



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

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

---

**Marcelo de Godoi**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2009**

# **SÍNTESE DE AMINOFOSFINITOS QUIRAIS E APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Por

**MARCELO DE GODOI**

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

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2009

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A  
DISSERTAÇÃO

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

ELABORADA POR:

**MARCELO DE GODOI**

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr<sup>a</sup>. Miriam Ines Marchi– UNIVATES

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt – UNIFRA

Santa Maria, 20 de fevereiro de 2009.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Fermino e Loni, por serem fontes de incentivo, paciência, compreensão e amor em todos os momentos da minha vida. Fica aqui o meu eterno agradecimento por vocês que não mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade e, sobretudo, de me ensinarem o quão importante é ter honestidade e humildade.*

*À Danúbia, minha namorada, amiga, parceira de festa e das madrugadas durante a época que estava escrevendo esta dissertação. A você que sempre me apoiou, em todos os momentos, dedico este trabalho.*

*Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos  
pela orientação e pelas “tretas” da vida que vem me ensinando.*

*Fica aqui expressado  
o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos,  
pela liberdade para a execução dos trabalho,  
e pela amizade que vem se fortalecendo dia-a-dia.*

*À Katiusa (minha irmã, mais conhecida como Gigui) e ao Benhur (meu primo-irmão, vulgo Arigó), pela amizade, companheirismo, conselhos nos momentos difíceis e, principalmente, pela convivência amigável de durante muitos anos. Fica aqui a minha profunda admiração por vocês.*

*Aos antigos: Diana, Diogo, Thiago, Jasquer, Priscila, Boss, Preto, Renata, Isa, Oliver, Caibaté e Amarello.*

*Aos atuais: Eduardo, Galetto, Graciane, Ricardo, Anna, Letiére, Josisclei, Cris, Xitara, Devender, Fabiano, Kashif, Salman, Vanessa, Bolachina, Senthil, Rafael, Diego, Oscar, Caiane e Schumacher colegas do Laboratório que por anos foram convivência diária, o meu obrigado pela parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período.*

*Ao Amarello, pela amizade e por me apresentar o mundo fascinante da Catálise Assimétrica.*

*Aos colegas do Laboratório do Prof. Gilson: Adri, Benhur, Maneco, Cirilo, Boliviano, Anderson, Juliano, Zé, Carol, Flávia, Daniela e Schumakinho pela amizade e companheirismo.*

*Aos amigos e colegas do laboratório do Prof. Cláudio: Samuel, Fran, Fran Maria, Lucas, Fran, Gabi, Fabi, Margiani e Mari.*

*Ao Fabiano e ao Prof. Helmoz pelas sugestões e correções dadas no exame de qualificação.*

*Ao Edu e ao Ricardo, pela leitura deste trabalho e pelas inúmeras correções e sugestões.*

*Ao Prof. Paulo e esposa, pela ajuda e pela amizade durante a época que estive em POA. Ao pessoal do laboratório do prof. Paulo por serem prestativos e, sobretudo, pela amizade de todos.*

*A todo pessoal que trabalha no RMN, pelos inúmeros experimentos de RMN realizados, em especial aos colegas Letiére, Anna, Flávia e Carol que sempre faziam um carbono quando eu necessitava.*



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

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

*Aos praticantes do alterocopismo do LabSelen, frequentadores assíduos do Pinu's bar, Galetto, Xitara, Devender, Boss, em especial a Graci que no dia seguinte sempre preparava aquele cafezinho para curar a ressaca. Todos jamais se esquecerão da célebre frase: “não sou vagabundo, faço mestrado...”*

*Aos meus familiares: Cemai, Dinda Rose, Deidi, Duda, Jandira, Thainá, Cauane, Richard e Adri que sempre me apoiaram em todos os momentos.*

*Aos meus tios, primos e aos amigos da região de Santa Cruz, em especial ao Juliano pela amizade e pelo convívio no laboratório e no QG dos Humildes.*

*Ao Carlos e ao Dolly, pelos conselhos, festas, brincadeiras e farras desde a época em que estudávamos no colégio Wilke. Certamente, a amizade dos guerreiros do apocalipse será eterna.*

*Aos amigos do futebol, pelos treinos das segundas e quintas-feiras. Um agradecimento especial ao Eliandro que sempre me fornecia o material esportivo. Tenho certeza que o pessoal sentirá falta do maior goleador que a química já teve, média de três gols por jogo.*

*À galera que freqüentava a boate do DCE: Cirilo, Helton, Suelem, Fran Maria, Gabi, Renata, Joca, Simone, Edu, Isa e Maneco. Fica na memória de todos as inúmeras vezes que tentamos atravessar as paredes do DCE.*

*Aos gandus, colegas que me ensinaram muito a respeito das culturas indiana e paquistanesa. Um agradecimento especial ao Devender, o mais brasileiro dos indianos, pela sua amizade e pelos ensinamentos da língua inglesa.*

*Aos raulseixistas, amigos que sempre preservaram e cultuaram Raul Seixas, seguidores da filosofia “faze o que tu queres, pois é tudo da Lei...”. Um agradecimento especial ao Anderson pela sua amizade e pela troca de conhecimentos. “Eu devia estar contente por ter tido sucesso na vida...”*

*Aos Gremistas de Santa Maria, amigos que sempre acompanhavam todos os jogos do Grêmio, às vezes aqui em Camobi outras em POA. Um agradecimento especial ao Xitara e ao Kashif que sempre iam torcer pelo imortal tricolor no bar do Lokus. Um agradecimento mais do que especial ao Galetto (colorado) pelas cervejas que ele me pagava quando apostávamos no Grêmio ou no Inter. “Até a pé nos iremos para o que der e vier...”*

*Por fim, aos Humildes (banda de rock mais famosa da Química), amigos que durante muito tempo estiveram ao meu lado participando de inúmeros eventos, discutindo não somente química, mas também outros assuntos tais como política, religião, ética, etc. Um agradecimento aos seguintes membros: Cirilo, Marlão, Boliviano, Carlos, Tiagão, Boris, Gago, Chuck, Camilo, Juliano, Boss, em especial ao Maneco que foi o líder da banda e sócio majoritário do QG dos Humildes. Jamais nos esqueceremos das inúmeras músicas que compúnhamos em dias de muita inspiração. “Sei que às vezes não é fácil, toda essa gente louca...”*

*“No fundo do poço não toque na minha mãe. Eu vou para Paris...”*

## RESUMO

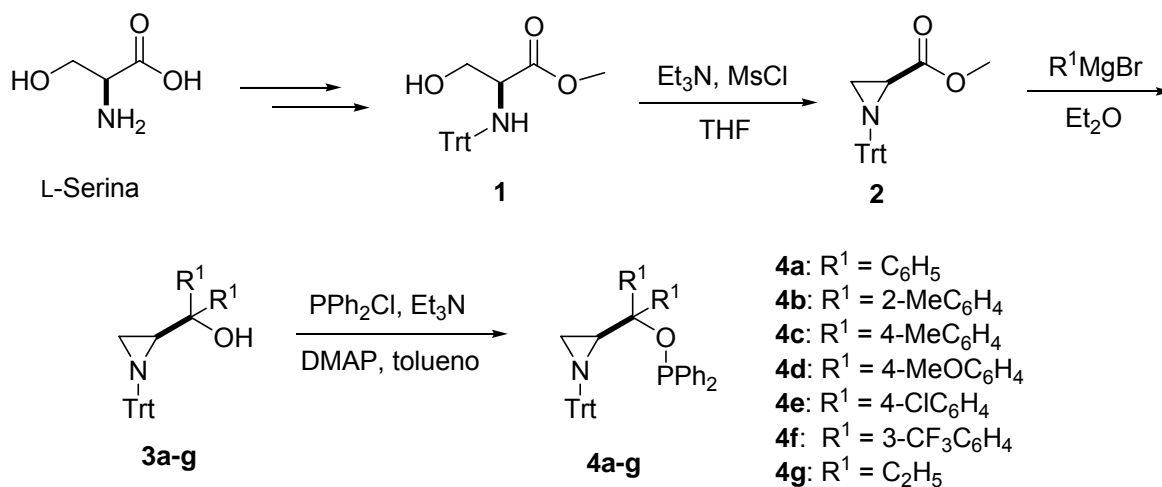
### Título: Síntese de Aminofosfinitos Quirais e Aplicação em Catálise Assimétrica

Autor: Marcelo de Godoi

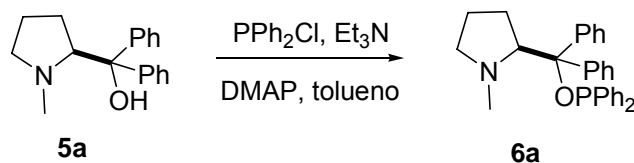
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho sintetizou-se uma série de aminofosfinitos quirais, através de uma estratégia flexível, conferindo aos mesmos um caráter modular, o que permite a preparação de compostos com grande diversidade estrutural.

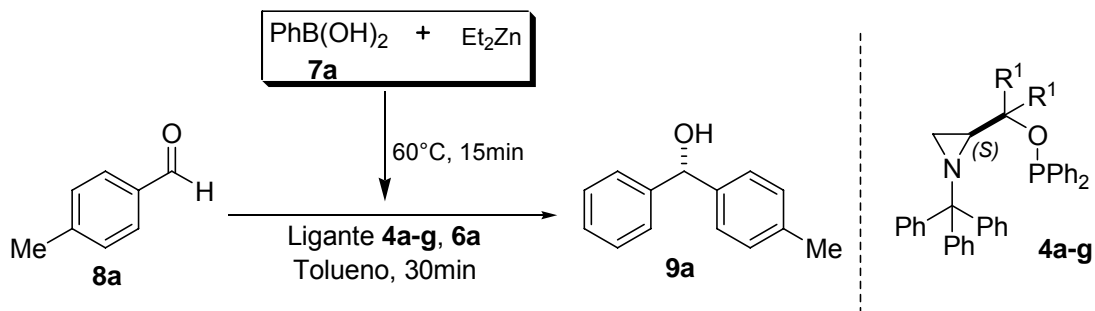
Efetivamente, os aminofosfinitos quirais **4a-g**, foram obtidos mediante uma rota sintética simples. Inicialmente, foram preparadas as *N*-Trt aziridinas **2**, em poucas etapas, a partir do aminoácido L-serina. Na seqüência, os ésteres aziridínicos foram tratados com reagentes de Grignard e forneceram os aminoálcoois **3a-g**. Por último, através de uma reação de acoplamento com clorodifenilfosfina, em presença de trietilamina e DMAP em quantidade catalítica, obtiveram-se os ligantes desejados em bom rendimentos.



Ainda com o intuito de acrescentar aos estudos dados complementares em relação ao tamanho do anel dos ligantes alvos, sintetizou-se o ligante **6a** derivado da L-prolina, sendo este obtido, também, em bom rendimento.



Na segunda parte do trabalho, testou-se a indução de assimetria dos ligantes quirais **4a-g** e **6a** em adição de grupamentos arílicos a aldeídos, tendo como fonte dos grupos arila os ácidos borônicos.



Nesses experimentos, os ligantes apresentaram resultados satisfatórios, com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos, sendo que o aminofosfinito **4a** destacou-se dos demais, pois levou a obtenção do diarilcarbinol **9a** com rendimento de 99% e 93% de excesso enantiomérico.

Estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador **4a**.

Posteriormente, o aminofosfinito **4a** foi empregado como ligante quiral em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio. Variações nas condições reacionais foram realizadas, porém apenas produtos racêmicos foram obtidos e em baixos rendimentos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Dissertação de Mestrado  
 Santa Maria, Fevereiro de 2009.

## ABSTRACT

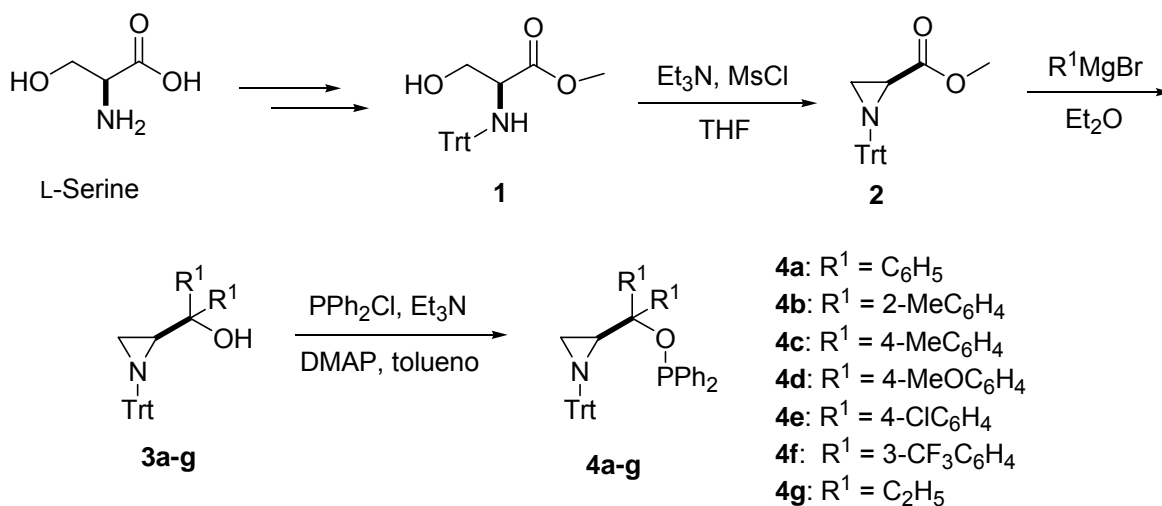
### Title: **Synthesis of Chiral Aminophosphinites and Application in Asymmetric Catalysis**

Author: Marcelo de Godoi

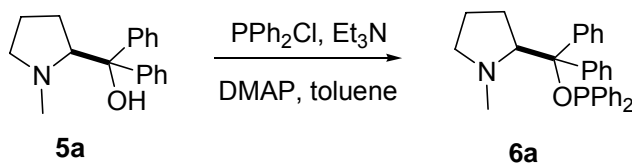
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

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

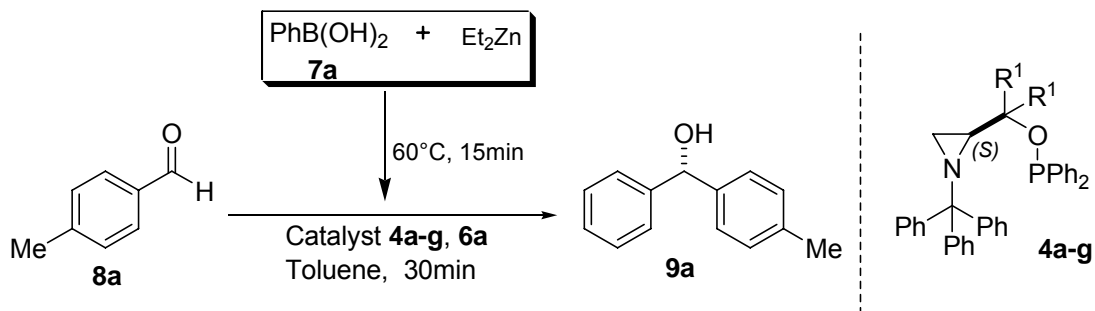
Actually, the preparations of chiral aminophosphinites **4a-g** were accomplished by a simple approach. The chiral ligands were prepared in good yields from L-serine. That starting material were sequentially esterified and reduced to the aziridine alcohol **3a-g** by Grignard addition. Finally, aziridine-2-methanol **3a-g** can be readily converted into the aminophosphinites **4a-g** by reaction with 1 equiv. of chlorodiphenylphosphine, Et<sub>3</sub>N in the presence of catalytic amount of DMAP in toluene.



In order to obtain complementary data, the ligand **6a** was synthesized and it was obtained in good yield starting from L-proline.



With ligands in hands, we evaluate the behavior of these compounds as catalyst in the enantioselective arylation of aldehydes, using boronic acids as aryl source.



In these experiments, the ligands afforded the desired products in excellent yields and good enantiomeric excess. In this way, the aminophosphinite **4a** showed a superior performance leading to diarylcbinols **9a** in 99% yield and 93% of enantiomeric excess.

As the ligand **4a** was identified as the most effective, we examined the scope of our system in reactions with several aldehydes with diverse electronic and steric properties.

The chiral aminophosphinite **4a** was applied in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Different reaction conditions have been screened and the desired product was obtained in only low yields and without enantioselectivity.

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	IV
<i>Resumo</i> .....	XI
<i>Abstract</i> .....	XIII
<i>Lista de Tabelas</i> .....	XVIII
<i>Lista de Figuras</i> .....	XIX
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	XX
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	7
1.1. <i>Introdução</i> .....	8
1.2. <i>Arilações Catalíticas Enantiosseletivas de Aldeídos</i> .....	10
1.2.1. <i>Reações de arilação catalítica de aldeídos empregando <math>Ph_2Zn</math> como fonte de grupamento arila</i> .....	10
1.2.2. <i>Reações de arilação catalítica de aldeídos empregando ácidos borônicos como fonte de grupamento arila</i> .....	12
1.2.3. <i>Aspectos mecanísticos</i> .....	13
1.2.4. <i>Ligantes em reações de arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos</i> .....	15
1.3. <i>Fosfinitos Quirais em catálise assimétrica</i> .....	27
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	30
2.1. <i>Preparação dos aminofosfinitos quirais</i> .....	31
2.2. <i>Aplicação dos ligantes quirais obtidos em catálise assimétrica</i> .....	43
2.2.1. <i>Adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos</i> .....	44
2.2.2. <i>Reações de substituição alílica catalisada por paládio</i> .....	54

<b>Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas</b> .....	57
<b>Capítulo 3: Parte Experimental</b> .....	59
3.1. <i>Materiais e Métodos</i> .....	60
3.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	60
3.1.2. <i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência</i> .....	60
3.1.3. <i>Espectrometria de Massas de Alta Resolução</i> .....	60
3.1.4. <i>Rota-evaporadores</i> .....	61
3.1.5. <i>Destilador Horizontal</i> .....	61
3.1.6. <i>Polarímetro</i> .....	61
3.1.7. <i>Solventes e Reagentes</i> .....	61
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i> .....	62
3.2.1. <i>Cloridrato do éster metílico da L-serina</i> .....	62
3.2.2. <i>Propanoato de (S)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino) 1</i> .....	62
3.2.3. <i>(S)-metil 1-tritolaziridina-2-carboxilato 2</i> .....	63
3.2.4. <i>Procedimento geral para a síntese dos N-tritol aziridino metanóis</i> <b>3a – g</b> .....	63
3.2.5. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)difenilmetil)-1-tritolaziridina 4a</i> .....	64
3.2.6. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)dio-toluilmetil)-1-tritolaziridina 4b</i> .....	65
3.2.7. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)dip-toluilmetil)-1-tritolaziridina 4c</i> .....	65
3.2.8. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)bis(4-metoxifenil)-1-tritolaziridina 4d</i> .....	65
3.2.9. <i>(S)-2-(bis(4-clorofenil)(difenilfosfinoxi)metil)-1-tritolaziridina 4e</i> .....	66
3.2.10. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)bis(3-trifluormetil)fenil)metil)-1-tritolaziridina</i> <b>4f</b> .....	66
3.2.11. <i>(S)-2-(3-(difenilfosfinoxi)pentan-3-il)-1-tritolaziridina 4g</i> .....	67
3.2.12. <i>(S)-2-((difenilfosfinoxi)difenilmetil)-1-metilpirrolidina 6a</i> .....	67
3.2.13. <i>Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos</i> .....	68
3.2.14. <i>(±)- (4-metilfenil)fenilmetanol</i> .....	68
3.2.15. <i>(±)- (2-metilfenil)fenilmetanol</i> .....	69
3.2.16. <i>(±)- (4-metóifenil)fenilmetanol</i> .....	69
3.2.17. <i>(±)-(2-metóifenil)fenilmetanol</i> .....	69



3.2.18. ( $\pm$ )- (4-clorofenil)fenilmetanol .....	70
3.2.19. ( $\pm$ )- (2-clorofenil)fenilmetanol.....	70
3.2.20. ( $\pm$ )- (2-bromofenil)fenilmetanol .....	70
3.2.21. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.....	71
3.2.22. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio.....	71
3.2.23. Preparação do (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol <b>34</b> .....	72
3.2.24. Preparação do acetato de (E)-1,3-difenilpropenila <b>35</b> .....	72
3.2.25. Preparação do +/- (E)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila <b>26</b> ....	73
3.2.26. Preparação do di( $\mu$ -cloro) bis( $\eta^3$ -alil)dipaládio(II), $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$ .....	73
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>75</b>
<b>Capítulo 4: Espectros Seleccionados</b> .....	<b>82</b>

## LISTA DE TABELAS

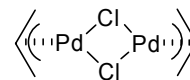
<b>Tabela 1 -</b>	Dados de rendimento dos compostos <b>3a-g</b> .....	34
<b>Tabela 2 -</b>	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos <b>4a-g</b> e <b>6a</b> .....	38
<b>Tabela 3 -</b>	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.....	45
<b>Tabela 4 -</b>	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído empregando 10 mol% do ligante na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.....	47
<b>Tabela 5 -</b>	Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral <b>4a</b> .....	48
<b>Tabela 6 -</b>	Reação de substituição alílica catalisada pelo aminofosfinito <b>4a</b> (10 mol%), utilizando-se diferentes bases.....	56

## LISTA DE FIGURAS

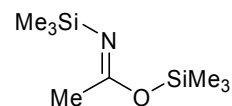
<b>Figura 1 -</b>	Macrosciclo Thiostrepton, utilizado como potente antibiótico.....	3
<b>Figura 2 -</b>	Estrutura modular dos aminofosfinitos aziridínicos.....	5
<b>Figura 3 -</b>	Estrutura genérica dos aminofosfinitos quirais.....	5
<b>Figura 4 -</b>	: Estrutura do aminofosfinito pirrolidínico.....	6
<b>Figura 5 -</b>	Formas enantioméricas da Carvona.....	8
<b>Figura 6 -</b>	Isômeros L e D de aminoácidos.....	9
<b>Figura 7 -</b>	Enantiômeros ( <i>S</i> ) e ( <i>R</i> ) da Talidomida.....	9
<b>Figura 8 -</b>	Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.....	14
<b>Figura 9 -</b>	Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.....	22
<b>Figura 10 -</b>	Ligantes contendo nitrogênio e grupo fosfinito empregados em alquilação alílica.....	29
<b>Figura 11 -</b>	Análise retrossintética para obtenção dos aminofosfinitos <b>4a-g</b> ..	32
<b>Figura 12 -</b>	Cromatograma do composto <b>3a</b> na sua forma racêmica.....	35
<b>Figura 13 -</b>	Cromatograma do composto ( <i>S</i> )- <b>3a</b> .....	36
<b>Figura 14 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	40
<b>Figura 15 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz....	41
<b>Figura 16 -</b>	Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	42
<b>Figura 17 -</b>	Espectro de <sup>31</sup> P do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 121,4 MHz.....	43
<b>Figura 18 -</b>	Síntese dos diarilmetanóis.....	51
<b>Figura 19 -</b>	Estados de transição propostos para a arilação de aldeídos na presença do ligante quiral <b>4a</b> .....	52
<b>Figura 20 -</b>	Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante <b>4a</b> .....	53
<b>Figura 21 -</b>	Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.....	54

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

[Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> Cloreto de alil paládio (II) - dímero



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



*ee* excesso enantiomérico

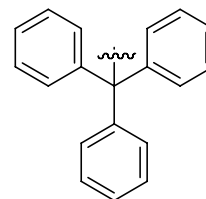
L ligante

Nu nucleófilo

Ms Mesila

TBME *tert*-butóximetila

Trt tritila



DFT Teoria da densidade funcional

DBNE dibutil noroefedrina

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DiMPEG Dimetil-polietilenoglicol

CLAE Cromatografia líquida de alta eficiência

$\alpha$  rotação óptica

*J* constante de acoplamento (Hz)

$\delta$  deslocamento químico

---

Introdução e Objetivos

---

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

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

Existem algumas metodologias que possibilitam a síntese de compostos quirais. Dentre elas destaca-se a síntese na qual o substrato já possui um centro estereogênico definido como é mostrado na obtenção do macrociclo Thiostrepton,<sup>3</sup> potente antibiótico (Figura 1). Outra forma de síntese de moléculas assimétricas emprega a utilização de catalisadores ou indutores quirais.<sup>4</sup>

---

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

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

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

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

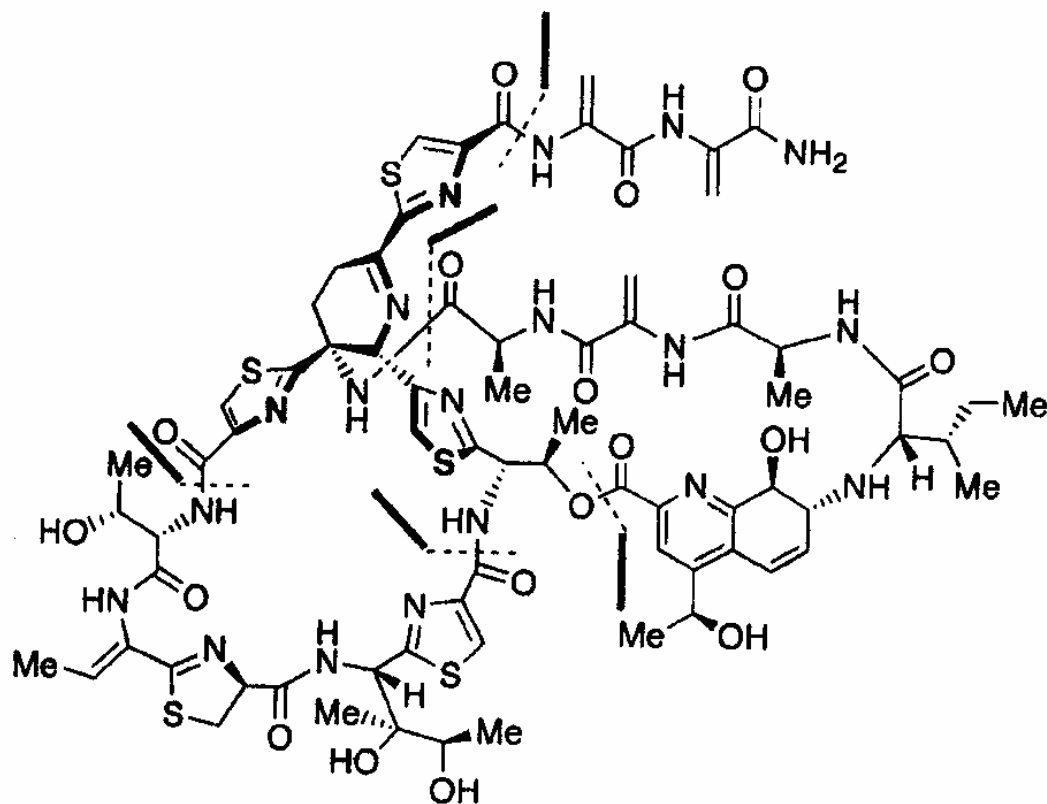


Figura 1: Macrociclo Thiostrepton, utilizado como potente antibiótico.

A adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos fornece álcoois secundários opticamente ativos, sendo esta uma das mais importantes e fundamentais reações assimétricas. Os álcoois secundários opticamente ativos são componentes de muitos compostos, de ocorrência natural e biologicamente ativos, como por exemplo, diarilcarbinóis que são intermediários chave na síntese de anti-histamínicos e antidepressivos.<sup>5</sup>

O nosso grupo de pesquisa vem atuando, nos últimos anos, primordialmente nessa área de pesquisa. Os trabalhos que vem sendo

<sup>5</sup> a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.

desenvolvidos estão centrados, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores e ligantes desenvolvidos vem sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,<sup>6</sup> e alquilzinco<sup>7</sup> a aldeídos, bem como adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas<sup>8</sup> e substituição alílica catalisada por paládio.<sup>9</sup>

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos ligantes quirais contendo estruturas modulares com alta diversidade estrutural, propôs-se, neste trabalho, a preparação de aminofosfinitos quirais, cuja estrutura geral está mostrada na Figura 2. Cabe salientar que se escolheu trabalhar com anéis aziridínicos devido à rigidez deste tipo de sistema, o que pode possibilitar uma melhor complexação com uma série de metais no estado de transição. Além do mais, nosso grupo possui experiência na manipulação deste tipo de heterociclo.<sup>10,6e, 7b</sup>

<sup>6</sup> a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.

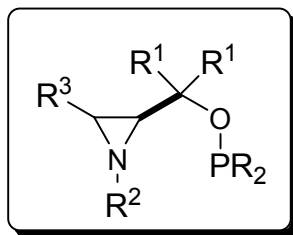
<sup>7</sup> a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, *58*, 10413.

<sup>8</sup> Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

<sup>9</sup> a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331; d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. e) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. f) Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262.

<sup>10</sup> a) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879.



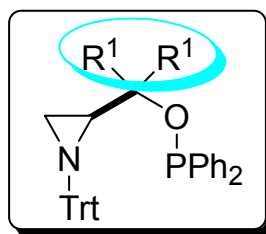


**Figura 2:** Estrutura modular dos aminofosfinitos aziridínicos.

A principal característica que a estrutura mostrada na Figura 2 apresenta é a grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes nas posições R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>. Esta flexibilidade é importante para a síntese de uma série de novos ligantes quirais, pois possibilita um amplo estudo da relação estrutura-seletividade catalítica nas reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos.

A grande diversidade estrutural pode ser facilmente obtida por simples transformações dos blocos que compõem a molécula, o que é muito importante para a otimização sistemática da estrutura do ligante. Outra peculiaridade desse sistema é a presença de átomos de fósforo, nitrogênio e oxigênio, que conferem a estes compostos sítios ativos interessantes, pois possuem a capacidade de complexação com uma série de metais.

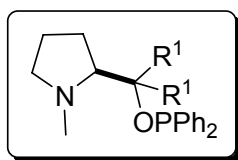
Inicialmente, propôs-se desenvolver uma nova classe de fosfinitos com a variação estrutural somente no grupamento R<sup>1</sup>. A estrutura genérica destes compostos é mostrada na Figura 3, onde os mesmos serão aplicados em reações enantiosseletivas de transferência de grupos arila a aldeído e/ou substituição alílica em acetatos alílicos.



**Figura 3:** Estrutura genérica dos aminofosfinitos quirais.

Efetivamente, para a primeira geração de fosfinitos, o material de partida será o aminoácido L-Serina, que é comercialmente acessível na sua forma enantiomericamente pura. Além disso, é um material de partida de baixo custo e de fácil acesso.

Além do ciclo de três membros do aminofosfinito aziridínico mostrado até então, planejou-se, também, a síntese de um fosfinito similar, porém com um ciclo de cinco membros derivado da L-prolina, como pode ser visto na Figura 4.



**Figura 4:** Estrutura do aminofosfinito pirrolidínico.

Após a síntese dos ligantes quirais desejados, avaliaremos o potencial de indução assimétrica dos mesmos em reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeído, bem como reações de alquilação alílica assimétrica.

---

***Capítulo 1***

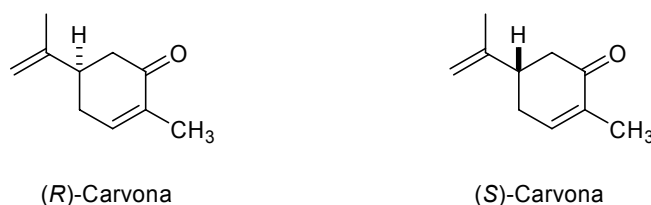
Revisão da Literatura

---

## 1.1 – INTRODUÇÃO

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

Sítios receptores em sistemas biológicos, que são também opticamente ativos, tem a habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica. Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiômeros possam ser pequenas, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações para o corpo humano. Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 5). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.<sup>11</sup>



**Figura 5:** Formas enantioméricas da Carvona.

Os  $\alpha$ -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros L dos aminoácidos leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros D são doces (Figura 6).<sup>12</sup>

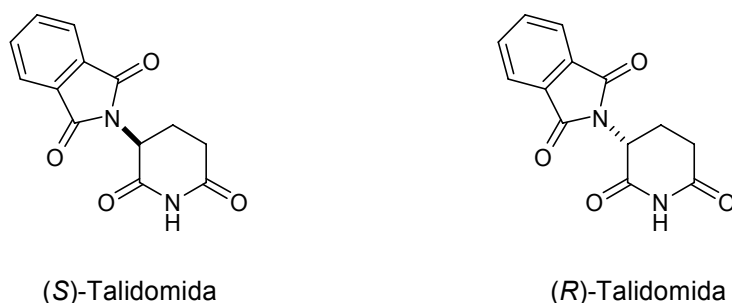
<sup>11</sup> a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.

<sup>12</sup> Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.



**Figura 6:** Isômeros L e D de aminoácidos.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade, como exemplo, pode-se citar a talidomida (Figura 7). 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 de a droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e más-formações congênitas.<sup>13</sup> A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade exclusiva do enantiômero (S).<sup>14</sup>



**Figura 7:** Enantiômeros (S) e (R) da Talidomida.

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

<sup>13</sup> Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

<sup>14</sup> von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

## 1.2 – ARILAÇÕES CATALÍTICAS ENANTIOSSELETIVAS DE ALDEÍDOS

A transmetalização entre os átomos de boro e zinco é de elevada importância e aplicação em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre compostos organometálicos e eletrófilos. A arilação direta de aldeídos e cetonas, através de reações catalíticas empregando catalisadores quirais, tem sido bastante estudada recentemente.<sup>15</sup>

Durante as décadas passadas um enorme progresso nas pesquisas envolvendo adição assimétrica de reagentes organozinco a aldeídos foi alcançado, principalmente empregando aminoálcoois como ligantes quirais nas reações, levando a formação dos produtos com excelentes excessos enantioméricos e utilizando-se diferentes tipos de substratos.<sup>16,6a,b,e</sup> Mais recentemente, a arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença de ligantes quirais tem recebido atenção especial dos pesquisadores, pois é possível obter-se diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos farmacologicamente e biologicamente ativos.<sup>17</sup>

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

Desde o trabalho pioneiro de Fu e colaboradores,<sup>18</sup> vários estudos a respeito da preparação de diarilmetanóis quirais através da reação de adição de arilzinco a aldeídos tem sido publicados.<sup>19</sup> Os primeiros ensaios reacionais foram centrados no uso de difenilzinco como fonte de grupamento arila (Esquema 1), porém, esse reagente possui custo bastante elevado. Além

<sup>15</sup> a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 913. b) Jin, M. – J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. –H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. c) Wang, M. –C.; Zhang, Q. –J.; Zhao, W. –X.; Wang, X. –D.; Ding, X.; Jing, T. –T.; Song, M. –P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. d) Wang, M. Wang, X. –D.; Ding, X.; Liu, Z. –K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559.

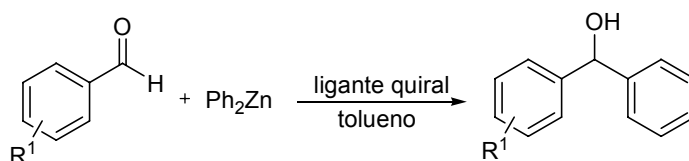
<sup>16</sup> a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5.

<sup>17</sup> a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.

<sup>18</sup> Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

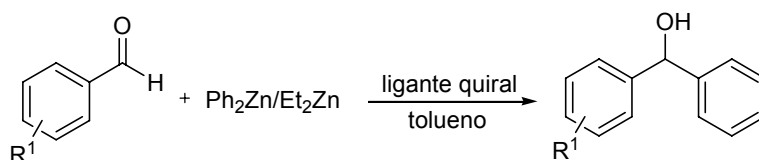
<sup>19</sup> a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940; b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

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



**Esquema 1:** Reação geral de adição de grupamento arila a aldeídos.

A fim de solucionar o problema, foi adicionado dietilzinco a reação, levando a formação de  $\text{PhZnEt}$ , que possui menor reatividade quando comparado ao reagente de difenilzinco. Essa estratégia melhora a desempenho da reação de transferência de grupamento arila, pois a mesma se procede de maneira mais lenta quando comparada a reação que emprega difenilzinco somente. Assim, essa metodologia fornece maior seletividade na transferência do grupamento fenila e ainda reduz o custo da reação (Esquema 2).<sup>20</sup>



**Esquema 2:** Reação geral empregando mistura  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$ .

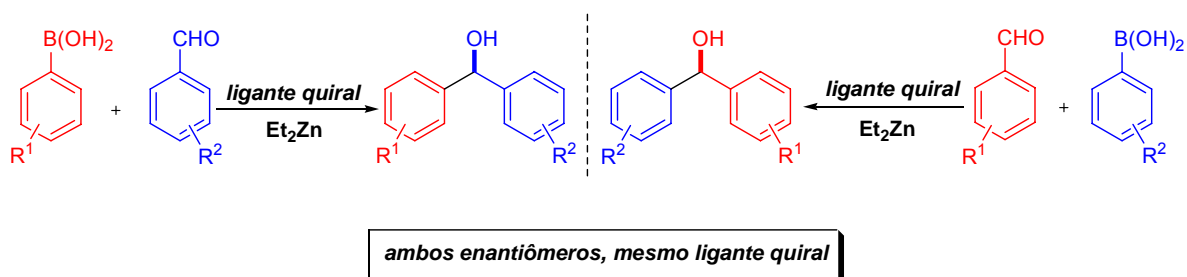
Contudo, essas duas metodologias possuem uma grande limitação, pois a variedade de grupamentos arila que podem ser transferidos é reduzida, uma vez que o único diarilzinco comercialmente disponível é o difenilzinco. Assim, se fez necessário o desenvolvimento de métodos que permitissem a

<sup>20</sup> a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

transferência assimétrica de uma ampla variedade de grupamentos arila e que empregasse reagentes de baixo custo e comercialmente acessíveis. Nesse contexto, um interessante protocolo reacional foi desenvolvido por Bolm e colaboradores.<sup>21</sup>

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

Como mencionado anteriormente, Bolm e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa ao emprego de difenilzinco bastante interessante, pois tem como vantagem o uso de ácidos borônicos como fonte de espécies arílicas nucleofílicas, ocorrendo a transmetalacão boro-zinco, com a presença de dietilzinco no meio reacional. Esse método permite a exploração de uma gama de substituintes arílicos como grupos de transferência, pois existem inúmeros ácidos arilborônicos disponíveis comercialmente. Porém, a maior vantagem desse procedimento é a possibilidade da formação de ambos enantiômeros, utilizando-se um mesmo ligante quiral, bastando somente à escolha apropriada dos reagentes; conforme pode ser visto no Esquema 3.



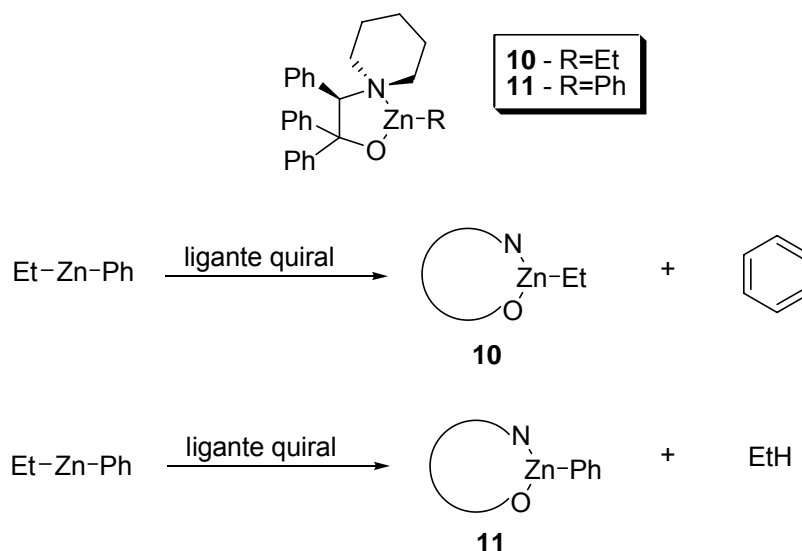
**Esquema 3:** Possibilidade de obtenção ambos enantiômeros empregando o mesmo ligante.

<sup>21</sup> Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.



## 1.2.3 – ASPECTOS MECANÍSTICOS

Embora a natureza exata desta reação ainda não tenha sido elucidada, acredita-se que ocorra uma troca de grupamento entre os átomos de boro e zinco conduzindo à formação de PhZnEt, como já investigado por Pericàs<sup>20c</sup> e Bolm/Norrby<sup>22</sup> na reação de adição de Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn a aldeídos. Tendo como base cálculos DFT (*density functional theory*), os autores, propuseram que quando difenilzinco e dietilzinco são misturados em solução, ocorre uma redistribuição de grupamentos e o equilíbrio é completamente deslocado para formação da espécie PhZnEt (monomérico). Essa mistura de reagentes de zinco na presença de um ligante quiral (por exemplo, um aminoálcool) deve formar preferencialmente o complexo de zinco **11** formando primeiramente um anel de cinco membros quelado com o átomo de zinco, conforme estudos práticos de medida de liberação de gás realizado por Pericàs (Esquema 4).

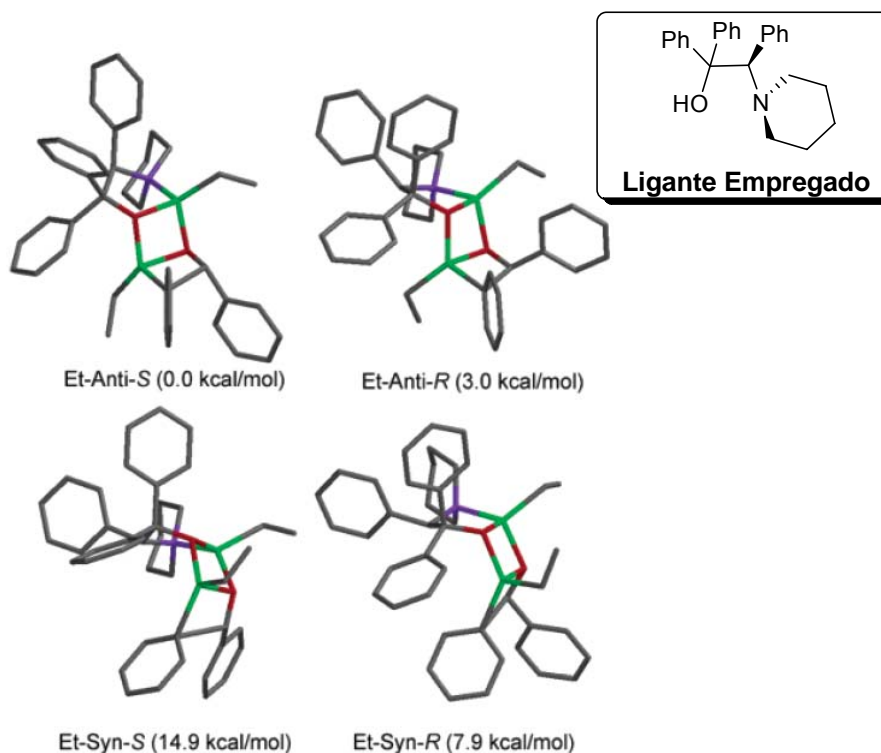


**Esquema 4:** Obtenção de complexo resultante da mistura do ligante aminoálcool e EtZnPh.

Por sua vez, esse complexo reage com aldeídos através de estado de transição tricíclico (5/4/4 membros) do tipo *syn* ou *anti*, conforme mostrado na Figura 8, os quais foram propostos baseados em método de cálculo semi-empírico de energia, e como pode ser visto, os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os

<sup>22</sup> a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.

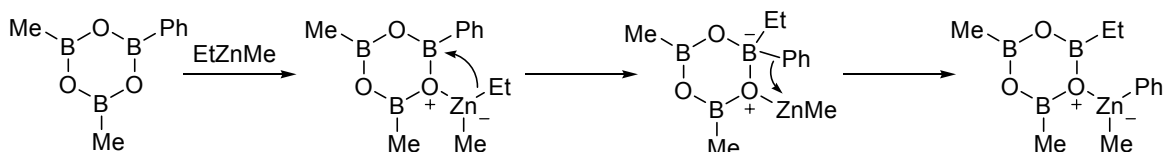
possíveis estados de transição. Dessa forma, deve haver a formação preferencial do produto de arilação.



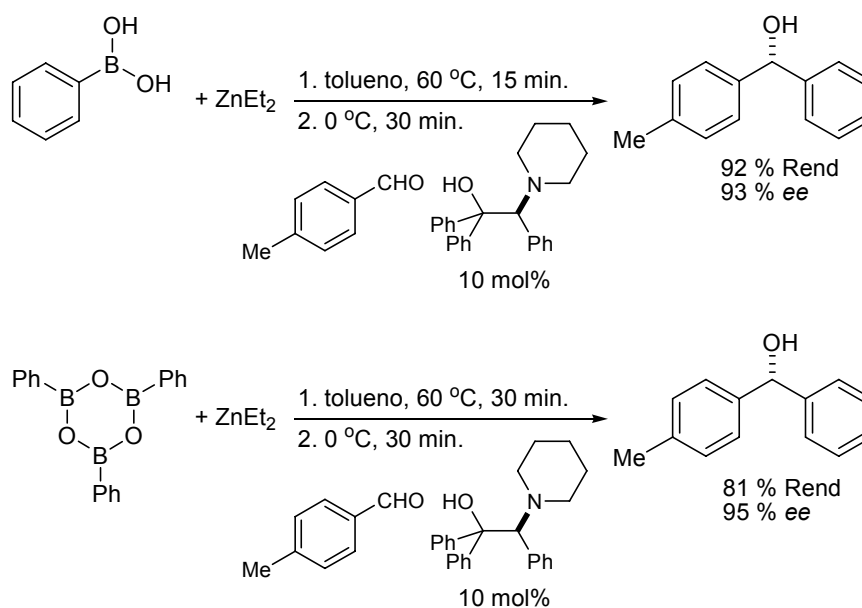
**Figura 8:** Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.

Recentemente, Pericàs e colaboradores relataram novos avanços, principalmente, no que diz respeito à troca boro-zinco desta reação. Através de estudos teóricos e experimentais os autores comprovaram que a etapa de transmetalização ocorre em poucos minutos,<sup>23</sup> diferente do relatado até então onde era descrito que a troca boro-zinco se processava em 12 horas.<sup>20</sup> Baseado em cálculos de DFT, utilizando-se como reagentes EtZnMe e dimetil(fenil)boroxina os autores propuseram uma explicação plausível para a etapa de transmetalização (Esquema 5).

<sup>23</sup> Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.


**Esquema 5:** Etapa de transmetalização.

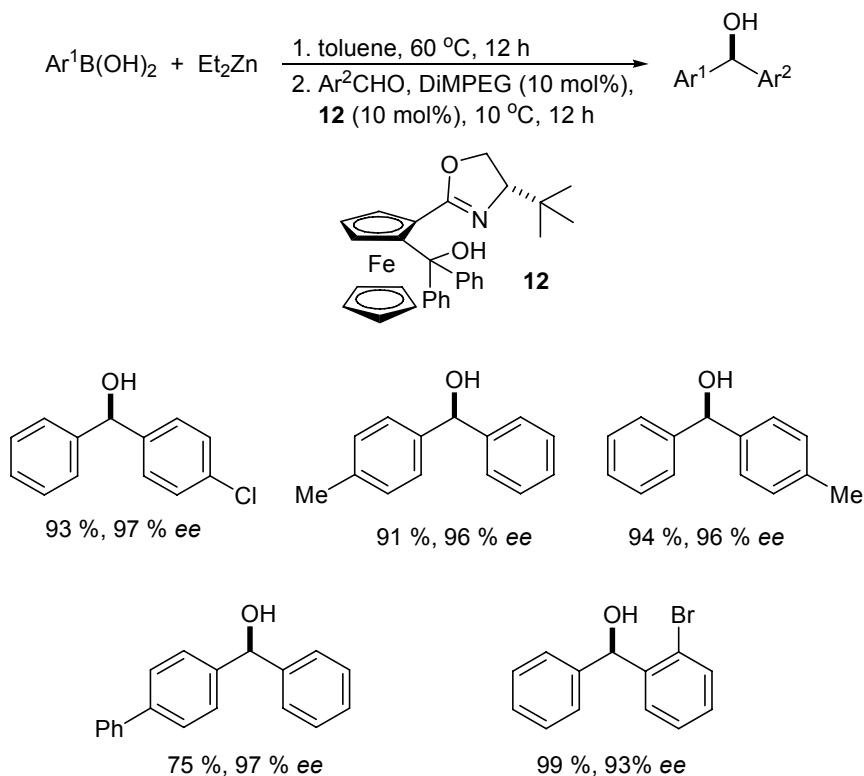
A fim de ratificar os resultados teóricos, a espécie  $\text{PhZnEt}$  foi gerada a partir do ácido fenilborônico ou trifenilboroxina. Dessa forma, comprovou-se que a etapa de transmetalização ocorre em 15 minutos quando se utiliza o  $\text{PhB(OH)}_2$  como fonte de grupamento arila. Por outro lado, quando se utilizou  $(\text{PhBO})_3$  a etapa da troca boro-zinco completou-se em 30 minutos. Posteriormente, reagiu-se a espécie  $\text{PhZnEt}$  com *p*-tolualdeído, na presença de um ligante quiral, e o diarilmetanol desejado foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 6).


**Esquema 6:** Obtenção do diarilcarbinol.

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

O primeiro ligante bem-sucedido desenvolvido para esse processo foi uma oxazolina quiral **12** derivada do ferroceno (Esquema 7).<sup>21</sup> Esse composto foi testado como ligante na reação de arilação frente a uma série de ácidos

borônicos e uma ampla variedade de aldeídos possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons, levando a formação dos diarilmetanóis com alto nível de enantiosseletividade.



**Esquema 7:** Reação de arilação utilizando derivado ferroceno oxazolina **12** como ligante.

A estrutura dos ácidos borônicos tolera alguns grupamentos, especialmente na posição *para* do anel aromático, os quais foram transferidos com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Substituintes na posição *orto* do anel aromático do ácido borônico são problemáticos e geralmente fornecem o produto da reação com baixos excessos enantioméricos. Os resultados podem ser melhorados com a introdução de um aditivo poliéter no sistema reacional. A adição de 10 mol% de DiMPEG ( $M = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) faz com que sejam alcançados maiores excessos enantioméricos.<sup>24</sup>

<sup>24</sup> a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997. b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.

Deve-se ressaltar que esse tipo de sistema reacional também se adequa a diferentes escalas reacionais. Dessa forma, um mesmo nível de enantiosseletividade foi mantido quando se realizou a reação em larga escala.<sup>25</sup>

Outra modificação realizada nessa metodologia foi o uso de trifetilborana como fonte de grupamentos arilas ao invés do uso de ácido borônico, utilizando o mesmo ligante quiral ferrocenil oxazolina **12**.<sup>26</sup> Esse protocolo reacional também está baseado na troca boro-zinco, contudo com o emprego de reagente mais simples, no caso BPh<sub>3</sub>, porém utilizando dietilzinco em excesso para gerar a espécie reativa de arilzinco.

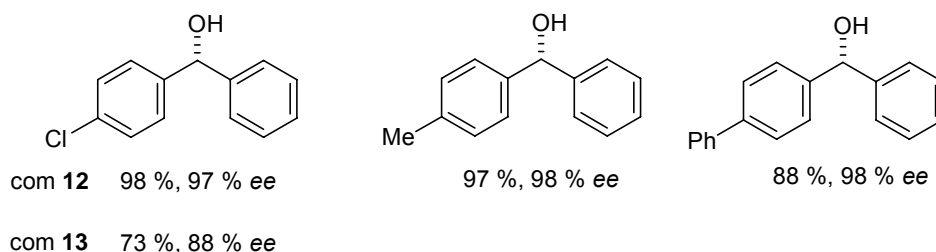
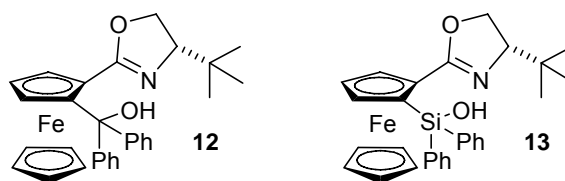
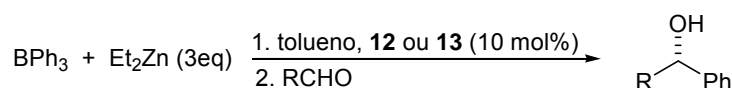
Em comparação com a metodologia que utiliza ácido borônico como fonte de grupamento arila, as reações com trifetilborana mantiveram o mesmo nível de enantiosseleção, conforme pode ser visto no Esquema 8. Para essa mesma metodologia também foi empregado para mediar a reação um ligante quiral contendo átomo de silício em sua estrutura. O ligante silanol **13** é um análogo do ligante quiral **12**. Esse organosilanol mostrou um decréscimo no desempenho da catálise da reação de arilação, pois o produto da reação com 4-clorobenzaldeído teve uma redução no rendimento e no excesso enantiomérico.<sup>27</sup>

---

<sup>25</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.

<sup>26</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 867.

<sup>27</sup> Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407.

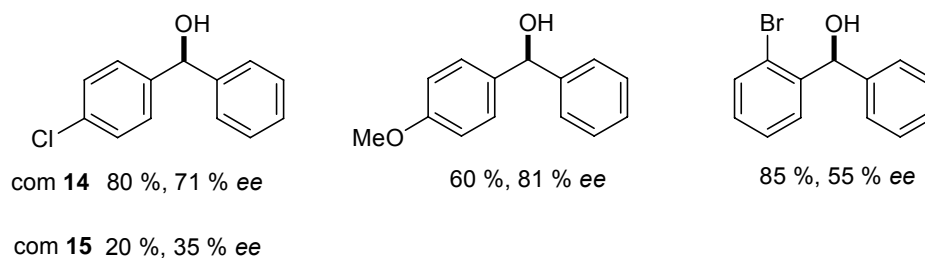
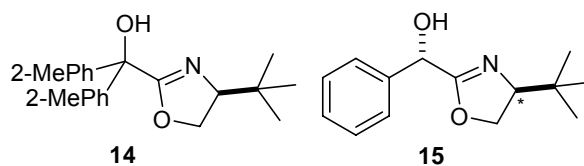
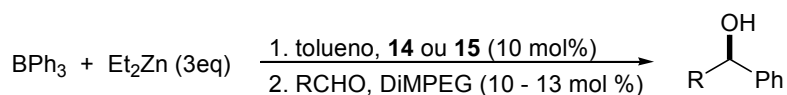


**Esquema 8:** Reação de arilação utilizando  $\text{BPh}_3$ .

Outro sistema catalítico desenvolvido para arilação de aldeídos empregando  $\text{BPh}_3/\text{Et}_2\text{Zn}$  emprega oxazolinil álcoois como indutores de quiralidade, esses por sua vez, são facilmente acessíveis, pois podem tanto ser derivados de aminoálcoois (neste caso o ligante **14**)<sup>28</sup> como derivados do ácido mandélico (neste caso o ligante **15**).<sup>29</sup> Reação de arilação na presença de 10 mol% do ligante **15** levou a formação do produto com baixos rendimento e excesso enantiomérico. O melhor resultado desse estudo foi obtido quando 4-metóxi-benzaldeído foi utilizado e o produto correspondente foi isolado com 81% de excesso enantiomérico, embora com apenas 60% de rendimento (Esquema 9).

<sup>28</sup> Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.

<sup>29</sup> Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.

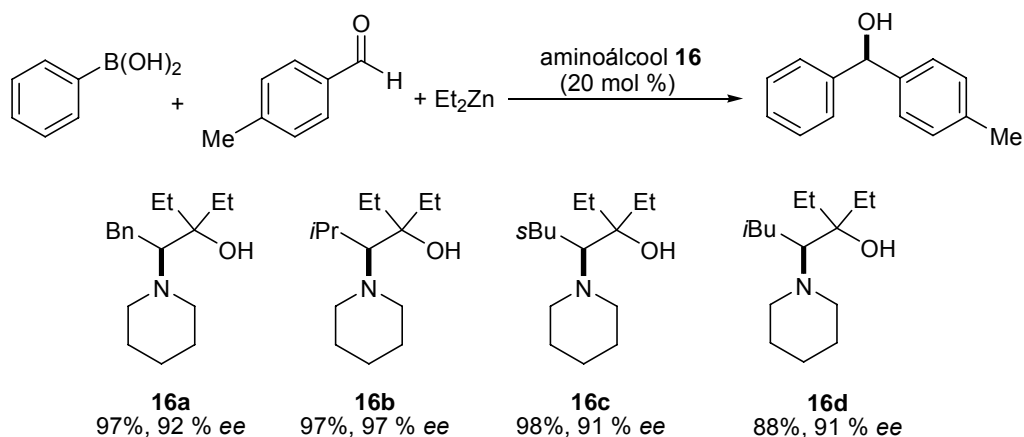


**Esquema 9:** Reação de arilação empregando ligantes de acessível obtenção.

Um dos caminhos mais fáceis a fim de aumentar à diversidade estrutural dos ligantes para um estudo mais detalhado do comportamento reacional é o uso de aminoácidos, uma vez que estes são bastante estáveis e altamente modulares.

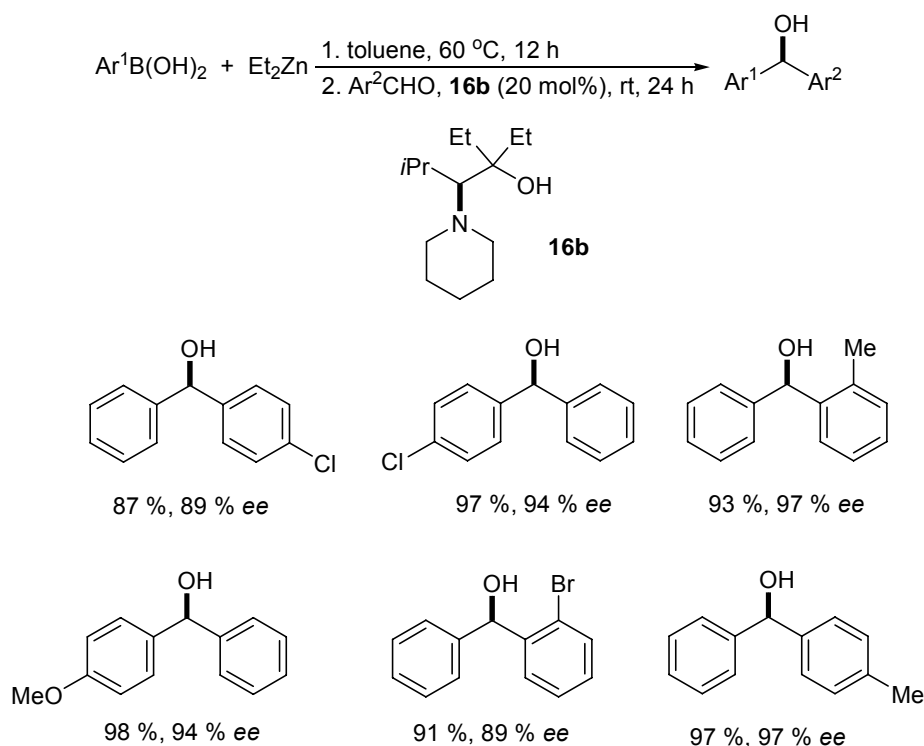
Em 2005, Braga e colaboradores<sup>30</sup> reportaram o uso de  $\beta$ -aminoálcoois **16** como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fontes adequadas para transferência de grupos arila. Os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos e excelentes níveis de enantiocontrole, empregando uma gama de aldeídos e ácidos borônicos conforme mostra o Esquema 10.

<sup>30</sup> a) Braga, A. L.; Lütke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. b) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454.



**Esquema 10:** Reação de arilação empregando aminoálcoois como ligantes.

O melhor resultado desse trabalho foi alcançado utilizando-se o ligante **16b** derivado do aminoácido L-valina e a reação de transferência assimétrica de grupamento arila foi estendida a diferentes aldeídos e ácidos borônicos. Exemplos selecionados estão mostrados no Esquema 11.



**Esquema 11:** Reação enantiosseletiva com o uso de ligante derivado da L-valina.

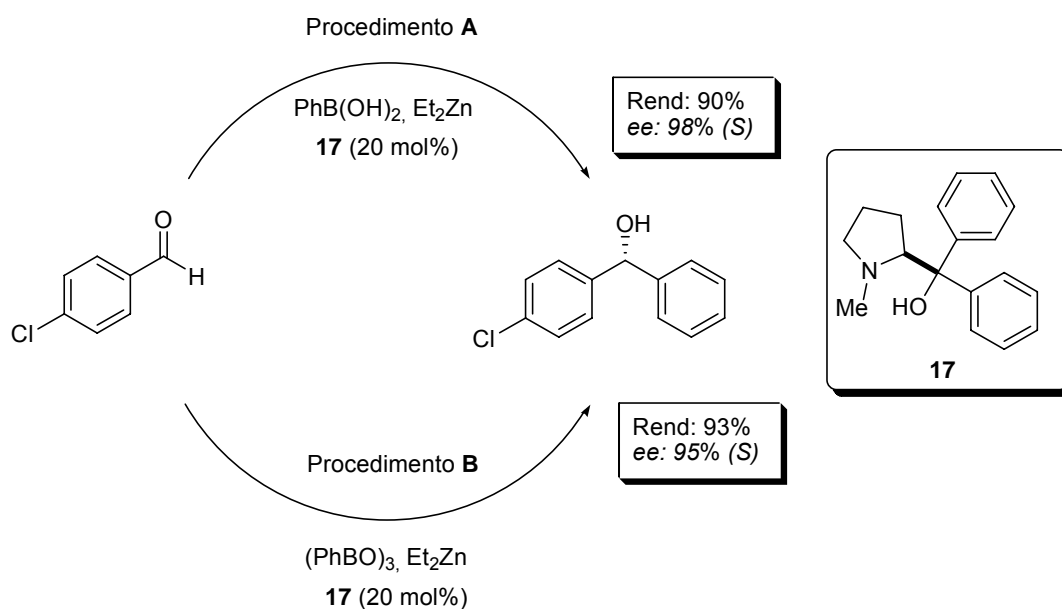
As reações com *orto* e *para* tolualdeído sofreram adição arílica com altos excessos enantioméricos e rendimentos quase quantitativos. Por outro lado, quando se fez presente nos aldeídos grupos retiradores de elétrons como



cloreto, o excesso enantiomérico sofreu um decréscimo quando comparado ao resultado com *p*-tolualdeído. Levando em consideração o efeito estérico, foi observado que impedimento estérico exerce um importante papel na diminuição da enantiosseleção e nesse mesmo aspecto pode-se afirmar através dos resultados demonstrados que benzaldeídos *orto*-substituídos sofreram a transferência de grupos arilas com o mesmo nível de enantiosseletividade que os análogos *para*-substituídos.

Com a finalidade de examinar diferentes grupos arila que podem ser transferidos para aldeídos, os autores sintetizaram uma gama de diarilcarbinóis substituídos, variando a natureza do grupamento arila pertencente ao ácido borônico e adicionaram ao benzaldeído. Dessa forma, os carbinóis desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos.

Posteriormente, Braga e colaboradores publicaram a aplicação de pirrolidinilmetanóis **17** em reações de adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.<sup>31</sup> Outra aplicação bem-sucedida do ligante pirrolidinilmetanol foi à reação de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos empregando boroxinas como fonte desses grupamentos (Esquema 12).<sup>32</sup>

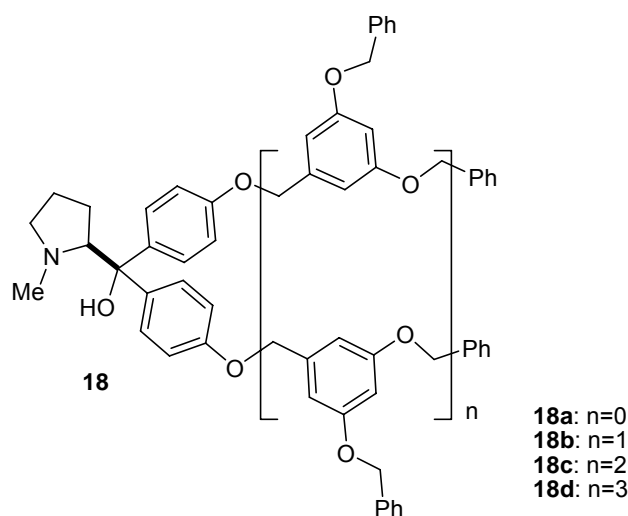


**Esquema 12:** Diferentes metodologias com o emprego de pirrolidinilmetanol.

<sup>31</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.

<sup>32</sup> Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.

O pirrolidinilmetanol ligado a suporte sólido **18** foi utilizado por Zhao, Zhu e colaboradores para mediar a reação de arilzínco com aldeídos.<sup>33,34</sup> A enantiosseletividade obtida com o uso de polímeros é bastante próxima do seu correspondente monômero **17**, sendo que os valores de excessos enantioméricos obtidos com o uso do ligante **18** foram maiores quando os pesquisadores empregaram aldeídos aromáticos (89-98%). Após recuperação do ligante este foi reutilizado por no mínimo cinco vezes com pouca ou nenhuma perda de enantiosseletividade (Figura 9).



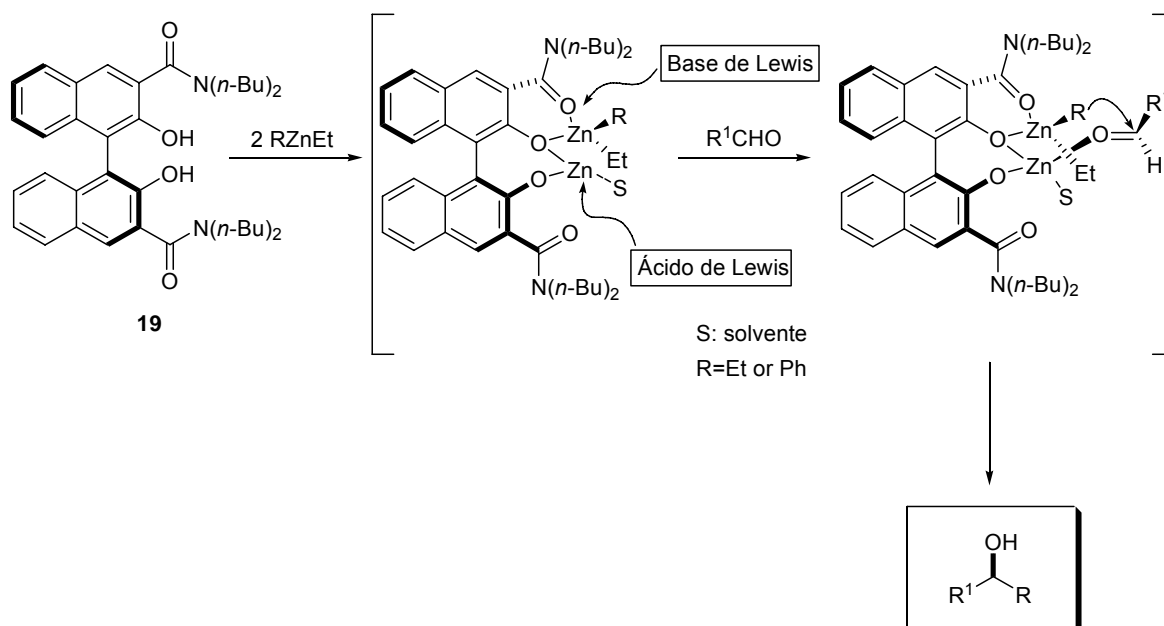
**Figura 9:** Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.

Alguns excelentes ligantes derivados do binaftol tem sido estudados. Ito e Katsuki desenvolveram um ligante derivado do binaftol **19** partindo-se do BINOL, que tem mostrado excelente reatividade e enantiosseletividade em reações de adição assimétrica de ácidos borônicos a aldeídos (Esquema 13).<sup>35</sup> Por exemplo, a reação de *p*-clorobenzaldeído com etilfenilzínco a 0°C em mistura de tolueno/TBME na presença de 10 mol% de **19** produz (S)-4-clorofenil-fenilmetanol com 95% ee.

<sup>33</sup> Liu, X. Y.; Wu, X. Y.; Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

<sup>34</sup> Ferrocenil oxazolina **12** polímero suportado também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.

<sup>35</sup> Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.

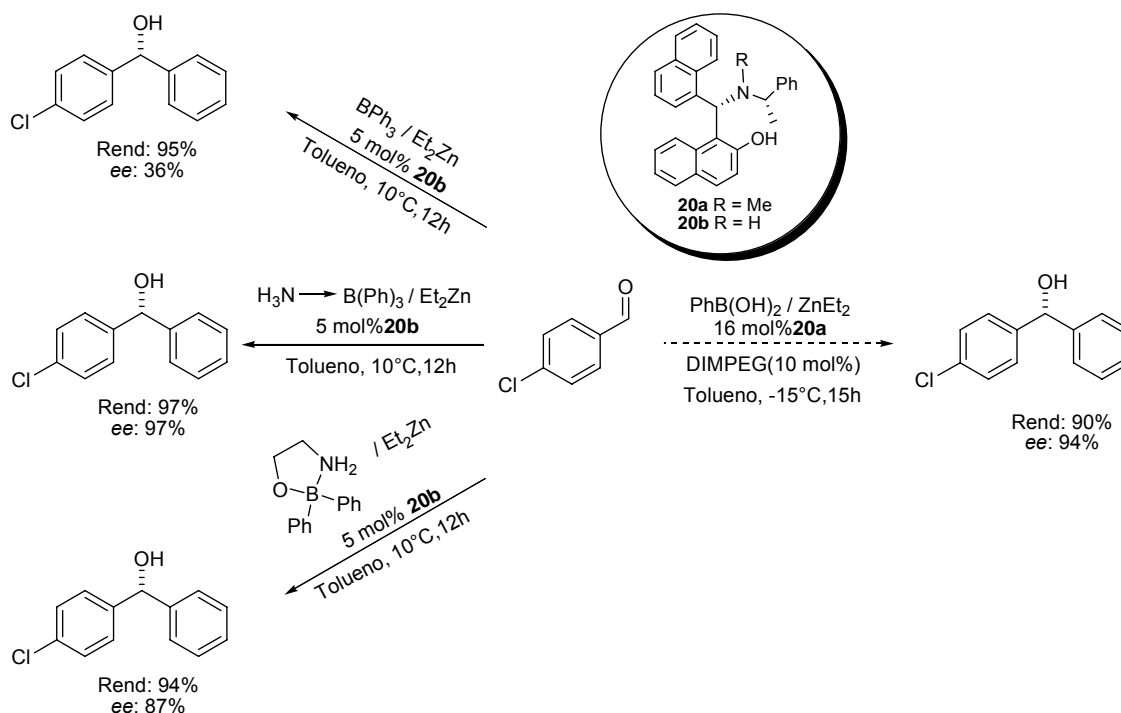


**Esquema 13:** Derivados do BINOL como ligantes na adição assimétrica.

Chan e colaboradores aplicaram o ligante quiral terciário aminonaftol **20a** em reações do tipo arilação assimétrica.<sup>36</sup> Embora a reação tenha sido conduzida nas mesmas condições anteriormente descritas para o ligante de Bolm **12**, o melhor nível de enantiocontrole foi obtido à temperatura de  $-15^{\circ}\text{C}$ , fornecendo elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Um ligante aminonaftol quiral similar **20b** foi utilizado por Dahmen e colaboradores para verificar seu desempenho nas reações de arilação de aldeídos. Os autores empregaram diferentes fontes de grupamentos arila e prepararam o complexo de trifenilborana amônia, sendo este o precursor ideal do reagente arilzinco em seu sistema catalítico (Esquema 14).<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.

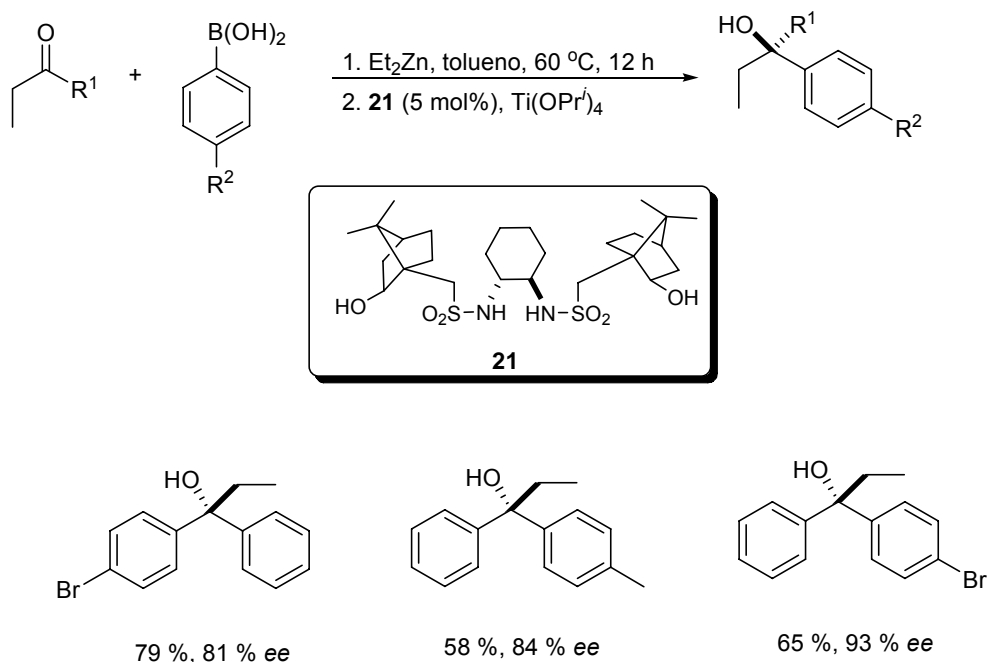
<sup>37</sup> Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.



**Esquema 14:** Aminonaftol como ligante em reação enantiosseletiva.

Em 2003, Yus descobriu que arilzinco, gerado *in situ*, através da troca boro-zinco proveniente da mistura de ácido fenilborônico com solução de dietilzinco, pode ser adicionado a cetonas para gerar álcoois terciários quirais na presença de derivados conforsulfonamida **21** (Esquema 15).<sup>38</sup> O resultado obtido foi um pouco inferior ao obtido com difenilzinco somente. Após 24h de reação o rendimento foi de apenas 79%, sendo detectados produtos da adição do grupamento etila e também da autocondensação aldólica da cetona.

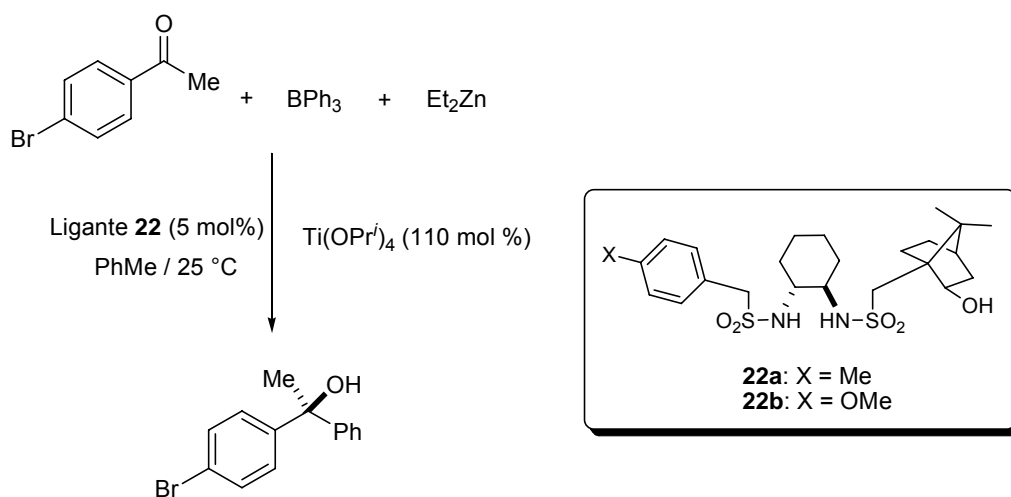
<sup>38</sup> Prieto, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955.



**Esquema 15:** Reações de obtenção de álcoois terciários.

Recentemente, os mesmos autores estudaram a reação de arilação catalítica de cetonas usando como ligante o composto **21**. O intermediário fenilzincoetila correspondente foi obtido através de trifetilboreto, que é comercialmente disponível, em transmetalização com dietilzinco aquecendo-se o sistema em tolueno a  $70^\circ\text{C}$ . A esse intermediário gerado *in situ* foi adicionado *p*-bromoacetofenona na presença de quantidades catalíticas dos ligantes **22 a** e um pequeno excesso de tetraisopropóxido de titânio, resultando na formação de derivados de diarilmetanóis com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 16).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *20*, 3341.



com ligante **22a**: 120 h 90%, ee >99%

com ligante **22b**: 24 h 96%, ee >99%

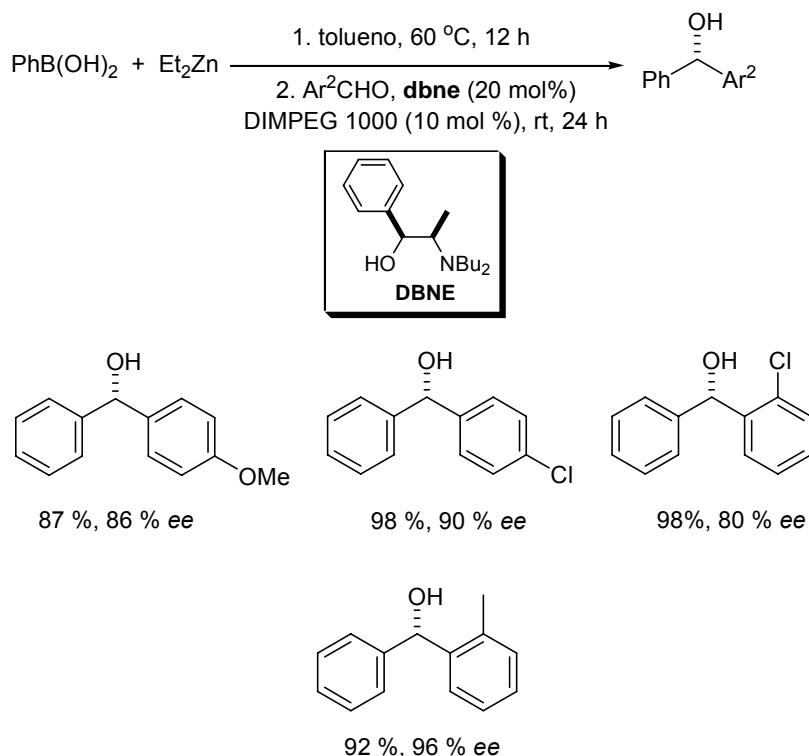
**Esquema 16:** Reação enantiosseletiva na presença de  $Ti(OPr^i)_4$ .

Embora o comportamento reacional para esses ligantes bis(sulfonamida) ainda não ter sido determinado, uma analogia com relação ao aspecto mecanístico das reações de adição de dietilzinc a aldeídos pode ser adotada.<sup>40</sup> Esses ligantes bis(sulfonamida) estariam unidos de forma multidentada ao átomo de titânio de forma a gerar espécie catalítica. Além disso, nesse sistema bimetálico, o papel do reagente diorganozinco nesta reação seria transferir os grupos orgânicos ao átomo de titânio para que o grupamento possa ser então adicionado ao aldeído.

Em 2007, nosso grupo descreveu a síntese e aplicação de ligantes quirais derivados de efedrina e noroefedrina em reações de transferência de grupamento arila a aldeído. Os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 96% (Esquema 17).<sup>41</sup>

<sup>40</sup> a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.

<sup>41</sup> Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.



**Esquema 17:** Reação enantiosseletiva com uso de ligante derivado da noroefedrina.

### 1.3 – FOSFINITOS QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

A utilização de fosfinitos como catalisadores vem tendo um interesse crescente devido à possibilidade do átomo de fósforo se complexar com muitos metais,<sup>42</sup> tais como ródio,<sup>43</sup> paládio,<sup>44,9c</sup> níquel,<sup>45</sup> etc. No entanto, a aplicação destes ligantes quirais em catálise assimétrica começou a ser utilizada, com sucesso, somente a partir das décadas de 70 e 80.<sup>46</sup> Desde então, esta classe de catalisadores tem sido aplicada, em diversos tipos de reações

<sup>42</sup> a) Pregosin, P. S. *Chem. Commun.* **2008**, 1277. b) Xie, J. -H. Zhou, Q. -L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581. c) Garagorri, D. B.; Kirchner, K. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 201.

<sup>43</sup> a) Arai, T.; Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 3809. b) Chan, A., S. C.; Hu, W.; Pai, C. -C.; Lau, C. -P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570. c) Rajanbabu, T., V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 6012. d) Devocelle, M.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Synlett* **1997**, 1306. e) Iuliano, A.; Facchetti, S.; Funaioli, T. *Chem. Commun.* **2009**, 457.

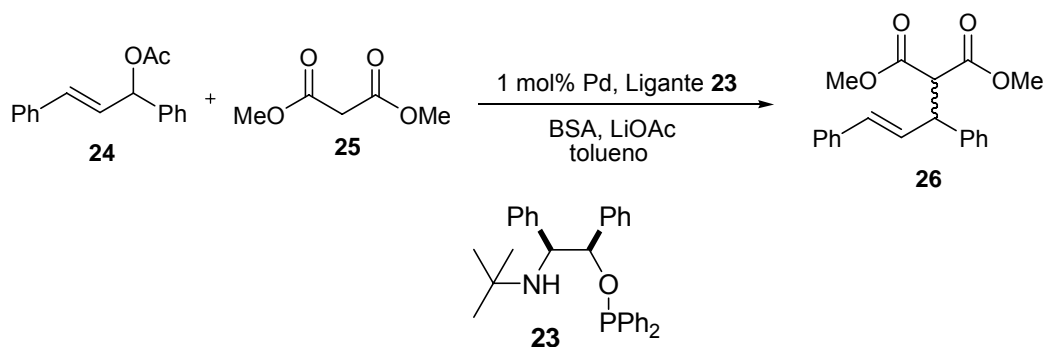
<sup>44</sup> a) Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5209. b) Bergamini, P.; Bertolasi, V.; Milani, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1277. c) Marinho, V. R.; Rodrigues, A. I.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 454. d) Zhang, A.; Feng, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3123. e) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228.

<sup>45</sup> a) Anthony, K.; Braunstein, P. *Organometallics*. **2008**, *27*, 88. b) Malinoski, J. M.; Brookhart, M. *Organometallics*. **2003**, *22*, 5324.

<sup>46</sup> a) Johnson, T. H.; Rangarajan, G. *J. Org. Chem. Soc.* **1980**, *45*, 62. b) Johnson, T. H.; Pretzer, D. K.; Chaffin, V. J. K.; Rangarajan, G. *J. Org. Chem. Soc.* **1979**, *44*, 1878. c) Cesarotti, E.; Chiesa, A.; D'Alfonso, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2995.

enantiosseletivas, aumentando na maioria das vezes o excesso enantiomérico dos produtos desejados.

Nesse contexto, muitos ligantes fosfínicos tem sido aplicados com sucesso em reações de alquilações alílicas assimétricas. Um trabalho desenvolvido envolvendo esse assunto foi publicado em 2002, por Gong e colaboradores,<sup>47</sup> os quais sintetizaram uma série de aminofosfinitos quirais, esses que foram empregados como catalisadores em reação de substituição alílica de acetatos alílicos. Elevados excessos enantioméricos foram obtidos onde se destaca o ligante **23**, que forneceu o produto de alquilação em excesso enantiomérico superior a 95% (Esquema 18).



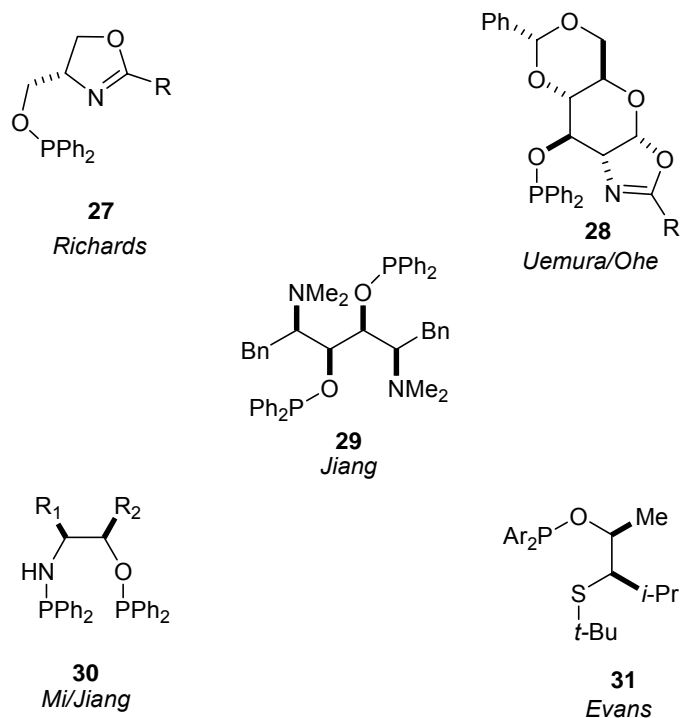
**Esquema 18:** Aminofosfinito quiral empregado em alquilação alílica assimétrica.

Na Figura 10 estão mostrados alguns ligantes selecionados contendo o átomo de nitrogênio e o grupamento fosfinito, esses que, também, foram desenvolvidos e aplicados com sucesso em alquilações alílicas assimétricas.<sup>48</sup>

<sup>47</sup> Chen, G.; Li, X.; Zhang, H.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 809.

<sup>48</sup> a) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653. b) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374. c) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 425. d) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197. e) Zhang, A.; Feng, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3123. f) Gong, L.; Chen, G.; Mi, A.; Jiang, Y.; M. C. K.; Fu, F.; Cui, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4297.





**Figura 10:** Ligantes contendo nitrogênio e grupo fosfinito empregados em alquilação alílica.

Baseado nos estudos mencionados até então, concluiu-se que ainda havia uma lacuna no que diz respeito a fosfinitos aziridínicos, pois esses poderiam atuar como potentes e eficientes ligantes em síntese assimétrica, o que resultou no planejamento do trabalho por nós desenvolvido. Além do mais, até o presente momento, não encontramos na literatura estudos no que diz respeito à aplicação de aminofosfinitos quirais em reação de adição enantiosseletiva de grupos arila a aldeído via ácidos borônicos.

---

***Capítulo 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

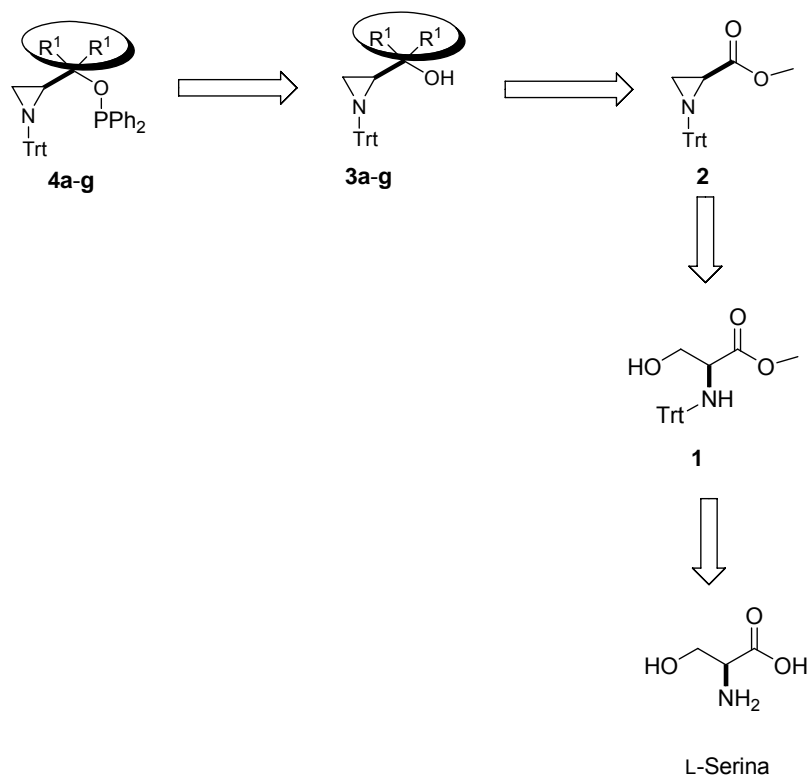
---

## 2.0 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos aminofosfinitos quirais. Posteriormente, será discutida a aplicação dos mesmos como ligantes quirais na reação de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos, via ácidos borônicos, visando à obtenção de diarilmetanóis opticamente ativos.

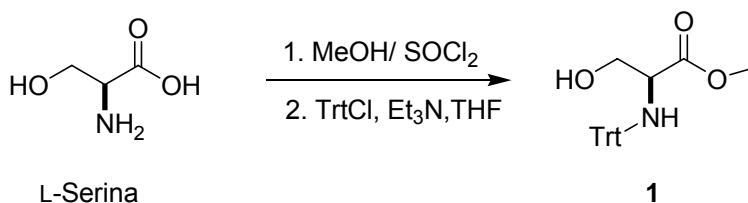
### 2.1 - PREPARAÇÃO DOS AMINOFOSFINITOS QUIRAIS

Iniciou-se os estudos pela análise retrossintética dos aminofosfinitos **4a-g**, a fim de se obter uma rota sintética satisfatória baseada em reações já conhecidas, como pode ser visto na Figura 11. A partir desta análise retrossintética, pode-se deduzir que os ligantes quirais desejados **4a-g** poderiam ser sintetizados a partir dos aminoálcoois **3a-g** e esses seriam provenientes do éster aziridínico **2**. Para obtenção dessa aziridina **2** seria necessária a etapa de ciclização do aminoéster tritilado **1**. Tal composto seria facilmente preparado, em apenas duas etapas, a partir da L-serina. Cabe salientar que para essa geração de catalisadores, planejou-se a variação somente do grupamento R<sup>1</sup>.



**Figura 11:** Análise retrossintética para obtenção dos aminofosfinitos **4a-g**.

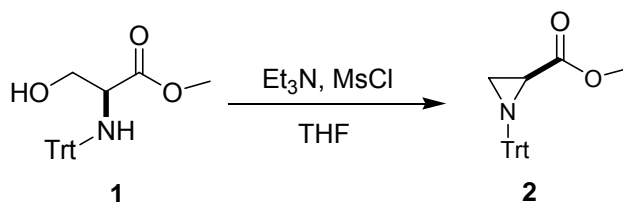
Na síntese desses ligantes quirais, primeiramente realizou-se uma reação de esterificação da L-serina utilizando MeOH e SOCl<sub>2</sub>. Esta metodologia proporcionou rendimento de 83% do éster metílico da L-serina. Posteriormente, reagiu-se esse éster com cloreto de tritila e Et<sub>3</sub>N em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, formando o éster N- Trt **1**, com rendimento de 98% (Esquema 19).



**Esquema 19:** Preparação do éster N- Trt **1**.

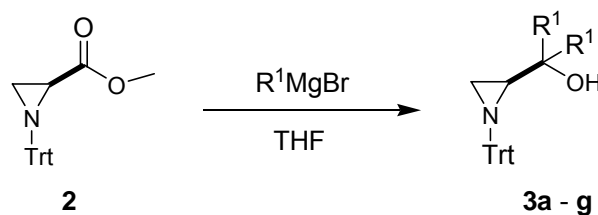
A etapa chave para a síntese do composto **2**, material de partida utilizado para a síntese dos aminofosfinitos quirais, é a que envolve a formação do anel aziridínico. Para isso, realizou-se um estudo de obtenção da N- Trt aziridina quiral **2**, utilizando um processo “one-pot”. Este procedimento foi realizado partindo-se do composto **1**, que em reação com MsCl e Et<sub>3</sub>N em

THF, após 48 horas sob refluxo, forneceu a *N*- Trt aziridina quiral **2** com rendimento de 98% (Esquema 20). Tal procedimento mostrou-se muito interessante, pois forneceu o produto enantiomericamente puro em ótimo rendimento.<sup>49</sup>



**Esquema 20:** Preparação da *N*- Trt aziridina quiral.

O composto **2** foi convenientemente reduzido por reação com reagentes de Grignard levando à formação dos β-aminoálcoois em bons rendimentos (Esquema 21).

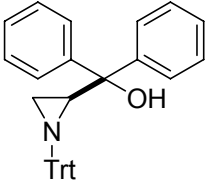
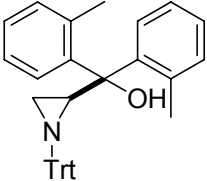
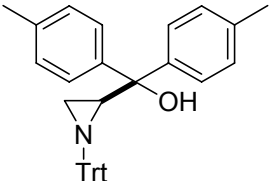
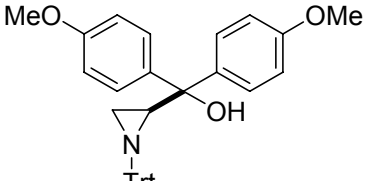
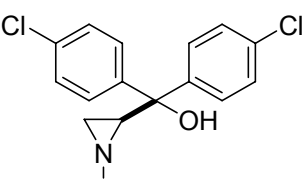
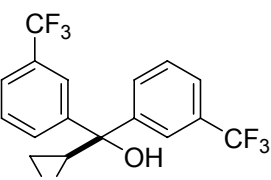
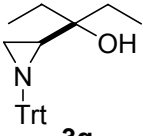


**Esquema 21:** Síntese dos *N*-tritol aziridino metanóis.

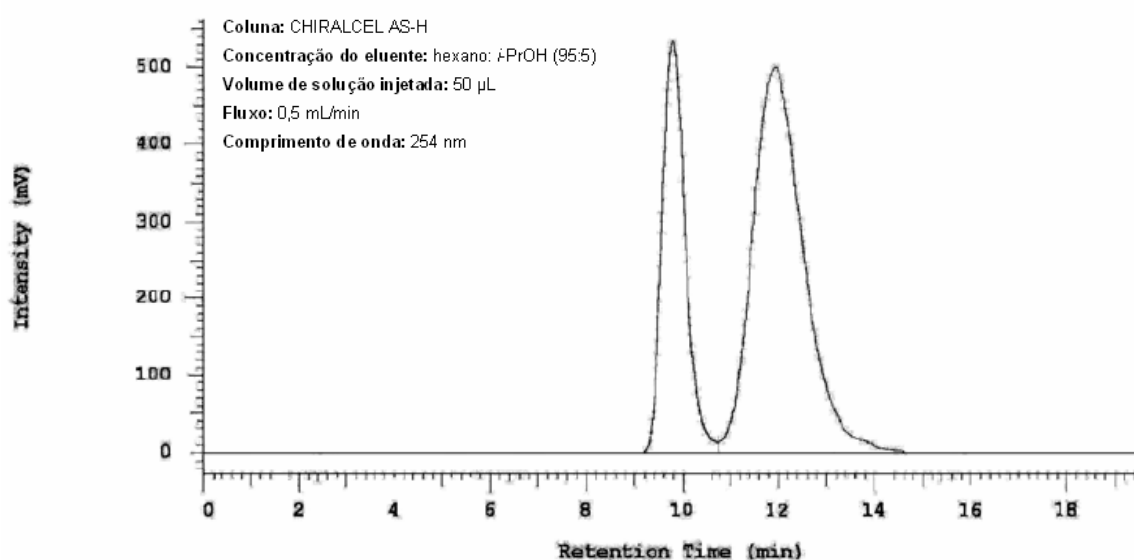
Todos os álcoois aziridínicos *N*-tritolados são estáveis e podem ser armazenados por longos períodos sob refrigeração, os quais foram obtidos com rendimentos superiores a 70% (Tabela 1) e caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

<sup>49</sup> a) Wilems, J. G. H. M.; Hermis, C.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 22, 3351. b) Willems, J. G. H.; Hermis, M. C.; Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 963.

Tabela 1. Dados de rendimento dos compostos 3a-g.

Entrada	Composto	Rendimento (%)
1	 <p><b>3a</b></p>	80
2	 <p><b>3b</b></p>	77
3	 <p><b>3c</b></p>	78
4	 <p><b>3d</b></p>	71
5	 <p><b>3e</b></p>	75
6	 <p><b>3f</b></p>	71
7	 <p><b>3g</b></p>	73

Uma das preocupações que sempre vem à tona, quando se efetuam reações na presença de anéis contendo centros quirais, é a de racemização do centro quiral. A fim de avaliar essa possibilidade, o éster aziridínico derivado da D,L-serina foi preparado e submetido à reação de adição nucleofílica para a obtenção do composto **3a** em sua forma racêmica. Assim, tanto o álcool aziridínico, na forma de um racemato, quanto o composto **3a**, enantiomericamente puro, foram injetados em um cromatógrafo líquido de alta eficiência, utilizando-se uma coluna quiral (Daicel Chiralcel-AS-H), em uma mistura de hexano:isopropanol (95:5), em um fluxo de 0,5 mL por minuto (Figuras 12 e 13).



**Figura 12:** Cromatograma do composto **3a** na sua forma racêmica.

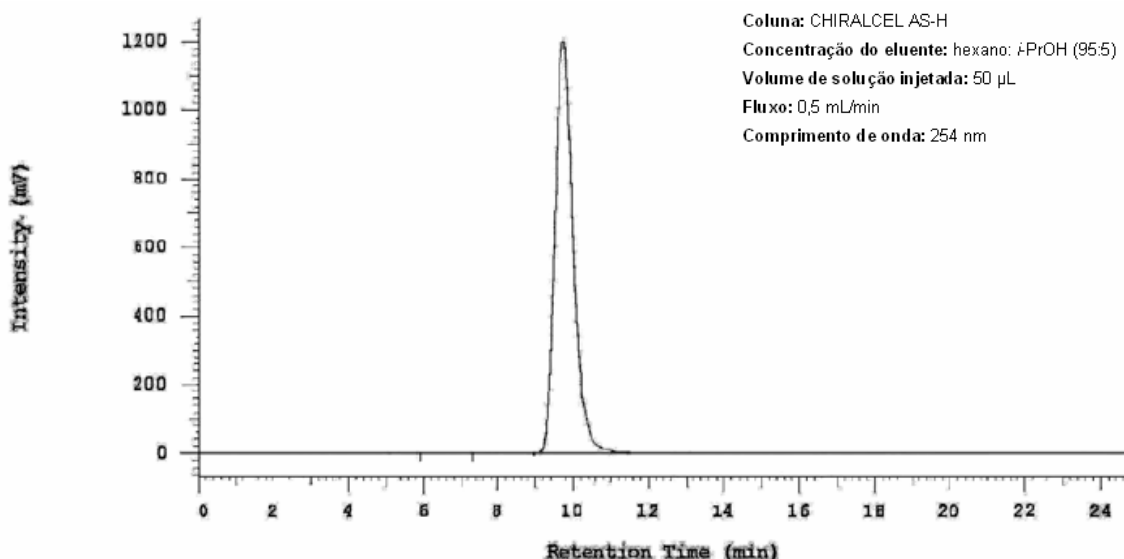
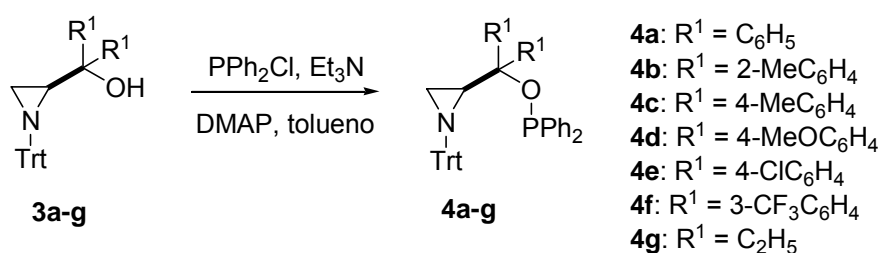


Figura 13: Cromatograma do composto (S)-3a.

Como pode ser observado nas Figuras 12 e 13, a reação de adição nucleofílica ao centro carbonílico não afetou o centro quiral, não ocorrendo perda da pureza óptica, fornecendo a *N*-trt aziridina álcool **3a** enantiomericamente pura.

De posse dos aminoálcoois enantiomericamente puros, partiu-se para a síntese dos ligantes quirais desejados. Esses compostos foram obtidos através da reação de acoplamento entre o aminoálcool aziridínico **3** e clorodifenilfosfina. (Esquema 22).<sup>50</sup>

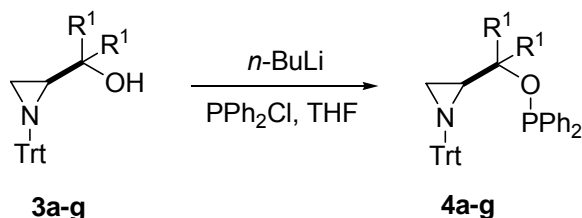


Esquema 22: Preparação dos aminofosfinitos **4a-g**.

<sup>50</sup> a) Li, S. J.; Jiang Y. Z.; Mi, A. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1467; b) Mi, A. Q.; Lou, R. L.; Jiang Y. Z.; Deng J. G.; Qin, Y.; Fu, F. M.; Li, Z.; Hu, W. H.; Chan, A. S. C. *Synlett* **1998**, 847; c) Zhang, X. M.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369.

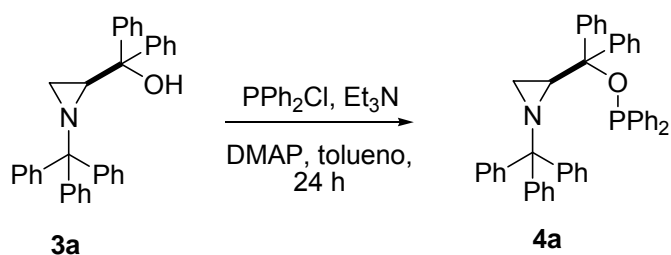


Os aminofosfinitos quirais também podem ser preparados usando-se clorodifenilfosfina, butillítio como base em THF (Esquema 23).<sup>51</sup> No entanto, devido à facilidade de manipulação dos reagentes, bem como o preço dos mesmos, optou-se pela metodologia na qual se usa trietilamina como base.



**Esquema 23:** Síntese de aminofosfinitos quirais.

O aminofosfinito **4a** foi o primeiro ligante quiral a ser sintetizado, devido ao maior rendimento e à facilidade de preparação do seu respectivo material de partida (composto **3a**). Este ligante quiral foi preparado pela reação de acoplamento entre a aziridina **3a** e clorodifenilfosfina, tendo-se tolueno como solvente de reação, DMAP em quantidade catalítica e empregando-se trietilamina como base em um tempo reacional de 24h à temperatura ambiente (Esquema 24). Após a remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em éter etílico e filtrou-se em alumina, sob argônio, a fim de se obter o produto desejado purificado.

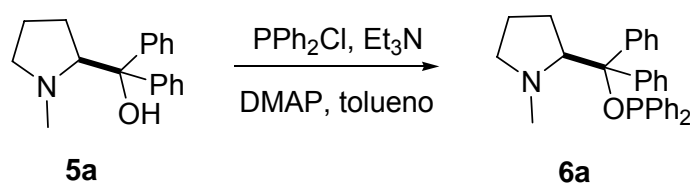


**Esquema 24:** Síntese do ligante quiral **4a**.

De posse das melhores condições reacionais no preparo do ligante **4a**, estendeu-se os estudos para a preparação dos análogos **4b-g**, os quais foram obtidos em rendimentos que estão na faixa de 68-90% (Tabela 2).

<sup>51</sup> Kostas, I. D. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, 355, 424.

Visando-se um estudo mais abrangente com relação às estruturas dos ligantes quirais, realizou-se a síntese do ligante **6a** contendo um anel pirrolidínico diferente dos aziridínicos até então sintetizados. O objetivo era verificar a influência do tamanho do anel na estereosseletividade das reações a serem estudadas. O composto **6a** foi obtido na forma enantiomericamente pura através da reação de acoplamento do  $\beta$ -aminoálcool **5a** com clorodifenilfosfina, utilizando-se a mesma metodologia descrita anteriormente para os derivados aziridínicos (Esquema 25).<sup>50</sup>



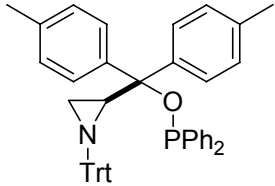
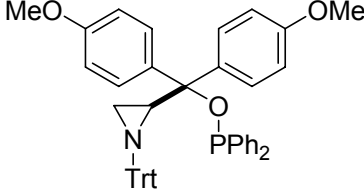
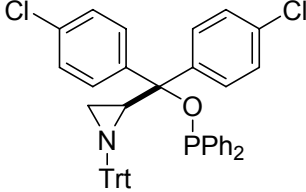
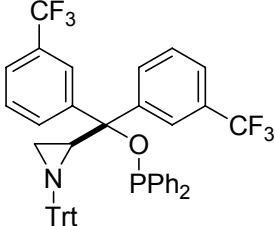
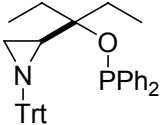
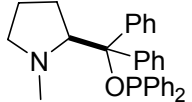
**Esquema 25:** Preparação do aminofosfinito pirrolidínico **6a**.

Todos os aminofosfinitos foram obtidos em bons rendimentos e com alto grau de pureza. Eles podem ser armazenados na geladeira, por aproximadamente um mês, tendo-se o cuidado de mantê-los sob atmosfera inerte para evitar decomposição por oxidação.

**Tabela 2:** Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **4a-g** e **6a**.

Entrada	Ligante	Rendimento	$[\alpha]_D^{20}$
1	<p style="text-align: center;"><b>4a</b></p>	85%	$-10^\circ$ (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
2	<p style="text-align: center;"><b>4b</b></p>	71%	$-3^\circ$ (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

**Tabela 2:** Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **4a-g** e **6a** (continuação).

Entrada	Ligante	Rendimento	$[\alpha]_D^{20}$
3	 <b>4c</b>	75%	-109° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
4	 <b>4d</b>	73%	-25° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
5	 <b>4e</b>	87%	-81° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
6	 <b>4f</b>	90%	-35° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
7	 <b>4g</b>	68%	-9° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
8	 <b>6a</b>	70%	+27° (c 1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

Analisando-se os dados da Tabela 2, observa-se que os rendimentos podem ser considerados bons ou excelentes. Além do mais, os centros quirais pré-existentes nos aminoácidos L-serina e L-prolina permanecem intactos, uma

vez que não foi realizada nenhuma reação que possibilitasse a racemização destes compostos.

Todos os fosfinitos aziridínicos e pirrolidínicos foram identificados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ . A seguir discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o fosfinito **4a**, como representante dessa classe de compostos.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14) observa-se na região de 7,63-6,92 ppm um multipletto com integral relativa para estes sinais de 35, referente aos hidrogênios aromáticos. Em 2,36 ppm encontra-se um duplo dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ( $J^1 = 6,0$  Hz;  $J^2 = 3,2$  Hz), referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral C-2. Na região de 2,08 ppm, encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ( $J = 3,2$  Hz), referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-3. Em 1,34 ppm, observa-se o outro dubleto ( $J = 6,0$  Hz) referente ao outro hidrogênio ligado ao carbono C-3.

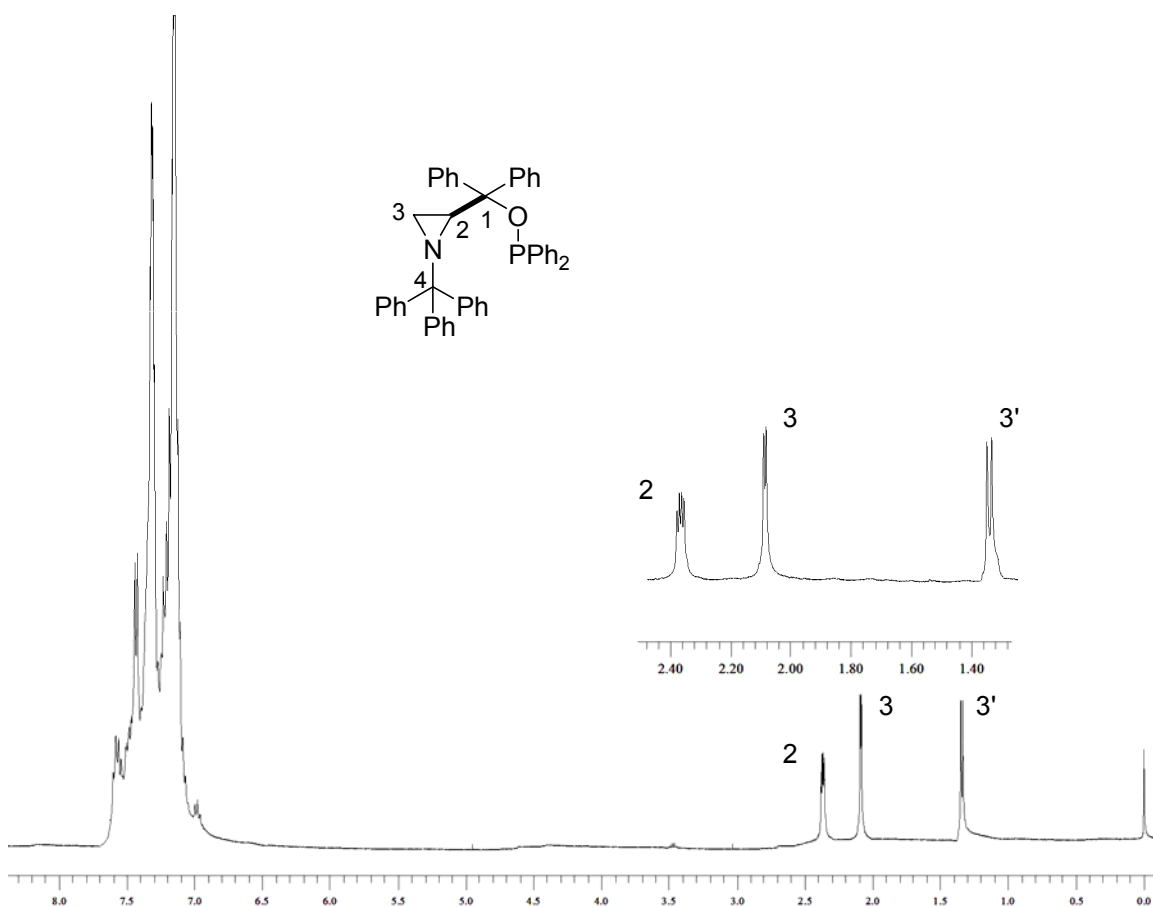


Figura 14: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos do aminofosfinito quiral **4a**.

Na região entre 147,01 e 126,27 ppm, encontram-se vários sinais em forma de multipletos, referentes aos carbonos aromáticos. O sinal referente ao carbono C-1 aparece na região de 88,74 ppm. Esse sinal foi atribuído a esse carbono devido à vizinhança com o grupamento fosfinito, pois neste caso o carbono acopla com o átomo de fósforo dando um sinal desdobrado na forma de dubleto ( $J = 8,78$  Hz). Em um deslocamento químico de 75,00 ppm encontra-se o carbono C-4, referente ao carbono quaternário.

Atribuiu-se o sinal que aparece em 42,00 ppm, na forma de dubleto ( $J = 3,66$  Hz), ao carbono C-2, referente ao centro quiral, pois este carbono também acopla com o átomo de fósforo. Porém, neste caso a constante de acoplamento é menor devido à maior distância entre C-2 em relação ao átomo de fósforo. Em 24,45 ppm visualiza-se o sinal referente ao carbono C-3 do anel aziridínico.

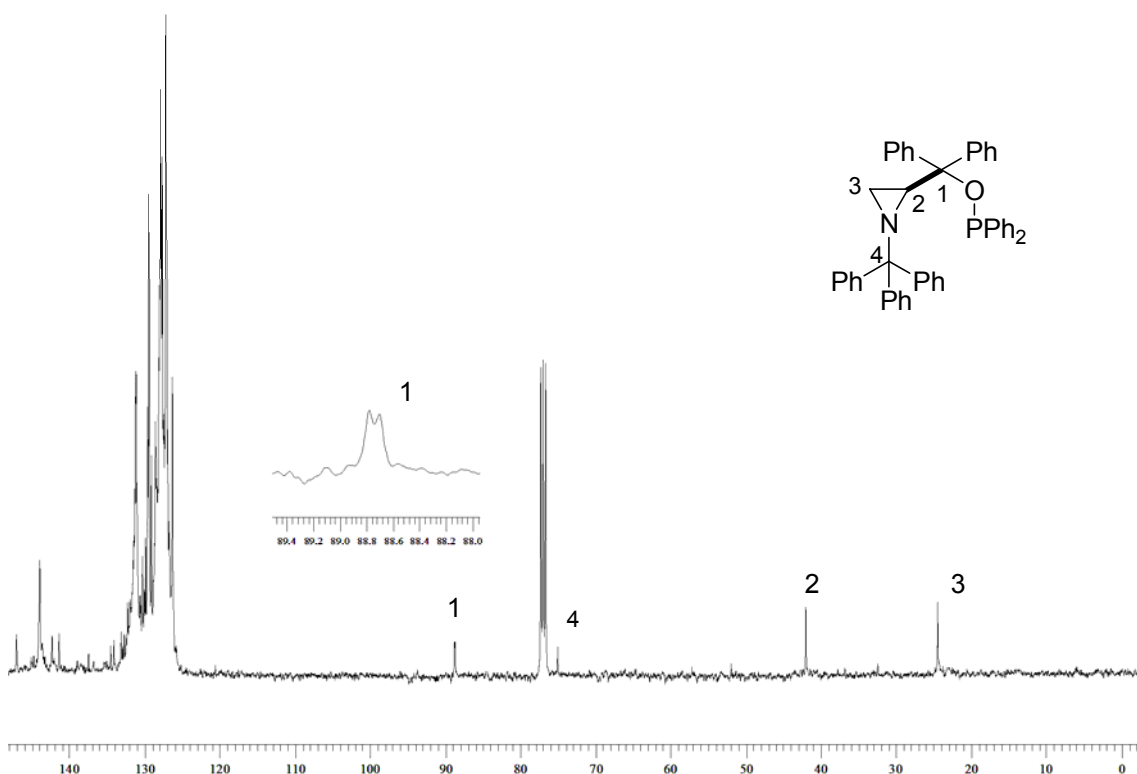


Figura 15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

A fim de ratificar as atribuições de  $^{13}\text{C}$ , realizou-se um experimento de RMN de DEPT 135 (Figura 16). A partir deste experimento, comprovou-se que os sinais que estão na faixa de 147,07-134,01 ppm, eram referentes aos carbonos quartenários dos anéis aromáticos, uma vez que neste experimento tais carbonos são suprimidos. Os carbonos com deslocamento químico em 88,74 e 73,89 ppm foram confirmados como sendo C-1 e C-4, uma vez que os mesmos, também, são suprimidos, característica atribuída a carbonos não-hidrogenados.

As observações mais importantes neste experimento, entretanto, foram às atribuições dos carbonos C-2 e C-3. Assim, pode-se observar que o sinal de C-2, referente ao centro quiral, encontra-se em 42,00 ppm, uma vez que o mesmo apresenta-se com fase normal, o que neste tipo de experimento é característico de carbonos mono-hidrogenados. Conseqüentemente, o sinal em 24,45 ppm foi atribuído ao C-3 di-hidrogenado, o qual se apresenta com a fase inversa.

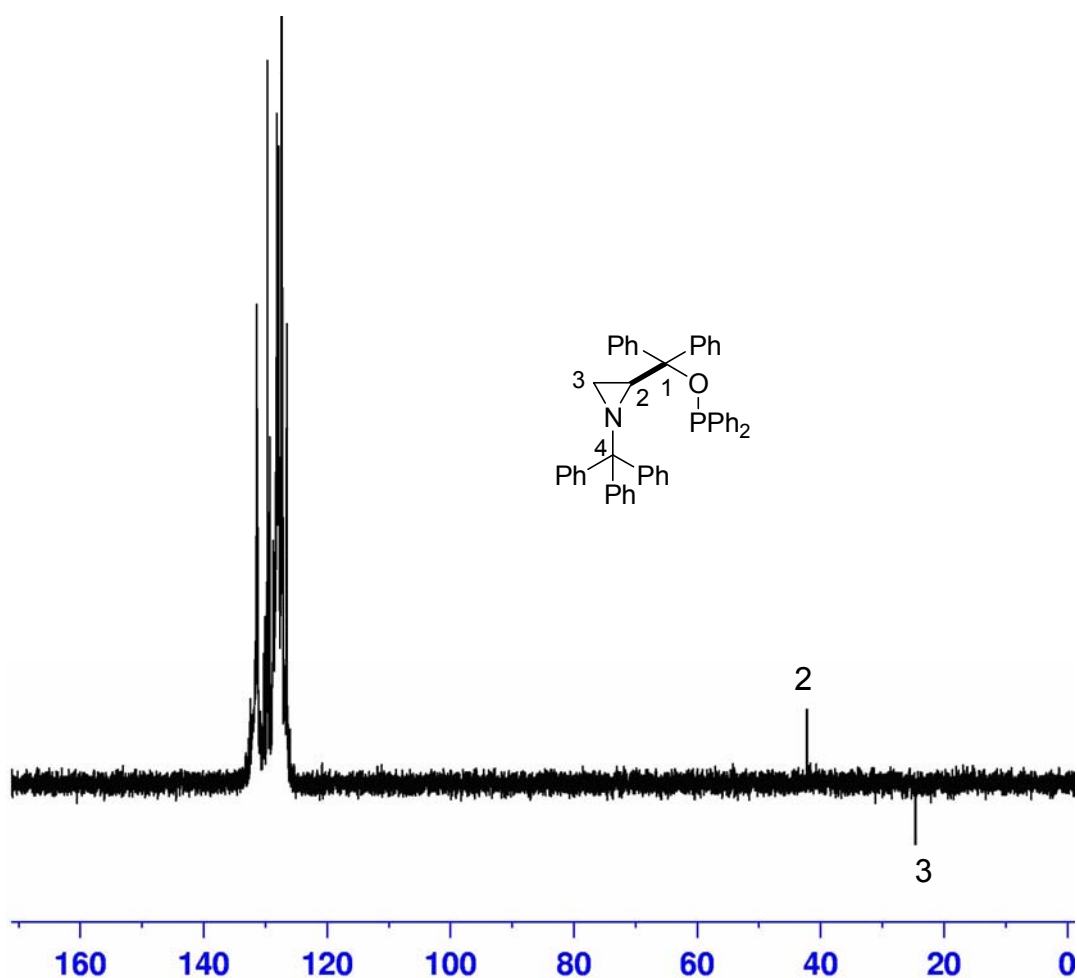
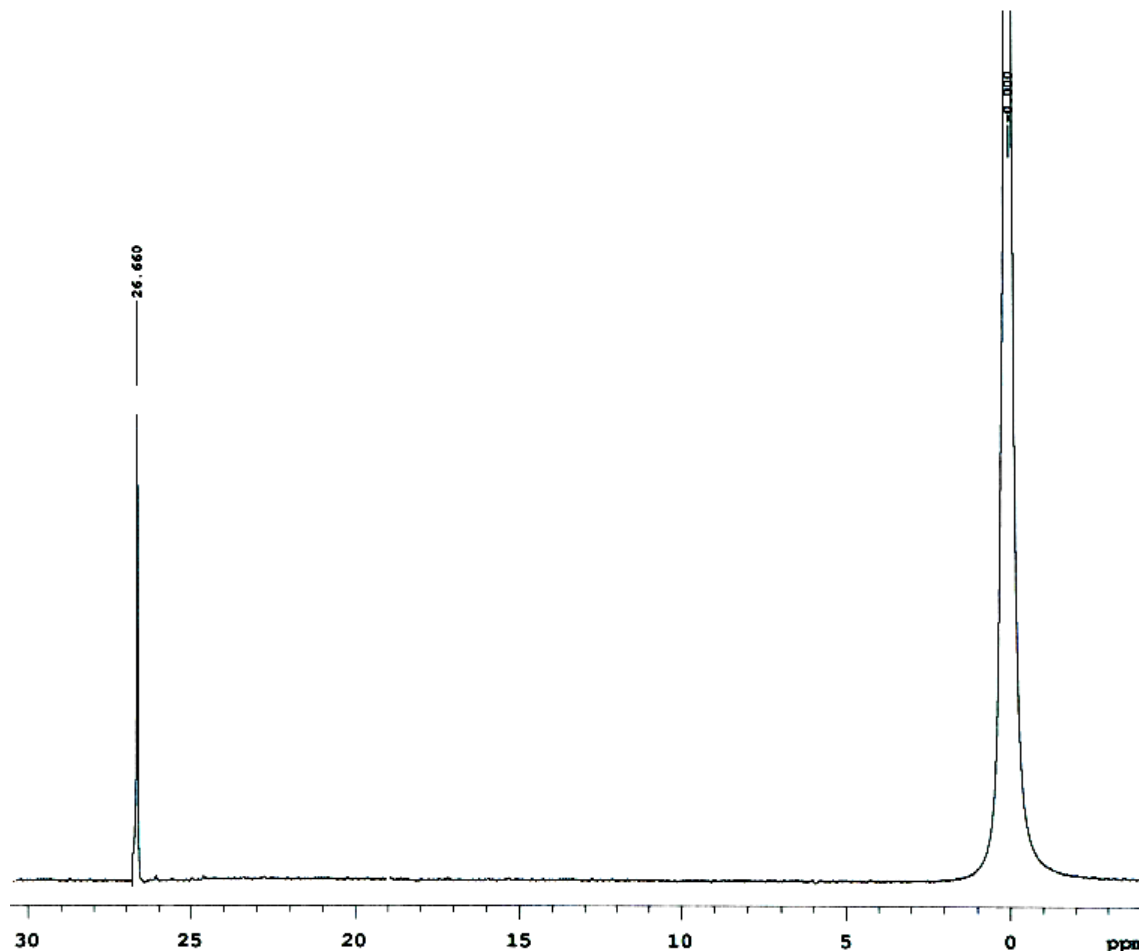


Figura 16: Espectro de RMN DEPT 135 do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Com o intuito de confirmar a presença de fósforo em nossos compostos, realizou-se Ressonância Magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}$ . Dessa forma, observou-se um singlete em 26,66 ppm (Figura 17), que pode ser atribuído ao fósforo do grupamento fosfinito.



**Figura 17:** Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ . Os demais espectros, bem como dados experimentais dos compostos sintetizados, encontram-se na seção experimental.

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

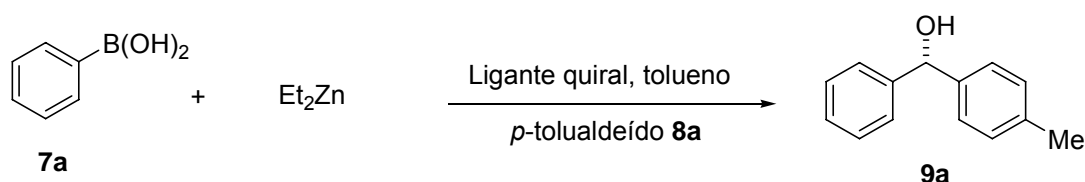
A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos apresenta-se como uma excelente forma de obtenção de álcoois quirais e, ao

mesmo tempo, com a vantagem de formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição a aldeídos de grupamentos organozinco gerados a partir da troca B-Zn presta-se perfeitamente a este fim,<sup>52</sup> pois com a utilização do ligante adequado, obtêm-se os álcoois quirais desejados com bons rendimentos e inclusive com possibilidades de elevados excessos enantioméricos.

Neste contexto, a reação de adição de grupamentos arílicos via ácidos borônicos a aldeídos presta-se perfeitamente a este fim, pois com a utilização do ligante adequado, obtêm-se os álcoois esperados com bons rendimentos e inclusive com possibilidades de elevados excessos enantioméricos.

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

Inicialmente, elegeu-se a reação de arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos aminofosfinitos **4a-g** e **6** (Esquema 26). Em um primeiro momento, os experimentos foram conduzidos com a finalidade de se determinar a melhor temperatura, bem como a quantidade de catalisador a ser utilizada nas reações.



**Esquema 26:** Reação geral de arilação de aldeído.

A fim de estabelecer a melhor quantidade de catalisador, a reação de adição enantiosseletiva foi realizada à temperatura de 60 °C por um período de 15 min, para geração da espécie organometálica de zinco,<sup>23</sup> e à temperatura

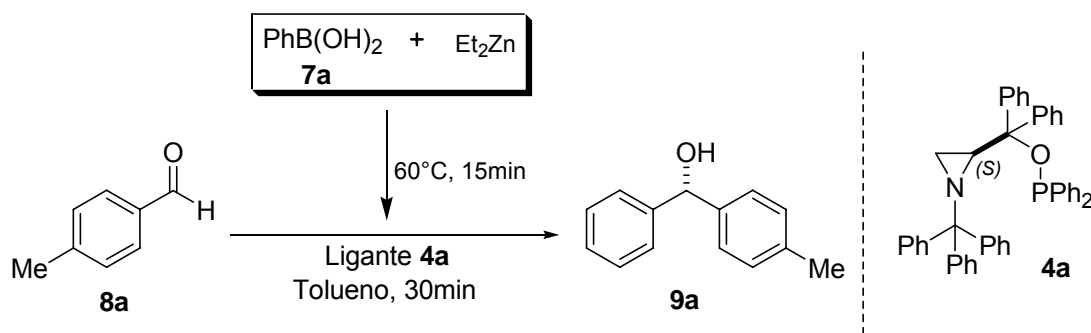
<sup>52</sup> Para uma excelente discussão sobre a reação de troca B-Zn, veja: a) Srebnik, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449; b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170; c) Oppolzer W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593; d) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8229; e) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414. f) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4119.



ambiente, nos 30 min seguintes na presença de 1 mol% do ligante **4a**. Nesta condição, o produto de arilação foi obtido com 65% de rendimento e apenas 8% de excesso enantiomérico (Tabela 3, Entrada 1).

Posteriormente, aumentando-se a quantidade de ligante para 2,5 mol% o diarilmetanol **9a** foi obtido com 70% e com um ee de 51% (Entrada 2). Da mesma forma, quando se utilizou 5 mol% de ligante quiral, o álcool S-(4-metilfenil)fenilmetanol **9a** foi obtido com 71% de excesso enantiomérico e o rendimento foi praticamente quantitativo (Entrada 3). Utilizando-se 10 mol% do ligante quiral obteve-se resultados mais satisfatórios, pois levou a obtenção do carbinol **9a** com excesso enantiomérico de 81% e rendimento de 95%.

**Tabela 3:** Arilação do *p*-tolualdeído na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Entrada	Ligante (mol%)	T ( $^\circ\text{C}$ )	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b,c</sup>
1	1	25	65	8 (S)
2	2.5	25	70	51 (S)
3	5	25	98	71 (S)
4	10	25	95	81 (S)
5	20	25	88	83 (S)
6	10	0	99	93 (S)
7	10	-20	97	93 (S)

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>21</sup>

Dessa forma, percebeu-se que à medida que se aumentava a quantidade de ligante quiral, o excesso enantiomérico tinha seu valor aumentado como pode ser visto na Tabela 3 (Entradas 1-4). Entretanto, quando se aumentou a quantidade de ligante para 20 mol% não se observou um acréscimo significativo na enantiosseletividade (Entrada 5).

Por já existir na literatura estudos das melhores condições para a realização da reação de arilação de aldeídos, tendo-se ácidos borônicos como fonte de grupamentos arila,<sup>30</sup> não foram feitas variações nas condições reacionais no que se refere a solvente. Com relação ao tempo de reação, a etapa de transmetalização ocorreu em apenas 15 minutos, bem como a transferência do grupamento arílico ao *p*-tolualdeído. Observou-se, também, que nestes testes iniciais todos os ligantes levaram a formação do álcool (4-metilfenil)fenilmetanol **9a** com configuração S.

A fim de estabelecer a melhor condição reacional, a reação de adição enantiosseletiva também foi realizada a 0°C. Nesta condição, o álcool desejado foi obtido quantitativamente e com 93% de excesso enantiomérico, (Entrada 6). No entanto, quando a temperatura da reação foi diminuída a -20°C não houve acréscimo na enantiosseletividade (Entradas 6 vs 7).

Portanto, verificou-se que a temperatura de 0°C e a quantidade de 10 mol% do catalisador foi a melhor condição experimental observada, até aqui, para a reação de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeído.

Após estabelecer-se a quantidade de catalisador, bem como a temperatura da reação, passou-se a avaliar a influência dos grupos R<sup>1</sup> do ligante quiral. De acordo com este estudo, observou-se que quando grupamento metila está ligado ao anel aromático, tanto nas posições *orto* quanto nas posições *para* do anel implicam em uma diminuição do rendimento e um leve decréscimo no ee (Tabela 4, Entradas 2 e 3). Contudo, grupamentos retiradores de elétrons diminuem significativamente a enantiosseletividade da reação (Entradas 5 e 6). Por exemplo, quando o grupamento CF<sub>3</sub> está ligado na posição *meta* do anel aromático o ee diminui para 75%, além do mais, o rendimento diminui cerca de 30% (Entradas 1 vs 6).

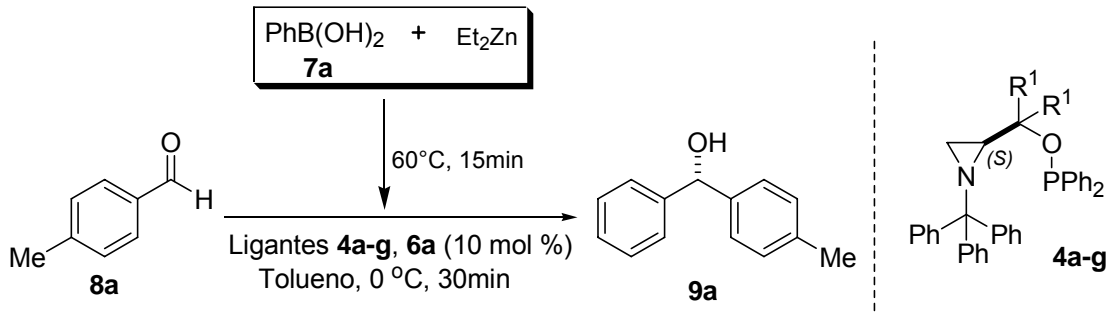
A fim de verificar se grupos alquila (R<sup>1</sup>) aumentariam o excesso enantiomérico da reação testou-se o composto **4g**. Entretanto, quando este ligante foi utilizado obteve-se o diarilmetanol desejado com apenas 25% de ee (Entrada 7).

Nesses experimentos iniciais, todos os ligantes empregados com exceção do ligante **4g** apresentaram resultados satisfatórios, com bons rendimentos, bem como excessos enantioméricos, sendo que o aminofosfinito **4a** destacou-se dos demais, pois levou à obtenção do álcool S-(4-

metilfenil)fenilmetanol **9a**, com excesso enantiomérico de 93% e rendimento de 99%.

Adicionalmente, decidiu-se avaliar se o tamanho do anel influenciaria na enantiosseletividade da reação. Para isso, foi testado o potencial de indução de assimetria do ligante **6a**. Neste estudo complementar, o diarilcarbinol **9a** foi obtido com 80% rendimento, porém com apenas 27% de excesso enantiomérico (Entrada 8). Devido à baixa indução assimétrica desse ligante quiral, não se estenderam os estudos no que diz respeito à variação dos grupamentos R do mesmo.

**Tabela 4:** Arilação do *p*-tolualdeído empregando 10 mol% do ligante na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Entrada	Ligante	R <sup>1</sup>	Rendimento(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b,c</sup>
1	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	93 (S)
2	<b>4b</b>	2Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	91 (S)
3	<b>4c</b>	4Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	86 (S)
4	<b>4d</b>	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	77 (S)
5	<b>4e</b>	4Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	78 (S)
6	<b>4f</b>	3CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	75 (S)
7	<b>4g</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	93	25 (S)
8	<b>6a</b>	-	80	27 (S)

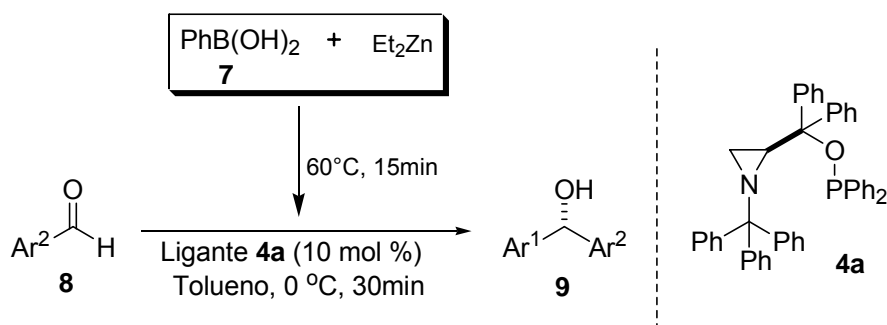
<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>21</sup>

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o catalisador **4a**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 5.

Cabe salientar que este tipo de reação de adição é bastante favorecida energeticamente, levando a formação dos álcoois desejados mesmo sem a presença de um ligante. Além disso, a maioria dos ligantes já estudados na literatura<sup>53</sup> possuem grupamentos álcoois em sua estrutura, enquanto que os empregados neste estudo apresentam grupamento fosfinito, o que determina uma grande diferenciação em relação aos demais ligantes.

Observou-se, a partir dos dados da Tabela 5, que o ligante **4a** possui boa eficiência em reações de adição de grupamentos arila a aldeídos, com rendimentos variando de 70-99% e excessos enantioméricos de 33-93%.

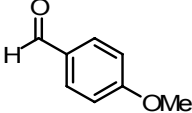
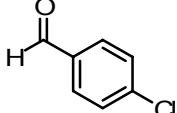
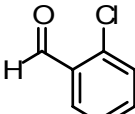
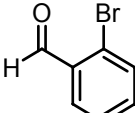
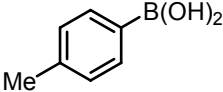
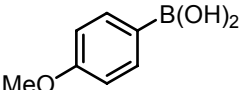
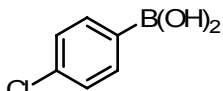
**Tabela 5.** Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **4a**.



Entrada	Ácido Borônico	Aldeído	Rendimento(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b,c</sup>
1	$\text{PhB(OH)}_2$		99	93 (S)
2	$\text{PhB(OH)}_2$		80	91 (S)
3	$\text{PhB(OH)}_2$		70	92 (S)

<sup>53</sup> a) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. b) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998. c) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4142. d) Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin, M.; Wang, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, *18*, 734. e) Liu, X. Y.; Wu, X. Y.; Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432. f) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. g) Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093. h) Wang, M. -C.; Wang, X. -D; Ding, X.; Liu, Z. -K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559.

**Tabela 5.** Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **4a** (continuação).

Entrada	Ácido Borônico	Aldeído	Rendimento(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b,c</sup>
4	PhB(OH) <sub>2</sub>		76	61 (S)
5	PhB(OH) <sub>2</sub>		72	82 (S)
6	PhB(OH) <sub>2</sub>		88	91 (S)
7	PhB(OH) <sub>2</sub>		98	93 (S)
8		Benzaldeído	90	81 (R)
9		Benzaldeído	93	33 (R)
10		Benzaldeído	71	82 (R)

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>21</sup>

Através da análise dos resultados obtidos nas reações de arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos aromáticos *orto* substituídos, verificou-se que o sistema reacional é pouco suscetível a efeitos estéricos, uma vez que todos os excessos enantioméricos estão na mesma faixa de enantiosseleção (Tabela 5, Entradas 2, 3 e 6, 7).

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos, observou-se que o sistema reacional foi bastante suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores quanto de grupamentos doadores de elétrons, uma vez que todos os excessos enantioméricos obtidos com esse tipo de aldeído variaram na faixa de 61-93% de enantiosseleção (Entradas 1, 4-7). Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Cl-benzaldeído, resulta

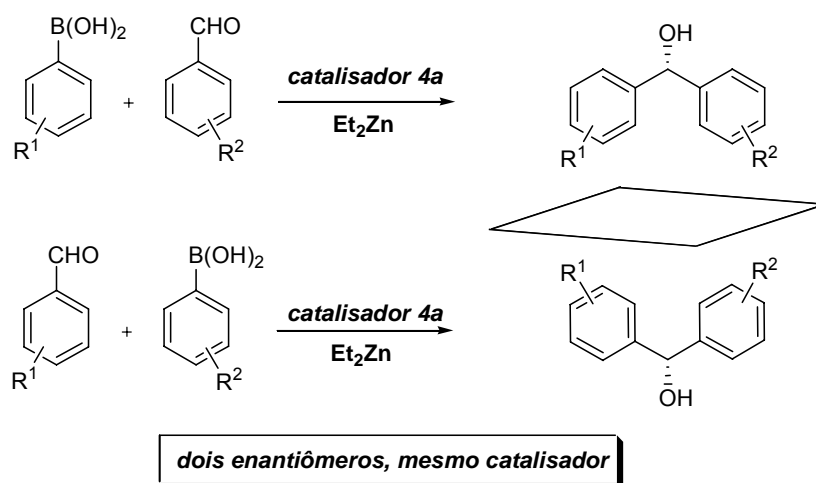
em um decréscimo no rendimento e no excesso enantiomérico, em comparação com a reação utilizando-se o *p*-tolualdeído (Entradas 1 vs 5). Quando se empregou o *p*-anisaldeído como eletrófilo, um decréscimo foi novamente observado, sendo o produto de arilação obtido em 61% de ee, com 76% rendimento (Entrada 4).

Com o intuito de elucidar o desempenho da reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzinco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, variou-se o grupamento ligado ao átomo de boro do ácido borônico **7a-d**.

Analisou-se a influência tanto de grupos doadores quanto de grupos retiradores de elétrons na posição *para* ao anel aromático (Tabela 5, Entradas 8, 9 e 10). Onde se verifica que a reação em que se empregou ácido borônico contendo grupamento doador de elétrons (**7b**, *p*-MePh) apresenta uma redução no excesso enantiomérico em relação ao obtido com ácido fenilborônico (Entradas 1 vs 8). Quando se empregou o *p*-anisaldeído como nucleófilo, um decréscimo no ee foi observado novamente, sendo que o produto de arilação foi obtido com 93% de rendimento e 33% excesso enantiomérico (Entrada 9). Até o presente momento, não encontramos uma explicação plausível para esse decréscimo na enantiosseletividade.

Entretanto, quando o ácido borônico apresentou um grupamento retirador de elétrons (**7c**, *p*-ClPh) ligado ao anel aromático, observou-se o mesmo valor de enantiosseleção ao obtido com ácido fenilborônico (Entradas 5 vs 10).

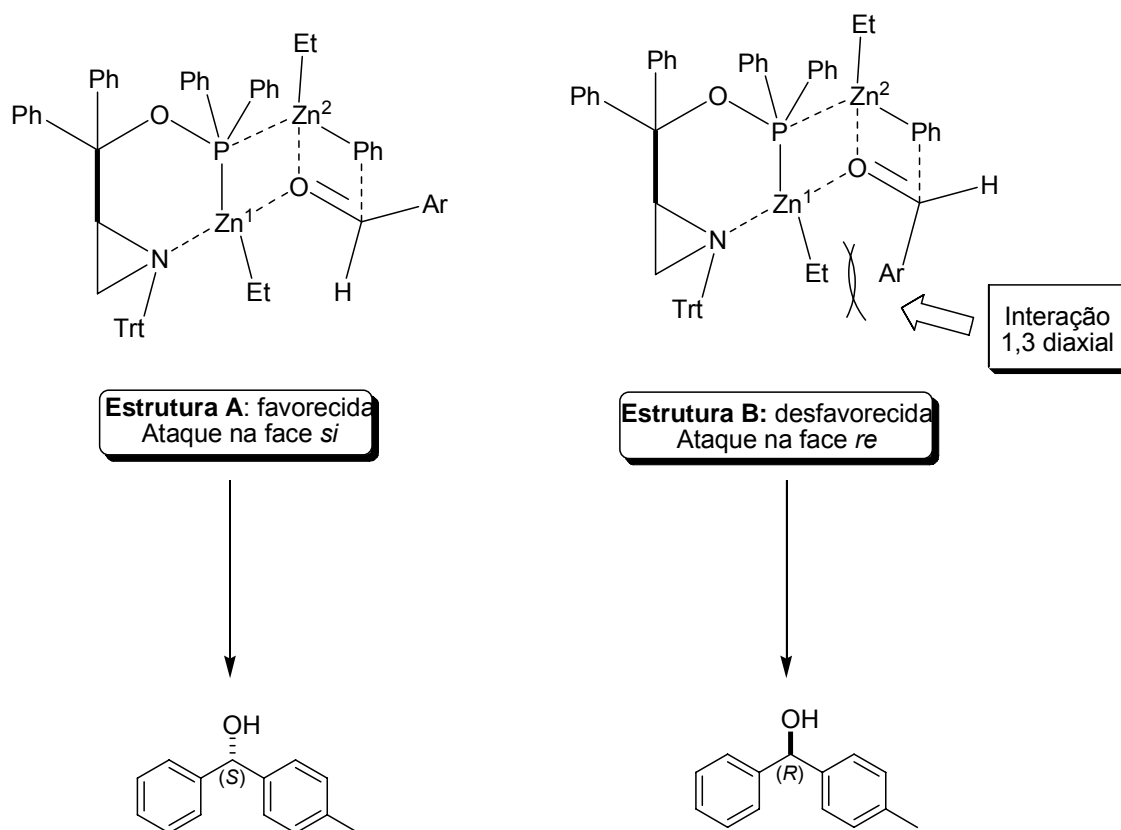
Com base nos resultados, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos utilizando-se o mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído (Figura 18).



**Figura 18:** Síntese dos diarilmetanóis.

Apesar do mecanismo desta reação ainda não ser conhecido, propusemos uma espécie ativa, que poderia estar envolvida no estado de transição (Figura 19). Essas proposições, estão baseadas em estudos desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Bolm e Pericàs, para a reação de adição enantiosseletiva da espécie mista de zinco ( $\text{PhZnEt}$ ), gerada *in situ* a partir da mistura de dietilzinco com ácido borônico.

Acredita-se que, no estado de transição, durante a reação de adição de grupamentos arila a aldeídos, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de  $\text{ArZnEt}$  e os átomos com pares de elétrons livres dos átomos de nitrogênio e do átomo de fósforo. Em seguida, este zinco que está deficiente de elétrons se complexaria com o oxigênio da carbonila do aldeído. Assim, uma outra molécula de  $\text{ArZnEt}$  se complexaria com o fósforo do ligante **4a**, aumentando a nucleofilicidade do grupamento arila.



**Figura 19:** Estados de transição propostos para a arilação de aldeídos na presença do ligante quiral **4a**.

Ocorreria, assim, a formação de um intermediário composto por três ciclos, envolvendo um anel de seis membros e dois anéis de quatro membros, onde o anel de seis membros seria formado pelo átomo de Zn-1 complexado entre o nitrogênio e o fósforo pertencente ao ligante. Um dos ciclos de quatro membros seria formado pelos átomos de Zn-1 e Zn-2 complexados com o oxigênio do aldeído e com o fósforo do grupamento fosfinito. Já o outro anel de quatro membros seria formado pelo átomo de Zn-2, grupamento arila a ser transferido e molécula do aldeído. Sendo que a interação entre os átomos de Zn-2 e o oxigênio da molécula do aldeído levaria a uma grande redução na energia dos estados de transição propostos.

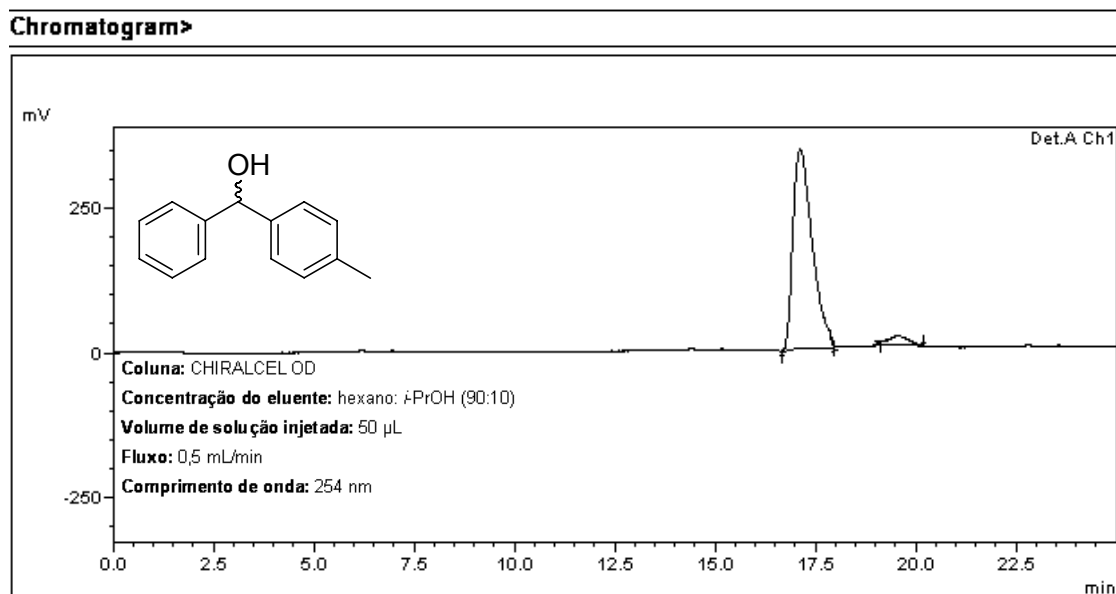
Com isso, o átomo de Zn-1 atuaria como ácido de Lewis aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído. Pode-se observar também, que a estrutura A é favorecida sobre a estrutura B, na qual há interações repulsivas 1,3-diaxiais entre o grupamento arila do aldeído e o grupo etila, ligado ao átomo de Zn-1. Dessa forma, o grupamento arila ligado ao



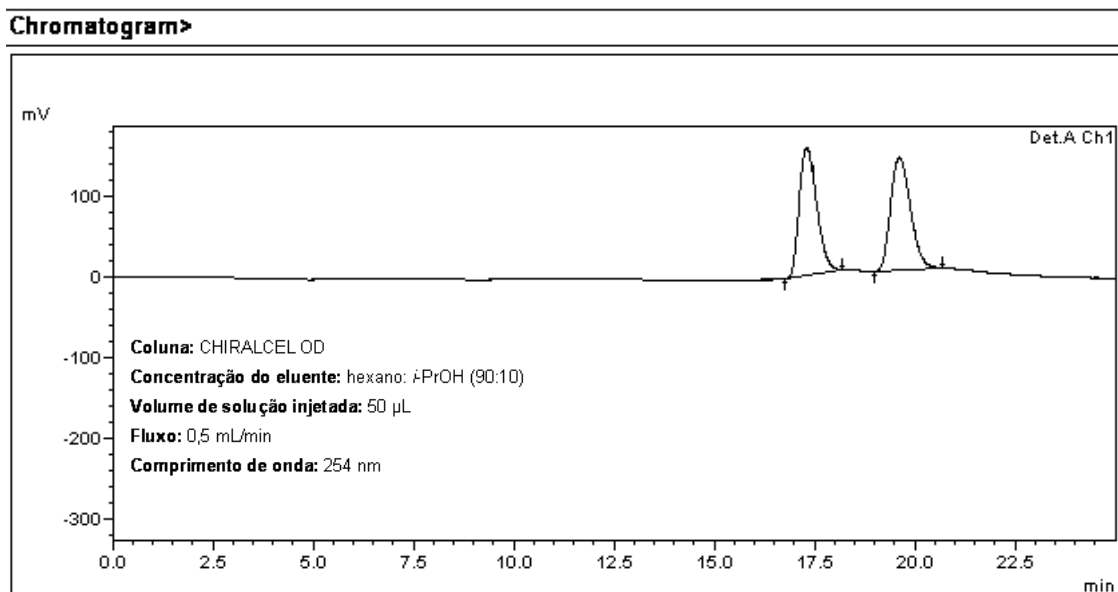
átomo de Zn-2 migraria para o carbono carbonílico formando os álcoois secundários, que de acordo com a estrutura A da Figura 19, levaria a formação preferencial do álcool de configuração S.

Observando-se os dois complexos formadores do produto de arilação representados na Figura 19, podemos destacar a interação estérica entre o grupamento arila do aldeído com a etila do átomo de zinco (Zn-1) e ainda com o grupamento tritila ligado ao nitrogênio na estrutura B. Como consequência, o ataque nucleofílico ocorre, preferencialmente, na face *si* do aldeído. Assim, pode se concluir que o complexo que leva ao isômero (S) (Estrutura A) deve possuir menor energia e por isso favorecido. De fato, observou-se experimentalmente a formação preferencial do enantiômero (S).

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos. Utilizando-se a técnica de CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD<sup>®</sup>, CHIRALCEL OD-H<sup>®</sup> e CHIRALPAK AD-H<sup>®</sup>, empregando como fase móvel uma mistura de hexano:iso-propanol e um detector de UV visível com um comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 20, observa-se o cromatograma do produto de arilação obtido na reação de adição assimétrica de grupamentos arila a aldeídos na presença do ligante **4a**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na Figura 21.

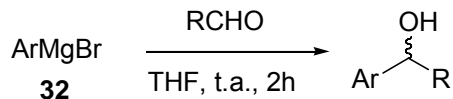


**Figura 20:** Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante **4a**.



**Figura 21:** Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Estes padrões foram preparados via adição de brometos de arilmagnésio aos aldeídos correspondentes, conforme Esquema 27.



**Esquema 27:** Reação de preparação dos padrões racêmicos.

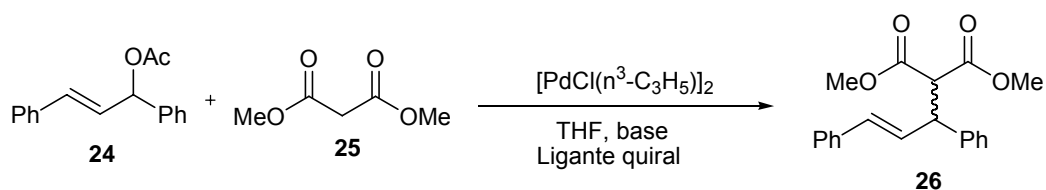
## 2.2.2 - REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA CATALISADA POR PALÁDIO

Reações de substituição alílica catalisadas por paládio são conhecidas como eficientes ferramentas sintéticas na construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo de maneira enantiosseletiva.<sup>54</sup>

Baseando-se na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílicas enantiosseletivas,<sup>9</sup> decidiu-se

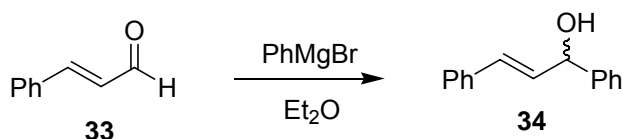
<sup>54</sup> a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. b) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513. c) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. d) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195. f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203. e) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. f) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

testar o potencial catalítico e de indução assimétrica dos aminofosfinitos quirais neste tipo de reação (Esquema 28).



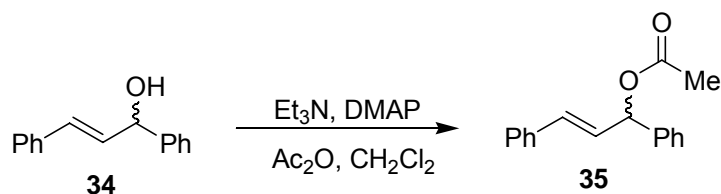
**Esquema 28:** Reação geral de arilação assimétrica.

Primeiramente, promoveu-se a reação do cinamaldeído **33** com brometo de fenil magnésio, utilizando-se éter etílico como solvente, levando-se à formação do álcool alílico 1,3- difenil-2-propenol **34** (Esquema 29). Purificou-se o álcool desejado por recristalização, utilizando acetato/hexano (1:5) como solventes. O álcool alílico racêmico **34** foi obtido, na forma de cristais amarelo claro, com 78% de rendimento.



**Esquema 29:** Reação de Grignard para obtenção do álcool alílico **34**.

No passo seguinte (Esquema 30), reagiu-se o composto **34** com trietilamina e DMAP em  $CH_2Cl_2$ . A mistura resultante foi tratada com solução de anidrido acético em  $CH_2Cl_2$ . O produto bruto foi purificado por destilação horizontal. O acetato alílico racêmico **35** foi obtido com 82% de rendimento.



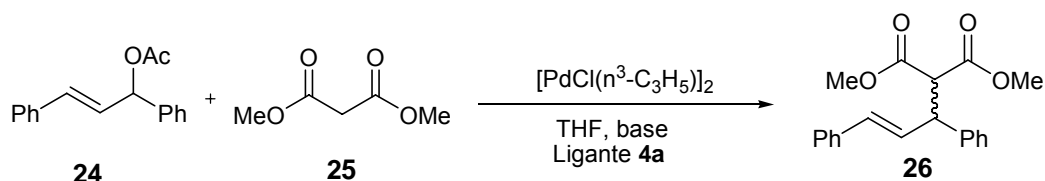
**Esquema 30:** Última etapa da síntese do acetato alílico racêmico.

Os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos alílicos sintetizados encontram-se na seção experimental.

Inicialmente, determinaram-se as condições ideais para a realização da reação de substituição alílica. Elegeu-se o ligante **4a** para os testes iniciais devido ao seu impedimento estérico ser intermediário em relação aos demais e pela sua facilidade de síntese. Na Tabela 6 são mostrados os resultados obtidos quando se realizou a reação de substituição alílica com diferentes bases, em presença do ligante **4a**.

Primeiramente, a reação foi realizada a  $25^\circ\text{C}$ , empregando-se NaH como base e utilizando-se 10 mol% do ligante **4a**. Obteve-se o acetato alílico **26** com 46 % de rendimento, porém tal composto foi obtido somente na sua forma racêmica (Entrada 1). Entretanto, com a utilização de BSA como base, o acetato alílico desejado foi obtido, com rendimento de 54%, porém, sem indução de assimetria (Entrada 2). Dessa forma, utilizou-se 20 mol% do ligante quiral **4a**, porém novamente obteve-se apenas o acetato alílico **26** na sua forma racêmica (Entrada 3). Com intuito de obter o composto **26** seletivamente, a reação foi realizada a  $0^\circ\text{C}$ , porém, novamente, obteve-se o composto desejado na sua forma racêmica.

**Tabela 6:** Reação de substituição alílica catalisada pelo aminofosfinito **4a** (10 mol%), utilizando-se diferentes bases.



Entrada	Base	Ligante (mol%)	T ( $^\circ\text{C}$ )	Rend. (%)	ee (%)
1	NaH	10	25	46	---
2	BSA	10	25	54	---
3	BSA	20	25	58	---
4	BSA	10	0	61	---

Em virtude do baixo rendimento e da não indução de assimetria por parte do ligante **4a**, a reação de substituição alílica não foi estendida para os demais ligantes quirais desta geração.

---

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

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

O aminofosfinito **4a** mostrou ser um excelente catalisador para a reação de arilação de aldeídos via ácidos borônicos, fornecendo os respectivos diarilcarbinóis em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos. A estratégia utilizada é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos com um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído.

O aminofosfinito **4a**, desta primeira geração de catalisadores, não foi eficiente como ligante frente às reações de alquilação enantiosseletiva em acetatos alílicos. Contudo, devido ao caráter modular desta nova classe de ligantes, acredita-se que para futuras gerações de catalisadores, será possível obtermos sucesso neste tipo de reação.

Cabe salientar que este foi o primeiro trabalho realizado pelo nosso grupo, no qual se utilizou aminofosfinitos como catalisadores. Portanto, acredita-se que novos trabalhos serão realizados, com a utilização de novas gerações derivadas destes catalisadores e ainda outros fosfinitos de estrutura similar.

---

**Capítulo 3**  
Parte Experimental

---

### 3.1 - MATERIAIS E MÉTODOS

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

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 e RMN  $^{31}\text{P}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX que opera na frequência de 200 MHz e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM) e Varian VXR que opera na frequência de 300 MHz para  $^1\text{H}$  no Instituto de Química da UFRGS – Porto Alegre. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  e DMSO  $d_6$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, sept = septeto, m = multipletto) o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

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

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

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

Até o presente momento possuímos somente a análise de espectroscopia de massa do ligante **4a**, essa análise foi realizada em um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha). No entanto, a análise dos demais ligantes está sendo realizada no Instituto de Química da UFRGS – Porto Alegre.



### 3.1.4 - Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas foram utilizados:

- Rota - evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4 43 m<sup>3</sup>/ h.

### 3.1.5 - Destilador Horizontal.

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

### 3.1.6 – Polarímetro.

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

### 3.1.7 - Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados conforme técnicas usuais.<sup>55</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

---

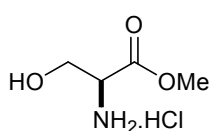
<sup>55</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

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

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

## 3.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

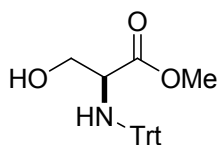
### 3.2.1 -- Cloridrato do éster metílico da L-serina.



Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (7,5 mL, 100 mmol). Em seguida, adicionou-se a L-serina (10,5 g, 100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, deixou-se a mistura em repouso por 8 h, evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico, lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

Rendimento 83 %;  $[\alpha]_D^{20} = + 3,4$  ( $c=4$ , CH<sub>3</sub>OH); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta = 8,56$  (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 4,06 (t,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 3,82 (s l, 2H); 3,73 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 168,36$ ; 59,34; 54,30; 52,63.

### 3.2.2 – Propanoato de (S)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino) 1.

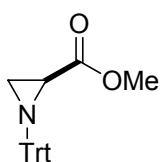


Em balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionou-se cloridrato do éster metílico da L-serina (7,79 g 50 mmol) diclorometano (150 mL) e trietilamina (13,90 mL 100 mmol) à temperatura ambiente. Após a completa dissolução dos reagentes resfriou-se a solução a 0°C e então adicionou-se em pequenas porções por 10 minutos o cloreto de tritila (13,96 g 50 mmol). A suspensão resultante foi aquecida à temperatura ambiente agitada por 21 h e então lavada com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 30 mL) e água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna

cromatográfica em gel de sílica eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 98 %; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,50 – 7,45 (m, 6H); 7,29 – 7,15 (m, 9H); 3,75 – 3,66 (m, 1H); 3,60 – 3,59 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,97 (s, 1H); 2,34 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 173,92; 145,61; 128,74; 127,89; 126,58; 70,97; 64,93; 57,84; 51,90.

### 3.2.3 – (S)-metil 1-tritilaziridina-2-carboxilato 2.



Em balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionou-se lentamente por 10 minutos trietilamina (9,7 mL, 70 mmol) a uma solução em agitação do respectivo éster *N*-tritil metílico **1** (31,80 mmol) em THF (85 mL) a 0°C. Após a 0°C adicionou-se gota a gota por 2 minutos cloreto de mesila (2,5 mL, 32 mmol) e assim deixou-se a mistura resultante em agitação por mais 30 minutos nesta temperatura e em seguida sob refluxo por 48 h. Após o tempo reacional removeu-se o solvente a vácuo dissolveu-se o resíduo com acetato de etila (60 mL) e lavou-se a mistura resultante com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 20 mL) seguido de solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL). A solução orgânica resultante foi seca com  $\text{MgSO}_4$  filtrada e evaporada sob vácuo para levar à aziridina **2** correspondente que foi utilizada sem posterior purificação.

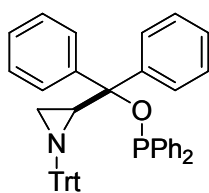
Rendimento: 98 %;  $[\alpha]_D^{20}$  = - 87 ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,49 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 6H); 7,31 - 7,17 (m, 9H); 3,75 (s, 3H); 2,25 (dd,  $J$  = 2,4 e 1,6 Hz, 1H); 1,89 (dd,  $J$  = 6,0 e 2,8 Hz, 1H); 1,41 (dd,  $J$  = 6,4 e 1,6 Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 171,90; 143,62; 129,33; 127,64; 126,93; 74,42; 52,05; 31,72; 28,66.

### 3.2.4 – Procedimento geral para a síntese dos *N*-tritil aziridino metanóis 3a – g.

Em balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF seco (10 mL) e o correspondente éster aziridínico **3** desejado (5 mmol). Após, adicionou-se, lentamente, uma solução contendo o reagente de Grignard, previamente preparado em outro balão, a partir do brometo desejado (25 mmol),  $\text{Mg}^0$  (0,599g, 25 mmol) e THF seco (10

mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se à reação, solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10:), na presença de uma gota de  $\text{Et}_3\text{N}$ .

### 3.2.5 - (S)-2-((difenilfosfinoxi)difenilmetil)-1-tritilaziridina 4a:

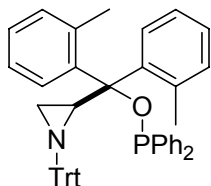


Em um tubo de Schlenk, sob argônio e munido de agitação magnética, adicionou-se o *N*-tritil aziridino metanol **3a** (0,234 g, 10 mmol) e DMAP em quantidade catalítica (0,012g), em tolueno seco (3 mL). Após adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,08 mL, 0,6 mmol) e em seguida  $\text{PPh}_2\text{Cl}$  (0,1 mL, 0,55 mmol). A reação foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 24h. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) e filtrou-se em alumina, sob argônio. Posteriormente, removeu-se o solvente sob vácuo. O fosfinito **4a** foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento: 85%,  $[\alpha] = -10^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); p.f. 78,1-80,0; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,44$ - $7,10$  (m, 35H); 2,36 (dd, 1H,  $J^1 = 6,0$  Hz;  $J^2 = 3,2$  Hz); 2,08 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz); 1,34 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147,02$ ; 144,08; 143,90; 142,33; 141,39; 137,46; 134,51; 134,10; 132,26; 131,53; 131,32; 131,15; 130,29; 129,88; 129,44; 128,82; 128,59; 128,44; 128,30; 128,13; 127,95; 127,12; 126,76; 126,27; 88,74 ( $J = 8,78$  Hz); 75,08; 42,00 ( $J = 3,66$  Hz); 24,46. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26,66$ . Espectrometria de massas: Fórmula molecular –  $\text{C}_{46}\text{H}_{39}\text{NOP} + \text{H}^+$  Calculada: 652,27693; Encontrada: 652,27727.

**3.2.6 – (S)-2-((difenilfosfinoxi)di-toluilmetil)-1-tritilaziridina 4b:**

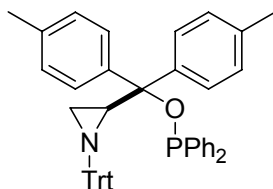
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*-tritil aziridino metanol **3b**.



Rendimento: 71% [ $\alpha$ ] =  $-3^\circ$  ( $c = 1$  CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (200 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,63-6,72 (m, 33H); 2,24 (dd, 1H,  $J^1 = 6,4$  Hz;  $J^2 = 3,2$  Hz); 2,11 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz); 1,77 (s 3H); 1,67 (s 3H); 1,41 (d, 1H,  $J = 6,4$  Hz). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145,66; 145,66; 143,47; 143,02; 141,92; 135,80; 135,22; 131,57; 131,28; 130,74; 130,66; 130,54; 129,05; 128,87; 128,75; 128,49; 128,24; 127,72; 127,59; 127,46; 127,20; 126,71; 126,51; 126,47; 125,90; 124,74; 124,29; 88,15 ( $J = 8,02$  Hz); 74,30; 41,42; 23,52; 21,31; 18,56. RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24,11.

**3.2.7 - (S)-2-((difenilfosfinoxi)di-*p*-toluilmetil)-1-tritilaziridina 4c:**

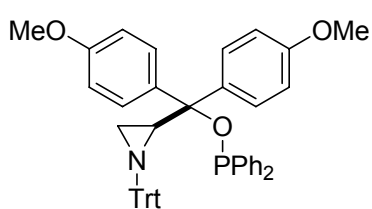
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*- tritil aziridino metanol **3c**.



Rendimento: 75% [ $\alpha$ ] =  $-109^\circ$  ( $c = 1$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,47-7,13 (m, 29H); 6,99 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz); 6,96 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz); 3,76 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,32 (dd, 1H,  $J^1 = 6,0$  Hz;  $J^2 = 3,6$ Hz); 2,11 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz); 1,32 (d, 1H, 6,0 Hz). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143,80; 143,42; 142,47; 137,32; 136,01; 135,72; 132,29; 131,82; 131,35; 131,04; 130,70; 129,86; 129,47; 129,14; 128,96; 128,50; 128,13; 127,97; 127,81; 127,61; 127,07; 126,35; 125,63;  $\delta = 88,27$  ( $J = 8,84$  Hz); 74,41; 42,08 ( $J = 2,21$  Hz); 25,28; 20,77; 20,65. RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25,16.

**3.2.8 - (S)-2-((difenilfosfinoxi)bis(4-metoxifenil)-1-tritilaziridina 4d:**

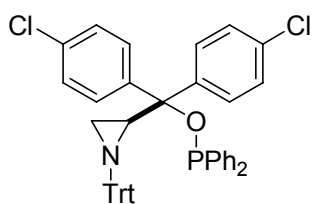
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*-tritil aziridino metanol **3d**.



Rendimento: 73%  $[\alpha] = -25^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,329-7,151$  (m, 33H); 6,72 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 6,69 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 3,76 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,26 (dd, 1H,  $J^1 = 6,0$  Hz;  $J^2 = 3,6$  Hz); 2,11 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz); 1,32 (d, 1H, 6,0 Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147,08$ ; 145,11; 143,65; 143,43; 143,26; 134,18; 133,87; 133,62; 132,75; 131,49; 130,50; 129,34; 129,26; 129,03; 128,39; 128,26; 127,81; 127,60; 127,46; 127,33; 127,15; 126,86; 126,44; 87,98 ( $J = 8,05$  Hz); 74,58; 65,31; 41,86 ( $J = 2,93$  Hz); 23,93. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29,62$ .

### 3.2.9 - (S)-2-(bis(4-clorofenil)(difenilfosfinoxi)metil)-1-tritilaziridina 4e:

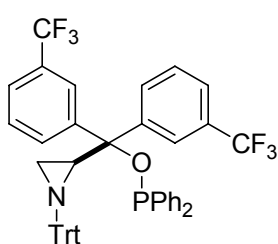
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*- tritil aziridino metanol **3e**.



Rendimento: 87%  $[\alpha] = -81^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,33-7,11$  (m, 33H); (dd, 1H,  $J^1 = 6,4$  Hz;  $J^2 = 3,2$  Hz); 2,03 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz); 1,31 (d, 1H,  $J = 6,4$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 143,83; 143,33; 143,15; 143,03; 142,69; 142,54; 141,80; 133,42; 130,38; 133,35; 130,27; 130,14; 129,85; 129,28; 128,95; 128,69; 128,25; 128,14; 128,04; 127,93; 127,75; 127,46; 127,22; 99,85; 84,24 ( $J = 12,44$  Hz); 75,03; 42,41 ( $J = 5,12$  Hz); 23,37. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21,79$ .

### 3.2.10 - (S)-2-((difenilfosfinoxi)bis(3-trifluormetil)fenil)metil)-1-tritilaziridina 4f:

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*- tritil aziridino metanol **3f**.

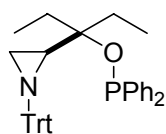


Rendimento: 90%  $[\alpha] = -35^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); óleo amarelado; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,82-7,08$  (m, 33H); 2,35 (dd, 1H,  $J^1 = 6,0$  Hz;  $J^2 = 3,0$  Hz); 2,08 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 1,37 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147,00$ ; 143,55; 142,56; 142,50; 141,88; 141,84; 132,53; 131,73; 131,58; 131,56; 131,45; 131,22; 131,07; 131,01;

130,94; 130,88; 129,84; 129,84; 129,42; 129,29; 129,03; 129,03; 128,51; 128,33; 128,21; 128,14; 128,04; 127,89; 127,72; 127,37; 127,02; 126,62; 125,56; 125,27; 124,77; 87,74 ( $J = 8,84$  Hz); 74,77; 41,40 ( $J = 3,31$  Hz); 25,28. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29,16$ .

### 3.2.11 - (S)-2-(3-(difenilfosfinoxi)pentan-3-il)-1-tritilaziridina 4g:

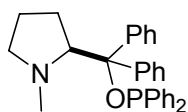
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o *N*- tritil aziridino metanol **3g**.



Rendimento: 68%  $[\alpha] = -9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); óleo incolor; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,75-7,16$  (m, 25H); 2,8 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz); 1,95-1,68 (m, 5H); 1,45 (dd, 1H,  $J^1 = 5,8$  Hz;  $J^2 = 2,6$  Hz); 1,84-1,79 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143,90$ ; 131,41; 131,27; 131,20; 131,11; 130,98; 130,82; 130,69; 130,45; 129,25; 128,73; 128,55; 128,06; 127,79; 127,58; 127,08; 126,35; 89,94 (d,  $J = 9,94$  Hz); 74,36; 38,83 (d,  $J = 4,42$  Hz); 29,15; 25,43; 24,71; 8,52; 7,93. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,49$ .

### 3.2.12 - (S)-2-((difenilfosfinoxi)difenilmetil)-1-metilpirrolidina 6a:

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.5 empregando-se, porém o (S)-1-metilpirrolidin-2-il difenilmetanol **5a**.

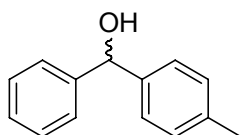


Rendimento: 70%  $[\alpha] = +27^\circ$  ( $c = 1$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); óleo incolor ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,55-7,17$  (m 20H); 3,83 (m, 1H  $J = 12$  Hz); 3,76-3,73 (m 1H); 1,45 (dd 1H  $J^1 = 5,8$  Hz;  $J^2 = 2,8$  Hz); 1,84-1,79 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146,03$ ; 143,90; 141,41; 140,13; 131,11; 130,98; 130,69; 130,45; 129,25; 128,73; 128,55; 128,48; 128,34; 128,06; 127,79; 127,46; 127,08; 126,35; 87,32 (d,  $J = 9,94$  Hz); 71,36; (d,  $J = 7,32$  Hz); 65,69; 48,51; 29,84; 25,47.

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

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

Rendimento: Quantitativo

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

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

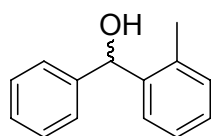
Rendimento: 97% RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,31-7,08 (m, 9H); 5,68 (s, 1H); 2,55 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 143,89; 140,89; 137,09; 129,06; 128,32; 127,30; 126,46; 126,39; 75,90; 21,02.

HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min, (R): 19,1 min, (S): 21,1 min.



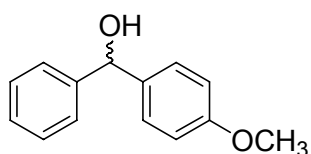
**3.2.15 - (±)- (2-metilfenil)fenilmetanol:**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *o*-tolualdeído.



Rendimento: 93% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,48-7,12 (m, 9H); 5,94 (s, 1H); 2,26 (s, 1H); 2,21 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 142,87; 141,42; 135,33; 130,49; 128,40; 127,46; 127,05; 126,28; 126,06; 73,31; 19,30.

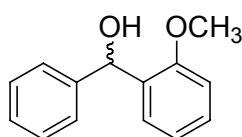
HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 95/5, 1 mL/min, (*R*): 43,9 min, (*S*): 56,5 min.

**3.2.16 - (±)- (4-metóxfenil)fenilmetanol:**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *p*-anisaldeído.

Rendimento: 94% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,35-7,23 (m, 7H); 6,84-6,82 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,35 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 159,00; 144,01; 136,18; 128,36; 127,87; 127,34; 126,37; 113,84; 75,73; 55,23.

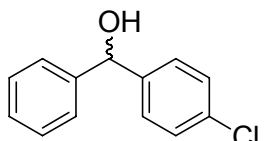
HPLC: Chiralpak AD-H hexano/*i*-PrOH 90/10 1 mL/min (*R*): 24,5 min (*S*): 26,7 min.

**3.2.17 - (±)- (2-metóxfenil)fenilmetanol:**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *o*-anisaldeído.

Rendimento: 92% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,33-7,18 (m, 7H); 6,87-6,79 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,27 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 156,41; 143,23; 131,86; 128,44; 127,93; 127,52; 126,89; 126,37; 120,57; 110,52; 71,65; 55,12.

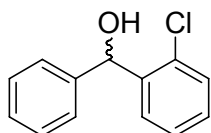
HPLC: Chiralcel OD hexano/*i*-PrOH 98:2 0,5 mL/min (*R*): 76,3 min (*S*): 85,2 min.

**3.2.18 - (±)- (4-clorofenil)fenilmetanol:**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *p*-clorobenzaldeído.

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

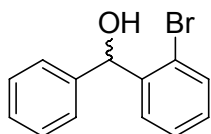
HPLC: Chiralpak AD-H hexane/*i*-PrOH 90:10 1 mL/min (*R*): 13,7 min (*S*):15,2 min.

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

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *o*-clorobenzaldeído.

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

HPLC: Chiralcel OD hexano/*i*-PrOH 90:10 0,5 mL/min (*R*): 15,9 min (*S*): 19,8 min.

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

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.12 empregando-se, porém *o*-bromobenzaldeído.

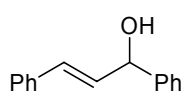
Rendimento: 90% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7,53-7,10 (m, 9H); 6,12 (s, 1H); 2,88 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 142,43; 142,07; 132,72; 132,44; 128,99; 128,95; 128,69; 128,37; 127,65; 126,97; 122,68; 122,38; 74,84. HPLC: Chiralcel OD hexano/*i*-PrOH 90:10 0,8 mL/min (*R*): 11,6 min (*S*): 14,9 min.

**3.2.21 - Procedimento geral para adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeídos:**

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se o ácido borônico (12 mmol) tolueno seco (2 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 36 mmol) respectivamente. Deixou-se agitando por 15 min a 60 °C. Arrefeceu-se a temperatura ambiente adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após resfriou-se o sistema a 0 °C adicionou-se o aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 15 min. Por fim adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

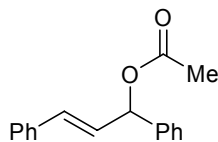
**3.2.22 - Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio:**

Uma solução de [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (10 mg 0,025 mmol 25 mol%) e o ligante quiral (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg 10 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg 20 mmol) e hidreto de sódio (36 mg 15 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se então solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

**3.2.23 - Preparação do (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol 34:**

Em um balão de 3 bocas munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio condensador de refluxo funil de adição adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (3,456 g; 22 mmol) em 10 mL de THF a uma suspensão de magnésio (0,528 g; 22 mmol) em THF (30 mL). Deixou-se reagir à mistura reacional até consumir o magnésio e então se adicionou lentamente o cinamaldeído **14** (2,64 g; 20 mmol) em 20 mL de THF. Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 2 h. Foi então adicionada solução saturada de cloreto de amônio (20 mL) seguida de extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O solvente foi removido sob vácuo obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com AcOEt/Hexano (1:5).

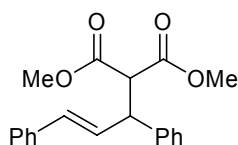
Rendimento: 78%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,58-7,15 (m, 10H); 6,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, J<sup>1</sup> = 16 Hz J<sup>2</sup> = 6,4 Hz, 1H); 5,29 (d, J = 6,32 Hz, 1H); 2,61 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 142,72; 136,45; 131,50; 130,34; 128,55;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

**3.2.24 - Preparação do acetato de (E)-1,3-difenilpropenila 35:**

Em um balão de 2 bocas adicionou-se lentamente a 0 °C uma solução do anidrido acético ( 1,51 mL; 16 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a uma solução do álcool alílico **15** (21 g; 10 mmol) trietilamina (2,8 mL 20 mmol) e DMAP (33 mol%) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas à temperatura ambiente. Após este tempo reacional adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL). Em seguida separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal.

Rendimento: 82%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 6,32 (dd,  $J^1$  = 16,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 169,75; 139,13; 136,02; 132,43; 128,45; 128,40; 128,28; 127,89; 127,38; 126,88; 126,53; 75,96; 21,09.

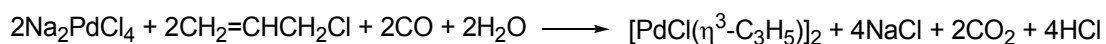
### 3.2.25 - Preparação do +/- (*E*)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila 26:



Uma solução de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (10 mg 0,025 mmol 25 mol%) e 10 mol% do ligante **4a** 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 10 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg 20 mmol) e hidreto de sódio (36 mg 15 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se então solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) e secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,30 – 7,16 (m, 10 H); 6,48 (d,  $J$  = 16,00 Hz, 1H); 6,32 (dd,  $J^1$  = 16,00 Hz,  $J^2$  = 8,00 Hz, 1H); 4,27 (dd,  $J^1$  = 12,00 Hz,  $J^2$  = 8,00 Hz, 1H); 3,95 (d,  $J$  = 10,00 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 168,04; 167,62; 140,08; 136,71; 131,71; 129,03; 128,58; 128,35; 127,75; 127,44; 127,03; 126,25; 57,51; 52,42; 52,25; 49,05.

### 3.2.26 - Preparação do di( $\mu$ -cloro) bis( $\eta^3$ -alil)dipaládio(II) $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$



A um balão de duas bocas munido de um sistema para controle de fluxo de gás adicionou-se 1 g (563 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 (2-25 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  $\text{MgSO}_4$ . 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 subsequenteiramente utilizados. Ponto de fusão: 185 - 187 °C.

Rendimento: quantitativo

---

Referências Bibliográficas

---

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

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

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

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

5. a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111. d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.

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



7. a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, *58*, 10413.
8. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
9. a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331; d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. e) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. f) Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262.
10. Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.
11. a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
12. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
13. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
14. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.
15. a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 913. b) Jin, M. -J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. -H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. c) Wang, M. -C.; Zhang, Q. -J.; Zhao, W. -X.; Wang, X. -D.; Ding, X.; Jing, T. -T.; Song, M. -P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. d) Wang, M. Wang, X. -D.; Ding, X.; Liu, Z. -K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559.
16. a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5. d) Pu, L.; Yu, H. -B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
17. a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.

18. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
19. a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940; b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.
20. a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
21. Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
22. a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
23. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
24. a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997. b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361.
25. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.
26. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.
27. Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407.
28. Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.
29. Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.
30. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
31. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.
32. Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.
33. Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.
34. Ferrocenil oxazolina **12** polímero suportado também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.
35. Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.

36. Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.
37. Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.
38. Prietro, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955.
39. Forrat, V. J.; Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *20*, 3341.
40. a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.
41. Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.
42. a) Pregosin, P. S. *Chem. Commun.* **2008**, 1277. b) Xie, J. -H. Zhou, Q. -L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581. c) Garagorri, D. B.; Kirchner, K. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 201.
43. a) Arai, T.; Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 3809. b) Chan, A., S. C.; Hu, W.; Pai, C. -C.; Lau, C. -P *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570. c) Rajanbabu, T., V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 6012. d) Devocelle, M.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Synlett* **1997**, 1306. e) Iuliano, A.; Facchetti, S.; Funaioli, T. *Chem. Commun.* **2009**, 457.
44. a) Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5209. b) Bergamini, P.; Bertolasi, V.; Milani, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1277. c) Marinho, V. R.; Rodrigues, A. I.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 454. d) Zhang, A.; Feng, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3123. e) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228.
45. a) Anthony, K.; Braunstein, P. *Organometallics.* **2008**, *27*, 88. b) Malinoski, J. M.; Brookhart, M. *Organometallics.* **2003**, *22*, 5324.
46. a) Johnson, T. H.; Rangarajan, G. *J. Org. Chem. Soc.* **1980**, *45*, 62. b) Johnson, T. H.; Pretzer, D. K.; Chaffin, V. J. K.; Rangarajan, G. *J. Org. Chem. Soc.* **1979**, *44*, 1878. c) Cesarotti, E.; Chiesa, A.; D'Alfonso, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2995.

47. Chen, G.; Li, X.; Zhang, H.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 809.

48. a) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653. b) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374. c) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 425. d) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197. e) Zhang, A.; Feng, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3123. f) Gong, L.; Chen, G.; Mi, A.; Jiang, Y.; M. C. K.; Fu, F.; Cui, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4297.

49. a) Wilems, J. G. H. M.; Hermis, C.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *22*, 3351. b) Willems, J. G. H.; Hermis, M. C.; Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijis, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 963.

50. a) Li, S. J.; Jiang Y. Z.; Mi, A. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1467; b) Mi, A. Q.; Lou, R. L.; Jiang Y. Z.; Deng J. G.; Qin, Y.; Fu, F. M.; Li, Z.; Hu, W. H.; Chan, A. S. C. *Synlett* **1998**, 847; c) Zhang, X. M.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369.

51. Kostas, I. D. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, *355*, 424.

52. Para uma excelente discussão sobre a reação de troca B–Zn, veja: a) Srebnik, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449; b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170; c) Oppolzer W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593; d) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229; e) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414. f) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119.

53. a) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. b) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998. c) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4142. d) Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin, M.; Wang, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, *18*, 734. e) Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432. f) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. g) Ji, J. –X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. –L.; Yip, C. –W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J.*

*Org. Chem.* **2005**, 70, 1093. h) Wang, M. –C.; Wang, X. –D; Ding, X.; Liu, Z. –K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2559.

54. a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. b) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513. c) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. d) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195. f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. e) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. f) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813.

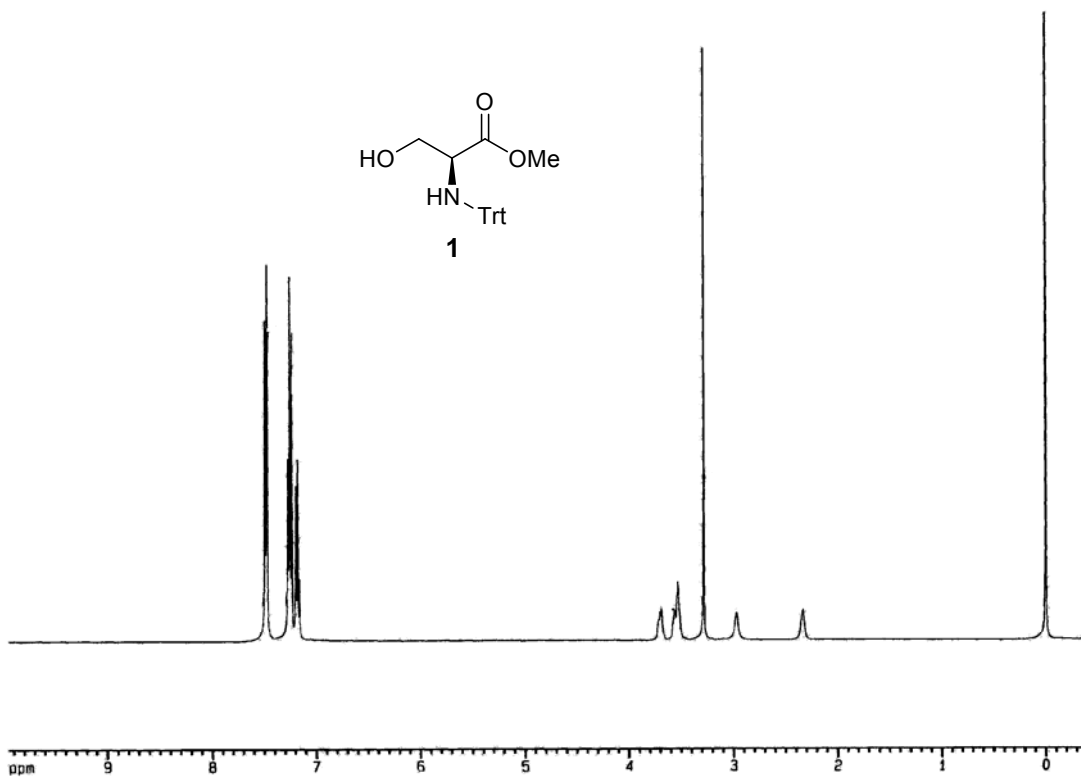
55. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, **1996**.

---

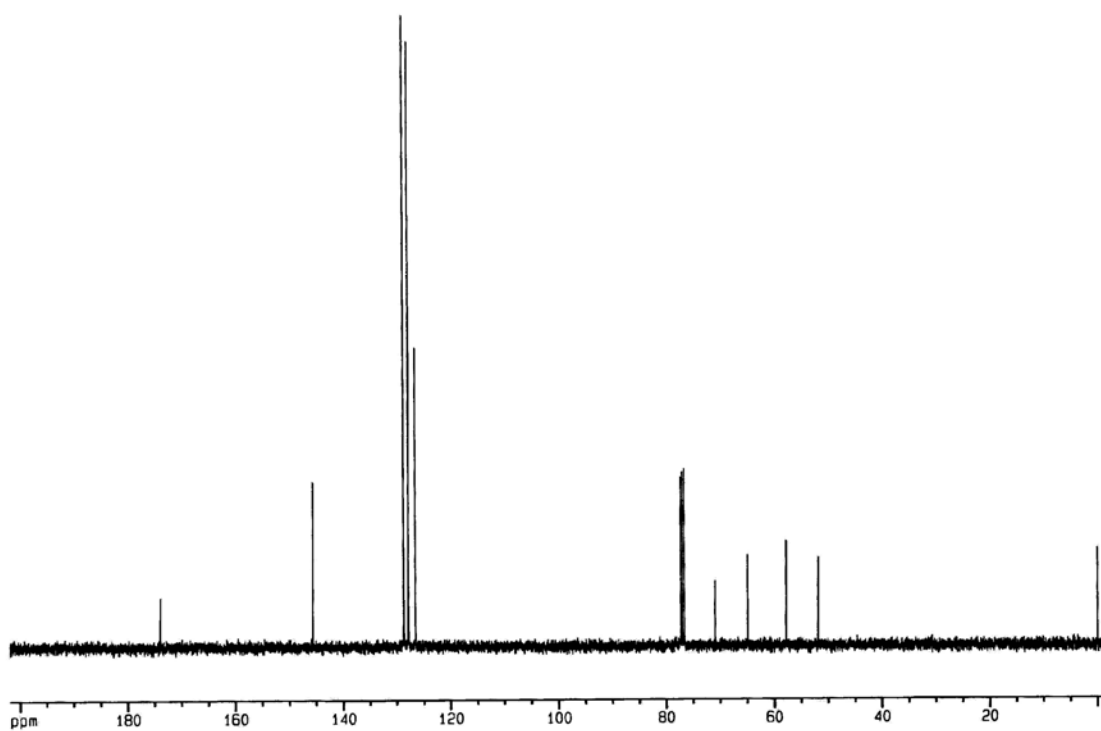
**Capítulo 4**

Espectros Seleccionados

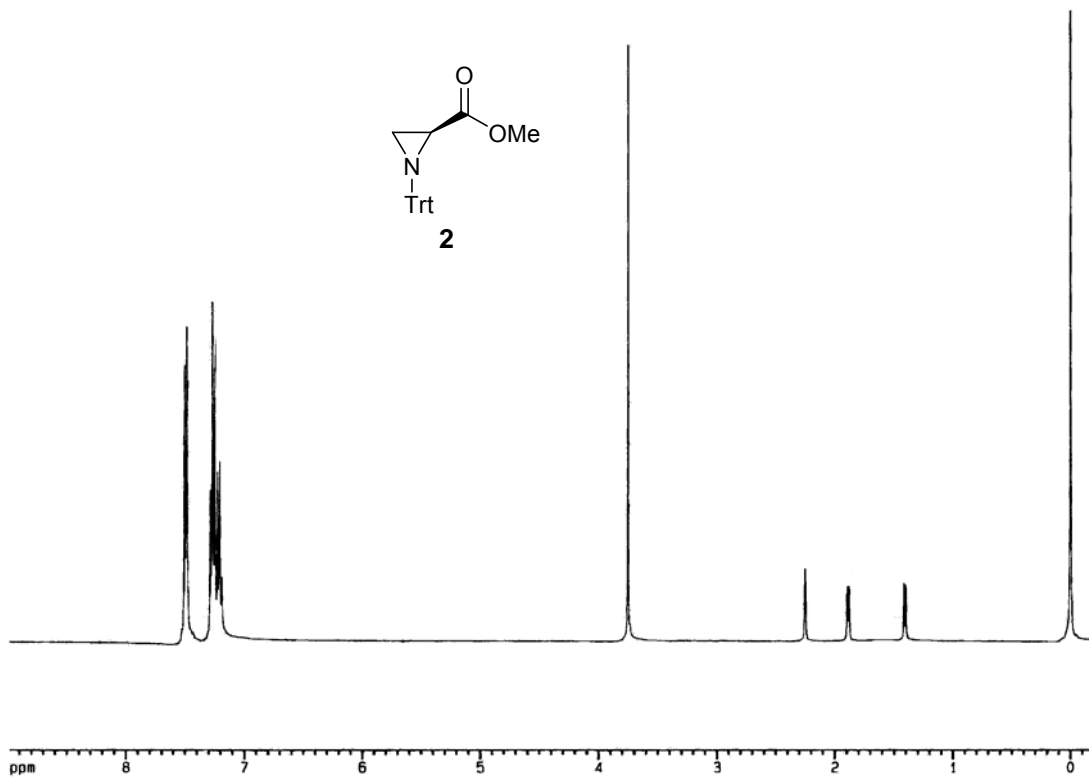
---



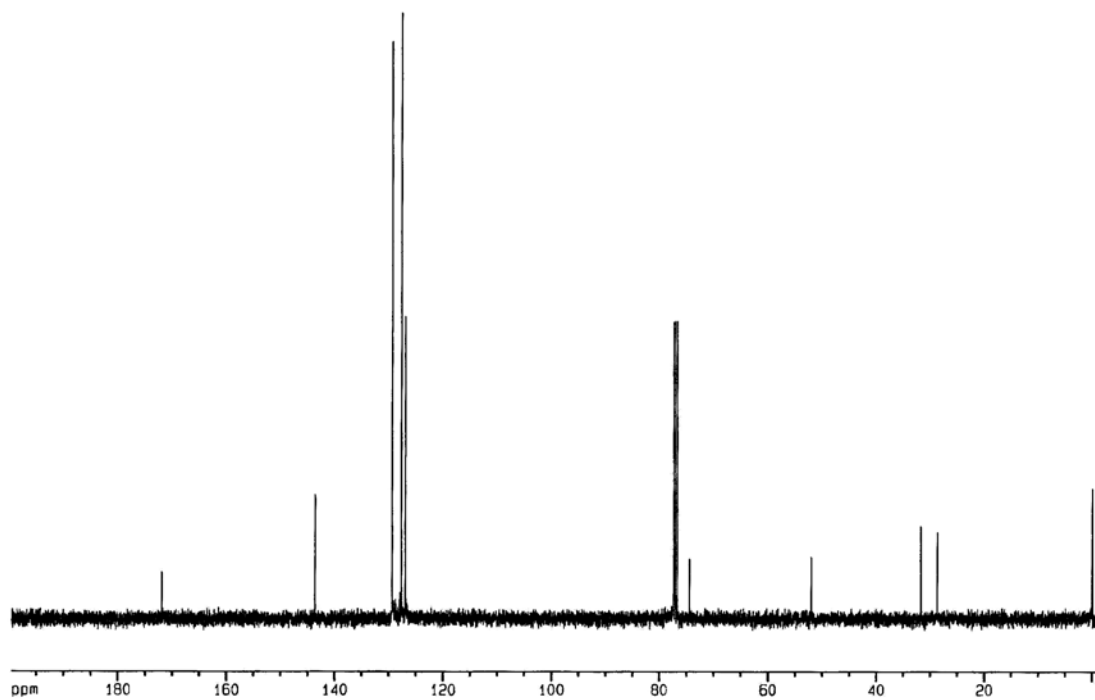
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 1 em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C desacoplado do composto 1 em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

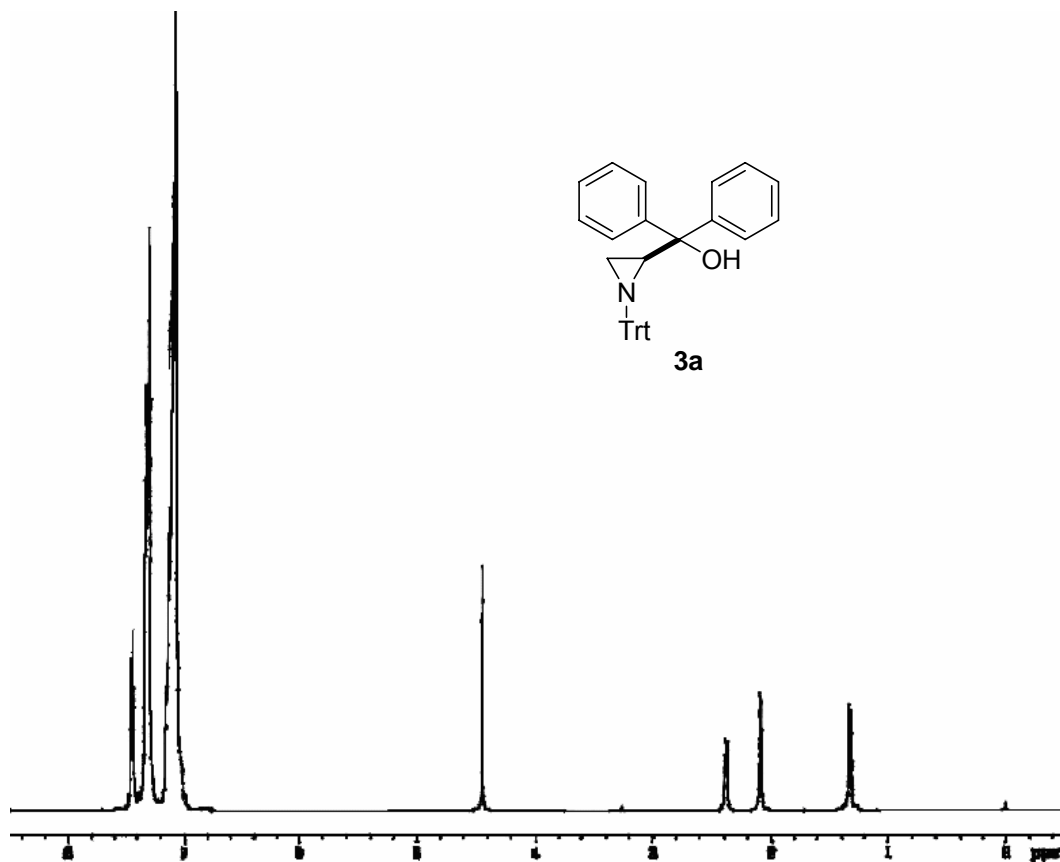


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

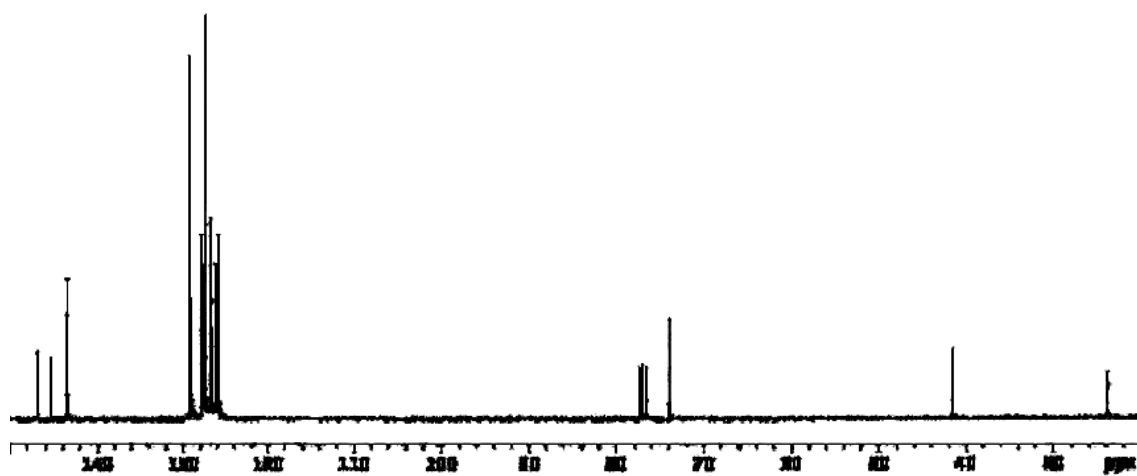


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **2** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

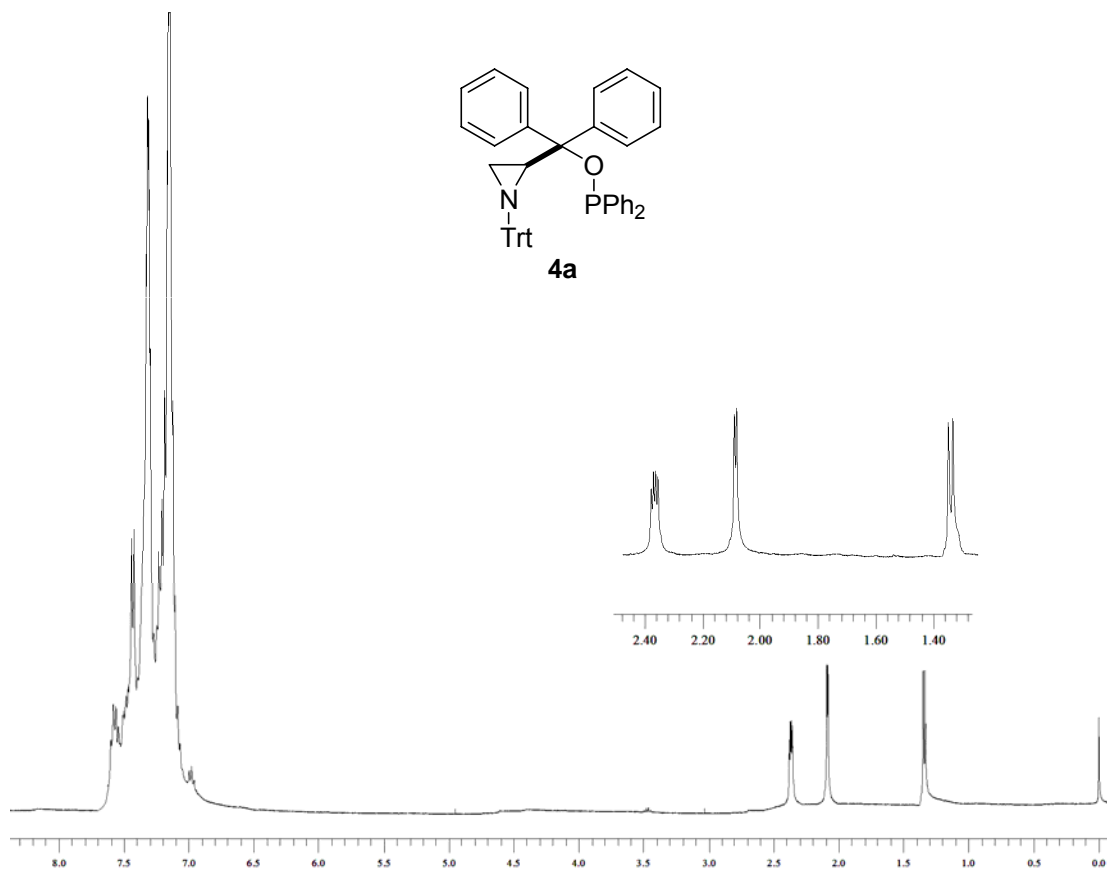




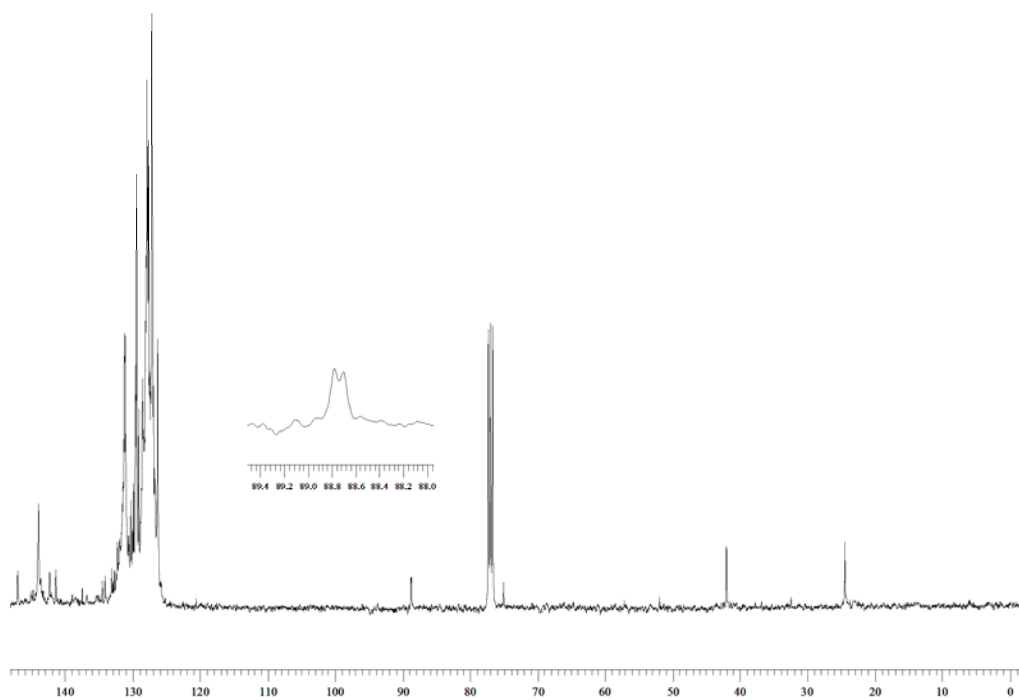
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



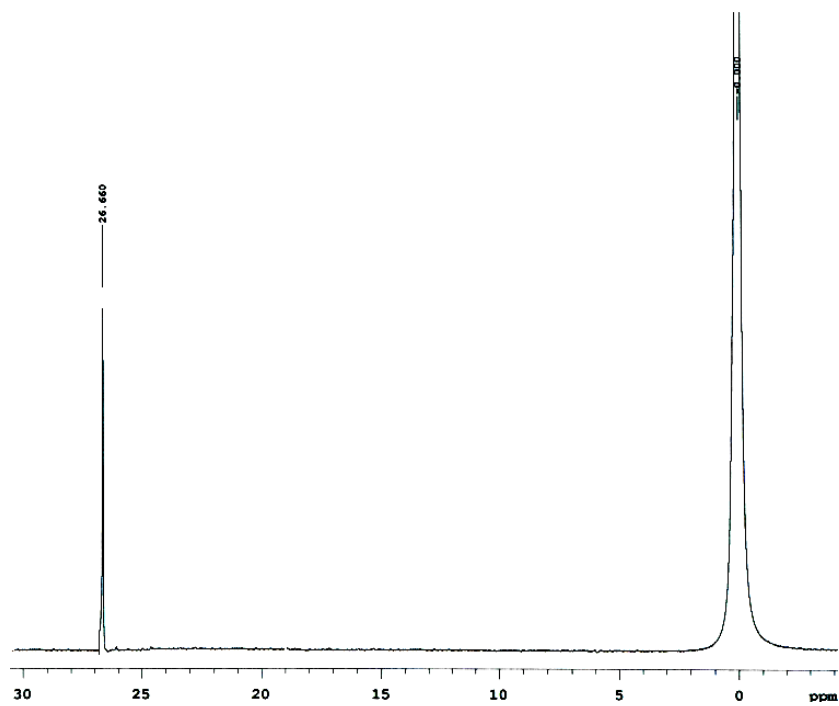
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



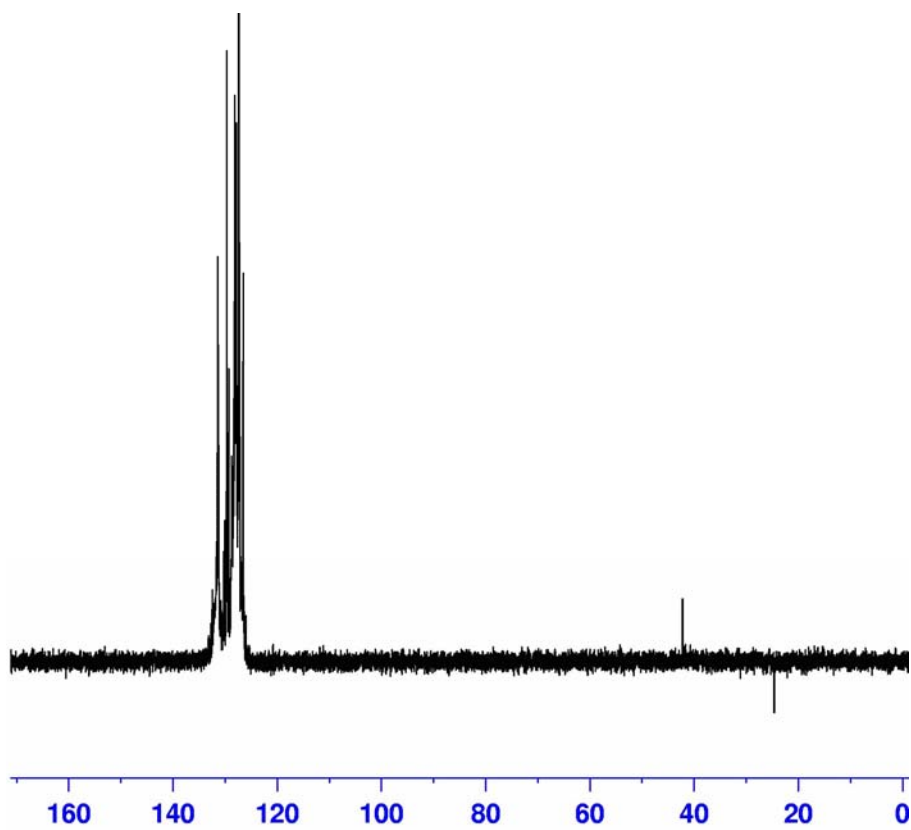
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



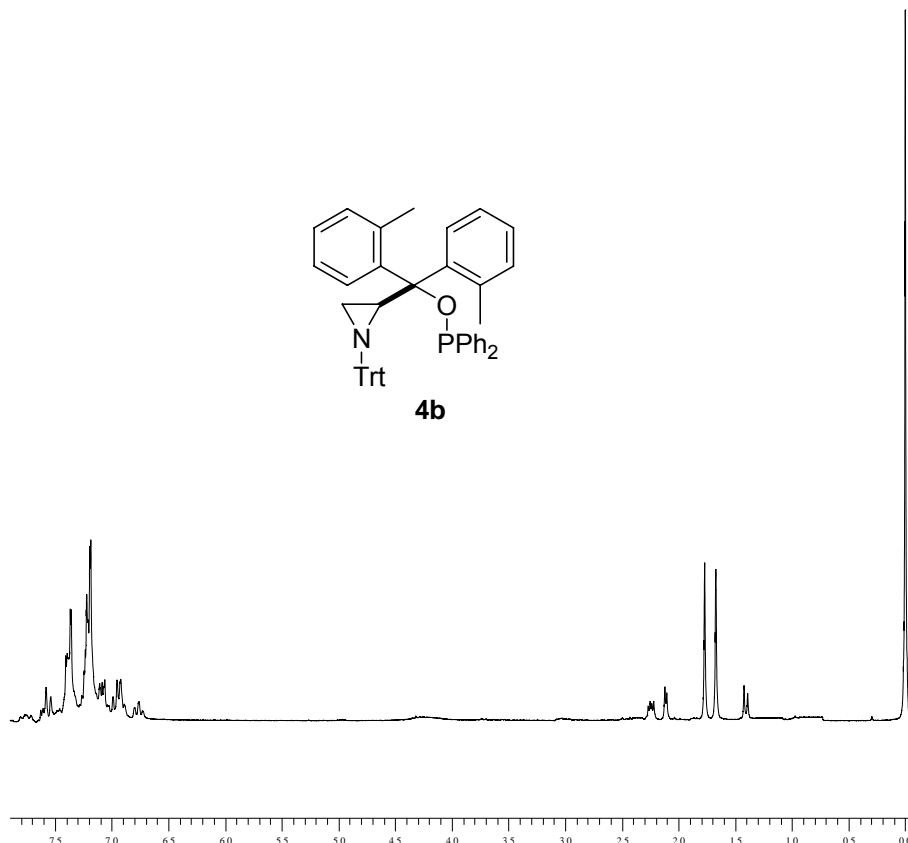
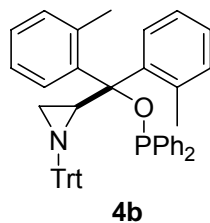
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



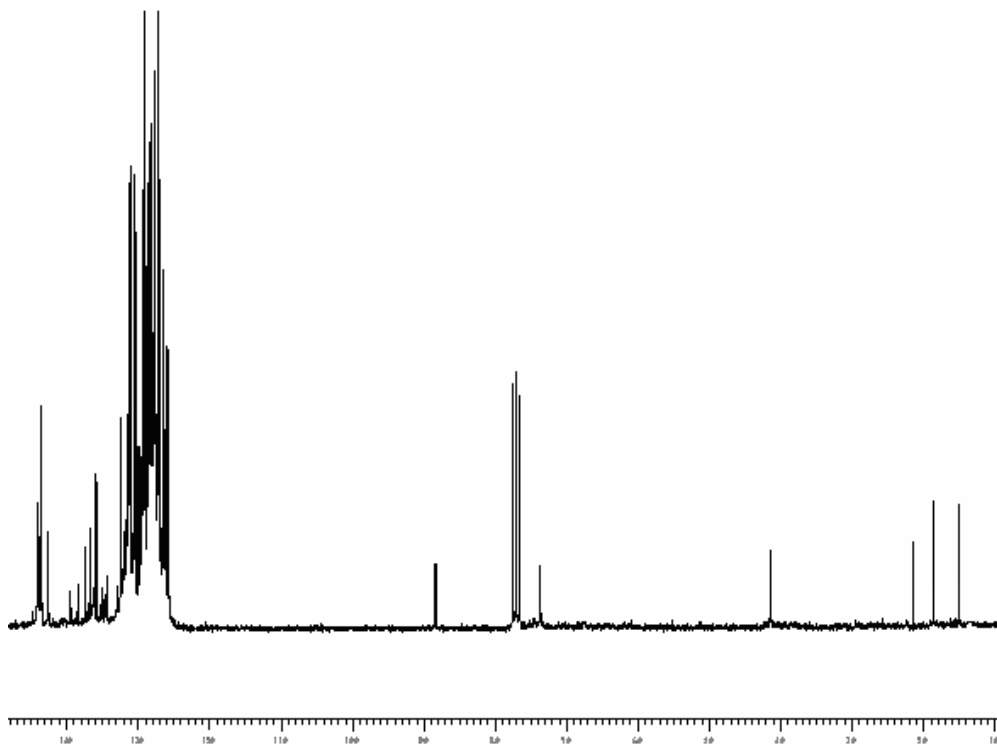
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



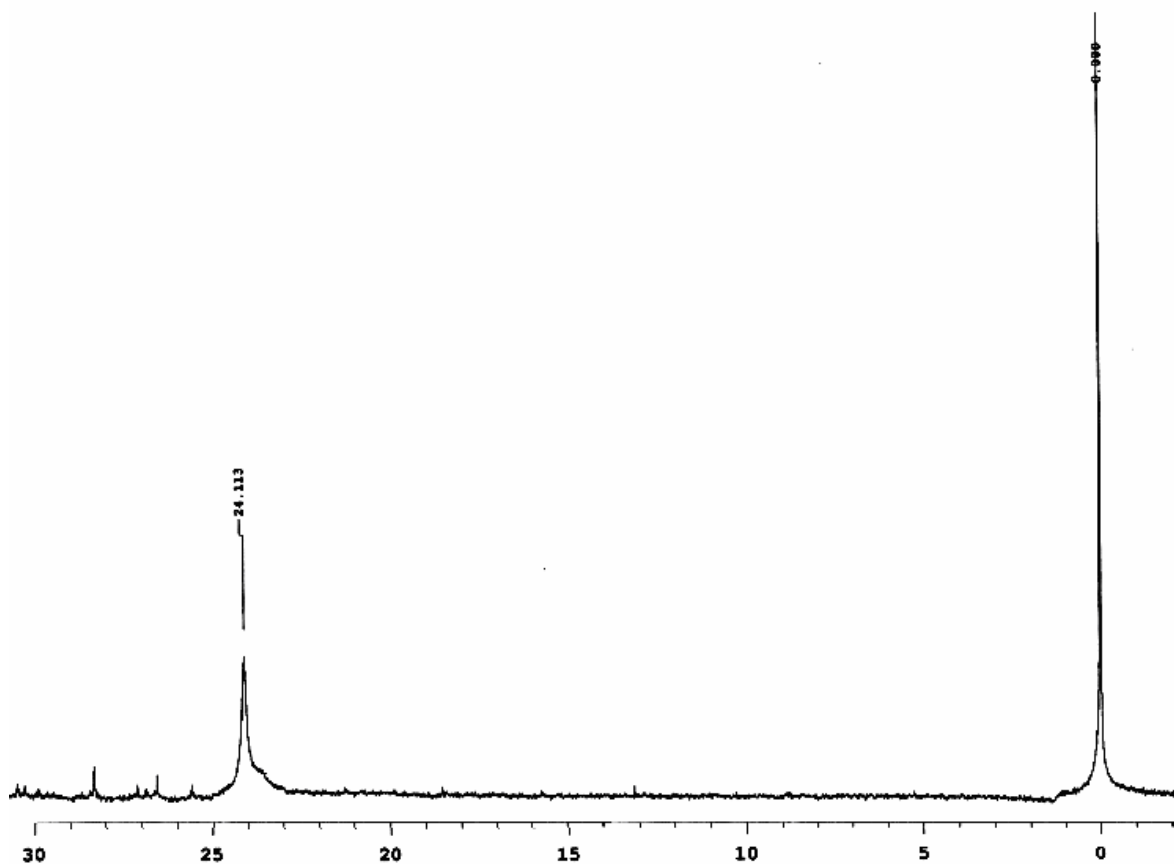
Espectro de RMN DEPT 135 do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



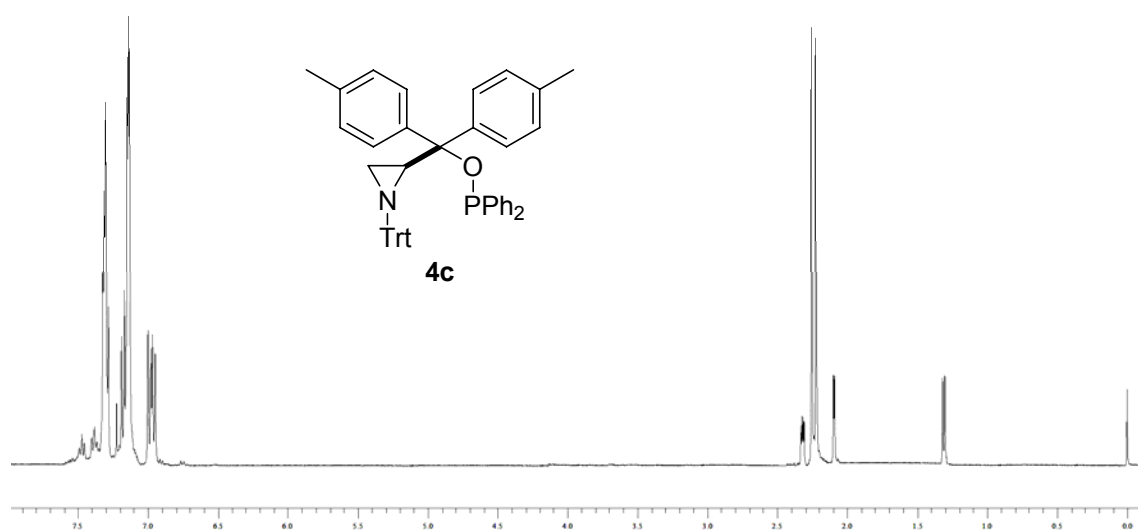
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



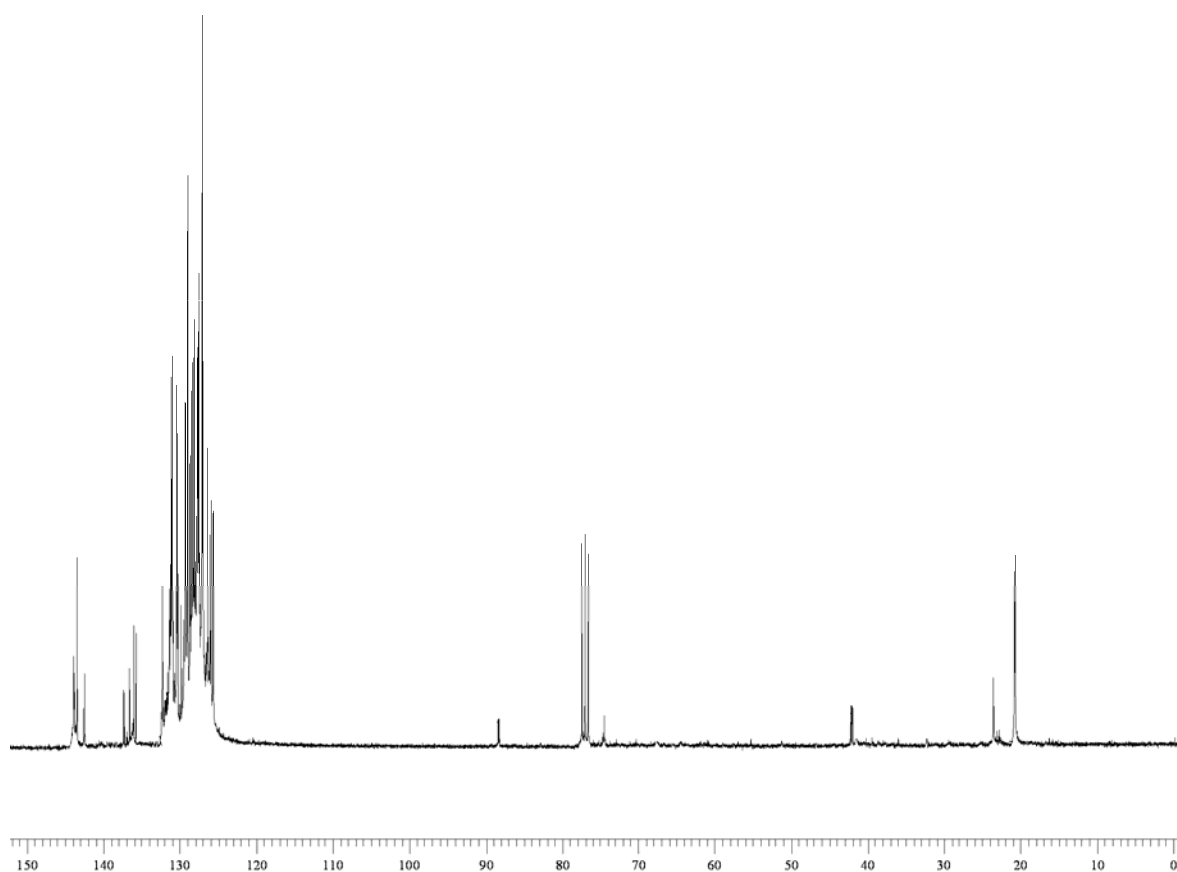
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



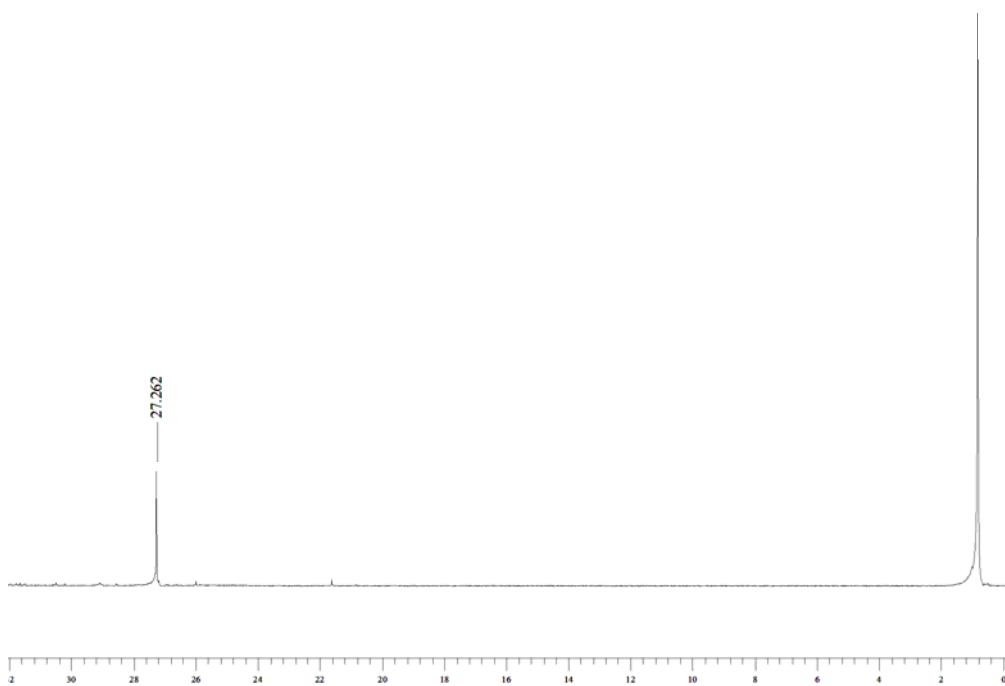
Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



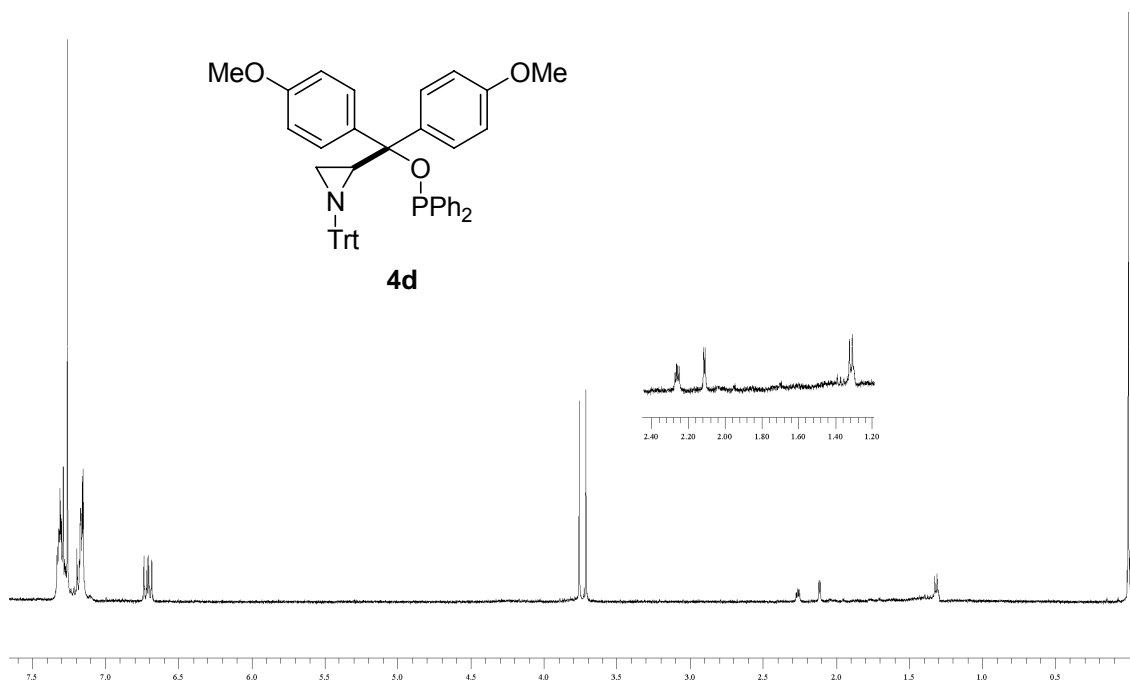
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



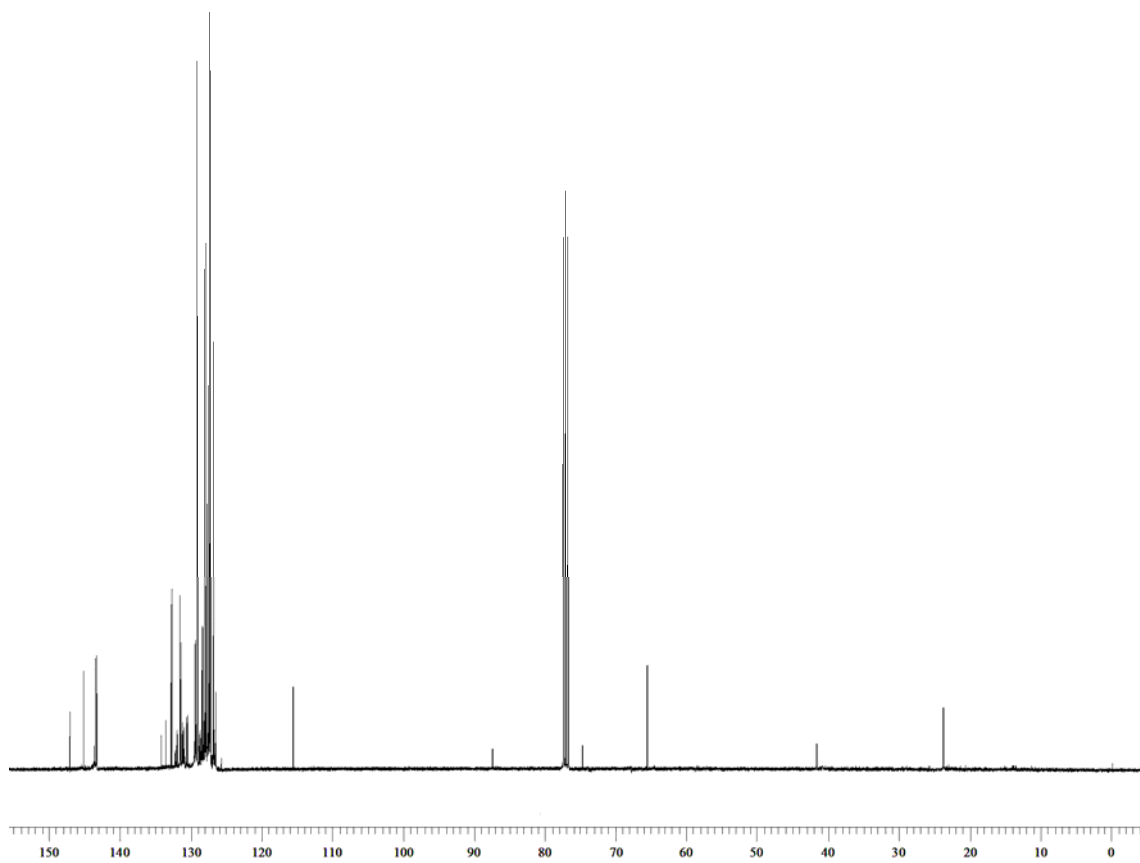
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



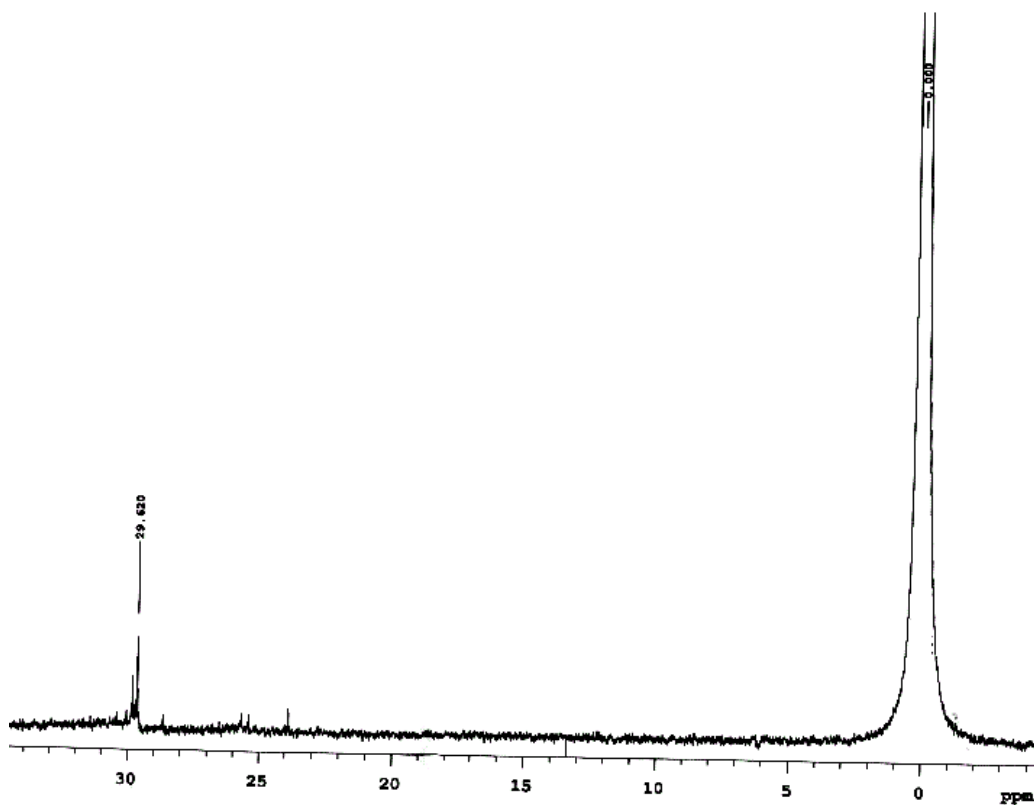
Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



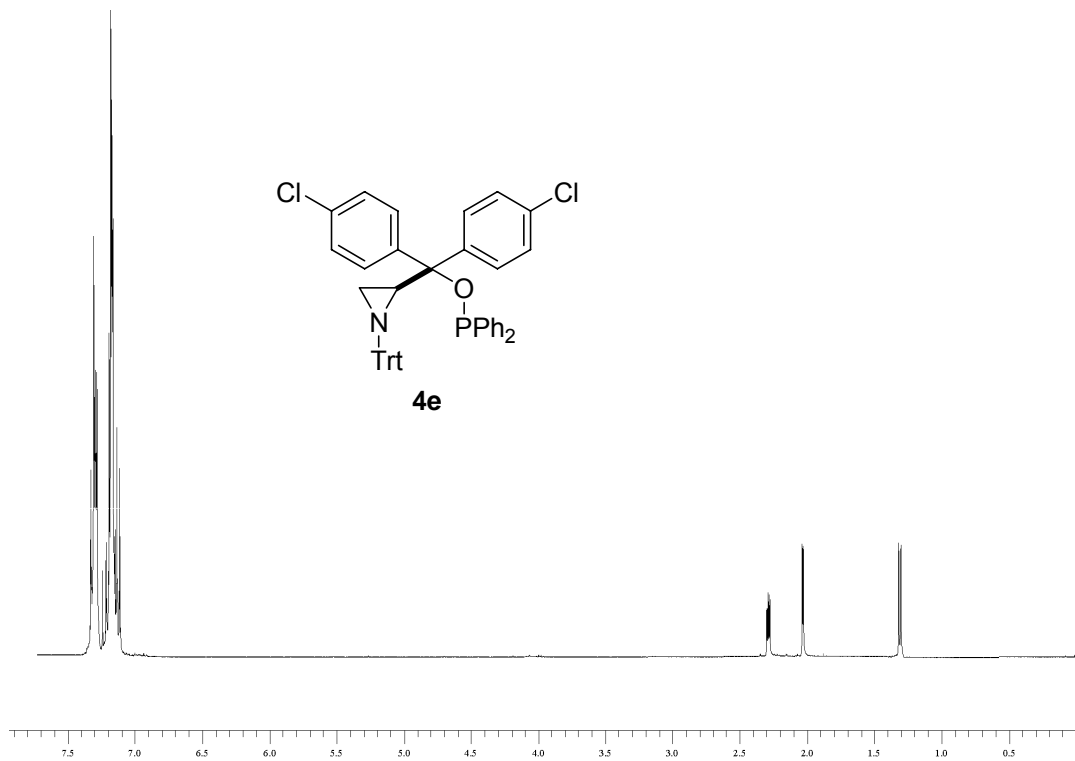
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

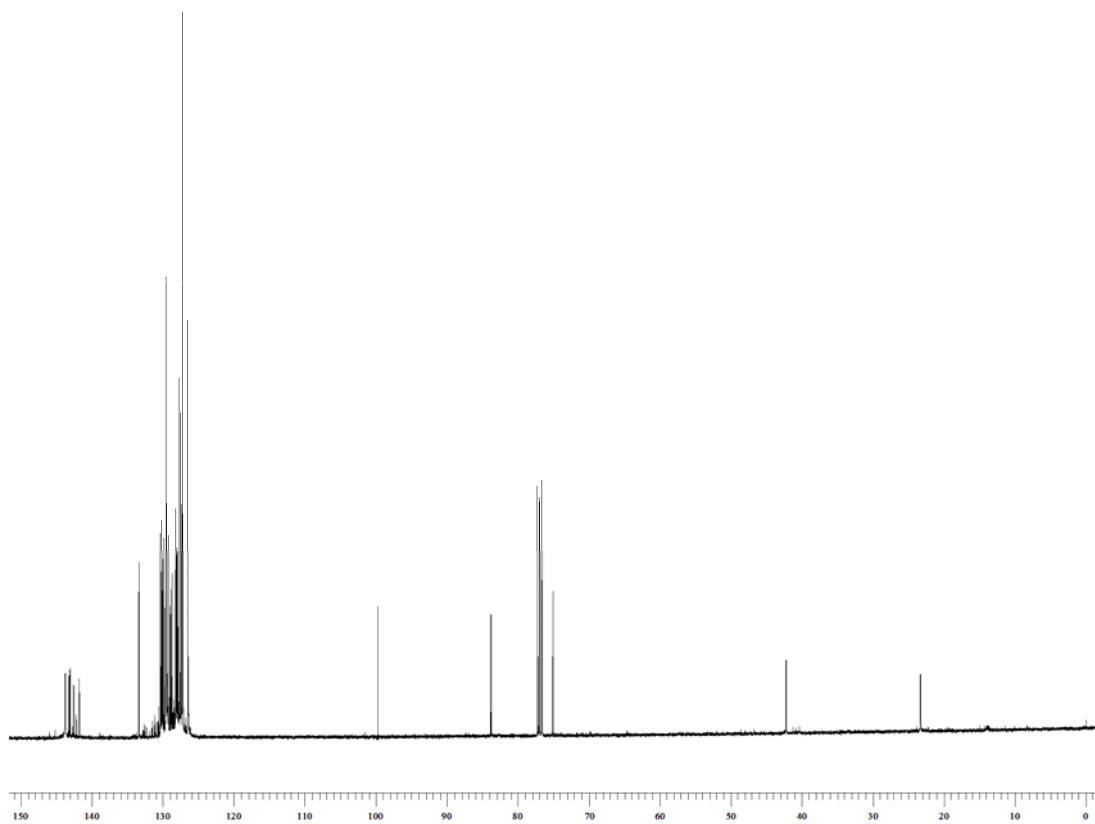


Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.

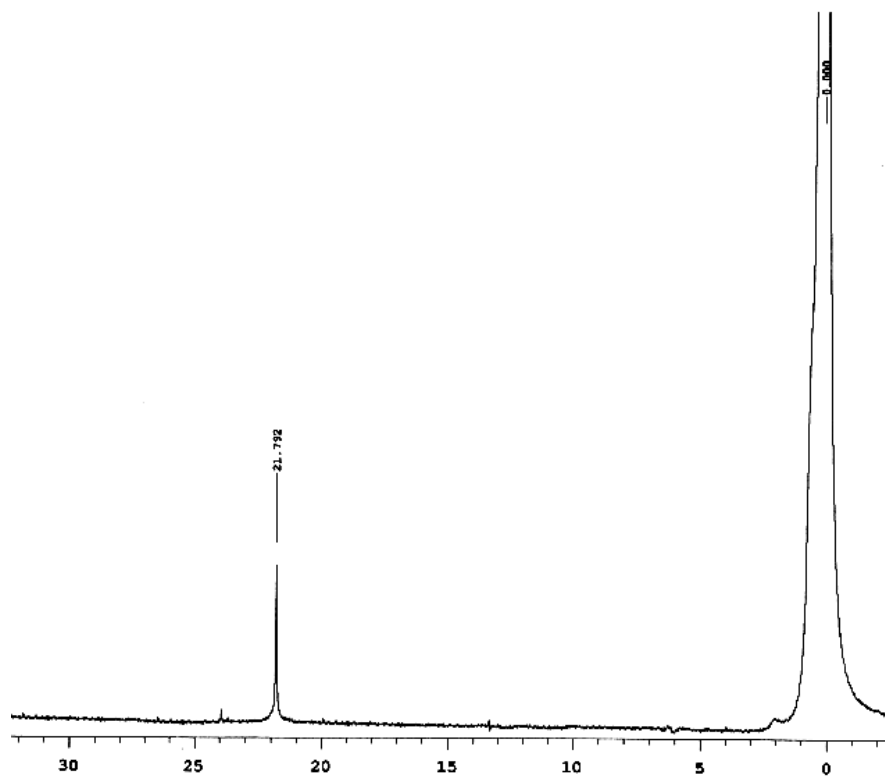


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

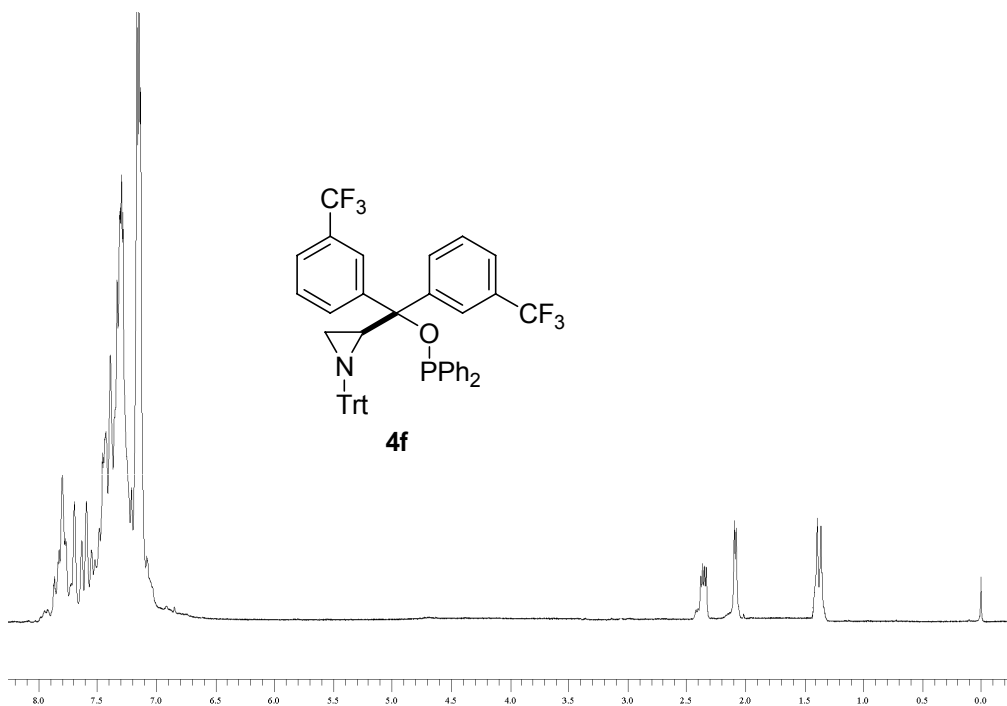




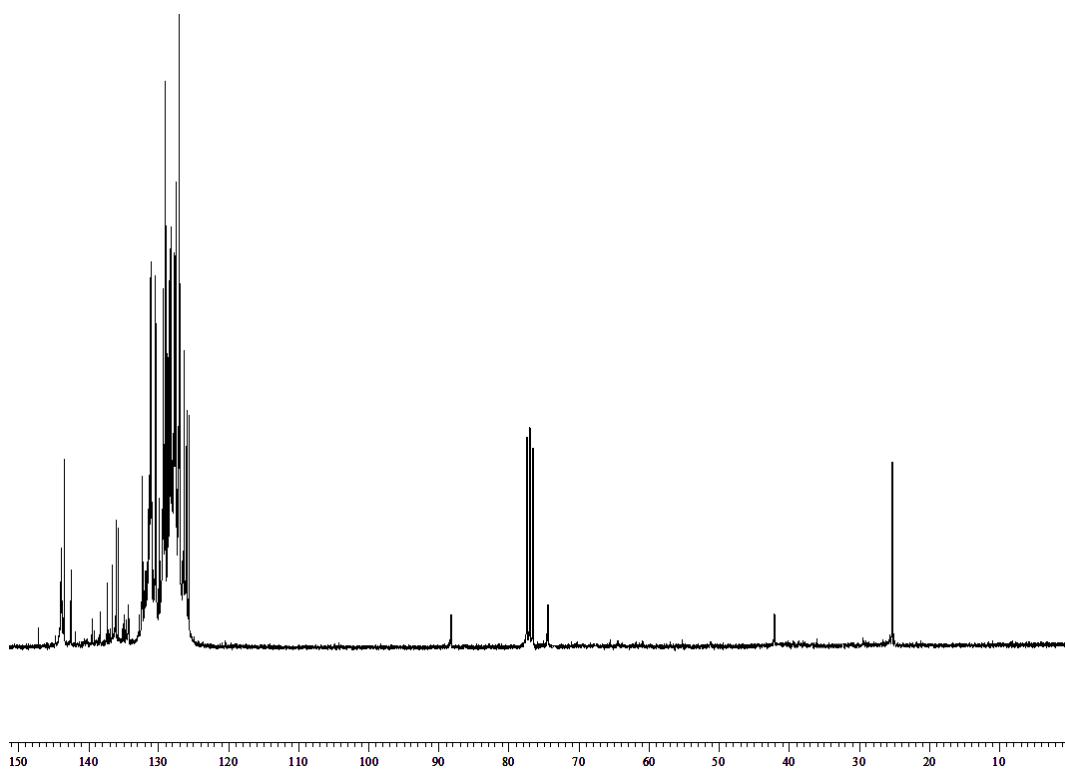
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



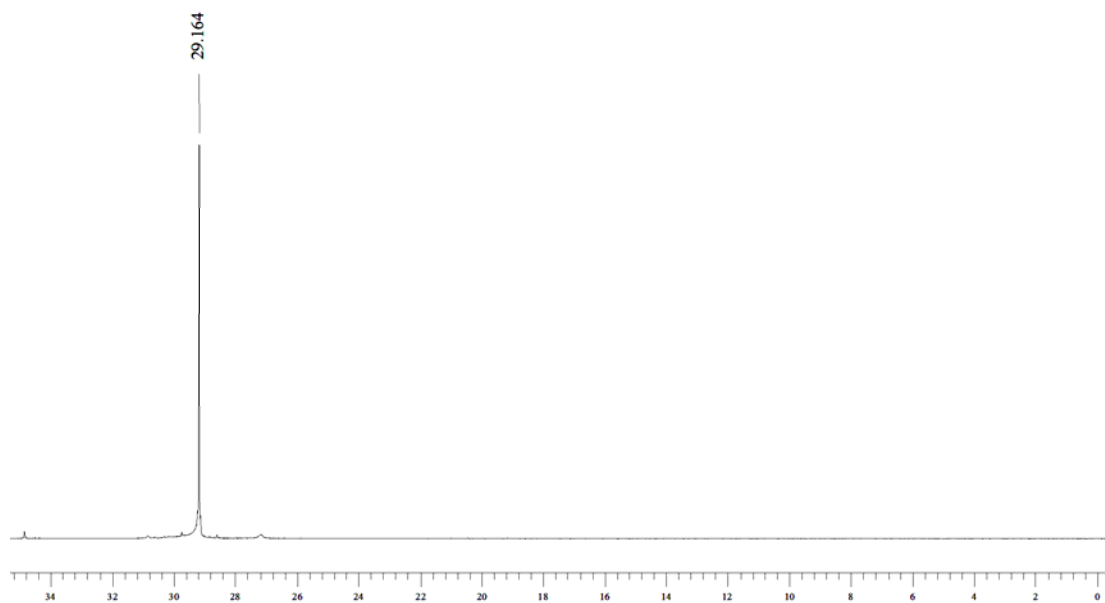
Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



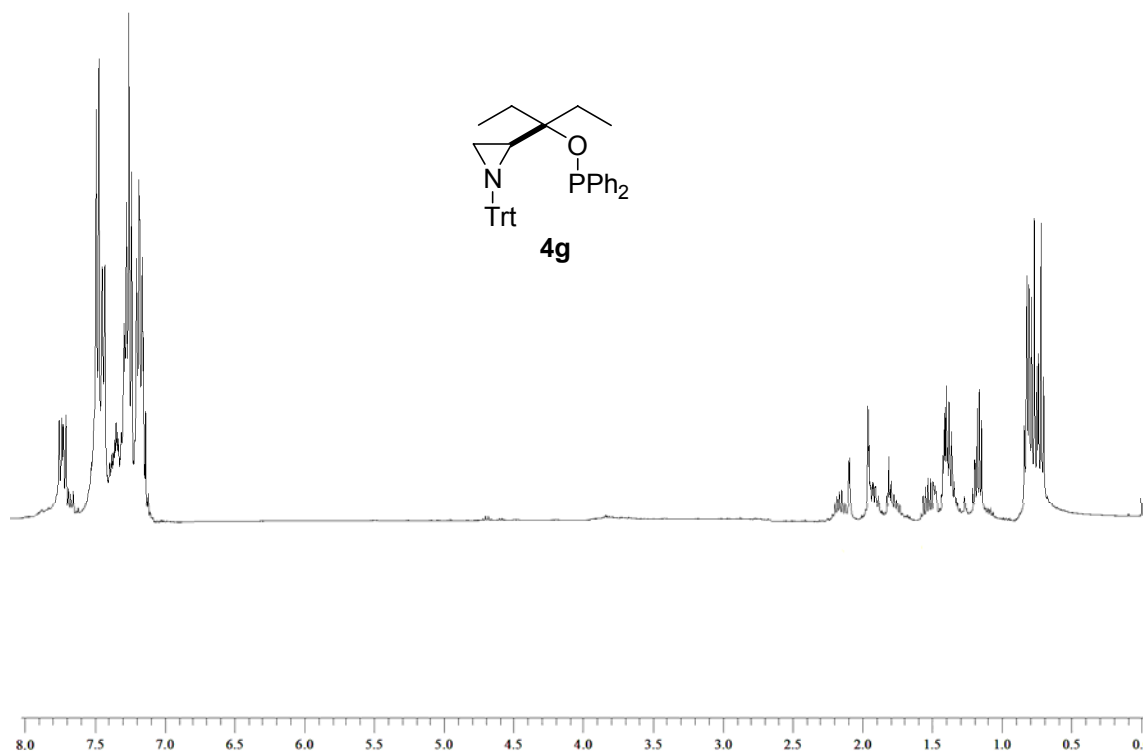
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



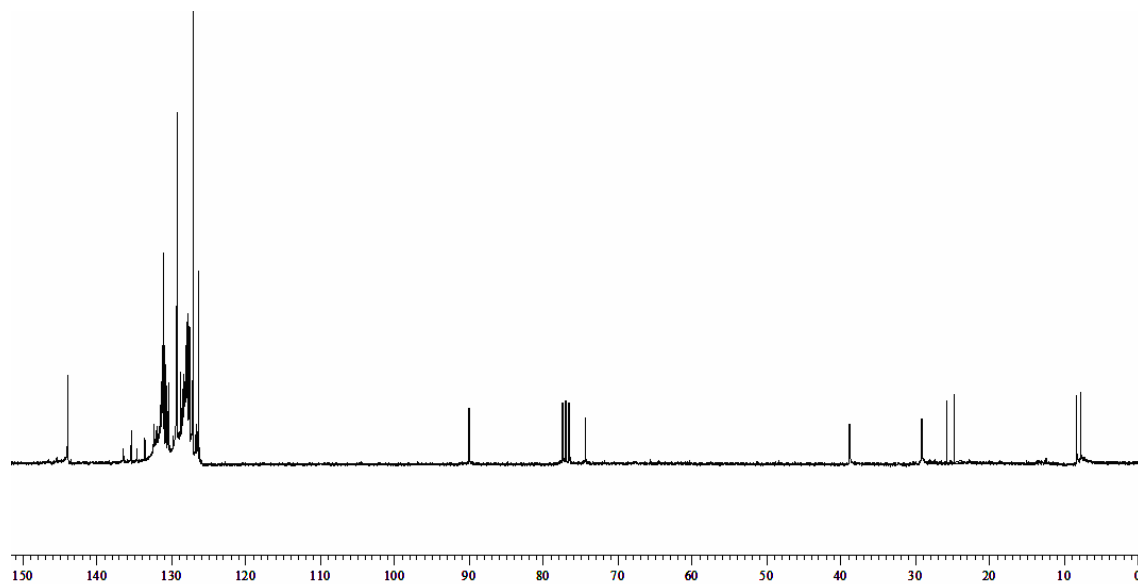
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



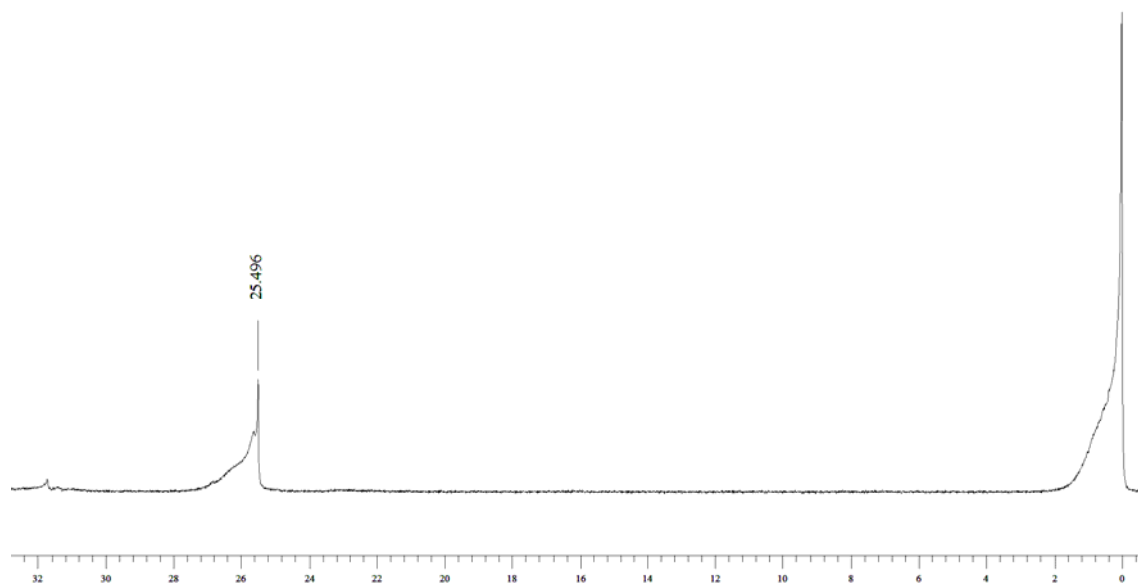
Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



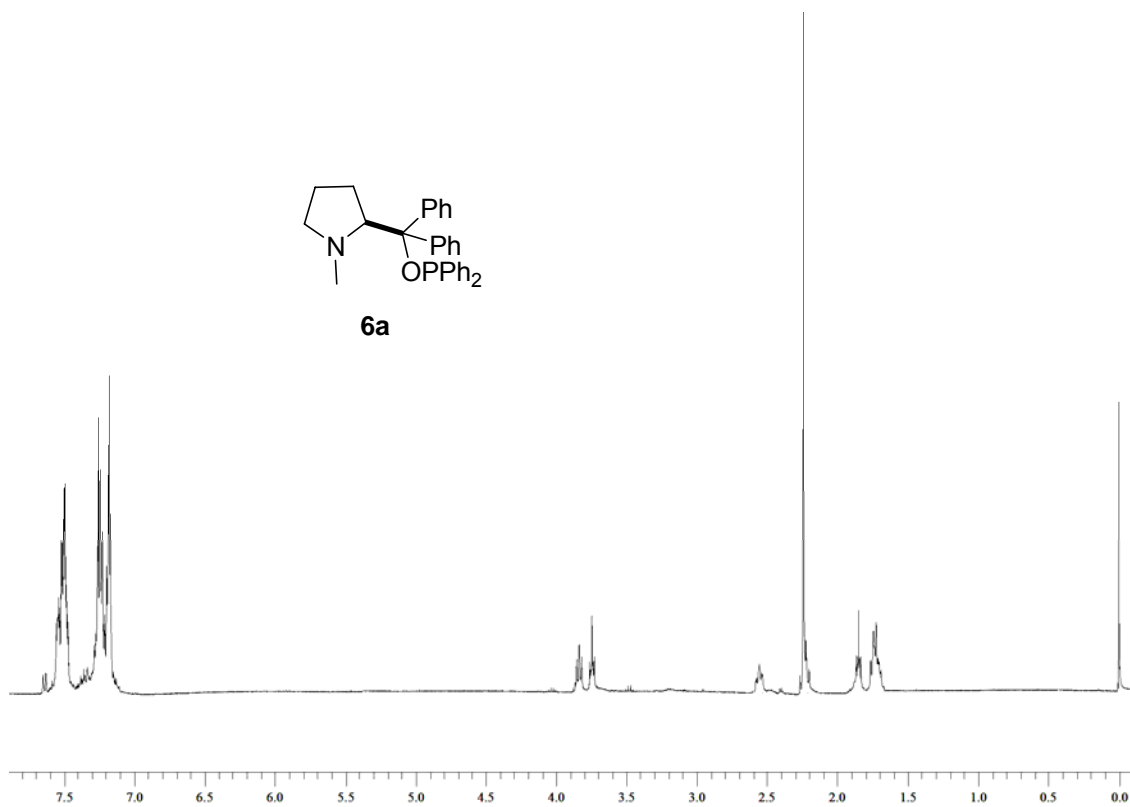
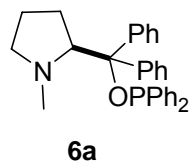
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



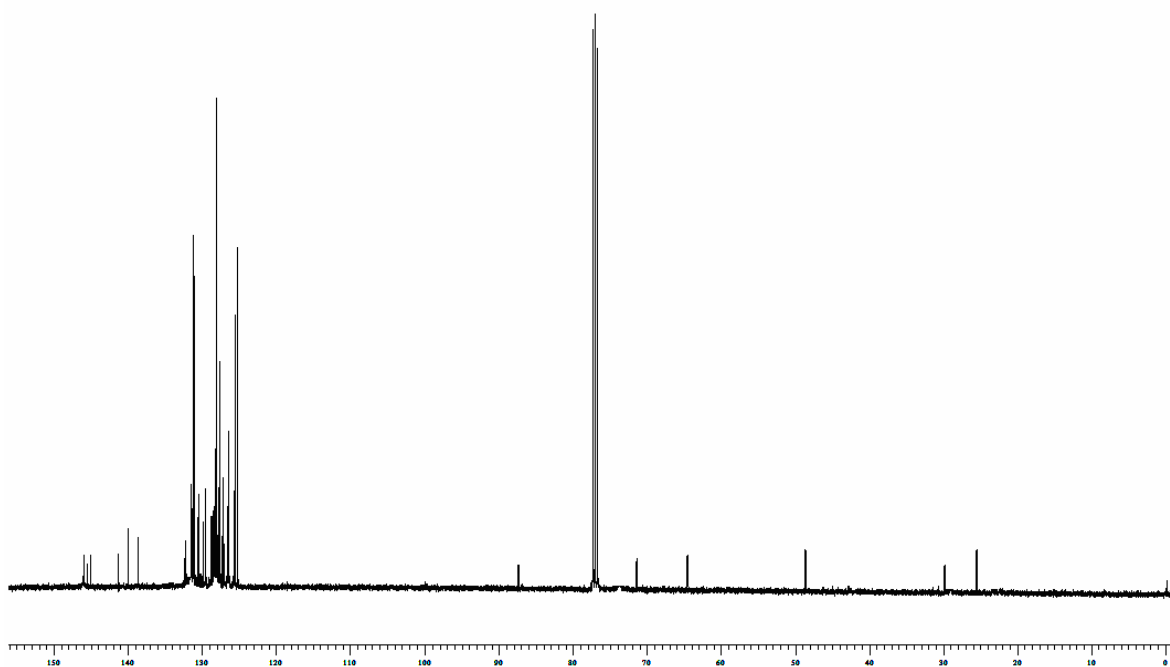
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



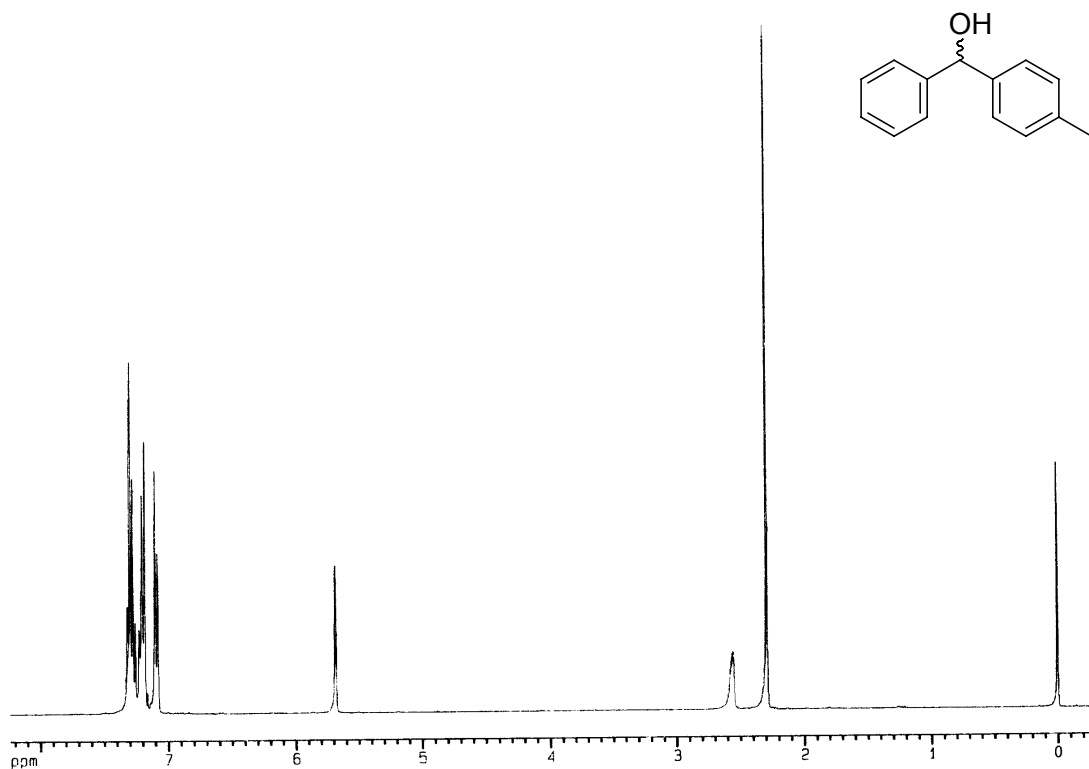
Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 121,4 MHz.



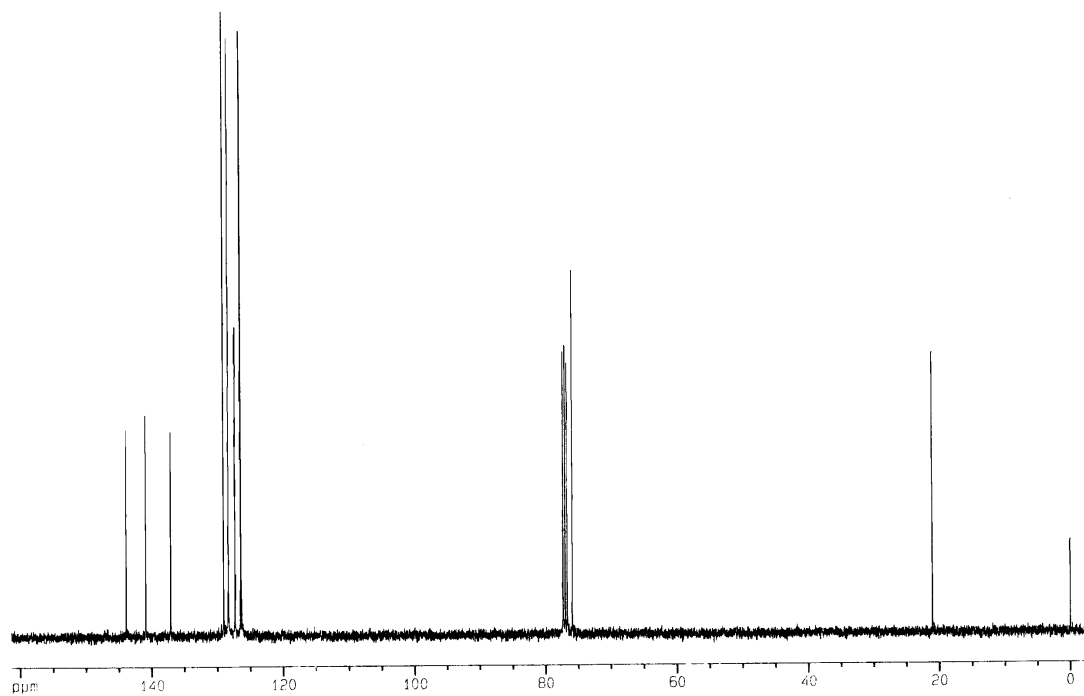
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



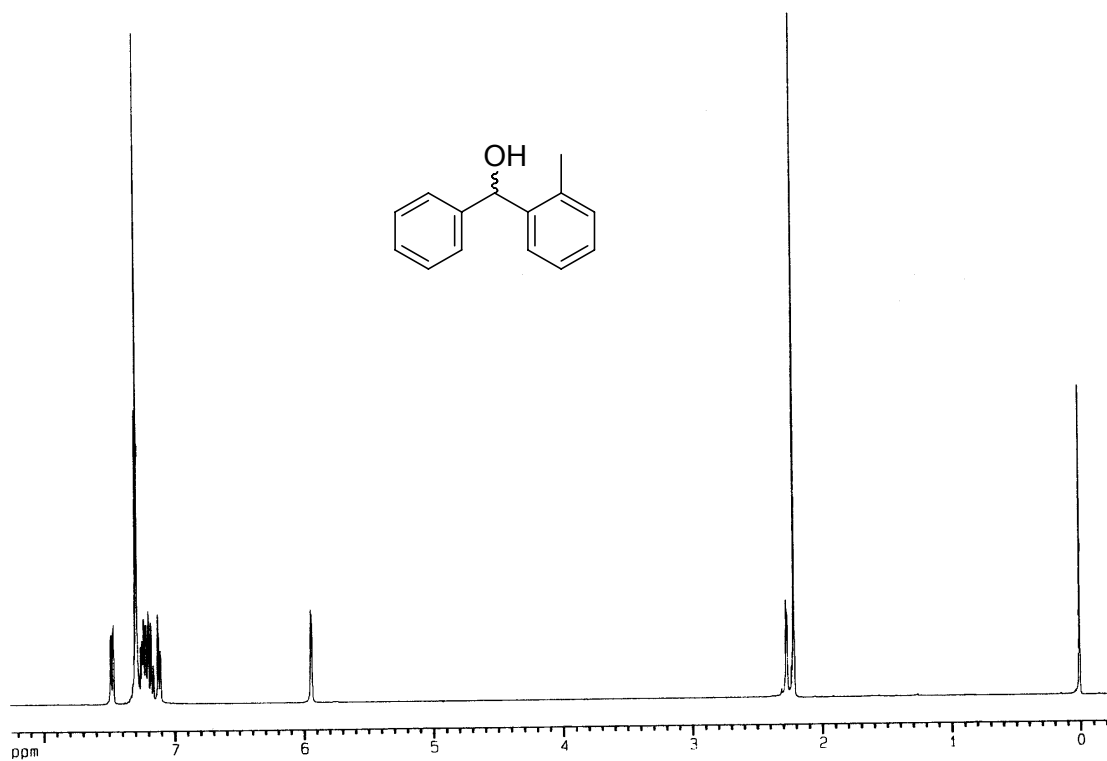
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



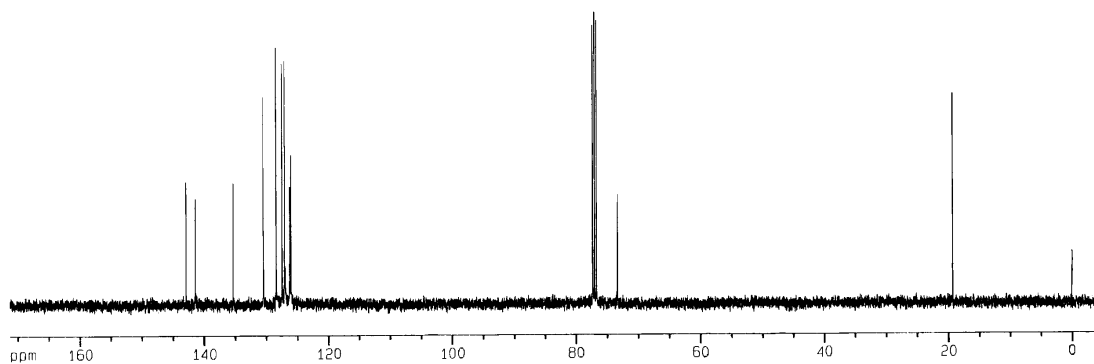
Espectro de RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



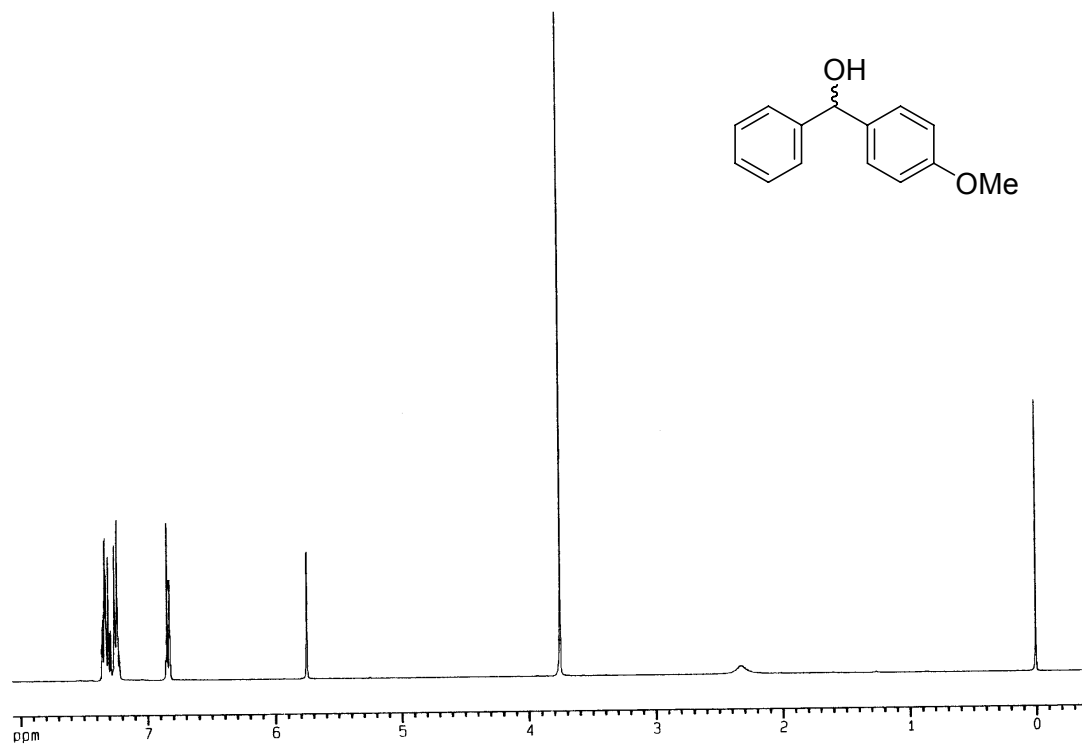
Espectro de RMN <sup>13</sup>C desacoplado em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



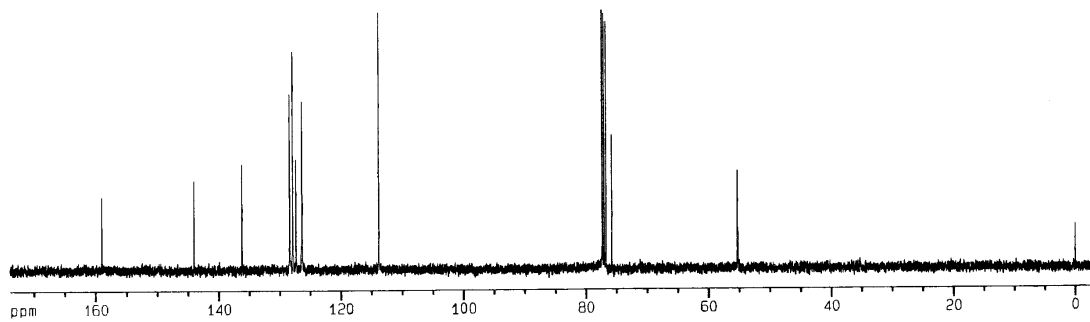
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



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

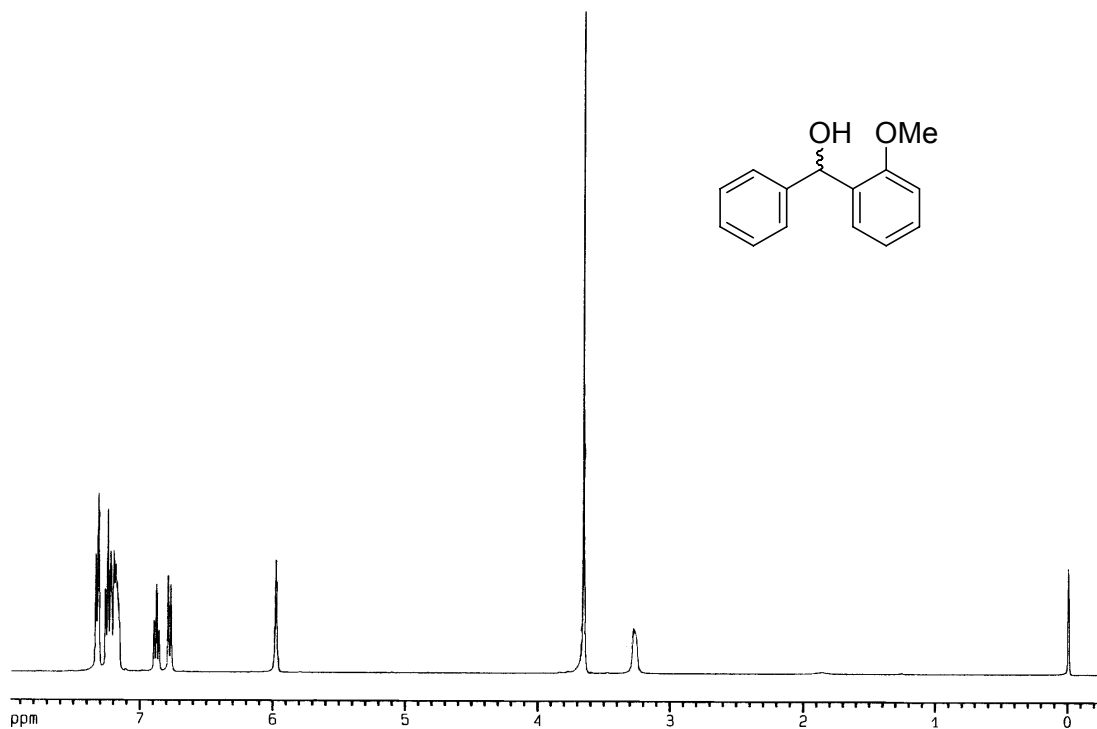


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

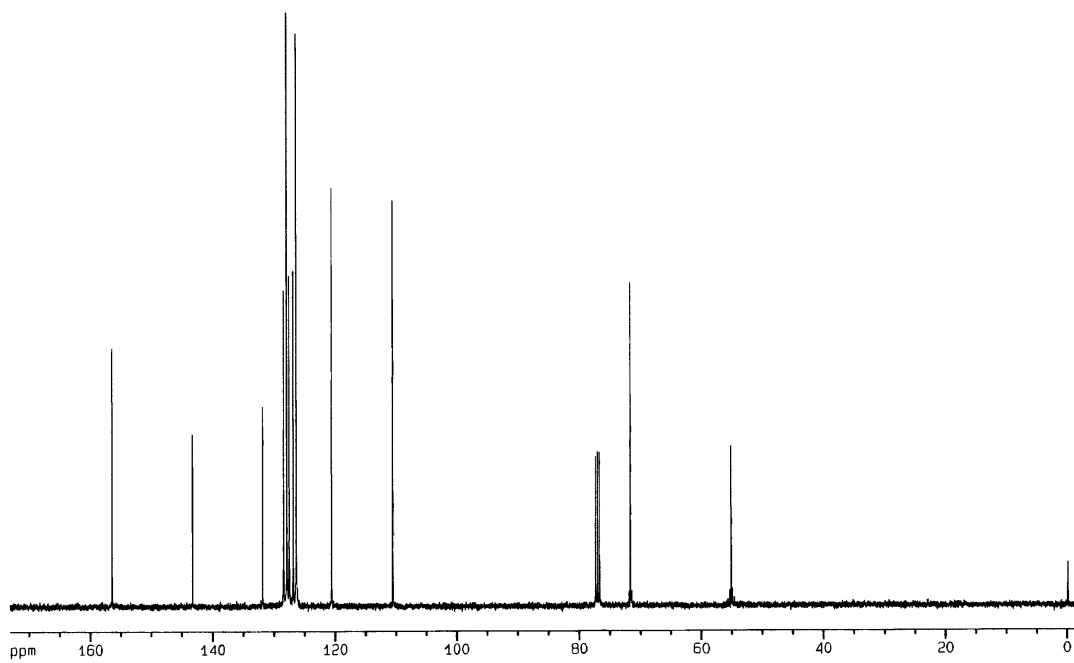


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

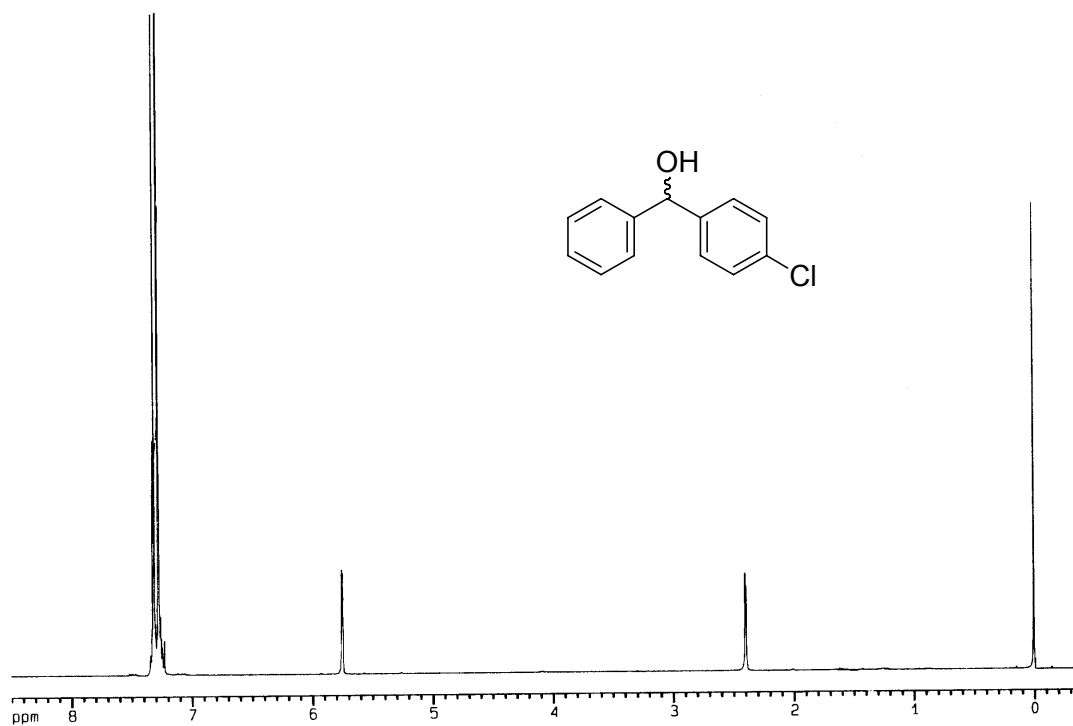




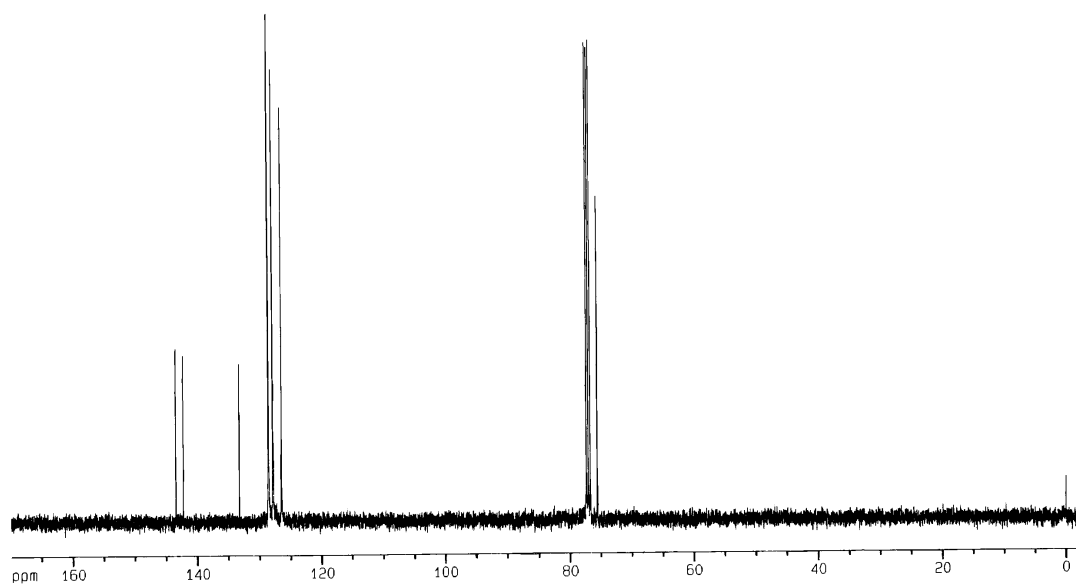
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



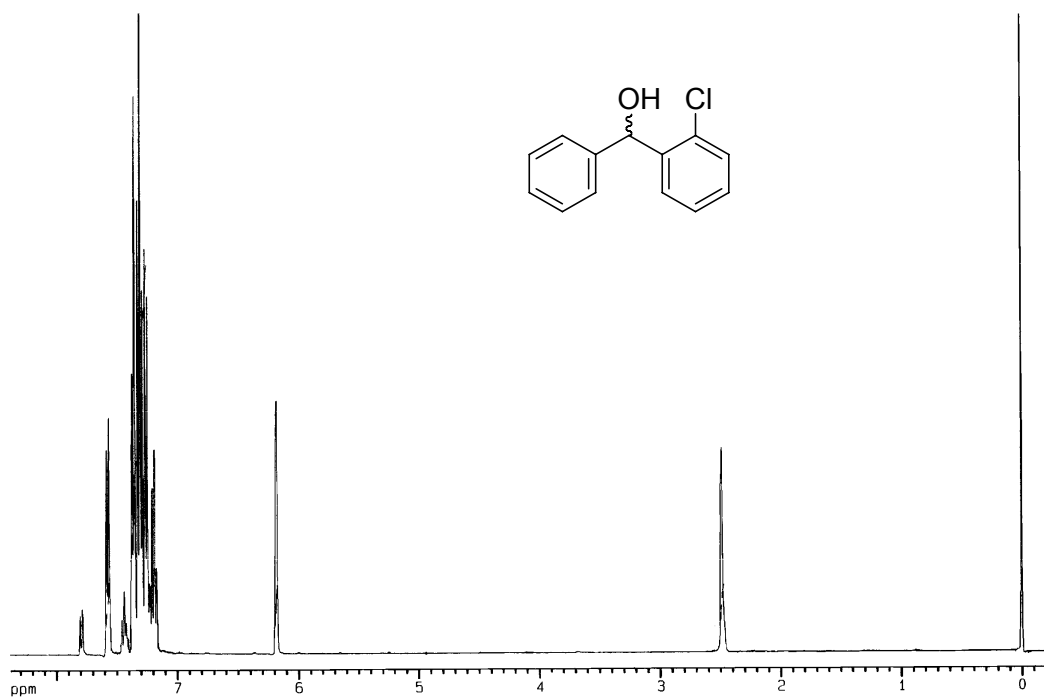
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



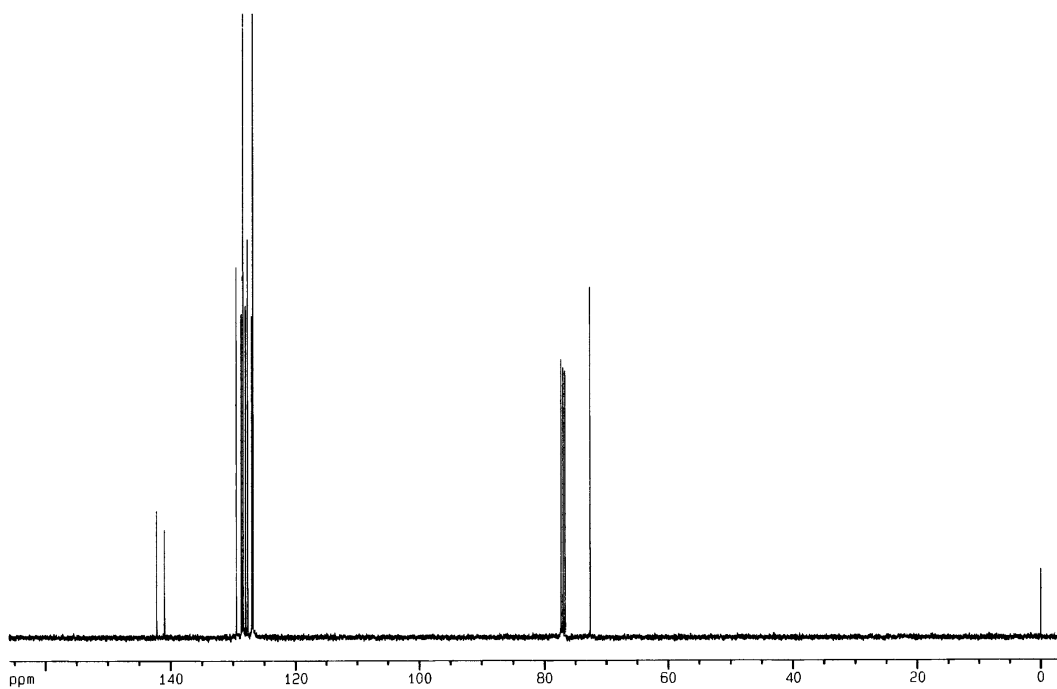
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



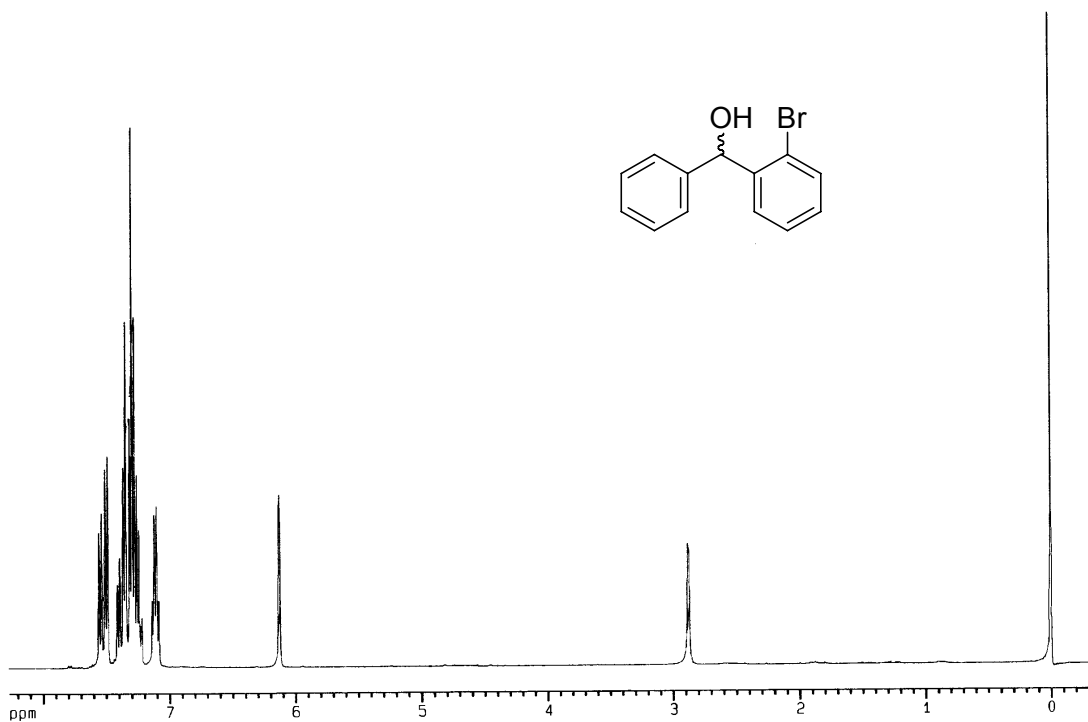
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



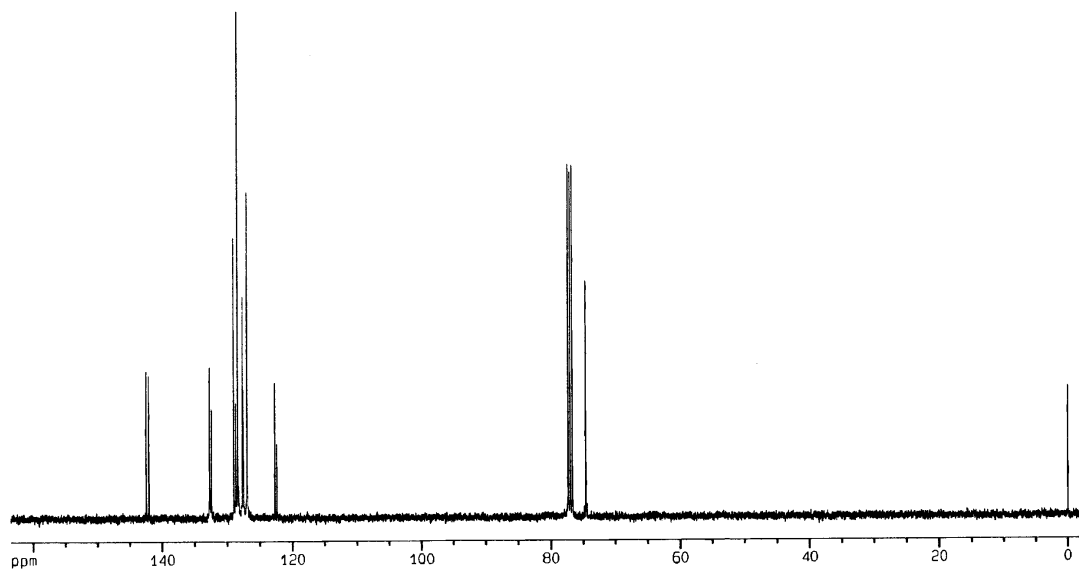
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



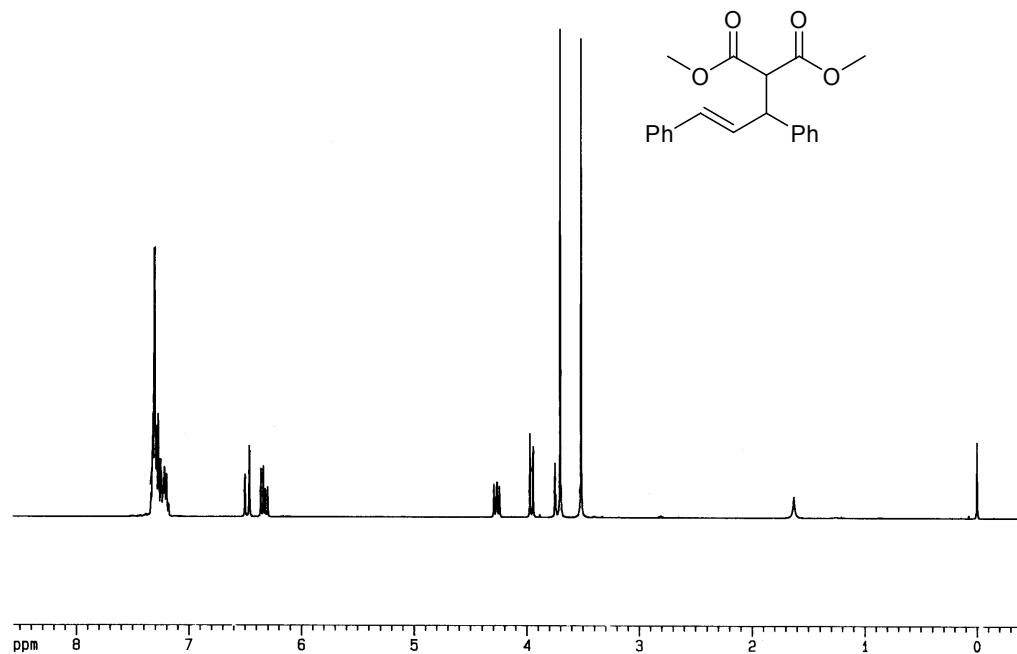
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



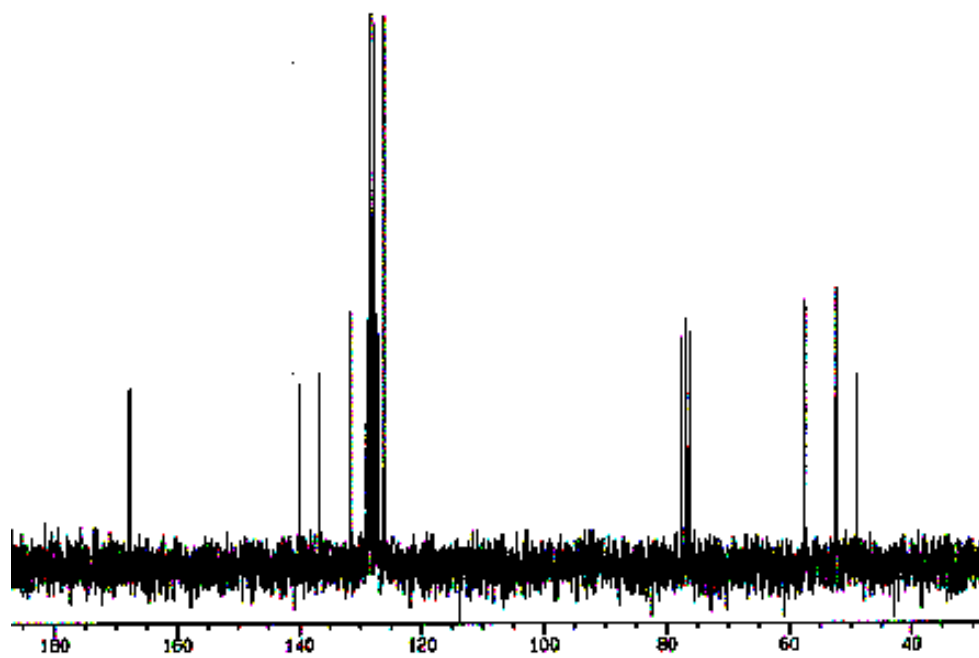
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



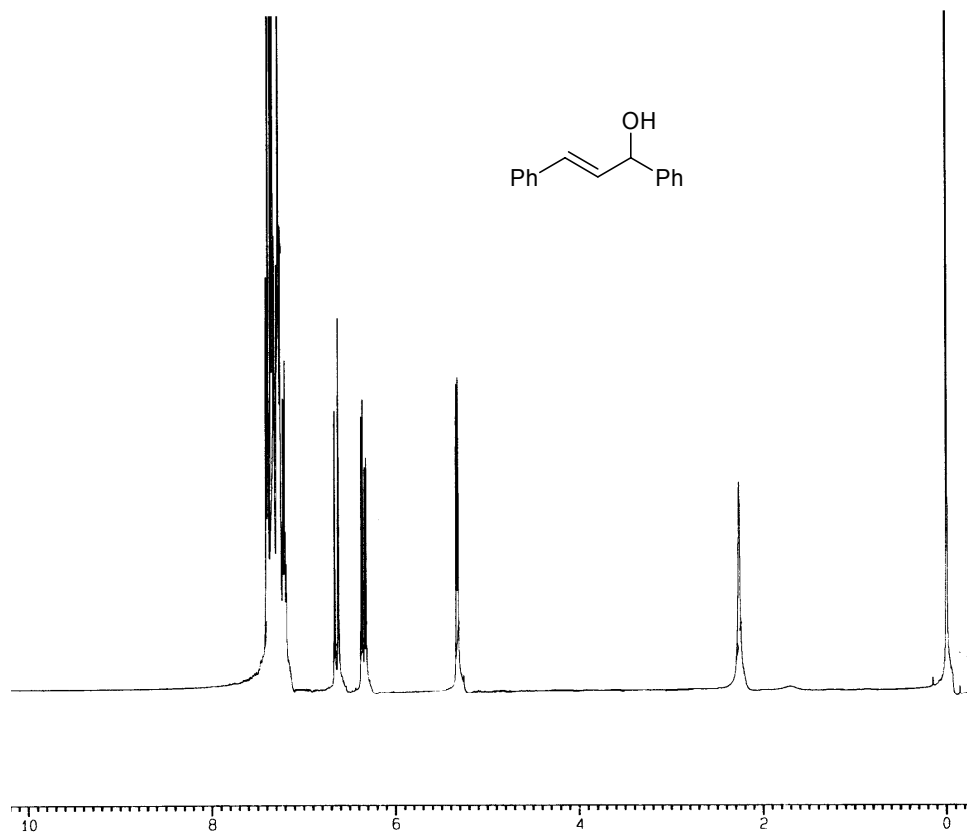
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



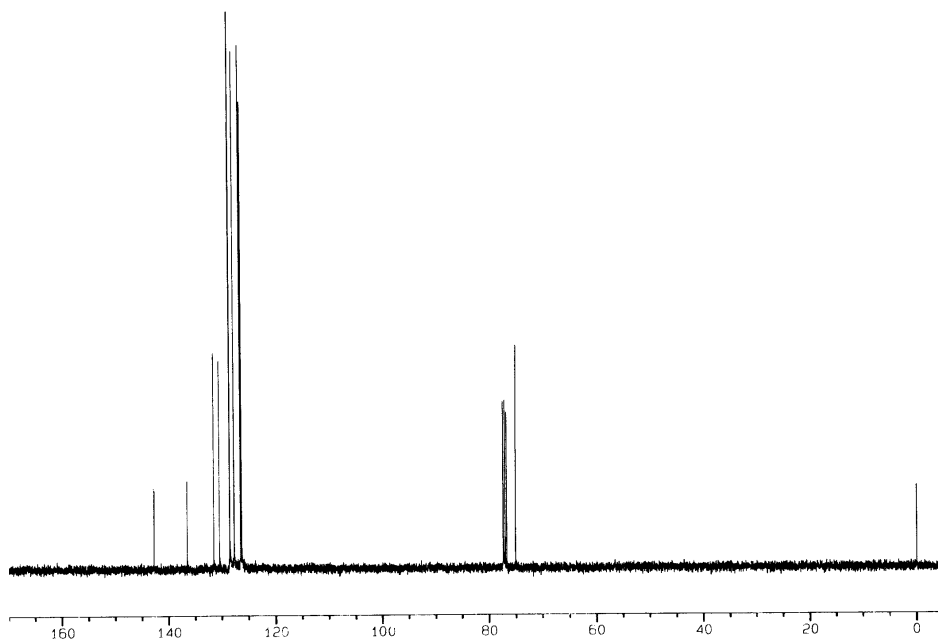
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



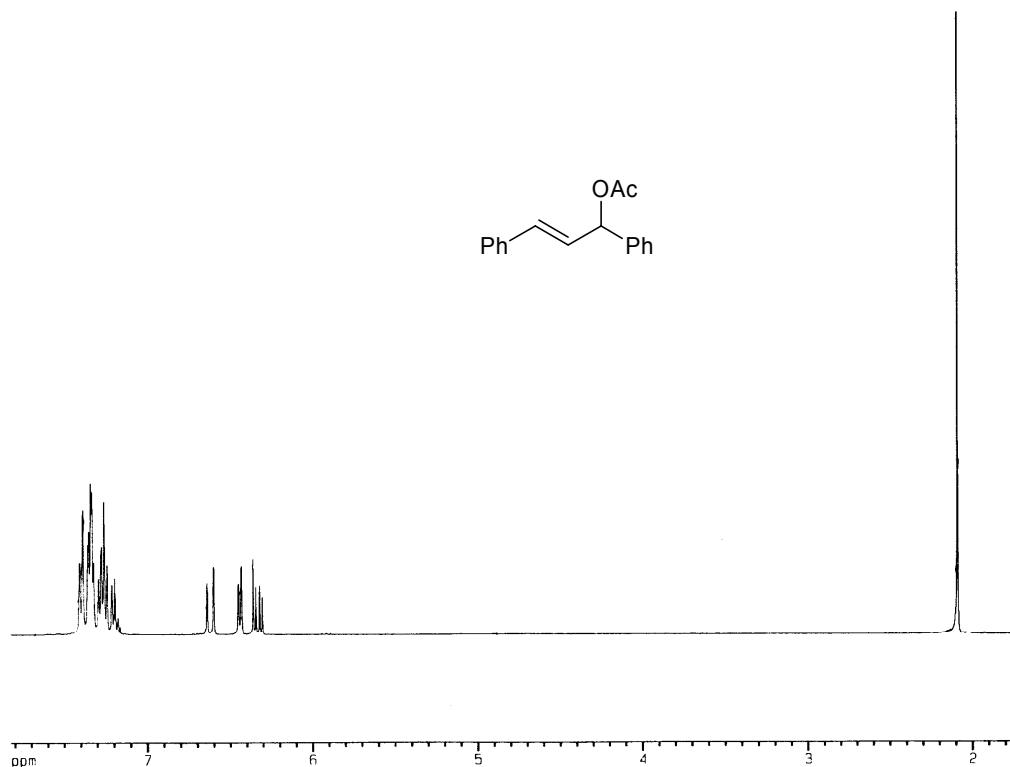
Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.



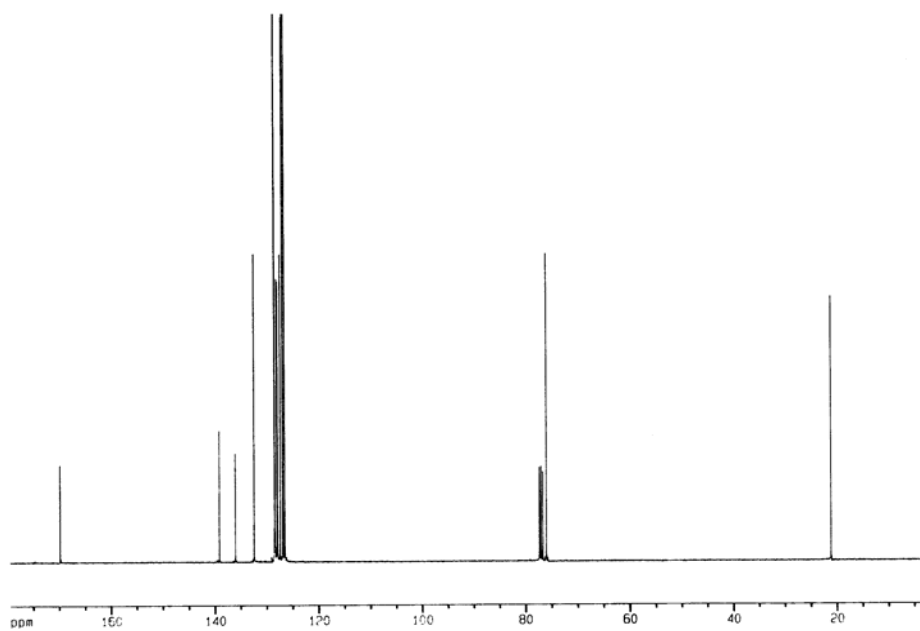
Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



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



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



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