alifáticos, observou-se um decréscimo no excesso enantiomérico para a alquinilação do benzaldeído, o

mesmo não ocorrendo quando utilizou-se *p*-clorobenzaldeído. (Tabela 15, linhas 4 e 10). Analisando-se ainda a tabela anterior, pode-se concluir também que esta química é aplicável tanto a acetilenos e aldeídos aromáticos como alifáticos. Um aumento do tempo reacional de 24 para 48 horas, tem uma influência significativa no rendimento da reação (Tabela 15, linhas 1 a 8), sem provocar decréscimos no excesso enantiomérico.

Os excessos enantioméricos dos álcoois propargílicos quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos. Estes padrões foram preparados por adição do acetileto de lítio aos aldeídos correspondentes (Esquema 28). Os seus enantiômeros foram separados por cromatografia gasosa quiral.



Esquema 28.

A título de exemplo, escolheu-se o cromatograma da reação de alquinilação do 4-tolualdeído com fenilacetileno (Tabela 15, linha 2), na presença do catalisador **4a** (Figura 28). O cromatogramas foram obtidos utilizando-se um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar de sílica fundida com fase estacionária quiral 2,6-Me-3-Pe-β-ciclodextrina e na Figura 29 encontra-se o cromatograma do padrão racêmico.

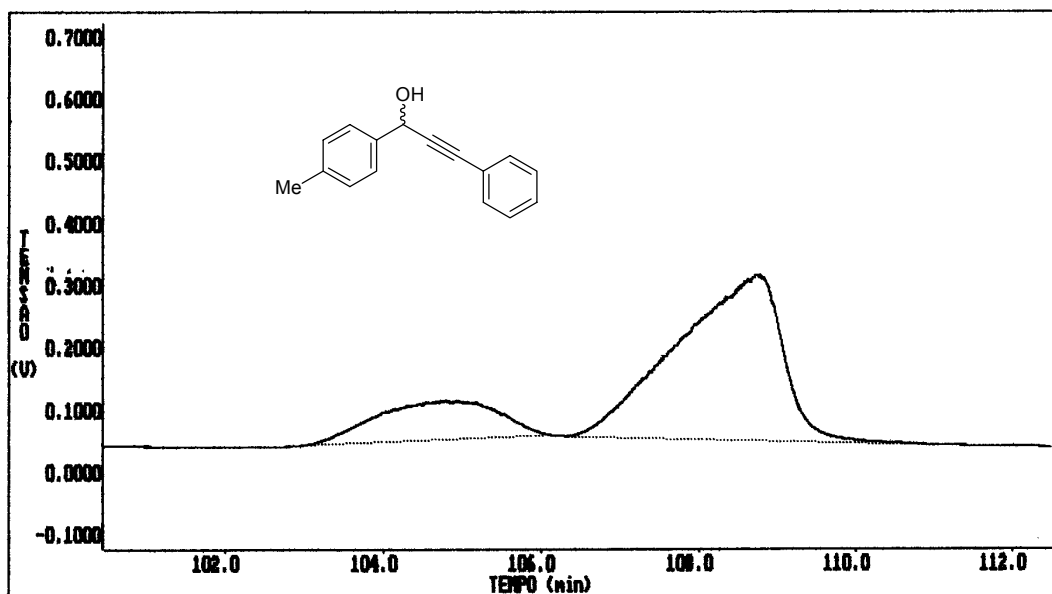


Figura 28. Cromatograma do produto de alquilação do 4-tolualdeído com fenilacetileno na presença do ligante 4a.

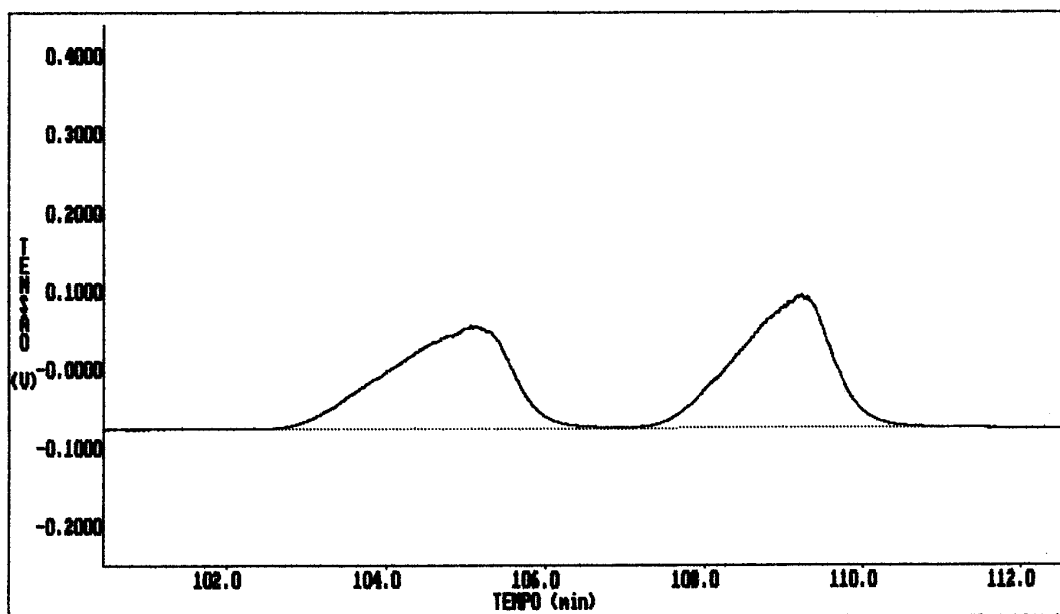
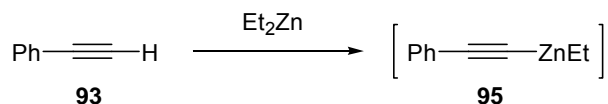


Figura 29. Cromatograma do produto de alquilação racêmico.

Os resultados discutidos até então, nos permitem propor um modelo para o estado de transição da reação de alquilação do benzaldeído com

fenilacetileno, na presença do catalisador **4a**. (Figura 30). Este modelo sugerido é uma analogia com os já largamente estudados para a alquilação de aldeídos com compostos diorganozinco. Na primeira etapa, provavelmente ocorre a formação do intermediário **95** (Esquema 29). É conhecido que em reagentes do tipo etil(2-feniletinil)zinco o grupamento feniletinil é mais reativo do que o grupamento etila,⁷² podendo-se transferir mais facilmente. Em um segundo momento, ocorre a complexação desta espécie de alquinilzinco, com o catalisador.^{29c}



Esquema 29.

Conforme os modelos dinucleares de zinco propostos por Noyori³⁴ e Kellogg e colaboradores,⁷³ deve haver uma complexação inicial entre o átomo de enxofre do dissulfeto oxazolidinico **4a** com uma molécula do reagente alquinilzinco formado.

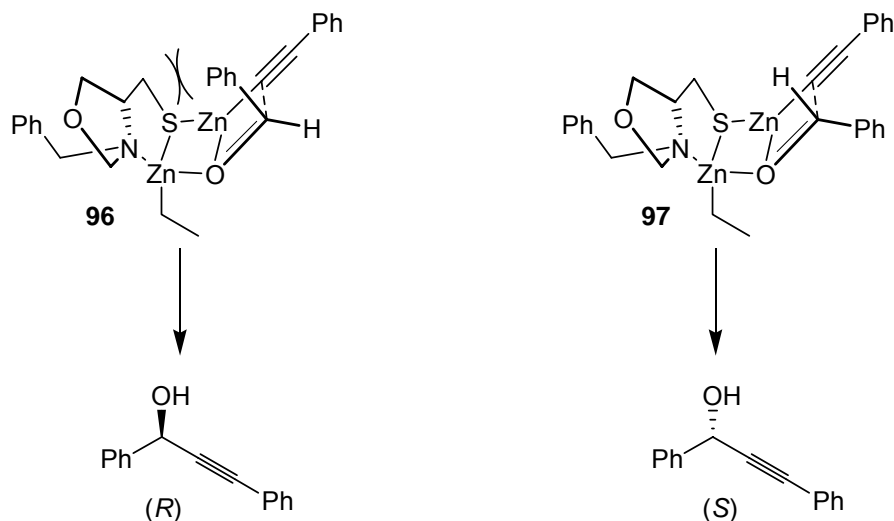


Figura 30. Mecanismo proposto para a alquilação de aldeídos na presença do catalisador **4a**.

⁷² Boersma, J. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, S.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W.; Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1982**, Vol. 2, Capítulo 16.

⁷³ Fitzpatrick, K.; Hulst, R.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1861.

Em seguida, na presença do aldeído, este átomo de zinco que está deficiente de elétrons atuaria como ácido de Lewis, complexando com o oxigênio da carbonila, e uma outra molécula do alquinilzinco complexaria com o átomo de enxofre do catalisador, aumentando a nucleofilicidade do grupamento feniletinila a ser transferido.

Como resultante, ocorreria a formação de um intermediário composto por três ciclos envolvendo um anel de cinco membros e dois anéis de quatro membros. Os arranjos espaciais possíveis para o complexo no estado de transição, mostram que a estrutura **97** deve ser mais favorecida, em relação a estrutura **96** (Figura 30). Observando-se os dois complexos formadores do produto de alquinilação representados na Figura 30, podemos destacar a interação estérica entre o grupamento fenila do aldeído com o anel oxazolidínico do ligante na estrutura **96**. Como consequência, o grupamento mais volumoso do aldeído se orientaria para fora do complexo, conforme já fora previamente proposto por Houk e colaboradores.⁷⁴ Assim, é de se concluir que o complexo que leva ao isômero (S) (Estrutura **97**), deve ser mais estável, e por isso favorecido. De fato, observou-se experimentalmente a formação preferencial do enantiômero (S).

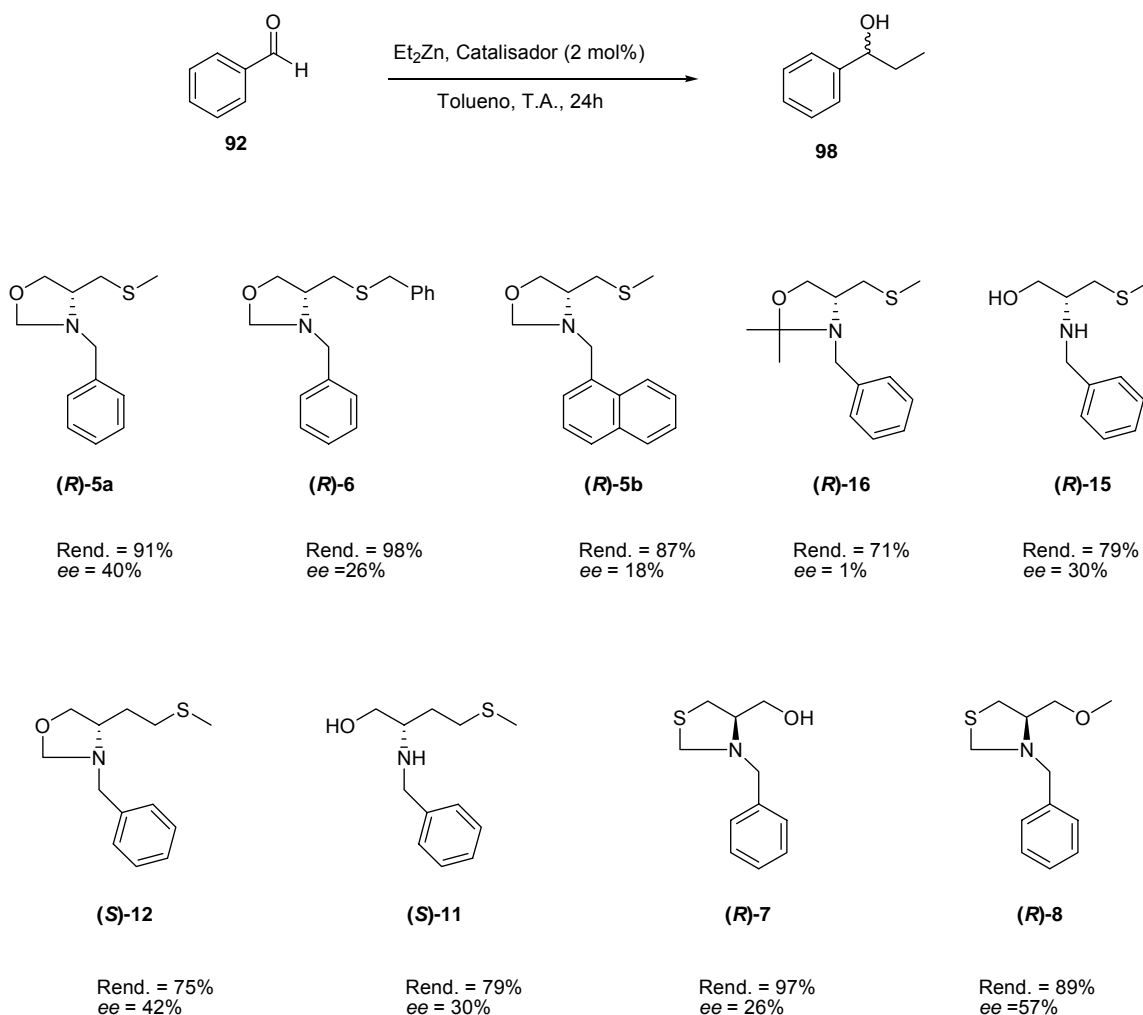
2.2.2 – ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO AO BENZALDEÍDO.

Devido as semelhanças estruturais dos compostos desenvolvidos por nós com outros sulfetos e dissulfetos quirais preparados por nosso grupo e, também, com outros compostos já descritos em literatura,^{41, 75} resolvemos testar o potencial catalítico e de indução assimétrica dos novos ligantes oxazolidínicos **5**, **6**, **11** e **16**, os tiazolidínicos **7** e **8** e dos aminoálcoois **11** e **15** por nós obtidos, na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído (Esquema 30). As reações foram realizadas nos mesmos moldes quando se utilizou o dissulfeto oxazolidínico **4a**.^{4a} Procedeu-se a reação a temperatura ambiente por um período de 24

⁷⁴ Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8998.

⁷⁵ (a) Willens, J. G. H.; Hersmis, M. C.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hamink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 963.

horas, utilizando-se 2 mol % dos catalisadores em tolueno como solvente (Esquema 30).

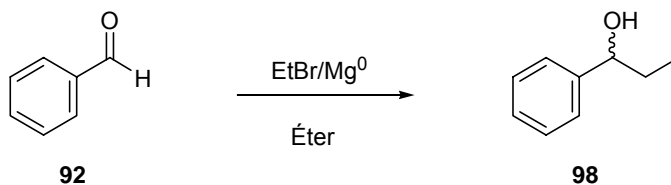


Esquema 30. Os rendimentos e excessos enantioméricos são referentes ao álcool secundário **98** obtido, utilizando-se os ligantes.

Todos os compostos quirais testados apresentaram atividade catalítica satisfatória, levando ao produto desejado, com rendimentos entre 71 e 98%. Cabe salientar que quando a reação se procede sem a presença de um catalisador, o produto de alquilação é obtido em baixo rendimento (~17%) após 48 horas de reação. Em relação à indução de assimetria, com exceção do

composto **16**, todos os outros apresentaram essa atividade. Entretanto, esses compostos induziram a excessos enantioméricos bem menores dos obtidos quando o dissulfeto oxazolidínico **4a** foi utilizado. Esse dissulfeto catalisou essa reação com um excesso enantiomérico superior a 99%.

Os ee de todos os álcoois obtidos foram determinados por comparação com padrões racêmicos, preparados por adição de brometo de etilmagnésio ao benzaldeído (Esquema 31).



Esquema 31.

Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL-OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 95:5 com um fluxo de 1 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 220 nm.

Na Figura 31 temos o cromatograma do produto álcool secundário quiral obtido na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído catalisada pelo ligante **8**. O cromatograma do padrão racêmico da reação encontra-se na Figura 32.

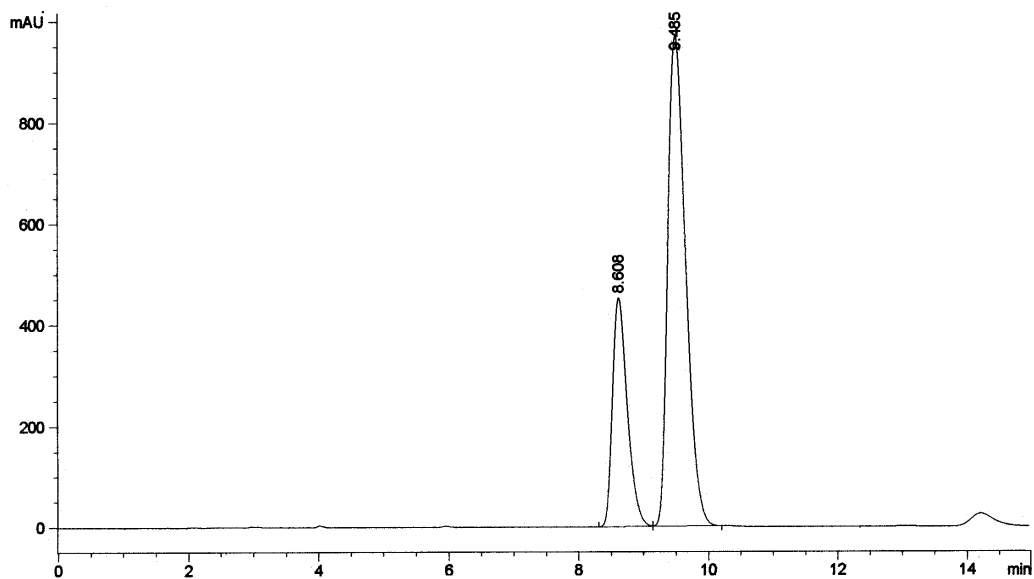


Figura 31. Cromatograma do produto majoritário (S)-1-fenil-1-propanol **98** na presença do catalisador **8**.

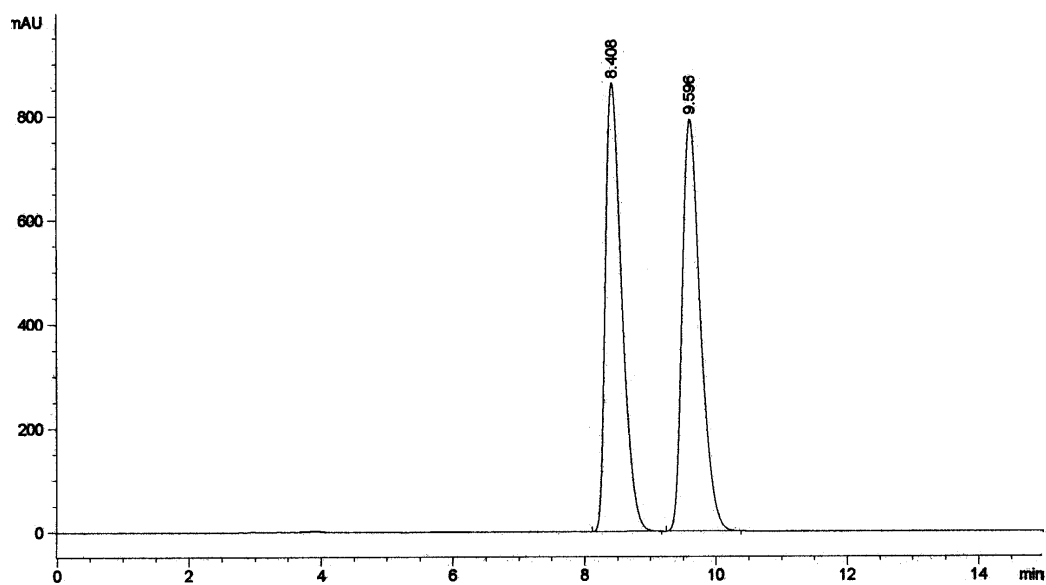


Figura 32. Cromatograma do produto racêmico (R/S)-1-fenil-1-propanol **98**.

Os resultados obtidos nos desencorajaram a seguir em frente com estes estudos, uma vez que outros ligantes sulfurados, desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa bem como descritos em literatura, já se mostraram mais eficientes

como indutores de assimetria neste tipo de reação. Resolvemos então testar o potencial destes ligantes em outro tipo de reação assimétrica. A reação de substituição alílica catalisada por paládio nos chamou a atenção, principalmente porque ligantes oxazolínicos bidentados tem sido intensamente explorados, e com grande sucesso. Porém, ligantes heterobidentados com uma oxazolidina atuando como modificador quiral não foram utilizados para este tipo de reação até agora.

2.2.3 – REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA CATALISADAS POR PALÁDIO.

As reações catalisadas por paládio têm sido de grande importância em muitas áreas para a formação de ligações carbono-carbono e carbono heteroátomo, sendo que uma das mais importantes é a alquilação de nucleófilos de carbono.⁷⁶ A versão assimétrica é um processo largamente utilizado, onde um substrato racêmico pode ser convertido em produtos opticamente ativos, e tem sido estudada extensivamente durante os últimos anos.⁷⁷ Essa metodologia tem provado a sua utilidade e tem larga aplicação na síntese de pequenas moléculas, bem como na síntese de produtos naturais.^{5g,78} A enantiosseletividade destas reações pode ser influenciada pela base, nucleófilo e também pela coordenação do ligante quiral com o átomo de paládio.

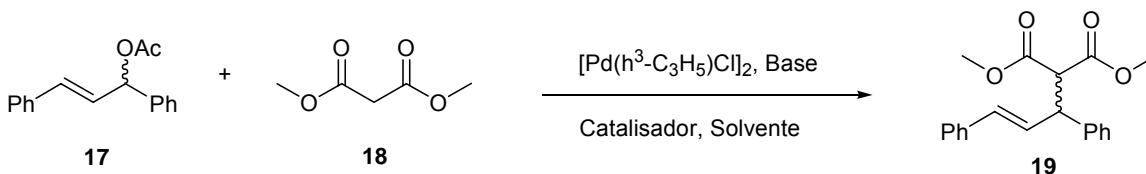
Baseado na experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílica enantiosseletivas e pela semelhança dos ligantes sintetizados por nós com vários ligantes quirais que vem sendo

⁷⁶ (a) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, **2000**; pp. 109; (b), Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8, p. 799. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140..

⁷⁷ (a) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257. (b) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p. 325. (c) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Tokyo, 1999; Vol 2, p. 833

⁷⁸ (a) Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745. (b) Yoshizaki, H.; Satoh, H.; Sato, Y.; Nukui, S.; Shibasaki, M.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016. (c) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

aplicados nesse tipo de reação,⁷⁹ testou-se o potencial catalítico e de indução assimétrica dos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos, anteriormente sintetizados, nestas condições (Esquema 32).

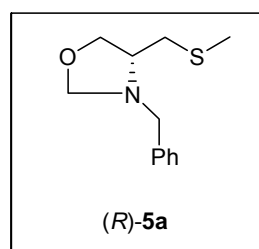
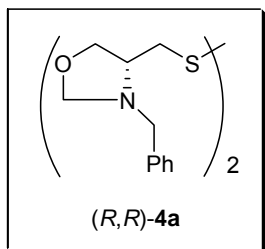
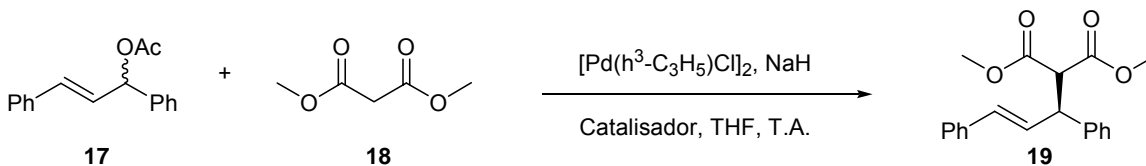


Esquema 32.

A reação padrão para se testar o potencial do ligante na reação assimétrica de substituição alílica catalisada por paládio utiliza o acetato de 1,3-difenil-2-propenila como substrato e malonato de dimetila como nucleófilo. Primeiramente, a reação foi realizada com dimetil malonato de sódio, gerado previamente com malonato de dimetila e hidreto de sódio, $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2,5 mol%), 10 mol% do ligante **4a** e THF como solvente a temperatura ambiente. Infelizmente este tipo de ligante não apresentou a mesma eficiência, demonstrada anteriormente nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos, para este tipo de reação. Obteve-se apenas um rendimento de 63% de um produto quase racêmico. (Tabela 16, Linha 1).

⁷⁹ (a) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. (b) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785. (c) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (d) Chelucci, G.; Berta, D.; Saba, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3843. (e) Chelucci, G.; Muroli, D.; Saba, A.; Soccolini, F. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *197*, 27. (f) Chelucci, G.; Muroli, D.; Pinna, G. A.; Saba, A.; Vignola, D. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *191*, 1. (g) Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254. (h) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Kawagishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715. (i) Selvakumar, K.; Valentini, M.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1999**, *18*, 4591. (j) Kang, J.; Lee, J. H.; Im, K. S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *196*, 55. (k) Rassias, G. A.; Page, P. C. B.; Regnier, S.; Christie, S. D. R. *Synlett* **2000**, 379.

Tabela 16. Otimização das condições para a reação de substituição alílica catalisada por paládio.



	Ligante	$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	4a (10 mol%)	2,5 mol%	48	63	6 (S)
2	5a (5 mol%)	2,5 mol%	20	84	62 (S)
3	5a (10 mol%)	2,5 mol%	12	96	71 (S)
4	5a (15 mol%)	2,5 mol%	15	94	60 (S)
5	5a (5 mol%)	1,25 mol%	20	42	69 (S)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{48b}

Resolvemos continuar os nossos estudos com a oxazolidina-tioéter **5a**. Em um primeiro momento utilizou-se uma quantidade de 5 mol% do ligante, o que corresponde a uma relação de 1:1 em relação ao catalisador de paládio, e obteve-se um aumento significativo tanto no rendimento (84%), quanto no excesso enantiomérico, que passou para 62% (Tabela 16, linha 2).

Decidiu-se então aumentar a quantidade de ligante em relação ao paládio porque é sabido que ligantes heterobidentados de enxofre e nitrogênio nem sempre se ligam eficientemente ao paládio, podendo ocorrer uma competição para a coordenação entre o solvente aplicado e o ligante, se este não estiver em

concentração suficiente.⁸⁰ Em nosso sistema, esse aumento pareceu ter somente uma pequena influência, uma vez que o produto de alquilação foi obtido com um excesso enantiomérico de 71% quando se usou uma relação de 2:1 de ligante em relação ao paládio (Tabela 16, linha 3). O decréscimo na enantiosseletividade quando se utilizou uma relação de 3:1 (Tabela 16, linha 4) pode ser causado por uma mudança de coordenação do ligante com o paládio. Neste caso poderia haver uma competição durante a coordenação com o metal, com duas moléculas do catalisador atuando como dois ligantes monodentados ao invés de atuar como um ligante bidentado. Formaria-se então, paralelamente, um complexo C₂-simétrico, pouco rígido, com o centro quiral distante do complexo paládio π-alil, conforme pode ser observado na Figura 33.⁸¹

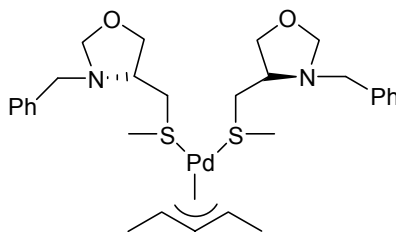


Figura 33. Complexo C₂-simétrico.

Com a relação de ligante:paládio otimizada, diminuiu-se ainda, a quantidade de paládio da reação, e observou-se que houve um drástico decréscimo no rendimento, porém mantendo o excesso enantiomérico (Tabela 16, linha 5).

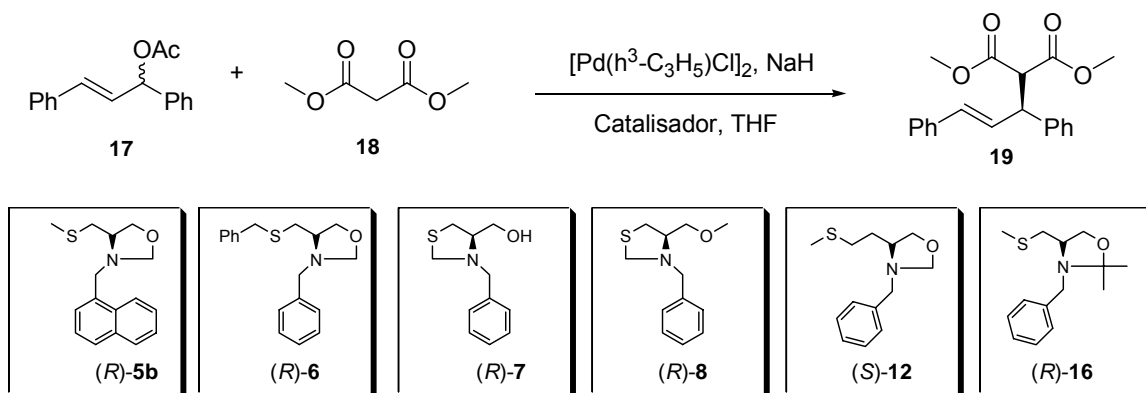
Tendo-se as condições reacionais ideais estendeu-se o estudo aos demais ligantes sulfurados obtidos, e os resultados estão sumarizados na Tabela 17. A fim de se estudar a influência de um maior volume estérico do grupamento ligado ao átomo de enxofre, testou-se o benzil-tioéter **6**, e como pode ser observado na Tabela 17 (Linha 2), o produto de alquilação foi obtido

⁸⁰ Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; van Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraanje, J.; Goubitz, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810.

⁸¹ (a) Hou, D.; Burgess, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745. (b) Hou, D.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206. (c) Tollabi, M.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3329.

com rendimento e excesso enantiomérico idêntico ao obtido quando foi utilizado o metil-tioéter **5a**. Isto pode ser um indicativo que a unidade oxazolidínica é a principal responsável pela enantiosseletividade obtida. O ligante **5b**, foi testado a fim de se avaliar a influência de um grupo com maior volume estérico ligado ao nitrogênio. Infelizmente esta variação também não resultou em uma mudança significativa no respectivo complexo de paládio, uma vez que o excesso enantiomérico não sofreu alteração.

Tabela 17. Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença dos ligantes **5b**, **6**, **7**, **8**, **12**, e **16**.



	Ligante	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	5b (10 mol%)	15	97	69 (S)
2	6 (10 mol%)	15	96	70 (S)
3	7 (5 mol%)	168	43	0
4	7 (10 mol%)	168	52	81 (S)
5	7 (15 mol%)	168	61	74 (S)
6	8 (10 mol%)	64	59	31 (S)
7	12 (10 mol%)	24	87	6 (S)
8	16 (10 mol%)	10	96	81 (S)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{48b}

Os ligantes tiazolidínicos **7** e **8** possibilitaram-nos fazer um estudo sobre a influência da distribuição dos átomos-doadores presentes no ligante. O produto de alquilação tem a mesma configuração absoluta (*S*) dos produtos obtidos quando se utilizou os tioéteres **5** e **6**, porém com um leve acréscimo no excesso enantiomérico para o aminoálcool **7** (Tabela 17, Linha 4), e um decréscimo para o éter **8** (Tabela 17, Linha 8). Provavelmente esses ligantes **7** e **8** também atuem como ligantes bidentados, formando um complexo oxigênio-nitrogênio com o paládio, e o ataque nucleofílico esteja direcionado diferentemente comparado ao complexo de paládio nitrogênio-enxofre. Coincidentemente, observou-se um leve acréscimo na enantiosseletividade quando se utilizou 10 mol % do ligante **7** (Tabela 17, Linha 4). Porém quando se utilizou uma relação de 1:1 do ligante bidentado em relação ao paládio, obteve-se o produto de forma racêmica em apenas 43% de rendimento. Isto indica, que provavelmente, este ligante não se coordena fortemente ao paládio. O decréscimo na enantiosseletividade quando se utilizou uma relação de 3:1 foi no mesmo nível de quando utilizou-se o ligante heterobidentado de enxofre-nitrogênio **5a** (Tabela 17, Linha 5). A grande diferença na característica de doador-receptor entre o oxigênio e o enxofre é a possível explicação para os baixos rendimentos e os longos tempos reacionais, comparado à completa conversão em 12 horas utilizando-se o ligante **5a**.

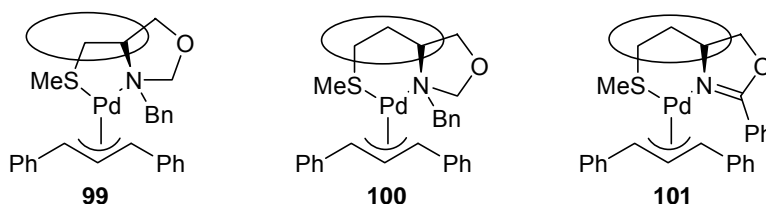


Figura 34. Efeito do ângulo de complexação.

A baixa atividade catalítica da tiazolidina **7**, nos levou a concentrar os nossos esforços no desenvolvimento das estruturas dos ligantes oxazolidínicos **5** e **6**. A importância do ângulo de complexação (Figura 34, complexos **99** e **100**)

geralmente tem sido aceita, para as reações de alilações alílicas assimétricas, como o ambiente quiral que o ligante deve proporcionar ao paládio a fim de ter uma interação com a unidade alílica. Um acréscimo na interação entre o ligante e a unidade alílica pode resultar em um aumento significativo na enantiosseletividade. Por exemplo, Williams e colaboradores^{53e} conseguiram obter um significativo aumento no excesso enantiomérico de 56% para 88% aumentando em um carbono a distância entre os dois átomos doadores e por conseqüência, o ângulo de complexação, na oxazolina demonstrada na Figura 34, Complexo **101**.

Infelizmente no nosso caso, o efeito foi exatamente o oposto, o excesso enantiomérico caiu para apenas 6% quando se utilizou um ligante com um ângulo de complexação maior (ângulo de mordedura), no caso o tioéter **12** (Tabela 17, Linha. 7). Uma possível explicação para este efeito é a menor rigidez do anel oxazolidínico comparado ao anel oxazolinico. Outro ponto importante é a maior flexibilidade do grupamento benzílico do complexo **100**, comparado a maior rigidez da fenila ligada diretamente ao anel oxazolinico do complexo **101**.

O sucesso da aplicação destes ligantes heterobidentados neste tipo de reação se origina de efeitos estéricos e eletrônicos (Figura 35).

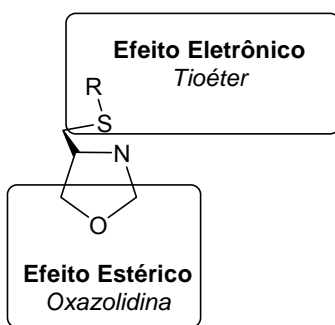


Figura 35. Enantiosseletividade como resultado de efeitos eletrônicos e estéricos.

A enantiodiferenciação nas reações de alquilações alílicas catalisadas por paládio, é a substituição do complexo Pd-alil pelo nucleófilo, sendo que o ataque

do mesmo ocorre preferencialmente *trans* ao melhor acceptor de elétrons π . No nosso caso, o enxofre é melhor acceptor de elétrons π em relação ao nitrogênio, e pode dirigir o ataque do nucleófilo de maneira *cis*, ao átomo de nitrogênio.⁸² Esse efeito eletrônico pode ser confirmado pela configuração absoluta obtida quando se utilizou os tioéteres **5** e **6** e sugere que o anel oxazolidínico controle a enantiosseletividade (Efeito estérico). Quando se utilizou o álcool **7** e o éter **8**, esperar-se-ia que o produto final tivesse a estereoquímica contrária se o ataque do nucleófilo fosse direcionado da mesma maneira. Porém, neste caso o nitrogênio é o melhor acceptor de elétrons π e direciona o ataque do nucleófilo de maneira *cis* ao átomo de oxigênio, o que explica a mesma configuração absoluta do produto de alquilação obtido utilizando-se estas duas classes de ligantes.

O curso da estereoquímica da reação utilizando-se os ligantes oxazolidínicos pode ser via dois complexos diastereoisoméricos paládio-alil **102** e **103** (Figura 36). O enantiômero (*S*), que é formado em excesso, pode ser resultante de um ataque nucleofílico *trans* ao anel oxazolidínico na forma M do complexo **102** ou *trans* ao tioéter na forma W do complexo **103**. Sabendo-se que o ataque ocorre preferencialmente *trans* ao melhor acceptor de elétrons π que no nosso caso é o enxofre, e também com base nos resultados obtidos experimentalmente, pode se concluir que o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente via complexo **103**, *trans* ao tioéter. No complexo **102**, podemos observar uma rígida interação estérica entre o anel oxazolidínico do ligante e o grupamento fenila do substrato. Como consequência disso, alterações no anel oxazolidínico, principalmente na posição 2, poderiam controlar melhor a estereoquímica dessa reação.

⁸² Akermark, B.; Krakenberg, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620.

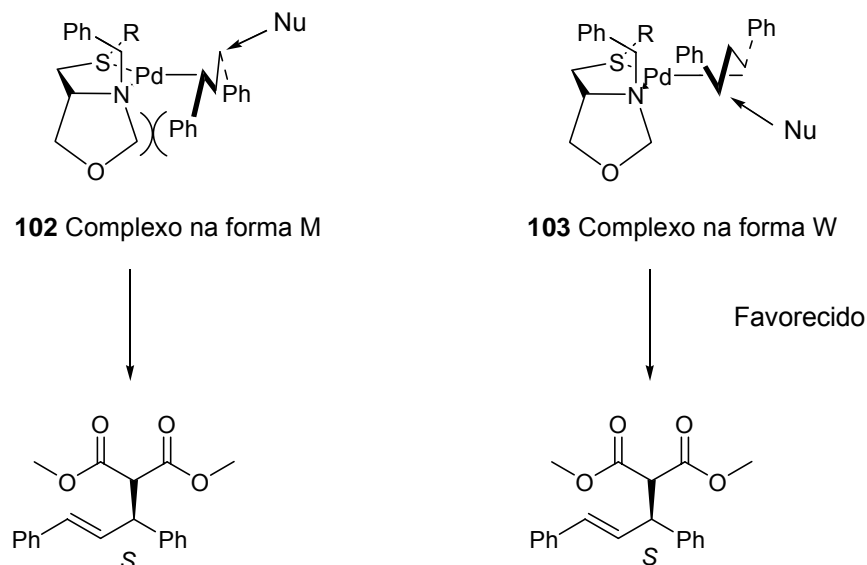


Figura 36. Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença do catalisador **5a**.

Com isto em mente, testou-se a 2,2-dimetil-oxazolidina **16**, que é um análogo do tioéter **5a**, porém com um maior volume estérico no anel oxazolidínico. Como esperado, houve um acréscimo significativo na enantiosseletividade (81%, Tabela 17, Linha 8) acompanhado de uma completa conversão após 10 horas de reação.

Os excessos enantioméricos foram determinados por comparação com os sinais do padrão racêmico. Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL-OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

Na Figura 37 temos o cromatograma do produto de alquilação obtido na reação de substituição alílica assimétrica catalisada por paládio na presença do ligante **16**. O cromatograma do padrão racêmico da reação encontra-se na Figura 38.

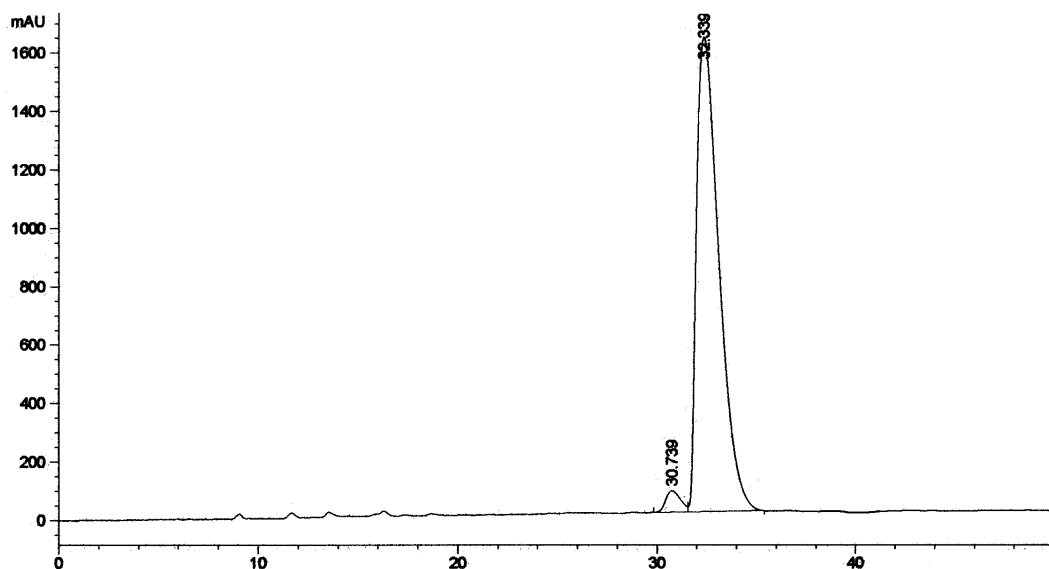


Figura 37. Cromatograma do produto (S) da reação de substituição alílica na presença do catalisador 16.

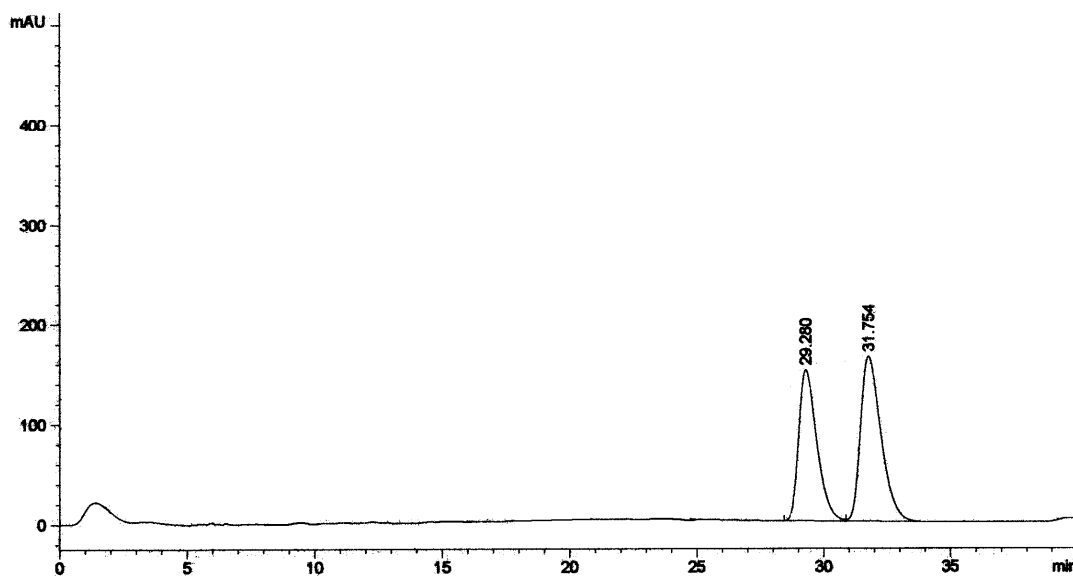
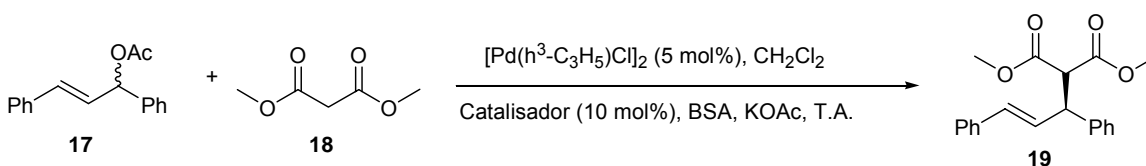


Figura 38. Cromatograma da mistura racêmica (R/S) da reação de substituição alílica.

Quando substituiu-se a metodologia para a geração do nucleófilo, que utiliza hidreto de sódio como base para a geração do dimetilmalonato de sódio,

pelo procedimento que utiliza *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e acetato de potássio, poderia se esperar um aumento na velocidade de reação bem como na indução de assimetria.^{53e, 83} O potencial do dissulfeto **4a** parece ser somente um pouco maior sob estas condições levando ao produto com um excesso enantiomérico de 20% (Tabela 18, Linha 1), porém ainda esteve muito longe do ótimo resultado obtido com este ligante nas reações de adição de organozinco a aldeídos. Observou-se ainda um aumento da atividade catalítica dos ligantes **5a**, **5b**, **7** e **16**, o que pode ser explicado pela melhor solubilidade do nucleófilo gerado *in situ* comparado ao dimetilmalonato de sódio. Não observou-se um efeito geral no que diz respeito aos excessos enantioméricos. A enantiosseletividade não foi afetada quando utilizou-se os tioéteres **5**, **6** e **12**. Porém houve um decréscimo significativo no ee de 81% para 59% utilizando-se o aminoálcool **7** (Tabela 18, Linha 5). Felizmente este sistema catalítico teve um efeito muito positivo quando se utilizou o tioéter **16**, que promoveu a reação de alquilação com um excesso enantiomérico de 94% (Tabela 18, Linha 8), e que acabou sendo o melhor resultado obtido com este tipo de ligante.

Tabela 18. Substituição alílica catalisada por paládio.



	Ligante	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	4a	24	28	20 (S)
2	5a	6	96	68 (S)
3	5b	8	96	69 (S)
4	6	15	95	69 (S)
5	7	48	48	59 (S)

⁸³ (a) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2337.

Tabela 18. Substituição alílica catalisada por paládio. (Continuação)

	Ligante	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
6	8	64	56	21 (S)
7	12	15	93	17 (S)
8	16	10	98	94 (S)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{48b}

2.2.4 – REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA CATALISADAS POR PALÁDIO UTILIZANDO-SE MICROONDAS.

Tempo reacional é uma variável muito importante nos dias de hoje para o desenvolvimento de novos compostos e também na química combinatória.⁸⁴ Por exemplo, menores tempos reacionais, podem acelerar o desenvolvimento de metodologias sintéticas bem como a síntese e a descoberta de novas drogas e fármacos.⁸⁵ A substituição dos métodos tradicionais de aquecimento (banho de óleo, banho de areia, mantas e banho de água) pela radiação de microondas pode diminuir o tempo reacional de muitas reações orgânicas de horas ou dias por segundos ou minutos e tem sido estabelecida como um método conveniente para promover reações rápidas, uma vez que toda a energia é transferida diretamente para a mistura reacional.^{56a}

Como este tipo de ligantes heterobidentados de enxofre e nitrogênio ainda não tiveram seu potencial testado nas reações de substituição alílica aceleradas por microondas, resolvemos estender este estudo aos mesmos.

⁸⁴ Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1047.

⁸⁵ (a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.

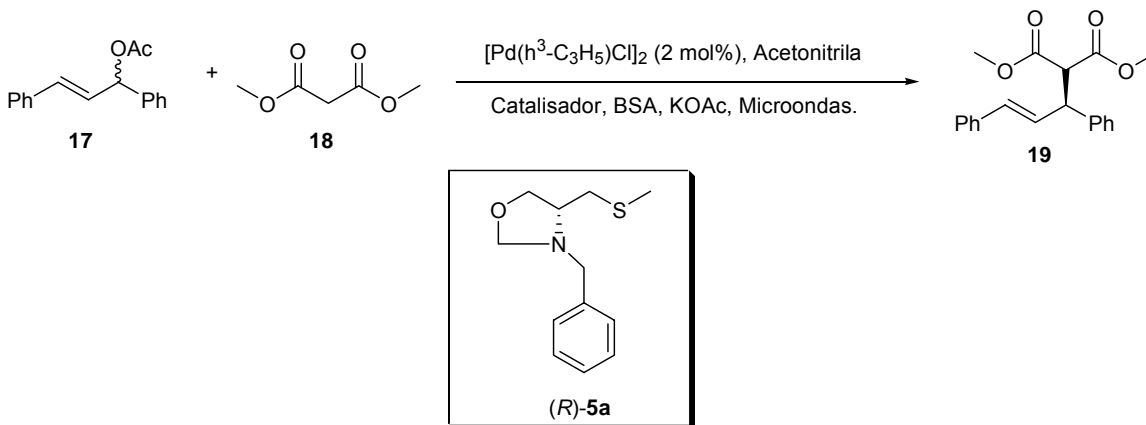
Para otimizar as condições reacionais, utilizou-se o procedimento *one pot*, que utiliza BSA e KOAc como bases, em acetonitrila, descrito em literatura,⁸⁶ utilizando-se um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2450 MHz. Para a performance dessas reações fez-se a troca do solvente de diclorometano para acetonitrila, devido a alta pressão de vapor do CH₂Cl₂ e também para podermos atingir temperaturas mais altas utilizando-se acetonitrila. Os resultados estão apresentados na Tabela 19.

Como pode ser observado na Tabela 19, o ligante **5a** teve confirmado a sua eficiência tanto como catalisador bem como indutor de assimetria fornecendo o produto de alilação em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos no mesmo nível dos obtidos quando se realizou esta reação em condições normais. As grandes vantagens da utilização de microondas foram a diminuição do tempo reacional de 12 horas para apenas dois minutos, sem perda de enantiosseletividade e rendimento, e a diminuição da quantidade de catalisador de 10 para 2 mol%. Quando aumentou-se a quantidade de catalisador observou-se uma pequena melhora no rendimento reacional, o mesmo não sendo observado no excesso enantiomérico (Tabela 19, Linhas 5, 6 e 7).

Observou-se também que esta reação se mostrou muito sensível a temperatura. Quando a potência e a temperatura foram elevadas a 100 Wats e 150 °C respectivamente, houve um grande decréscimo tanto no rendimento quanto no excesso enantiomérico (Tabela 19, Linhas 3 e 8). Uma explicação para isto pode ser a decomposição do complexo do ligante com o paládio, o que pôde ser confirmado pela precipitação de paládio zero na reação durante o curso da mesma. Da mesma forma, um aumento no tempo reacional também leva a uma diminuição no excesso enantiomérico bem como no rendimento, o que também pode ser conseqüência da decomposição do complexo ligante:paládio provocado pelo aquecimento prolongado.

⁸⁶ Bremberg, U.; Larched, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1082.

Tabela 19. Otimização das condições reacionais para as alquilações alílicas aceleradas por microondas na presença do ligante **5a**.



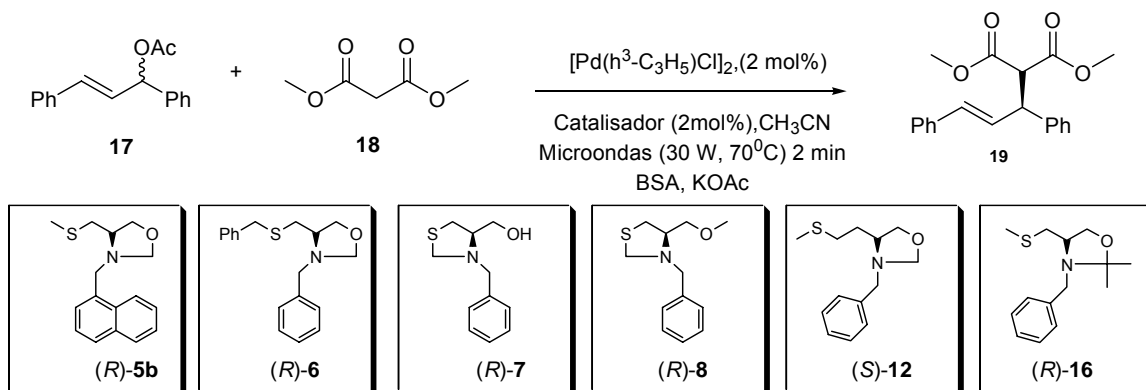
	Cat. (mol%)	T (°C)	Pot. (W)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	2	70	30	2	89	69
2	2	70	30	4	84	60
3	2	150	100	2	18	7
4	2	70	30	12	68	64
5	4	70	30	2	94	67
6	6	70	30	2	95	64
7	10	70	30	2	97	66
8	10	150	100	2	31	34

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD-H; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

Com as condições reacionais otimizadas estendeu-se os estudos aos outros ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos, e os resultados estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Alquilações assimétricas catalisadas por paládio aceleradas por microondas.



	Catalisador	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	5b	64	72 (S)
2	6	97	71 (S)
3	7	12	18 (S)
4	8	26	6 (S)
5	12	47	12 (S)
6	16	86	34 (S)
7 ^d	16	96	35 (S)
8 ^d	5a	88	71 (S)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD-H; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{48b}

^d Reação realizada em acetonitrila a temperatura ambiente por 12 horas, sem a utilização do microondas.

Como pode ser observado na Tabela 20, os tioéteres **5** e **6**, catalisaram a reação, fornecendo o produto em rendimentos e excessos enantioméricos bons. Os ligantes tiazolídínicos **7** e **8** não se mostraram eficientes nestas condições reacionais, uma vez que o produto foi obtido com baixa enantiosseletividade e

baixo rendimento (Tabela 20, linhas 3 e 4). Provavelmente estes ligantes não se complexam de maneira eficiente com o paládio. Neste caso, também se observou a precipitação de paládio zero durante o aquecimento. Infelizmente o ligante **16** não confirmou a mesma eficiência, demonstrada nas reações de alquilações alílicas clássicas, quando se realizou a reação em microondas. O produto foi obtido com rendimento satisfatório, porém com um drástico decréscimo na enantiosseletividade de 94 para 34% (Tabela 20, linha 6).

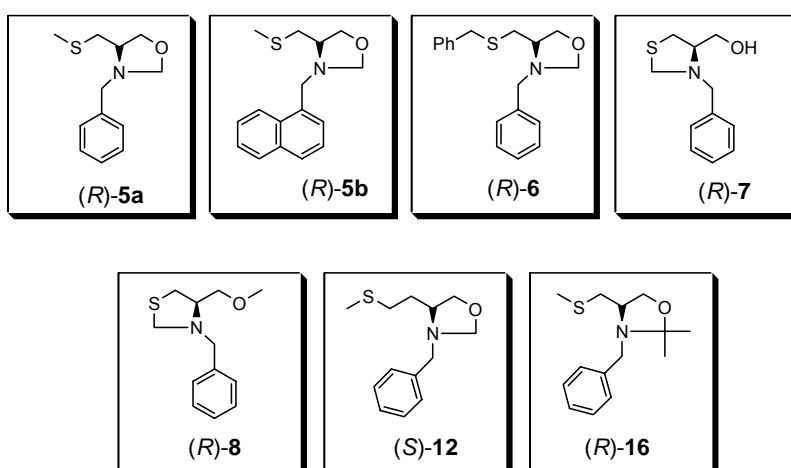
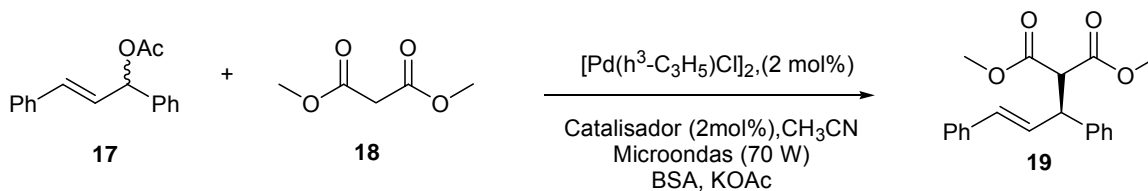
Com a finalidade de se avaliar a influência do solvente na atividade do ligante **16**, uma vez que em condições normais a reação foi realizada em diclorometano, realizou-se a reação em acetonitrila sem a presença de microondas e verificou-se que a atividade catalítica também não foi satisfatória, não sofrendo nenhuma alteração em relação a reação realizada em microondas (Tabela 20, linha 7). Provavelmente neste caso, ocorra uma competição na coordenação entre o ligante e o solvente. A mesma tendência não foi observada quando esta reação foi repetida utilizando-se o ligante **5a** (Tabela 20, linha 8).

O curso estereoquímico desta reação deve seguir o mesmo caminho das reações realizadas em condições normais, uma vez que o produto observado tem a mesma estereoquímica.

Esta reação também foi realizada utilizando-se um aparelho de microondas doméstico, a fim de se avaliar a possibilidade de se realizar estas reações sem a necessidade de se adquirir um aparelho de microondas específico para laboratório, uma vez que este possui um preço muito elevado. Os resultados estão apresentados na Tabela 21.

Para a realização desta reação neste tipo de aparelho, deve-se ter um cuidado extra, com o tipo de solvente a ser utilizado (não pode ter uma pressão de vapor muito alta), com o tubo em que a reação será realizada, bem como com os tempos reacionais e a potência a ser utilizada, uma vez que este aparelho não possui nenhum sistema de proteção, para o caso de uma explosão.

Tabela 21. Alquilações assimétricas catalisadas por paládio aceleradas por microondas doméstico.



	Catalisador	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	5^a	10	97	74 (S)
2	5b	10	95	68 (S)
3	6	10	97	71 (S)
4	7	15	86	20 (S)
5	8	15	83	8 (S)
6	12	6	94	12 (S)
7	16	10	98	44 (S)

^a Rendimento isolado.

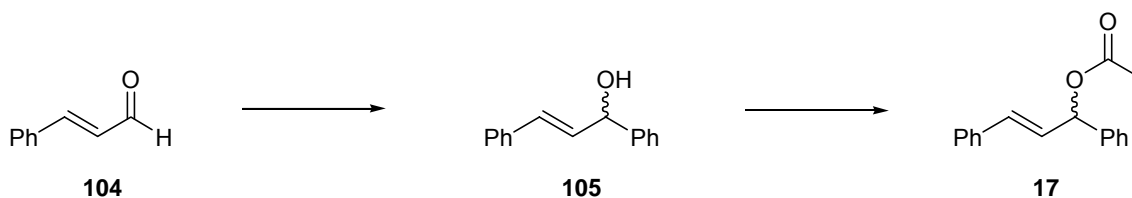
^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD-H; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{48b}

Como pode ser observado na Tabela 21, os resultados obtidos com este tipo de microondas foram os mesmos dos obtidos quando se utilizou um microondas de laboratório. Houve apenas um pequeno aumento no tempo reacional que passou de 2 minutos para no máximo 15 minutos.

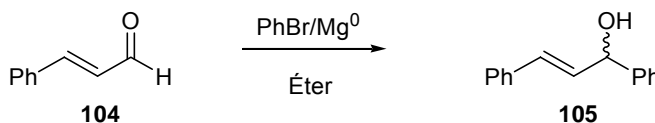
2.2.5 – PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA.

O acetato de 1,3-difenil-2-propenila foi preparado conforme a rota sintética mostrada no Esquema 33.



Esquema 33.

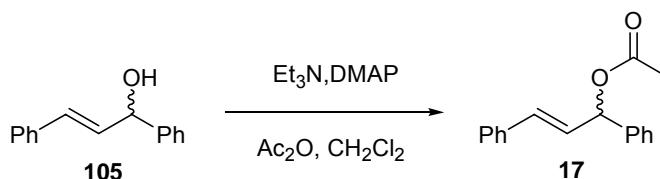
A partir da reação do cinamaldeído com brometo de fenil-magnésio obtendo-se o álcool alílico 1,3- difenil-2-propenol **105** (Esquema 34). O produto bruto obtido foi extraído e purificado por recristalização, utilizando acetato/hexano como solvente. O álcool alílico racêmico purificado se apresentou na forma de cristais, amarelo claro, com 78% de rendimento.



Esquema 34.

Na etapa seguinte, o álcool alílico **105** foi tratado com trietilamina e DMAP em CH_2Cl_2 . À mistura resultante foi adicionada uma solução de anidrido acético em CH_2Cl_2 . O produto bruto foi purificado por destilação horizontal. O acetato

alílico racêmico foi obtido com 82% de rendimento (Esquema 35). Os dados espectrais de RMN de hidrogênio e carbono 13 podem ser vistos na Tabela 22.⁸⁷



Esquema 35.

Tabela 22: Dados de RMN¹H e RMN¹³C dos compostos 105, 17, 19.

Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
<p>105</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 – 7,15 (m, 10H); 6,64 (d, <i>J</i> = 16,00, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i> = 16,00; <i>J</i> = 6,40, 1H); 5,29 (d, <i>J</i> = 6,32, 1H); 2,61 (s, 1H).	(50 MHz, CDCl ₃) δ 142,72, 136,45, 131,50, 130,34, 128,46, 127,62, 126,52, 126,27, 74,90.
<p>17</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, <i>J</i> = 16,00, 1H); 6,44 (d, <i>J</i> = 8,00, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i> = 16,00; <i>J</i> = 8,00, 1H); 2,07 (s, 3 H).	(CDCl ₃ , 50 MHz) δ 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>19</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,30 – 7,16 (m, 10 H); 6,48 (d, <i>J</i> = 16,00, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i> = 16,00; <i>J</i> = 8,00, 1H); 4,27 (dd, <i>J</i> = 12,00; <i>J</i> = 8,00, 1H); 3,95 (d, <i>J</i> = 10,00, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (s, 3H).	(50 MHz, CDCl ₃) δ 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.

⁸⁷ (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, G.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Mino, T.; Shidtsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M. Fujita, T.; Yamashita, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795.

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

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 doutorado, desenvolveu-se uma nova classe de ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos quirais a partir de reações simples e de matérias primas baratas e de fácil obtenção.

O dissulfeto oxazolidínico **4a**, além de ser um excelente catalisador para a adição de dietilzinco a aldeídos, mostrou-se muito eficiente, também, catalisando as reações de adição direta de alquilzinco a aldeídos, fornecendo os respectivos álcoois propargílicos quirais em bons rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios (cópia do trabalho em anexo). Cabe salientar que o método utilizado, neste caso, mostrou-se muito vantajoso, uma vez que o reagente de alquilzinco foi gerado *in situ*, não sendo necessário realizar a etapa de transmetalização e nem a utilização de base auxiliar.

Por outro lado, esse mesmo dissulfeto também provou ser um excelente material de partida para a obtenção de uma série de novos ligantes com a unidade oxazolidínica ou tiazolidínica em sua estrutura, o que é muito importante para uma otimização sistemática da estrutura do catalisador. Este fato pôde ser comprovado nas reações de substituição alílica catalisadas por paládio, em que o dissulfeto **4a** não foi muito eficiente, fornecendo o produto de alquilação em rendimentos baixos e um excesso enantiomérico de apenas 20%. Porém, uma simples transformação deste dissulfeto em um tioéter forneceu o ligante **5a**, que, por sua vez, catalisou a mesma reação, levando ao produto de alquilação alílica com rendimento quantitativo e um excesso enantiomérico de 71%.

Visando obter uma diversidade estrutural ainda maior, sintetizaram-se outros ligantes com volume estérico maior (Ligantes **5b**, **6**), bem como um outro que apresentasse o ângulo de complexação maior (ângulo de mordedura) (ligante **12**). O aumento do volume estérico ao redor dos átomos doadores, bem como o aumento do ângulo de complexação, infelizmente, não proporcionaram

uma melhora nos excessos enantioméricos. Porém, quando se aumentou o volume estérico da posição 2 do anel oxazolidinico, com a síntese do ligante **16**, levou-se aos melhores resultados para as reações de substituição alílicas, obtendo-se o produto de alquilação desejado, com excesso enantiomérico de 94%.

Com a síntese das tiazolidinas **7** e **8** pudemos fazer um estudo da influência dos átomos doadores complexantes, presentes na estrutura do ligante. O aminoálcool **7** levou ao produto de alquilação alílica em rendimentos satisfatórios e bons excessos enantioméricos, porém, com um tempo reacional muito longo. Já o ligante **8** levou a baixos rendimentos e excessos enantioméricos.

Todos esses ligantes também foram testados nas reações de substituição alílica catalisadas por paládio aceleradas por microondas. Neste caso, os produtos de alilação foram obtidos em ótimos rendimentos, em apenas 2 minutos de reação. Os excessos enantioméricos não sofreram variação quando os tioéteres **5a**, **5b** e **6** foram utilizados. O tioéter **16**, que apresentou o melhor desempenho nas alquilações alílicas clássicas, não se mostrou tão eficiente nessas condições, formando o produto desejado com apenas 34% de excesso enantiomérico.

Finalizando, consideramos que, essa nova classe de ligantes quirais sintetizados possui um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, como catalisadores em reações enantiosseletivas de vários outros nucleófilos em acetatos alílicos, em reações de adição 1,4 em cetonas α,β insaturadas, bem como em outras reações enantiosseletivas.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz respectivamente (Departamento de Química – UFSM) e Varian Mercury na frequência de 300, 400 e 500 MHz (Institut of Plant Biochemistry-Halle, Alemanha). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 e DMSO d_6 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sa = singleto alongado, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 - Espectroscopia no Infravermelho.

Os dados espectroscópicos de infravermelho, foram registrados em um intervalo de $4000 - 600 \text{ cm}^{-1}$, utilizando-se um espectrômetro Nicolet Magna 550 (Institut of Plant Biochemistry-Halle, Alemanha) Os espectros foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura.

3.1.3 - Cromatografia Gasosa e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Os excessos enantioméricos dos álcoois propargílicos quirais foram determinados utilizando se , um cromatógrafo a gás GC Varian 3000, equipado com detector de ionização de chamas e com uma coluna quiral 2,6-Me-3-Pe- β -ciclodextrina. Para a determinação dos excessos enantioméricos dos álcoois secundários quirais e dos produtos de alquilação alílica, foram empregados dois cromatógrafos líquidos de alta performance (HPLC), modelos: Shimadzu, SCL – 10 Avp e HP 1100, utilizando-se em ambos uma coluna quiral Daicel Chiracel OD-H e detector de UV visível.

3.1.4 - Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de dois aparelhos. Um instrumento Bruker BioApex 70e FT-ICR (Bruker Daltonics, Bilbérica, USA) operando em modo ESI (Íon Eletron Spray Ionization), e um Instrumento GCT (Micromass, Manchester, UK) operando em modo EI (Eletron Spray, 70 eV).

3.1.5 - Ponto de Fusão.

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho MQAPF-301.

3.1.6 - Rota – Evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas foram utilizados:

- 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 m³/ h.

3.1.7 - Destilador Horizontal.

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohr) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns compostos de partida e dos álcoois secundários obtidos.

3.1.8 - Polarímetro

A rotação óptica para as oxazolidinas e tiazolidinas, bem como para os álcoois secundários quirais e dos produtos de reação de substituição alílica foram realizados em polarímetro Perkin Elemer 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 UFRGS – Porto Alegre.

3.1.9 - Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁸⁸ Os reagentes restantes (aminoácidos, LiAlH_4 , NaBH_4 , paraformaldeído, etc.) foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

As placas de cromatografia em camada delgada foram confeccionadas em laboratório, utilizando-se de placas de vidro de 0,5 mm de espessura e uma mistura de 0,5 g de gel de sílica 60, em 1 mL de água para cada placa. 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 utilizado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e como eluente um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.1.10 – Microondas

As reações em microondas foram realizadas utilizando-se um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2450 MHz, com potência máxima de 300 W, e em microondas doméstico Panasonic com potência máxima de 700 W e frequência de microondas de 2450 MHz

⁸⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3rd ed. Pergamon Press, New York, 1980.

3.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 - (4*R*)-2-feniltiazolidina-4-ácido carboxílico 2a.

Em um balão de 250 mL, adicionou-se cloridrato de *R*-Cisteína (7,75 g ; 50 mmol), água (75 mL) e logo após, acetato de sódio (7,60 g; 56 mmol). Em seguida adicionou-se à solução obtida, etanol 95% (75 mL), e, na seqüência, benzaldeído (5,30 g; 50 mmol). Formou-se um precipitado branco após alguns minutos. A reação foi mantida sob agitação a 25°C por 3h e mais 3 h à 0°C. Filtrou-se o produto bruto, lavou-se com água, etanol e éter etílico. O produto obtido foi secado sob vácuo.

Rendimento: 90 % (9,40 g). P.F. = 158-159°C; IV KBr: 2962, 2616, 1583, 767; 695. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) Isômero A: δ = 7,51-7,30 (m, 5H); 5,51 (s, 1H); 3,90 (dd, J = 8,8; J = 7,2, 1H); 3,39 (dd, J = 10,0; J = 7,2, 1H); 3,08 (dd, J = 10,0; J = 8,8, 1H). Isômero B: δ = 7,51-7,30 (m, 5H); 5,71 (s, 1H); 4,23 (dd, J = 7,2; J = 4,8, 1H); 3,31 (dd, J = 10,0; J = 7,2, 1H); 3,15 (dd, J = 10,0; J = 4,8, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 175,10, 172,49, 141,40, 139,00, 128,55, 128,28, 127,61, 127,32, 126,97, 71,90, 71,13, 65,75, 65,04, 38,70, 38,11. Anal. El. Calcd. para C₁₀H₁₁NO₂S; C, 57,40; H, 5,30; N, 6,69. Encontrado: C, 56,97; H, 5,10; N, 6,85.

3.2.2 - (4*R*)-2-naftiltiazolidina-4-ácido carboxílico 2b.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.

Rendimento: 88% P.F. = 166-168°C. IV (KBr): 1609, 1554, 1367, 774. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) Isômero A: δ 8,00 (d, J = 8,06, 1H), 7,98-7,47 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 8,78; J = 7,13, 1H), 3,47 (dd, J = 9,97; J = 7,13, 1H), 3,15 (m, 1H); Isômero B: δ 8,14 (d, J = 8,24, 1H), 7,98 – 7,47 (m, 6H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (dd, J = 6,32; J = 6,32, 1H), 3,33 (dd, J = 10,16; J = 6,32, 1H), 3,15 (m, 1H); RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO-*d*6) δ 172,71 (172,0), 136,92, 134,36, 133,17, 133,02, 130,50, 130,27, 128,42, 128,29, 127,62, 126,17, 125,99, 125,76, 125,59, 125,32, 125,21, 123,42, 123,37, 123,21, 122,16, 67,91, 68,25, 64,95, 65,18, 37,81, 37,99; HRMS-ESI m/z calcd. para C₁₄H₁₄NO₂S: (M + H⁺)

260,0739. Encontrado: 260,0725; Anal. El. Calcd para $C_{14}H_{13}NO_2S$: C, 64,84; H, 5,05. Encontrado: C, 64,80; H, 5,09.

3.2.3 - *N,N'*-dibenzil-(*R*)-cistinol 3a.

Em um balão de duas bocas de 100 mL sob atmosfera de Argônio, equipado com condensador de refluxo e funil de adição, adicionou-se THF seco (85 mL), $NaBH_4$ (3,24 g; 85.5 mmol) e a tiazolidina **2a** (34,2 mmol). Sob forte agitação, adicionou-se lentamente uma solução de lodo (8,68 g, 34,2 mmol) em THF (30 mL). Após a adição, a mistura reacional foi refluxada por 20h, e em seguida, resfriada a temperatura ambiente. Adicionou-se metanol até a obtenção de uma solução límpida. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em 70 mL de solução aquosa de K_2CO_3 20%. Agitou-se a mistura por 4h à temperatura ambiente. Após, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$. O solvente foi removido sob vácuo e o produto foi purificado por recristalização utilizando-se o sistema de solventes metanol/éter etílico.

Rendimento 75%; P.F. = 105,7-106,1°C; IV (KBr): 3271, 2841, 1495, 1450, 1317, 1103, 1064, 837, 776. RMN 1H (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,30-7,17 (m, 10H); 3,74 (s, 4H); 3,44-3,37 (m, 4H); 2,90-2,74 (m, 6H). RMN ^{13}C (50 MHz, $DMSO-d_6$) δ 40,90, 50,31, 57,90, 61,82, 126,53, 127,90, 128,07. Anal. El. Calcd. para $C_{20}H_{28}N_2O_2S_2$; C, 61,19; H, 7,19; N, 7,14. Encontrado: C, 60,84; H, 6,84; N, 7,13. $[\alpha]_D^{20} - 29,0$ (c 1,0, CH_3OH)

3.2.4 - *N,N'*-dinaftil-(*R*)-cistinol 3b.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.3.

Rendimento: 53%; IV (KBr): 3294, 2911, 2850, 791, 775. RMN 1H (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,17 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 8H), 4,71 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 13,1$, 2H), 4,15 (d, $J = 13,1$, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 2,97 - 2,90 (m, 6H), 2,06 (sa, 2H). RMN ^{13}C (100,6 MHz, $DMSO-d_6$) δ 136,2, 133,1, 131,2, 128,1, 127,1, 125,7, 125,6, 125,4, 125,2, 124,0, 61,9,

58,7, 48,5, 41,0. HRMS-ESI m/z calcd. para $C_{28}H_{33}N_2O_2S_2$: ($M + H^+$) 493,1977. Encontrado 493,1975; $[\alpha]_D^{25} = -99,98$ (c 0,5, $CHCl_3$).

3.2.5 - (*R,R*)-bis[(3-benziloxazolan-4-il)metano]dissulfeto 4a.

Em um balão contendo um aparato de Dean Stark, foi adicionado benzeno (30 mL), o aminoálcool dissulfeto **3a** (390 mg, 1 mmol), paraformaldeído (90 mg; 3 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (10 mg). Em seguida, a mistura reacional foi agitada sob refluxo por 5 h. Após, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente. O benzeno foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em 30 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 0.5 N. Em seguida, secou-se o solvente com $MgSO_4$ e evaporou-se o mesmo sob vácuo, obtendo-se assim o dissulfeto oxazolidínico **4a**, sem a necessidade de uma purificação adicional.

Rendimento: 87% (365 mg); IV (Filme): 2871, 2827, 1603, 1497, 1453, 1354, 1249, 954, 760, 701. RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,19 (m, 10H); 4,29 (s, 4H); 4,04 (dd, $J = 7,0$; $J = 8,4$, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 4H), 3,48 (dd, $J = 5,0$; $J = 8,4$, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 2,76 (dd, $J = 5,8$; $J = 13,2$, 2H), 2,47 (dd, $J = 8,4$; $J = 13,2$, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): δ 128,60, 128,40, 128,24, 127,97, 127,19, 85,98, 69,06, 62,06, 58,92, 41,08. Anal. El. Calcd. para $C_{22}H_{28}N_2O_2S_2$ C, 63,43, H, 6,77; N, 6,72. Encontrado: C, 63,20, H, 7,26; N, 7,10; $[\alpha]_D^{25} +14.8$ (c 1.96, $CHCl_3$)

3.2.6 - (*R,R*)-bis[(3-naftiloxazolan-4-il)metano]dissulfeto 4b.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5.

Rendimento: 94%; IV (Filme): 2923, 2868, 1514, 1454, 1354, 1154, 1094, 1039, 871, 805. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,30 – 8,28 (m, 2H), 7,90 – 7,81 (m, 4H), 7,50 – 7,38 (m, 8H), 4,30 (d, $J = 5,9$, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 8H), 3,98 – 3,36 (m, 4H), 2,71 (dd, $J = 13,3$; $J = 6,5$, 2H), 2,57 (dd, $J = 13,3$; $J = 6,8$, 2H); RMN ^{13}C (100,6 MHz, $DMSO-d_6$) δ 134,02, 133,70, 131,95, 128,32, 128,21, 127,28, 126,18, 125,85, 124,99, 124,60, 85,40, 68,96, 62,75, 57,02,

41,83; HRMS-El m/z calcd. para $C_{15}H_{16}NOS_2$: $[M - C_{15}H_{16}NO]^+$ 291,0714. Encontrado: 291,0733; $[\alpha]_D^{25} = -24,95$ (c 0,413, $CHCl_3$).

3.2.7 - (4R)-N-benzil-4-(metiltiometil)-oxazolidina 5a.

Em um balão de 25mL de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o dissulfeto **4a** (630 mg, 1,5 mmol), hidróxido de sódio (114 mg, 2,85 mmol) e etanol seco (10 mL). A seguir foi adicionado borohidreto de sódio (114 mg, 3 mmol), e a mistura foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Iodeto de metila (0,374 mL, 6 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por mais 30 minutos a essa temperatura. O etanol foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em 20 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, lavou-se com água, secou-se com $MgSO_4$, e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando-se, como eluente, uma mistura de acetato de etila:hexano de 20:80.

Rendimento: 93% (622mg); IV (Filme): 2915, 2860, 1495, 1454, 1356, 1247, 1154, 744, 699. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,20 (m, 5H), 4,35 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,32 (d, $J = 5,7$, 1H), 4,10 (dd, $J = 7,0$; $J = 8,4$, 1H), 3,82 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,75 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,54 (dd, $J = 5,2$; $J = 8,4$, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 5,8$; $J = 13,1$, 1H), 2,44 (dd, $J = 8,5$; $J = 13,1$, 1H), 1,99 (s, 3H). RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 138,7, 128,7, 128,3, 127,2, 86,0, 69,4, 62,7, 59,0, 37,9, 158; HRMS-ESI m/z calcd. para $C_{12}H_{17}NOSNa$: $[M + Na]^+$ 246,0924. Encontrado: 246,0923; Anal. El. Calcd para $C_{12}H_{17}NOS$: C, 64,53; H, 7,67. Encontrado: C, 64,47; H, 7,81; $[\alpha]_D^{25} = -39,7$ (c 1,12, CH_3OH).

3.2.8 - (4R)-N-naftil-4-(metiltiometil)-oxazolidina 5b.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.7.

Rendimento: 63%; IV (Filme): 2914, 2865, 1596, 2509, 1151, 1096, 1000, 792, 777; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dd, $J = 7,96$; $J = 1,00$, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,57 - 7,25 (m, 4H), 4,43 (d, $J = 5,95$, 1H), 4,29 (d, $J = 5,95$, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 3,56 (dd, $J = 8,42$; $J = 5,21$, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,62 (dd, $J =$

13,08; $J = 6,13$, 1H), 2,44 (dd, $J = 13,08$; $J = 8,38$, 1H), 2,01 (s, 3H); RMN ^{13}C (75,5 MHz) δ 134,18, 133,69, 131,99, 128,33, 128,23, 127,23, 125,89, 125,66, 125,00, 124,58, 85,52, 69,46, 63,41, 57,33, 38,12, 16,10; HRMS-ESI m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOSNa}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 296,1081. Encontrado: 296,1079; Anal. El. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOS}$: C, 70,29; H, 7,00. Encontrado: C, 70,07; H, 6,97; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18,35$ (c 0,5, CHCl_3).

3.2.9 - (4R)-N-benzil-4-(metiltiobenzil)-oxazolidina 6.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.7.

Rendimento: 69%; IV (Filme): 3027, 2866, 1494, 1453, 1005, 695; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,00 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 3,85 (dd, $J = 7,2$; 8,2, 1H), 3,58 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,52 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (dd, $J = 5,2$; $J = 8,2$, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 5,9$; $J = 13,1$, 1H), 2,18 (dd, $J = 8,6$; $J = 13,1$, 1H); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 138,8, 138,3, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 127,3, 126,9, 86,1, 68,9, 62,4, 58,7, 36,0, 34,4. HRMS-EI m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$: $[\text{M}]^+$ 299,1344. Encontrado: 299,1408; Anal. El. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$: C, 72,20; H, 7,07. Encontrado: C, 72,07; H, 7,08; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28,74$ (c 0,526, CHCl_3).

3.2.10 - (4R)-3-Benzil-tiazolidin-4-il-metanol 7.

A uma solução do dissulfeto **4a** (420 mg, 1,0 mmol) em 10 mL de etanol, resfriada a 0°C foi adicionado NaBH_4 (114 mg, 3 mmol). Após uma hora de agitação a T.A., adicionou-se NaCl (sat.) e extraiu-se com dicloro metano. A fase orgânica foi lavada com NaCl (sat.) e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por destilação horizontal (100°C , 4 mmHg).

Rendimento: 80% (334mg); IV (Filme): 3408, 2940, 2879, 1045, 1025, 733, 692; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,05 (m, 5H), 3,85 (d, $J = 10,3$, 1H), 3,75 (d, $J = 10,3$, 1H), 3,50 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 2,86 (dd, $J = 6,9$; $J = 10,7$, 1H), 2,44 (dd, $J = 1,8$; $J = 10,7$, 1H), 2,42 (sa, 1H). RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 138,0, 128,8, 128,3,

127,4, 69,8, 61,5, 58,2, 56,9, 31,3. HRMS-ESI m/z calcd. para $C_{11}H_{16}NOS$: $[M + H]^+$ 210,0947. Encontrado: 210,0942. ; $[\alpha]_D^{25} = -84,96$ (c 0,53, $CHCl_3$).

3.2.11 - (4R)-3-benzil-4-metoximetil-tiazolidina 8.

A uma solução do aminoálcool **7** (627 mg, 3,0 mmol) em 10 mL de diclorometano foi adicionado NaH (72 mg, 3,0 mmol) em porções a 0°C. A mistura foi agitada por 15 minutos a T.A. e em seguida adicionou-se MeI (0,374 mL, 6,0 mmol). Após duas horas de reação adicionou-se NaCl (Sat.) e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 15:85.

Rendimento: 47% (314 mg) IV (Filme): 2927, 2881, 2813, 1452, 1109, 733, 692; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,23 (m, 5H), 4,08 (d, $J = 10,07$, 1H), 3,98 (d, $J = 10,06$, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,37 (dd, $J = 9,52$; $J = 6,22$, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (dd, $J = 9,52$; $J = 7,50$, 1H), 3,04 (dd, $J = 10,61$; $J = 6,40$, 1H), 2,87 (dd, $J = 10,61$; $J = 2,74$, 1H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ 138,08, 128,81, 128,23, 127,21, 73,17, 67,66, 58,94, 58,82, 58,18, 31,99; HRMS-EI m/z calcd. para $C_{12}H_{17}NOS$: $[M]^+$ 223,1031. Encontrado: 223,1072. $[\alpha]_D^{25} = -97,01$ (c 0,513, $CHCl_3$).

3.2.12 - (S)- 2-amino-4-(metilsulfanil)butan-1-ol **10**.^{53e}

A uma suspensão de $LiAlH_4$ (4,6 g, 123 mmol) em 80 mL de THF, foi adicionado em porções a *L*-Metionina (5,51 g, 37 mmol). Aqueceu-se a mistura em refluxo por 15 horas. Em seguida resfriou-se a T.A. e adicionou-se cuidadosamente 3 mL de água, 3 mL de NaOH 15% e mais 9 mL de água. Filtrou-se o precipitado sob celite e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por destilação horizontal (100°C, 2 mmHg)

Rendimento: 79% (2,11 g) IV (Filme) 3344, 3280, 2915, 1592, 1437 1054, 952; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (dd, $J = 10,80$; $J = 3,84$, 1H), 3,37 (dd, $J =$

10,80; $J = 7,30$, 1H), 3,03(m, 1H), 2,86 (sa, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (m, 1H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 65,98, 51,93, 32,97, 30,91, 15,58. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -12,7$ (c 1,4, EtOH)

3.2.13 – (R)-2-benzilamino-4-metilsulfanil-butan-1-ol 11.

A uma solução de Metioninol (0,28 g, 1,9 mmol) em 5 mL de metanol, resfriada a 0°C , adicionou-se benzaldeído (0,24 mL, 2 mmol). Após uma hora de agitação a T.A., resfriou-se a mistura a 0°C novamente e adicionou-se NaBH_4 (158 mg, 4 mmol) em porções por um período de 10 min. À mistura resultante foi adicionado HCl 4M (5 mL) e éter etílico (10 mL). A fase orgânica foi separada e extraída com HCl 4M. As fases aquosas foram combinadas e extraídas com éter e a fase etérea foi descartada. A fase aquosa foi neutralizada com NaHCO_3 e extraída com éter. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto foi obtido na forma de um óleo, não havendo a necessidade de purificação adicional.

Rendimento: 77% (1,92 g); IV (KBr): 3261, 2915, 2852, 1451, 1061, 733, 699; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,23 (m, 5H), 3,84 (d, $J = 12,99$, 1H), 3,78 (d, $J = 12,99$, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,98$; $J = 3,84$, 1H), 3,39 (dd, $J = 10,98$; $J = 5,86$, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,63 (sa, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,79 (m, 2H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 139,33, 128,38, 128,09, 127,14, 62,49, 57,46, 50,86, 30,86, 30,70, 15,62; HRMS-ESI m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NOS}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 226,1260. Encontrado: 226,1257. Anal. El. Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOS}$: C, 63,96; H, 8,50. Encontrado: C, 63,47; H, 8,21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 25,49$ (c 0,453, CHCl_3).

3.2.14 – (4R)-3-benzil-4-(2-metilsulfanil-etil)-oxazolidina 12

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5.

Rendimento: 91%; IV (Filme): 2913, 2864, 1494, 1453, 1436, 1153, 1010, 698; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,34 (d, $J = 6,03$, 1H), 4,29 (d, $J = 6,03$, 1H), 4,08 (dd, $J = 7,87$; $J = 7,13$, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,35 (dd, $J = 8,05$; $J = 4,94$, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,60 – 2,38 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (m, 1H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 138,85, 128,78, 128,18, 127,11,

85,49, 69,12, 62,22, 59,22, 33,01, 31,25, 15,51; HRMS-ESI m/z calcd. para $C_{13}H_{20}NOS$: $[M + H]^+$ 238,1259. Encontrado: 238,1260. Anal. El. Calcd para $C_{13}H_{19}NOS$: C, 65,78; H, 8,07. Encontrado: C, 65,64; H, 7,81. $[\alpha]_D^{25} = -26,81$ (c 0,593, $CHCl_3$).

3.2.15 - (R)-2-amino-3-(metilsulfanil)propan-1-ol 14 ^{53e}

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12, utilizando-se a S-Me-L-Cisteína como material de partida.

Rendimento: 78%; IV (Filme) 3344, 3279, 2914, 1585, 1359, 1053; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 (dd, $J = 10,97$; $J = 3,85$, 1H), 3,45 (dd, $J = 10,98$; $J = 6,40$, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 13,36$; $J = 4,76$, 1H), 2,44 (dd, $J = 13,36$; $J = 8,60$, 1H), 2,11 (s, 3H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ 65,27, 51,21, 38,71, 15,79.

3.2.16 – (R)-2-benzilamino-3-metilsulfanil-propan-1-ol 15.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.13

Rendimento: 96% (386 mg). IV (Filme): 2915, 2866, 1494, 1453, 1436, 1114, 1046, 971, 742, 699. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,24 (m, 5H), 3,84 (d, $J = 13,17$, 1H), 3,76 (d, $J = 13,17$, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,98$; $J = 3,93$, 1H), 3,41 (dd, $J = 10,89$; $J = 4,57$, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 6,59$, 2H), 2,00 (s, 3H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ 139,68, 128,38, 127,97, 127,40, 127,05, 126,80, 65,16, 62,32, 55,88, 51,04, 36,47, 15,72. HRMS-ESI m/z calcd. para $C_{11}H_{18}NOS$: $[M + H]^+$ 212,1101. Encontrado: 212,1103. $[\alpha]_D^{25} = -41,36$ (c 0,360, $CHCl_3$).

3.2.17 – (4R)-3-benzil-2,2-dimetil-4-metilsulfanilmetil-oxazolidina 16.

A uma solução do aminoálcool **15** (1,0 g, 4,74 mmol) em 2,2 dimetóxi propano (11,7 mL, 96 mmol) foi adicionado TsOH (120 mg, 0,6 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo por 3 horas. Em seguida o solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetato de etila e lavado com $NaHCO_3$. A fase orgânica foi secada com $MgSO_4$ e o solvente evaporado. O produto foi

purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 10:90.

Rendimento: 41% (483 mg). IV (Filme): 2989, 2916, 2827, 1462, 1454, 1379, 1368, 1212, 1183, 1151, 1078, 1084, 850, 734, 698; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,23 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 13,43$; $J = 5,98$, 1H), 2,60 (dd, $J = 13,43$; $J = 6,72$, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 140,17, 128,19, 127,9, 126,73, 126,69, 99,86, 62,03, 55,38, 51,45, 36,70, 24,42, 15,97; HRMS-ESI m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOS}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 252,1415. Encontrado: 252,1426. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,04$ (c 0,366, CHCl_3).

3.2.18 - Procedimento geral para adição enantiosseletiva de alquinilzinco ao benzaldeído

Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se THF (0,85 mL) e o acetileno (2,6 mmol). Resfriou-se a mistura à -20°C e adicionou-se dietilzinco (2,4 mL sol. 1M em tolueno; 2,4 mmol). Deixou-se agitando por 15 min nesta temperatura e então adicionou-se o dissulfeto oxazolidínico **4a** (84 mg; 0,2 mmol). Agitou-se por mais 15 min e então adicionou-se o aldeído correspondente (2 mmol). Manteve-se sob agitação durante o tempo indicado na tabela 12. Em seguida, adicionou-se metanol (1mL) e solução saturada de NH_4Cl . Separou-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 5 mL), secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se uma mistura de acetato de etila:hexano de 20:80. Os resultados estão resumidos nas Tabelas 14 e 15.

3.2.19 - Procedimento geral para adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, resfriado a 0°C , adicionou-se tolueno seco (7 mL), o benzaldeído (3 mmol = 0,328g) e o catalisador (2 mol%). A seguir adicionou-se lentamente o dietilzinco em

solução de hexano 1M (3 mL; 3 mmol) sob constante agitação. A agitação foi continuada durante 24 horas a temperatura ambiente. Finalmente, a temperatura foi ajustada para 0°C (banho de gelo) e uma solução aquosa 1N de HCl (5 mL) foi adicionado, lentamente (10 min). Separou-se as fases e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa 1N de HCl (2 x 8 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O álcool bruto foi purificado por destilação horizontal.

3.2.20 - Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (9 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o catalisador (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 seguido 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 T.A. pelo tempo indicado nas Tabelas 16 e 17. Adicionou-se então, solução saturada de NH_4Cl (5 mL), extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se sobre MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (98/2).

3.2.21 – Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (18 mg, 0,050 mmol, 5 mol%) e o catalisador (10 mol%) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, uma solução do acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (0,8 mL), seguido do malonato de dimetila (480 mg, 3,0 mmol), *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (608 mg, 3,0 mmol) e KOAc (catalítico). A mistura reacional foi agitada pelo tempo indicado na Tabela 18. Após este tempo, adicionou-se solução saturada

de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (98/2).

3.2.22 – Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila realizadas em microondas.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0,035 mmol = 2 mol%) e o catalisador (2 mol%) em acetonitrila (3,6 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se então uma solução do acetato de 1,3-difenil-2-propenila (436 mg, 1,73 mmol) em acetonitrila (3,6 mL) e *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (1,055 g, 5,2 mmol). Retirou-se 2 mL desta solução e transferiu-se para um tubo selado previamente purgado com argônio. A este tubo adicionou-se KOAc (catalítico) e malonato de dimetila (0,077 mL = 0,630 mmol). Posicionou-se o tubo no microondas e ajustou-se o tempo e a potência conforme indicado nas Tabelas 19, 20 e 21. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (98/2).

3.2.23 - Preparação do álcool alílico racêmico 105.

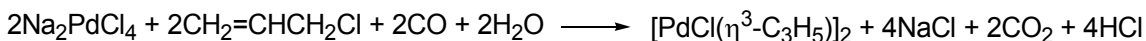
A um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio, condensador de refluxo, funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (0,864 g ; 5,50 mmol) em de éter etílico (3 mL) a uma suspensão formada por éter etílico (10 mL) e magnésio 0,132 g (5,5 mmol), sob forte agitação. Deixou-se reagir até consumir o magnésio e, então, adicionou-se lentamente o cinamaldeído **33**, (0,660 g; 5,0 mmol) em 10 mL de éter etílico. Deixou-se reagir a temperatura ambiente até a formação de um precipitado amarelo. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio, e em seguida extraiu-se com CH_2Cl_2 . O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com Hexano/AcOEt. O produto puro foi obtido na forma de cristais amarelo claro, com 78% de

rendimento. Lit. ⁸⁷ RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 7,58 – 7,15 (m, 10H); 6,64 (d, *J* = 16,00, 1H); 6,32 (dd, *J* = 16,00; *J* = 6,40, 1H); 5,29 (d, *J* = 6,32, 1H); 2,61 (s, 1H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 142,72, 136,45, 131,50, 130,34, 128,46, 127,62, 126,52, 126,27, 74,90.

3.2.24 - Preparação do acetato alílico 17.

Em um balão de 2 bocas, munido de agitação magnética, funil de adição, adicionou-se 4 mL de CH₂Cl₂, o álcool alílico **34** (0,420 g; 2,0 mmol), trietilamina (0,404 g, 4,0 mmol) e DMAP (3,3 mol%). Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente uma solução do anidrido acético em CH₂Cl₂ (1 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas à 25 °C. Após este tempo reacional, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (5 mL). Separam-se as fases e, extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Lavou-se o extrato orgânico com 5 mL solução aquosa saturada de cloreto de amônio, NaCl saturado e NaHCO₃. Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal. Rendimento de 82%. Lit. ⁸⁷ RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, *J* = 16,00, 1H); 6,44 (d, *J* = 8,00, 1H); 6,32 (dd, *J* = 16,00; *J* = 8,00, 1H); 2,07 (s, 3 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ = 169,75, 139,13, 136,02, 132,43, 128,45, 128,40, 127,89, 127,38, 126,88, 126,53, 75,96, 21,09.

3.2.25 - Preparação do di(μ-cloro) bis(η³-alil)dipaládio(II), [PdCl(η³-C₃H₅)]₂



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 MgSO₄. 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. Lit.⁸⁹

⁸⁹ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L.; *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G. Mann, D. Purdie, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

Referências Bibliográficas

1. Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer. Berlin, **1989** p. 115.
2. Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203.
3. Kim, E. E.; Baker, C. T.; Dwyer, M. D.; Murcko, M. A.; Rao, B. G.; Tung, R. D.; Navia, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *38*, 1181.
4. (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**, *51*, 3291.
5. (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.; Steihagen, 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.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
6. (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9 ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russel, G. F.; Hills, J. I. *Science*, **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
7. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
8. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
9. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.
10. (a) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, J. P. Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467. (b) Trost, B. M.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131. (c) Tan, L.; Chen, C. Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 711.
11. M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Halsted Press, New York, **1984**, pp. 43.

12. (a) Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964. (b) *Modern Acetylen Chemistry*, Eds. P. J. Stang and F. Diederich VCH, Weinheim, **1995**.
13. Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carrol, S. S.; Pettibone, D. J.; O'Brien, J. A.; Ball, R. G.; Balani, S. K.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Schleif, W. A.; Sardana, V. V.; Long, W. J.; Byrnes, V. W.; Emini, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602.
14. Krause, N.; Gerald, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186.
15. Lera, A. R.; Castro, A.; Torrado, A.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4575.
16. (a) Evans, R. M. *Science* **1988**, *240*, 889. (b) Mangelsdorf, D. A.; Evans, R. M. *Cell* **1995**, *83*, 841. (c) Rosen, J.; Day, A.; Jones, T. K.; Jones, E. T. T.; Nadzan, A. M.; Stein, R. B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4855. (d) Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 529.
17. Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5734.
18. (a) Borgeat, P.; Samuelsson, B. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 2643. (b) Nicolaou, K. C.; Zipkin, R. E.; Dolle, R. E.; Harris, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3548.
19. Reber, S.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813.
20. (a) Mukaiyama, T.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1980**, 255. (b) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901. (c) Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151. (d) Soai, K.; Niwa, Seiji *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (e) Frantz D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373. (f) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
21. (a) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 937. (b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473. (c) Oguni, N.; Satoh, N.; Fujii, H. *Synlett* **1995**, 1043. (d) Lütjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2675.

22. (a) Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8339. (b) Cohen, N.; Lopresti, R. J.; Neukon, C.; Saucy, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 582. (c) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717. (d) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371. (e) Ramachandran, P. V.; Theodorovic, A. V.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379. (f) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, T.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021. (g) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938. (h) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
23. Clark, J. S.; Tolhurst, K. F.; Taylor, M.; Swallow, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4913.
24. Midland, M. M.; Kazubski, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2814.
25. (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153. (b) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214.
26. Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906.
27. (a) Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2147. (b) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451. (c) Li, M.; Zhu, X.; Yuan, K.; Cao, B.; Hou, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219. (d) Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun* **2002**, 1524.
28. (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806. (b) Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 5233. (c) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687. (d) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605.
29. (a) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855. (b) Xu, M.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555. (c) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143. (d) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636.

30. Solladie, G. *Asymmetric Synthesis*, Ed. Morrison, J. D., Academic Press; New York, **1983**, Vol 2A, cap. 6.
31. (a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219; (b) Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491; (c) Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 601; (d) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
32. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.
33. (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6029.
34. Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.
35. Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140.
36. Jens, K.; Kopf, I.; Lorenzen, N. P.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1201.
37. (a) Jeffery, E. A.; Mole, T.; Saunders, J. K. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 649. (b) Jeffery, E. A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 715. (c) Matteson, D. S. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A 4* **1969**, 263.
38. Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233.
39. Kitamura, M.; Okada, R.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6029.
40. Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M.; Kellog, J. R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 31.
41. (a) Fulton, D. A.; Gibson, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2019. (b) Trentmann, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2033. (c) Kossenjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodrigues-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4123. (d) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Janssen, M. D.; Boersma, J.; Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6521. (e) Kang, J.; Lee, J. W.; Kim, J. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2009.
42. Gibson, C. L. *Chem. Commun.* **1996**, 645.
43. Kossenjans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1409.

44. Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual* Willey-Sons Ltda, UK, **1994**, 383.
45. Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**.
46. Trost, B. M. In *Advances in Natural Product Chemistry*; Atta-Ur-Rahman, Ed.; Harwood Academic Publishers: Chur, **1992**, 19.
47. Heumamm, A.; Reglier, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975.
48. (a) Von Matt, P; Pfaltz, A. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
49. (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.
50. Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.
51. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
52. Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.
53. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228. (b) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (c) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419 (d) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1995**, *4*, 1143 (e) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2065. (f) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015. (g) Fabbri, D.; Delogu, G.; De Luchi, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1748. (h) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8356. (i) Voituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339. (j) You, S. L.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; Yu, Y. H.; Xia, W.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684. (k) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard,

- J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (l) Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1449.
54. Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.
55. (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.
56. (a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (b) Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406 e referências citadas. (c) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.
57. Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.
58. (a) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582. (b) Garg, N.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4158. (c) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5076.
59. (a) Larhed, M.; Lindeberg, G.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219. (b) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583.
60. Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Synthesis* **2002**, 1611.
61. Alterman, M.; Andersson, H. O.; Garg, N.; Ahlsén, G.; Lövgren, S.; Classon, B.; Danielson, H.; Kvarnström, I.; Vrang, L.; Unge, T.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3835.
62. (a) Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 2-5. (b) Bremberg, U.; Lutsenko, S.; Kaiser, N. F. K.; Larhed, M.; Hallberg, A.; Moberg, C. *Synthesis* **2000**, 1004.
63. (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335; (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

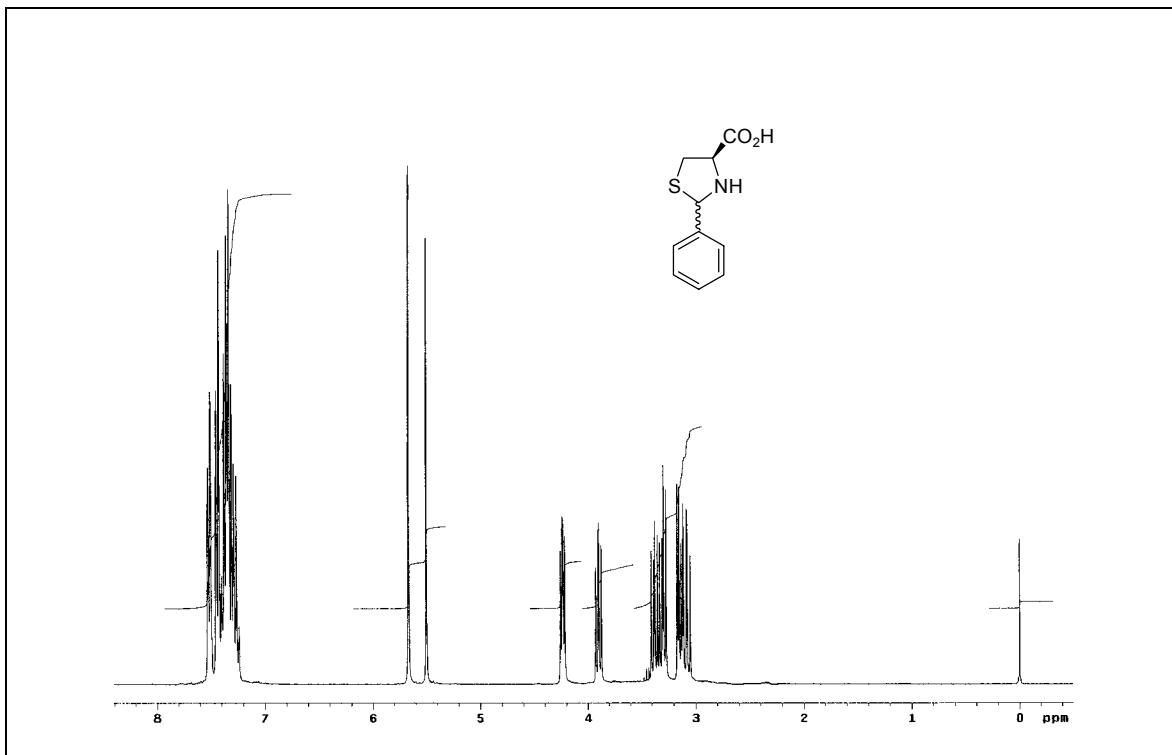
64. (a) Schubert, M. P. *J. Biol. Chem.* **1936**, *114*, 341. Ratner, S.; Clarke, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 200. (b) Lewis, N. J.; Inoles, R. L.; Hes, J.; Mathews, R. H.; Milo, G. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1070. (c) Soloway, H.; Kipnis, F.; Ornfelt, J.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1667. (d) Riemschneider, R.; Hoyer, G.-A. *Set. Netureforsch.* **1962**, *176*, 765. (e) Oya, M.; Baba, T.; Kato, E.; Kawashima, Y.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull* **1982**, *30*, 440. (f) Paul, B.; Korytnyk, W. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1002. (g) Oya, M.; Kato, E.; Iwao, J.-I.; Yasuoka, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 484.
65. Saavedra, J. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2379.
66. Overman, L. E.; Bell, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1851.
67. (a) Pirkle, W. H.; Boeder, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2091. (b) Midland, M. M.; Nguyen, N. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4107.
68. Fried, J.; Sih, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3899.
69. Johnson, W. S.; Frei, B.; Gopalan, A. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1512.
70. Chan, K.; Specian Jr., A. C.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3435.
71. Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis* **1999**, 1453.
72. Boersma, J. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, S.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W.; Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1982**, Vol. 2, Capítulo 16.
73. Fitzpatrick, K.; Hulst, R.; Kellog, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861.
74. Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.
75. (a) Willens, J. G. H.; Hersmis, M. C.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hamink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 963.
76. (a) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, **2000**; pp. 109; (b), Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.;

- Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8, p. 799. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.
- 77.(a) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257. (b) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p. 325. (c) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Tokyo, 1999; Vol 2, p. 833.
- 78.(a) Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745. (b) Yoshizaki, H.; Satoh, H.; Sato, Y.; Nukui, S.; Shibasaki, M.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016. (c) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
- 79.(a) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. (b) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785. (c) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (d) Chelucci, G.; Berta, D.; Saba, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3843. (e) Chelucci, G.; Muroi, D.; Saba, A.; Soccolini, F. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *197*, 27. (f) Chelucci, G.; Muroi, D.; Pinna, G. A.; Saba, A.; Vignola, D. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *191*, 1. (g) Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254. (h) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Kawagishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715. (i) Selvakumar, K.; Valentini, M.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1999**, *18*, 4591. (j) Kang, J.; Lee, J. H.; Im, K. S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *196*, 55. (k) Rassias, G. A.; Page, P. C. B.; Regnier, S.; Christie, S. D. R. *Synlett* **2000**, 379.
80. Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; van Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraanje, J.; Goubitz, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810.
- 81.(a) Hou, D.; Burgess, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745. (b) Hou, D.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206.

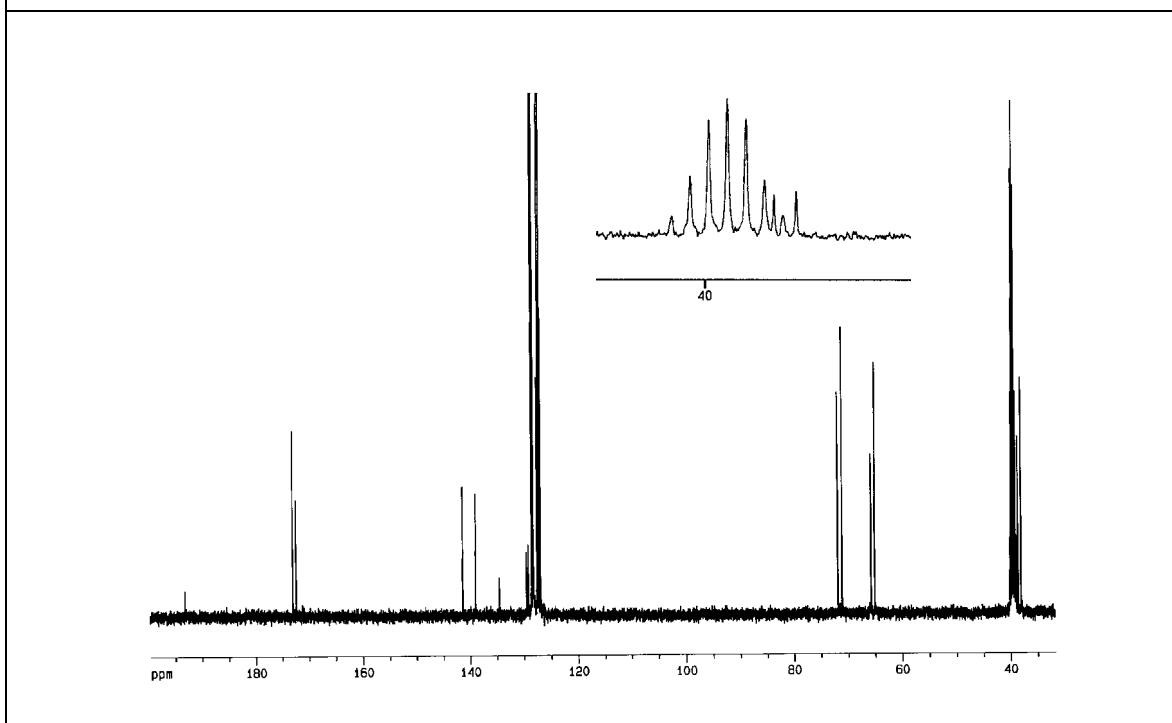
82. Akermark, B.; Krakenberg, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620.
83. (a) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337.
84. Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1047.
85. (a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
86. Bremberg, U.; Larched, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1082.
87. (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, G.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Mino, T.; Shidtsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; Yamashita, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795.
88. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd ed. Pergamon Press, New York, 1980.
89. (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L.; *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G. Mann, D. Purdie, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

Capítulo 4

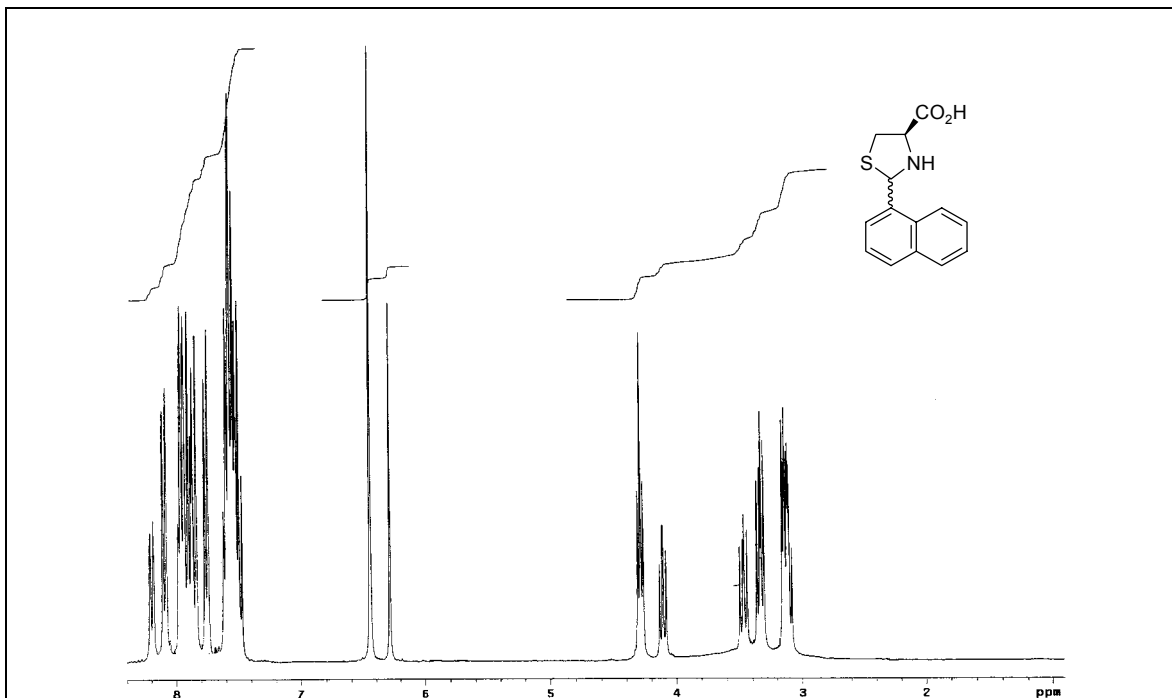
Espectros Seleccionados



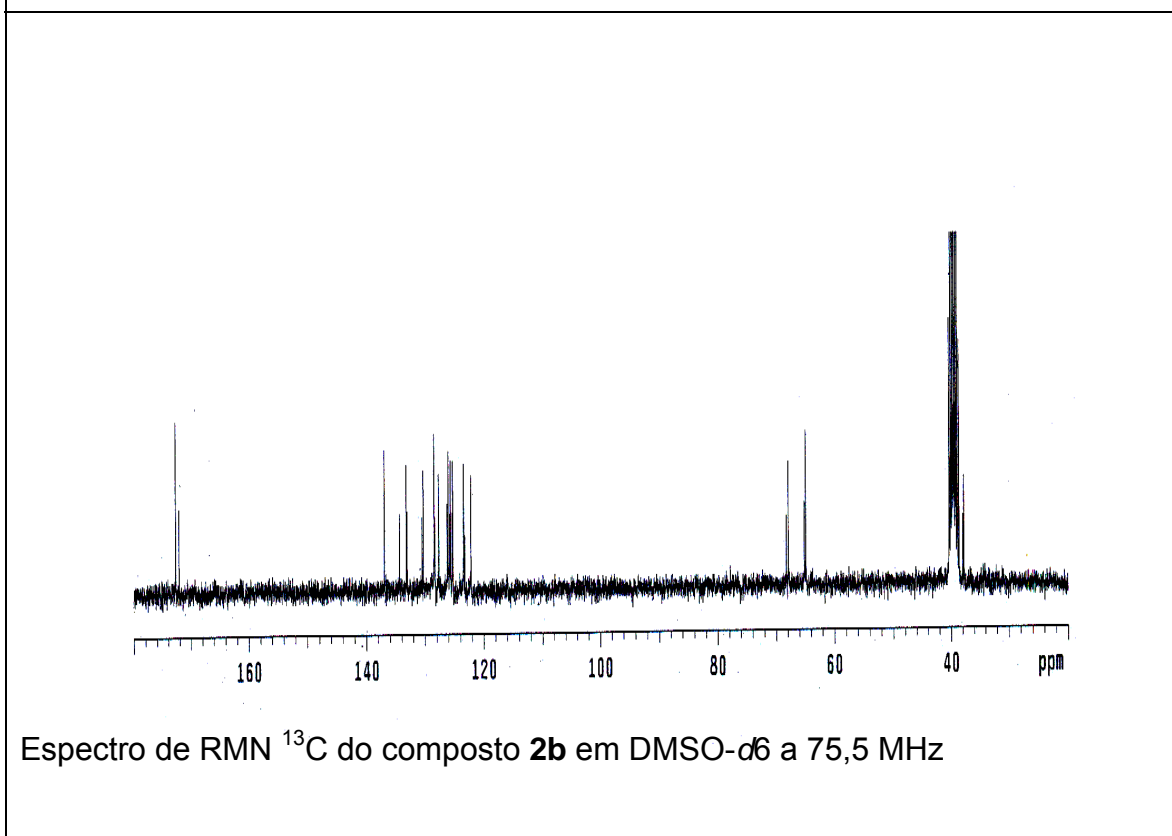
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em DMSO- d_6 a 300 MHz



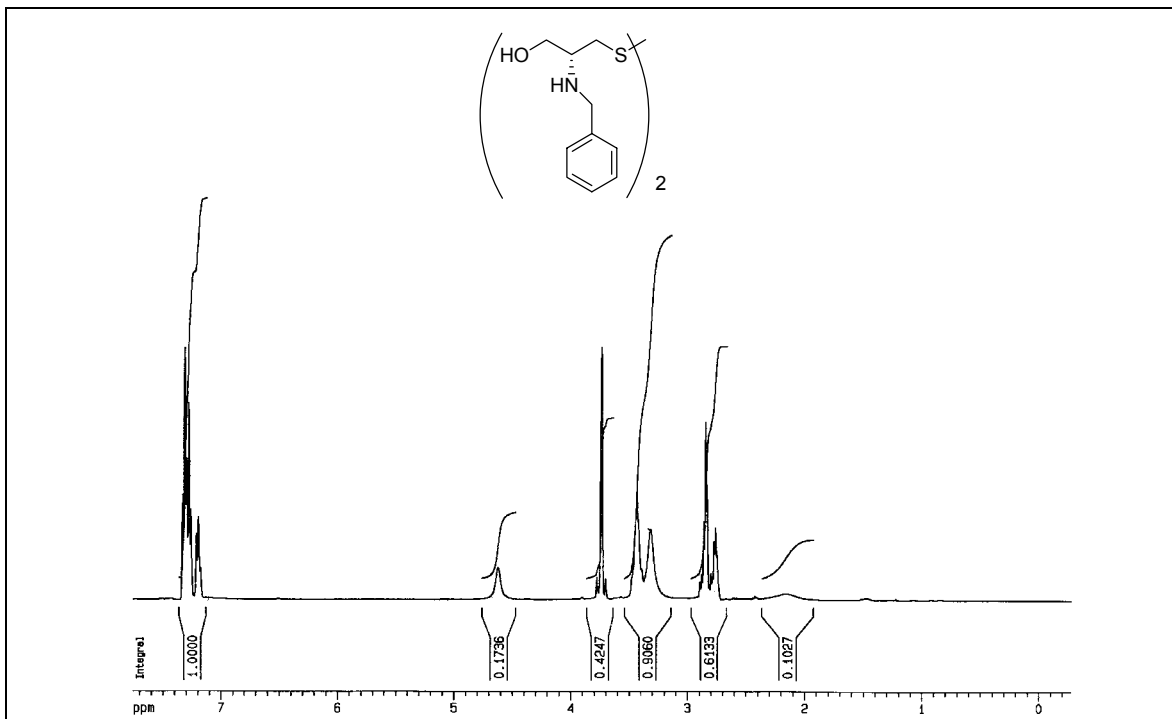
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em DMSO- d_6 a 100 MHz



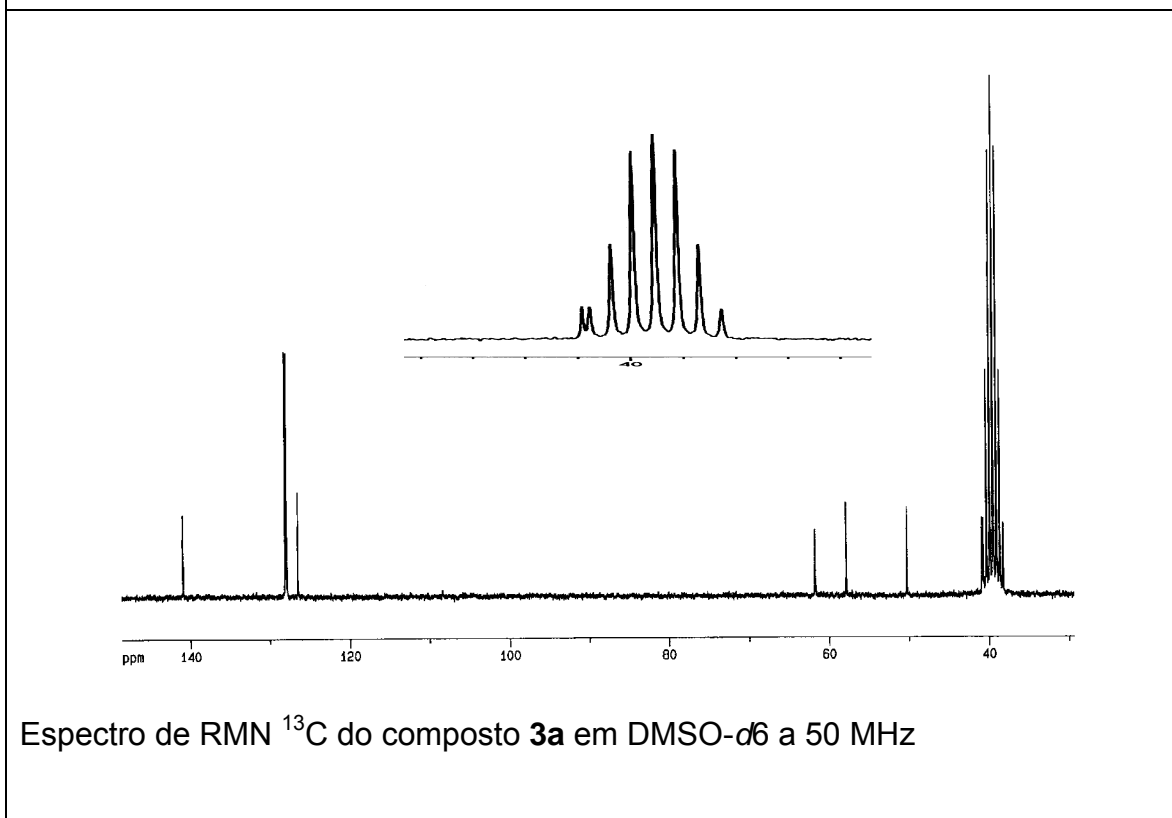
Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em DMSO- d_6 a 300 MHz



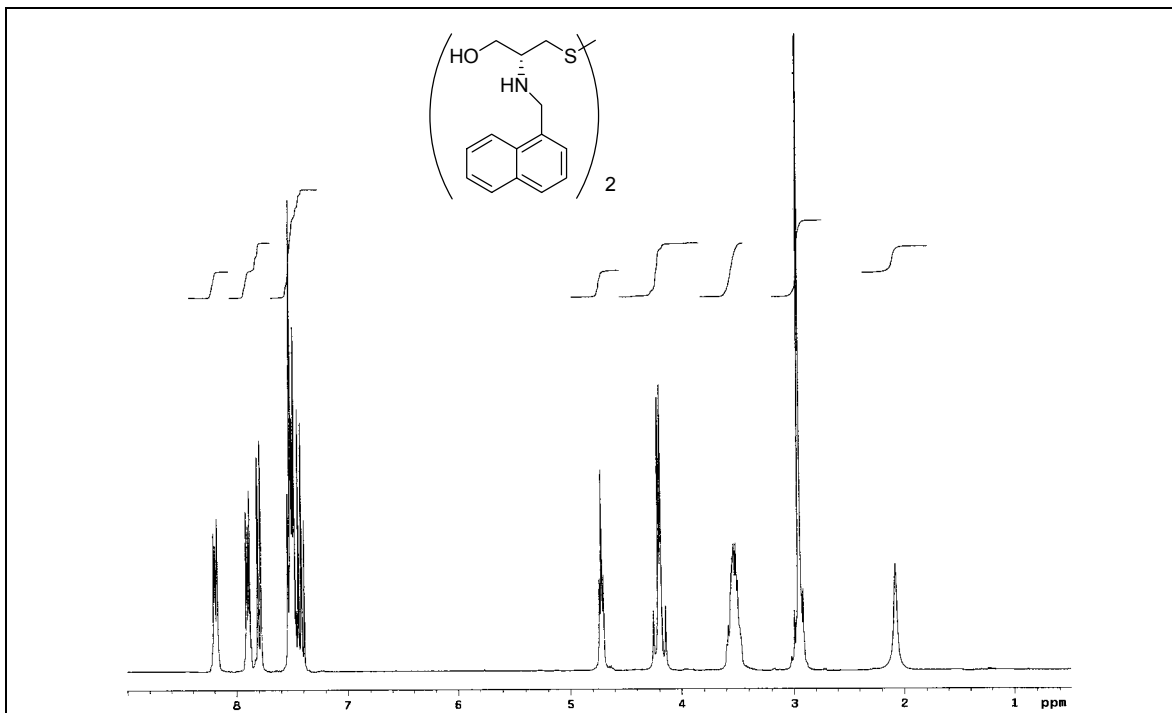
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em DMSO- d_6 a 75,5 MHz



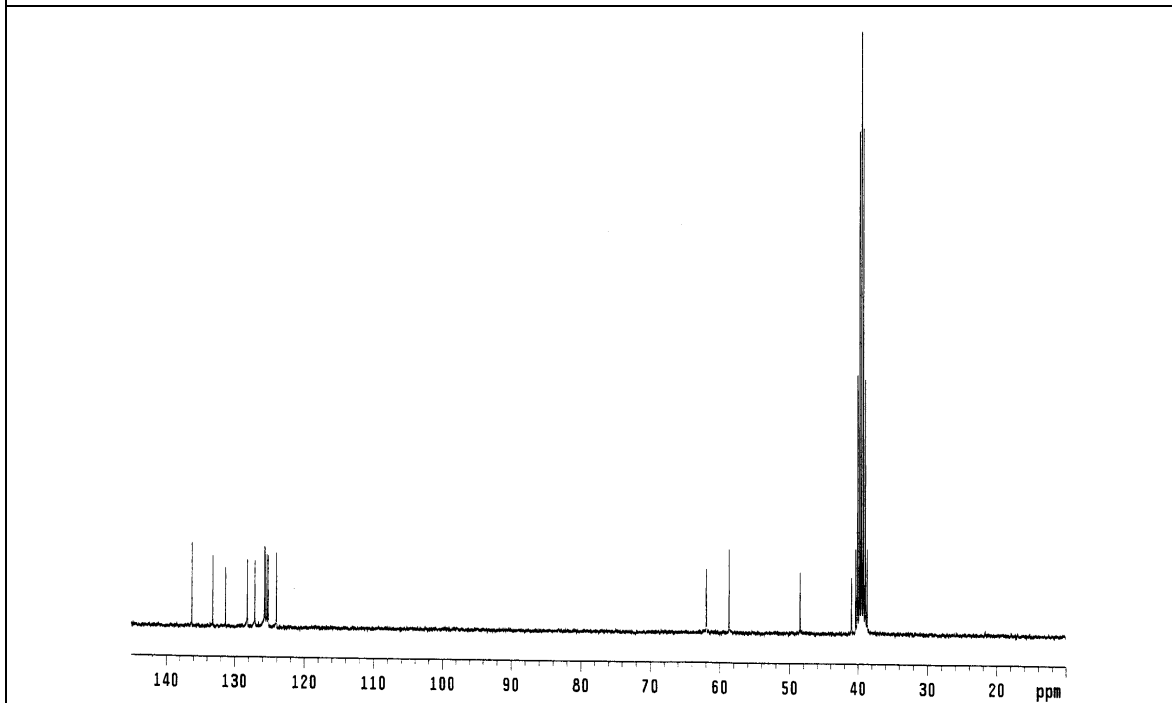
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



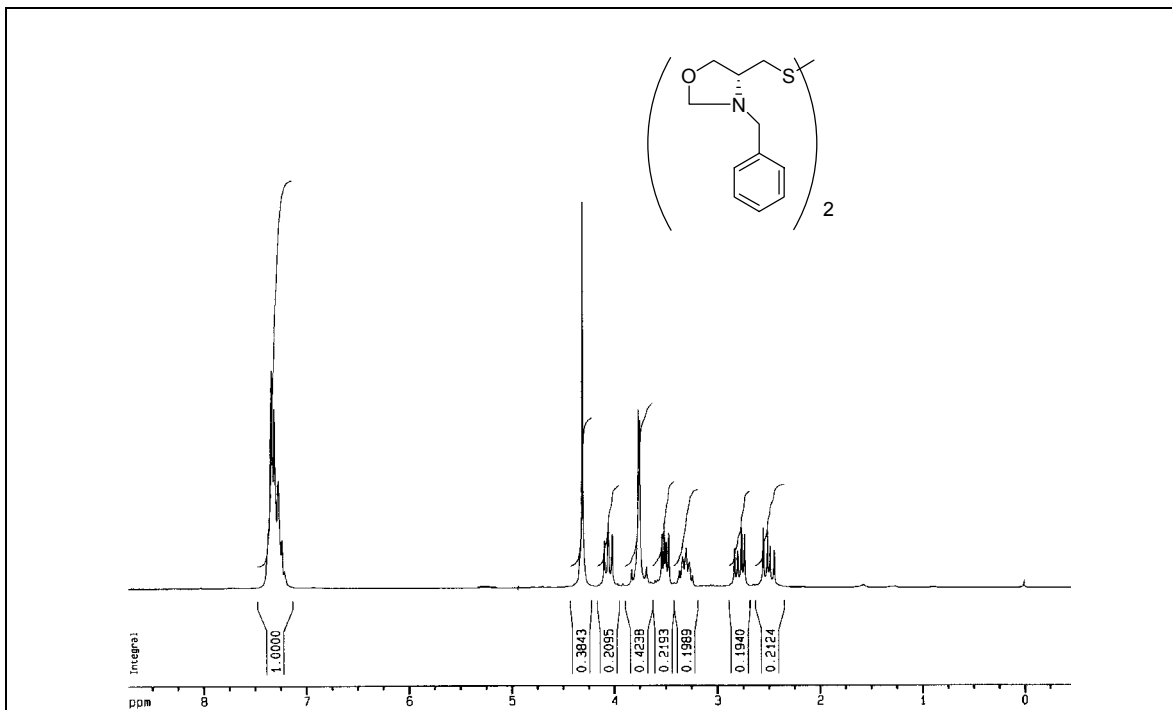
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz



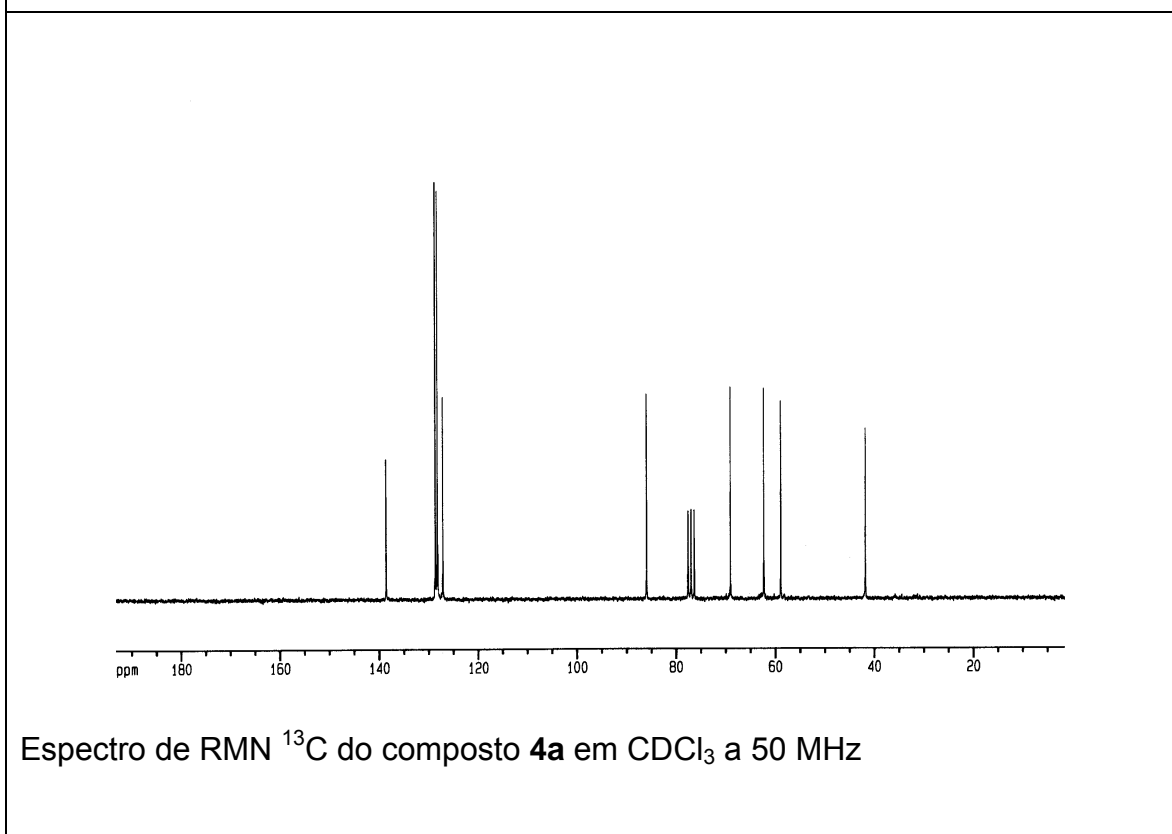
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



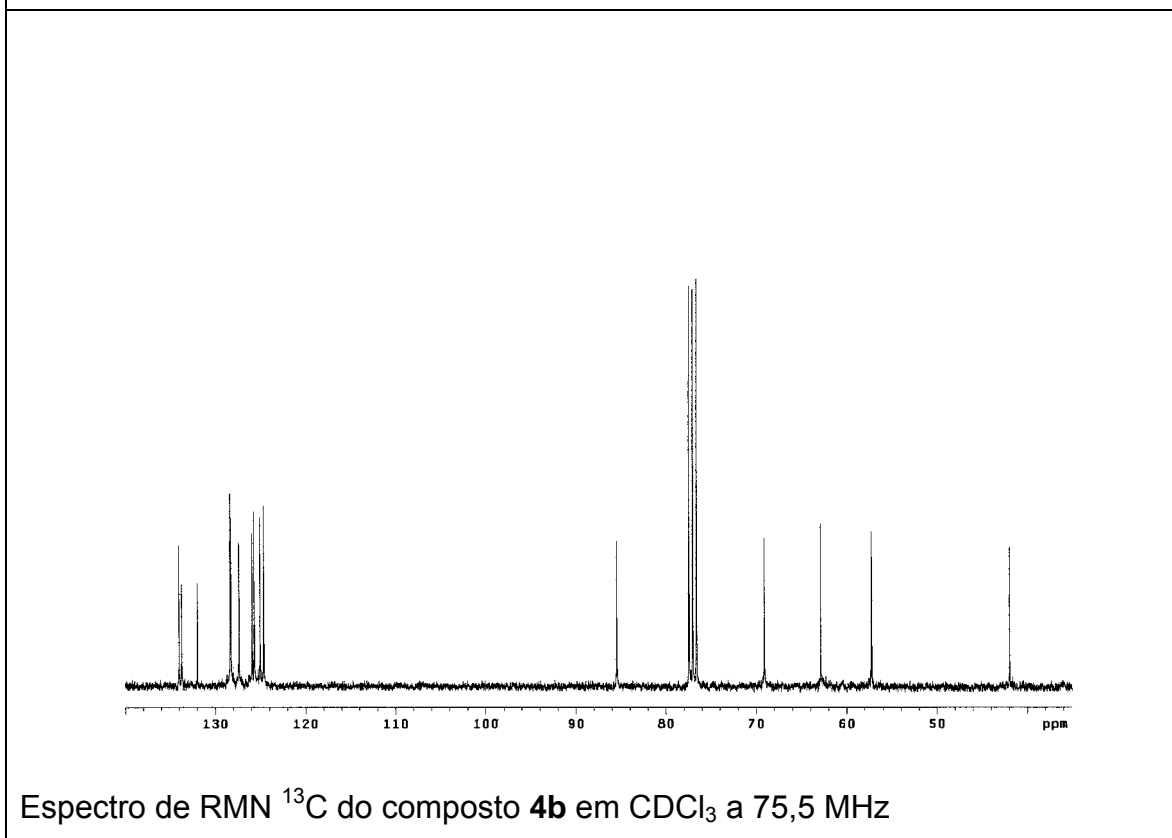
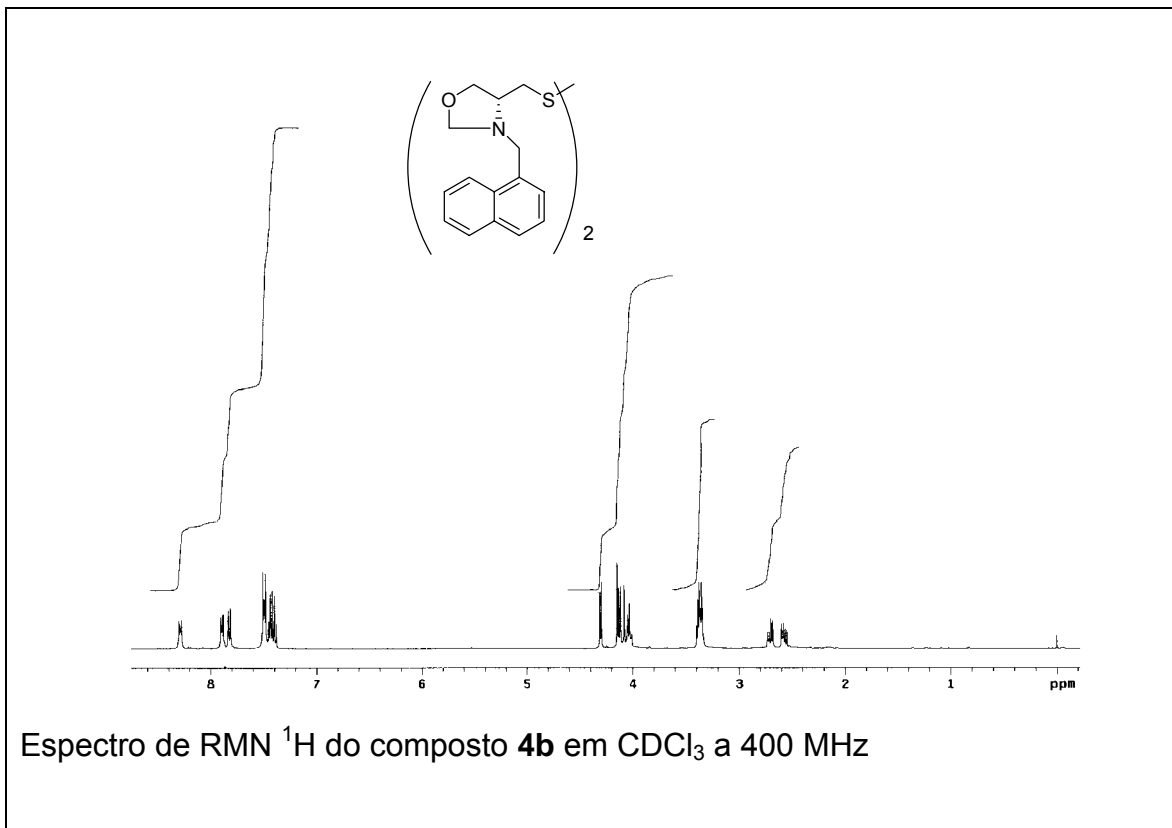
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 75,5 MHz

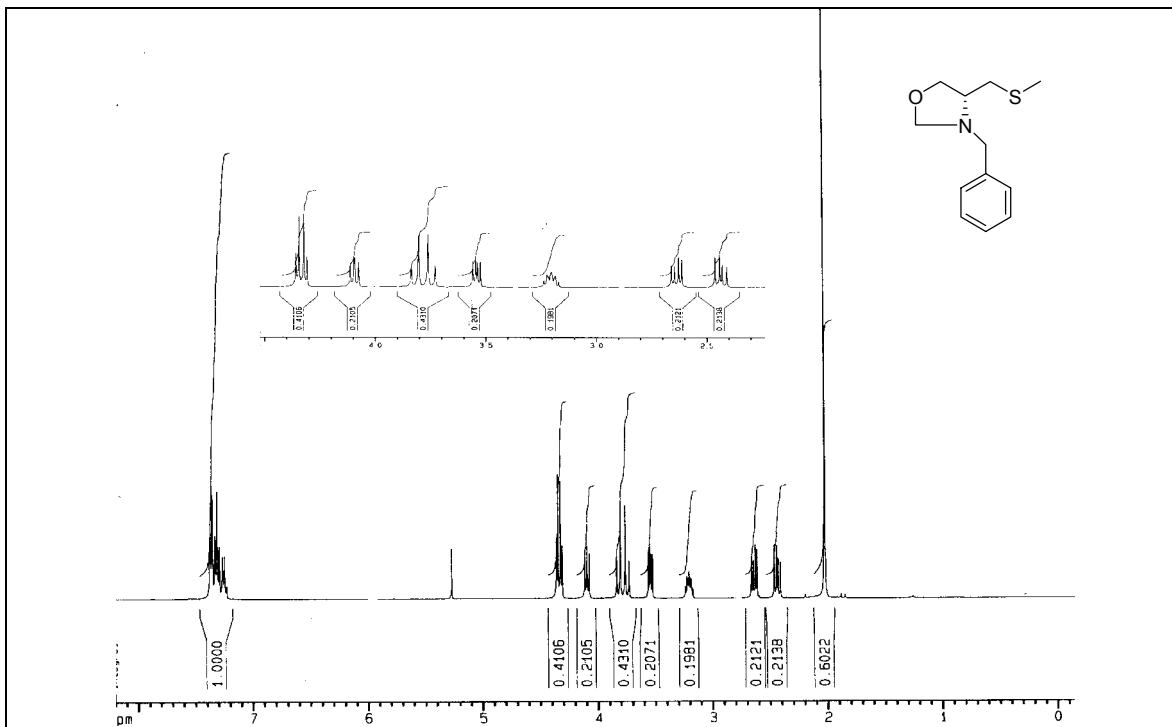


Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 200 MHz

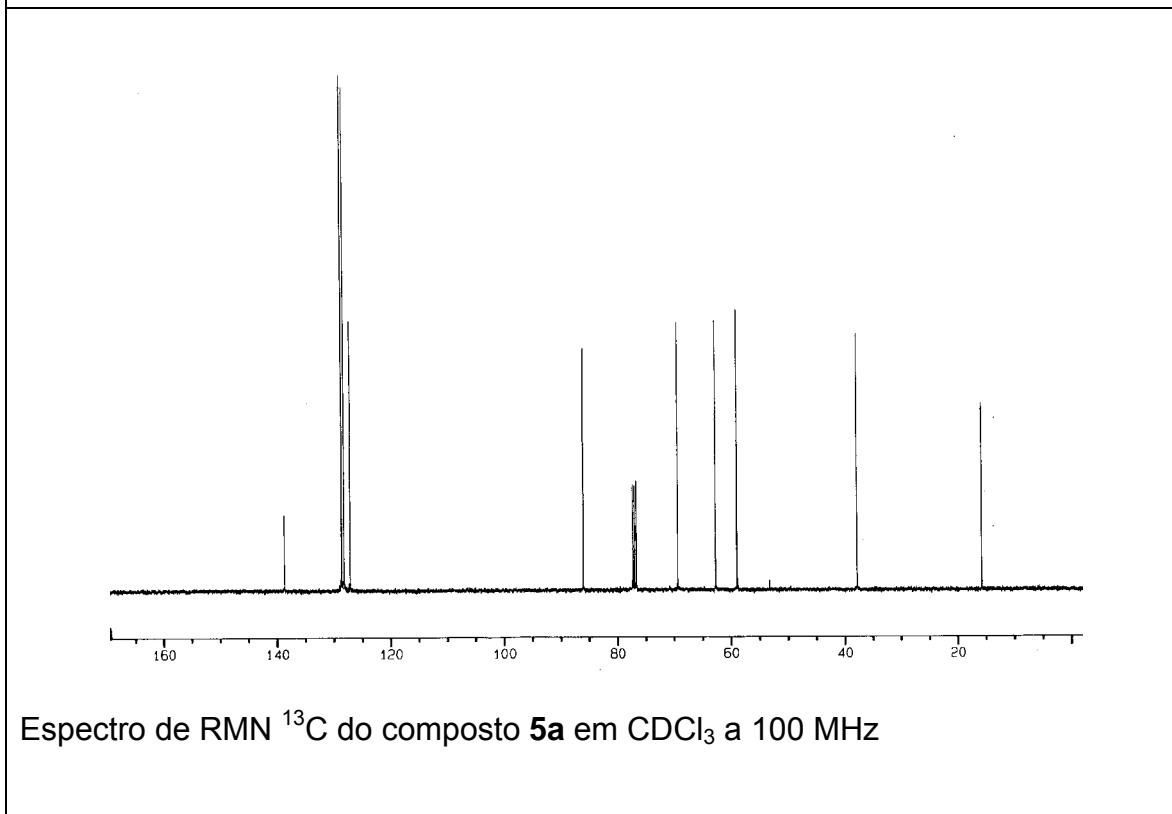


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 50 MHz

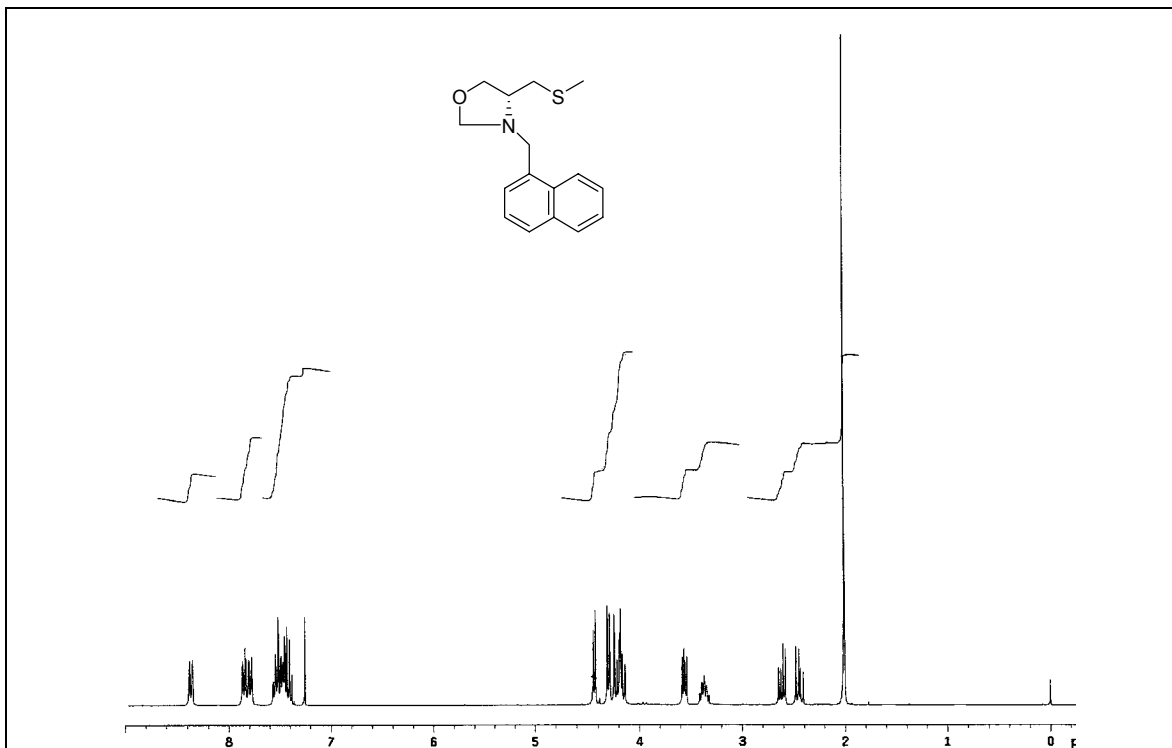




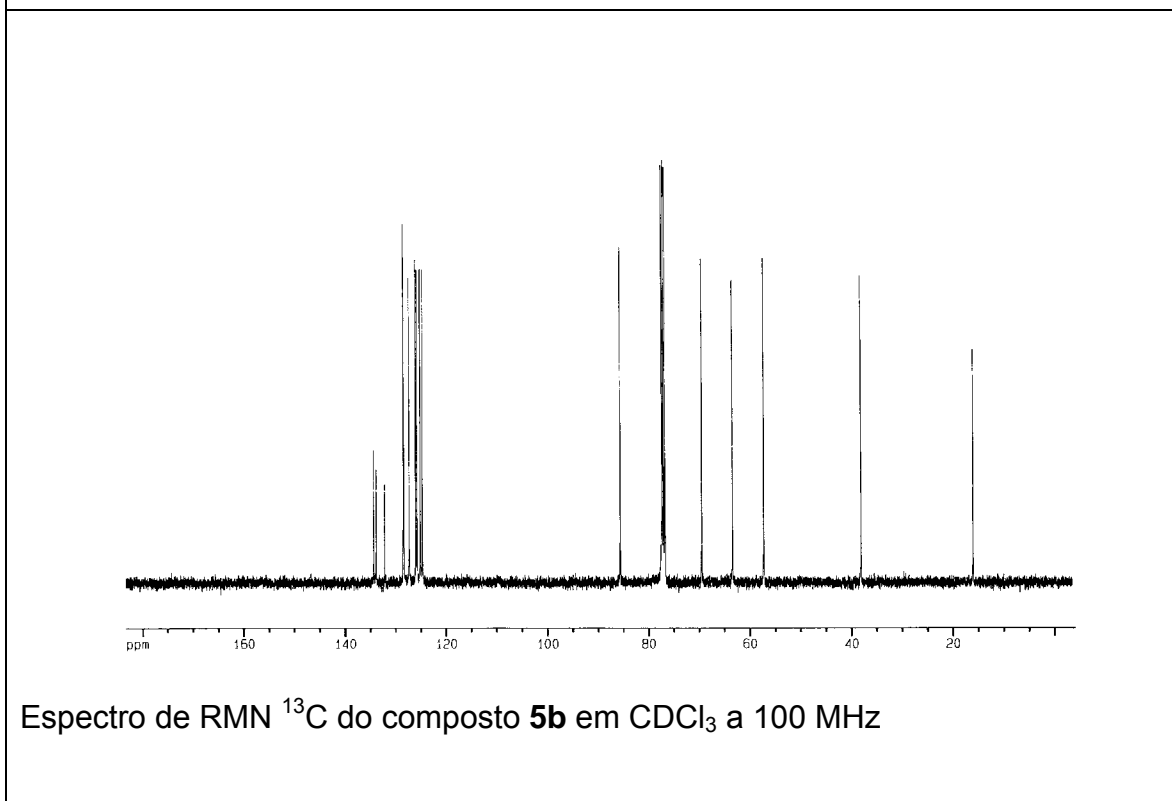
Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz



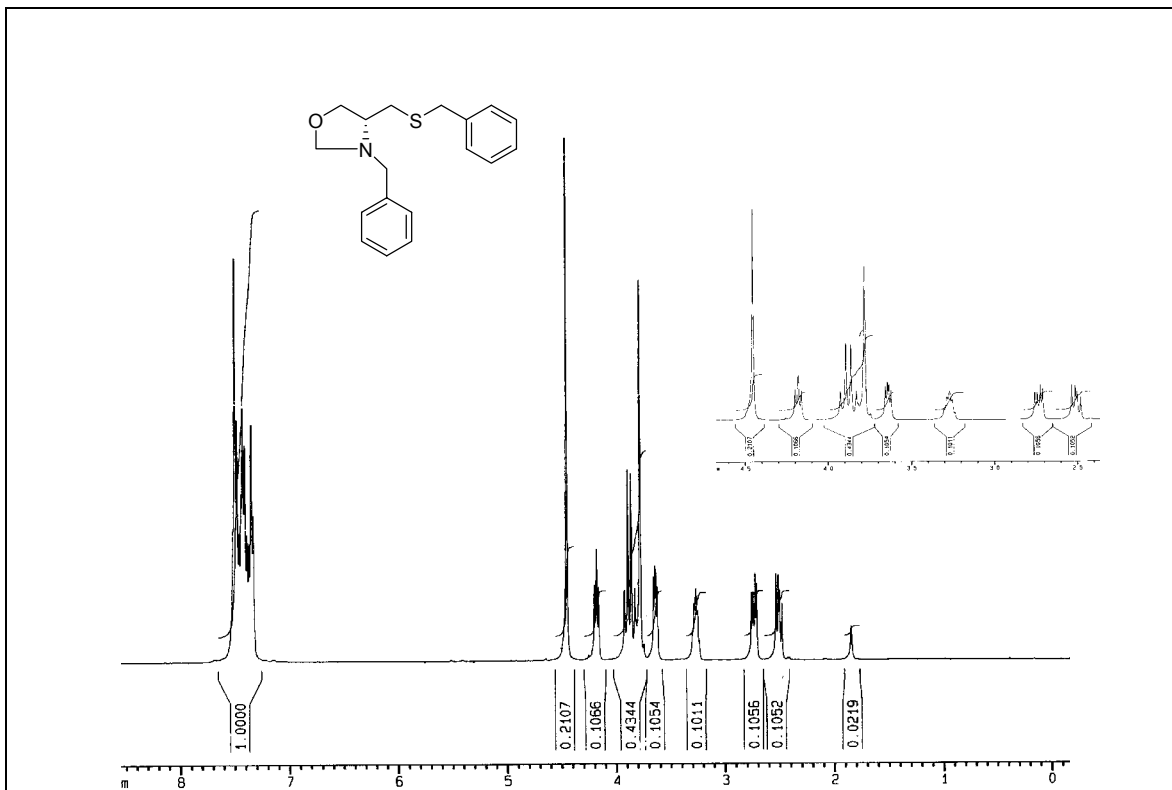
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz



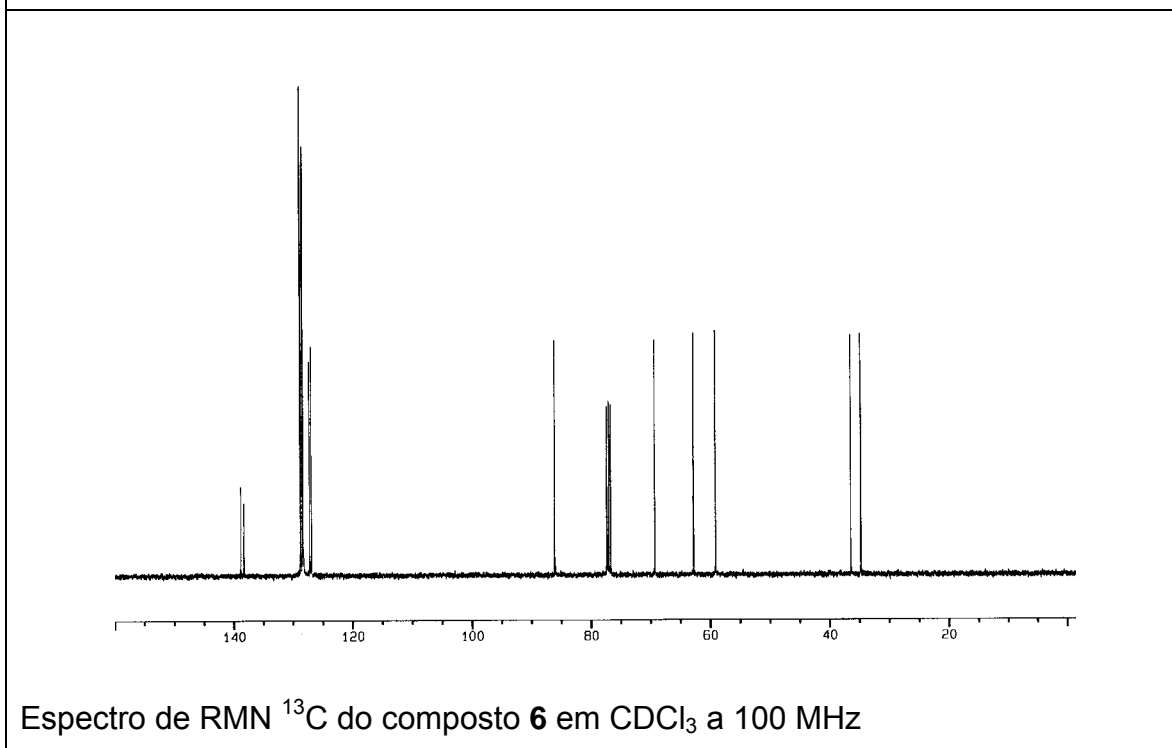
Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 300 MHz



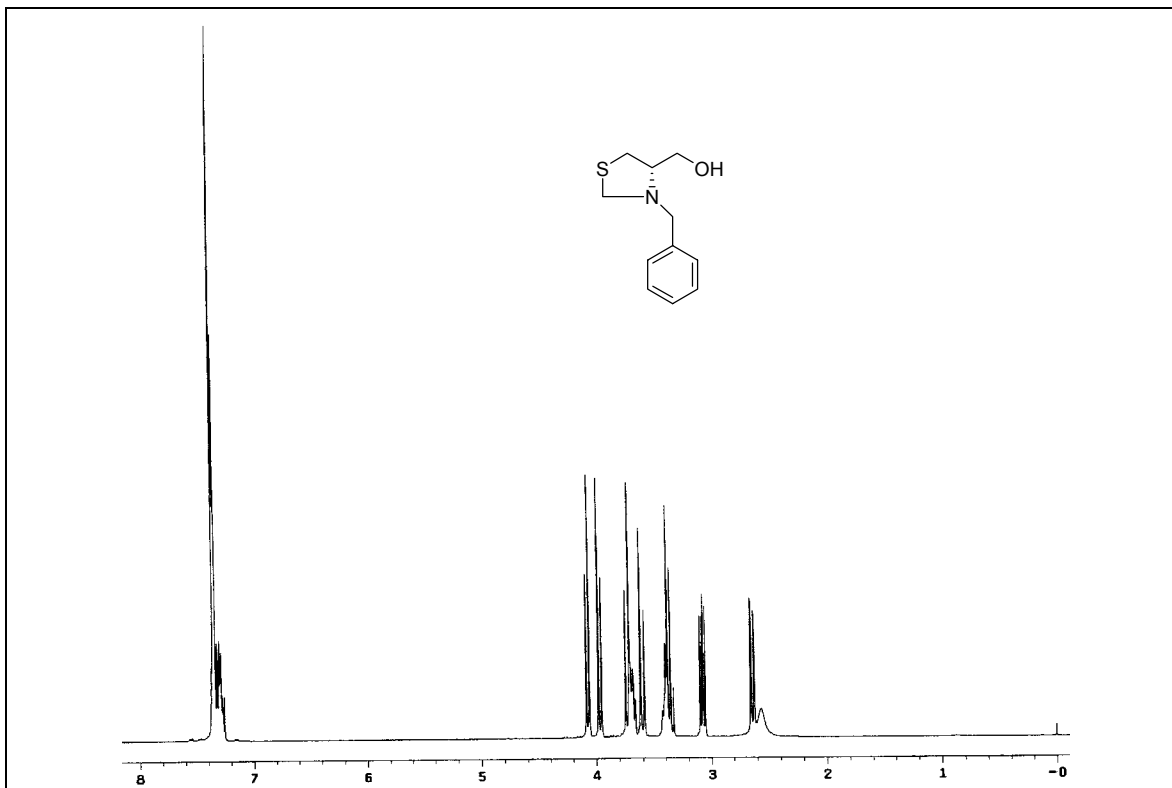
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz



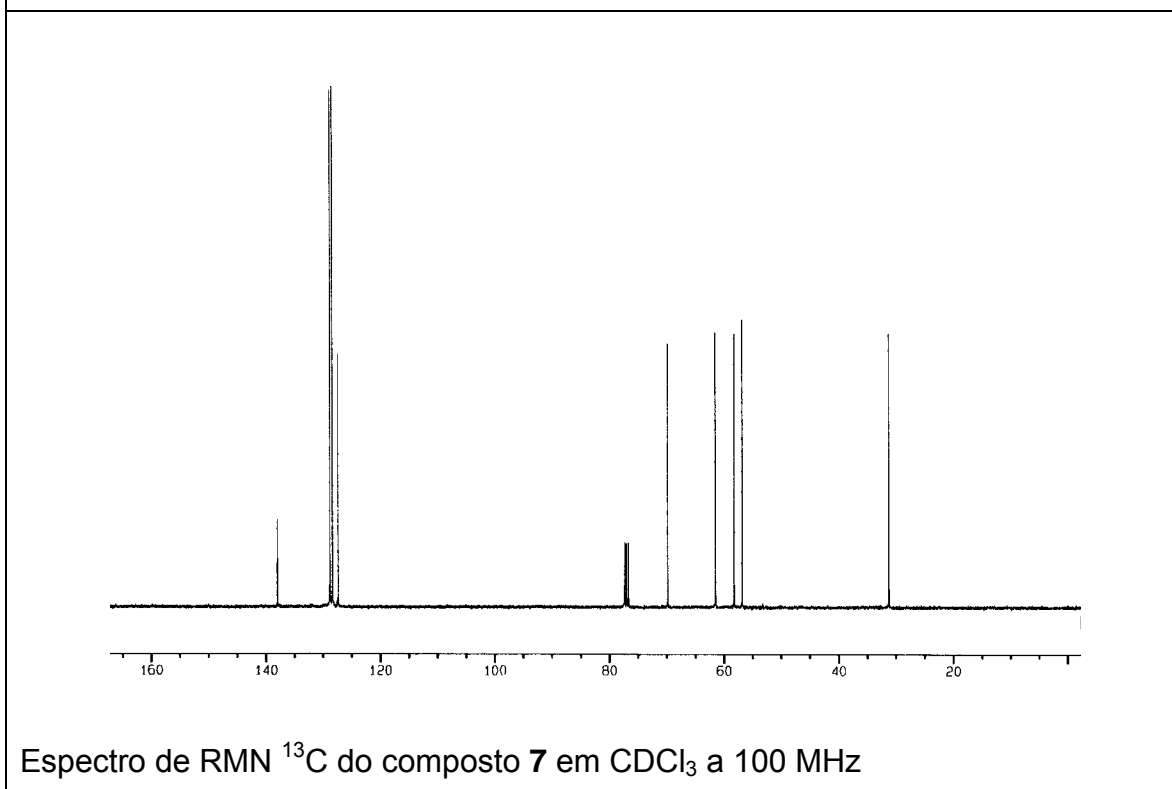
Espectro de RMN ^1H do composto **6** em CDCl_3 a 400 MHz



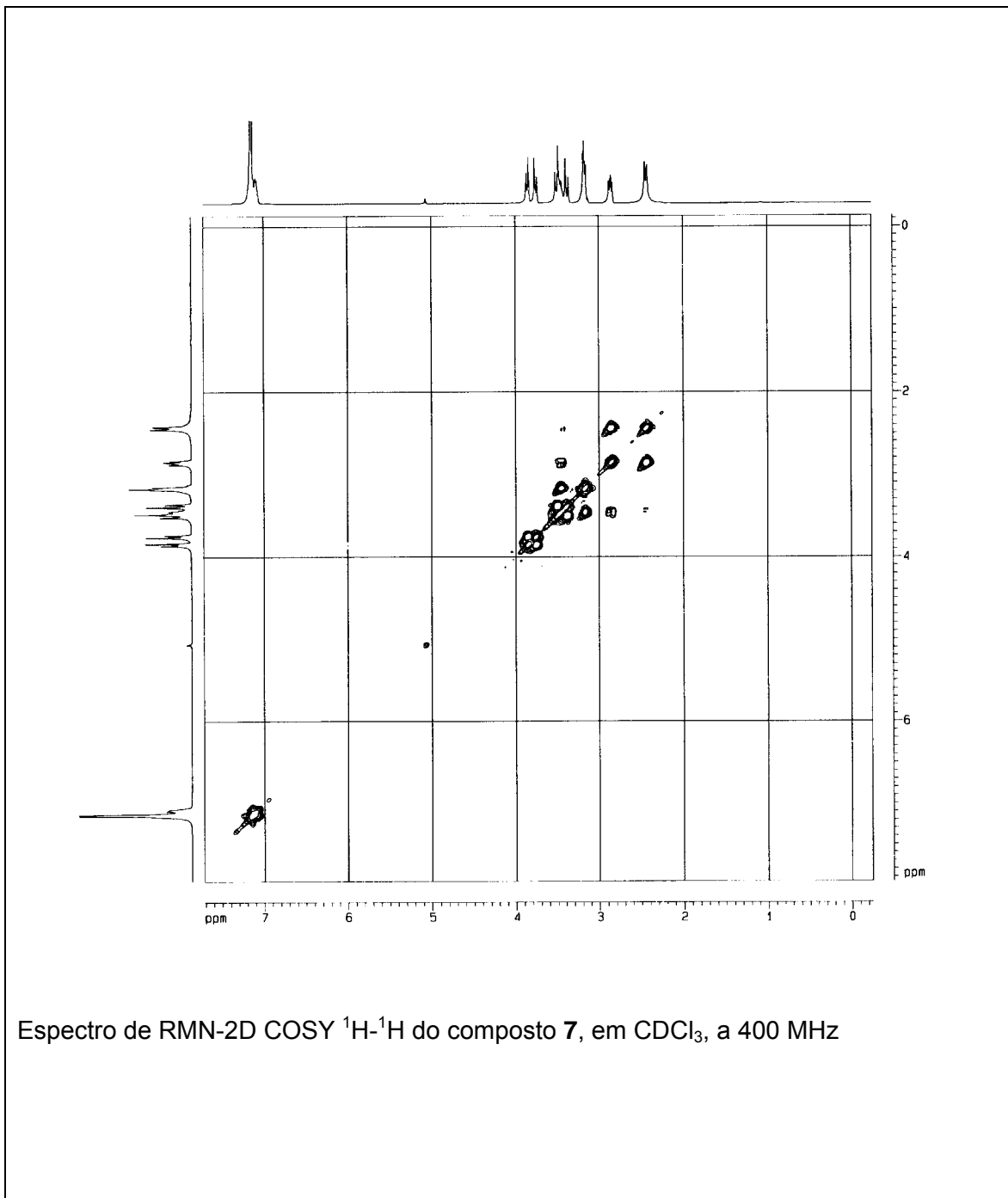
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** em CDCl_3 a 100 MHz

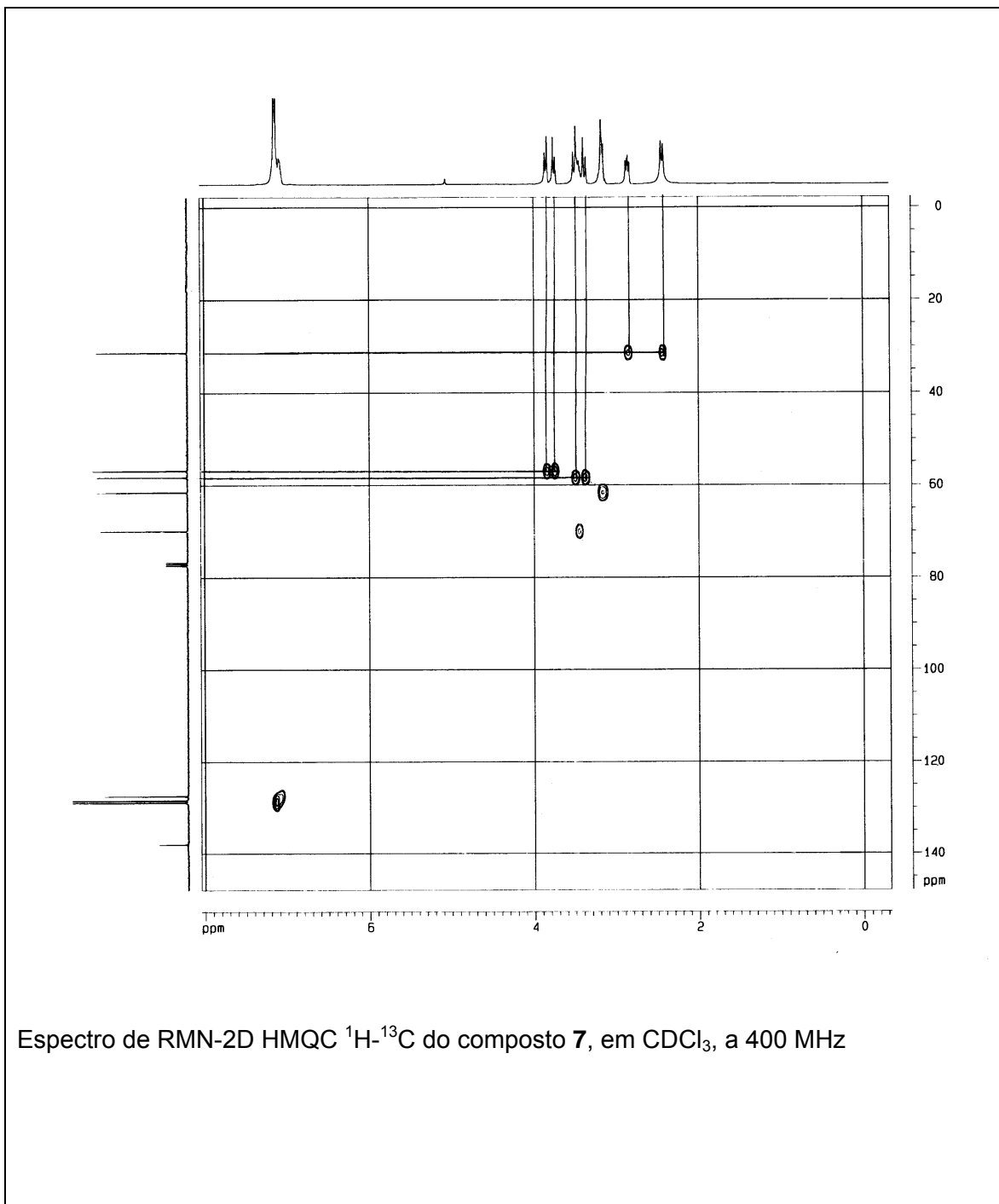


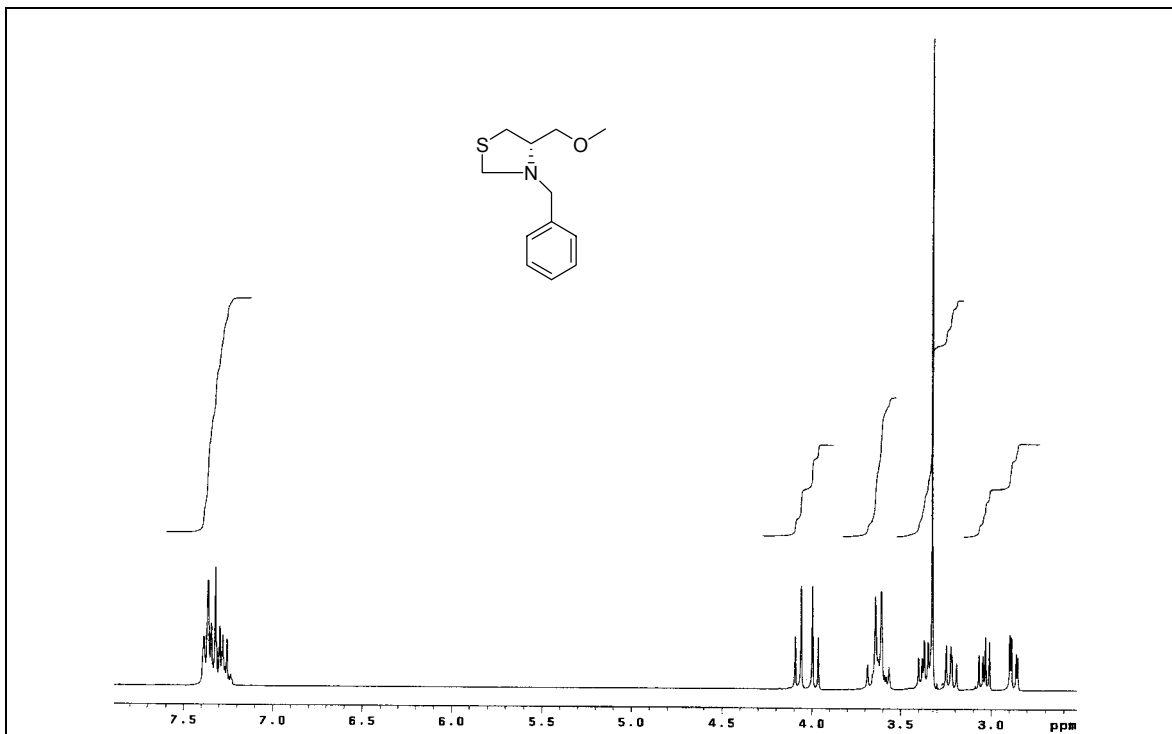
Espectro de RMN ^1H do composto **7** em CDCl_3 a 400 MHz



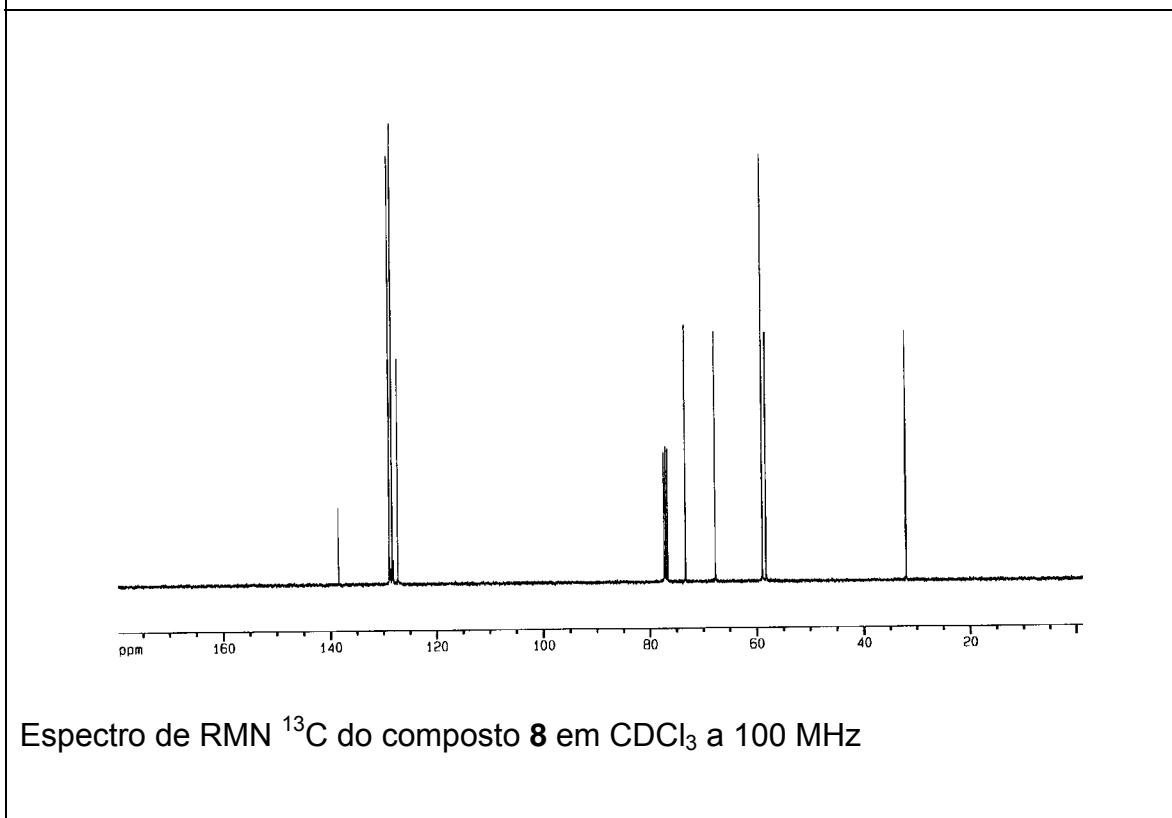
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7** em CDCl_3 a 100 MHz



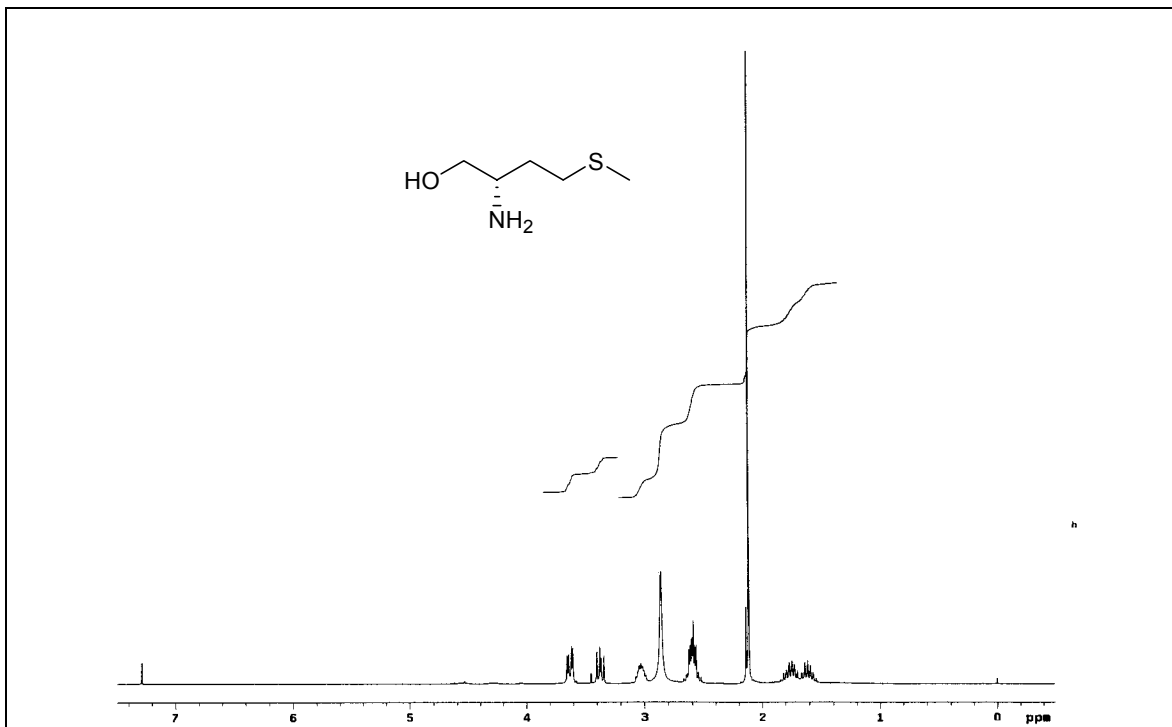




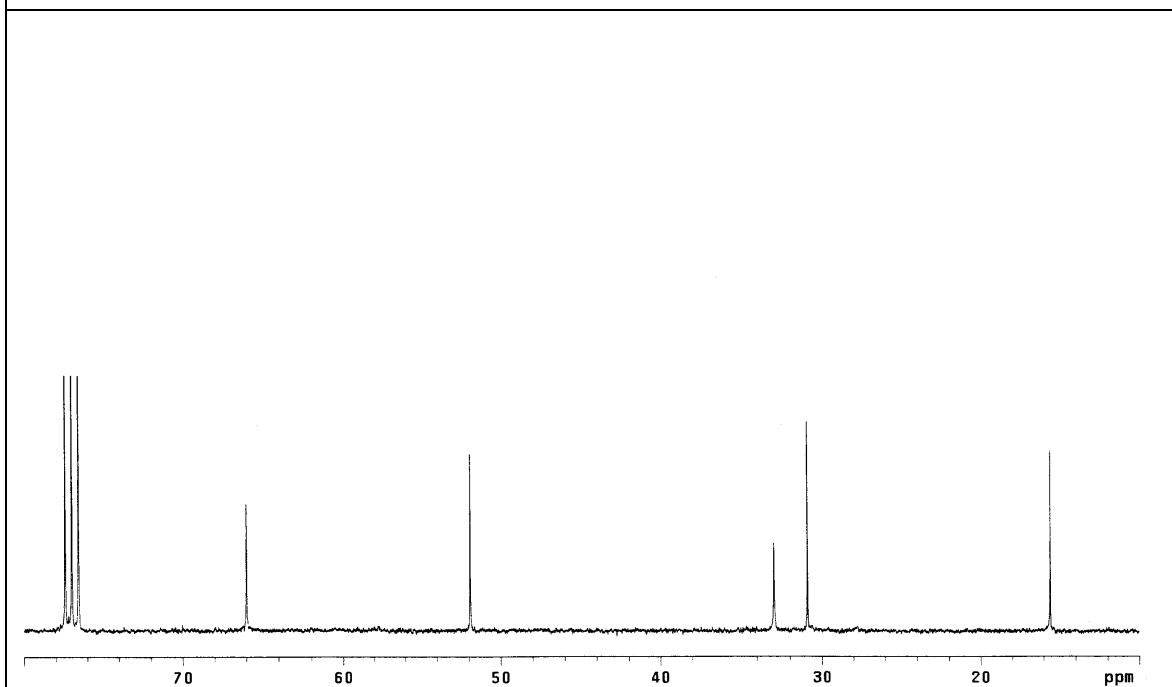
Espectro de RMN ^1H do composto **8** em CDCl_3 a 300 MHz



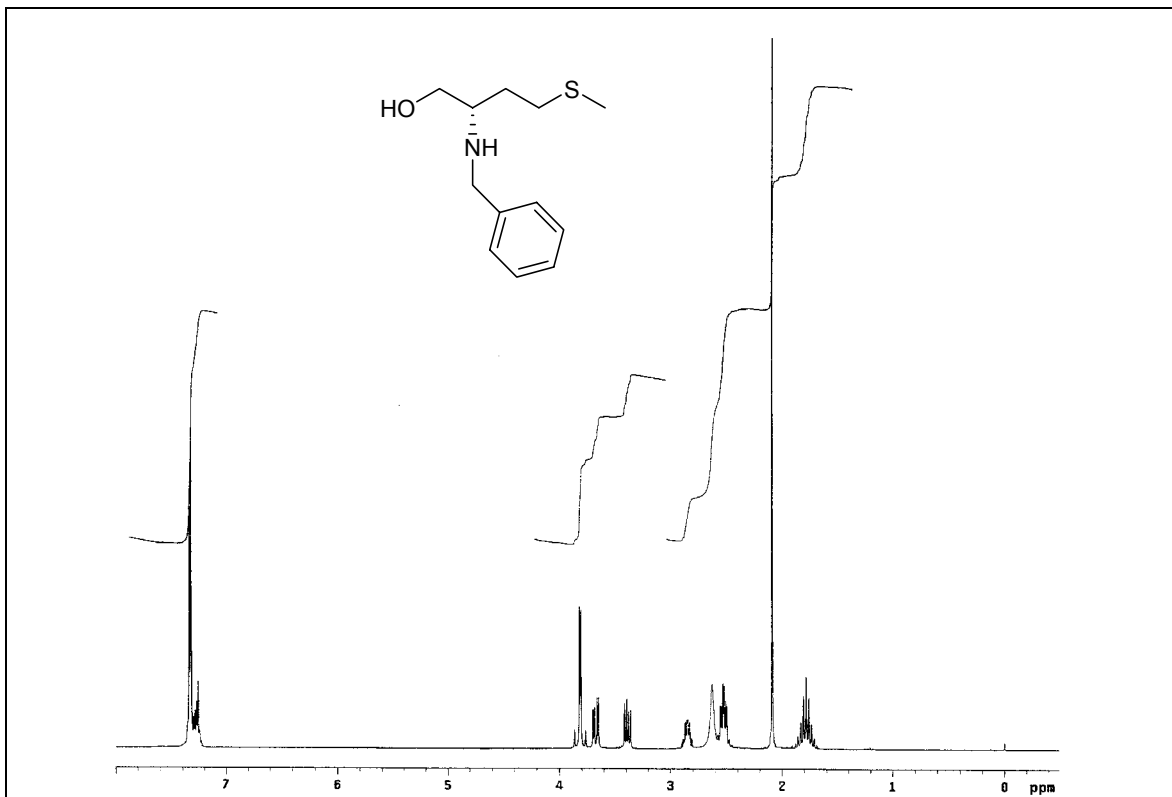
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** em CDCl_3 a 100 MHz



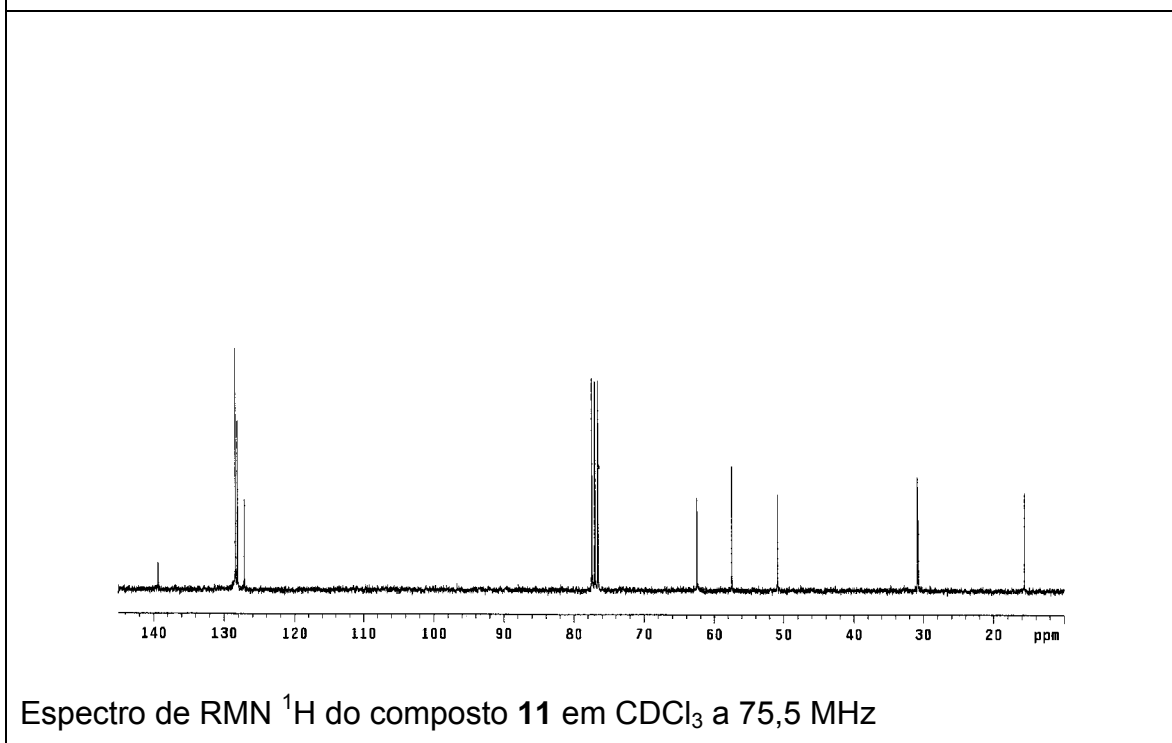
Espectro de RMN ^1H do composto **10** em CDCl_3 a 300 MHz



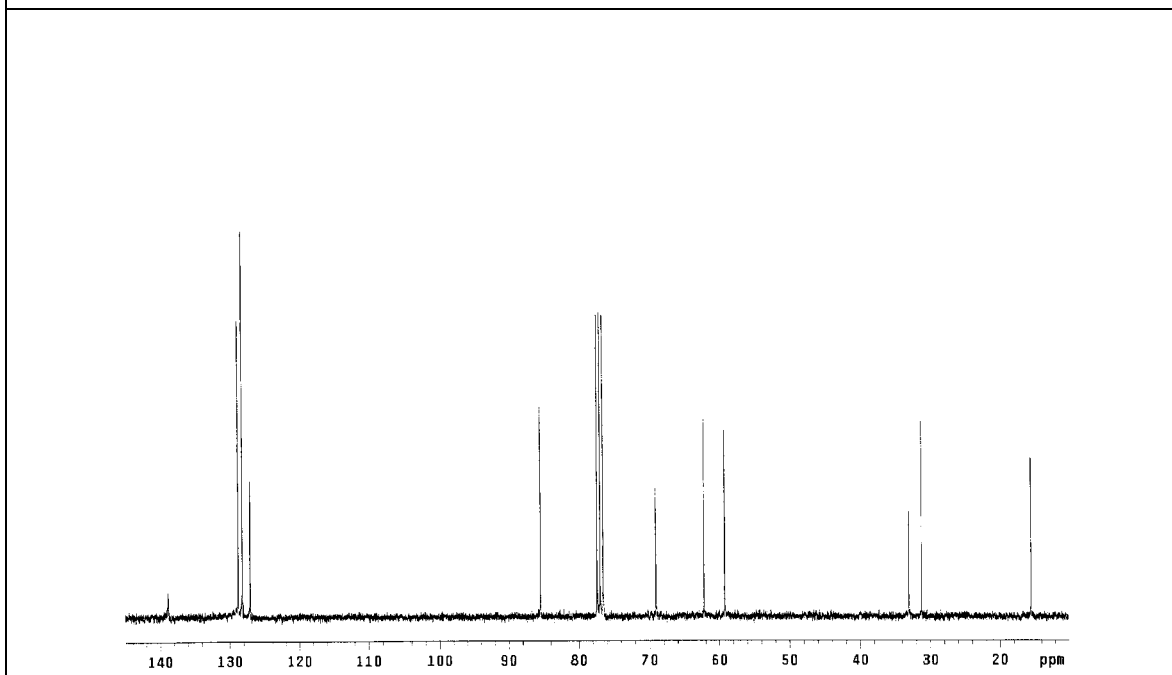
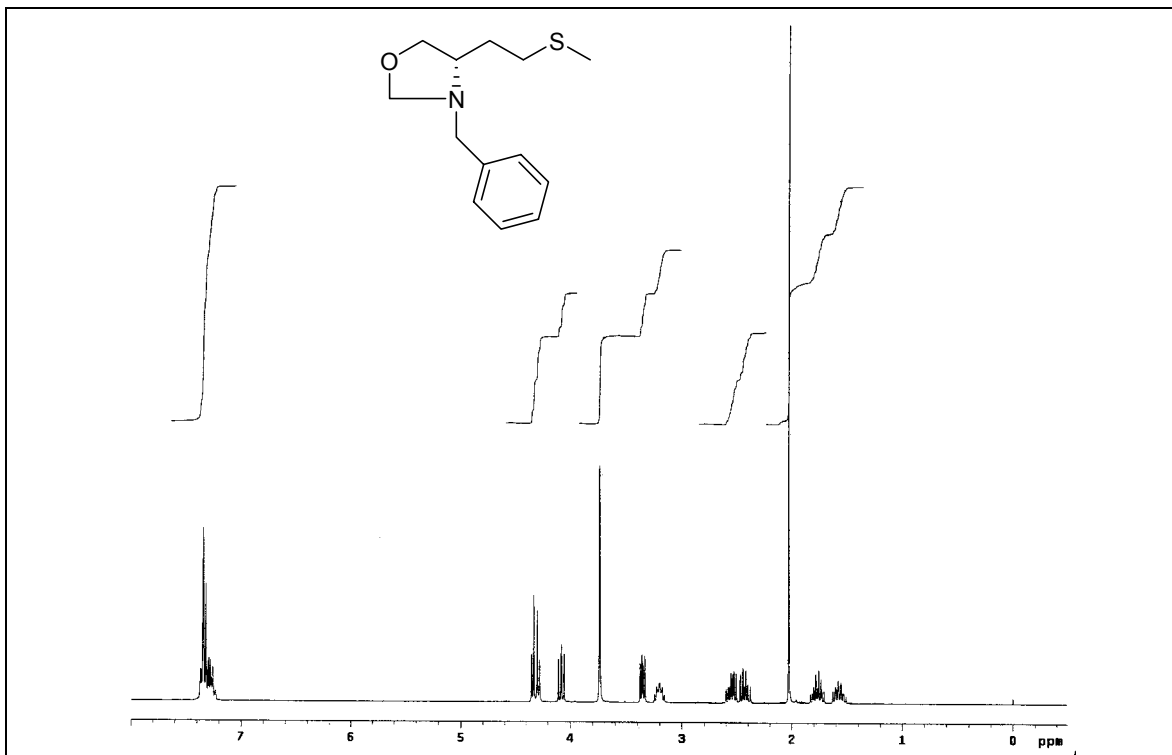
Espectro de RMN ^1H do composto **10** em CDCl_3 a 75,5 MHz

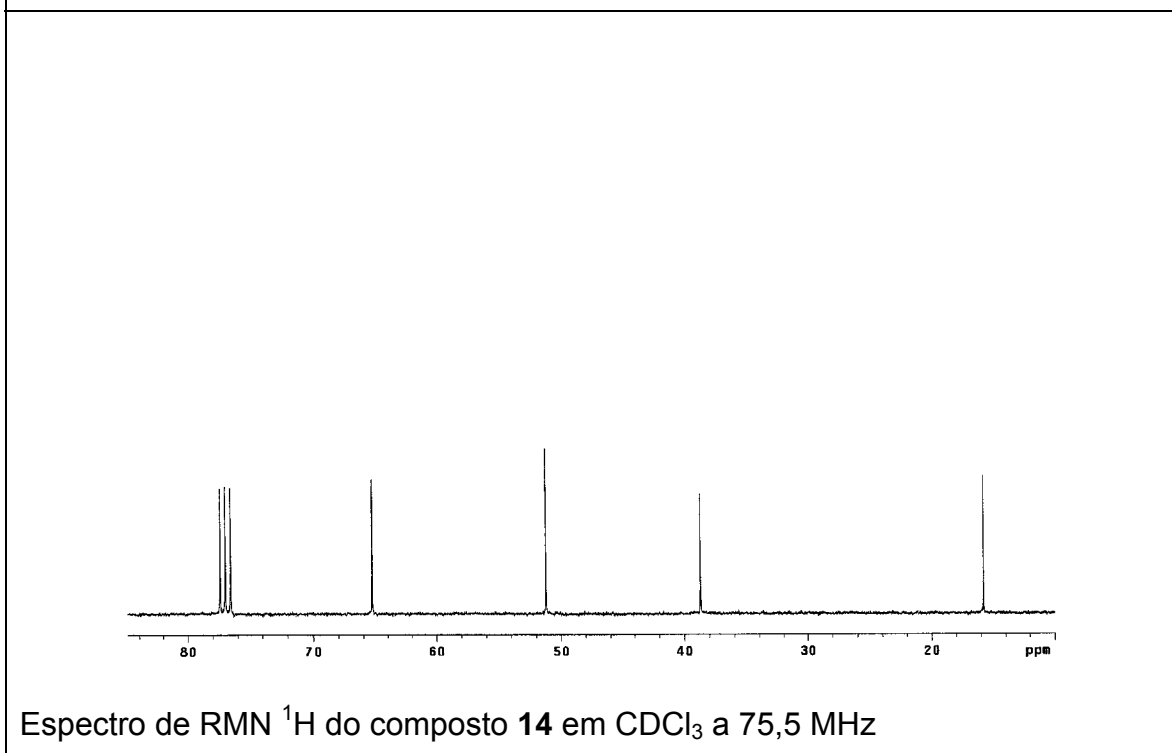
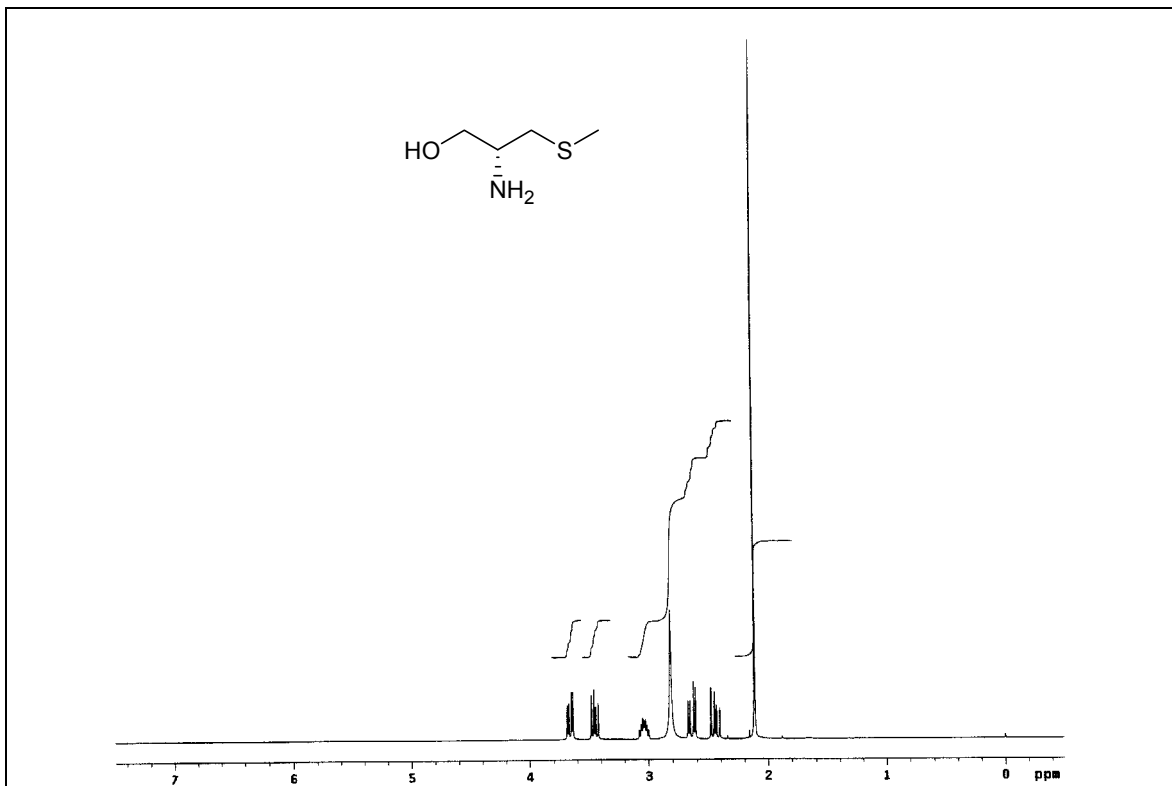


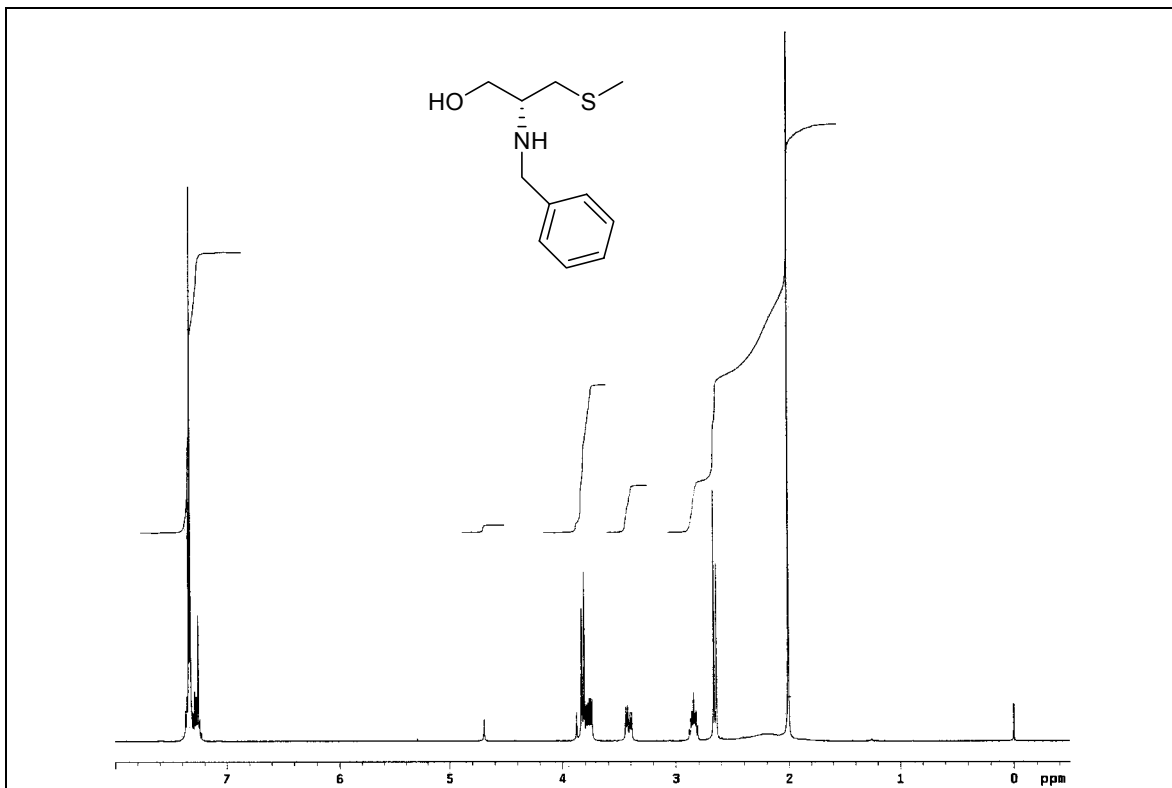
Espectro de RMN ^1H do composto **11** em CDCl_3 a 300 MHz



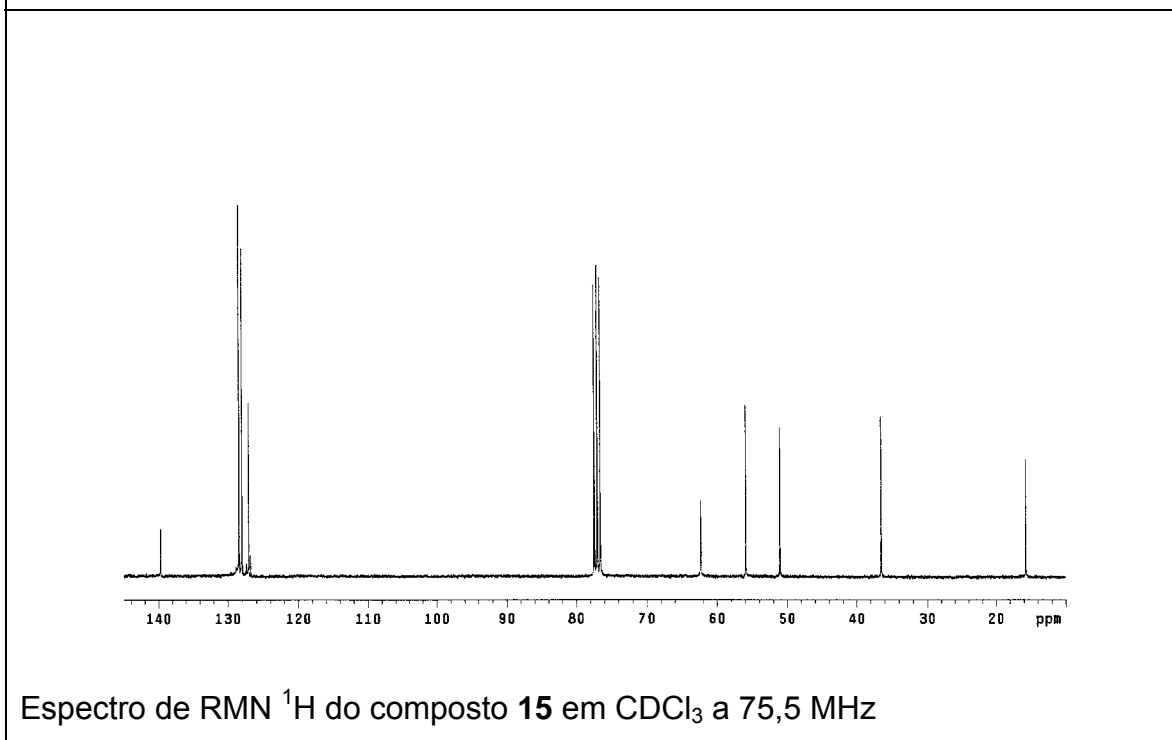
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 75,5 MHz



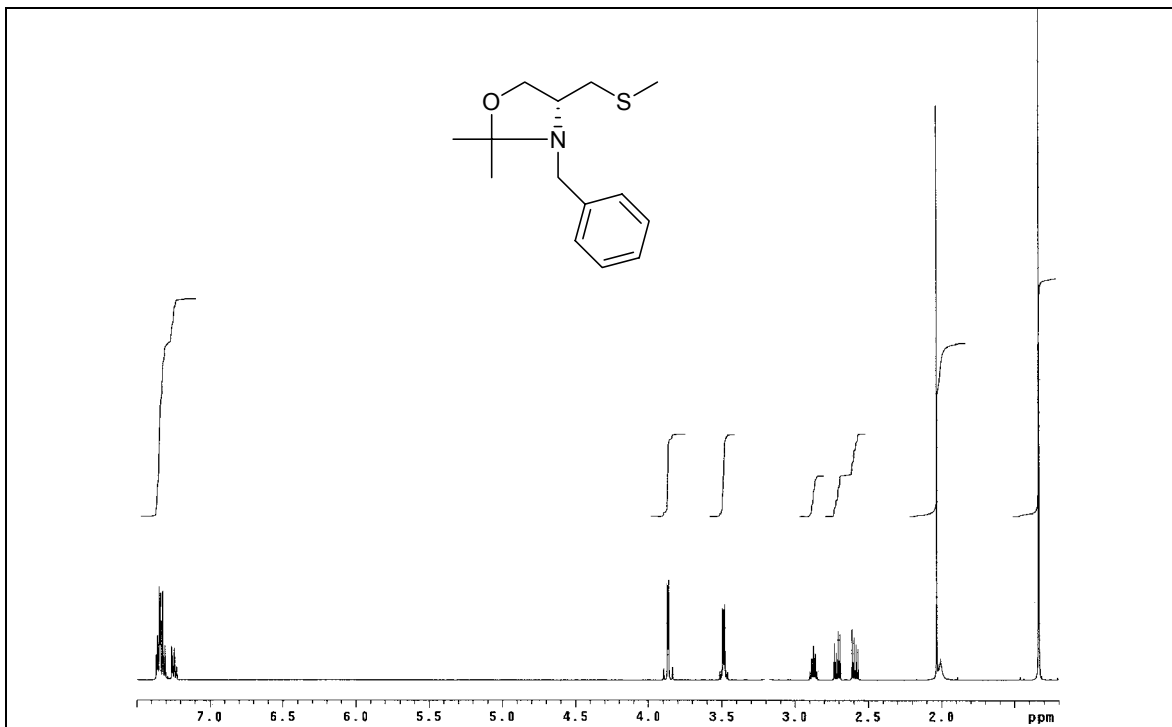




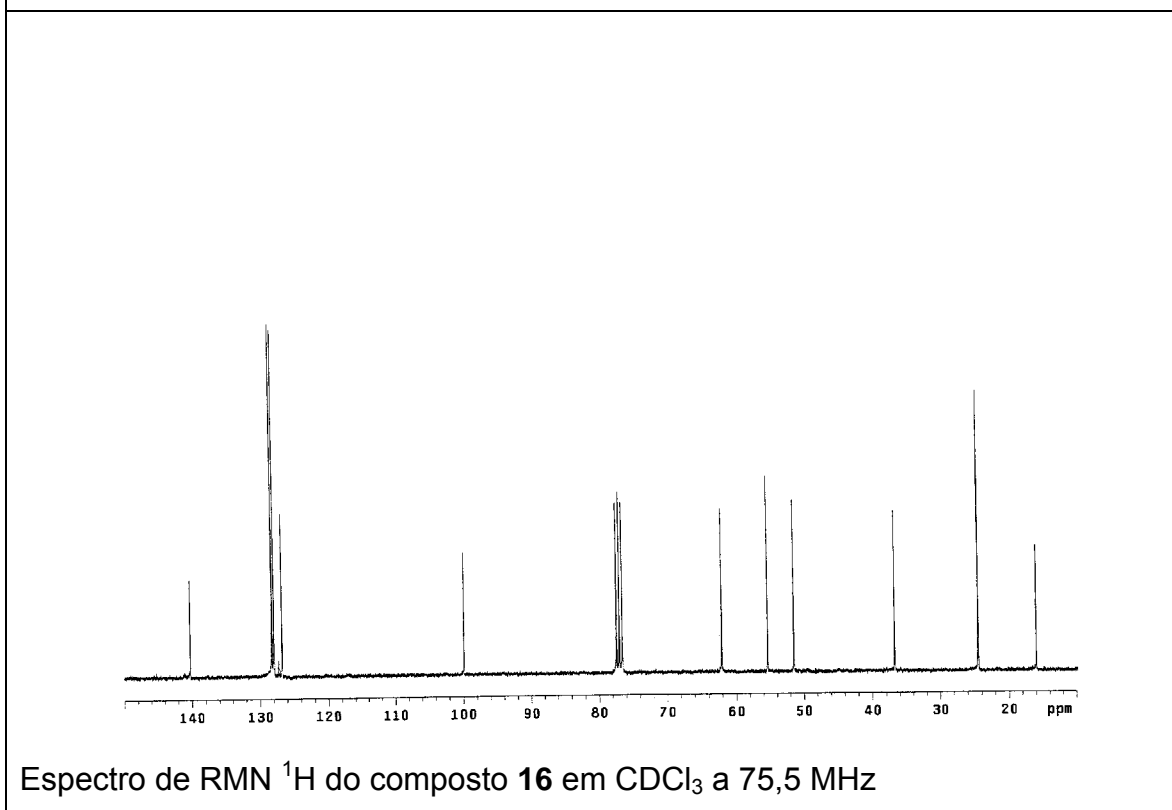
Espectro de RMN ^1H do composto **15** em CDCl_3 a 300 MHz



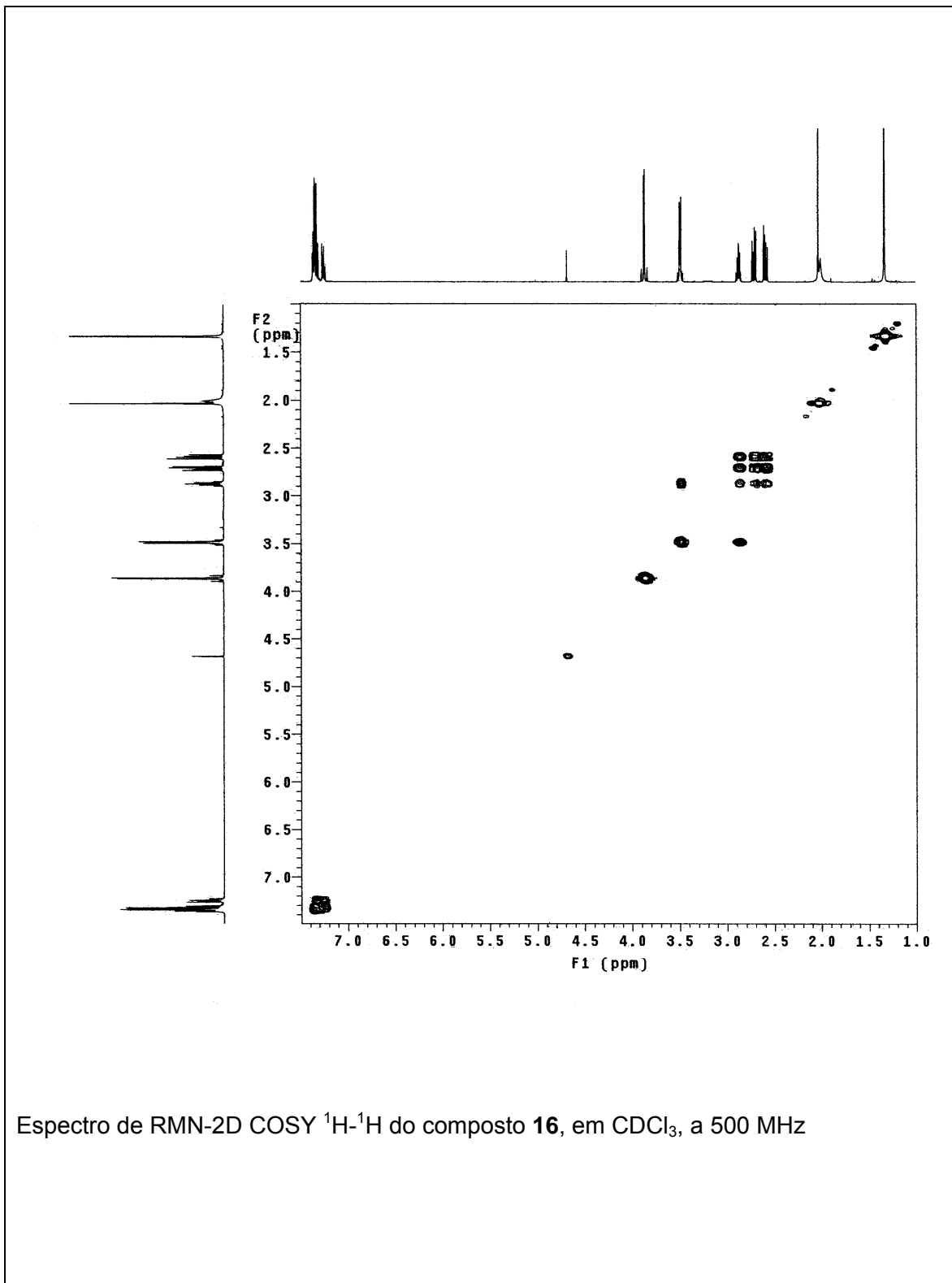
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15** em CDCl_3 a 75,5 MHz

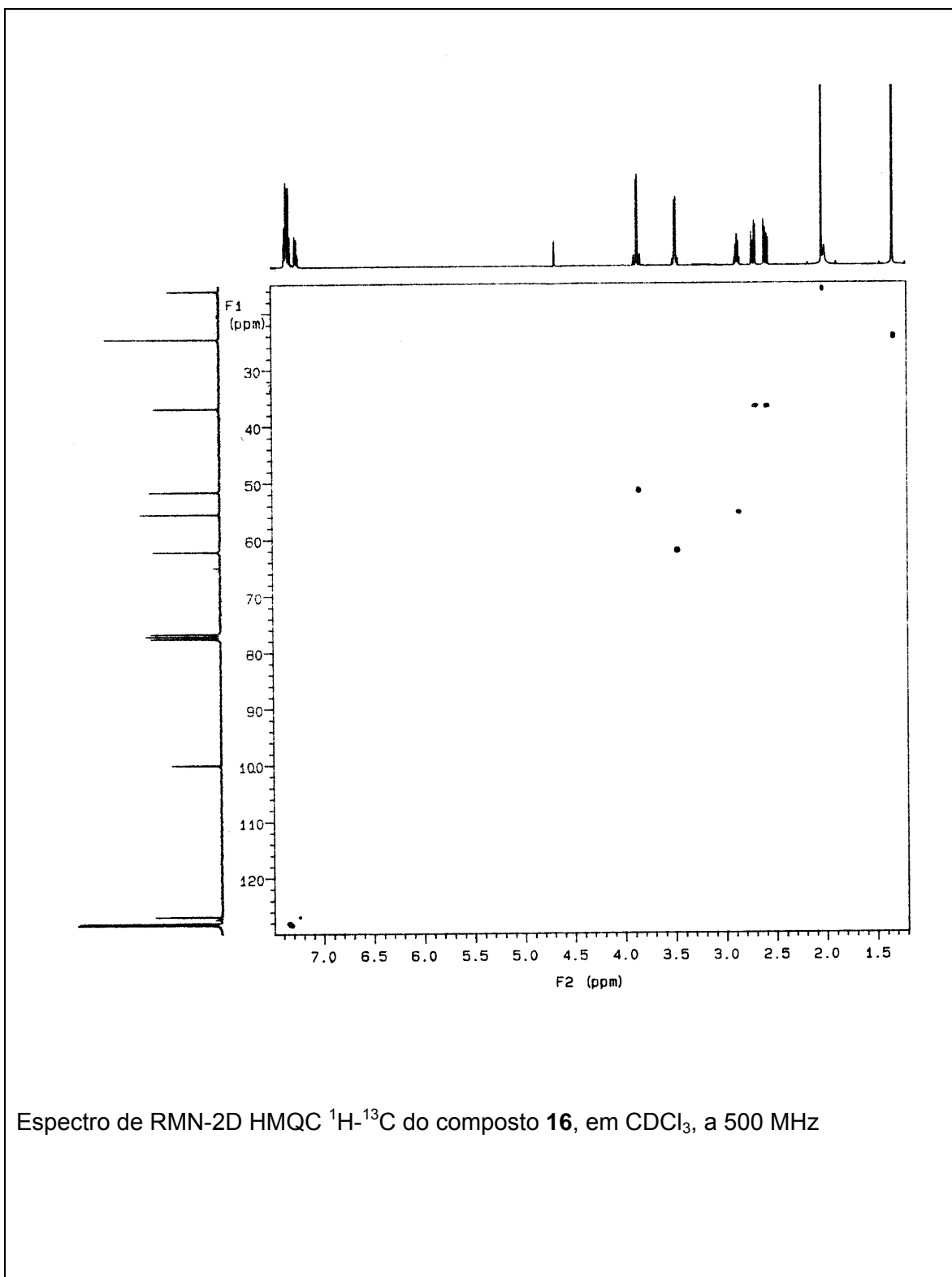


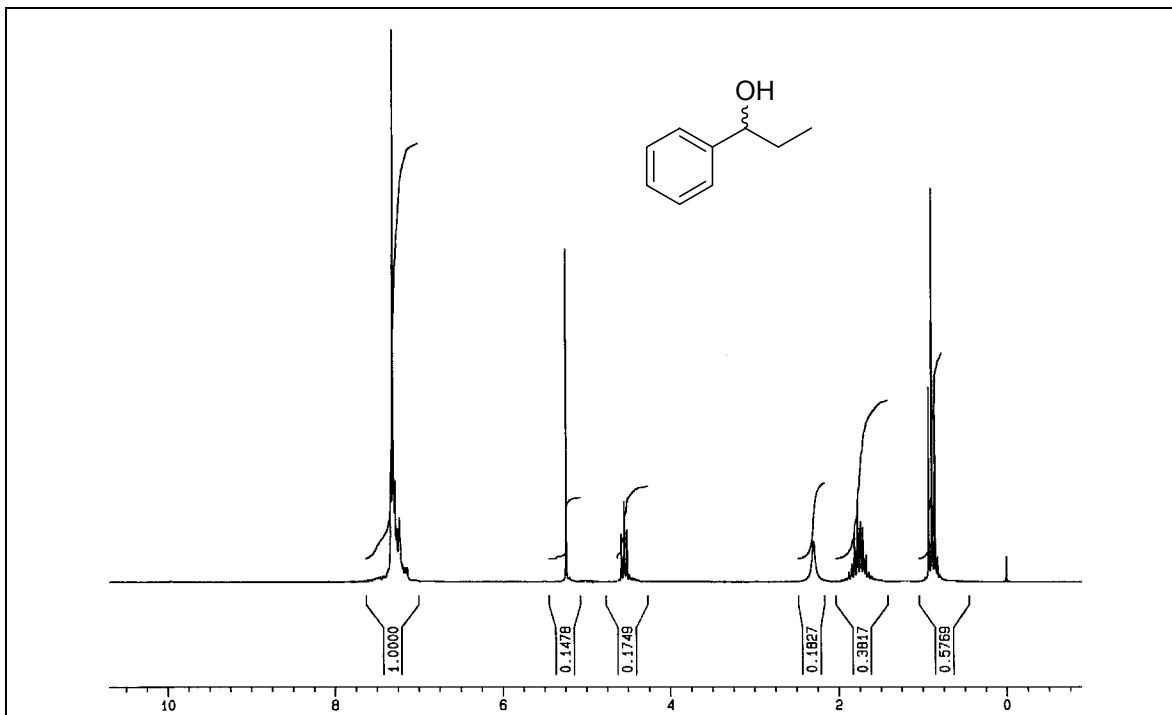
Espectro de RMN ^1H do composto **16** em CDCl_3 a 500 MHz



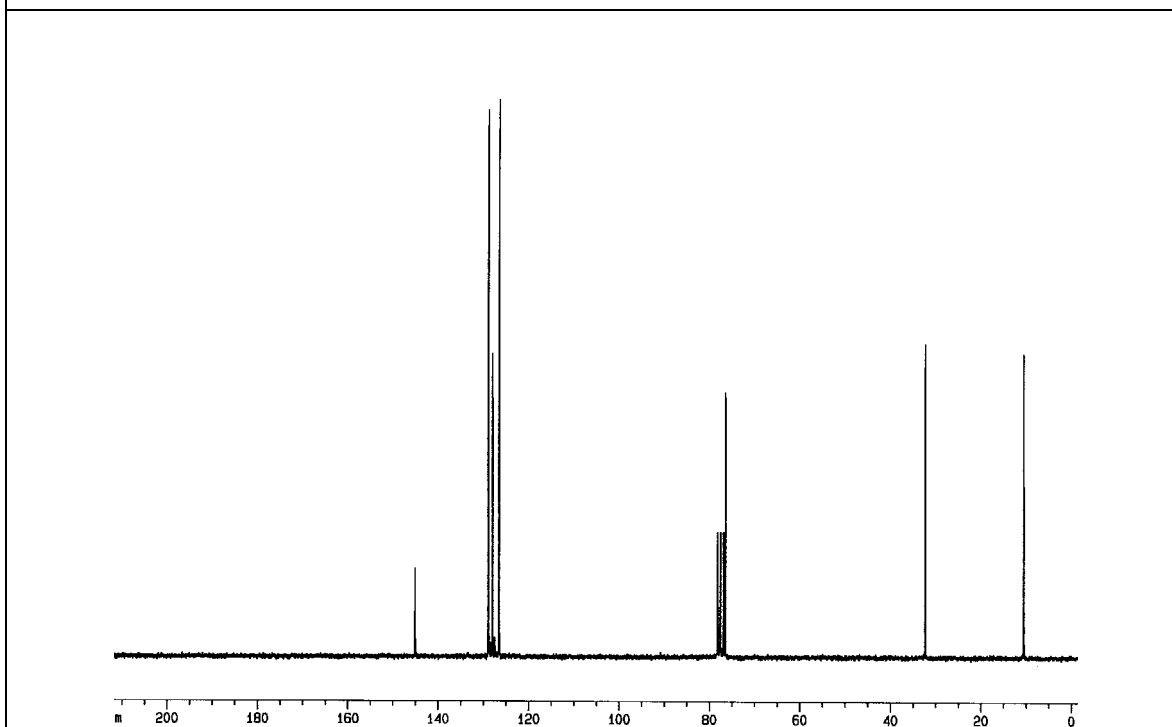
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** em CDCl_3 a 75,5 MHz



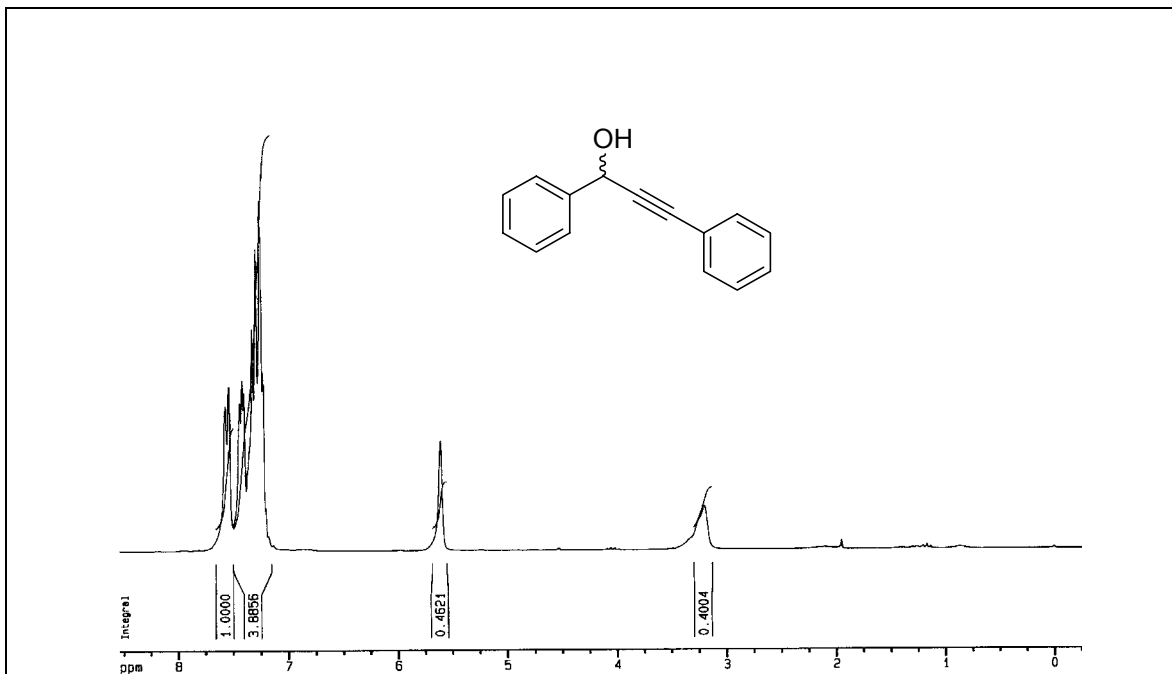




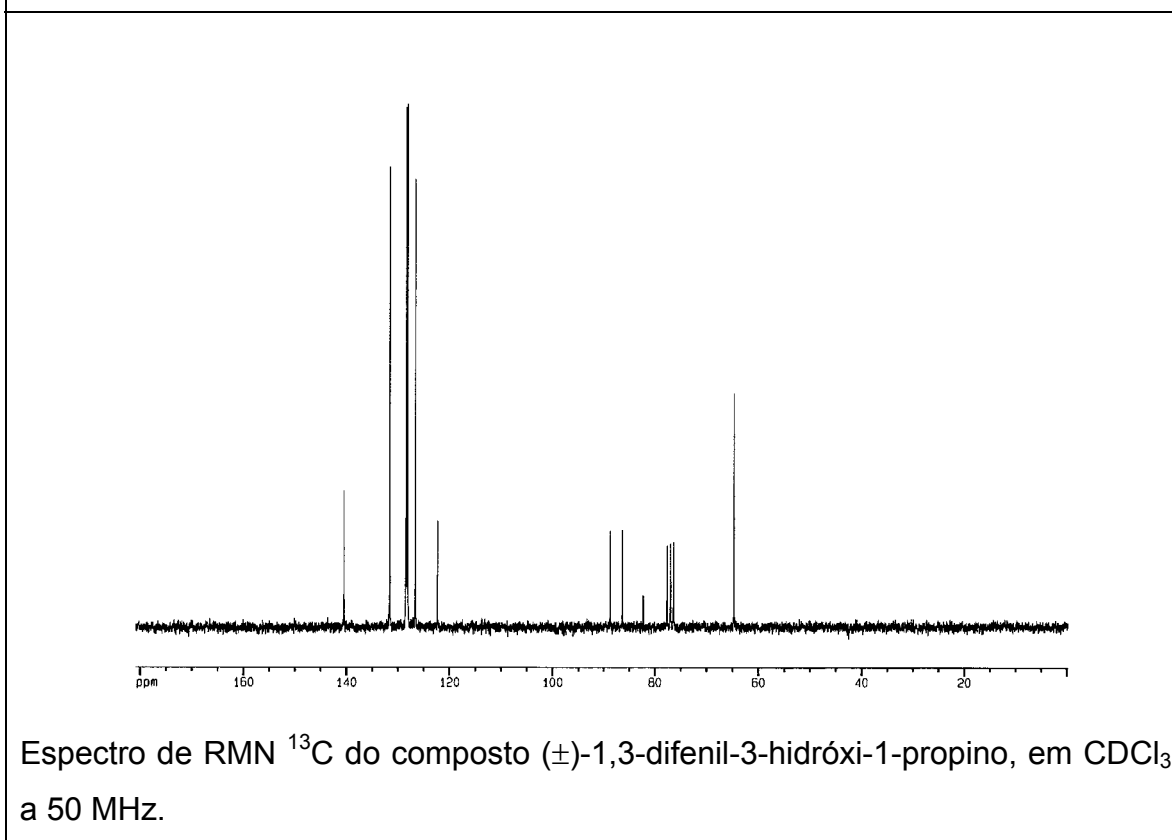
Espectro de RMN ^1H do composto (\pm)-1-fenil-1-propanol, em CDCl_3 a 200 MHz.



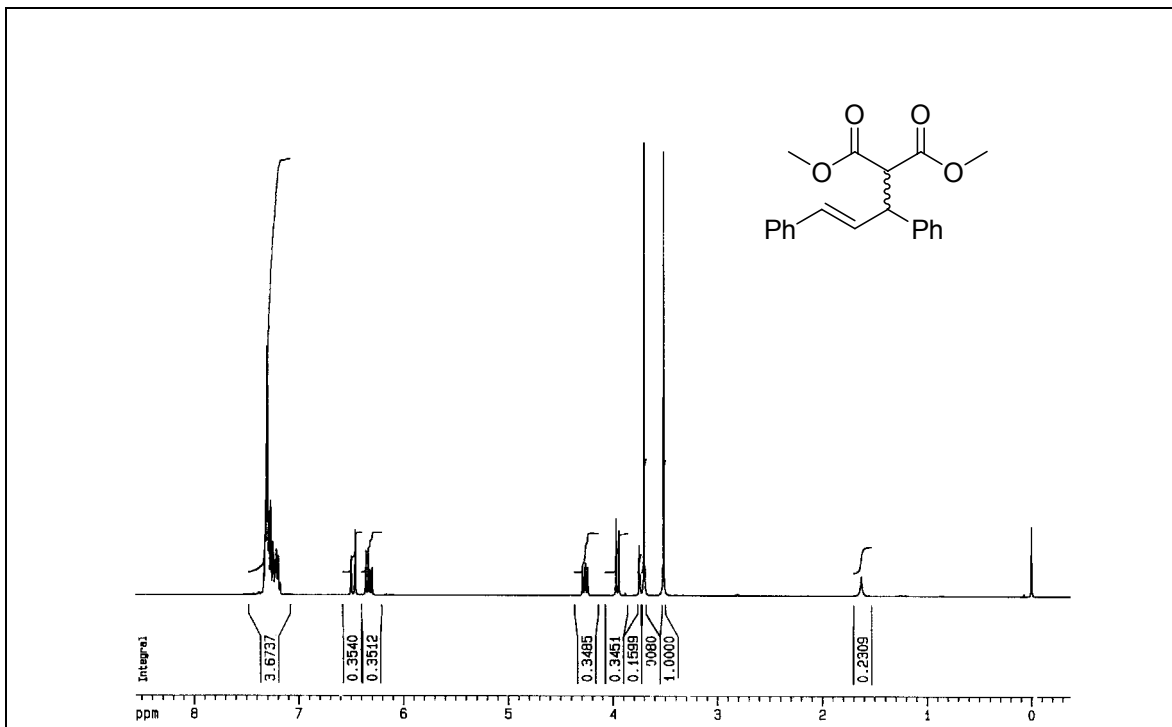
Espectro de RMN ^{13}C do composto (\pm)-1-fenil-1-propanol, em CDCl_3 a 100 MHz.



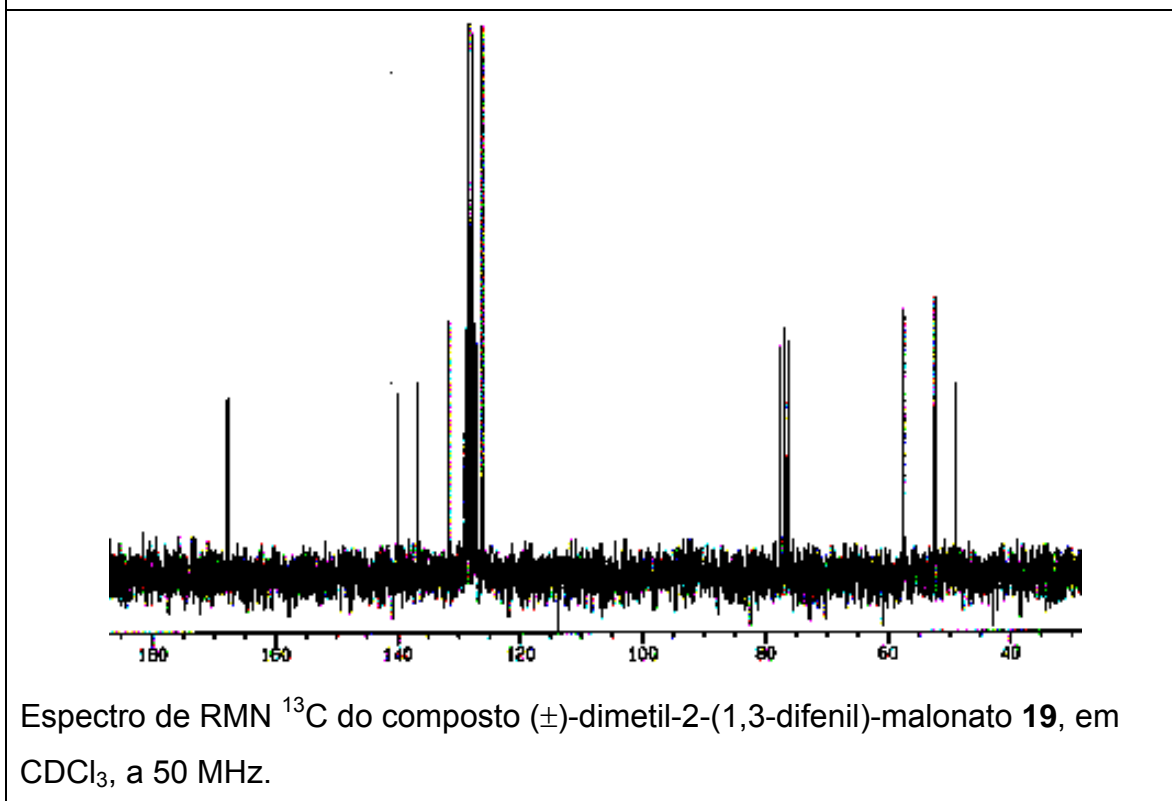
Espectro de RMN ^1H do composto (\pm) -1,3-difenil-3-hidróxi-1-propino, em CDCl_3 a 200 MHz.



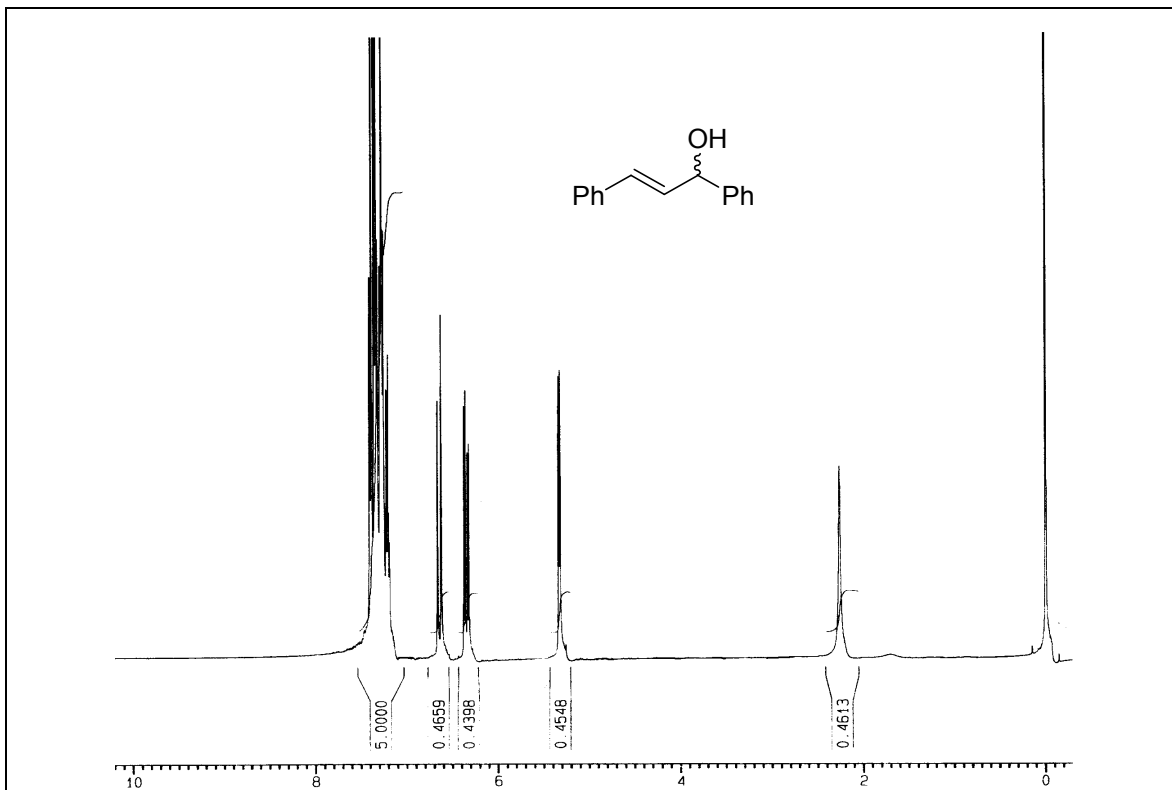
Espectro de RMN ^{13}C do composto (\pm) -1,3-difenil-3-hidróxi-1-propino, em CDCl_3 a 50 MHz.



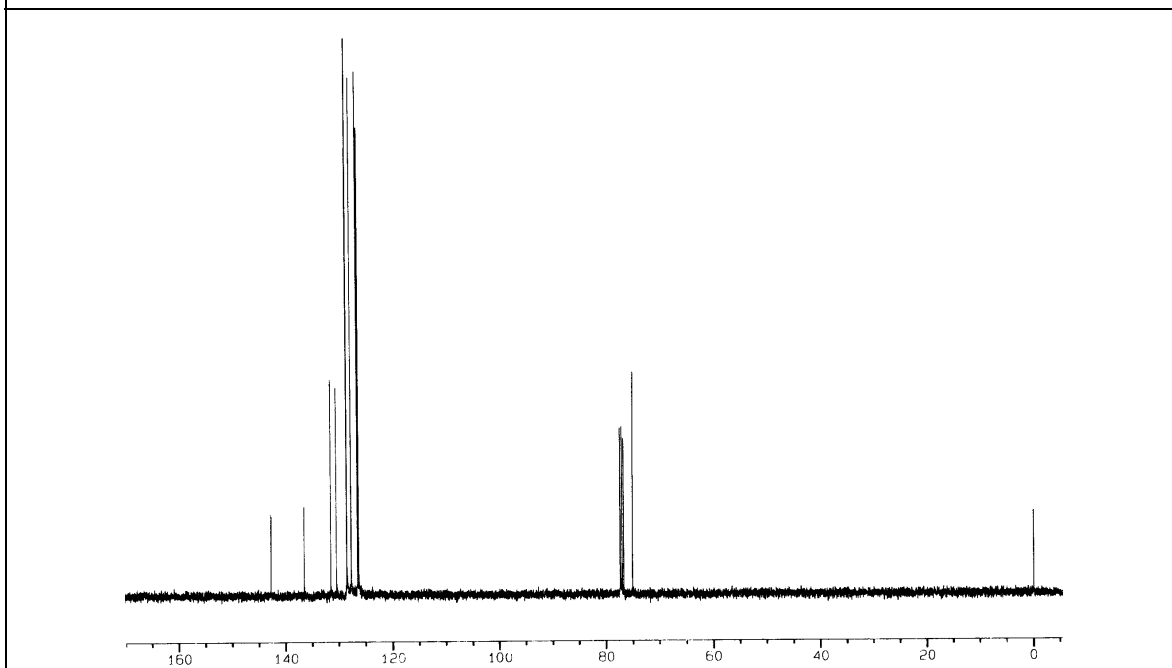
Espectro de RMN ^1H do composto (\pm)-dimetil-2-(1,3-difenil)-malonato **19**, em CDCl_3 , a 200 MHz.



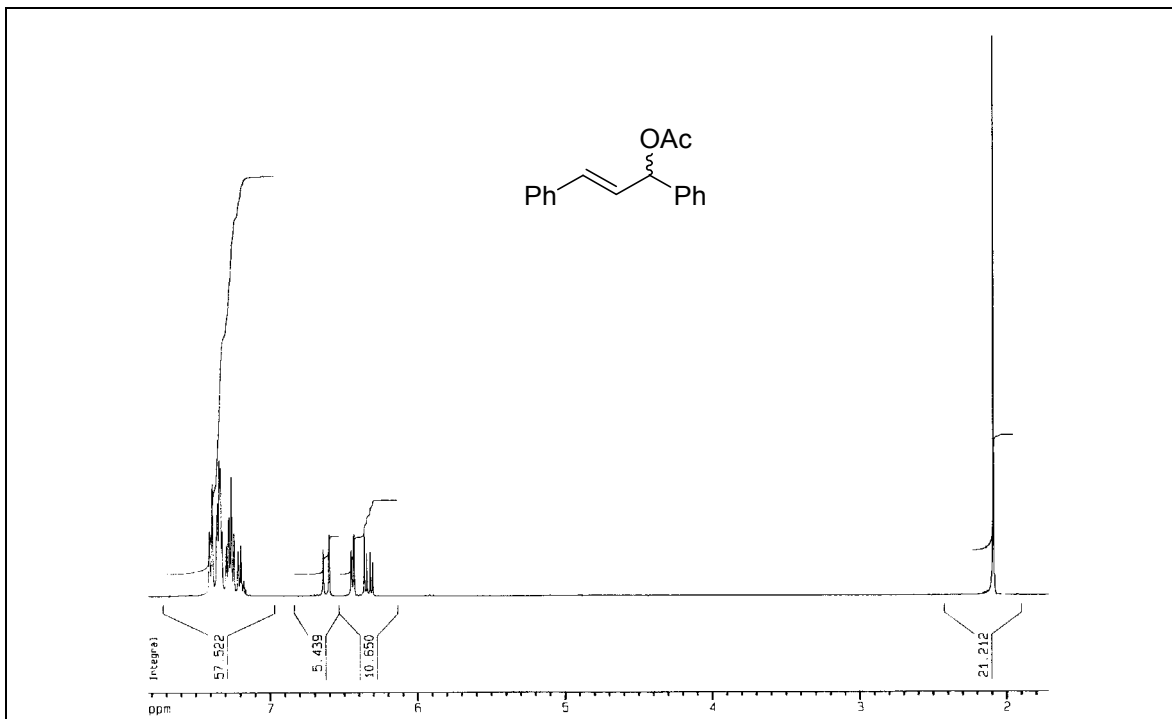
Espectro de RMN ^{13}C do composto (\pm)-dimetil-2-(1,3-difenil)-malonato **19**, em CDCl_3 , a 50 MHz.



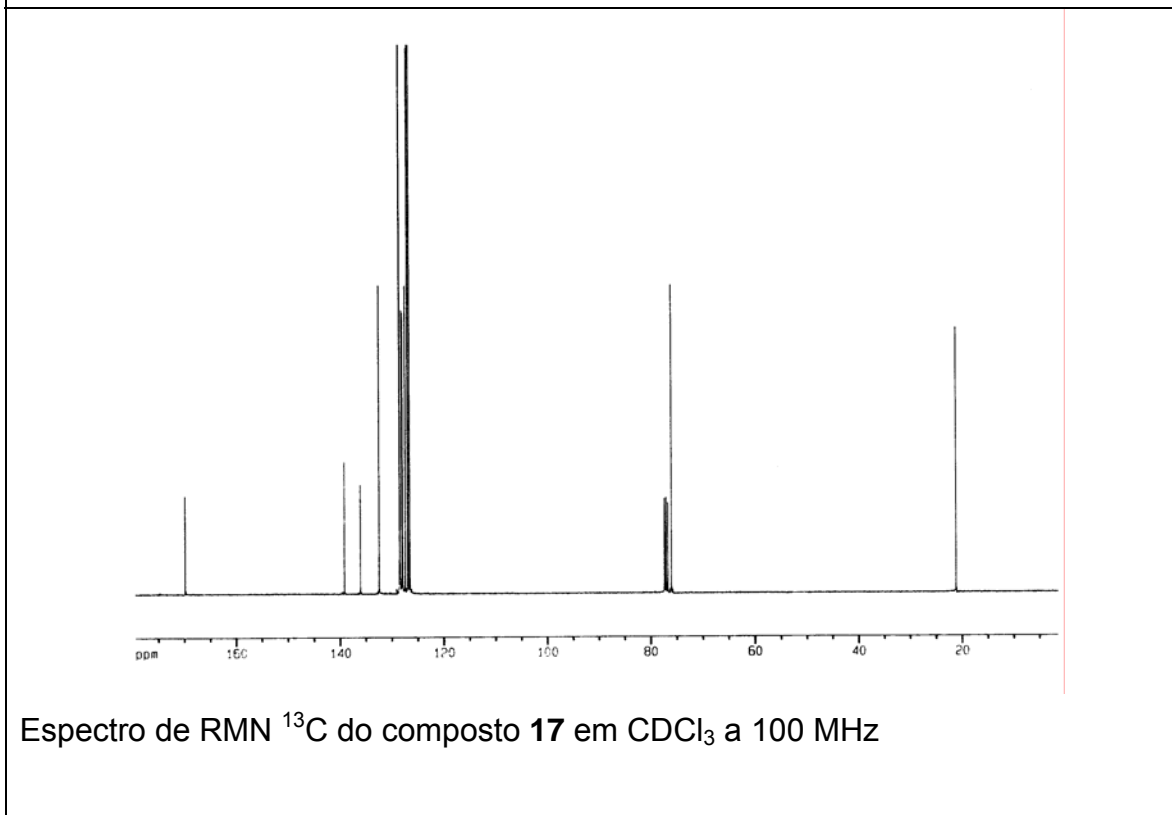
Espectro de RMN ^1H do composto **105** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **105** em CDCl_3 a 50 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **17** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **17** em CDCl_3 a 100 MHz