

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Química**

Dissertação de Mestrado

**AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS COMO LIGANTES
QUIRAIS NA ARILAÇÃO CATALÍTICA ENANTIOSSELETIVA DE
ALDEÍDOS ALIFÁTICOS**

Maria Eduarda Contreira

Porto Alegre, Julho de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Maria Eduarda Contreira

**AMINOÁLCOIS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS COMO LIGANTES
QUIRAIS NA ARILAÇÃO CATALÍTICA ENANTIOSSELETIVA DE
ALDEÍDOS ALIFÁTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Co-orientador

Porto Alegre, Julho de 2014.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2012 e julho de 2014, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider e Co-orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Éder João Lenardão

Prof. Dr. Aloir Merlo

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Maria Eduarda Contreira

*Dedico este trabalho aos meus pais Eduardo e
Ângela, por todo apoio, amor e motivação para seguir em
frente em busca de meus sonhos.
Sem vocês nada disso seria possível.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Diogo pela orientação e motivação, que me faz querer seguir em frente nessa caminhada e buscar o melhor. Fica aqui o meu reconhecimento, gratidão e admiração.

Ao professor Paulo Henrique Schneider pela disponibilidade em me orientar. Muito obrigada!

Ao professor Gelson Perin pela orientação durante a minha iniciação científica. Suas contribuições foram muito importantes para mim.

À Angélica, pelas palavras de motivação e confiança. Obrigada por estar sempre disposta a ajudar e ensinar.

À Maraisa Sachini (Isa) por ter me ensinado durante a minha iniciação científica, com paciência e carinho, boa parte do que sei. Obrigada pela amizade e companheirismo. Sem dúvidas você faz parte dessa conquista.

À Renata Lara, Cátia Radatz, Francieli Maria e Lidiane Wruch pela amizade e conhecimentos trocados.

Aos grandes amigos-irmãos que fiz durante minha graduação, Rodrigo Borges e Mariele Borkowski Rodrigues. Vocês são incríveis, obrigada por fazerem parte da minha vida.

À minha amiga e colega de cafofo, Juli Foletto, obrigada por todos os bolinhos de chuva, pizza de atum e afins hehehe.

Aos meus colegas do K204, Lucas, Bruna, Andressa, Maira, Luana, Isa, Jaque, Ricardo, Jessé e Natalí pela troca de conhecimentos e dias divertidíssimos no lab.

Ao Ricardo, à Jaque, Isa e Jessé pelas análises de RMN.

À Bruna, que estava lá todas as vezes que precisei. Obrigada pelos conhecimentos trocados, pelos cafés e pela caipirinha de limão maravilhosa hehehe (Acho que você pode fazer mais daquelas para nós? Que tal? Fica aqui o pedido oficial :p).

À Andressa querida, por uma das risadas mais engraçadas que já ouvi na vida hehehe, não consigo decidir pela mais engraçada, porque a da Mariele Rodrigues também é imbatível. Obrigada por toda ajuda, pela amizade e conversas sempre muito produtivas e divertidas.

Ao Lucas Loss, que de tão chato merece um agradecimento especial :p. Brincadeirainha, você mora no meu coração.

Ao meu amigo querido Júlio Hilgert, por toda amizade e palavras de motivação nos momentos difíceis.

Agradeço a toda minha família por estarem sempre comigo em todos os momentos. Obrigada por serem exatamente como são, incríveis. Amo vocês.

As amigas queridas dos tempos de colégio, Franciele Fonseca, Ângela Goulart e Cândida Schepp pela amizade e carinho.

A CAPES, CNPq e FAPERGS pelo auxílio financeiro.

A Deus, por estar sempre comigo.

Um agradecimento especial à minha amiga e companheira Janise Guedes por todo carinho, motivação, por sempre acreditar nos meus planos e me incentivar a seguir em frente. Obrigada pela paciência e amor, você faz parte disso.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”

Marthin Luther King

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1. AMINOÁLCOIS QUIRAIS NA ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS.....	5
3.2. ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS: USO DE DIFENILZINCO.....	11
3.3. ÁCIDOS ARILBORÔNICOS NA ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS	13
3.4. CONSIDERAÇÕES ESTRUTURAIS DOS LIGANTES β -AMINOÁLCOIS.....	17
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	23
4.1. SÍNTESE DOS LIGANTES 1a E 1b DERIVADOS DOS AMINOÁCIDOS (<i>L</i>)-FENILALANINA E (<i>L</i>)-VALINA RESPECTIVAMENTE	23
4.2. SÍNTESE DOS LIGANTES 1c E 1d DERIVADOS DO AMINOÁCIDO (<i>L</i>)-PROLINA.....	23
4.3. ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS	25
4.3.1. Estudo das condições reacionais	25
4.3.2. Estudo dos ligantes 1a-d na arilação do hexanal	29
4.3.3. Variação dos aldeídos alifáticos	34
5. CONCLUSÃO.....	38
6. PARTE EXPERIMENTAL	39
6.1 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PUREZA	39
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	39
6.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.....	39
6.1.3 Polarímetro	39
6.1.4 Infra-Vermelho.....	39
6.1.5 Ponto de Fusão	39

6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	40
6.2.1 Obtenção dos ligantes 1a-b ^{6a-b}	40
6.2.2 Obtenção do ligante 1c ^{6b}	42
6.2.3 Obtenção do ligante 1d ²⁶	44
6.2.4 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos	46
6.2.5 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários	46
7. REFERÊNCIAS	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (S)-DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina).	2
Figura 2. Álcoois Enantiopuros Intermediários Sintéticos de Fármacos.	2
Figura 3. Aumento da diferença de eletronegatividade da ligação C-M.	6
Figura 4. Estrutura do dimetilzinco e seu aduto com 1,3,5-trimetilhexahidro-1,3,5-triazina.	7
Figura 5. Estruturas possíveis do estado de transição.	10
Figura 6. Estruturas para os estados de transição <i>anti</i> e <i>syn</i>	10
Figura 7. Adição de Ph ₂ Zn a aldeídos apresentada por Bolm.	12
Figura 8. Exemplos de ligantes quirais empregados para arilação de aldeídos aromáticos.	15
Figura 9. Comparação do estado de transição para a transferência de etila e fenila. ...	16
Figura 10. Estrutura geral de um β-aminoálcool.	17
Figura 11. Estrutura e eficiência dos ligantes β-aminoálcoois sintetizados por Kawanami e col. para adição de Et ₂ Zn ao benzaldeído.	18
Figura 12. Estado de transição favorável (anti-trans) para adição de dietilzinco a aldeídos catalisada por ligantes do tipo β-aminoálcoois sintetizados por Kawanami e col.	19
Figura 13. Eficiência dos ligantes sintetizados por Braga e col. para adição de fenila ao <i>p</i> -tolualdeído.	19
Figura 14. Ligantes sintetizados por Corey e col.	20
Figura 15. Aminoálcoois derivados da (L)-prolina na arilação do <i>p</i> -clorobenzaldeído. ...	22
Figura 16. Determinação do excesso enantiomérico do 1-fenil-1-hexanol 58a por CLAE.	27
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-hexanol 58a	28
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do ligante 1a	31

Figura 19. Estrutura do ligante 1a	38
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do ligante 1a	54
Figura 21. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do ligante 1a	54
Figura 22. Espectro no IV em filme de cristais de KBr do ligante 1a	55
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do ligante 1b	56
Figura 24. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do ligante 1b	56
Figura 25. Espectro no IV em filme de cristais de KBr do ligante 1b	57
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do ligante 1c	58
Figura 27. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do ligante 1c	58
Figura 28. Espectro no IV em ATR do ligante 1c	59
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do ligante 1d	60
Figura 30. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do ligante 1d	60
Figura 31. Espectro no IV em ATR do ligante 1d	61
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-hexanol 58a ...	62
Figura 33. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-hexanol 58a	62
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-octanol 58b	63
Figura 35. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-octanol 58b	63
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-decanol 58c ...	64
Figura 37. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-fenil-1-decanol 58c	64
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (R)-2-metil-1-fenil-1-propanol 58d	65
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do (R)-2-metil-1-fenil-1-propanol 58d	65
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H 300 MHz em CDCl ₃ do (R)-1-fenil-1-ciclohexanol 58f	66
Figura 41. Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ do (R)-1-fenil-1-ciclohexanol 58f	66
Figura 42. Espectro de RMN de ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol 58g	67
Figura 43. Espectro de RMN de ¹³ C a 75 MHz em CDCl ₃ (S)-(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol 58g	67
Figura 44. Espectro de RMN de ¹ H a 300 MHz em CDCl ₃ do (S)-1-(4-metoxifenil)hexanol 58h	68

Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-1-(4-metoxifenil)hexanol 58h	68
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz e CDCl_3 do (S)-1-(4-clorofenil)hexanol 58i	69
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-1-(4-clorofenil)hexanol 58i	69

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Arilação de aldeídos com ácido arilborônico e dietilzinco na presença ligante quiral.	3
Esquema 2. Arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos na presença dos ligantes quirais 1a-d derivados respectivamente dos aminoácidos (<i>L</i>)-fenilalanina, (<i>L</i>)-valina e (<i>L</i>)-prolina.	4
Esquema 3. Adição de reagentes organometálicos ao benzaldeído na presença do β -amino álcool 2 derivado da (<i>L</i>)-prolina.	6
Esquema 4. Primeira reação enantiosseletiva de um diorganozinco a aldeído.	8
Esquema 5. Adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído promovida por DAIB.	8
Esquema 6. Ciclo catalítico para adição de diorganozinco a aldeídos proposto por Noyori.	9
Esquema 7. Adição enantiosseletiva de Ph_2Zn proposta por Fu.	11
Esquema 8. Arilação altamente enantiosseletiva descrita por Bolm.	11
Esquema 9. Arilação de aldeídos altamente enantiosseletiva a partir da mistura $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$ proposta por Bolm.	12
Esquema 10. Arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com ácidos arilborônicos.	13
Esquema 11. Arilação enantiosseletiva do <i>p</i> -clorobenzaldeído com ácido fenilborônico.	13
Esquema 12. Versatilidade da metodologia de troca B-Zn.	14
Esquema 13. Mecanismo proposto para a formação do reagente misto Ar-Zn-Et.	16
Esquema 14. Ciclo catalítico proposto por Corey e col.	21
Esquema 15. Arilação de aldeídos aromáticos utilizando ácidos arilborônicos na presença do ligante 41 derivado da (<i>L</i>)-prolina.	22
Esquema 16. Síntese dos ligantes 1a e 1b	23

Esquema 17. Síntese do ligante 1c	24
Esquema 18. Síntese do ligante 1d	24
Esquema 19. Tentativa de reprodução do ligante 32	32
Esquema 20. Tentativa de preparação do aminoálcool 59b	32
Esquema 21. Síntese do ligante 29	33
Esquema 22. Obtenção do aminoálcool 59a	33
Esquema 23. Estado de transição para transferência de arila proposto por Noyori.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudo das condições reacionais.....	25
Tabela 2. Estudo dos ligantes 1a-d para arilação do hexanal.....	29
Tabela 3. Transferência de fenila a aldeídos na presença do ligante 1a	34
Tabela 4. Transferência de grupamentos arila para o hexanal.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
CLAE	Cromatografia Líquida de alta eficiência
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubletos
DAIB	(-)-3- <i>exo</i> -(dimetilamino)isoborneol
DiMPEG	dimetoxipolietilenoglicol
DIPEA	Diisopropiletilamina
DFT	Teoria da Densidade Funcional
ee	Excesso enantiomérico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
L*	Ligante quiral
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
sl	Singleto largo
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano
t	Tripleto
δ	Deslocamento químico
[α] _D	Rotação óptica

RESUMO

Título: Aminoálcoois Derivados de Aminoácidos como Ligantes Quirais na Arilação Catalítica Enantiosseletiva de Aldeídos Alifáticos

Autor: Maria Eduarda Contreira

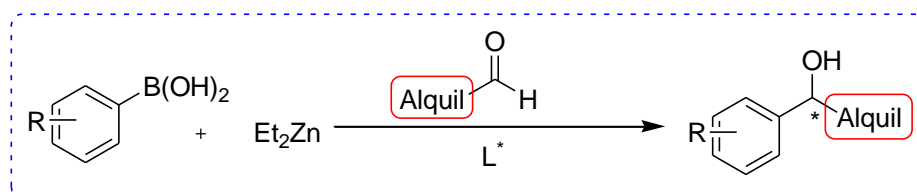
Orientador: Paulo Henrique Schneider

Co-orientador: Diogo Seibert Lüdtko

Álcoois secundários quirais são importantes ferramentas na química orgânica sintética pelo fato de serem blocos precursores de uma variedade de produtos naturais e farmacêuticos.

Um dos métodos mais estudados para obtenção de álcoois enantiopuros é a arilação catalítica assimétrica de aldeídos, onde o uso da reação de troca B-Zn, que ocorre entre um ácido arilborônico e dietilzinco, seguida da adição de um ligante quiral, destaca-se como uma das metodologias mais interessantes para transferência de grupamentos arila para esses substratos. Uma das vantagens dessa metodologia é a variedade de grupamentos arila transferíveis, visto que os ácidos arilborônicos são comercialmente disponíveis ou facilmente sintetizados em laboratório. Embora essa metodologia já tenha sido empregada com sucesso para arilação de aldeídos aromáticos na presença de diversos ligantes quirais, ainda há uma lacuna no que diz respeito à arilação de aldeídos alifáticos.

Nesse contexto, o presente trabalho descreve a utilização de ligantes (L^*) do tipo β -aminoálcoois derivados dos aminoácidos (L)-fenilalanina, (L)-valina e (L)-prolina na arilação catalítica assimétrica de aldeídos de cadeia alifática.



ABSTRACT

Title: Amino Alcohols derived from Amino Acids as Chiral Ligands in the Enantioselective Catalytic Arylation of Aliphatic Aldehydes

Author: Maria Eduarda Contreira

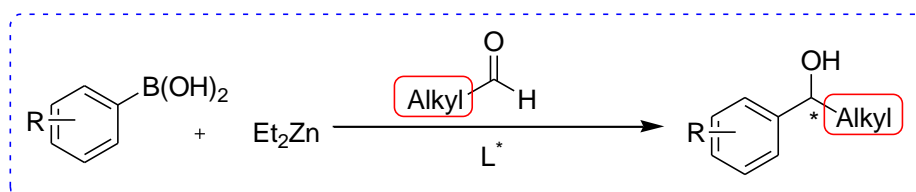
Academic Advisor: Paulo Henrique Schneider

Co-advisor: Diogo Seibert Lüdtkke

Chiral secondary alcohols are important tools in synthetic organic chemistry because they are building blocks for the synthesis of several natural products and drugs.

One of the most studied methods for obtaining enantiopure alcohols is the catalytic asymmetric arylation of aldehydes, where the use of the reaction of boron-zinc exchange, which occurs between an aryl boronic acid and diethylzinc in the presence of a chiral ligand, stands out as one of the most interesting methods for selective transfer of aryl groups for these substrates. One advantage of this methodology is the variety of transferable aryl groups, whereas aryl boronic acids are commercially available or easily synthesized in the laboratory. Although this methodology has been successfully employed for arylation of aromatic aldehydes in the presence of various chiral ligands, there is still a gap with respect to arylation of aliphatic aldehydes.

In this context, the present work describes the use of β -amino alcohols ligands derived from amino acids (*L*)-phenylalanine, (*L*)-valine and (*L*)-proline in catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes.



1. INTRODUÇÃO

A quiralidade é uma das características encontradas em muitas moléculas na natureza e, entre essas substâncias, a grande maioria ocorre na forma de um único enantiômero como, por exemplo, α -aminoácidos, proteínas, açúcares, esteróides, anticorpos, hormônios e a própria molécula de DNA.¹ Sistemas biológicos reconhecem, na maior parte das vezes, pares de enantiômeros como diferentes substâncias, deste modo dois enantiômeros desempenham papéis distintos no sistema biológico. Assim, um deles pode agir como um fármaco terapêutico muito efetivo, enquanto o outro pode ser inativo ou ainda, apresentar toxicidade. Por esse motivo, é extremamente necessário o desenvolvimento de métodos sintéticos de alta eficiência e confiabilidade para a obtenção de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos.¹

Desde 1980, pesquisas sobre síntese assimétrica têm se tornado cada vez mais importantes e atrativas, tendo em vista a necessidade de compostos enantiomericamente puros para o emprego em síntese total de produtos naturais, fármacos e agentes agrícolas. Sendo assim, a importância da síntese assimétrica como uma ferramenta para a obtenção desses compostos é plenamente reconhecida.²

Entre os tipos de reações assimétricas a mais desejável e desafiadora é a síntese catalítica assimétrica. Esse tipo reação ocorre entre moléculas aquirais, na presença de quantidade catalítica de uma molécula quiral enantiopura. Pode-se sintetizar uma variedade de produtos quirais através dessa abordagem, de maneira semelhante ao papel que as enzimas desempenham no sistema biológico. Além disso, a síntese catalítica assimétrica apresenta significativas vantagens econômicas, frente à possibilidade de produção em escala industrial de compostos enantiomericamente puros.² A exemplo disso, pode-se citar a síntese industrial da (S)-DOPA³ (**Figura 1**), utilizada no tratamento da doença de Parkinson e desenvolvida por William S. Knowles na companhia *Monsanto*.

¹ Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617.

² (a) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3 rd. ed. Wiley: New Jersey, 2010, 1018 p. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591.

³ Knowles, W. S.; Sabacky, M.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.

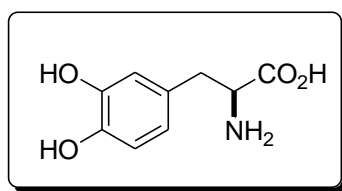


Figura 1. (S)-DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina).

Cabe ressaltar que por contribuições de grande impacto na área de síntese catalítica assimétrica, que impulsionaram as pesquisas na área, em 2001 Knowles, juntamente com Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless foram agraciados pela Academia Real de Ciências da Suécia com o prêmio Nobel de Química.⁴

Dentro do contexto de catálise assimétrica os alcoóis quirais enantiopuros recebem destaque, pois são amplamente empregados como materiais de partida, intermediários e auxiliares quirais na preparação de substâncias biologicamente ativas, como produtos naturais e fármacos como, por exemplo, a fluoxetina empregada no tratamento da depressão, a dapoxetina, um medicamento inibidor seletivo da recaptação da serotonina e a rivastigmina, utilizada no tratamento da doença de Alzheimer (**Figura 2**).⁵

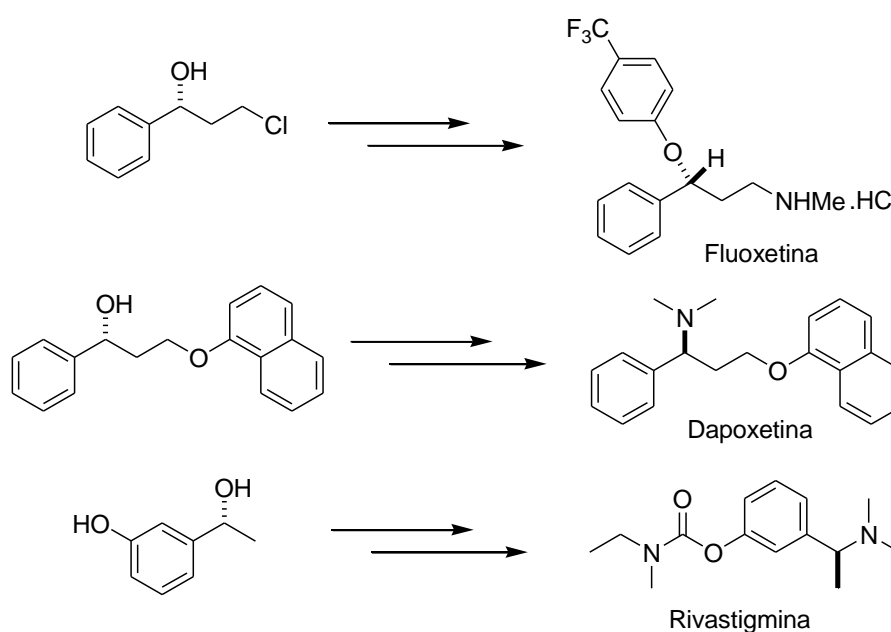


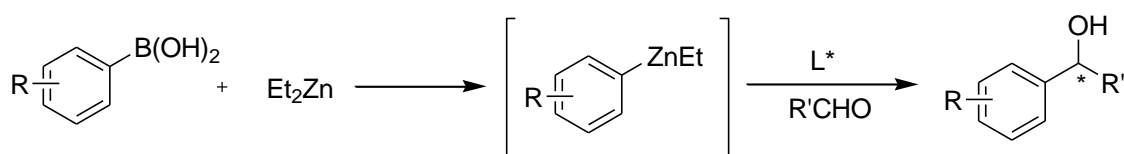
Figura 2. Álcoois Enantiopuros Intermediários Sintéticos de Fármacos.

⁴ Para uma leitura sobre os trabalhos desenvolvidos pelos agraciados com o prêmio Nobel de química de 2001 ver: (a) Knowles, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

⁵ (a) Cho, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621. (b) Mahale, R. D.; Chaskar, S. P.; Patil, K. E.; Maikap, G.C.; Gurjar, M. K. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 710.

Para esse fim, o crescente desenvolvimento de pesquisas na área de síntese catalítica assimétrica está voltado à investigação de metodologias e ligantes quirais de fácil obtenção e alta eficiência para indução de assimetria.

Um dos métodos mais comuns para obtenção de álcoois enantiopuros é a partir da reação entre um composto carbonílico e um reagente organometálico. Dentro desse contexto, a arilação enantiosseletiva de aldeídos é uma estratégia importante para a obtenção de álcoois benzílicos quirais. Atualmente, a metodologia que se destaca para esse fim utiliza dietilzinco e ácido arilborônico em presença de quantidade catalítica de um ligante quiral (**Esquema 1**).



Esquema 1. Arilação de aldeídos com ácido arilborônico e dietilzinco na presença de ligante quiral.

Diversos estudos encontrados na literatura empregam ligantes derivados de aminoácidos⁶ para esse tipo de reação. Entre as vantagens da utilização desses compostos pode-se citar, entre outras, sua disponibilidade e pureza enantiomérica.

Embora essa metodologia já tenha sido amplamente explorada para uma variedade de aldeídos aromáticos^{6,7}, fornecendo excelentes resultados na obtenção dos respectivos diarilmetanóis (elevados excessos enantioméricos e rendimentos), ainda não há um estudo sistemático empregando esse método para arilação de aldeídos alifáticos. Desse modo, a aplicação dessa metodologia para esses substratos de cadeia alifática se torna bastante atrativa.

⁶ (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

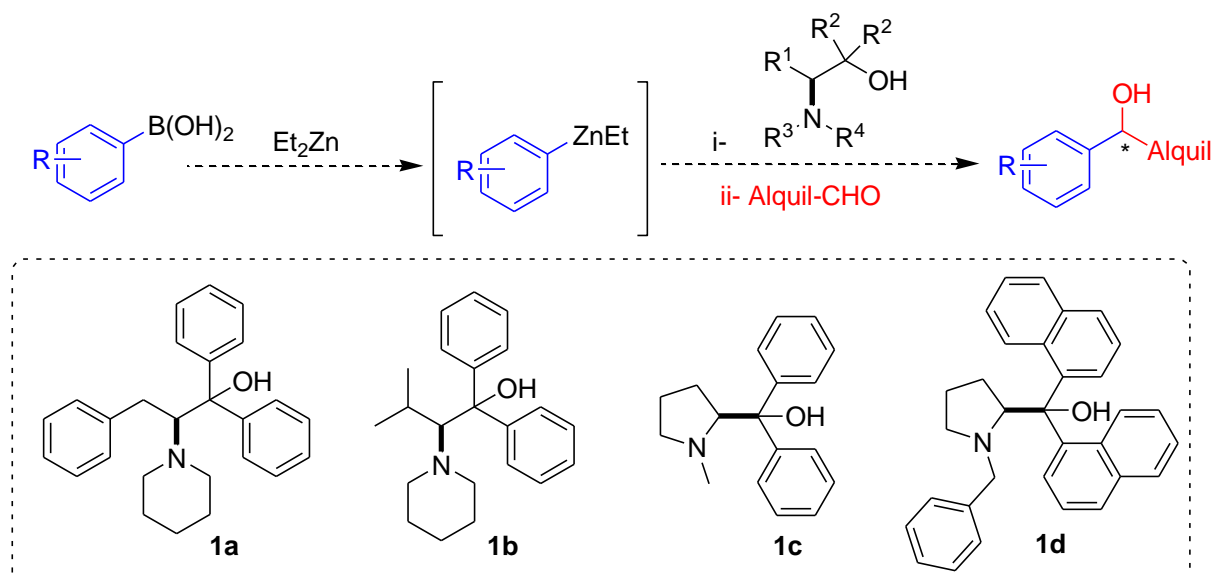
(b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. (d) Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879. (f) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.

⁷ (a) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850. (b) Lüdtke, D. S.; Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.

2. OBJETIVOS

Considerando a eficiência da utilização de aminoálcoois como ligantes em reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos, o presente trabalho tem como objetivo o uso de ligantes quirais de fácil obtenção e alta pureza enantiomérica, já utilizados anteriormente na literatura e que se mostraram eficientes na indução de assimetria em reações de adição a partir da metodologia de troca B-Zn.

Suas estruturas serão construídas a partir de modificações estruturais dos aminoácidos de origem natural (*L*)-fenilalanina, (*L*)-valina e (*L*)-prolina e posteriormente testadas para a indução assimétrica em arilações de aldeídos alifáticos (**Esquema 2**).



Esquema 2. Arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos na presença dos ligantes quirais **1a-d** derivados respectivamente dos aminoácidos (*L*)-fenilalanina, (*L*)-valina e (*L*)-prolina.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

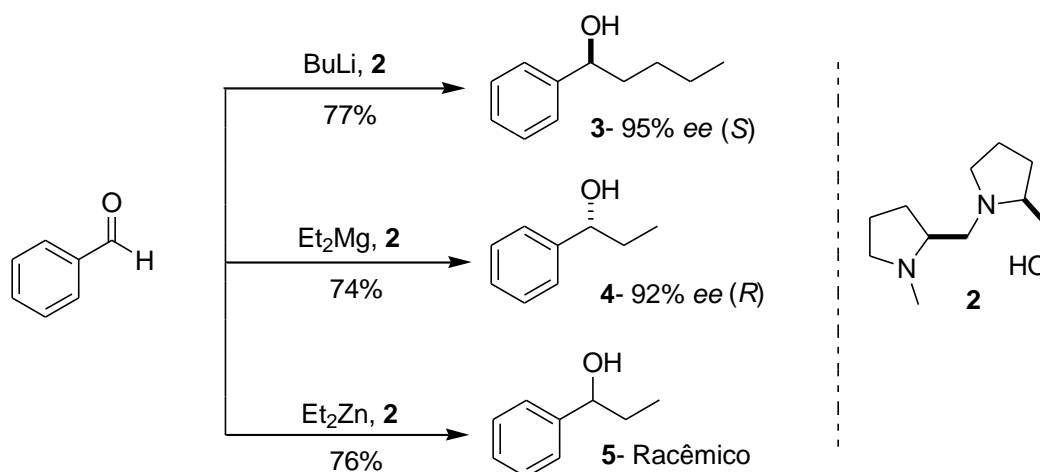
3.1. AMINOÁLCOIS QUIRAIS NA ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS

Os aminoácidos são fontes facilmente disponíveis de compostos quirais enantiomericamente puros e por esse motivo, a utilização destes como precursores para síntese de auxiliares, ligantes e catalisadores quirais na química orgânica vem despertando cada vez mais interesse.⁸ Dentro disso, pode-se destacar a utilização de ligantes quirais derivados de aminoácidos em reações de adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos.⁸ Outra vantagem da utilização de aminoácidos na síntese de ligantes enantiopuros está ligada a sua estrutura molecular que contém um grupamento amina e um ácido carboxílico. Átomos doadores de elétrons, como nitrogênio e oxigênio, quando presentes na estrutura de um ligante quiral se coordenam com os átomos metálicos do reagente organometálico, formando um complexo quiral que diferencia as faces enantiotópicas do aldeído. O átomo metálico coordenado pelos átomos de N e de O do ligante atua como um ácido de Lewis, o que acarreta em um aumento da nucleofilicidade e da basicidade do reagente organometálico.⁸

Em 1979, Mukaiyama e colaboradores descreveram a adição de reagentes organometálicos ao benzaldeído na presença de sal de lítio e um β -amino álcool quiral **2** derivado da (*L*)-prolina em quantidade estequiométrica (**Esquema 3**).⁹ Foram obtidos o (*S*)-1-fenil-1-pentanol **3** com 95% de ee e o (*R*)-1-fenil-1-propanol **4** com 92% de ee a partir da adição enantiosseletiva de butil lítio e dietilmagnésio, respectivamente, ao benzaldeído. Porém, quando a reação foi realizada com dietilzinco o produto **5** foi obtido em sua forma racêmica. Apesar disso, a formação do produto **5** sugere uma possível indução de assimetria utilizando um aminoálcool quiral apropriado.^{9a}

⁸ (a) Micskei, K.; Patonay, T.; Caglioti, L.; Pályi, G. *Chem. & Biodiv.* **2010**, *7*, 1660. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carloni, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.

⁹ (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.



Esquema 3. Adição de reagentes organometálicos ao benzaldeído na presença do β -amino álcool **2** derivado da (*L*)-prolina.

Considerando a reatividade das espécies organometálicas, que em geral é maior com o aumento do caráter iônico da ligação C-M, ou seja, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre esses átomos, mais reativa será a espécie, (**Figura 3**) é possível observar que compostos orgânicos de lítio e magnésio apresentam alta reatividade¹⁰ podendo, deste modo, reagir com compostos carbonílicos sem a presença de um ligante quiral, levando à formação de um produto racêmico. Assim, para se obter um produto de maneira seletiva a partir desses organometálicos é necessária a utilização de quantidades estequiométricas de ligante.^{9b}

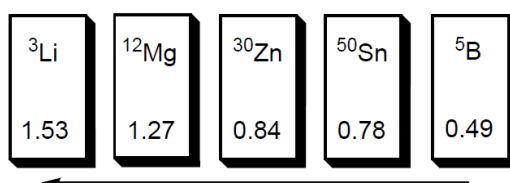


Figura 3. Aumento da diferença de eletronegatividade da ligação C-M.

Em contrapartida, compostos organometálicos formados pelos átomos de zinco, estanho e boro formam ligações covalentes com o átomo de carbono. Conseqüentemente, essas espécies apresentam uma menor reatividade frente à eletrófilos, tolerando assim a presença de muitos grupos funcionais.¹⁰ Além disso, a baixa reatividade de reagentes dialquilzinco pode ser compreendida também a partir da geometria dessas moléculas, que apresentam uma estrutura linear, conferindo uma baixa nucleofilicidade para esses reagentes.^{10a} O dimetilzinco **6**, por exemplo,

¹⁰ Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

apresenta uma estrutura linear com comprimento de ligação de 1,95 Å entre o átomo de zinco e os de carbono, dessa maneira não é capaz de se adicionar ao aldeído (**Figura 4**).^{9a} Porém, a interação do dimetilzinco **6** com dois mols do ligante triazínico **7** leva à formação do complexo **8**, que possui uma estrutura tetraédrica a partir de análise de Raios-X, apresentando um ângulo de 145° entre as ligações C-Zn-C, o que acarreta em um aumento no comprimento de ligação entre os átomos de carbono e zinco (1,98 Å). Desse modo, a energia de ligação entre os átomos de carbono e zinco diminui e a nucleofilicidade do grupo metila do dimetilzinco aumenta. Portanto, reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos podem ocorrer na presença de quantidade catalítica de ligantes como os aminoálcoois.^{9a}

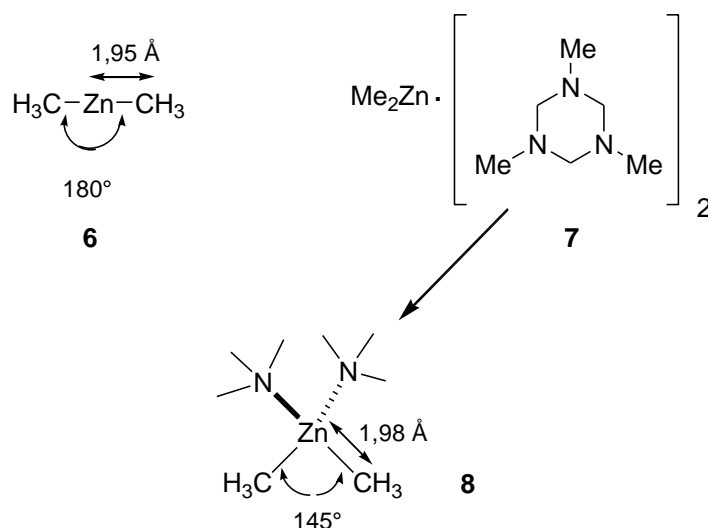
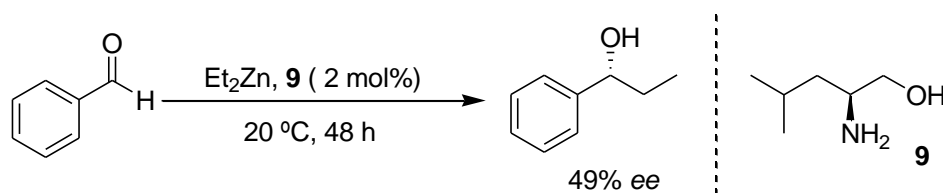


Figura 4. Estrutura do dimetilzinco e seu aduto com 1,3,5-trimetilhexahidro-1,3,5-triazina.

Nesse contexto, aminoálcoois se destacam como a principal classe de ligantes em reações de adição assimétrica de reagentes organozinco.¹¹ Os aminoálcoois reagem com espécies diorganozinco para gerar complexos quirais que podem ser coordenados adicionalmente pelo aldeído e por outro equivalente de diorganozinco levando à adição. Desse modo, o complexo de zinco gerado *in situ* é um catalisador multifuncional. Ele age como um ácido de Lewis para ativar substratos carbonílicos e também como base de Lewis para ativar reagentes organozinco.¹¹

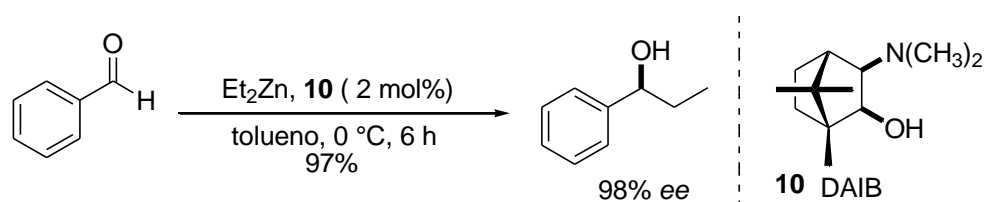
¹¹ Pu, L.; Yu, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

Em 1984, Oguni e Omi¹² utilizaram o (S)-leucinol **9**, um β -aminoálcool primário, como catalisador quiral na adição de dietilzinco ao benzaldeído e foram os primeiros a obter enantiosseletividade com essa metodologia (**Esquema 4**).¹²



Esquema 4. Primeira reação enantiosseletiva de um diorganozinco a aldeído.

Entretanto, a primeira síntese altamente enantiosseletiva para adição de um dialquilzinco a aldeído, foi descrita por Noyori e colaboradores em 1986¹³. Eles reagiram dietilzinco com benzaldeído na presença de 2 mol% de DAIB **10**, um β -aminoálcool terciário, e obtiveram o álcool quiral respectivo com 98% de ee (**Esquema 5**).¹³



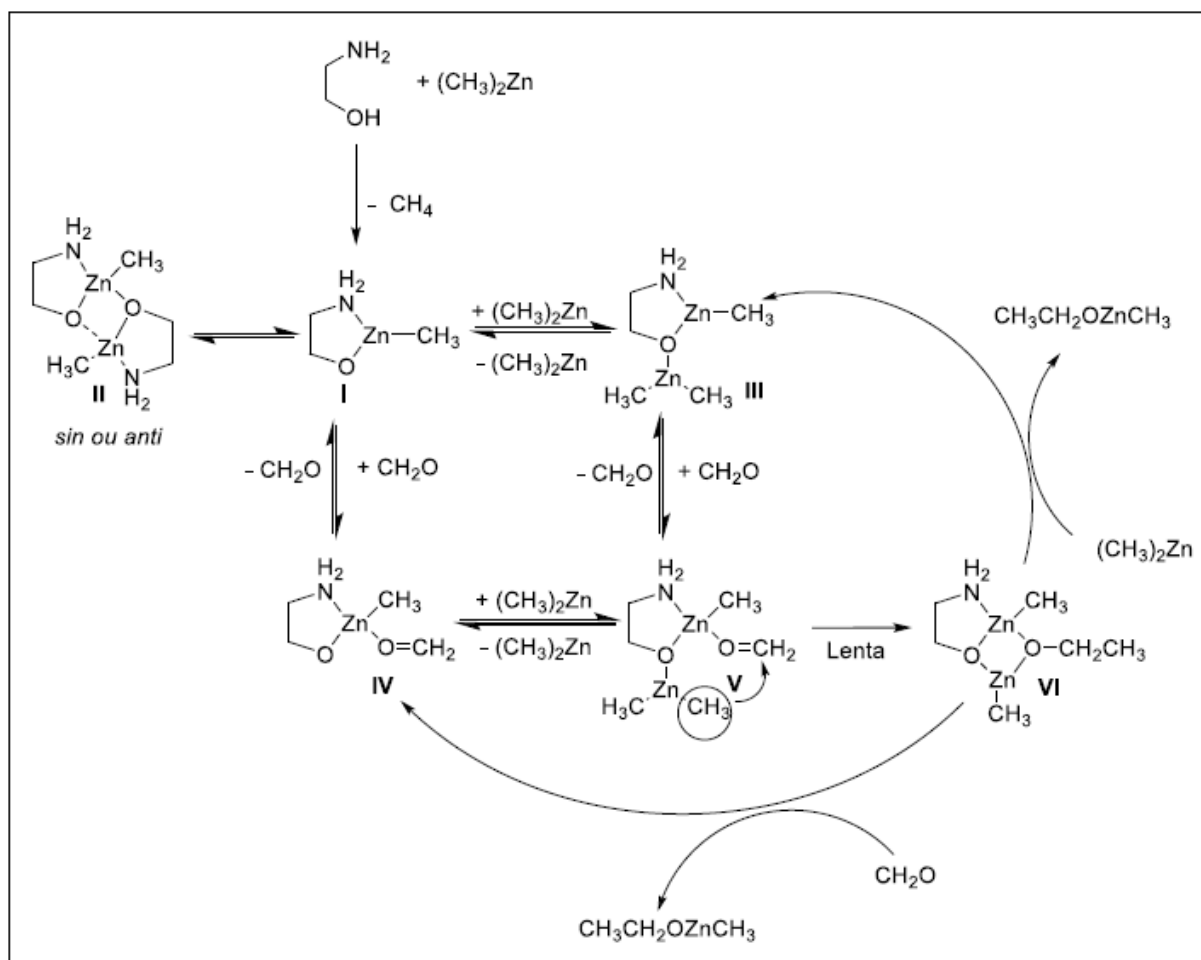
Esquema 5. Adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído promovida por DAIB.

Para melhor compreensão da influência dos aminoálcoois na seletividade da adição de diorganozinco a aldeídos, no intuito de elucidar as estruturas, a estabilidade e a reatividade dos complexos organozinco gerados, em 1995 Noyori e Yamakawa propuseram e interpretaram o mecanismo de formação do ciclo catalítico dessa reação a partir de um modelo reacional com formaldeído, dimetilzinco e 2-aminoetanol (**Esquema 6**).¹⁴

¹² Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.

¹³ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071.

¹⁴ Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327.



Esquema 6. Ciclo catalítico para adição de diorganozinco a aldeídos proposto por Noyori.

Primeiramente ocorre a formação do alcóxido de metilzinco **I** que age como o catalisador efetivo da reação que está em equilíbrio com o dímero **II**. No complexo tricordenado **I**, o átomo de Zn e oxigênio agem como ácido de Lewis e base de Lewis, respectivamente. O composto **I** reage com outro equivalente de dimetilzinco para formar o composto dinuclear de zinco **III** que em seguida reage com um equivalente do formaldeído para levar ao complexo-misto **V**. O mesmo composto **V**, pode também derivar de **I** pela coordenação inicial com formaldeído, levando ao composto **IV** que reage com outro equivalente de dimetilzinco. A formação de **V** é seguida pela transferência intramolecular do grupamento alquílico ao aldeído, resultando no composto **VI**, essa é a etapa limitante e que determina a estereosseletividade da reação. Na presença de dimetilzinco ou formaldeído o composto **VI** conduz à formação do etóxido de metilzinco e o intermediário **III** ou **IV** completam o ciclo catalítico.¹⁴

A versatilidade desta reação reside nas duas diferentes funções do complexo **I**. O alcóxido de zinco **I** pode atuar como ácido de Lewis, ligando-se ao átomo de

oxigênio do grupo carbonílico, aumentando assim a eletrofilicidade do carbono. O dialquilzínco do complexo **V** é ativado através da coordenação do átomo de oxigênio do ligante promovendo o aumento da nucleofilicidade do grupo alquílico.¹⁴

A estereosseletividade do processo catalítico observada na transformação de **V** para **VI** é explicada através de um modelo caracterizado por dois estados de transição tricíclicos 5/4/4, com orientações *syn* e *anti* dos anéis terminais e um estado de transição bicíclico 5/6 (**Figura 5**).¹⁴

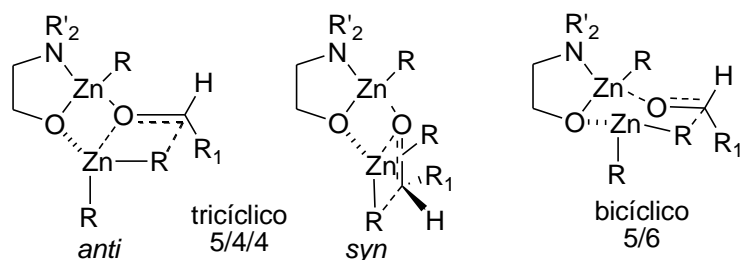


Figura 5. Estruturas possíveis do estado de transição.

Os estados de transição tricíclicos *syn* e *anti* apresentam cada um deles duas formas, *cis* ou *trans*, conforme a face com que o aldeído se coordena ao átomo de zinco (**Figura 6**).¹⁴ Vários estudos teóricos, permitiram concluir que os estados de transição tricíclicos *anti* são mais estáveis do que os *syn* e que estes, por sua vez, são mais estáveis do que o bicíclico.

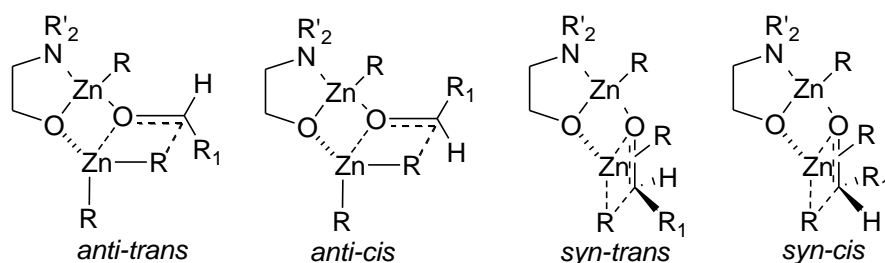


Figura 6. Estruturas para os estados de transição *anti* e *syn*.

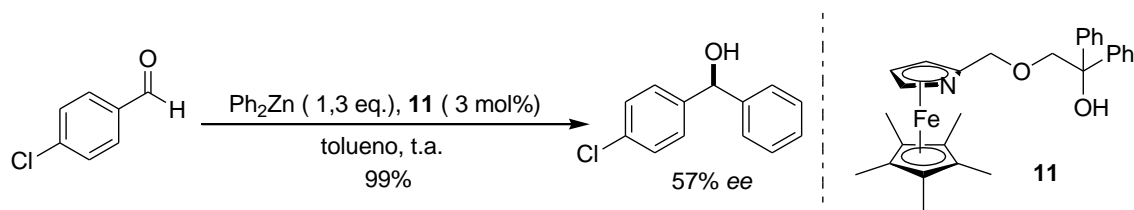
Os estados de transição *syn* são geralmente mais desfavoráveis devido às repulsões estéricas entre o ligante e o aldeído e, entre o primeiro e o grupo alquílico transferível.¹⁵ A estereoquímica e a enantiosseletividade da reação irão depender das energias relativas dos quatro estados de transição, que por sua vez dependem das propriedades eletrônicas e do impedimento do ligante.¹⁶

¹⁵ Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130.

¹⁶ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.

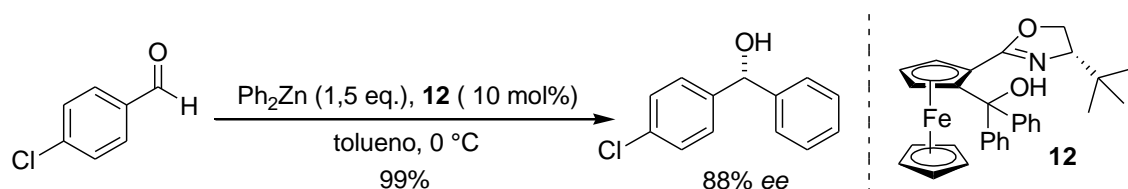
3.2. ARILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS: USO DE DIFENILZINCO

As primeiras metodologias para arilação de aldeídos empregavam difenilzinco como espécie nucleofílica transferível. Em 1997, Fu e col. apresentaram o primeiro exemplo de arilação enantiosseletiva de aldeídos, eles reagiram *p*-clorobenzaldeído com difenilzinco utilizando quantidade catalítica de 3 mol% do ligante azaferroceno **11** em tolueno à temperatura ambiente e obtiveram o respectivo diarilmetanol com uma enantiosseletividade moderada de 57% (**Esquema 7**).¹⁷



Esquema 7. Adição enantiosseletiva de Ph₂Zn proposta por Fu.

Esse resultado promissor deu origem a outros estudos encontrados na literatura.¹⁸ Um dos primeiros trabalhos a apresentar altos excessos enantioméricos para arilação de aldeídos com Ph₂Zn foi descrito por Bolm e col. em 1999.^{18b} Nesse estudo eles utilizaram primeiramente como substrato o *p*-clorobenzaldeído na presença de 10 mol% do ligante quiral ferroceno hidróxi oxazolina **12** em tolueno à temperatura de 0 °C e obtiveram o diarilmetanol com 88% de ee (**Esquema 8**).^{18b}



Esquema 8. Arilação altamente enantiosseletiva descrita por Bolm.

Embora esse resultado tenha sido bastante promissor, ao ampliar o estudo para arilação de outros aldeídos essa alta enantiosseletividade não foi mantida (**Figura 7**).^{18b}

¹⁷ Dosa, P. I.; Ruble, G. J.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

¹⁸ (a) Huang, W.; Pu, L.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222. (b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.

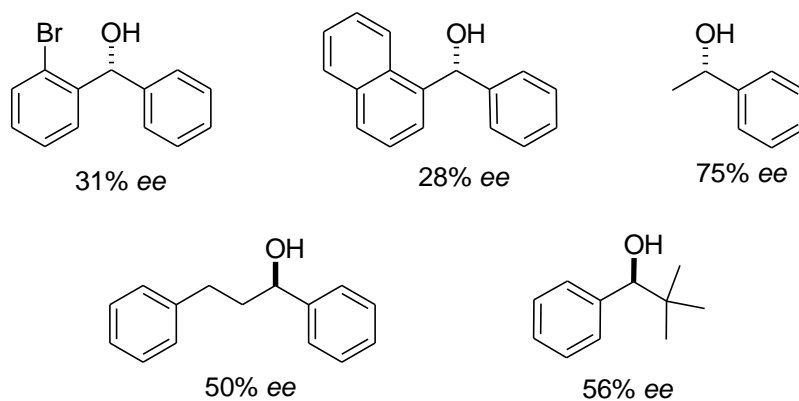
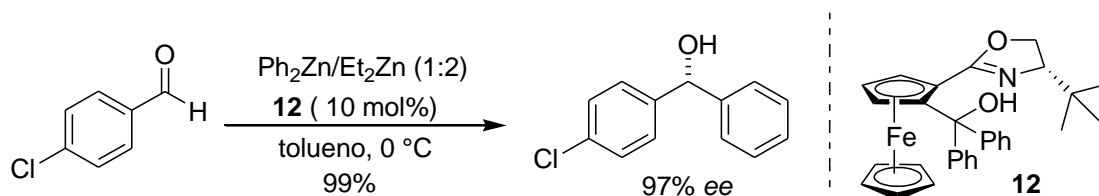


Figura 7. Adição de Ph_2Zn a aldeídos apresentada por Bolm.

Essa baixa enantiosseletividade pode ser explicada pela alta reatividade do difenilzinco, que é capaz de se adicionar ao aldeído sem a presença do ligante quiral, acarretando em uma competição entre o caminho catalisado e o não-catalisado o que, conseqüentemente, leva a uma diminuição da seletividade da reação.

Em decorrência disso, com o intuito de diminuir a reatividade do agente arilante, em 2000, Bolm e col. propuseram o uso de dietilzinco como aditivo na reação de adição de difenilzinco a aldeídos.¹⁹ Nesse trabalho eles empregaram novamente o ferroceno hidróxi oxazolina **12** como ligante quiral e obtiveram o álcool quiral a partir do *p*-clorobenzaldeído com 97% de ee (**Esquema 9**).



Esquema 9. Arilação de aldeídos altamente enantiosseletiva a partir da mistura $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$ proposta por Bolm.

A ampliação da metodologia para diversos aldeídos aromáticos forneceu alta enantiosseletividade, levando à formação dos diarilmetanóis com ee variando em uma faixa de 83-97%.

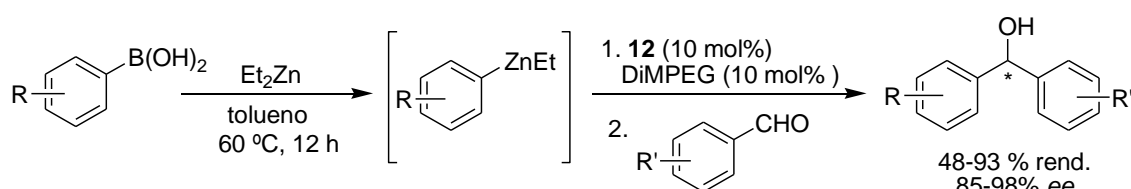
De fato essa metodologia veio a contornar algumas desvantagens frente à adição de Ph_2Zn . Acredita-se que com a adição de Et_2Zn ocorra a formação de um reagente misto Ar-Zn-Et que está em equilíbrio com as demais espécies e a reatividade desse novo agente arilante é menor quando comparada com a espécie

¹⁹ Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.

Ph₂Zn. Isso acarreta em uma menor competição entre o caminho catalisado e o não-catalisado favorecendo uma maior seletividade. Outro ponto a considerar é que essa metodologia proporcionou uma diminuição da quantidade de difenilzinco utilizada. Porém, o fator mais importante que se deve destacar é o fato de que essa metodologia não permite a ampliação de adição de grupamentos arila substituídos, visto que apenas dois reagentes diarilzinco são disponíveis comercialmente, o difenilzinco e o pentaflúor difenilzinco.

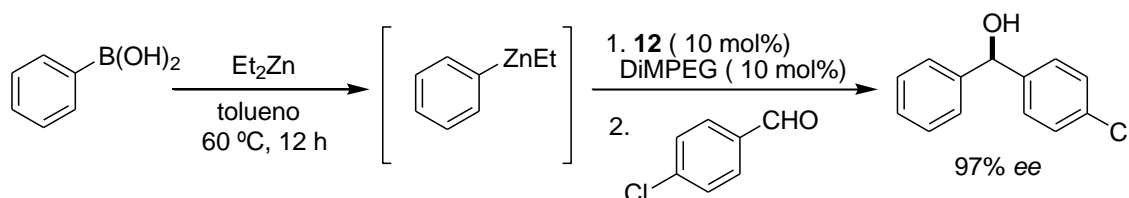
3.3. ÁCIDOS ARILBORÔNICOS NA ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Para contornar as limitações das metodologias de arilação de aldeídos descritas anteriormente, em 2002 Bolm e col. apresentaram uma nova metodologia, desta vez eles utilizaram ácidos arilborônicos como fontes de grupamento arílico.^{7a} Nesse método, eles reagiram ácidos arilborônicos (2,4 equiv.) com dietilzinco (7,2 equiv.) para geração *in situ* do reagente misto Ar-Zn-Et a partir da reação de troca B-Zn. O ligante ferroceno hidróxi oxazolina **12** foi novamente utilizado para indução de assimetria, dessa vez na presença de 10 mol% de DiMPEG. A metodologia foi estendida para uma variedade de aldeídos aromáticos com diversos ácidos arilborônicos substituídos, conduzindo à formação dos diarilmetanóis com altos rendimentos e elevados excessos enantioméricos (**Esquema 10**).



Esquema 10. Arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com ácidos arilborônicos.

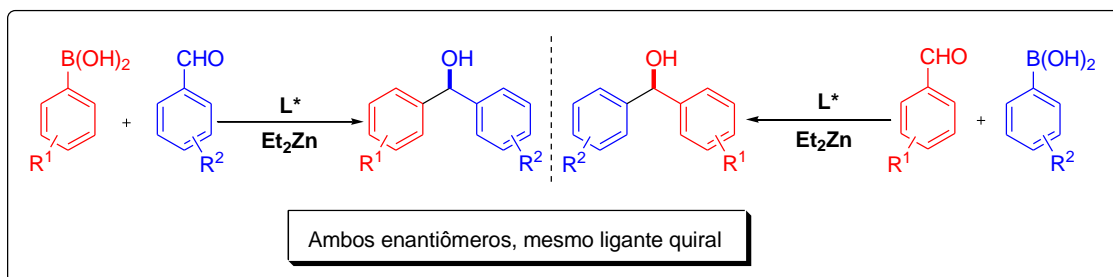
A reação de arilação do *p*-clorobenzaldeído a partir do ácido fenilborônico levou à formação do diarilmetanol com 93% de rendimento e 97% de ee (**Esquema 11**).



Esquema 11. Arilação enantiosseletiva do *p*-clorobenzaldeído com ácido fenilborônico.

Essa nova metodologia permitiu a exploração de uma variedade de grupos arila transferíveis, visto que ácidos arilborônicos são comercialmente disponíveis e

também facilmente sintetizados a partir dos haletos correspondentes. Além disso, os ácidos arilborônicos são, em geral, reagentes estáveis e de fácil manuseio, ao contrário do Ph_2Zn , que além de ser bastante sensível possui um custo bem superior aos ácidos arilborônicos. Ainda mais interessante é a possibilidade de se preparar ambos os enantiômeros de um dado produto utilizando-se o mesmo ligante quiral, apenas escolhendo de forma apropriada os ácidos borônicos e os aldeídos (**Esquema 12**).²⁰



Esquema 12. Versatilidade da metodologia de troca B-Zn.

Devido à eficiência desse método apresentado por Bolm, é possível encontrar na literatura diversos estudos que utilizam essa metodologia empregando variados tipos de ligantes da classe dos aminoálcoois. Para melhor visualização, pode-se destacar a reação de arilação do *p*-clorobenzaldeído com ácido fenilborônico na presença de ligantes quirais desenvolvido por vários grupos de pesquisa (**Figura 8**).^{21,7d,7e.}

²⁰ Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.

²¹ (a) Wang, M.; Wang, X.; Ding, X.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559. (b) Wang, M.; Zhang, Q.; Zhao, W.; Wang, X.; Ding, X.; Jing, T.; Song, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (c) Lu, G.; Kwong, F. Y.; Ruan, J.; Li, Y. Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115. (d) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Schpector, J.; Lüdtkke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696.

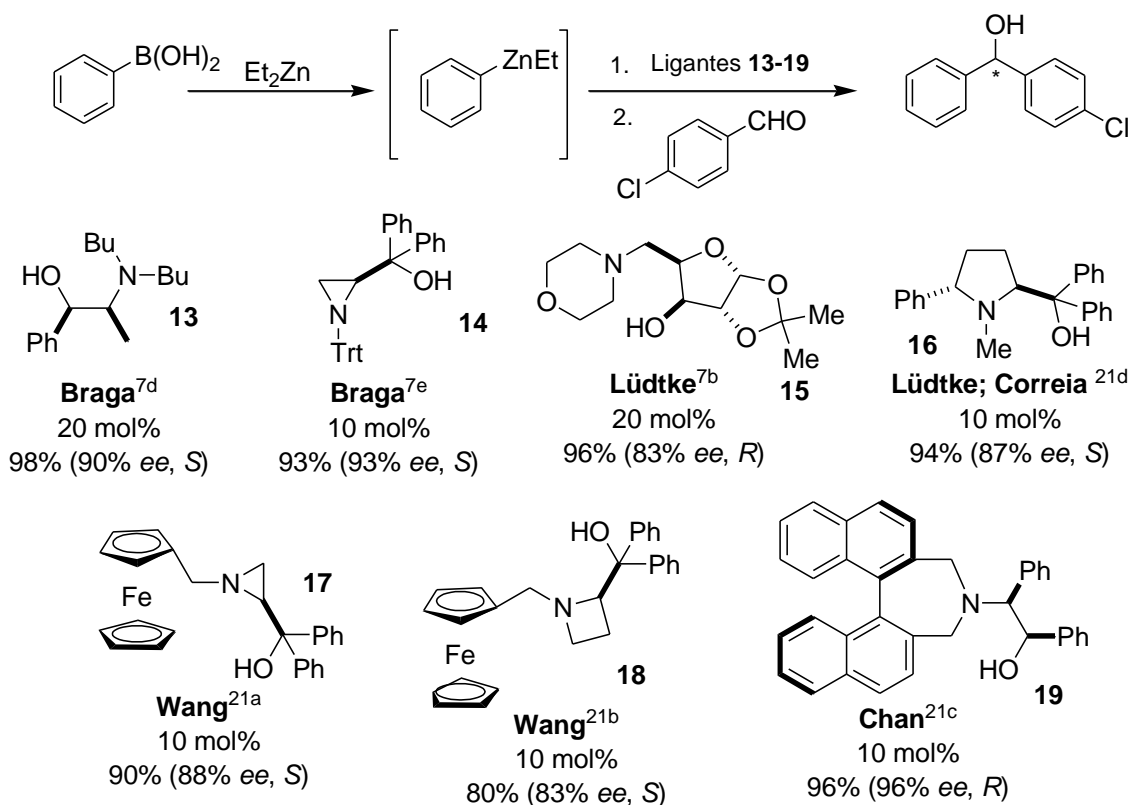


Figura 8. Exemplos de ligantes quirais empregados para arilação de aldeídos aromáticos.

Muitas características distinguem a reatividade de reagentes arilzínco dos compostos alquilzínco relacionados. A principal é a velocidade das reações, substancialmente mais altas: Ph_2Zn , por exemplo, se adiciona a aldeídos à temperatura ambiente mesmo na ausência de ligantes.²² A fim de elucidar a seletividade para transferência de arila para essas reações de adição de organozínco a aldeídos, um estudo teórico a respeito da transferência de fenila *versus* etila foi realizado. Os caminhos de reação com Ph_2Zn na presença e na ausência de Et_2Zn a partir de análise de DFT foram investigados e verificou-se que o estado e transição para a transferência de etila é mais energético em $40 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ do que o estado de transição para transferência de fenila, corroborando com os dados experimentais, essa diferença energética está associada à geometria do estado de transição, que para o PhZnEt está altamente relacionada ao ânion a ser transferido, com o orbital preenchido localizado entre o átomo de zinco e o carbono carbonílico (**Figura 9**).²²

²² Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.

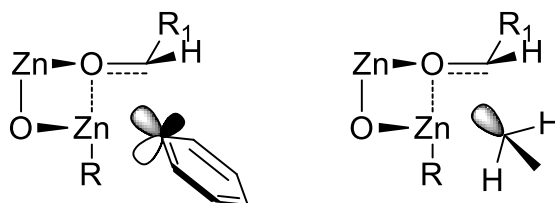
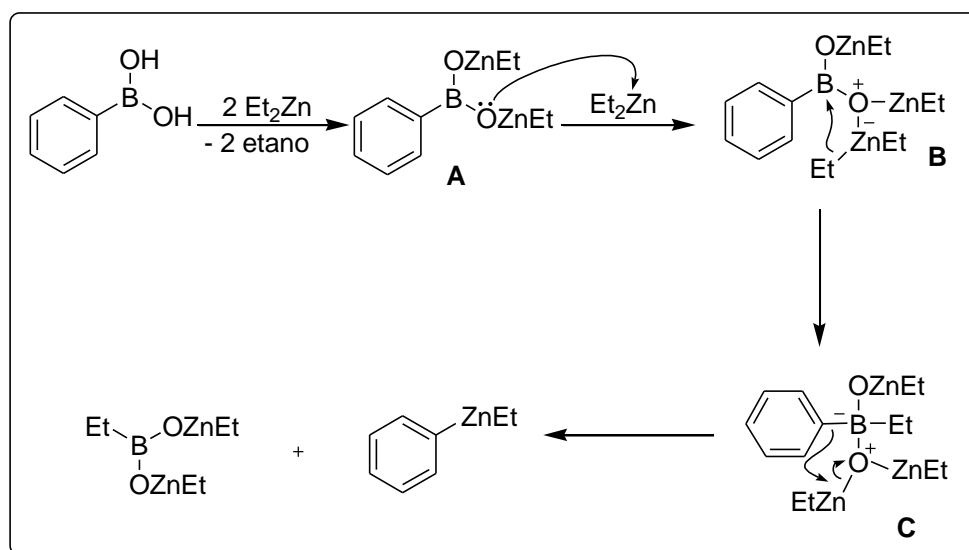


Figura 9. Comparação do estado de transição para a transferência de etila e fenila.

O estado de transição é caracterizado pelo ponto de mínima sobreposição do ânion com o aceptor de elétrons. Entretanto, para o grupo fenila o orbital π aromático sobrepõe-se ao átomo de zinco, deficiente em elétrons, e ao átomo de carbono da carbonila, contribuindo para uma maior estabilização do estado de transição. Enquanto que para o grupo etila, a distorção correspondente é um processo altamente energético. Desse modo, mesmo na presença de grande excesso de Et_2Zn , a transferência do grupo fenila é esperada.²²

Outro estudo foi realizado a respeito dessa metodologia por Pericàs e col.²³, que propuseram um mecanismo para a formação do reagente misto Ar-Zn-Et com espécies arilborônicas e dietilzinco. A etapa chave envolve basicamente uma troca Zn-B seguida de uma troca B-Zn (**Esquema 13**).



Esquema 13. Mecanismo proposto para a formação do reagente misto Ar-Zn-Et .

Em um primeiro momento, quando dietilzinco é adicionado ao ácido borônico, os 2 prótons ácidos são abstraídos, conduzindo à formação do intermediário **A**, que reage com outro equivalente de dietilzinco, levando ao intermediário **B**. O

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

intermediário **B** sofre a primeira troca, Zn-B, onde um grupo etila é transferido do átomo de zinco para o átomo de boro conduzindo ao intermediário **C**, o qual ocorre nova troca, desta vez B-Zn, onde o grupo fenila ligado ao boro é transferido para o zinco, dando origem a espécie ativa PhZnEt.

3.4. CONSIDERAÇÕES ESTRUTURAIS DOS LIGANTES β -AMINOÁLCOOIS

Os β -aminoálcoois constituem a classe de ligantes que mais tem sido utilizada nas reações de alquilação de aldeídos com diorganozinco. Dentro disso, os aminoácidos constituem uma fonte privilegiada para a síntese desses ligantes com as mais diversificadas estruturas (**Figura 10**).

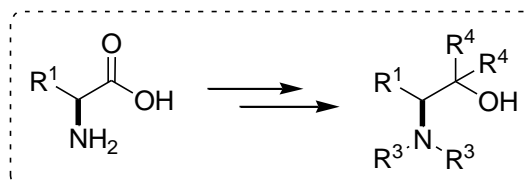


Figura 10. Estrutura geral de um β -aminoálcool.

Na literatura pode-se encontrar diversas características estruturais do ligante que condicionam a enantiosseletividade em reações de adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos. Para ligantes do tipo β -aminoálcool, a estereoquímica do álcool obtido em maior quantidade é determinada, em geral, pela configuração do átomo de carbono que contém o grupo hidroxila.

A influência dos substituintes em ligantes β -aminoálcoois derivados do aminoácido (*S*)-leucina para a transferência de etila a aldeídos aromáticos foi estudada por Kawanami e col. e observou-se que os substituintes R^4 (**Figura 10**) do átomo de carbono ligado à hidroxila desempenham um importante papel no controle da enantiosseletividade.²⁴ Kawanami e col. estudaram a influência dos substituintes para uma nova série de β -aminoálcoois derivados da (*S*)-leucina, (*S*)-valina e (*S*)-fenilalanina. A estrutura dos ligantes e os resultados obtidos para adição de Et_2Zn ao benzaldeído são expressos na (**Figura 11**).^{24b}

²⁴ (a) Kawanami, Y.; Mitsue, T.; Miki, M.; Sakamoto, T.; Nishitani, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 175.(b) Ohga, T.; Umeda, S.; Kawanami, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4825.

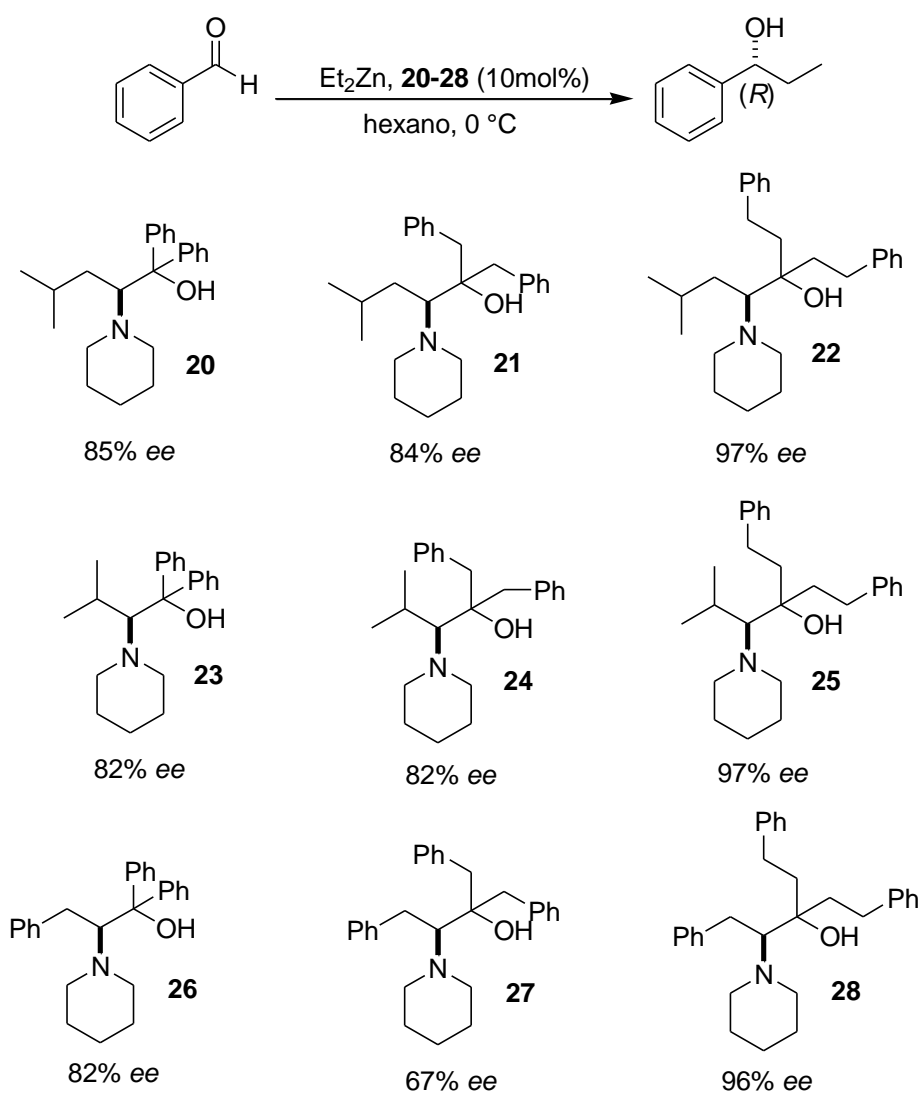


Figura 11. Estrutura e eficiência dos ligantes β -aminoálcoois sintetizados por Kawanami e col. para adição de Et_2Zn ao benzaldeído.

Esses resultados sugerem que as cadeias laterais dos aminoácidos (R^1) (**Figura 10**) exercem pouca influência sobre o controle estereoquímico da reação e que a flexibilidade dos substituintes (R^4) ligados ao átomo de carbono que contém a hidroxila desempenha um papel crucial na enantiosseletividade da reação de adição.^{24b} O estado de transição para reação de adição catalisada por esses ligantes seguem o modelo proposto por Noyori e col., *anti-trans* (**Figura 12**). A adição ocorre pela face *Re* do aldeído levando à formação dos álcoois secundários de configuração *R*.^{24b}

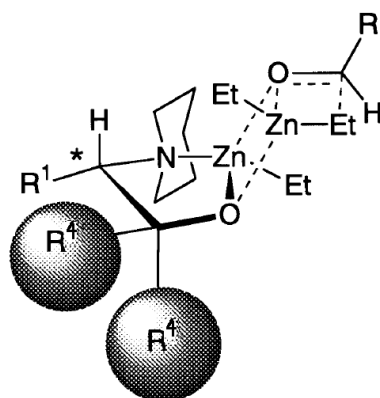


Figura 12. Estado de transição favorável (*Anti-trans*) para adição de dietilzinco a aldeídos catalisada por ligantes do tipo β -aminoálcoois sintetizados por Kawanami e col.

A partir desses resultados, os autores sugerem que o átomo de carbono que contém o grupo hidroxila e está ligado aos dois substituintes R^4 está conformacionalmente restrito pela aproximação da cadeia lateral (R^1) e esse sistema pode ser o fator que confere a eficiência desse tipo de ligante.^{24b}

Utilizando essa mesma classe de ligantes, em 2005 Braga e col. avaliaram a eficiência desses ligantes para transferência de grupamentos arila a aldeídos aromáticos, utilizando ácidos arilborônicos e dietilzinco. Primeiramente os autores avaliaram a eficiência dos ligantes para a transferência de fenila ao *p*-tolualdeído (**Figura 13**).^{6a}

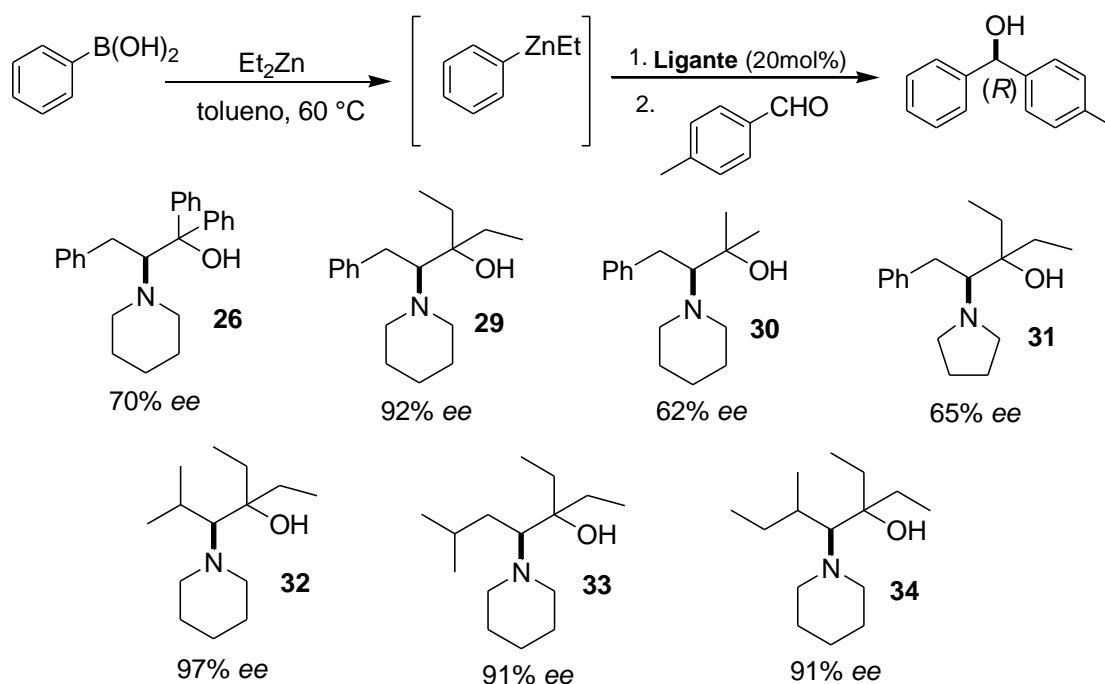


Figura 13. Eficiência dos ligantes sintetizados por Braga e col. para adição de fenila ao *p*-tolualdeído.

Analisando os substituintes do carbono ligado à hidroxila para os ligantes **26**, **29** e **30**, observa-se que o grupamento etila favorece uma maior enantiosseletividade na formação do produto e ainda comparando os ligantes **29** e **31** é possível verificar a influência do anel piperidínico para a enantiosseletividade da reação. Comparando os ligantes **29**, **32**, **33** e **34** é possível observar que a cadeia lateral dos aminoácidos não influencia significativamente a enantiosseletividade. Todos os ligantes levam à formação do produto de configuração *R* indo ao encontro dos resultados obtidos por Kawanami e col. para adição de etila a aldeídos aromáticos.

Outra classe de ligantes β -aminoálcoois, dessa vez contendo um anel pirrolidínico, foi estudada por Corey e col. para adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos (**Figura 14**).²⁵ Ambos ligantes foram eficientes para indução de assimetria, fornecendo o produto de adição ao benzaldeído, (*S*)-1-fenilpropanol com 92% (**35**) e 93% (**36**) de ee.

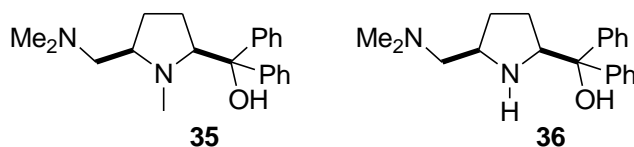
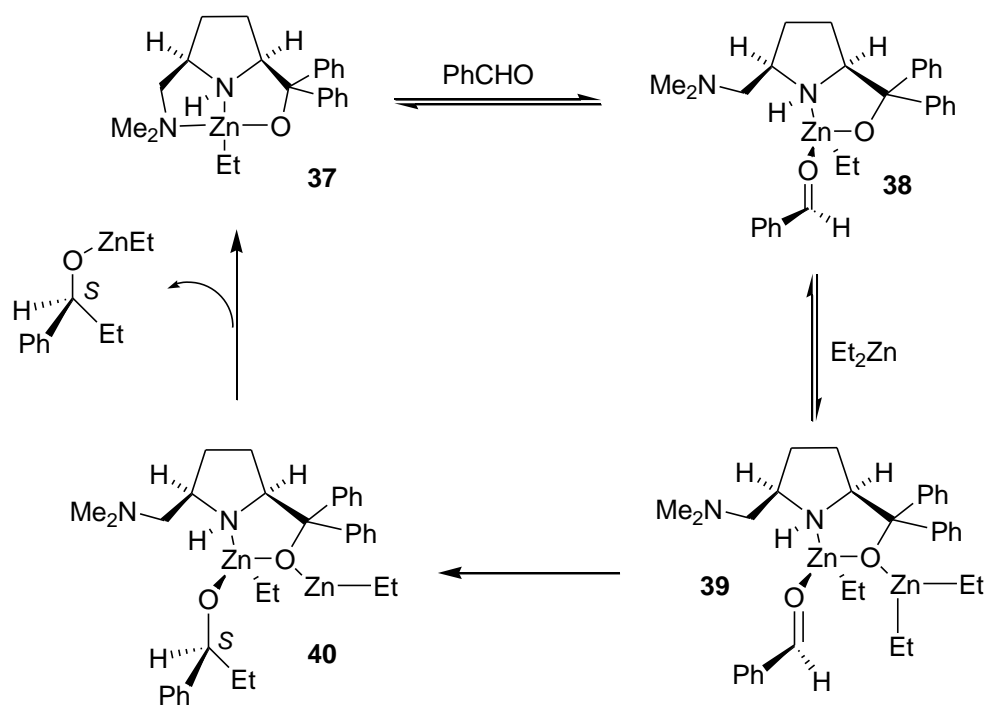


Figura 14. Ligantes sintetizados por Corey e col.

Os autores investigaram a estrutura do catalisador formado a partir de análises de cristalografia de Raio-X e espectroscopia de RMN e no intuito de elucidar a seletividade desses ligantes pirrolidínicos, propuseram um mecanismo para adição de etila ao benzaldeído baseados pela confirmação estrutural do catalisador **37** e os estudos já descritos por Noyori e col. (**Esquema 14**).²⁵

²⁵ Wierda, D. A.; Hannon, F. J.; Yuen, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784.



Esquema 14. Ciclo catalítico proposto por Corey e col.

A transferência da etila ocorre do intermediário **39** para o **40** através de um estado de transição de seis membros. O arranjo tridimensional preferencial do intermediário **39** expõe a face *Si* do aldeído levando à formação do álcool de configuração *S* para esse tipo de ligante.²⁵

Ainda nessa classe de ligantes, Zhao e col. sintetizaram uma série de β -aminoálcoois derivados do aminoácido (*L*)-prolina e empregaram esses ligantes para adição de grupamentos arila a aldeídos aromáticos, utilizando boroxinas e Et_2Zn para formação do agente arilante (**Figura 16**).^{6c} A configuração (*S*) dos produtos indica que a adição da fenila ocorre pela face *Si* do aldeído, do mesmo modo que a adição de etila apresentada por Corey e col. para esse tipo de ligante e isto sugere que a reação catalítica de transferência de fenila seja mecanisticamente similar à adição de Et_2Zn .^{6c}

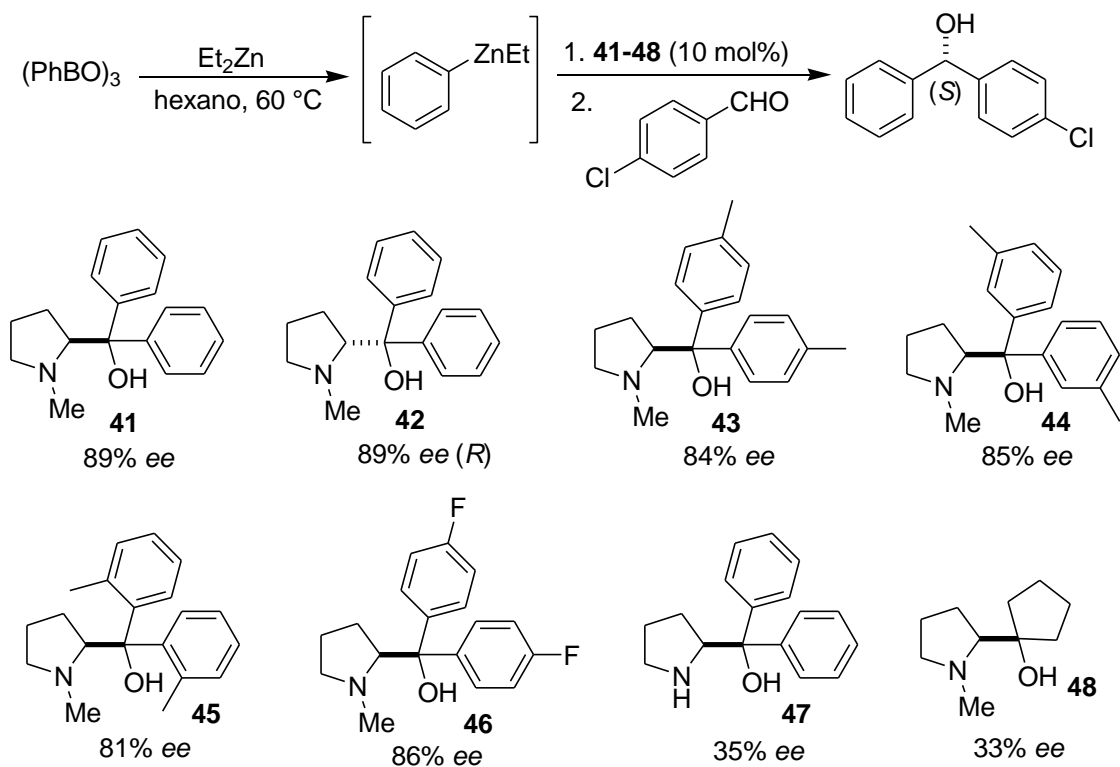
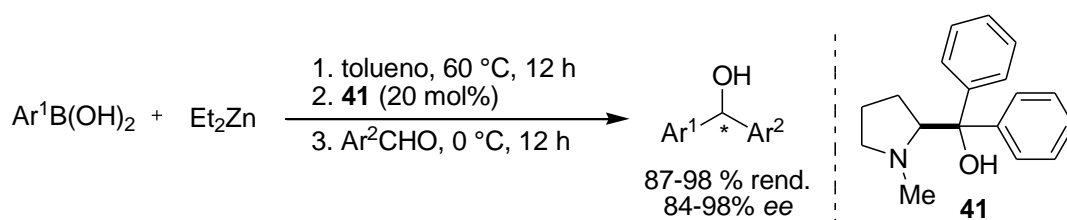


Figura 15. Aminoálcoois derivados da (L)-prolina na arilação do *p*-clorobenzaldeído.

O ligante **41** foi posteriormente empregado por Braga e col. para arilação de uma gama de aldeídos aromáticos utilizando ácidos arilborônicos e Et_2Zn , mostrando elevados excessos enantioméricos para formação dos diarilmetanóis (**Esquema 15**).^{6b}



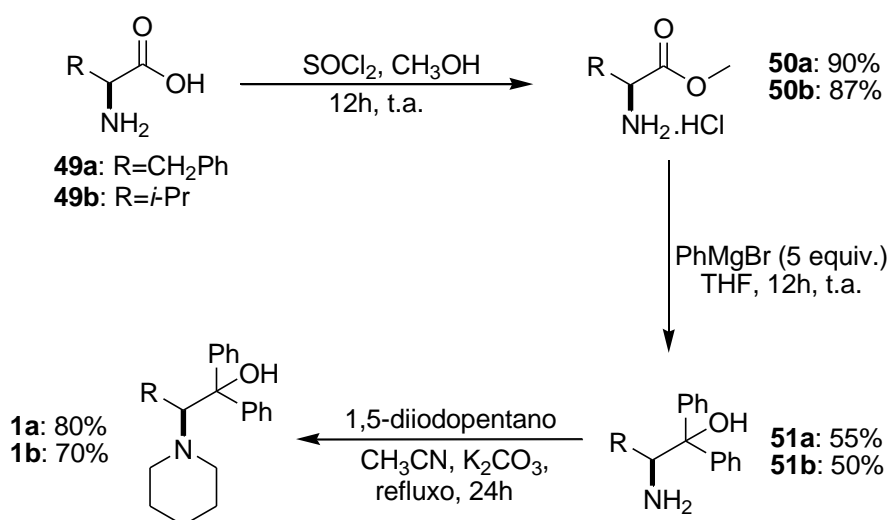
Esquema 15. Arilação de aldeídos aromáticos utilizando ácidos arilborônicos na presença do ligante **41** derivado da (L)-prolina.

Ligantes do tipo β -aminoálcoois possuem sua eficiência para indução de assimetria comprovada para reações de adição de diorganozinco, tanto arila quanto etila, a aldeídos aromáticos. Aliado a isso, a metodologia de troca B-Zn com ácidos arilborônicos e Et_2Zn provou ser a metodologia mais vantajosa para arilação de aldeídos aromáticos. Nesse sentido, a busca por ligantes que possibilitem a arilação de aldeídos alifáticos com altos excessos enantioméricos a partir dessa metodologia se torna bastante instigante.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1. SÍNTESE DOS LIGANTES 1a E 1b DERIVADOS DOS AMINOÁCIDOS (L)-FENILALANINA E (L)-VALINA RESPECTIVAMENTE

Os ligantes **1a**^{6a} e **1b**^{24b} foram obtidos a partir de uma mesma sequência sintética. Primeiramente realizou-se a reação de esterificação dos aminoácidos **49a** (L)-fenilalanina (R= CH₂Ph) e **49b** (L)-valina (R= *i*-Pr), com SOCl₂ em metanol por 12h, fornecendo os cloridratos de aminoésteres **50a** e **50b** com 90% e 87% de rendimento, respectivamente. Em seguida, foi realizada a reação de adição do reagente de Grignard, que forneceu os aminoálcoois **51a** e **51b** com 55% e 40% de rendimento, respectivamente. Por último, os aminoálcoois **51a** e **51b** foram submetidos a uma reação de ciclização com 1,5- diiodopentano e K₂CO₃ em acetonitrila, por 24 h sob refluxo, levando a formação dos ligantes **1a** e **1b** com 80% e 70% de rendimento, respectivamente (**Esquema 16**).



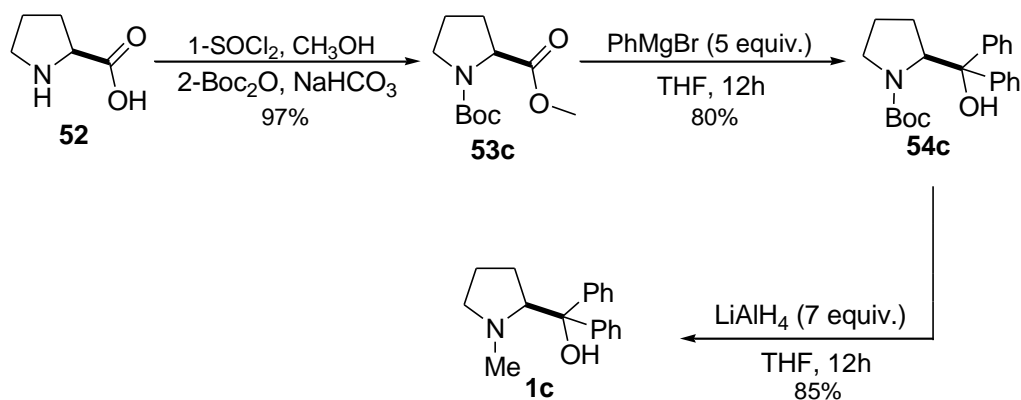
Esquema 16. Síntese dos ligantes **1a** e **1b**.

4.2. SÍNTESE DOS LIGANTES 1c E 1d DERIVADOS DO AMINOÁCIDO (L)-PROLINA

Para a síntese do ligante **1c**^{6b} realizou-se primeiramente a esterificação do aminoácido (L)-prolina **52** com SOCl₂ em CH₃OH, por 12 h à temperatura ambiente. Na sequência foi realizada a proteção do grupo amina com Boc₂O, em uma mistura de água e dioxano por 12 horas, fornecendo o aminoéster protegido **53c** com 97% de rendimento (**Esquema 17**).

Na etapa seguinte, o aminoéster **53c** foi submetido à reação de adição de reagente de Grignard PhMgBr, em THF, a 0 °C por 12 h, fornecendo o aminoálcool

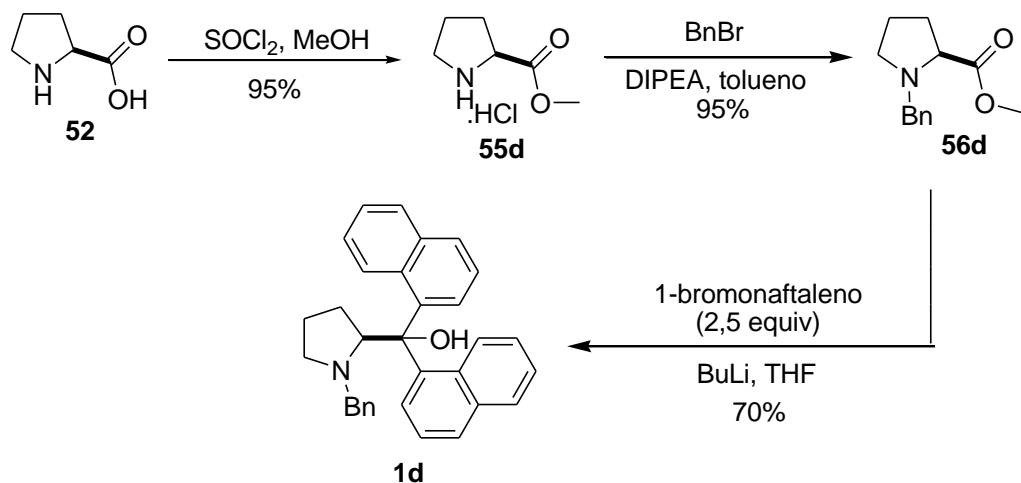
54c com 80% de rendimento. A última etapa foi seguida pela redução do grupo carbamato com LiAlH_4 em THF a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 h, levando à formação do ligante **1c** com 85% de rendimento.



Esquema 17. Síntese do ligante **1c**.

A primeira etapa sintética do ligante **1d**²⁶ envolve a esterificação da (*L*)-prolina **52** com SOCl_2 em CH_3OH . Logo após, o cloridrato de aminoéster **55d** reagiu com brometo de benzila em tolueno, na presença de DIPEA, fornecendo o (*S*)-metil-1-benzilpirrolidina-2-carboxilato de metila **56d** com 95% de rendimento.

A última etapa se deu pela adição do reagente organolítico, gerado pela reação do 1-bromonaftaleno com *n*-BuLi a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ em THF, ao composto **56d** levando ao ligante **1d** com 70% de rendimento (**Esquema 18**).



Esquema 18. Síntese do ligante **1d**.

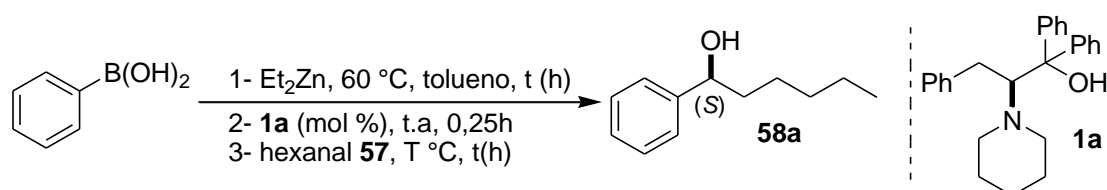
²⁶ Trost, B. M.; Ngai, M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900.

4.3. ARILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS

4.3.1. Estudo das condições reacionais

Após a síntese dos ligantes quirais, os estudos foram direcionados à otimização das condições reacionais para a arilação dos substratos. Levando em consideração a mobilidade conformacional de um aldeído com uma cadeia carbônica curta e pouco ramificada primeiramente estudamos a transferência de fenila ao hexanal **57** na presença de 20 mol% do ligante **1a** (Tabela 1).

Tabela 1. Estudo das condições reacionais.



Linha	t (h) etapa 1	1a mol%	T °C etapa 3	t (h) etapa 3	Rend % ^a	ee % ^b
1	1	20	0	1	78	60
2	0,5	20	0	1	80	62
3	0,5	20	- 20	4	60	55
4	0,5	20	- 40	4	24	40
5	0,5	20	0	2	85	49
6	0,5	15	0	1	74	36

^aRendimentos isolados. ^bDeterminado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura.²⁷

A etapa de formação da espécie PhZnEt foi conduzida a $60\text{ }^\circ\text{C}$, em tolueno por 1 hora. Em seguida, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o ligante **1a** adicionado, a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos. Em sequência, para a adição do hexanal, o sistema foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e mantido a essa temperatura por 1 hora, para a obtenção do (S)-1-fenil-1-hexanol **58a** com 78% de rendimento e 60% de excesso enantiomérico (Tabela 1, linha 1).

No intuito de verificar a influência do tempo na formação do agente arilante PhZnEt , o tempo de reação foi diminuído de 1 h para 0,5 h e o que pudemos observar foi que a enantiosseletividade foi mantida, assim como o rendimento da

²⁷ Yamamoto, Y.; Shirai, T. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.

reação, que não se alterou significativamente (linhas 1 e 2). Com base nisso, o tempo de reação para a etapa 1 foi fixado em 0,5 h para as reações seguintes.

Em busca de aumentar a enantiosseletividade da reação, testou-se a adição do aldeído a temperaturas inferiores, -20 °C e -40 °C e em tempos mais longos até 4 horas. Com a diminuição da temperatura, esperava-se um acréscimo na enantiosseletividade, porém, isso não foi observado. Os resultados obtidos foram inferiores tanto nas enantiosseletividades, quanto nos rendimentos das reações (Linhas 3 e 4).

Como a diminuição da temperatura não forneceu aumento no ee, outro teste foi realizado, agora aumentando o tempo reacional de 1 h para 2 h a 0 °C após a adição do hexanal, etapa 3. Embora o rendimento tenha aumentado, um decréscimo na enantiosseletividade foi observado (Linha 5).

A fim de testar a eficiência do ligante quanto à quantidade catalítica, um teste para a reação foi realizado utilizando 15 mol% de **1a**. Porém, com a diminuição do ligante observou-se um decréscimo na enantiosseletividade para 36% (Linha 6).

Com base nesse estudo, observou-se que a melhor condição reacional para a arilação do hexanal **57** é 60 °C por 0,5 h na etapa 1 (formação da espécie PhZnEt), 20 mol% do ligante **1a**, 15 min de reação à temperatura ambiente na etapa 2 e temperatura de 0 °C por 1 h para a etapa 3 (adição do hexanal) que levou à formação do álcool quiral **58a** em 80% de rendimento e 62% de excesso enantiomérico (Linha 2). O excesso enantiomérico do 1-fenil-1-hexanol **58a** foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se fase estacionária quiral e comparação com o padrão racêmico como mostra a (**Figura 17**), a partir da diferença da área percentual entre os picos e a configuração absoluta (S) do produto determinada por comparação com a literatura.²⁷

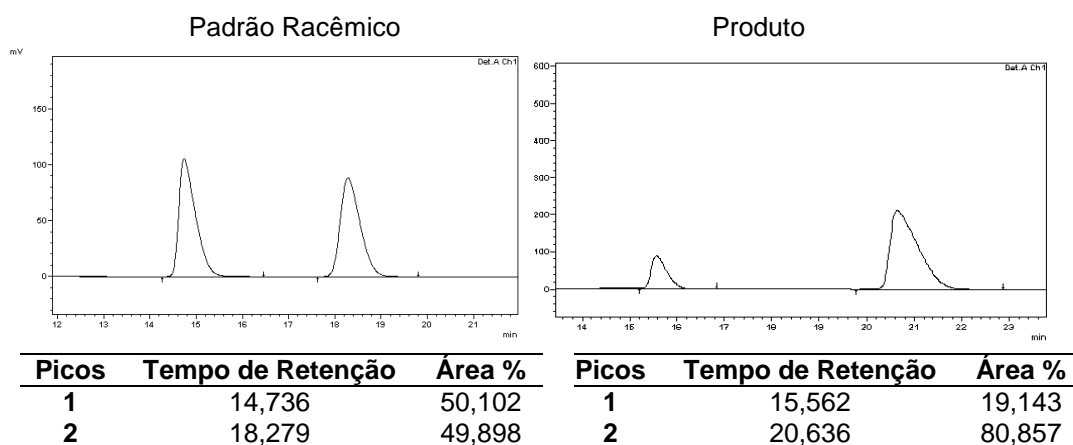
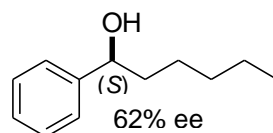


Figura 16. Determinação do excesso enantiomérico do 1-fenil-1-hexanol **58a** por CLAE.

No espectro de RMN ^1H do (S)-1-fenil-1-hexanol (**Figura 18**) pode-se destacar o hidrogênio pertencente ao novo centro estereogênico formado, que aparece como um tripleto em 4,62 ppm com constante de acoplamento de 6,0 Hz. O hidrogênio correspondente à função álcool aparece como um singleto alargado em 2,08 ppm. Observa-se na região compreendida entre 7,39 e 7,21 ppm um multipletto referente aos 5 hidrogênios aromáticos. Na região entre 1,86-1,16 ppm encontra-se dois multipletos referentes a 8 hidrogênios alquílicos e um tripleto em 0,86 ppm com constante de acoplamento de 6,8 Hz referente aos três hidrogênios da metila.

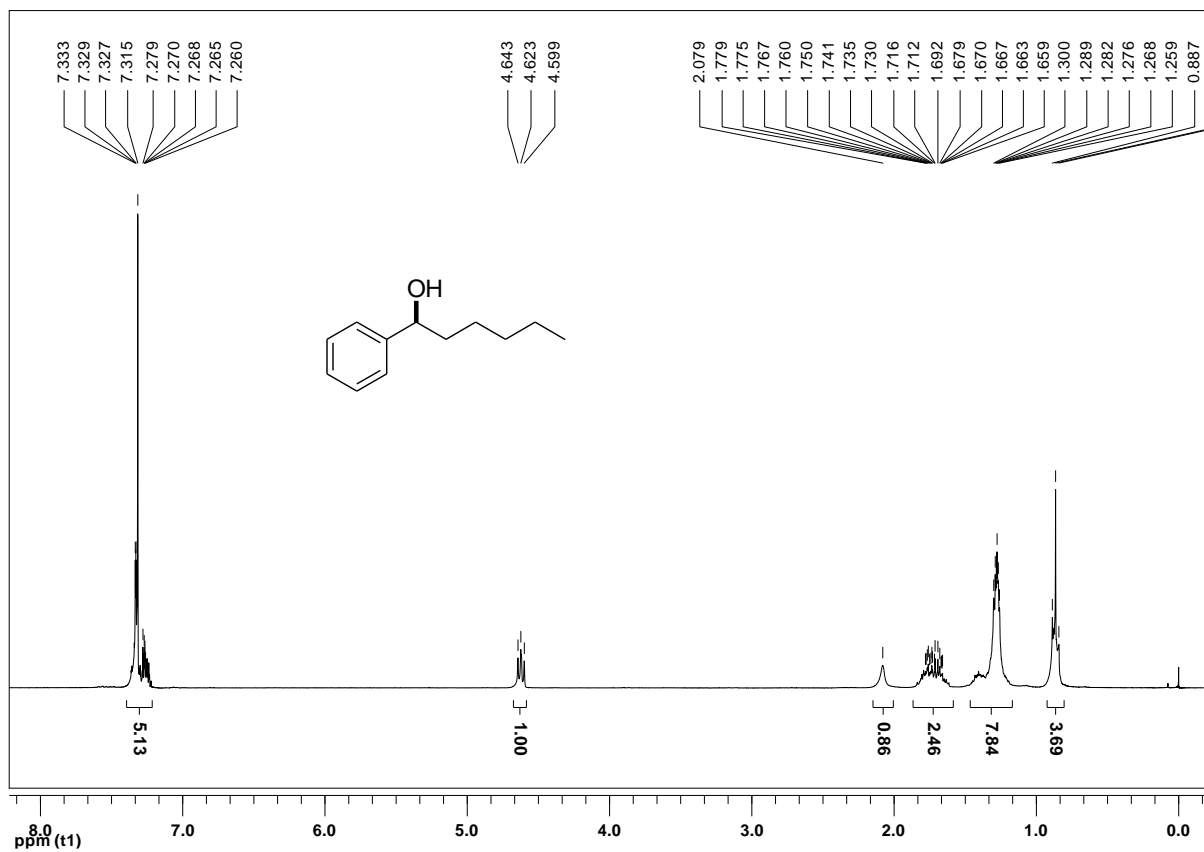


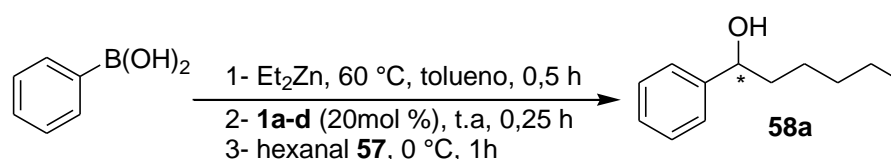
Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (S)-1-fenil-1-hexanol **58a**.

4.3.2. Estudo dos ligantes 1a-d na arilação do hexanal

Estabelecida as melhores condições reacionais para a arilação do hexanal, o próximo passo foi a investigação da eficiência quanto à indução de assimetria dos ligantes sintetizados **1a-d**. Como já havíamos comprovado que a diminuição da quantidade catalítica do ligante **1a** diminuiu o ee (Tabela 1, linha 6), para o estudo dos ligantes **1b-c** a quantidade de 20 mol% foi mantida.

Primeiramente, testou-se o ligante **1b** derivado da (*L*)-valina, mas o resultado não foi satisfatório, houve um decréscimo na enantiosseletividade e no rendimento da reação (Tabela 2, Linha 2).

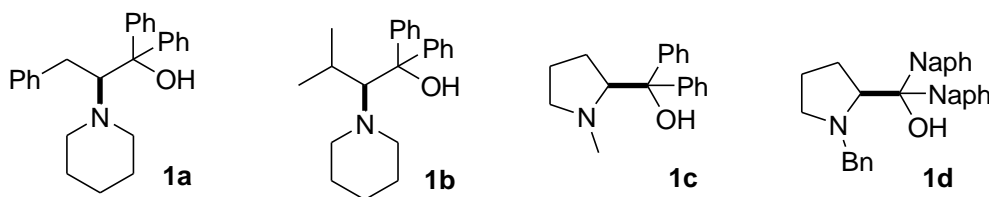
Tabela 2. Estudo dos ligantes **1a-d** para arilação do hexanal.



Linha	Ligantes	Rend % ^a	ee % ^b
1	1a	80	62 (S)
2	1b	60	36 (S)
3	1c	60	45 (R)
4	1d	nd	56 (R)
5 ^c	1d	nd	32 (R)

^aRendimentos isolados. ^bDeterminado por CLAE utilizando coluna quiral OD-H.

Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura.²⁷ ^cEt₂Zn 1M em hexano.



Ao testar o ligante **1c**, derivado da (*L*)- prolina, um decréscimo no ee foi obtido novamente (linha 3). A reação foi realizada na presença do ligante **1d**, também derivado da (*L*)-prolina, porém com substituintes mais volumosos. Entretanto, a enantiosseletividade foi menor quando comparada com aquela obtida com o ligante **1a** (linhas 1 e 4) embora esperássemos que a presença de grupos volumosos e a restrição rotacional das ligações em **1d** favorecessem um estado de transição mais definido. Mais uma tentativa foi realizada utilizando o ligante **1d**, agora com dietilzinco em solução de hexano, mas o resultado foi ainda menos satisfatório, houve um decréscimo na enantiosseletividade. Além disso, nas reações utilizando o

ligante **1d** o rendimento não pode ser calculado, pois o produto e o ligante encontraram-se difíceis de serem separados mesmo sob diferentes percentagens dos eluentes. A enantiosseletividade do produto obtido a partir de **1d** foi determinada por CLAE da seguinte maneira: primeiramente uma amostra apenas do ligante **1d** foi injetada no cromatógrafo para que verificássemos o tempo de retenção do pico referente a **1d**, em seguida a amostra contendo a mistura do produto com o ligante foi injetada. Sabendo qual era o pico referente ao ligante foi possível então determinar o excesso enantiomérico obtido para o produto a partir da diferença percentual entre as áreas dos dois picos pertencentes ao produto.

Deste modo, após uma avaliação de todos os ligantes preparados, observou-se que o ligante mais eficiente para a arilação do hexanal é o ligante **1a**, derivado do aminoácido (*L*)-fenilalanina. A estrutura do ligante **1a** pode ser identificada pela análise de RMN de ^1H (**Figura 18**), cabe ressaltar os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos Ha e Hb vizinhos ao centro estereogênico. O sinal correspondente a Ha é observado como um duplo dubleto em 2,73 ppm com constante de acoplamento $^2J_{ab}$ de 14,8Hz e $^3J_{ac}$ de 11,9 Hz, enquanto que Hb aparece em 3,14 ppm com constante de acoplamento $^2J_{ba}$ de 14,8 Hz e $^3J_{bc}$ de 2,1 Hz. O hidrogênio ligado ao carbono assimétrico (Hc) aparece como duplo dubleto em 3,9 ppm com acoplamento $^3J_{cb}$ de 2,1Hz e $^3J_{ca}$ de 11,9 Hz.

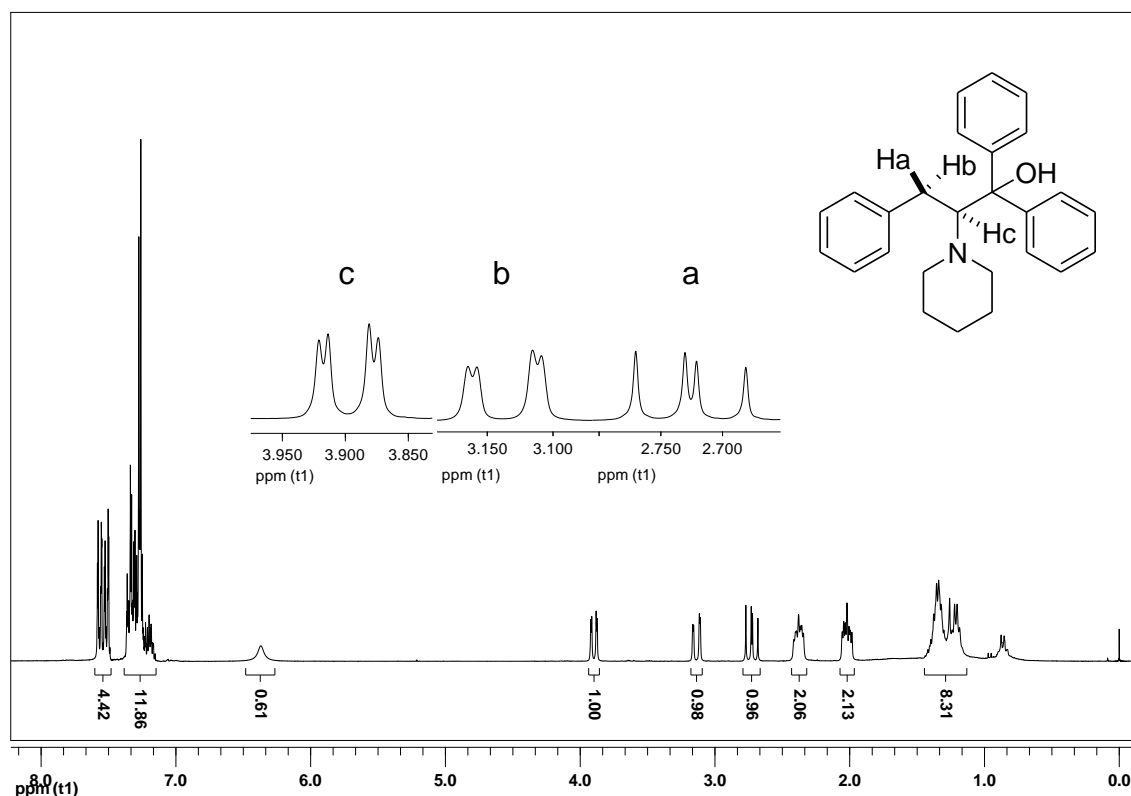
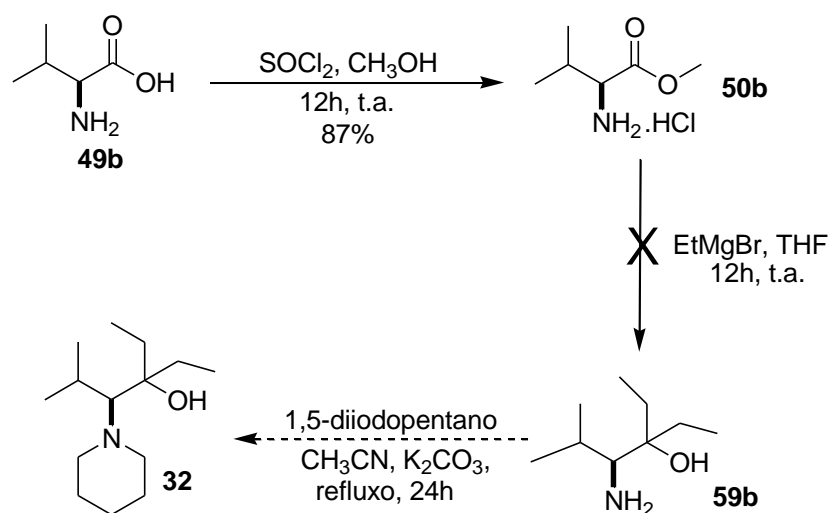


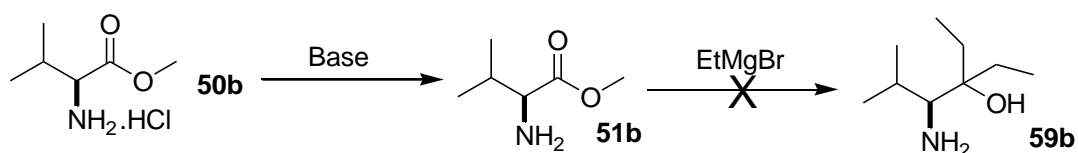
Figura 18. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz em CDCl₃ do ligante **1a**.

Em busca de um ligante que favorecesse uma enantiosseletividade maior para arilação dos substratos, nossos esforços se direcionaram à síntese do ligante **32** sintetizado por Braga e col.^{6a}, que mostrou excelentes resultados para a transferência de fenila a aldeídos aromáticos. A síntese descrita para esse ligante derivado da (*L*)-valina envolve as mesmas etapas sintéticas dos ligantes já descritos **1a-b**. Entretanto, o que observamos na etapa sintética de adição do reagente de Grignard (EtMgBr) ao cloridrato de aminoéster da (*L*)-valina **50b** (**Esquema 19**) foi a formação de uma mistura complexa de difícil separação e que mesmo isolando os produtos formados, a estrutura do aminoálcool **59b** não foi identificada em análise de RMN ¹H.



Esquema 19. Tentativa de reprodução do ligante **32**.

Devido a esse resultado, outros testes foram realizados em busca da obtenção desse ligante. Primeiramente aumentamos a quantidade de reagente de Grignard de 5 equivalentes para 8 e 12 equivalentes respectivamente, mas continuamos sem obter o produto. O tempo de reação foi elevado de 12 h para 24 h, sem sucesso. Além disso, o brometo de etila foi destilado minutos antes do uso, mas também não solucionou o problema. Em outro teste decidimos manter a reação por 12 h a temperatura de refluxo, mas o produto não foi obtido. Por fim, acreditando que o problema poderia estar na utilização do cloridrato de aminoéster, resolvemos primeiramente neutralizar o cloridrato para obtenção do aminoéster em sua forma livre. Para isso, primeiramente realizamos a neutralização com solução de NaOH 10% e o aminoéster livre foi extraído com CH_2Cl_2 e obtido como um sólido branco que foi empregado na sequência para adição de EtMgBr, porém a formação do aminoálcool **59b** não foi observada. Outra metodologia para neutralização foi utilizada, dessa vez utilizando trietilamina, o cloridrato foi suspenso em CHCl_3 e 1,2 equivalentes de trietilamina foram adicionados. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 4 h e após, por mais 1 h a 70°C (**Esquema 20**).

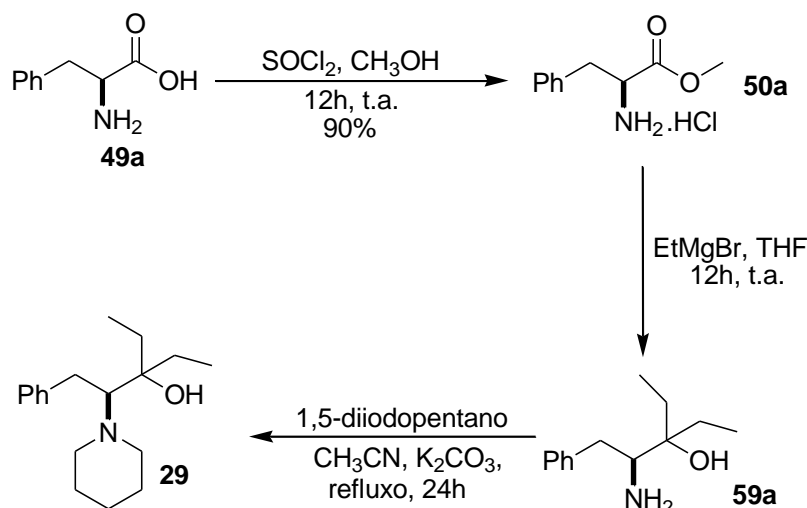


Esquema 20. Tentativa de preparação do aminoálcool **59b**.

O aminoéster livre foi obtido novamente como um sólido branco e aplicado em sequência para adição de EtMgBr. Porém, não observamos a formação de **59b** por

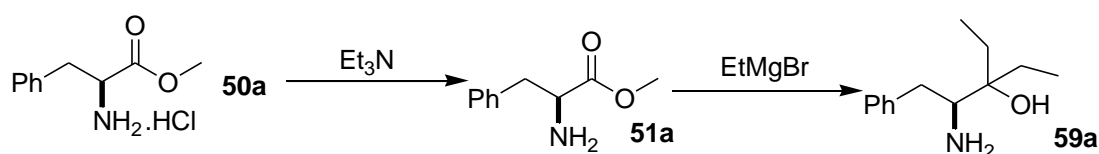
análise de RMN ^1H do bruto da reação. Apenas sinais correspondentes ao grupo etila puderam ser observados.

Baseados nos estudos já descritos na literatura, que mostraram que a cadeia lateral dos aminoácidos não exerce influência significativa na seletividade das reações no caso de transferência de etila e fenila a aldeídos aromáticos (ver **Figuras 11 e 13**), resolvemos sintetizar o ligante **29**^{6a} e também com substituintes etila no carbono ligado à hidroxila, mas derivado (*L*)-fenilalanina (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntese do ligante **29**.

Para isso, primeiramente testamos a neutralização do cloridrato de aminoéster **50a** com solução de NaOH 10% mas não obtivemos sucesso para a formação do aminoalcool respectivo. Realizamos um segundo teste, utilizando Et_3N para neutralização (**Esquema 22**) e para nossa satisfação, a estrutura do aminoalcool **59a** foi observada por análise de RMN ^1H . Desse modo, a última etapa sintética para obtenção do ligante **29** foi realizada (**Esquema 21**), o produto foi isolado em coluna cromatográfica e sua estrutura confirmada por análise de RMN ^1H .



Esquema 22. Obtenção do aminoalcool **59a**.

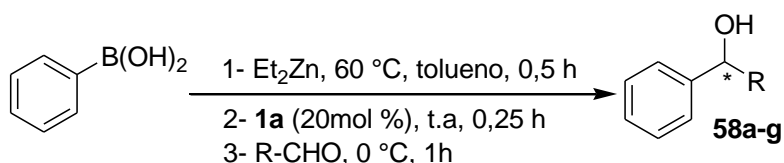
4.3.3. Variação dos aldeídos alifáticos

Para ampliação dos estudos da arilação catalítica assimétrica, outros aldeídos, tanto de cadeias lineares quanto ramificadas, foram testados sob as condições reacionais já otimizadas utilizando o ligante **1a**. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 3, e o que pode ser observado, de uma maneira geral, é que os rendimentos alcançados foram bons, variando entre 68-85%, exceto para a linha 7, onde o rendimento obtido foi de 11%.

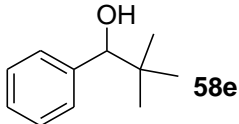
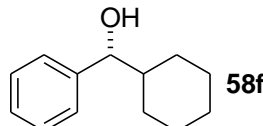
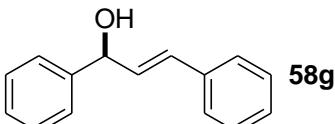
Um decréscimo no rendimento já era esperado para aldeídos com ramificação no carbono α , visto que grupos alquílicos levam a uma diminuição da eletrofilicidade do carbono da carbonila por um efeito de hiperconjugação.

Além disso, ramificações no carbono α , também implicam em um maior impedimento estérico, o que pode dificultar a aproximação do nucleófilo. Quanto à enantiosseletividade, os excessos enantioméricos alcançados, foram de bons a moderados, variando em uma faixa de 43-68%.

Tabela 3. Transferência de fenila a aldeídos alifáticos na presença do ligante **1a**.



Linha	R	Produto	Rend % ^a	ee% ^b
1	C ₅ H ₁₁	 58a	80	62 (S)
2	C ₇ H ₁₅	 58b	70	51 (S)
3	C ₉ H ₁₉	 58c	70	43 (S)
4 ^c	C ₉ H ₁₉	 58c	85	64 (S)
5	<i>i</i> -Pr	 58d	60	61 (R)
6 ^d	<i>i</i> -Pr	 58d	65	53 (R)

7	<i>t</i> -Bu		11	nd
8	ciclo- C ₆ H ₁₁		96	68 (<i>R</i>)
9	PhCHCH		68	10 (<i>S</i>)

^aRendimentos isolados. ^bDeterminado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura. ^c Reações realizadas com tempo de 2 h.

Ao compararmos os resultados obtidos para arilação dos aldeídos alifáticos lineares hexanal, octanal e decanal (linhas 1-3) observamos um decréscimo no rendimento e no ee a partir do aumento da cadeia carbônica. Entretanto, para reação com decanal (linha 4), resolvemos aumentar o tempo reacional após a adição do aldeído para 2 horas, em busca de uma melhora na seletividade. Felizmente, um acréscimo tanto no rendimento quanto no ee foram alcançados (linha 4).

Para o aldeído de cadeia ramificada isobutiraldeído, o que observamos foi um ee de 61% e também no intuito de verificar a influência do tempo para esse aldeído, o tempo reacional foi elevado para 2h após adição do mesmo. Porém, para esse substrato o observado foi um pequeno decréscimo no ee (linhas 5 e 6). Quando a reação foi realizada com pivalaldeído (R= *t*-Bu), o álcool correspondente foi obtido com apenas 11% de rendimento. Um novo teste foi realizado, dessa vez aumentando o tempo reacional da etapa 3 para 2 h, porém o rendimento se manteve e devido a isso o ee para esse produto não foi determinado (linha 7).

A reação de arilação do (*E*)-cinamaldeído (linha 9), levou a formação do produto em 68% de rendimento e apenas 10% de ee. O aldeído que forneceu o álcool secundário com melhor resultado foi o ciclo-hexilcarboxaldeído, 96% de rendimento e 68% de ee para o álcool **58f** (linha 8). A possível causa dessa enantiosseletividade mais elevada comparada aos outros aldeídos pode ser explicada pela conformação adotada pelo grupamento ciclo-hexila, que provavelmente deve favorecer um estado de transição mais definido, diferenciando melhor as faces enantiotópicas do aldeído para a transferência da fenila.

A fim de verificar a eficiência para a transferência de grupamentos arila substituídos, escolhemos o hexanal como substrato padrão e dois ácidos arilborônicos substituídos, um com substituinte retirador de elétrons (*p*-Cl) e outro com substituinte doador de elétrons (*p*-OMe) (Tabela 4).

Tabela 4. Transferência de grupamentos arila para o hexanal.

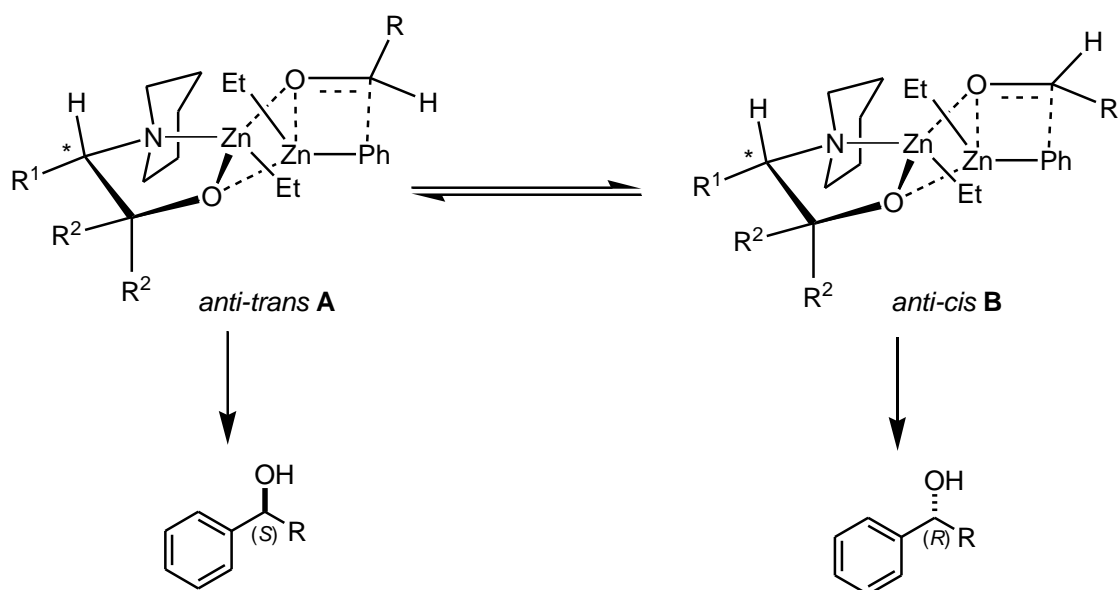
Linha	R	Produto	Rend % ^a	ee %
1	H		80	62 (S)
2	<i>p</i> -OMe		90	69 (S)
3 ^b	<i>p</i> -Cl		65	65 (S)

^a Rendimentos isolados. ^b Excesso enantiomérico determinado a partir da rotação óptica.

As reações apresentaram bons rendimentos, onde o melhor resultado foi obtido para o ácido arilborônico substituído com grupo doador *p*-OMe (Linha 2).

O excesso enantiomérico para o produto **58i** foi calculado por comparação da rotação óptica obtida da literatura para o mesmo, pois ainda não foi possível encontrar uma condição eficiente para a separação dos picos dos enantiômeros na CLAE.

Considerando os ee's para arilação dos substratos, podemos considerar que os resultados foram promissores se analisarmos os dois estados de transição principais propostos por Noyori para a transferência de arila, onde ele mostra que a enantiosseletividade da reação irá depender da diferença entre as energias relativas desses estados (**Esquema 23**).¹⁴ As energias dos estados de transição dependem de propriedades eletrônicas e efeitos estéricos provenientes do ligante e do aldeído.



Esquema 23. Estado de transição para transferência de arila proposto por Noyori.

O estado de transição *anti-trans A* deve ser favorecido em relação ao *anti-cis B*, uma vez que minimiza as interações estéricas entre a cadeia carbônica (R) do aldeído com o grupo etila ligado ao átomo de zinco, nos quatro membros do anel central. Entretanto, aldeídos de cadeia alifática apresentam uma flexibilidade conformacional considerável, a qual pode evitar significativamente as interações estéricas ou eletrostáticas no estado de transição, acarretando em uma sutil diferença nas energias relativas desses dois estados. Isso dificulta a seletividade, já que esta depende da diferença energética entre os estados de transição, justificando os excessos enantioméricos moderados alcançados na reação.

O estado de transição *anti-trans A* leva a produtos de configuração *S* enquanto que o estado de transição *anti-cis B* conduz a formação do produto de configuração *R* para reações com aldeídos alifáticos.

5. CONCLUSÃO

Em relação ao estudo realizado, a arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos, a partir da metodologia de troca boro-zinco entre um ácido arilborônico e dietilzinco e a utilização de aminoálcoois quirais como ligantes foi descrita. Os aminoálcoois **1a-d** derivados dos aminoácidos (*L*)-fenilalanina, (*L*)-valina e (*L*)-prolina foram sintetizados e aplicados em quantidade catalítica para essa reação e o resultado mais promissor foi obtido com o ligante **1a**, derivado da (*L*)-fenilalanina.

Diversos álcoois secundários quirais enantiopuros puderam ser sintetizados utilizando-se diferentes aldeídos alifáticos na presença de **1a** (Figura 20). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (60-96%) e moderados excessos enantioméricos (43-69%).

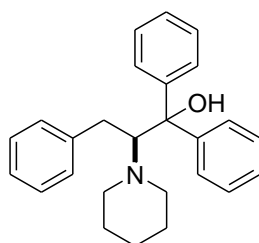


Figura 19. Estrutura do ligante **1a**.

Deve-se destacar que os resultados obtidos em termos de enantiosseletividade são bastante promissores, haja vista que ainda não há um estudo sistemático para arilação de aldeídos alifáticos a partir dessa metodologia. Outro ponto a considerar é que os ligantes empregados nesse trabalho já são descritos na literatura para reações de adição de diorganozinco, tanto para transferência de etila quanto para transferência de grupamentos arila a aldeídos aromáticos e mostraram excelentes resultados em termos de enantiosseletividade. Isso nos mostra que realmente há variações nos estados de transição desses substratos de cadeia alifática e aromática que diferem na seletividade para a transferência de grupos arila, assim, ligantes que mostram alta eficiência para indução de assimetria nos substratos aromáticos não necessariamente serão eficientes para indução assimétrica dos substratos de cadeia alifática.

Desse modo, estudos mais aprofundados para obtenção de álcoois enantiopuros a partir desses substratos de cadeia alifática devem ser realizados, primeiramente a partir de modificações estruturais do ligante como, por exemplo, a substituição dos grupos fenila por grupos alifáticos no carbono vizinho ao centro estereogênico.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PUREZA

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Varian VNMRS nas frequências 300 e 75 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de ^1H e solventes deuterados para espectros de ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipletto, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5mm.

6.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os excessos enantioméricos dos álcoois secundários quirais foram determinados em um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), modelo: Shimadzu, LC – 20AT, utilizando-se colunas quirais Daicel Chiracel e detector de UV visível.

6.1.3 Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 50 mm de largura e 100 mm de comprimento.

6.1.4 Infra-Vermelho

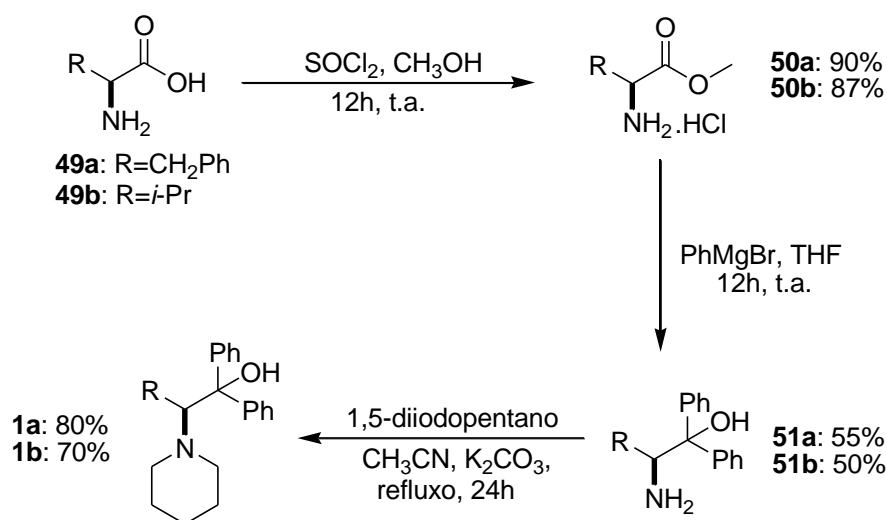
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Varian 640-IR por filme em cristais de KBr para os ligantes **1a** e **1b** em uma faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras e no composto puro por ATR para os ligantes **1c** e **1d** em uma faixa espectral de 4000-600 cm^{-1} .

6.1.5 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em tubos capilares de vidro em um equipamento Büchi M-565 a 0,5°C.min⁻¹.

6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 Obtenção dos ligantes 1a-b^{6a-b}



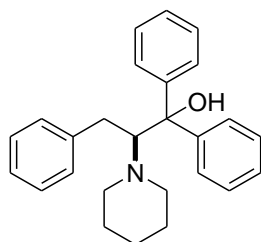
Para obtenção dos ligantes **1a** e **1b** foram aplicadas as mesmas etapas sintéticas, inclusive as quantidades expressas em mmol e equivalentes dos reagentes. Sendo assim, a descrição para obtenção do ligante **1a** foi escolhida para ilustrar os procedimentos realizados.

ETAPA 1: Em um balão de uma boca, adicionou-se o aminoácido (30 mmol, 4,95g) e metanol (30 mL). À solução de aminoácido em metanol, adicionou-se SOCl₂ (30 mmol, 2,5 mL) lentamente sob temperatura de 0°C. Após, a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Posteriormente, o sólido obtido foi recristalizado com metanol e éter etílico. O produto cloridrato de aminoéster **50a** foi filtrado e obtido na forma de um sólido branco em 90% de rendimento (27 mmol, 5,8g).

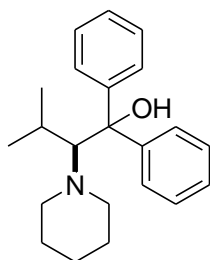
ETAPA 2: Em um balão de duas bocas, munido de um condensador vertical, flambado sob argônio, adicionou-se Mg⁰ (25 mmol, 0,608 g, 5 equiv.), alguns cristais de I₂ e THF (25 mL). Em seguida, adicionou-se o bromobenzeno (25 mmol, 2,6 mL, 5 equiv.) gota-a-gota e a reação seguiu sob agitação por aproximadamente duas horas, até que se observou o consumo total do Mg⁰. Em seguida, o reagente de Grignard foi canulado lentamente para um balão, previamente seco e purgado sob argônio, que continha o cloridrato de aminoéster **50a** (5 mmol, 1,08g), sob temperatura de 0°C. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação, adicionou-se NaOH 2M e

filtrou-se a mistura heterogênea sob celite, lavando repetidas vezes com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado no rota evaporador e bomba de vácuo. O aminoálcool **51a** foi purificado por cromatografia flash utilizando como eluentes hexano e acetato de etila em uma proporção de 70:30 e obtido como um sólido amarelo com 55% de rendimento (2,8 mmol, 0,834g).

ETAPA 3: Em um balão de duas bocas, previamente seco, adicionou-se o aminoálcool **51a** (1,5 mmol, 0,453g) e acetonitrila (3 mL). Na sequência, adicionou-se 1,5-diiodopentano (2,25 mmol, 0,33 mL, 1,5 equiv.) e K₂CO₃ (4,5 mmol, 0,622g, 3 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 24h. Após a mistura reacional foi filtrada e o resíduo lavado com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada por cromatografia flash em uma proporção de 95:5 de hexano e acetato de etila. O ligante **1a** foi obtido como um óleo amarelado com 80% de rendimento (1,2 mmol, 0,445 g).

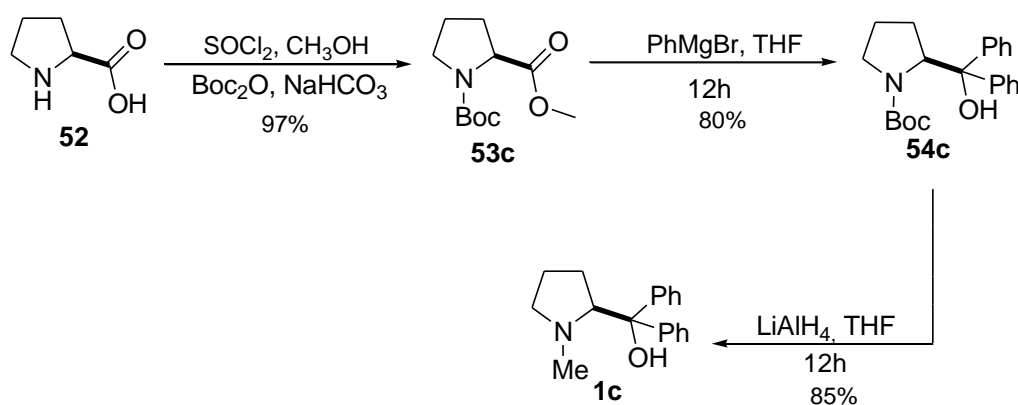


(S)-1,1,3-trifenil-2-(1-piperidinil)-1-propanol 1a: Óleo amarelado, 80% de rendimento; $[\alpha]_D^{20} = +34$ (*c* 1 AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,47 (m, 4H); 7,38-7,15 (m, 11H); 3,90 (dd, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 1H); 3,14 (dd, *J* = 14,8, 2,1 Hz, 1H); 2,73 (dd, *J* = 14,8, 11,9 Hz, 1H); 2,44-2,31 (m, 2H); 2,08-1,96 (m, 2H); 1,45-1,13 (m, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145,6; 144,4; 140,2; 128,9; 128,3; 128; 127,9; 127,5; 127,21; 127,17; 126,7; 126,1; 77,4; 74; 52,9; 34,1; 26,9; 24,1. IV (Filme em cristais de KBr, cm⁻¹): 3269; 3059; 3025; 2930; 2850; 1950; 1883 1494; 1445; 1161.



(S)-3-metil-1,1-difenil-2-(1-piperidinil)-1-butanol 1b: Óleo amarelo, 70% de rendimento; $[\alpha]_D^{20} = +88$ (c 1 AcOEt); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,48-7,16 (m, 8H); 6,32 (sl, 1H); 3,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 2,61 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H); 2,33 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H); 2,26-2,11 (m, 1H); 1,42 (sl, 6H); 1,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H); 0,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146; 142,8; 127,9; 127,67; 127,64; 127,4; 126,9; 126,7; 81,8; 77,9; 52,4; 29,2; 27,2; 24,6; 23,54; 23,49. IV (Filme em cristais de KBr, cm^{-1}): 3236; 3058; 2928; 2848; 1951; 1493; 1445; 1161.

6.2.2 Obtenção do ligante 1c^{6b}



ETAPA 1: A primeira etapa sintética é a esterificação do aminoácido da (*L*)-prolina (30 mmol, 3,45g) em metanol (30 mL) e SOCl_2 (30 mmol, 2,5 mL) e segue as mesmas condições descritas na etapa 1 em 6.2.1.

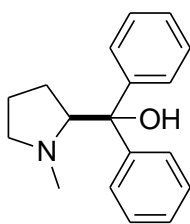
O cloridrato de aminoéster da prolina foi obtido como um sólido branco e utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. Em uma mistura de H_2O e dioxano (30 mL) (1:1) adicionou-se o cloridrato de aminoéster da prolina (15mmol, 2,49g) e em seguida, NaHCO_3 (18 mmol, 1,51g, 1,2 equiv.) foi adicionado em pequenas porções a 0°C por 30 min. Na sequência, Boc_2O (18 mmol, 3,9g, 1,2 equiv.) foi adicionado gota-a-gota e permaneceu sob agitação a 0°C por 2h e após 21h a temperatura ambiente.

Ao final, o dioxano foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com diclorometano e lavada com HCl 1M, com NaCl e NaHCO_3 3 vezes

cada e o *N*-Boc aminoéster **53c** foi obtido com 97% de rendimento (14 mmol, 3,3g) sem purificação adicional.

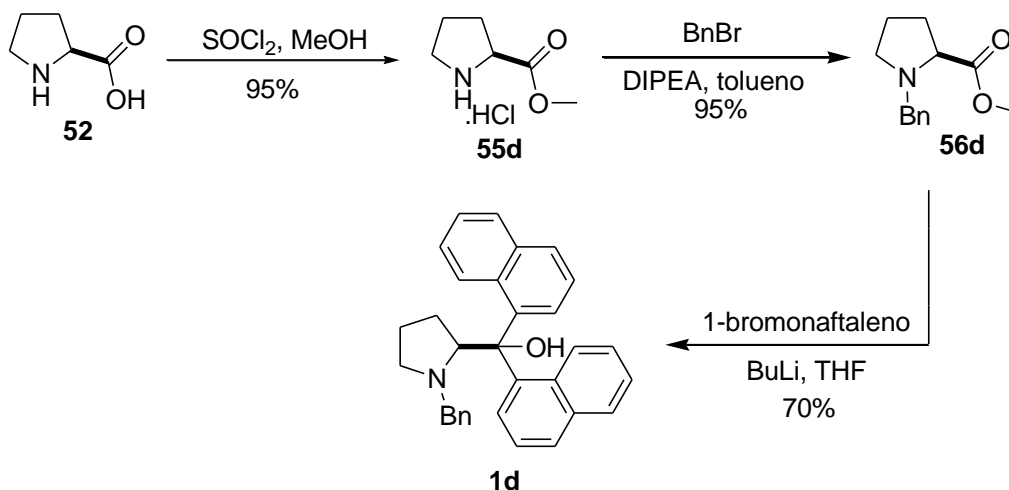
Após, em um balão de duas bocas, munido de um condensador vertical, previamente flambado sob argônio, adicionou-se Mg⁰ (70mmol, 1,7 g, 5 equiv.), alguns cristais de I₂ e THF (70 mL). Em seguida, adicionou-se o bromobenzeno (70 mmol, 7,3 mL, 5 equiv.) gota-a-gota e a reação seguiu sob agitação por aproximadamente duas horas, até que se observou o consumo total do Mg⁰. Em seguida, o reagente de Grignard foi canulado lentamente para um balão, previamente flambado e purgado sob argônio, que continha o *N*-Boc aminoéster **53c** (14 mmol, 3,3g), sob temperatura de 0°C. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação, adicionou-se NaOH 2M e filtrou-se a mistura heterogênea sob celite, lavando repetidas vezes com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado no rota evaporador e bomba de vácuo. O produto **54c** foi purificado por cromatografia flash em hexano e acetato de etila (70:30) e obtido como um sólido amarelo com 80% de rendimento (11 mmol, 3,7g).

ETAPA 2: A próxima etapa seguiu com a redução do grupo carbamato. Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e previamente seco sob argônio, adicionou-se LiAlH₄ (35 mmol, 1,33g, 7 equiv.) e THF (20 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e o *N*-Boc prolinol **54c** (5 mmol, 1,77g solubilizado em THF (10 mL) foi adicionado lentamente. Após, a mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo por 4 h. Por fim, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e NaOH 2M foi adicionado. A mistura foi filtrada sob camada de celite e lavada repetidas vezes com AcOEt, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o produto foi purificado em coluna cromatográfica flash com Hexano e AcOEt 90:10. O ligante **1c** foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento (4 mmol, 1,07 g) .



(S)-(1-metil-2-pirrolidinil)difenilmetanol 1c: Sólido branco, 85% de rendimento; P.F 68,7°C; $[\alpha]_D^{20} = +36$ (c 1 CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68-7,60 (m, 2H); 7,58-7,50 (m, 2H); 7,41-7,17 (m, 4H); 7,17-7,06 (m, 2H); 4,6 (sl, 1H); 3,60 (dd, *J* = 9,4, 4,5 Hz, 1H); 3,14-3,02 (m, 1H); 2,50-2,32 (m, 1H); 1,96-1,83 (m, 1H); 1,82-1,77 (m, 3H); 1,77-1,52 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 148,1; 146,6; 127,93; 127,91; 126,0; 125,4; 125,3; 77,4; 71,9; 59,0; 42,9; 29,8; 23,9. IV (ATR, cm⁻¹): 3310; 2969; 2944; 1491; 1450; 1202.

6.2.3 Obtenção do ligante 1d²⁶



ETAPA 1: À uma solução de (*L*)-prolina **52** (10 mmol, 1,15g) em metanol (10 mL), adicionou-se, sob temperatura de 0°C SOCl₂ (10 mmol, 0,85 mL) e a reação se procedeu sob agitação por 12h. Após, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o cloridrato de aminoéster derivado da prolina **55d** foi obtido com 95% de rendimento (9,5 mmol, 1,55g) e utilizado para a próxima etapa sem purificação adicional.

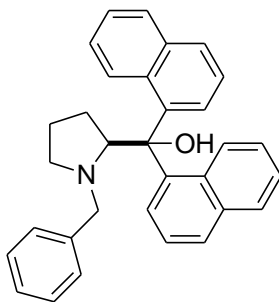
No segundo momento, em um balão de duas bocas previamente flambado sob argônio, cloridrato de aminoéster **55d** (9,5 mmol, 1,55g) e tolueno (15 mL) foram adicionados, em seguida, a uma temperatura de 0-5°C, adicionou-se DIPEA (28 mmol, 4,7 mL, 3 equiv.). Em seguida, à temperatura de 0°C, BnBr (10,45 mmol, 1,24 mL, 1,1 equiv.) foi adicionado gota-a-gota. Após a adição do BnBr, a reação seguiu sob agitação sob refluxo por 6h e ao final, adicionou-se solução saturada de

NaHCO₃ e a mistura reacional foi extraída com AcOEt e a fase orgânica seca sob MgSO₄ e vácuo e o produto **56d** foi obtido como um sólido branco com 95% de rendimento (9 mmol, 1,95g) e utilizado diretamente para a próxima etapa.

Por fim, à uma solução do aminoéster **56d** (5 mmol, 1,095 g) em THF (15 mL), foi adicionado a -78°C uma solução do reagente organolítico (12,5 mmol, 2,5 equiv.) em THF, previamente preparada a partir de n-BuLi e 1-bromonaftaleno a -78°C.

A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2h a -78°C e posteriormente overnight a temperatura ambiente.

Para a extração, uma mistura de NH₄Cl/NH₄OH (2:1) foi adicionada para finalizar a reação e a fase orgânica foi extraída com Et₂O e seca sob MgSO₄ e vácuo. O produto foi recristalizado em éter etílico e hexano e colunado em cromatografia flash em Hexano e Acetato de etila 90:10 e o ligante **1d** obtido como um sólido branco com 70% rendimento (3,5 mmol, 1,55g).



(S)-(1-benzil-2-pirrolidinil)dinaftalenil-2-metanol 1d:

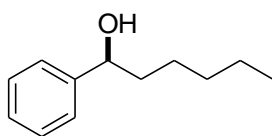
Sólido branco, 70% de rendimento; P.F 169,9°C; $[\alpha]_D^{20} = +180$ (*c* 1 CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Mistura de rotâmeros do composto, em decorrência disso, os picos observados no espectro são alargados) δ 8,93-8,29 (m, 3H); 8,00 (sl, 1H); 7,82-7,41 (m, 6H); 7,32-7,07 (m, 7H); 6,90 (sl, 2H); 5,00 (sl, 1H); 4,40 (sl, 1H); 2,98-2,81 (m, 1H); 2,80-2,09 (m, 5H); 1,65 (sl, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 141,5; 139,2; 134,8; 134,4; 132,4; 131; 129,1; 128,8; 128,7; 128,55; 128,49; 127,8; 126,6; 125,8; 125,1; 124,9; 124,6; 123,4; 82,0; 69,2; 60,3; 55,7; 31,4; 24,8. IV (ATR, cm⁻¹): 3042; 2969; 2809; 1509; 1374; 1102; 1050; 667; 697; 651.

6.2.4 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos

Em um balão de duas bocas provido de condensador adicionou-se 1,2 equiv. de Mg⁰. O sistema foi fechado e purgado para a formação da atmosfera inerte. Logo após, uma pequena quantidade de I₂ foi adicionado ao sistema e, em seguida, 4 mL de THF. Posteriormente, 1,2 equivalentes do brometo correspondente para a formação do álcool secundário desejado foi adicionado lentamente. O sistema foi agitado a temperatura ambiente até que todo o magnésio fosse consumido. Logo após, é adicionado 5 mmol do aldeído em questão. Após 2h, adicionou-se 20 mL de NH₄Cl e, em seguida, a reação foi extraída com diclorometano (3×20mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia flash, em uma proporção de 90:10 (Hexano/AcOEt) como eluentes.

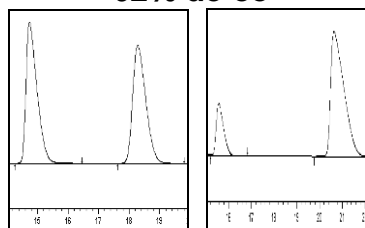
6.2.5 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários

Em um schlenck, previamente flambado sob argônio, adicionou-se ácido fenilborônico (1,2 mmol, 144mg) e tolueno (2mL), e na sequência, dietilzinco em solução 1,5M em tolueno (3,5 mmol, 2,4 mL) foi adicionado lentamente a temperatura ambiente. A reação foi agitada a 60 °C durante 30 minutos e então resfriada a temperatura ambiente. Uma solução do ligante (20 mol%) em tolueno (1 mL) foi adicionada a reação e o sistema agitado por 15 minutos. A reação foi resfriada a 0 °C e o aldeído (0,5 mmol) foi adicionado. O sistema reacional permaneceu sob agitação durante 1 hora a 0 °C. Após este período NH₄Cl foi adicionado à reação e diclorometano (3×25 mL) foi usado para a extração. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi conduzida por cromatografia flash, usando hexano e acetato de etila em proporção 90:10. Os excessos enantioméricos foram determinados por CLAE usando colunas com fase estacionária quiral.



(S)-1-fenil-1-hexanol 58a. Obtido como um líquido incolor com 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -20$ (*c* 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,21 (m, 5H); 2,08 (sl, 1H); 4,62 (t, *J* = 6,0, 1H); 1,86-1,58 (m, 2H); 1,46-1,16 (m, 6H); 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,9; 128,3; 127,3; 125,8; 74,6; 39,0; 31,6; 25,4; 22,5; 14,0.

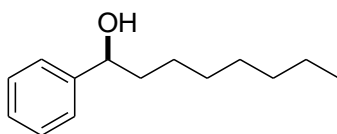
62% de ee



Racêmico Produto

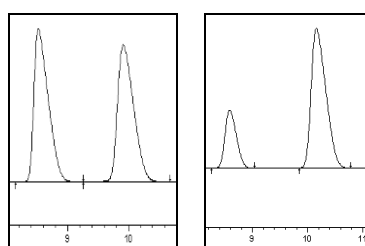
Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	15,562	19,143
2	20,636	80,857

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 99:1 Hex/*i*-prOH; fluxo de 0,9 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (*R*): 19,2 e (*S*): 22,4.²⁶



(S)-1-fenil-1-octanol 58b. Obtido como um líquido incolor com 70% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -16$ (*c* 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,22 (m, 5H); 4,64 (t, *J* = 5,8, 1H); 2,00 (sl, 1H); 1,88-1,59 (m, 2H); 1,51-1,16 (m, 10H); 0,86 (t, *J* = 6,8, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,9; 128,3; 127,4; 125,8; 74,6; 39,0; 31,8; 29,4; 29,1; 25,8; 22,6; 14,0.

51% de ee

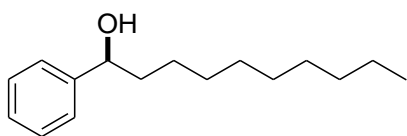


Racêmico Produto

Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	8,582	24,577
2	10,157	75,423

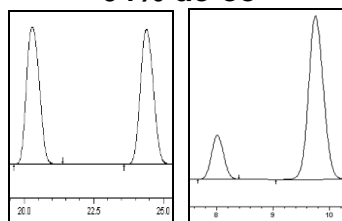
Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 99:1 Hex/*i*-prOH; fluxo de 0,9 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (*R*): 19,2 e (*S*): 22,4.²⁸

²⁸ Yong, H. K.; Taylor, J. N.; Chong, M. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3553.



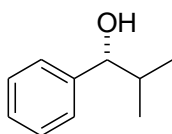
(S)-1-fenil-1-decanol 58c. Obtido como um líquido incolor com 85% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -14$ (*c* 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,20 (m, 5H); 4,61 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 2,14 (sl, 1H); 1,88-1,57 (m, 2H); 1,54-1,08 (m, 14H); 0,87 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,9; 128,3; 127,3; 125,8; 74,6; 39,0; 31,8; 29,5; 29,2; 25,8; 22,6; 14,0.

64% de ee



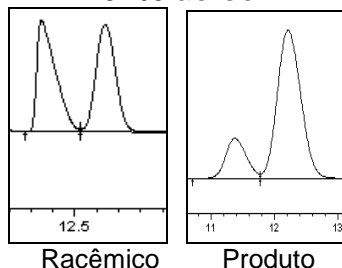
Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	8,00	17,863
2	9,74	82,137

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 98:2 Hex/*i*-prOH; fluxo de 1,0 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (*R*): 7,4 e (*S*): 8,6.²⁹



(R)-2-metil-1-fenil-1-propanol 58d. Obtido como um líquido incolor com 60% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -15$ (*c* 1 AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,22 (m, 5H); 4,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 2,05-1,86 (m, 2H); 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,5; 128,1; 127,3; 126,5; 80,0; 35,2; 18,9; 18,2.

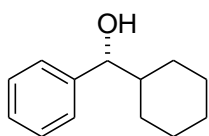
61% de ee



Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	11,375	19,235
2	12,216	80,765

²⁹ Da, C.; Fan, X.; Yang, Y.; Zhuo, F.; Yu, S.; Li, X.; Guo, Q.; Du, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7988.

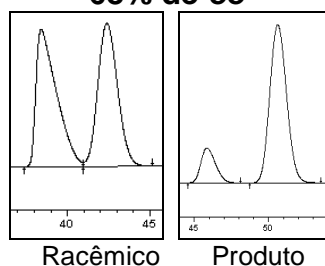
Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 90:10 Hex/*i*-prOH; fluxo de 0,5 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (*R*): 11,8 e (*S*): 10,8.³⁰



(*R*)-1-fenil-1-ciclohexanol 58f. Obtido como um sólido branco com

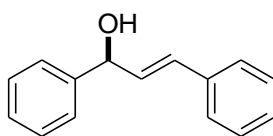
96% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -26$ (*c* 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,22 (m, 5H); 4,36 (d, *J*=5,5 Hz, 1H); 2,03-1,92 (m, 1H); 1,86-1,54 (m, 4H); 1,43-0,84 (m, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,6; 128,1; 127,4; 126,6; 79,3; 44,9; 29,3; 28,8; 26,4; 26,1; 26,0.

68% de ee



Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	45,845	16,115
2	50,616	83,885

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 99:1 Hex/*i*-prOH; fluxo de 0,4 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (*S*): 46,0 e (*R*): 60,1.³¹

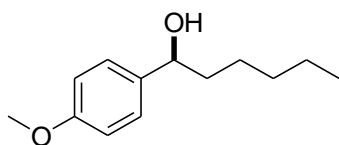


(*S*)-(*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol 58g. Obtido como um líquido

incolor com 68% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -15$ (*c* 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,15 (m, 10H); 6,62 (dd, *J*= 15,8, 0,6 Hz, 1H); 6,33 (dd, *J*= 15,8, 6,5 Hz, 1H); 5,30 (d, *J*= 6,5 Hz, 1H); 2,4 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142,6; 136,4; 131,4; 130,4; 128,5; 128,4; 127,6; 126,5; 126,2; 74,9.

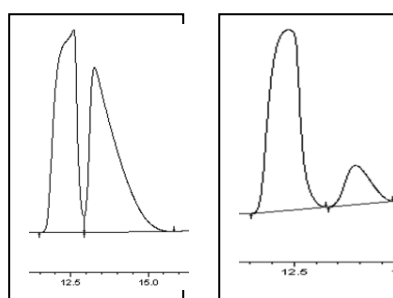
³⁰ Diaz-Valenzuela B. M.; Phillips D. S.; France B. M.; Gunn E. M.; Clarke L. M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1227

³¹ Pu, L.; Qin, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 273.



(S)-1-(4-metoxifenil)hexanol 58h. Obtido como um sólido branco com 90% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -18$ (c 1 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,23 (m, 2H); 6,91-6,85 (m, 2H); 4,6 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,87-1,54 (m, 4H); 1,35-1,19 (m, 6H); 0,86 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159; 137,1; 127,1; 113,8; 74,3; 55,3; 38,9; 31,7; 25,6; 22,6; 14.

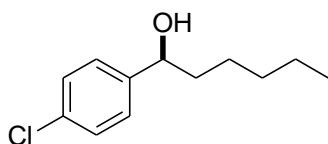
69% de ee



Racêmico Produto

Picos	Tempo de Retenção	Área %
1	12,37	84,4
2	13,88	15,6

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OB-H, 95:5 Hex/*i*-prOH; fluxo de 1 mL/min; UV 254nm. Tempo de retenção (S): 9,34 e (R): 10,8.³²



(S)-1-(4-clorofenil)hexanol 58i. Obtido como um sólido branco com 65% de rendimento e 65% de ee. $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c 1 CHCl₃) Literatura $[\alpha]_D^{27} = +28.2$ (c 1.0, CHCl₃) (96% ee (R))³³; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,22 (m, 4H); 4,62 (t, *J*= 6,6 Hz, 1H); 2,00 (s, 1H); 1,83-1,56 (m, 2H); 1,46-1,14 (m, 6H); 0,87 (t, *J*= 6,6 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,3; 133; 128,5; 127,2; 73,9; 39; 31,6; 25,3; 22,5; 13,9.

³² Wu, K.-H. Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808.

³³ Kumar, R.; Kawasaki, H.; Harada, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4198.

7. REFERÊNCIAS

1. Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617.
2. (a) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3 rd. ed. Wiley: New Jersey, 2010, 1018 p. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591.
3. Knowles, W. S.; Sabacky, M.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
4. Para uma leitura sobre os trabalhos desenvolvidos pelos agraciados com o prêmio Nobel de química de 2001 ver: (a) Knowles, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
5. (a) Cho, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621. (b) Mahale, R. D.; Chaskar, S. P.; Patil, K. E.; Maikap, G.C.; Gurjar, M. K. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 710.
6. (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. (d) Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879. (f) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.
7. (a) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850. (b) Lüdtke, D. S.; Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.
8. (a) Micskei, K.; Patonay, T.; Caglioti, L.; Pályi, G. *Chem. & Biodiv.* **2010**, *7*, 1660. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carloni, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
9. (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
10. Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
11. Pu, L.; Yu, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
12. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.

13. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
14. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
15. Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130.
16. Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.
17. Dosa, P. I.; Ruble, G. J.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
18. (a) Huang, W.; Pu, L.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222. (b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.
19. Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.
20. Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
21. (a) Wang, M.; Wang, X.; Ding, X.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559. (b) Wang, M.; Zhang, Q.; Zhao, W.; Wang, X.; Ding, X.; Jing, T.; Song, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (c) Lu, G.; Kwong, F. Y.; Ruan, J.; Li, Y. Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115. (d) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Schpector, J.; Lüdtkke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696.
22. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
23. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
24. (a) Kawanami, Y.; Mitsuie, T.; Miki, M.; Sakamoto, T.; Nishitani, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 175. (b) Ohga, T.; Umeda, S.; Kawanami, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4825.
25. Wierda, D. A.; Hannon, F. J.; Yuen, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784.
26. Trost, B. M.; Ngai, M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900.
27. Yamamoto, Y.; Shirai, T. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.
28. Yong, H. K.; Taylor, J. N.; Chong, M. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3553.
29. Da, C.; Fan, X.; Yang, Y.; Zhuo, F.; Yu, S.; Li, X.; Guo, Q.; Du, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7988.
30. Diaz-Valenzuela B. M.; Phillips D. S.; France B. M.; Gunn E. M.; Clarke L. M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1227
31. Pu, L.; Qin, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 273.
32. Wu, K.-H. Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808.
33. Kumar, R.; Kawasaki, H.; Harada, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4198.

ESPECTROS SELECCIONADOS

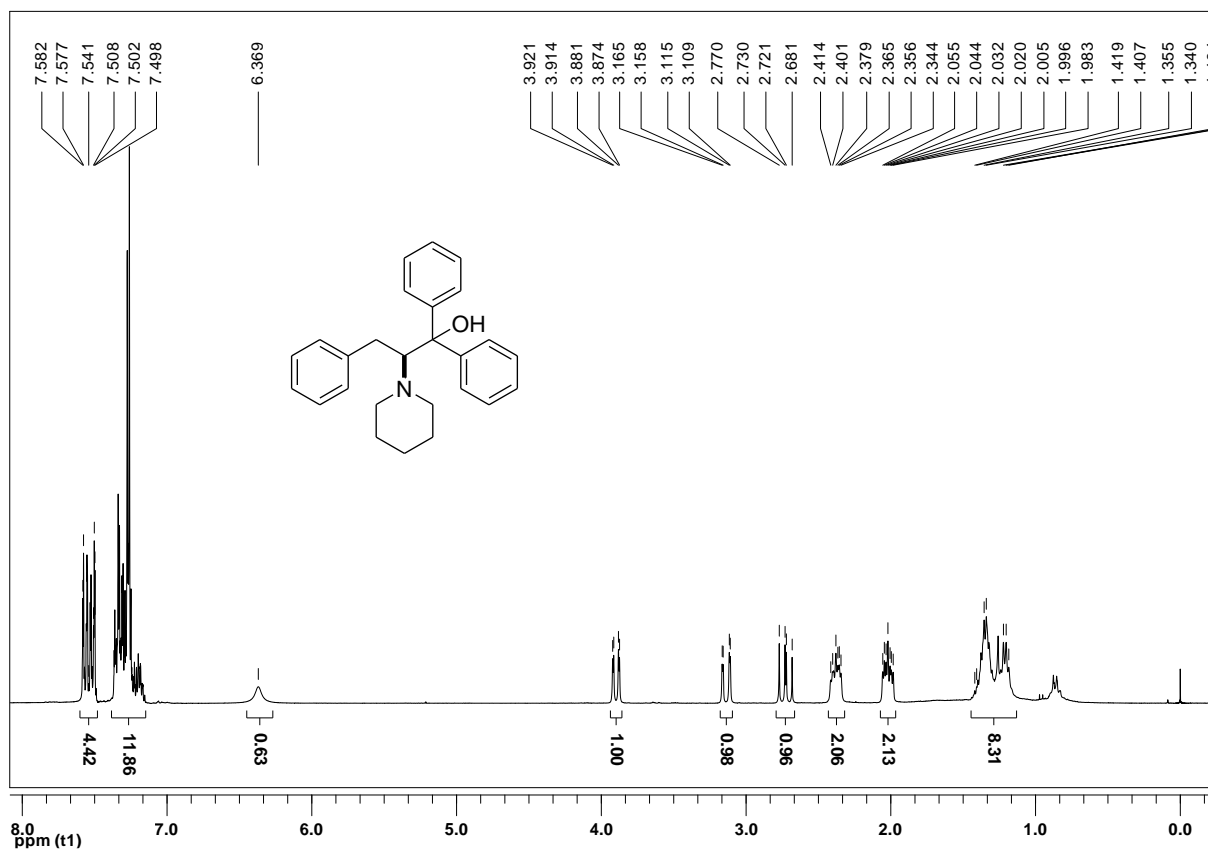


Figura 20. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 1a.

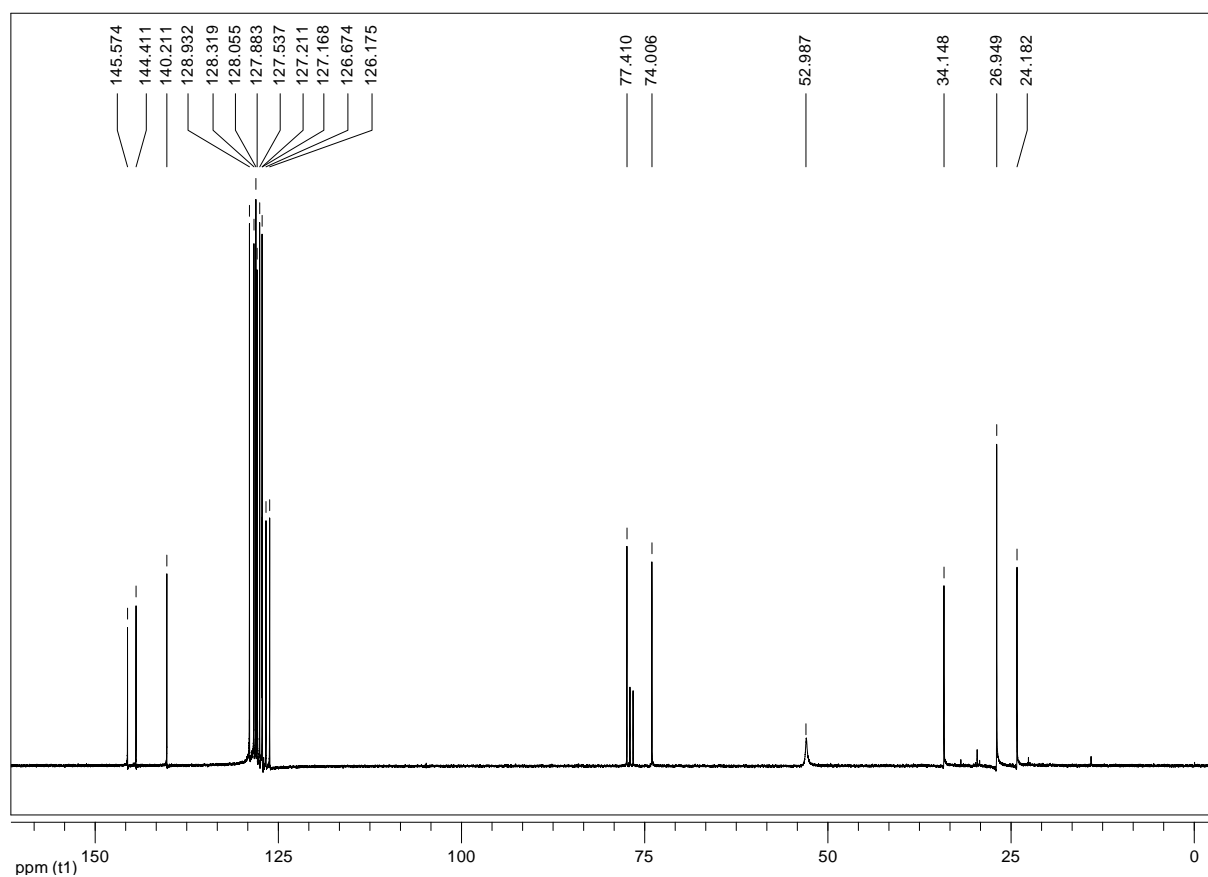


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 1a.

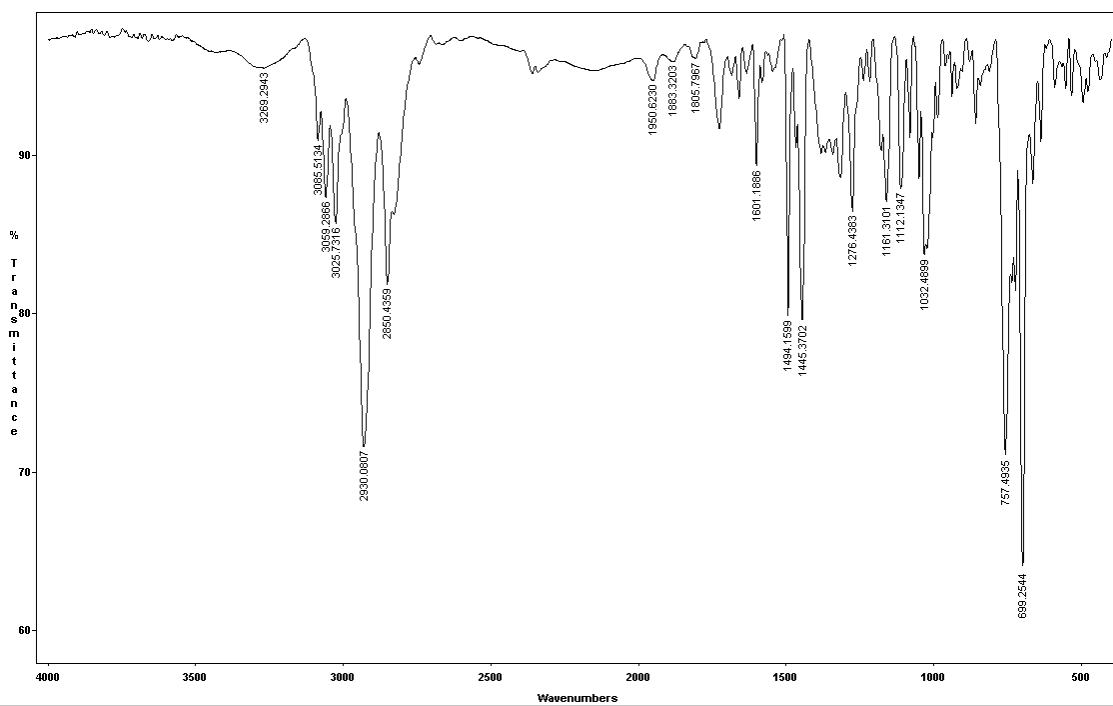


Figura 22. Espectro no IV em filme de cristais de KBr do ligante 1a.

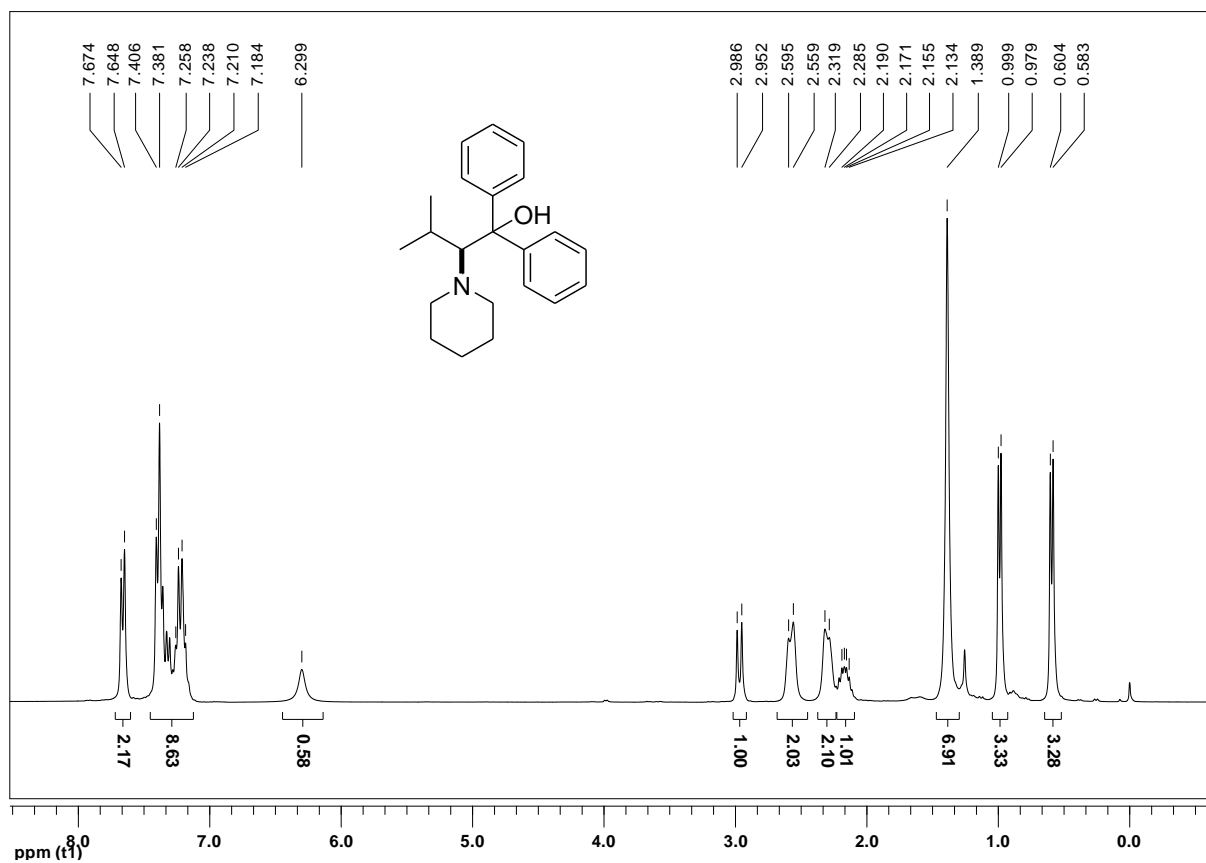


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante **1b**.

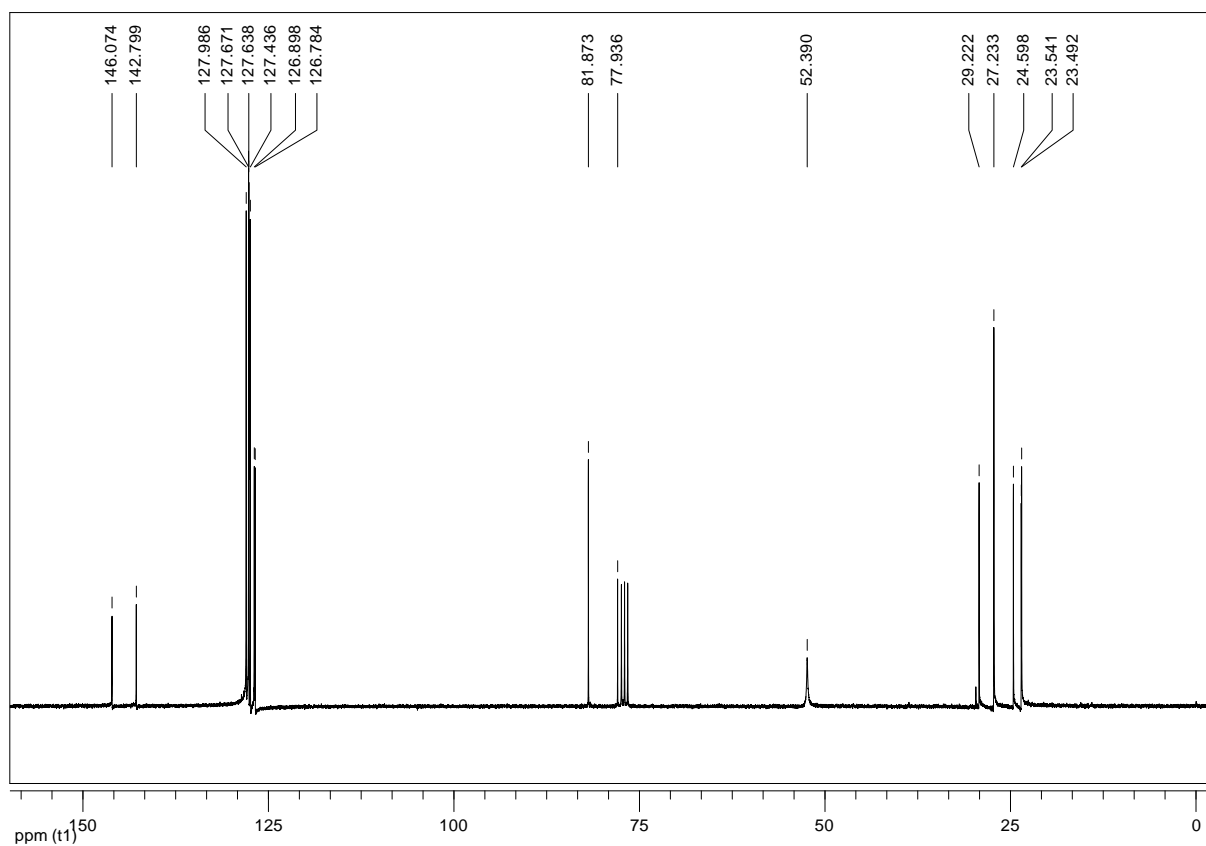


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante **1b**.

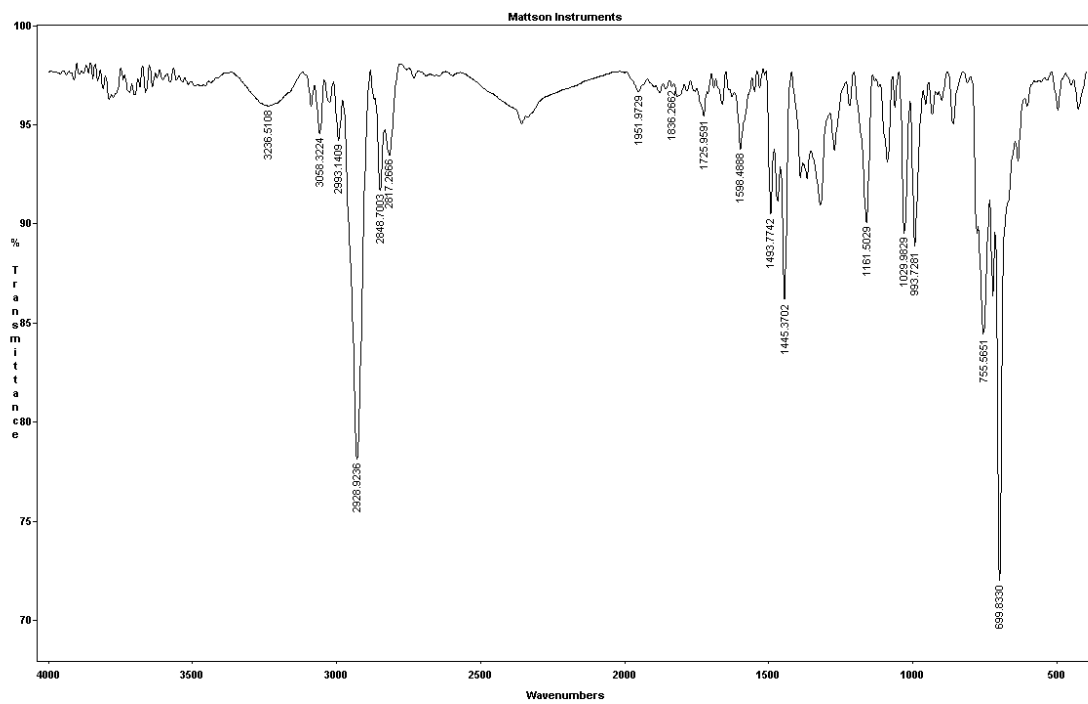


Figura 25. Espectro no IV em filme de cristais de KBr do ligante 1b.

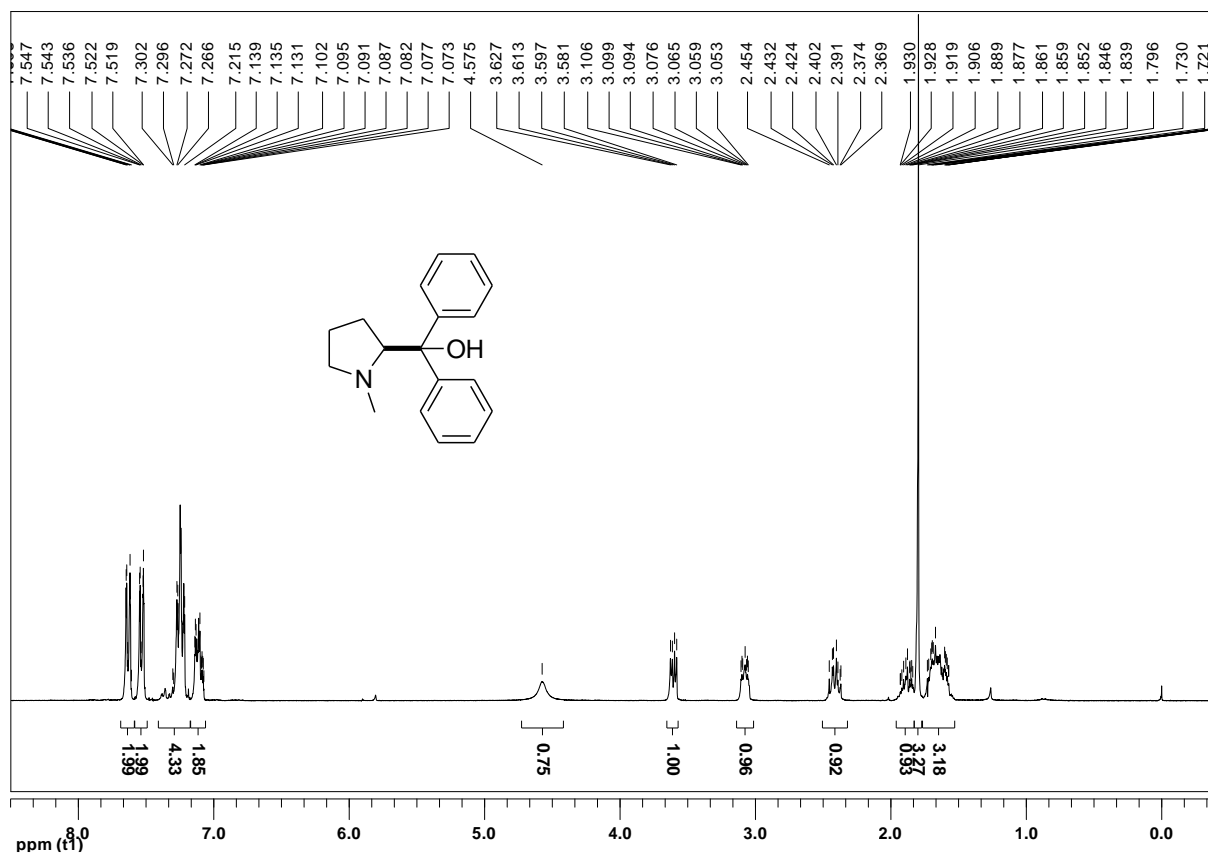


Figura 26. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante **1c**.

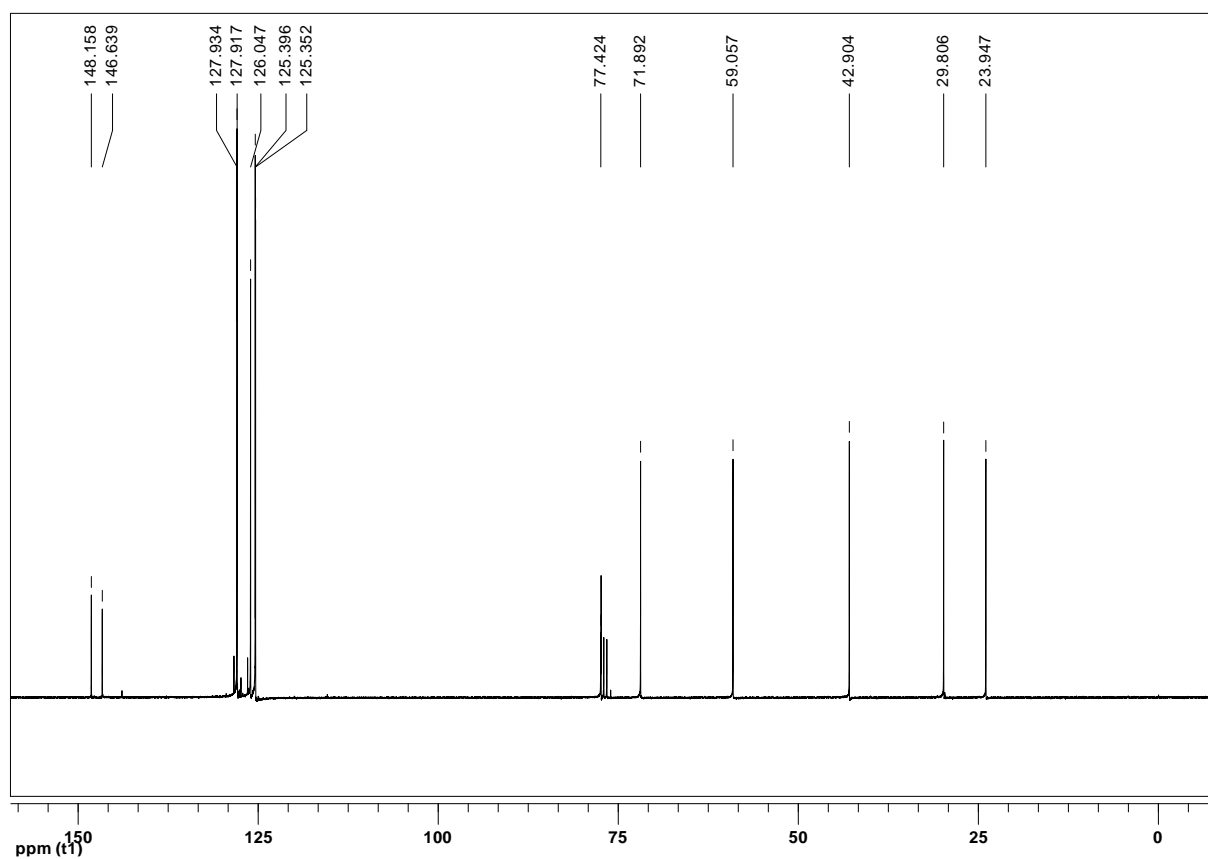


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante **1c**.

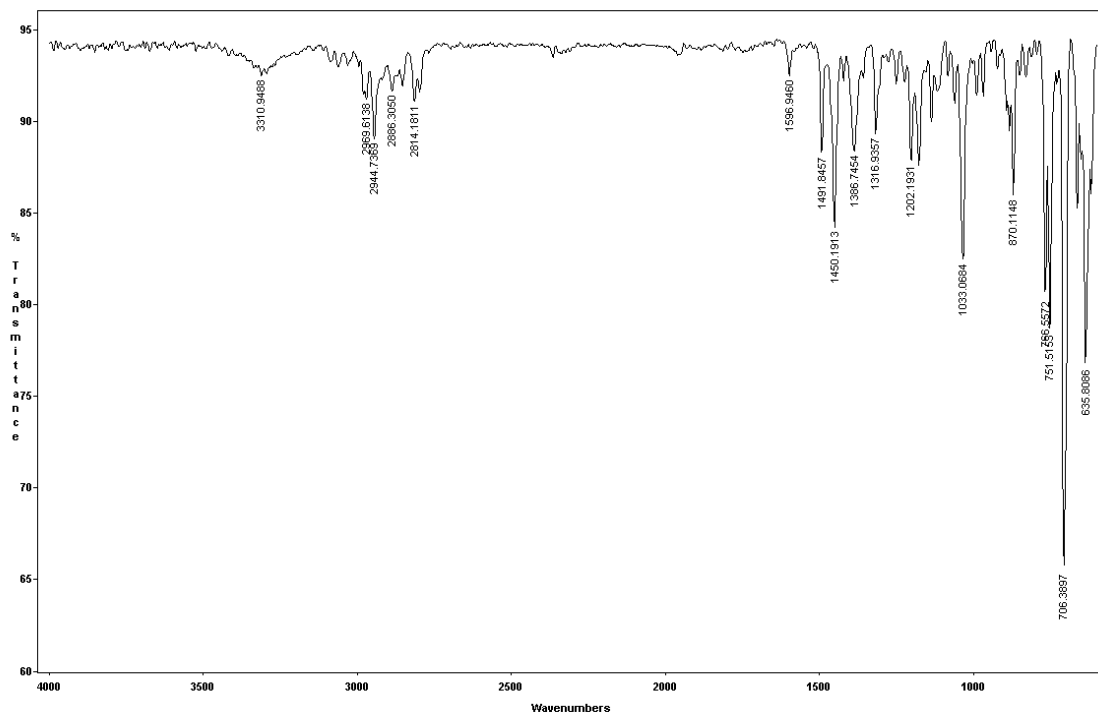


Figura 28. Espectro no IV em ATR do ligante 1c.

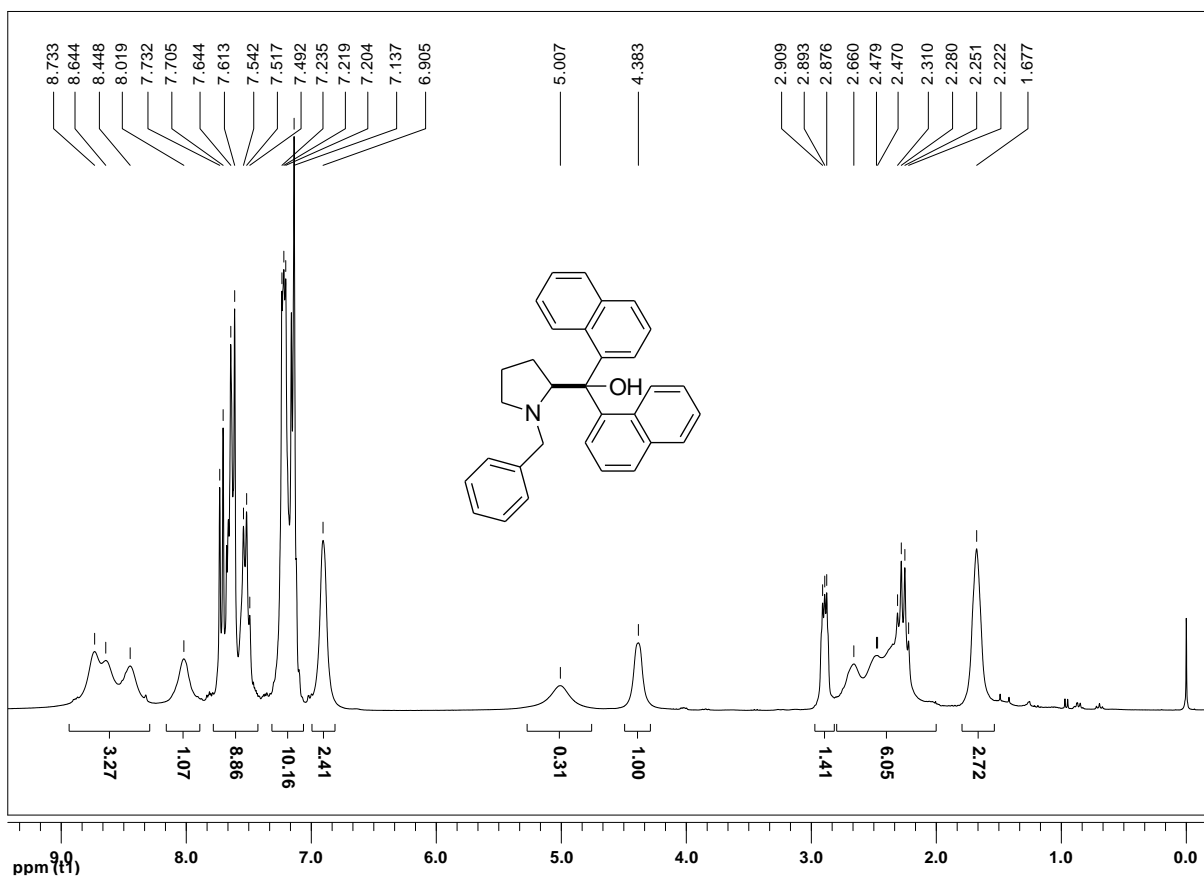


Figura 29. Espectro de RMN 1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 1d.

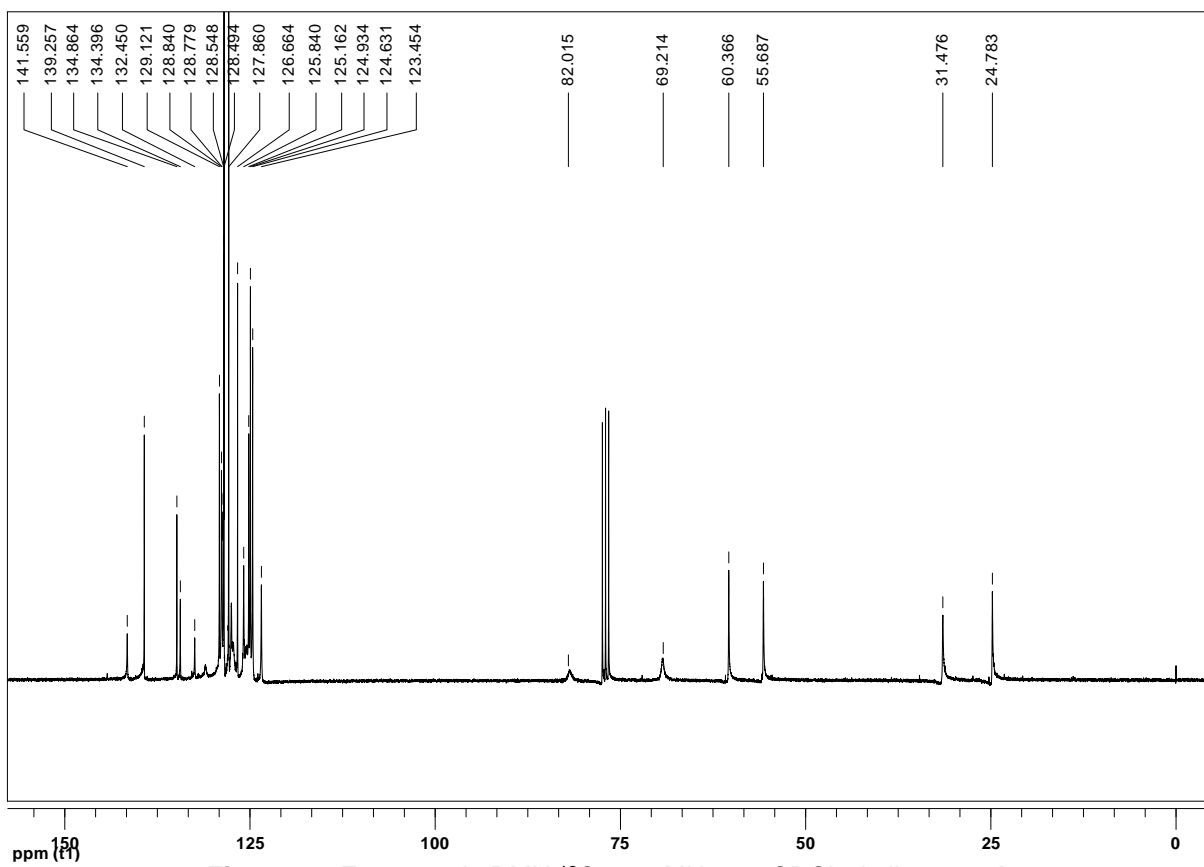


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 1d.

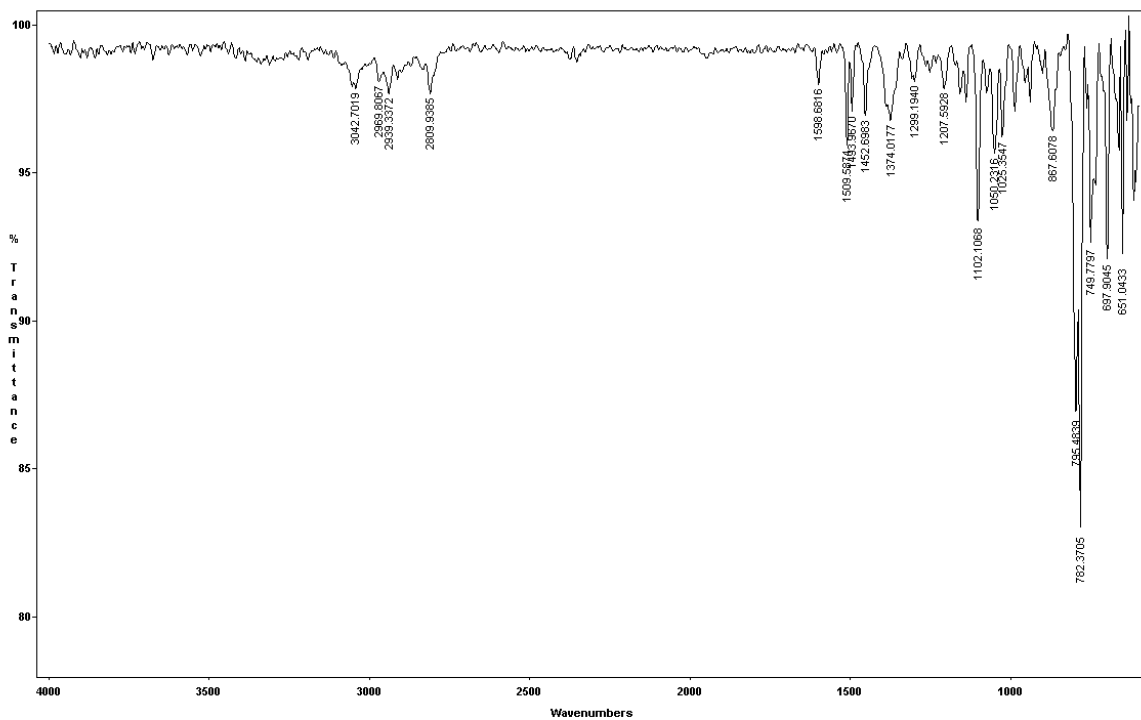


Figura 31. Espectro no IV em ATR do ligante 1d.

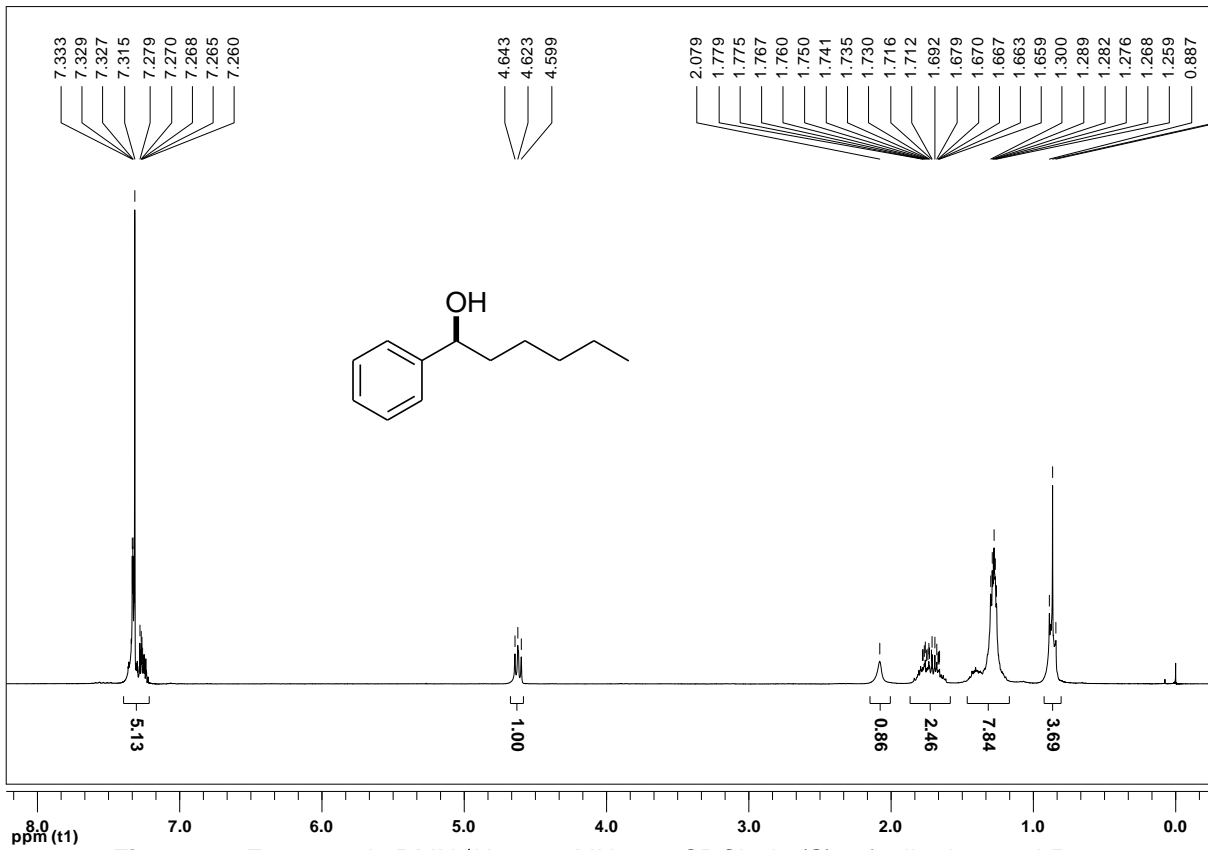


Figura 32. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (S)-1-fenil-1-hexanol **58a**.

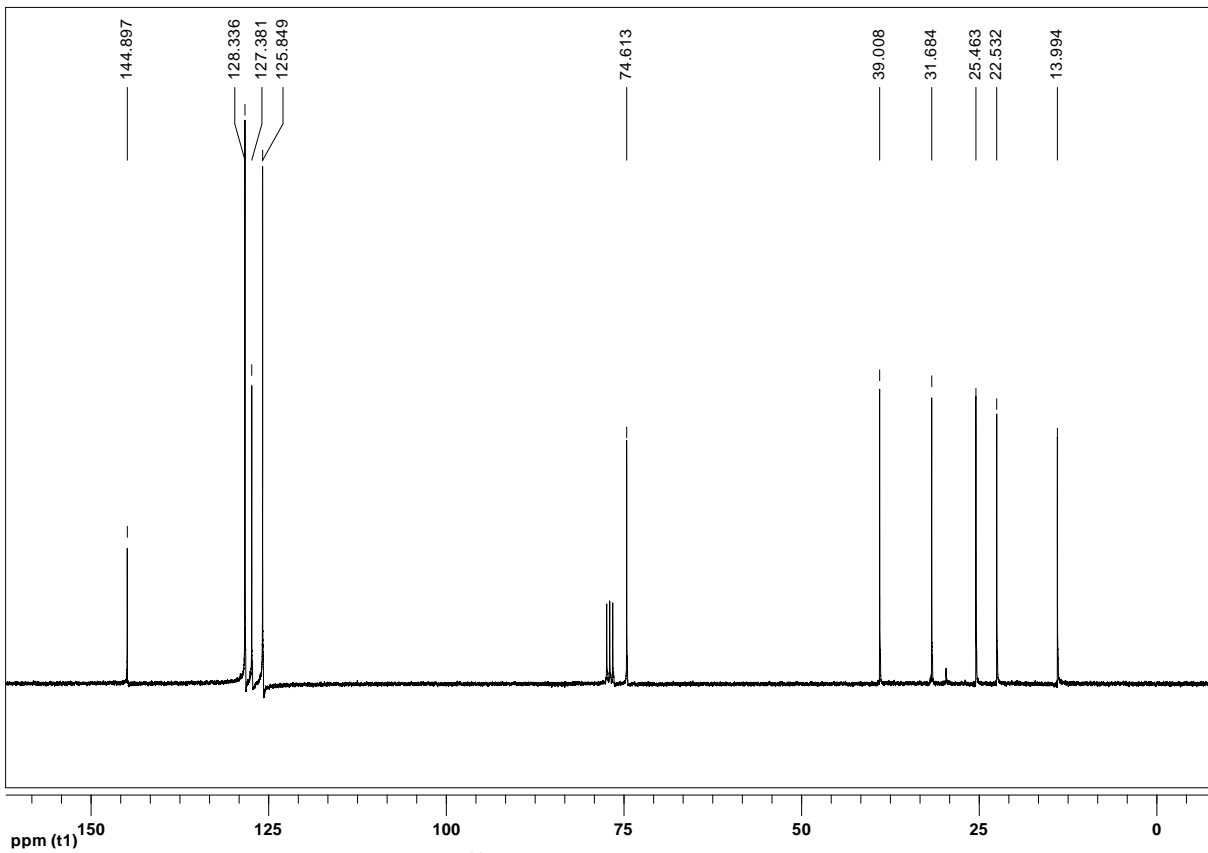


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-1-fenil-1-hexanol **58a**.

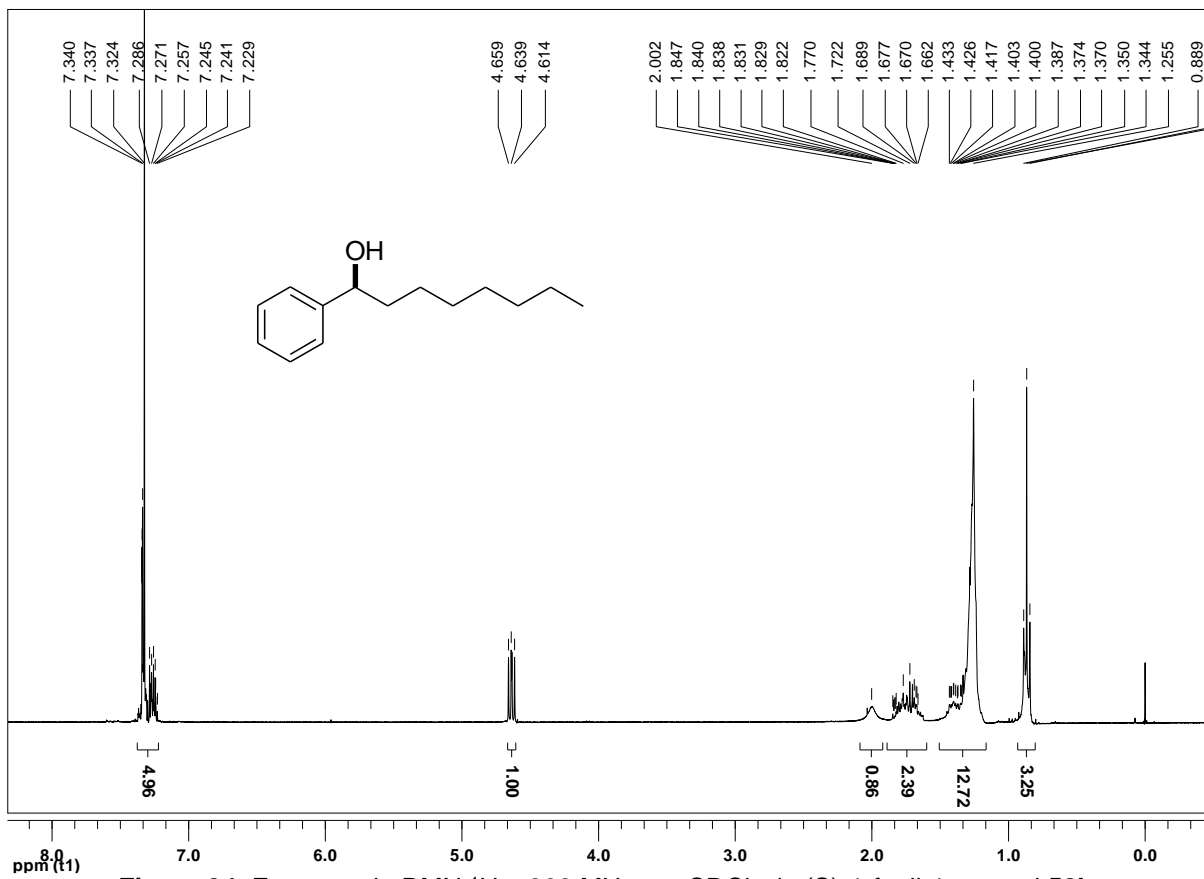


Figura 34. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz em CDCl₃ do (S)-1-fenil-1-octanol **58b**.

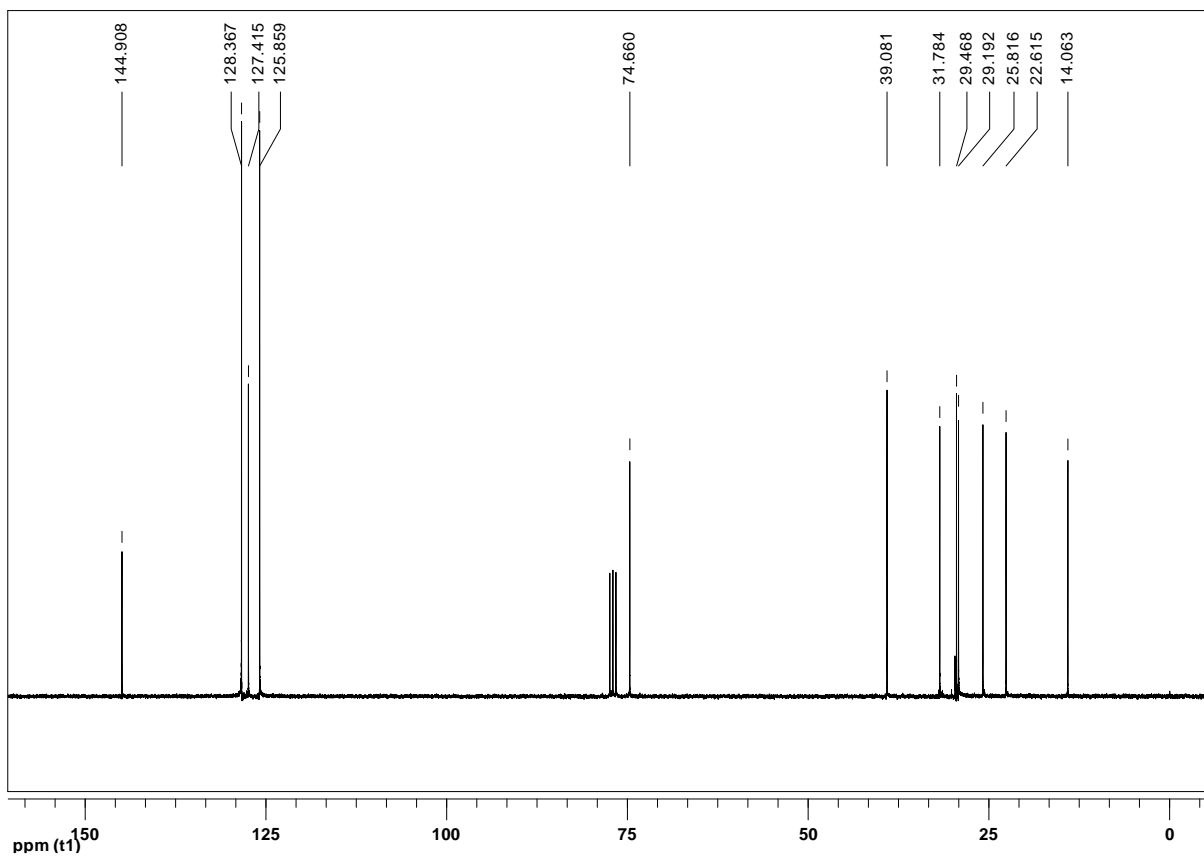


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz em CDCl₃ do (S)-1-fenil-1-octanol **58b**.

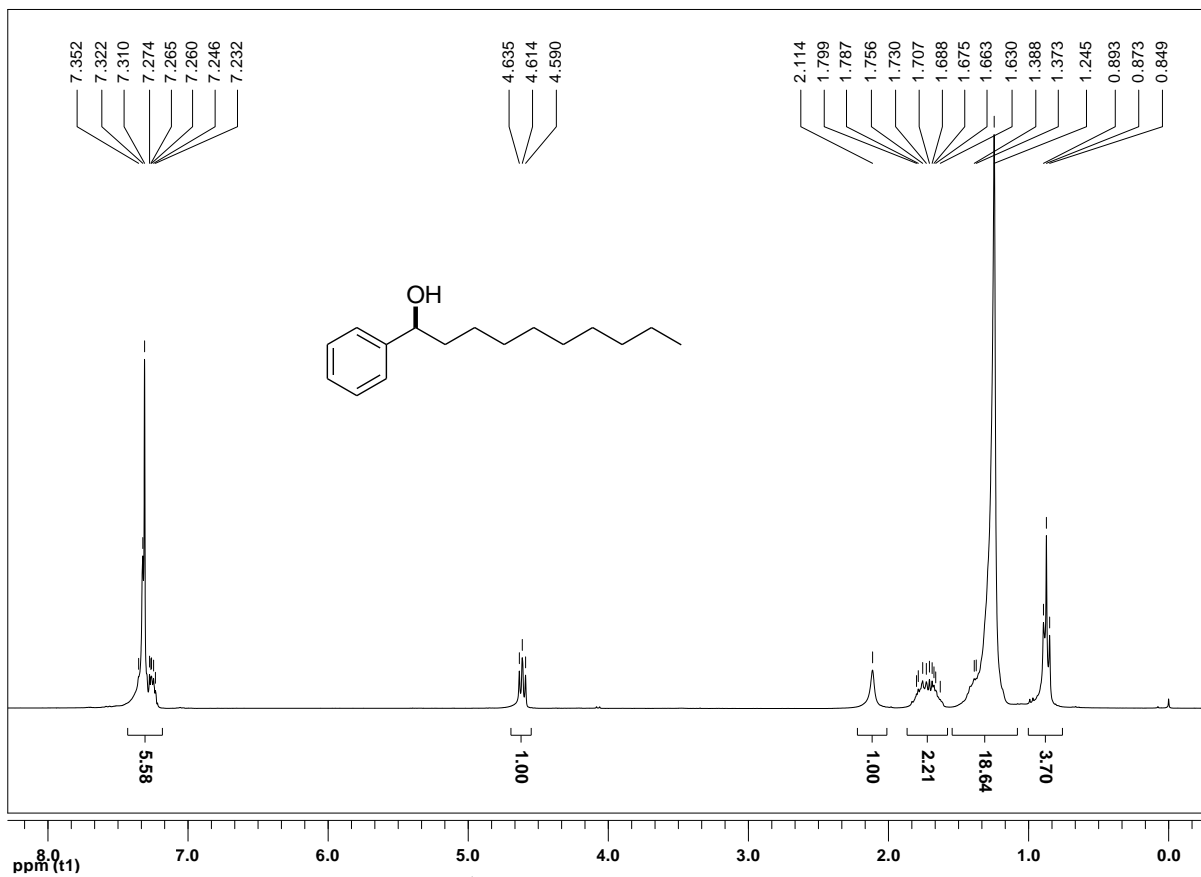


Figura 36. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (S)-1-fenil-1-decanol **58c**.

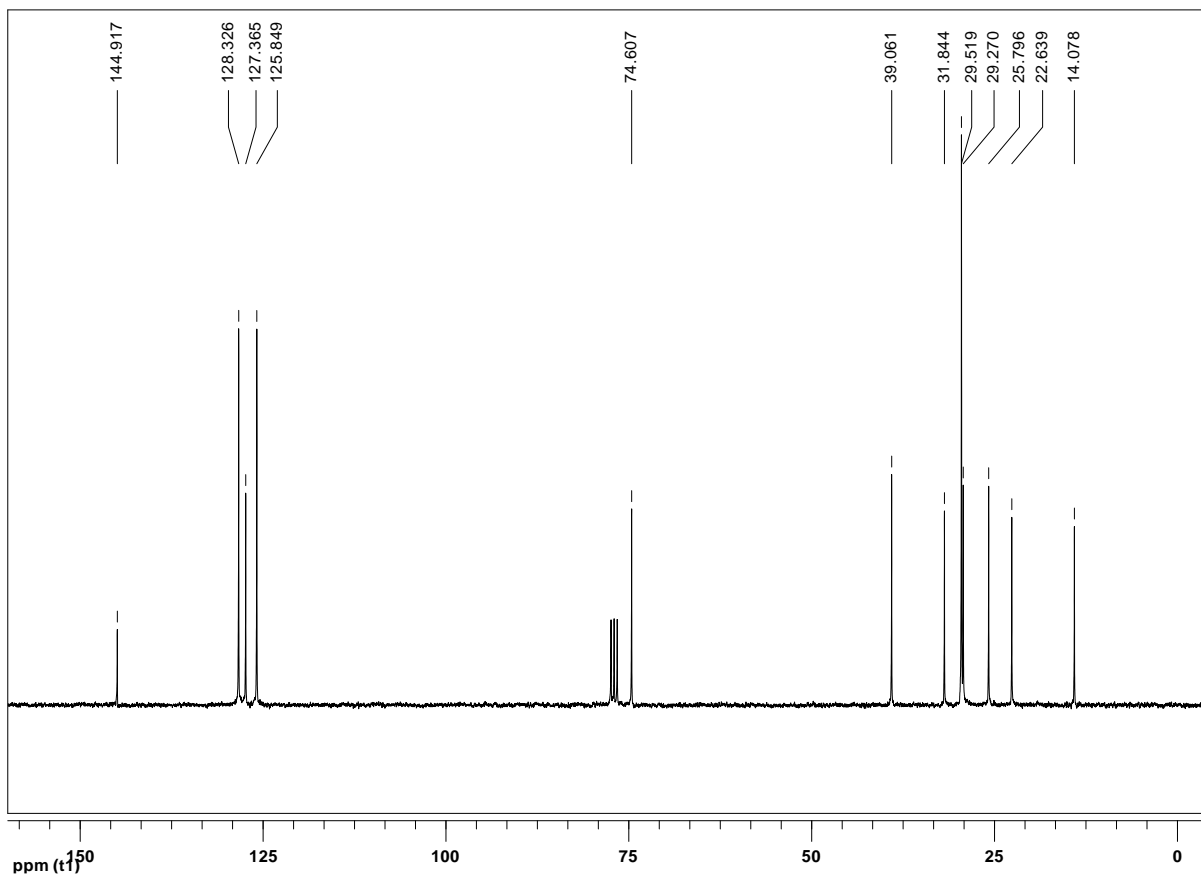


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-1-fenil-1-decanol **58c**.

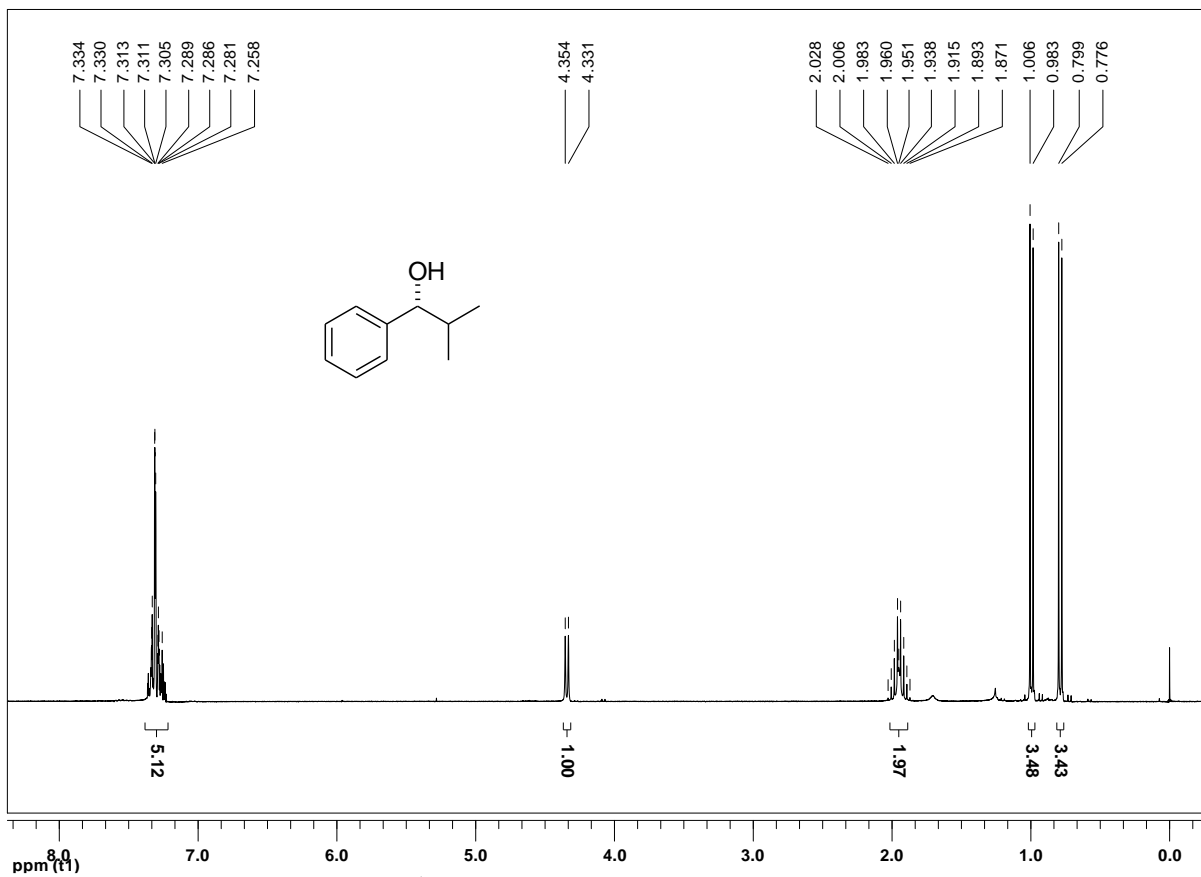


Figura 38. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (*R*)-2-metil-1-fenil-1-propanol **58d**.

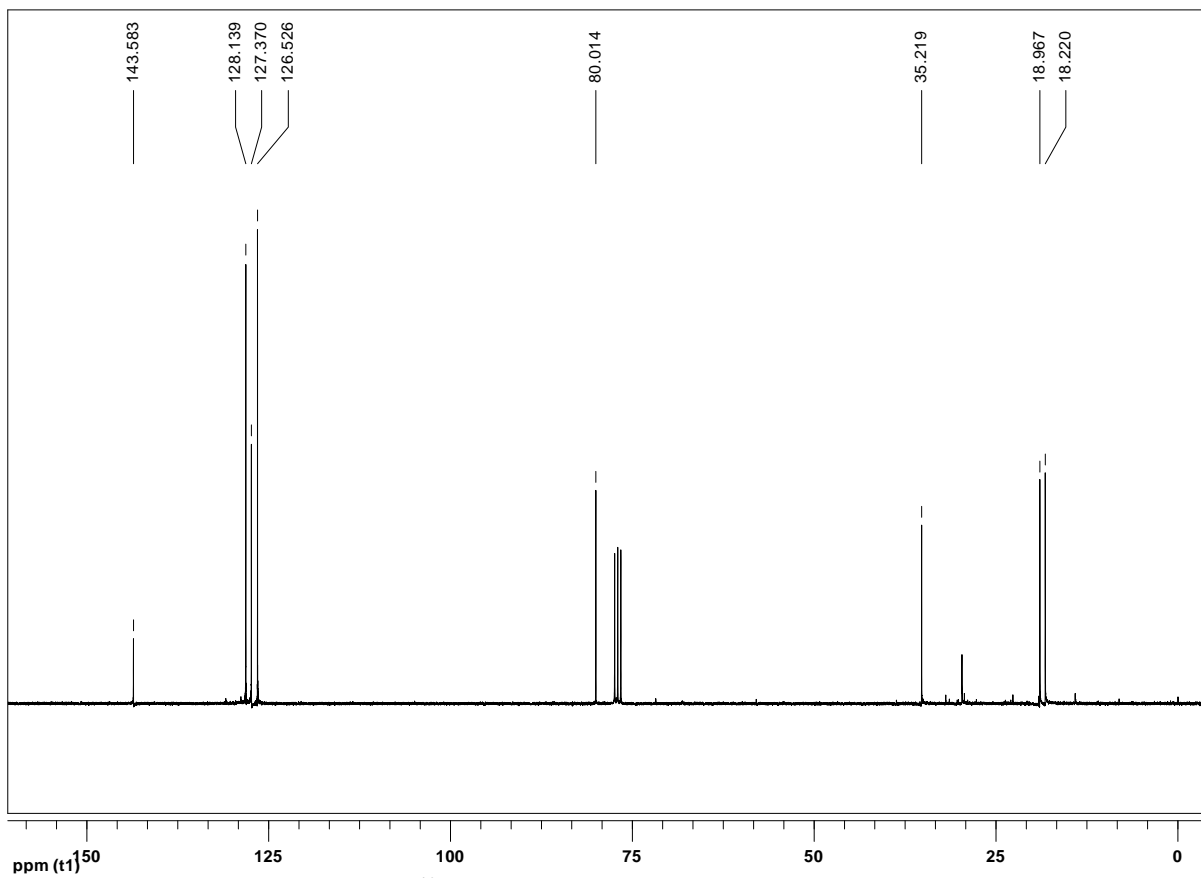


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (*R*)-2-metil-1-fenil-1-propanol **58d**.

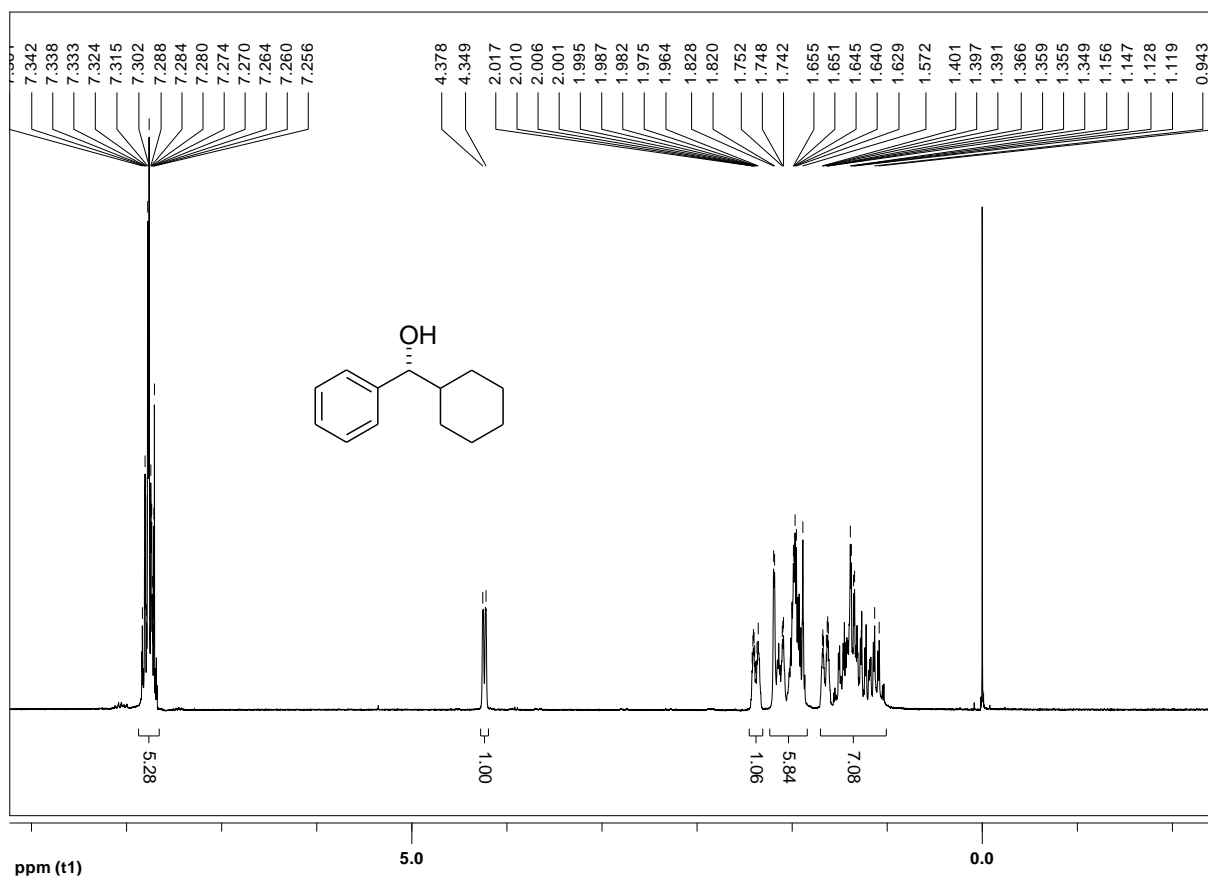


Figura 40. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do (*R*)-1-fenil-1-ciclohexanol **58f**.

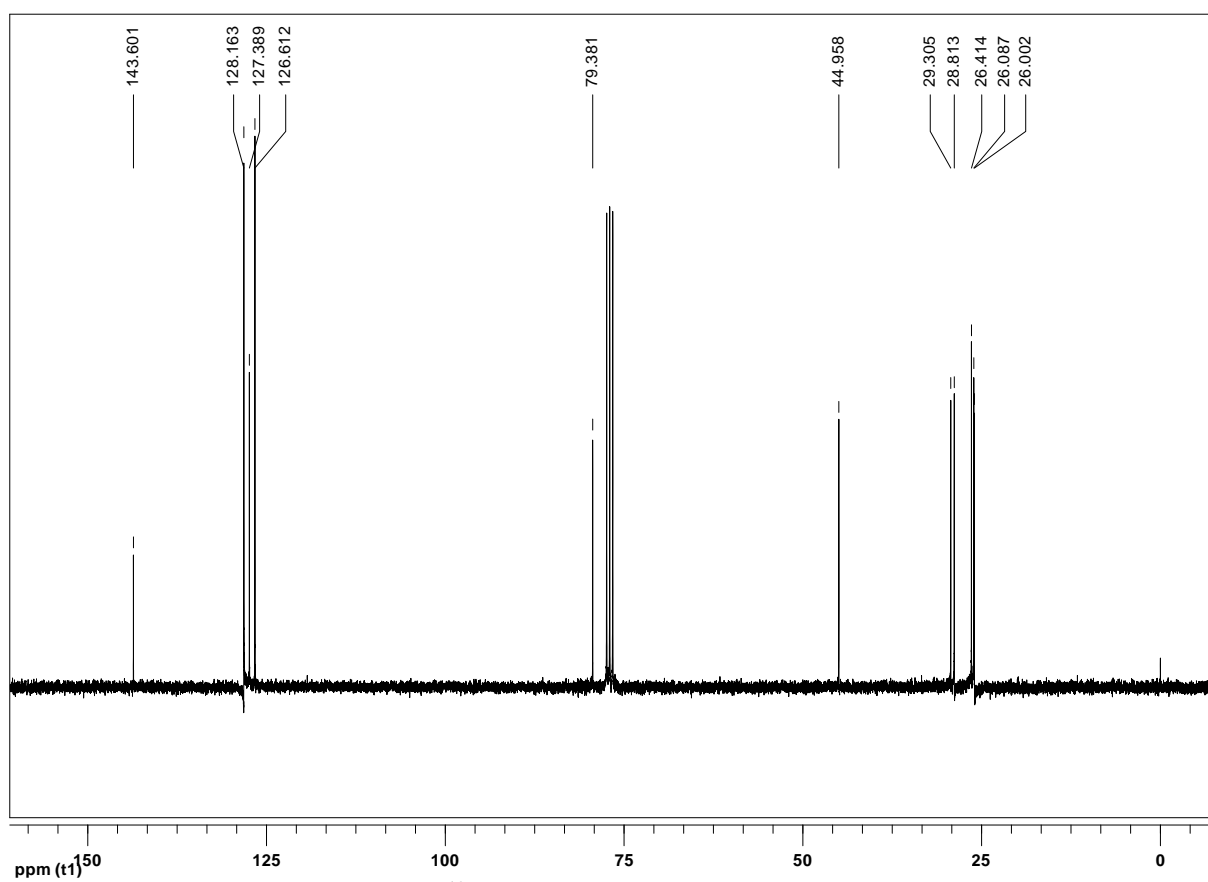


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (*R*)-1-fenil-1-ciclohexanol **58f**.

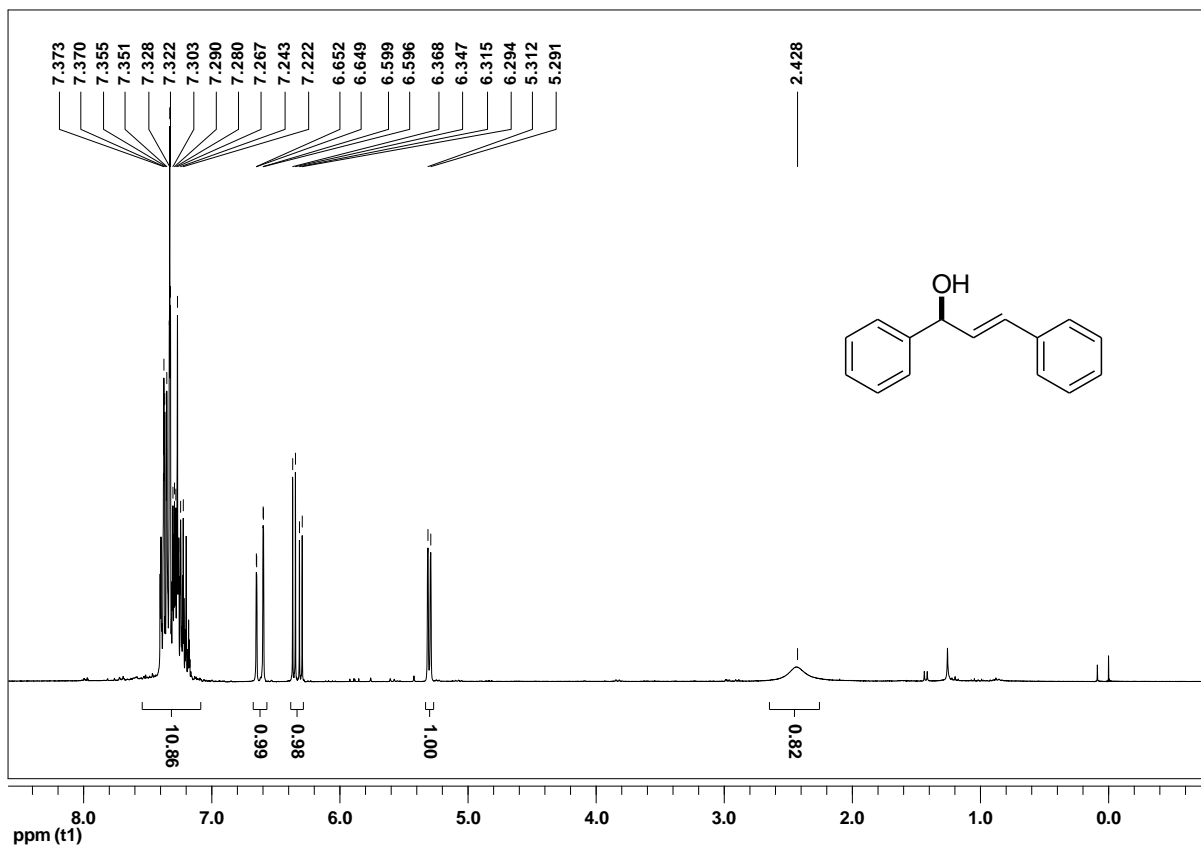


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (S)-(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol **58g**.

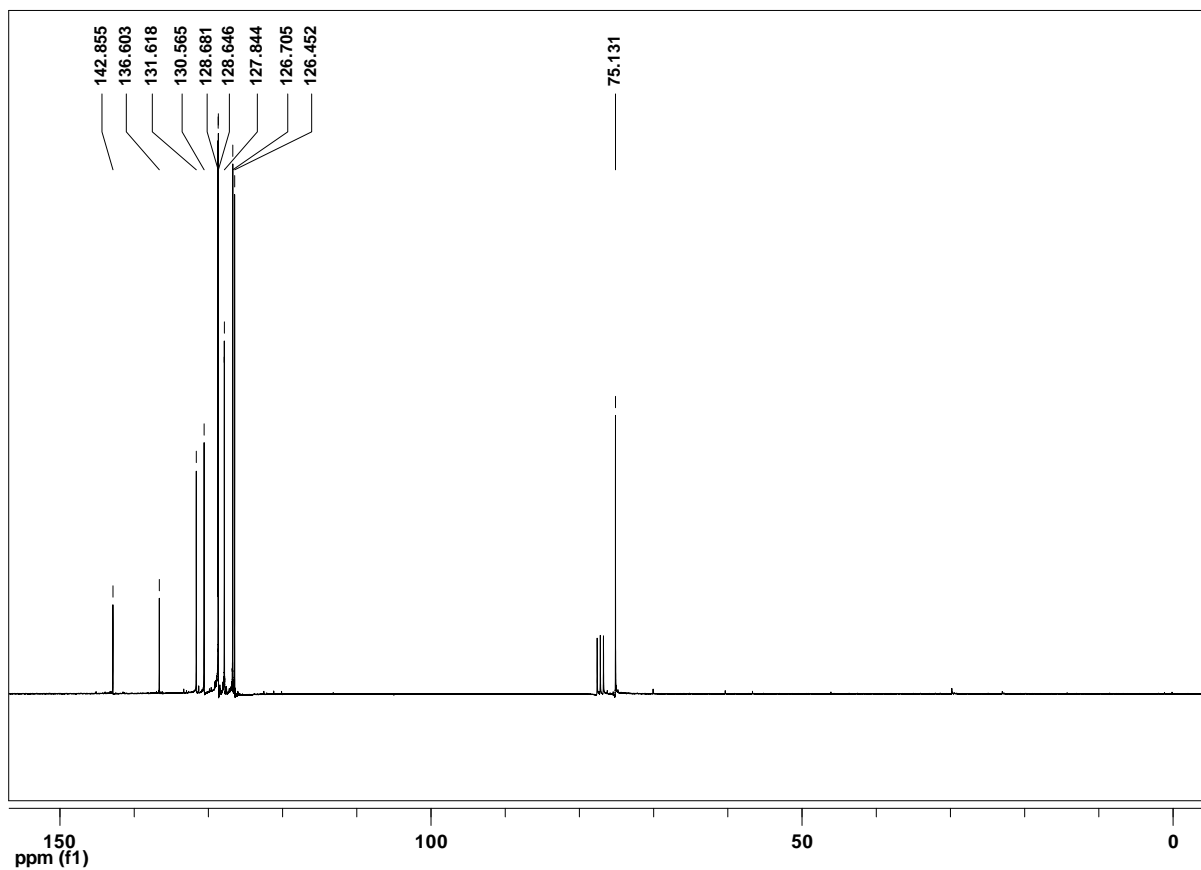


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol **58g**.

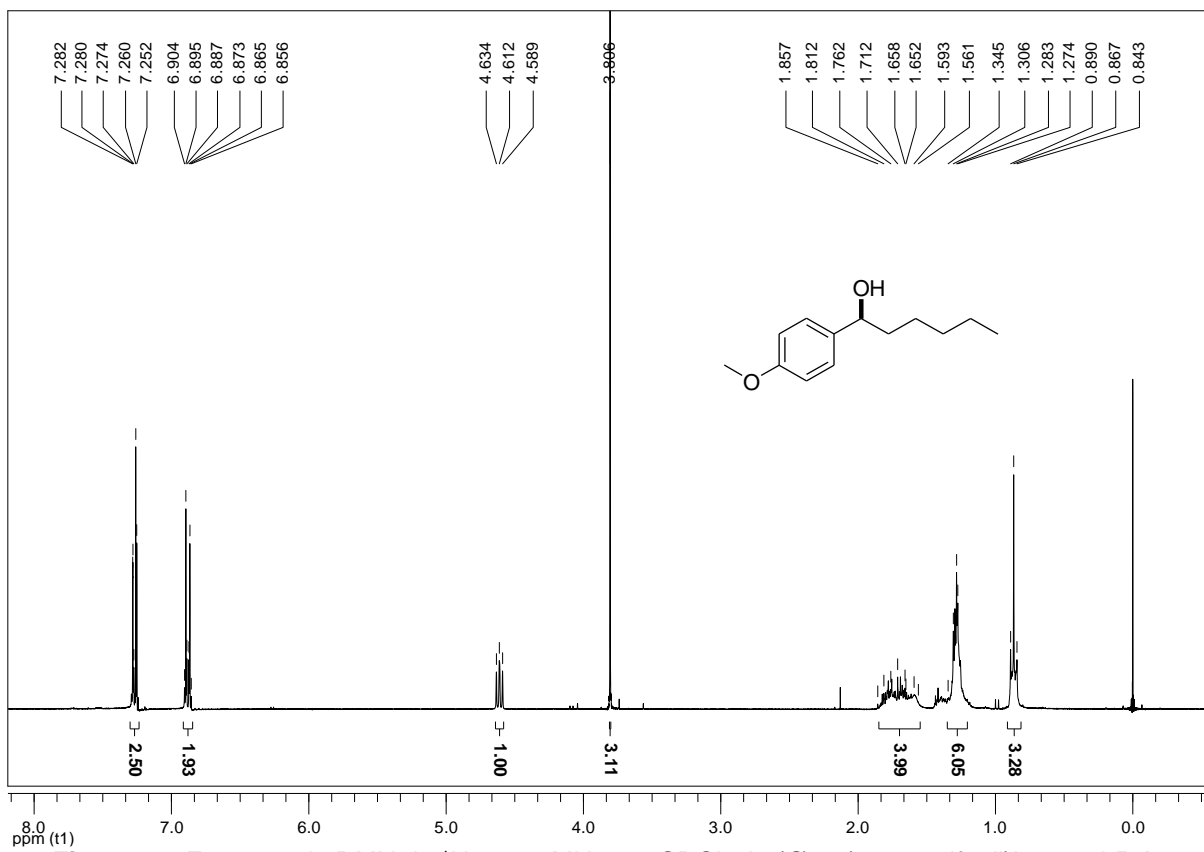


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do (S)-1-(4-metoxifenil)hexanol **58h**.

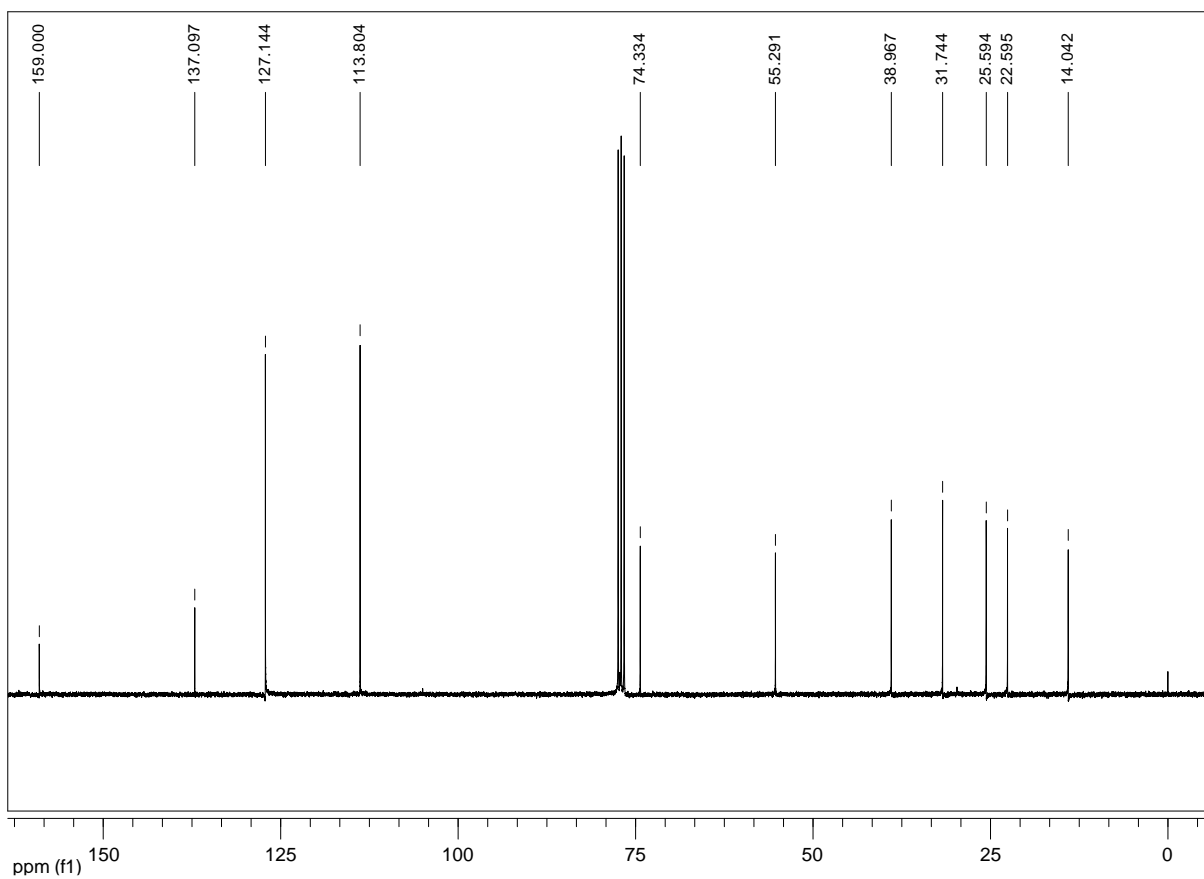


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do (S)-1-(4-metoxifenil)hexanol **58h**.

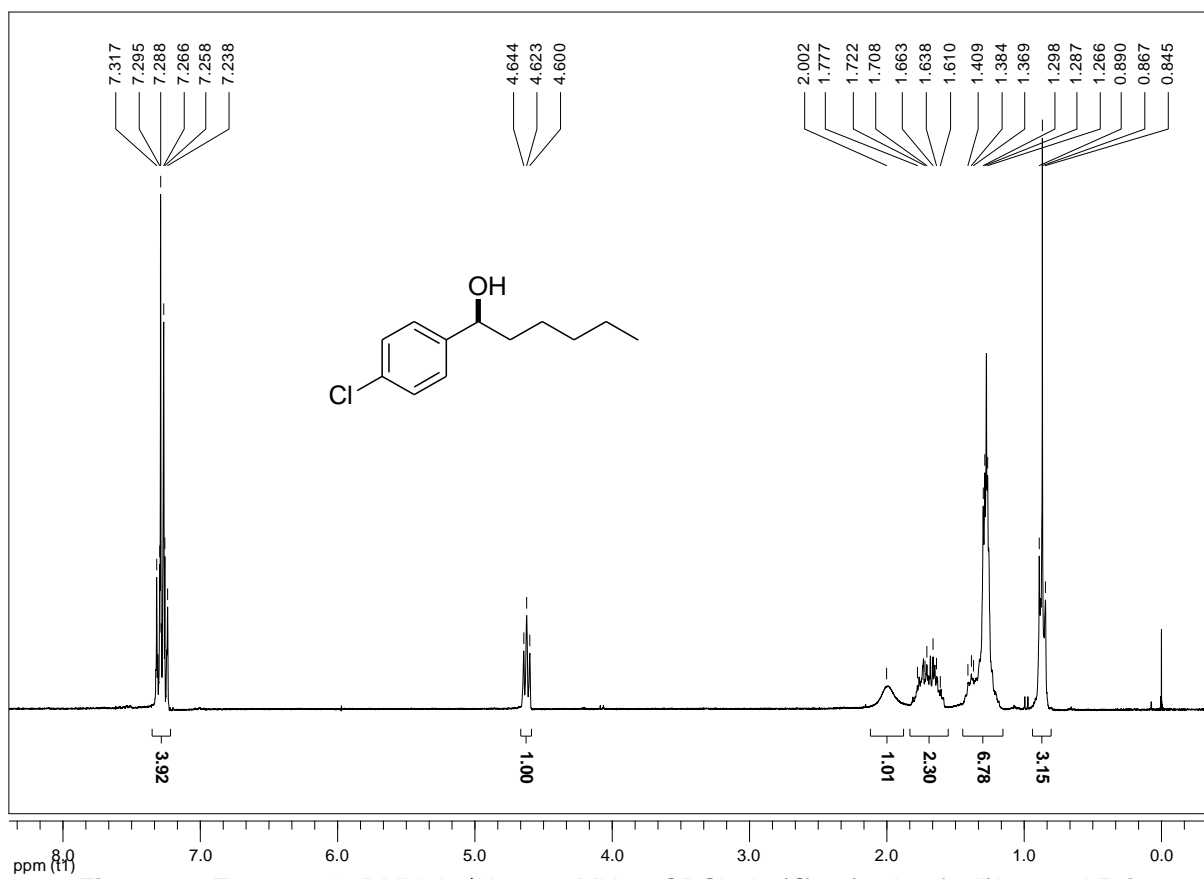


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz e CDCl₃ do (S)-1-(4-clorofenil)hexanol 58i.

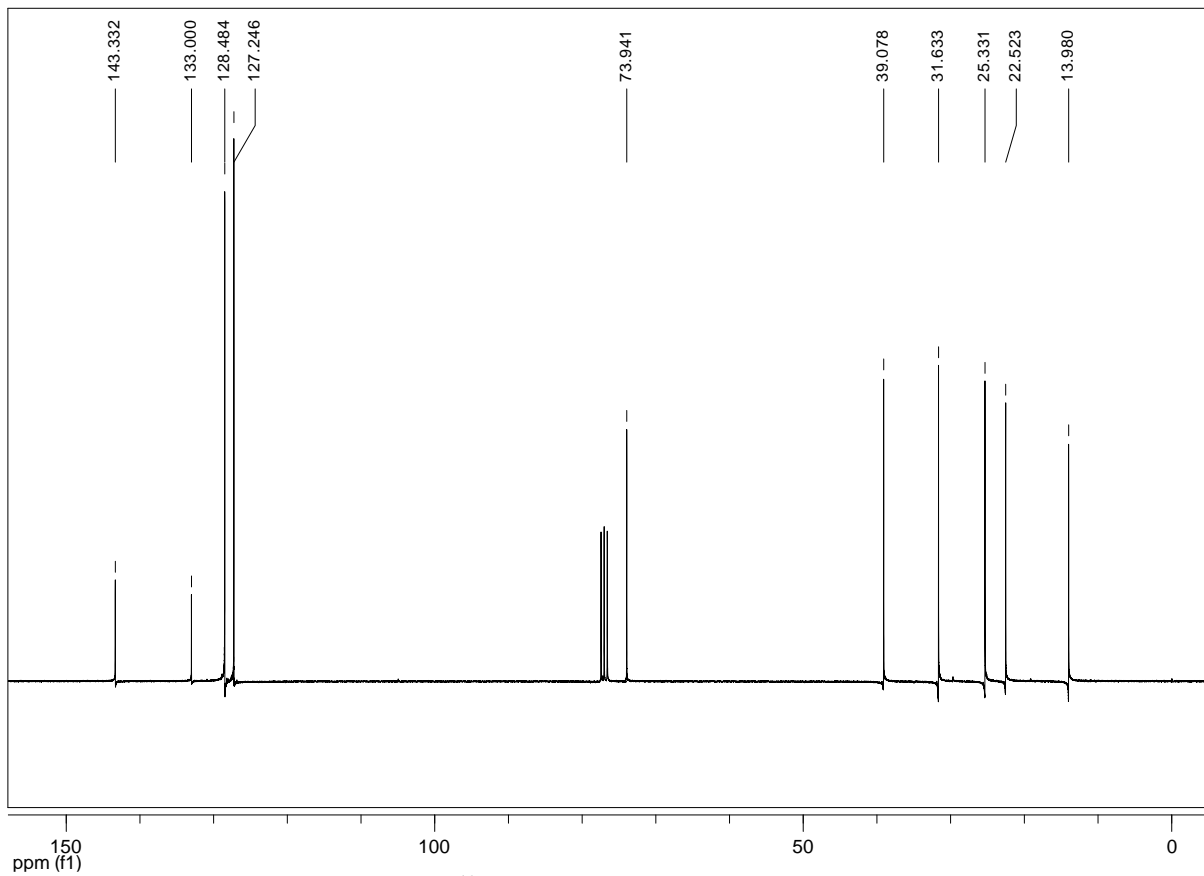


Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz em CDCl₃ do (S)-1-(4-clorofenil)hexanol 58i.