



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgânica

Estudo da redução de iminas

Dissertação de mestrado

Autora: Daniele Fernanda de Oliveira Rocha

Orientador: Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga

12 de dezembro de 2008

Campinas – SP – Brasil

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

R582e Rocha, Daniele Fernanda de Oliveira.
Estudo da redução de iminas / Daniele Fernanda de
Oliveira Rocha. -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientador: Antonio Claudio Herrera Braga.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Iminas - Redução. 2. Boroidreto de sódio.
3. Aminas quirais. 4. Boroidreto quiral. I. Braga, Antonio
Claudio Herrera. II. Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Study of imine reduction

Palavras-chaves em inglês: Imine reduction, Sodium borohydride, Chiral amines,
Chiral borohydride

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestrado em Química na Área de Química Orgânica

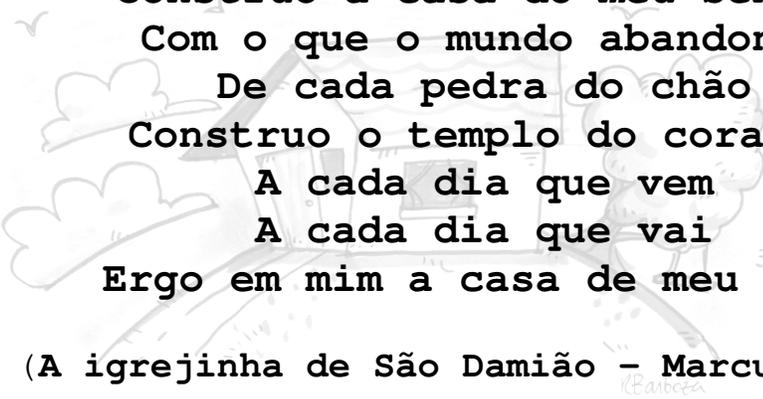
Banca examinadora: Antonio Claudio Herrera Braga (orientador), Silvio Desterro
Cunha (IQ-UFBA), Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 12/12/2008

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.

Muito, nos aproxima.”

Louis Pasteur



De cada riso e dor
De cada espinho e flor
Construo a casa do meu Senhor
Com o que o mundo abandonou
De cada pedra do chão
Construo o templo do coração
A cada dia que vem
A cada dia que vai
Ergo em mim a casa de meu Pai.

(A igrejinha de São Damião – Marcus Viana)

Dedico este trabalho ao meu marido *Marciel*,
que me ensina a querer sempre mais...
e aos meus pais *Regina e Edivaldo* e minhas irmãs *Gisele e Regiane*,
pela semente de sonho e de amor que plantaram e
cultivam a cada dia dentro de mim.

AGRADECIMENTOS

Louvo e agradeço a Deus pela fortaleza que me deu para lutar, pela esperança de alcançar e pela perseverança de continuar perseguindo este grande sonho. Por me guiar sempre pelos melhores caminhos, mesmo quando eu penso estar dando tudo errado, por me dar discernimento de lutar por minha vida profissional sem me esquecer da comunitária, e por colocar em meu caminho pessoas tão especiais.

Agradeço ao Professor Herrera, que me acolheu com paciência e muita disposição, e com quem aprendi muito sobre a química e sobre a vida.

Ao pessoal do Laboratório de Química Orgânica, que estão e que passaram por lá. Ao Leandro, sempre disponível como técnico, amigo e “psicólogo”. À Jacque, com quem dividi muitas horas de desânimo e tantos bons momentos. Ao pessoal dos grupos vizinhos: Alessandra, Antônio e André, com quem aprendi muito, e também Cíntia, Mariana e Miguel, pela companhia ao som da nova MPB. Carina, Rodrigo, Renan, Dávila, Inês e Juliana, pela amizade e pela rica troca de experiências. Por falar nos vizinhos, agradecimento especial à Professora Lucia Helena Brito Baptistella, pela paciência e disposição com que me ensinou e acudiu tantas vezes com materiais e idéias. Aos que me ajudaram com técnicas que eu não conhecia, que foram imprescindíveis para o andar de meu projeto: Cíntia, Armando e Humberto.

A todos os funcionários do IQ. Ao pessoal da CPG, dos laboratórios de Cromatografia e de Espectroscopia de RMN e IV, pela ajuda com os “pepinos” do projeto. E em especial ao José, que me ajudou a resolver o maior de meus problemas analíticos.

Aos professores José Augusto, Fernando Coelho, Anita Jocelyne, Fred Fujiwara, Cláudio Tormena, Ronaldo Pilli, Luis Carlos Dias e Marcos Eberlin pela ajuda com materiais, equipamentos e atenção dedicada a ajudar-nos.

Aos professores com quem fiz estágio docente: Luzia Koike, Gilson Dias, Fernando Coelho e Paulo Imamura, e também ao PED B Adriano Romero. Com eles tive minha primeira experiência docente, com mais uma possibilidade para meu futuro

profissional. Ao pessoal do ensino, Beth, Michelle, Magnólia, Rinaldo e Eraldo, sempre dispostos a ajudar.

Ao Instituto de Química, pelas condições de trabalho que fornece e pelo alto nível profissional de seus colaboradores. Ao CNPq pela bolsa concedida.

E agradeço, finalmente, aos professores da PUC-Campinas, que tanto me incentivaram a seguir meu sonho de vida acadêmica e ainda hoje sei que torcem pelo meu sucesso.

Curriculum Vitae

Daniele Fernanda de Oliveira Rocha

Formação acadêmica

- 2006-2008 Instituto de Química – UNICAMP
Mestrado em Química Orgânica
Título: Estudo da redução de iminas
Orientador: Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga
Agência financiadora: CNPq
- 2002-2005 PUC-Campinas
Bacharelado em química tecnológica
- 1997-2000 Escola Técnica Estadual Conselheiro Antônio Prado
Curso técnico em química

Experiência profissional

- 2007-2008 UNICAMP - Instituto de Química
- *Estagiária docente* no Curso de Bacharelado em Química Tecnológica e Ciências Farmacêuticas (bolsista PED C).
 - *Bolsista CNPq:*
 - Conhecimento teórico e prático em Análise Química Instrumental por Cromatografia Gasosa (GC/MS e GC/FID- coluna quiral), Cromatografia Líquida (HPLC), Espectrofotometria UV-visível, Infra-vermelho e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas (EM);
 - Diversas técnicas laboratoriais de síntese orgânica, extração e tratamento de amostras e reagentes.

- 2001-2006 PUC-Campinas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
- *Técnica de Laboratório*
 - Organização de laboratório multidisciplinar;
 - Preparação e acompanhamento de aulas práticas com técnicas de preparação de formas farmacêuticas, análise físico-química e instrumental de medicamentos e produtos naturais, análises toxicológicas, bioquímicas e síntese orgânica.
- 1999-2000 Buckman Laboratórios Ltda - Laboratório de Serviços Técnicos
- *Estagiária de nível técnico*
 - Espectrofotometria de Absorção Atômica, Infra-Vermelho e UV-Visível e Cromatografia Líquida (HPLC);
 - Análises físico-químicas e instrumentais de depósitos, couros e águas.
 - Técnicas de gravimetria, titulação, extração em Soxhlet, óleos e graxas e cupons de corrosão;
 - Participação nos programas de 5S e SIPAT.
- 1999 Embrapa Meio Ambiente, CNPMA
- *Estagiária de nível técnico*
 - Extração de plantas e análise de extratos do Projeto Pantanal por cromatografia em coluna e camada delgada.

Apresentação de pôster:

Rocha, D.F.O.; Braga, A.C.H. “*Redução assimétrica de iminas pró-quirais com NaBH₄*.” 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia, SP, Brasil.

Rocha, D.F.O ; Torniziello, T.M.P. “*Química Combinatória na descoberta de fármacos antimaláricos*”. Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso da PUC-Campinas, 2005, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

ESTUDO DA REDUÇÃO DE IMINAS. Neste trabalho foi estudado o comportamento de uma série de iminas estruturalmente análogas quando submetidas à biocatálise com fermento de pão e cenoura. Também foi testado NaBH_4 em conjunto com alguns aminoálcoois de diferentes tamanhos, como 1-amino-2-propanol, prolinol e 2- α -hidroxibenzil-benzimidazol ou ácido tartárico. A utilização da biocatálise já é consolidada para a redução assimétrica de carbonilas, mas para a ligação $\text{C}=\text{N}$ há poucos relatos na literatura, devido à facilidade com que esta ligação sofre hidrólise em meios aquosos. Os resultados foram negativos para biocatálise, apresentando hidrólise do substrato em diversas condições e solventes testados, mesmo com a utilização de 18-C-6 como aditivo e com a imobilização do substrato ou do fermento. As causas destes resultados podem ser tanto a falta de afinidade das enzimas com os substratos testados quanto a instabilidade dos mesmos nos meios utilizados. Foi aplicada uma metodologia bastante simples, com mistura manual de ambos em um almofariz. Testadas várias condições e diferentes solventes, nenhuma delas proporcionou um bom excesso enantiomérico. Uma provável causa para estes resultados pode ser a não eficiência da complexação entre o NaBH_4 e os reagentes quirais. Testes de EM e RMN de ^{11}B e ^1H mostram a formação de um boroidreto quiral, mas não em quantidade suficiente para gerar maior assimetria na redução. Uma grande contribuição deste trabalho é a caracterização de um boroidreto quiral formado a partir de NaBH_4 e *S*-(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol já reportado na literatura, mas sem um conjunto de dados conciso acerca de sua estrutura. Este composto gerou o maior excesso enantiomérico 27%, para a redução de *N*-benzil-(1-feniletilideno)amina.

ABSTRACT

STUDY OF IMINE REDUCTION. This project studies the behavior of a series of imines structurally analogues in bioreductions with baker yeast and carrots, and also with NaBH_4 using alternative chiral reagents like 1-amine-2-propanol, prolinol and 2- α -hydroxybenzyl-benzimidazole or tartaric acid. For biocatalysis we investigated different temperatures, solvents and proportions of reagents, but all conditions resulted in hydrolysis of the substrate. The instability of the imines or the lack of affinity can be the cause for these results, even using 18-C-6 as additive and immobilized yeast or substrate. By the chemical imine reduction we tried a simple method of induction, mixing manually NaBH_4 and the chiral reagent in a mortar, using different solvents and temperatures, but none of them gave a good enantiomeric excess. Probably there was no coupling between NaBH_4 and the chiral reagents, and consequently no preference in for one face in the reduction transition state. MS and NMR analysis have shown the formation of a chiral borohydride, but not an enough amount to give asymmetry in the reduction. A great contribution of this project is the characterization of a chiral borohydride obtained from NaBH_4 and *S*-(+)-2- α -hydroxybenzyl-benzimidazole. It was previously reported, but with no confirmation of its structure. This compound reduced *N*-benzyl-(1-phenylethylidene)amine with 27% enantiomeric excess.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	xvii
Lista de tabelas	xix
Lista de figuras	xxi
Lista de esquemas	xxiii
Lista de anexos	xxv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Redução assimétrica de iminas	3
1.1.1 Redução de iminas com boroidreto de sódio.....	7
1.1.2 Biocatálise na redução assimétrica	15
1.1.3 Redução enzimática de iminas.....	17
2. OBJETIVO.....	20
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
3.1. Síntese dos substratos	22
3.2. Redução de iminas	31
3.2.1. Redução de iminas por biocatálise.....	31
3.2.2. Redução de iminas com NaBH ₄	34
3.3. Análise do excesso enantiomérico	43
3.3.1. Análise por RMN	43
3.3.2. Análise por cromatografia.....	47
3.4. Análise do agente redutor.....	50
3.4.1. Reação entre 68 e NaBH ₄	52
3.5. Comparação com a literatura: método de Maiti e Bhattacharya ^{18a}	56
3.5.1. Redução de 1f e 3a pelo método de Maiti e Bhattacharya ^{18a}	57
3.5.2. Análise do agente redutor de Maiti e Bhattacharya ^{18a}	59
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	67
5.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	67
5.2. MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS.....	67
5.3. MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS.....	68

5.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E CARACTERIZAÇÕES	69
5.4.1 Preparação dos substratos.....	69
5.4.2. Reações de redução	74
5.4.3. Análise do excesso enantiomérico	83
5.4.4. Análise do agente redutor	85
5.4.5. Comparação com a literatura: método de Maiti e Bhattacharya ^{20a}	86
6. ANEXOS	89

Lista de abreviaturas

δ : deslocamento químico

ν : número de onda

18-C-6: éter de coroa 18-C-6

Bn: benzil

C-18: coluna de celulose 18

CBS: reagente de Corey, Bakshi e Shiabata

CCD: cromatografia em camada delgada

CG/EM: cromatógrafo gasoso com detector de massas

CG/IC: cromatógrafo gasoso com detector de ionização de chama

CG: cromatógrafo gasoso

CLAE: cromatógrafo líquido de alta eficiência

DEA: dietilamina

DIOP: 2,3-*O*-Isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano

DMAP: dimetilaminopiridino

DMSO: dimetilsulfóxido

E: *entgegen*

e.e.: excesso enantiomérico

EM: espectro de massas

EMAR: espectro de massas de alta resolução

ESI: *electron spray ionization*

FE: fase estacionária

FM: fase móvel

IV: infra-vermelho

K10: montmorilonita K-10

m/z: razão massa/carga

Me: metil

MTPA: 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoíla (reagente de Mosher)

Ph: fenil

Re: descritor para faces heterotópicas

RMN: ressonância magnética nuclear

Si: descritor para faces heterotópicas

TEA: trietilamina

TFA: anidrido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilano

UV: ultra-violeta

Z: *zusammen*

Lista de tabelas

Tabela 1: Exemplos de catalisadores e indutores quirais para a redução de 3a	5
Tabela 2: Síntese das iminas 3 – método 1: refluxo com remoção azeotrópica de água. ^a	24
Tabela 3: Síntese das iminas 3 – método 2: refluxo com presença de peneira molecular. ^a	26
Tabela 4: Síntese da imina 3a – método 3: Utilização de suporte sólido alumina ou K-10 em microondas doméstico. ^a	27
Tabela 5: Síntese da imina 3c – método 3: Suporte sólido K-10 em microondas doméstico.....	28
Tabela 6: Método 12 ^a - Resistência das aminas 4a , 4f e 65 em fermento.....	34
Tabela 7: Resultados da redução da imina 3 com NaBH ₄ sem reagentes quirais- métodos 13 e 14.	35
Tabela 8: Resultados da redução de 3 em presença de reagentes quirais.	37
Tabela 9: Redução de 3 para obtenção de 4 não-racêmica – análise óptica por cromatografia quiral de 4b e 4c	39
Tabela 10: Comparação entre a análise óptica em CG quiral de 4a e 4b e suas trifluoroacetamidas 73a e 73b	40
Tabela 10: Testes de redução de 3a com <i>R</i> -prolinol (R-21) e β-ciclodextrina (74).....	42
Tabela 11: Amostras da mistura 68 e NaBH ₄ analisadas.	53
Tabela 12: Calibração do aparelho de microondas doméstico – método 3 de síntese das iminas (3).....	70

Lista de figuras

Figura 1: Exemplos de boroidretos quirais comercializados.....	7
Figura 2: Isômeros geométricos de 3e detectados por RMN ^1H	29
Figura 3: Cromatograma quiral de 4b obtida pelo método 16 (29, 71 e 99 % e.e., respectivamente).....	38
Figura 4: Prolinol (R-21) e CBS (R-29).....	41
Figura 5: Ciclodextrina (74). ^{29b}	42
Figura 6: Resultados da análise de e.e. por RMN com ácido mandélico (R-53).	44
Figura 7: RMN ^1H de 77b com variação de temperatura.....	46
Figura 8: RMN ^{19}F de 77b com variação de temperatura.....	47
Figura 9: Cromatografia quiral de 4b e 73b , respectivamente.....	49
Figura 10: Presença de confôrmeros da trifluoroacetamida 73a no espectro de RMN ^1H	50
Figura 11: IV de NaBH_4 e amostra (NaBH_4 + 68) – pastilha de KBr.....	53
Figura 12: RMN ^{11}B de NaBH_4 + 68 (amostra 2) – solvente DMSO-d_6 , 120°C	54
Figura 13: RMN ^1H de NaBH_4 + 68 e NaBH_4 (amostra 2 com excesso de 68)– solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C	55
Figura 14: RMN ^{13}C de NaBH_4 + 68 – solvente DMSO-d_6	55
Figura 15: Espectro de massas da reação entre 68 e NaBH_4	56
Figura 16: RMN de ^{11}B da reação entre S-47 e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C	60
Figura 17: RMN ^1H do S-47	60
Figura 18: RMN de ^1H da reação entre S-47 e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura ambiente.	61
Figura 19: RMN de ^1H da reação entre S-47 e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C	62
Figura 20: RMN de ^1H da reação entre S-47 e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C . Espectro desacoplado.....	62
Figura 21: Espectro de massa e massa/massa, respectivamente, da reação entre S-47 e NaBH_4	64

Lista de esquemas

Esquema 1: Síntese de iminas.....	1
Esquema 2: Aminoação reductiva direta e indireta.	2
Esquema 3: Isomerização geométrica de iminas.	3
Esquema 4: Complexo amino-borana de Itsuno e colaboradores.....	8
Esquema 5: Redução de oxima com $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ e aminoálcool S-26	8
Esquema 6: Reagentes de Itsuno (14) e CBS (29).	9
Esquema 7: Comparação de 14 e 29 na redução de iminas.	9
Esquema 8: Redução de $\text{C}=\text{N}$ com NaBH_4 e valinol (22).	10
Esquema 9: Redução de $\text{C}=\text{N}$ com NaBH_4 e ácido quirai.	11
Esquema 10: Redução de $\text{C}=\text{N}$ utilizando boroidreto pré-modificado com álcool.	12
Esquema 11: Mecanismo de redução com NaBH_4 pré-modificado e catalisador de cobalto (44).	13
Esquema 12: Redução de cetonas com boroidreto quiralmente modificado com aminoálcool.	14
Esquema 13: Acilboranas a partir de NaBH_4 e ácidos quirais.	15
Esquema 14: Redução de iminas com fermento de pão.	17
Esquema 15: Screening combinatório da aminoação reductiva direta com <i>Acetobacterium woodii</i>	19
Esquema 16: Objetivos do projeto.	20
Esquema 17: Síntese das iminas 3 utilizadas no projeto.	22
Esquema 18: Exemplo de formação de produtos colaterais na síntese de 3a e 3b	25
Esquema 19: Síntese de 64	30
Esquema 20: Síntese de 66	30
Esquema 21: Redução de $\text{C}=\text{N}$ por biocatálise.	32
Esquema 22: Acetilação da benzilamina em presença de fermento de pão.	33
Esquema 23: Reduções de 3 com NaBH_4 e reagentes quirais.	36
Esquema 24: Formação da trifluoroacetamida (73).	40
Esquema 25: Determinação do e.e. de 4a com ácido mandélico (54).	44
Esquema 26: Determinação do e.e. de 4 com ácido de Mosher (R-76).	45

Esquema 27: Formação da amida de Mosher (77b) através do MTPA-Cl (78).....	46
Esquema 29: Possível formação de boroidretos modificados a partir de 68	51
Esquema 30: Caracterização de 83 e 84 feita por Corey e colaboradores.	52
Esquema 31: Redução de 1f e 3a pelo método de Maiti e Bhattacharya. ^{18a}	57
Esquema 32: Reação de formação do benzimidazol S-47	58
Esquema 33: Reação do aminoálcool S-47 com NaBH ₄	59
Esquema 34: Possíveis fragmentos do boroidreto quiral S-86	63

Lista de anexos

Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da <i>N</i> -benzil-(1-feniletilideno)amina (3a).	89
Anexo 2. Espectro de RMN de ^{13}C desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -benzil-(1-feniletilideno)amina (3a).....	89
Anexo 3. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -benzil-(1-feniletilideno)amina (3a).	90
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 250 MHz) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (3b).	90
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C desacoplado (CCl_4 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (3b).	91
Anexo 6. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (3b).	91
Anexo 7. Espectro de massas da <i>N</i> -fenil-(1-feniletilideno)amina (3c).....	92
Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 4-metoxi- <i>N</i> -(1-feniletilideno)amina (3d).....	92
Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da 4-metoxi- <i>N</i> -(1-feniletilideno)amina (3d).....	93
Anexo 10. Espectro de IV (filme) da 4-metoxi- <i>N</i> -(1-feniletilideno)amina (3d).....	93
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 500 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletilideno)benzenoetanamina (3e).	94
Anexo 12. Espectro de RMN de ^{13}C (CCl_4 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletilideno)benzenoetanamina (3e).	94
Anexo 13. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1-feniletilideno)benzenoetanamina (3e).	95
Anexo 14. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletilideno)-4-nitrobenzenoetanoamina (3f).	95
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletilideno)-4-nitrobenzenoetanoamina (3f).....	96
Anexo 16. Espectro de IV (KBr) da imina 3f	96
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)benzenometanamina (4a).	97

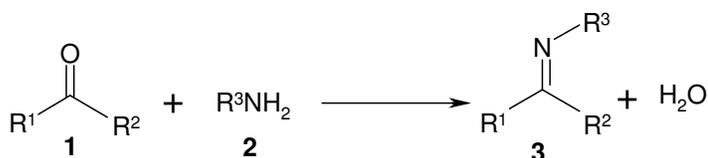
Anexo 18. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)-benzenometanamina (4a).....	97
Anexo 19. Espectro de IV (filme) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)-benzenometanamina (4a)..	98
Anexo 21. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (4b).....	99
Anexo 22. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (4b)....	99
Anexo 23. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 500 MHz) da α -metil- <i>N</i> -fenil-2-benzenometanamina (4c).	100
Anexo 24. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CCl_4 , 125,7 MHz) da α -metil- <i>N</i> -fenil-2-benzenometanamina (4c).	100
Anexo 25. Espectro de IV (filme) da α -metil- <i>N</i> -fenil-2-benzenometanamina (4c).....	101
Anexo 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da <i>N</i> -(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (4d).	101
Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (4d).....	102
Anexo 28. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (4d).	102
Anexo 29. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 250 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletil)-benzenoetanoamina (4e).	103
Anexo 30. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletil)-benzenoetanoamina (4e).....	103
Anexo 31. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1-feniletil)-benzenoetanoamina (4e).....	104
Anexo 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) <i>N</i> -(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (4f).	104
Anexo 33. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>N</i> -(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (4f).	105
Anexo 34. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (4f). .	105
Anexo 35. Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 250 MHz) do <i>S</i> -(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol (S-47).	106
Anexo 36. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) do <i>S</i> -(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol (S-47).	106

Anexo 37. Espectro de IV (filme) do <i>S</i> -(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol (S-47).	107
Anexo 38. Espectro de massas do álcool 50f	107
Anexo 39. Espectro de massas da <i>N</i> -(1-feniletilideno)-metanamina (64).	108
Anexo 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da <i>O</i> -metiloxima,1-fenil- etanona (66).	108
Anexo 41: Espectro de RMN de ^{13}C desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da <i>O</i> - metiloxima,1-fenil-etanona (66).	109
Anexo 42. Espectro de IV (filme) da <i>O</i> -metiloxima,1-fenil-etanona (66).	109
Anexo 43. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)- benzenometanamina trifluoroacetamida (73a).	110
Anexo 44. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (73a).	110
Anexo 45. Espectro de IV (filme) da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (73a).	111
Anexo 46: Espectro de massas da α -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (73a).	111
Anexo 47. Espectro de IV (filme) da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (73b).	112
Anexo 48: Espectro de massas da <i>N</i> -(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (73b).	112
Anexo 49. Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz, 120°C) do boroidreto quiral S-86 – desacoplado com B.	113
Anexo 50. Espectro de RMN de ^{11}B - acoplado (DMSO , 300 MHz, 120°C) do boroidreto quiral S-86 em presença de NaBH_4	113
Anexo 51. Espectro de massas do boroidreto quiral S-86 em presença de NaBH_4 . ..	114
Anexo 52: Lista das referências bibliográficas.	115
Anexo 53: Figuras dos compostos mais utilizados no projeto.	117

1. INTRODUÇÃO

Aminas quirais são facilmente encontradas na natureza e muito importantes pela atividade biológica que possuem. Um método muito promissor para a sua obtenção é a redução de iminas. As iminas são compostos com estrutura geral $R^1R^2C=NR^3$, que se assemelham em vários aspectos a compostos carbonílicos.¹

A condensação de aldeídos ou cetonas (**1**) com aminas (**2**) é o método mais tradicional para a obtenção de iminas (**3**). Ocorre um ataque nucleofílico da amina na função carbonílica com posterior eliminação de água, passando por um intermediário tetraédrico (esquema 1). Por este motivo, as iminas são muito instáveis em contato com umidade, pois a água desloca o equilíbrio em direção aos reagentes.^{1b}



Esquema 1: Síntese de iminas.

Entre os métodos clássicos de síntese de iminas está a remoção azeotrópica de água, utilizando solventes com alto ponto de ebulição em refluxo, que arrastam a água formada para um reservatório separado do meio reacional através de um tubo *Dean Stark*. Os métodos podem ou não utilizar agentes secantes no meio para deslocar o equilíbrio na direção dos produtos.^{1b,2}

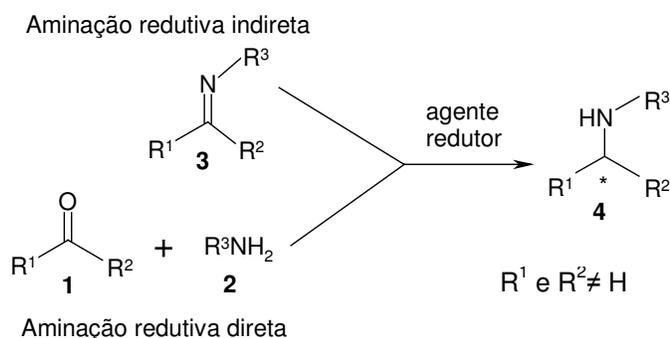
Outro método interessante é a síntese em microondas, que reduz muito o tempo de reação se comparado ao método convencional, que leva até 5 dias para completar a reação. Além de levar apenas alguns minutos, pode ser feita em fase sólida, o que facilita a extração do produto e é ambientalmente mais correta.³ O uso de solventes em aparelho de microondas doméstico é crítico devido à pressão gerada no sistema, por

¹ (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1069. (b) Tehrani, K.A. ; De Kimpe, N. *Science of Synthesis* **2004**, *27*, 245. (c) Byung, T. C.; Yu, S. C. *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I* **1990**, 3200. (d) Byung T. C.; Yu S. C. *Tetr. Asym.* **1992**, *3*, 1583.

² Tararov, V.I.; Böner, A. *Synlett* **2005**, *2*, 203.

isso a utilização de uma fase sólida é muito importante. Um exemplo é a argila tipo K-10, que possibilita a dissipação do calor por não absorver energia na faixa de microondas.⁴

A redução estereosseletiva de iminas pró-quirais (**3**) pode gerar aminas quirais (**4**) com grande excesso enantiomérico (e.e.), o que evita a cara e difícil etapa de separação de enantiômeros em uma mistura racêmica.¹ Outra opção para a obtenção de aminas quirais é a aminação redutiva direta, que consiste no tratamento direto da cetona e da amina com o agente redutor, sem isolar a imina (esquema 2). Esta última é muito favorável porque é feita em um só passo e evita o problema de instabilidade da imina.^{2,5} Porém é mais rara, provavelmente porque há mais de um substrato passível de redução no meio, como a própria cetona (**1**) utilizada como reagente. São formados vários intermediários que participam do equilíbrio em diferentes estágios. Esta falta de entendimento do processo atrasa o desenvolvimento racional de catalisadores quirais para este tipo de reação enantiosseletiva.²



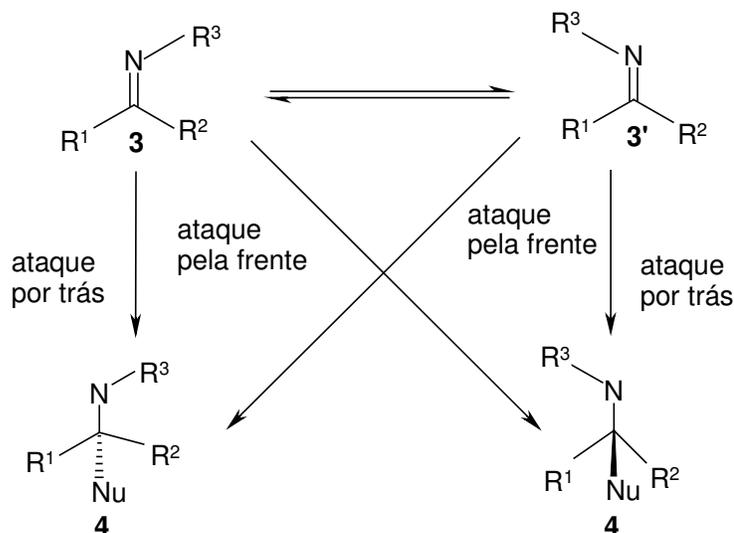
Esquema 2: Aminação redutiva direta e indireta.

As iminas podem existir como dois isômeros geométricos: *entgegen* (*E*), com os ligantes de maior massa molecular de lados opostos da C=N (**3**), e *zusammen* (*Z*) (**3'**), com estes ligantes do mesmo lado da ligação (esquema 3). As iminas pode sofrer isomerização, existindo como misturas de isômeros geométricos em equilíbrio rápido, pois os pares de elétrons do N poderem ficar em diversas posições devido à baixa

³ Giang, V.T.; Lahrache, H.; Loupy, A.; Kim, I. J.; Chang, D.H.; Jun, C. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5539.

⁴ Braibante, H.T.S.; Braibante, M.E. F.; Rosso, G.B.; Oriques, D.A. *J.Braz.Chem.Soc.* **2003**, *14*, 994.

barreira energética para que a isomerização ocorra. Assim, quando em solução, varia a posição dos elétrons livres do N, o que dificulta o esclarecimento do mecanismo de suas reações e diminui a seletividade das reações de redução.¹



Esquema 3: Isomerização geométrica de iminas.

Muitos reagentes e métodos têm sido desenvolvidos para aaminação redutiva direta e indireta. Apesar das dificuldades com isomerização geométrica, o que pode diminuir a seletividade, e da alta instabilidade da imina, há vários exemplos de reduções de iminas enantiosseletivas com bons resultados e forte impacto na síntese orgânica.^{1a,2,6} De maneira geral a redução de iminas é bem menos estudada do que a redução de cetonas.¹

1.1 Redução assimétrica de iminas

Um dos mais importantes tipos de reação orgânica é a redução enantiosseletiva de C=O, C=N e C=C. Conta com diversos métodos, de diferentes graus de eficiência e praticidade, tais como, hidrogenação sobre catalisadores quirais, biocatálise enzimática e com microorganismos, reações estequiométricas com reagentes quirais e redução

⁵ Byung T. C.; Sang K. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725.

⁶ Hong, L.; Williams, P.; Micklefield, J.; Gardiner, J.M.; Stephens, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 753.

com hidretos inorgânicos na presença de catalisadores quirais.⁷ Porém, a maioria dos reagentes tem algum problema como, por exemplo, não gerar seletividade, produzir subprodutos de alta toxicidade, ser inflamáveis e não solubilizar em solventes orgânicos. Há problemas também com a formação de produtos colaterais, a intolerância a alguns grupos e condições difíceis de reação, como alta temperatura e pressão.^{5,8} Alguns reagentes para a mesma finalidade estão listados na tabela 1.⁹

As entradas 1 a 4 (tabela 1) contem exemplos de hidrosilação. A primeira redução assimétrica de iminas foi publicada em 1973 e utilizou um catalisador quiral de Rh com 2,3-*O*-Isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP) (**5**) em presença de Ph₂SiH₂ para a redução de **3a** (entrada 1) com um e.e. de 50%.^{1,9} A entrada 2 mostra um binaftol substituído com bromo (**9**), que, entre outros ligantes estruturalmente análogos, proporcionou 60% e.e. As entradas 3 e 4 mostram derivados de valina (**10**) e piperazina (**11**), onde **11** apresentou 89% e.e., contra 55% e.e. na reação com o auxílio de **10**.

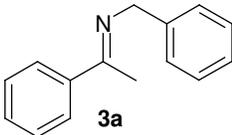
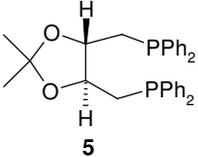
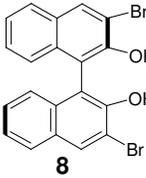
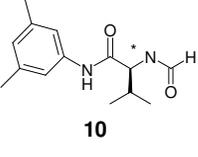
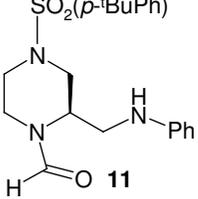
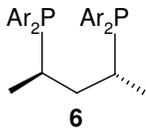
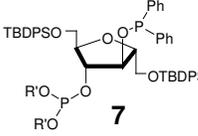
As hidrogenações das entradas 5 a 8 utilizam catalisadores de metais de transição Rh, Ir e Ti. Além disso, exigem aparato especial para sua realização, devido a alta pressão do meio reacional. Mesmo assim os resultados são de 85 a 96% e.e. A reação com **6** (entrada 5) utiliza pela primeira vez um sistema bifásico na redução de **3a** e obtem 96% e.e., o melhor resultado até então. O catalisador foi estruturalmente otimizado entre várias outras fosfinas, alterando o grau de sulfonação. O indutor **12** também o redutor pela transferência do H do Ru para a ligação C=N de **3a** com 94% e.e. A borana **14** será detalhada na próxima seção.

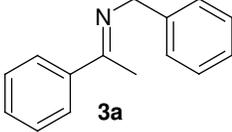
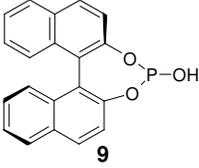
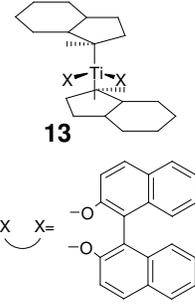
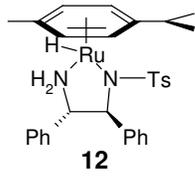
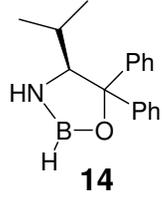
⁷ Daverio, P.; Zanda, M. *Tetr.Asym.* **2001**, *12*, 2225.

⁸ Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M.; Tajbakhsh, M. *Tetr.Lett.* **2007**, *48*, 1135.

⁹ (a) Kagan, H.B.; Langlois, N.; Dang, T.P.; *Tetr.Lett.* **1973**, *49*, 4865. (b) Ireland, T.; Fontanet, F.; Tchao, G.G.; *Tetr.Lett.*, **2004**, 4383. (c) Malkov, A.V.; Mariani, A.; MacDougall, K.N.; Kocovsky; *Org.Lett.* **2004**, *6*, 2253. (d) Jian, S.; Siyu, W.; Pengcheng, W.; Mounuo, C.; Zhouyu, W.; *Org.Lett.* **2006**, *8*, 3045. (e) Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; *J. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 1684. (f) Guiu, E.; Aghmiz, M.; Diaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Miltzer, C.; Castillon, S. *European J. Org. Chem.* **2006**, *3*, 627. (g) Reetz, M.T.; Bondarev, O. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2007**, *46*, 4523. (h) Buchwald, S.L.; Willoughby, C.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 8952. (i) Bäckvall, J.E.; Samec, J.S.M.; Aberg, J.B. *Chem.Commun.* **2006**, 2771. (j) Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, H.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395.

Tabela 1: Exemplos de catalisadores e indutores quirais para a redução de **3a**.

Entr.	Substrato	Indutor quiral	Catalisador	Condições	e.e. %
1 ^{9a}	 3a	 5	[RhCl(Cl(C ₂ H ₄) ₂) ₂]	Ph ₂ SiH ₂ benzeno	50
2 ^{9b}		 8	Sn(OTf) ₂	PHMS 6h	60
3 ^{9c}		 10	---	Cl ₃ SiH 16h	55
4 ^{9d}		 11	---	Cl ₃ SiH	89
5 ^{9e}		 6	Rh-bdpp- sulfonado	H _{2(g)} (70 bar) ^a 6h	96
6 ^{9f}		 7	Ir(COD)BF ₄	H _{2(g)} (70 bar) ^a <i>overnight</i>	73

7 ^{9g}	 3a	 9	Ir(COD)Cl ₂	H _{2(g)} (5 bar) ^b 48h	88
8 ^{9h}		 13	n-butil-lítio PhSiH	H _{2(g)} (2000psig) ^c 48h	85
9 ⁹ⁱ		 12	CH ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂ 1h	94
10 ^{9j}		 14	---	BH ₃ .THF 22h	46

^a 70 bar = 7,0 . 10⁶ Pa; ^b 5 bar = 5 . 10⁵ Pa; ^c 2000 psi = 1,4 . 10⁷ Pa.

É comum utilizar hidretos como o LiAlH₄ e NaBH₄, onde o último tem menor força de redução e é mais quimiosseletivo.^{5,7} Estes hidretos têm, geralmente, baixo custo, fácil manuseio e são bastante disponíveis, o que aumenta o interesse em seu uso na substituição de reagentes mais caros.⁵ A utilização de NaBH₄ se mostra muito vantajosa, pois é um composto relativamente barato, seguro e de fácil manuseio. Reage em condições brandas, de maneira limpa e não gera subprodutos tóxicos.⁵

No início, os resultados com boroidretos quiralmemente modificado decepcionaram, mas hoje há bom controle de estereoquímica nas reduções e fontes comerciais destes hidretos, como *NB*-Enantreto (**15**) e *R*-Alpino-Borana (**16**) (figura 1). Há publicações de boroidretos metálicos combinados com sais de amônio, aminoácidos, ácidos carboxílicos, álcoois e aminoálcoois quirais, entre outros tipos de moléculas quirais.⁷

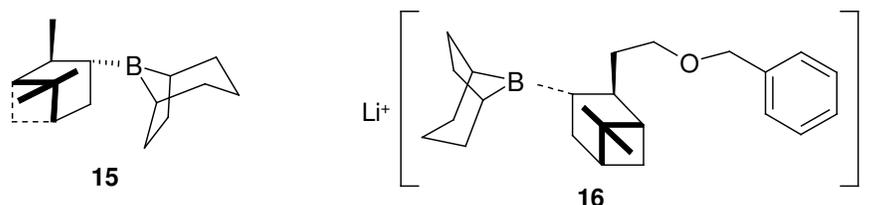


Figura 1: Exemplos de boroidretos quirais comercializados.

1.1.1 Redução de iminas com boroidreto de sódio

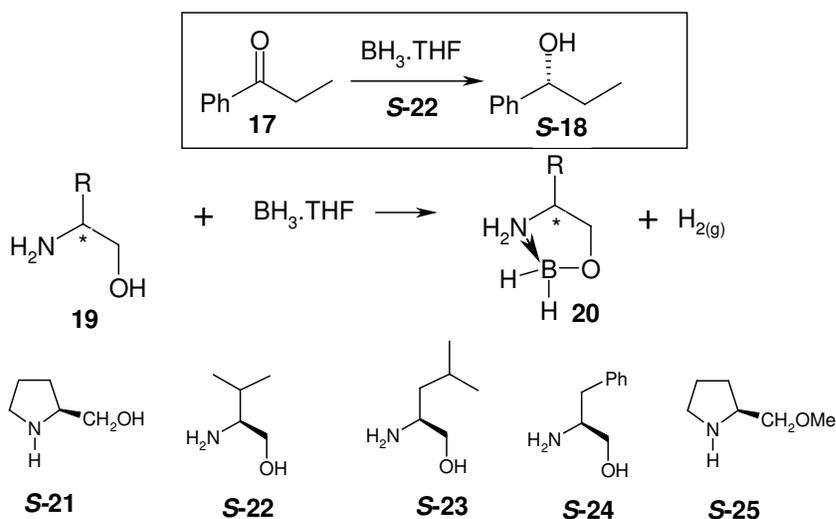
Há vários relatos de aminação redutiva direta e indireta com NaBH_4 . Alguns deles, sem a utilização de solvente, através da simples mistura dos reagentes em um almofariz.^{5,10,11} Cho e Kang obtiveram rendimentos de até 99% pela mistura de NaBH_4 , imina e ácidos bórico, benzóico ou p-toluenosulfônico na proporção 1:1:1, com tempos de reação entre 20 e 60 minutos.⁵

Antes de 1981, complexos amino-alcoxi-borana como **20** já eram estudados para a redução de grupos funcionais como alcenos, carbonilas e iminas. Hirao e colaboradores estudaram a utilização de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ em presença dos aminoálcoois **21** a **25** (esquema 4) na redução de cetonas aromáticas (**17**) obtendo mais de 60% e.e. É formado o complexo quiral **20** que dá assimetria à redução.¹²

¹⁰ (a) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1826. (b) Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry – part B*. 4th. Ed. Kluwer Academic/Plenium Publishers: New York, 2000.

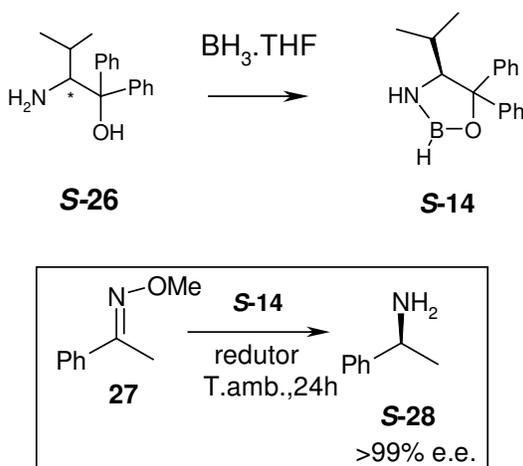
¹¹ Hajipour, A .R.; Hantehzadeh, M. *J.Org. Chem.* **1999**, 64, 8475.

¹² Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *Chem. Commun.* **1981**, 315.



Esquema 4: Complexo amino-borana de Itsuno e colaboradores.

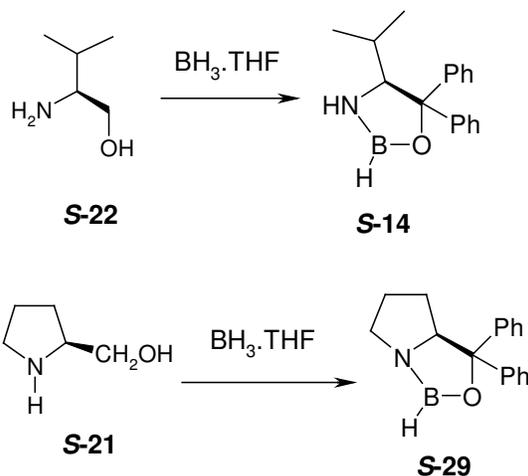
Em 1987, o mesmo grupo trabalhou com complexos sintetizados a partir de aminoálcoois quirais. O aminoálcool **26** (esquema 5) foi estudado quanto ao desempenho com BH_3 , $LiAlH_4$, AlH_3 e $NaBH_4$ na redução da acetofenona-*O*-metil-oxima (**27**). O redutor BH_3 gerou a amina **28** com até 99% de e.e.. O $NaBH_4$ não reduziu **27**.^{9j}



Esquema 5: Redução de oxima com $BH_3.THF$ e aminoálcool **S-26**.

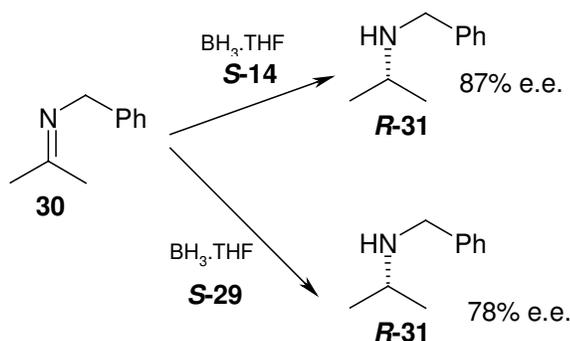
A borana **14** formada foi caracterizada por Corey e colaboradores. Eles também desenvolveram outro reagente (**29**), a partir do aminoálcool *S*-valinol (**S-21**) (esquema

6), que é ainda mais seletivo para a redução de cetonas aromáticas e levou como nome as iniciais dos pesquisadores: CBS – Corey, Bakshi e Shiabata.¹³



Esquema 6: Reagentes de Itsuno (**14**) e CBS (**29**).

Byung e Yu compararam **14** e **29** (esquema 7), entre outros reagentes, na redução de cetiminas como **30**. O grupo trabalhou nas melhores condições para cetonas aromáticas e obteve e.e. mais alto com **14** do que com **29**.^{1c,d}



Esquema 7: Comparação de **14** e **29** na redução de iminas.

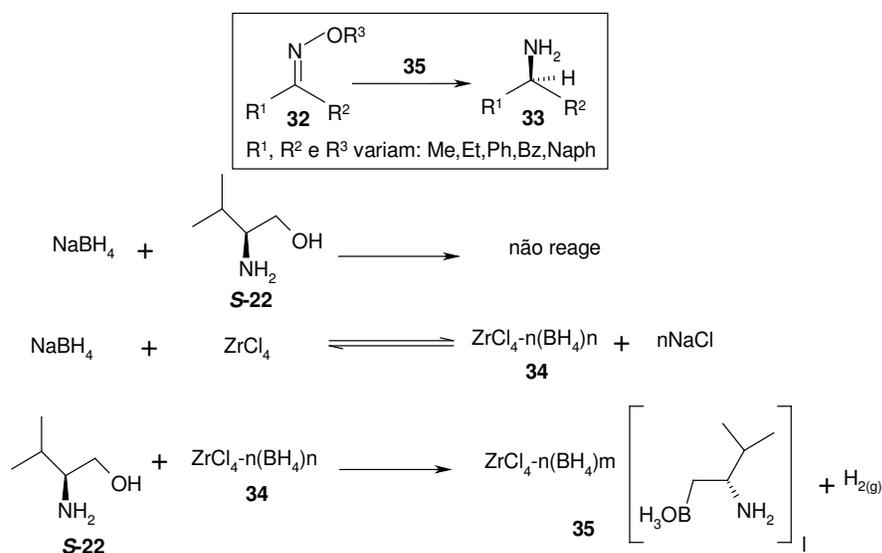
Buscando ainda novos reagentes para a redução de ligações C=O, C=N e C≡N em condições brandas, Itsuno e colaboradores reduziram alguns compostos contendo

¹³ Corey, E.J.; Bakshi, K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

estes grupos com a combinação de $ZrCl_4$ e $NaBH_4$ em temperatura ambiente por 5 horas. O grupo obteve um rendimento de 85-96%, especialmente para oximas. ¹⁴

Para verificar a eficiência do método para a redução estereosseletiva de cetoximas (**32**) na geração de amins quirais (**33**) o grupo utilizou aminoálcoois quirais como **22** para indução assimétrica (esquema 8). Foi sugerido que o combinado de $NaBH_4$ e $ZrCl_4$ (**34**) complexa-se de alguma maneira com os aminoálcoois, gerando indução assimétrica com rendimento químico e óptico de até 95 e 90% respectivamente para éter-oxima aromáticas e alifáticas (**32**). O mecanismo não foi proposto, mas quanto maior o impedimento no substrato e no aminoálcool indutor, maior a seletividade. ¹⁵

O próximo trabalho do grupo foi um estudo detalhado desta metodologia, variando solvente, temperatura, proporção dos reagentes e estrutura do reagente quiral. Os rendimentos ópticos obtidos foram $\geq 95\%$ e.e na redução de **32** em 2 dias à temperatura ambiente. Utilizando apenas o $NaBH_4$ com o (*S*)-valinol (**22**) não foi obtida a redução de **32**, mas com a presença do $ZrCl_4$ o objetivo foi alcançado. O complexo **34** forma um boroidreto modificado (**35**) na presença de **22** (esquema 8). ¹⁶



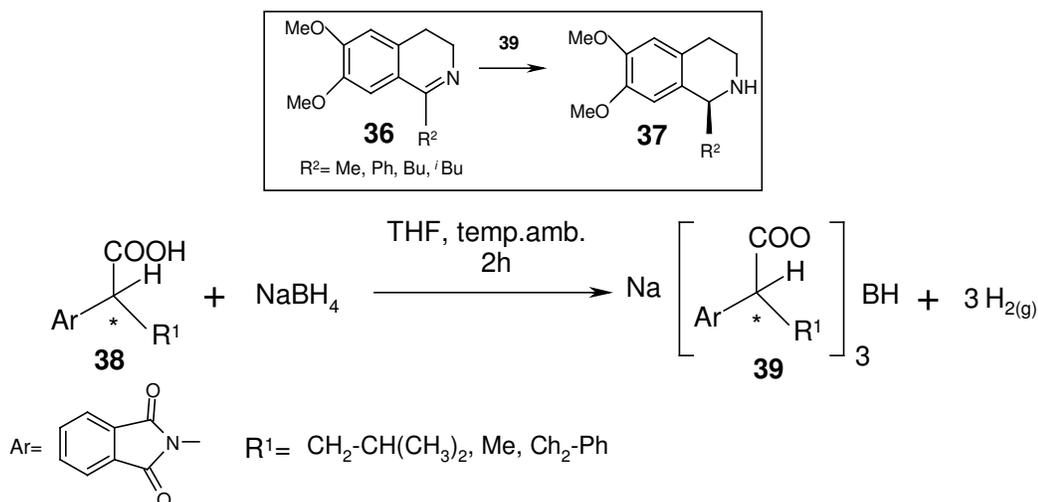
Esquema 8: Redução de C=N com $NaBH_4$ e valinol (**22**).

¹⁴Itsuno, S.; Sakurai, Y; Ito, K. *Synthesis* **1988**, 995.

¹⁵Itsuno, S.; Sakurai, Y; Shimizu, K.; Ito, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**, 1548.

¹⁶Itsuno, S.; Sakurai, Y; Shimizu, K ; Ito, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1990**, 1859.

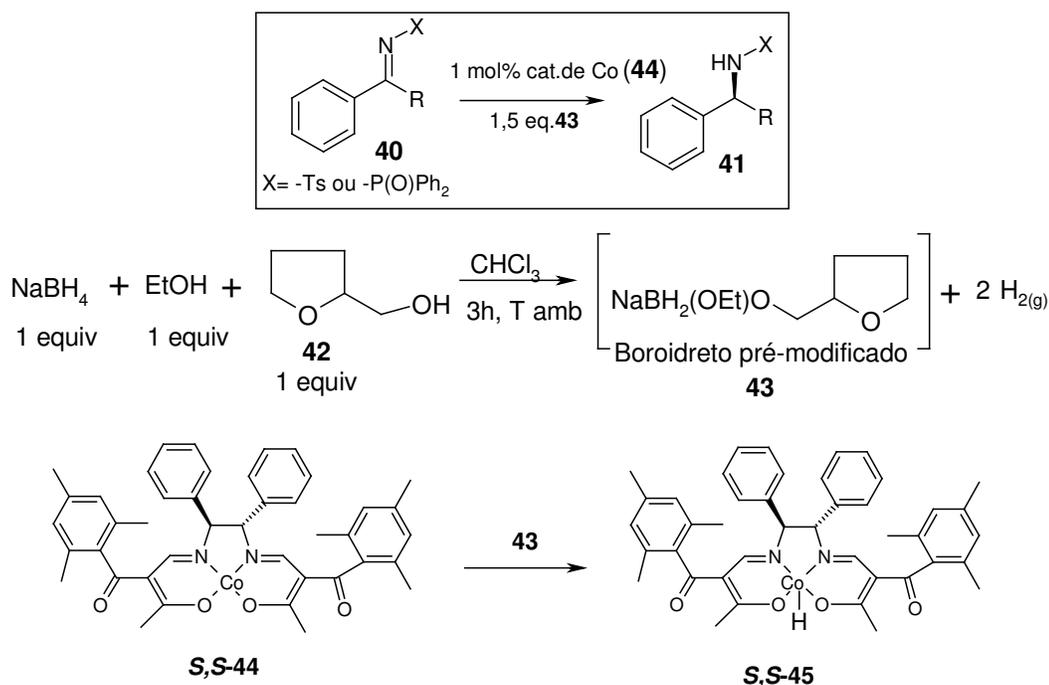
Hajipour e Hantehzadeh trabalharam na redução assimétrica de iminas cíclicas (**36**) utilizando o ácido **38** para gerar um derivado de boroidreto de sódio quiralmente modificado (**39**) em tetraidrofurano (THF) (esquema 9). As reduções geraram derivados de alcalóides (**37**) com bom e.e., sendo que os trabalhos publicados até então tinham baixa seletividade e geralmente utilizavam catalisadores mais caros. O grupo trabalhou com reação em THF ou sem solvente. Em THF as reações foram feitas com 1,2 mmol de **39** e 1 mmol de **36** em até 8h, gerando e.e. de 65-75%. Este e.e. foi aumentado na presença de 1,2 equiv. $ZnCl_2$ para 72-80%. Sem solvente, a mistura de **39** e de **36** na mesma proporção foi feita em almofariz misturando-os manualmente em presença de 0,3g de alumina em até uma hora, com e.e. de 93-99% respectivamente.¹¹



Esquema 9: Redução de C=N com $NaBH_4$ e ácido quiral.

O desenvolvimento de **39** representa um grande avanço, pois as condições reacionais são brandas e o reagente quiral pode ser recuperado com facilidade. A caracterização dos boroidretos formados é feita apenas por análise elementar, ponto de fusão e rotação óptica. O THF foi escolhido entre outros solventes por proporcionar reações mais limpas e com maior e.e. O solvente parece favorecer a coordenação do B com o N do substrato. Esta coordenação parece ser responsável pela indução, já que o mecanismo proposto é condizente com a configuração predominante de **37**. A presença do $ZnCl_2$ favorece ainda mais esta coordenação.¹¹

Yamada e colaboradores ¹⁷ trabalharam com a redução de iminas substituídas (**40**) com NaBH₄ na presença de um catalisador de cobalto quiral, utilizando THF como solvente. Pela reação do NaBH₄ com etanol ou metanol e álcool tetraidrofurfurílico (THFA) (**42**), é obtido um boroidreto pré-modificado (**43**) (esquema 10). Depois da otimização das proporções entre os reagentes, o grupo obteve rendimentos ópticos de 71 a 98% e.e. para a redução de iminas protegidas com *N*-tosil e *N*-difenilfosfinil, com os melhores resultados para aril-aminas.¹⁷



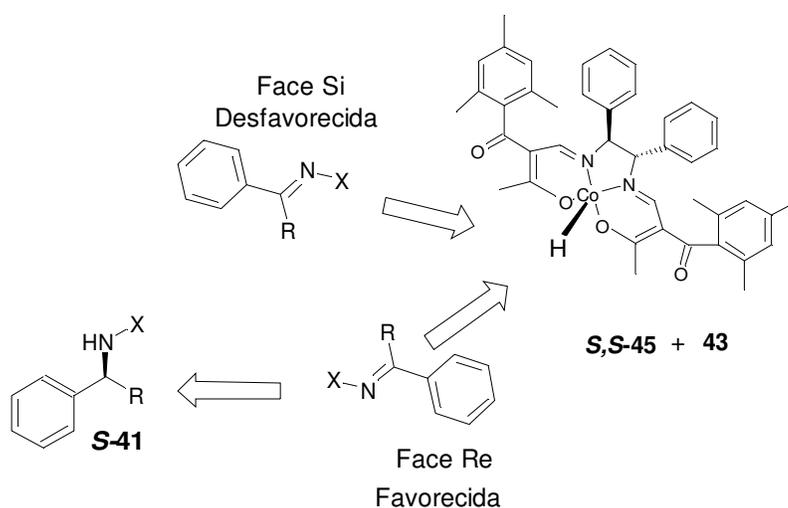
Esquema 10: Redução de C=N utilizando boroidreto pré-modificado com álcool.

A pré-modificação do boroidreto indicou a proporção de 1:1 equivalente de etanol e THFA, formando o instável NaBH₂(OEt)(OTHFA) (**43**) *in situ*. As evidências para a sua formação são: a quantidade de H_{2(g)} liberado, que corresponde a 2 equivalentes, isto é, reagiu com os dois álcoois e os espectros de ¹³C antes e depois da reação. Estes espectros mostram também evidências de que a molécula de THF ajuda na

¹⁷ Yamada, T.; Nagata, T.; Sugi, K.D.; Yorozu, K.; Ikeno, T.; Ohtsuka, Y.; Miyazaki, D.; Mukaiyama, T. *Chem.Eur.Journal*, **2003**, 9, 4485.

estabilização do boroidreto pré-modificado. Foram testados vários álcoois, e o tamanho do boroidreto modificado formado é determinante na seletividade da redução. Isso indica que **43** localiza-se próximo do complexo quiral de cobalto no estado de transição. Quando misturados **43** e o catalisador de cobalto, a solução muda de cor, provavelmente formando o hidreto de cobalto quiral (esquema 10).¹⁷

Se o catalisador **44** tem configuração S,S, o estado de transição no esquema 11 mostra que a face Re de **40** será o lado mais aberto ao ataque do hidreto. O anel aromático do substrato fica paralelo ao sistema π de **44** e por interação π - π a reação é ainda mais favorecida. A ligação C=N fica longe de **44** para evitar impedimento estérico dos grupos aromáticos do **44**. No estado de transição do ataque pela face Si de **40** este impedimento seria grande demais, favorecendo o ataque pela face Re.¹⁷

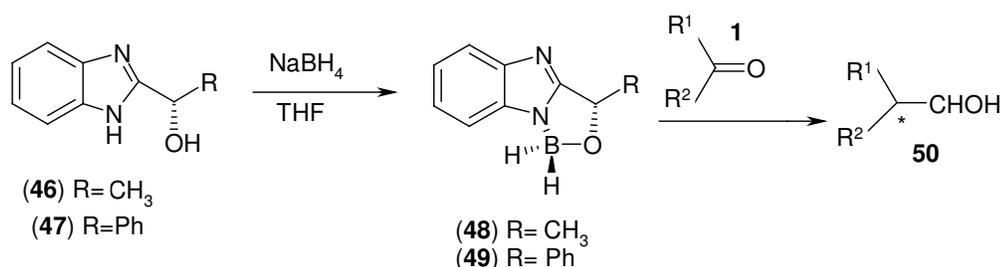


Esquema 11: Mecanismo de redução com NaBH_4 pré-modificado e catalisador de cobalto (**44**).

Vários trabalhos foram publicados utilizando a redução com NaBH_4 em conjunto com indutores quirais, mas grande parte deles reduz apenas cetonas pró-quirais, sem testar a sua eficácia para iminas. Como o comportamento das reduções de $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{N}$ é parecido,¹² diversas publicações para a redução de cetonas foram utilizadas como

inspiração neste trabalho. Há relatos de diversas classes de compostos em conjunto com NaBH_4 para a redução de carbonilas.¹⁸

Maiti e Bhattacharya sintetizaram a partir do boroidreto de sódio e (*S*)-(+)-2-benzimidazol-1-etanol (**46**) ou (*S*)-(+)-2(α -hidroxibenzil)benzimidazol (**47**) um boroidreto quiral (**48** ou **49**) e obtiveram de 42 a 68% e 45 a 95% e.e., respectivamente, na redução de vários compostos carbonílicos (**1**), como cetonas aromáticas substituídas ou heterocíclicas, gerando álcoois quirais (**50**) (esquema 12). O grupo se baseou em relatos de que o NaBH_4 se coordena separadamente com o grupo hidroxila e com o grupo amino, modificando o boroidreto. Então, planejou a reação simultânea destes grupos, obtendo o boroidreto quiral **48** ou **49** após 20h de refluxo em THF. A caracterização dos boroidretos se baseou em duas evidências: a função C=N do benzimidazol não é reduzida pelo boroidreto e o próton N-H no RMN ^1H do benzimidazol foi substituído pelo boroidreto no espectro de RMN.^{18a}



Esquema 12: Redução de cetonas com boroidreto quiralmente modificado com aminoálcool.

Há vários relatos de redução de C=O com hidretos metálicos em conjunto com ácido tartárico. É conhecida que a reação gera acilboranas quirais como **52** (esquema 13). Polyak e colaboradores compararam vários ácidos quirais (**53** a **57**) na redução de ceto-ésteres. Com a pré-modificação e posterior redução os maiores e.e. e rendimento

¹⁸ (a) Maiti, D.K.; Bhattacharya, P.K. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1, 99. (b) Polyak, F.D.; Solodin, I.V.; Dorofeeva, T.V. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1137. (c) Iwagami, H.; Yatagai, M.; Nakazawa, M.; Orita, H.; Honda, Y.; Ohnuki, T.; Yukawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 175. (d) Sharma, L. *Indian J. of Chem.* **1997**, 36B, 796.

Quanto melhor o ajuste entre substrato e enzima, maior a seletividade. Sendo assim, se uma molécula tem os mesmos grupos funcionais do alvo natural, pode ser também processada com o auxílio de uma enzima. As reações também são econômicas e ecologicamente viáveis, ocorrem em condições brandas e com alta enantiosseletividade substituindo catalisadores químicos, que mesmo quando em quantidades catalíticas, são caros e nem sempre recuperáveis.¹⁹

A utilização de células inteiras e enzimas isoladas dá resultados muito diferentes entre si. Reações com enzimas podem ser até 10^{12} vezes mais rápidas do que reações químicas, com apenas 0,1 mol%. Agem de maneira limpa, evitando reações indesejadas, como racemização e rearranjos. As enzimas são usadas como um reagente químico, mas têm as desvantagens do seu alto custo e a necessidade da adição e reciclo de cofatores, principalmente em reações do oxi-redução. A maior parte destas utilizam NAD(H) ou NADP(H), que são instáveis, caros e insubstituíveis. Quando a reação envolve células inteiras, leva um tempo mais longo e envolve diferentes enzimas em atividade ao mesmo tempo. Os resultados variam de acordo com a cepa de microorganismos e há intolerância a altas concentrações de substrato. Geralmente têm mais dificuldades para extração e adaptação a solventes orgânicos. Apesar destas desvantagens, não necessita de cofatores, que são produzidos pela própria célula. Além disso, têm um custo muito menor para aplicação em maior escala, sintetizando moléculas bastante complicadas opticamente puras e com fontes baratas de C, N e S, oferecendo também bons resultados.¹⁹

Outra questão importante em biocatálise é o solvente da reação. Os microrganismos vivos preferem água e é necessária uma quantidade mínima na superfície das enzimas para que as mesmas tenham atividade. Porém, a utilização de meio orgânico evita vários problemas, como a insolubilidade do substrato, dificuldades na extração e evaporação do solvente, além de reações colaterais tanto na enzima, como a desnaturação, quanto no substrato, como a hidrólise.¹⁹

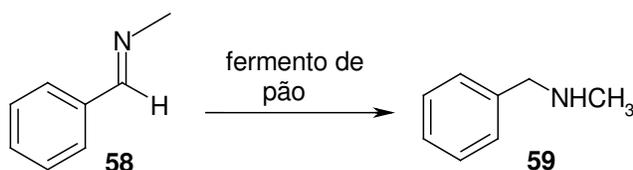
¹⁹ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry – A textbook*. 3rd ed. Springer:Berlin, 1997.

O fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*) é o biocatalisador mais utilizado¹⁹ e tem o uso bem consolidado, com a primeira revisão publicada em 1949. Tem grande disponibilidade comercial, evita problemas de cultivo de células e pode processar grande variedade de compostos.²⁰ A cenoura (*Daucus carota*) está sendo estudada para diversos tipos de reação.²¹ Ambos têm propiciado sucesso na redução assimétrica de cetonas pró-quirais,^{20,21} mas é fundamental expandir a gama de substratos em que estes biocatalisadores são válidos.

1.1.3 Redução enzimática de iminas

A escassez das publicações sobre este assunto é, em grande parte, devida à facilidade com que as iminas sofrem hidrólise em sistemas aquosos, que são os preferidos pelas células utilizadas na bioidrogenação. Esta é uma evidência de que organismos vivos não são expostos à ligações C=N, exceto como intermediários nos ciclos metabólicos. Assim, é impossível predizer se um organismo tem a enzima específica para esta função.⁶

O grupo de Chimni e Singh obteve bons resultados com fermento de pão, apesar de não terem gerado aminas quirais (esquema 14). Eles trabalharam com células imobilizadas ou não em alginato de cálcio. Foram feitas comparações de resultados em meio aquoso, aquoso-orgânico e orgânico, com ou sem o uso de glicose e éter de coroa (18-C-16), em temperatura 30°C ou 37°C. Este é o primeiro exemplo de biorredução de iminas com fermento de pão.²²



Esquema 14: Redução de iminas com fermento de pão.

²⁰ Bucciarelli, M.; Forni, A; Moretti, I.; Torre, G. *Synthesis* **1983**, 11, 897.

²¹ (a) Yadav, J.S.; Nanda, S.; Reddy, P.T.; Rao, A. B. *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 3900. (b) Scarpi, D.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetr. Asym.* **2005**, 16, 1479.

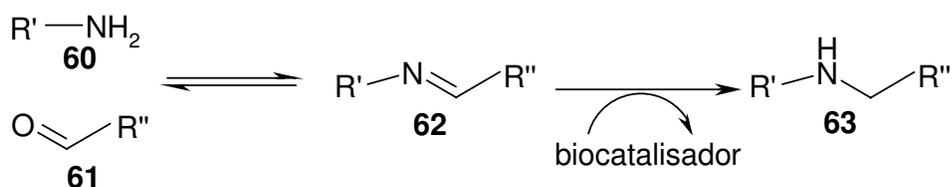
²² Chimni, S.S.; Singh, R.JI. *World J. of Microb. & Biotech.* **1998**, 14, 247.

Em meio aquoso, a imina (**58**) sofreu hidrólise. Isso não ocorreu em solventes orgânicos. Em THF a estabilidade de **58** aumentou, mas só com a presença do aditivo 18-C-6 foi possível a redução. No caso do hexano como solvente, o comportamento variou. A temperatura de 30°C não foi suficiente para a redução e a amina (**59**) foi obtida a 37°C. A redução ocorre preferencialmente em solventes apróticos como THF a 30°C ou hexano a 37°C, ambos com a presença de 18-C-6.²⁴ A utilização de aditivos em reações enzimáticas não têm completo entendimento, mas é muito comum. Pode ativar ou estabilizar a enzima ou o substrato.¹⁹

Outro exemplo de redução de iminas com fermento de pão, descrito em uma patente, é considerado sem solvente e bastante simples. Consiste em molhar o fermento com uma pequena quantidade de água, colocá-lo em contato com o substrato e depois com solvente orgânico, também em quantidade mínima. A melhor faixa de atividade foi em temperatura e pressão ambiente. O método é válido não só para iminas, mas também cetonas, alcenos, alcinos, aldeídos e hidroxiaminas.²³

Hong Li e colaboradores relataram a redução enzimática de iminas através de um *screening* combinatório utilizando vários substratos imínicos e a bactéria anaeróbica *Acetobacterium woodii*. Foi utilizada a produção da imina *in situ*, por aminação redutiva direta, adicionando aminas (**60**) e aldeídos (**61**) ao sistema em vez da imina formada (**62**) (esquema 15). A atividade enzimática desloca o equilíbrio em direção às aminas secundárias (**63**) devido ao contínuo consumo das iminas que são formadas. O grupo utilizou um sistema bifásico com tetradecano e água, onde foram adicionados os reagentes e a suspensão de células cultivadas. Esta estratégia evita problemas de instabilidade da imina e identifica o substrato preferido pela redutase, pois, ainda que este não seja detectado no meio, é identificado pela análise do produto formado. O método é eficiente para a obtenção de aminas secundárias, e pode ser futuramente utilizado para síntese de aminas α -quirais.⁶

²³ Trehwella, M.A. ; Athanasiou, N.; Smallridge, A. J. *United States Patent Application* **2005**, 0050084943.



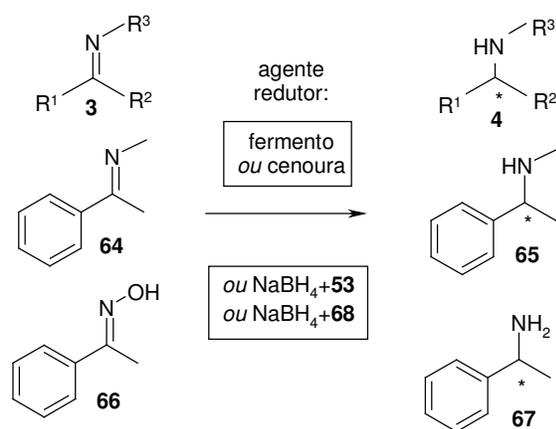
Esquema 15: Screening combinatório da aaminação redutiva direta com *Acetobacterium woodii*.

Não há relatos de redução de iminas com cenoura, mas a mesma tem sido utilizada com sucesso na redução assimétrica de cetonas, muitas vezes, com células inteiras da planta em meio aquoso. Estes métodos têm as vantagens da fácil extração e recuperação do produto. É importante o desenvolvimento de novos métodos com cenoura, que tem as mesmas vantagens do fermento de pão: é ambientalmente correta, disponível, tem fácil manuseio e é enantiosseletiva.²¹

Nas mesmas condições, a cenoura gera um maior e.e., porém, reduz uma variedade menor de substratos. Scarpi e colaboradores trabalharam com uma série de γ -nitrocetonas, comparando os resultados da redução com cenoura e com fermento. O e.e. maior foi obtido para a cenoura, 99%, contra 78% com fermento.^{21b}

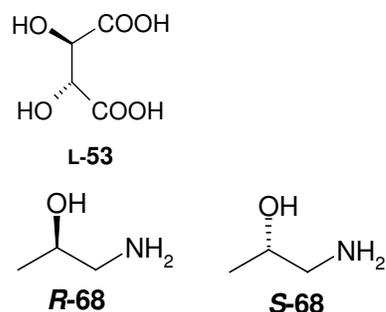
2. OBJETIVO

O estudo visa a obtenção de aminas quirais (**4**) via redução de iminas pró-quirais (**3**) por diversos métodos (esquema 11). A síntese dos substratos **3**, **64** e **66** visa obter moléculas análogas com diferentes substituintes, o que permite observar as preferências estruturais dos redutores envolvidos. Os substratos **64** e **66** são utilizados para a investigação de mudanças no comportamento da reação com diferenças no tamanho dos ligantes na força da ligação C=N.



Onde:

- a : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = Bn
- b : R¹ = *i*Bu; R² = Me; R³ = Bn
- c : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = Ph
- d : R¹ = Ph ; R² = Me; R³ = p-CH₃O-Ph
- e : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = CH₂CH₂Ph
- f : R¹ = p-NO₂-Ph; R² = Me; R³ = CH₂CH₂Ph



Esquema 16: Objetivos do projeto.

A biorredução de **3**, **64** e **66** utiliza fermento de pão e cenoura, variando temperatura, proporção biocatalisador/substrato, solvente e tempo de reação. As reduções de **3a**, **3b** e **3c** com boroidreto de sódio têm o objetivo de verificar a eficiência

da pré modificação quiral do NaBH_4 por ácido tartárico (**53**) e o 1-amino-2-propanol (**68**), e sua influência na assimetria da redução das iminas. Variações de solvente, temperatura, tempo de reação e proporção redutor/substrato também foram avaliadas.

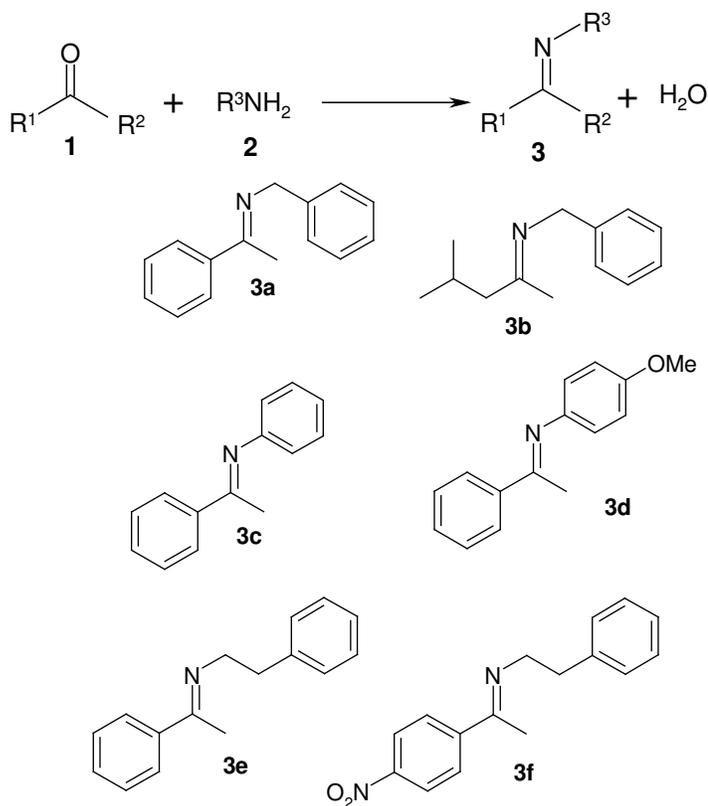
Os métodos utilizados na redução de **3** para a obtenção de **4** são considerados alternativos aos mais utilizados, já que não contêm metais pesados, não formam subprodutos tóxicos ou patogênicos e são relativamente baratos e práticos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese dos substratos

3.1.1. Síntese de 3

A síntese de **3** foi feita a partir de cetonas pró-quirais e aminas primárias visando formar 6 diferentes iminas (esquema 17).



Esquema 17: Síntese das iminas **3** utilizadas no projeto.

As diferenças estruturais entre os substratos **3** visam verificar seu comportamento frente à redução da ligação C=N, pois a diferença nas características estereoeletrônicas dos substituintes pode influenciar a seletividade na redução. As iminas **3b** a **3f** foram escolhidas buscando-se variar os ligantes R¹, R² e R³ de **3a**. A

imina **3b** tem R¹ isobutil, não aromático, aumenta a reatividade da ligação C=N por não favorecer a ressonância da ligação C=N, como ocorre com **3a**, que tem Ph como R¹. O radical isobutil tem um impedimento estérico razoável, sem participar da conjugação desta ligação e o sistema como um todo tem energia mais alta do que **3a**. A **3c** tem menor reatividade pois esta ligação C=N se conjuga anel Ph do R¹ e também com o R³ anilina, que é aromático. O exemplar **3d** possui R³ com um grupo OMe, que é doador de elétrons ao anel aromático, buscando aumentar a reatividade. As iminas **3e** e **3f** possuem o R³ fenetil, com maior impedimento estérico do que o benzil constituinte de **3a**, e também com menor influência do anel aromático por possuir dois carbonos entre o Ph e o átomo de N. A imina **3f** possui um grupo NO₂ retirante de elétrons no R¹, diminuindo a reatividade da ligação C=N por favorecer a ressonância com o R¹.

Buscando otimizar a preparação de **3** para sua obtenção em quantidades razoáveis e com praticidade na purificação, foram testados três métodos diferentes. Os métodos 1 e 2 utilizaram refluxo em aparelho *Dean Stark* com benzeno ou tolueno. No método 2 foi adicionada também peneira molecular, para auxiliar na remoção azeotrópica da água.^{1b, 24} Como a reação nos métodos 1 e 2 é demorada e o produto é muito instável, tentou-se a síntese de algumas iminas **3** através do método 3, que consiste na utilização de microondas e fase sólida.⁴ Todas as conversões foram determinadas por cromatografia gasosa (CG), exceto indicado.

As tentativas de síntese pelo método 1 (tabela 2) geraram baixa taxa de conversão, mesmo com longo tempo de reação, como nas iminas **3a** e **3c**. Isso pode ter sido causado por presença de umidade no solvente ou a ineficiência da remoção de água pelo tubo *Dean Stark*.

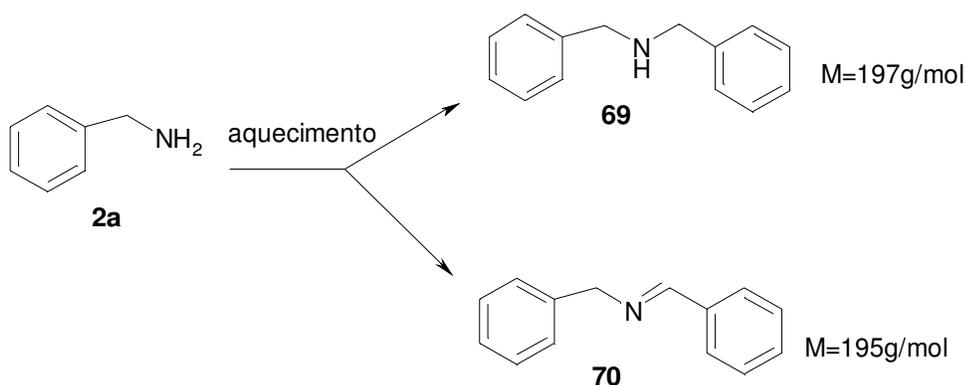
Tabela 2: Síntese das iminas **3** – método 1: refluxo com remoção azeotrópica de água.^a

Substrato (3)	solvente	tempo (h)	% imina (3)	% cetona (1)	% amina (2)	% prod. colats. ^b
a	benzeno	48	14,8	51,4	0	33,8
c	tolueno	42	7,6	48,7	43,7	0
d	tolueno	30	16,7	1,8	81,5	0
e	benzeno	14	0,3	51,4	48,3	0

^a Refluxo em tubo *Dean Stark* de 1 mmol da cetona (**1**) e 1,5 mmol da amina (**2**) em tolueno ou benzeno seco pelo tempo indicado na tabela. Tratamento por filtração em celite, secagem com MgSO₄ e evaporação do solvente. Conversões por CG. ^b Exemplo de produtos colaterais no esquema 24.

Os produtos colaterais encontrados têm relação com o aquecimento do meio reacional. A benzilamina **2a** se polimeriza em alta temperatura, formando produtos indesejados como **69** e **70**, que foram detectados por CG/EM (esquema 18). Sendo assim, os produtos de síntese das moléculas **3a**, **3b**, **3e** e **3f** que utilizam como amina reagente (**2**) benzilamina, têm maior ocorrência de produtos colaterais, principalmente quando aquecidas durante a reação ou na purificação. O mesmo não ocorre para **3c** e **3d**, que possuem como amina reagente (**2**) anilina e *p*-anisidina: a reatividade destas aminas é menor, devido a menor disponibilidade dos pares de elétrons do N. Esta menor reatividade exige maiores temperaturas no meio reacional para que a taxa de conversão seja aumentada.

²⁴ (a) Samec, J.S.M.; Backvall, Jan-E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*,13, 2955. (b) Inamoto, T.; Iwadate, N.; Yoshida, K. *Organic Letters* **2006**, *8*, 2289.



Esquema 18: Exemplo de formação de produtos colaterais na síntese de **3a** e **3b**.

Para otimizar as taxas de conversão, o método 2 utiliza maior quantidade de solvente destilado e seco, juntamente com peneira molecular. A utilização do solvente de ponto de ebulição adequado para a temperatura da reação foi fundamental para a não formação de produtos colaterais e maior taxa de conversão (tabela 3).

Como o benzeno tem menor ponto de ebulição do que o tolueno, as reações para **3a**, **3b**, **3e** e **3f** quase não apresentaram produtos indesejados. Estes produtos têm grande tendência a gerar produtos colaterais em altas temperaturas, então é preferencial utilizar um solvente com ponto de ebulição menor. As iminas **3c** e **3d** (tabela 3) utilizam anilina e *p*-anisidina como reagente (**2**).

Por apresentarem características menos nucleofílicas do que a benzilamina, a utilização de tolueno proporcionou uma temperatura mais alta em refluxo, o que pode ser responsável pela alta taxa de conversão com poucos produtos indesejados. Em ambos os solventes utilizados, a presença da peneira molecular foi fundamental deslocando o equilíbrio da reação, pois complementa a ação do tubo *Dean Stark*. O método 2 foi o melhor para a obtenção dos substratos **3** (tabela 3).

Tabela 3: Síntese das iminas **3** – método 2: refluxo com presença de peneira molecular.^a

Solvente	Substrato (3)	tempo (h)	% imina (3)	% cetona (1)	% amina (2)	% prods colaterais ^b
Benzeno	a	42	81,8	1,7	16,5	0
	b	24	71,2	3,4	25,4	0
	e	44	81,4	11,1	7,4	0
	f	17	98,4	0,0	1,6	0
Tolu- eno	c	25	78,5	6,2	15,3	0
	d	26	76,9	19,5	3,6	0

^a Refluxo em tubo *Dean Stark* de 1 mmol da cetona (**1**) e 1,5 mmol da amina (**2**) em tolueno ou benzeno seco, com 3g de peneira molecular 5Å pelo tempo indicado na tabela. Tratamento por filtração em celite, secagem com MgSO₄ e evaporação do solvente. Conversões por CG. ^b Exemplo de produto colateral no esquema 18.

Buscando a otimização da síntese de **3** foram feitos testes para a obtenção de **3a** e **3c** com microondas doméstico em suporte sólido alumina ou K-10 pelo método 3. Os testes variaram a proporção de suporte e reagentes **1** e **2**, o tempo de reação e a proporção entre cetona (**1**) e amina (**2**) utilizadas, buscando fixar a potência fornecida pelo microondas.

Para **3a** (tabela 4) a conversão foi melhor em K10 (entradas 1 a 16) do que em alumina (entradas 17 a 19). Houve consumo da benzilamina com a formação de produtos colaterais, conforme esquema 18 em vários casos. Isto pôde ser evitado com menores quantidades de suporte utilizada, como na entrada 15, sem a presença de produtos colaterais, em contraste com a entrada 14, com 89,3% de produtos colaterais. A combinação de baixa relação suporte / massa de reagentes com baixa potência (entrada 3) também gerou produtos colaterais. Em alta potência e pausa no tempo de reação (entrada 15) foi obtido o único resultado sem formação de produto colateral, ao contrário de utilizar as mesmas condições sem a pausa (entrada 16).

Tabela 4: Síntese da imina **3a** – método 3: Utilização de suporte sólido alumina ou K-10 em microondas doméstico. ^a

Suporte	Entr.	Potência (W)	m(g) suporte/ m (g) (3)	2:1 (mol)	tempo (min)	% imina (3)	% amina (2)	% cetona (1)	% prods colaterais ^b	
Alumina	7	104,6	0,5	1,2	7	40,6	13,0	41,3	5,1	
	12	139,5	0,4	1,0	5	30,0	3,0	48,9	18,1	
	6			1,6	5	35,1	0,0	25,8	39,1	
	10		0,5	1,0	2x2	60,7	5,0	31,1	3,2	
	11			1,1	3	50,0	9,8	38,5	1,7	
	5			1,4	5	63,9	0,0	12,0	24,1	
	9			1,5	5	60,0	15,2	14,8	10,0	
	13		0,6	1,0	2,5x2	44,2	6,0	24,3	25,5	
	8			1,7	7	33,0	29,5	16,8	20,7	
	2		0,8	1,0	3+2	61,8	6,2	25,8	6,2	
	4			1,1	5	63,8	3,0	18,8	14,4	
	14			1,5	3x2	38,0	28,0	6,9	27,1	
	1		1,5	3,1	3	36,0	0,0	7,0	57,0	
	3		209,2	1,0	1,4	5	0,0	8,0	2,7	89,3
	16		627,6	0,4	1,0	5x2	43,3	9,0	47,7	0,0
15	1,2	10			30,0	8,6	42,3	19,1		
K-10	18	139,47	0,2	1,0	7	44,9	12,7	36,9	5,6	
	17		0,4	1,5	5	45,0	31,1	20,2	3,7	
	19		0,6	1,6	7	43,1	34,1	21,6	1,2	

^a Mistura de cetona (1), amina (2) e suporte sólido, variando proporção, tempo e potência, conforme indicado na tabela. ^b Exemplo de produto colateral no esquema 18.

Para a imina **3c** (tabela 5) a melhor condição foi a entrada 8, onde foi utilizada a maior potência. Uma informação importante é que todas condições mostram baixa proporção de produtos indesejados. Isso era esperado, já que a amina **2** utilizada é anilina, que é menos reativa do que a benzilamina. Porém, a formação de **3c** ocorreu com baixa taxa de conversão, com no máximo 18,1% (entrada 8).

Os testes com o método 3 foram suspensos porque não apresentou bons resultados em grande escala com **3a** e apresentou baixa taxa de conversão com **3c**. Optamos pelo método 2 para a síntese das iminas **3**.

Tabela 5: Síntese da imina **3c** – método 3: Suporte sólido K-10 em microondas doméstico.

Entr.	Potência (W)	m(g) suporte/ m (g) (3)	2:1 (mol)	tempo (min)	% imina (3)	% amina (2)	% cetona (1)	% prods colaterais
5	139,5	0,4	1,0	3x2	1,6	38,3	60,1	0,0
6			1,0	4x4	1,2	38,0	60,8	0,0
4			1,2	10	0,0	41,5	58,4	0,1
7			1,3	2x5	14,7	35,8	49,4	0,0
3			1,6	7	13,8	68,7	17,5	0,0
2		0,5	1,4	5	10,0	45,6	42,6	1,8
1			1,5	3	13,0	48,0	38,0	1,0
8	627,6	0,4	1,0	2x5	18,1	24,1	57,8	0,0
9			1,2	2x8	14,2	39,0	46,8	0,0

^a Mistura de cetona (1), amina (2) e suporte sólido K-10, variando proporção, tempo e potência, conforme indicado na tabela.

A presença de isômeros geométricos foi detectada por RMN ¹H e ¹³C na imina **3e** (figura 2). Isto ocorreu apenas neste exemplar provavelmente devido à maior distância entre o Ph do R³ fenil e a ligação C=N se comparado às iminas **3a** a **3d**. Esta distância maior possibilita a formação do isômero Z (**3e'**) com estabilidade suficiente para que seja observado separadamente do isômero E (**3e**), na proporção 1:1,5. Provavelmente o isômero majoritário é o Z, que apresenta o sinal do CH₂ menos deslocado por estar mais distante do cone de desproteção do fenil (Ph) do R¹.

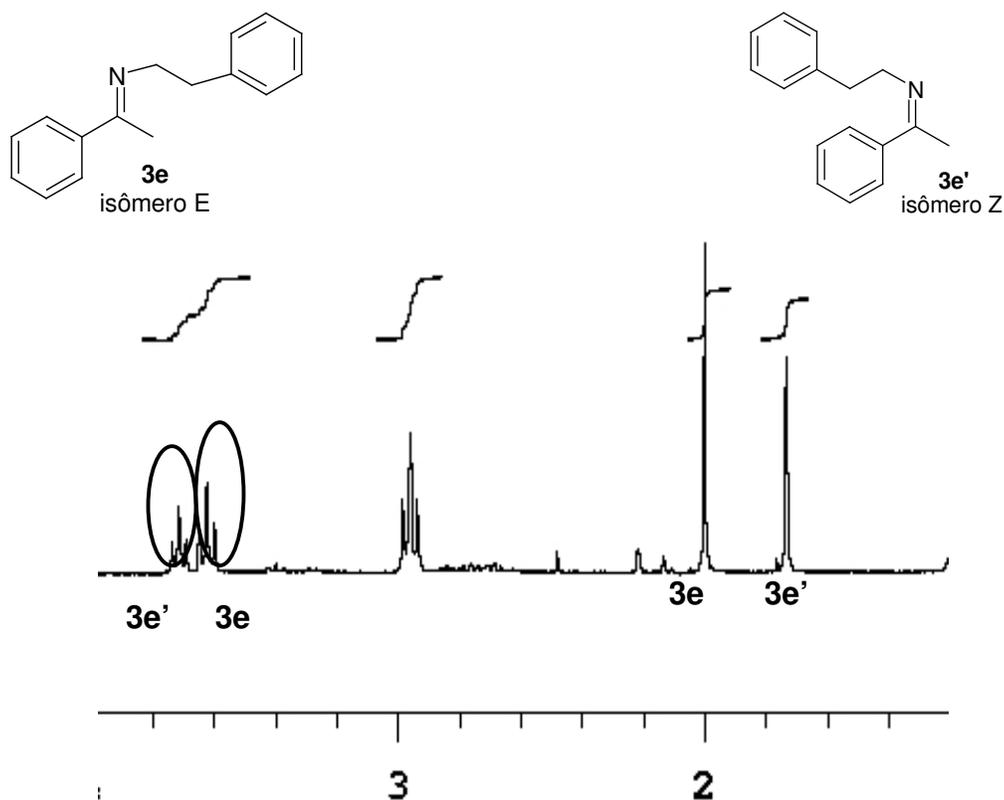


Figura 2: Isômeros geométricos de **3e** detectados por RMN ^1H .

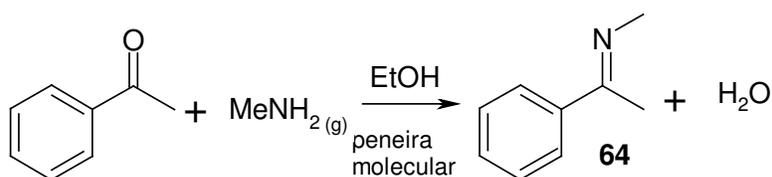
Síntese de **64** e **66**.

Os substratos **64** e **66** visam verificar mudanças na redução da ligação C=N quando utilizados R^3 não aromáticos e com tamanho menor do que os utilizados em **3**. Além disso, a força da ligação varia bastante com o átomo de O diretamente ligado ao N em **66**, deixando esta ligação muito menos reativa.

A síntese de **64** pelo método 4 foi feita a partir de acetofenona e cloridrato de metilamina em etanol, com 5g de peneira molecular (esquema 19). Após várias tentativas, a conversão de 100% foi obtida em CG após 10h de reação com 4 borbulhamentos de $\text{CH}_3\text{NH}_2(\text{g})$.²⁵ Esta é a imina de mais difícil obtenção, pois a

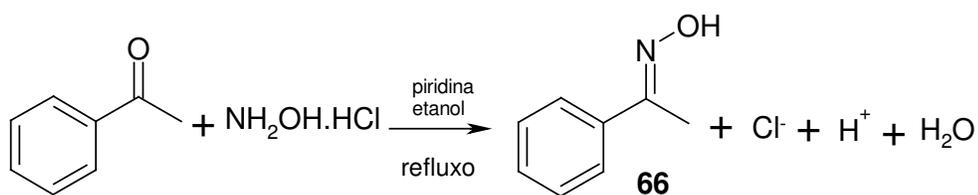
²⁵ Samec, J.S. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, *128*, 14293 (*sup.inform.*)

produção e captação da metilamina gasosa devem ser bastante eficientes para que a reação ocorra. A utilização de banho de gelo durante o borbulhamento aumenta a eficiência. Esta é a imina mais instável entre os análogos estudados, portanto, o composto de purificação mais difícil. Se a reação não for completa, resta acetofenona (**2a**), que exige destilação do produto final para sua retirada, facilitando a hidrólise do produto. O rendimento isolado foi de 100% após várias tentativas, quando ocorreu o consumo total da acetofenona.



Esquema 19: Síntese de **64**.

A síntese de **66**²⁶ utilizou acetofenona e cloridrato de hidroxilamina em refluxo com etanol e piridina (esquema 20). A conversão em CG foi 100% com 4 horas de reação na primeira tentativa. Rendimento do produto isolado de 96%.



Esquema 20: Síntese de **66**.

²⁶ Shriner, R.L.; Fuson, R.C.; Curtin, D.Y.; Morrill, T.C. *Identificação Sistemática de compostos orgânicos*. 6 ed. Ed.Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1983.

3.2. Redução de iminas

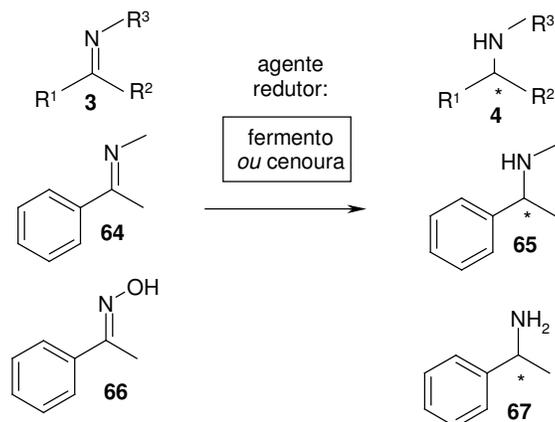
Para a obtenção das aminas quirais foram avaliadas variações de solvente, temperatura, tempo de reação e proporção redutor/substrato. Moléculas análogas com diferentes substituintes foram utilizadas, o que permite observar as preferências estruturais dos redutores envolvidos.

Uma grande dificuldade nas reações de redução de **3** foi o acompanhamento, pois a mesma se degrada em sílica, o que torna impossível o uso de CCD e dificulta a detecção do fim do material de partida. Todas as conversões apresentadas foram determinadas em CG.

3.2.1. Redução de iminas por biocatálise

A redução de iminas por fermento de pão foi reportada poucas vezes^{22,23} e as condições utilizadas no projeto são similares às destes relatos. Também foram utilizados métodos publicados para a redução das cetonas **1** correspondentes.^{22,27} Não há relatos da biorredução de iminas utilizando cenouras, mas vários com a redução das cetonas correspondentes de **3**.²¹ Para a investigação de mudanças no tamanho dos ligantes e na força da ligação C=N foram submetidos à reação também os substratos **64** e **66** (esquema 15).

²⁷ (a) Harris, M.I.C. *Tese de Doutorado*. Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1993. (b) Conceição, G.J.A.; Moran, P.J.S.; Rodrigues, J.A.R. *Tetrahedron Assym.* **2003**, *14*, 43.



Onde:

a : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = Bn

b : R¹ = ^tBu; R² = Me; R³ = Bn

c : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = Ph

d : R¹ = Ph ; R² = Me; R³ = p-CH₃O-Ph

e : R¹ = Ph; R² = Me; R³ = CH₂CH₂Ph

f : R¹ = p-NO₂-Ph; R² = Me; R³ = CH₂CH₂Ph

Esquema 21: Redução de C=N por biocatálise.

Foram testados cinco diferentes métodos com fermento de pão, variando solvente, temperatura, tempo de reação, massa de fermento e a presença do aditivo 18-C-6. O método 6^{22,27a} utiliza fermento imobilizado em alginato de cálcio e o método 7^{20,22,27a} fermento livre, em 5 dias de reação com ou sem 18-C-6. O método 8^{27b} imobiliza o substrato em *Amberlit*, buscando evitar sua hidrólise. O método 9²³ é considerado sem solvente, utilizando fermento umedecido, o que deveria diminuir as chances de hidrólise do substrato. A sacarose foi utilizada como aditivo apenas no método 10²⁷. A cenoura foi utilizada no método 11^{21a} cortada em fatias, com reação em temperatura ambiente por 40h, conforme método utilizado para cetonas. Todos os métodos foram testados também como aminação redutiva direta, utilizando a amina e a cetona (**1** e **2**) correspondentes às iminas (**3**).

Para os métodos 6 a 10 com fermento de pão e 11 com cenoura, os resultados foram todos semelhantes: não foram obtidos **4**, **65** e **67**. Restaram as cetonas e aminas (**1** e **2**) formadoras de **3** e **64** e produtos colaterais diversos, e o mesmo foi observado

em aminações redutivas diretas em todos os métodos. Isso pode ter sido causado por enzimas do fermento que hidrolisaram **3**. Mesmo com a imobilização do substrato em *Amberlit* e do fermento em alginato de cálcio, e ainda com a presença de 18-C-6, não foi evitada a hidrólise de **3** e **64**, e a redução não foi obtida. A oxima **66** não foi reduzida, provavelmente devido a baixa força de redução do fermento e da cenoura.

As cetonas correspondentes às iminas só foram reduzidas com, pelo menos, 35g de fermento por mmol de substrato, no método 7c. Porém esta grande quantidade pode ter facilitado ainda mais a atividade de hidrolases sobre **3**. As proporções de cetona e amina (**1** e **2**) encontradas são muito diferentes, com uma concentração de amina bem menor para todos os testes, tanto para os testes em hexano, THF ou água, utilizando **3** ou aaminação redutiva direta. Uma explicação é o consumo da amina com a formação de produtos colaterais, como a acetamida (**71**), que foi detectada por CG/EM (esquema 22). A esta reação foi constatada por estudos anteriores do grupo, em testes submetendo a benzilamina (**2a**) ao fermento de pão.



Esquema 22: Acetilação da benzilamina em presença de fermento de pão.

O método 12 visa verificar se há consumo dos produtos desejados **4a**, **4f** e também **65** pelo fermento, algumas amostras foram submetidas a um teste de resistência na presença de fermento por 5 dias. Concluiu-se que, se formadas, estas aminas não são totalmente consumidas pelo fermento durante a biocatálise (tabela 6). Porém, podem ser formadas em pouca quantidade, restando uma concentração abaixo do limite de detecção do CG.

Tabela 6: Método 12 ^a - Resistência das aminas **4a**, **4f** e **65** em fermento.

substrato	m fermento(g)	Volume THF (mL)	n amina	4 ou 65 recuperado (%)
4a	2,5	10	1 mmol	71,9
4f				40,5
65				47,9

^a 4 mmol da amina foram misturados a uma suspensão de 2,5g de fermento de pão em 10mL de THF e agitados por 5 dias em temperatura ambiente.

Uma outra causa possível para os resultados negativos pode ser, além da falta de afinidade entre o substrato e as redutases do fermento, a insolubilidade dos substratos em água. Nos procedimentos realizados, o substrato foi diluído em um mínimo de álcool etílico antes de sua introdução no sistema. Porém, como a solubilidade é muito baixa tanto em água quanto em hexano, ao adicionar a solução de **3** o meio ficou turvo. A solubilidade em THF é boa, mas a presença de hidrolases ainda prejudica a redução das iminas.

A imina **64** comportou-se da mesma maneira que todos os substratos **3**, com hidrólise e não formação do produto desejado **65**. Para **64**, que tem tamanho reduzido, pode ser indício de que o tamanho do ligante no nitrogênio não favorece a atividade de redutases sobre ligação C=N desta imina. Porém, a imina **64** é altamente instável e pode se degradar antes mesmo do contato com estas enzimas.

3.2.2. Redução de iminas com NaBH₄

As reações com boroidreto de sódio priorizaram condições amenas e foram feitas em solvente seco, com e sem a presença de reagentes quirais. Foram testados como solventes o ácido acético,²⁸ THF^{9j,15,16}, e acetonitrila. Também foram feitas reduções sem solvente.⁵ As conversões foram determinadas por CG. A purificação das

²⁸ Machado, M.A.; Harris, M.I.C.; Braga, A.C.H.J. *Braz.Chem.Soc.* **2006**, *17*, 1440.

aminas foi feita por destilação em pressão 1mmHg e temperatura ambiente porque a cromatografia em coluna favorece a decomposição de **4**. Foram utilizados 4 diferentes métodos na redução química de **3**.

3.2.2.1. Redução química de **3** para obtenção de **4** racêmica

Os métodos 13 e 14 têm como objetivo apenas a obtenção dos padrões racêmicos de **4**. No método 13^{9j,15,16} é utilizado THF como solvente e após vários testes, a proporção 1:4 entre **3** e NaBH₄ apresentou os melhores resultados, com menor presença de produtos colaterais (tabela 7).

Tabela 7: Resultados da redução da imina **3** com NaBH₄ sem reagentes quirais- métodos 13 e 14.

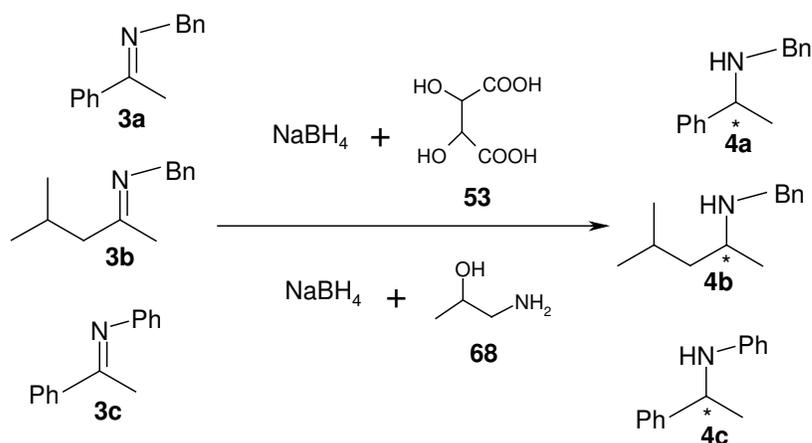
	Condições	substrato	% amina (4)	% imina (3)	% reagentes da imina (3) ^c	%prods. colaterais ^d
Método 13 9j,15,16	THF Sem reagente quiral ^a	3a	100,0			
		3b	99,2			0,8
		3c	44,0	56,0		
		3d	100,0			
		3e	95,0		5,0	
		3f	100,0			
Método 14 4	Sem solvente Sem reagente quiral ^b	3a	90,9			9,1
		3b	37,5			62,5

^a Agitação em temperatura ambiente de 1 mmol do substrato (**3**) com 6 mmol do NaBH₄ em THF seco por 24h. ^b Mistura manual do NaBH₄, substrato (**3**) e ácido bórico em almofariz por 40 minutos. ^c Produtos da hidrólise de **3** (cetona **1** e amina **2**). ^d Exemplo de produto colateral: cetona (**1**) reduzida.

O método 14 foi feito em fase sólida, triturando manualmente em um almofariz NaBH_4 , ácido bórico e **3** em proporção 1:1:1. Apresentou conversão mais baixa e não é conveniente para este objetivo por exigir muito tempo de atenção integral, tomando aproximadamente 40 minutos só para a reação.

3.2.2.2. Reduções de **3** na presença de reagentes quirais

Buscando obter moléculas de **4** não racêmicas foram utilizados os métodos 15 a 20, com variações de temperatura, solvente e reagente quiral (esquema 23). Para ambos, a mistura do NaBH_4 com o reagente quiral foi feita manualmente em um almofariz por 10 minutos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Os métodos 15 e 16 utilizam ácido acético como solvente, e os métodos 17 a 20 utilizam solventes orgânicos THF ou acetonitrila.



Esquema 23: Reduções de **3** com NaBH_4 e reagentes quirais.

Nos métodos 15 e 16 com ácido acético (tabela 8), exceto para **3a**, a formação de produtos colaterais foi maior na reação com **L-53**. Buscando verificar mudanças no comportamento da reação, foram utilizados solventes orgânicos nos métodos 17 a 20.

O método 17 utiliza acetonitrila e foram obtidos bons resultados apenas com **3a** (tabela 8). A imina **3b** reagiu com muito mais facilidade em THF no método 18. Para comparar a reatividade em temperatura mais baixa, foram feitos testes também a -78°C no método 19, onde **3b** teve uma conversão menor.

Tabela 8: Resultados da redução de **3** em presença de reagentes quirais.

Método	Condições ^a	substrato	% amina (4)	% imina (3)	% reag. da imina (3) ^b	%prods. colats. ^c
15	R-68 Ácido acético 3h	3a	66,0		27,9	6,1
		3b	100,0			
		3c	85,4	5,7		8,9
16	L-53 Ácido acético 3h	3a	75,9		21,1	3,0
		3b	51,2		28,8	19,9
		3c	48,2	13,2		38,6
17	R-68 Acetonitrila Temp.amb., 24h	3a	47,7	41,0	8,2	3,1
		3b	9,4		5,7	84,8
		3c	9,5	90,5		
18	R-68 THF Temp.amb., 24h	3a	28,9	34,0		37,1
		3b	100,0			
		3c	8,4	19,7		71,8
	S-68 , THF Temp.amb., 24h	3b	100,0			
19	R-68 THF, -78°C , 24h	3a	79,7			20,3
		3b	67,4			32,6
20	Com peneira R-68 , THF Temp.amb.24 h	3a-virtual	2,3		97,8	
		3b-virtual	27,4		70,0	2,6
		3c-virtual		1,0	99,0	

^a Mistura prévia manual do NaBH_4 com redutor **53** ou **68** por 10 minutos em almofariz sob atmosfera de $\text{N}_2(\text{g})$. ^b Produtos da hidrólise de **3** (cetona **1** e amina **2**). ^c Exemplo de produto colateral: cetona (**1**) reduzida.

No método 20 de aminação reductiva direta para **4b**, indicada como substrato “virtual” (tabela 8), houve a conversão de apenas 27,4%, mas na reação para **4a** e **4c** os reagentes permaneceram praticamente intactos. Nem mesmo houve a formação de **4c**, indicando que a ligação C=N de **3c** é mais difícil de ser formada e reduzida.

A primeira análise de e.e. para a redução de **3b**, feita a partir das aminas **4b**, indicou até 99% nos métodos 15 a 18 (tabela 9). Os melhores resultados foram obtidos com **L-53** e **R-68**. O aminoálcool **R-68** mostrou-se bastante versátil, apresentando e.e. >99% tanto em ácido acético (método 15) quanto em THF (métodos 18 e 19).

Se analisados os produtos do método 16, nota-se que o **S-68** proporciona um e.e. menor, porém, sem alterar o enantiômero preferencial (figura 3). Espera-se uma indução assimétrica de acordo com o mecanismo proposto, pois, os cromatogramas mostram o enantiômero preferencial sempre na com um tempo de retenção menor.

Estes resultados conduzem à conclusão de que a mistura NaBH₄ com os reagentes quirais está induzindo assimetricamente a redução da imina **3b**, onde o método 15, que utiliza **L-53** em ácido acético e os métodos 18 e 19, que utilizam **R-68** alcançaram 99% e.e. A amina **4c** proporcionou boa separação na cromatografia quiral, mas foi gerada com baixíssimos e.e.

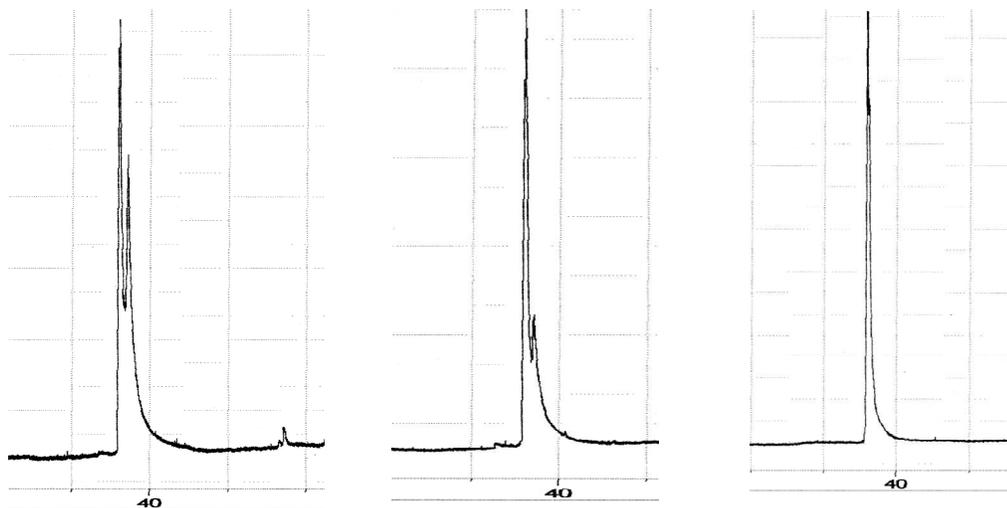


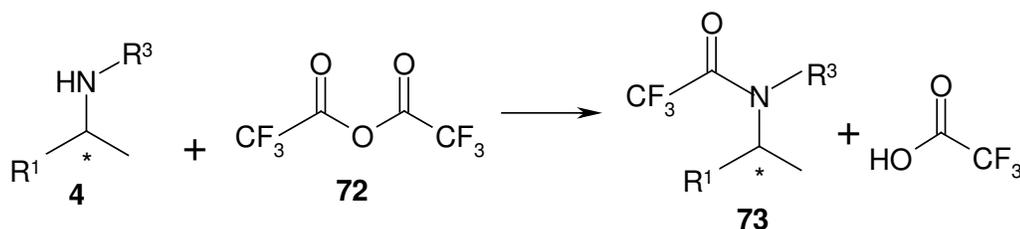
Figura 3: Cromatograma quiral de **4b** obtida pelo método 16 (29, 71 e 99 % e.e., respectivamente).

Tabela 9: Redução de **3** para obtenção de **4** não-racêmica – análise óptica por cromatografia quiral de **4b** e **4c**.

Método	Redutor	Condições ^a	Substrato	e.e. % ^b
15	NaBH ₄ ácido L-tartárico	L-53 Ácido acético 18-23°C, 3h	3b	>99
			3c	3,9
16	NaBH ₄ 1-amino- <i>R</i> -2-propanol	R-68 Ácido acético 18-23°C,3h	3b	71
			3c	1,5
18	NaBH ₄ 1-amino- <i>R</i> -2-propanol	R-68 , THF Temp.ambiente 24h	3b	>99
			3c	0,2
19	NaBH ₄ 1-amino- <i>R</i> -2-propanol	R-68 , THF, -78°C, 24h	3b	>99
20	NaBH ₄ 1-amino- <i>S</i> -2-propanol	S-68 , THF Temp.ambiente 24h	3b- “virtual”	0,5

^a Mistura prévia manual do NaBH₄ com redutor **53** ou **68** por 10 minutos em almofariz sob atmosfera de N_{2(g)}. ^b obtido pela cromatografia quiral de **4** em CG/DIC com coluna β-ciclodextrina.

A cromatografia da amina **4b** apresentou sobreposição de picos (figura 3) e **4a** nem apresentou separação, por isso não consta na tabela 9. Buscando maior precisão, utilizamos os derivados não diastereoisoméricos trifluoroacetamidas **73a** e **73b** obtidas pela reação da amina **4** com anidrido trifluoroacético (**72**) (esquema 24). Eles proporcionaram boa separação, mas os e.e. encontrados foram muito diferentes dos anteriores obtidos para **4b**.



Esquema 24: Formação da trifluoroacetamida (**73**).

Quando analisado o derivado trifluoroacetamida **73**, o e.e. obtido tanto com **53** quanto com **68** é quase nulo para todos os substratos **3** testados, indicando que não há uma seletividade na redução (tabela 10).

Tabela 10: Comparação entre a análise óptica em CG quiral de **4a** e **4b** e suas trifluoroacetamidas **73a** e **73b**.

Método de redução da imina 3	Substrato	Reagente quiral utilizado	e.e. por análise da amina 4 (%) ^a	e.e. por análise da trifluoroacetamida 73 (%) ^b
15	3a	L-53	-	2,4
	3b		>99	0,2
16	3a	R-68	-	3,0
	3b		71	0,2
	3b	S-68	29	1,6
18	3a	R-68	-	0,6
	3b		>99	0,1
19	3b	R-68	>99	0

^a obtido pela cromatografia quiral de **4b** em CG/DIC com coluna β -ciclodextrina β -DM. Os resultados de **4a** não foram expressos porque não houve separação entre os picos dos enantiômeros. ^b obtido pela cromatografia quiral de **73a** e **73b** em CG/DIC com coluna β -ciclodextrina. Preparação de **73**: 50 μ g de **4** foram dissolvidos em 0,5 mL de benzeno, onde foram adicionados 0,1 mL de TEA 0,05mol.L⁻¹ e 10 μ L de **72**. A mistura é aquecida por uma hora a 50°C. Depois de retornar à temperatura ambiente, são adicionados 1 mL de NH₄OH 5% em água e a mistura é agitada por 5 minutos. Apenas a camada superior é injetada em CG.

Buscando melhores resultados, foram feitos testes com *R*-prolinol (**R-21**), um aminoálcool maior, mais impedido, e de cadeia mais rígida, o que deve aumentar as chances de obtenção de um e.e. Além disso, o teste foi inspirado no trabalho de Corey e colaboradores,¹³ que desenvolveram o CBS (**R-29**) (figura 4), um catalisador quiral derivado de **R-21** altamente eficiente para a redução de cetonas e que também é utilizado para iminas.^{1a,b} Se houver complexação entre **R-21** e o NaBH₄, é esperada uma molécula semelhante à **29**.

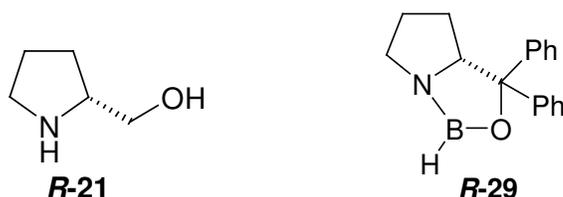


Figura 4: Prolinol (**R-21**) e CBS (**R-29**).

Foram reduzidas **3a** e **3b** no método 4, utilizando **R-21** ao invés de **R** ou **S-68** em THF e temperatura ambiente. Apesar da nova estratégia não houve e.e. quando analisados os produtos **4b** derivatizados na forma de trifluoroacetamida (**73**). Este conjunto de dados mostra que o método de mistura manual do NaBH₄ com os aminoálcoois quirais não gera indução assimétrica na redução de **3a** e **3b**.

A última tentativa de assimetria nas reduções foi a utilização da β-ciclodextrina (**74**) (figura 5) no método 21, com THF em temperatura ambiente por 24h, em presença de **R-21**. Ciclodextrinas são oligossacarídeos que possuem cavidades hidrofóbicas em sua estrutura. Elas mimetizam enzimas devido a esta característica, pois formam complexos não covalentes agindo como catalisadores. A redução estereosseletiva de cetonas com NaBH₄ tem sido estudada na presença de ciclodextrinas, pois também devido à cavidade hidrofóbica, pode haver uma indução assimétrica na redução com um encapsulamento preferencial do substrato pró-quiral.²⁹

Os testes seguiram o mesmo procedimento, com mistura manual do NaBH₄ e do **R-21** em um almofariz. A única diferença com relação aos métodos 18, 19 e 20 é a

mistura prévia do substrato com a solução de **74**, esperando um aumento na indução assimétrica, já que uma das faces estaria mais disponível para o ataque do hidreto.^{29a}

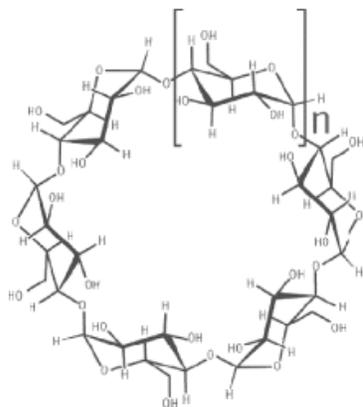
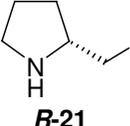


Figura 5: Ciclodextrina (**74**).^{29b}

Mesmo com a presença de **74** não foi encontrado bom e.e. (tabela 10). No teste em presença de **R-21** (entrada 1) houve uma pequena indução, mas não significativa para que o método seja otimizado. O teste da entrada 2 foi feito para verificar se a ciclodextrina proporcionaria indução sem a presença de **R-21**, mas isso não ocorreu, tendo sido gerada **4b** sem excesso enantiomérico.

Tabela 10: Testes de redução de **3a** com *R*-prolinol (**R-21**) e β -ciclodextrina (**74**).

	Entr.	Redutor	Condições	Produto	% 4	e.e. ^a
Método 21	1	NaBH ₄ +  + 74	THF Temp. ambiente 24h	4a	100	5,6
	2	NaBH ₄ + 74			100	0,0

^a obtido pela cromatografia quiral de **73b** em CG/DIC com coluna β -ciclodextrina.

²⁹ (a) Weiihua T.; Jian T.; Siu-Ciitoon N.G.; Iitardi S. C.; *J. Incl. Phen. Macroc. Chem.*, **2006**, 287. (b)

3.3. Análise do excesso enantiomérico

A determinação do e.e. é crucial no estudo de reações assimétricas. É difícil, pois exceto a rotação óptica, que não é uma medida precisa, todas as outras medidas envolvem interações diastereoisoméricas em ambiente não racêmico.³⁰

Neste trabalho foram testados diversos métodos de análise, buscando precisão na medida e boa resolução dos enantiômeros.

3.3.1. Análise por RMN

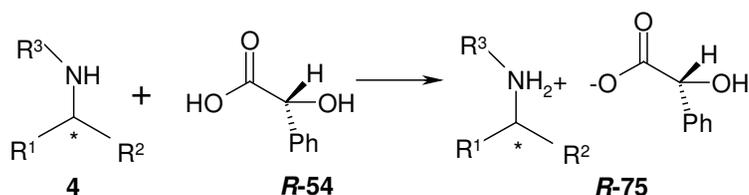
A análise das aminas **4** em estudo é feita de várias maneiras na literatura. Um método bastante utilizado é a análise de RMN,^{9a-c} que também auxilia na determinação da configuração absoluta. Estes métodos dependem da utilização de reagentes quirais com configuração conhecida, formando um composto diastereoisomérico, ou seja, com propriedades químicas diferentes. Através do $\Delta\delta_{\text{ppm}}$ provocado, a diferença de intensidade entre os sinais dos dois diastereoisômeros fornece a proporção entre os dois.³⁰

3.3.1.1. Utilização de ácido mandélico (54):

O ácido α -hidroxi-benzoacético, conhecido como ácido mandélico (**54**), é utilizado na determinação do e.e. de **4a**^{9a-c} formando o sal (**75**) apenas com a mistura dos dois reagentes no próprio tubo de RMN (esquema 25).

<http://www.gerbras.com.br/images/estrutura-azelon.gif> acessado em 17/11/2008.

³⁰ (a) Souter, R.W. *Chromatographic Separations of Stereoisomers* Glasgow, London: Blackie, 1989; (b) Collins, C.H.; Braga, G.L.; Bonato, P.S. *Fundamentos de Cromatografia*. Editora da Unicamp: Campinas-SP, 2006.; (c) Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry – part A*. 4th. Ed. Kluwer Academic/Plenium Publishers: New York, 2000.



Esquema 25: Determinação do e.e. de **4a** com ácido mandélico (**54**).

O método A consiste na mistura da amina **4a** e do ácido mandélico (**R-54**) próprio tubo de RMN proporção 1:2. Houve um pequeno deslocamento do sinal da metila, sem proporcionar resolução. A fim de detectar nitidamente a presença dos dois enantiômeros, o método B³¹ foi testado utilizando esta mistura em refluxo em metanol. Esta mudança melhorou a resolução do espectro, fornecendo um $\Delta\delta_{\text{ppm}}$ maior, mas como o sinal da metila é um dubleto, mesmo assim não foi possível integrar os dois sinais (figura 6).

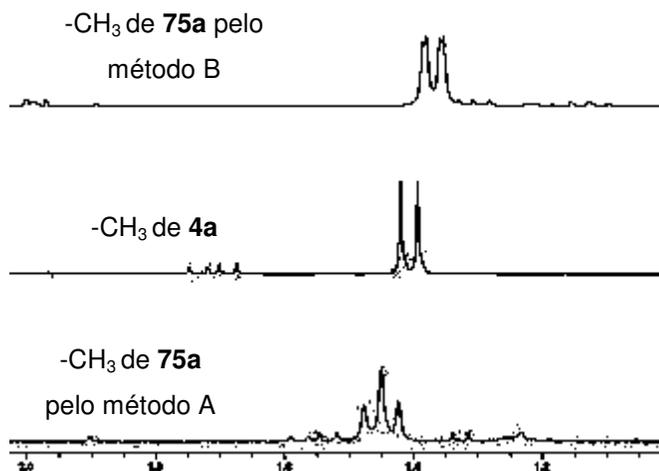
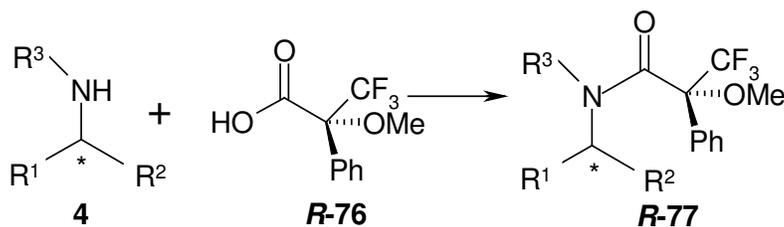


Figura 6: Resultados da análise de e.e. por RMN com ácido mandélico (**R-53**).

³¹ Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Kinbara, K.; Saigo, K.; Murakami, H.; Nohira, H. *Chem. Soc. Japan* **1993**, *66*, 3414.

3.3.1.2. Utilização de ácido de Mosher (76)

O ácido α -metoxi- α -trifluorometilacético (MTPA), ou ácido de Mosher (**76**), é um derivado do ácido mandélico muito utilizado para a formação de amidas diastereoisoméricas (**77**) (esquema 26). Além da análise de ^1H , proporciona a determinação por RMN ^{19}F , que fornece um espectro menos congestionado. Como é um método absoluto, não depende da medida de $[\alpha]_{\text{D}}$.³²



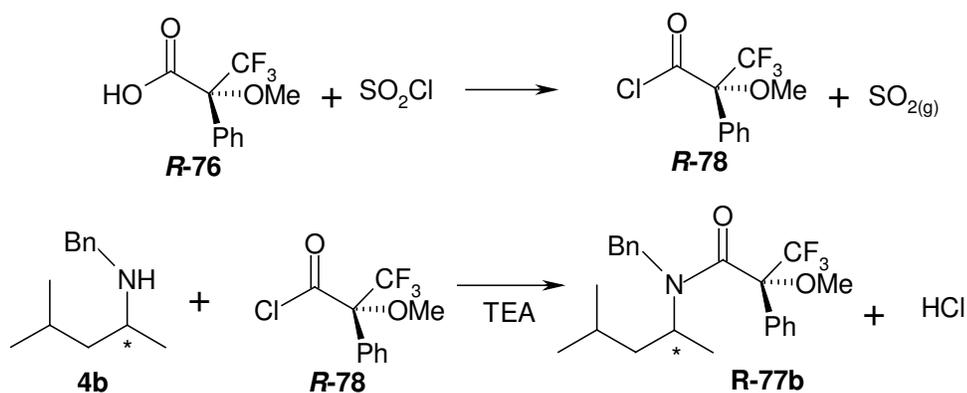
Esquema 26: Determinação do e.e. de **4** com ácido de Mosher (**R-76**).

A formação de amidas de Mosher secundárias não é tão reportada quanto para ésteres e aminas primárias, mas Hoye e Renner fizeram um estudo detalhado para aminas secundárias cíclicas. O grupo conseguiu grandes valores de $\Delta\delta_{\text{ppm}}$, o que dá mais segurança ao método.³³

A amina **4b** foi testada primeiro. Pelo método sem trietilamina (TEA) e utilizando **76** (método C)³⁵ acredita-se não ter formado a amida **77b**, já que não foi localizada por CG/EM e RMN mesmo depois de purificação por coluna. Buscando um procedimento para aminas secundárias, que são menos reativas do que as primárias, a presença de base no meio e a utilização do cloreto de **76** (**78**) no método D³³ (esquema 27) forneceu **77b** depois de 40 horas de reação, que foi detectada por CG.

³² Dale, J.A.; Dull, D.L; Mosher, H.S. *J.Org.Chem.* **1969**, *34*, 2543.

³³ Hoye, T.R.; Renner, M.K. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 2056.



Esquema 27: Formação da amida de Mosher (**77b**) através do MTPA-Cl (**78**).

É conhecido que amidas de Mosher apresentam vários rotâmeros, devido a rotação da carbonila.³³ No caso de **77b** existem ainda mais possibilidades, pois **4b** é uma molécula acíclica, com várias ligações passíveis de rotação e diversos possíveis confôrmeros.

O e.e. não foi determinado porque o espectro de RMN ^1H ficou altamente congestionado (figura 7) devido a presença de rotâmetros da amida **67b**,³³ inclusive o RMN de ^{19}F (figura 8). Mesmo com aumento e diminuição de temperatura (-20 e 50°C) não foi possível identificar os sinais dos diastereoisômeros formados e integrá-los com precisão. A amida **67b** foi submetida a CG e CLAE com coluna não quiral sem dar indícios de separação.

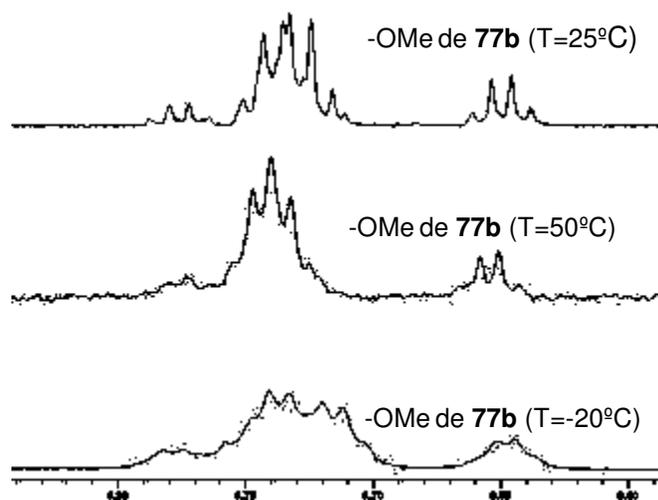


Figura 7: RMN ^1H de **77b** com variação de temperatura.

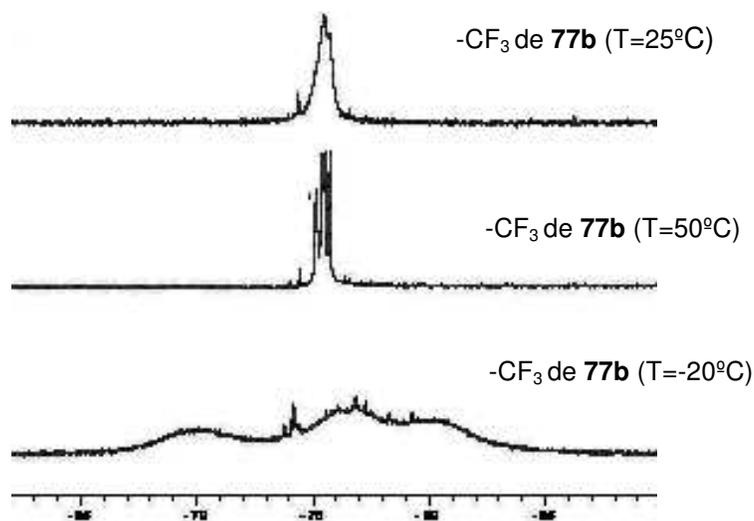


Figura 8: RMN ^{19}F de **77b** com variação de temperatura.

Além da falta de resolução nos espectros de RMN e nos cromatogramas quirais há outros problemas para a utilização deste método. A reação levou 3 dias para ocorrer com baixíssima conversão, menor que 10%. A formação de um produto colateral a partir do reagente **4b** prejudica a precisão da medida, pois pode mudar a proporção de diastereoisômeros formados. Além disso, a necessidade de purificação por coluna dos diastereoisômeros pode também enriquecer um dos pares diastereoisoméricos e gerar falsos resultados.³⁰

3.3.2. Análise por cromatografia

Outra opção para a determinação do e.e. é a cromatografia com coluna quiral, que é muito utilizada tanto em CG quanto em CLAE (cromatógrafo líquido de alta eficiência). A fase estacionária (FE) deve ser quiral e interagir de maneira seletiva com os enantiômeros do analito. Existem diversas FEs quirais com diferentes tipos de interação, específicas para determinados compostos. Quando não há coluna quiral

disponível capaz de separar os enantiômeros, é possível fazê-lo pela derivatização do analito, formando um diastereoisômero a ser analisado em coluna não quiral.³⁰

CG quiral é muito mais rápida, sensível, conta com o alto poder de resolução das colunas capilares e a amostra pode ser analisada na presença de impurezas. A derivatização não quiral pode inserir novos grupos para aumentar a volatilidade ou diminuir a polaridade do analito, mudando sua interação com a FE quiral.³⁰

3.3.2.1. Cromatografia quiral de **4**

A cromatografia quiral de **4** foi testada sem sucesso. Em CG foi utilizada coluna quiral de Ciclodextrina (isotermas e diferentes rampas de aquecimento e fluxos de gás). Em CLAE, a coluna Chiralcel OJ-H em diferentes combinações de hexano/isopropanol e hexano/etanol, com e sem a presença de dietilamina (DEA), e nenhum método ofereceu precisão para integrar os picos dos enantiômeros.

Com CG apenas **4c** foi separada com bom fator de separação. Houve indicação de bons e.e. para **4b**, mas sem resolução suficiente para integrar os picos dos enantiômeros com exatidão. Os picos de **4a** não separaram. Como não haviam outras colunas disponíveis para teste, buscou-se modificações não quirais em **4** para mudar sua interação com as colunas já utilizadas e alcançar a separação dos enantiômeros.

3.3.2.2. Derivado de **4** não diastereoisomérico (**63**)

Foram testados dois métodos:

No método E a síntese de **73a** e **73b** é feita pela agitação³⁴ da amina **4** e do anidrido trifluoroacético (**72**) em diclorometano à temperatura ambiente (esquema 24). Exigiu muitas horas de reação para a conversão total de **4a** e **4b**, 24 e 56h, respectivamente. Porém, possibilitou finalmente a separação dos enantiômeros com

³⁴ Baird, M.S.; Huber, F.A.M.; Tverezovsky, V.V.; Bolesov, I.G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1593.

bom fator de resolução (figura 9). As trifluoroacetamidas **73** foram analisadas em CG com coluna β -DM para análise do e.e.

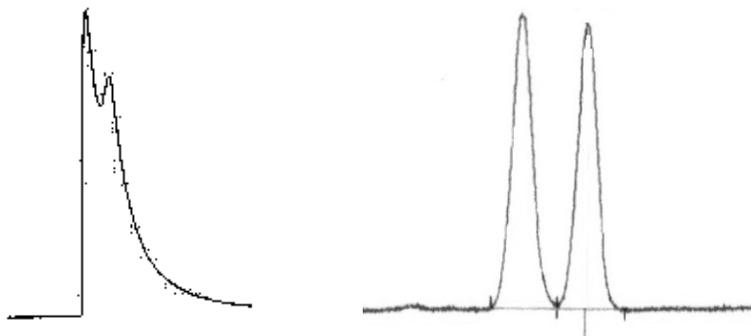


Figura 9: Cromatografia quiral de **4b** e **73b**, respectivamente.

Buscando otimizar a obtenção de **73**, no método F a amina **4** é dissolvida em benzeno, e são adicionados solução de TEA e **72**. A mistura é agitada em aquecimento para acelerar a reação.³⁵ Este método foi escolhido para derivatizar todas as amostras necessárias porque é muito mais prático: a reação e o tratamento são feitos no próprio frasco de injeção, evitando perda de amostra e tornando o trabalho mais rápido. O tempo de reação foi de apenas 1h, com total consumo do material de partida.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostraram a presença de confômeros da amida **73a** e **73b** (figura 10). Apenas a amida **73a** apresentou espectros de RMN possíveis de serem analisados. Apresentou claramente picos duplicados para algumas porções da molécula, como os correspondentes ao CH_3 e ao CH . O sinal do CH_2 , entre 4 e 5 ppm, aparece com integração correspondente aos outros sinais. O confômero majoritário é **73a** porque possui o sinal do CH_3 mais desprotegido por estar no cone de desproteção do anel aromático do benzil. Além disso, esta conformação gera menor tensão estereoeletrônica entre o benzil e o fenil do que na conformação **73a'**. A proporção entre os confômeros é de 1:2.

³⁵ www.sigmaaldrich.com, acessado em 10/05/2008.

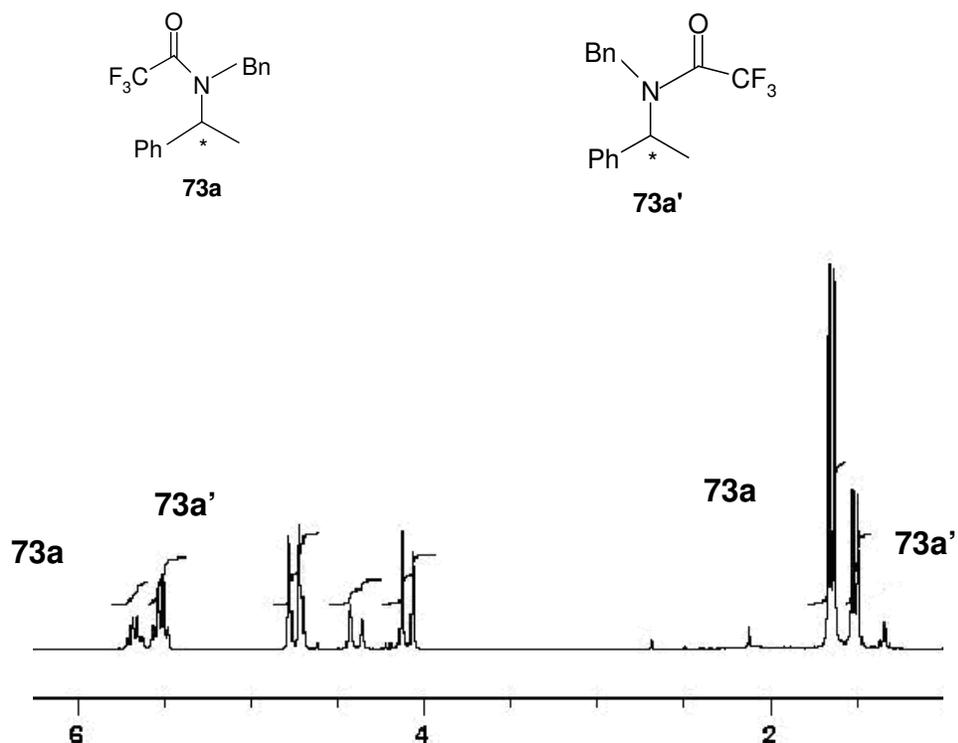


Figura 10: Presença de confôrmeros da trifluoroacetamida **73a** no espectro de RMN ¹H.

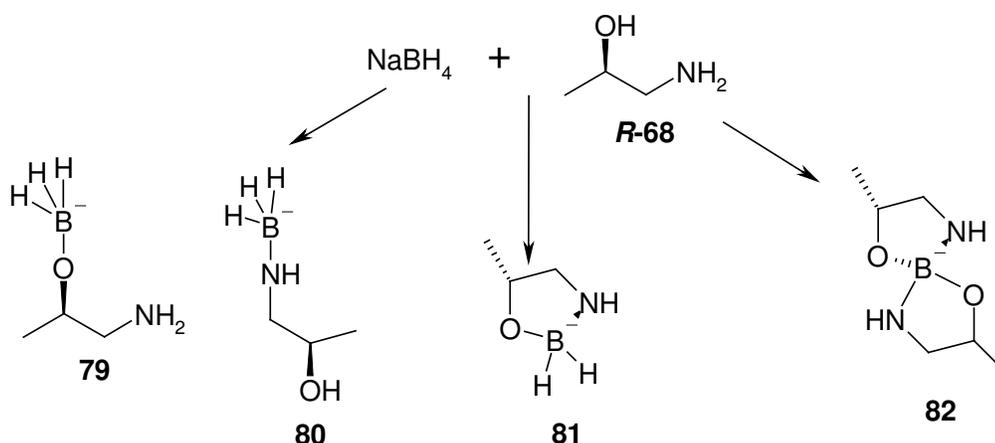
A trifluoroacetamida **73b** tem mais possibilidades de conformação, assim como ocorre com **77b** (esquema 28). Por isso os espectros de RMN de **73b** não apresentaram boa resolução porque mostra um equilíbrio entre os diversos possíveis confôrmeros da molécula. As trifluoroacetamidas **73a** e **73b** também foram identificadas por CG/EM.

3.4. Análise do agente redutor

Para as reações realizadas com NaBH₄ e aminoálcool (**21** ou **68**) estudadas no projeto, no momento da mistura há uma abundante liberação de gás, indicando a

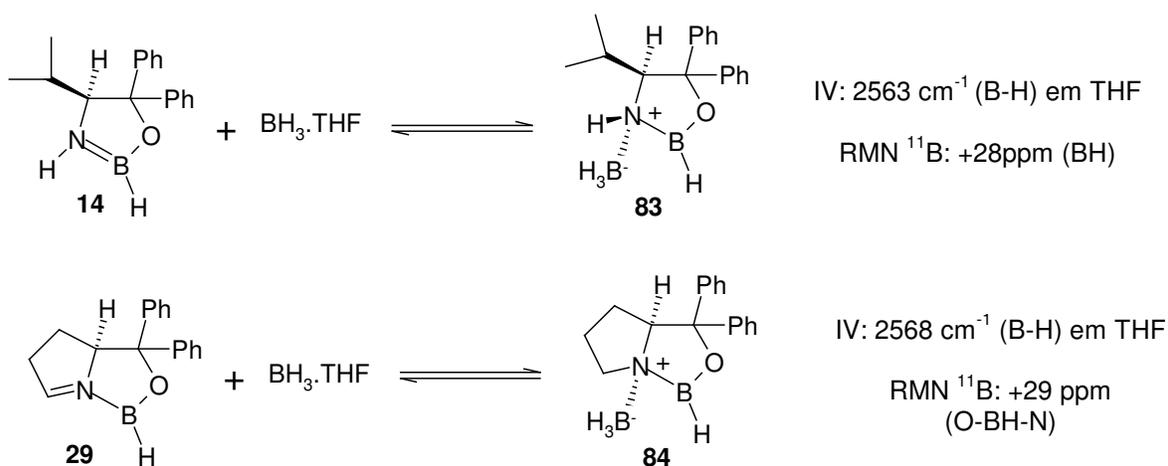
formação de outro produto de boro e $H_{2(g)}$, possivelmente um boroidreto modificado (**79**, **80** ou **81**) (esquema 29).

Esta parte do trabalho verifica se houve a formação de um boroidreto quiralmente modificado como **79** a **82**, para auxiliar na proposta de um mecanismo da redução de **3** nos métodos que utilizam o aminoálcool **68**. Também tem por objetivo caracterizar este composto, contribuindo com o estudo de boranas quirais, já que não há na literatura trabalhos onde uma mistura de aminoálcool com $NaBH_4$ resulte em um boroidreto quiral com sua estrutura completamente elucidada. Além disso, se formado um boroidreto quiral, espera-se uma indução assimétrica na redução das iminas **3**.



Esquema 29: Possível formação de boroidretos modificados a partir de **68**.

Corey e colaboradores¹³ caracterizaram o reagente de Itsuno (**14**) e a borana CBS (**29**) por espectrofotometria de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) em suas formas redutoras **83** e **84** respectivamente: as boranas **14** e **29** necessitam de BH_3 para que haja a transferência assimétrica de H^- . O grupo encontrou valores bem característicos para as boranas (esquema 30).



Esquema 30: Caracterização de **83** e **84** feita por Corey e colaboradores.

3.4.1. Reação entre **68** e NaBH_4

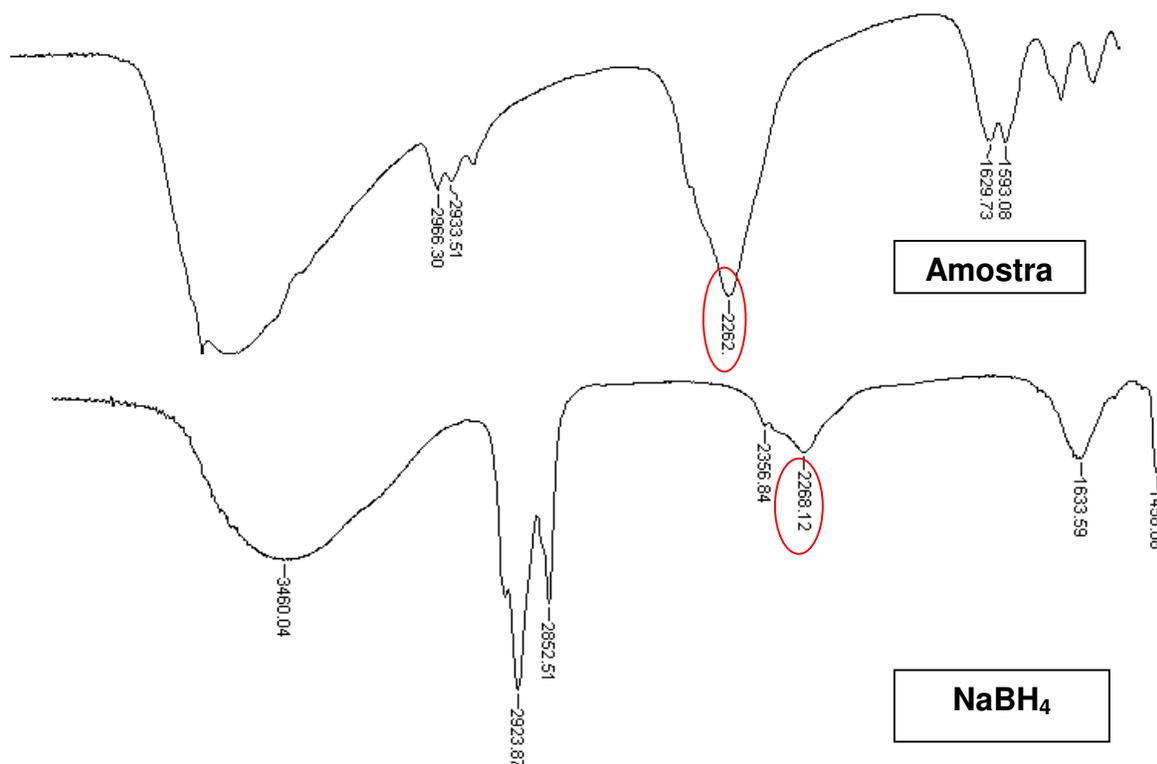
Foram analisados espectros na região do IV e também RMN de ^1H , ^{11}B e ^{13}C de amostras da mistura de NaBH_4 com **68**, que foram comparadas com espectros dos reagentes separadamente. Algumas amostras analisadas foram preparadas da mesma forma que nas reações de redução, misturando os reagentes num almofariz sob atmosfera de $\text{N}_{2(\text{g})}$ com e sem excesso de **68**.

A liberação de bolhas é intensa e contínua mesmo após uma semana da mistura manual do NaBH_4 com **68**. Por essa razão também foram analisadas amostras depois de uma semana de repouso e submetida a refluxo em THF, para garantir que a reação tenha se completado, por mais lenta que seja. Sendo assim, todas as possibilidades de formação de um boroidreto quiral nas condições reacionais utilizadas na redução de **3** foram estudadas. Os resultados foram similares, tanto para as amostras 1 e 2, misturadas manualmente em almofariz, quanto para 3 e 4, submetidas a refluxo em THF, e também a amostra 5, deixada em repouso por uma semana (tabela 11).

Tabela 11: Amostras da mistura **68** e NaBH_4 analisadas.

Amostra	Proporção 68 : NaBH_4	Condições reacionais
1	1:1	Mistura manual por 10 min.
2	4:1	Mistura manual por 10 min.
3	1:1	Refluxo em THF por 24h
4	4:1	Refluxo em THF por 24h
5	4:1	Mistura manual por 10 min Repouso por 1 semana

A banda $2262,75 \text{ cm}^{-1}$ encontrada no IV da mistura (figura 11) é muito próxima da banda $2268,53 \text{ cm}^{-1}$ do NaBH_4 puro, e bem diferente da banda 2563 cm^{-1} , característica da ligação B-H encontrada pelo grupo de Corey.¹³

**Figura 11:** IV de NaBH_4 e amostra (NaBH_4 + **68**) – pastilha de KBr.

Buscando diminuir o alargamento de sinal característico para compostos de boro ^{13,36} algumas análises de RMN foram feitas em temperatura 120°C. Porém a amostra tem um ponto de ebulição baixo, havendo perda quando aquecida, não permitindo a exploração plena deste recurso.

A análise de ¹¹B (figura 12) mostrou predominantemente sinais muito próximos dos sinais do NaBH₄ e com o mesmo acoplamento, com o multipletto em aproximadamente -38 ppm, correspondente ao átomo de B ligado aos 4 hidretos. Porém, a amostra apresentou uma mistura de NaBH₄, em presença de um outro composto de boro, em -1,2 ppm, na proporção 11:1. Devido a baixa concentração deste composto não foi possível analisar a multiplicidade do sinal e verificar se houve a formação de um boroidreto quiral **79**, **80** ou **81**, mesmo realizando a análise em alta temperatura.

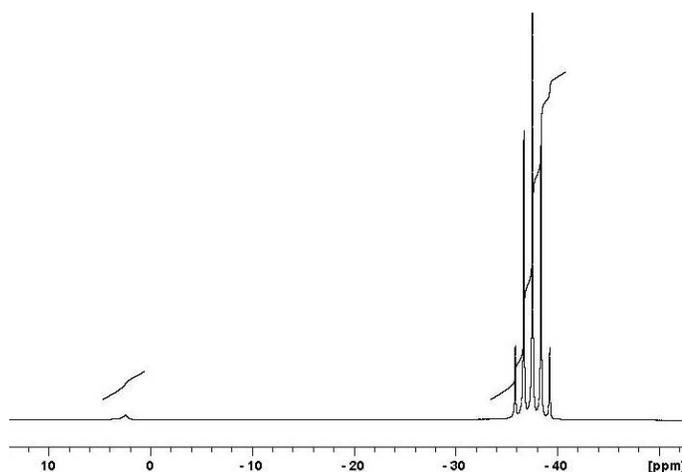


Figura 12: RMN ¹¹B de NaBH₄+ **68** (amostra 2) – solvente DMSO-d₆, 120°C.

Para as análises de ¹H (figura 13) o aumento da temperatura também não ajudou na visualização de um sinal de ligação química diferente dos reagentes NaBH₄ e **68**. A única diferença é a presença dos quatro picos antes de 0 ppm, indicando os hidretos do NaBH₄.

³⁶ Hermánek, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 365.

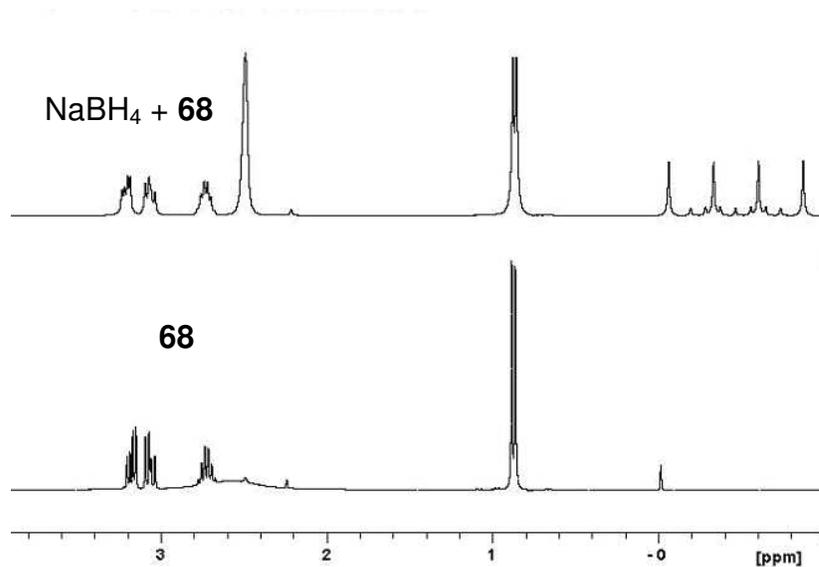


Figura 13: RMN ^1H de $\text{NaBH}_4 + \mathbf{68}$ e NaBH_4 (amostra 2 com excesso de $\mathbf{68}$) – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C .

O mesmo aconteceu com a análise de ^{13}C , não gerando deslocamento dos sinais do aminoálcool $\mathbf{68}$ (figura 14).

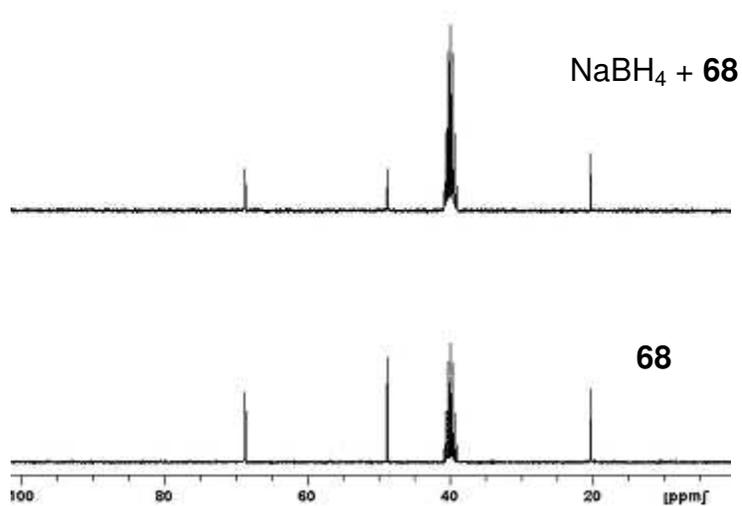


Figura 14: RMN ^{13}C de $\text{NaBH}_4 + \mathbf{68}$ – solvente DMSO-d_6 .

A espectrometria de massas trouxe um resultado mais interessante (figura 15). Os boroidretos quirais **79** e **80** de $M=87,93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,³⁷ e também **81**, de $M=85,92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,³⁷ podem estar presentes na amostra devido aos picos $m/z=87,0888$ e $85,0771$. Infelizmente não foi possível constatar esta hipótese, pois a m/z é menor do que 100, o que diminui muito a confiabilidade das medidas e impede a realização de massa/massa.

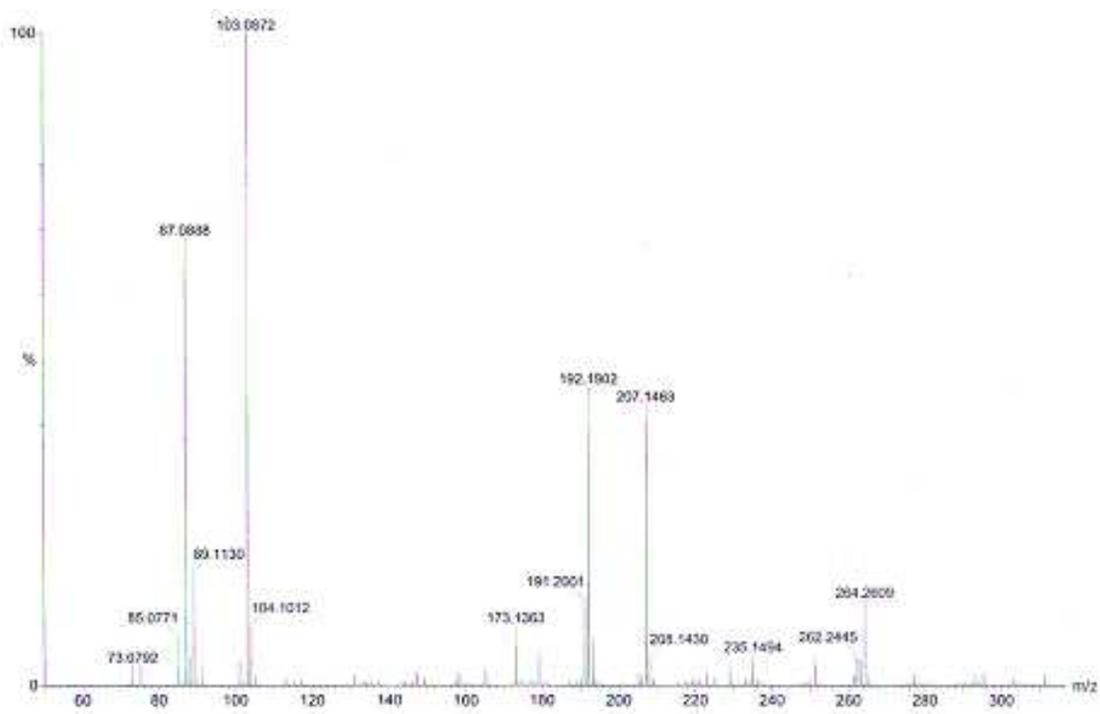


Figura 15: Espectro de massas da reação entre **68** e NaBH_4 .

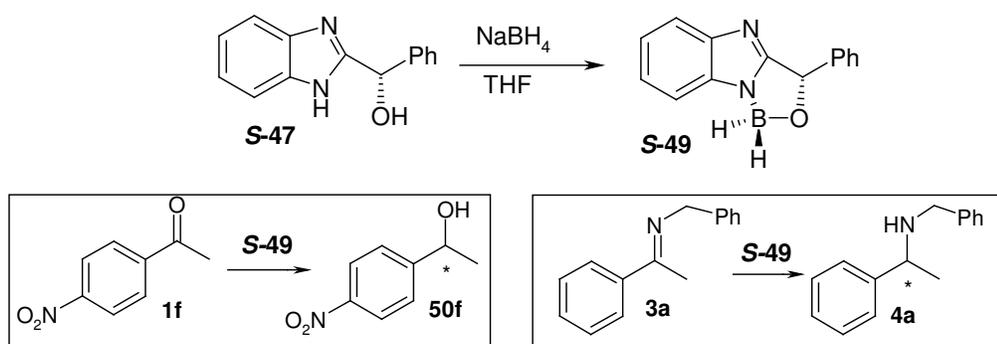
3.5. Comparação com a literatura: método de Maiti e Bhattacharya^{18a}

Buscando entender o motivo da não indução na redução das iminas **3** foi reproduzido um método descrito na literatura. O trabalho de Maiti e Bhattacharya^{18a} promove a redução de cetonas com um boroidreto quiral formado a partir do

³⁷ m/z calculada utilizando o programa ChemWin®

benzimidazol **S-47** com NaBH_4 . A grande diferença com relação ao método já testado está no refluxo para a modificação do NaBH_4 . Foi feita a reação para 4-nitroacetofenona (**1f**) e para **3a** (esquema 31) nas condições descritas no artigo: pré-modificação do NaBH_4 com **S-47** por refluxo em THF, e redução em THF a -20°C por 72h.

A síntese deste boroidreto quiral **S-49** pode também auxiliar na elucidação estrutural do redutor, já que uma massa molecular maior e pode ser mais facilmente analisada pelas técnicas disponíveis.

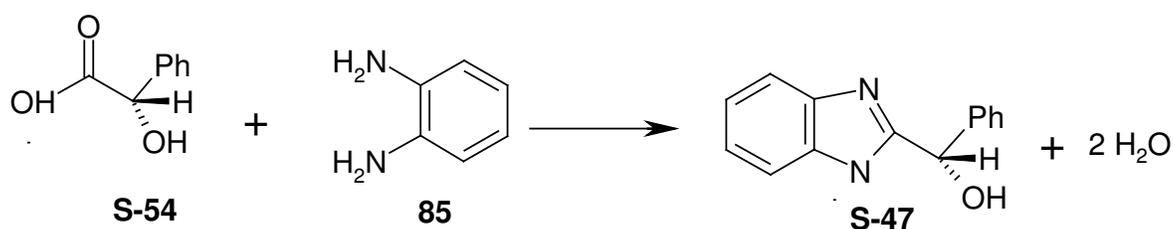


Esquema 31: Redução de **1f** e **3a** pelo método de Maiti e Bhattacharya.^{18a}

3.5.1. Redução de **1f** e **3a** pelo método de Maiti e Bhattacharya^{18a}

A maior dificuldade neste teste foi a obtenção de **S-47**³⁸. A reação foi feita refluxando ácido *S*-mandélico (**S-47**) e 1,2-fenilenodiamina (**85**) em $\text{HCl } 4\text{mol.L}^{-1}$ (esquema 32). A cristalização de **S-47** foi muito lenta e incompleta, gerando um rendimento isolado de apenas 23%.

³⁸ Gökçe, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüş, F. *Eur.J.Med.Chem.* **2005**, *40*, 135.



Esquema 32: Reação de formação do benzimidazol **S-47**.

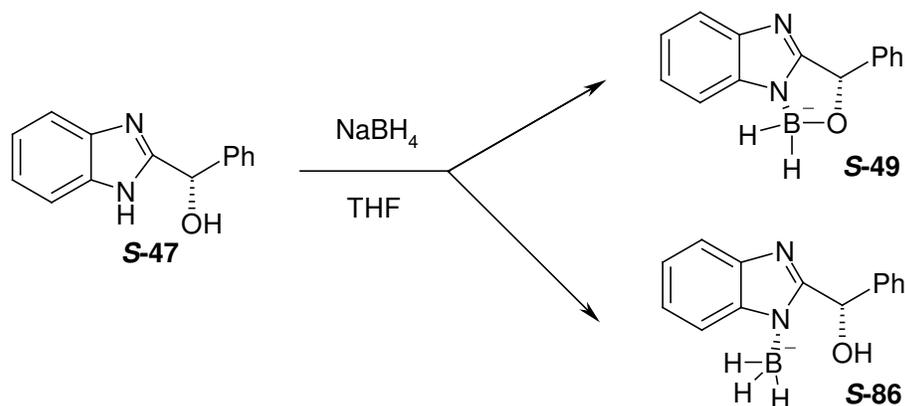
A síntese do boroidreto quiral **S-49** foi feita com o refluxo em THF do **S-47** com NaBH_4 na proporção 3:2,5 por 20 horas. Foi seguida da redução de **1f** e **3a** em -20°C por 72h, sem purificação prévia, o que foi evitado devido a alta instabilidade do produto **S-49**.^{18a} Foram alcançados e.e. de 15 e 27%, respectivamente para **1f** e **3a**.

Através deste método foi obtido o melhor resultado para **3a**, o que mostra que **S-47** foi mais eficiente na assimetria da redução desta imina do que **68**. Isso pode ter ocorrido pelo refluxo aplicado para a obtenção do boroidreto quiral, fazendo com que a complexação entre o aminoálcool e o NaBH_4 fosse mais efetiva do que pelo método de mistura manual. Um motivo também pode ser o fato de **47** ser bem maior e mais rígido do que **68**, sendo mais efetivo na distinção entre as faces da ligação $\text{C}=\text{N}$.

A redução de **1f** gerou **50f** com apenas 15% e.e. A baixa indução pode ser causada pela competição entre a redução com NaBH_4 e o boroidreto quiral **S-49** formado. O resultado obtido por Maiti e Bhattacharya^{18a} foi 47% e.e., bem maior do que o e.e. que encontramos.

3.5.2. Análise do agente redutor de Maiti e Bhattacharya ^{18a}

Alguns foram feitos para a caracterização do agente redutor, auxiliando na explicação para os resultados das reduções com **S-47**. Foi considerada também a formação de **S-86**, com o boroidreto ligado apenas no átomo de nitrogênio, além da formação de **S-47** como sugerido pelos autores (esquema 33).



Esquema 33: Reação do aminoálcool **S-47** com NaBH_4 .

A amostra analisada foi o produto da reação do aminoálcool **S-47** com NaBH_4 e também foi comparada com **S-47** e NaBH_4 separadamente. As análises foram feitas por RMN e massas. Foi detectada a presença do boroidreto quiral **S-86**, que foi caracterizado pelo conjunto destas técnicas, ficando evidente a reação entre **S-47** e NaBH_4 , mas de maneira diferente da proposta pela literatura. ^{18a}

O quarteto formado no espectro de ^{11}B (figura 16) mostra a presença de um -BH_3 na molécula e não um BH_2 . Este resultado indica a formação de **S-86** e não de **S-49** como descrevem os autores. ^{18a} O aumento de temperatura possibilitou analisar a multiplicidade do sinal do BH_3 em -22ppm , mostrando um grande $\Delta\delta_{\text{ppm}}$ com relação ao NaBH_4 , que tem $\delta_{\text{ppm}} = -37\text{ppm}$. O pico do NaBH_4 aparece como um quintupeto em -38ppm . A proporção é de aproximadamente 1:3.

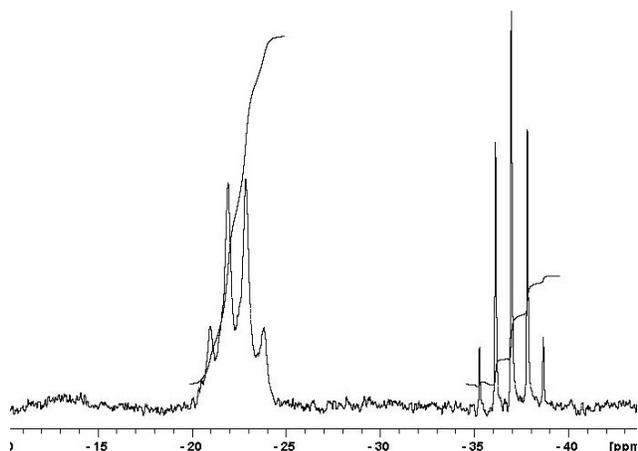


Figura 16: RMN de ^{11}B da reação entre **S-47** e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C .

A análise de RMN de ^1H do **S-47** (figura 17) auxiliou a interpretação do espectro de RMN ^1H do complexo redutor (figura 18). A amostra apresenta um grande $\Delta\delta_{\text{ppm}}$ com relação ao sinal $-\text{CH}-$ do **S-47**, passando de 5,9 para 6,2 ppm.

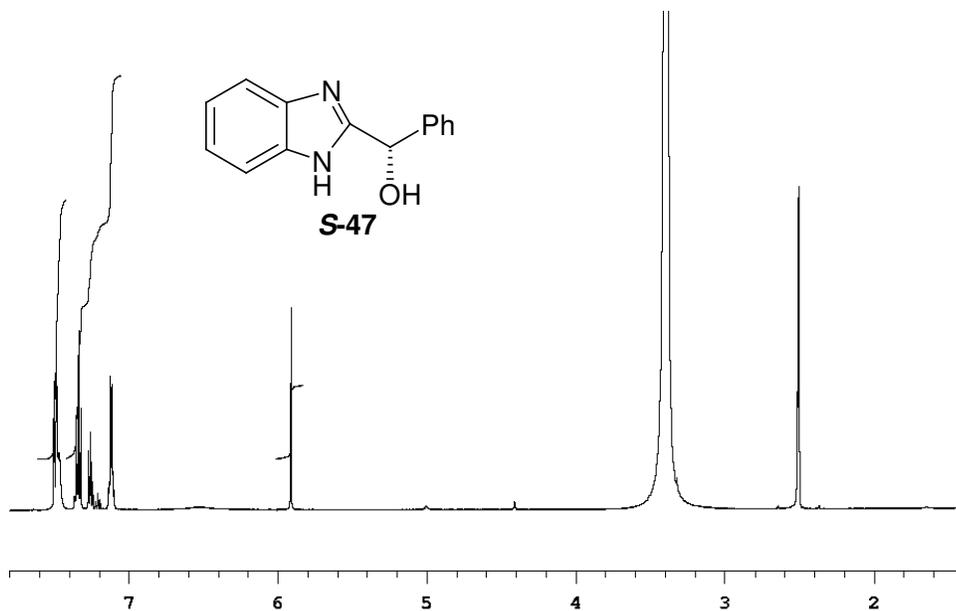


Figura 17: RMN ^1H do **S-47**.

A presença dos dubletos em 5,5 e 6,2 ppm na amostra se deve ao acoplamento entre o -CH- e a hidroxila, pois o solvente DMSO favorece esta interação. A integração dos dois picos é de 1H e as constantes de acoplamento são similares, com $J = 1,91$ e $2,11$ Hz. Isso comprova que o BH_3 está ligado no átomo de N como em **S-86** e não no átomo de O, restando a hidroxila livre. O sinal do $-\text{BH}_3$ aparece como um pico largo entre 1,8 e 2,5 ppm. Se a complexação ocorresse na hidroxila, restando NH livre, o pico observado seria mais próximo de 5,97 ppm, conforme espectro do **S-47** (figura 17).

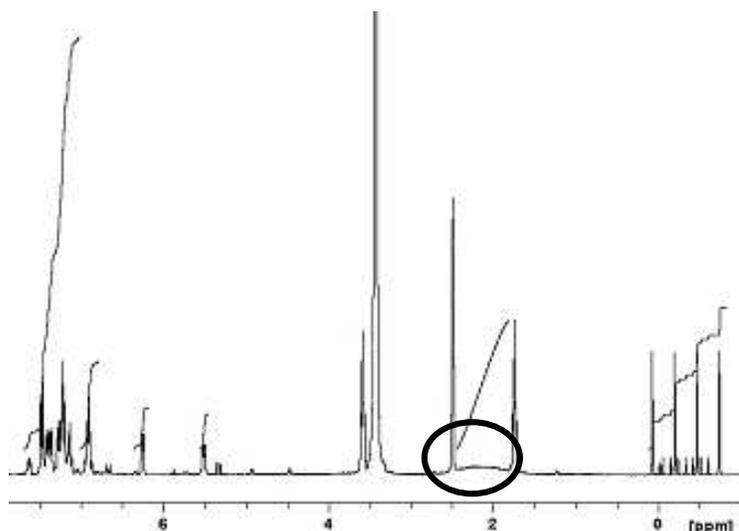


Figura 18: RMN de ^1H da reação entre **S-47** e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura ambiente.

A presença de NaBH_4 livre é confirmada pelos 4 picos antes de 0 ppm. Os espectros de RMN de ^1H contém também picos de THF que não conseguimos eliminar da amostra por destilação. Eles estão em 3,58 e 1,73 ppm.

Com aquecimento, o sinal do -CH- aparece como um singleto, e o sinal da hidroxila desaparece (figura 19). Isso é esperado pelo aumento da troca de H da hidroxila com o fornecimento de energia, impossibilitando o acoplamento e a detecção do -OH. Não foi possível integrar o sinal do $-\text{BH}_3$, mesmo com aquecimento a 120°C .

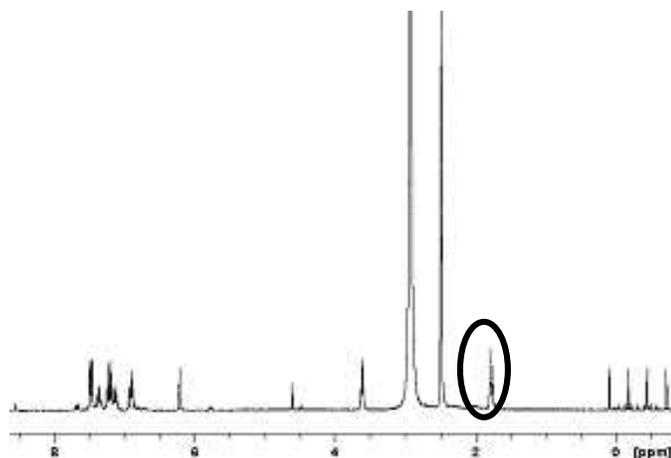


Figura 19: RMN de ^1H da reação entre **S-47** e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C .

O espectro sem acoplamento entre B e H (figura 20) possibilita a integração de 3 H para o sinal de $-\text{BH}_3$ no singlete formado em 2,1ppm. Também pode-se observar o $\Delta\delta_{\text{ppm}}$ com relação ao **S-47** puro.

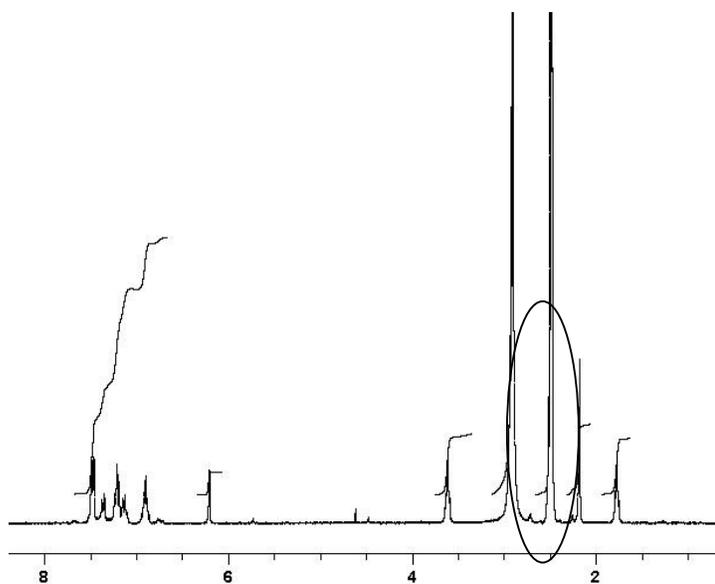
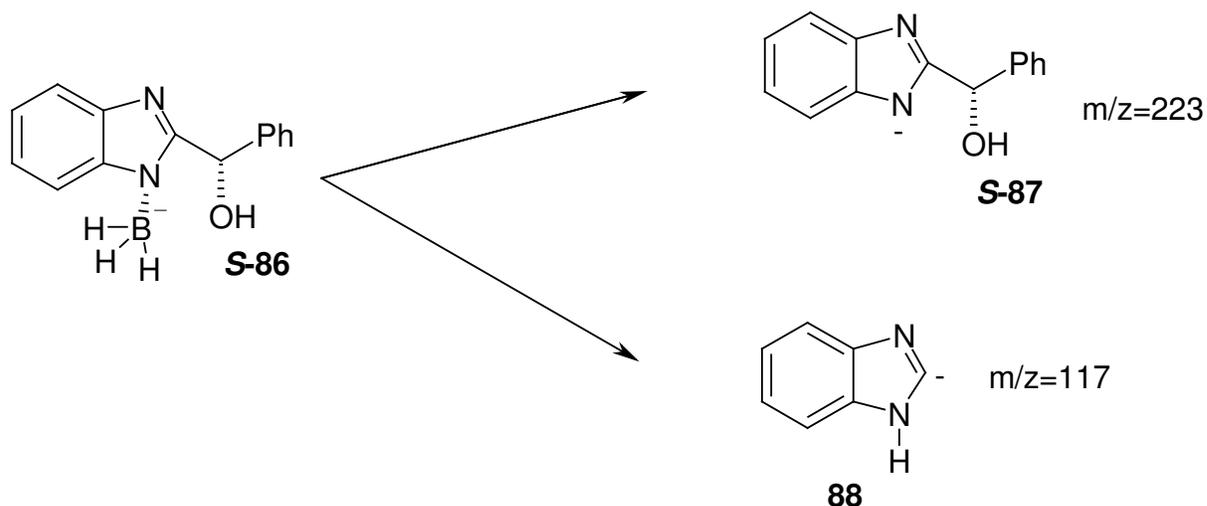


Figura 20: RMN de ^1H da reação entre **S-47** e NaBH_4 – solvente DMSO-d_6 – temperatura 120°C . Espectro desacoplado.

O espectro de massas (EM) comprova ainda mais a formação de **S-86**, que tem $M=237,08 \text{ g/mol}$ ³⁷ com a presença do pico m/z 237,1673 (esquema 34). Quando obtido

o espectro massa/massa deste pico, encontram-se os fragmentos **87**, com $m/z=223,1357$,³⁷ e **88**, com $m/z=117,1006$.³⁷ Os outros picos presentes no espectro de EM total são formados por complexação da molécula de **S-86**, segundo espectro massa/massa dos mesmos (figura 21).



Esquema 34: Possíveis fragmentos do boroidreto quiral **S-86**.

Pelo método de Maiti e Bhattacharya^{18a} ocorre a formação de um boroidreto quiralmente modificado em maior quantidade do que pelo método utilizado neste projeto. Porém, não há consumo total do NaBH_4 , o que diminui a seletividade e impede um e.e. alto. O grupo obteve entre 49 e 65% e.e. na redução de cetonas funcionalizadas, o que pode indicar que também não houve conversão total do NaBH_4 em boroidreto quiral.

A partir das análises do agente redutor formado entre NaBH_4 e os aminoálcoois testados, pode-se afirmar que na reação entre **68** e NaBH_4 também não é formado um boroidreto quiral em proporção suficiente para gerar uma assimetria na redução. O agente redutor principal é o NaBH_4 livre, o que justifica a ausência de seletividade nas reduções das iminas do projeto.

As condições testadas para a reação entre **68** e NaBH_4 envolviam também aquecimento em refluxo e excesso do aminoálcool em relação ao NaBH_4 . Então diferença no comportamento das reações com **47** e **68** pode se justificar pela secagem

do NaBH_4 em mufla no dia da reação ^{18a} e a maior estabilidade do produto **86** formado, se comparado com o produto **79** desejado neste projeto.

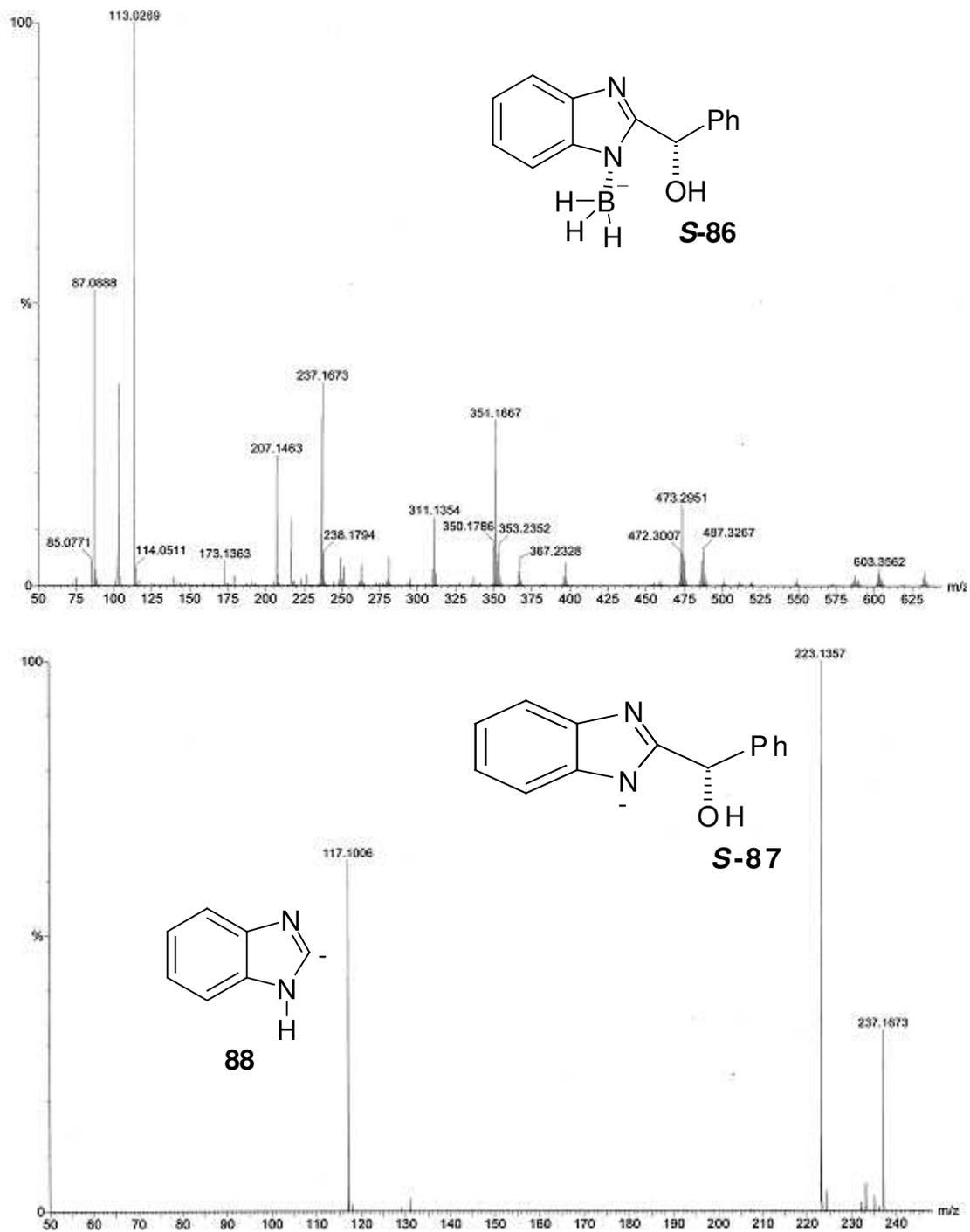


Figura 21: Espectro de massa e massa/massa, respectivamente, da reação entre **S-47** e NaBH_4 .

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A primeira etapa concluída, síntese dos substratos, gerou problemas como a dificuldade de otimização do método e o manuseio dos compostos, que são muito instáveis. Os resultados biocatalíticos de hidrólise e não redução das iminas **3** podem ter várias explicações: a falta de afinidade das redutases por iminas com os substituintes utilizados no projeto, os substratos são tão instáveis que não chegam a ter contato com as redutases do biocatalisador, ou ainda, o fermento de pão e a cenoura não possuem enzimas capazes de reduzir a ligação C=N. Apesar dos resultados negativos para **3**, **64** e **66** em tantas condições, não é possível afirmar qual é a causa dos mesmos.

A redução química de **3a**, **3b** e **3c** com NaBH₄ em conjunto com **21**, **53** ou **68**, em todas as condições testadas, gerou e.e. muito baixos (máximo de 5,6% e.e.). Isso mostra que, apesar de os métodos testados serem bastante práticos e ambientalmente corretos, eles não são eficientes para os substratos em questão. A causa da não-indução assimétrica nas reações de redução com aminoálcoois provavelmente é a não complexação entre o NaBH₄ e **21** e **68**.

A mistura manual em almofariz não foi suficiente para que esta complexação ocorra, tampouco o refluxo de NaBH₄ e **68** antes da reação. Isso mostra que o NaBH₄ se comporta diferentemente de BH₃.THF, que, em contato com aminoálcoois análogos a **68** geram boranas capazes de catalisar assimetricamente a redução de iminas e cetonas.^{1c-d,14,15}

A indução também não foi alcançada o ácido tartárico (**53**), mesmo com bons resultados publicados para cetonas na literatura.^{10a,18} Provavelmente a não formação de um boroidreto quiral foi também a razão destes resultados.

Uma grande contribuição do projeto foi a caracterização do boroidreto quiral **86**, que é obtido a partir de um aminoálcool (**47**) aromático, conjugado e maior do que **21** e **68**. A literatura de 1998^{18a} propõe uma estrutura diferente da que foi comprovada, mas não dispõe das mesmas análises para a completa definição da estrutura. Mesmo com a formação de **86** não há consumo total do NaBH₄, o que justifica o e.e. de, no máximo,

65% alcançado por Maiti e Bhattacharya na redução de cetonas. Este método gerou o maior e.e. na redução de **3a**, 27% e.e.

Estes dados reforçam a necessidade do desenvolvimento de métodos ecológica e economicamente viáveis para a produção de aminas quirais a partir de iminas, pois que já são disponíveis não atendem uma ampla gama estrutural de iminas e nem sempre são eficientes.

Este período de trabalho permitiu também concluir dois pontos importantes a respeito da redução de iminas pró-quirais: sua alta instabilidade exige grande trabalho na otimização do método de redução e a análise óptica das aminas quirais é difícil, já que o mesmo método não atende moléculas bastante similares entre si, como é o caso de **4a** e **4c**. Isso justifica ainda mais este trabalho, visto a necessidade de novos métodos para a obtenção e análise das aminas **4**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

As aminas e cetonas utilizadas para síntese das iminas foram testadas em CG/EM, apresentando pureza. Apenas a acetofenona e a anilina foram destiladas para purificação. O THF foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso, com benzofenona como indicador de umidade. A peneira molecular 5Å foi ativada por 3h em mufla a 300°C. O fermento e a cenoura utilizados nas reações de biocatálise foram adquiridos em mercados locais. A marca do fermento utilizada é sempre *Fleischmann*. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio, exceto quando indicado.

5.2. MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

CCD em cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Cromatografia em coluna com sílica gel 70-230 mesh em hexano/acetato de etila aumentando a polaridade gradativamente.

CG/EM 17A Shimadzu com coluna DB1 polidimetilsiloxano. Condições: Injeção de 1µL com *split* 40 e temperatura do injetor 260°C, fluxo de coluna 1.7mL/min, 80 a 280°C em 3°C/minuto com 3 minutos de espera em 280 °C.

CG/IC HP 5890 *series* II com coluna β-Ciclodextrina. Condições: Injeção de 1µL com *split* 100 e temperatura do injetor 240°C e do detector 280°C, fluxo de coluna 1 mL/min, aquecimento de 30 a 130°C em 2°C/minuto, 130 a 145°C em 0,5°C/minuto.

CLAE Shimadzu LC-20AT Coluna Chiralcel OJ-H 0,46 x 25cm em diferentes proporções de hexano/isopropanol ou hexano/metanol com e sem 0,25% de dietilamina (DEA). Coluna Microsorb-MV 100-5 C18 0,46 x 25 cm em água/metanol 95 e 99%.

5.3. MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B adquiridos em espectrofotômetros Bruker 250 e 300 MHz e Varian Gemini 300 e Inova 500 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm tendo como referência interna o CDCl_3 , o CCl_4 e o DMSO deuterados (7,25, 4,6 e 2,5 ppm respectivamente) para os espectros de RMN de ^1H e para os espectros de RMN de ^{13}C (77,0 e 96,0 ppm) para CDCl_3 e CCl_4 . A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H e ^{11}B foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (dublete), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz).

IV Perkin-Elmer 1600 FTIR com frequências de absorção expressas em cm^{-1} .

EM ESI-MS Micromass (Manchester - Reino Unido) Q-Tof de configuração de ESI-QqTof. Bomba de seringa (Harvard Apparatus) em um fluxo contínuo de $10 \mu\text{L min}^{-1}$. Os espectros ESI-massa e os de ESI- massa/massa foram extraídos no modo negativo. Condições de operação do equipamento: 3.0 kV voltagem do capilar, $100 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatura da fonte, temperatura de dessolvatação de $100 \text{ }^\circ\text{C}$, e voltagem do cone de 30 V. Os espectros de *full scan* no modo negativo foram adquiridos na faixa de m/z 50 a 1000. Os espectros de ESI(-)-massa/massa foram adquiridos com energia de 4 - 32 eV. Solvente: acetonitrila/THF 1:1.

5.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E CARACTERIZAÇÕES

5.4.1 Preparação dos substratos

5.4.1.1. Preparação de 3

Método 1: ²⁴

Refluxo em tubo *Dean Stark* de 1 mmol da cetona (1) e 1,5 mmol da amina (2) em tolueno ou benzeno seco pelo tempo indicado na tabela 2. Tratamento por filtração em celite, secagem com MgSO₄ e evaporação do solvente. Conversões por CG.

Método 2: ²⁴

Refluxo em tubo *Dean Stark* de 1 mmol da cetona (1) e 1,5 mmol da amina (2) em tolueno ou benzeno seco pelo tempo indicado na tabela 3. Tratamento por filtração em celite, secagem com MgSO₄ e evaporação do solvente. Conversões por CG. Para as iminas das quais 2 é benzilamina ou fenetilamina foi utilizado benzeno e onde 2 é anilina ou derivados, foi utilizado tolueno.

Método 3: ⁴

As reações foram feitas em microondas sem solvente, adicionando a um suporte sólido, a cetona e a amina correspondentes em diferentes proporções, com variação de potência e tempo, de acordo com a tabela 12.

O equipamento utilizado foi um microondas doméstico, que foi calibrado utilizando-se o seguinte procedimento: aquecimento de água com massa e temperatura inicial conhecida e determinação da potência correspondente, listada na tabela 11. Foi aplicada a fórmula:

$$\text{Potência} = \frac{k \times C_p \times m \times \Delta T}{t}$$

Onde: $k = 4,184 \text{ W/cals (J)}$

$$\Delta T = T_f - T_i \text{ (}^\circ\text{C)} \longrightarrow T_i = 28^\circ\text{C}$$

$$m = \text{massa de \u00e1gua utilizada (g)} \longrightarrow m = 200\text{g}$$

$$t = \text{tempo (s)} \longrightarrow t = 24\text{s}$$

$$C_p = 1 \text{ cal / g}^\circ\text{C}$$

Tabela 12: Calibração do aparelho de microondas dom\u00e9stico – m\u00e9todo 3 de s\u00edntese das iminas (**3**).

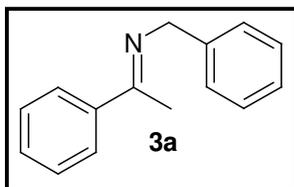
Pot\u00eancia no aparelho	T_f	ΔT	Pot\u00eancia aplicada (W)
0	28	0	0
2	31	3	104,6
4	34	6	209,2
6	37	9	313,8
8	42	14	488,1
10	46	18	627,6

Foram utilizados como suporte s\u00f3lido K10 e alumina. Depois do resfriamento at\u00e9 temperatura ambiente, o suporte foi lavado com clorof\u00f3rmio em funil de vidro sinterizado e o solvente evaporado. An\u00e1lise de convers\u00e3o por CG.

5.4.1.2. Dados de **3**

Descri\u00e7\u00e3o das amostras obtidas pelo m\u00e9todo 13 de redu\u00e7\u00e3o com NaBH_4 para a obten\u00e7\u00e3o de **4** rac\u00eamica.

N-benzil-(1-feniletilideno)amina (**3a**): ^{24a} cristais amarelos, 81,8 % (convers\u00e3o).



Tempo de reten\u00e7\u00e3o (CG/EM)= 13,2 min.

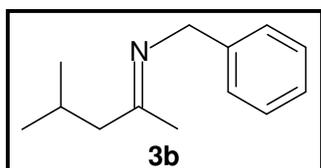
RMN ¹H (250 MHz, CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H); 4,80 (s, 2H); 7,27-7,45 (m, 8H); 7,82-7,90 (m, 2H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl_3): δ 15,9 (CH_3); 55,7 (CH_2); 126,5

(CH); 126,7 (CH); 127,8 (CH); 128,71 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 140,5 (C₀); 141,1 (C₀); 166,0(C₀).

IV (filme): v 3061,3028,1634,1494,1267.

N-(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (**3b**): ³⁹ óleo amarelo, 71,2% (conversão).



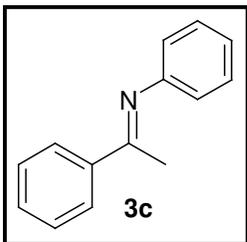
Tempo de retenção (CG/EM)= 9,3 min.

RMN ¹H (250MHz, CCl₄): δ 0,94(m, 6H); 1,89 (s, 3H); 2,07 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 5H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CCl₄): δ 17,77(CH₃); 22,68 (CH₃); 25,48 (CH₃); 40,88 (CH); 51,28 (CH₂); 54,60 (CH₂); 125,92 (CH); 127,32 (CH); 127,79 (CH); 128,01(CH); 140,5 (C₀); 167,61 (C₀).

IV (filme): v 3086, 3028, 1657, 1495.

N-fenil-(1-feniletilideno)amina (**3c**): ^{24a} cristais amarelos, 78,5% (conversão).



Tempo de retenção (CG/EM)= 11,5 min.

RMN ¹H (126 MHz, CCl₄): δ 2,25 (s, 3H); 6,97-7,00 (m, 2H); 7,19-7,25 (m, 1H); 7,27-7,33 (m, 2H); 7,35-7,39 (m, 3H); 7,95-8,0 (m, 2H).

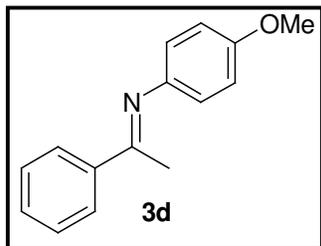
RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃): δ 19,28 (CH₃); 115,92 (C₀); 121,07 (CH); 122,74 (CH); 125,92 (CH); 128,27 (CH); 128,32 (CH); 128,47 (CH); 128,58 (CH); 128,70 (CH); 131,12 (CH); 138,46 (CH); 141,45 (C₀); 167,49 (C₀).

IV (filme): v 3059, 3027, 1638, 1594, 1483, 1447.

EM *m/z* [%]: 195, M⁺ [23]; 180, M⁺ - CH₃ [5]; 118, M⁺ - Ph [10]; 97 [3]; 77, Ph⁺ [100]; 63 [5]; 51 [71].

³⁹ Botta, M.; De Angelis, F.; Gambacorta, A.; Labbiento, L.; Nicoletti, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1916.

4-metoxi-*N*-(1-feniletilideno)amina (**3d**):⁴⁰ cristais marrons, 76,9% (conversão).



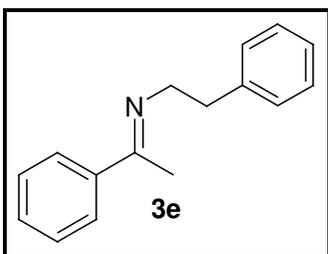
Tempo de retenção (CG/EM)= 9,8 min.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H); 3,81(s,3H); 6,76 (d, 2H, *J*= 9,2 Hz) ; 6,90 (d, 2H, *J*= 9,2 Hz); 7,4 (m, 3H); 7,98 (m, 2H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 17,34 (CH₃); 55,73 (OCH₃); 114,49 (CH); 114,79 (CH); 120,79 (CH); 127,12 (CH); 128,30 (CH); 128,34 (CH); 128,56 (CH); 133,10 (CH); 139,66 (CH); 144,63 (CH); 155,96(C₀); 165,89 (C₀).

IV (filme): ν 3357, 2833, 1682, 1628, 1446.

N-(1-feniletilideno)benzenoetanamina (**3e**):⁴¹ óleo amarelo, 81,4% (conversão).



Tempo de retenção (CG/EM) = 12,0 min.

RMN ¹H (500 MHz, CCl₄): δ *Isômero majoritário*: 2,00 (s, 3H); 2,95 (dd, 2H, *J*= 6,5 e 7,0 Hz); 3,62 (dd, 2H, *J*= 6,5 e 7,0 Hz); 7,10-7,13 (m, 5H); 7,21-7,25 (m, 2H); 7,32-7,36 (m, 1H); 7,66-7,69 (m, 2H). *Isômero minoritário*: 1,73 (s, 3H); 3,71 (dd, 2H, *J*=

6,5 e 7,0 Hz).

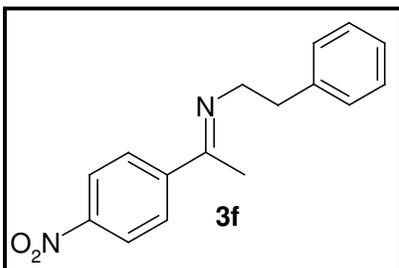
RMN ¹³C (125,7 MHz, CCl₄): δ *Isômero majoritário*:17,60 (CH₃); 37,30 (CH₂); 53,64 (CH₂); 126,32 (CH); 127,32 (CH); 128,05 (CH); 128,65 (CH); 128,73 (CH); 128,81 (CH); 129,26 (CH); 140,30 (C₀); 140,33 (C₀); 164,45 (C₀). *Isômero minoritário*: 14,37 (CH₃); 54,64 (CH₂); 140,50 (C₀); 162,75 (C₀).

IV (filme): ν 3084, 3026, 1686, 1578, 1495, 1446.

⁴⁰ Bäckvall, J.E.; Samec, J.S.M.; Éll, A.H. *Chem.Europ.Journal*, **2005**, 2327.

⁴¹ Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 163. (*sup. inform.*)

N-(1-feniletilideno)-4-nitro-benzoetanoamina (**3f**): cristais amarelos 98,4% (conversão).



Tempo de retenção (CG/EM) = 12,48 min.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 2,13 (s, 3H); 3,09 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 3,78 (t, 2H, *J*=7,7 Hz); 7,2-7,3 (m, 5H); 7,85 (d, 2H, *J*=20Hz); 8,21 (d, 2H, *J*=20Hz).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 15,5 (CH₃); 37,22 (CH₂); 54,35 (CH₂); 123,47 (CH); 123,74 (CH); 123,87 (CH); 126,20 (CH); 127,48 (CH); 128,40 (CH); 128,97 (CH); 129,30 (CH); 140,23 (C₀); 146,67(C₀); 148,36(C₀). 163,66 (C₀).

IV (filme): ν 3062, 1630, 1524, 1489.

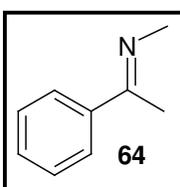
Ponto de fusão: 78,9 °C.

EMAR: *m/z*= 270,1290 (calculada= 270,136827).

5.4.1.3. Preparação de **64**²⁵: método 4

10 mL de NaOH 50% foram adicionados gota a gota a 120 mmol (8,1 g) de cloridrato de metilamina, formando metilamina gasosa. O gás foi borbulhado em uma solução de 20 mmol (2,4 g) de acetofenona em 15 mL de etanol seco em presença de 5g de peneira molecular, em banho de gelo a 0°C. Após o borbulhamento a mistura voltou à temperatura ambiente e foi agitada por 10h. O borbulhamento foi repetido nas mesmas condições com a mesma quantidade de cloridrato de metilamina e a mistura agitada por mais 16h à temperatura ambiente. O excesso de acetofenona foi removido por destilação à temperatura ambiente e a conversão analisada por CG.

N-(1-feniletilideno)-metanamina (**64**):²⁵ óleo incolor, 100% (Rendimento isolado, 2,66 g).



Tempo de retenção= 7,8 min.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,79-7,84 (m, 3H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 15,69; 27,23; 39,74; 126,41; 128,20; 128,29; 129,39; 141,20; 167,07.

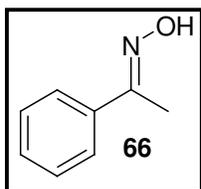
IV (filme): ν 3060; 2924; 1635; 1598; 1447, 1359; 1284.

EM m/z [%]: 133, M^+ [26]; 132, $M^+ - 1$ [28]; 118, $M^+ - CH_3$ [100]; 103 [8]; 91, $PhCH_2^+$ [18]; 77 [51]; 56 [62]; 51 [36].

5.4.1.4. Preparação de **66**²⁶: método 5

A oxima **66** foi sintetizada pela adição 10 mmol (1,2 g) de acetofenona e 17 mmol (1,18 g) de cloridrato de hidroxilamina em uma mistura de 6 mL de piridina e 6mL de etanol. Após 2 horas de refluxo, a mistura foi lavada com HCl 1 mol.L⁻¹, extraída com clorofórmio, seca com MgSO₄, e o solvente evaporado em rotavapor. Análise de conversão por CG.

O-metiloxima,1-fenil-etanona (**66**):⁴² cristais verdes, 96% (rend. isolado, 1,2970 g).



Tempo de retenção: 7min.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 2,13 (s, 3H); 7,39 (m, 3H); 7,62 (m, 2H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 12,56 (CH₃); 125,95 (CH); 128,76 (CH); 129,70 (CH); 137,00 (CH); 156,13 (C₀).

IV (filme): ν 3232; 2917; 1496; 1447; 1365; 1303; 1081; 1007.

5.4.2. Reações de redução

5.4.2.1. Redução por biocatálise

MÉTODO 6: Redução com fermento de pão imobilizado.

1. Imobilização do fermento

Uma solução de 1,8 g (método 1a)²² ou 7g (método 1b)^{27a} de fermento em água foi misturada a uma solução de 1,06g alginato de sódio em água, completando o volume

⁴² Jain, N.; Kumar, A; Chauhan, S.M.S. *Tetrah. Lett.* **2005**, *45*, 2599.

final para 35mL. Esta solução foi gotejada com uma seringa em CaCl_2 0,2 mol.L⁻¹ em agitação. As esferas de fermento imobilizado formadas foram mantidas em CaCl_2 por, no mínimo, 30 minutos, lavadas posteriormente com água destilada, e secas em temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas.

2. Biorredução

1 mmol de **3** dissolvida em uma quantidade mínima de álcool e o fermento imobilizado foram adicionados em 60 mL de água, hexano ou THF. Foram feitos testes também em presença de 18-C-6 como aditivo: 10mg do mesmo foram acrescentados na solução de imina. A mistura foi agitada por 5 dias em agitador orbital em temperatura ambiente, 32 ou 37°C.

1. Extração

As esferas de fermento foram filtradas sobre celite, em vácuo, lavando com o solvente da reação. *Para reação em solvente orgânico:* a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporado o solvente. *Para reação em água:* a mistura foi saturada com NaCl e extraída com clorofórmio em aparelho de *Soxhlet* modificado por 24h. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , e a mesma foi filtrada e evaporado o solvente. A análise foi feita por CG.

MÉTODO 7: Redução com fermento de pão não imobilizado.

1. Biorredução

1 mmol de **3** foi dissolvido em uma quantidade mínima de álcool e adicionado em 50mL (método 2a e b)^{22,27a} ou 20mL (método 2c)²⁰ de água, hexano ou THF. Com 2,5g (método 2a)²², 7g (método 2b)²⁷ ou 35g (método 2c)²⁰ de fermento. Foram feitos testes também em presença de 18-C-6 como aditivo: 10mg do mesmo foi adicionado na solução de imina em solvente antes da adição do fermento. A reação foi agitada por 5 dias em agitador orbital em temperatura ambiente ou 37°C.

2. Extração

Para reação em solvente orgânico: o fermento foi filtrado sobre celite, em vácuo, lavando com o solvente da reação. O extrato foi seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado o solvente. *Para reação em água:* a mistura foi saturada com NaCl e extraída com

clorofórmio em aparelho de *Soxhlet* modificado por 24h. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , e a mesma foi filtrada e evaporado o solvente. A análise foi feita por CG.

MÉTODO 8: Redução com fermento e substrato imobilizado. ^{27b}

A resina Amberlit foi lavada com água destilada e acetona e evaporando o solvente em rotavapor. Adicionou-se 3g de resina tratada e 200mg de **3** em 10 mL de acetato de etila, evaporando o solvente em rotavapor. Foram adicionados 2,5g de fermento em 50mL de solvente e o substrato imobilizado. Extração idêntica ao método 2. A análise foi feita por CG.

MÉTODO 9: Redução com fermento sem solvente. ²³

Foram colocados em contato 100mg de **3** com 0,5g de fermento umedecido por 4 dias. Depois deste período, o conjunto foi submetido a extração com clorofórmio, que solubilizou apenas os compostos orgânicos. A análise foi feita por CG.

MÉTODO 10: Redução com fermento e sacarose. ^{27a}

1. Ativação do fermento

A mistura de 7g de fermento em 60mL de água destilada e 8,5g de sacarose comercial foi agitada em agitador magnético por uma hora.

2. Biorredução

1 mmol de **3** foi dissolvida em uma quantidade mínima de álcool, adicionada nesta mistura e agitada por 24h.

3. Extração

Ao término das 24h foi adicionado 0,5g de celite e agitado por mais 5 minutos. Filtrou-se à vácuo e o filtrado foi neutralizado com NaOH 5 mol/L. Depois de saturado com NaCl , foi extraído com clorofórmio em aparelho de *Soxhlet* modificado por 24h. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , e a mesma foi filtrada e evaporado o solvente. A análise foi feita por CG.

MÉTODO 11: Redução com cenoura em água. ^{21a}

10g de cenoura foram descascadas e cortadas recentemente em fatias finas e adicionadas em 70mL de solvente e 100mg de **3** em agitação mecânica por 40 horas em temperatura ambiente. Depois de filtrada, a solução foi extraída 3 vezes com 125mL acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$, a mesma foi filtrada e evaporado o solvente. Análise feita por CG.

MÉTODO 12: Teste de resistência das aminas

4 mmol da amina foram misturados a uma suspensão de 2,5g de fermento de pão em 10mL de THF e agitados por 5 dias em temperatura ambiente. A extração foi feita por filtração em celite, lavando a suspensão com diclorometano. Após secagem com $MgSO_4$ o solvente foi evaporado e o extrato foi analisado em CG.

5.4.2.2. Redução química com $NaBH_4$ **MÉTODO 13: Redução de **3** para obtenção **4** racêmica.**

1 mmol de **3** foi dissolvido em 15 mL de THF seco e agitado por 5 minutos. Adicionou-se 6 mmol (0,222 g) de $NaBH_4$ em atmosfera de $N_{2(g)}$ e a mistura foi agitada por 24h em temperatura ambiente. Após neutralização com bicarbonato de sódio saturado, 3 extrações com clorofórmio e secagem com $MgSO_4$ o solvente foi evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 14: Redução com $NaBH_4$ e ácido bórico sem solvente. ⁴

Foram misturados em um almofariz com pistilo 1 mmol de **3** com 1 mmol (37 mg) de $NaBH_4$ e 1 mmol de ácido bórico (44 mg) em temperatura ambiente pelo tempo necessário. Para finalizar a reação, foi feita lavagem com solução de bicarbonato de sódio saturada e três extrações com clorofórmio com posterior evaporação do solvente. Conversões por CG.

MÉTODO 15: Redução com NaBH_4 na presença de **L-53** em ácido acético.²⁸

1 mmol de **3** foi dissolvido em 6 mL de ácido acético glacial e agitado por 5 minutos em temperatura entre 18 e 23°C. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,1512 g) de NaBH_4 com 4mmol (0,6000g) de **L-53** em um almofariz por 10 minutos. Esta mistura foi adicionada na solução de **3** aos poucos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 3 horas mantendo a temperatura 18 a 23°C, a mistura foi neutralizada com NaOH 30%, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 , e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 16: Redução com NaBH_4 na presença de **R** ou **S-68** à temperatura ambiente.²⁸

1 mmol de **3** foi dissolvido em 6 mL de ácido acético glacial e agitado por 5 minutos em temperatura entre 18 e 23°C. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,1512 g) de NaBH_4 com 4mmol (0,3004 g) de **R** ou **S-68** em um almofariz por 10 minutos. Esta mistura foi adicionada na solução de **3** aos poucos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 3 horas mantendo a temperatura 18 a 23°C, a mistura foi neutralizada com NaOH 30%, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 , e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 17: Redução com NaBH_4 na presença de **R** ou **S-68** em acetonitrila à temperatura ambiente.

1 mmol de **3** foi dissolvido em 10 mL de acetonitrila seca e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,512 g) de NaBH_4 com 4 mmol (0,3004 g) de **R** ou **S-68** em um almofariz por 5 minutos. Adicionou-se esta mistura na solução de **3** aos poucos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 24 horas mantida em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 18: Redução com NaBH_4 na presença de **R** ou **S-68** em THF à temperatura ambiente.

1 mmol de **3** foi dissolvido em 10 mL de THF seco e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,1512 g) de NaBH_4 com 4 mmol (0,3004 g) de **R** ou **S-68** em um almofariz por 5 minutos. Adicionou-se esta mistura na solução de **3** aos poucos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 24 horas mantida em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 19: Redução com NaBH_4 na presença de **R** ou **S-68** em THF à temperatura de -78°C .

1 mmol de **3** foi dissolvido em 10 mL de THF seco e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,1512 g) de NaBH_4 com 4 mmol (0,3004 g) de **R** ou **S-68** em um almofariz por 5 minutos. A solução de **3** foi resfriada à temperatura de -78°C e adicionou-se a mistura de NaBH_4 com **R** ou **S-68**, aos poucos, sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 24 horas mantida em temperatura de -78°C , a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 20: Redução com NaBH_4 na presença de **R** ou **S-68** em THF por aminação reductiva direta para **4b**.

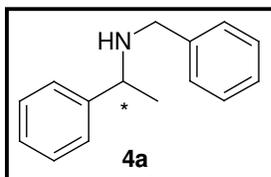
1 mmol (0,100 g) da cetona (**1b**) e 1,5 mmol (0,157 g) da benzilamina foram dissolvidos em 10 mL de THF seco e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. Sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ foram misturados 4 mmol (0,1512 g) de NaBH_4 com 4 mmol (0,3004 g) de **R** ou **S-68** em um almofariz por 5 minutos. Adicionou-se esta mistura na solução de **1** e **2** aos poucos sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$. Após 24 horas mantida em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Conversões por CG.

MÉTODO 21: Redução de **3b** com NaBH₄ na presença de **R-21** em THF com ciclodextrina (**74**).

1 mmol (0,189 g) de **3b** foi dissolvido em 10 mL de THF e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. A esta solução foi adicionada uma solução de 25mg **74** em água destilada. A mistura foi agitada por mais 5 minutos. Sob atmosfera de N_{2(g)} foram misturados em um almofariz por 5 minutos 4 mmol (0,1512 g) de NaBH₄ com 4 mmol (0,4046 g) de **21**. Adicionou-se esta mistura na solução de **3** e **74** aos poucos sob atmosfera de N_{2(g)}. Após 24 horas mantendo em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, extraída 3 vezes com clorofórmio, seca com MgSO₄ e o solvente removido. A análise foi feita por CG.

5.4.2.3. Dados de 4

α -metil-*N*-(fenilmetil)-Benzenometanamina (**4a**): ^{24a} óleo amarelo, 100% (conversão).



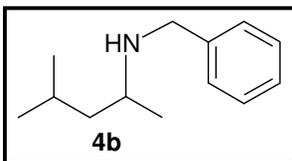
Tempo de retenção (CG/EM): 13,6 min.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 2,20-2,80 (s, largo, 1H); 3,62 e 3,70 (d, 1H, J = 13,1Hz); 3,87 (q, 1H, J = 6,7 Hz); 7,24-7,38 (m, 10H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 24,37 (CH₃); 51,54 (CH₂); 57,50 (CH); 126,77 (CH); 126,94 (CH); 127,02 (CH); 128,24 (CH); 128,39 (CH); 128,51 (CH); 128,97 (CH); 129,00 (CH); 141,00 (C₀); 150,00 (C₀).

IV: ν 3194, 3028, 2969, 1602, 1494, 1381.

N-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (**4b**): ⁴³ óleo amarelo, 99,2% (conversão).



Tempo de retenção= 9,65 min.

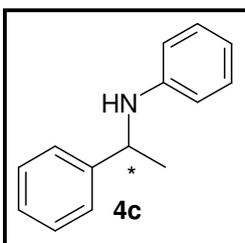
RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, 6H, *J*= 7,5 Hz); 1,09 (d, 3H, *J*=6,2 Hz); 1,23 (1H, m); 1,52-2,10 (m,3H); 2,74 (1H, *J*= 6,4 Hz);

3,72 e 3,85 (d, 1H, *J*= 12,9 Hz); 7,2 -7,4 (m, 5H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 20,54 (CH₃); 22,70 (CH₃); 23,01 (CH₃); 24,91 (CH); 46,76 (CH₂); 50,35 (CH); 51,32 (CH₂); 126,85 (CH); 128,18 (CH); 129,16 (CH); 140,72 (C₀).

IV: v 3205, 2957, 1655, 1385, 1368.

α-metil-*N*-fenil-(2-benzenometanamina (**4c**): ^{24a} óleo amarelo, 44% (conversão).



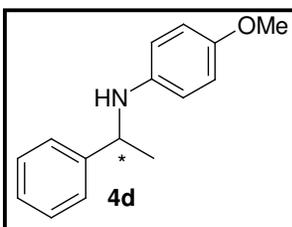
Tempo de retenção= 12,0 min

RMN ¹H (500MHz, CCl₄): δ 1,50 (d, 3H, *J*= 6,7Hz); 3,90 (s, largo, 1H); 4,43 (q, 1H, *J*= 6,7Hz); 6,34 (dd, 2H, *J*= 7,6 e 9,2 Hz); 6,52 (dd, 1H, *J*= 7,3 e 7,6 Hz); 6,94 (dd, 2H, *J*= 7,3 e 8,9 Hz); 7,17 (m, 1H); 7,22 - 7,28 (m, 4H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CCl₄): δ 125,7 (CH₃); 53,25 (CH); 113,04 (CH); 117,23 (CH); 125,43 (CH); 126,55 (CH); 128,30 (CH); 128,68 (CH); 144,33 (C₀); 146,58 (C₀).

IV: v 3410, 3053, 2925, 1602, 1505.

N-(4-metoxifenil)-α-metil-benzenometanamina (**4d**): ⁴⁴ óleo marrom, 100% (conversão).



Tempo de retenção= 10,3 min.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 1,56 (d, 3H, *J*= 6,7Hz); 3,69 (s, 3H); 4,41 (q, 1H, 6,7 Hz); 6,58 (d, 2H, *J*= 9,1 Hz); 6,67 (d, 2H, *J*= 9,1 Hz); 7,25-7,35 (m, 5H).

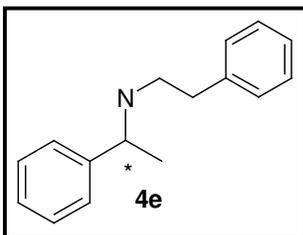
RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 23,98 (CH₃); 55,33 (OCH₃); 55,64 (CH); 114,66 (C₀); 125,72 (CH); 126,36 (CH); 127,22 (CH); 128,10 (CH); 128,18 (CH); 128,33 (CH); 128,60 (CH).

⁴³ Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J.M.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 396.

⁴⁴ Storer, R.I.; Carrera, D.E. Yike Ni; MacMillan D.W.C. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, 128, 184.(*sup.inf.*)

IV: v 3399, 2964, 1512, 1450, 1236.

N-(1-feniletil)-benzenoetanoamina (**4e**): ⁴⁵ óleo incolor, 95% (conversão).



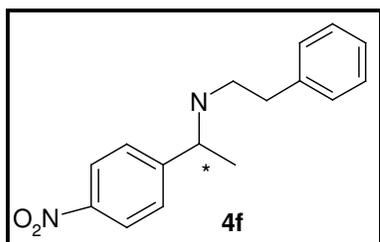
Tempo de retenção= 13,7 min.

RMN ¹H (250MHz, CCl₄): δ 1,49 (d, 3H, *J*= 6,6 Hz); 2,72-2,78 (m, 2H); 2,81-2,94 (m, 2H); 3,88 (q, 1H, *J*= 6,6 Hz); 7,13-7,40 (m, 10H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 11,35 (CH₃); 32,20 (CH₂); 47,81 (CH₂); 62,45 (CH); 126,85 (CH); 127,43 (CH); 128,53 (CH); 128,72 (CH); 128,87 (CH); 126,59 (CH); 128,93 (CH); 136,59 (C₀); 138,93 (C₀).

IV: v 3238; 2928; 1602; 1496; 1166; 1029.

N-(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (**4f**): óleo amarelo, 100% (conversão).



Tempo de retenção: 12,1 min.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, 3H, *J*=6,6 Hz); 2,67-2,84 (m, 4H); 3,92 (q, 1H, *J*= 6,6 Hz); 7,1-7,3 (m, 5H); 7,47 (d, 2H, *J*=8,7 Hz); 8,16 (d, 2H, *J*=8,7 Hz).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 23,97 (CH₃); 35,92 (CH₂); 48,79 (CH₂); 57,93 (CH); 123,76 (CH); 123,84 (CH); 126,11 (CH); 126,36 (CH); 127,55 (CH); 128,65 (CH); 128,96 (CH); 139,34 (C₀); 147,14 (C₀).

IV: v 3333; 3027; 2927; 2850; 1603; 1495; 1109.

EMAR: m/z 272,1715 (calculada= 272,136827).

⁴⁵ Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 23, 4411.

5.4.3. Análise do excesso enantiomérico

5.4.3.1. Análise por RMN

Utilização de ácido mandélico (**54**)

Método A: Mistura no tubo de RMN^{9a,c}: **4a** foi dissolvida em DMSO-d₆ e adicionou-se 2 equivalentes de **R-54**. *Método B: Obtenção do sal da amina por refluxo*³³: **4a** foi dissolvida em 0,5 mL de metanol seco e adicionou-se 1 equivalente de **R-54**. A mistura foi refluxada até ficar límpida (3 horas). Após evaporação do solvente, o sal foi dissolvido em DMSO-d₆.

Utilização de MTPA (**76**)

*Método C: Utilização de MTPA*³³: 0,5 mmol de **4** foi dissolvido em 1,5 mL de diclorometano anidro e adicionou-se 0,008 mmol de dimetilaminopiridino (DMAP) e 0,05 mmol de **R-76**. Em banho de gelo foi adicionado 0,0005 mmol de dicitloexilcarbodiimida (DCC). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24h. Depois da evaporação do solvente foi feita cromatografia em coluna de hexano/acetato de etila para purificação.

Método D: Obtenção do MTPA-Cl^{32,33}: Foi refluxado 0,17mmol de **R-76** com 0,2mL de cloreto de tionila destilado por 5h. O excesso foi evaporado em rotavapor. *Obtenção da amida*: O **R-76** foi dissolvido em diclorometano anidro e adicionados 0,1 mmol de **4** e 0,15 mmol de TEA. Foi mantida agitação sob atmosfera de N_{2(g)} por 48h. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por cromatografia em coluna.

5.4.3.2. Análise por cromatografia

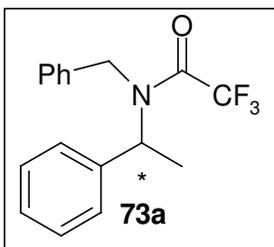
Derivado de **4** não diastereoisomérico (**73**)

Método E: ³⁴ agitação em temperatura ambiente de 5 mmol de **72** com 0,85 mmol de **4** em diclorometano. ³⁸ Após evaporação em rotavapor, o resíduo foi dissolvido em diclorometano e extraído com NaHCO₃ saturado (2 vezes de 5mL) e com 5mL de água, seco com MgSO₄ e o solvente foi evaporado.

Método F: ³⁵ 50µg de **4** foram dissolvidos em 0,5 mL de benzeno, onde foram adicionados 0,1 mL de TEA 0,05mol.L⁻¹ e 10µL de **72**. A mistura é aquecida por uma hora a 50°C. Depois de retornar à temperatura ambiente, são adicionados 1 mL de NH₄OH 5% em água e a mistura é agitada por 5 minutos. Apenas a camada superior é injetada em CG.

Dados de **73**

α -metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73a**): óleo amarelo, 100% (conversão).



Tempo de retenção= 12,3 min.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ *Confômero majoritário*: 1,63 (d, 3H, $J=6,9$ Hz); 4,08 (d, 1H, $J=15,2$); 4,70 (d, 1H, 15,2 Hz); 5,51 (q, 1H, $J=6,9$ Hz); 7,07-7,49 (m, 10H). *Confômero minoritário*: 1,50 (d, 3H, $J=7,2$ Hz); 4,38 (d, 1H, $J=17,1$); 4,54 (d, 1H, $J=17,1$ Hz); 5,65

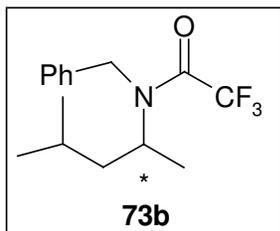
(q, 1H, $J=7,2$ Hz).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ *Confômero majoritário*: 18,22 (CH₃); 46,80 (CH₂); 55,68 (CH); 118,19 (CF₃); 127,06 (CH); 127,14 (CH); 127,34 (CH); 127,38 (CH); 127,76 (CH); 128,02 (CH); 128,34 (CH); 128,56 (CH); 128,86 (CH); 136,97 (C₀); 138,09 (C₀); 157,80 (C₀). *Confômero minoritário*: 17,13 (CH₃); 48,66 (CH₂); 55,71 (CH); 115,89 (CF₃); 136,29 (C₀); 138,73 (C₀); 157,62 (C₀).

IV: ν 3362; 3065; 2984; 2942; 1688; 1497; 1450; 1140.

EM m/z [%]: 307, M^+ [3]; 216, $M^+ - 91$ [90]; 202, $M^+ - 105$ [53]; 105, PhCH_2N^+ [100]; 91, PhCH_2^+ [83]; 77 [36]; 65 [26].

N-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73b**): óleo amarelo, 100% (conversão).



IV: ν 3362, 3032, 2959, 2931, 1688, 1453, 1146.

EM m/z [%]: 287, M^+ [4]; 272, $M^+ - \text{CH}_3$ [1]; 202, $M^+ - 85$ [17]; 91, PhCH_2^+ [100], 65 [10].

5.4.4. Análise do agente redutor

5.4.4.1. Reação entre **68** e NaBH_4

Amostra 1: mistura manual em almofariz sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ de **68** e NaBH_4 em proporção equimolar por 10 minutos. Dissolução em DMSO-d_6 para análises de RMN e THF para IV.

Amostra 2: mistura manual em almofariz sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ de **68** e NaBH_4 em proporção 4:1 por 10 minutos. Dissolução em DMSO-d_6 para análises de RMN e THF para IV.

Amostra 3: refluxo em THF de **68** e NaBH_4 em proporção 1:1 por 24 horas. Evaporação do THF e dissolução em DMSO-d_6 para análises de RMN e THF para IV.

Amostra 4: refluxo em THF de **68** e NaBH_4 em proporção 4:1 por 24 horas. Evaporação do THF e dissolução em DMSO-d_6 para análises de RMN e THF para IV.

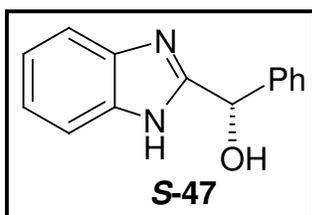
Amostra 5: mistura manual em almofariz sob atmosfera de $\text{N}_{2(g)}$ de **68** e NaBH_4 em proporção 4:1 por 10 minutos. Repouso em recipiente fechado e protegido da luz por 7 dias. Dissolução em DMSO-d_6 para análises de RMN e THF para IV.

5.4.5. Comparação com a literatura: método de Maiti e Bhattacharya ^{20a}

5.4.5.1. Síntese de S-47 ⁴⁶

15 mmol (2,28 g) de ácido S-mandélico (**S-47**) foram refluxados em HCl 4mol.L⁻¹ com 10 mmol (1,08 g) de 1,2-fenilenodiamina (**85**) por 3h. O solvente foi evaporado e o precipitado dissolvido em água e neutralizado com K₂CO₃ 20%. O precipitado foi recristalizado com dificuldade com etanol/água 1:1. O excesso de água foi removido em pressão reduzida por 10h.

S-(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol (**S-47**): ⁴⁷ sólido branco, 23% (rendimento isolado), 0,52 g.



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 5,91 (s, 1H); 7,12 (dd, 2H, $J=3,2$ e $6,1$ Hz); 7,27 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,47 (m, 5H).

RMN ¹³C (125,7 MHz, DMSO-d₆): δ 73,60 (CH); 121,42 (C₀); 125,72 (CH); 126,24 (CH); 126,44 (CH); 127,18 (CH); 127,40 (CH); 128,16 ; 142,49 (C₀); 144,37 (C₀); 157,03 (C₀).

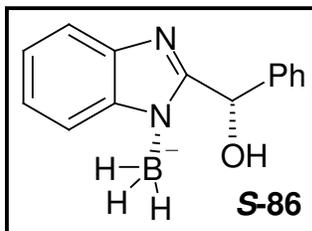
IV: ν 3429, 3235, 3026, 1621, 1493, 1452, 1044.

5.4.5.2. Síntese de S-86: ^{18a}

2,5 mmol (0,560 g) de **S-47** foram refluxados com 2mmol (0,075 g) de NaBH₄ (seco em mufla) em THF por 10 horas. Foram adicionados mais 0,5 mmol (0,110 g) de **S-47** e a mistura foi refluxada por mais 10 horas. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e temperatura ambiente. O sólido foi dissolvido em DMSO-d₆ para análises de RMN e THF/Acetonitrila 1:1 para espectrometria de massas.

⁴⁶ Gökçe, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüş, F. *Eur.J.Med.Chem.* **2005**, *40*, 135.

Boroidreto quirais **S-86**: sólido branco, não purificado, com presença de NaBH₄ e THF.



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 120°C, desacoplado com ¹¹B): δ 2,17 (s, 3H); 6,21 (s, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,21 (m, 3H); 7,47 (m, 3H).

RMN ¹¹B (300 MHz, DMSO-d₆, 120°C): δ -21,92 (qua, *J*=90,9 Hz).

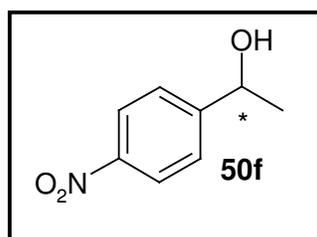
EMAR: *m/z* 237,1673 (*M* calculada = 237,1199 g.mol⁻¹).

EM *m/z* [%]: 237, M⁺ [33]; 223, M⁺ - BH₂ [100]; 117, M⁺ - (PhCHOH⁺) [64].

5.4.5.3. Redução de **1f** e **3a** com **S-86**.

A solução de **S-86** foi resfriada a -20°C e foram adicionados 1,5 mmol do substrato (**1f** ou **3a**) e a mistura foi agitada nesta temperatura por 72h. O tratamento foi feito com a adição de 3 mL de metanol, 3 extrações com éter e lavagem com HCl 2N e NaCl saturado. A secagem foi feita com MgSO₄ e o solvente evaporado no rotavapor. A análise da conversão foi feita em CG e do e.e. em CG/IC com coluna β-DM. O e.e. de **4a** foi obtido através de sua trifluoroacetamida (**73a**).

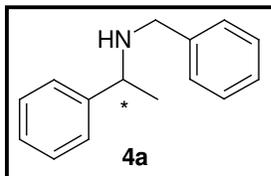
1-(4-nitrofenil)-1-etanol (**50f**): óleo amarelo, 28% (conversão), 15% e.e.



Tempo de retenção: 7,0 min.

EM *m/z* [%]: 152, M⁺ - CH₃ [18]; 139, M⁺ - CO [7]; 122, C₆H₅NO₂⁺ [6]; 94 [12]; 77 [42]; 43, CHCHOH⁺[100].

α -metil-*N*-(fenilmetil)-Benzenometanamina (**4a**): ^{24a} óleo amarelo, 100% (conversão), 27% e.e.



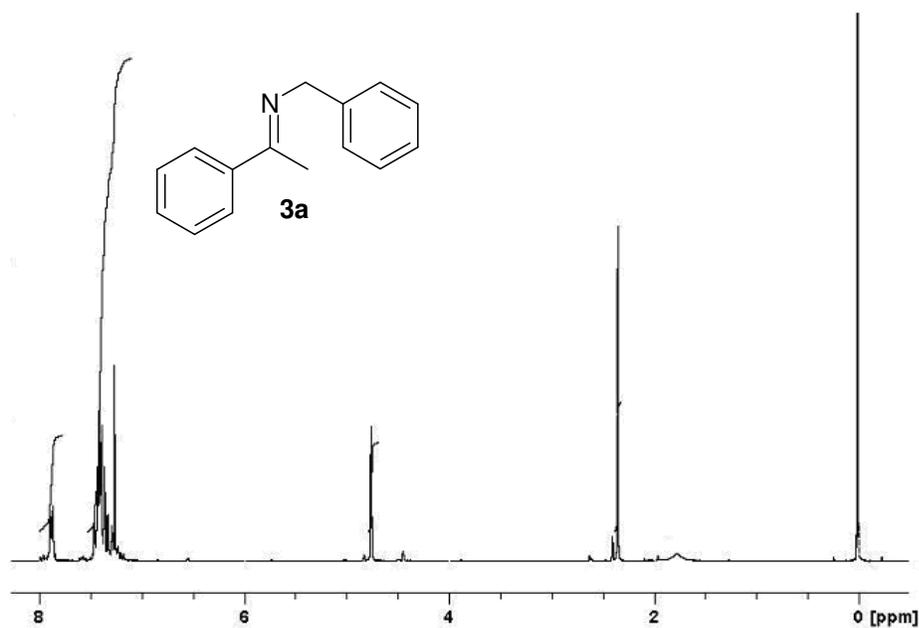
Tempo de retenção (CG/EM): 13,6 min.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 2,20-2,80 (s, largo, 1H); 3,62 e 3,70 (d, 1H, J = 13,1Hz); 3,87 (q, 1H, J = 6,7 Hz); 7,24-7,38 (m, 10H).

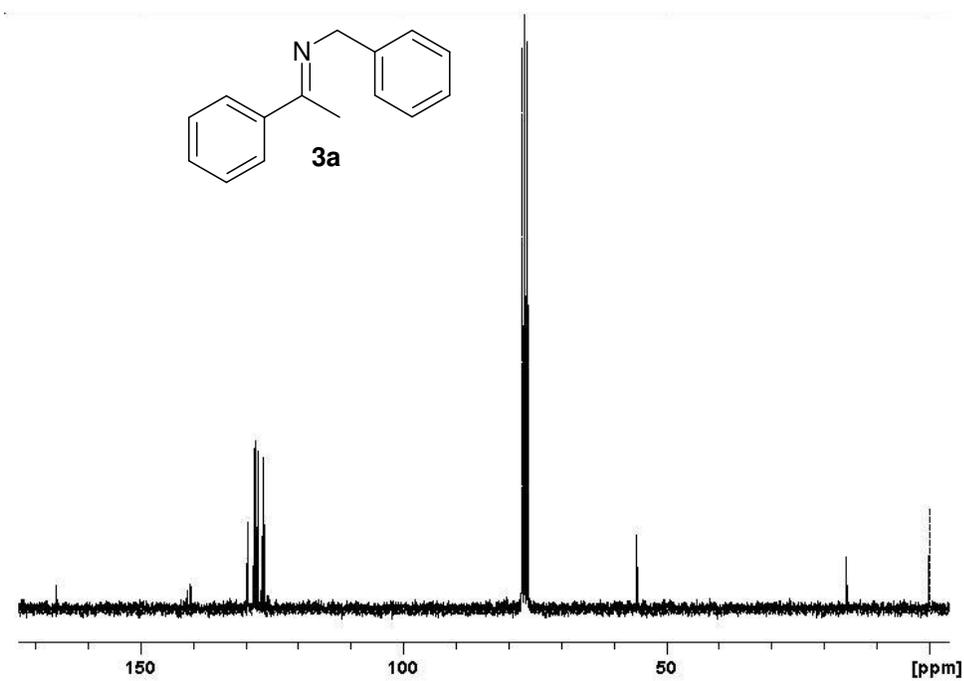
RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 24,37 (CH₃); 51,54 (CH₂); 57,50 (CH); 126,77 (CH); 126,94 (CH); 127,02 (CH); 128,24 (CH); 128,39 (CH); 128,51 (CH); 128,97 (CH); 129,00 (CH); 141,00 (C₀); 150,00 (C₀).

IV: ν 3194, 3028, 2969, 1602, 1494, 1381.

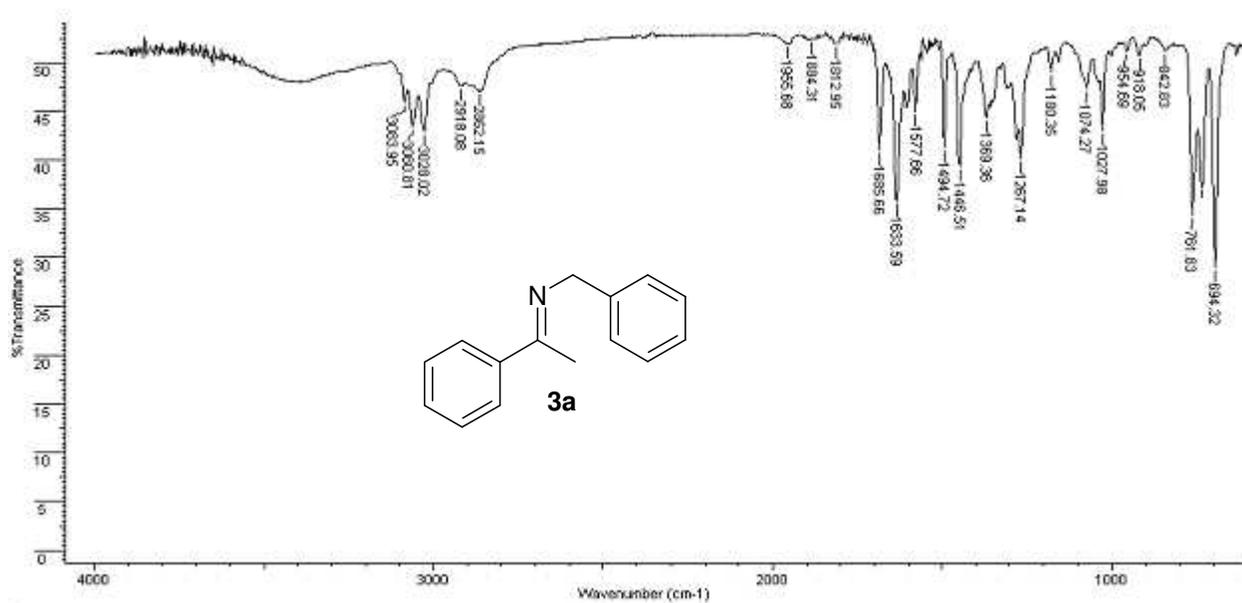
6. ANEXOS



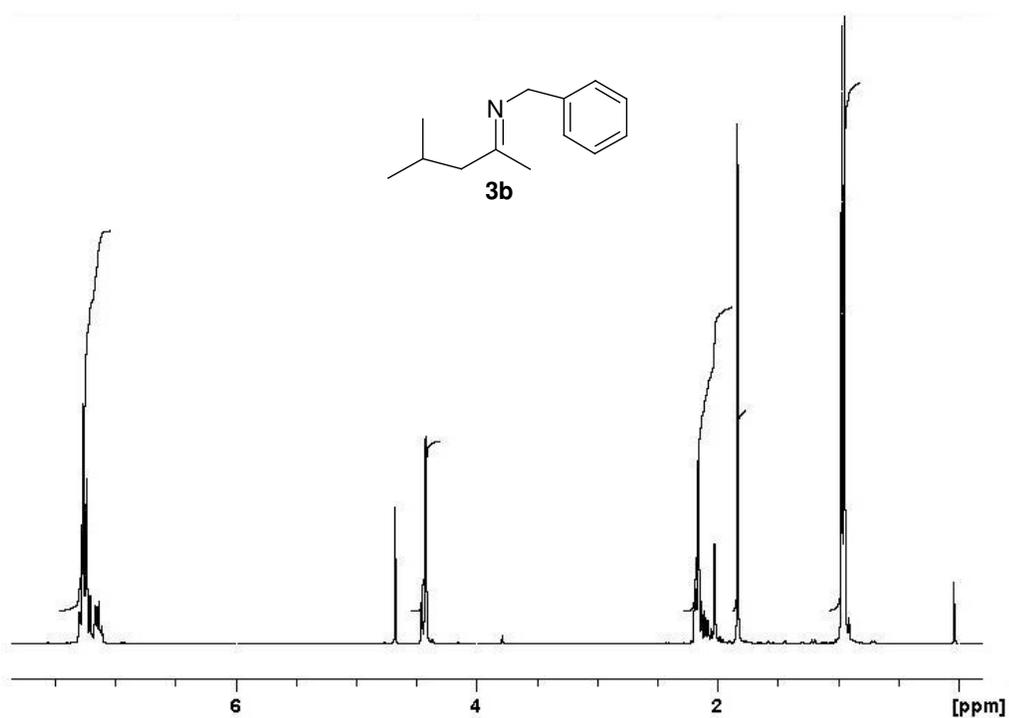
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da *N*-benzil-(1-feniletilideno)amina (3a).



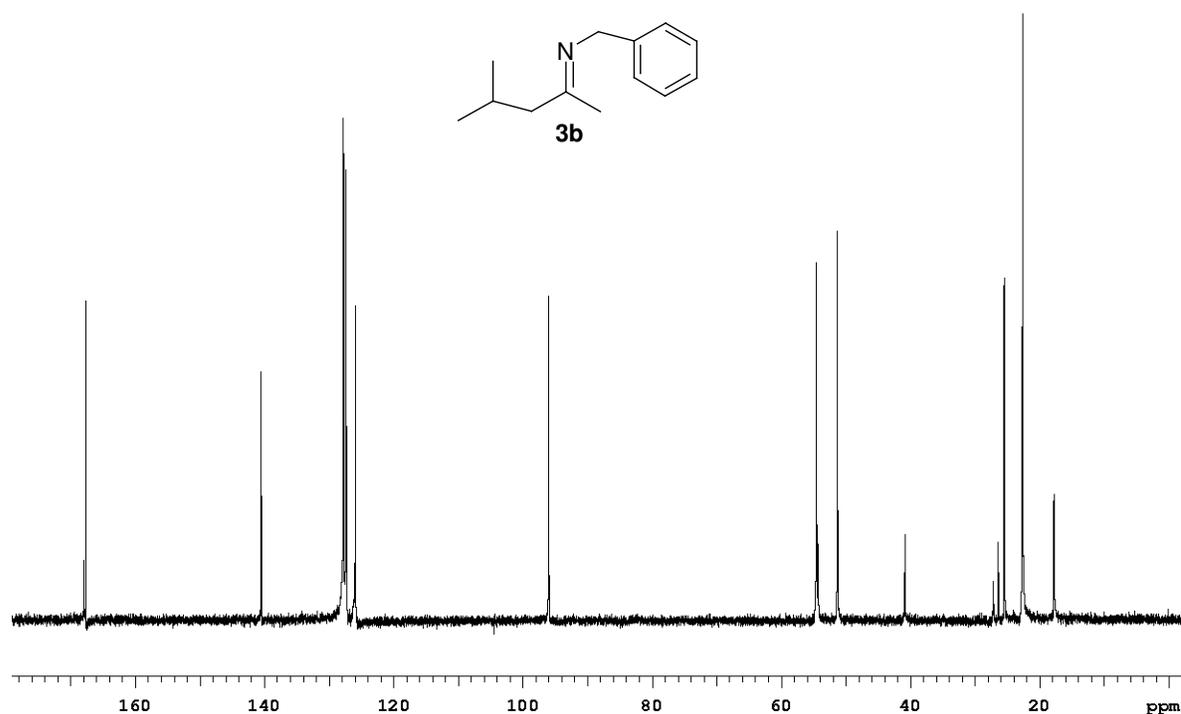
Anexo 2. Espectro de RMN de ^{13}C desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da *N*-benzil-(1-feniletilideno)amina (3a).



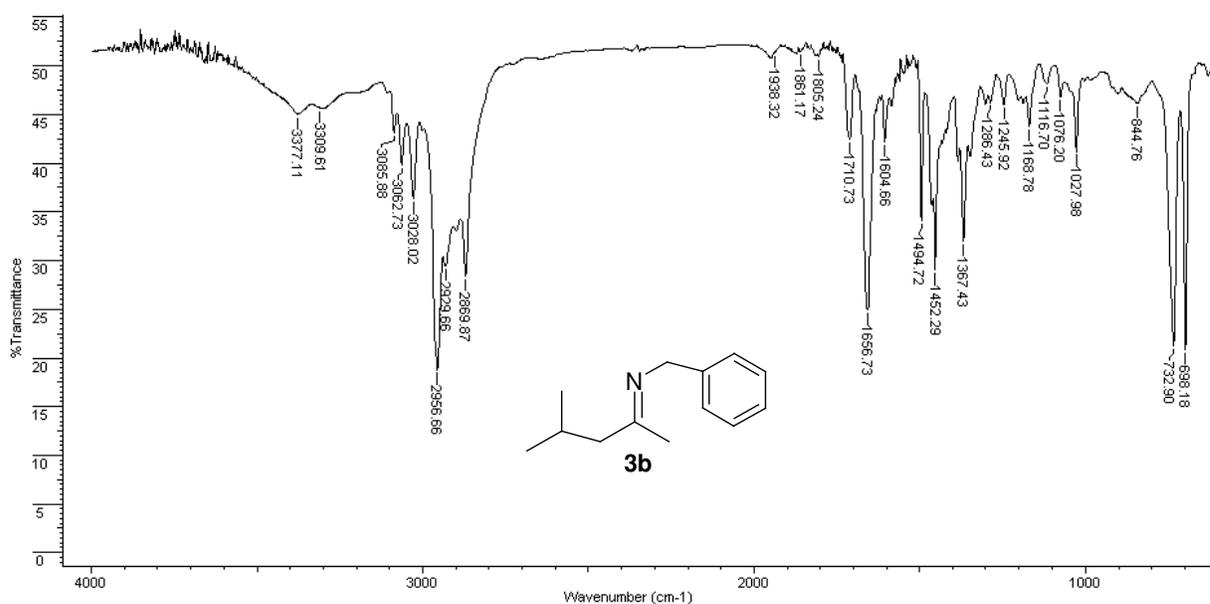
Anexo 3. Espectro de IV (filme) da *N*-benzil-(1-feniletilideno)amina (**3a**).



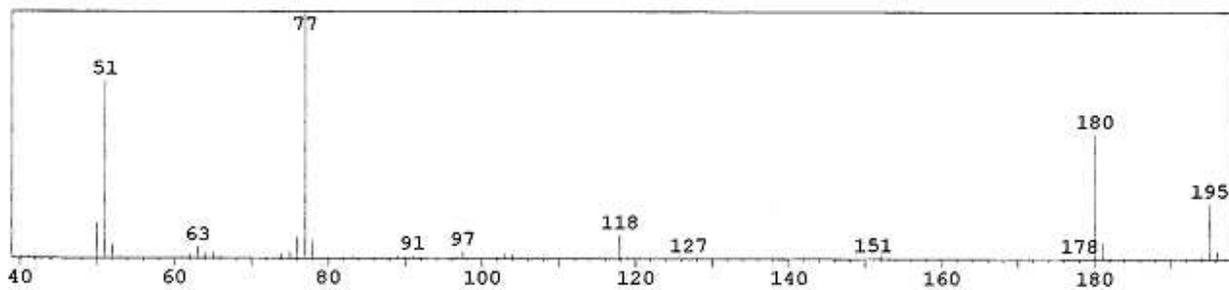
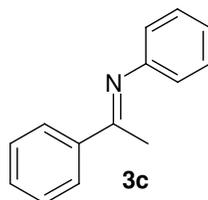
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 250 MHz) da *N*-(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (**3b**).



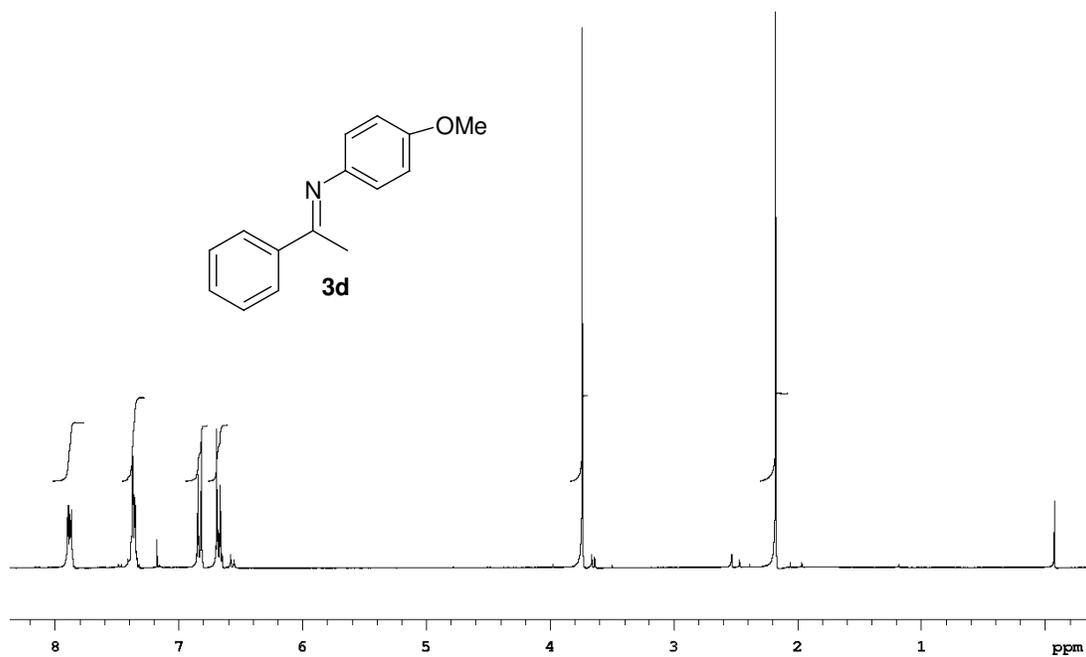
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C desacoplado (CCl_4 , 125,7 MHz) da *N*-(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (**3b**).



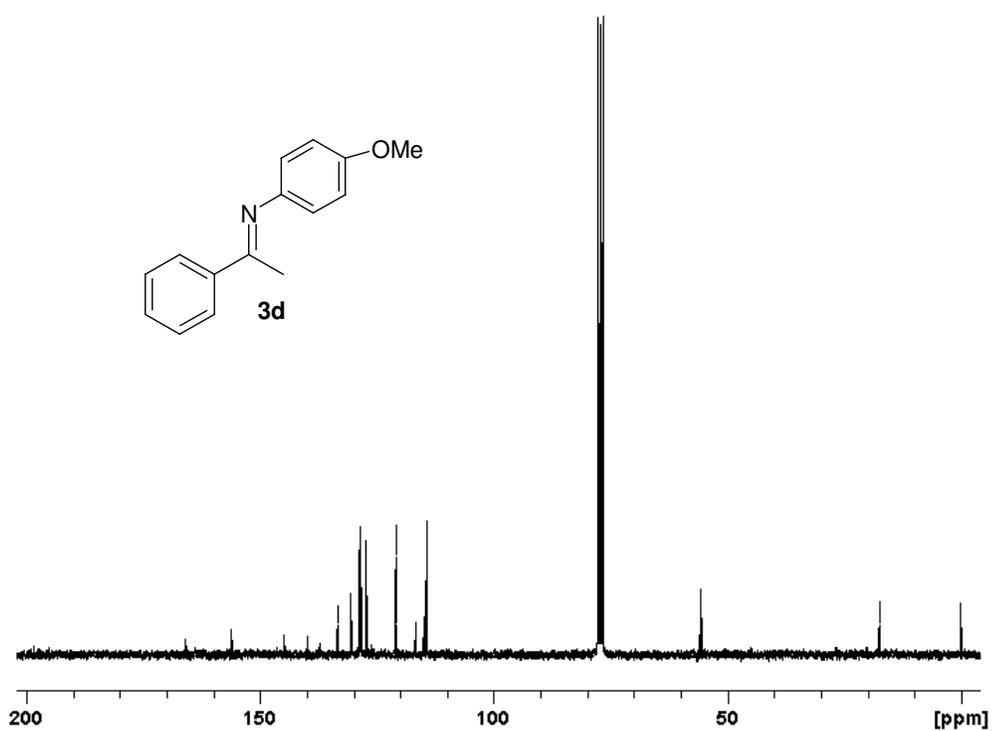
Anexo 6. Espectro de IV (filme) da *N*-(1,3-dimetilbutilideno)benzenometanamina (**3b**).



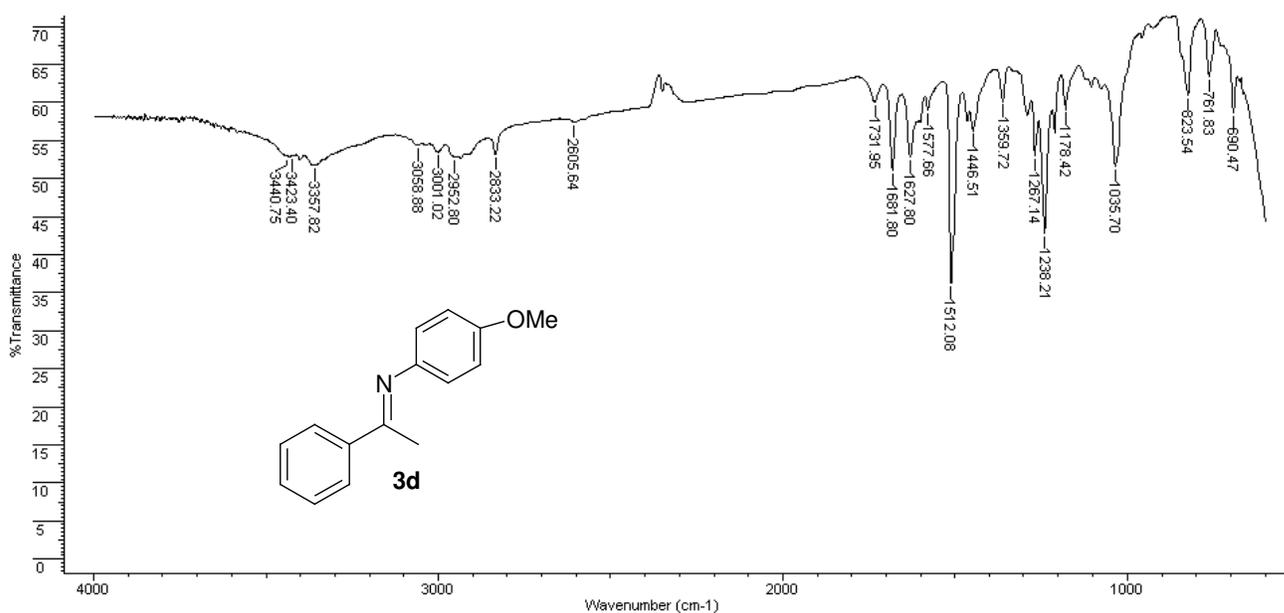
Anexo 7. Espectro de massas da *N*-fenil-(1-feniletilideno)amina (**3c**).



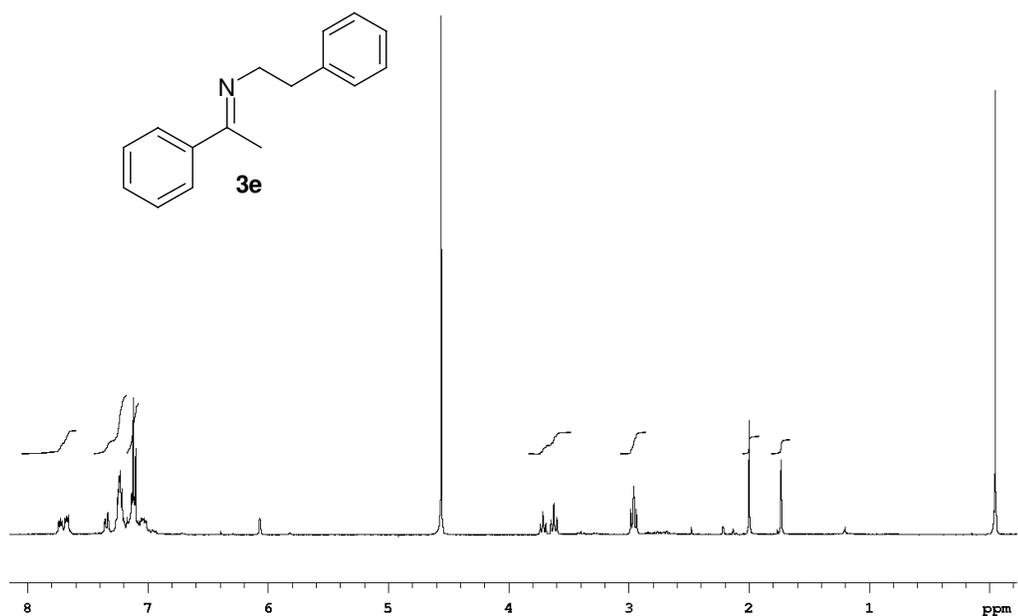
Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 4-metoxi-*N*-(1-feniletilideno)amina (**3d**).



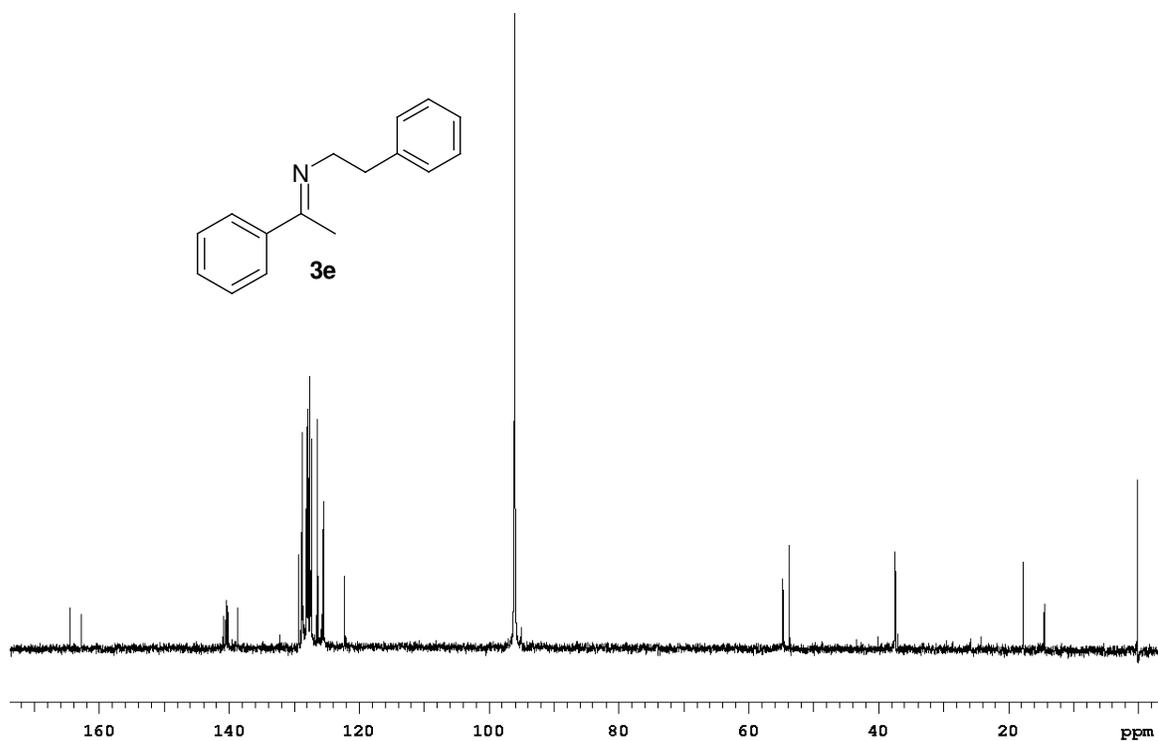
Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) da 4-metoxi-*N*-(1-feniletilideno)amina (**3d**).



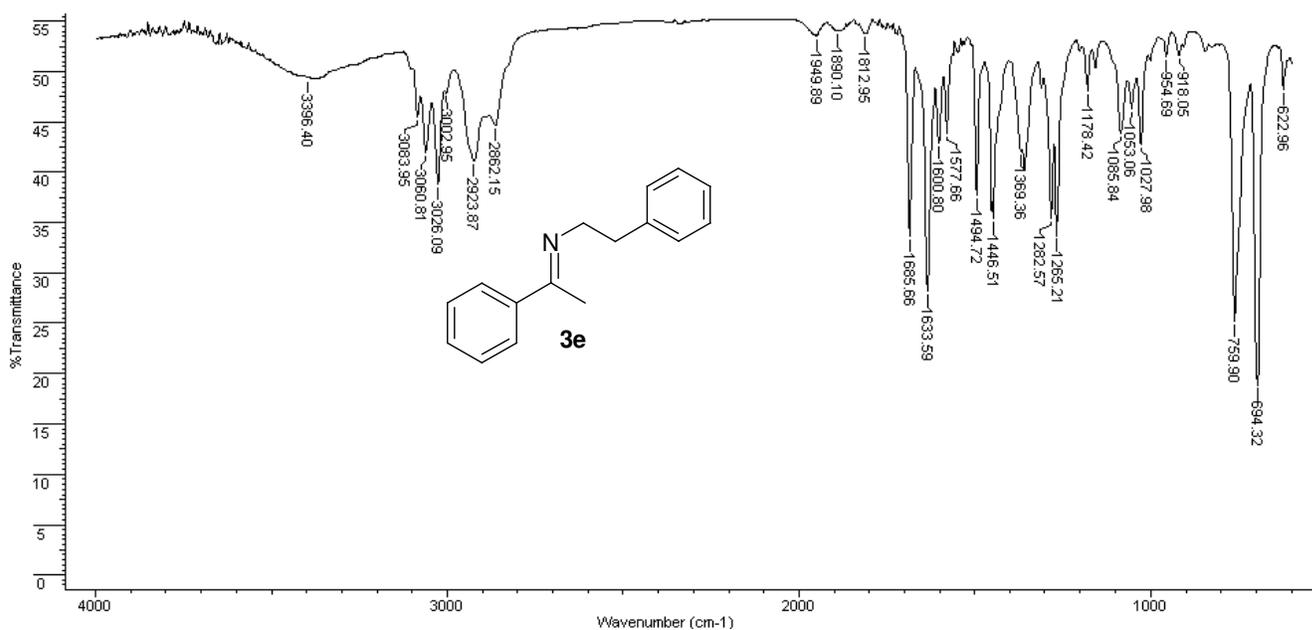
Anexo 10. Espectro de IV (filme) da 4-metoxi-*N*-(1-feniletilideno)amina (**3d**).



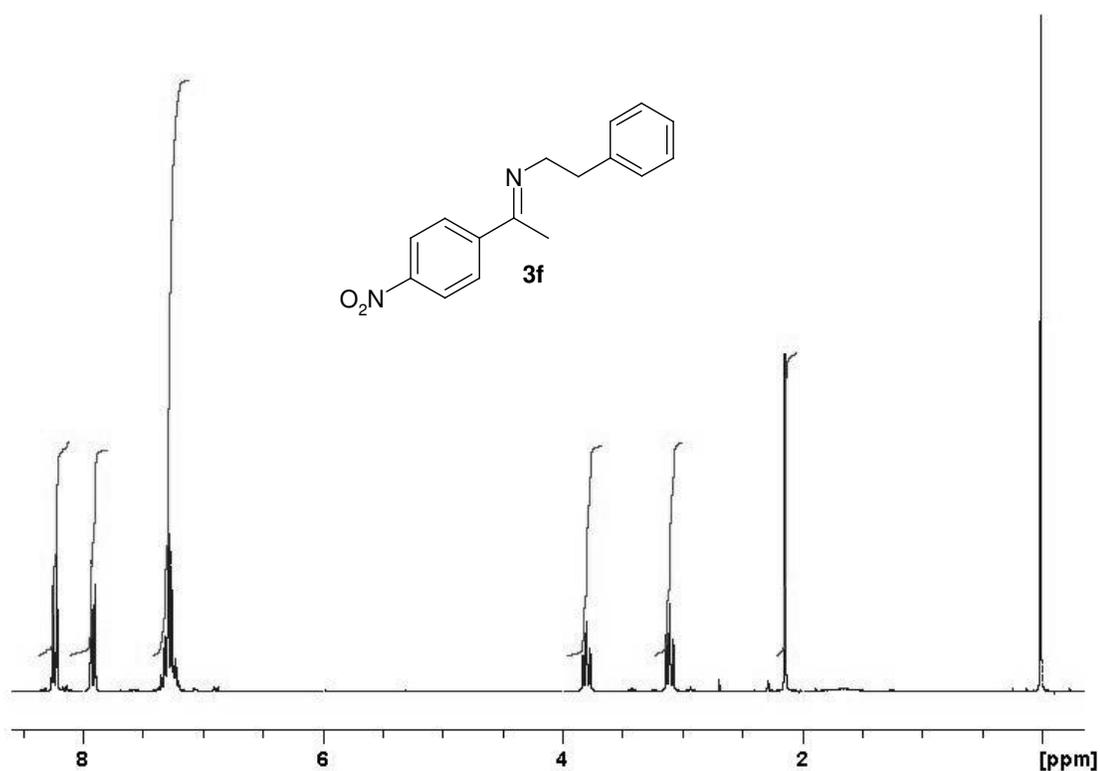
Anexo 11. Espectro de RMN de ¹H (CCl₄, 500 MHz) da *N*-(1-feniletilideno)benzenoetamina (**3e**).



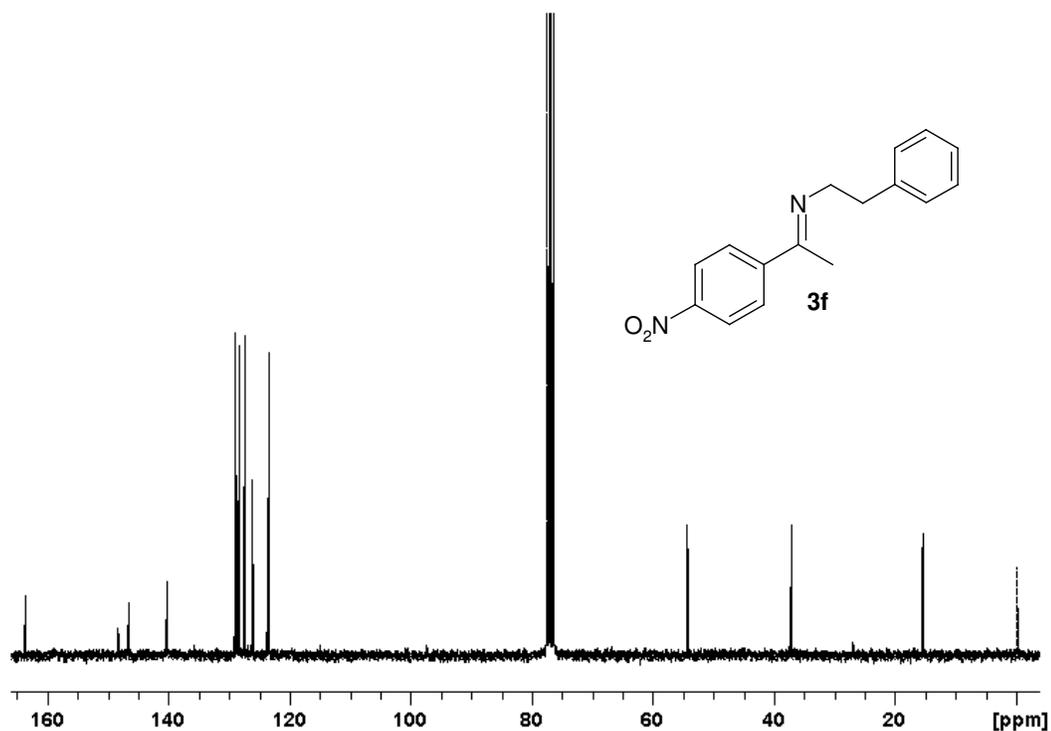
Anexo 12. Espectro de RMN de ¹³C (CCl₄, 125,7 MHz) da *N*-(1-feniletilideno)benzenoetamina (**3e**).



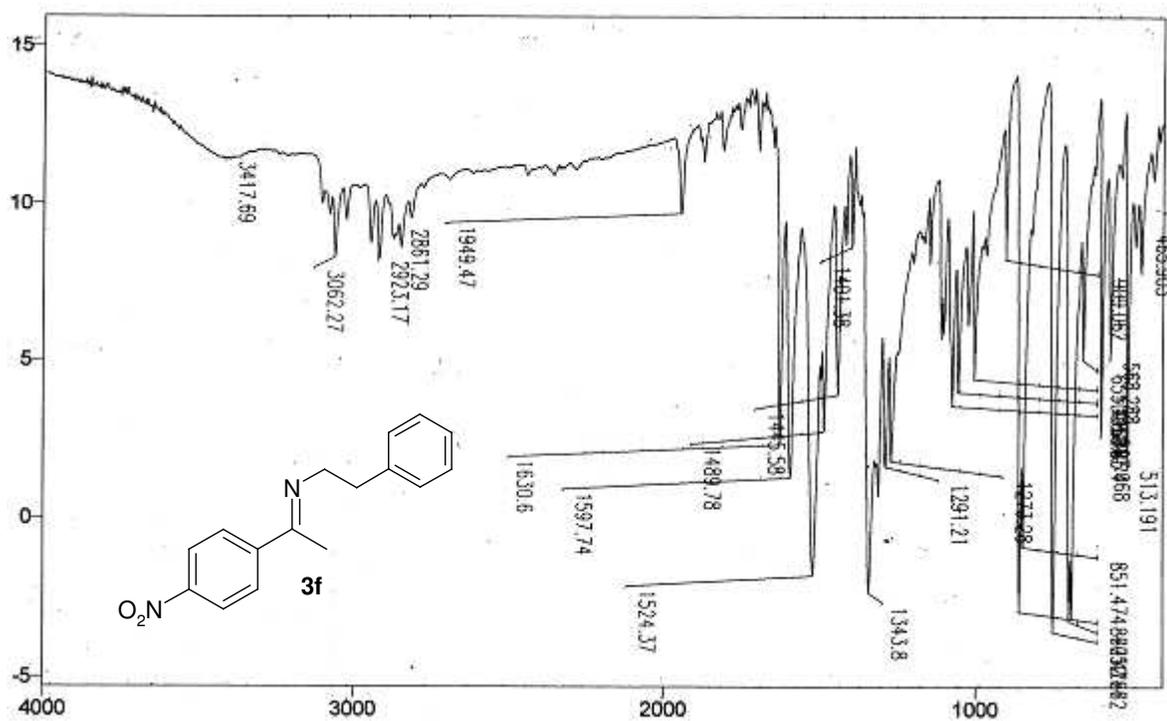
Anexo 13. Espectro de IV (filme) da *N*-(1-feniletilideno)benzenoetamina (**3e**).



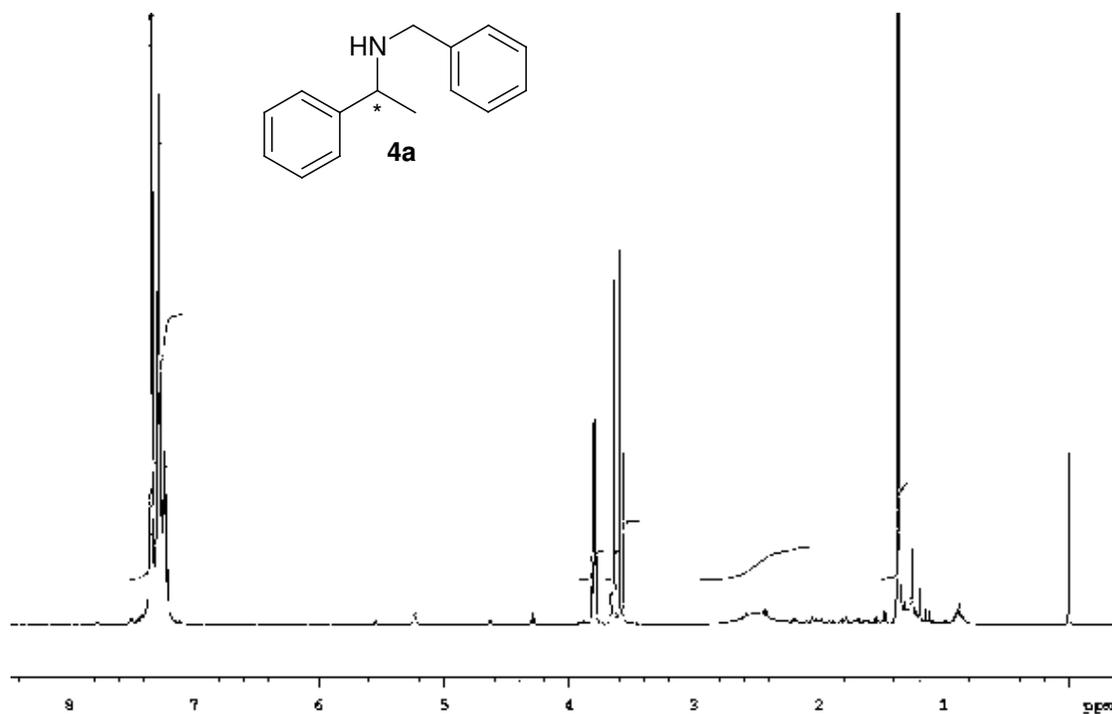
Anexo 14. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) da *N*-(1-feniletilideno)-4-nitrobenzenoetanoamina (**3f**).



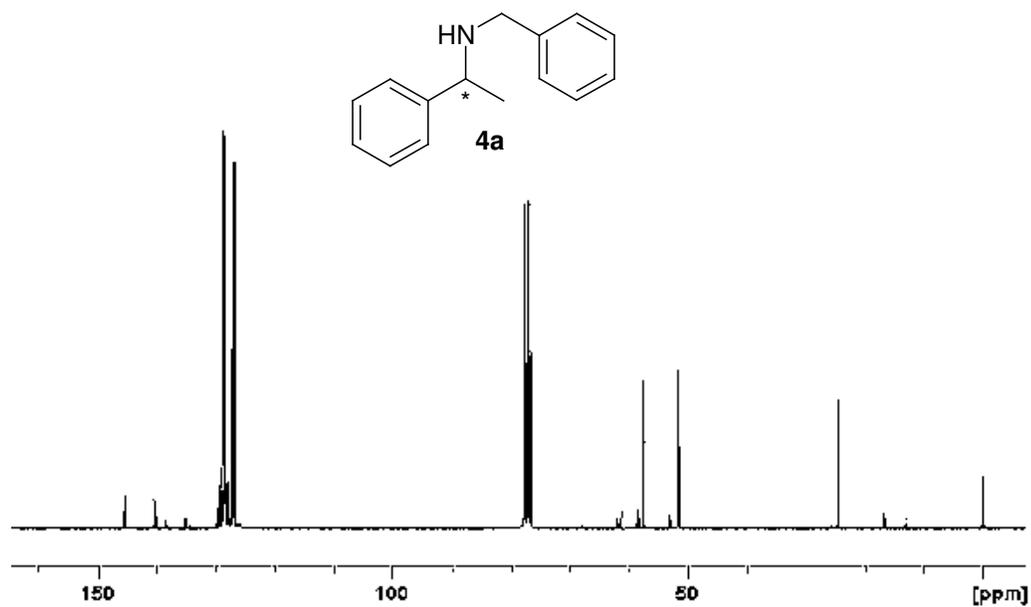
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125,7 MHz) da *N*-(1-feniletilideno)-4-nitrobenzenoetanaamina (**3f**).



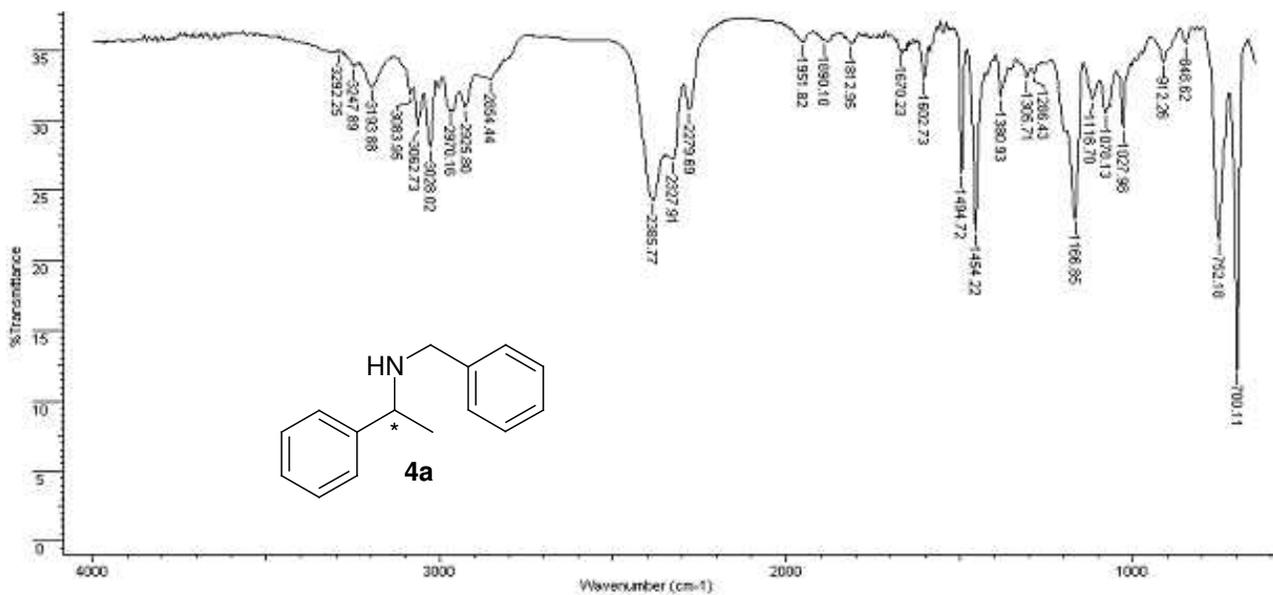
Anexo 16. Espectro de IV (KBr) da imina **3f**.



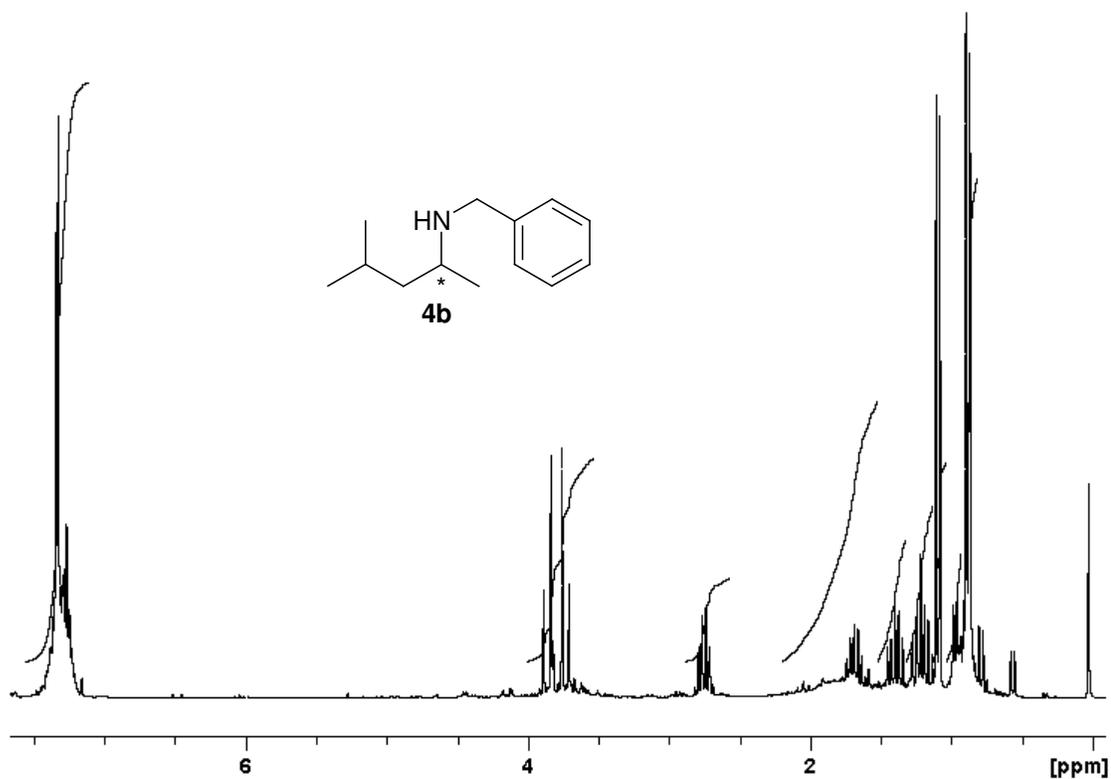
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da α -metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina (**4a**).



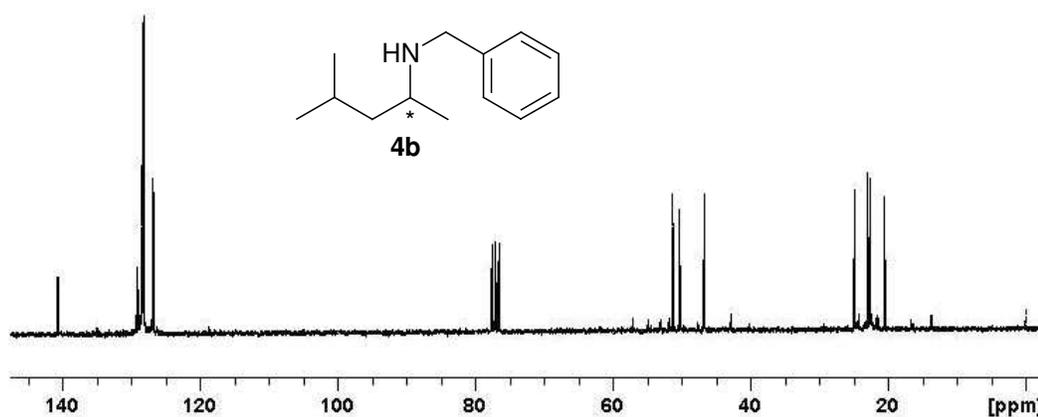
Anexo18. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da α -metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina (**4a**).



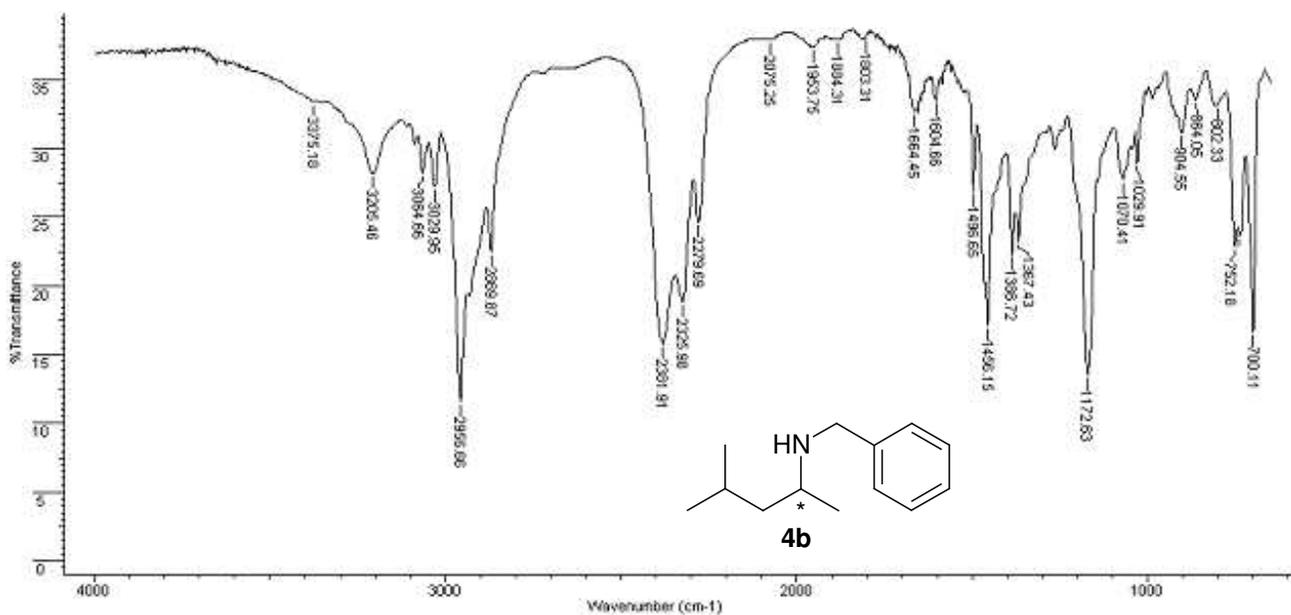
Anexo 19. Espectro de IV (filme) da α -metil-N-(fenilmetil)-benzenometanamina (**4a**).



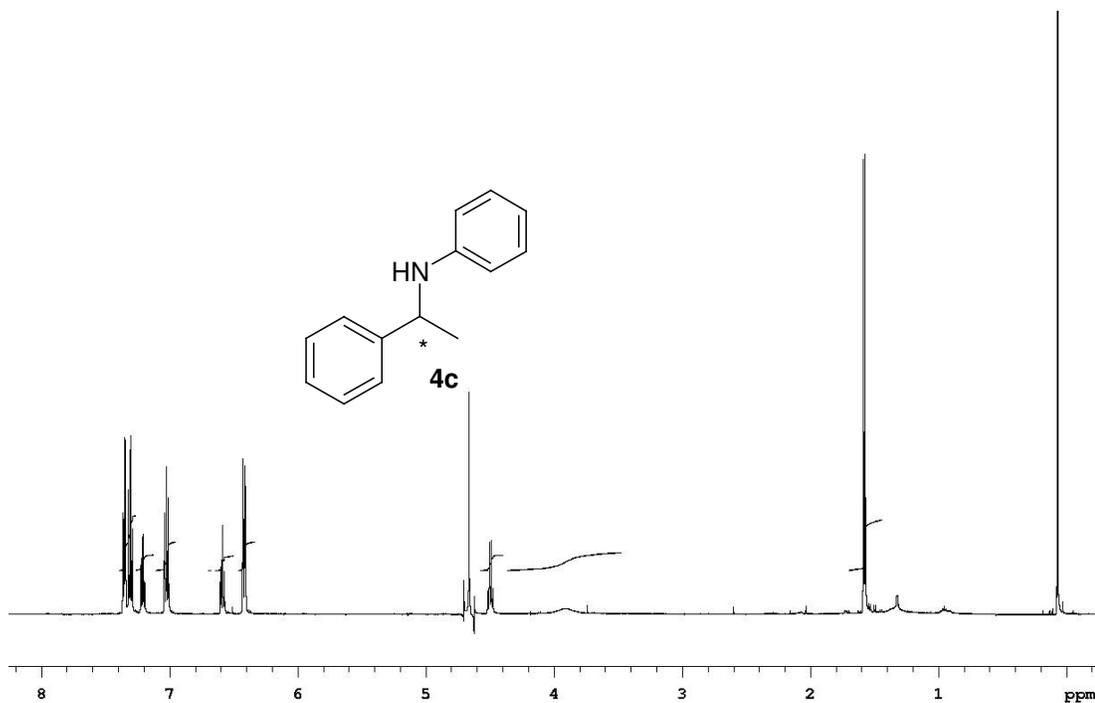
Anexo 20. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da N-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (**4b**).



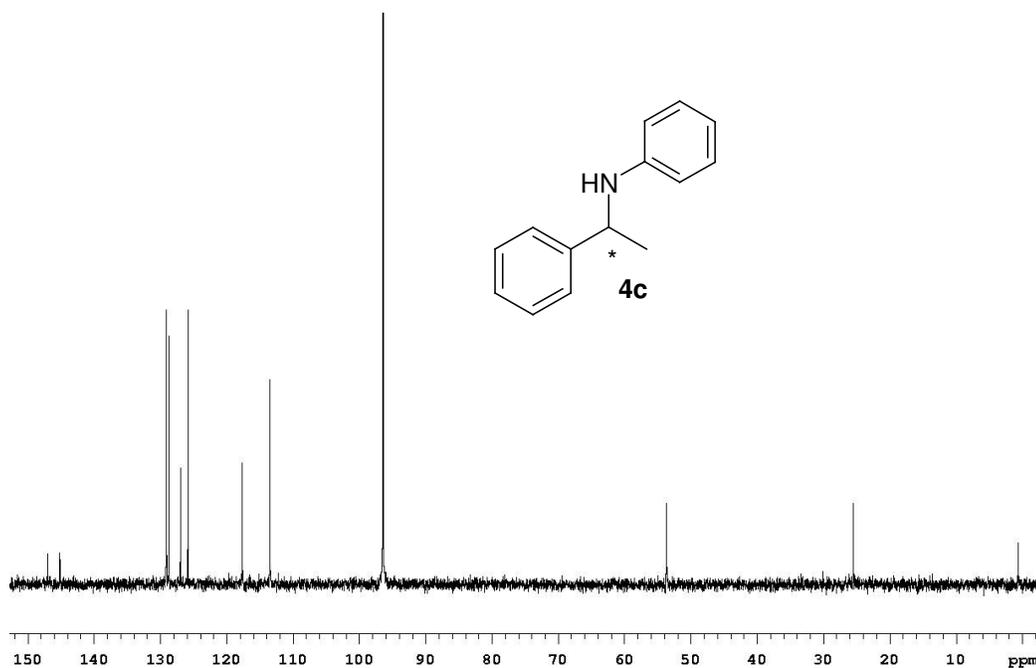
Anexo 21. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da *N*-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (**4b**).



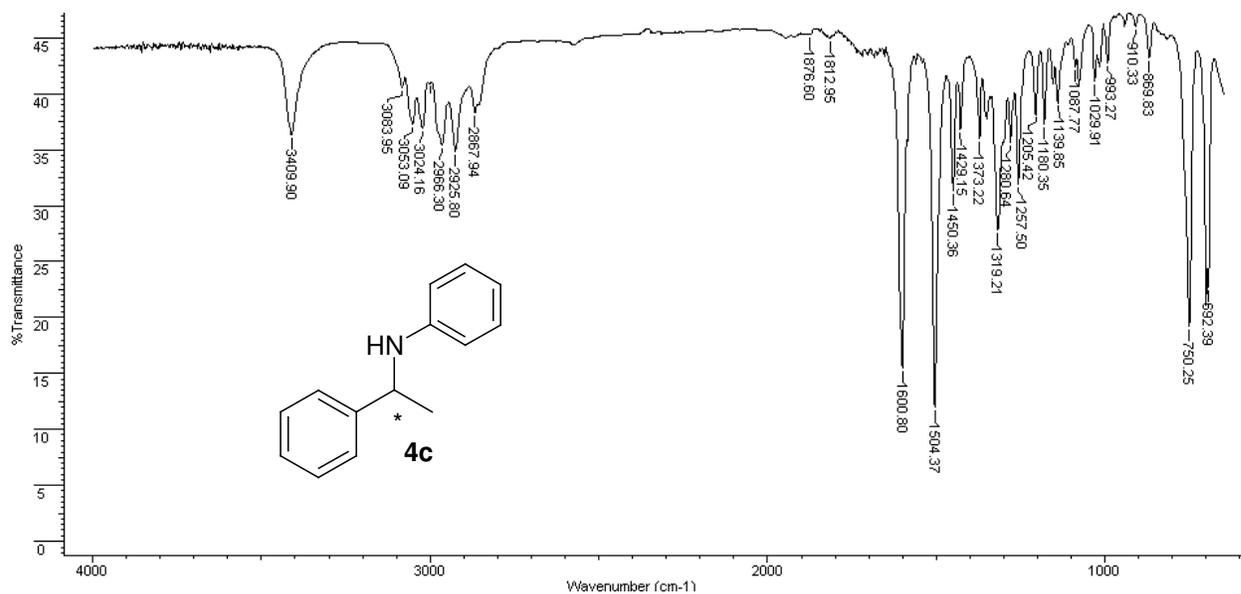
Anexo 22. Espectro de IV (filme) da *N*-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina (**4b**).



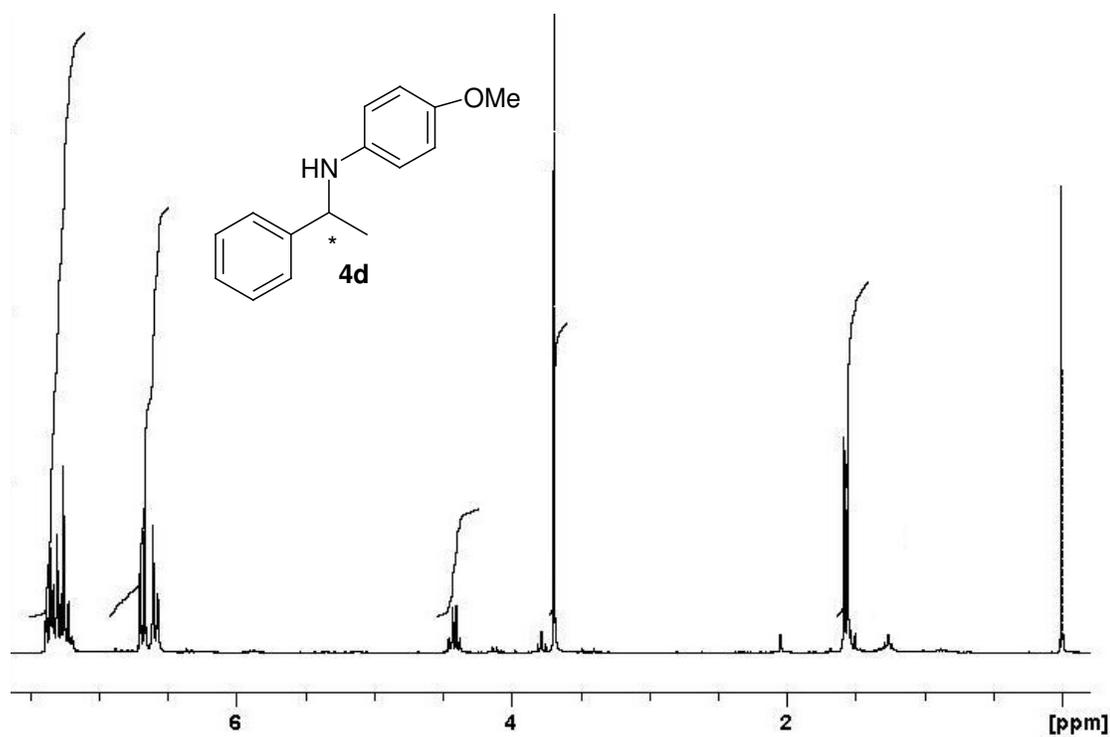
Anexo 23. Espectro de RMN de ^1H (CCl_4 , 500 MHz) da α -metil-*N*-fenil-2-benzenometanamina (**4c**).



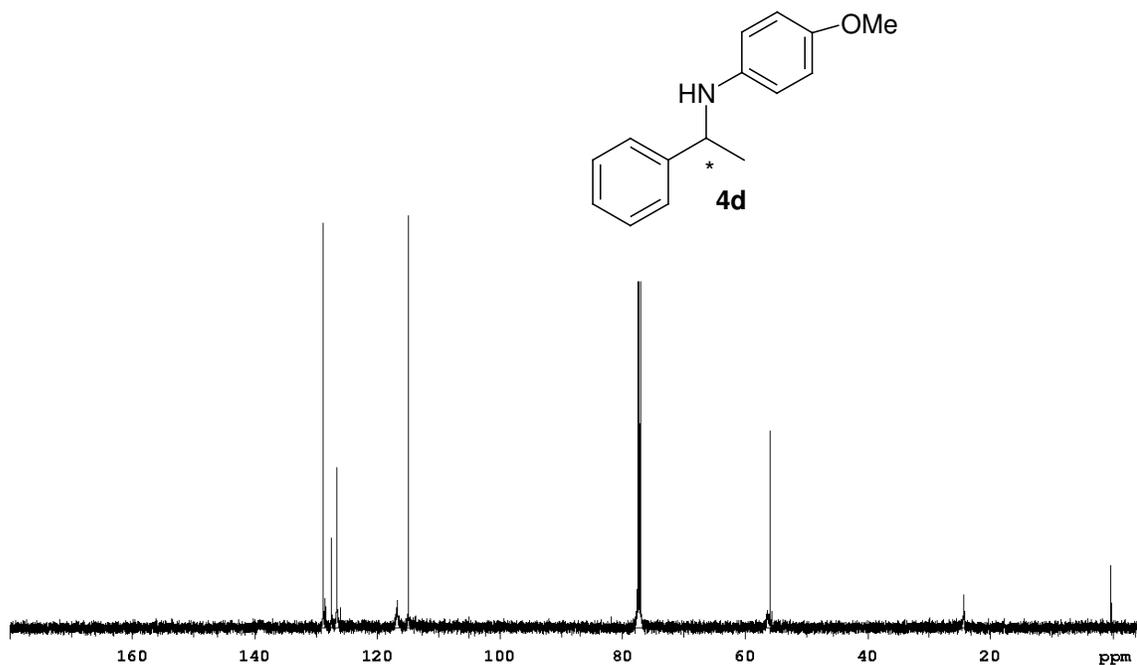
Anexo 24. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CCl_4 , 125,7 MHz) da α -metil-*N*-fenil-2-benzenometanamina (**4c**).



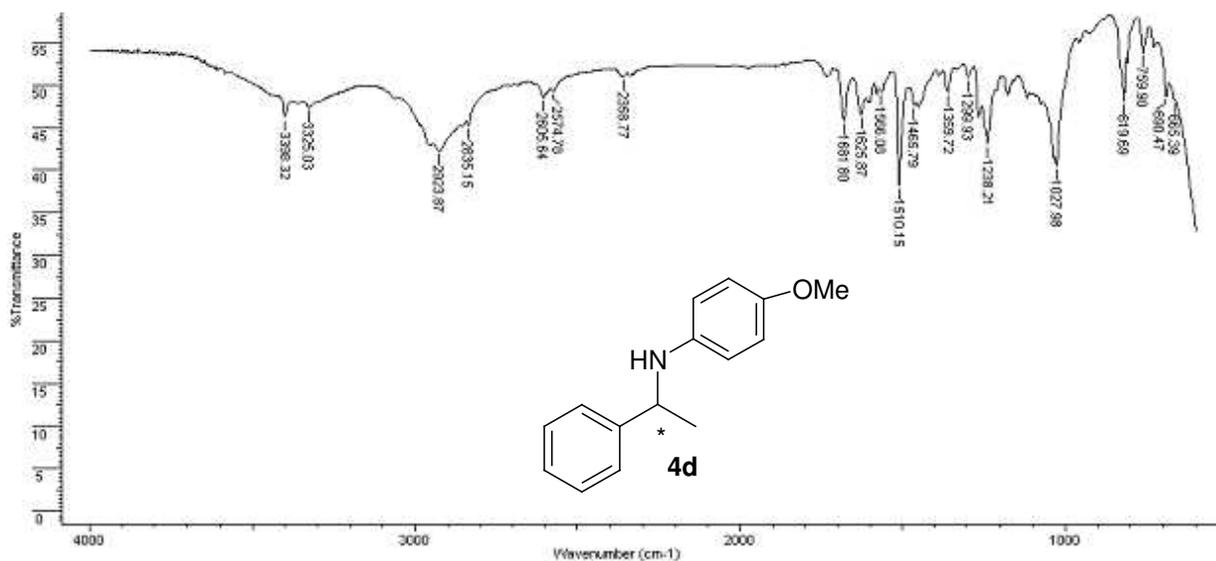
Anexo 25. Espectro de IV (filme) da α -metil-*N*-fenil-2-benzenometanamina (**4c**).



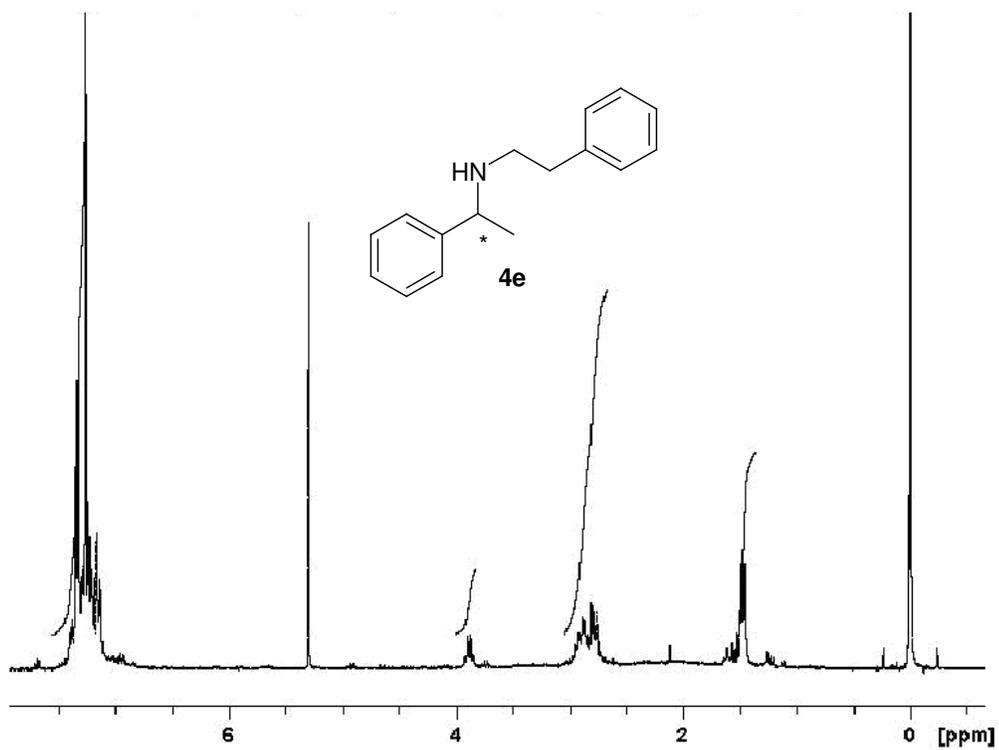
Anexo 26. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) da *N*-(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (**4d**).



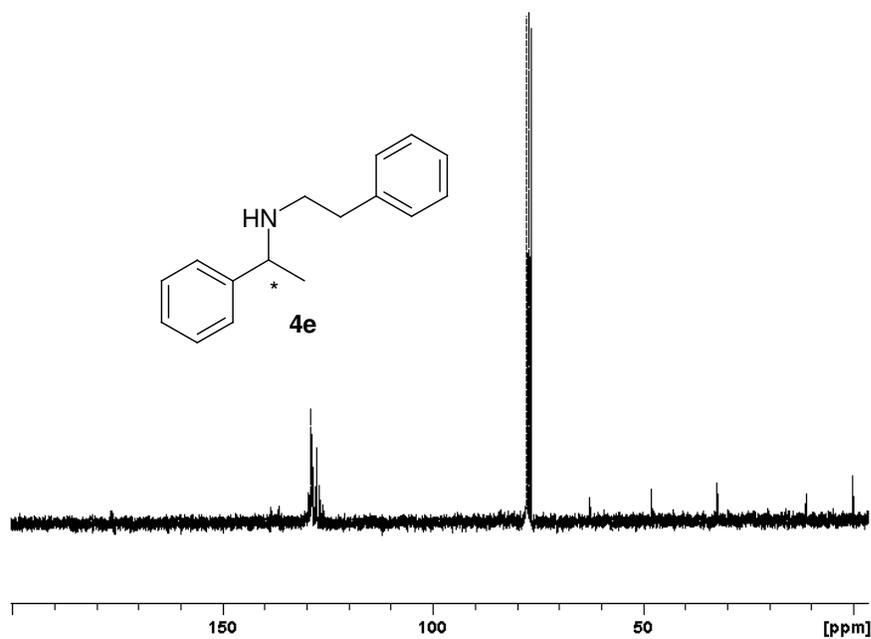
Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) da *N*-(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (**4d**).



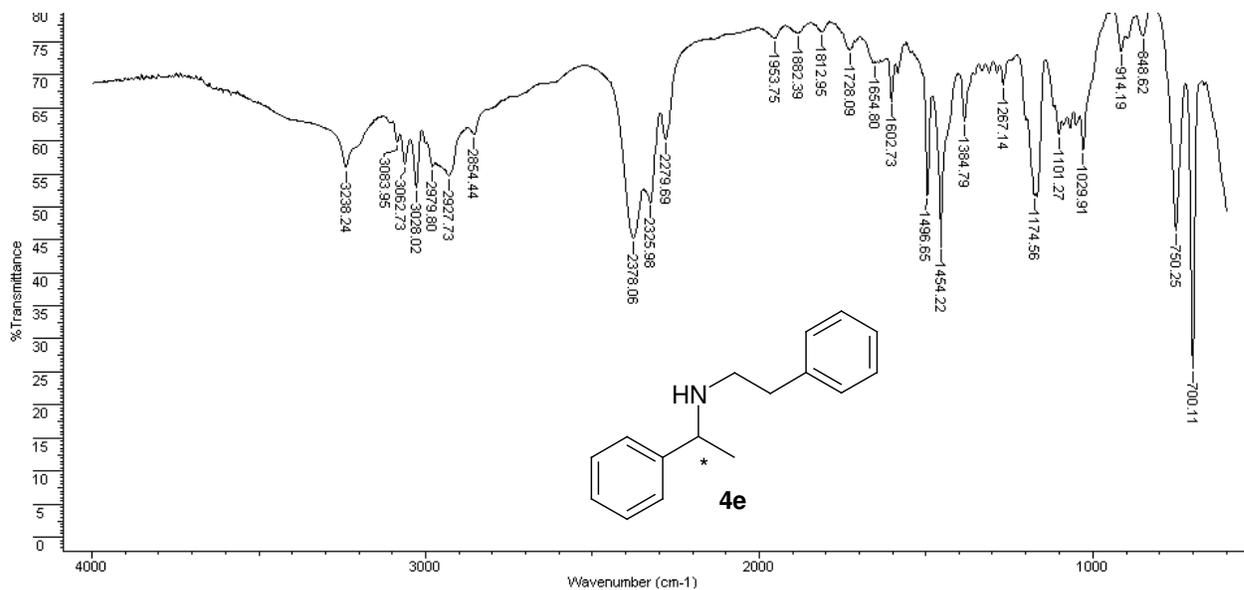
Anexo 28. Espectro de IV (filme) da *N*-(4-metoxifenil)- α -metil-benzenometanamina (**4d**).



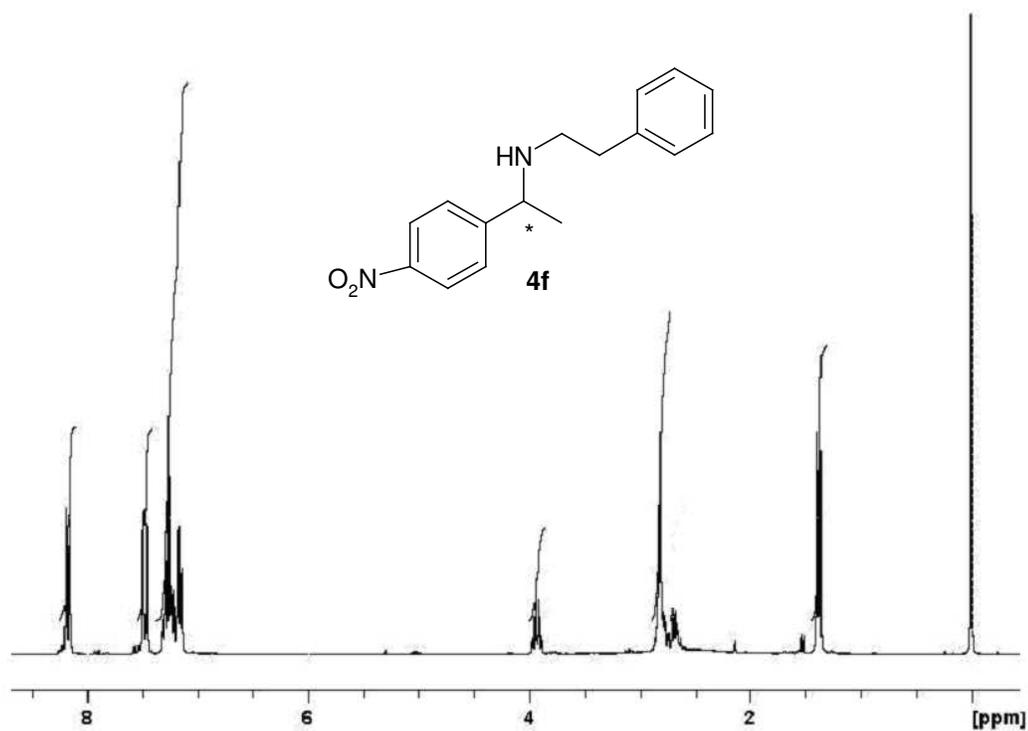
Anexo 29. Espectro de RMN de ¹H (CCl₄, 250 MHz) da *N*-(1-feniletil)-benzenoetanoamina (**4e**).



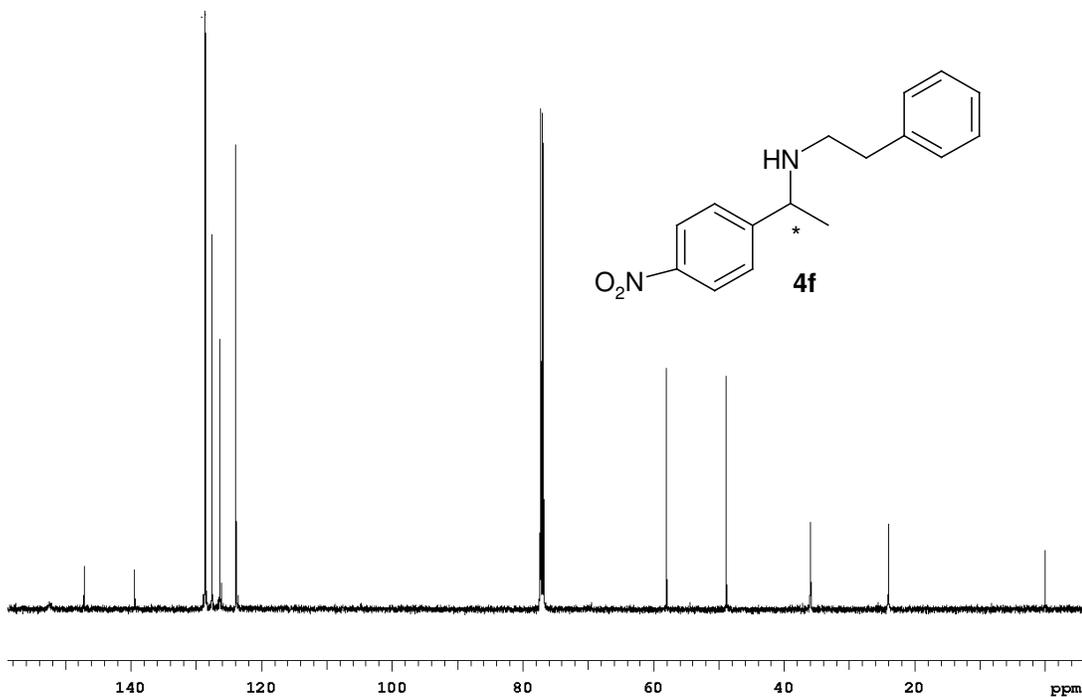
Anexo 30. Espectro de RMN de ¹³C - desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) da *N*-(1-feniletil)-benzenoetanoamina (**4e**).



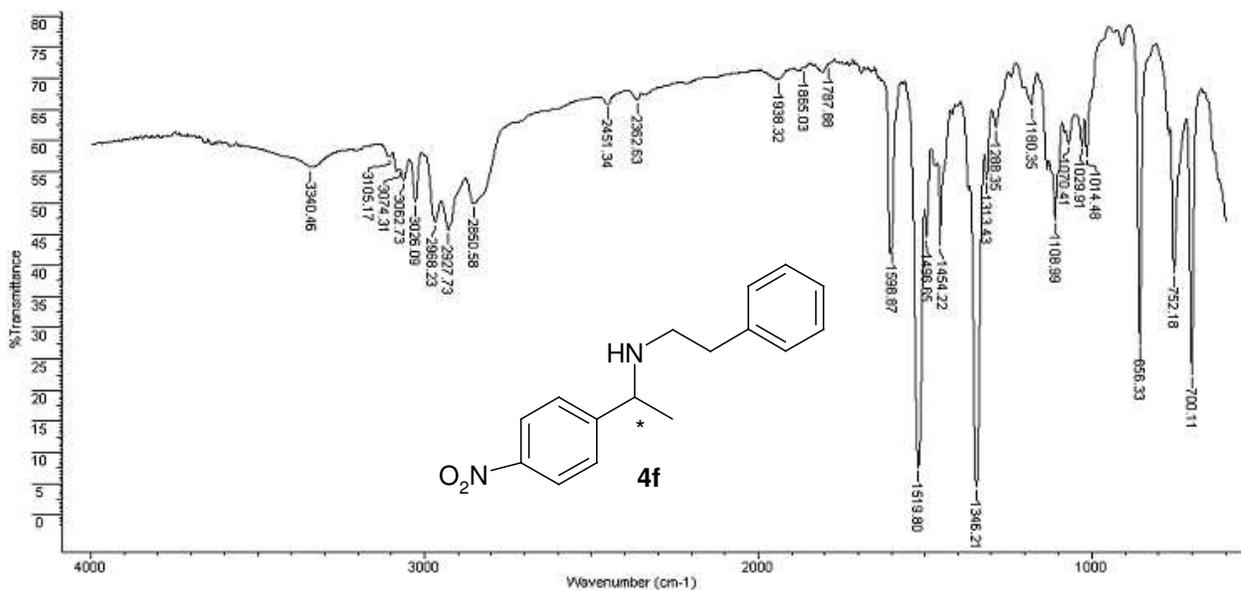
Anexo 31. Espectro de IV (filme) da *N*-(1-feniletíl)-benzoetanoamina (**4e**).



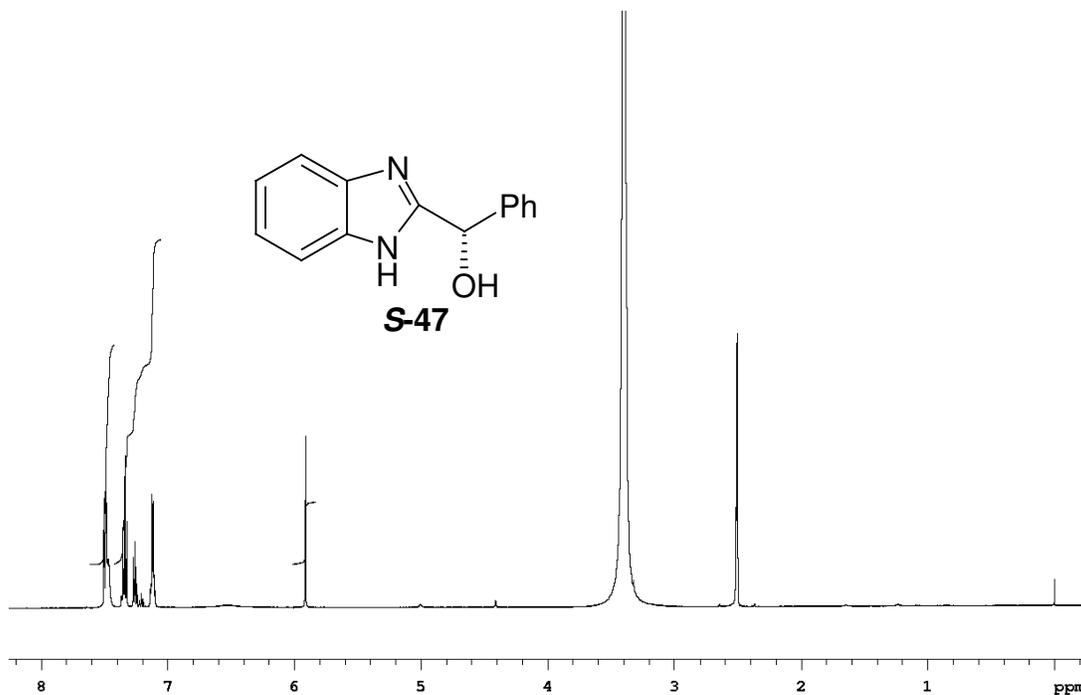
Anexo 32. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) *N*-(1-feniletíl)-4-nitrobenzoetanoamina (**4f**).



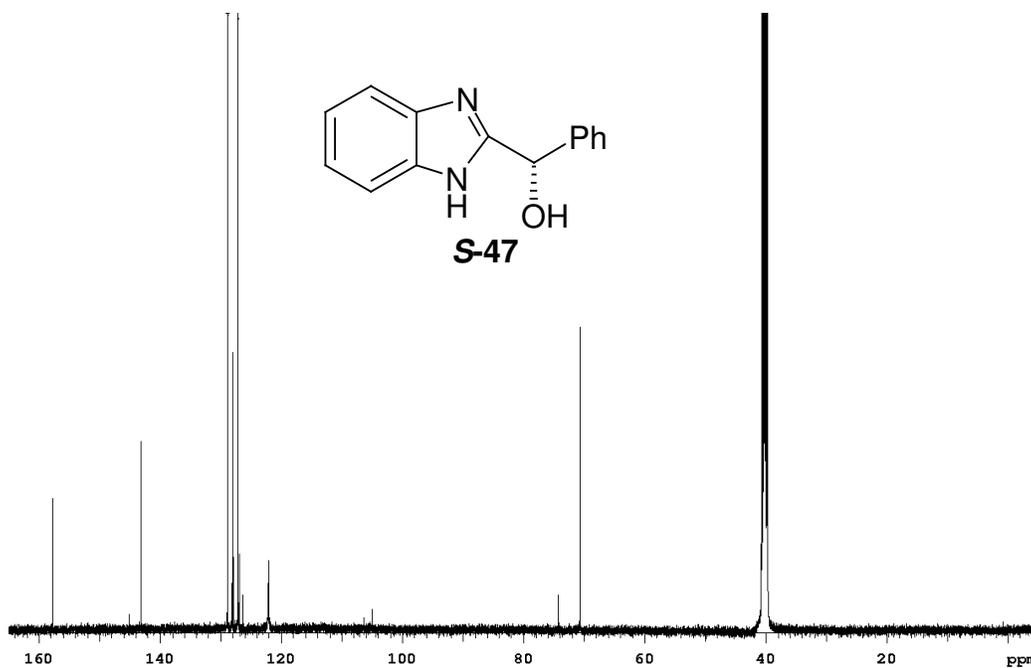
Anexo 33. Espectro de RMN de ^{13}C - desacoplado (CDCl_3 , 125,7 MHz) da *N*-(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (**4f**).



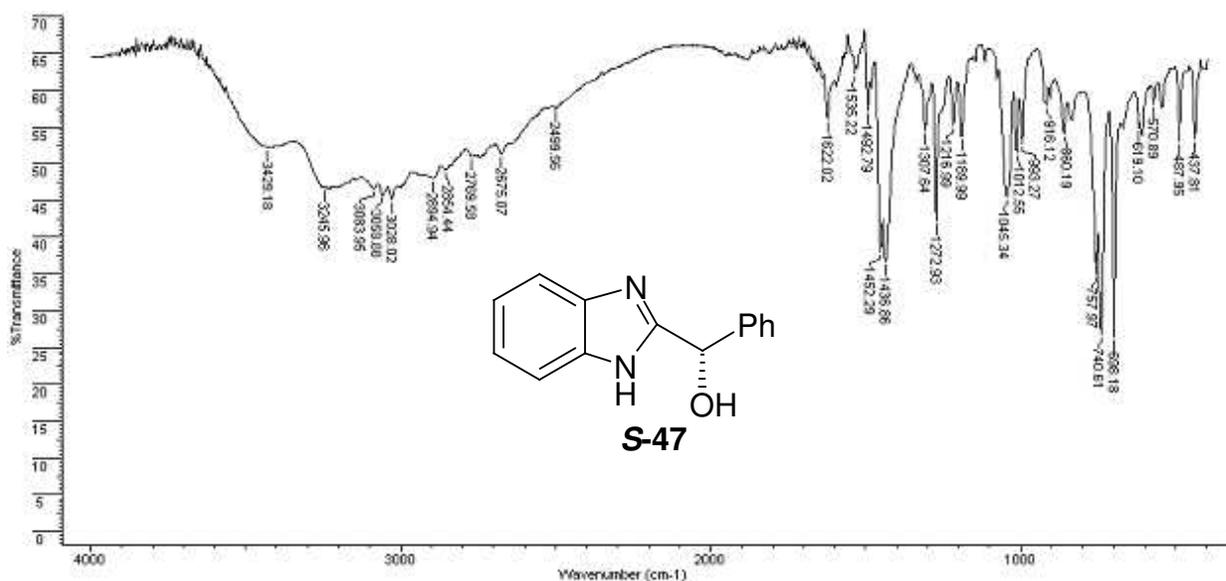
Anexo 34. Espectro de IV (filme) da *N*-(1-feniletil)-4-nitro-benzoetanoamina (**4f**).



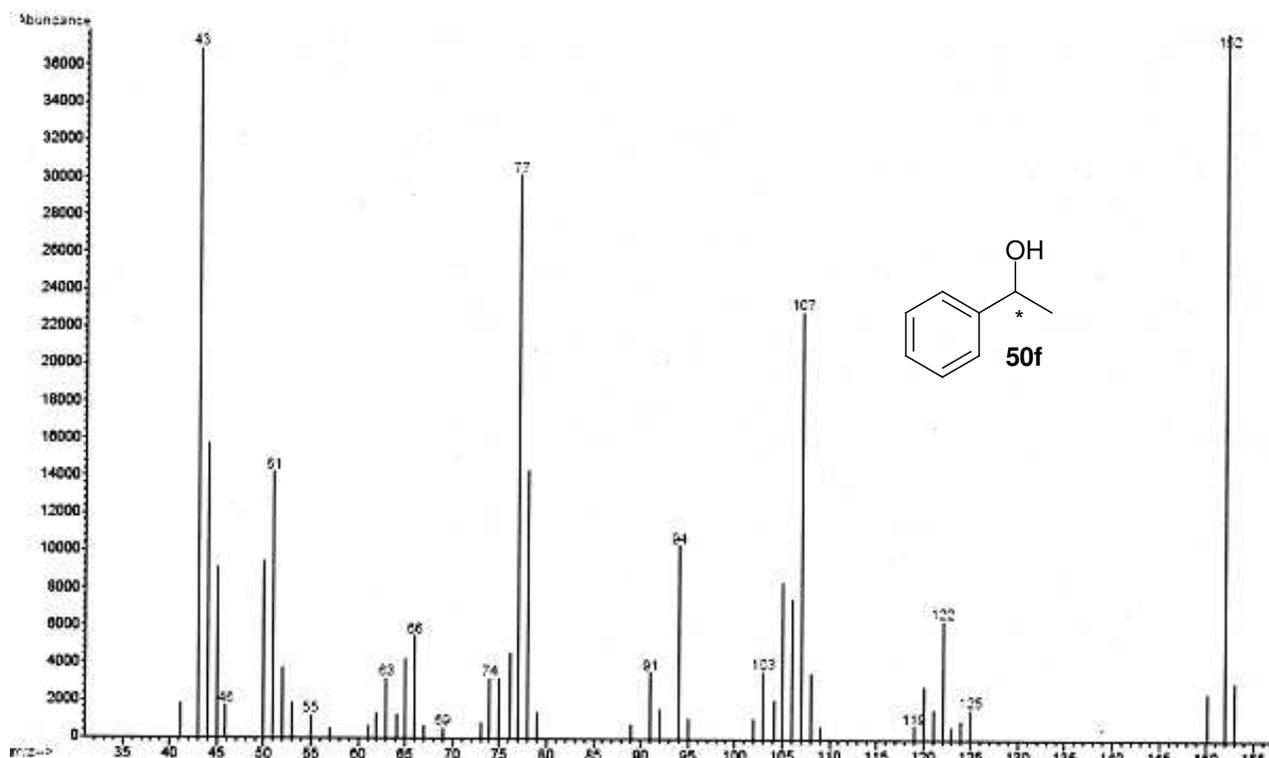
Anexo 35. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) do S-(+)-2-α-hidroxi-benzil-benzimidazol (**S-47**).



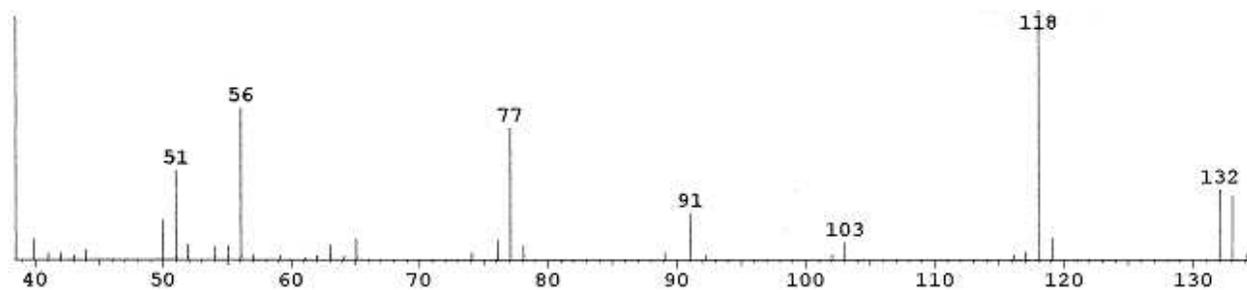
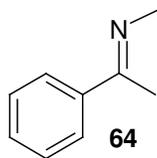
Anexo 36. Espectro de RMN de ¹³C - desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) do S-(+)-2-α-hidroxi-benzil-benzimidazol (**S-47**).



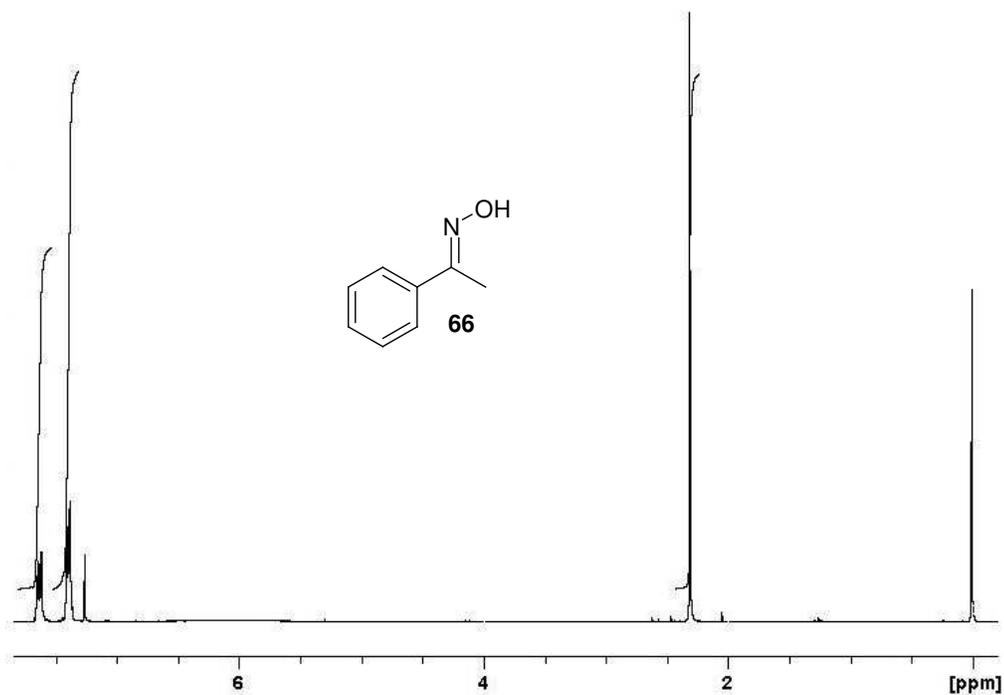
Anexo 37. Espectro de IV (filme) do *S*-(+)-2- α -hidroxibenzil-benzimidazol (**S-47**).



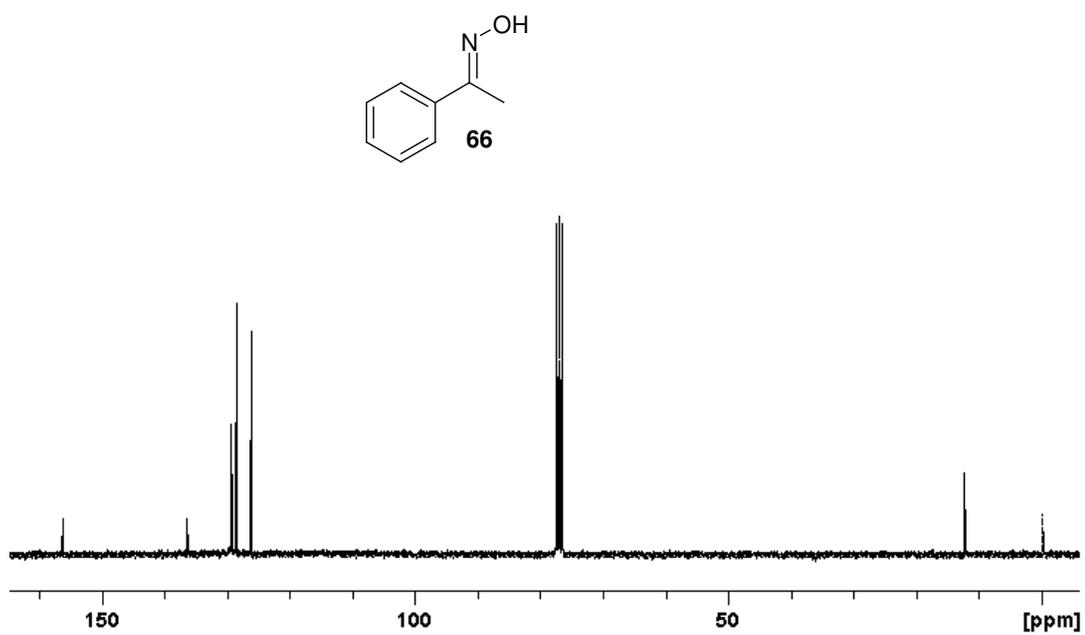
Anexo 38. Espectro de massas do álcool **50f**.



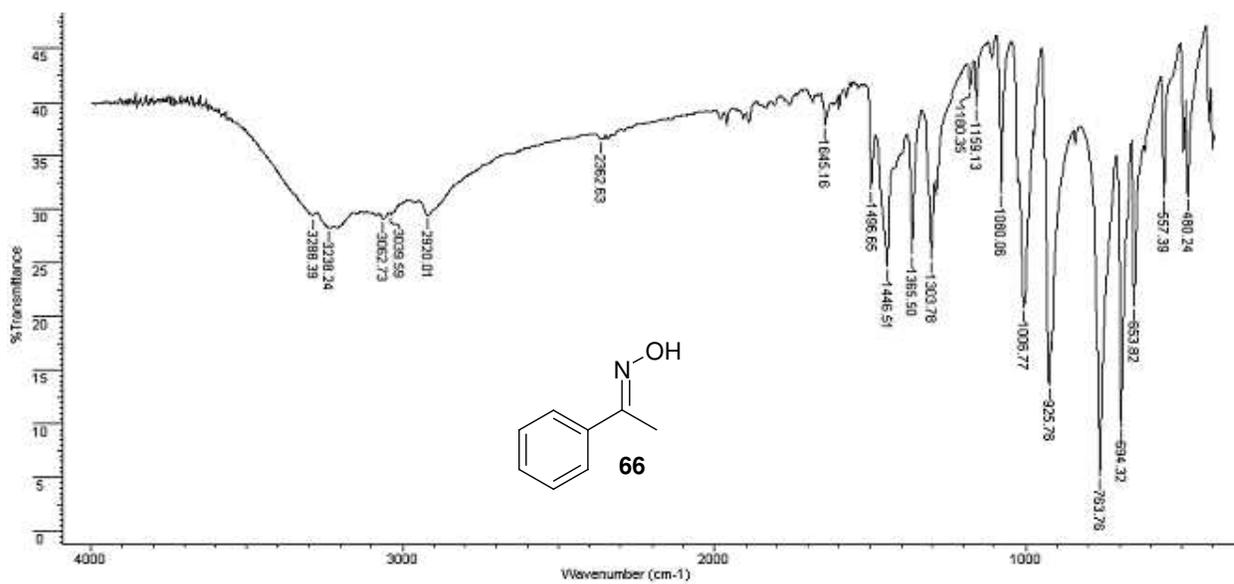
Anexo 39. Espectro de massas da *N*-(1-feniletilideno)-metanamina (**64**).



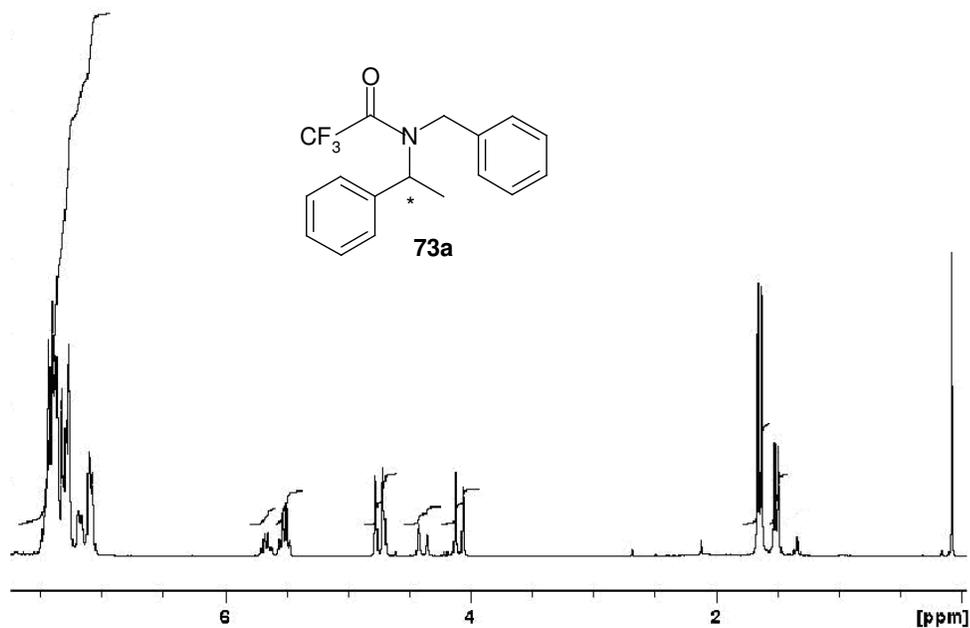
Anexo 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da *O*-metiloxima, 1-fenil-etanona (**66**).



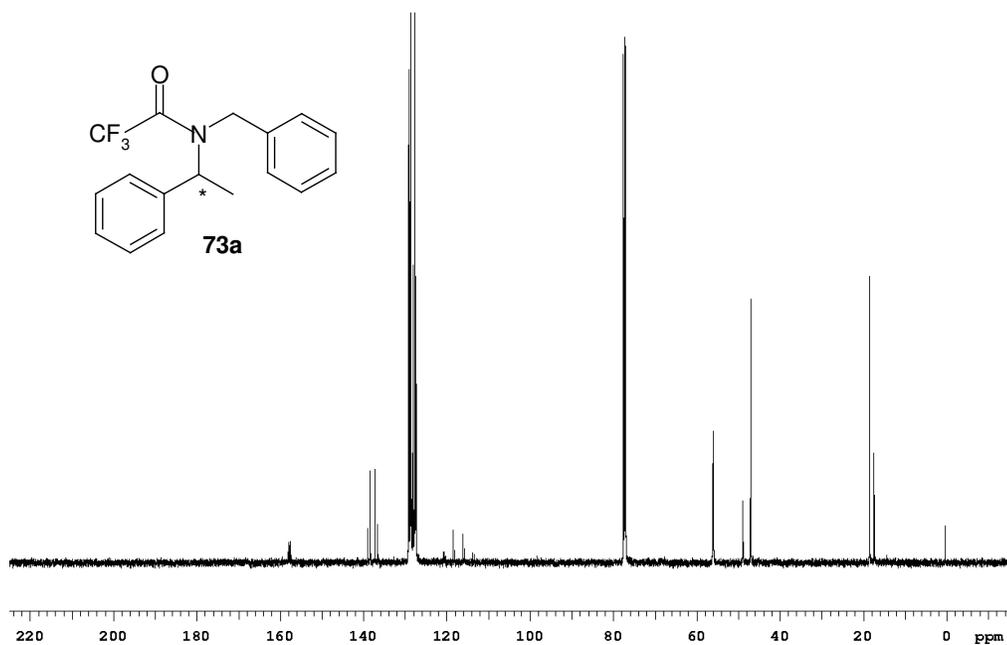
Anexo 41: Espectro de RMN de ¹³C desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) da *O*-metiloxima,1-fenil-etanona (**66**).



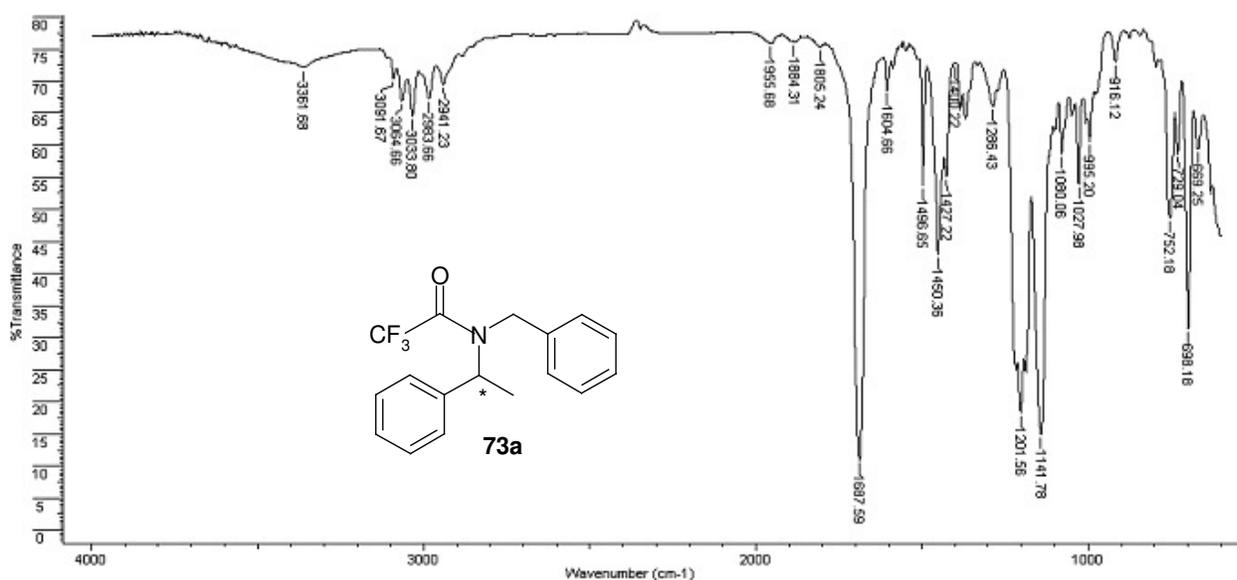
Anexo 42. Espectro de IV (filme) da *O*-metiloxima,1-fenil-etanona (**66**).



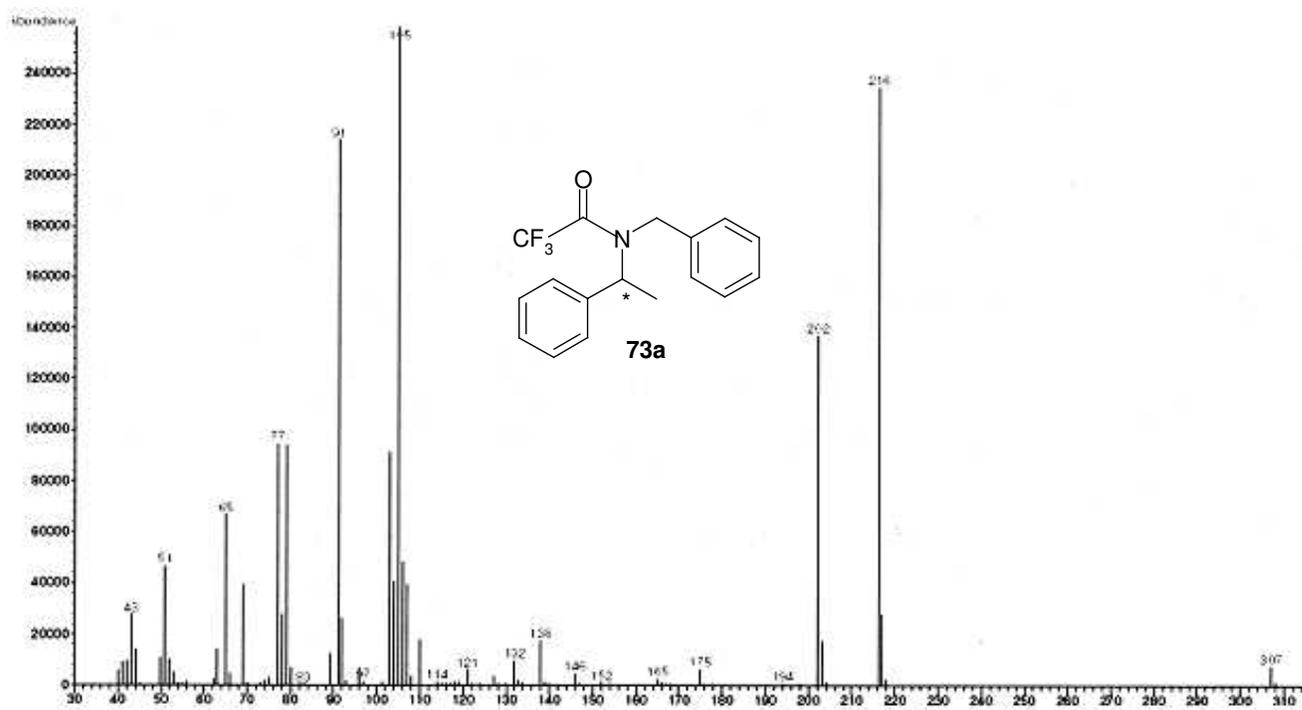
Anexo 43. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) da α-metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73a**).



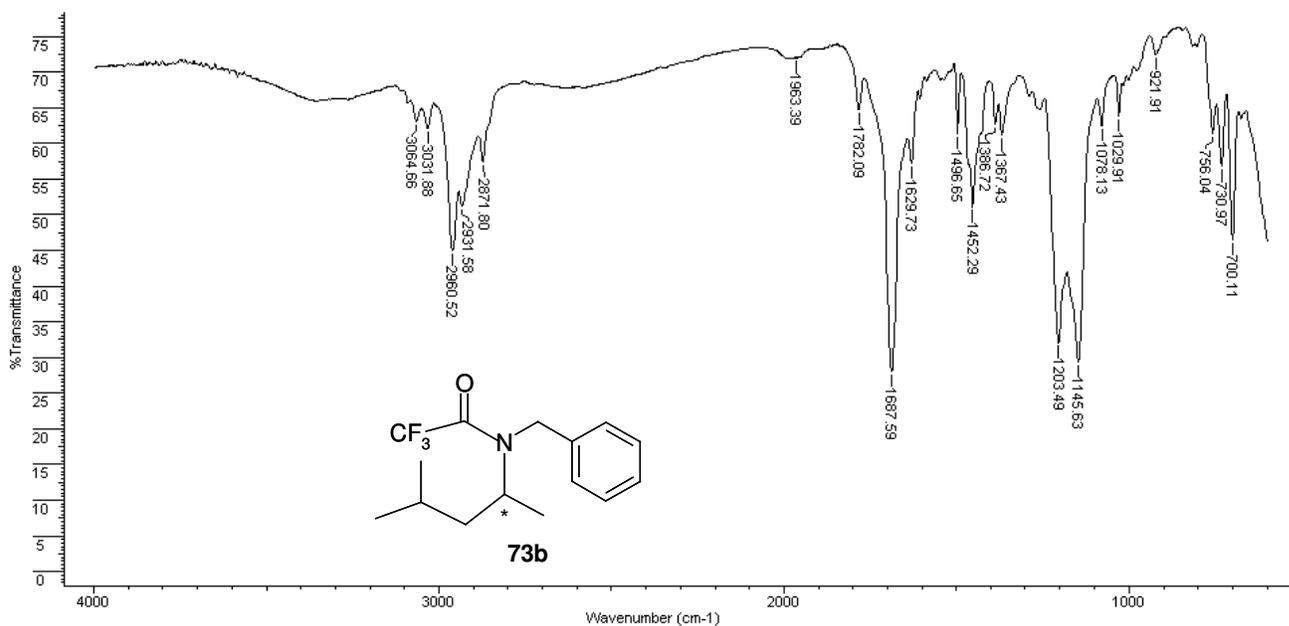
Anexo 44. Espectro de RMN de ¹³C - desacoplado (CDCl₃, 125,7 MHz) da α-metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73a**).



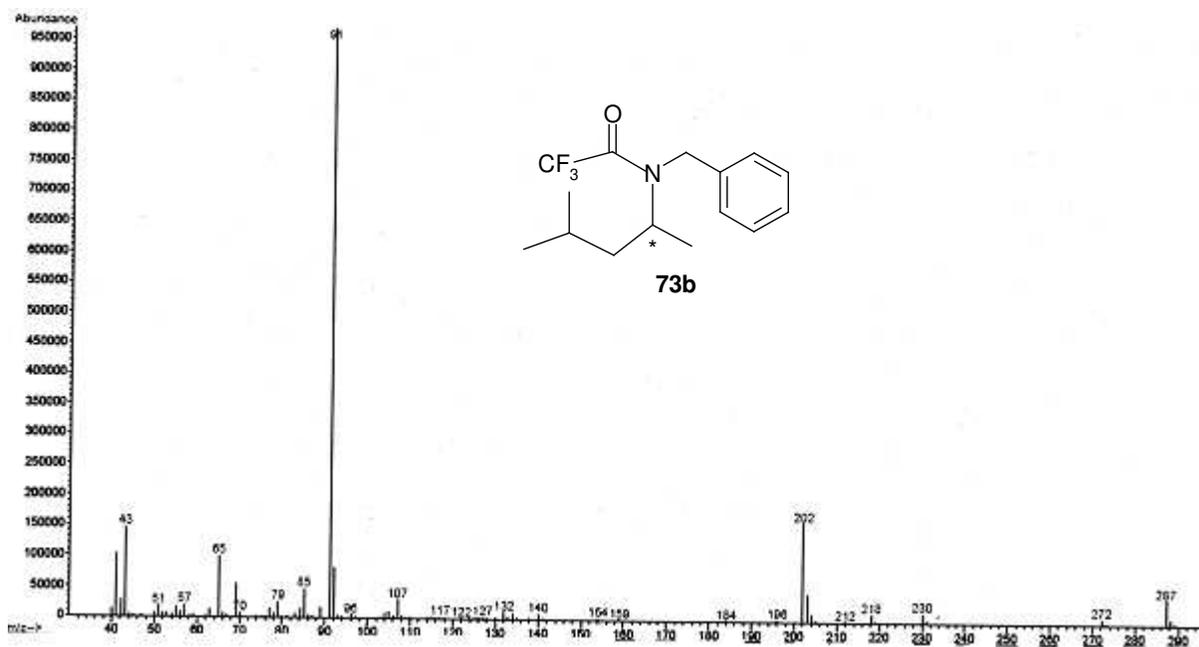
Anexo 45. Espectro de IV (filme) da α -metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73a**).



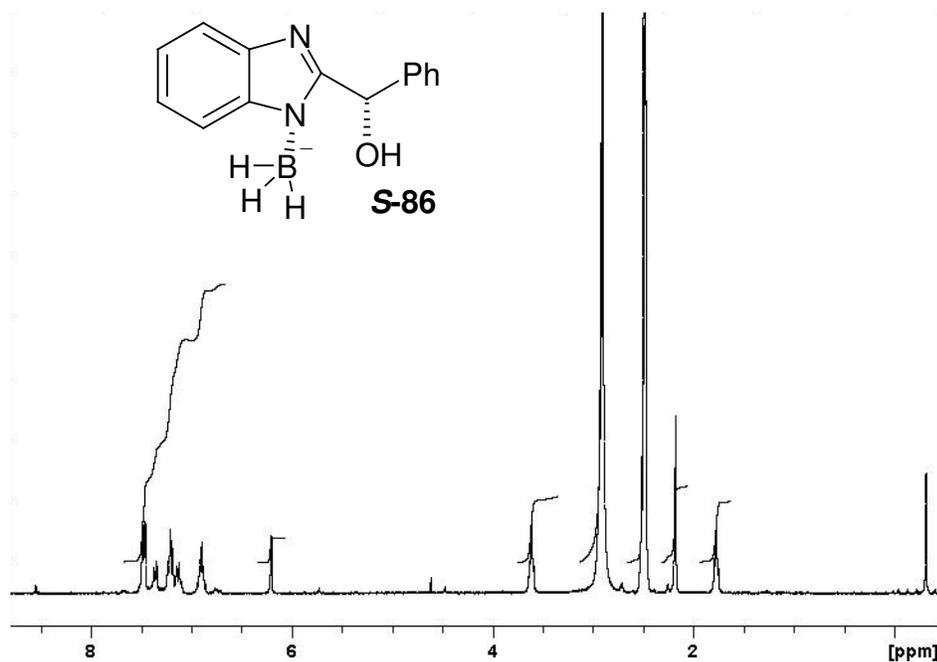
Anexo 46: Espectro de massas da α -metil-*N*-(fenilmetil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73a**).



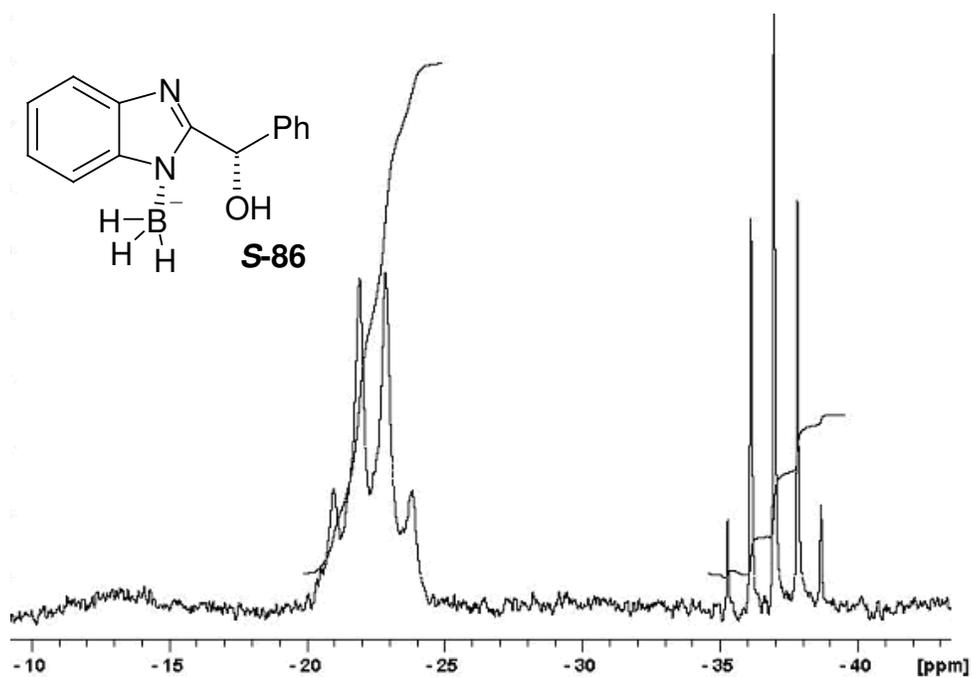
Anexo 47. Espectro de IV (filme) da *N*-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73b**).



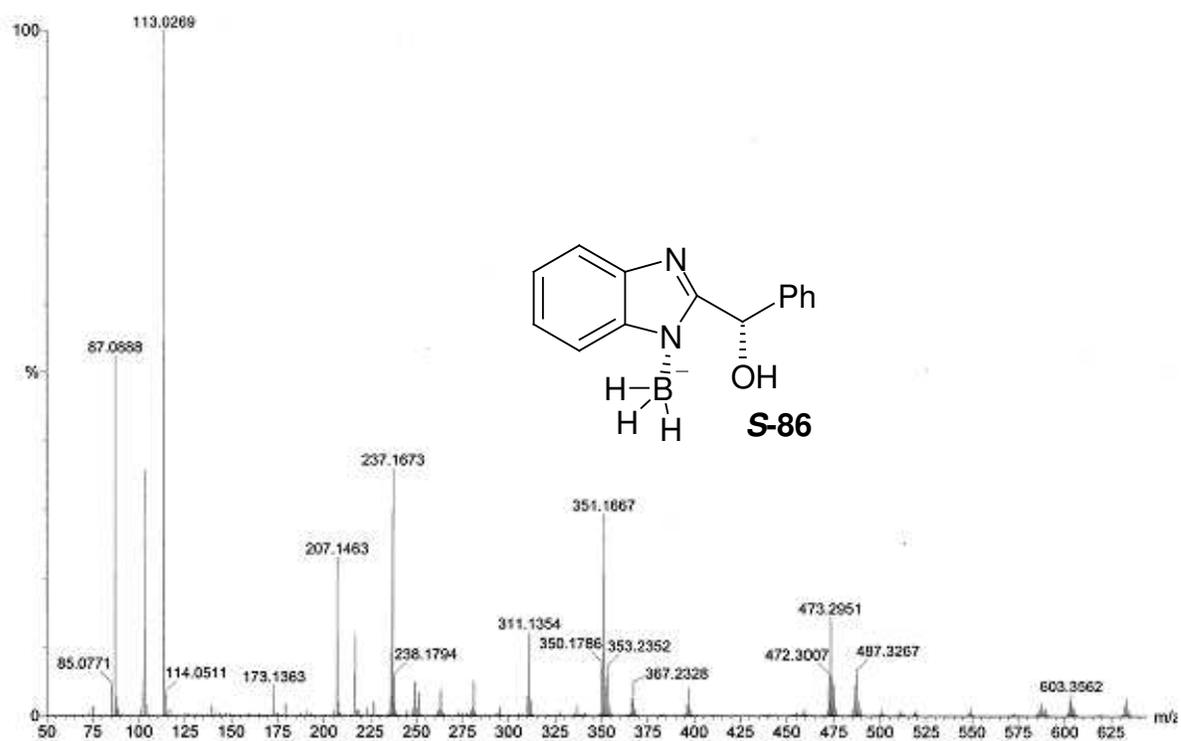
Anexo 48: Espectro de massas da *N*-(1,3-dimetilbutil)-benzenometanamina trifluoroacetamida (**73b**).



Anexo 49. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, 120°C) do boroidreto quiral **S-86** – desacoplado com B.



Anexo 50. Espectro de RMN de ¹¹B - acoplado (DMSO, 300 MHz, 120°C) do boroidreto quiral **S-86** em presença de NaBH₄.

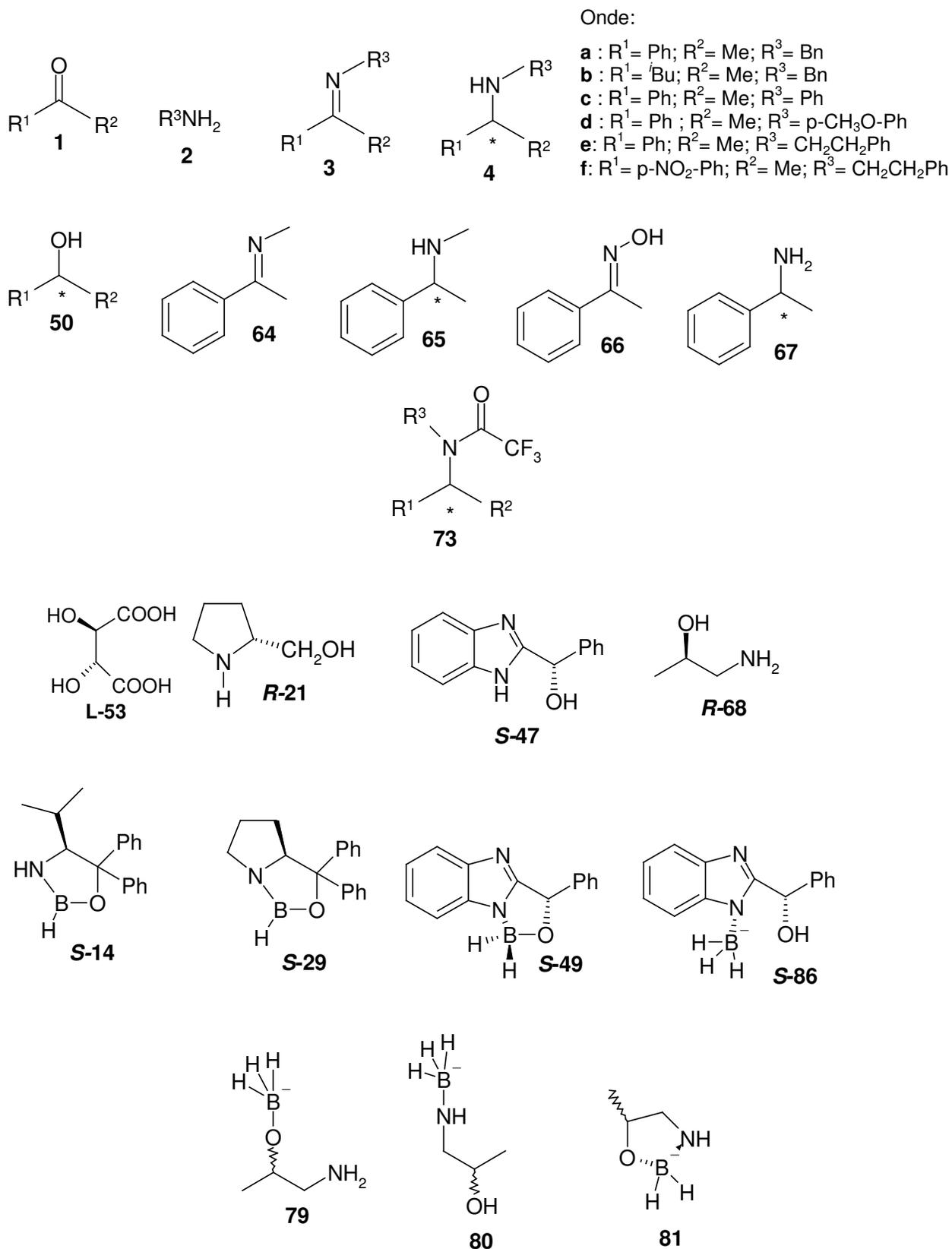


Anexo 51. Espectro de massas do boroidreto quiral **S-86** em presença de $NaBH_4$.

Anexo 52: Lista das referências bibliográficas.

1. (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1069. (b) Tehrani, K.A.; De Kimpe, N. *Science of Synthesis* **2004**, *27*, 245. (c) Byung, T. C.; Yu, S. C. *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I* **1990**, 3200. (d) Byung T. C.; Yu S. C. *Tetr. Asym.* **1992**, *3*, 1583.
2. Tararov, V.I.; Böner, A. *Synlett* **2005**, *2*, 203.
3. Giang, V.T.; Lahrache, H.; Loupy, A.; Kim, I. J.; Chang, D.H.; Jun, C. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5539.
4. Braibante, H.T.S.; Braibante, M.E. F.; Rosso, G.B.; Oriques, D.A. *J.Braz.Chem.Soc.* **2003**, *14*, 994.
5. Byung T. C.; Sang K. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725.
6. Hong, L.; Williams, P.; Micklefield, J.; Gardiner, J.M.; Stephens, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 753.
7. Daverio, P.; Zanda, M. *Tetr.Asym.* **2001**, *12*, 2225.
8. Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M.; Tajbakhsh, M. *Tetr.Lett.* **2007**, *48*, 1135.
9. (a) Kagan, H.B.; Langlois, N.; Dang, T.P.; *Tetr.Lett.*, **1973**, *49*, 4865. (b) Ireland, T.; Fontanet, F.; Tchao, G.G.; *Tetr.Lett.*, **2004**, 4383. (c) Malkov, A.V.; Mariani, A.; MacDougall, K.N.; Kocovsky; *Org.Lett.* **2004**, *6*, 2253. (d) Jian, S.; Siyu, W.; Pengcheng, W.; Mounuo, C.; Zhouyu, W.; *Org.Lett.* **2006**, *8*, 3045. (e) Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; *J. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 1684. (f) Guiu, E.; Aghmiz, M.; Diaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Militzer, C.; Castillon, S. *European J. Org. Chem.* **2006**, *3*, 627. (g) Reetz, M.T.; Bondarev, O. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2007**, *46*, 4523. (h) Buchwald, S.L.; Willoughby, C.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 8952. (i) Bäckvall, J.E.; Samec, J.S.M.; Aberg, J.B. *Chem.Commun.* **2006**, 2771. (j) Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, H.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395.
10. (a) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1826. (b) Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry – part B*. 4th. Ed. Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2000.
11. Hajipour, A. R.; Hantehzadeh, M. *J.Org. Chem.* **1999**, *64*, 8475.
12. Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *Chem.Commun.* **1981**, 315.
13. Corey, E.J.; Bakshi, K.; Shibata, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, *109*, 5551.
14. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K. *Synthesis* **1988**, 995.
15. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Shimizu, K.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1548.
16. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Shimizu, K.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1859.
17. Yamada, T.; Nagata, T.; Sugi, K.D.; Yorozu, K.; Ikeno, T.; Ohtsuka, Y.; Miyazaki, D.; Mukaiyama, T. *Chem.Eur.Journal* **2003**, *9*, 4485.
18. (a) Maiti, D.K.; Bhattacharya, P.K. *Synth.Commun.* **1998**, *28*, *1*, 99. (b) Polyak, F.D.; Solodin, I.V.; Dorofeeva, T.V. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1137. (c) Iwagami, H.; Yatagai, M.; Nakazawa, M.; Orita, H.; Honda, Y.; Ohnuki, T.; Yukawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 175. (d) Sharma, L. *Indian J. of Chem.* **1997**, *36B*, 796.
19. Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry – A textbook*. 3rd ed. Springer:Berlin, 1997.
20. Bucciarelli, M.; Forni, A.; Moretti, I.; Torre, G. *Synthesis* **1983**, *11*, 897.
21. (a) Yadav, J.S.; Nanda, S.; Reddy, P.T.; Rao, A. B. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 3900. (b) Scarpi, D.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetr. Asym.* **2005**, *16*, 1479.
22. Chimni, S.S.; Singh, R.J. *World J. of Microb. & Biotech.* **1998**, *14*, 247.
23. Trewella, M.A.; Athanasiou, N.; Smallridge, A. J. *United States Patent Application* **2005** 0050084943.
24. (a) Samec, J.S.M.; Backvall, Jan-E. *Chem. Eur. J.* **2002** *8*, *13*, 2955. (b) Inamoto, T.; Iwadate, N.; Yoshida, K. *Organic Letters* **2006**, *8*, 2289.
25. Samec, J.S. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, *128*, 14293 (*sup.inform.*)
26. Shriner, R.L.; Fuson, R.C.; Curtin, D.Y.; Morrill, T.C. *Identificação Sistemática de compostos orgânicos*. 6 ed. Ed.Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1983.
27. (a) Harris, M.I.C. *Tese de Doutorado*. Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1993. (b) Conceição, G.J.A.; Moran, P.J.S.; Rodrigues, J.A.R. *Tetrahedron Assym.* **2003**, *14*, 43.
28. Machado, M.A.; Harris, M.I.C.; Braga, A.C.H. *J. Braz.Chem.Soc.* **2006**, *17*, 1440.

-
29. Weiritua T.; Jian T.; Siu-Ciitooon N.G.; litardi S. C.; *J. Incl. Phen. Macroc. Chem.*, **2006**, 287. (b) [http://www.gerbras.com.br/ images/estrutura-azelon.gif](http://www.gerbras.com.br/images/estrutura-azelon.gif) acessado em 17/11/2008.
 30. (a) Souter, R.W. *Chromatographic Separations of Stereoisomers* Glasgow, London: Blackie, 1989; (b) Collins, C.H.; Braga, G.L.; Bonato, P.S. *Fundamentos de Cromatografia*. Editora da Unicamp: Campinas-SP, 2006.; (c) Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry – part A*. 4th. Ed. Kluwer Academic/Plenium Publishers: New York, 2000.
 31. Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Kinbara, K.; Saigo, K.; Murakami, H.; Nohira, H. *Chem. Soc. Japan* **1993**, 66, 3414.
 32. Dale, J.A.; Dull, D.L; Mosher, H.S. *J.Org.Chem.* **1969**, 34, 2543.
 33. Hoye, T.R.; Renner, M.K. *J.Org.Chem.* **1996**, 61, 2056.
 34. Baird, M.S.; Huber, F.A.M.; Tverezovsky, V.V.; Bolesov, I.G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1593.
 35. www.sigmaaldrich.com, acessado em 10/05/2008.
 36. Hermánek, S. *Chem.Rev.* **1992**, 92, 365.
 37. m/z calculada utilizando o programa ChemWin[®]
 38. Gökçe, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüş, F. *Eur.J.Med.Chem.* **2005**, 40, 135.
 39. Botta, M.; De Angelis, F.; Gambacorta, A.; Labbiento, L.; Nicoletti, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1916.
 40. Bäckvall, J.E.; Samec, J.S.M.; Éll, A.H. *Chem.Europ.Journal* **2005**, 2327.
 41. Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Society* **2003**, 125, 163. (*sup. inform.*)
 42. Jain, N.; Kumar, A; Chauhan, S.M.S. *Tetrah. Lett.* **2005**, 45, 2599.
 43. Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J.M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 396.
 44. Storer, R.I.; Carrera, D.E. Yike Ni; MacMillan D.W.C. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, 128, 184.(*sup.inf.*)
 45. Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 23, 4411.
 46. Gökçe, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüş, F. *Eur.J.Med.Chem.* **2005**, 40, 135.



Anexo 53: Figuras dos compostos mais utilizados no projeto.