

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CASSIANA HERZER GRIEBELER

**SÍNTESE DE UM NOVO LÍQUIDO IÔNICO QUIRAL E SUA APLICAÇÃO NA  
REAÇÃO DE ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS**

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

CASSIANA HERZER GRIEBELER

**SÍNTESE DE UM NOVO LÍQUIDO IÔNICO QUIRAL E SUA APLICAÇÃO NA  
REAÇÃO DE ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Orientador

Porto Alegre

2016

## **Agradecimentos**

*À Deus, pela minha vida, por Sua graça e pelo amor incondicional.*

*Aos meus familiares, por todo apoio, incentivo e pela compreensão nos momentos em que me fiz ausente.*

*Aos meus pais, Carlos e Anelize, pela base edificada com amor e carinho, pelos sonhos compartilhados, pelos valores ensinados, pelas tristezas divididas e pelo apoio integral. À Giovana, minha irmã, por me permitir crescer ainda mais contigo, dividindo momentos alegres e tristes, e por me inspirar a dar o meu melhor.*

*Ao Marcelo, meu amor, pela dose de amor diária, por comemorar cada vitória e pelo amparo em cada queda, pela sustentação nos momentos difíceis e pelo incentivo para seguir em frente. Foste essencial para que eu chegasse até aqui!*

*Aos meus amigos que direta ou indiretamente estiveram presentes durante essa jornada. Em especial à Luana, Taline, Tephy, Márcia, Caya, Thaisa, Sara, Pedro, Victória e aos amigos da Munil.*

*Aos colegas e amigos do laboratório POLIMAT (UFSC), em especial à Carla, à Marli e ao professor Valdir, pela amizade, apoio e pelos momentos de descontração.*

*Aos colegas e amigos do laboratório LAMOCA 302 (UFRGS): Helena, Ricardo (Bem), Rô, Carol, Andressa H., Felipe, Laíse, Baiano, Andressa M., Duda, Bruna, Natalí, Luana e Lucas, pela amizade, pelas conversas, risadas e conhecimentos compartilhados durante os últimos dois anos da graduação.*

*À Mari, que não mediu esforços para que este trabalho pudesse ser realizado. Obrigada pela amizade, paciência, dedicação, persistência, por todo conhecimento compartilhado e pelos momentos divididos. Todo meu carinho a ti.*

*Ao professor Paulo, por me receber assim que cheguei à UFRGS. Obrigada pelo apoio, orientação e amizade.*

*A todos os professores que contribuíram para minha formação, na UFSC e na UFRGS, em especial àqueles que de alguma maneira me desafiaram e me instigaram a buscar além.*

*“Você gostaria de morar na Casa do Espelho, gatinho? Fico pensando se o pessoal de lá vai dar leite a você... Pode ser que o leite do espelho não seja bom de beber”.*

*Alice no País do Espelho – Lewis Carrol*

## RESUMO

Neste trabalho, foi sintetizado um novo líquido iônico quiral derivado do aminoácido natural L-cisteína, um precursor de baixo custo e não tóxico. O composto é formado por uma porção quiral derivada do anel tiazolidina contendo o cátion imidazólio, e pelo ânion N-triflato. O potencial de indução assimétrica do ligante foi testado na reação de adição de dietilzinco a benzaldeído, levando à formação do álcool secundário quiral correspondente. Além disso, o líquido iônico N-triflato de N-butilpiridínio, [BPy][N(Tf)<sub>2</sub>], foi empregado como solvente nesta reação. Nas melhores condições reacionais, foram obtidos 51% de excesso enantiomérico do enantiômero S. Apesar de moderados, os resultados são promissores. Devido à versatilidade da rota sintética, modificações na estrutura do ligante podem ser facilmente realizadas, como variação no tamanho da cadeia carbônica entre a porção quiral e a catiônica, a inserção de grupos alquílicos no carbono C2 do anel tiazolínico ou a troca do ânion, podendo levar a resultados ainda mais expressivos.

**Palavras-chave:** Líquido iônico quiral. L-cisteína. Catálise assimétrica. Dietilzinco.

## ABSTRACT

In this study, it was synthesized a new chiral ionic liquid, starting from natural amino acid L-cysteine, which is an inexpensive and non-toxic material. This compound consists of a thiazolidine as a chiral portion connected to an imidazolium cation and an N-triflate anion. The effectiveness of this compound as an asymmetric ligand was evaluated for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde, giving the corresponding chiral secondary alcohol. Besides of that, the ionic liquid N-butylpyridinium N-triflate [BPy][N(Tf)<sub>2</sub>] was employed as the solvent for this reaction. An enantiomeric excess of 51% was achieved in the best reactional conditions. Despite of being moderate, the results are promising. Because of the versatility of the synthetic route, modifications in the structure of the ligand can be easily performed. For example, variations in length of the alkyl chain between the chiral and the cationic portions, the insertion of substituents in the C2-thiazolidine ring, or changes of anion, may improve the results.

**Palavras-chave:** Chiral ionic liquid. L-cysteine. Asymmetric catalysis. Diethylzinc.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação modelo de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído estudada neste trabalho.....	13
Esquema 2. Princípio geral da catálise assimétrica com catalisador organometálico quiral .....	17
Esquema 3. Reação de adição enantiosseletiva de dimetilzinco ao benzaldeído catalisada por DAIB <b>1</b> .....	19
Esquema 4. Reação modelo utilizada no estudo do mecanismo da reação de adição de um reagente diorganozinco promovida por um ligante aminóálcool.....	19
Esquema 5. Mecanismo proposto por Noyori para reações de adição de reagentes dialquilzinco a aldeídos na presença de um ligante aminoálcool bidentado .....	20
Esquema 6. Adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeído catalisada pelo LIQ <b>4</b> . .....	25
Esquema 7. Adição de dietilzinco a benzaldeído catalisada pelo LIQ 6 utilizando o LIQ 7 como solvente da reação.....	26
Esquema 8. Síntese da porção quiral do ligante <b>25</b> .....	30
Esquema 9. Esterificação e desproteção do ácido tiazolidínico.....	31
Esquema 10. Inserção da porção iônica e troca do ânion.....	33
Esquema 11. Síntese do solvente líquido iônico [BPy][N(Tf) <sub>2</sub> ] <b>29</b> .....	36

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Enantiômeros ativos de fármacos que já foram comercializados na sua forma racêmica.....	15
Figura 2. Formas enantioméricas da penicilamina .....	15
Figura 3. Formas enantioméricas do fármaco ibuprofeno .....	15
Figura 4. Estados de transição cíclico syn e anti do tipo 5/4/4 .....	21
Figura 5. Cátions de LIQ empregados em reações assimétricas. A) imidazólio, B) pirrolidínio, C) piridínio, D) fosfônio e E) amônio .....	24
Figura 6. Primeiros LIQ sintetizados, contendo um íon imidazólio e um aminoácido, derivados de L-alanina, L-leucina e L-valina.....	24
Figura 7. LIQ N-triflato de 1-butil-2,3-dimetilimidazólio, utilizado como co-solvente na reação de adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeído, catalisada por 5 .....	25
Figura 8. Estrutura do ácido tiazolidínico. ....	26
Figura 9. Ligantes derivados da tiazolidina sintetizados por Guan e colaboradores. <sup>6b</sup> .....	27
Figura 10. Ligantes sintetizados por Jin e Kin, empregados na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos. ....	27
Figura 11. Ligantes aminoálcoois derivados da L-cisteína estudados por Liu e colaboradores, em reações assimétricas de adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos.....	28
Figura 12. Estrutura molecular do LIQ sintetizado neste trabalho.....	30
Figura 13. Espectro de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400 MHz) do composto <b>23</b> . ....	32
Figura 14. Espectro de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400 MHz) do composto <b>24</b> . ....	33
Figura 15. Espectros de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400 MHz) do composto <b>26</b> . ....	34
Figura 16. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto <b>28</b> : mistura racêmica e produto do teste catalítico (entrada 4, Tabela 3). ....	37
Figura 17. Estados de transição de transferência de etila proposto por Noyori, aplicados ao ligante <b>20</b> .....	38



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DAIB	(2S)-3- <i>exo</i> -dimetil-amino-isoborneol
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Excesso enantiomérico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
L*	Ligante quiral
LI	Líquido iônico
LIQ	Líquido iônico quiral
M	Multiplete
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t	Triplete
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico
$[\alpha]_D$	Rotação óptica

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	14
3.1	QUIRALIDADE .....	14
3.2	ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS COM REAGENTES DIALQUILZINCO .....	17
3.3	LÍQUIDOS IÔNICOS.....	21
3.4	LIGANTES TIAZOLIDÍNICOS .....	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
4.1	SÍNTESE DO POTENCIAL LIGANTE QUIRAL.....	30
4.2	APLICAÇÃO DO LIGANTE QUIRAL OBTIDO NA ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A BENZALDEÍDO .....	35
5	CONCLUSÕES.....	39
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	40
6.1	ÁCIDO ( <i>R</i> )-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO ( <b>8</b> ) .....	40
6.2	ÁCIDO ( <i>R</i> )-3-(TERT-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO ( <b>22</b> ).....	40
6.3	4-(9-BROMONONIL) 3-( <i>TERT</i> -BUTIL) ( <i>R</i> )-TIAZOLIDINA-3,4- DICARBOXILATO ( <b>23</b> ).....	41
6.4	9-BROMONONIL ( <i>R</i> )-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO ( <b>24</b> ) .....	42
6.5	BROMETO DE 1-(NONIL ( <i>R</i> )-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO)-2,3- DIMETILIMIDAZÓLIO ( <b>26</b> ).....	42
6.6	BIS(TRIFLUORMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(NONIL ( <i>R</i> )- TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO ( <b>20</b> ).....	43
6.7	BROMETO DE N-BUTILPIRIDÍNIO ( <b>32</b> ) .....	43
6.8	BIS(TRIFLUORMETANOSULFONIL)IMIDATO DE N-BUTILPIRIDÍNIO ( <b>33</b> ).....	44
6.9	ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A BENZALDEÍDO .....	44
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
8	APÊNDICES.....	50

## 1 INTRODUÇÃO

As substâncias opticamente ativas têm papel fundamental em sistemas com atividade biológica, estando presentes em diversos compostos farmacêuticos, na síntese de produtos naturais, em substâncias fisiologicamente ativas e como componentes chaves de aminoácidos não naturais.<sup>1,2</sup>

A preparação seletiva destes compostos é de grande importância, pois cada isômero pode apresentar diferentes ações frente aos organismos vivos, culminando em diferentes toxicidades e ações biológicas. Nesse contexto, a síntese assimétrica surgiu como uma rota alternativa frente à dificuldade de obtenção destas substâncias em sua forma enantiomericamente pura: na grande maioria dos casos a natureza não as disponibiliza em quantidade suficiente para suprir a demanda industrial, e em outros, elas nem mesmo são naturais.<sup>3,4</sup>

A síntese assimétrica tem como objetivo a preparação de substâncias enantiomericamente enriquecidas através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero. Dessa forma, o emprego de quantidades catalíticas de um indutor de quiralidade torna-se economicamente atrativo para a indústria, e este é um dos motivos pelos quais a catálise assimétrica vem ganhando atenção no cenário global, especialmente no âmbito farmacêutico, além de levar a bons rendimentos e excessos enantioméricos (*ee*).<sup>4</sup>

Entre as diversas classes de catalisadores estudados, os líquidos iônicos quirais (LIQ) vêm ganhando espaço.<sup>5</sup> Líquidos iônicos (LI) são definidos como sais orgânicos que possuem ponto de fusão inferior a 100°C. Possuem características interessantes como alta estabilidade térmica, pressão de vapor negligenciável e em geral, podem ser reciclados. Dentre suas principais vantagens, destaca-se a possibilidade de modulação de suas propriedades através de pequenas modificações em sua estrutura, sendo possível ajustá-las de acordo com a função esperada nas reações em que serão empregados.

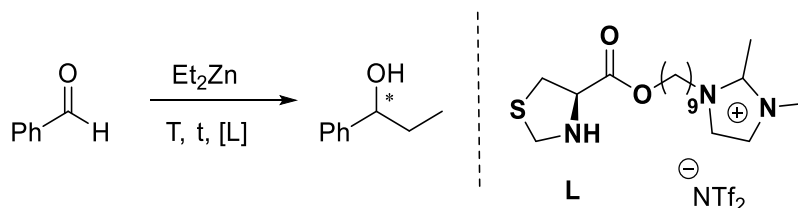
Neste contexto, podemos citar uma classe de ligantes bastante estudada em reações de adição assimétrica de compostos dialquilzinco a grupamentos carbonílicos, que são os compostos  $\beta$ -aminoálcoois e seus análogos contendo selênio e enxofre. Nessa linha incluem-se compostos derivados da tiazolidina, um anel de cinco membros derivado do aminoácido natural L-cisteína. Diversos

trabalhos reportam a síntese de derivados tiazolidínicos quirais e sua eficiência em catalisar assimetricamente esse tipo de reação.<sup>6</sup>

Nesse contexto, este trabalho objetiva sintetizar um novo LIQ contendo o anel tiazolidínico e verificar seu potencial catalítico e de indução assimétrica em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

## 2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral sintetizar um novo líquido iônico quiral (L) derivado do aminoácido L-cisteína e estudar a eficiência deste ligante em reações de adição de dietilzinco a aldeídos (Esquema 1).



Esquema 1. Reação modelo de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído estudada neste trabalho.

Dessa forma, pretendemos investigar tanto o potencial catalítico quanto de indução de assimetria do ligante nestas reações, assim como determinar as condições reacionais ótimas a fim de obter álcoois secundários quirais enantiomericamente enriquecidos.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 QUIRALIDADE

A quiralidade é um fenômeno de extrema importância na química orgânica e biológica, isso porque grande parte das moléculas nos organismos vivos são quirais, fazendo com que haja a necessidade de estudar e sintetizar medicamentos na sua forma enantiomericamente pura. Desta forma, a quiralidade das moléculas é responsável por muitas das interações específicas entre as enzimas e seus substratos, como também pela diferenciação do mecanismo de ação de diversas moléculas.<sup>7</sup>

A quiralidade é uma propriedade atribuída a objetos que possuem imagem especular não sobreponível e surge basicamente como consequência da geometria tetraédrica dos átomos de carbono com hibridização  $sp^3$ . No entanto, existem outras classes de compostos quirais contendo diferentes átomos como centro assimétrico, tais como N, S ou P.<sup>8</sup> Como explica Mc Murry, cada estrutura destes compostos não sobreponíveis, ou seja, que não possuem plano de simetria, são tipos de isômeros chamados enantiômeros (do grego *enantio*, oposto).<sup>7</sup> Os enantiômeros, descobertos pelo francês Louis Pasteur em 1848, diferem apenas quanto ao sentido de rotação do plano da luz polarizada, podendo apresentar distintas propriedades frente aos sítios receptores biológicos no corpo humano, tais como diferentes respostas olfativas e graus de toxicidade diversos.

O mais famoso caso é o da Talidomida, medicamento utilizado por mulheres grávidas no início dos anos 60, da qual somente o enantiômero R da molécula possui propriedades terapêuticas, enquanto o S apresenta efeitos teratogênicos, causando má formação dos fetos.<sup>9</sup> Ainda assim, em meados dos anos 90, aproximadamente 90% dos medicamentos continuavam sendo comercializados na forma racêmica, o que remete à grande dificuldade de sintetizar compostos enantiomericamente puros.<sup>10</sup> A Figura 1 apresenta alguns exemplos de enantiômeros de compostos farmacêuticos que anteriormente eram vendidos como misturas racêmicas.<sup>11</sup>

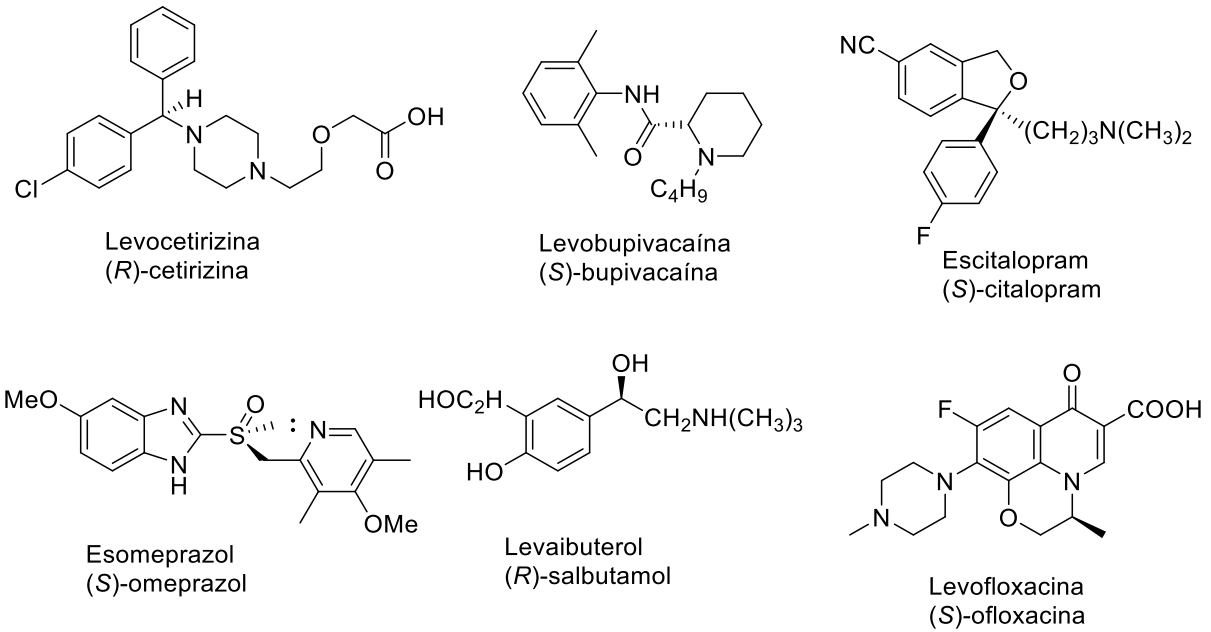


Figura 1. Enantiômeros ativos de fármacos que já foram comercializados na sua forma racêmica.<sup>11</sup>

Dentre muitos exemplos em que os isômeros apresentam diferentes potenciais de ação biológica, está a penicilamina (Figura 2), um fármaco amplamente utilizado na medicina. Enquanto seu estereoisômero *S* exibe propriedade anti-arrtrítica, o estereoisômero *R* é extremamente tóxico.<sup>12</sup>

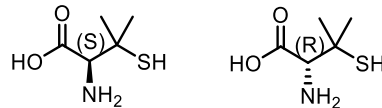


Figura 2. Formas enantioméricas da penicilamina.<sup>12</sup>

Outra molécula de grande importância biológica é o ibuprofeno (Figura 3), do qual o isômero *S* é ativo no organismo, apresentando propriedades anti-inflamatórias, e o isômero *R* não possui atividade farmacológica.<sup>13</sup>

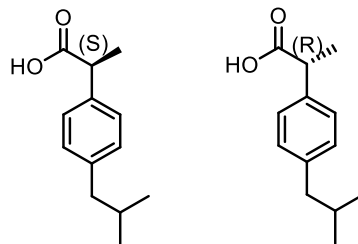


Figura 3. Formas enantioméricas do fármaco ibuprofeno.<sup>13</sup>

Em 1992, a agência americana “*US Food and Drug Administration*” publicou um manual sobre a utilização de misturas racêmicas, exigindo a síntese de somente um enantiômero de moléculas alvo e a caracterização prévia dos mesmos quanto às suas ações biológicas.<sup>14</sup> Com essa regulamentação implementada e os avanços feitos pelo campo da síntese assimétrica na época, no ano de 2000 foram vendidos, ao redor de todo o mundo, 123 milhões de dólares em medicamentos enantiomericamente enriquecidos, incluindo as áreas farmacêutica, agroquímica e de flavorizantes.<sup>15</sup> Dada a importância dos enantiômeros de centenas de moléculas, é altamente desejável sintetizar moléculas na sua forma enantiomericamente pura e, então, estudar suas propriedades físicas e biológicas.

Segundo Noyori, a resolução de racematos de compostos de ocorrência natural (como aminoácidos, carboidratos, terpenos ou alcaloides) foi, durante muito tempo, um método clássico de obtenção de enantiômeros puros.<sup>10</sup> Contudo, o uso de metodologias que utilizam enzimas, células de cultura ou outros microorganismos é limitado pela alta especificidade destes biocatalisadores à certos substratos, além de resultar em rendimentos limitados. Assim, no início da década de 70, a síntese assimétrica, como alternativa à resolução de racematos, ganhou destaque como método de acesso a tais compostos.<sup>16</sup>

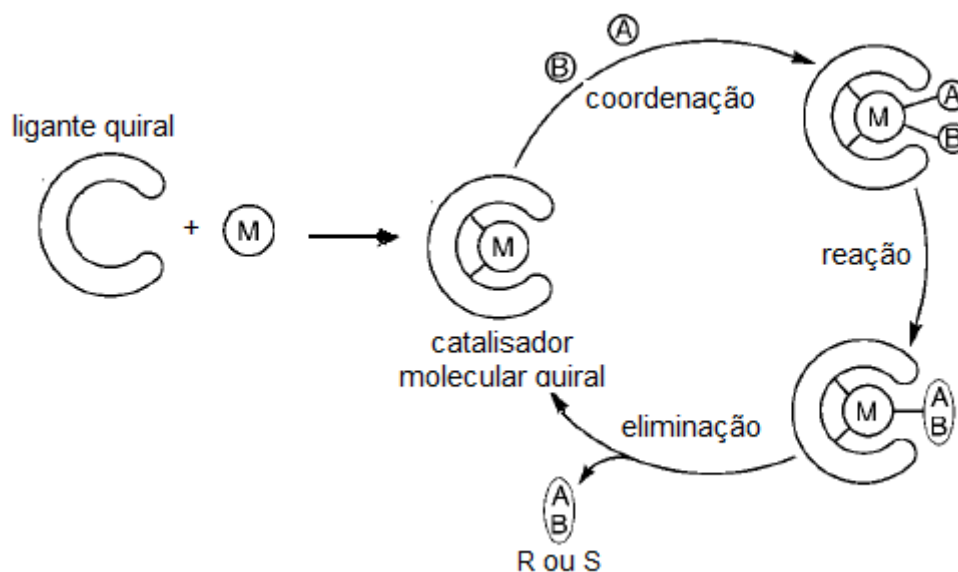
A síntese assimétrica leva à formação exclusiva ou preferencial de um dos estereoisômeros da molécula-alvo. Para que seja considerada totalmente eficiente, ela também deve apresentar alta velocidade de reação, economia atômica, baixo custo, simplicidade operacional e ter baixo consumo de energia.<sup>17</sup>

A síntese assimétrica pode se dar através de quatro linhas principais: através do uso de substratos quirais, onde a quiralidade é transferida do próprio substrato para o produto; pela utilização de auxiliares quirais enantiomericamente enriquecidos, os quais são previamente ligados ao substrato aquiral, transferem quiralidade para o produto durante a reação e, posteriormente, são removidos; pelo emprego de reagentes quirais, que reagem seletivamente com uma das faces de substratos pró-quirais; e por último, pelo uso de catalisadores quirais, formados por um reagente aquiral e um ligante quiral.<sup>16</sup>

Por possibilitar a criação de novos centros assimétricos durante as etapas de síntese com a formação de substâncias enantiomericamente puras (SEP) ou enriquecidas, a catálise assimétrica – que utiliza catalisadores quirais – tornou-se uma das mais importantes áreas da síntese orgânica, assim como umas das formas



mais eficientes para obtenção de SEP.<sup>18</sup> Noyori demonstra o princípio da catálise assimétrica através do Esquema 2, onde um substrato pró-quiral **A** e o reagente aquiral **B** podem ser combinados através de uma pequena quantidade de um catalisador metálico quiral, produzindo estereosseletivamente **AB** em grandes quantidades.<sup>10</sup>



Esquema 2. Princípio geral da catálise assimétrica com catalisador organometálico quiral.<sup>10</sup>

O autor ainda destaca o fato de que a máxima eficiência pode ser obtida por uma combinação de uma estrutura molecular adequada em condições reacionais adequadas. Nesse sentido, é inegável a importância da síntese de ligantes quirais que induzam a obtenção de produtos enantiomericamente enriquecidos e que sejam menos agressivas ao meio ambiente. O próximo tópico versará sobre a reação de alquilação assimétrica de compostos carbonílicos, um interessante caminho para formação de novas ligações C-C, que podem levar à formação de compostos enantiomericamente enriquecidos quando na presença de um ligante quiral.

### 3.2 ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS COM REAGENTES DIALQUILZINCO

Uma das funções mais importantes dos químicos orgânicos é o desenho e síntese de novas moléculas. Este papel está diretamente ligado à formação de

ligações C-C, sendo que um dos caminhos mais interessantes para tal é a utilização de compostos organometálicos.

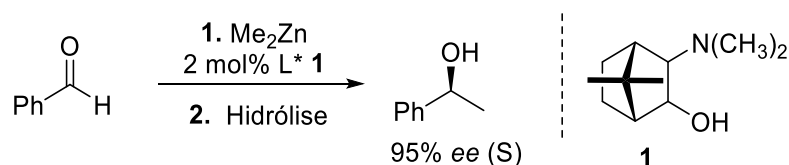
Os reagentes organometálicos contêm no mínimo uma ligação carbono-metal. A polarização da ligação C-metal é bastante elevada devido à diferença de eletronegatividade entre os dois átomos envolvidos. Como o carbono é mais eletronegativo (2,5) que os metais, como lítio (1,0), magnésio (1,3), sódio (0,9) e zinco (1,5), a ligação é polarizada em direção ao carbono, fazendo deste um ótimo nucleófilo.<sup>19</sup>

Tão rápida como a reação entre um reagente organometálico e um bom eletrófilo é também a reação com água ou qualquer molécula que possa ser desprotonada por esses compostos. Os organometálicos podem agir como bases e reagem rápida e exotermicamente na presença de água. Assim, qualquer indício de umidade no meio reacional pode protoná-los facilmente e então, extinguir o nucleófilo do meio. Por esse motivo, as reações envolvendo estes reagentes devem ser realizadas em atmosfera inerte e com solventes secos.<sup>19</sup>

Reagentes organometálicos com maiores diferenças de eletronegatividade entre os átomos, como alquilítio ou alquilmagnésio, reagem muito rapidamente com compostos carbonílicos, nos quais a densidade de elétrons é deslocalizada para o átomo de oxigênio, fazendo do carbono carbonílico um ótimo centro eletrofílico. Geralmente, essas reações são difíceis de serem controladas devido à rapidez com que ocorrem, tornando difícil o controle estereosseletivo, quando compostos carbonílicos pró-quirais são empregados. Dessa forma, dependendo do eletrófilo em questão, pode ser mais vantajosa a utilização de reagentes organozinco, que reagem lentamente com diversos eletrófilos devido ao menor caráter iônico da ligação C-Zn e, ainda, toleram a presença de diversos grupos funcionais.<sup>20</sup>

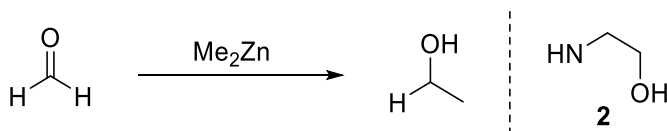
A menor reatividade dos compostos organozinco torna necessário o uso de um ligante para que a reação de adição a eletrófilos ocorra. Em reações enantiosseletivas de adição de reagentes diorganozinco a compostos eletrofílicos, a geometria do  $R_2Zn$  se altera de linear para uma estrutura quase tetraédrica na presença de um ligante quiral bidentado. O que ocorre, de fato, é a complexação do ligante ao dialquilzinco, que então tem o comprimento de suas ligações aumentado, levando a menores energias de ligação, o que, conseqüentemente, torna maior a nucleoficidade dos grupos alquílicos ligados ao metal.<sup>21</sup> Assim, tais grupos se adicionam ao átomo de carbono carbonílico de caráter eletrofílico.

Na literatura, encontram-se com facilidade exemplos de reações de catálise assimétrica entre compostos diorganozinco e compostos carbonílicos, como por exemplo, aldeídos e cetonas, utilizando-se diferentes tipos de ligantes quirais para a indução de assimetria.<sup>22</sup> A primeira reação de adição catalítica enantioselectiva de um organozinco a um aldeído aromático com alta enantioselectividade foi descrita por Noyori e colaboradores, em 1986.<sup>23</sup> Os autores utilizaram (2*S*)-3-*exo*-dimetil-amino-isoborneol (DAIB) **1** como ligante quiral em concentração de apenas 2 mol% na reação entre benzaldeído e dimetilzinco, e obtiveram o álcool secundário quiral com 97% de rendimento e 95% de ee (Esquema 3).



Esquema 3. Reação de adição enantioselectiva de dimetilzinco ao benzaldeído catalisada por DAIB **1**.<sup>23</sup>

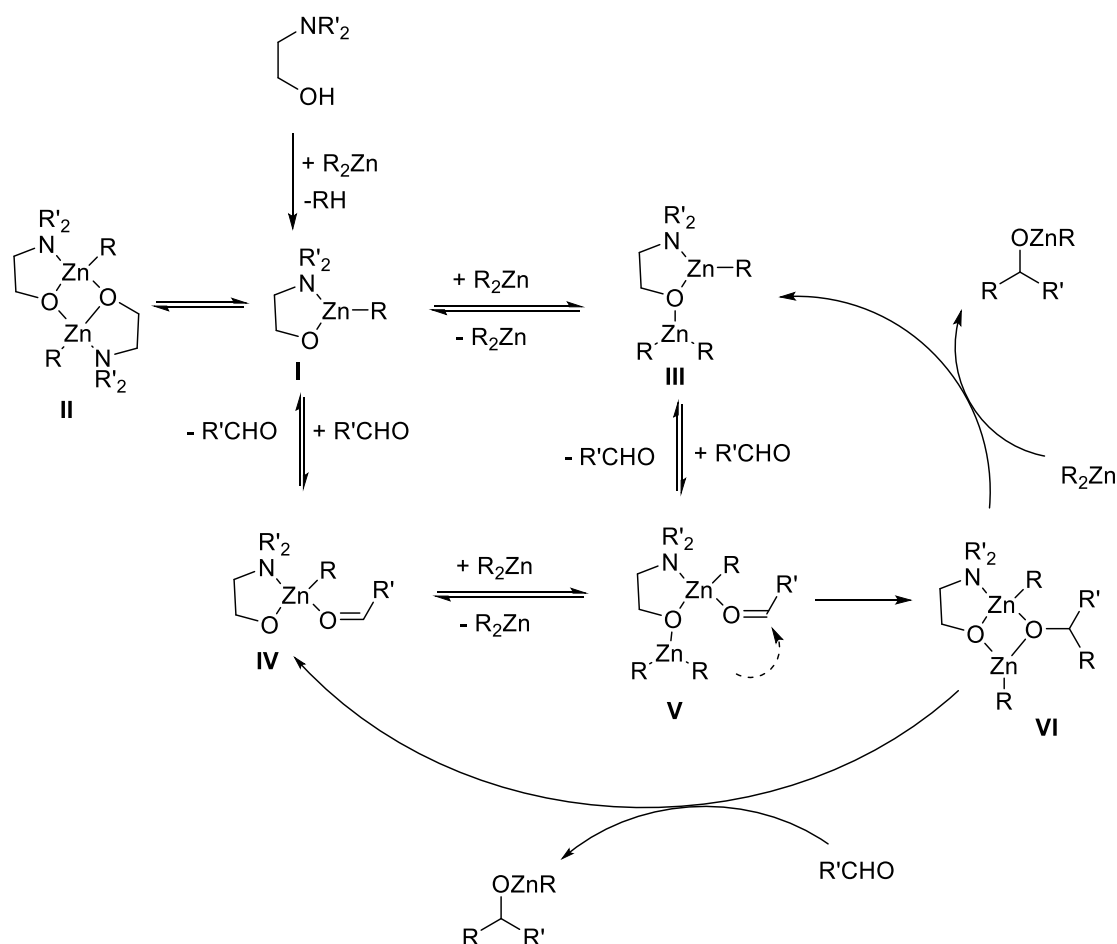
Mais tarde, Noyori e colaboradores estudaram detalhadamente o mecanismo dessas reações através de cálculos detalhados, a fim de elucidar a estrutura e estabilidade dos intermediários de reação, e propuseram um ciclo catalítico fundamentado em estudos teóricos e experimentais, o qual é ainda aceito até os dias atuais.<sup>24</sup> A reação modelo empregada foi a adição de dimetilzinco a formaldeído promovida pelo ligante 2-aminoetanol **2** conforme Esquema 4.



Esquema 4. Reação modelo utilizada no estudo do mecanismo da reação de adição de um reagente diorganozinco promovida por um ligante aminóálcool.<sup>24</sup>

Inicialmente, a hidroxila do ligante é desprotonada pelo dietilzinco, levando à formação do complexo **I** (Esquema 5). Este complexo está em equilíbrio com o dímero **II**. A partir de **I**, dois caminhos são possíveis devido ao caráter ácido de Lewis (no zinco) e básico (no oxigênio) deste complexo. Uma possibilidade é que, primeiramente, **I** reaja com uma segunda molécula de dialquilzinco através de um

par de elétrons não-ligante do oxigênio, levando ao composto **III**. Este par de elétrons transfere carga para o átomo de zinco, tornando os grupamentos alquílicos, nucleofílicos. Então, a carbonila se aproxima do átomo de zinco, formando **V** e, assim, ocorre o ataque nucleofílico de um grupamento alquila ao carbono carbonílico, que leva a **VI**. O intermediário **V** também pode ser obtido pelo caminho **I**  $\rightarrow$  **IV**  $\rightarrow$  **V**. Inicialmente, ocorre a estabilização do complexo **I** pela aproximação do aldeído. O átomo de zinco atua como ácido de Lewis e se coordena ao átomo de oxigênio da carbonila, aumentando a eletrofilicidade do carbono e gerando **IV**. Só então outra molécula de dialquilzinco se liga ao oxigênio do ligante, levando ao complexo **V**. A formação de **V** é seguida pela transferência de um grupo alquila intramolecular para formar **VI**, que colapsa formando óxido de alquilzinco e os intermediários **III** ou **IV**.



Esquema 5. Mecanismo proposto por Noyori para reações de adição de reagentes dialquilzinco a aldeídos na presença de um ligante aminoálcool bidentado.<sup>24</sup>

A etapa lenta e determinante da estereoquímica da reação é a transformação de **V** → **VI**. Estudos teóricos demonstraram que o modelo que explica a estereosseletividade consiste em um estado de transição tricíclico do tipo 5/4/4, sendo que as configurações *anti* (*Si* ou *Re*) são mais estáveis do que as configurações *syn* (Figura 4), as quais apresentam maior repulsão espacial entre ligante-aldeído e ligante-metila que será transferida.

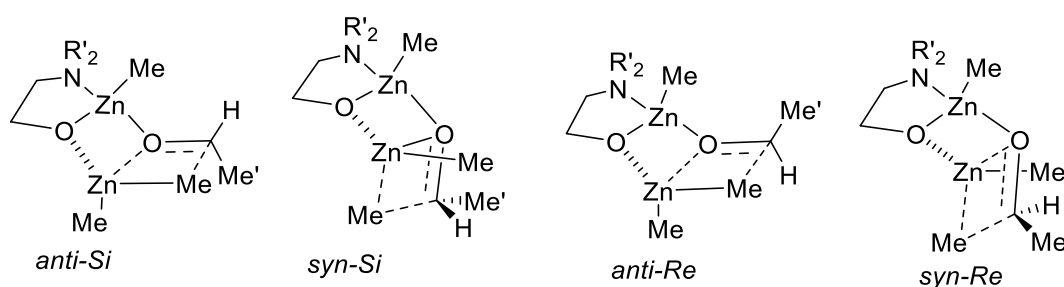


Figura 4. Estados de transição cíclico *syn* e *anti* do tipo 5/4/4.<sup>24</sup>

Generalizando o modelo descrito pelos autores, nota-se que a enantiosseletividade da reação dependerá das energias relativas dos estados de transição possíveis, que por sua vez, serão determinadas pelas propriedades eletrônicas e pelo impedimento espacial do ligante utilizado.

Em geral, os estudos mecanísticos para alquilação de aldeídos se baseiam em β-aminoálcoois, já que esta é a classe de ligantes que mais promove o sucesso deste tipo de reação. No entanto, até o presente momento, não se pode fazer previsões sobre a estrutura de um determinado ligante de sucesso.<sup>25</sup> Dessa forma, a síntese de novos ligantes quirais mais eficientes permanece sendo um desafio aos químicos orgânicos sintéticos.

### 3.3 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos (LI) são sais que possuem temperatura de fusão inferior a 100°C, frequentemente líquidos a temperatura ambiente. Em geral, são termicamente estáveis, sendo possível e bastante comum encontrar exemplos de LI que se mantêm estáveis até 200°C. Devido à forte interação iônica entre o cátion e ânion das estruturas, estes compostos possuem pressão de vapor muito baixa e, conseqüentemente, pontos de ebulição altos.<sup>26</sup>

A primeira vez em que LI foram reportados na literatura foi em 1914, sintetizados por Headley e Ni.<sup>26a</sup> Desde então, devido a suas interessantes propriedades, a busca por tais compostos vem aumentando significativamente e suas possíveis aplicações amplamente estudadas. Entre suas atraentes características, está a possibilidade de modulação de suas propriedades, que são determinadas pela natureza do cátion e do ânion que o compõem.<sup>26a, 27</sup> Sendo assim, pequenas alterações na estrutura de seus íons podem alterar sua solubilidade, ponto de fusão ou atividade catalítica.<sup>26a, 27, 28</sup>

Em função disso, a maioria dos LIs pode atuar satisfatoriamente como solvente em reações, substituindo solventes orgânicos e trazendo muitas vantagens. Devido à sua flexibilidade, um ajuste fino de suas características pode ser feito em busca do solvente ideal para uma reação em específico, melhorando drasticamente o desempenho da mesma. Ainda, é possível obter LIs seletivamente solúveis em solventes orgânicos, facilitando o processo de reciclagem e reutilização dos mesmos.<sup>26, 27</sup>

Chan, Law e Wong reportaram o uso do líquido iônico tetrafluoroborato de N-butilpirídínio, [BPy][BF<sub>4</sub>] **3** como solvente na reação de adição de dietilzinco a diversos aldeídos.<sup>28</sup> Os rendimentos variaram de moderados a excelentes (34 – 96%), dependendo do substrato empregado. A recuperação e reutilização do solvente LI foi conduzida em 4 ciclos sucessivos utilizando benzaldeído como substrato, e o rendimento se manteve elevado nos quatro ciclos reacionais (Tabela 1).

Tabela 1. Rendimentos obtidos após a recuperação e reutilização do solvente LI [BPy][BF<sub>4</sub>] na reação de adição de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldeído.<sup>28</sup>

Ciclo	Rendimento (%)
<b>1</b>	92
<b>2</b>	89
<b>3</b>	88
<b>4</b>	85

É interessante observar que a utilização de um LI como solvente promoveu a formação do álcool sem a utilização de um ligante, como geralmente é necessário em adições de dietilzinco a aldeídos em solventes orgânicos.

Em 1975, Seebach e Oei introduziram líquidos iônicos quirais (LIQ) como solventes em reações assimétricas.<sup>29</sup> Atualmente, muitos grupos têm estudado a influência de solventes quirais na indução de assimetria. No entanto, os trabalhos, até então, mostraram que os ee obtidos são baixos e esse permanece sendo um campo em expansão.<sup>26a</sup> Por outro lado, outra área da síntese orgânica que está em constante desenvolvimento é a síntese de ligantes quirais para uso em catálise metálica assimétrica homogênea. Contudo, a dificuldade de reciclagem e reutilização dos catalisadores em sistemas homogêneos, muitas vezes, leva pesquisadores a buscarem soluções na catálise heterogênea, através de suportes inorgânicos, por exemplo.<sup>28</sup> Dessa forma, novamente se torna vantajosa a utilização de líquidos iônicos, que podem ser removidos do sistema pelo emprego de solventes menos polares, sendo que é possível a utilização tanto de sistemas homogêneos quanto heterogêneos.

### **3.3.1 Aplicação de Líquidos Iônicos Quirais na Reação de Adição Enantiosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos**

Dentre as classes de reações catalisadas por LIQ, a adição de organometálicos a compostos carbonilados merece destaque por ser um dos métodos mais utilizados para a síntese de alcoóis secundários quirais.<sup>30</sup> Estes álcoois opticamente ativos são, frequentemente, intermediários na preparação de compostos biologicamente ativos e componentes de produtos naturais.<sup>21</sup> Dentre os reagentes organometálicos, os compostos dialquilzinco são os mais comumente empregados. Neste tipo de reação, a presença de um ligante coordenante é determinante na obtenção de boas conversões e seletividades.<sup>31</sup>

Os líquidos iônicos quirais (LIQ) utilizados em reações assimétricas são, na sua grande maioria, formados por cátions imidazólio *N,N*-dissubstituídos, onde, em geral, um dos substituintes é um grupamento alquila, enquanto o outro contém a porção quiral. Os cátions amônio, fosfônio, piridínio e pirrolidínio também são empregados (Figura 5), porém, menos frequentemente. Os ânions mais comuns são  $AlX_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $CF_3SO_3^-$ , N-triflato, O-triflato e haletos.<sup>26a, 27, 28</sup>

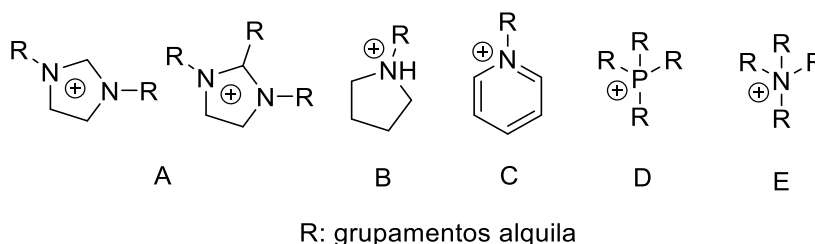


Figura 5. Cátions de LIQ empregados em reações assimétricas. A) imidazólio, B) pirrolidínio, C) piridínio, D) fosfônio e E) amônio.<sup>26a, 27, 28</sup>

Conforme Headley e Ni, os LIQ podem conter um centro assimétrico na porção catiônica ou na aniônica.<sup>26a</sup> Os LIQ que possuem cátions quirais são os mais comuns e, geralmente, contêm grupamentos aminas, álcoois ou aminoácidos em sua estrutura, devido à grande disponibilidade destes compostos na natureza.<sup>26a</sup> Dentre eles, os aminoácidos têm se mostrado mais relevantes para a síntese de LIQ. Em 2003, Bao e colaboradores reportaram, pela primeira vez, a síntese de um líquido iônico contendo uma porção catiônica quiral formada por um íon imidazólio e um aminoácido (Figura 6). Os autores sintetizaram os LIQ em quatro etapas, partindo de três diferentes aminoácidos: L-alanina, L-leucina ou L-valina.<sup>30</sup>

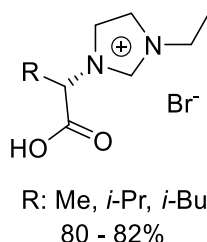
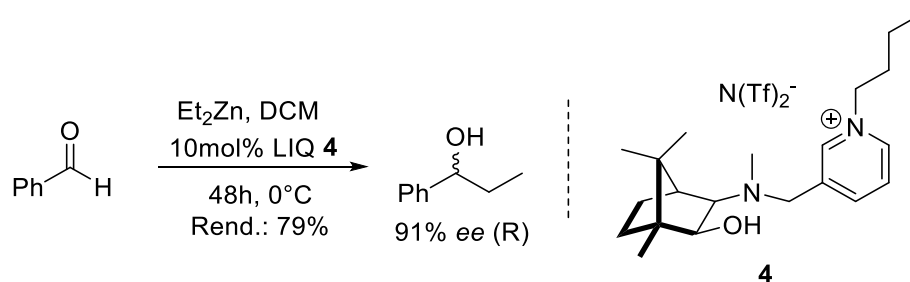


Figura 6. Primeiros LIQ sintetizados, contendo um íon imidazólio e um aminoácido, derivados de L-alanina, L-leucina e L-valina.<sup>30</sup>

Segundo Ager e colaboradores, ambos aminoálcoois cíclicos e acíclicos têm apresentado potencial como auxiliares e ligantes em síntese assimétrica.<sup>32</sup> Bica e colaboradores sintetizaram e investigaram o potencial de indução assimétrica do LIQ **4** na reação de alquilação de benzaldeído usando o reagente dietilzinco.<sup>33</sup> O emprego de 10 mol% do LIQ derivado da cânfora levou a 91% de ee quando procedeu-se a reação em diclorometano (Esquema 6).





Esquema 6. Adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeído catalisada pelo LIQ **4**.<sup>34</sup>

Alternativamente, os autores utilizaram *N*-triflato de 1-butil-2,3-dimetilimidazólio **5** como co-solvente (Figura 7). O ligante foi solúvel neste LI e um sistema bifásico foi obtido quando a solução de dietilzinco em hexano foi adicionada ao frasco reacional. Ao finalizar a reação com solução aquosa de ácido clorídrico, os autores observaram a formação de um sistema trifásico, sendo que o produto se manteve na fase orgânica superior, enquanto o ligante permaneceu na solvente LI. Quando comparado a solventes convencionais, o uso do LI como co-solvente levou a melhores rendimentos e ee comparáveis, porém inferiores. Entretanto, o produto precipitou facilmente da fase orgânica na sua forma pura, enquanto que, na ausência do co-solvente, foi necessária purificação por coluna cromatográfica.

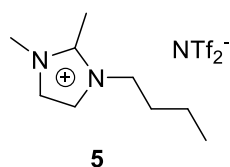
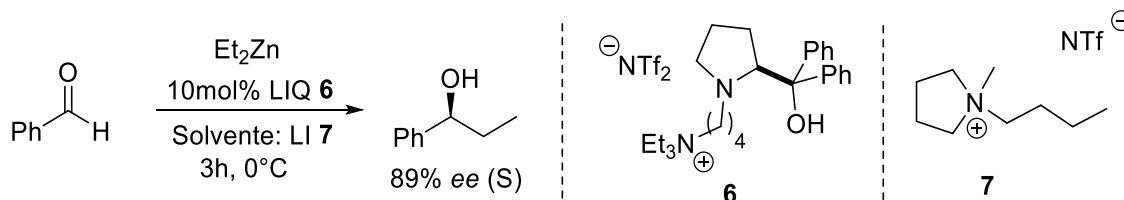


Figura 7. LIQ *N*-triflato de 1-butil-2,3-dimetilimidazólio, utilizado como co-solvente na reação de adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeído, catalisada por **5**.<sup>34</sup>

Lombardo e colaboradores utilizaram o composto iônico **6**, derivado do difenilprolinol, como ligante na reação de adição de dietilzinco a benzaldeído, empregando o LI  $[\text{BMPy}][\text{N}(\text{Tf})_2]$ , triflato de 1-butil-1metilpirrolidínio **7**, como solvente.<sup>34</sup> Nas melhores condições, os autores obtiveram um ee de 89% quando o contraíon foi o  $\text{N}(\text{Tf})_2^-$ , e 87% quando foi o  $\text{OTf}^-$ , na presença de 10mol% do ligante (Esquema 7). Ao testar diversos LIs como solventes, os autores mostraram que o ambiente eletrostático associado aos LIs influenciou diretamente no ee obtido, sendo que o mesmo diminuiu para 23% quando *n*-hexano foi utilizado como solvente. O efeito do contraíon na seletividade também foi significativo, reduzindo pela metade o

ee quando o  $N(\text{Tf})_2^-$  foi substituído por  $\text{BF}_4^-$ . Os autores ainda reportaram a reciclagem e reutilização do ligante iônico por 10 ciclos sem alterar os rendimentos e ee.



Esquema 7. Adição de dietilzinco a benzaldeído catalisada pelo LIQ **6** utilizando o LIQ **7** como solvente da reação.<sup>35</sup>

### 3.4 LIGANTES TIAZOLIDÍNICOS

O ácido tiazolidínico é um derivado ciclizado do aminoácido L-cisteína que possui em sua estrutura a tiazolidina, um anel heterogêneo de cinco membros contendo nitrogênio e enxofre (Figura 8). Muitos ligantes baseados no anel tiazolidínico foram sintetizados e apresentaram bom potencial de indução assimétrica em reações de adição enantiosseletiva de diorganozinco a aldeídos.<sup>6</sup>

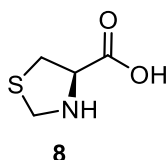


Figura 8. Estrutura do ácido tiazolidínico.

Dentre eles, Guan e colaboradores relataram a síntese dos ligantes mostrados na Figura 9, que possuem em sua estrutura um grupamento éster.<sup>6b</sup> Os autores avaliaram a capacidade de indução assimétrica destes compostos na adição de dietilzinco a benzaldeído. Os rendimentos obtidos foram de 65-99% e os ee de 79-90%, com a utilização de 8 mol% dos respectivos ligantes.

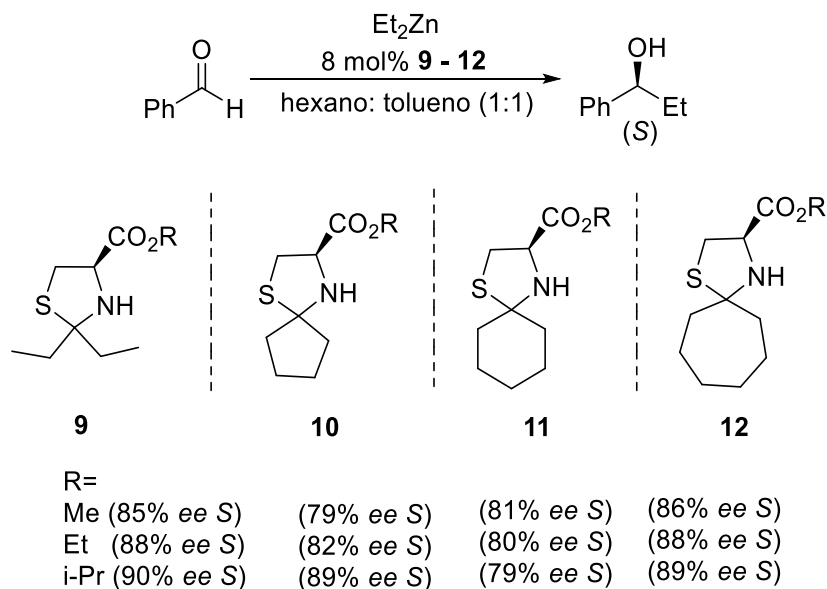


Figura 9. Ligantes derivados da tiazolidina sintetizados por Guan e colaboradores.<sup>6b</sup>

Os autores observaram que o tamanho do grupamento R pode influenciar na enantiosseletividade dos produtos e sugeriram que pode haver uma coordenação entre a carbonila do grupamento éster e o reagente diorganozinco no estado de transição, competindo com a coordenação do átomo de enxofre ao átomo de zinco.

Jin e Kin também sintetizaram ligantes derivados da tiazolidina e testaram os compostos na reação assimétrica de dietilzinco a diversos aldeídos (Figura 10).<sup>6c</sup>

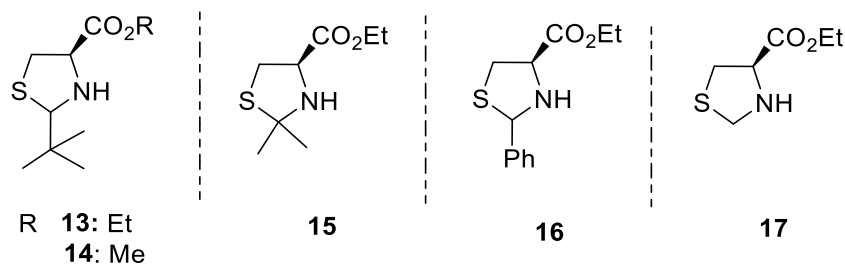
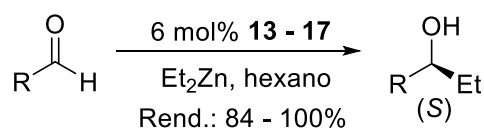


Figura 10. Ligantes sintetizados por Jin e Kin, empregados na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.<sup>6c</sup>

Os excessos enantioméricos alcançados foram de bons a excelentes (Tabela 2). Os autores relataram que o volume espacial do substituinte no carbono C2 é o fator que exerce maior influência nos ee obtidos.

Tabela 2. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos empregando-se os ligantes sintetizados por Jin e Kin, que estão apresentados na Figura 9.<sup>6c</sup>



R*	Ligante	ee (%)	R	Ligante	ee (%)
Ph	<b>13</b>	90	Ph	<b>15</b>	90
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	95	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15</b>	90
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	94	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15</b>	82
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	90	Ph	<b>16</b>	80
<i>Ciclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>13</b>	92	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	87
2-naftil	<b>13</b>	90	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	76
Ph	<b>14</b>	86	Ph	<b>17</b>	67
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14</b>	92	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>17</b>	72

\*Grupo substituinte do carbono C2 do anel tiazolidínico.

Adicionalmente, Liu e colaboradores estudaram o potencial de indução assimétrica de alguns ligantes derivados da tiazolidina, contendo um grupamento álcool em sua estrutura (Figura 11).<sup>6a</sup> Os diferentes ligantes, quando empregados na concentração de 10 mol%, levaram a moderados e bons excessos enantioméricos (60-80%) na adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos.

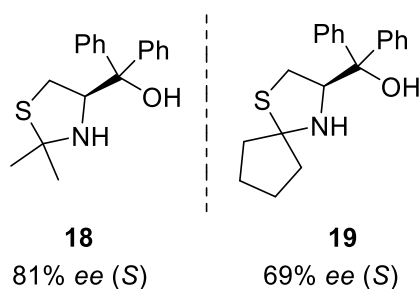


Figura 11. Ligantes aminoálcoois derivados da L-cisteína estudados por Liu e colaboradores, em reações assimétricas de adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos.<sup>6a</sup>

Visto que ligantes derivados da tiazolidina já apresentaram potencial catalítico e de indução assimétrica em diversas reações, é de interesse da comunidade acadêmica a busca por novos ligantes desta classe, que além de fornecer melhores

resultados, possam contribuir para o esclarecimento de detalhes mecânicos ainda não completamente elucidados.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos realizados neste trabalho se basearam na síntese do ligante de interesse e, posteriormente, em sua aplicação como ligante e indutor de assimetria em reações de adição de dietilzinco a benzaldeído.

### 4.1 SÍNTESE DO POTENCIAL LIGANTE QUIRAL

Com base na revisão de literatura realizada, optamos pela síntese de um ligante assimétrico composto por um cátion imidazólio e um ânion bis(trifluormetanosulfonil)imidato,  $[N(Tf)_2]$ . O cátion é conectado à porção quiral, tiazolidina, através de uma cadeia carbônica e um grupamento éster. A estrutura do ligante assimétrico é apresentada na Figura 12.

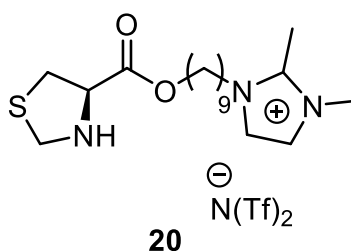
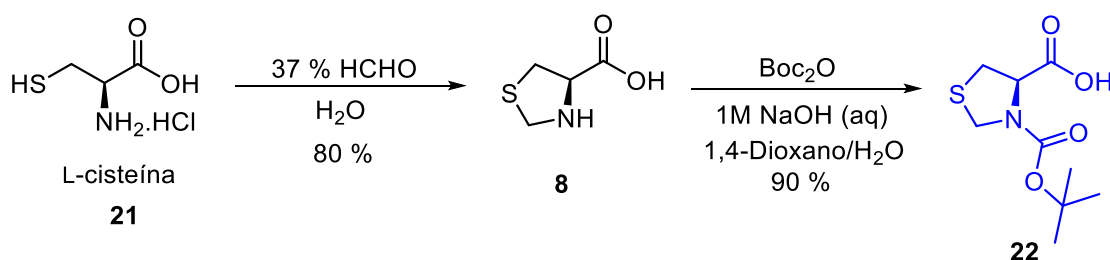


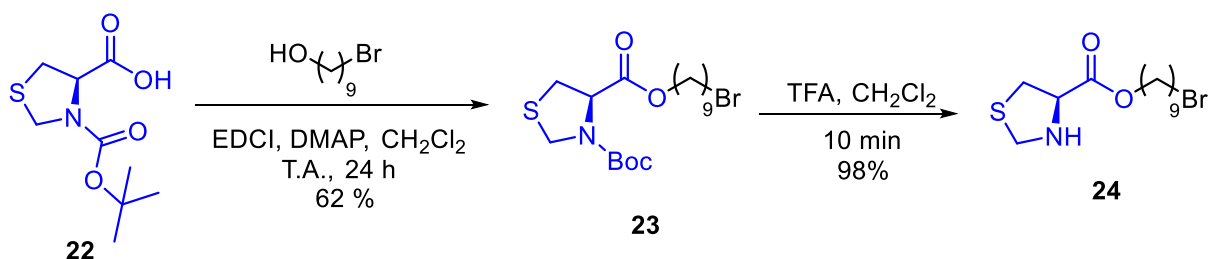
Figura 12. Estrutura molecular do LIQ sintetizado neste trabalho.

Para a síntese do mesmo, o aminoácido L-cisteína **21** foi ciclizado com formaldeído, levando a formação do ácido tiazolidínico **8** com 80% de rendimento.<sup>35</sup> O grupamento amina foi, então, protegido com dicarbonato de di-*tert*-butila ( $Boc_2O$ ), um grupo protetor de fácil inserção e remoção, fornecendo o ácido tiazolidínico protegido **22** com 90% de rendimento. A reação foi realizada em 1,4-dioxano na presença de base. (Esquema 8).<sup>36</sup>



Esquema 8. Síntese da porção quiral do ligante **25**.

Feito isso, pode-se esterificar **22** com 9-bromononanol, utilizando o agente de acoplamento EDCI, DMAP como catalisador e diclorometano como solvente, fornecendo a estrutura **23**, obtido com 62% de rendimento. Na sequência, foi feita a desproteção do grupamento amina com ácido trifluoroacético em diclorometano e tempo reacional de 10 minutos (Esquema 9).



Esquema 9. Esterificação e desproteção do ácido tiazolidínico.

Através de análises de RMN  $^1\text{H}$  é possível comprovar a formação do composto **23**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do reagente 9-bromononanol, o tripleto correspondente ao  $\text{CH}_2$  vizinho à hidroxila aparece centrado em 3,58 ppm. Já no espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **23**, tem-se a presença do multipletto em 4,24 a 4,05 ppm, que corresponde ao  $\text{CH}_2$  (4), vizinho à função éster (Figura 13). Além de ser deslocado para a região mais desblindada do espectro devido a presença do éster, este sinal aparece desdobrado em função da existência de um centro estereogênico na molécula. Na região entre 1,35 e 1,75 tem-se os sinais correspondentes aos H da cadeia alquílica entre o grupamento éster e o átomo de bromo e, ainda, ao grupamento Boc; e entre 4,33 e 4,80 ppm aparecem os sinais referentes ao H ligado ao carbono quiral (1) do anel imidazólio e ao H ligado ao carbono (3).

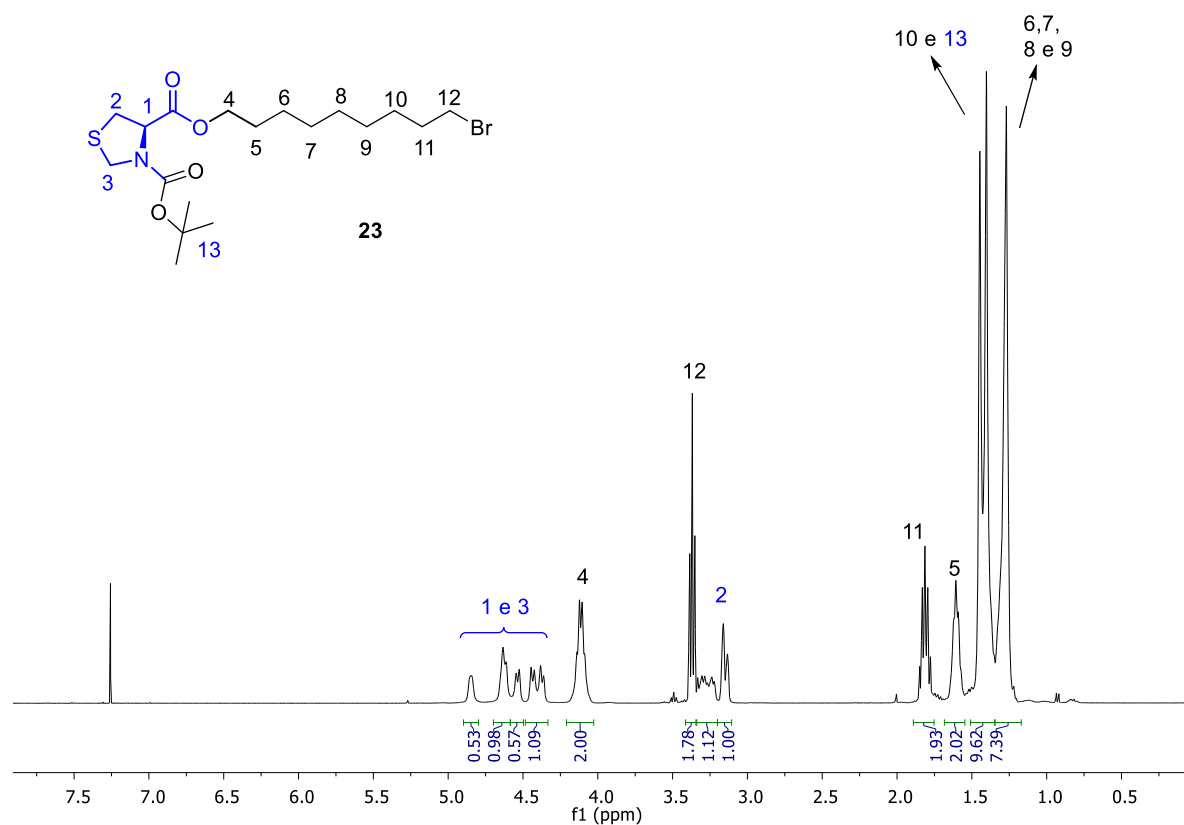


Figura 13. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **23**.

A desproteção do grupo amina (intermediário **24**) pode ser verificada devido ao desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios das metilas do grupo protetor Boc, na região de 1,34 a 1,54 ppm (Figura 14).



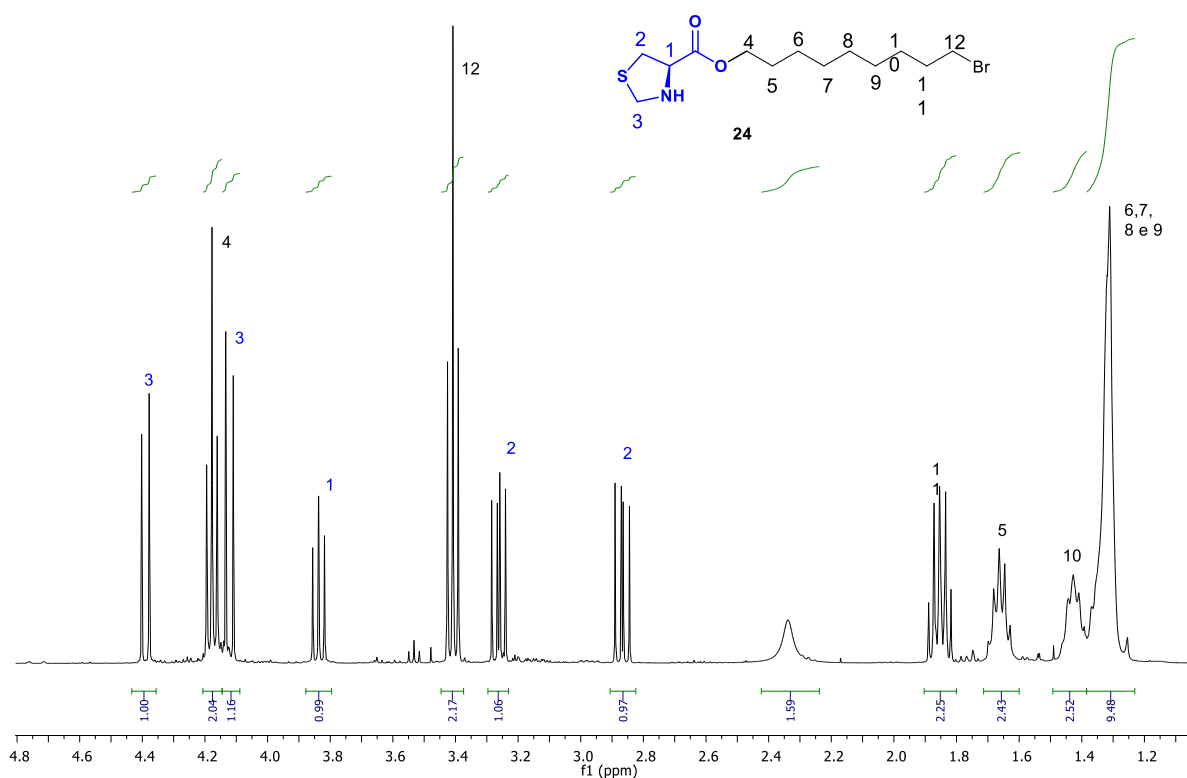
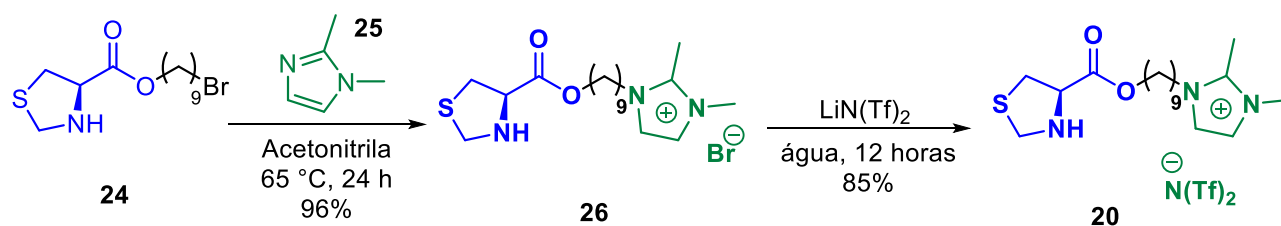


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **24**.

A fim de inserir a porção catiônica, o composto **24** foi reagido com 1,2-dimetilimidazol **25**, em acetonitrila, a  $65^\circ\text{C}$ , e o líquido iônico **26** foi formado. Finalmente, foi realizada a troca do íon brometo pelo íon bis(trifluorometanosulfonil)imidato,  $[\text{N}(\text{Tf})_2]$  (Esquema 10).



Esquema 10. Inserção da porção catiônica e troca do ânion.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** (Figura 15), nota-se o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo catiônico 1,2-dimetilimidazólio que, de fato, foi inserido no produto, e os sinais referentes ao ciclo 1,2-dimetilimidazol não reagido, já que foi utilizado excesso deste reagente.

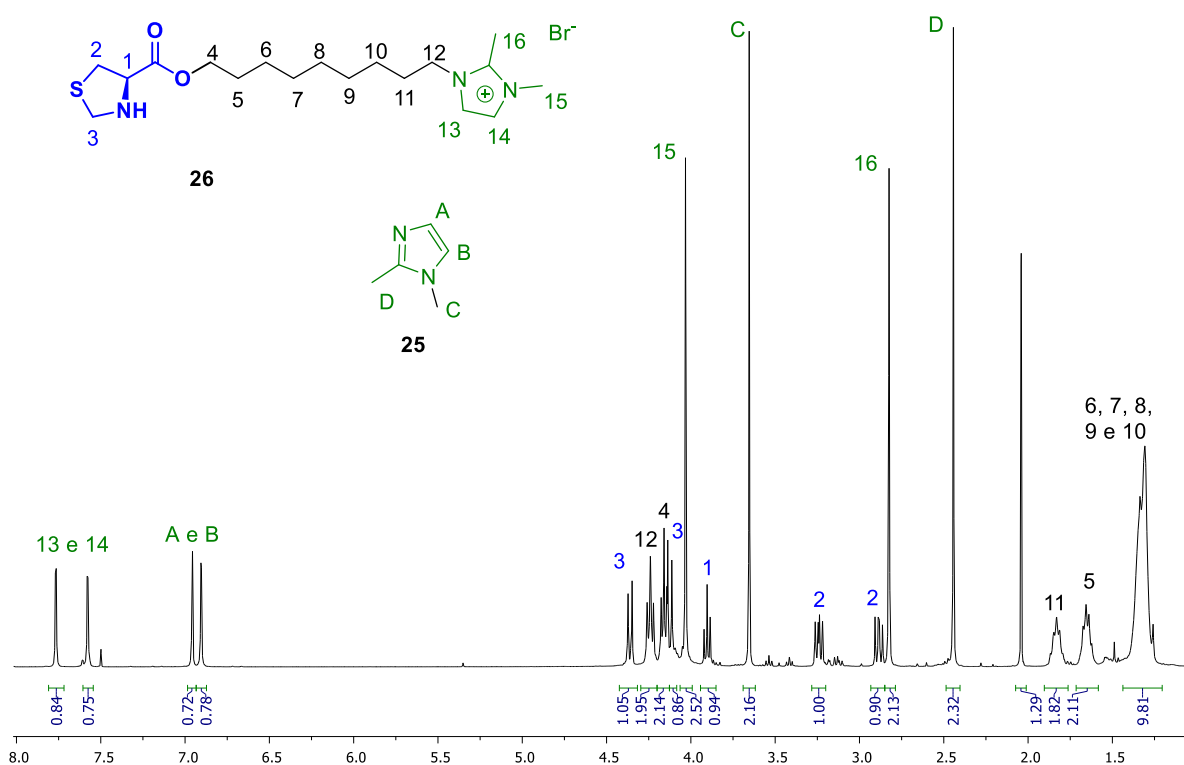


Figura 155. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **26**.

No intuito de remover o 1,2-dimetilimidazol, dissolveu-se o líquido iônico **26** em água e lavou-se a solução com diclorometano. Este procedimento, no entanto, não foi eficaz, visto que o composto de interesse também foi extraído da fase aquosa pelo solvente orgânico. Dessa forma, optou-se por lavar a fase aquosa com éter etílico, que reduziu a quantidade de 1,2-dimetilimidazol presente, mas não o extraiu completamente. Ao final das lavagens ainda restaram 0,25 mol de 1,2-dimetilimidazol para cada 1 mol de produto, calculados por RMN  $^1\text{H}$ . Assim, considerou-se que a quantidade restante de 1,2-dimetilimidazol não influirá nos testes catalíticos de interesse.

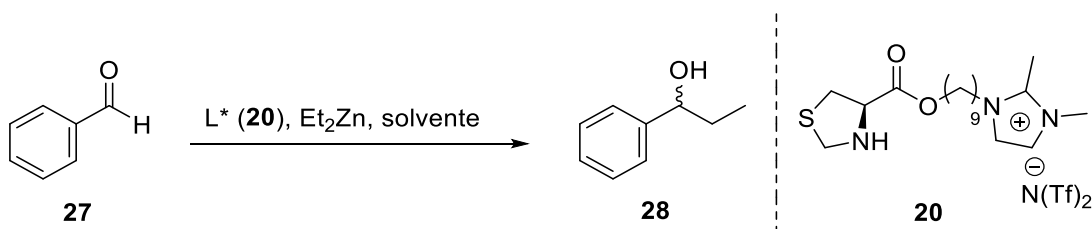
A estrutura do ligante sintetizado é bastante interessante, visto que pode ser diversificada através de alterações muito práticas. Por exemplo, modificações no tamanho da cadeia carbônica; alterações no anel tiazolidínico através da ciclização com outros aldeídos ou cetonas e variações do ânion, possibilitando otimizar e originar facilmente outros ligantes. Além disso, o composto iônico sintetizado é baseado no aminoácido L-cisteína, um material de partida de baixo custo e não

tóxico. No próximo item serão apresentados os testes catalíticos realizados na presença deste ligante.

#### 4.2 APLICAÇÃO DO LIGANTE QUIRAL OBTIDO NA ADIÇÃO ENANTIOSELETIVA DE DIETILZINCO A BENZALDEÍDO

Como já mencionado, a adição de compostos organometálicos a aldeídos é considerada um método bastante eficiente na obtenção de álcoois, sendo que a presença de um ligante quiral pode induzir a excelentes excessos enantioméricos. Ainda, de acordo com a literatura, derivados do composto tiazolidina já foram empregados em alquilações assimétricas de aldeídos empregando-se reagentes dialquilzinco, levando a ótimos resultados. Deste modo, decidiu-se testar o potencial de **25** como ligante e indutor de assimetria em reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. Os resultados dos testes catalíticos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Aplicação do ligante **20** na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído.

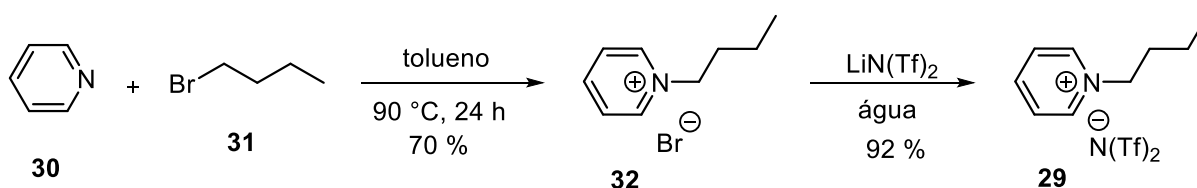


Entrada	L* (mol%)	Et <sub>2</sub> Zn (eq)	Solvente	t (h)	T (°C)	ee (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	10	2	Tolueno	48	t.a.	-	Traços
2	10	2	[BPy][N(Tf) <sub>2</sub> ]	48	0	11 (S)	25
3	10	4	[BPy][N(Tf) <sub>2</sub> ]	48	0	31 (S)	5
4	20	4	[BPy][N(Tf) <sub>2</sub> ]	48	0	51 (S)	16

<sup>a</sup>Determinado por CLAE usando coluna QUIRALCEL OD-H. <sup>b</sup>Rendimento isolado. <sup>c</sup>O ligante não foi solúvel no meio reacional.

Inicialmente, a reação foi realizada com o emprego de 10 mol% do ligante, 2 equivalentes de dietilzinco, sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas, em tolueno (entrada 1). Contudo, o ligante não foi solúvel no meio reacional e o rendimento da reação foi de apenas traços, sendo que o produto foi obtido na sua forma racêmica.

Sabendo que, na presença de um ligante quiral, a utilização de um líquido iônico como solvente pode melhorar os ee obtidos nestas reações, optou-se por utilizar o líquido iônico bis(trifluormetanosulfonil)imidato de N-butilpiridínio, ([BPy][N(Tf)<sub>2</sub>]) **29** como solvente.<sup>35, 37</sup> Além de solubilizar o ligante, ainda há a possibilidade de reciclagem do mesmo. Para sua síntese, foi realizada a alquilação da piridina **30** com 1-bromobutano **31** e, em seguida, a troca do ânion com bis(trifluormetanosulfonil)imidato de lítio em água (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese do solvente líquido iônico [BPy][N(Tf)<sub>2</sub>]**29**.

Com o solvente LI em mãos, foram realizados três testes catalíticos, também apresentados na Tabela 3. Os testes foram realizados a 0°C, em tempo reacional de 48h. Inicialmente, utilizou-se 10 mol% do ligante e 2 equivalentes do reagente dietilzinco, e foi obtido 11% de ee e 25% de rendimento (entrada 2). Apesar de pouco expressivo, este resultado aponta a habilidade de indução de assimetria do ligante.

Conforme Kellog e colaboradores, o aumento do número de equivalentes de dietilzinco acarreta em maiores ee.<sup>38</sup> Dessa forma, passou-se a utilizar 4 equivalentes de dietilzinco. Conforme a entrada 3, o produto foi fornecido com ee de 31%, porém, o rendimento passou para 5%. Na entrada seguinte, o aumento da carga de ligante para 20 mol% levou a um ee de 51%, mostrando que modificações nas condições reacionais podem levar a resultados ainda mais satisfatórios.

Ao final das reações onde empregou-se o LI como solvente, adicionou-se uma solução aquosa de HCl 1 mol.L<sup>-1</sup> e, na sequência, o produto foi extraído com hexano, que não é miscível com o líquido iônico utilizado como solvente. Houve formação de um sistema de três fases, sendo que o ligante permaneceu no solvente LI **29**, supostamente ancorado ao mesmo (fase inferior). A fase central é constituída por água e a superior, contendo o produto, por hexano.

Os excessos enantioméricos alcançados (produto *S*) foram determinados por comparação com o padrão racêmico. Este, por sua vez, foi preparado pela adição de

brometo de etilmagnésio ao benzaldeído. A configuração absoluta do enantiômero majoritário foi determinada por comparação com dados da literatura.<sup>6</sup> Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando uma coluna quiral QUIRALCEL OD-H, uma mistura de hexano:isopropanol 95:5 como eluente em um fluxo de 0,5 mL.min<sup>-1</sup> e um detector de Ultravioleta com comprimento de onda de 220nm. A fim de exemplificar, o cromatograma do produto da entrada 4 é mostrado na Figura 16, sobreposto ao cromatograma do padrão racêmico (em vermelho). Neste último, os picos referentes aos dois enantiômeros possuem aproximadamente a mesma área, enquanto que no cromatograma do produto da reação, o pico do enantiômero S apresenta uma área superior à área pertencente ao pico do enantiômero R. A comparação entre as áreas leva a um ee de 51%.

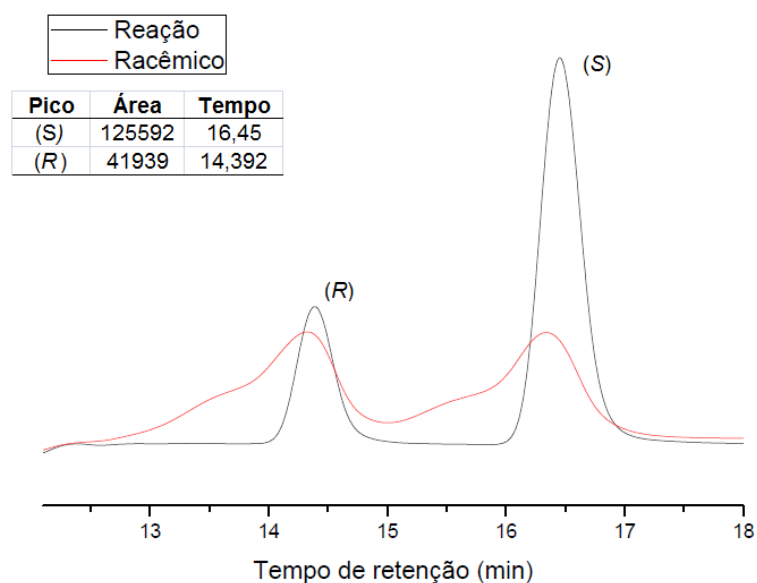


Figura 16. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto **28**: mistura racêmica e produto do teste catalítico (entrada 4, Tabela 3).

Conforme proposto por Noyori, a enantiosseletividade da reação dependerá das estabilidades dos estados de transição apresentados na Figura 4. Fazendo uma analogia com o ligante sintetizado neste trabalho e com base nos trabalhos já publicados com ligantes tiazolidínicos, pode-se sugerir que o estado de transição *anti-Si A* deve ser favorecido em relação ao *Syn-Re B*, já que o grupamento fenila em posição axial aumentaria as interações espaciais com o grupamento etila ligado

ao átomo de zinco (Figura 17). De fato, o estado de transição **A** é o que leva à estereoquímica obtida experimentalmente.

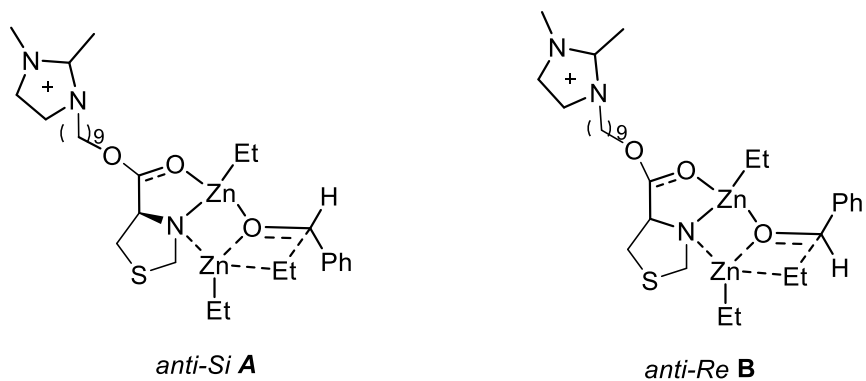


Figura 17. Estados de transição propostos para a reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco à benzaldeído, na presença do ligante **20**.

## 5 CONCLUSÕES

Conforme o objetivo do trabalho, foi possível sintetizar um novo líquido iônico quiral derivado do aminoácido natural L-cisteína, um material de partida de baixo custo e não tóxico. A rota sintética mostrou-se eficiente, visto que os rendimentos de cada etapa variaram entre bons e moderados.

Os testes catalíticos mostraram que o ligante sintetizado apresenta potencial de indução assimétrica em reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído, visto que, com poucos experimentos, alcançou-se ee de 51%. Os resultados obtidos são promissores, sendo que modificações na estrutura do ligante são acessíveis, como variações no tamanho da cadeia carbônica, que separa a porção iônica da porção quiral, a inserção de substituintes no carbono C2 do anel tiazolidínico e a troca do ânion, que influencia diretamente na solubilidade do ligante no meio reacional. Além disso, mais testes podem ser realizados variando-se o escopo reacional.

A importância da utilização de um solvente líquido iônico deve ser ressaltada, pois além de solubilizar o ligante no meio reacional, proporciona um maior grau de organização ao mesmo, possivelmente afetando positivamente a enantiosseletividade da reação. Por último, a utilização destes solventes ainda permite uma tentativa de reciclabilidade do ligante devido à obtenção de um sistema trifásico formado durante a etapa de extração do produto, onde ligante e produto encontram-se, provavelmente, em fases distintas.

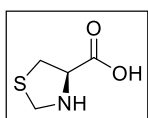
## 6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 400 e Varian Inova 300. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão descritos em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , em relação ao  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , e em relação ao solvente deuterado nas análises de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  realizadas em  $\text{DMSO-d}_6$ . Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: singleto, sl: sinal largo, d: dubleto, dd: duplo dubleto, t: tripleto, q: quintupeto, h: hepteto e m: multipeto), a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos a partir da integral relativa.

Os cromatogramas de CLAE foram obtidos em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica 230-400 mesh (sílica *flash*).

As medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Jasco P-2000, sendo que a concentração das amostras é especificada entre parênteses, em  $\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$ .

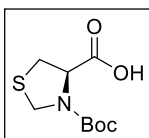
### 6.1 ÁCIDO (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (**8**)



Em um balão monotubulado, adicionou-se cloridrato de L-cisteína (16 g, 95 mmol), água destilada (10 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (11 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Em seguida, adicionou-se álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). Filtrou-se o precipitado formado e lavou-se com álcool etílico, obtendo-se um sólido branco sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 82 % (10,12 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 4,19 (d,  $J = 8,9$ , 1H); 4,00 (d,  $J = 8,9$ , 1H); 3,81 (t,  $J = 6,8$ , 1H); 3,05 (dd,  $J = 7,1$  e 10,1, 1H); 2,79 (dd,  $J = 6,6$  e 10,1, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 172,93; 65,49; 54,52; 36,61.

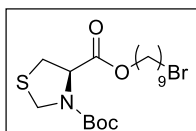
### 6.2 ÁCIDO (R)-3-(TERT-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (**22**)





A uma solução do composto **8** (2,01 g, 15 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), água destilada (15 mL) e solução aquosa de NaOH 1 mol L<sup>-1</sup> (15 mL), em um balão monotubulado, adicionou-se, a 0°C, dicarbonato de di-*tert*-butila (3,60 g; 16,5 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 h, à temperatura ambiente. Após, a mistura foi concentrada sob vácuo (até 10-15 mL), resfriada a 0°C, diluída com acetato de etila (25 mL) e acidificada com solução aquosa de KHSO<sub>4</sub> 1 mol L<sup>-1</sup> até pH 2-3. Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. Obteve-se um sólido branco, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 90% (3,15 g).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125$  (c 0,4, DCM) [lit<sup>39</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,88$  (c 1,24, H<sub>2</sub>O)]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 9,42 (sl, 1H); [4,94-4,82 (m) e 4,76-4,67 (m), 1H]; [4,64 (d,  $J = 8,0$ ) e 4,56 (d,  $J = 7,9$ ), 1H]; [4,49 (d,  $J = 8,1$ ) e 4,41 (d,  $J = 7,8$ ), 1H]; 3,42-3,18 (m, 2H); 1,54-1,37 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : 176,20; 174,91; 153,94; 153,12; 81,96; 81,73; 61,29; 48,95; 48,43; 34,43; 32,94; 28,24.

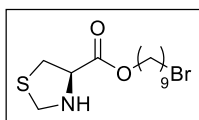
### 6.3 4-(9-BROMONONIL) 3-(*TERT*-BUTIL) (*R*)-TIAZOLIDINA-3,4-DICARBOXILATO (**23**)



Em um balão do tipo Schlenk, flambado e sob atmosfera inerte, adicionou-se o ácido carboxílico **22** (0,932 g; 4 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (8 mL), o 9-bromo-1-nonanol (0,89 g; 4 mmol), EDCI (0,76 g; 4 mmol) e DMAP (catalítico). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte por 24 h. Ao final deste período, adicionou-se mais CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO<sub>3(aq)</sub>. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e, como eluente, uma mistura de acetato de etila:hexano de 5:95, obtendo-se um óleo incolor. Rendimento: 62% (1,08 g).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56$  (c 0,2, DCM). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de confôrmeros)  $\delta$ : [4,93-4,84 (m), 4,72-4,61 (m) e 4,57 (d,  $J = 8,5$ ), 2H]; [4,48 (d,  $J = 8,8$ ) e 4,41 (d,  $J = 8,4$ ), 1H]; 4,24-4,05 (m, 2H); 3,41 (t,  $J = 6,8$ , 2H); 3,37-3,12 (m, 2H); 1,85 (q,  $J = 6,9$ , 2H); 1,72-1,57 (m, 2H); 1,53-1,39 (m, 9H); 1,39-1,25 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de

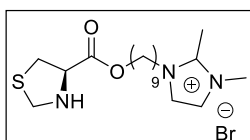
confômeros)  $\delta$ : 170,86; 170,48; 153,23; 153,15; 81,08; 65,67; 61,60; 48,95; 48,03; 34,70; 34,02; 33,28; 32,74; 29,26; 29,05; 28,64; 28,53; 28,25; 28,09; 25,75.

#### 6.4 9-BROMONONIL (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO (**24**)



Em um balão monotubulado, dissolveu-se o composto **23** (0,40 g; 0,93 mmol) em uma solução de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na proporção 1:1 (7 mL). A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e completou-se no período de 10 minutos. Removeu-se o solvente por rota-evaporação, adicionou-se água e ajustou-se o pH para 8 através da adição de NaHCO<sub>3</sub>. Extraiu-se o produto com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, fornecendo um óleo amarelo, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 98 % (0,30 g).  $[\alpha]_D^{20} = -52$  (c 0,5, DCM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,39 (d, *J* = 9,6, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,7, 2H); 4,12 (d, *J* = 9,6, 1H); 3,83 (t, *J* = 7,6, 2H); 3,41 (t, *J* = 6,8, 2H); 3,26 (dd, *J* = 7,2 e 10,4, 1H); 2,87 (dd, *J* = 7,9 e 10,4, 1H); 2,33 (sl, 1H); 1,85 (q, *J* = 7,1, 2H); 1,66 (q, *J* = 7,0, 2H); 1,48-1,38 (m, 2H); 1,38-1,27 (m, 8H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171,37; 65,64; 65,34; 54,43; 37,06; 33,96; 32,74; 29,23; 29,02; 28,61; 28,46; 28,07; 25,73.

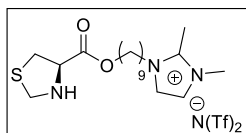
#### 6.5 BROMETO DE 1-(NONIL (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO (**26**)



Em um balão monotubulado de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o composto **24** (210 mg; 0,62 mmol); 5 mL de acetonitrila e 1,2-dimetilimidazol (120 mg; 1,24 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento a 60 °C por 24 horas. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o óleo amarelo obtido foi seco sob vácuo, sendo constituído pelo produto e pelo 1,2-dimetilimidazol restante, em uma proporção de 1 mol de produto para 1 mol de 1,2-dimetilimidazol não reagido. Rendimento: 95 % (0,26 g).  $[\alpha]_D^{20} = -36$  (c 0,4, DCM). \*Produto: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,77 (d, *J* = 2,0, 1H); 7,58 (d, *J* = 2,1, 1H); 4,36 (d, *J* = 9,5, 1H); 4,24 (t, *J* = 7,5, 2H); 4,16 (t, *J* = 6,7, 2H); 4,12 (d, *J* = 9,5, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,90 (t, *J* = 7,3, 1H); 3,24 (dd, *J* = 7,2 e 10,3, 1H); 2,89 (dd, *J* = 7,4 e 10,3, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,88-1,78 (m, 2H); 1,71-1,60 (m, 2H); 1,42-1,23 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171,36; 143,65; 123,05; 121,07; 65,49; 65,27; 54,37; 48,94; 36,98; 36,15;

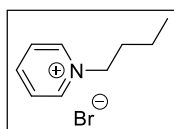
29,80; 29,10; 28,90; 28,86; 28,36; 26,25; 25,61; 10,93. \*1,2-dimetilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,96 (d,  $J = 1,3$ , 1H); 6,90 (d,  $J = 1,1$ , 1H); 3,65 (s, 3H); 2,32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144,83; 126,77; 120,31; 32,71; 12,81.

## 6.6 BIS(TRIFLUORMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(NONIL (R)-THIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO (20)



A mistura do composto **26** com 1,2-dimetilimidazol foi solubilizada em 2 mL de água destilada e lavada com éter etílico para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Considerou-se que toda a quantidade do composto **26** manteve-se na fase aquosa (285 mg; 0,65 mmol). Em um béquer adicionou-se à fase aquosa  $\text{LiN}(\text{Tf})_2$  (126 mg; 1,31 mmol) e 5 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas. Ao final, observou-se a precipitação de um óleo amarelo insolúvel em água. Adicionou-se 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , separou-se as fases e foram realizadas mais duas extrações com 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As fases orgânicas foram combinadas, o solvente foi removido no rota-evaporador e o produto foi seco sob vácuo, sendo um óleo amarelo. Após esta reação, foi possível obter a proporção de 1:0,25 mmol de produto:1,2-dimetilimidazol. Rendimento: 85 % (354 mg).  $[\alpha]_D^{20} = -20$  ( $c$  0,1, DCM). \*Produto: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,33 (d,  $J = 21,8$ , 1H); 7,25 (d,  $J = 1,9$ , 1H); 4,38 (d,  $J = 9,6$ , 1H); 4,17 (t,  $J = 6,7$ , 2H); 4,12 (d,  $J = 9,5$ , 1H); 4,07 (t,  $J = 7,6$ , 2H); 3,89-3,82 (m, 4H); 3,25 (dd,  $J = 7,2$  e 10,3, 1H); 2,87 (dd,  $J = 7,8$  e 10,3, 1H); 2,64 (s, 3H); 1,85-1,74 (m, 2H); 1,70-1,59 (m, 2H); 1,40-1,24 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171,40; 143,64; 124,53; 122,58; 121,30; 120,83; 118,13; 114,93; 65,55; 65,30; 54,38; 48,81; 36,98; 35,44; 29,54; 29,05; 28,89; 28,78; 28,37; 26,19; 25,62; 9,80. \*1,2-dimetilimidazol: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,87 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144,86; 126,56; 120,38; 32,52; 12,75. HRMS:  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$  = 354,2210; encontrado = 354,2247.

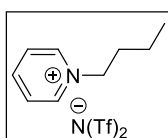
## 6.7 BROMETO DE N-BUTILPIRIDÍNIO (32)



À uma solução de piridina (8,04 mL; 99,9 mmol) e tolueno (60 mL), em um balão monotubulado, equipado com condensador de refluxo,

adicionou-se 1-bromobutano (13,0 mL; 120 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 90 °C por 24 horas. Ao final deste período, pode-se observar a separação de duas fases. A fase superior, constituída por tolueno, foi removida com o auxílio de uma pipeta. O líquido iônico obtido foi lavado com éter etílico, precipitando como um sólido alaranjado, que foi solubilizado em acetonitrila e reprecipitado com éter etílico. O produto foi seco sob vácuo. Rendimento: 70 % (15,04 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,63-9,59 (m, 2H); 8,63-8,56 (m, 1H); 8,25-8,17 (m, 2H); 5,02 (t,  $J = 7,5$ , 2H); 2,11-2,00 (m, 2H); 1,50-1,38 (m, 2H); 0,97 (t,  $J = 7,4$ , 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,19; 128,48; 61,66; 33,81; 19,26; 13,52.

### 6.8 BIS(TRIFLUORMETANOSULFONIL)IMIDATO DE N-BUTILPIRIDÍNIO (33)



Em um balão monotubulado, adicionou-se o brometo **32** (15,0 g; 69 mmol), 200 mL de água destilada e  $\text{LiN}(\text{Tf})_2$  (40,0 g; 139,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora, sendo que em poucos minutos pôde ser observada a precipitação de um óleo alaranjado. Ao final, o produto foi extraído da fase aquosa com diclorometano (3 vezes de 20 mL) e seco sob vácuo, sendo obtido um óleo alaranjado. Rendimento: 92 % (26,7 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 9,16 (d,  $J = 5,8$ , 2H); 8,73 (t,  $J = 7,8$ , 1H); 8,27 (t,  $J = 6,7$ , 2H); 4,84 (t,  $J = 7,6$ , 2H); 2,18-2,09 (m, 2H); 1,52-1,40 (m, 2H); 0,99 (t,  $J = 7,4$ , 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 145,80; 144,77; 128,50; 124,84; 121,65; 118,45; 115,25; 61,79; 33,08; 19,05; 12,75.

### 6.9 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A BENZALDEÍDO

Em um balão do tipo Schlenk, flambado, adicionou-se o ligante e 0,25 mL do solvente iônico, e foram secos sob vácuo, aquecimento a 60 °C e agitação por 3 horas. Então, sob atmosfera inerte, adicionou-se benzaldeído (0,025 mL; 0,25 mmol), 0,25 mL de tolueno e, a 0 °C, a quantidade correspondente de solução de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1,5 mol.L $^{-1}$  em tolueno. A mistura reacional foi mantida sob agitação na temperatura desejada pelo tempo correspondente. Ao final, adicionou-se 2 mL de solução de  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  1 mol.L $^{-1}$  e foi mantida agitação por 5 minutos. Então, adicionou-se 2 mL de hexano, formando um sistema de três fases, sendo o líquido iônico a fase inferior, água a fase intermediária e hexano a fase superior. Após forte

agitação, deixou-se o sistema em repouso por alguns minutos e removeu-se a fase superior (que contém o produto) com pipeta. O processo foi repetido por mais três vezes. A fase contendo hexano foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado no rota-evaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e, como eluente, uma mistura de acetato de etila:hexano de 5:95, obtendo-se um óleo incolor. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,49-7,26 (m, 5H); 4,60 (t,  $J = 6,6$ , 1H); 1,86-1,69 (m, 2H); 0,92 (t,  $J = 7,4$ ).

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DONICCI, C. L.; FERREIRA, M. I. O.; TEMBA, E. S.C. Álcoois quirais: métodos químicos e catalíticos de obtenção por redução assimétrica. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 112-122, 2003.
2. BORMAN, S. Chirality Emerges as Key Issue in Pharmaceutical Research. **Chemical & Engineering News**, v. 68, n. 28, p. 9-14, 1990.
3. MORI, K. Pheromones: synthesis and bioactivity. **Chemical Communication**, v. 13, p. 1153-1158, 1997.
4. TURNER, N.J. Directed evolution drives the next generation of biocatalysts. **Nature: Chemical Biology**, v. 5, p 567-573, 2009.
5. TZSCHUCKE, C.C. *et al*; Modern Separation Techniques for the Efficient Workup in Organic Synthesis, **Angewandte Chemie. Int. Ed.**, v. 41, p. 3964-4000, 2002.
6. (a) LIU *et al*. The Steric Effect and Enantioselectivity of Chiral 2,2-Disubstituted Thiaprolinol Derivatives as Ligands for Borane Reduction of Aromatic Ketones and for Diethylzinc Addition to Aromatic Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.7, n.11, p. 3067-3070, 1996. (b) MENG, Q.; LI, Y.; HE, Y.; GUAN, Y.; Novel thiazolidine derivatives as chiral catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.11, p. 4255-4261, 2000. (c) JIN, M.-J.; KIM, S.-H.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes with Easily Prepared Chiral Thiazolidine Catalysts, **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 23, n.3, p.509-510, 2002. (d) BRAGA, A. L. *et al*. A chiral disulfide derived from (*R*)-cysteine in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes: loading effect and asymmetric amplification. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 229, p. 47-50, 2005.
7. JOHN MCMURRY. **Química orgânica**. 1 ed. Cengage CTP, 2012. 688 p
8. SHELDON, R.A. **Chirotechnology**: industrial synthesis of optically active compounds. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1993. 448 p.
9. GORDON, J., GOGGIN, P. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. **Postgraduate Medical Journal**, v 79, p. 127, 2013
10. NOYORI, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001). **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 345, p. 15, 2003.
11. TURNER, N. j.; GHISLIERI, D. Biocatalytic Approaches to the Synthesis of Enantiomerically Pure Chiral Amines. **Topics in Catalysis**, v.57, n.5, p 384-300, 2014.

- 
12. LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, p. 657, 1997
13. COELHO, F.A.S., Fármacos e quiralidade. **Química Nova na Escola**, v. 3, p. 23, 2001.
14. STINSON, S. C. Chiral Drugs. **Chemical and Engineering News**, v. 70, p. 46, 1992.
15. STINSON, S. C., Chiral Chemistry. **Chemical & Engineering News**, p. 45, 2001.
16. PINHEIRO, S., FERREIRA, V. Abordagens em síntese assimétrica. **Química Nova**, v. 21, p. 312, 1998.
17. BACH, M. F. **Nova metodologia para obtenção de fragmentos quirais presentes em moléculas de feromônios**. 2010. 41 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
18. NOYORI, R.; KITAMURA, M. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification. **Angewandte Chemie Int. Ed.**, v. 30, p. 46-69, 1991.
19. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2012, 1264 p.
20. BOUDIER, A. *et al.* New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis, **Angewandte Chemie Int. Ed.**, v. 39, p. 4414, 2000.
21. DIMITROV, V.; KAMENOVA-NACHEVA, M. Enantioselective Organozinc-Catalyzed Additions to Carbonyl Compounds – Recent Developments. **Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy**, v. 44, n. 4, p. 317, 2009.
22. DENMARK, S. E.; FU, J. Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones. **Chemical Reviews**, v. 103, n.8, p. 2763, 2003.
23. NOYORI, R.; KAWAI, K.; SUGA, S.; KITAMURA, M. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes, **The Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 19, p. 6071, 1986.
24. NOYORI, R.; YAMAKAWA, M. An Ab Initio Molecular Orbital Study on the Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. **The Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 23, p. 6327-6335, 1995.
25. CARLOS, A. M M. **Arilação catalítica enantiosseletiva de aldeídos alifáticos**. 2014. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

- 
26. (a) HEADLEY, A. D.; NI, B. Chiral Imidazolium Ionic Liquids: Their Synthesis and Influence on the Outcome of Organic Reactions. **Aldrichimica Acta**, v. 40, n. 4, p. 107, 2007; (b) KOTSCHY, A.; PACZAL, A. Asymmetric Synthesis in Ionic Liquids. **Monatshefte für Chemie**, v. 138, p. 1115–1123, 2007; (c) ARMSTRONG, D. W.; PAYAGALA, T. Chiral Liquid Ionics: A compendium of Synthesis and Applications (2005-2012). **Chirality**, v. 24, p. 2417–53, 2012.
27. BATES E. D.; MAYTON, R. D.; NTAI, I; DAVIS JR, J. H. CO<sub>2</sub> Capture by a Task-Specific Ionic Liquid. **The Journal of American Chemical Society**, v. 124, p. 926, 2002
28. CHAN, T. H.; WONG, K.-Y.; LAW, M. C. Organometallic reactions in ionic liquids. Alkylation of aldehydes with diethylzinc. **Green Chemistry**, v. 6, p. 241–244, 2004.
29. BAO, W.; WANG, Z.; LI, Y. J. Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n 2, p. 591-593, 2003.
30. SOAI, K.; SHIBATA, T. **Comprehensive Asymmetric Catalysis**, Volume 2, Berlin: Springer, 1999, 911 p.
31. (a) SOAI, K.; NIWA, S. Enantioselective addition of organozinc reagentes to aldehydes, **Chemical Reviews**, v. 92, p. 833, 1992; (b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. Enantioface-differentiating (asymmetric) addition of alkyllithium and dialkylmagnesium to aldehydes by using (2S,2'S)-2-hydroxymethyl-1-[(1-alkylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyrrolidines as chiral ligands. **The Journal of American Chemistry Society**, v. 101, p. 1455, 1979; (c) Pu, L.; Yu, H. B.; Catalytic Asymmetric organozinc addition to carbonyl compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, p. 757, 2001.
32. AGER, D. J; PRAKASH, I; SCHAAD, D. R. 1,2-Amino alcohols and their heterocyclic derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. **Chemical Reviews**, v. 96, p. 835.
33. BICA, K. *et al.* Coordinating Chiral Ionic Liquids. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, p. 8092–8102, 2013.
34. LOMBARDO, M.; CHIARUCCI, M.; TROMBINI, C. The First Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes in Ionic Liquids Catalysed by a Recyclable Ion-Tagged Diphenylprolinol. **Chemistry A European Journal**, v. 14, p. 11288-11291, 2008.
35. BRAGA, A. L. *et al.* Facile and practical enantioselective synthesis of propargylic alcohols by direct addition of alkynes to aldehydes catalyzed by chiral disulfide-oxazolidine ligands. **Tetrahedron**, Santa Maria, v. 58, p. 10413-10416, 2002.
36. (a) RAMBO, R.S.; SCHNEIDER, P.H.; Thiazolidine-based organocatalysts for a highly enantioselective direct aldol reaction, **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 2254, 2010; (b) RAMBO, R.S.; JACOBY, C.G.; SILVA, T.L.; SCHNEIDER, P.H.; A highly enantio- and diastereoselective direct aldol reaction in aqueous medium



---

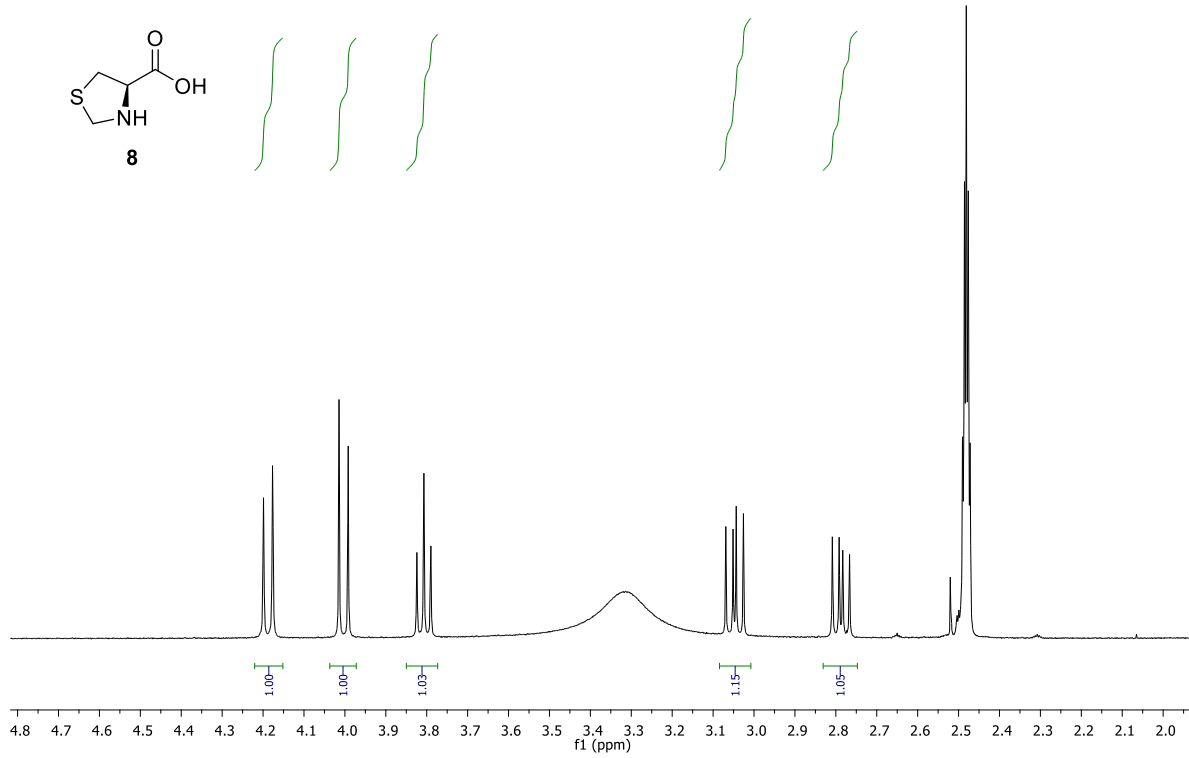
catalyzed by thiazolidine-based compounds, **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 26, p. 632, 2015.

37. HARJANI, J.R.; SINGER, R.D.; GARCIA, M.T.; SCAMMELS, P.J. Biodegradable pyridinium ionic liquids: design, synthesis and evaluation, **Green Chemistry**, v. 11, p. 83, 2009.

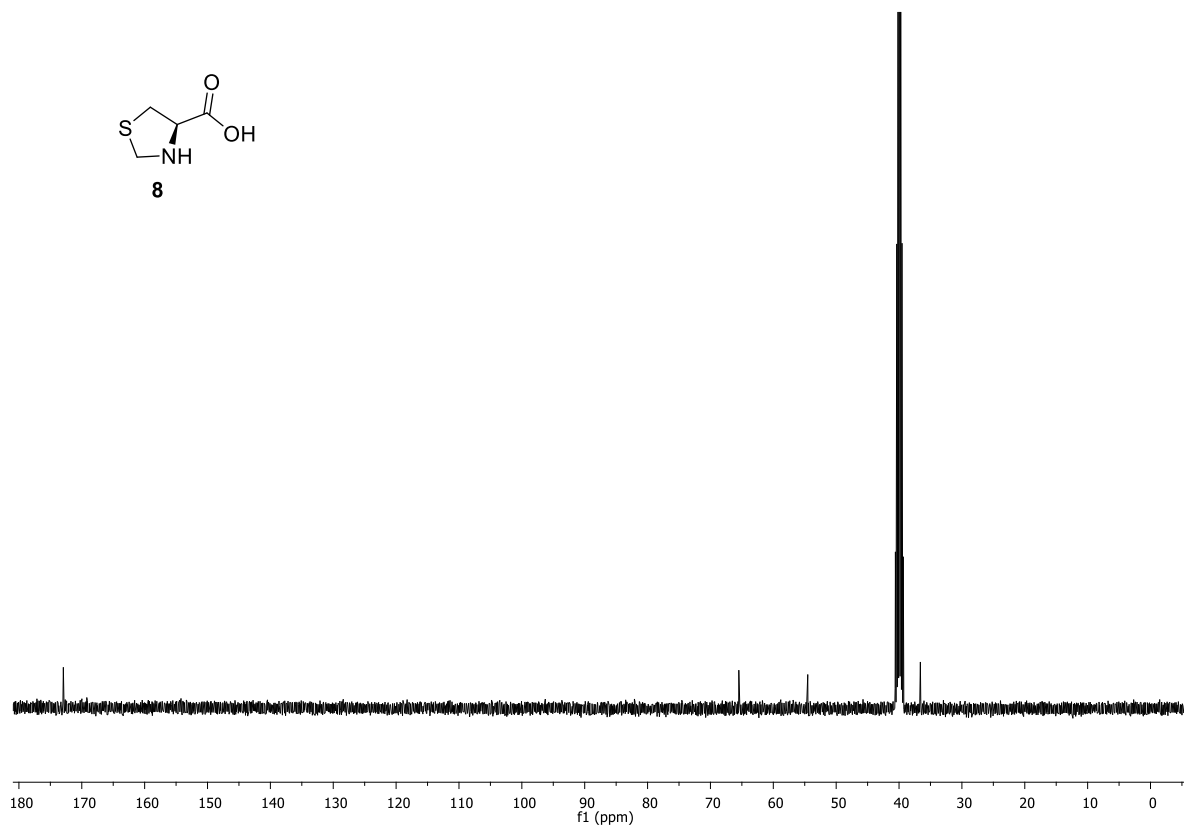
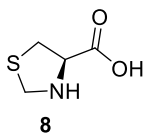
38. FITZPATRICK, K.; HULST, R.; KELLOG, R.M.; Thiol and disulfide derivatives of ephedra alkaloids 2: A mechanistic study of their effect on the addition of diethyl zinc to benzaldehyde, **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 1861, 1995.

39. OIRY, J. *et al*, Synthesis and radioprotective activity of new *N*-(amino acid)-*S*-acetylcysteamine and cystamine derivatives, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 8, p. 809-817, 1992.

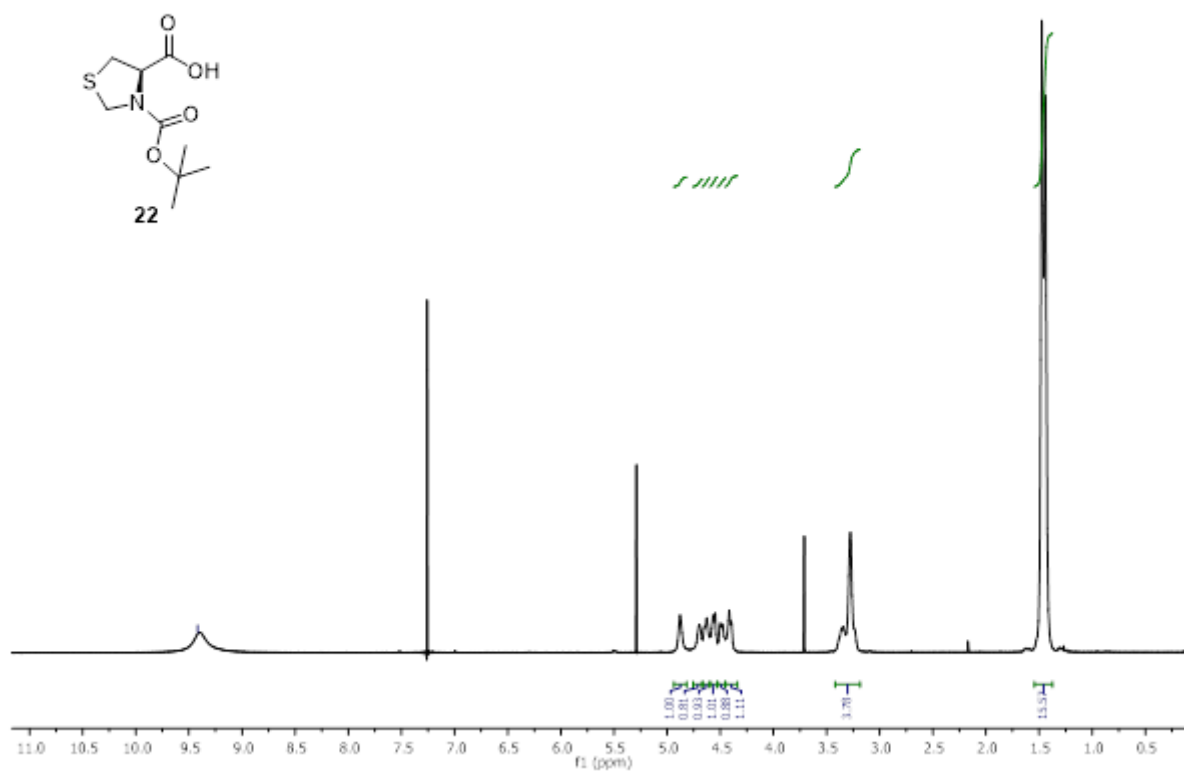
## 8 APÊNDICES



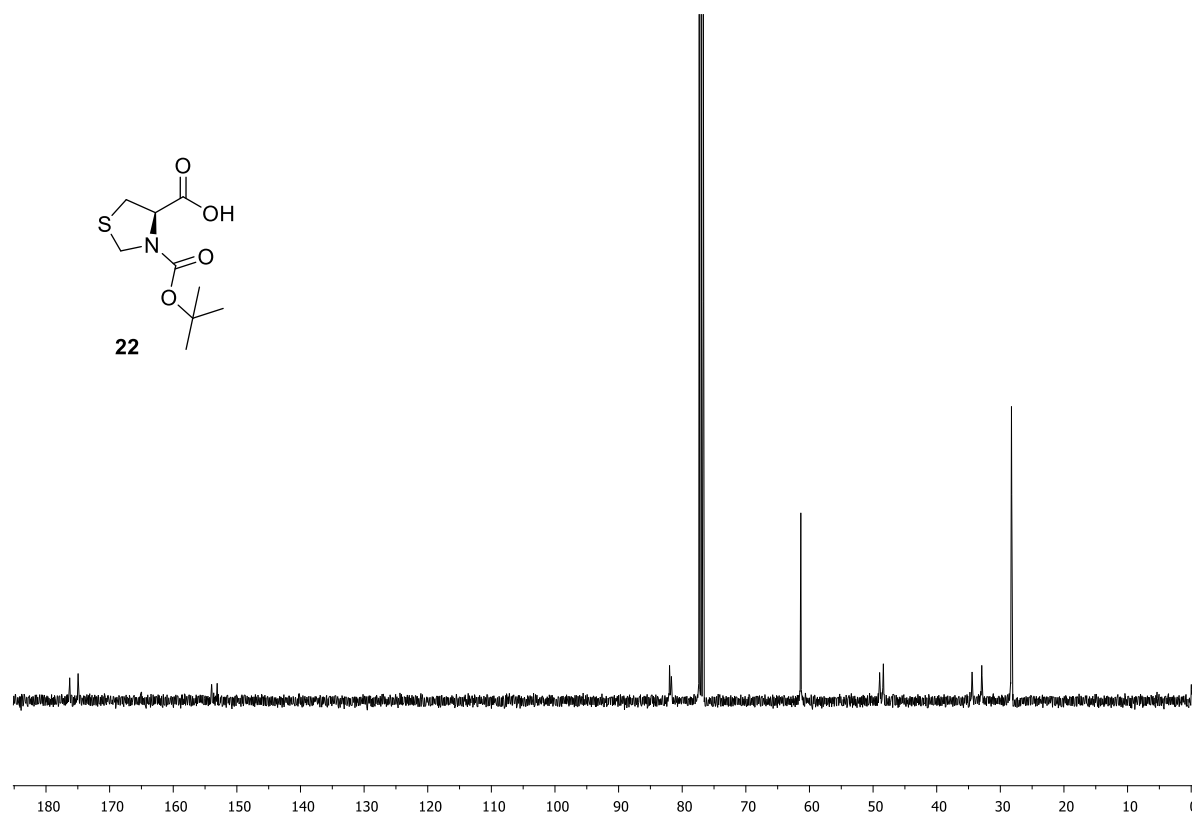
Apêndice 1. Ampliação entre 1,5 e 4,8 ppm do espectro de RMN <sup>1</sup>H em DMSO (400 MHz) do composto **8**.



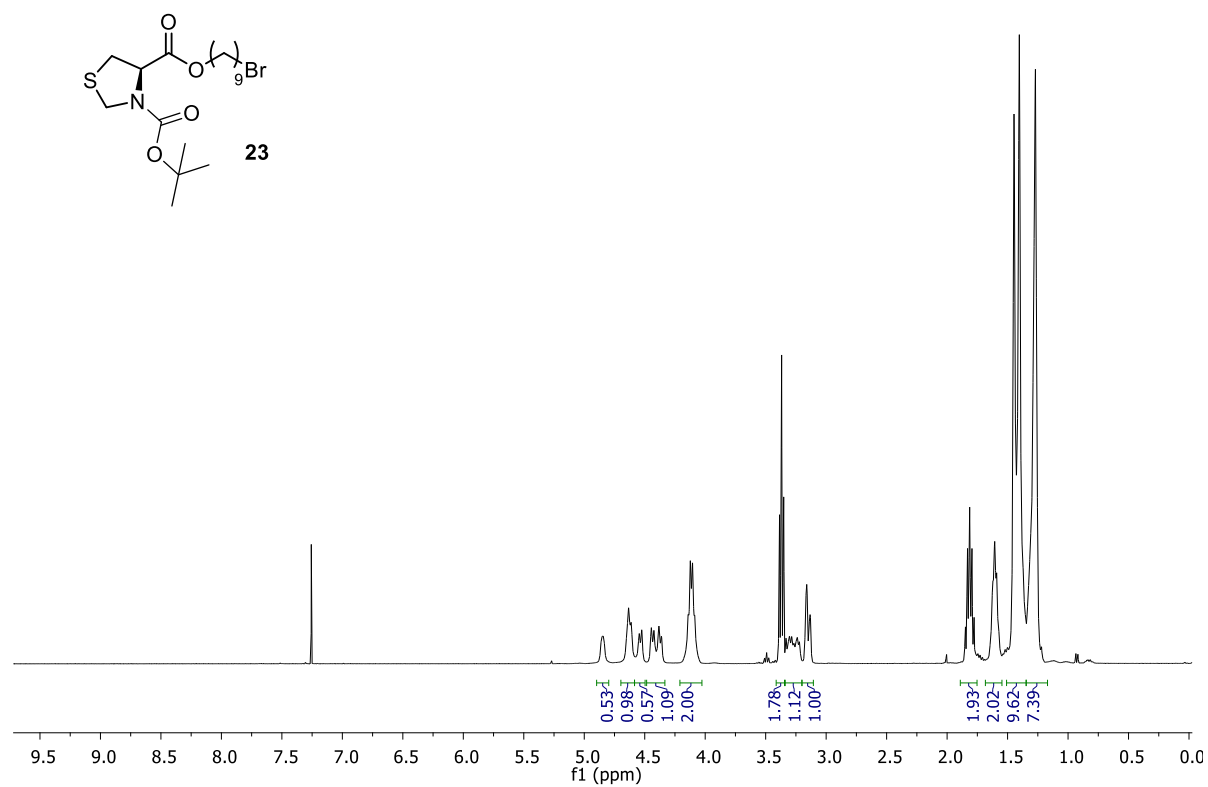
Apêndice 2. Ampliação entre 0 e 180 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO (100 MHz) do composto **8**.



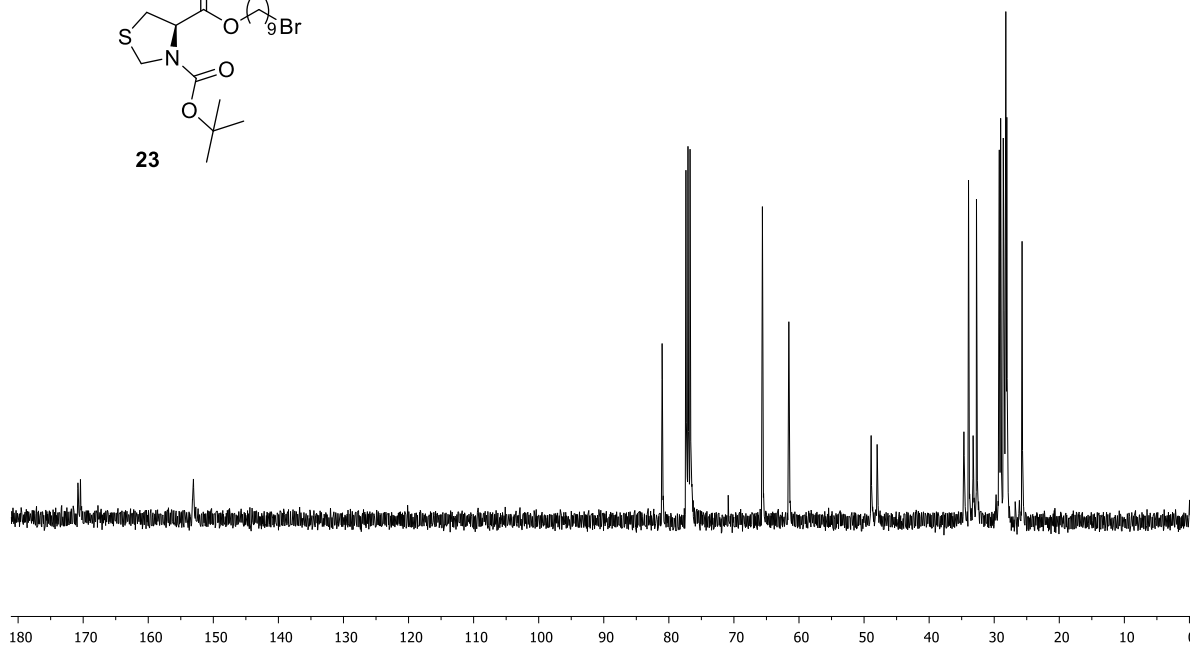
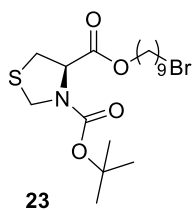
Apêndice 3. Ampliação entre 0 e 11,0 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz) do composto **22**.



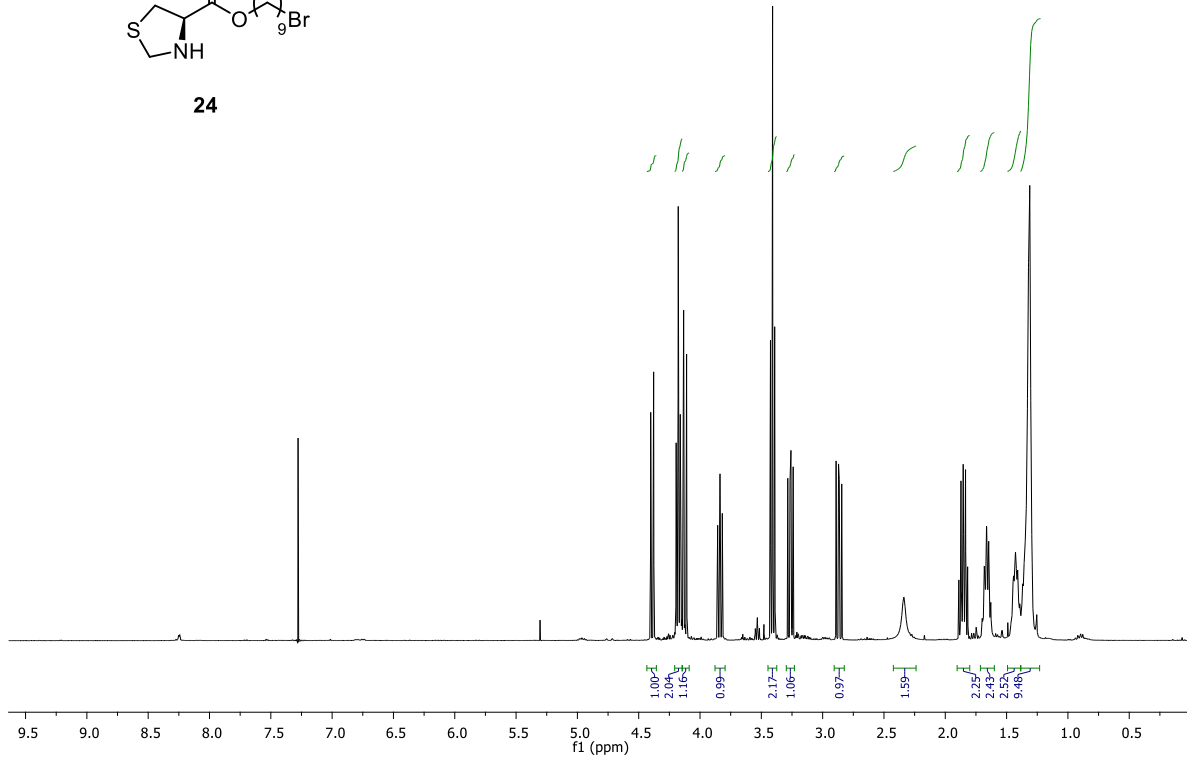
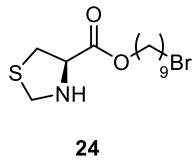
Apêndice 4. Ampliação entre 0 e 185 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (75 MHz) do composto **22**.



Apêndice 5. Ampliação entre 0,0 e 9,5 ppm do espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) do composto **23**.

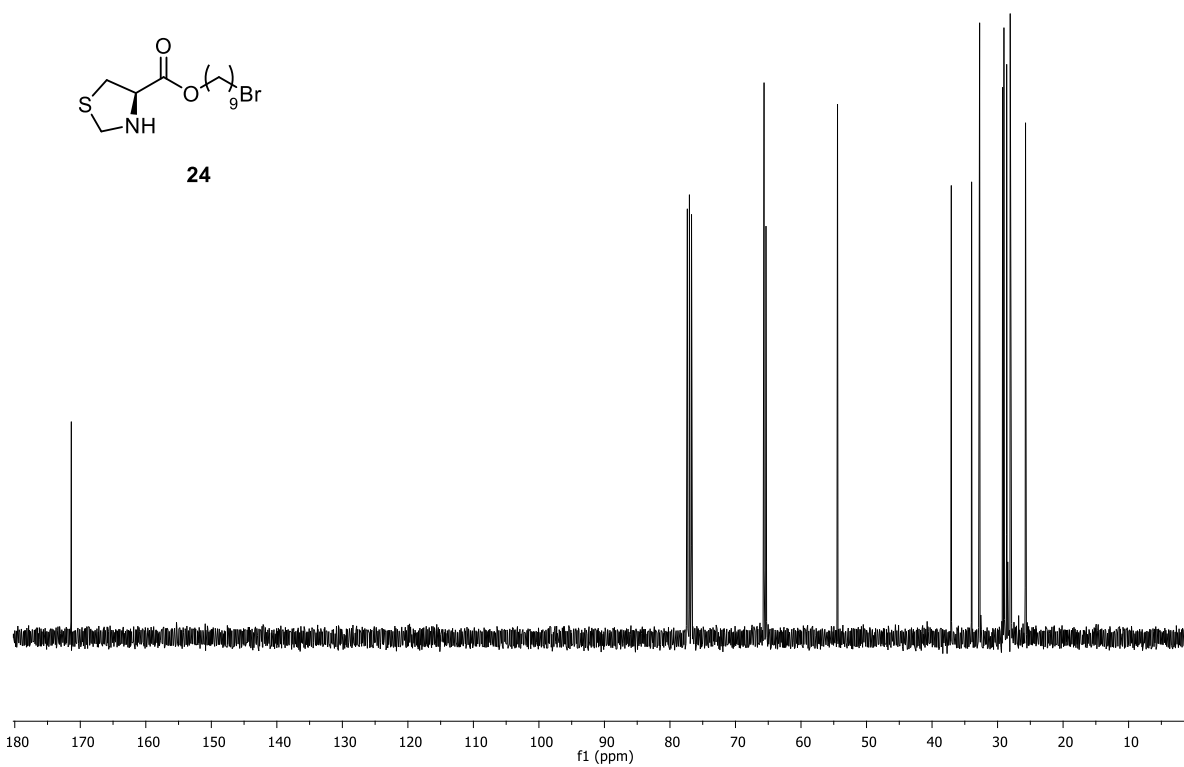


Apêndice 6. Ampliação entre 0 e 185 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (75 MHz) do composto **23**.

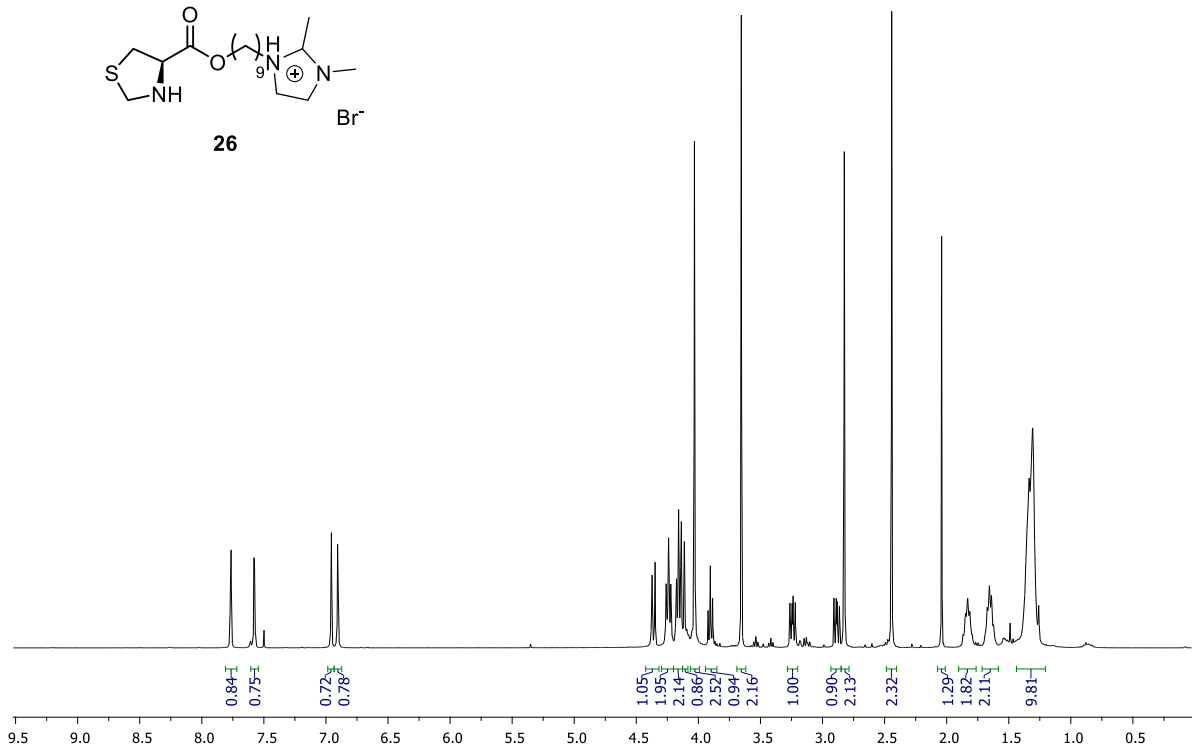


Apêndice 7. Ampliação entre 0 e 9,5 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **24**.

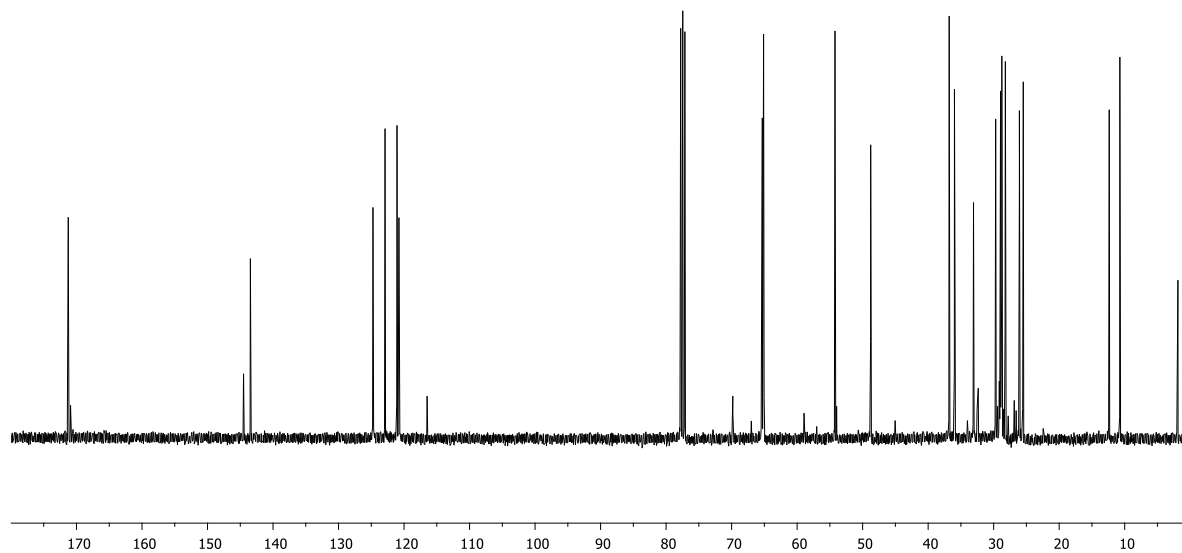
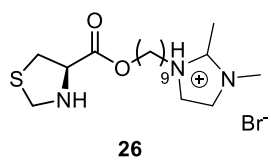




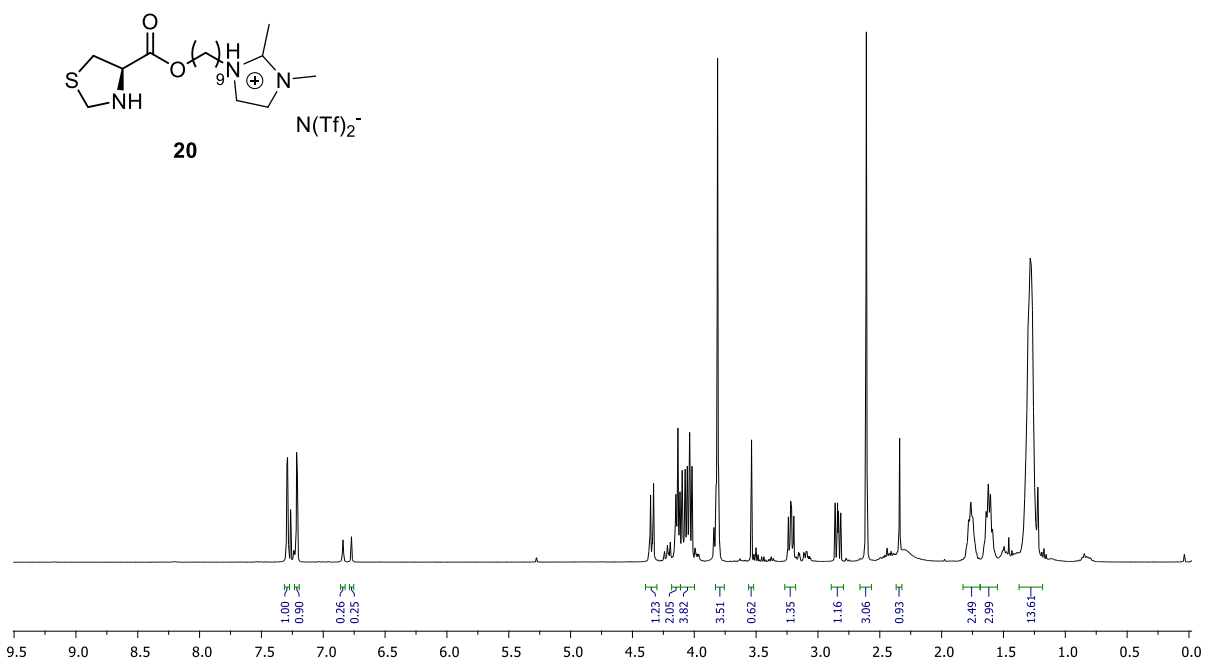
Apêndice 8. Ampliação entre 0 e 180 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **24**.



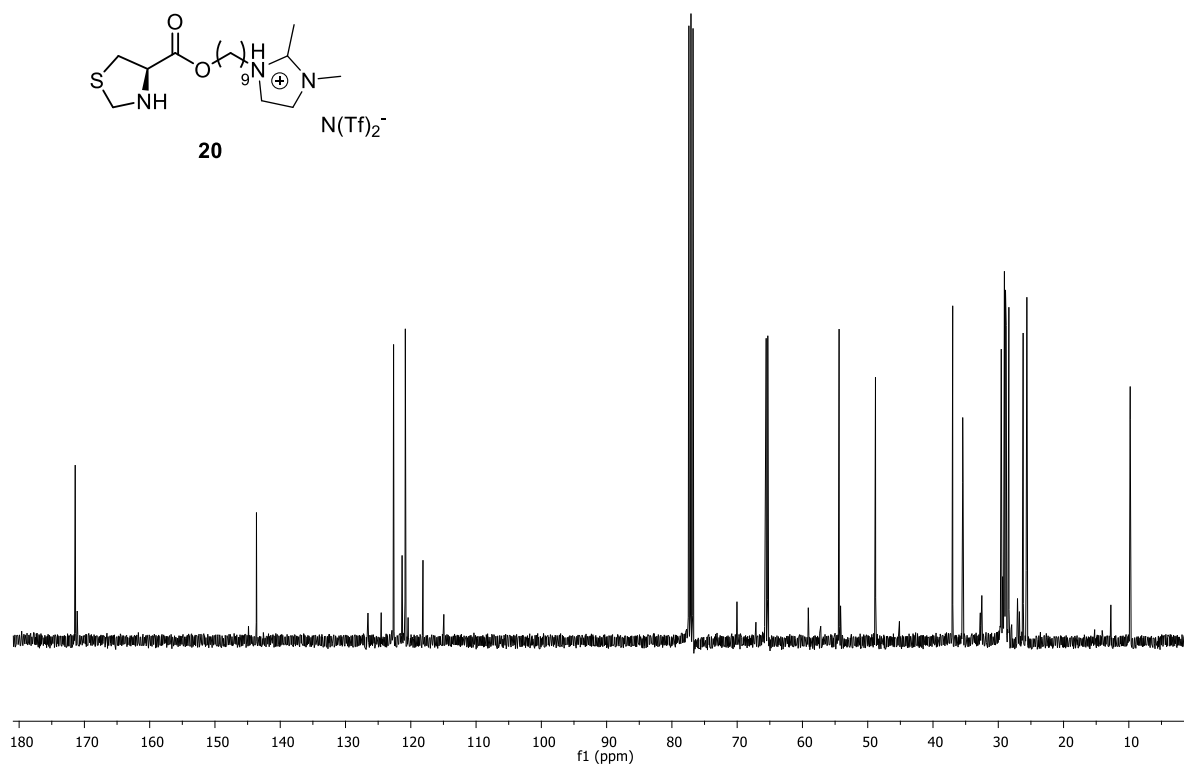
Apêndice 9. Ampliação entre 0 e 9,5 ppm do espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do composto **26**.



Apêndice 10. Ampliação entre 0 e 180 ppm do espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do composto **26**.



Apêndice 11. Ampliação entre 0 e 9,5 ppm do espectro de RMN  $^1H$  em  $CDCl_3$  (400 MHz) do composto **20**.



Apêndice 12. Ampliação entre 0 e 180 ppm do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **20**.