



UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Ligantes Quirais via Arilação de Heck-Matsuda: Aplicação na Alquinilação Enantiosseletiva de Aldeídos Pró-Quirais e na Redução de Cetonas Pró-Quirais

Dissertação de mestrado

Luiz Henrique Queiroz Leal

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia** (Unicamp)

Co-Orientador: **Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke** (UFRGS)

Campinas, maio de 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

L473L Leal, Luiz Henrique Queiroz.
Ligantes quirais via reação de Heck: aplicação da
redução de cetonas pró quirais e na alquinição de
aldeídos pró quirais / Luiz Henrique Queiroz Leal. --
Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.
Coorientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke.

Mestrado - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Aminoálcoois. 2. Enantiosseletividade.
3. Alquinições. I. Correia, Carlos Roque Duarte.
II. Lüdtkke, Diogo Seibert. III. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. IV. Título.

Título em inglês: Chiral ligands by Heck reaction: application in pro chiral ketones enantioselective reduction and pro chiral aldehyde

Palavras-chaves em inglês: Alminoalcohols, Alkynylations, Enantioselectivity

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (IQ-UNICAMP), Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (DQ-UFSCar)

Data de defesa: 27/07/2011

Esse trabalho dedico:

a meus pais Luzia e Ailton
que desde que nasci sinto dedicaram
a própria vida a mim.

a Letícia, parte maior de minha felicidade.

Agradecimentos

Ao professor Carlos Roque, pela orientação, paciência e pela oportunidade aberta em seu grupo de trabalho.

Ao Professor-Diogo Lüdtke pela orientação e acompanhamento.

A meus colegas de laboratório: Eduardo, Cristiane, Francisco, Pablo, Jason, Jailton, Gago, Cristian, Airrrrrrton, Fernanda, Caio, Fernandinho, Marla, Patrícia, Laís, Janaína, Almas, Daniela, Jesus, Paula, Ilton, Noelle, Julia, Emerson, Zé Augusto, Rodrigo, a todos vocês devo gratidão pela paciência, amizade e carinho que tornaram minha passagem por este grupo um enriquecimento pessoal.

A Angélica pelo treinamento inicial e colaboração durante o projeto

A Fernanda Zagato pela companhia e parceria em parte do trabalho.

A Eduardo e Pablo pelas nobres discussões.

Ao professor Paulo Miranda pela convivência e momentos de descontração.

A Edson Avansini pela solicitude, competência, e amizade.

A Cristiane pelo carinho, companheirismo e bom humor.

A Francisco pela amizade de longa data, pela sobriedade (me referindo somente ao trabalho, é claro), e pela imensa ajuda que deu com meu exame de qualificação e com essa dissertação.

A CAPES pela bolsa durante o mestrado.

A Royce Gracie pela inspiração.

A meus pais Ailton e Luzia por todo o suporte e carinho dedicados a mim e por me darem segurança e incentivo pra continuar, os amo incondicionalmente.

A Letícia, minha amada companheira, por toda a companhia, carinho, incentivo e por toda alegria que me trouxe desde que nos conhecemos.

Luiz Henrique Queiroz Leal

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

2009 - 2011 Mestrado em Química.

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

Titulo: Ligantes Quírais via Arilação de Heck – Aplicação da Redução Enantiosseletiva de Cetonas Próquirais e na Alquinilação de Aldeídos Próquirais

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Co-Orientador: Prof. Dr. Diogo Seiber Lütcke

Bolsista: Capes

2004 - 2010 Graduação – Licenciatura em Química e Bacharelado em Química

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

Resumo

Álcoois secundários e propargílicos quirais são importantes blocos sintéticos por sua versatilidade e potencial aplicação na construção de estruturas mais complexas. O presente trabalho teve como objetivo a síntese de ligantes aminoálcoois quirais derivados de prolina, utilizando-se como etapa chave a arilação de Heck-Matsuda, e a aplicação desses ligantes nas reações de redução de cetonas pró quirais e nas reações de alquinição de aldeídos pró quirais visando à produção de álcoois propargílico e/ou secundários quirais enantiomericamente enriquecidos.

Nas reações de Redução de cetonas pró quirais, acetofenona foi reduzida por $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ na presença dos ligantes quirais. O álcool secundário foi obtido em rendimentos de até 96 %, porém não foi obtido o controle da estereoquímica da reação, não sendo observado excesso enantiomérico.

Para as reações de alquinições de aldeídos pró quirais o foi feita a reação de fenilacetileno com dietilzinco na presença do aminoálcool quiral. A reação forneceu o álcool secundário quiral de interesse em 62% de rendimento e excesso enantiomérico de 44%. Destacam-se ainda que a troca do grupo protetor do nitrogênio – de metila para o grupo Boc – transformando o nitrogênio de amina em um nitrogênio de carbamato levou a uma inversão da configuração absoluta do estereocentro do álcool propargílico gerado.

Abstract

Secondary and chiral propargylic alcohols are important synthetic blocks due their versatility and potential application in the construction of more complex structures. This work aimed at the synthesis of chiral amino alcohol ligands derived from proline using as the key step the Heck-Matsuda arylation. These ligands were tested in the reduction of prochiral ketones and alkynylations of prochiral aldehydes aiming the production of chiral propargylic and chiral secondary alcohols with enantiomeric excess.

In the reductions of prochiral ketones, acetophenone was reduced using BH_3 and THF in the presence of the chiral ligands. The secondary alcohol was obtained with yields up to 96% but no control of the reaction's stereochemistry was achieved, and no enantiomeric excess was observed.

For alkynylations of the prochiral aldehydes, it was used the reaction between phenylacetylene and diethylzinc in the presence of the chiral amino alcohol. The reaction provided the chiral secondary alcohol of interest in 62% yield and an enantiomeric excess of 44%. It is also remarkable to note that the change of the protecting group of the nitrogen atom – from methyl to Boc – therefore changing the nitrogen electronics (from an amine to carbamate) led to an inversion of the absolute configuration of the stereocenter generated in the propargylic alcohol.

Índice de Figuras

Figura 1 - Tetraedros usados por Vant' Hoff	3
Figura 2 – Enantiômeros do aspartame	4
Figura 3 – Enantiômeros do limoneno	4
Figura 4 – Enantiômeros da Talidomida.....	5
Figura 5 - Fluorotalidomida	6
Figura 6 – Alguns ligantes descritos para redução enantiosseletivas de cetonas.	11
Figura 7 - Álcoois propargílicos como intermediários sintéticos	15
Figura 8 – Alguns ligantes descritos para alquinição de aldeídos	19
Figura 9 – Orbitais dos substituintes orgânicos usados nas ligações com zinco.....	21
Figura 10 – Interações desfavoráveis causadas pela arila em posição 5	49
Figura 11 - Estados de transição esperados para alquinição de aldeídos.....	51
Figura 12 – Cromatograma dos produtos de alquinição de benzaldeído utilizando-se o ligante 17	54
Figura 13 - Estado de transição anti-trans para intermediário com ligante NBoc.....	59
Figura 14 – Proposta de redução de acetofenona por um estado de transição aberto.	62
Figura 15 – Cromatograma de 1-feniletanol.....	83

Índice de Tabelas

Tabela 1- Resultado das reduções com Binal de Noyori	12
Tabela 2- Protocolos testados para redução enantiosseletiva de cetonas.....	44
Tabela 3- Verificação inicial de condição para alquinição enantiosseletiva	55
Tabela 4- Tentativas de otimização para reação de alquinição enantiosseletiva.....	57
Tabela 5 - Cromatogramas referentes às alquinições (entradas referentes às entradas da Tabela 4	88

Índice

1. Introdução	2
1.1. Alcoóis secundários quirais	10
1.2. Adição de alquilzinco a aldeídos	14
3. Objetivos.	23
4. Preparação dos ligantes 1,2-aminoálcoois quirais para emprego como ligantes quirais	25
4.1. Planejamento da síntese dos ligantes quirais.	25
4.2. Síntese dos 1,2-aminoálcoois quirais derivados da L-prolina	26
5. Redução de cetonas pró quirais	42
6. Alquilação de Aldeídos pró quirais	51
6. Alquilação de Aldeídos pró quirais	51
7. Conclusões.....	61
5. Parte experimental.....	65
Espectros	91

1. Introdução

Um dos assuntos mais atraentes da química é o fenômeno da quiralidade. A curiosidade sobre as diferentes propriedades apresentadas por moléculas de mesma constituição não é nova. Jean-Baptiste Biot, em 1815 foi o primeiro cientista a observar a propriedade de rotação sobre a luz polarizada provocada pelas substancias quirais¹. Trinta e três anos depois, Louis Pasteur, que deu contribuições significativas em várias áreas do conhecimento humano incluindo a química e a bioquímica, deduziu que o fenômeno observado teria bases estruturais². Tentando estabelecer uma relação entre o desvio do plano da luz polarizada e o arranjo espacial das moléculas de carbono, Jacobus Vant' Hoff, teve, durante seu trabalho realizado em Paris oportunidade de desenvolver suas criativas ideias sobre estereoquímica e o arranjo tetraédrico ao redor do átomo de carbono para explicar os experimentos de Pasteur (Figura 1), que foram apresentadas no seu “La Chimie dans l’Espace” em 1875³.

¹ Lakhtakia, A.; *Selected Papers on Natural Optical Activity*; SPIE Press; 1990.

² Pasteur, L.; *Researches on the molecular asymmetry of natural organic products [microform]* / by Louis Pasteur; The Alembic Club; Edinburgh ;: 1905.

³ Meijer, E. W.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2001**; *40*; 3783.

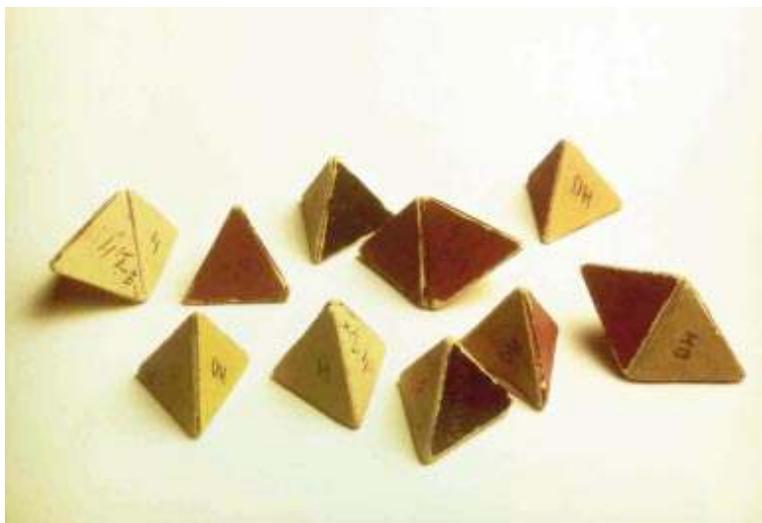


Figura 1 - Tetraedros usados por Vant' Hoff

O arranjo tetraédrico permitiria a existência de moléculas que teriam como única diferença entre elas, a orientação dos seus substituintes no espaço. Tais reflexões e sugestões abriram o caminho para o nosso estágio atual de compreensão de como propriedades quirais dos compostos são críticas nas interações biológicas⁴ e na química em geral, gerando também o desafio de controle desse arranjo na síntese de compostos.

Os enantiômeros podem apresentar diferentes efeitos em interação com sistemas biológicos, para alguns compostos apenas um deles apresentará atividades. Para outros compostos as atividades serão diferentes e os efeitos ao homem curiosos. O aspartame apresenta dois enantiômeros, (Figura 2) soluções de (*S,S*)-Aspartame são usadas extensamente como adoçante, já o (*R,R*)-Aspartame apresenta sabor amargo.

⁴ Coelho, F. A. S.; *Cadernos Temáticos Química Nova na Escola*; **2001**; 23.

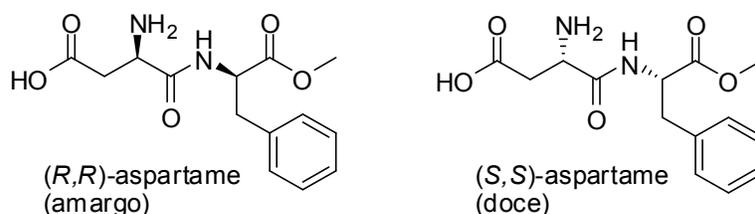


Figura 2 – Enantiômeros do aspartame

O limoneno (Figura 3) é outro composto que apresenta estereoisômeros com atividades diferentes e curiosas. O *R*-(+)-limoneno é encontrado no óleo essencial da casca de laranja e tem odor característico da fruta. O *S*-(-)-limoneno encontrado no óleo essencial do limão e tem o aroma de sua fruta de origem.

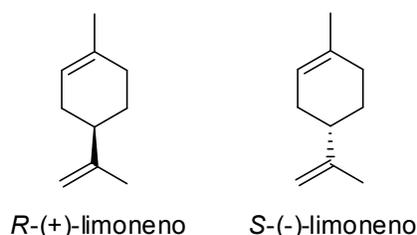


Figura 3 – Enantiômeros do limoneno

A atividade de medicamentos contendo estereocentros também pode variar entre os enantiômeros, às vezes com sérias ou mesmo trágicas consequências. Exemplo trágico desses efeitos foi conhecido no início dos anos 60 pela utilização da talidomida (Figura 4). A talidomida foi usada terapêuticamente como sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, o fármaco era administrada em sua forma racêmica. Apesar do fármaco parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neonatais e mal-formações congênitas.⁵

⁵ Mellin, G. W.; Katzenstein, M.; *N. Engl. J. Med.*; **1962**; 267; 1184.

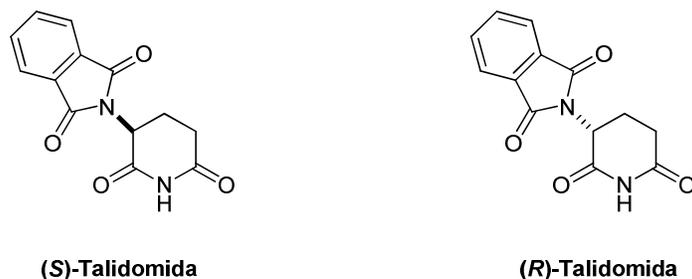


Figura 4 – Enantiômeros da Talidomida

Atualmente não é claro se os efeitos da mistura racêmica da talidomida podem ser separados pela utilização de um dos enantiômeros puros.

Os dados disponíveis sugerem que o efeito sedativo, imunomodulatório e teratogênico são estereosseletivos, o que aumenta a intrigante possibilidade de se usar as propriedades terapêuticas do fármaco sem seu maléfico efeito teratossômico⁶. Porém, a dificuldade em se entender o efeito dos dois enantiômeros separadamente está no fato de a talidomida possuir um hidrogênio ácido em seu carbono assimétrico, o que torna a molécula racemizável *in vivo* tornando a utilização de seus enantiômeros isoladamente impossível.

Estudos com derivados da talidomida como fluorotalidomida⁷ (Figura 5) tem sido realizados como forma de verificação da hipótese de separação dos efeitos benéficos e colaterais indesejáveis do fármaco.

⁶ Lee, C. J. J.; Shibata, N.; Wiley, M. J.; Wells, P. G.; *Toxicol. Sci.*; **2011**; *122*; 157.

⁷ Exemplos são: a) Man, H. W.; Corral, L. G.; Stirling, D. I.; Muller, G. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2003**; *13*; 3415. b) Takeuchi, Y.; Shiragami, T.; Kimura, K.; Suzuki, E.; Shibata, N.; *Org. Lett.*; **1999**; *1*; 1571.

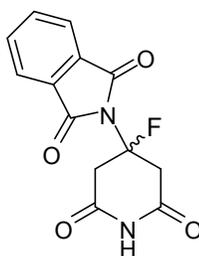


Figura 5 - Fluorotalidomida

Apesar dos problemas encontrados em seu uso a talidomida ainda hoje é usada no tratamento de algumas doenças como alguns tipos de câncer e hanseníase, e ainda mostra eficácia como antiinflamatório numa série de doenças de pele e mucosas⁸.

Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância.

Nesse contexto, a introdução de hidretos de boro ou alumínio para redução de compostos carbonílicos em meados do século passado teve impacto enorme no campo da química orgânica sintética e ajudou a criar a era de ouro da racionalização e planejamento de sínteses com múltiplos passos para moléculas orgânicas complexas⁹. Esses hidretos não só permitiram

⁸ Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höuglund, P.; *Chirality*; **1995**; 7; 44.
⁹ Revisões: a) Gaylord, N. G.; *Reduction with Complex Metal Hydrides*; Interscience; New York; **1956**.; b) Augustine, R. L.; *Reduction: Techniques and Applications in Organic Synthesis*; Hodder & Stoughton Ltd; **1968**.; c) Hajos, A.; *Complex Hydrides in Organic Synthesis*; Elsevier; New York; 1979.; d) Hudlicky, M.; *Reductions in Organic Chemistry*; Ellis Horwood Ltd, Publisher; **1984**; Vol. 1 and 2..

quimiosseletividade em substratos multifuncionais como também, por vezes, mostraram diastereosseletividade previsível¹⁰.

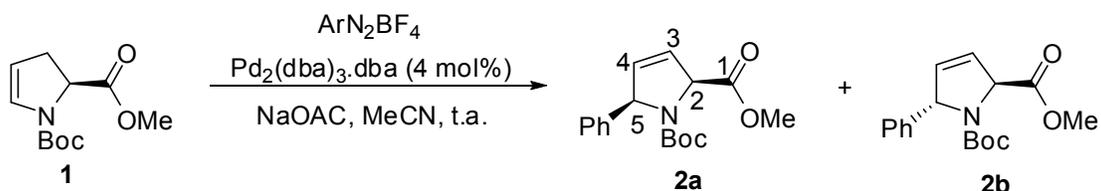
Com o intuito de trazer as reduções de compostos carbonilados para um ambiente assimétrico, a estrutura desses redutores foi modificada pela complexação de ligantes quirais às espécies doadoras de hidretos. Numerosos estudos foram realizados empregando-se misturas de LiAlH_4 , NaBH_4 e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ com 1,2-dióis, 1,2-aminoácidos ou 1,2-diaminas quirais usadas como ligantes para agentes redutores e conferindo-lhes estrutura quiral.¹¹

A unidade prolina é um núcleo estruturalmente privilegiado para se empregar como catalisador/ligante em muitas reações, pois ela é um aminoácido natural, facilmente adquirida em grande quantidade e alta pureza em seu enantiômero (*S*), características que a tornam comercialmente disponível com custo baixo. Em virtude da versatilidade apresentada pela *L*-prolina, nosso grupo de pesquisa tem voltado o seu interesse para a aplicação da reação de arilação de Heck-Matsuda com sais de diazônio como etapa-chave na preparação de novos organocatalizadores – entende-se por organocatalise a aceleração de uma reação química promovida por quantidade

10 a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**; *110*; 1539. b) Brown, W. G.; *Org. React.*; **1951**; *6*; 469.

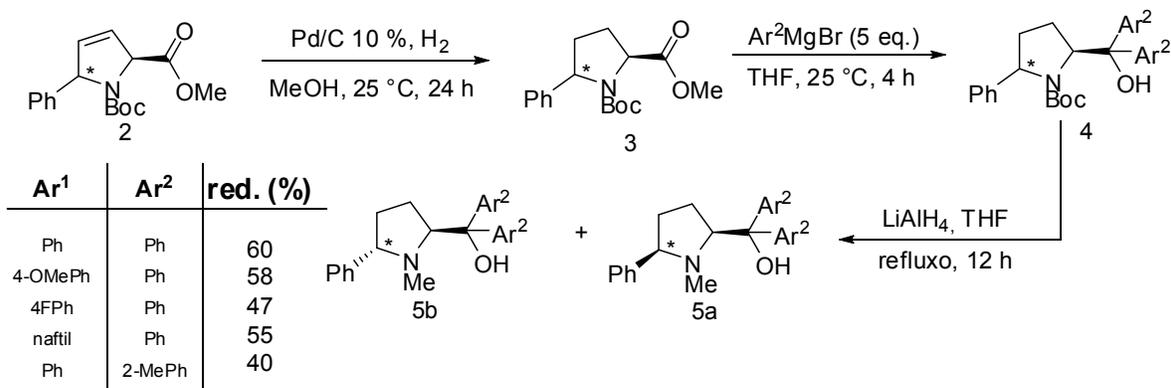
11 a) ApSimon, J. W.; Lee Collier, T.; *Tetrahedron*; **1986**; *42*; 5157. b) Grandbois, E. R.; Howard, S. I.; Morrison, J. D.; *Asymmetric Synthesis*; Academic Press; New York; 1983; Vol. 2. c) Haubenstock, H.; *Topics in Stereochemistry*; Wiley; New York; 1989; Vol. 14. d) Mukaiyama, T.; Asami, M.; *Topics in Current Chemistry, Organic Chemistry*; Springer; Berlin; **1985**.

subestequimétrica de um composto orgânico que não contém metal em sua estrutura¹²- e ligantes quirais, derivados da prolina¹³(Esquema 1).



Esquema 1

A arilação de Heck do enecarbamato endocíclico **1** com sais de diazônio permitiu obter o núcleo prolínico arilado na posição 5 (Esquema 2).¹⁴ Este aduto de Heck foi empregado na síntese de novos aminoálcoois quirais (**5**), que foram utilizados como ligantes na arilação enantiosseletiva de aldeídos. Os novos ligantes foram preparados a partir da mistura de isômeros obtida na arilação de Heck-Matsuda, pela rota mostrada no Esquema 2.



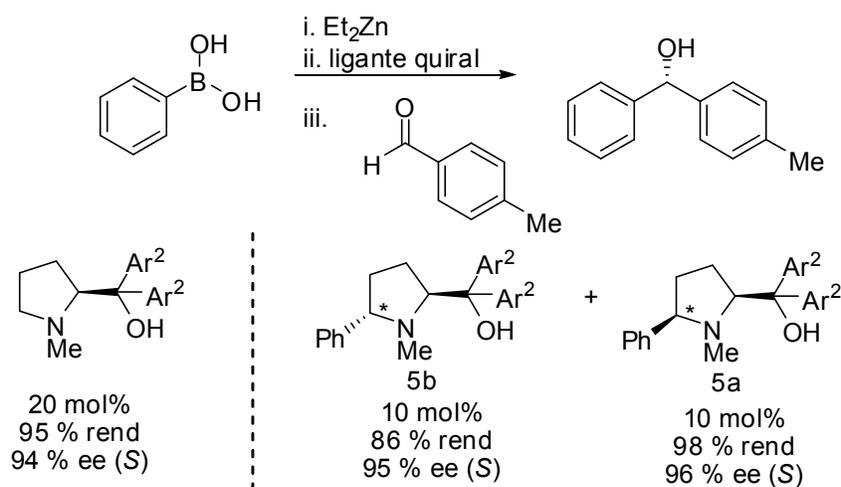
Esquema 2

¹² Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2004**; *43*; 5138.

¹³ a) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.*; **2003**; *5*; 305.. b) Peixoto da Silva, K.; Narciso Godoi, M.; Duarte Correia, C. R.; *Org. Lett.*; **2007**; *9*; 2815.

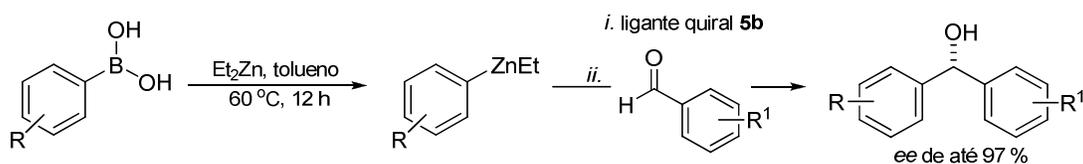
¹⁴ Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtkke, D. S.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2010**; *2010*; 3696.

Os novos ligantes arilados apresentaram melhor eficiência que aquele já descrita na literatura, sem a presença do grupo arila na posição 5 do anel.¹⁵ Foi necessária uma menor quantidade do ligante **5a** ou **5b** para que altos níveis de rendimento e enantiosseletividade fossem obtidos na arilação do *p*-tolualdeído com o ácido fenilborônico (Esquema 3).



Esquema 3

O melhor ligante sintetizado **5b** foi aplicado frente a uma variedade de aldeídos e ácidos borônicos com diferentes padrões de substituição e os diarilmetanóis foram obtidos em altos rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 4).



Esquema 4

¹⁵ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. r. W.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**; 46; 7827..

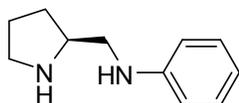
Dado o sucesso dos novos prolinóis preparados via reação de Heck-Matsuda, o aumento do escopo de utilização dos ligantes foi iniciado. As proximidades entre a química dos fenômenos levou-nos então ao estudo da aplicação destes ligantes na preparação de álcoois secundários quirais e de álcoois propargílicos quirais (ver Objetivos pág 22).

1.1. Álcoois secundários quirais

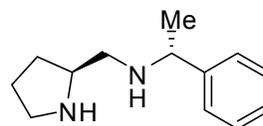
Álcoois secundários quirais apresentam grande importância como blocos sintéticos para a preparação de compostos com atividade farmacológica. Uma das maneiras mais simples e convenientes para a obtenção de álcoois quirais é pela redução assimétrica de cetonas pró quirais com hidretos metálicos. Um grande número de agentes redutores de hidreto de boro e de alumínio, modificados pela adição de ligantes quirais, são relatados como altamente eficientes para essa transformação.¹⁶

Há vasta literatura disponível sobre a utilização de ligantes diaminas e aminoálcoois na redução enantiosseletiva de cetonas pró quirais(Figura 6).

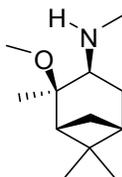
¹⁶ Exemplos são:(a) Olivares-Romero, J. L.; Juaristi, E.; *Tetrahedron*; **2008**; *64*; 9992.. b) Balakrishnan, U.; Ananthi, N.; Velmathi, S.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2009**; *20*; 1150. c) Hobuß, D.; Baro, A.; Laschat, S.; Frey, W.; *Tetrahedron*; **2008**; *64*; 1635.



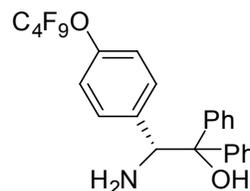
Tetrahedron, **2008**, 64, 9992



Tetrahedron: Asymmetry, **2006**, 17, 1041



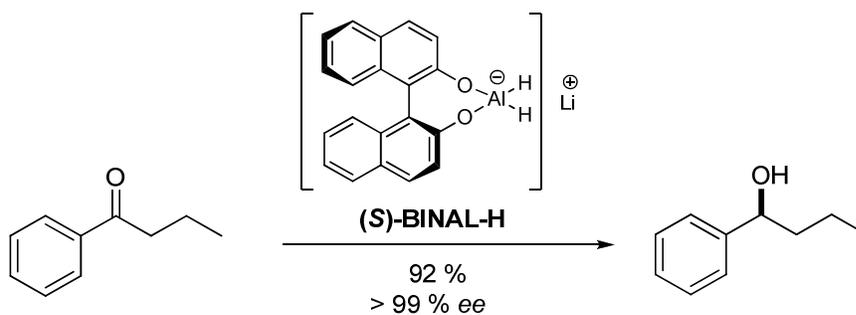
Tetrahedron Lett., **2005**, 46, 8299



Tetrahedron Lett., **2003**, 44, 801

Figura 6 – Alguns ligantes descritos para redução enantiosseletivas de cetonas.

Dentre os derivados de organoalumínio utilizados, destaca-se o derivado binaftílico conhecido como BINAL-H (reduzidor assimétrico formado *in situ* pela reação do auxiliar quiral *R* ou *S* 1,1'-bis-2,2'-naftol, com hidreto de lítio e alumínio em THF), fornecendo excelentes excessos enantioméricos (Esquema 5).¹⁷



Esquema 5

¹⁷ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1984**; 106; 6709..

Tabela 1- Resultado das reduções com Binal de Noyori

#	Cetona	Configuração binaftol	Produto		
			Rend. %	ee	Config.
1	C ₆ H ₅ COCH ₃	R	61	95	R
2	C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅	S	62	98	S
3	C ₆ H ₅ CO-n-C ₃ H ₇	S	92	100	S
4	C ₆ H ₅ CO-n-C ₄ H ₉	S	64	100	S
5	C ₆ H ₅ COCH(CH ₃) ₂	S	68	71	S
7	α-tetralona	R	91	74	R

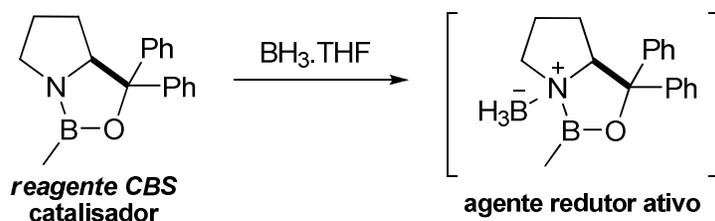
Já a utilização de redutores de boro foi inicialmente descrita por Itsuno e colaboradores em 1981¹⁸. Na metodologia utilizada por Itsuno, uma mistura de aminoálcoois e complexos de BH₃.THF reduziam cetonas aos correspondentes álcoois secundários de maneira enantiosseletiva e em altos rendimentos, essa metodologia fazia uso de quantidades estequiométricas de aminoálcoois, tornando-a um tanto inconveniente, pois o uso de quantidades estequiométricas de aminoálcool torna necessário passos de separação e purificação que podem ser trabalhosos e de alto custo, problema que pode ser agravado com o aumento de escala.

Vários anos depois, Corey e colaboradores mostraram que a reação de BH₃.THF e aminoálcoois quirais levava a formação de oxazaborolidina, que catalisava a redução de maneira altamente enantiosseletiva (Esquema 6).¹⁹

¹⁸ Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; **1981**; 315..

¹⁹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1987**; *109*; 7925..

Pela eluciação deste processo catalítico essa redução é conhecida como a redução de Corey-Bakshi-Shibata ou redução CBS.

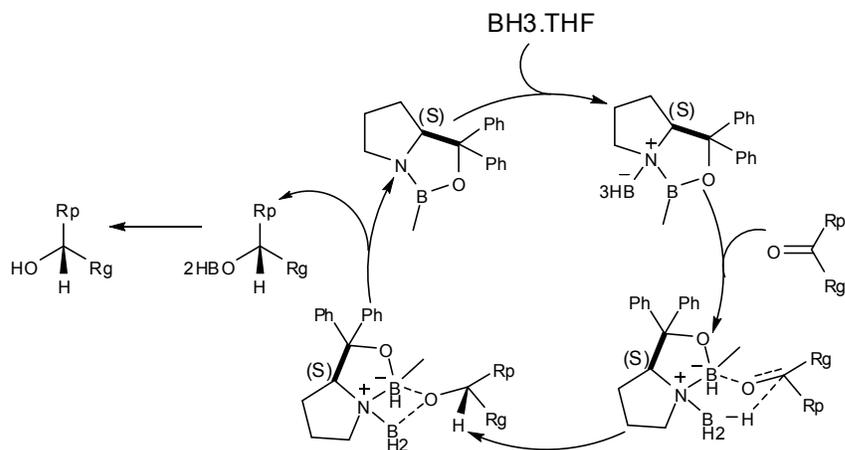


Esquema 6

Esse agente redutor é baseado na estabilidade do complexo de boro heterocíclico feito a partir de um aminoálcool derivado da *L*-prolina. O agente redutor ativo nessa reação é obtido pela complexação da borana ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ – ácido de Lewis) com o nitrogênio do catalisador CBS (base de Lewis). Essa coordenação aumenta a acidez de Lewis do átomo de boro endocíclico e ativa o BH_3 , tornando-o um forte doador de hidreto. Somente quantidades catalíticas de ligante CBS são necessárias porque a borana é suficientemente reativa para reduzir cetonas somente quando complexada com o átomo de nitrogênio.

O ciclo catalítico envolvido na redução é mostrado abaixo (Esquema 7). O complexo catalítico borana-CBS se liga ao par de elétrons não-ligante da carbonila da cetona pelo átomo de boro endocíclico. Somente quando a cetona está complexada com o átomo de boro endocíclico torna-se suficientemente eletrofílica para ser reduzida pela fraca fonte de hidreto utilizada. O átomo de boro endocíclico, agora mais ácido, complexa-se a carbonila da cetona a ser reduzida e o hidreto é então transferido via um estado de transição de seis membros. A enantiosseletividade é dirigida pelo posicionamento preferencial do maior grupo substituinte da cetona na posição pseudoequatorial do anel - veremos a frente que a redução com CBS é mais eficiente quando os dois

grupos substituintes da cetona apresentam diferenças estéricas significativas. Após a transferência do hidreto, o oxigênio fica ligado ao boro endocíclico e simultaneamente coordenado ao outro átomo de boro. A última etapa consiste na restituição do catalisador ao meio e liberação de um alcóxido de boro, que quando tratado com água da origem ao álcool secundário quiral.²⁰



Esquema 7

A redução com CBS é utilizada como um dos métodos mais eficientes para redução de cetonas e obtenção de álcoois quirais em elevados níveis de enantiosseletividade, tendo sido empregada como etapa-chave em inúmeras sínteses de moléculas complexas.²¹

1.2. Adição de alquilzínco a aldeídos

Álcoois propargílicos enantiomericamente enriquecidos também são compostos de extrema versatilidade e utilidade em síntese²². Por exemplo, álcoois propargílicos opticamente ativos servem como precursores para uma

²⁰ Corey, E. J.; Helal, C. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **1998**; 37; 1986..

²¹ (a) Cho, B. T.; *Chem. Soc. Rev.*; **2009**; 38; 443.. (b) Cho, B. T.; *Tetrahedron*; **2006**; 62; 7621..

²² Stang, P.; Diederich, F.; *Modern Acetylene Chemistry*; Wiley-VCH; 1995.

variedade de materiais quirais uma vez que o heteroátomo e a tripla ligação são vias oportunas para outras transformações. Uma amostra da versatilidade dos álcoois propargílicos é mostrada na Figura 7.

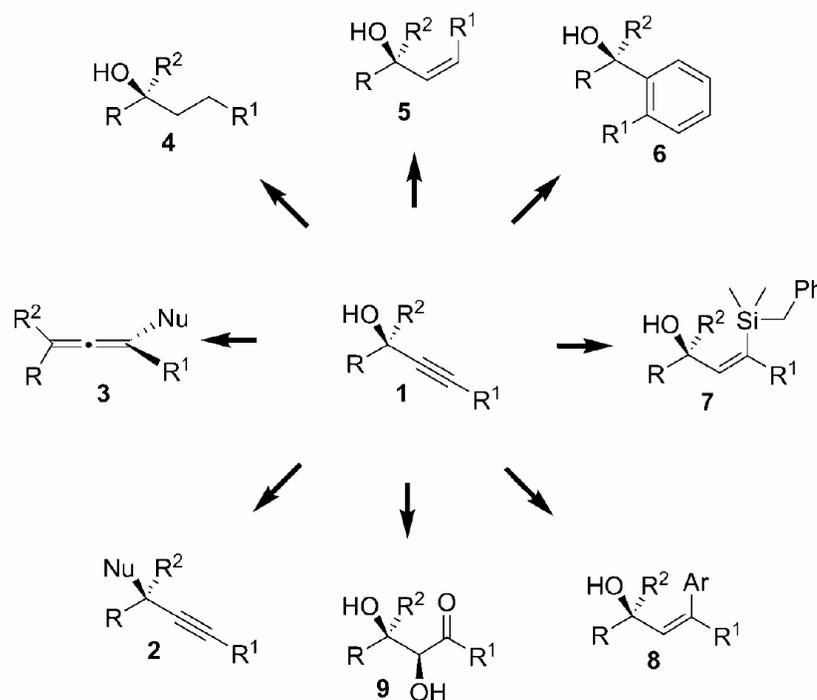


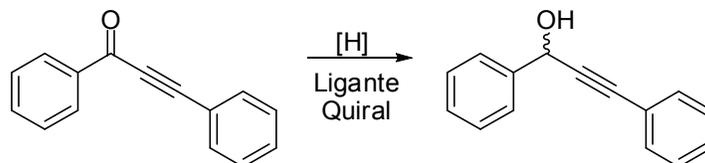
Figura 7 - Álcoois propargílicos como intermediários sintéticos

A ativação do álcool e a substituição com um nucleófilo pode levar a um carbono quaternário como centro assimétrico **2** ou à alenos opticamente ativos **3**. A redução seletiva da tripla ligação pode dar origem a alcanos **4** ou olefinas **5**. Cicloadições [2+2+2] catalisadas por metal dão origem a álcoois benzílicos **6** e a hidrossilação pode fornecer vinilsilanos **7** que posteriormente podem ser convertidos a olefinas trissubstituídas ou oxidados a hidroxicetonas **9**²³.

²³ Para uma revisão recente, veja: Trost, B. M.; Weiss, A. H.; *Adv. Synth. Catal.*; **2009**; 351; 963.

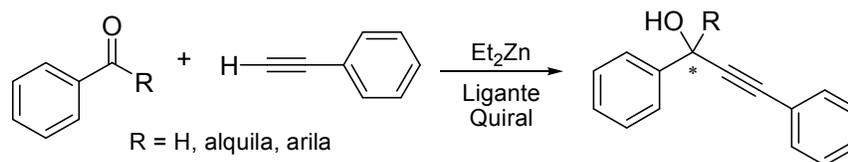
Por essa acentuada versatilidade, o emprego de álcoois propargílicos tem se mostrado bastante útil na síntese de fármacos e produtos naturais. Nesse contexto, esforços para síntese desses compostos com elevado grau de pureza enantiomérica vêm sendo descritos na literatura e esse é um objetivo desafiador aos pesquisadores atuando em catálise assimétrica.

Há, na literatura, a descrição de dois protocolos gerais para preparação de álcoois propargílicos quirais: a adição de reagentes alquínilzinco a cetonas e a aldeídos e a redução enantioselectiva de inonas (Esquema 8).²⁴ Porém, o último método apresenta algumas limitações, pois as inonas são propensas a decomposição, levando a alquénilcetonas por sofrerem adição de Michael na presença de um nucleófilo⁶. Grupos alquil também são adicionados a inonas, porém essa técnica também se depara com as complicações provenientes da instabilidade do grupo inona.



Esquema 8

A solução para o contorno dos problemas apresentados com as inonas é a adição de alquínilzinco a aldeídos ou cetonas (Esquema 9).

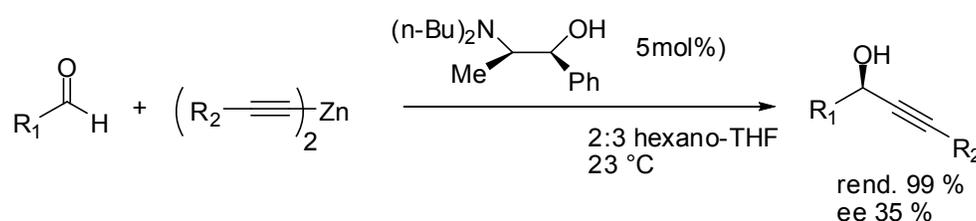


²⁴ Exemplos são encontrados em: (a) Cozzi, Pier G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2004**; 2004; 4095.; (b) Pu, L.; *Tetrahedron*; **2003**; 59; 9873.; (c) Pu, L.; Yu, H.-B.; *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*; **2001**; 101; 757.; (d) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*; **1992**; 92; 833.; (e) Lu, G.; Li, Y.-M.; Li, X.-S.; Chan, A. S. C.; *Coord. Chem. Rev.*; **2005**; 249; 1736..

Esquema 9

O primeiro exemplo de adição enantiosseletiva de alquínil a um aldeído foi descrito por Mukayama em 1979.²⁵ Nesse trabalho, trimetilsililacetileno foi desprontonado com n-BuLi e adicionado em excesso de ligante.

Sob a influencia do uso de alquilzinco para adição de grupo alquil a aldeídos, Soai e colaboradores desenvolveram o primeiro estudo feito para adição de alquinilzinco a aldeídos. Nesse estudo, um alcino terminal e dietilzinco eram aquecidos em THF gerando um bisalquinilzinco, este bisalquinilzinco era tratado com aminoálcool quiral e com o aldeído fornecendo o álcool propargílico de interesse em bons rendimentos porem com baixa enantiosseletividade (Esquema 10).²⁶



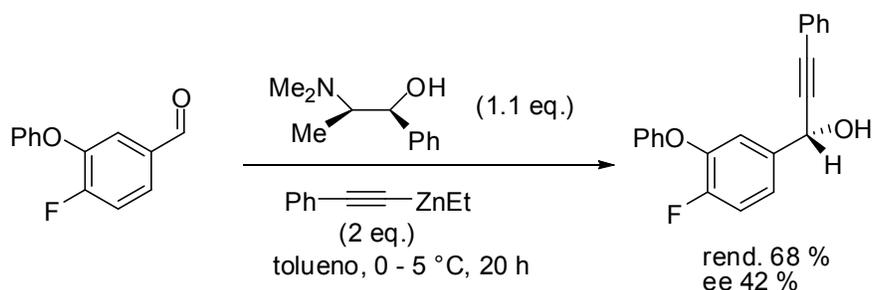
Esquema 10

Operando com quantidades estequiométricas de *N*-metilefedrina em condições diferentes, Tombo conseguiu um aumento significativo do excesso enantiomérico inicialmente observado: usando o sistema fenilacetileno e dietilzinco conseguiu o álcool propargílico desejado em 68% de rendimento e 42% *ee* (Esquema 11).²⁷

²⁵ Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T.; *Chem. Lett.*; **1979**; 447.

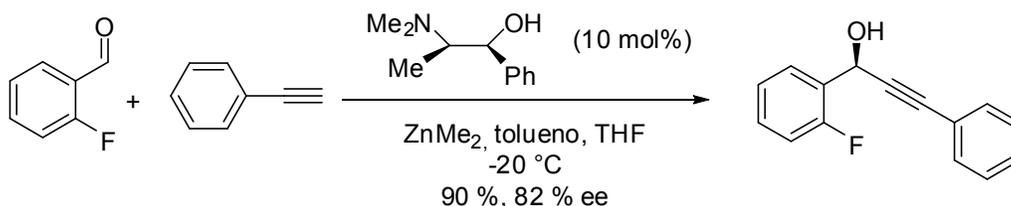
²⁶ Niwa, S.; Soai, K.; *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1*; **1990**; 937.

²⁷ Tombo, G. M. R.; Didier, E.; Loubinoux, B.; *Synlett*; **1990**; 547.



Esquema 11

Foi nos laboratórios da Merck que o grupo de Li desenvolveu a versão catalítica da adição, promovida pelo uso de 10% de um derivado de *N*-metilefedrina (Esquema 12).²⁸

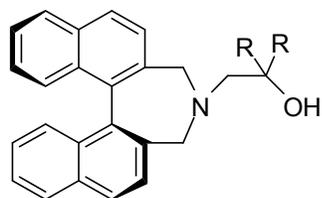


Esquema 12

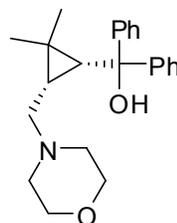
Uma das vantagens proeminentes desta abordagem é que ela utiliza aldeídos e cetonas como materiais de partida, que são facilmente obtidos comercialmente, possuindo diferentes substituintes. A adição de alcinos terminais gera a possibilidade de uma síntese convergente, colocando próximos dois grupos funcionais enquanto forma-se um estereocentro.

Inúmeros ligantes já foram descritos na literatura para a adição de alquinilzincos a aldeídos e cetonas, de maneira enantiosseletiva (Figura 8).¹³

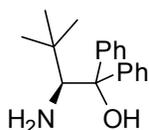
²⁸ Li, Z.; *Synthesis*; **1999**; 1999; 1453.



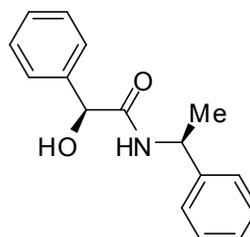
Tetrahedron: Asymm 16 **2005**, 2263–2269



Chem. Eur. J. **2009**, 15, 3069 – 3071



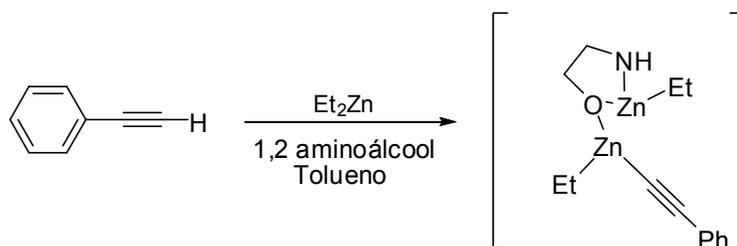
Adv. Synth. Catal. **2005**, 347, 243–247



J. Org. Chem. **2006**, 71, 6674–6677

Figura 8 – Alguns ligantes descritos para alquinição de aldeídos

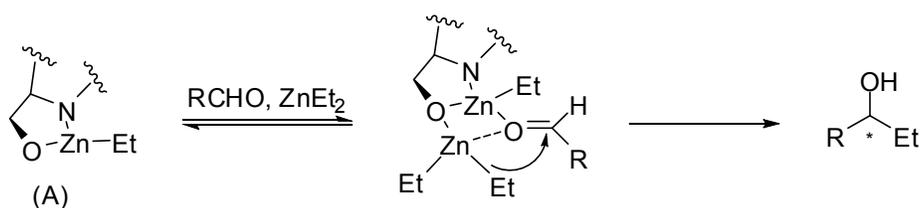
O uso de reagentes alquinilzínco para adição a aldeídos foi desenvolvido baseado em protocolos bem estabelecidos para adições de grupos alquila a carbonilas. De forma geral, o reagente organozínco é gerado *in situ* pelo tratamento de um alcino terminal com dietilzínco em um solvente apolar como hexano ou tolueno, na presença de um ligante aminoálcool. (Esquema 13).⁵



Esquema 13

Um grande número de estudos experimentais²⁹ e teóricos³⁰ sobre o mecanismo de adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos foi publicado, definindo os intermediários da reação e provendo algumas propostas sobre os possíveis estados de transição envolvidos.

Muitas evidências apontam para que a etilação estereosseletiva de aldeídos seja promovida por um intermediário quelado alcóxido de zinco **A** (Esquema 14), que então pode coordenar-se a um composto carbonilado e a uma segunda molécula de dietilzinco. A migração de uma porção etila para o grupo carbonila ocorre então através de um estado de transição tricíclico.³¹



Esquema 14

Muito menos se sabe sobre a alquinilação. No entanto, baseado em resultados descritos por Superchi é razoável sugerir estados de transição similares para adição de compostos alquilalquinilzinco¹⁷.

Para os diorganozinco mistos do tipo alquilalquinilzinco, a porção alquinilica é a mais reativa agindo como nucleófilo. Essa maior reatividade se deve ao maior caráter *s* do orbital do carbono alquinílico (50% de caráter *s*) usado na ligação zinco-carbono *sp*, esse maior caráter *s* torna o carbono alquinílico, *sp*, mais duro, uma vez que os elétrons nos orbitais *s* estão mais

²⁹ Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2003**; 42; 3002..

³⁰ Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.*; **2004**; 69; 2532..

³¹ Superchi, S.; Pizzuti, M. G.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2005**; 16; 2263.

fortemente ligados ao núcleo que os elétrons em orbitais p tornando sua interação com o átomo de zinco menos efetiva em comparação a interação zinco-carbono alquil sp^3 (33,3 % de caráter s) (Figura 9).

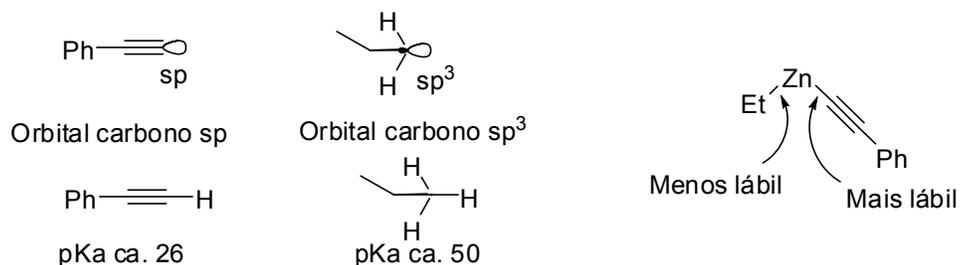
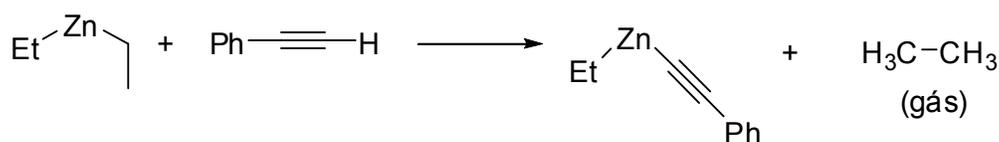


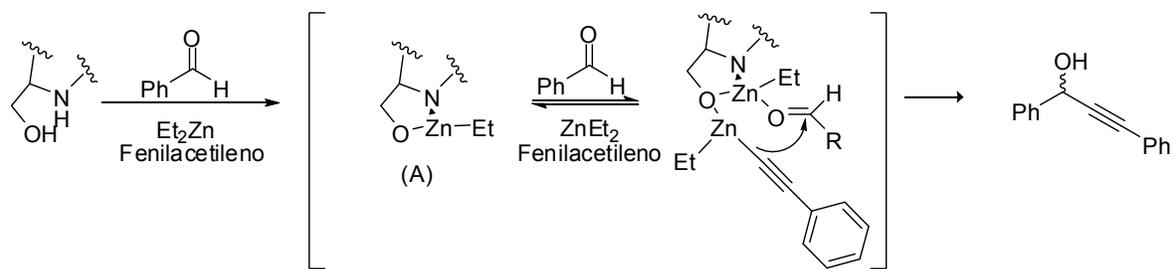
Figura 9 – Orbitais dos substituintes orgânicos usados nas ligações com zinco

A maior interação da porção alquila com o átomo de zinco em relação a porção alquinila parece tornar inviável a formação do organozinco misto. No entanto, podemos racionalizar sua formação como resultado de dois fatores, o primeiro é o fato do alcino terminal estar em excesso no meio e o segundo fator é o ganho termodinâmico resultado da formação de etileno como subproduto da formação do organozinco misto. (Esquema 15)



Esquema 15

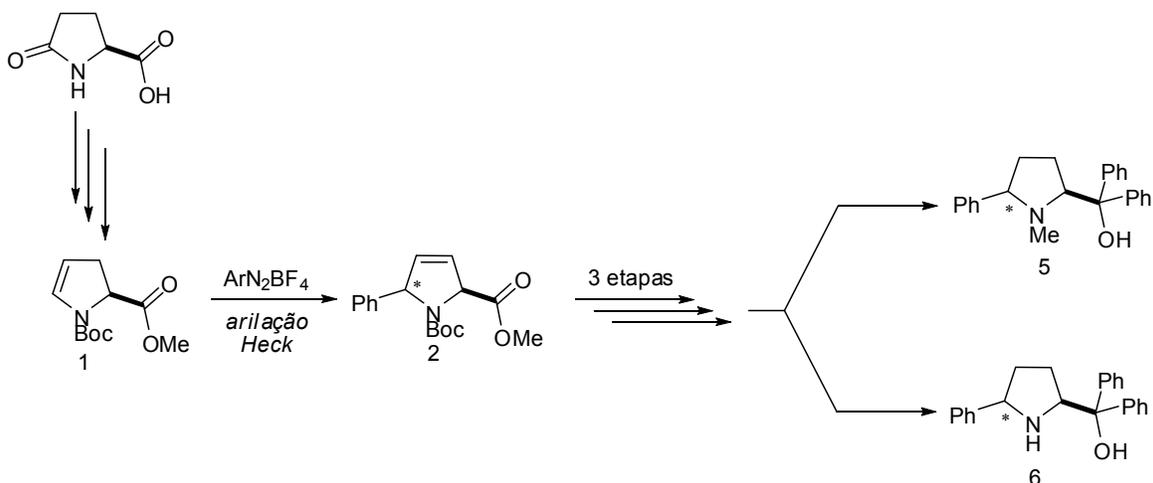
Como resultado da maior labilidade da porção alquinila, esta é transferida preferencialmente na etapa de formação da ligação carbono-carbono, resultando no álcool propargílico correspondente (Esquema 16).



Esquema 16

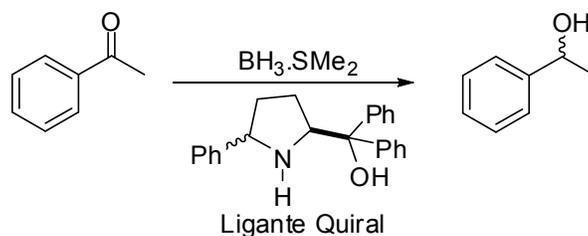
3. Objetivos.

Dada a importância e versatilidade dos álcoois secundários e propargílicos quirais e visando a expandir a aplicação da nova classe de ligantes desenvolvida pelo grupo, o presente projeto teve como objetivo a síntese dos ligantes aminoálcoois quirais derivados de prolina usando a arilação de Heck-Matsuda do enecarbamato **1** como etapa chave (Esquema 17).



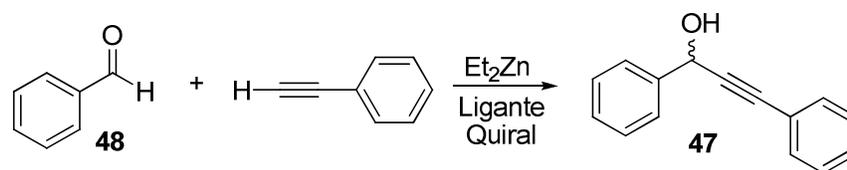
Esquema 17

O trabalho também objetivou a aplicação dos aminoálcoois **6** (*cis* e *trans*) como ligantes auxiliares quirais nas reações de redução de cetonas pró quirais por oxazaborolidinas (Esquema 18).



Esquema 18

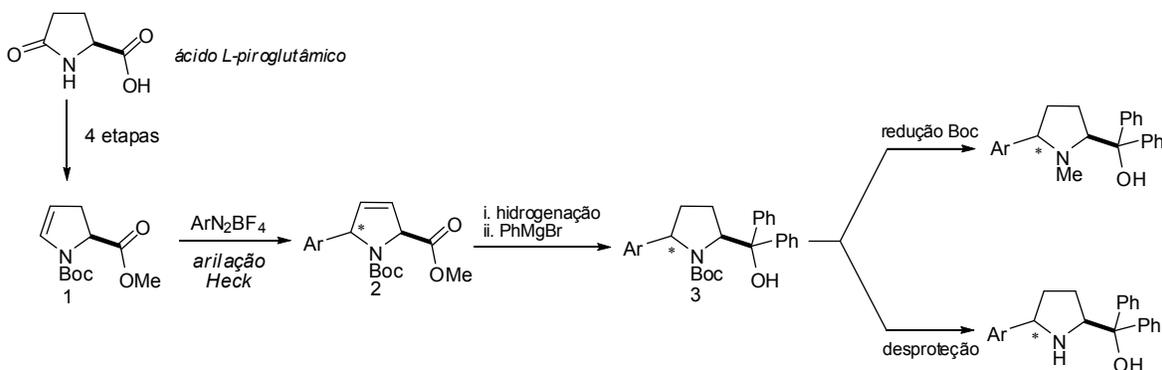
E por fim a aplicação dos aminoálcoois **5** (*cis* e *trans*) na alquinição de aldeídos pró quirais por alquilalquinilzinco.(Esquema 19).



Esquema 19

4. Preparação dos ligantes 1,2-aminoálcoois quirais para emprego como ligantes quirais

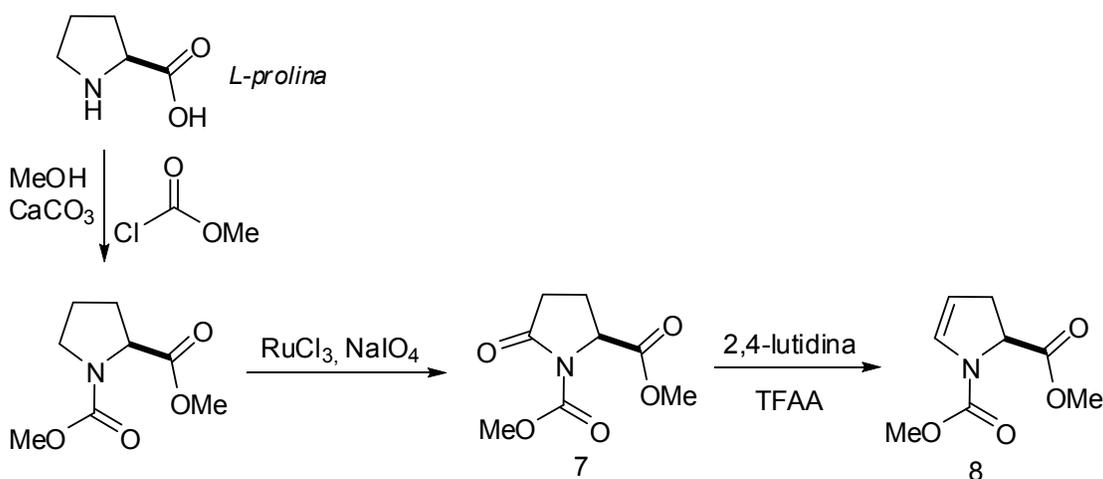
4.1. Planejamento da síntese dos ligantes quirais.



Esquema 20

A rota abordada para síntese dos aminoálcoois quirais de interesse teve como base o trabalho desenvolvido previamente no grupo a partir do ácido piroglutâmico, que seria transformado através de quatro etapas no enecarbamato **1**. O enecarbamato **1** seria submetido à reação de Heck-Matsuda, seguida por uma hidrogenação dos adutos **2a** e **2b**, os quais, quando submetidos à uma adição de Grignard, levariam ao carbamato **3** (Esquema 20). O carbamato **3**, por sua vez, seria o precursor dos dois grupos de aminoálcoois de interesse mediante manipulações com o grupo Boc. A redução deste com LiAlH_4 , forneceria o ligante com nitrogênio terciário, *N*-Me, para aplicação em reações de alquilinação de aldeídos. Já a desproteção do grupo Boc, geraria o ligante com *N*-H livre de interesse nos testes de redução de cetonas pró-quirais. A separação dos dois diastereoisômeros obtidos, em ambos os casos, seria feita somente na última etapa.

Adicionalmente, foi planejada uma rota alternativa que utilizaria a *L*-prolina com material de partida, que seria protegida com o grupo carbometoxi, ao invés do grupo Boc. Essa alternativa foi proposta em virtude da maior facilidade de redução desse carbamato para *N*-Me, quando comparado com o grupo *N*-Boc. Após a etapa de proteção, uma oxidação α -nitrogênio resultaria na formação da lactama **7**. Reação com anidrido trifluoroacético e 2,4-lutidina resultaria no enecarbamato **8** e a partir desse ponto a síntese dos aminoálcoois **6** ocorreria de acordo com a sequência mostrada no Esquema 20

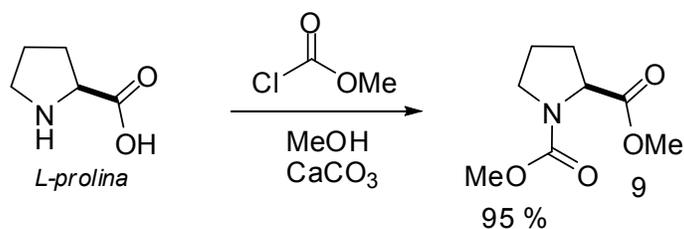


4.2. Síntese dos 1,2-aminoálcoois quirais derivados da *L*-prolina

Levando em consideração a hipótese de maior facilidade de redução do grupo carbometóxi, em comparação com Boc, a rota inicialmente abordada partiu da *L*-prolina compreendendo oito etapas.

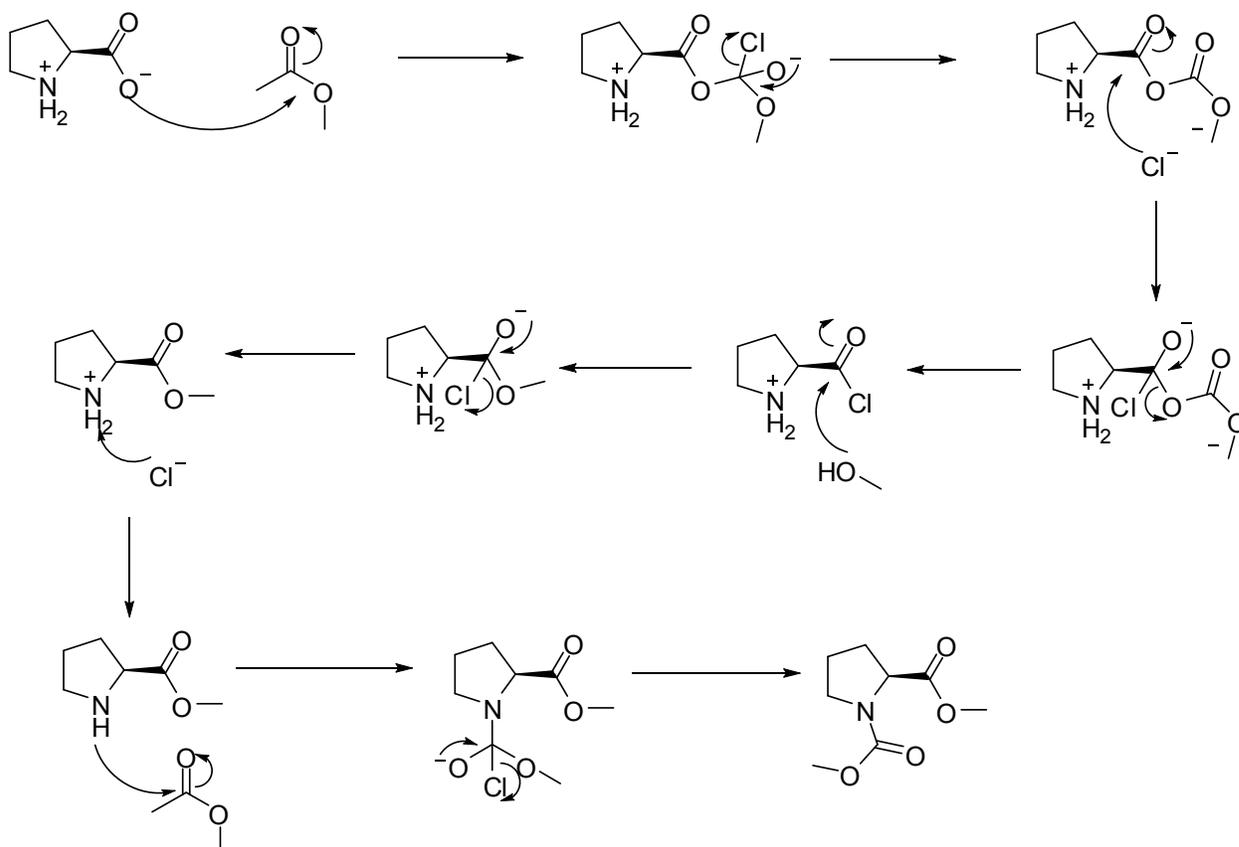
Como primeiro passo, realizou-se a proteção do grupo amina, na forma de um carbamato, e a esterificação do grupo ácido carboxílico da prolina com metanol, o produto (*S*)-dimetilpirrolidin-1,2-dicarboxilato **9** é obtido em 95%

de rendimento sob a forma de um óleo amarelado utilizado sem prévia purificação na próxima etapa de síntese, (Esquema 22).



Esquema 22

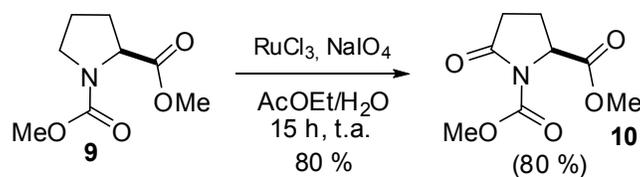
Na reação, cloroformiato de metila é atacado pelo oxigênio do carboxilato da prolina formando um intermediário de carbono quaternário instável, esse intermediário tem o cloro como um bom grupo de saída, com formação de um anidrido misto. O anidrido sofre ataque do íon cloreto, formando um cloreto de ácido que é atacado pelo metanol, solvente da reação, resultando no éster metílico (Esquema 23).



Esquema 23

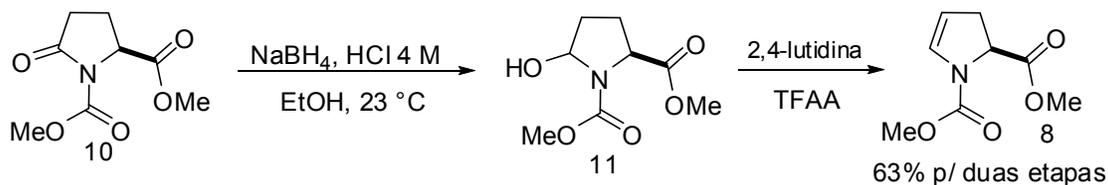
Processo semelhante ocorrerá para proteção da amina prolínica. O par de elétrons não ligados do nitrogênio ataca a carbonila de uma molécula de cloroformiato, mais uma vez, uma espécie instável de carbono quaternário é formada. Esse intermediário sofre a eliminação do cloro como grupo de saída, formando o carbamato **9**.

Na etapa seguinte da síntese, o composto **9** foi submetido a uma oxidação utilizando-se cloreto de rutênio e periodato de sódio levando à formação do produto (*S*)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato-dimetil **10** em 80% de rendimento (Esquema 24).



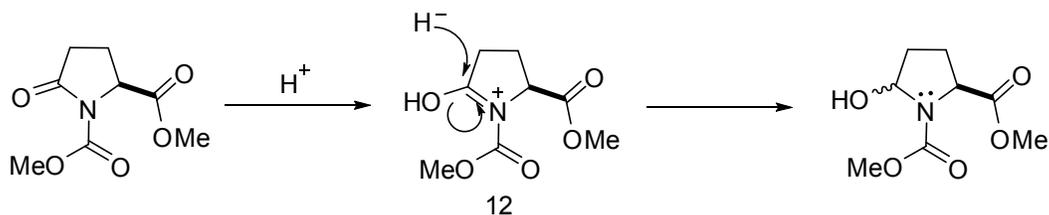
Esquema 24

Através de uma reação de redução da lactama **10** com boroidreto de sódio (NaBH_4) em meio ácido, produziu-se o lactamol **11**. Este foi submetido sem qualquer purificação a uma reação de eliminação com 2,4-lutidina e anidrido trifluoroacético (ATFA), fornecendo a olefina **8** (Esquema 25). Após as duas etapas reacionais a olefina **8** foi obtida em 63% de rendimento.



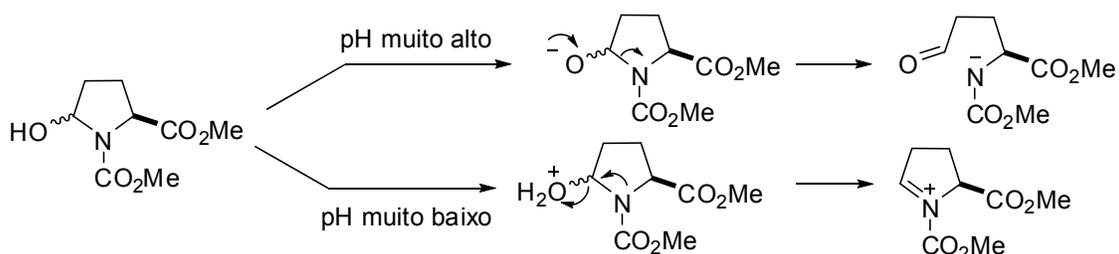
Esquema 25

A redução ácida da lactama **10** é uma reação que exige grande cuidado com o pH do meio, sendo necessária a adição controlada de uma solução de HCl 4 M. Isso é necessário porque é preciso que o íon imínio **12** seja formado para que ocorra a sua redução preferencialmente, inibindo reações laterais (Esquema 26).



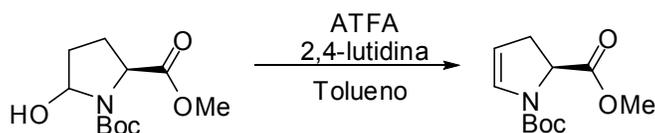
Esquema 26

Entretanto, caso o pH do meio mude para neutro ou fique menos ácido pode ocorrer restituição da carbonila e abertura do anel prolínico. Posterior protonação e redução do aldeído formarão um aminoálcool como produto principal. Já se o pH ficar muito baixo pode ocorrer a protonação do lactamol e formação do *N*-acil imínio. A formação de qualquer um dos intermediários reduz o rendimento reacional (Esquema 27).

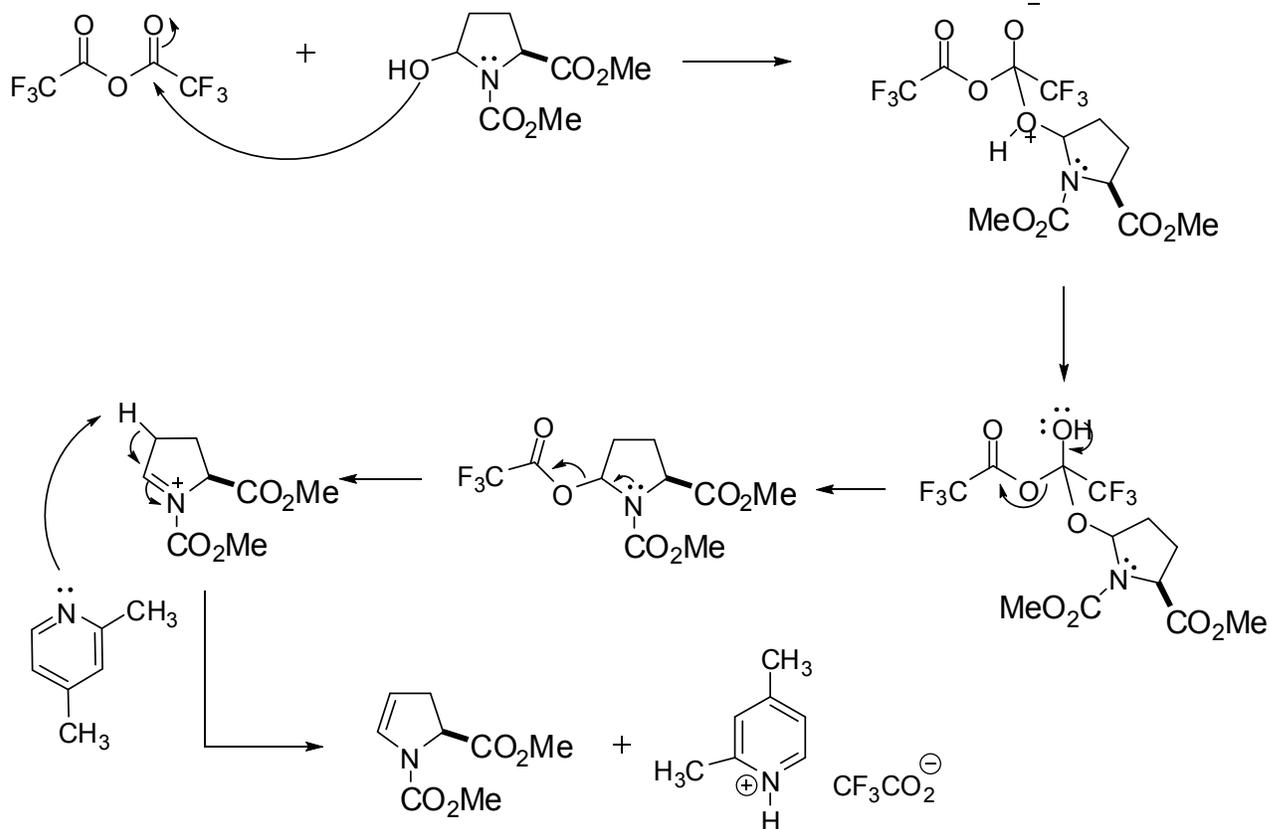


Esquema 27

Quando o lactamol bruto é submetido à reação de eliminação usando ATFA e 2,4-lutidina (Esquema 28), a reação provavelmente ocorre segundo o mecanismo mostrado no Esquema 29.

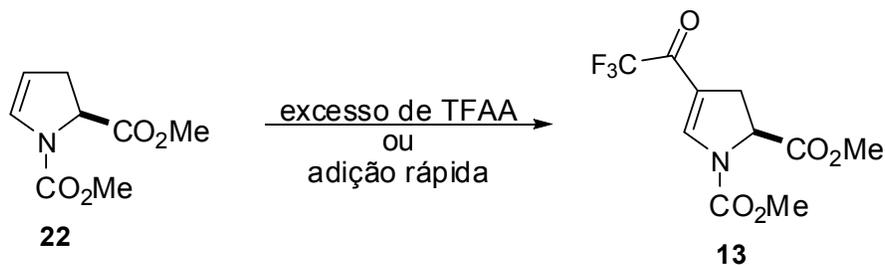


Esquema 28



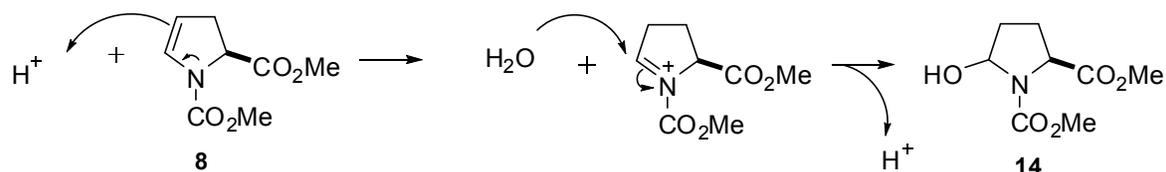
Esquema 29

Nessa reação foi necessária a adição lenta ATFA, a baixa temperatura, a fim de minimizar a reação de acilação da olefina que geraria o trifluoroacetato **13**. A eficiência desse processo está também diretamente relacionada à quantidade de ATFA adicionado, dessa maneira quantidade equimolar foi empregada, Esquema 30.



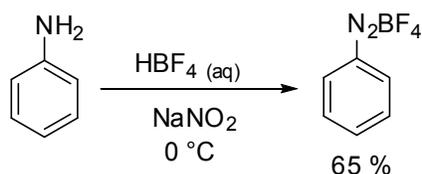
Esquema 30

Depois de produzida a olefina **8**, esta foi rapidamente utilizada na reação de Heck, pois esta pode ser atacada por uma molécula de água, na presença de ácidos, voltando ao composto **14**, Esquema 31.



Esquema 31

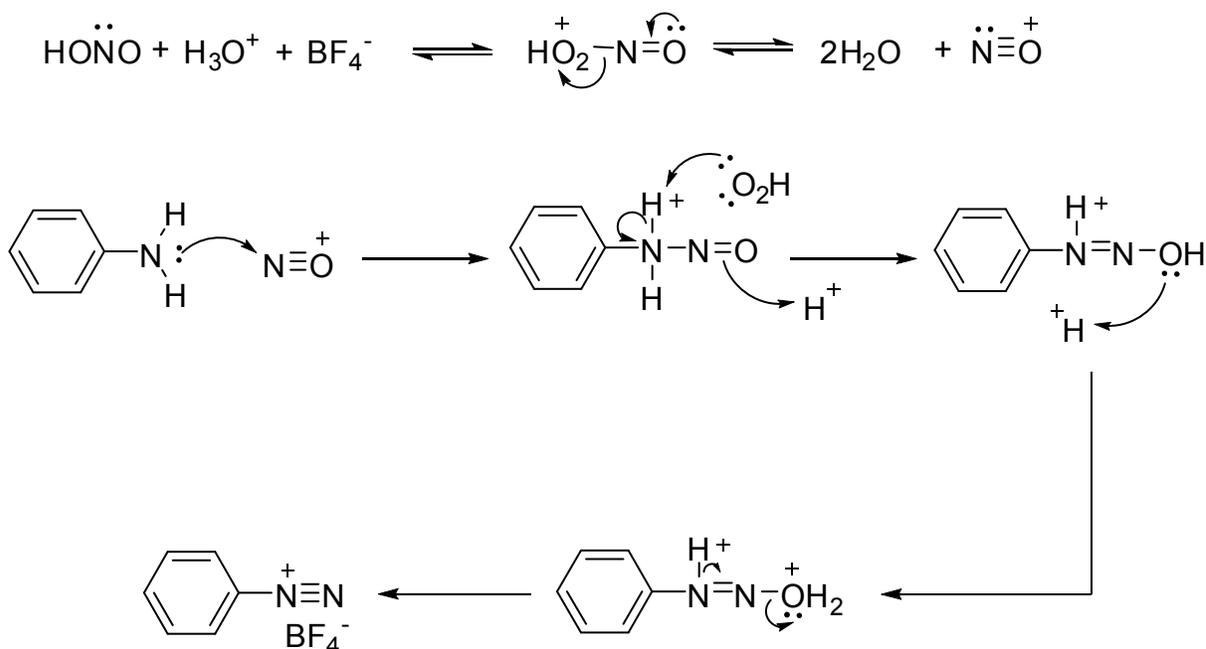
Para a reação de Heck, foi necessária a preparação do sal fenildiazônio e do catalisador $Pd_2(dba)_3.dba$. O sal de diazônio foi preparado conforme metodologia bem consolidada no grupo de pesquisa. O sal fenildiazônio foi preparado através da reação de diazotização da anilina, utilizando HBF_4 aquoso e $NaNO_2$ (Esquema 32).



Esquema 32

A diazotização de uma anilina primária ocorre através de uma série de etapas. O ácido nitroso formado se dissocia para produzir os íons NO^+ . Esses íons reagem com o nitrogênio da anilina para formar um íon nitrosamônio, como intermediário. Esse intermediário sofre tautomerização em um diazoidróxido em uma reação similar à tautomerização ceto-enólica. Finalmente, na presença de ácido, o diazoidróxido desidrata para formar o íon

diazônio com o contra-íon BF_4^- (Esquema 33).³² Ao final do procedimento obteve-se o sal fenildiazônio como um sólido branco cristalino em 65% de rendimento.

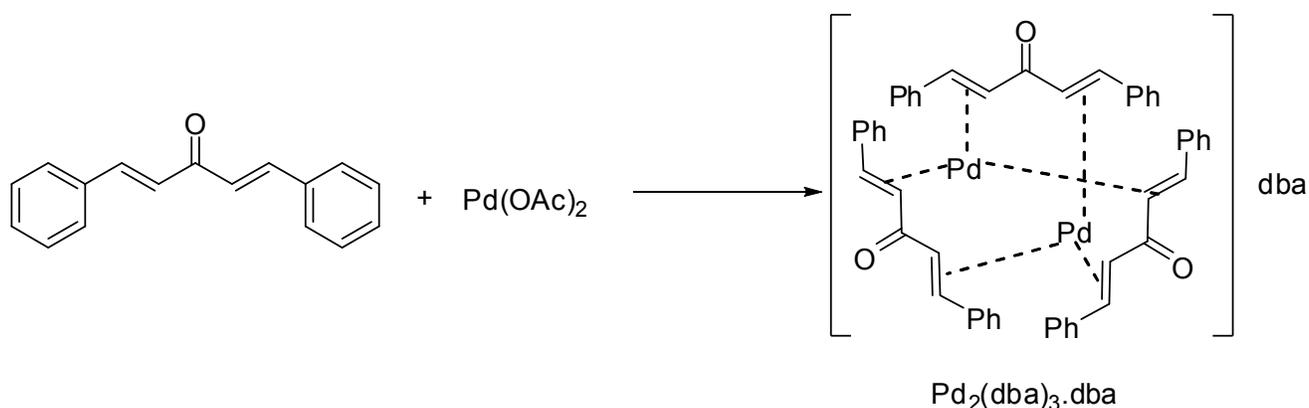


Esquema 33

O ligante dibenzilidenoacetona (dba) foi preparado de acordo com as condições descritas por Ukai e colaboradores³³, pela condensação aldólica da acetona e 2 equivalentes de benzaldeído. Em seguida, o dba foi empregado na preparação do catalisador de Pd(0) como descrito na literatura, utilizando acetato de paládio, acetato de sódio e metanol anidro (Esquema 34).

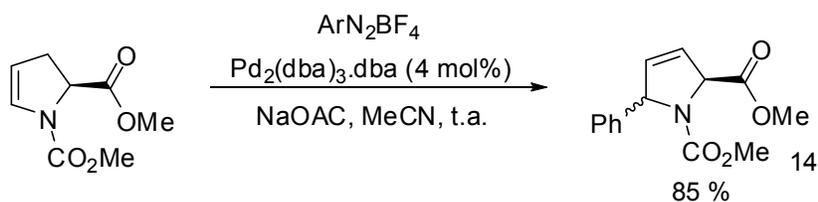
³² Solomons, T. W. G.; Fryhle, C.; *Organic Chemistry*; Wiley; 2003..

³³ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y.; Bonnet, J. J.; Ibers, J. A.; *J. Organomet. Chem.*; **1974**; 65; 253.



Esquema 34

Após a preparação do catalisador de Pd(0) e do sal fenildiazônio, estes foram empregados na reação de Heck, juntamente com a olefina **8** (Esquema 35). A reação ocorreu rapidamente, fornecendo os produtos arilados **14** cis/trans em 80 % de rendimento. Os diastereoisômeros são separáveis por cromatografia apresentando-se em proporção *cis:trans* de 45:55.



Esquema 35

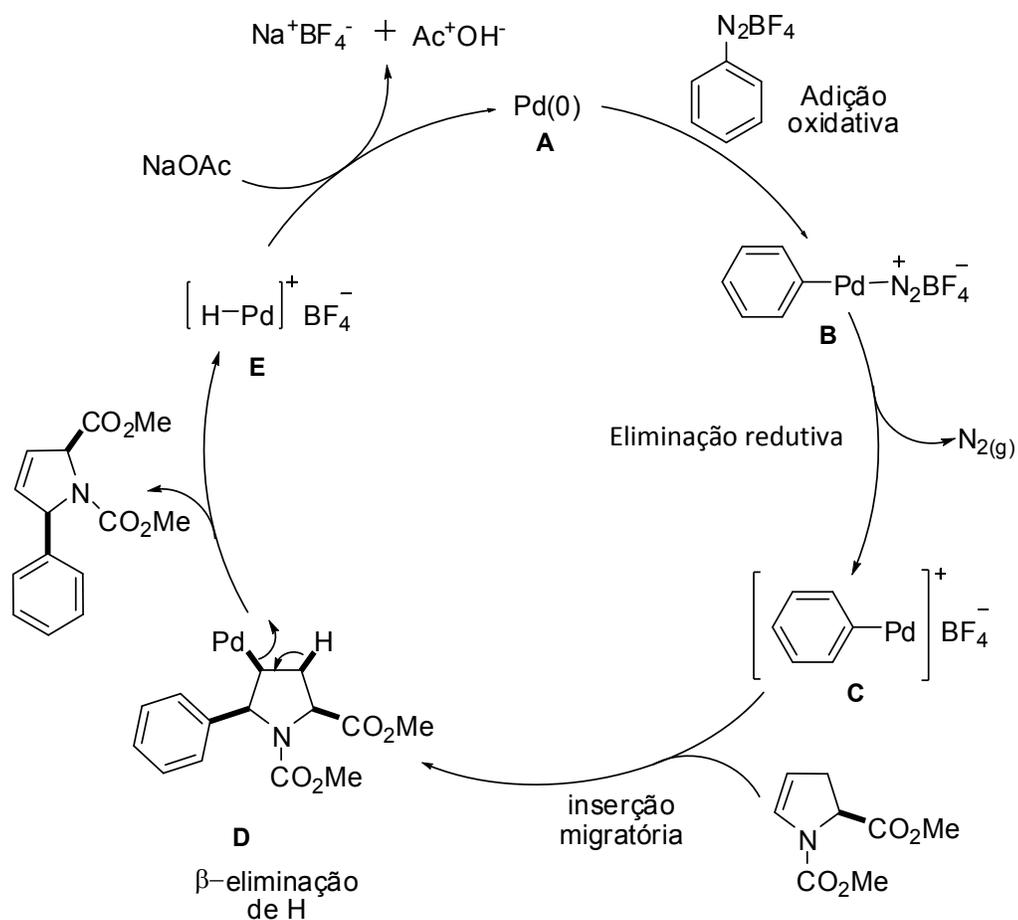
O ciclo catalítico mais aceito para a reação de Heck-Matsuda utilizando sais de arenodiazônio é composto por espécies catiônicas de paládio. Esta proposição foi inicialmente formulada por Matsuda e colaboradores³⁴ e investigada pelo grupo de pesquisas do Prof. Carlos Roque.³⁵

³⁴ Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T.; *Tetrahedron*; **1981**; 37; 31..

³⁵ Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2004**; 43; 4389.

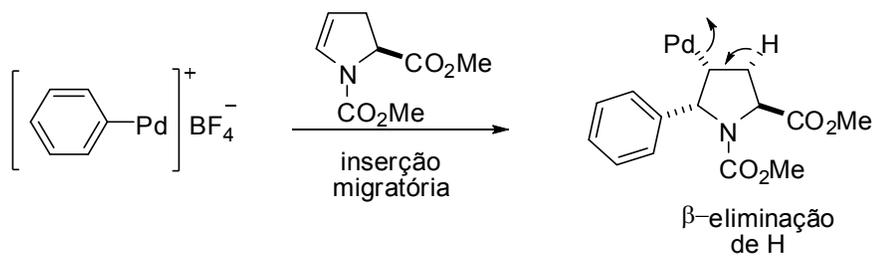
O Esquema 36 representa o ciclo catalítico para a reação de Heck, formando o isômero *cis*. A adição oxidativa da espécie de Pd(0) ao sal fenildiazônio, gera um complexo catiônico de paládio, sendo que a força motriz para a formação deste complexo é a saída de nitrogênio molecular da esfera de coordenação do metal.³⁶ Em seguida, o enecarbamato endocíclico se coordena a esse complexo catiônico, onde posteriormente ocorre a etapa de inserção migratória na ligação Pd-C, com o paládio se ligando a posição mais rica em elétrons (intermediário **D**). Dada a impossibilidade de rotação da ligação C-C, do sistema cíclico, o paládio sofre eliminação *syn* com o hidrogênio do carbono vizinho, levando ao aduto de Heck com migração da dupla ligação. O hidropaládio **E**, por reação com acetato de sódio, regenera a espécie de Pd(0) ao meio reacional.

³⁶ Vaz, B. G. Dissertação de Mestrado, Unicamp, Campinas, **2009**.



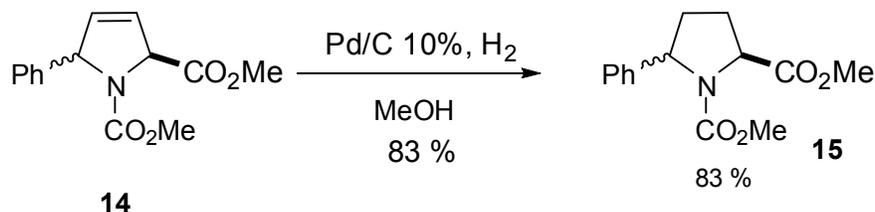
Esquema 36

O produto *trans* também pode ser formado se a inserção ocorrer do outro lado da face da olefina (Esquema 37).



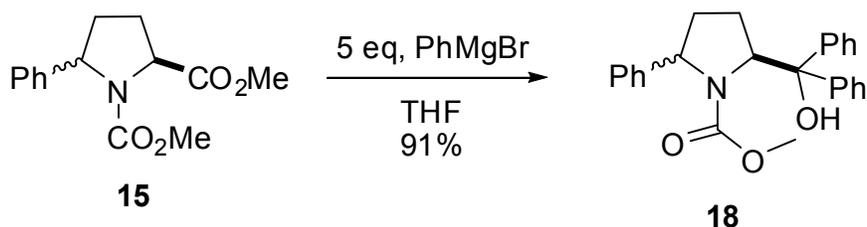
Esquema 37

Na seqüência, a olefina **14** foi submetida à hidrogenação, utilizando-se paládio adsorvido em carvão e metanol como solvente (Esquema 38). O produto **15** foi obtido em rendimento de 83%.



Esquema 38

A próxima etapa consistiu na adição de dois grupos fenila ao éster. Como agente arilante foi empregado brometo de fenilmagnésio, gerado *in situ*. Logo após a preparação do reagente de Grignard, ele foi adicionado ao composto **15**, produzindo o ligante *N*-carbometoxi protegido **18** (Esquema 39).

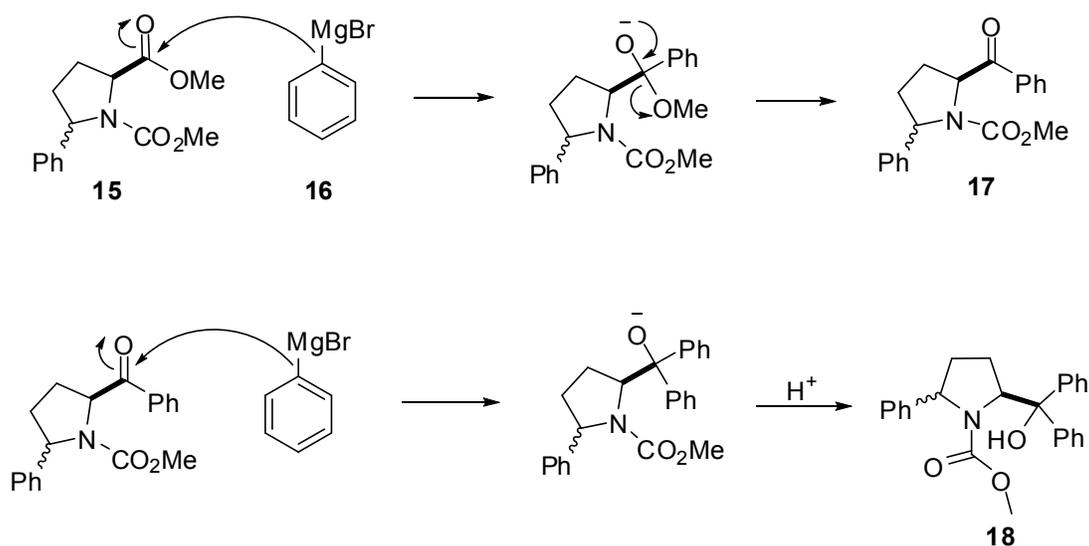


Esquema 39

A formação do reagente de Grignard ocorre segundo um mecanismo de oxi-redução, em que o metal, neste caso, o magnésio, se oxida passando de Mg⁰ para Mg²⁺ e o carbono se reduz passando de um estado de oxidação com carga +1 à -1, ou seja, o carbono passa a agir como um nucleófilo. Na geração de brometo de fenilmagnésio o magnésio é inicialmente ativado com iodo

molecular, ou seja, a camada de óxido presente na superfície do magnésio retarda a reação e o iodo tem a função de enfraquecer esta camada e expor o magnésio à ligação carbono haleto (no caso, o bromo).

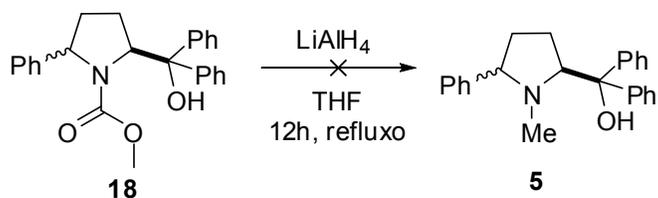
Dois equivalentes de reagente de Grignard são necessários para se obter o álcool terciário. Inicialmente, o reagente nucleofílico de Grignard ataca o grupo carbonílico resultando em um intermediário tetraédrico e, após a saída do grupo metoxi, uma cetona é obtida. A adição da segunda molécula do reagente de Grignard ocorre na cetona **17**, formando um alcóxido estável, que na presença de um ácido, forma o álcool terciário **18** (Esquema 40).³⁷



Esquema 40

Na última etapa o intermediário **18** seria reduzido com hidreto de lítio e alumínio para fornecer o aminoálcool desejado como mostra o Esquema 41, porém a redução não foi alcançada. Para nossa surpresa, o aumento sucessivo do número de equivalentes de agente redutor com o objetivo de forçar a reação levou a destruição do material de partida sem obtenção do ligante **5**.

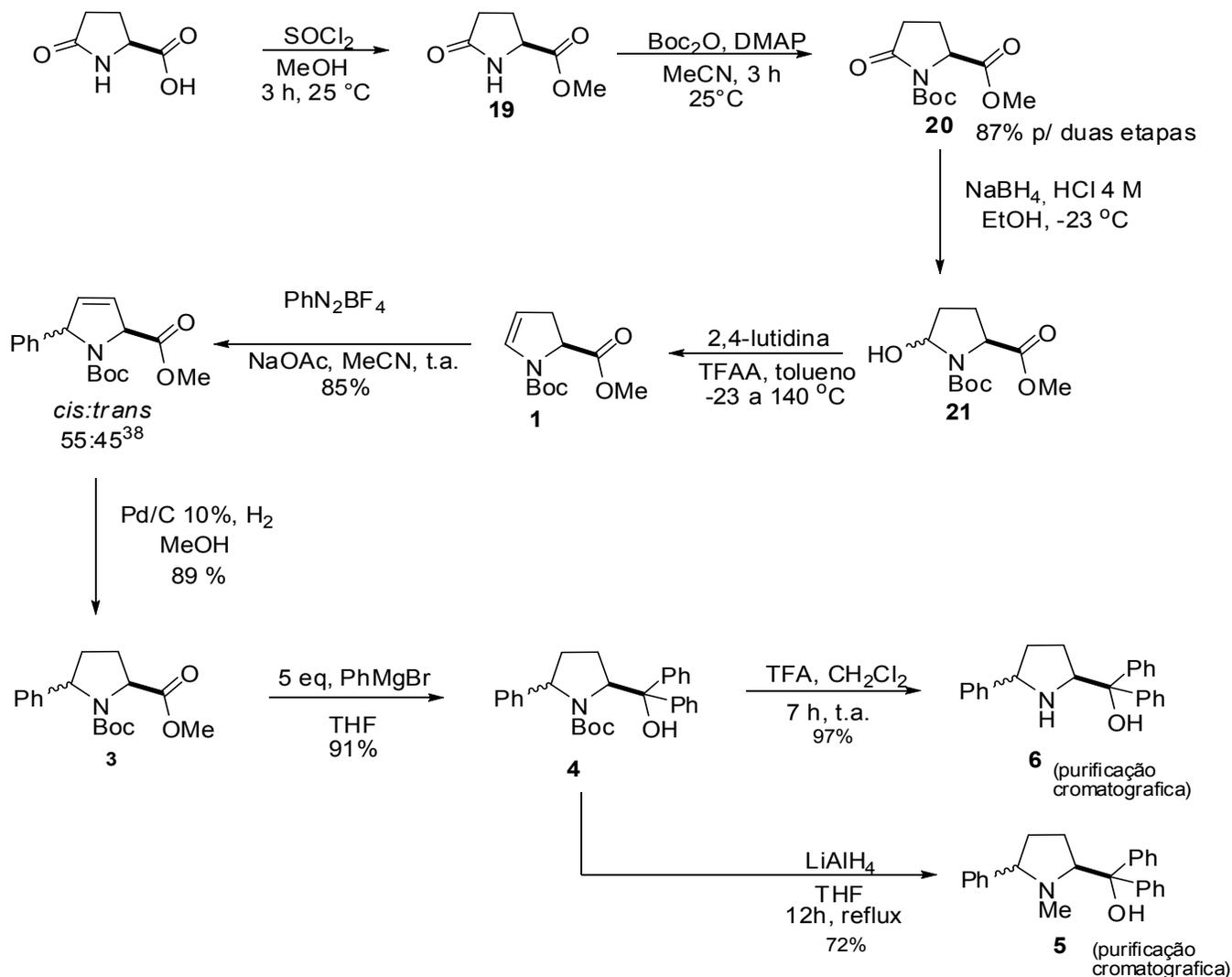
³⁷ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, USA; 2000.



Esquema 41

A rota inicialmente proposta apresentou problemas nas etapas de purificação e caracterização dos produtos, o que diminuía os rendimentos de etapas posteriores. Problemas críticos foram encontrados na purificação da olefina **8**, que sempre era obtida com porções significativas da base 2,4-lutidina, exigindo várias etapas de purificação. A dificuldade para encontrar uma condição viável para a redução do composto **18**, aliada às dificuldades de purificação encontradas nas etapas anteriores do processo levaram ao abandono da rota inicialmente planejada e a uma diferente abordagem para a sua síntese. Foram, portanto, adotados os procedimentos descritos na tese de doutorado Angélica V. Moro.³⁸ Por essa nova abordagem, parte-se do ácido *L*-piroglutâmico e através de uma rota de oito etapas chega-se aos aminoálcoois **5** e **6** (Esquema 42).

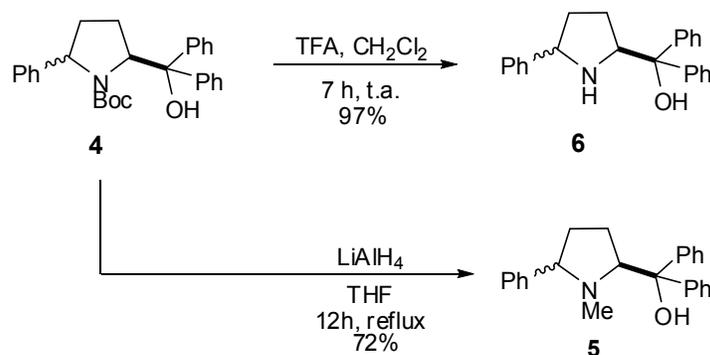
³⁸ Moro, A. V. Tese de Doutorado, Unicamp, Campinas, **2010**.



Esquema 42

Nessa nova abordagem o ácido L-piroglutâmico foi esterificado com cloreto de tionila afim de se obter o aminoéster **19**. O bruto reacional foi filtrado e o produto resultante, um óleo viscoso amarelo, foi utilizado na etapa seguinte sem qualquer purificação. O produto **19** foi, então, submetido a uma reação com dicarbonato de di-terc-butila (Boc_2O), na presença de DMAP. Após a esterificação do ácido L-piroglutâmico e a introdução do grupo terc-butoxicarbonila (Boc) em **19**, obteve-se o composto sólido **20** em rendimento de 87% referente às duas etapas. Através de uma reação de redução de **20** com

boroidreto de sódio (NaBH_4), em meio ácido, produziu-se o lactamol **21**, que foi submetido sem qualquer purificação a uma reação com 2,4-lutidina e ATFA, resultando na olefina **1**. As etapas seguintes e seus mecanismos ocorrem como descrito anteriormente a partir do intermediário **8**, sendo a única diferença entre os substratos a presença do grupo protetor do nitrogênio (CO_2Me vs $\text{CO}_2t\text{-Bu}$). O intermediário *N*-Boc **4** permitiu a obtenção dos dois ligantes aminoálcoois desejados. Pela desproteção do grupo Boc com ácido trifluoracético obteve-se o aminoálcool **6**. Já a redução com LiAlH_4 ocorreu como o esperado resultando na obtenção do produto *N*-metilado **5** (Esquema 43).



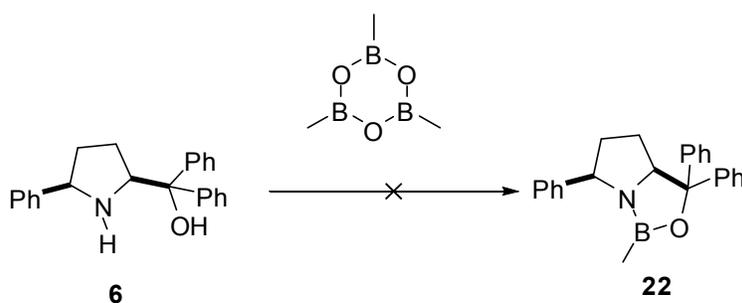
Esquema 43

Os aminoálcoois *cis* e *trans* *N*-H livre **6** foram testados na redução enantiosseletiva de cetonas pró quirais. Os aminoálcoois *N*-Me e *N*-Boc protegidos *cis* e *trans* foram utilizados nos testes para alquinilação enantiosseletiva de aldeídos pró-quirais.

5. Redução de cetonas pró quirais

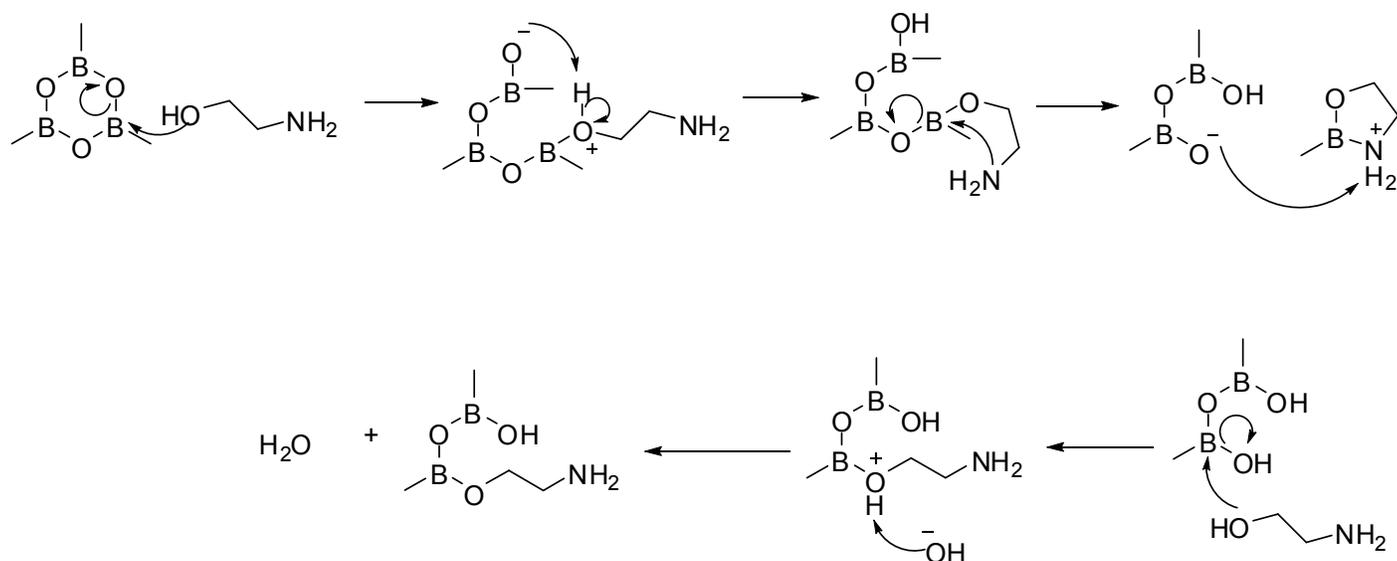
Em posse do aminoálcool **6**, os primeiros estudos foram direcionados para a síntese e isolamento da oxazaborolidina **22**. Em geral, as oxazaborolidinas com uma metila ligada ao boro (*B*-Me) descritas na literatura são mais estáveis que as oxazaborolidinas com um hidrogênio ligada ao boro (*B*-H), podendo ser isoladas, caracterizadas e armazenadas sob vácuo ou em solução de THF. Esperava-se que a oxazaborolidina **22** mostrasse igual estabilidade permitindo realizar o isolamento e a caracterização do composto. No entanto, o produto **22** não foi obtido ou foi degradado durante o processo de isolamento ou caracterização.

A primeira condição testada envolveu a reação do aminoálcool **6** com trimetilboroxina em tolueno a temperatura ambiente (Esquema 44). Infelizmente a oxazaborolidina não foi obtida por esse processo.



Esquema 44

Suspeitamos que a água produzida durante a reação (Esquema 45) talvez fosse o suficiente para degradação da oxazaborolidina.



Esquema 45

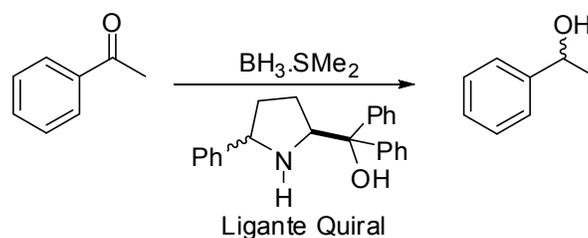
Assim, uma nova tentativa foi feita para síntese utilizando-se peneira molecular no meio como descrito por Corey e colaboradores³⁹, mantendo o ambiente reacional anidro. Todavia a reação não forneceu o produto desejado obtendo-se novamente o aminoálcool quiral de partida. Procedeu-se então sob uma condição mais energética⁴⁰ e a reação foi realizada a 80 °C por 18 horas, porém novamente recuperou-se o material de partida sem se observar a formação da oxazaborolidina. Tentou-se também a reprodução da síntese descrita por Desmond⁴¹ utilizando o aminoálcool **6** como ligante, sem sucesso.

Para evitar eventuais problemas com a degradação da oxazaborolidina durante o isolamento e a purificação, tentou-se a redução com a oxazaborolidina sendo gerada *in situ* (Esquema 46).

³⁹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1987**; *109*; 7925.

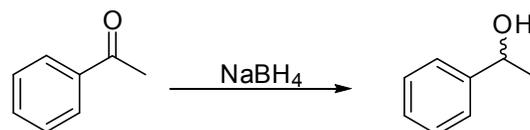
⁴⁰ Quallich, G. J.; Blake, J. F.; Woodall, T. M.; *ibid.* **1994**; *116*; 8516.

⁴¹ Desmond, R.; Corley, E. G.; Carroll, J. D.; Thompson, A. S.; Mathre, D. J.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; *Org. Synth.*; **1998**; *Coll. Vol. 9*, p.676 (1998); *Vol. 74*, p.50 (1997).



Esquema 46

Para isso, a uma solução do ligante **6** em uma mistura de THF e tolueno foi adicionado $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ sob agitação a 45°C . O sistema foi mantido a 45°C por 16 horas. Após isto adicionou-se lentamente acetofenona dissolvida em THF e o sistema reacional foi mantido sob agitação por mais duas horas a 45°C . A reação forneceu o álcool secundário desejado em 58% de rendimento sem qualquer excesso enantiomérico. A Tabela 2 mostra algumas variações nas condições de formação do catalisador e de redução da acetofenona que tiveram como objetivo encontrar uma condição adequada à redução. Os excessos enantioméricos foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com coluna quiral, em comparação com um padrão racêmico, produzido mediante a redução a acetofenona por NaBH_4 (Esquema 47).



Esquema 47

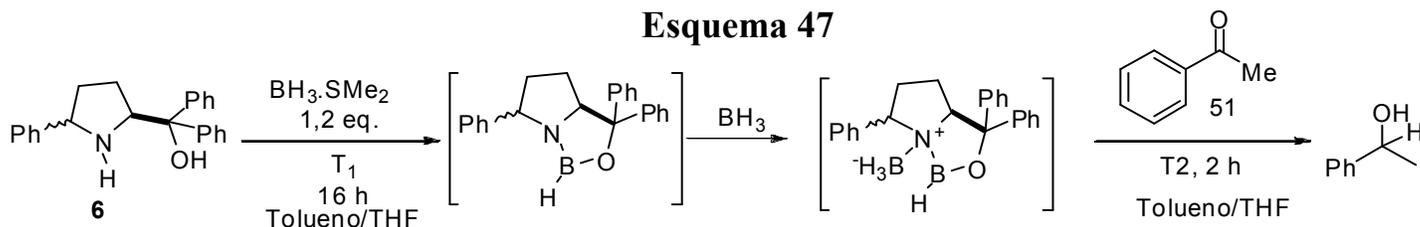


Tabela 2- Protocolos testados para redução enantiosseletiva de cetonas.

#	Adição da Cetona (h)	(T ₁) formação do catalisador (°C)	(T ₂) redução (°C)	Rend.(%) (Lig. cis)	Rend.(%) (Lig. trans)	ee (lig. cis)6a	ee (lig. trans)6b
1	0,5	45	25	58	56	0	0
2	1	45	25	61	60	0	0
3	0,5	80	25	63	63	0	0
4	0,5	60	25	56	54	0	0
5	0,5	100	25	0	0	0	0
6 ^a	0,5	80	25	31	30	0	0
7	0,5	80	0	60	60	0	0
8 ^b	0,5	45	45	96	95	0	0

^a0,6 eq. de BH₃.SMe₂

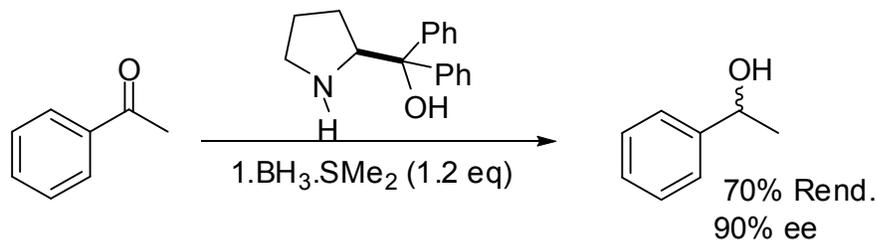
^bRedutor utilizado: BH₃.THF

Inicialmente, uma mudança na velocidade de adição da cetona foi testada com a finalidade de diminuir a concentração inicial e a velocidade das reações de redução (entradas 1 e 2) Com isso esperava-se manter a cetona menos disponível para a reação. O excesso observado em reduções com ligantes quirais pode ser entendido por uma combinação de aspectos cinéticos e termodinâmicos. O estado de transição mais favorável formar-se-á mais rápido fazendo que com que a redução por ataque a uma das faces ocorresse mais rapidamente que pela outra. Na tentativa de diminuir a quantidade de cetona disponível, tinha-se como objetivo reduzir a velocidade de ambas as reações deixando-se a reação mais lenta menos favorável, de modo a poder-se observar algum excesso enantiomérico, no entanto a alteração não apresentou o resultado desejado.

Com dúvidas sobre a efetividade da formação da oxazaborolidina testou-se então uma condição mais energética para sua formação. Para tanto elevou-se a temperatura durante o processo de formação do catalisador (entradas 3, 4 e 5), as reações de formação conduzidas a 60 e 80 °C não trouxeram o efeito de seletividade desejado (0 %*ee*), porém mantendo os rendimentos próximos aos observados nas condições de formação da oxazaborolidina a 45 °C. Já a condição mais energética testada, 100 °C, não levou à redução da cetona, o que pode significar a decomposição das espécies redutoras. A fim de diminuir a velocidade das reações que levariam potencialmente a um ou outro enantiômero, e também a possibilidade de redução por BH₃ não complexado com o aminálcool, reduziu-se a o número de equivalentes de borano, diminuindo sua concentração no meio (entrada 6), porem, novamente, o resultado foi a ausência de enantiosseletividade.

Em mais uma tentativa de controlar-se a velocidade das reações foi testada a condição de redução a 0°C (entrada 7) novamente sem sucesso. Por fim a troca do agente estabilizador do boro (uso de BH₃.THF entrada 8) levou a um aumento significativo do rendimento, porém sem qualquer alteração na enantiosseletividade. Após as tentativas de formação e isolamento do catalisador e das tentativas de redução com catalisador gerado *in situ* sem sucesso, não havia ainda evidência significativa da formação da oxazaborolidina por isso decidiu-se fazer um “branco” – reação na ausência de ligante - para avaliarmos o poder de redução da borana não complexada sobre a acetofenona. A reação realizada em triplicata a temperatura ambiente não forneceu o álcool secundário de interesse, sendo essa uma forte evidencia da formação da oxazaborolidina, ou de um complexo aminálcool/BH₃ como agente de redução no meio reacional.

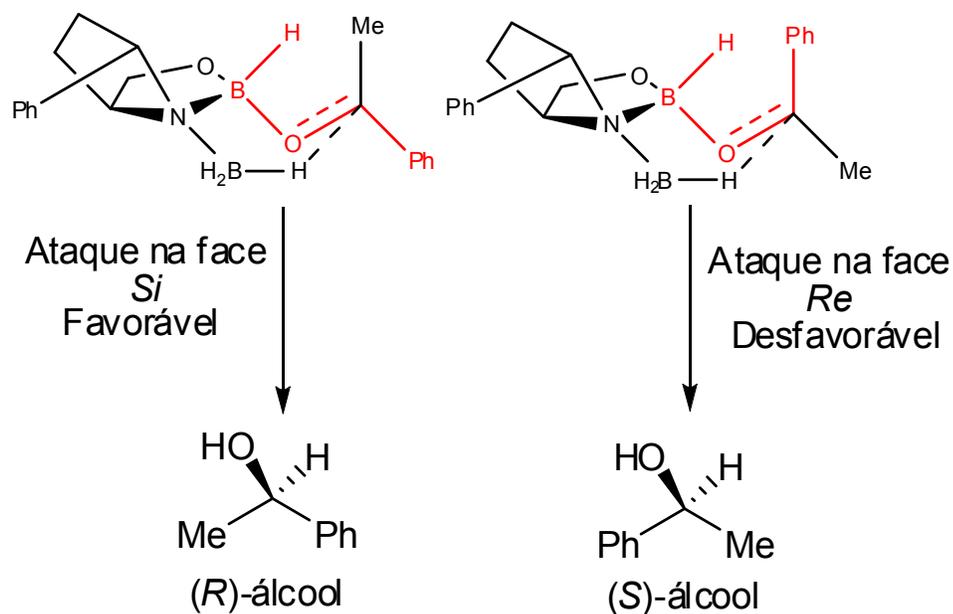
A mesma condição empregada na entrada 7 – formação de oxazaborolidina a 45 °C e redução da cetona a 0 °C – foi repetida com o ligante CBS, comercialmente disponível (Esquema 48).



Esquema 48

A reação forneceu o álcool desejado em 70% de rendimento com 90% de excesso enantiomérico.

Os dados coletados permitem constatar que a ação do ligante aminoálcool como ácido/base de Lewis é indispensável para a redução, fato demonstrado pela ausência de redução da cetona na ausência do referido ligante. No entanto, os resultados levantados trazem surpresa no tocante à ausência de excesso enantiomérico no álcool produzido. O estado de transição proposto para referida redução inclui uma espécie tricíclica [5,5,6] (Esquema 49).



Esquema 49

A seletividade da oxazaborolidina é efeito da interação 1,3 entre o grupo substituinte da cetona e o hidrogênio ligado ao boro endocíclico. Essa interação é de maior energia quando a cetona é atacada pela sua face *Re* e tem forte interação do hidrogênio o com o substituinte mais volumoso (Ph Esquema 49). Quando o ataque ocorre pela face *Si* a repulsão é menor levando ao produto majoritário (*R*). As interações referidas são mostradas no Esquema 49, os grupos responsáveis pela repulsão determinante da estereosseletividade estão destacados em vermelho.

A introdução de um grupo arila na posição 5 do anel prolínico, no entanto, pode ter trazido instabilidade ao estado de transição por interações entre o referido anel e o hidrogênio ligado ao boro endocíclico (Figura 10 A) e entre o anel e o boro exocíclico (Figura 10 B)

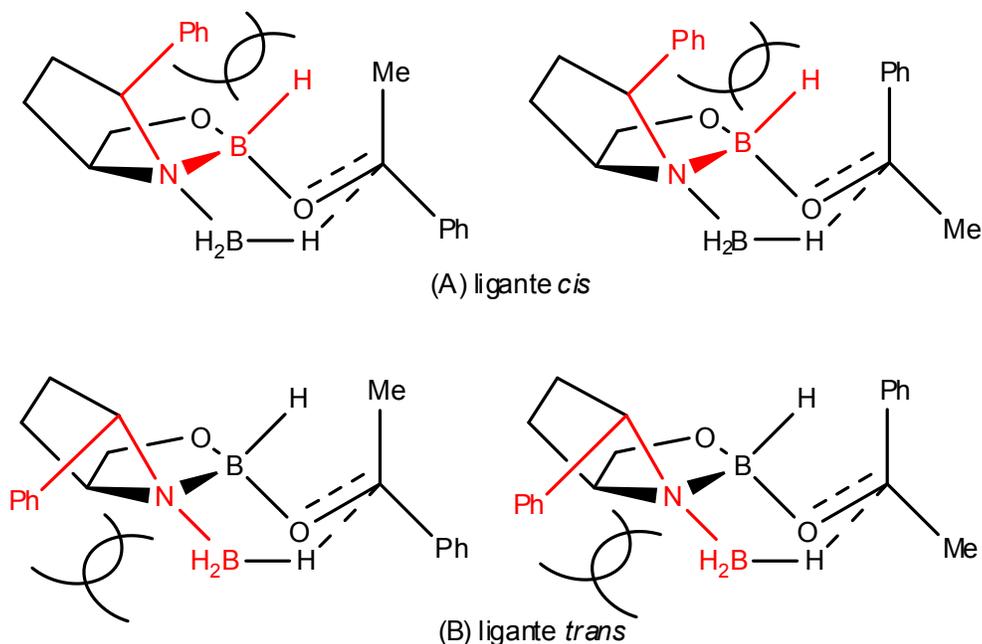
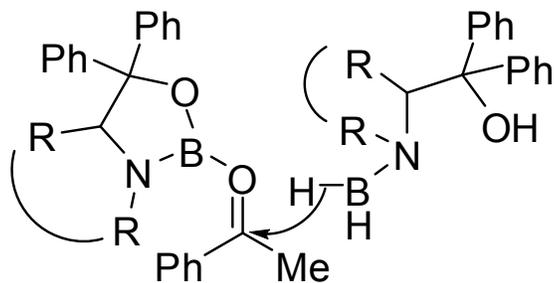


Figura 10 – Interações desfavoráveis causadas pela arila em posição 5

Essas repulsões provocadas pela introdução do grupo arila podem ser responsáveis pela não formação do estado de transição tricíclico esperado. A redução da cetona ocorreria então por uma via menos organizada, com os aminoálcoois servindo apenas como bases de Lewis ativadores dos átomos de boro responsáveis pela ativação da carbonila e do borano doador de hidreto. Nesse caso, a redução possivelmente ocorreria por um intermediário aberto, em que mais de uma espécie aminoálcool estaria envolvida (Esquema 50).



Esquema 50

Embora, interessante do ponto de vista acadêmico, esses resultados também indicam que os ligantes **6a** e **6b** estão simplesmente ativando o sistema, porém não tem capacidade de transmissão de enantiosseletividade aos produtos de redução.

6. Alquinilação de Aldeídos pró quirais

Na complexação de ligantes quiral com as espécies organozinco quatro estados de transição tricíclicos principais são propostos (Esquema 14). As espécies *anti-trans*, *anti-cis*, *syn-trans* e *syn-cis*⁴².

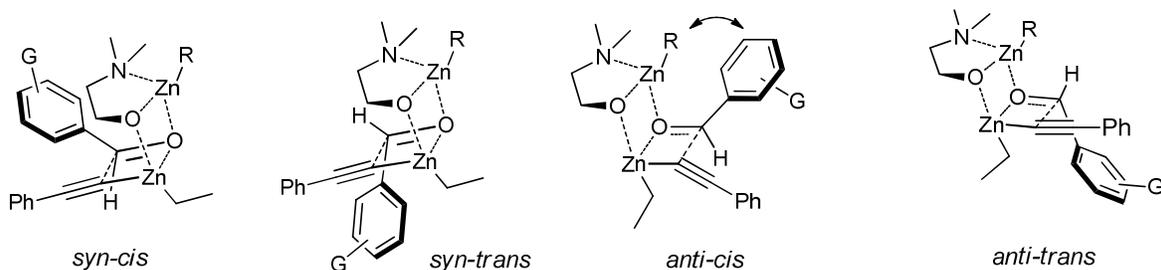
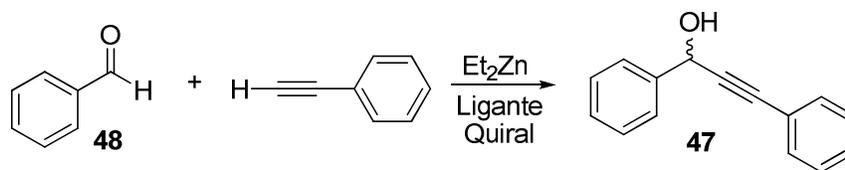


Figura 11 - Estados de transição esperados para alquinilação de aldeídos

Assim como para o dietilzinco, é razoável presumir que na alquinilação os estados de transição mais estáveis sejam o *anti-trans* e *anti-cis* e que a enantiosseletividade seja efetivamente determinada pela diferença de energia entre eles. É possível ver na Figura 11 que no estado de transição *anti-trans* o complexo metálico é energeticamente desfavorável em relação ao *anti-cis* por posicionar a o anel aromático do aldeído do mesmo lado do complexo em que está o grupo etil ligado ao zinco. Desta maneira, a conformação *anti-trans* é a mais estável e leva a adição do grupo alquil à face *Si* do grupo carbonila como observado experimentalmente por Superchi¹⁸ (Esquema 51)

⁴² Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.*; **2004**; *69*; 2532.



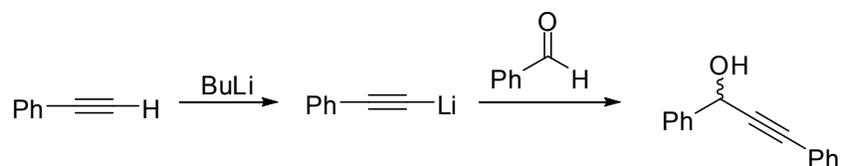
Esquema 52

De forma geral a reação foi conduzida através da formação do intermediário organozinco *in situ* pelo tratamento de dietilzinco com fenilacetileno em tolueno, na presença de um ligante aminoálcool quiral, visando a fornecer o álcool propargílico **47**.

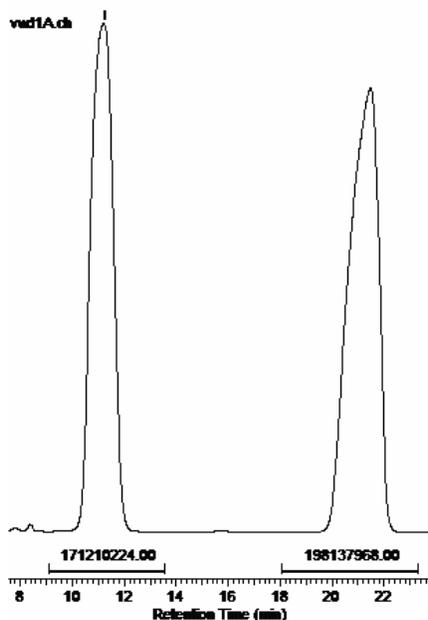
A primeira condição testada, que chamaremos de A, (Entrada 1) envolveu a adição de dietilzinco a uma solução do ligante aminoálcool **5a** (10 mol%) em tolueno, à temperatura ambiente. Essa mistura foi agitada por 1,5 h afim de que ocorresse a quelação do ligante ao zinco, formando a espécie cataliticamente ativa. Em seguida, adicionou-se o fenilacetileno e a reação foi mantida sob agitação por mais 1,5 h. Nessa etapa, deve ocorrer a formação do reagente alquinilalquilzinco. Após a formação dessas espécies, baixou-se a temperatura para 0 °C e então o benzaldeído **48** foi adicionado e a reação foi então mantida sob agitação por mais 24 horas. O produto álcool propargílico foi obtido em alto rendimento, 93 %, entretanto com um baixo nível de enantiosseletividade em favor do isômero *S*⁴⁴ (17 % ee).

O excesso enantiomérico do álcool propargílico foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência por comparação com um padrão racêmico, produzido pela alquinilação de benzaldeído promovida por acetileno de lítio. (Esquema 53 e Figura 12).

⁴⁴ Ramachandran, P. V.; Teodorovic, A. V.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.*; **1992**; *57*; 2379.



Esquema 53



Hexano/iPrOH 90:10; fluxo 1 ml.min⁻¹; λ=254 nm
Coluna chiracel-OD

Figura 12 – Cromatograma dos produtos de alquinilação de benzaldeído utilizando-se o ligante 17

Na segunda tentativa, condição B, avaliou-se o efeito da troca na ordem de adição dos reagentes para formação do catalisador de zinco (Entrada 2). Primeiro, adicionou-se o fenilacetileno a uma solução de dietilzinco em tolueno à temperatura ambiente, assim a troca da porção etila pelo grupo alquinila ocorreria antes da quelação com o ligante. Após 30 minutos o aminoálcool **5** foi adicionado (10 mol%) e reação foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se benzaldeído à mistura, que foi mantida a 0 °C por 24 horas. Ao fim da reação o álcool propargílico

correspondente foi isolado em rendimento de 53% e excesso enantiomérico de 17%.

Embora a reação de alquinição esteja ocorrendo de forma satisfatória, os procedimentos descritos acima não levaram a bons excessos enantioméricos o que sugere que a espécie catalítica pode não ter sido completamente formada. Portanto, uma condição mais energética, condição C, (Entrada 3) foi adotada durante a etapa de formação da espécie alquinilante. Para tanto a uma solução de fenilacetileno em tolueno foi adicionado Et_2Zn e a reação foi aquecida a $70\text{ }^\circ\text{C}$ até se observar a formação de um precipitado branco, que se acredita ser a espécie reativa. Nesse momento, adicionou-se benzaldeído a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e a reação foi deixada sob agitação por 24 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após o fim da reação, o álcool propargílico foi isolado em rendimento de 77% e excesso enantiomérico de 23%. Essa tentativa mais enérgica para formação do catalisador, ao contrário do imaginado não levou a um aumento significativo do excesso enantiomérico.

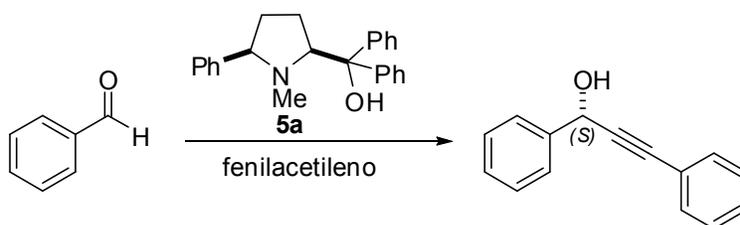


Tabela 3- Verificação inicial de condição para alquinição enantiosseletiva

#	Condição	Rend. (%)	ee (%)
1	A	93	17
2	B	56	26
3	C	77	23

Após a primeira investigação tentou-se, então, a utilização de aditivo DiMPEG (dimetoxipolietilenoglicol) (entrada 1). Esse polímero deveria agir como sequestrante de espécies não complexadas de zinco, inibindo uma possível reação lateral causada por ácidos de Lewis aquirais, do tipo R_2Zn^{45} . Com a utilização de DiMPEG esperava-se a diminuição da velocidade da reação de adição da porção alquinílica não quelada pelo ligante – reação sem controle de enantiosseletividade. Após o término da reação o produto foi isolado em rendimento de 29% e excesso enantiomérico de 33%. A utilização do aditivo forneceu um aumento de 10% no excesso enantiomérico, porém o rendimento da reação caiu significativamente. Apesar do baixo rendimento, o DiMPEG melhora a enantiosseletividade da reação, tendo uma potencial aplicação em estudos futuros.

Buscando investigar o papel desempenhado pelo grupo substituinte do nitrogênio descrito por Zhou⁴⁶ e também por Trost⁴⁷, utilizou-se o ligante ainda protegido com Boc em sua porção amina sob as mesmas condições usadas na entrada 2 (Tabela 2). A reação forneceu o álcool propargílico em 62% de rendimento e 44% de excesso enantiomérico. Deve-se chamar a atenção neste ponto para a inversão na esterosseletividade da reação, que forneceu agora o enantiômero *R* como majoritário.

Baseado nos experimentos de Zhou, tentou-se também a utilização de $Ti(Oi-Pr)_4$. Para tanto realizou-se a adição de $Ti(Oi-Pr)_4$ a uma solução de Et_2Zn à 25 °C, em seguida adicionou-se ao meio reacional o aminoálcool quiral

⁴⁵ Dahmen, S.; *Org. Lett.*; **2004**; *6*; 2113.

⁴⁶ Zhou, Y.; Wang, R.; Xu, Z.; Yan, W.; Liu, L.; Gao, Y.; Da, C.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2004**; *15*; 589.

⁴⁷ Trost, B. M.; Ngai, M.-Y.; Dong, G.; *Org. Lett.*; **2011**; *13*; 1900.

em tolueno também à 25 °C. O meio racional foi então aquecido e mantido sob agitação até a observação da formação de precipitado (entradas 5 e 6). O meio reacional foi agitado por 12 horas à temperatura ambiente e após esse período adicionou-se lentamente fenilacetileno e agitou-se por mais 1 hora a temperatura ambiente. A solução foi então resfriada a 0 °C e benzaldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada à 0 °C por 24 horas. A utilização do Ti(Oi-Pr)₄ não levou inicialmente ao resultado desejado e a reação de alquinilação não ocorreu. Uma nova abordagem na utilização de Ti(Oi-Pr)₄ foi então testada. Para tanto adicionou-se uma solução de Ti(Oi-Pr)₄ e do aminoálcool quiral a uma mistura de fenilacetileno e dietilzinco em tolueno. Desta vez, obtiveram-se rendimentos próximos aos anteriores, aproximadamente 60%, mas com queda da enantiosseletividade (entradas 7 e 8). Por fim, tentou-se a utilização de diclorometano como solvente para reação (entrada 9) o que levou a formação do álcool propargílico na forma racêmica.

A Tabela 4 resume os resultados das condições utilizadas.

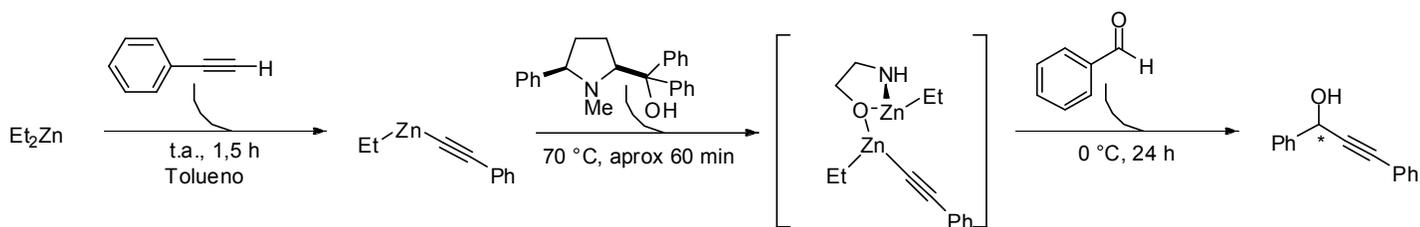


Tabela 4- Tentativas de otimização para reação de alquinilação enantiosseletiva.

#	R	Aditivo	T(°C)	OBS	Rendimento (%)	ee (%) ^a
1	Me	dimpeg	0	formou precipitado	12	37 (<i>R</i>)
2	Me		0	não formou precipitado	80	0
3	Boc		0	formou precipitado	62	44 (<i>S</i>)

4	Boc		0	não formou precipitado	62	14 (S)
5	Boc	0,3 eq de Ti(Oi-Pr) ₄	0	Adição de Ti(Oi-Pr) ₄ posterior a formação de precipitado	0	0
6	Boc	0,6 eq de Ti(Oi-Pr) ₄	0	Adição de Ti(Oi-Pr) ₄ posterior a formação de precipitado	0	0
7	Boc	0,6 eq de Ti(Oi-Pr) ₄	25	Adição de Ti(Oi-Pr) ₄ anterior a formação de precipitado	63	11 (S)
8	Boc	0,6 eq de Ti(Oi-Pr) ₄	0	Adição de Ti(Oi-Pr) ₄ anterior a formação de precipitado	60	8 (S)
9	Boc		0	Usou-se diclorometano como solvente	51	0
10	Boc		0	Usou-se o ligante <i>trans</i>	68	0

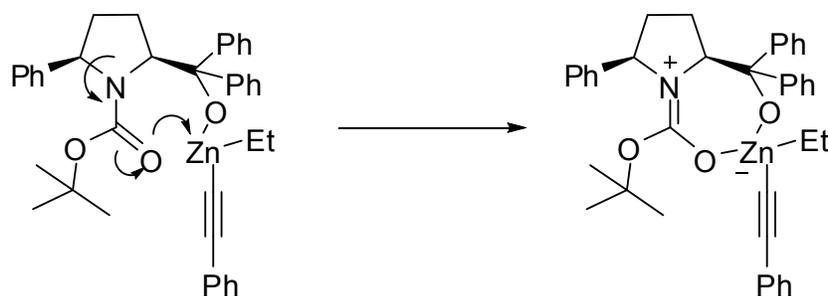
^a Excessos e configurações determinadas por CLAE⁴⁸

A utilização do ligante *N*-Boc com conformação *trans* (entrada 10), levou ao produto desejado com rendimento 68 %, porém sem a observação de excesso enantiomérico.

A mudança – para o isômero *R*, observada por CLAE - na enantiosseletividade apresentada quando da mudança do grupo substituinte do nitrogênio, de metila para Boc, pode ser entendida como uma alteração nas porções quelantes do ligante. O par de elétrons do nitrogênio usados na quelação do átomo de zinco já não apresentam característica básica o suficiente, pois se encontram compartilhados com uma carbonila – é agora nitrogênio de um carbamato- que tem em seu átomo de oxigênio um centro básico para quelação (Esquema 54)⁴⁹

⁴⁸ Usanov, D. L.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2011**; *133*; 1286.

⁴⁹ Shpasser, D.; Balazs, Y. S.; Kapon, M.; Sheynis, T.; Jeliensk, R.; Eisen, M. S.; *Chem. Eur. J.*; **2011**; *17*; 8285.



Esquema 54

Em uma tentativa de racionalização desses resultados, imagina-se que essa nova estrutura para a espécie catalítica poderia ser formada por uma espécie constituída por quatro anéis sendo um deles de sete membros, um de cinco membros e dois de quatro membros. Essa configuração alteraria a disposição dos átomos no espaço. A distorção trazida pelo anel de sete membros ao estado de transição *anti-trans* coloca o grupo etila ligado ao zinco não só em posição relativa diferente como também mais próximo do grupo fenila do aldeído, o resultado global dessas alterações na estrutura do intermediário é a inversão da face preferencial de ataque pela porção alquinila, observa-se ainda um aumento da estereosseletividade da reação o que sugere que a aproximação entre os referidos grupos é mais intensa do que nos casos dos ligantes contendo grupo *N*-Me (amina terciária) (Figura 13).

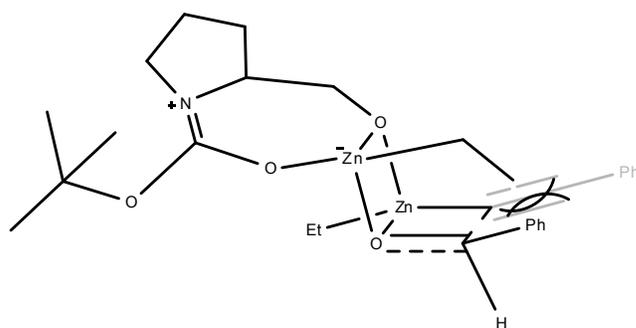
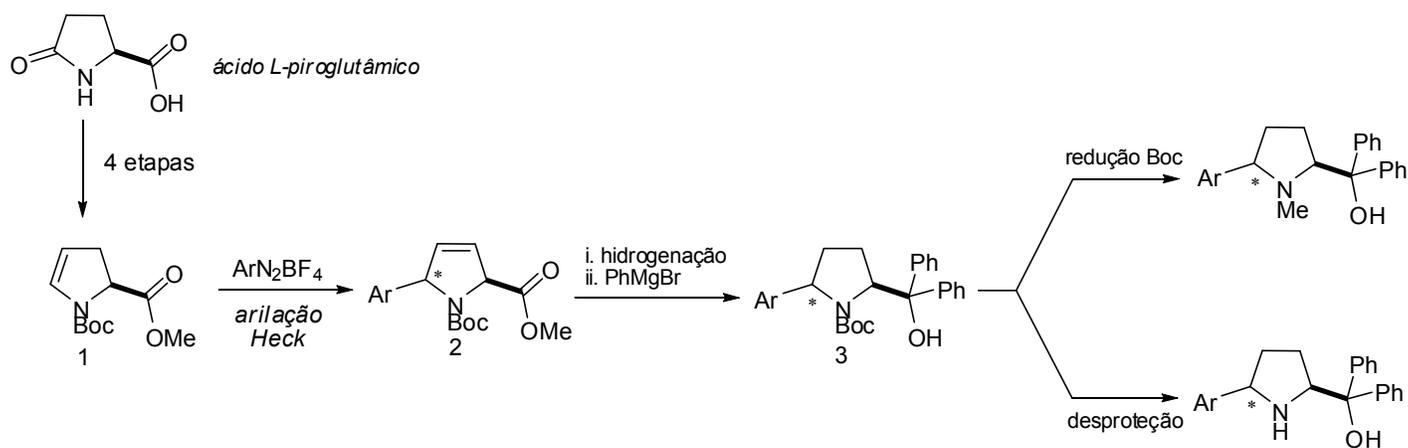


Figura 13 - Estado de transição *anti-trans* para intermediário com ligante *N*-Boc

Os resultados obtidos neste estudo indicam que os ligantes quirais *N*-Me e *N*-Boc podem atuar como ativadores eficazes da reação de alquilação do benzaldeído, destacando também algum potencial no que diz respeito a enantiosseletividade do processo. A inversão da configuração observada do uso do ligantes *N*-Boc é uma grata surpresa que ainda merece ser estudada com maior profundidade. Alterações na eletrônica dos anéis aromáticos dos ligantes **4** e **5** também podem vir a contribuir no controle da enantiosseletividade da reação. Esses serão os principais aspectos de futuros estudos dessa reação.

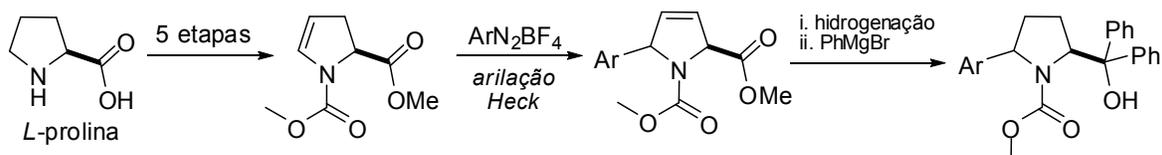
7. Conclusões

A arilação de Heck-Matsuda empregando sais de arenodiazônio tem se mostrado uma ferramenta versátil na preparação de novos ligantes aminoálcool quirais, com potencial para serem utilizados como ligantes em catálise enantiosseletiva. Nesse trabalho foram sintetizados ligantes do tipo prolinol a partir do ácido piroglutâmico (Esquema 55)



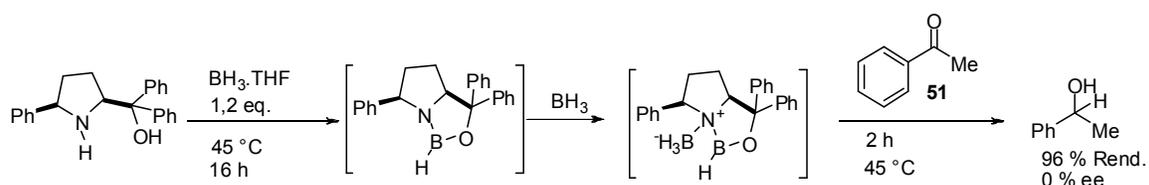
Esquema 55

Também foi sintetizado um potencial ligante a partir de prolina (Esquema 56). Ligante este que não foi utilizado pela impossibilidade da separação dos diastereoisômeros após a reação de Grignard, última etapa de sua síntese. Vale lembrar que o ligante pode ser separado em etapa anterior podendo-se então ser feita a reação de grignard sobre cada estereoisomero de maneira separada.



Esquema 56

Na utilização dos ligantes *N*-H nas reduções enantiosseletivas de cetonas pró-quirais pudemos observar que a colocação da arila na posição 5 do anel prolínico criou instabilidade no estado de transição e apesar da ativação do BH₃ como doador de hidreto pela atuação dos ligantes como bases/ácidos de Lewis, não observou-se qualquer enantiosseletividade na reação de redução (Esquema 57).



Esquema 57

A perda do controle da enantiosseletividade da reação pode ser racionalizada pela não formação de um estado de transição tricíclico. A instabilidade trazida pelo anel aromático em posição 5 pode levar a redução com a participação de duas espécies prolínico, processo esse sem controle de enantiosseletividade (Figura 14).

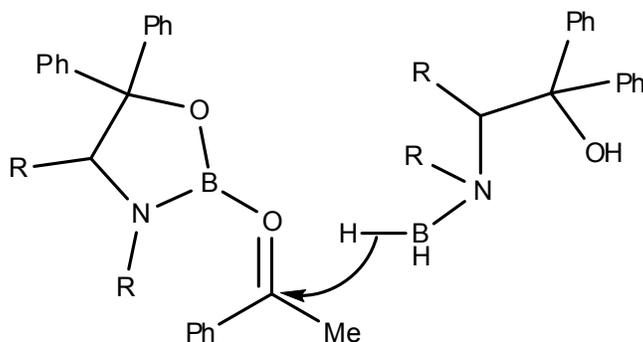
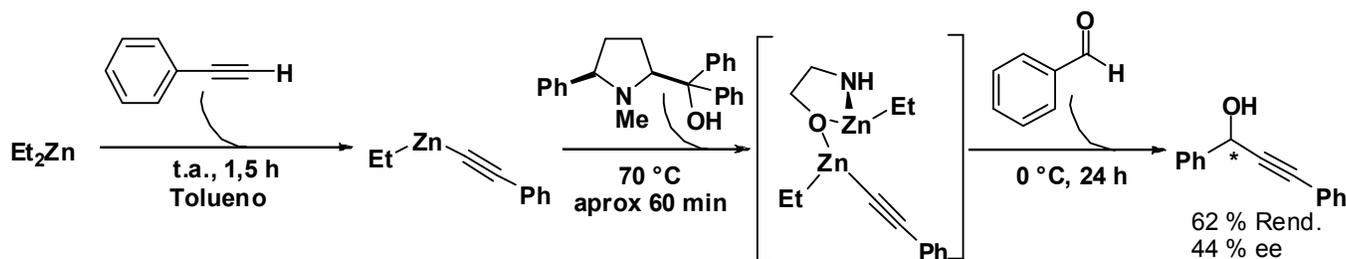


Figura 14 – Proposta de redução de acetofenona por um estado de transição aberto.

Já a aplicação dos ligantes do tipo prolínico nas reações de alquilações enantiosseletivas de aldeídos pró-quirais, o cenário mostrou-se mais favorável.

Observaram-se excessos enantioméricos moderados, porém destaca-se o papel do grupo substituinte do nitrogênio que trouxe uma mudança inesperada da estereoquímica do produto final, o aumento da estereosseletividade chegou a 44% *ee* (Esquema 58).



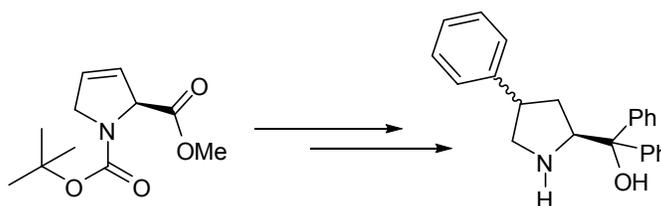
Esquema 58

O estudo realizado gera perspectivas de modificações nas estruturas dos prolinóis visando ao aumento na enantiosseletividade das reações de alquinilação. A substituição do grupo protetor Boc por outras funções químicas, tais como amidas ou sulfonamidas, pode trazer modificações nas interações eletrônicas de ácido/base de Lewis entre os ligantes e o átomo metálico, provocando alterações no estado de transição para a alquinilação. Também é relevante o estudo do efeito estérico trazido por grupos, maiores que metila, ligados ao nitrogênio.

Cabe ainda a investigação do efeito dos anéis aromáticos presentes nos ligantes, tanto os introduzidos pela arilação de Grignard, quanto o introduzido pela arilação de Heck. Para esse estudo, tanto a introdução de anéis substituídos com grupos retiradores e doadores de elétrons, quanto de anéis maiores ou substituídos com grupos volumosos se mostra interessante.

Por fim, a arilação de Heck permite a introdução de grupos aromáticos no anel prolínico na posição 4. Essa alteração muda as relações estéricas entre

a cetona reduzida e a oxazaborolidina, possivelmente reduzindo a aparente instabilidade. Essa nova estrutura (Esquema 59) pode permitir formação do estado de transição esperado para a redução e conseqüentemente o controle da enantiosseletividade da reação. Há relato da utilização de ligantes contendo substituição na posição 3 do anel prolínico. Quanto mais próxima a substituição for do carbono 1, mais o ligante se aproximará das características do ligante CBS, porém a investigação de diferentes substituições pode ser o caminho para otimização dos ligantes prolínóis de estrutura análoga ao estudado.



Esquema 59

5. Parte experimental

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio com revelador UV e espessura de 0,2 mm, da Merck. A visualização do analito deu-se pela utilização de lâmpada UV, e/ou solução reveladora de ácido fosfomolibdico 5% em etanol, seguido de aquecimento. Nas cromatografias de adsorção em coluna foi utilizada sílica gel (0,035-0,07 mm) seguindo o procedimento de cromatografia *flash* descrito por Still.⁵⁰

As análises em cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho *HP-6890 A* munido de detector FID e coluna capilar HP-5 (5% PhMe silicone). As análises de espectrometria de massas de baixa resolução foram feitas em um *CG HP 7890 A* com coluna capilar HP-5ms, possuindo um espectrômetro de massas *HP 5975 C Series GC/MSD* como detector. Os espectros de alta resolução foram feitos em um espectrômetro de massa GCT Micromass Waters com fonte de ionização por impacto de elétrons (EI) e detector do tipo TOF, acoplado a um cromatógrafo gasoso.

As análises de RMN foram, em geral, feitas em um espectrômetro Bruker nas frequências 250 MHz para o hidrogênio e 62,5 MHz para o carbono. Alguns espectros de RMN-¹³C e experimentos de DEPT foram feitos em um espectrômetro INOVA (500 MHz) na frequência de 125 MHz. O solvente utilizado foi CDCl₃ e os sinais foram referenciados em relação ao sinal do TMS.

⁵⁰ a) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.*; **1978**; *43*; 2923. b) Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G.; *Advanced Practical Organic Chemistry*; CRC Press; 1994.

As análises por cromatografia líquida de alta performance foram feitas em um cromatógrafo HP Série 1100, para os álcoois porpargílicos foi usada uma coluna Chiracel AD-H, e como eluente uma mistura de hexano e isopropanol (90:10), em fluxo de $1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$, a detecção foi feita a um comprimento de onda de 254nm. Para os álcoois secundários quirais usou-se uma coluna Chiracel-OD, uma mistura hexano:isopropanol (95:5/0) em fluxo de $0,5\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$, com detecção feita também à 254 nm.

Os espectros de infravermelho (IV) foram adquiridos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FT-IR com resolução de 4 cm^{-1} . Todas as análises foram feitas utilizando a técnica de IV em filme sobre janela de NaCl.

Quando as reações foram sensíveis à umidade, a vidraria foi seca em estufa anidra ($\sim 150\text{ }^\circ\text{C}$) por no mínimo 4 horas e resfriada em dessecadores munidos de agentes secantes. Como gás inerte foram utilizados argônio ou nitrogênio de alta qualidade, quando citado.

Os solventes anidros foram obtidos conforme descrito: diclorometano, 1,2-dicloroetano e trietilamina anidros foram obtidos por refluxo em CaH_2 ; enquanto que tetraidrofurano anidro foi pré-seco por refluxo com CaH_2 seguido de tratamento com sódio metálico. Estes solventes foram destilados sob atmosfera inerte imediatamente antes do uso. Metanol foi tratado com magnésio metálico, destilado e armazenado em frasco previamente seco contendo peneira molecular 3 A.

Os solventes para as reações de Heck foram utilizados sem tratamento prévio. Dibenzilidenoacetona (dba) e o catalisador Pd_2dba_3 foram preparados conforme descrito na literatura.⁵¹ Os reagentes $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TFA, TFAA, Mg^0 , ácido piroglutâmico, prolina, $\text{RuCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Dimpeg, DMAP2.4-lutidina e

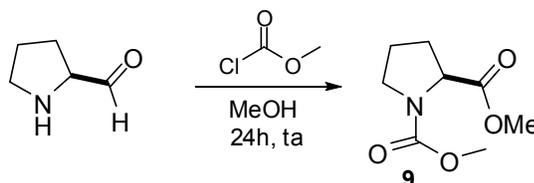
⁵¹ Costenaro, E. R. Unicamp, Campinas, **2005**.

brometo de fenila foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem prévio tratamento. Já outros reagentes comerciais foram purificados antes do uso: benzofenona, fenilacetileno, benzaldeído, anilina e cloreto de tionila foram destilados antes da utilização.

Os sal fenil dizônio foi preparado⁵² pelo chamado método do HBF_4 .^{52c}

Síntese dos ligantes

(S)-dimetil pirrolidin-1,2-dicarboxilato (9)



Reação em condições anidras. À uma suspensão de L-prolina (4,7 mmol, 544mg) e K_2CO_3 (4,9 mmol, 681mg) anidro em metanol seco (10 ml) resfriada em banho de gelo, adicionou-se cloroformiato de metila (12 mmol, 0,95ml). Terminada a adição a reação é agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim da reação o solvente foi removido em rotaevaporador sem aquecimento, o produto foi extraído com 30 mL de diclorometano, a fase orgânica seca em MgSO_4 e os voláteis removidos em rotaevaporador.

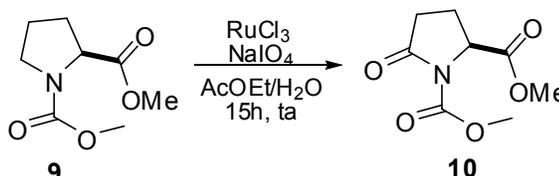
CCD: $\text{R}_d=0,3$ (AcOEt 30%) revelador: ácido fosfomolibdico

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 4,44-4,26(m, 1H); 3,83-3,35 (m, 6H); 2,25-2,10 (m, 1H); 2,10-1,82 (m, 2H)

⁵² Para a preparação de sais de diazônio consultar: a) Patto, D. C. S. *Tese de doutorado* **2003**, IQ-UNICAMP; b) Roe, A. *Org. React.* **1949**, *105*, 193; c) Dunker, M. F. W., Starkey, E. B., Jenkins, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2308.

RMN ^{13}C (250 MHz, CDCl_3) δ : 23,2; 28,8; 45,2; 51,3; 58,0; 77,0; 154,2; 171,9.

(S)-dimetil 5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (10)



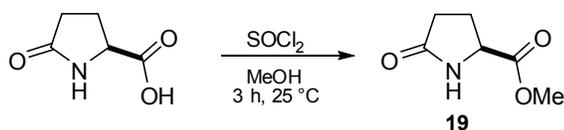
A uma solução de **9** em acetato de etila (10 ml), resfriado em banho de gelo e água, (0 °C), sob agitação, adicionou-se uma solução de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,381 mmol, 79 mg) e NaIO_4 (12,2 mmol, 2,59 g), dissolvidos em 23mL de água. Após 30 minutos o banho refrigerante foi retirado e a mistura bifásica deixada sob agitação por 16 horas. Ao fim da reação as fases foram separadas, e a fase aquosa extraída com (2x30 mL) de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de Na_2SO_4 (2x15 ml) e secas sob Na_2SO_4 , os voláteis foram removidos em rotaevaporador.

CDD: $R_f=0,37$ (hexano:AcOEt 30%); revelador: Ac. fosfomolibdico

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ :4,72 (dd, 1H $J=2,64$ e $9,26$ Hz); 3,87; 3,80(s, 1H); 2,8-2,24(m, 2H); 2,22-2,00(m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (250 MHz, CDCl_3) δ : 24,1; 30,6; 46,1; 52,1; 58,9; 77,8 155,1; 172,8 ppm.

2-carboxilato (S)-metil 5-oxopirrolidina – 19



Em um balão de 250 mL, preparou-se uma solução do ácido *L*-piroglutâmico (3,9 g, 30 mmol) em metanol (100 mL). A mistura foi resfriada a -20°C e cloreto de tionila (2,5 mL, 33 mmol) foi adicionado lentamente. Depois da completa adição, permitiu-se o aumento da temperatura e a mistura foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a amostra diluída em clorofórmio (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo viscoso obtido foi utilizado bruto na próxima etapa, sem qualquer purificação.

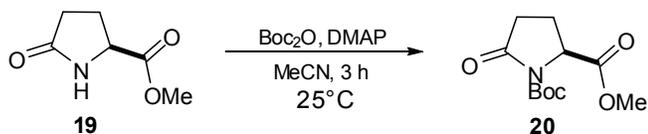
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,9 \text{ (c 2,8, H}_2\text{O)}.$$

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,33-4,12 (dd, $J^1=8,3\text{Hz}$, $J^2=4,6\text{Hz}$); 3,70 (s, 1H); 2,60-1,97 (m, 4H) ppm.

IV (filme, cm^{-1}): 3251, 2956, 1739, 1698, 1208.

EM (m/z , ESI): 143 (M^+), 84, 41.

1,2-dicarboxilato-(*S*)-1-*tert*-butil 2-metil 5-oxopirrolidina – 20



Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução da lactama **19** (9,4 g, 66 mmol) em acetonitrila seca (180 mL). Adicionou-se

DMAP (0,4 g, 3,28 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butila (16,3 g, 75 mmol), e a solução resultante agitada à temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em éter dietílico (100 mL) e extraído com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 80 mL) e solução saturada de NaCl (80 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (60:40), fornecendo 13,9 g (87 %) do produto.

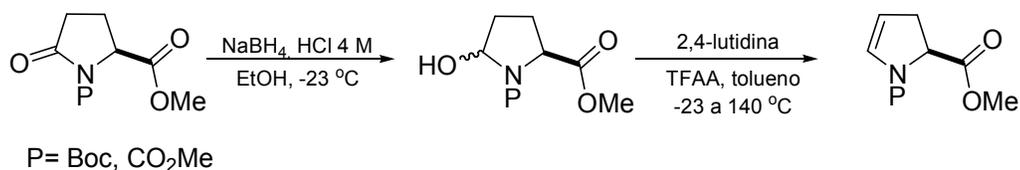
$$[\alpha]_D^{20} = -82,0 (c 1,43, \text{CHCl}_3).$$

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H); 1,97-2,08 (m, 1H); 2,23-2,71 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,61 (dd, *J*¹ = 9,3 Hz, *J*² = 3,3 Hz, 1H) ppm.

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 21,4; 27,8; 31,1; 52,5; 58,8; 83,5; 149,2; 171,8; 173,2 ppm.

IV (filme, cm⁻¹) 2994, 2959, 2926, 1756, 1738, 1703, 1312, 1147.

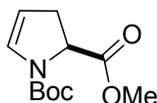
Procedimento para redução de lactamas à enecarbamatos endocíclicos



Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do éster (7,4 mmol) em etanol (45 mL). O sistema reacional foi resfriado a -23 °C e boroidreto de sódio (60 mmol) foi adicionado lentamente. Após 10 minutos, iniciou-se a adição controlada de uma solução de HCl 4 M. Cabe salientar que essa adição foi realizada durante 1,5 horas com fluxo contínuo .

Após esse período, verteu-se essa solução ácida sobre gelo e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (3 x 30 mL). O lactamol obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o lactamol bruto, tolueno (42 mL) e 2,4-lutidina (36 mmol). Essa solução foi resfriada à -23 °C e uma solução de TFAA 1 M em tolueno (7 mL) foi então adicionada. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente por uma hora. Para finalizar a reação, esta foi aquecida a 140 °C durante 20 minutos. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto foi diretamente purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (80:20).

1,2-dicarboxilato-(S)-1-*tert*-butil 2-metil 2,3-diidro-1H-pirrol (1)



$$[\alpha]_D^{20} = -102 (c 0,89, \text{CHCl}_3).$$

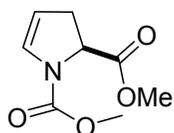
RMN de ¹H (250 MHz, C₆D₆, rotâmeros) δ 1,49 (s, 9H); 2,37-2,69 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 4,47 (dd, *J*¹ = 11,8 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 0,5H); 4,52-4,58 (m, 1H); 4,74 (dd, *J*¹ = 11,8 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 0,5H); 6,54-6,52 (m, 0,5H); 6,85-6,91 (m, 0,5H) ppm.

IV (filme, cm⁻¹) 2970, 1742, 1709, 1399, 1367, 1134.

EM (m/z, ESI) 227, 127, 68, 57, 41.

EMAR calculado para C₁₁H₁₇NO₄: 227,1157; encontrado: 227,1159.

1,2-dicarboxilato-(1R)-dimetilciclopent-3-eno (8)



22

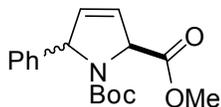
RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 4,46-4,20(m, 1H); 3,74; 3,73; 3,71; 3,67 (S, 6H); 3,43-3,35 (m, 2H); 2,36-2,10(m, 1H); 2,10-1,80(m, 1H) ppm.

Procedimento geral para arilação de enecarbamatos endocíclicos



Em um balão foram adicionados a olefina (0,39 mmol) e o solvente acetonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se acetato de sódio (1,58 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,016 g, 4 mol%) e o tetrafluorborato de fenildiazônio (0,09 g, 0,47 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 15 minutos, quando se observou o final da liberação de nitrogênio. O bruto reacional foi filtrado em sílica, concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (70:30), para fornecer o aduto de Heck .

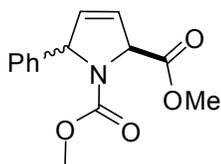
(S)-1-tert-butil 2-metil 5-fenil-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato (2)



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,05-1,25 (m, 5,46 H); 1,32-1,51 (m 3,93 H); 3,71-3,86 (m, 3H); 5,13-5,21 (m 0,39 H); 5,28 (dt $J^1=5,77$, $J^2=2,01$

Hz, 0,4H); 5,55 (dt $J^1=5,92$, $J^2=1,78$, Hz 0,5H); 5,68 (dt $J^1=5,69$, $J^2=1,90$ Hz, 0,3H) ppm.

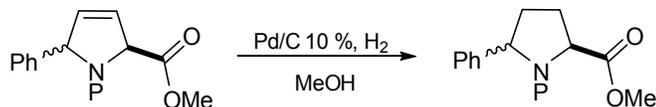
(S)-dimetil 5-fenil-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato (14)



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,38-3,81 (m, 6H); 5,11-5,25 (m 0,6 H); 5,3 (dt $J^1=5,45$, $J^2=2,0$ Hz, 0,2H); 5,22-5,55 (m, 0,3H); 5,60 (dt $J^1=5,37$, $J^2=1,74$ Hz, 0,4H); 5,67 (dt $J^1=5,7$, $J^2=1,9$ Hz, 0,2H); 5,71-5,91 (m, 1,8H); 7,7-7,54 (m, 5H) ppm.

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ : 26,7; 52,3; 67,3; 68,3; 77,0; 128,2; 134,5; 140,3; 140,3; 153,9; 170,2 ppm.

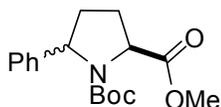
Procedimento geral para hidrogenação dos adutos de Heck:



Em um balão de reação adicionou-se o aduto de Heck (2,63 mmol) e o sistema foi purgado. Uma balão de H_2 foi conectada ao sistema reacional e metanol (53 mL) foi então adicionado. Em seguida, Pd/C 10 % (0,16 g, 20% m/m) foi adicionado e a reação mantida a temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, o bruto reacional foi filtrado em Celite e o solvente

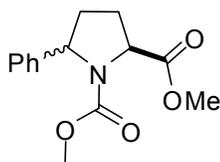
removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi submetido à próxima etapa sem prévia purificação.

(S)-1-tert-butil 2-metil 5-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (4)



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,94-1,51(m, 9H); 1,7-2,57(m, 4H); 3,59-3,85(m, 3H); 4,27-4,56(m, 0,25H); 4,63(dd $J^1=8,86$, $J^2=1,2$ Hz, 0,29H); 5,03 (d $J=6,7$ Hz, 0,33H); 5,19 (d $J=7,9$ Hz, 0,3H); 7,04-7,38 (m, 4,16H); 7,48-7,61 (m, 0,48H) ppm.

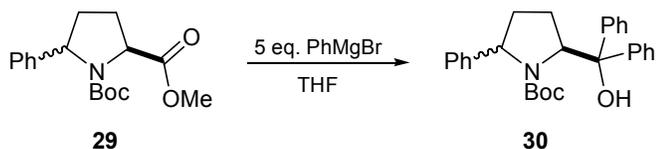
(S)-dimetil 5-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxilato(18)



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,56-2,44 (m, 4 H); 2,54-2,73 (m 0,25 H); 3,43-3,85 (m, 6H); 4,29-4,57 (m, 0,88H); 4,89-5,02(m 0,79H); 7,08-7,39 (m, 3,51H); 7,48-7,60 (m 1,55H) ppm.

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 26,7 ; 52,3 ; 67,3 ; 68,2 ; 77,0 ; 128,2 ; 134,5 ; 140,3 ; 153,9 ; 170,2.

Procedimento geral de adição de reagente de Grignard ao éster

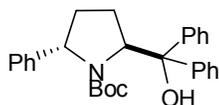


Balão 1: Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico previamente ativado (0,28 g, 11,7 mmol) e o sistema reacional flambado. Após o sistema voltar à temperatura ambiente um cristal de iodo foi adicionado. Em seguida, THF seco (14 mL) foi acrescentado ao meio reacional e o brometo de arila (1,26 mL, 11,7 mmol) foi adicionado lentamente. Inicialmente foi necessário um leve aquecimento da reação até observar-se o desaparecimento da cor amarela do iodo em solução. A adição contínua do brometo de arila mantém o sistema sob aquecimento (reação exotérmica).

Balão 2: Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se o éster (2,34 mmol) e THF seco (7 mL). Essa mistura foi resfriada a 0 °C e o reagente de Grignard (preparado previamente no Balão 1) foi adicionado lentamente via cânula. Após a adição de todo o reagente de Grignard permitiu-se o aquecimento da reação à temperatura ambiente. Após 4 horas, adicionou-se uma solução 2 M de NaOH (20 mL). Filtrou-se o bruto reacional através de uma camada de Celite lavando sucessivas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e os solventes removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (90:10) e os dois isômeros puderam ser separados e caracterizados.

No caso dos compostos **4** (*N*-CO₂Me) separação cromatográfica dos diastereoisômeros não foi possível (ocorre coeluição).

carboxilato de 1-(2*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-(hidroxidifenilmetil)-5-fenilpirrolidina (4b)



$$[\alpha]_D^{20} = -135 (c 0,68, \text{CHCl}_3).$$

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 0,72-0,99 (m, 1H); 1,03-1,39 (m, 10H); 1,84-1,98 (m, 1H); 2,27-2,47 (m, 1H); 4,50(d $J=8,5\text{Hz}$, 1H); 5,33(dd, $J^1=9,2$, $J^2=1,6$, 1H); 6,34 (s, 1H); 7,00-7,52 (m, 15H) ppm.

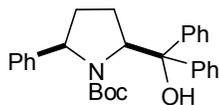
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 27,2; 27,8; 32,2; 63,8; 65,9; 80,7; 82,1; 124,8; 124,8; 126,4; 127,1; 127,3; 127,7; 127,8; 128,3; 128,5; 143,8; 146,1; 147,0; 158,4 ppm.

IV (filme, cm^{-1}) 3503, 1677, 1372, 1346, 1165.

EM (m/z, EI) 452 (M+Na), 396, 378, 352, 334.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{Na}$: 452,2201; encontrado: 452,2189.

carboxilato de 1-(2*S*,5*R*)-*tert*-butil 2-(hidroxidifenilmetil)-5-fenilpirrolidina (4a)



$$[\alpha]_D^{20} = -113 (c 1,0, \text{CHCl}_3).$$

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,09-1,36 (m, 12H); 1,98-2,03 (m, 1H); 2,11-2,39 (m, 2H); 4,64 (dd $J^1=10,3$, $J^2=6,9$); 5,09 (dd, $J^1=9,3$, $J^2=2,4$ 1H); 6,44 (s, 1H); 6,82-6,91(m, 2H); 7,08-7,64(m, 14H)

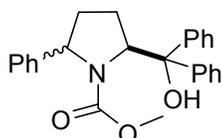
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 27,8; 29,0; 34,1; 64,8; 67,9; 81,2; 81,3; 125,8; 126,3; 126,9; 127,0; 127,5; 127,5; 127,7; 127,8; 128,5; 143,4; 143,7; 147,2; 159,2.

IV (filme, cm^{-1}) 3370, 1655, 1350.

EM (m/z, EI) 357, 356, 313, 312, 216.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{H}$: 430,2382; encontrado: 430,2340.

Carboxilate de (S)-metil 2-(hidroxidifenilmetil)-5-fenilpirrolidina (18)

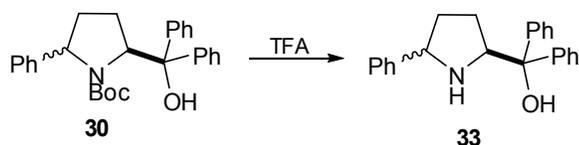


RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,36-1,60 (m, 1,5H); 1,60-1,83(m, 2,25H); 2,58 (dq, $J^1=40,7$ Hz $J^2=8,5$ Hz, 3H); 3,52 (s, 3H); 4,71(t, $J=8,8$ Hz 1H); 5,03(d, 9,5Hz, 1H); 7,06-7,37(m, 12,6H); 7,40-7,58(m, 4,5H)

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ : 27,4; 32,15; 35,28; 52,29; 53,72; 77,19; 125,94; 128,37; 141,61; 156,63; 173,12 ppm

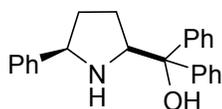
IV (filme, cm^{-1}) 3432, 1682, 1524

Preparação dos ligantes 6



Em um balão reacional adicionou-se o solvente CH_2Cl_2 e o carbamato **4**. Logo após adicionou-se gota a gota o ácido trifluoroacético (TFA) sob agitação. A mistura foi então agitada por 7 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o excesso de TFA e do solvente foram removidos sob vácuo. O bruto resultante foi diluído em CH_2Cl_2 e o solvente foi mais uma vez removido sob vácuo. Este procedimento foi repetido 2 vezes. O resíduo foi diluído em CH_2Cl_2 seguido da adição de HCl 1 M (5,22 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos. A camada aquosa foi extraída e uma solução de NaOH 4 M foi adicionada lentamente, até que o pH do meio alcançasse o valor de 9. O meio foi então extraído com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram reunidas e secas com MgSO_4 e o solvente orgânico foi removido sob vácuo.

Difenil((2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il)metanol (**6a**)

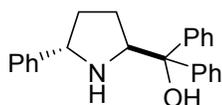


IV (filme, cm^{-1}) 3538, 3060, 3029, 1337, 1449

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,73 (m, 1,5 H); 1,95-2,12 (m, 2H); 2,59-2,79 (m, 1H); 4,64(dd $J^1=9,2$, $J^2=1,6$; Hz, 1H); 5,00(dd $J^1=10,7$, $J^2=5,8$; Hz, 1H); 6,92-7,05 (m, 2H); 7,17-7,51(m, 14H) ppm

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ : 30,6; 35,1; 62,2; 69,2; 86,1; 126,1; 128,3; 140,2; 143,2 ppm

difenil((2S,5S)-5-fenilpirrolidin-2-il)metanol (6b)

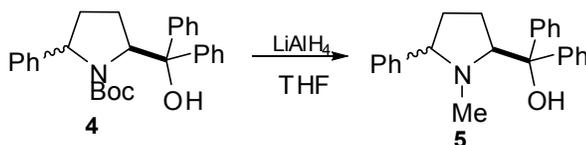


IV (filme, cm^{-1}) 3583, 3030, 1448, 1399, 1348.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,73 (m, 1,6H); 2,0 (dq, $J^1=12,1$, $J^2=6,3$; Hz 2H); 2,58-2,79 (m, 1H); 4,64 (d, $J=9,2$; 1H); 4,99 (dd $J^1=10,9$, $J^2=5,2$; Hz, 1H); 5,59 (s, 1H); 6,94-7,11 (m, 2H); 7,16-7,61 (m, 14H) ppm

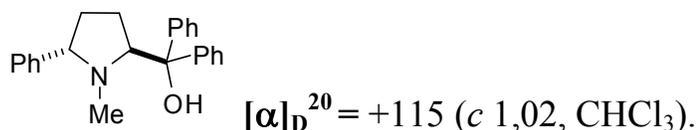
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ : 29,0; 31,5; 38,3; 70,6; 125,2; 126,1; 128,3; 142,0; 148,3 ppm

Preparação dos ligantes 33



Em um balão sob atmosfera de N_2 adicionou-se LiAlH_4 e THF a 0°C . adicionou-se então o substrato 30, em solução de THF. A reação foi então refluxada por 12 horas a 25°C . Após esse período resfriou-se o sistema a 0°C , quando uma solução 4M de NaOH foi adicionada. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de celite, as fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (10:90)

((2S,5S)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)difenilmetanol (5b)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-1,92(m, 5H); 2,12-2,36 (m, 2H); 4,21-4,35 (m, 2H); 4,83 (S, 1H); 7,04-7,38 (m, 11H); 7,56-7,73 (m, 4H).

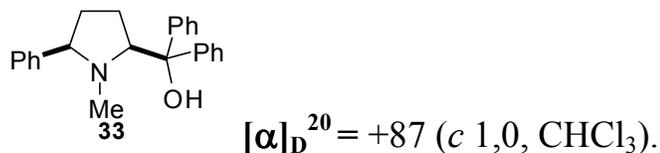
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 28,2; 34,5; 41,0; 72,5; 73,4; 77,8; 125,3; 125,4; 126,1; 126,2; 126,9; 127,2; 128,0; 128,1; 128,4; 142,6; 146,6; 148,0.

IV (filme, cm⁻¹) 3428, 3263, 1449.

EM (m/z, ESI) 209, 167.

EMAR (ESI) calculado para C₂₄H₂₅NO + H: 344,2014; encontrado: 344,2083.

((2S,5R)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)difenilmetanol (5a)



RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,67-1,92 (m 7H); 1,97-2,18 (m, 3H); 3,62 (dd *J*¹=1,4, *J*²=5,6, 1H); 3,97 (dd *J*¹=9,4, *J*²=4,3, 1H); 5,04 (s, 1H); 7,11-7,45 (m, 13,5H); 7,69-7,80 (m, 5,5H)

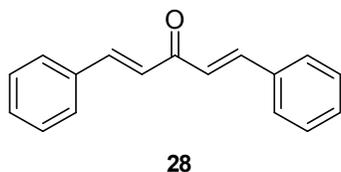
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 21,5; 22,8; 29,6; 35,8; 41,3; 73,5; 73,5; 77,2; 123,8; 125,2; 126,6; 126,8; 126,8; 127,0; 127,2; 128,5; 128,5; 129,1; 132,0; 132,6; 135,4; 139,0; 142,7; 143,5.

IV (filme, cm⁻¹) 3422, 1490, 1455.

EM (m/z, EI) 353, 195, 160.

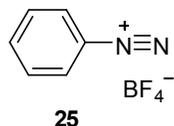
EMAR (EI) calculado para $C_{26}H_{27}N$ (M-H₂O): 353,2144; encontrado: 353,2118.

Preparação do dibenzilidenoacetona – dba



Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (25g, 625 mmol) em etanol (200 mL) e água (250 mL). À temperatura de 25 °C adicionou-se metade de uma mistura de benzaldeído (26,5 g, 250 mmol) e acetona (7,30 g, 125 mmol), sob forte agitação. Após 15 minutos o restante da mistura foi adicionado e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. O precipitado amarelo formado foi filtrado à vácuo em funil de vidro sinterizado e lavado várias vezes com água (3x100 mL). O sólido foi secado em dessecador à pressão reduzida sobre pastilhas de hidróxido de sódio (NaOH) até peso constante e recristalizado em acetato de etila. Obteve-se 2,57 g (88 %) do produto como um sólido amarelo. P.F.: 111-112 °C, lit.: 112 °C.

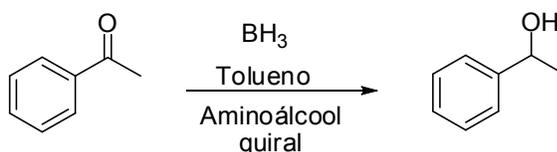
Preparação do sal fenildiazônio



Em um erlenmeyer de 250 mL a anilina (25 mmol) foi dissolvida em uma mistura de HBF₄ (8,5 mL) e água (10 mL). A mistura foi resfriada a 0°C

e, em seguida, adicionou-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (1,73g, 25 mmol) em H₂O (1,5 mL, 10 mmol), e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. Após esse período, o sólido amarelo formado foi filtrado à vácuo em funil de Büchner. A purificação foi realizada através da recristalização. O sólido foi dissolvido em acetona e cristalizado utilizando éter etílico resfriado em banho de gelo. O sólido amarelo formado foi filtrado em funil de Büchner e mantido em bomba de alto vácuo por 30 minutos para secagem. O sal de diazônio foi armazenado em geladeira em recipiente protegido da luz. P.F.: 123-125°C, lit.:120-122°C.⁵³

Protocolo para reduções de cetonas.



À uma solução do aminoálcool (0,05 mmol, 0,16g) em tolueno (0,3 ml) foi adicionado BH₃Me₂ (0,30 mmol, 0,3 mL solução 1M em THF) sob agitação, em atmosfera de N₂ a 45 °C. O sistema foi mantido a 45 °C por 16 horas.

Após, o meio reacional é resfriado a 25 °C e acetofenona (0,5 mmol, 56,3 µL) recém destilada foi adicionada lentamente ao longo de 0,5 hora. O sistema foi mantido a 25 °C por mais 2 horas.

Após a reação, foi feita adição de metanol (0,5 ml), os voláteis foram removidos em rotaevaporador e o óleo remanescente foi dissolvido em CH₂Cl₂. A fase orgânica é lavada com HCl 3 M (3 x 5 mL) e com uma solução saturada de NaCl (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca em MgSO₄ e o solvente removido em rotaevaporador.

⁵³ Tese de doutora do de Ângelo Henrique Lira Machado, Unicamp, 2008.

Essa mesma condição foi utilizada nos testes descritos na Tabela 2 com as alterações indicadas.

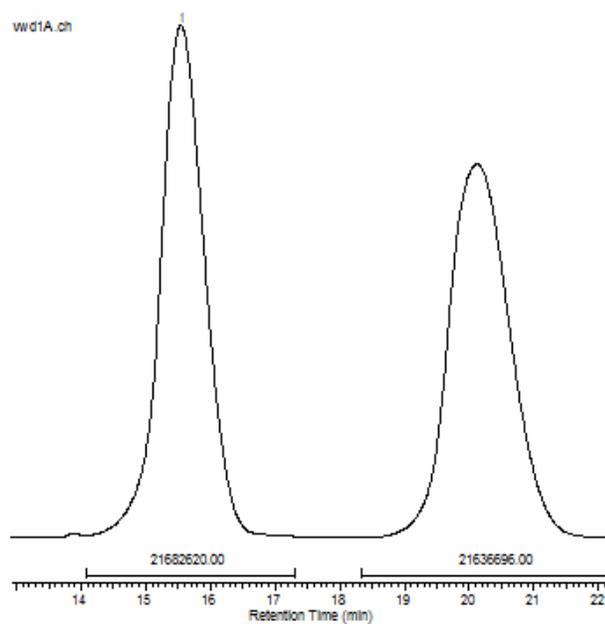
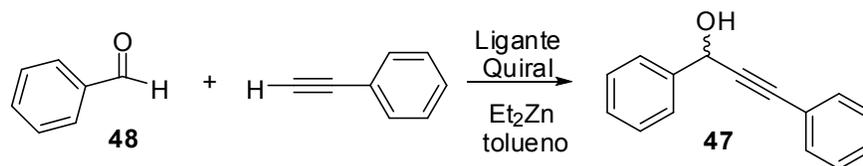


Figura 15 – Cromatograma de 1-feniletanol

% Area
50.0
49,9

Alquilações



Condição A

Reação em condições anidras. A uma solução de aminoálcool **5a** (0,05 mmol 0,0171 g) em tolueno foi adicionado Et_2Zn à temperatura ambiente. Agitou-se essa mistura por 1,5 hora à temperatura ambiente e após esse período adicionou-se fenilacetileno (2 mmol 0,19 mL) e agitou-se por mais 1,5 hora a temperatura ambiente.

Em seguida resfriou-se o meio reacional a 0°C e foi adicionado benzaldeído (0,5 mmol 0,05 mL). A reação foi mantida sob agitação à 0°C por 24 horas. Após o fim da reação adicionou-se solução de HCl 2% à 0°C , extraiu-se com diclorometano e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em rotaevaporador.

Condição B

Reação em condições anidras. A uma solução de Et_2Zn (1,2 mmol) em tolueno (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se fenilacetileno (1,2 mmol 0,11 mL). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e em seguida foi adicionado o aminoálcool **5a** (10mol%, 0,0171 g) e então a mistura foi agitada por mais 30 min a 0°C . Após esse período adicionou-se benzaldeído (0,5 mmol 0,05 mL) e a mistura foi deixada a 0° por 24 horas. Após o termino da reação foi adicionado solução de NH_4Cl e extraiu-se o produto com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido com rotaevaporador.

Condição C

Reação em condições anidras. À uma solução de fenilacetileno (3,6 mmol, 0,341 mL) em tolueno (3 mL) foi adicionado, à temperatura ambiente, Et₂Zn (3 mmol). A mistura foi agitada por 15 min à temperatura ambiente e então foi adicionado uma solução de ligante quiral **5a** (0,05 mmol, 0,021 g) à 25 °C. A mistura resultante foi agitada por 15 min à temperatura ambiente e posteriormente à 70 °C até se observar a formação de um precipitado branco (aproximadamente 60 min). Resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se benzaldeído (0,5 mmol, 0,0171 g) e a reação foi deixada sob agitação por 24 horas à 0 °C. Ao fim desse período adicionou-se HCl 1M à 0°C e extraiu-se o produto com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução de NaCl saturada, após secou-se com MgSO₄ e o solvente foi removido em rotaevaporador.

Essa foi a condição adotada para os testes apresentados na Tabela 4

Utilização de DiMPEG

Em um balão sob atmosfera de N₂ adicionou-se fenilacetileno (1,2 mmol, 0,11 mL) à Et₂Zn (1,2 mmol de solução 1M em tolueno) em tolueno à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura por 30 min, à temperatura ambiente e após esse período resfriou-se a mistura à 0 °C. O aminoálcool quiral **5^a** (0,05 mmol, 0,021 g) e DiMPEG (10 mol%) foram adicionados e agitou-se a reação por mais 30 minutos. Após esse período, adicionou-se benzaldeído (0,5 mmol, 0,0171 g) e a reação foi mantida sob agitação à 0 °C por 24 horas. Após o termino da reação adicionou-se solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido em rotaevaporador.

Utilização de Ti(OiPr)₄

Protocolo 1

Em um balão reacional sob atmosfera de N₂ foi adicionado o ligante **5a** (0,05 mmol, 0,021g), Ti(OiPr)₄ (0,15 mmol, 0,044 mL), e tolueno (3 mL) à 25 °C. A solução resultante foi agitada por 15 min. Após, foi adicionado ao meio reacional Et₂Zn (1,2 mmol de solução 1M em tolueno) e a mistura foi agitada por 2 horas à 25 °C. Fenilacetileno (1,5 mmol, 0,2mL) foi então adicionado e meio reacional agitado por mais 1 hora à 70 °C. Após, foi adicionado o benzaldeído (0,5 mmol, 0,05 ml).

Após o termino da reação foi adicionado HCl 1M a 0 °C e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e o solvente removido em rotaevaporador.

Essa condição foi testada com 0,15 e também com 0,30 mmol de Ti(OiPr)₄.

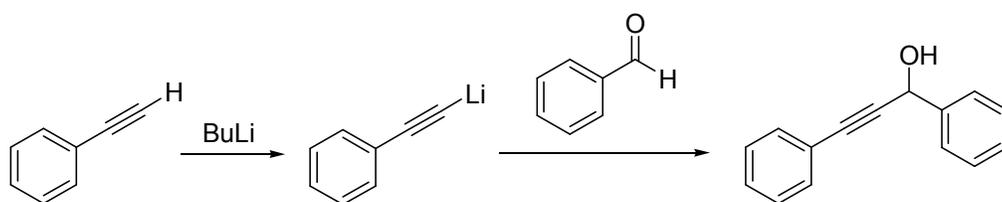
Protocolo 2

Reação em condições anidras. A uma solução de fenilacetileno (3,6 mmol, 0,341 mL) em tolueno (3 mL) foi adicionado, à temperatura ambiente, Et₂Zn (3 mmol). A mistura foi agitada por 15 min. à temperatura ambiente e então foi adicionado uma solução de ligante quiral **5a** (0,05 mmol, 0,021 g) e Ti(OiPr)₄ (0,15 mmol, 0,044 mL) à 25 °C. A mistura resultante foi agitada por 15 min. à 25 °C e a posteriormente à 70 °C até se observar a formação de um precipitado (aproximadamente 60 min). Resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se benzaldeído (0,5 mmol, 0,0171 g) então a reação foi deixada sob agitação por 24 horas à 0 °C. Ao fim desse período, adicionou-se HCl 1M a 0 °C e extraiu-se o produto com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com

solução de NaCl saturada, após, secou-se com MgSO₄ e o solvente foi removido em rotaevaporador.

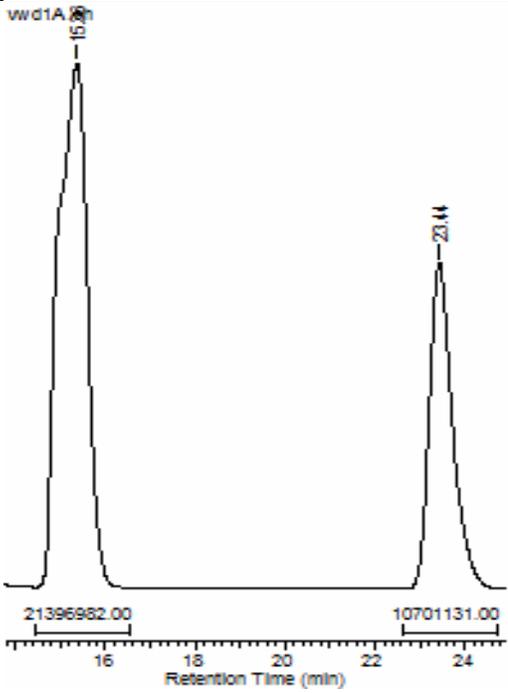
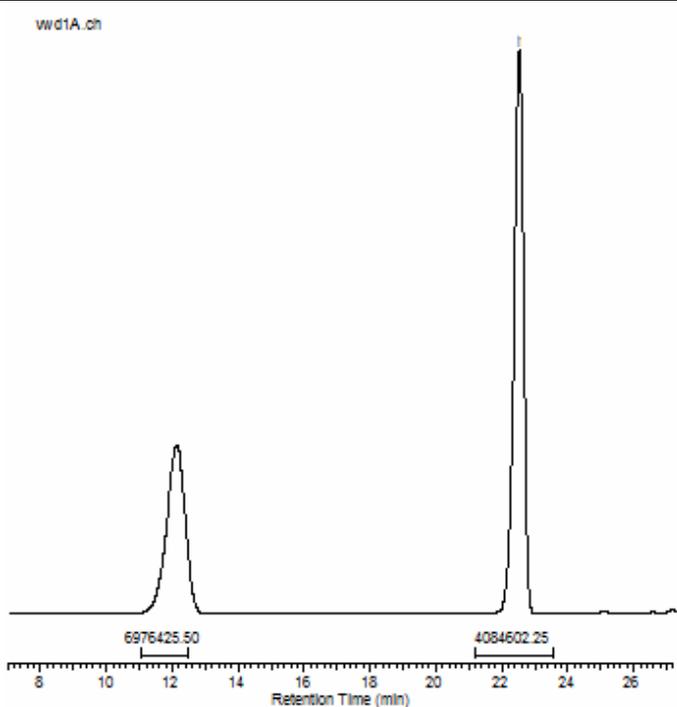
Essa condição foi testada com 0,15 e também com 0,30 mmol de Ti(OiPr)₄.

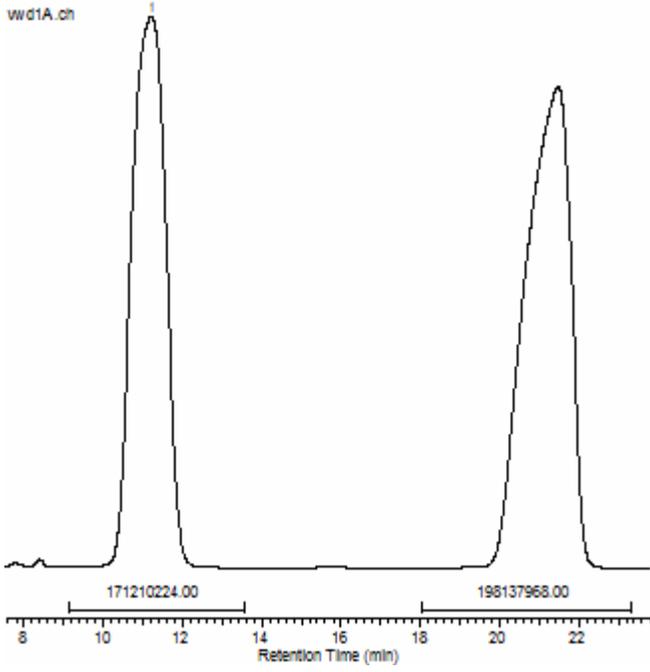
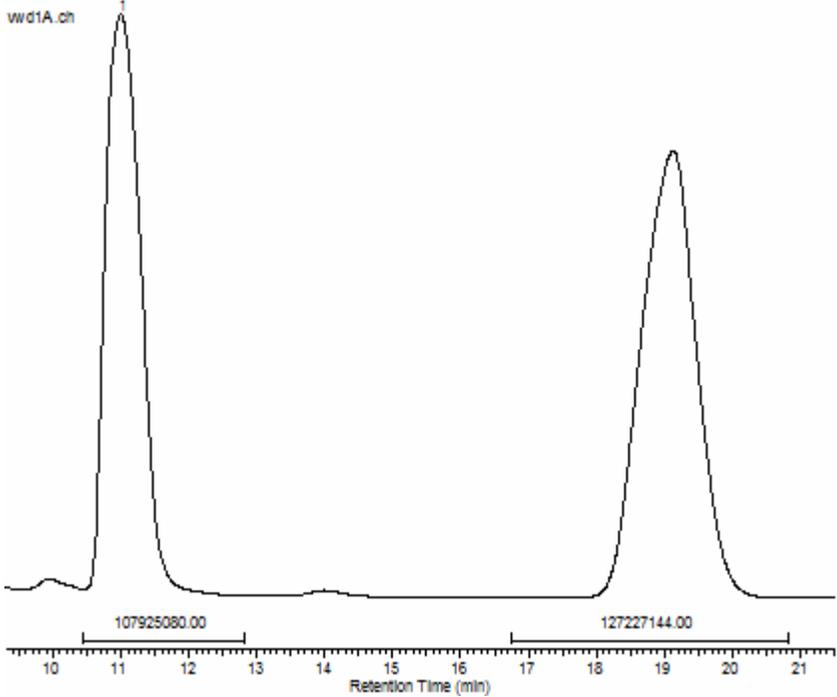
Síntese do Padrão racêmico

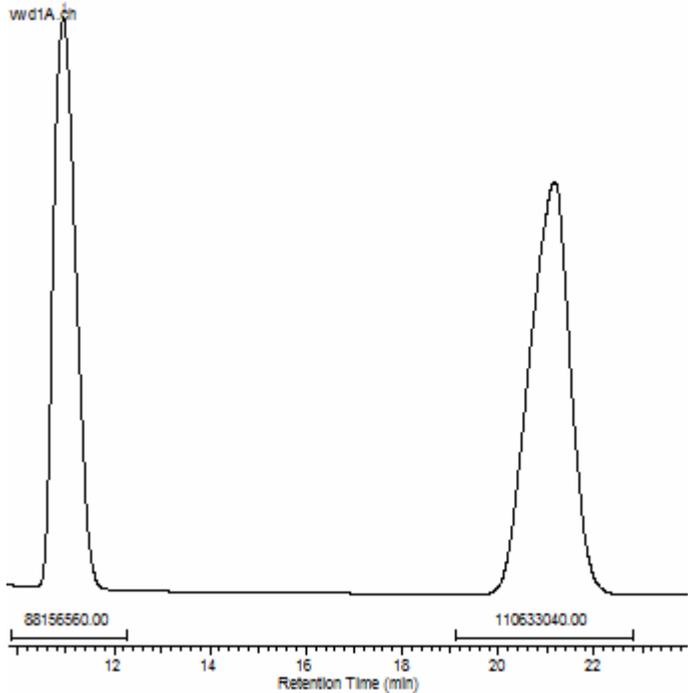


Em um balão, sob atmosfera de N₂, adicionou-se fenilacetileno (12 mmol) e THF (10 ml). A mistura foi resfriada à 0 °C e *n*-BuLi foi acionado lentamente. A reação foi mantida à 0 °C por 30 minutos. Após esse período, benzaldeído foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente por 2 horas. Após o fim da reação adicionou-se solução saturada de NH₄Cl à 0 °C e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente removido em rotaevaporador.

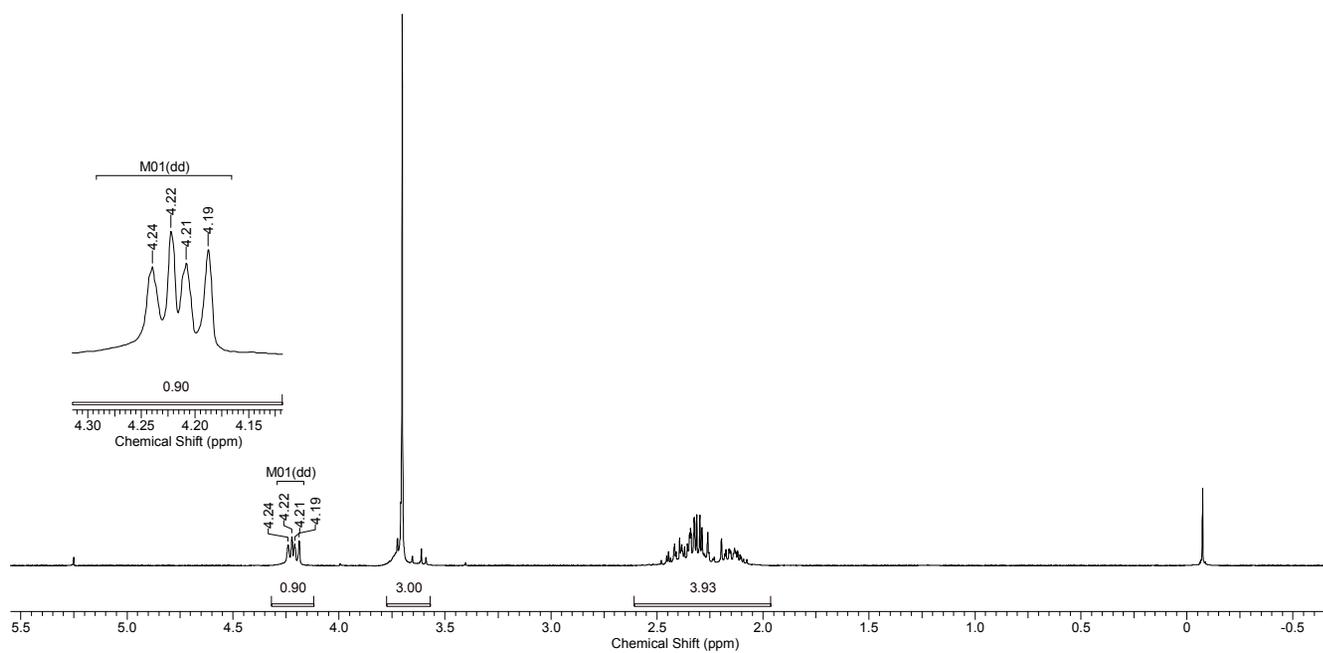
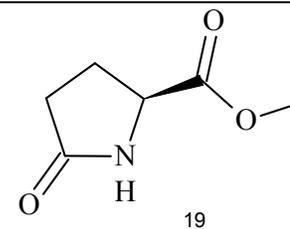
Tabela 5 - Cromatogramas referentes às alquinilações (entradas referentes às entradas da Tabela 4) Condições cromatográficas descritas na parte experimental geral. pg 65.

Entrada	Picos	Cromatograma
1	% Area 66,6 33,3	 <p>Chromatogram for entry 1 (wd1A.ch) showing two peaks. The first peak is at 15.11 minutes with an area of 21396982.00. The second peak is at 23.14 minutes with an area of 10701131.00. The x-axis is labeled 'Retention Time (min)' and ranges from approximately 14 to 26.</p>
3	% Area 66,6 33,3	 <p>Chromatogram for entry 3 (wd1A.ch) showing two peaks. The first peak is at 12.50 minutes with an area of 6976425.50. The second peak is at 22.25 minutes with an area of 4084602.25. The x-axis is labeled 'Retention Time (min)' and ranges from 8 to 26.</p>

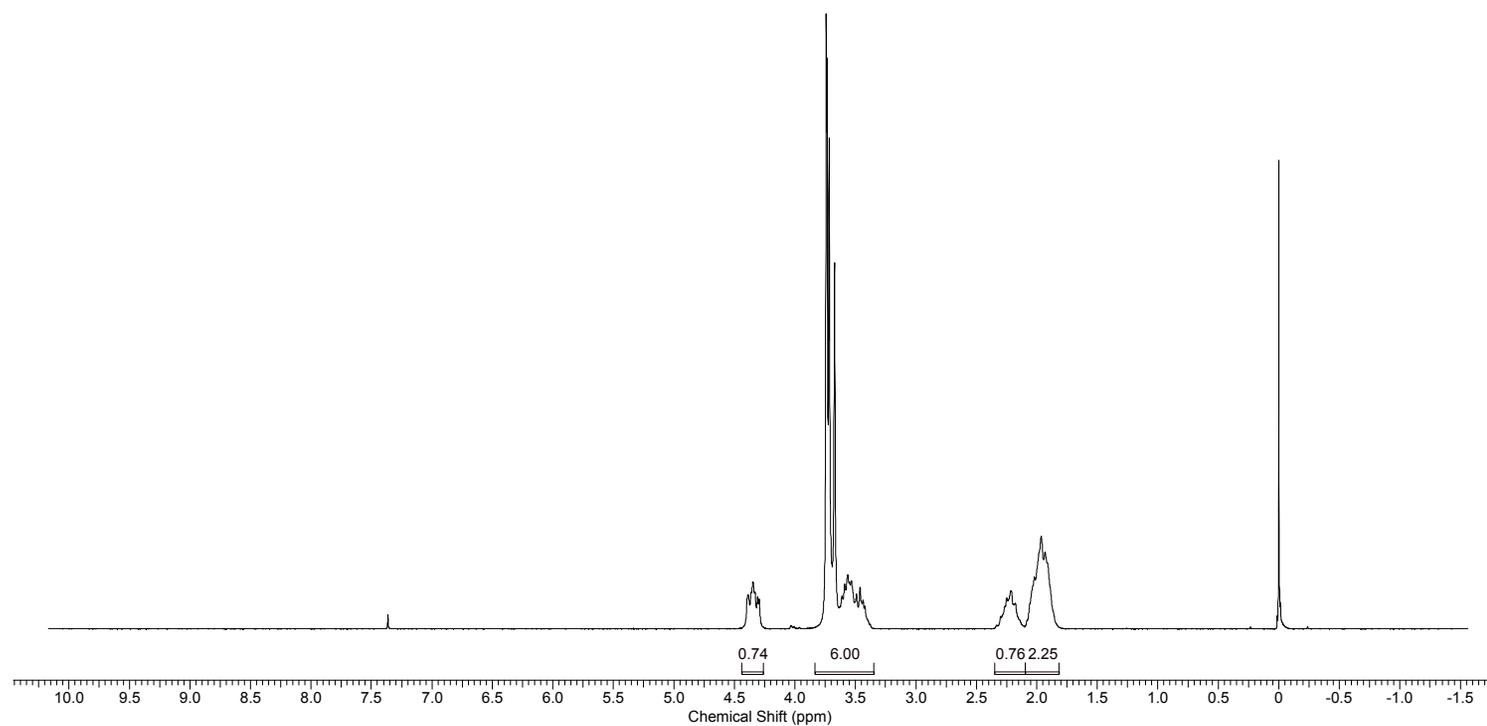
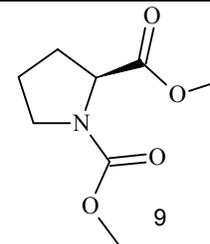
Entrada.	Picos	Cromatograma				
4	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="367 331 516 405">% Area</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 405 516 478">42,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 478 516 552">57,3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 552 516 1041"></td> </tr> </table>	% Area	42,6	57,3		 <p>Chromatogram for entry 4 showing two peaks. The first peak is at 11.122 minutes with an area of 171210224.00. The second peak is at 21.37968 minutes with an area of 198137968.00. The x-axis is labeled 'Retention Time (min)' and ranges from 8 to 22. The y-axis is labeled 'wd1A.ch'.</p>
% Area						
42,6						
57,3						
7	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="367 1041 516 1115">% Area</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1115 516 1188">45,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1188 516 1262">54,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1262 516 1778"></td> </tr> </table>	% Area	45,8	54,1		 <p>Chromatogram for entry 7 showing two peaks. The first peak is at 11.925080 minutes with an area of 107925080.00. The second peak is at 19.227144 minutes with an area of 127227144.00. The x-axis is labeled 'Retention Time (min)' and ranges from 10 to 21. The y-axis is labeled 'wd1A.ch'.</p>
% Area						
45,8						
54,1						

Entrada	Picos	Cromatograma
8	% Area 44,3 55,6	 <p>Chromatogram showing two peaks. The x-axis is labeled "Retention Time (min)" with major ticks at 12, 14, 16, 18, 20, and 22. The y-axis is labeled "wd1A.ch". The area under the first peak is 88156560.00 and the area under the second peak is 110633040.00.</p>

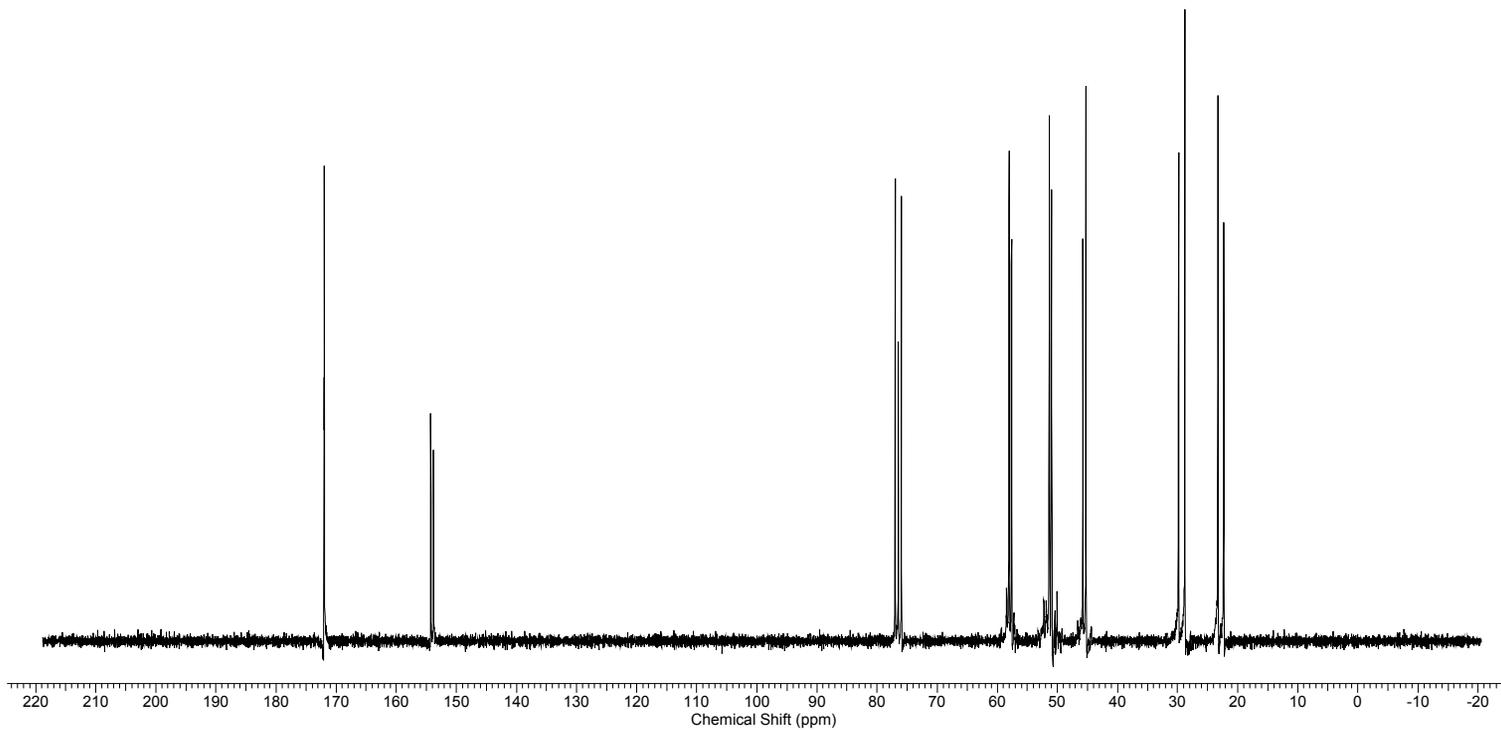
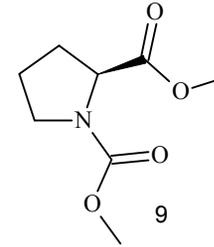
Espectros



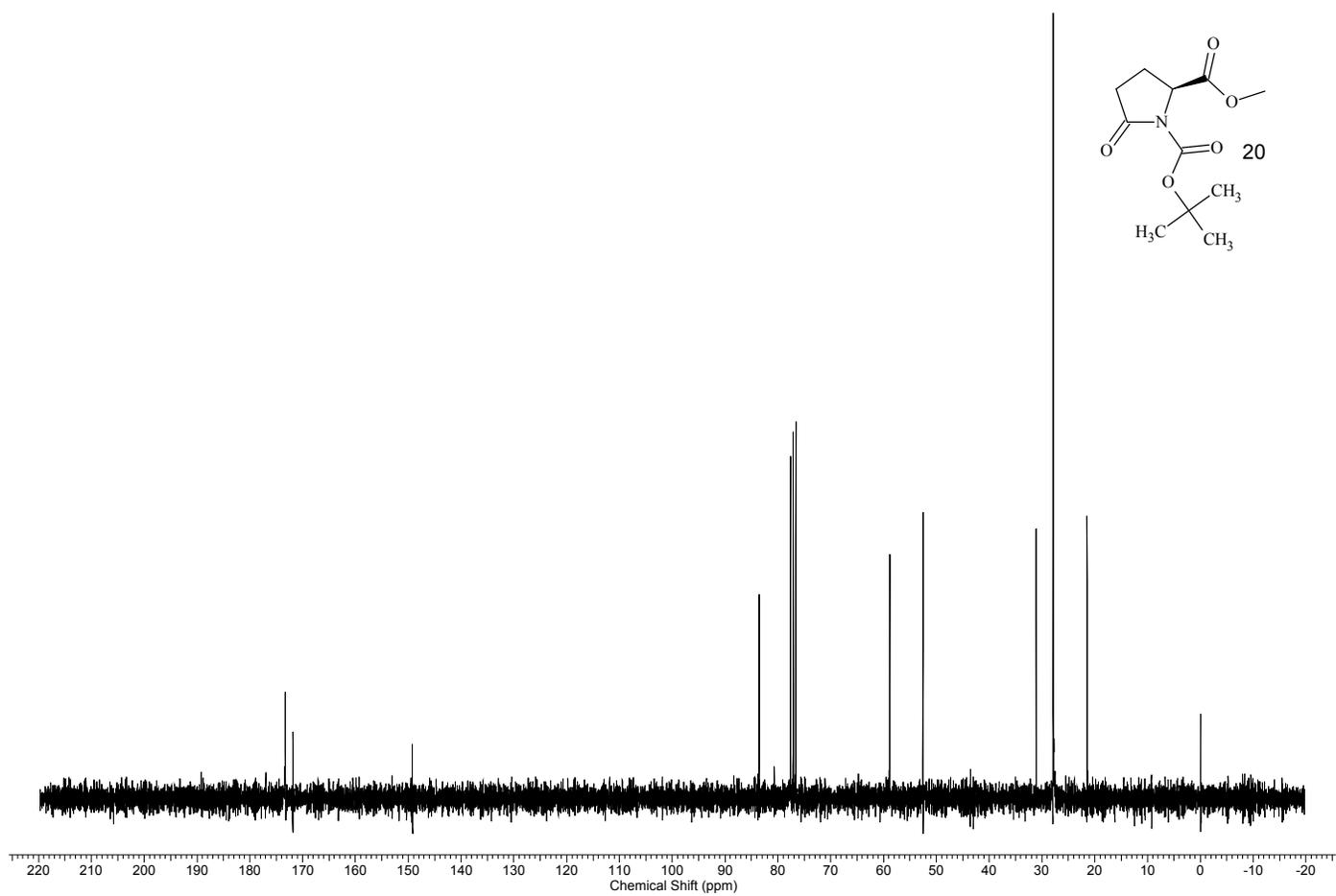
Espectro de RMN de ^1H do composto 19 em CDCl_3 a 250 MHz



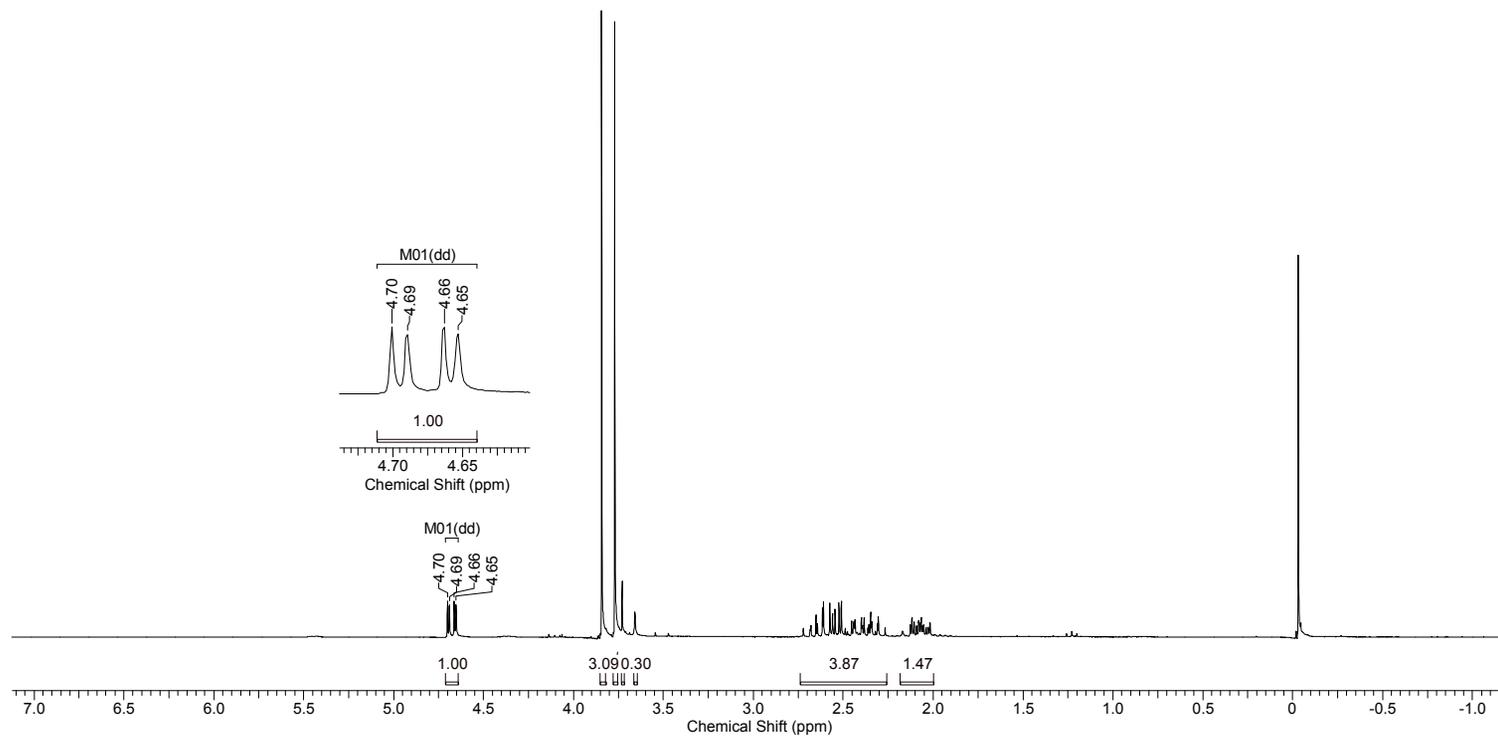
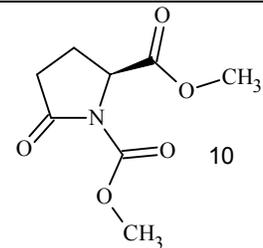
Espectro de RMN de ^1H do composto 9 em CDCl_3 a 250 MHz



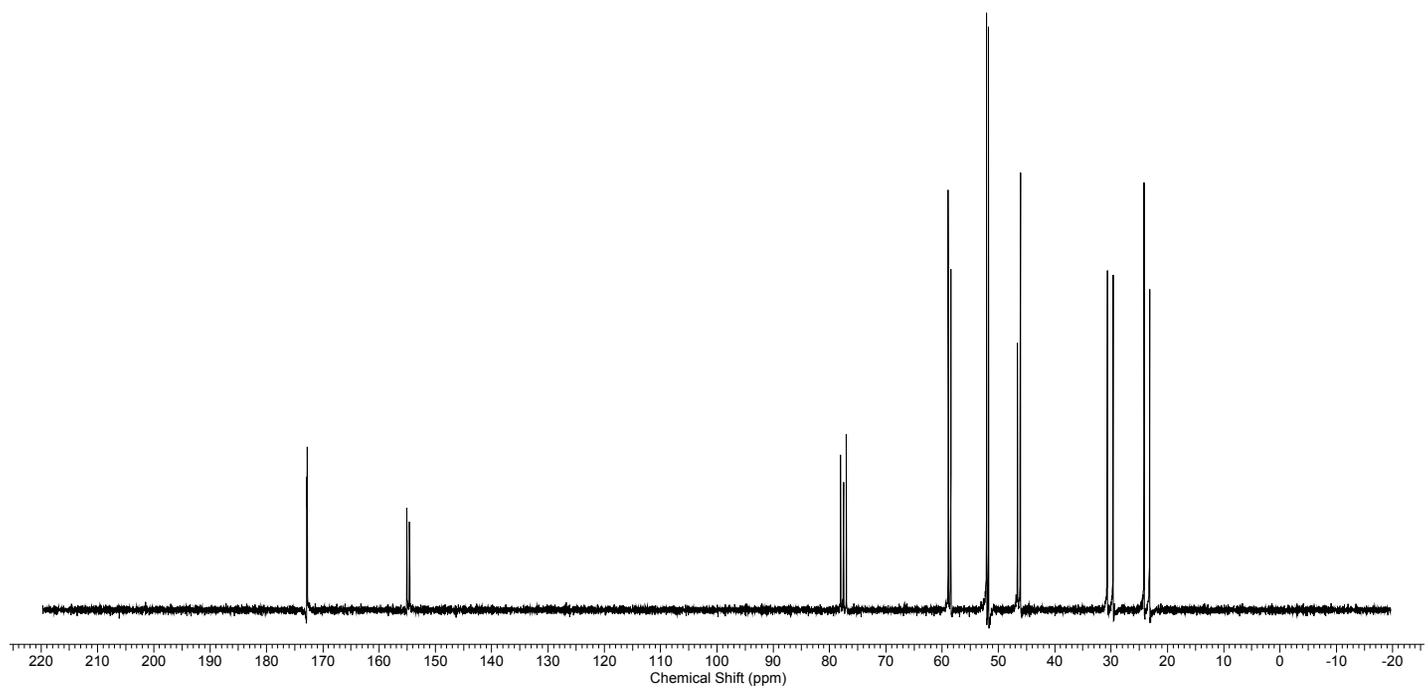
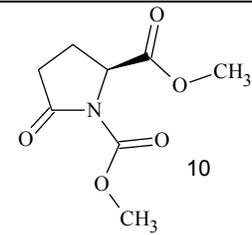
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9 em CDCl_3 a 250 MHz



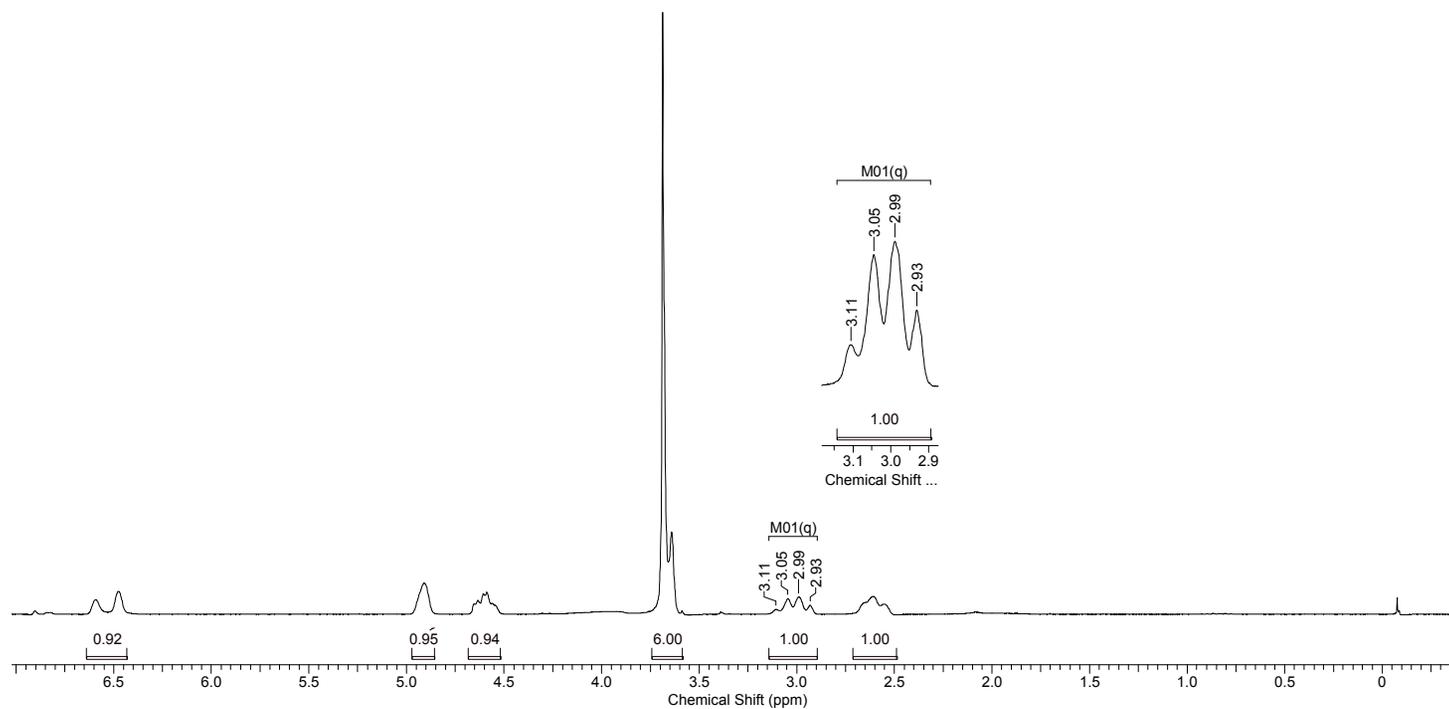
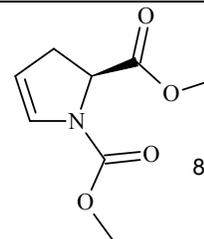
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20 em CDCl_3 a 250 MHz



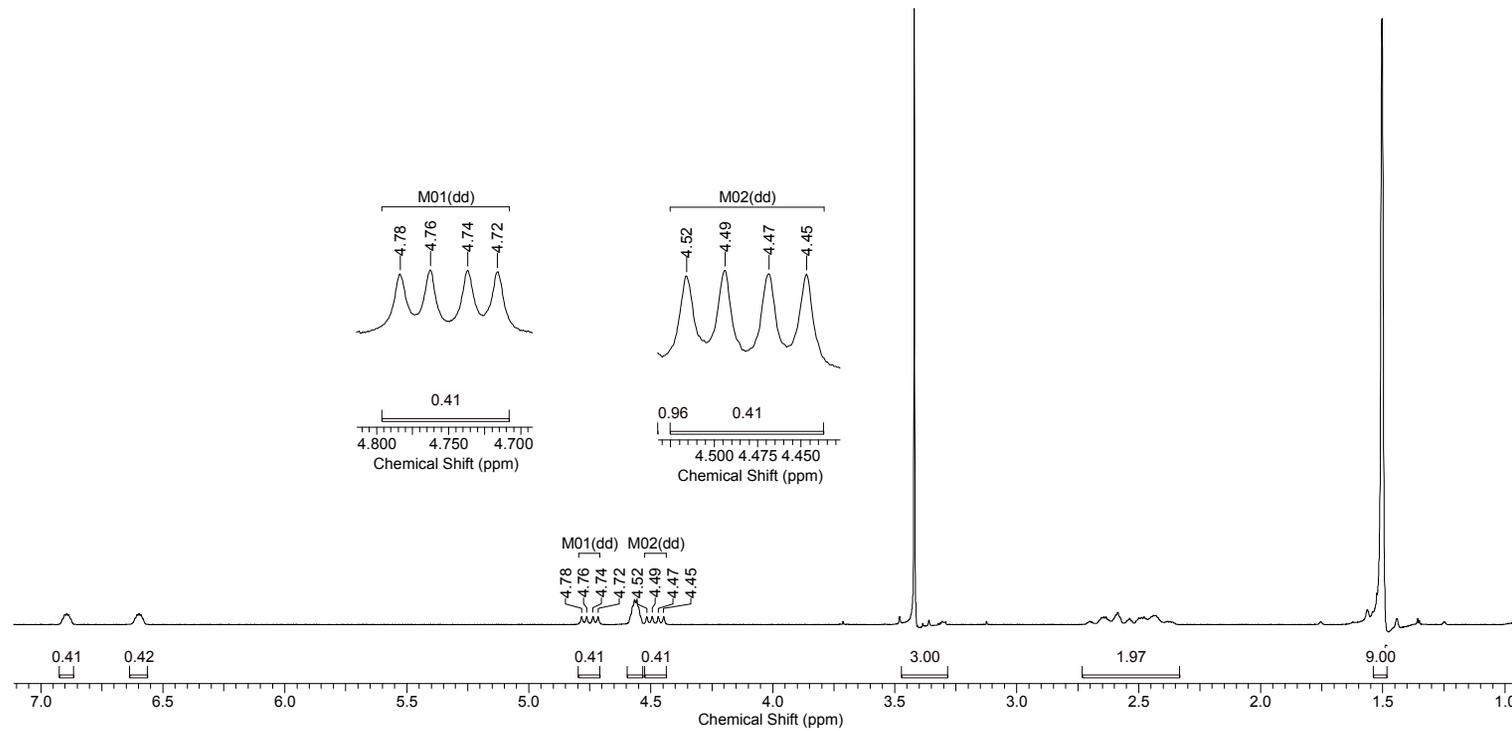
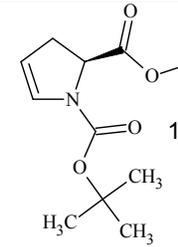
Espectro de RMN de ^1H do composto 10 em CDCl_3 a 250 MHz



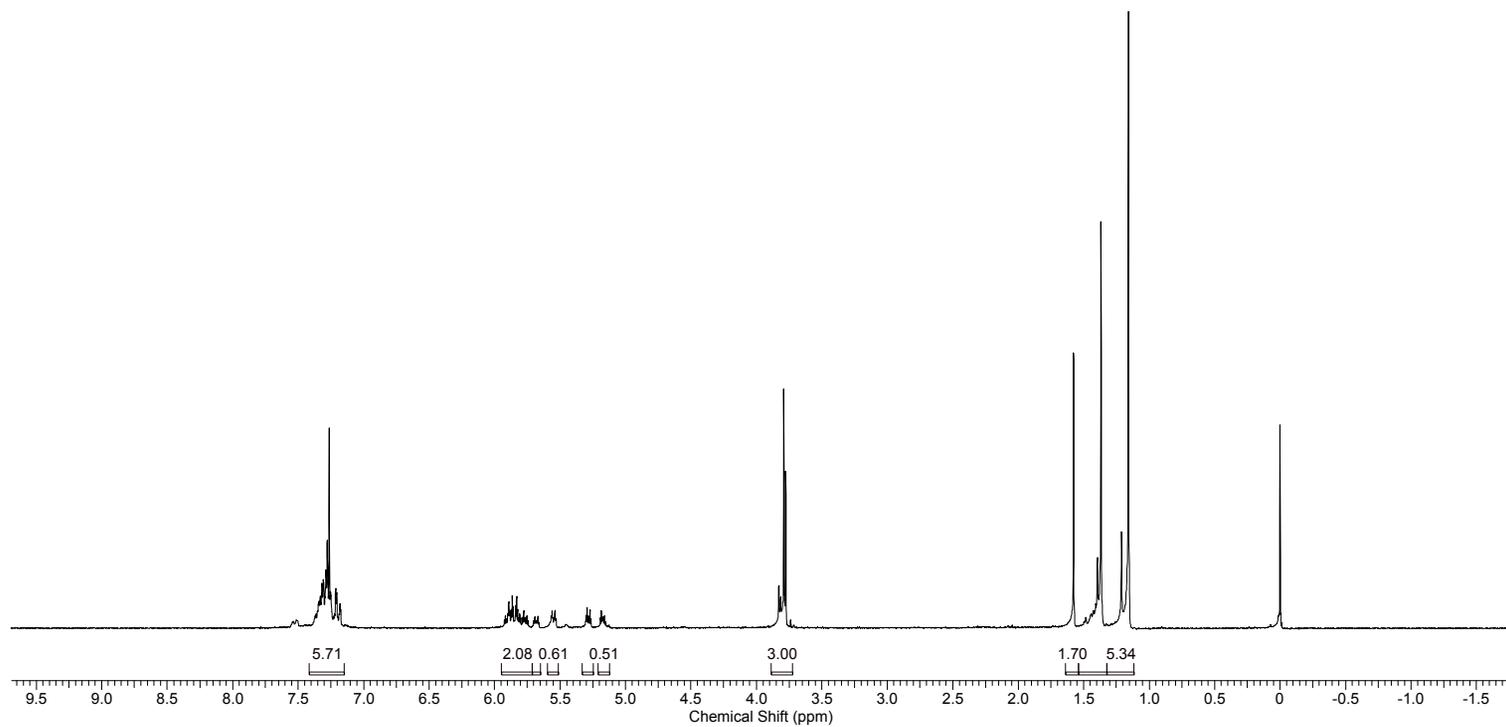
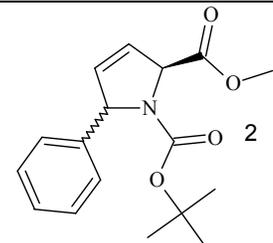
Espectro de RMN de ¹³C do composto 10 em CDCl₃ a 250 MHz



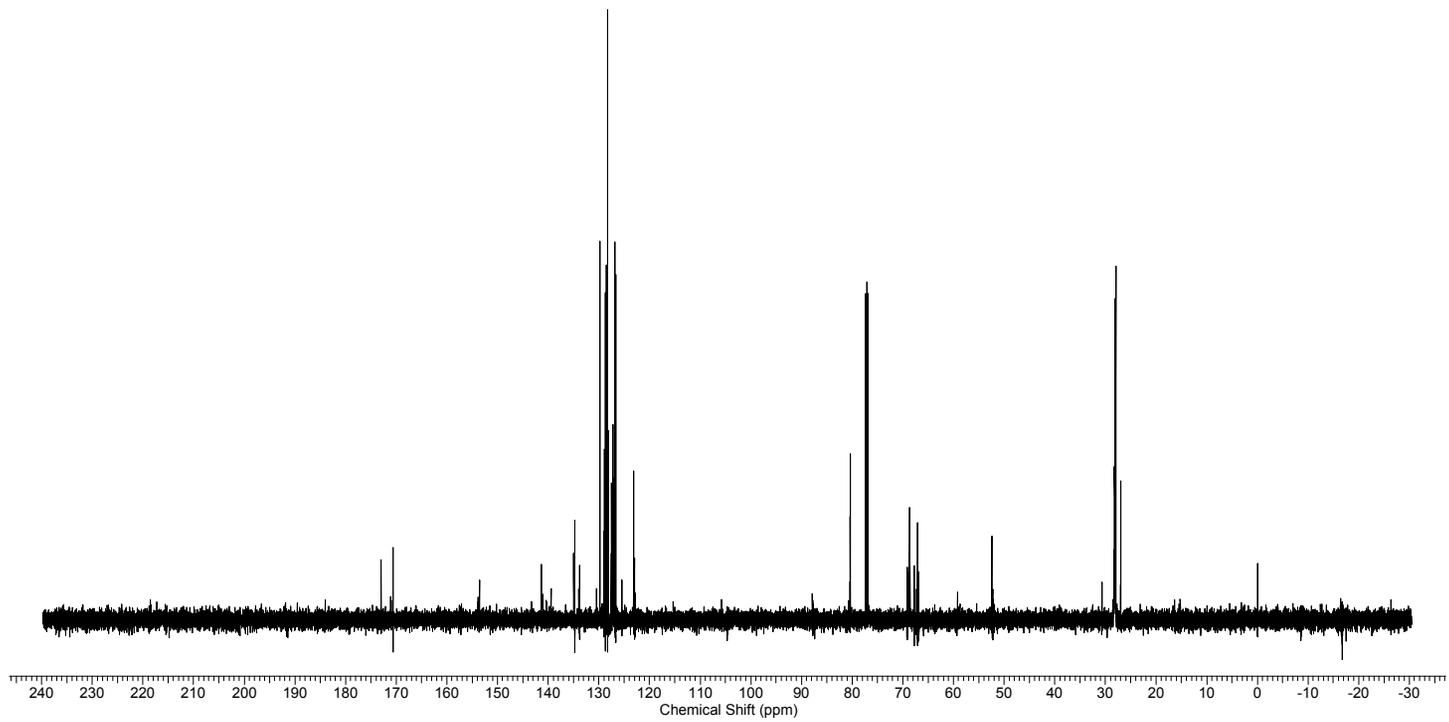
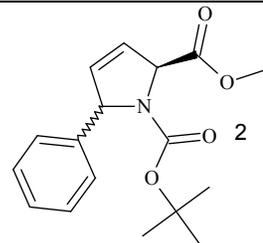
Espectro de RMN de ^1H do composto 8 em CDCl_3 a 250 MHz



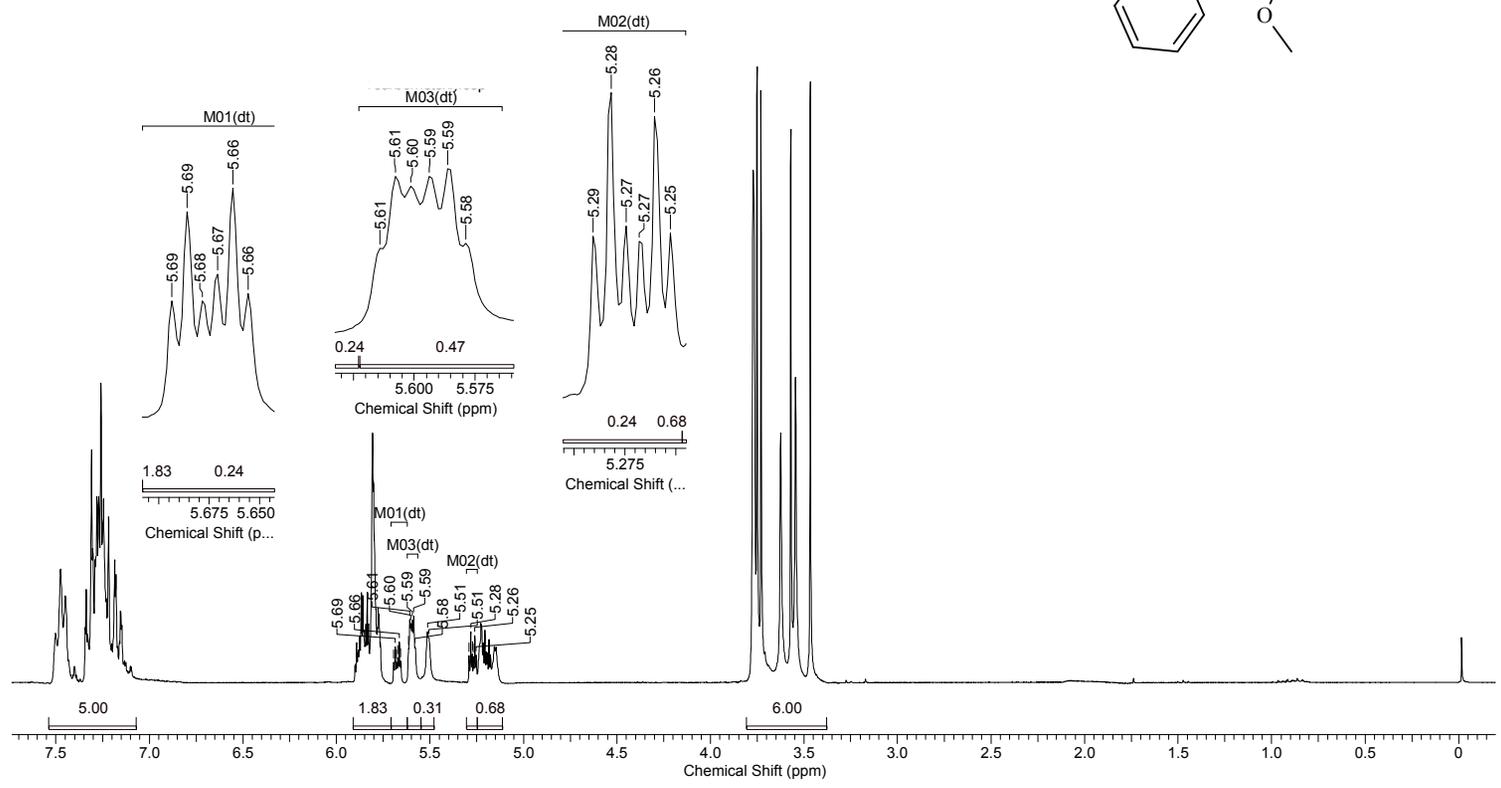
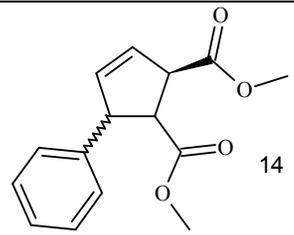
Espectro de RMN de ^1H do composto 1 em CDCl_3 a 250 MHz



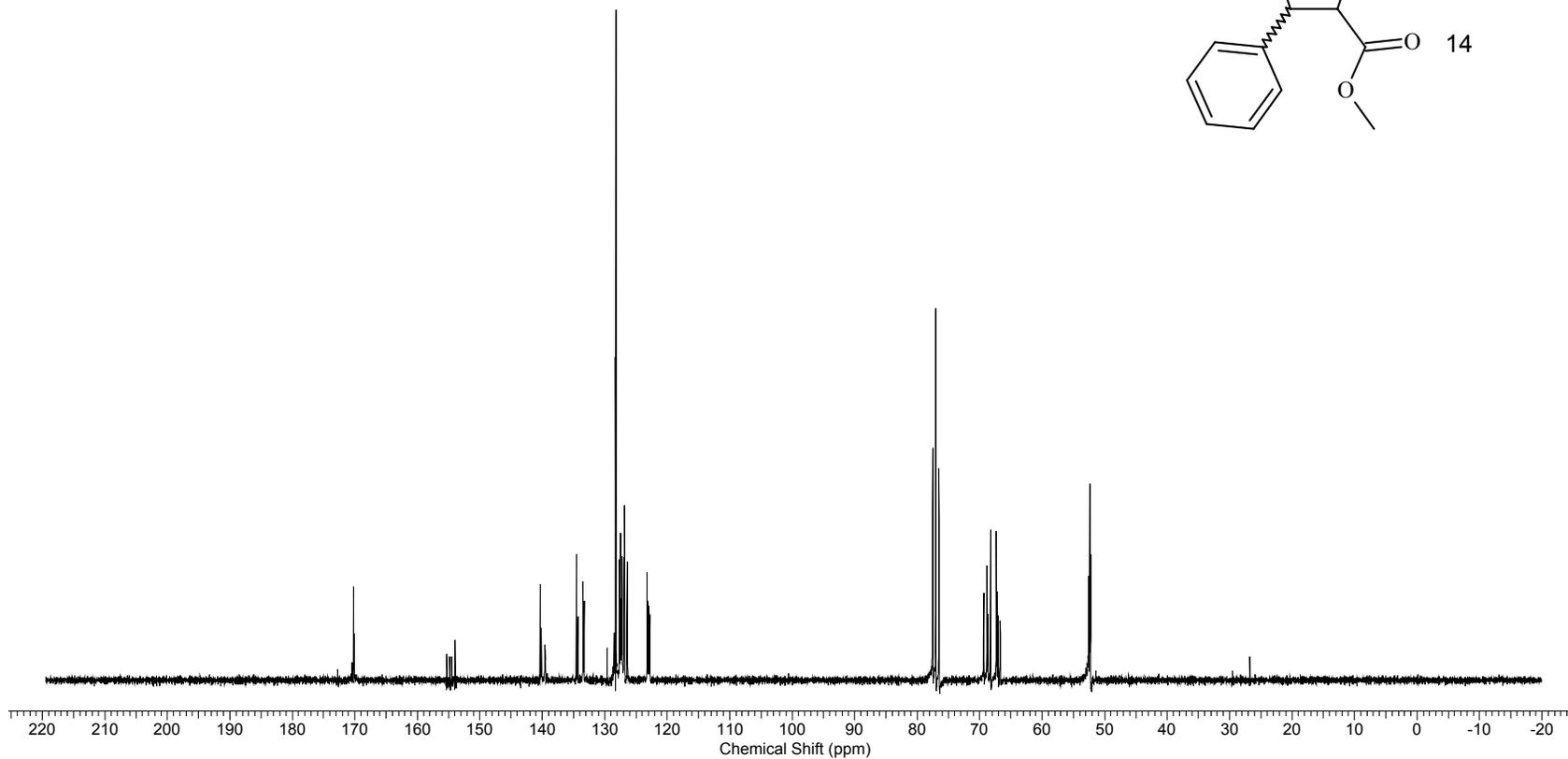
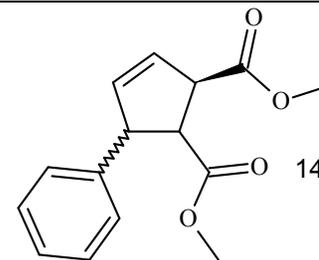
Espectro de RMN de ^1H do composto 2 em CDCl_3 a 250 MHz



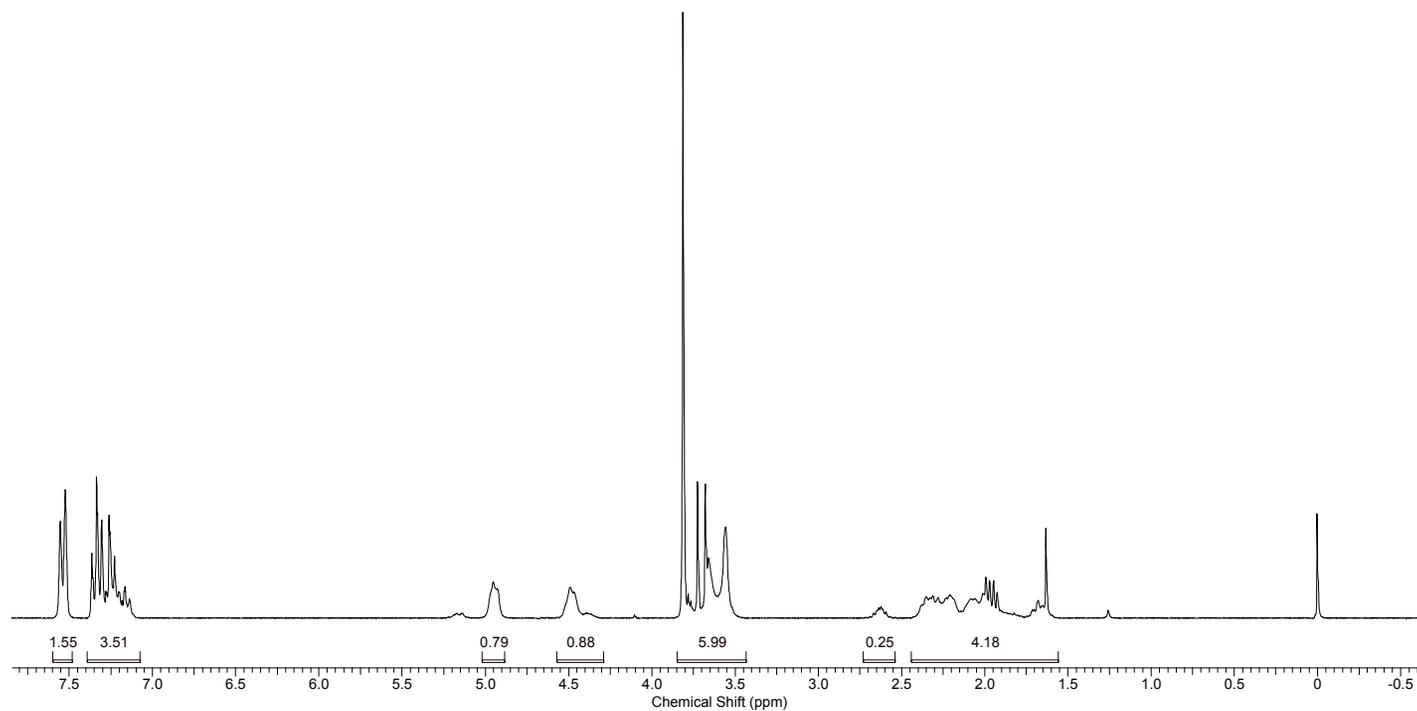
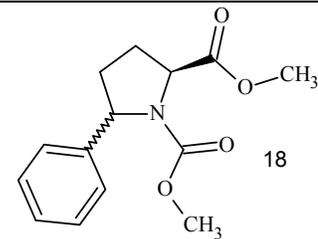
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2 em CDCl_3 a 250 MHz



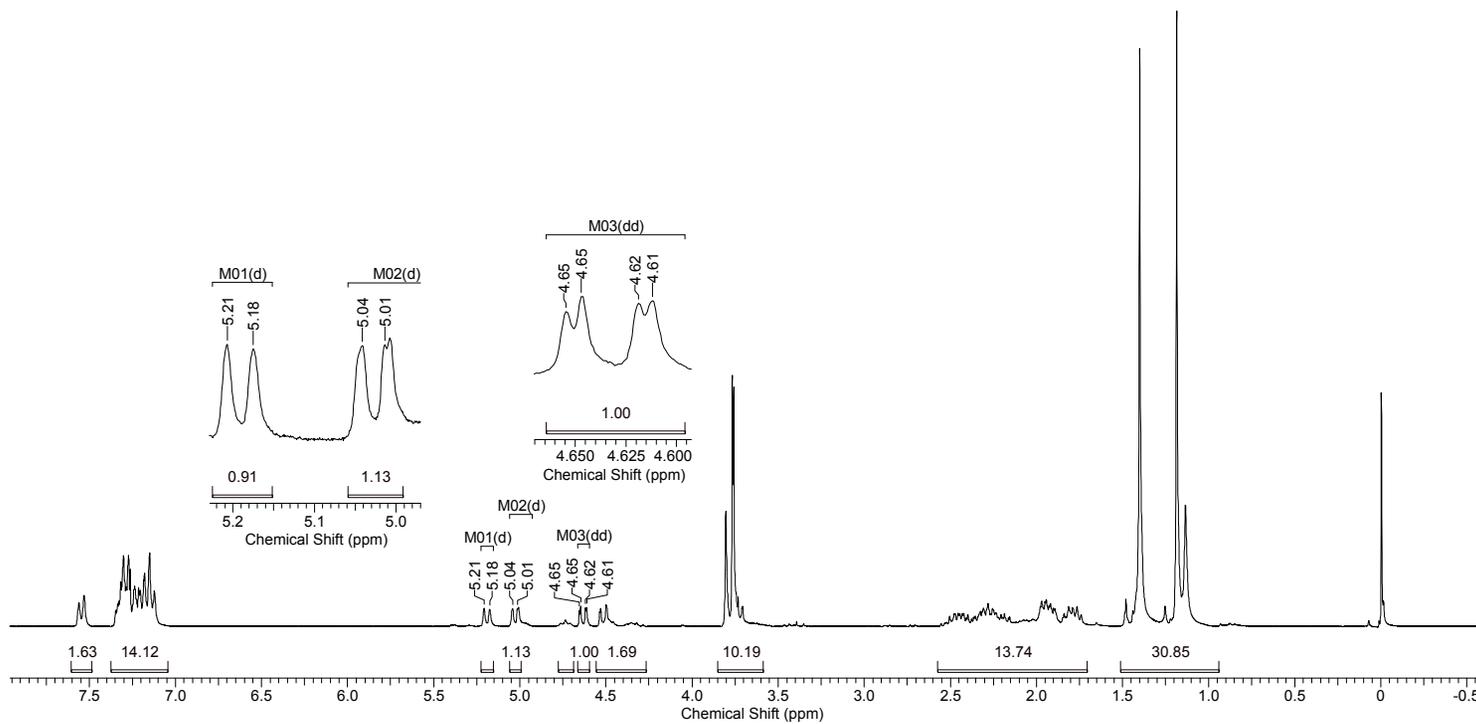
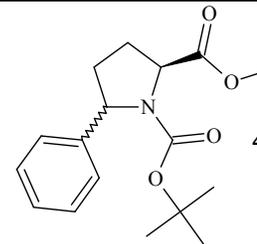
Espectro de RMN de ¹H do composto 14 em CDCl₃ a 250 MHz



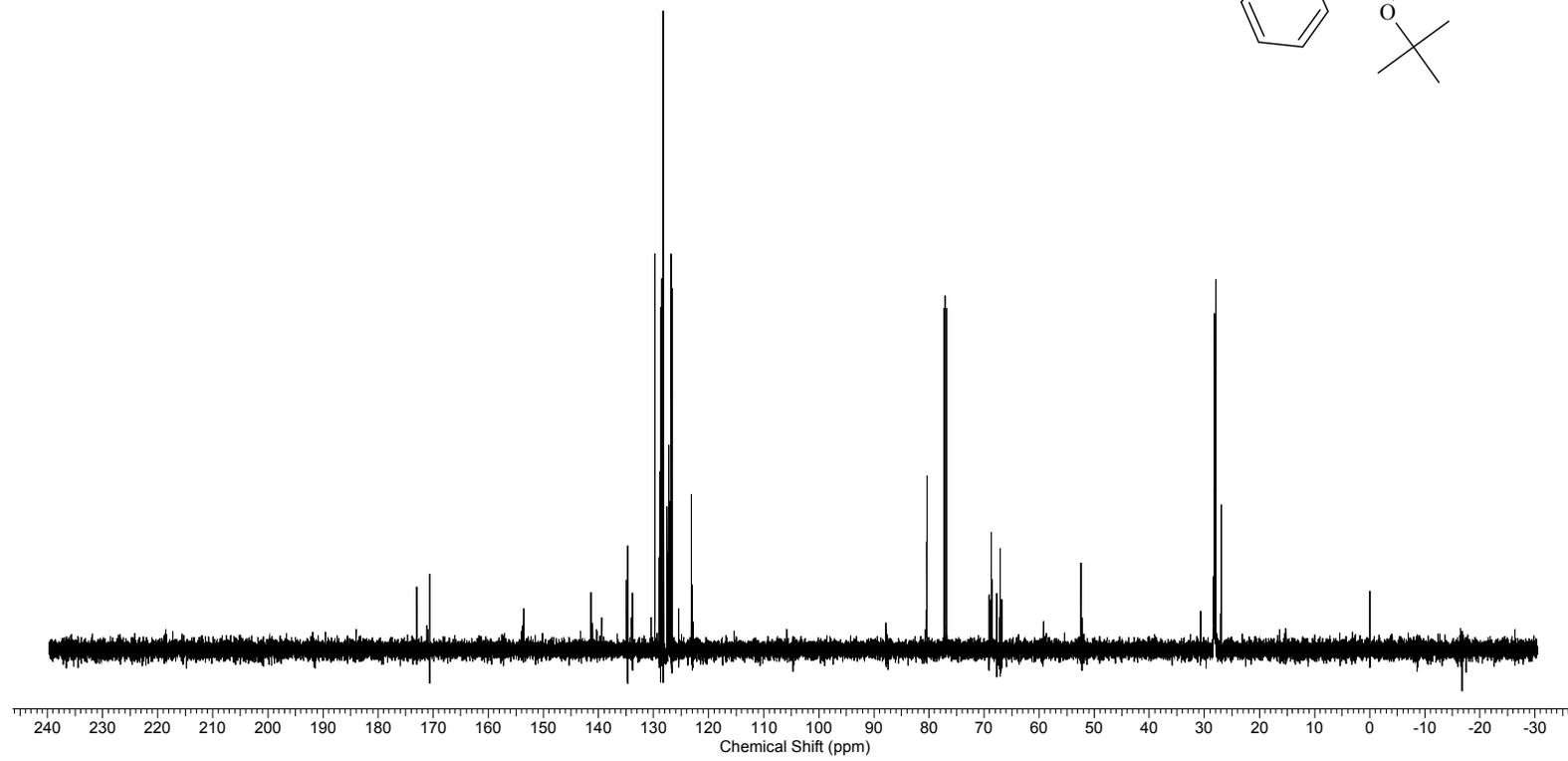
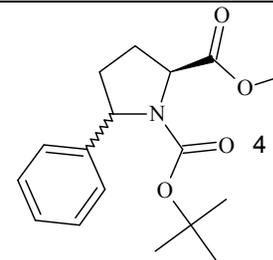
Espectro de RMN de ¹³C do composto 14 em CDCl₃ a 250 MHz



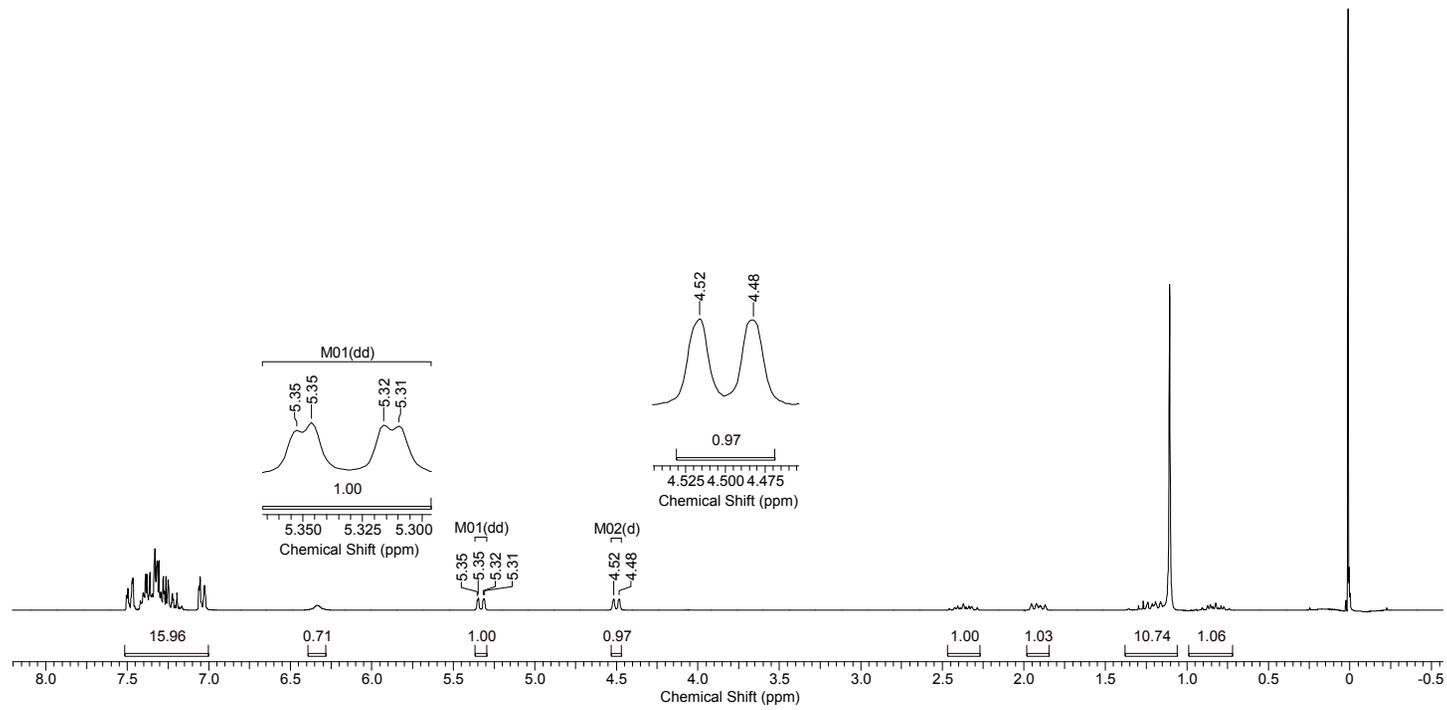
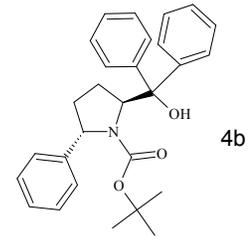
Espectro de RMN de ^1H do composto 18 em CDCl_3 a 250 MHz



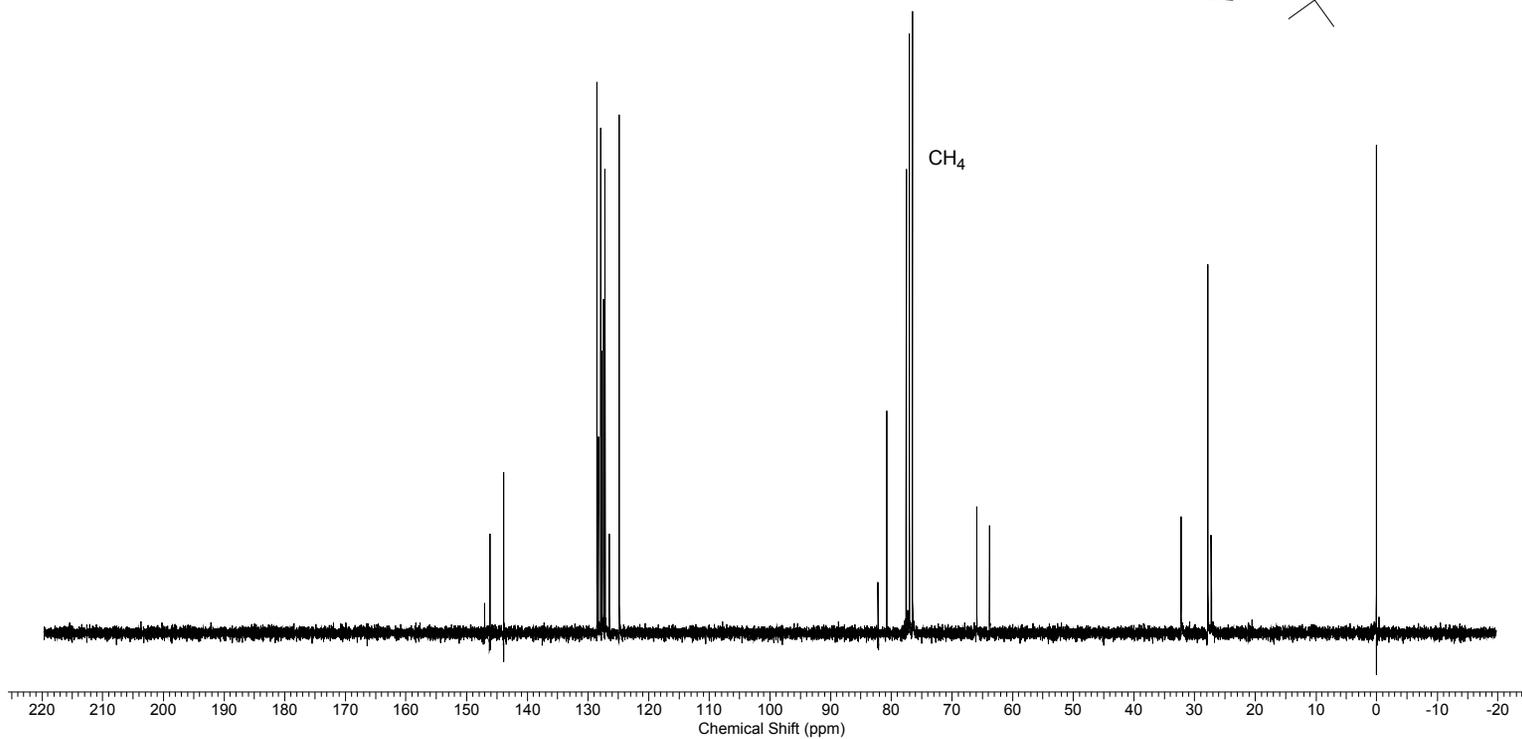
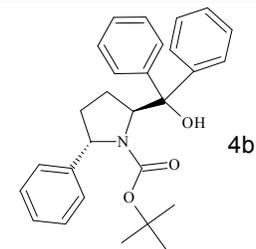
Espectro de RMN de ^1H do composto 4 em CDCl_3 a 250 MHz



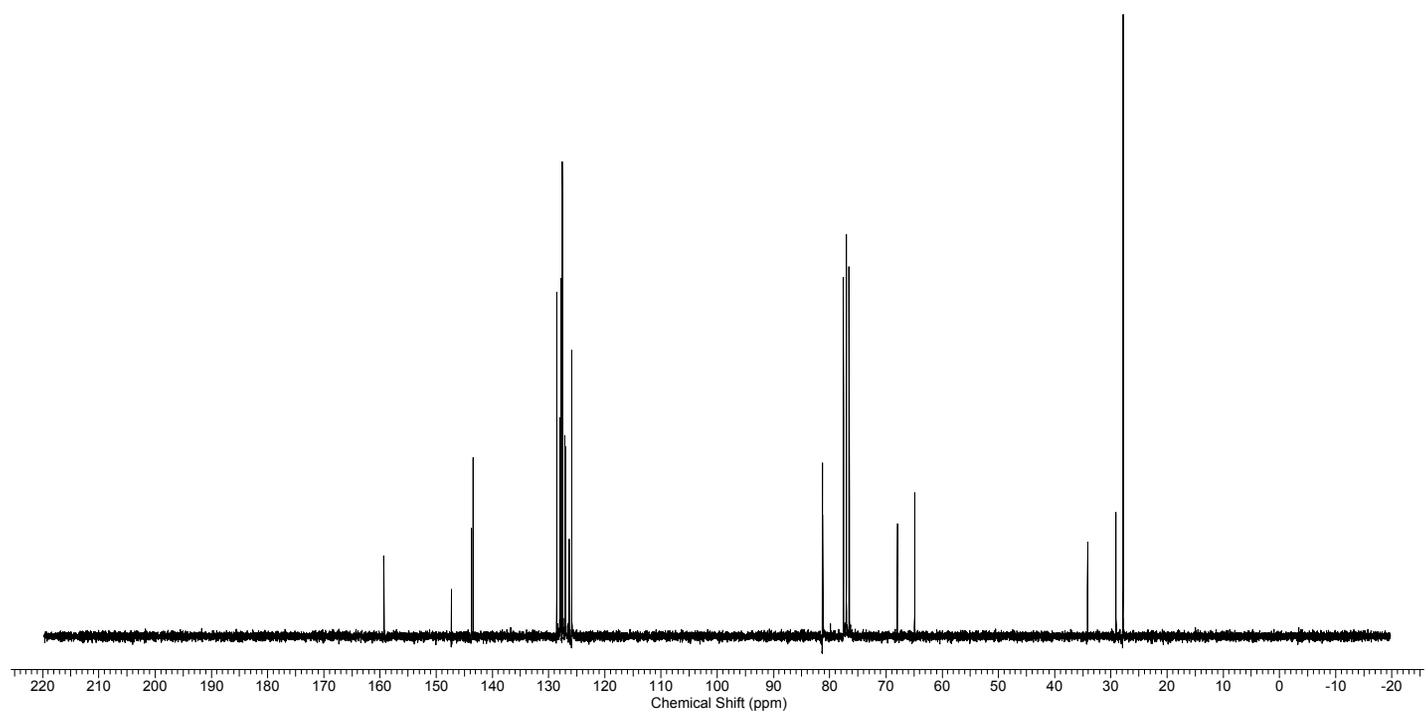
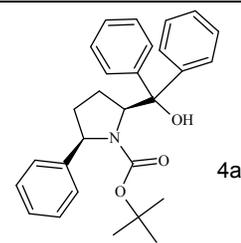
Espectro de RMN de ¹³C do composto 4 em CDCl₃ a 250 MHz



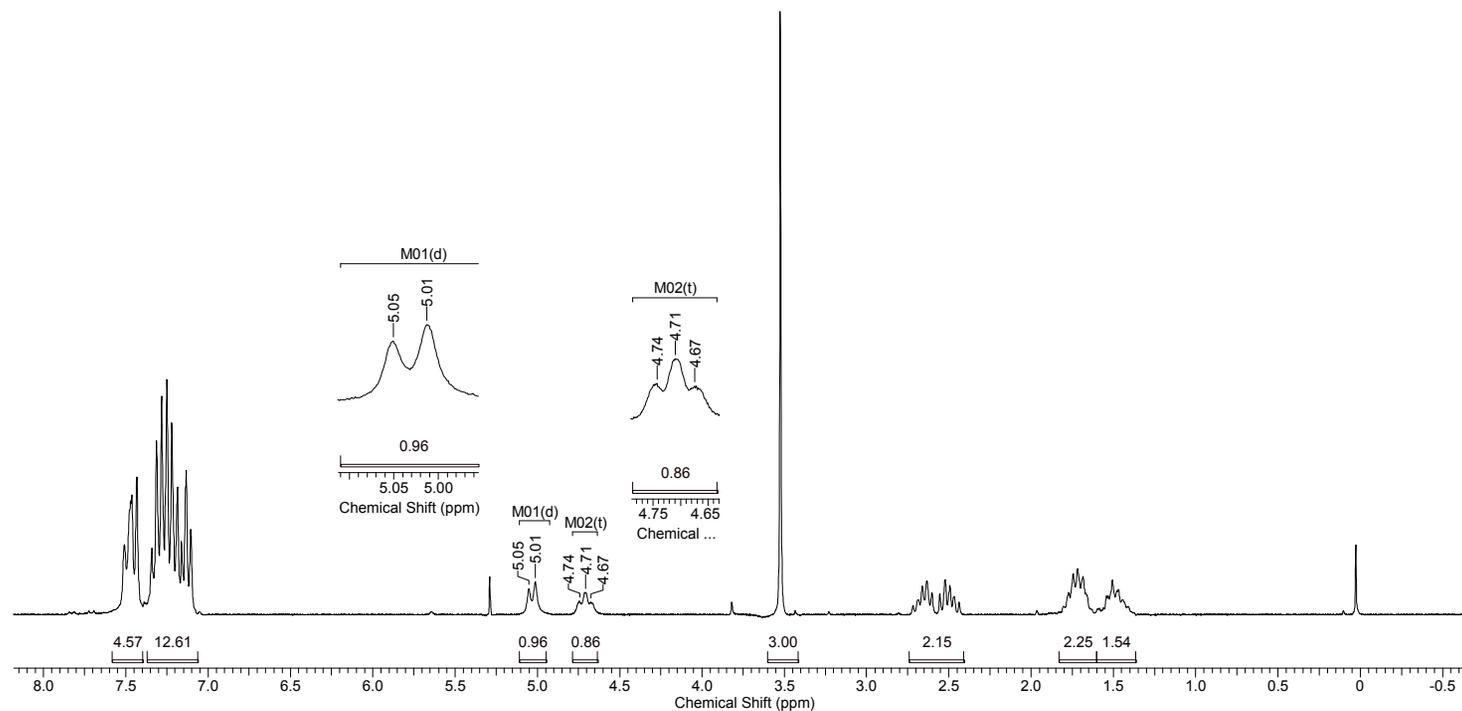
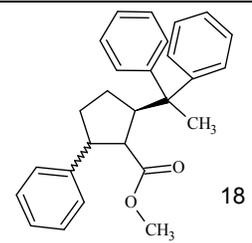
Espectro de RMN de ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 250 MHz



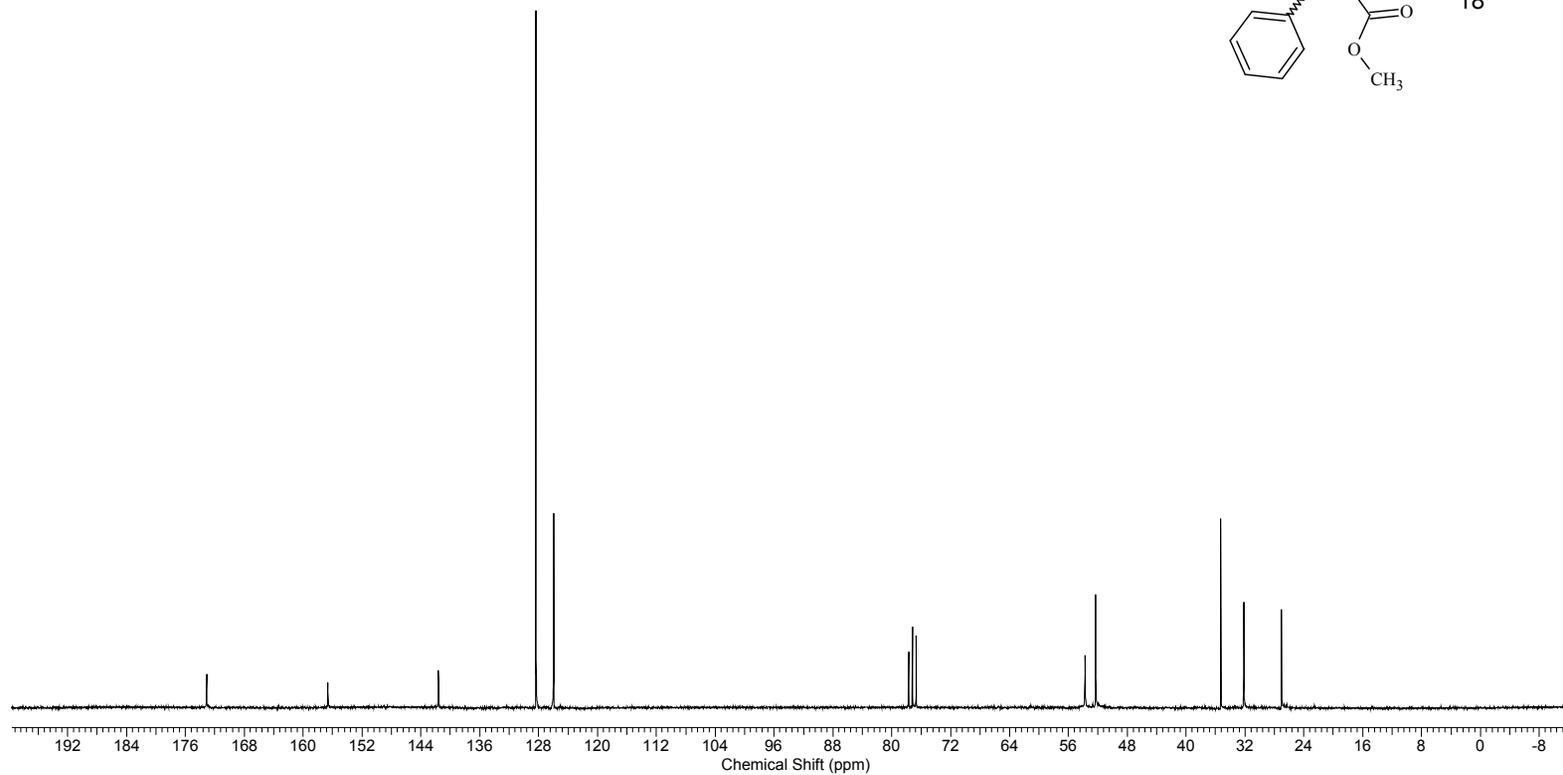
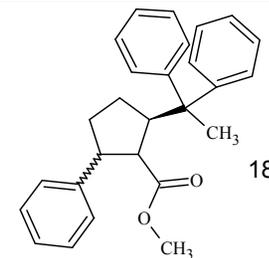
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 250 MHz



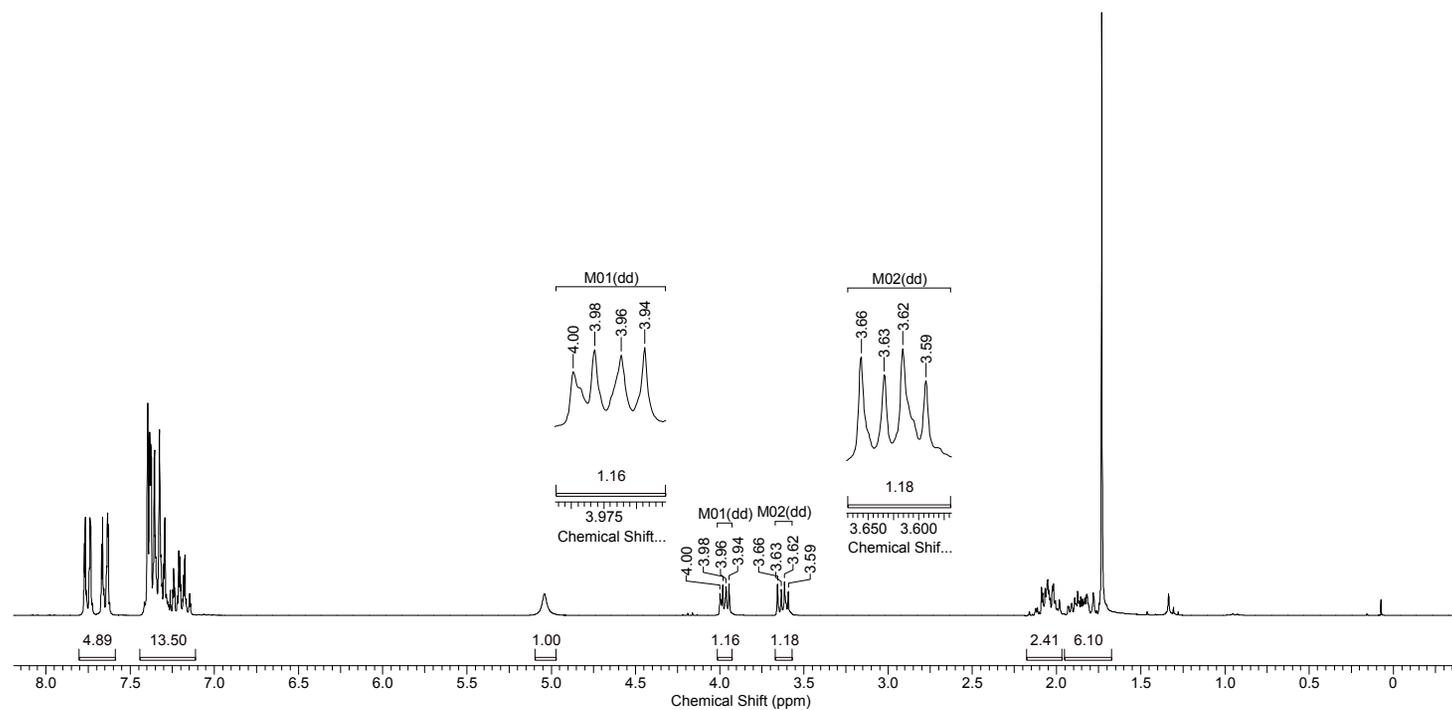
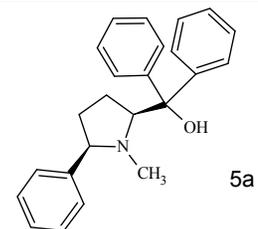
Espectro de RMN de ¹³C do composto 4a em CDCl₃ a 25 MHz



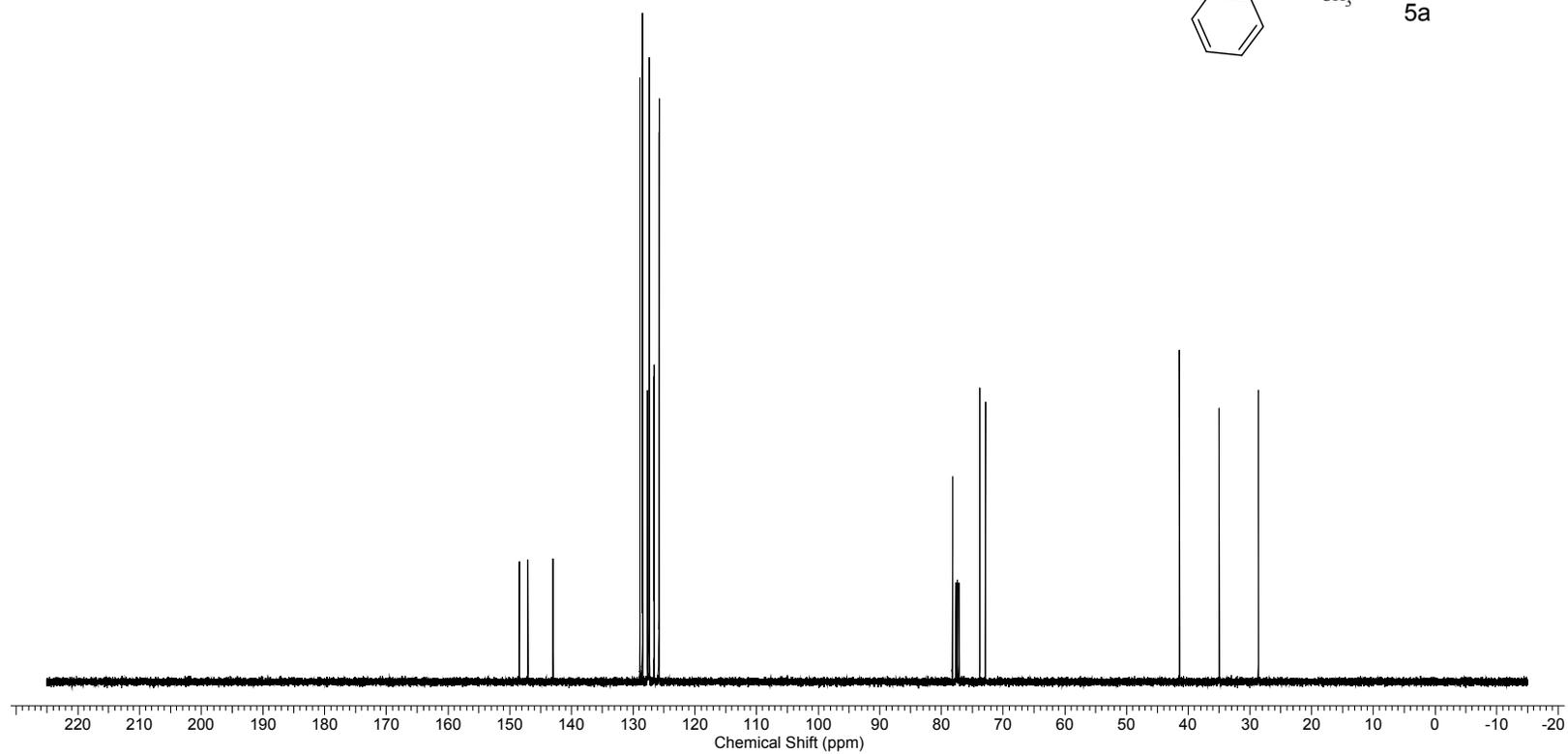
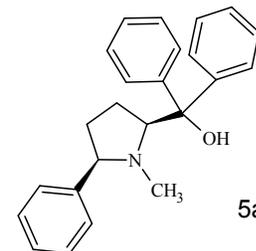
Espectro de RMN de ^1H do composto 18 em CDCl_3 a 250 MHz



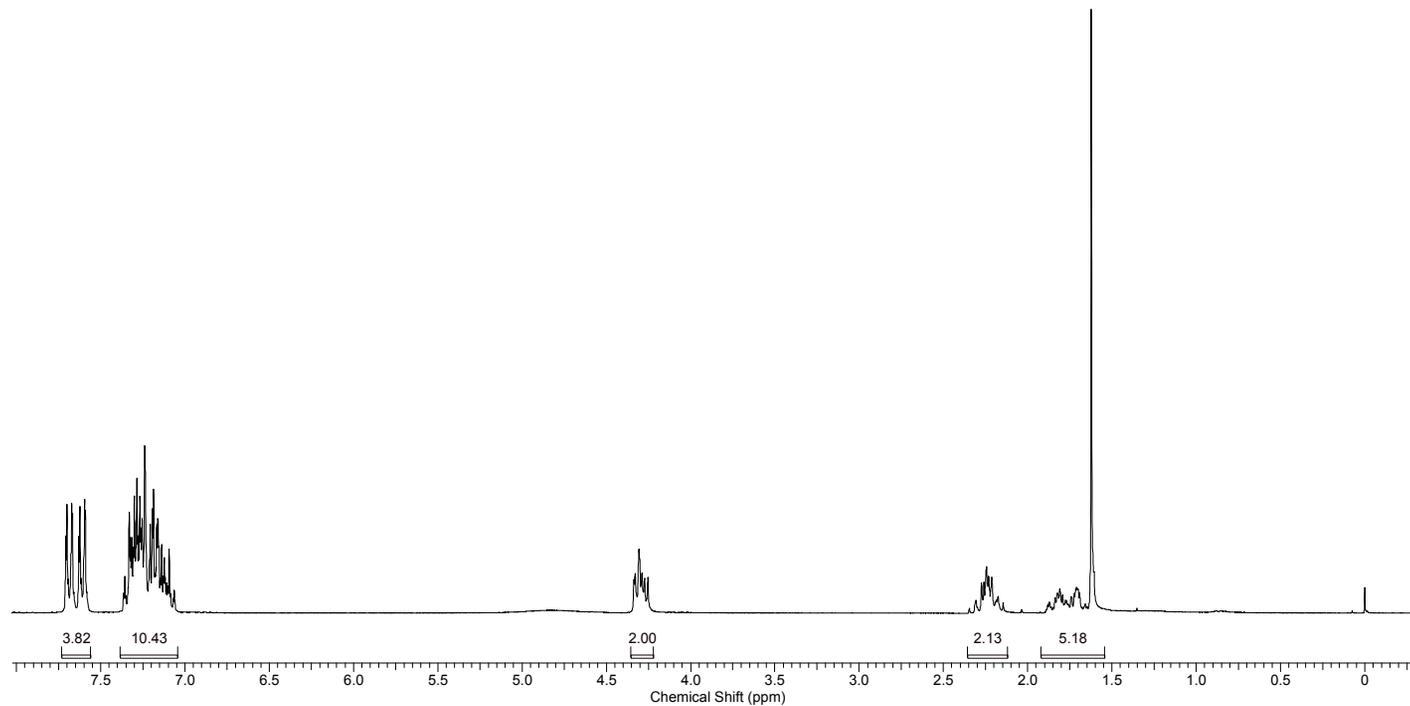
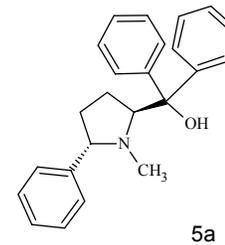
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 em CDCl_3 a 250 MHz



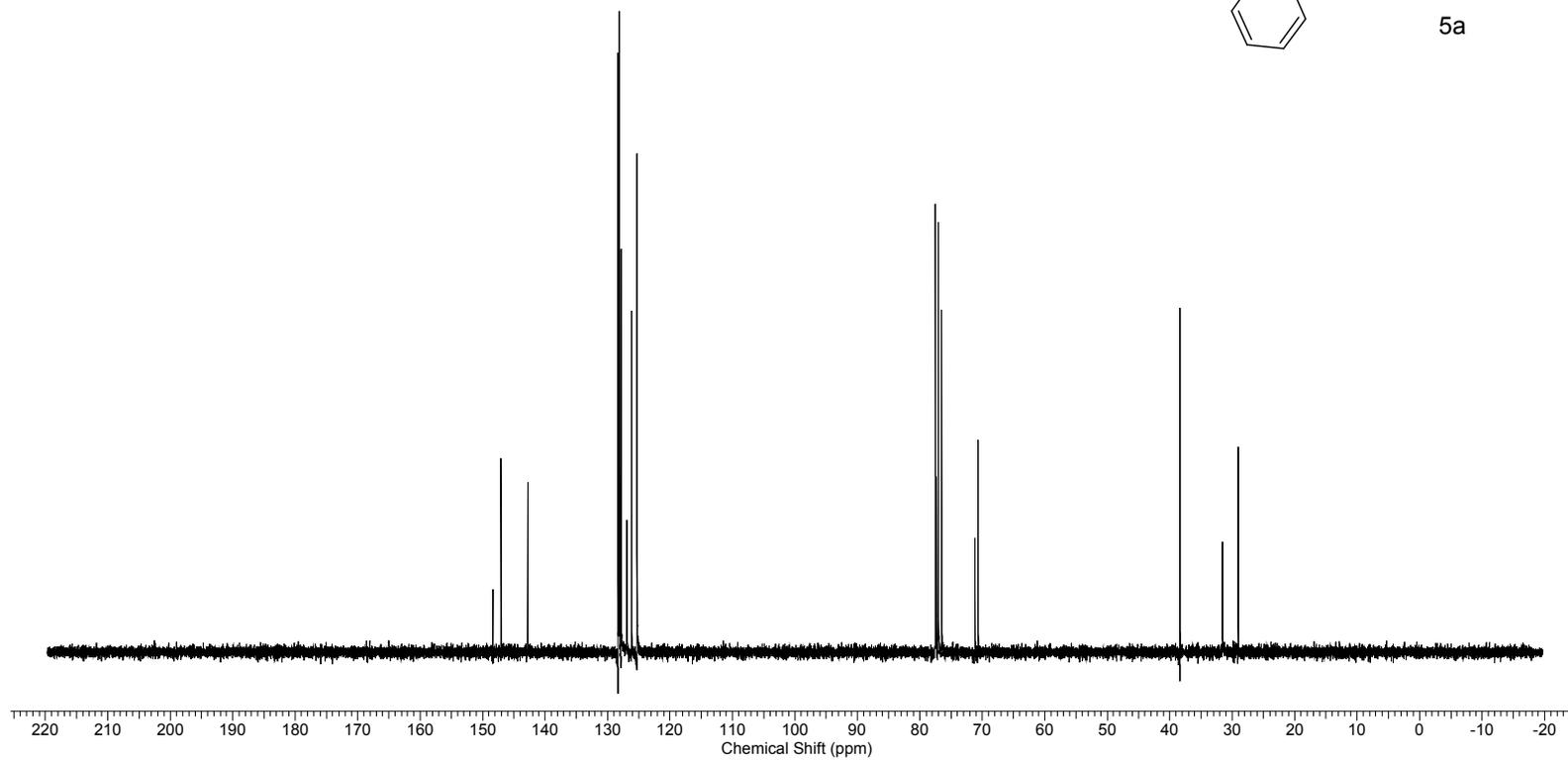
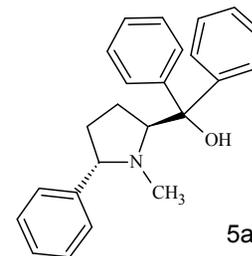
Espectro de RMN de ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 250 MHz



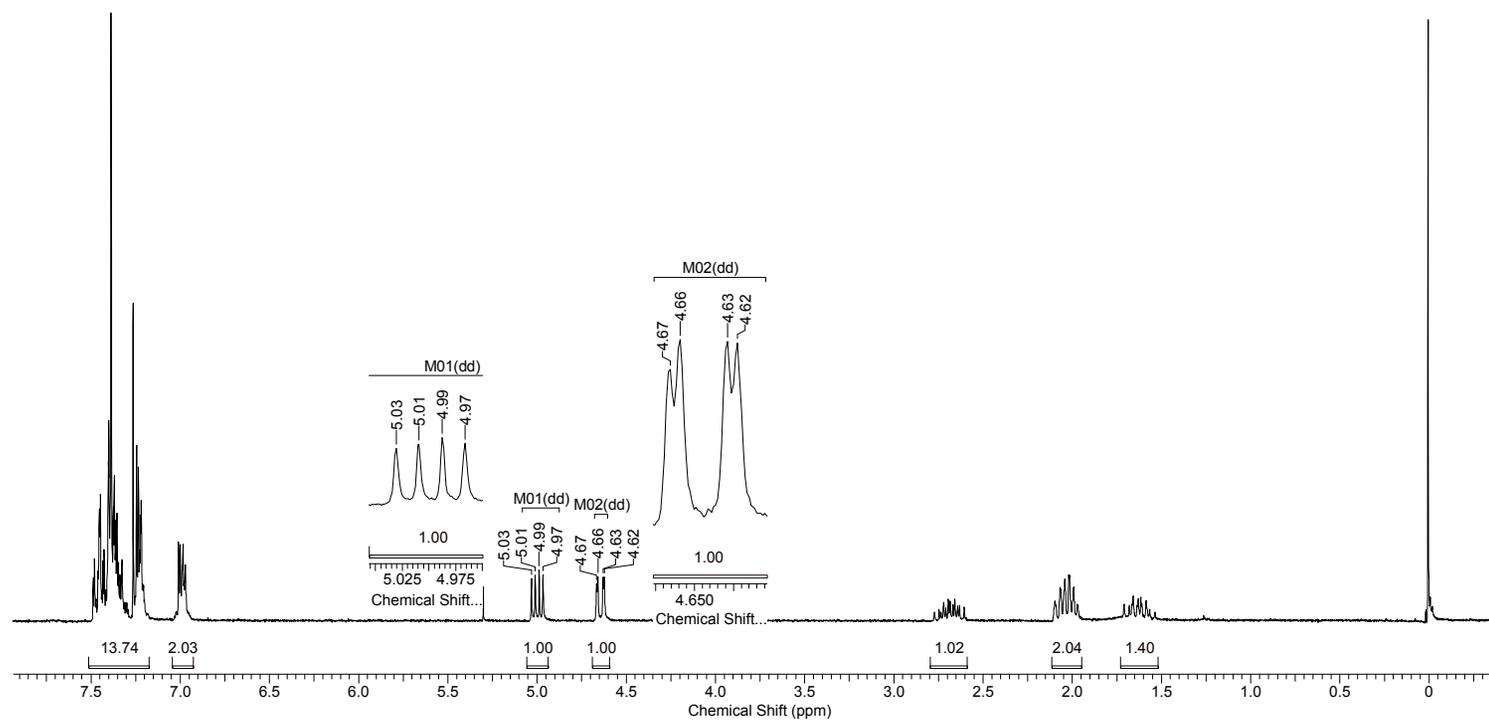
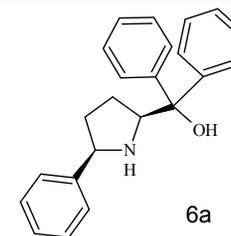
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 250 MHz



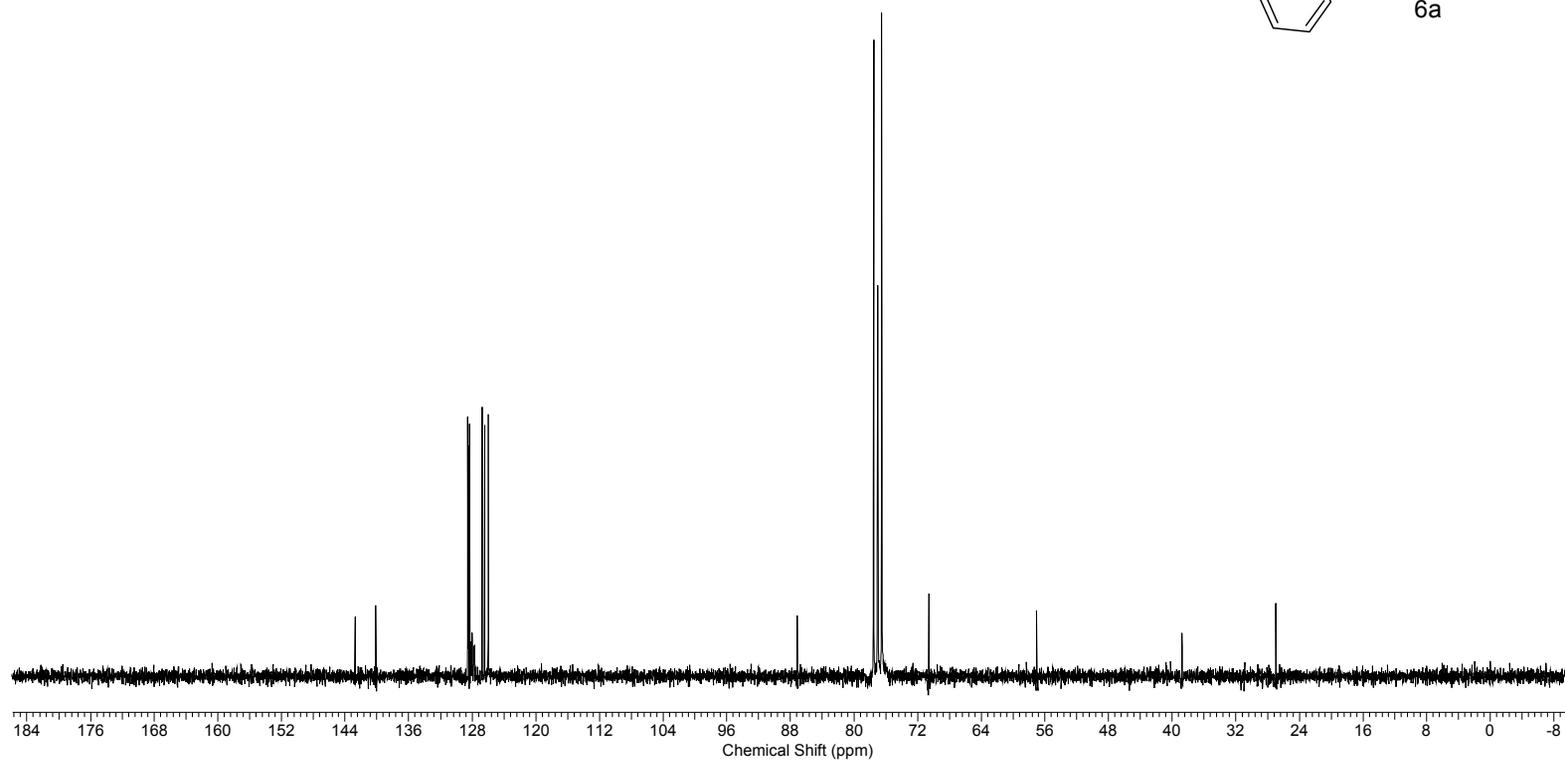
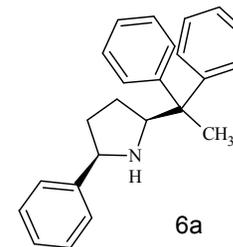
Espectro de RMN de ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 250 MHz



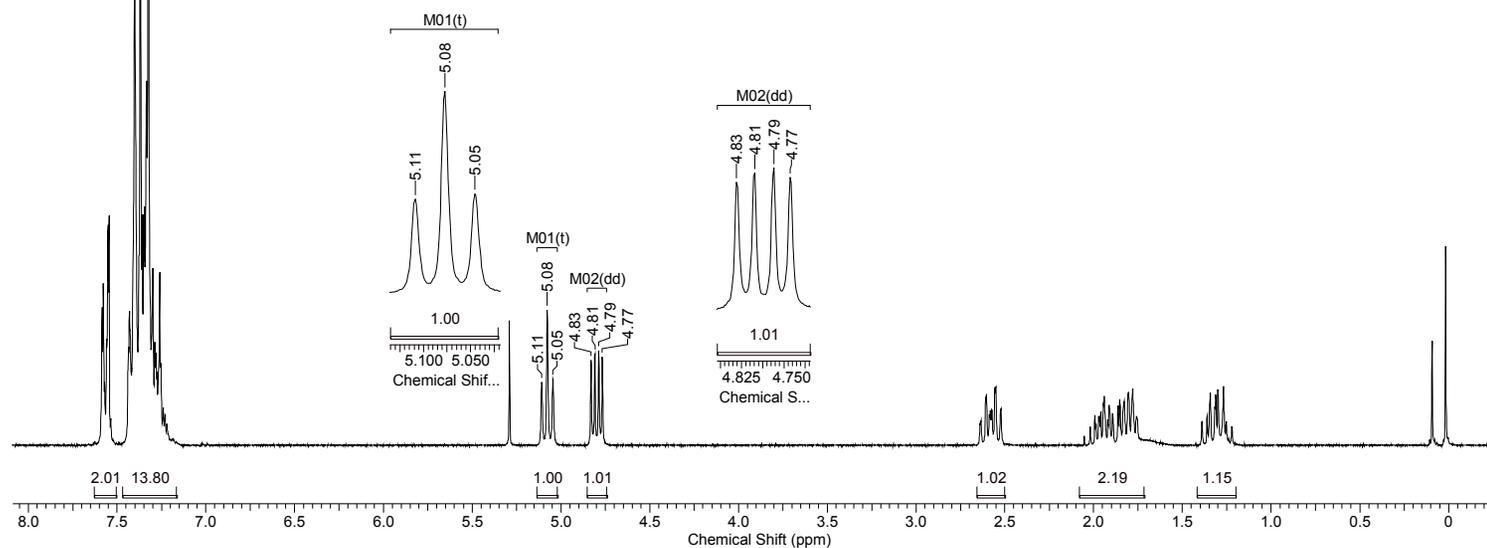
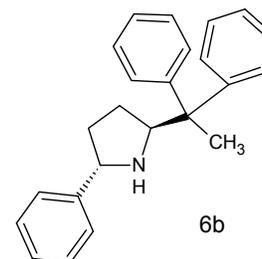
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 250 MHz



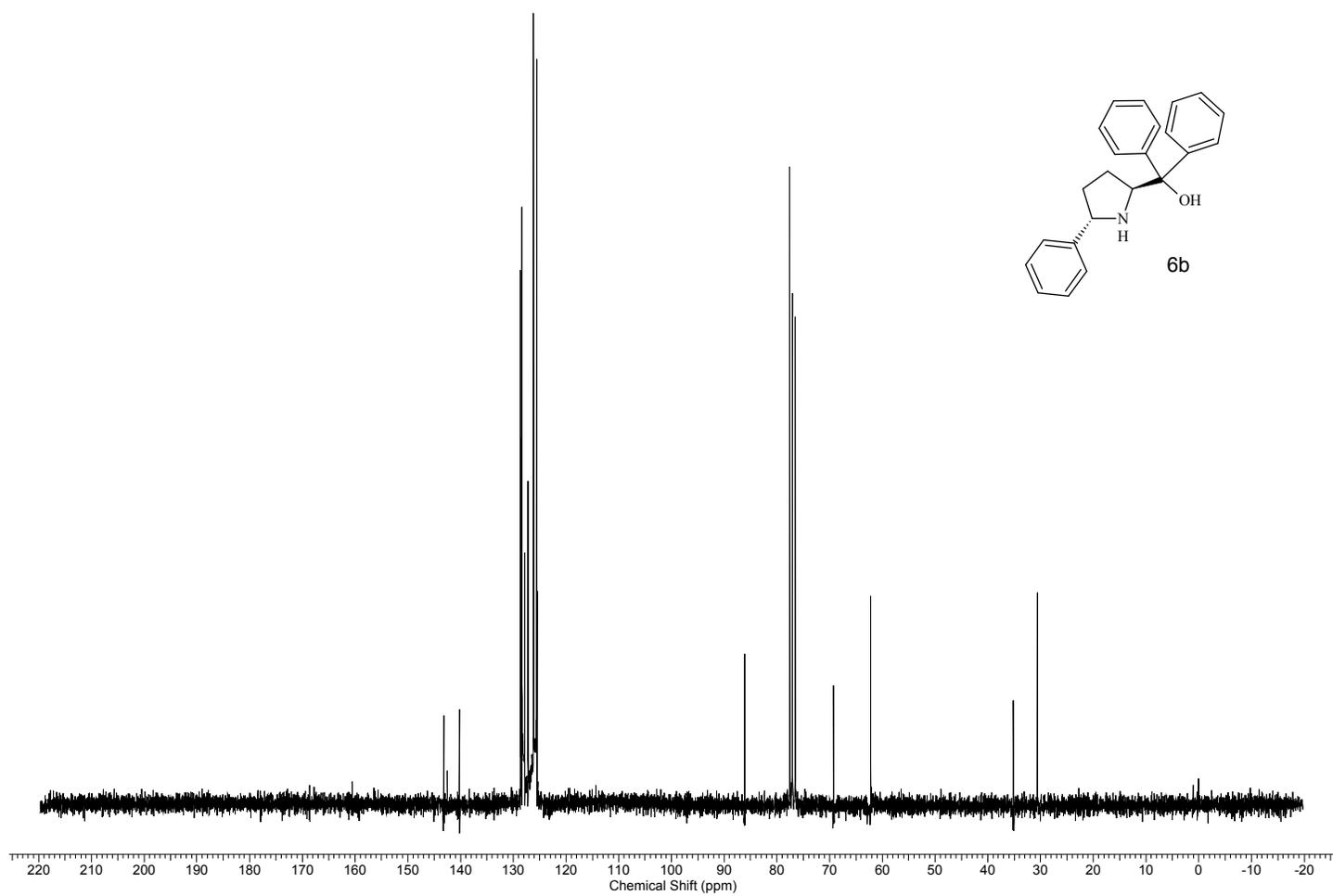
Espectro de RMN de ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 250 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 250 MHz



Espectro de RMN de ^1H do composto 6b em CDCl_3 a 250 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6b em CDCl_3 a 250 MHz

