



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

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE 3-ARIL FTALIDOS
VIA ADIÇÃO CATALÍTICA ASSIMÉTRICA DE
REAGENTES ORGANOZINCO**

Andressa Medianeira Model Carlos
Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Porto Alegre, 15 março de 2019

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

ANDRESSA MEDIANEIRA MODEL CARLOS

**SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE 3-ARIL FTALIDOS
VIA ADIÇÃO CATALÍTICA ASSIMÉTRICA DE
REAGENTES ORGANOZINCO**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr Diogo Seibert Lüdtko
Orientador

Porto Alegre, 15 março de 2019

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 05/2014 e 02/2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtke. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dornelles Rodrigues – UFSM

Prof. Dr. Diego da Silva Alves
UFPeI

Prof Dr. Aloir Antonio Merlo
PPGQ /UFRGS

Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira
PPGQ /UFRGS

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Andressa Medianeira Model
Carlos

*“Não importa o que fizeram com você.
O que importa é o que você faz com aquilo que fizeram com você.”*

Jean Paul Sartre

AGRADECIMENTOS

Ao professor Diogo pela orientação e acolhimento no início da minha vida profissional. Muito obrigada pela atenção, carinho, paciência e conselhos durante esses anos de convívio. A querida Angélica por toda a disposição em ajudar, pelos conhecimentos químicos trocados e pelas conversas sobre a vida em geral. Ter tido a possibilidade de dividir os meus dias com vocês foi maravilhoso. Obrigada pela oportunidade que me deram em trabalhar com vocês. Pessoas que tenho profunda admiração por toda a inteligência, esforço e maneira como levam sua vida profissional.

Aos membros da banca pelas correções, sugestões que enriqueceram esse trabalho.

Aos meus pais amados, Maristela e Antoci. Obrigada por sempre acreditarem em mim e não medir esforços para me ajudar. A presença de vocês na minha vida é fundamental para me fazer cada dia mais feliz. Espero sempre poder levar felicidades a vocês. Amo demais vocês!!

A minha irmã Tatiana, meu padrasto Nena e toda a minha família

Aos meus amados amigos Maria Eduarda (Duda) e Lucas (my friend) que durante todo esse tempo de convivência foram as pessoas que sempre estiveram ao meu lado me confortando em momentos difíceis com muito carinho. Obrigada por todas as trocas de conhecimento e reflexões, não só na área de química, mas também pessoal, que me engrandeceram como ser humano. Com vocês aprendi o valor que novas amizades podem ter e tenho certeza que será para o resto da vida. Amo vocês.

Ao meu amigo Rodrigo (abelha) por me ensinar o quão grande uma pessoa pode ser com o seu coração recheado de pureza. Com você aprendi a levar a vida de uma maneira mais leve, amar o próximo cada vez mais sem julgamentos, abstrair em situações desconfortantes, e principalmente, a entender que o maior presente que podemos ganhar nessa vida é a convivência com pessoas como você.

A Luana que durante esses anos de convívio descobrimos que temos mais coisas em comum do que imaginávamos. Contigo aprendi o que é ser uma pessoa determinada, corajosa e que estamos sempre dispostos a mudar em buscas dos nossos ideais. Obrigada por todas nossas conversas referente aos mais diversos assuntos da vida. Compartilhamos muitas experiências que nos engrandeceram.

A Ana Mara, minha sogrinha querida, pela parceria de todas as horas e por encher nossas vidas de alegrias com todo o seu bom humor. Obrigada por toda a torcida e palavras de carinhos em momentos de importância que nunca esqueceu de me mandar uma “boa sorte “.

Ao meu amado companheiro Rafael Barbosa que foi a pessoa que se dispôs a se curvar para que pudesse subir em seus ombros e olhar o horizonte de alegrias que a vida pode me proporcionar. Obrigada por estar ao meu lado e me trazer afago nos momentos mais difíceis, pelas palavras reflexivas que me fizeram pensar e seguir a diante com mais força e determinação. Por me inspirar a buscar o que há de melhor em mim. Com você aprendi o significado das palavras amor e cumplicidade. Que sempre possamos crescer juntos e sonhar porque como diz a música: “Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto é realidade. “

A minha tia Mariza, minha madrastra Tânia e as minhas avós Alaídes e Wilma por sempre torcer por mim e me receber de com tanto carinho nos momentos em que passamos juntas. Amo muito vocês.

A Júlia (Hermana) obrigada pelas palavras de carinho e incentivo, por me sentir amada, acolhida e por ser essa pessoa tão especial para mim. Obrigada pelo amor mais singelo que uma amizade pode proporcionar. Obrigada por estar sempre ao meu lado e nunca medir esforços para me ajudar. Amo você.

As minhas amadas amigas e eternas colegas de graduação Aline e a Andréia que mesmo de longe sempre se fizeram presente, trocando experiências e momentos importantes que acontecem em nossas vidas. Obrigada por todos esses anos de amizade e cumplicidade. Vocês são muito importantes para mim.

Ao meu querido cachorro Panqueca!! Obrigada por me fazer tão feliz e proporcionar o amor mais puro que uma pessoa pode sentir.

A todas as pessoas especiais que encontramos pelo caminho como a Mari, Cassiana, Bianca, Laíse e Micaela. Obrigada pelo carinho de vocês, pela parceria do dia a dia e pela troca de conversas e risadas.

Ao Anderson, Alisson e Maneco pelas parecerias de laboratório e principalmente pelas festas.

A todos os colegas de laboratório e do Lamoca, em especial aos colegas do Laboratório 302, Helena, Felipe, Natalí, Eric, Bruna, Jessie, Carol, Andressa, Paixão, Muso e Maurício. Obrigada por todos os momentos compartilhados.

À agência de fomento Capes pela bolsa concedida e auxílio financeiro.

E a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

*Dedico este trabalho ao meus amados pais
Antoci e Maristela e ao meu grande companheiro Rafael Barbosa.*

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE TABELAS	xv
SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xvi
Resumo	xviii
Abstract.....	xx
1. INTRODUÇÃO - A importância da quiralidade	23
2. OBJETIVOS	29
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
3.1 Reagentes organozinco	31
3.2 Arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos	38
3.2.1 Difetilzinco como fonte de grupamento arila	39
3.2.2 Fenil-zinco-etil como fonte de grupamento arila.....	41
3.2.3 Ácidos borônicos como fonte de grupamento arila	43
3.3 Moléculas pertencentes a família dos ftalidos	49
3.4 Obtenção catalítica e assimétrica dos 3-aril ftalidos	51
3.5 Ligantes quirais derivados de aminonaftóis.....	69
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	75
4.1 Síntese do material de partida	75
4.2 Síntese dos ligantes aminonaftóis quirais	76
4.3 Aplicação dos aminonaftóis quirais na síntese dos 3-aril ftalidos.	83
4.4 Otimização das condições reacionais.	86
4.5 Aumento do escopo reacional.....	90
4.6 Obtenção de 3-aril ftalidos a partir de aldeídos substituídos	103
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	111
6 PARTE EXPERIMENTAL	114

6.1	Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	114
6.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	114
6.1.2	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	114
6.1.3	Polarímetro	114
6.1.4	Solventes e Reagentes.....	114
6.1.5	Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	115
6.1.6	Ponto de Fusão	115
6.2	Formação do substrato 2-formilbenzoato de metila.....	115
6.3	Formação geral dos ligantes quirais derivados de aminonaftois.	116
6.4	Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos	118
6.5	Síntese dos Aldeídos substituídos	119
6.5.1	Procedimento geral para a alquilação catalisada por Pd (II) com dibromometano.....	119
6.5.2	Procedimento geral para a reação de bromação.	120
6.5.3	Procedimento geral para a preparação dos 2-formilbenzoatos de metila.....	121
6.6	Procedimento geral para a síntese de ácidos borônicos	122
6.7	Quantificação dos resultados	122
6.7.1	Cromatografia gasosa	123
6.7.2	Ressonância magnética nuclear de ¹ H	124
6.8	Procedimento geral para a síntese dos 3-aril ftalidos enantiomericamente enriquecidos	124
6.9	Procedimento para recristalização das amostras	125
6.10	Caracterização dos produtos pertencentes a família dos 3-aril ftalidos	126
7	REFERÊNCIAS	156

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Arranjos espaciais possíveis para o par de enantiômeros A e B.	23
Figura 2. Fármacos quirais e suas respectivas atividades biológicas.	24
Figura 3. Efeito dos enantiômeros do fármaco talidomida.	25
Figura 4. Distribuição anual das novas entidades moleculares aprovadas pela FDA.	26
Figura 5. Diferença de eletronegatividade entre o carbono e o respectivo metal.	31
Figura 6. Estruturas possíveis do estado de transição.	37
Figura 7. Estados de transição <i>sin</i> e <i>anti</i>	37
Figura 8. Ligantes quirais utilizados na arilação de substratos.	46
Figura 9. Estado de transição para a transferência da etila e da fenila.	48
Figura 10. Estrutura geral dos ftalidos.	49
Figura 11. <i>n</i> -butilftalido (NBF) principal componente do óleo extraído das sementes do aipo.	50
Figura 12. Ligante quiral bidentado (R,R)-Me-BIPAM.	63
Figura 13. Variação do 2-formilbenzoato de metila.	65
Figura 14. Aldeídos com grupos doadores e retiradores de elétrons.	67
Figura 15. Atribuição dos sinais do material de partida 1 (RMN ¹ H a 400 MHz em CDCl ₃).	76
Figura 16. Atribuição dos sinais de H do ligante quiral L2 (RMN ¹ H a 400 MHz em CDCl ₃).	80
Figura 17. Ligantes quirais testados na síntese dos 3-aril ftalidos.	85
Figura 18. Ampliação da série dos compostos 3-aril ftalidos.	92
Figura 19. Cromatograma do padrão racêmico.	96
Figura 20. Cromatograma do produto da arilação assimétrica na presença de L2	96
Figura 21. Configuração R determinada por difração de Raios X do produto 23	97
Figura 22. Demonstração da recuperação de massa a partir da recristalização.	98
Figura 23. Representação do experimento de recristalização das amostras. .	99
Figura 24. Excessos enantioméricos antes e depois da recristalização.	101

Figura 25: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 19	102
Figura 27: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 1	169
Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 1	169
Figura 29: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 38	170
Figura 30: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 44	170
Figura 31: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 47	171
Figura 32: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 37	171
Figura 33: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 43	172
Figura 34: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 46	172
Figura 35: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 36	173
Figura 36: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 42	173
Figura 37: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 45	174
Figura 38: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto L2	175
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto L2	175
Figura 40: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 16	176
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 16	176
Figura 42: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 17	177
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 17	177
Figura 44: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 18	178
Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 18	178
Figura 46: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 19	179
Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 19	179
Figura 48: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 20	180
Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 20	180
Figura 50: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 21	181
Figura 51: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 21	181
Figura 52: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 22	182
Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 22	182
Figura 54: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 24	183
Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 24	183
Figura 56: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 23	184
Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 23	184
Figura 58: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 25	185
Figura 59: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 25	185

Figura 60: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 26	186
Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 26	186
Figura 62: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 27	187
Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 27	187
Figura 64: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 48	188
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 48	188
Figura 66: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 49	189
Figura 67: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 49	189
Figura 68: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 50	190
Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 do composto 50	190

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estratégia sintética para a síntese dos 3-aryl ftalidos quirais.....	xix
Esquema 2. Synthetic strategy for the synthesis of chiral 3-aryl phthalides. . .	xxi
Esquema 3. Adições de reagentes arilzinco a diversos substratos.....	27
Esquema 4. Núcleo ftalido.....	28
Esquema 5. Metodologia empregada para a formação dos 3-aryl falidos.....	29
Esquema 6. Modificações estruturais possíveis dos ligantes quirais.	29
Esquema 7. Adição de organometálicos a compostos carbonílicos.....	31
Esquema 8. Mudança estrutural de R_2Zn pela complexação de um ligante. .	33
Esquema 9. Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco.....	34
Esquema 10. Adição enantiosseletiva do dimetilzinco ao benzaldeído promovida por DAIB	34
Esquema 11. Reação modelo para a demonstração do mecanismo reacional.	35
Esquema 12. Ciclo catalítico da adição de compostos R_2Zn a aldeídos proposto por Noyori.....	36
Esquema 13. Dupla ativação promovida pelo composto organozinco.	37
Esquema 14. Arilação enantiosseletiva a partir do difenilzinco.....	39
Esquema 15. Adição enantiosseletiva de Ph_2Zn proposta por Fu.	39
Esquema 16. Arilação com alta enantiosseletividade proposta por Pu.	40
Esquema 17. Ligante 8 utilizado por Bolm e Muñiz na arilação com Ph_2Zn . .	41
Esquema 18. Ligante 9 derivado do binaftol descrito por Ha.....	41
Esquema 19. Arilação enantiosseletiva a partir de fenil-zinco-etil.....	42
Esquema 20. Utilização do ligante 10 , proposto por Pericàs, na reação de arilação.	42
Esquema 21. Metodologia proposta por Bolm <i>et. al.</i> utilizando ácidos arilborônicos.....	44
Esquema 22. Ligante 11 proposto por Braga e colaboradores na arilação assimétrica.....	44
Esquema 23. Preparação de ambos enantiômeros com o mesmo ligante quiral.	47
Esquema 24. Mecanismo proposto para a troca B-Zn.....	47

Esquema 25. Estratégias sintéticas para a obtenção de 3-aril ftalidos.	52
Esquema 26. Mecanismo para hidroacilação de cetonas.	53
Esquema 27. Hidroacilação intramolecular enantiosseletiva de 2-acilbenzaldeídos.	56
Esquema 28. Reação de adição de ácidos arilborônicos e lactonização.	58
Esquema 29. Estratégia proposta por Morimoto para a síntese de 3-fenil ftalido.	59
Esquema 30. Metodologia de troca B-Zn para a síntese dos 3-aril ftalidos. ..	60
Esquema 31. Par de pseudo-enantiômeros fornecendo os enantiômeros desejados.	61
Esquema 32. Proposta do ciclo catalítico e do modelo de coordenação.	64
Esquema 33. Reação de arilação/lactonização usando o ligante fosforamida.	66
Esquema 34. Mecanismo proposto para a reação de ciclização catalisada por cobalto.	69
Esquema 35. Adição de Et ₂ Zn a aldeídos na presença do aminonaftol quiral 12.	70
Esquema 36. Aminonaftol 13 utilizado na arilação de aldeídos realizada por Chan.	70
Esquema 37. Síntese do ligante aminonaftol 13.	71
Esquema 38. Preparação dos ligantes aminonaftóis quirais L _c *.	71
Esquema 39. Aminonaftol quiral 14 apresentou melhor desempenho.	72
Esquema 40. Estado de transição proposto para a arilação de aldeídos.	72
Esquema 41. Síntese do substrato 2-formil benzoato de metila (1).	75
Esquema 42. Síntese dos aminonaftóis quirais com variação do aldeído.	77
Esquema 43. Alquilação do átomo de nitrogênio com cloreto de tritila formando L4.	78
Esquema 44. Proposta mecanística para a formação dos ligantes quirais L1 - L3.	78
Esquema 45. Ataque nucleofílico ao confôrmero de menor energia.	79
Esquema 46. Tentativa para a síntese do ligante aminonaftol quiral L6.	81
Esquema 47. Estratégia para a metilação da (S)-(-)-metilbenzilamina.	81
Esquema 48. Tentativa de formação do ligante quiral L6.	82
Esquema 49. Aminação redutiva catalisada por Pd/ImS3-14.	82
Esquema 50. Reação entre o formaldeído e L2 catalisada por Pd/ImS3-14. ..	83

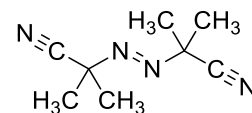
Esquema 51. Estratégia sintética para a formação dos 3-aril ftalidos.....	83
Esquema 53. Ligantes quirais empregados na obtenção dos 3-aril ftalidos...	84
Esquema 54. Desidratação do ácido borônico (a) e reação do Et ₂ Zn com a H ₂ O (b).....	90
Esquema 55. Melhor condição reacional para obtenção dos 3-aril ftalidos....	90
Esquema 56. Formação dos enantiômeros do ligante L2	94
Esquema 57. Formação dos enantiômeros de configuração S dos 3-aril ftalidos.	95
Esquema 52. Proposta para o estado de transição da transferência da fenila	103
Esquema 58. Rota sintética para obtenção dos aldeídos substituídos.	104
Esquema 59. Síntese das benzofuranonas substituídas.	104
Esquema 60. Resultados da síntese de benzofuranonas substituídas.	105
Esquema 61. Mecanismo de bromação das benzofuranonas.	106
Esquema 62. Reação de bromação das benzofuranonas.	107
Esquema 63. Mecanismo de hidrólise da benzofuranona.....	107
Esquema 64. Síntese dos aldeídos funcionalizados.....	108
Esquema 65. Arilação de 2-formilbenzoatos de metila substituídos.	109
Esquema 66. Resumo dos resultados obtidos.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Hidroacilação de cetoaldeídos substituídos.	53
Tabela 2: Hidroacilação intramolecular de várias cetonas.	54
Tabela 3. Hidrogenação assimétrica de 2-acilarilcarboxilatos.	56
Tabela 4. Reação de adição assimétrica de ácidos arilborônicos ao 2-formil benzoato.	58
Tabela 5. Arilação assimétrica de aldeídos catalisada pelo par de diastereoisômeros derivado do β -amino álcool carbinol-aziridina.	62
Tabela 6. Variações dos ácidos borônicos.	63
Tabela 7. Ácidos arilborônicos utilizados nas reações de arilação assimétrica.	66
Tabela 8. Reação de ciclização assimétrica do 2-iodobenzoato com aldeídos catalisada por Co.	68
Tabela 9. Condições reacionais da arilação do 2-formilbenzoato de metila.	86
Tabela 10. Condições reacionais da arilação do 2-formilbenzoato de metila. .	89

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIBN Azobisisobutilnitrila



CCD Cromatografia em camada delgada

CG-DIC Cromatografia gasosa - detector de ionização de chama

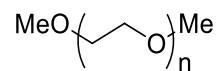
CLAE Cromatografia líquida de alta eficiência

DAIB (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol

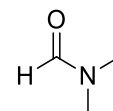
d Duplete

dd Duplete de dupletos

DIMPEG Dimetoxipolietilenoglicol



DMF Dimetilformamida



EMAR Espectrometria de Massas de Alta Resolução

ee Excesso enantiomérico

FDA Food and Drug Administration

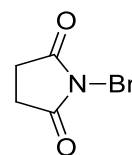
Hz Hertz

J Constante de acoplamento

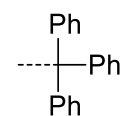
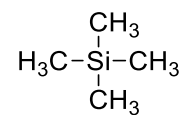
L* Ligante quiral

NBF *N*-butilftalido

NBS *N*-bromosuccinimida



Py	Piridina
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
sl	Simpleto largo
TMS	Tetrametilsilano
t	Tripleto
Tr	Tritila
δ	Deslocamento químico
$[\alpha]_D$	Rotação óptica



RESUMO

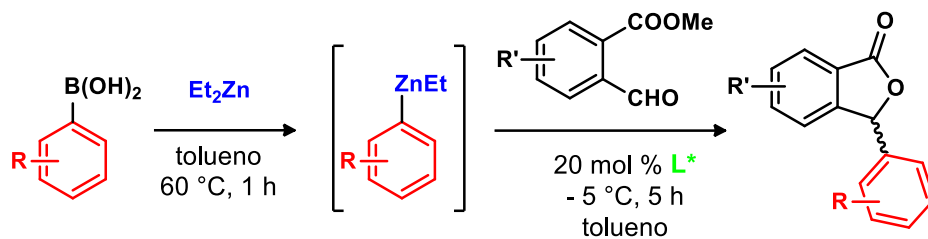
Título: Síntese Enantiosseletiva de 3-Aril Ftalidos via Adição Catalítica Assimétrica de Reagentes Organozinco.

Autor: Andressa Medianeira Model Carlos

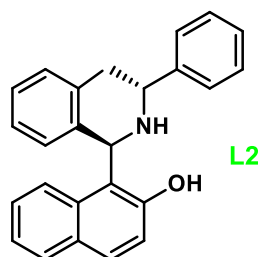
Orientador: Diogo Seibert Lüdtke

O presente trabalho aborda um estudo detalhado das reações de arilação catalíticas e enantiosseletivas de aldeídos aromáticos funcionalizados visando a obtenção de uma série de moléculas pertencentes a família dos 3-aril ftalidos. Essas moléculas, também conhecidas como 3*H*-isobenzofuran-1-onas, são caracterizadas por um núcleo bicíclico - um anel benzênico fundido a uma γ -lactona - são frequentemente encontrados em substâncias naturais e exibem um amplo espectro de atividades biológicas, desde realçar sabores até a redução da perda de memória.

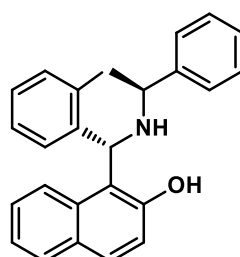
A estratégia sintética desenvolvida para a síntese assimétrica e catalítica dos 3-aril ftalidos envolve duas reações sequenciais: arilação e lactonização. A partir da metodologia de troca boro-zinco, utilizando-se ácidos arilborônicos e dietilzinco, são preparadas as espécies aromáticas nucleofílicas que se adicionam de maneira enantiosseletiva a 2-formil benzoatos de metila na primeira etapa. Após a adição do reagente organozinco, ocorre a reação de lactonização interna que leva a formação dos 3-aril ftalidos enantiomericamente puros ou enriquecidos. Os ligantes quirais derivados de aminonaftóis foram os que apresentaram melhores resultados quando empregados nesse tipo de reação, sendo capazes de promoverem a formação de 19 compostos de interesse com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades.



$L^* =$

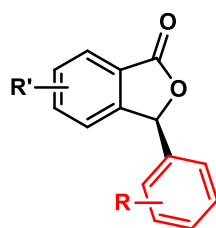
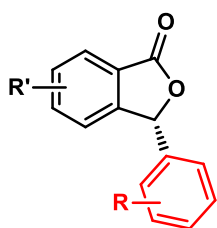


$L2$



ent-L2

Ligantes derivados de aminonaftóis



3-aryl ftalidos

19 exemplos
 58 a 95 % de rendimento
 34 a 97 % de enantiosseletividade

Esquema 1. Metodologia empregada para a síntese dos 3-aryl ftalidos quirais.

ABSTRACT

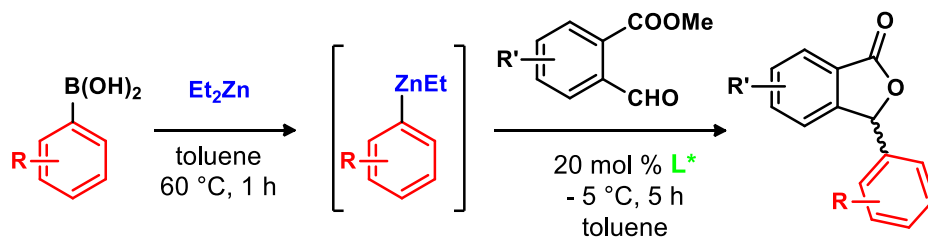
Title: Enantioselective Synthesis of 3-Aryl Phthalides via Asymmetric Catalytic Addition of Organozinc Reagents.

Author: Andressa Medianeira Model Carlos

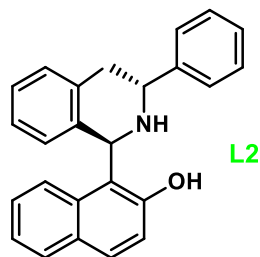
Advisor: Diogo Seibert Lüdtke

The present work addresses a detailed study of the catalytic and enantioselective arylation reactions of functionalized aromatic aldehydes by obtaining a series of molecules belonging to the family of 3-aryl phthalides. These molecules, also known as 3-*H*-isobenzofuran-1-ones, are characterized by a bicyclic nucleus - a benzene ring fused to a γ -lactone - are often found in natural substances and exhibit a broad spectrum of biological activities from highlighting soap to reducing memory loss.

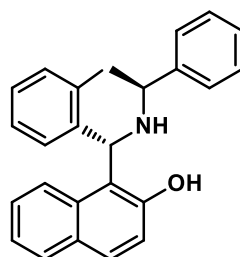
The synthetic strategy developed for the asymmetric and catalytic synthesis of 3-aryl phthalides involves two sequential reactions: arylation and lactonization. From the boro-zinc exchange methodology, using arylboronic acids and diethylzinc, nucleophilic aromatic species are prepared which are enantioselectively added to methyl 2-formyl benzoates in the first step. After addition of the organozinc reagent, the reaction of internal lactonization takes place leading to the formation of the enantiomerically pure or enriched 3-aryl phthalides. Chiral ligands derived from aminonaphthols presented the best results when used in this type of reaction, and 19 compounds of interest with good yields and excellent enantioselectivities were able to promote formation.



$\text{L}^* =$

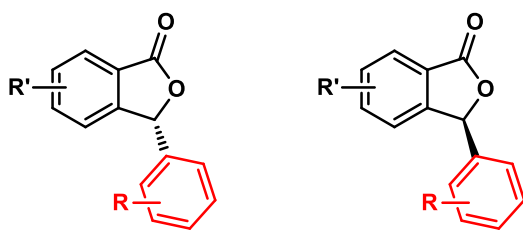


L2



ent-L2

aminonaphthol ligands



3-aryl phthalides

19 examples
58 to 95 % yield
34 to 97 % ee

Esquema 2. Methodology used for a synthesis of chiral 3-aryl phthalides.

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO - A importância da quiralidade

O fenômeno da quiralidade tem grande importância no nosso cotidiano já que se manifesta em todos os organismos vivos sendo que muito dos compostos que os compõem são quirais, incluindo-se componentes vitais como o DNA, enzimas, proteínas, hormônios e anticorpos.¹

Do ponto de vista químico, uma molécula quiral é definida como aquela que não é sobreponível com a sua imagem especular.² O tipo mais comum de molécula quiral é quando esta contém um átomo de carbono tetraédrico no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos sendo denominado o centro estereogênico ou assimétrico da molécula. Uma molécula desse tipo pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, que são ditos estereoisômeros um do outro. As duas estruturas, entretanto, não podem ser sobrepostas, já que uma é a imagem especular da outra - Figura 1. Esses tipos de estereoisômeros são chamados de enantiômeros (do grego, *enantio* = opostos).

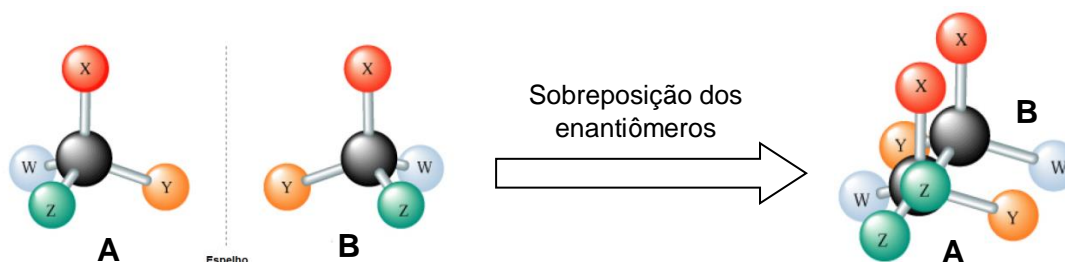


Figura 1. Arranjos espaciais possíveis para o par de enantiômeros A e B.

A única diferença que os enantiômeros apresentam entre si, em um meio aquiral, é a capacidade de desviar o plano da luz polarizada quando são submetidos, em solução, a passagem de luz em um polarímetro, já as demais propriedades físicas permanecem iguais.³ De maneira geral, um par de enantiômeros interage de forma distinta com um receptor biológico e, dessa forma é pouco provável que as formas enantioméricas de um fármaco venham a apresentar o mesmo efeito biológico. Assim,

¹ Pilli, R. A. *Química Nova na Escola*. **2001**, 14, 16.

² Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*. Rio de Janeiro: LTC, 2005. V. 1.

³ Coelho; F. A. S. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001**, 3, 23.

um par de enantiômeros poderá apresentar as seguintes possibilidades: I - apenas um dos enantiômeros apresenta atividade, enquanto o outro é inativo; II - os enantiômeros podem apresentar atividade farmacológica semelhante, entretanto um apresenta maior atividade que o outro; III - os enantiômeros podem apresentar comportamentos biológicos distintos.⁴ Na Figura 2, encontram-se alguns exemplos de fármacos com as respectivas atividades biológicas de cada um dos seus enantiômeros.

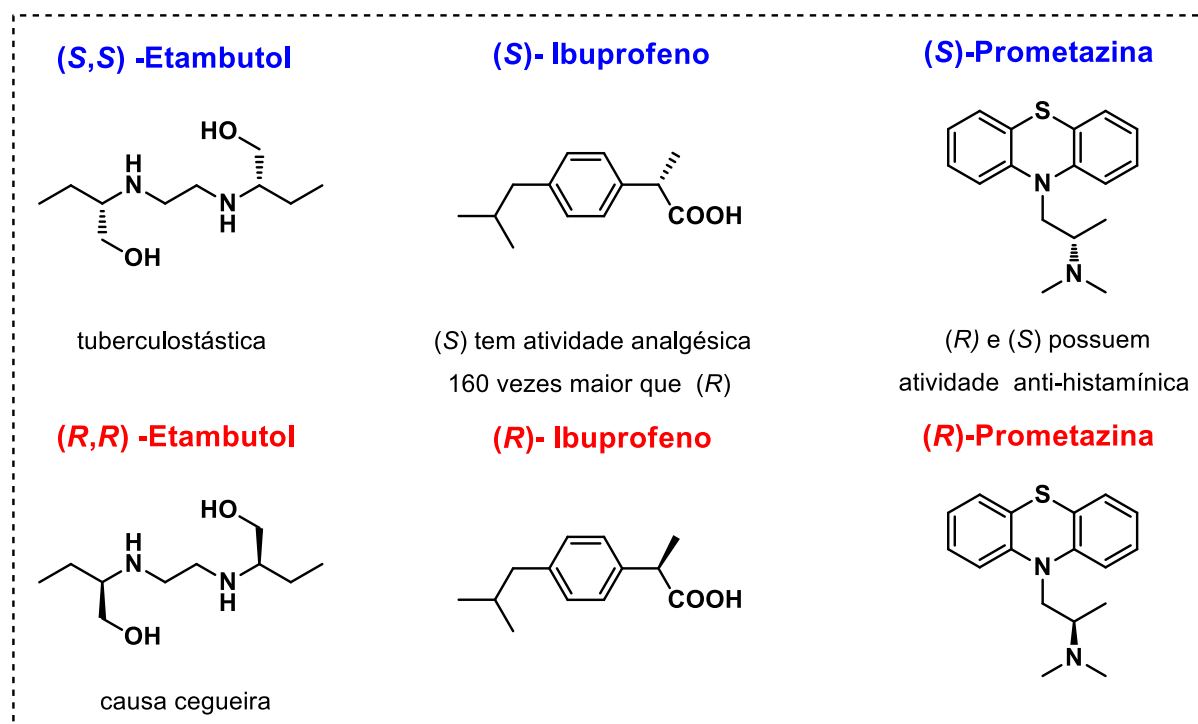


Figura 2. Fármacos quirais e suas respectivas atividades biológicas.

O final dos anos 50 e início dos anos 60 serviu de alerta para as indústrias farmacêuticas com a trágica história da talidomida, medicamento responsável por diminuir náuseas matinais de gestantes. Considerou-se durante muito tempo que a mistura racêmica desse fármaco poderia ser administrada sem maiores problemas já que um dos enantiômeros seria responsável pela ação desejada e o outro seria inativo. Porém, a partir da entrada desse medicamento no mercado houve um aumento significativo na incidência de má formação de fetos que levou ao nascimento de muitos bebês com graves deformações. Posteriormente, verificou-se que apenas o enantiô-

⁴ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 840.

mero *R* tinha as propriedades analgésicas e antinauseantes enquanto que o enantiômero *S* apresentava efeitos teratogênicos - Figura 3. Recentemente foi evidenciado que mesmo a administração do fármaco enantiopuro pode apresentar propriedades teratogênicas, em função de epimerização “*in vivo*” do centro quiral.⁵

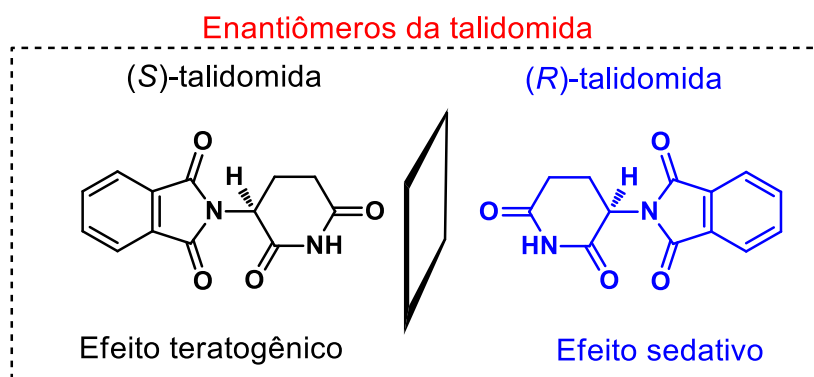


Figura 3. Efeito dos enantiômeros do fármaco talidomida.

Desde então, e principalmente depois dos anos 2000, a grande tendência da indústria farmacêutica é comercializar cada vez mais moléculas quirais na sua forma enantiomericamente pura. Como pode ser visto a partir do gráfico da Figura 4, é evidente que o mercado farmacêutico voltou seus interesses a venda de fármacos enantiopuros já que das 283 novas entidades moleculares aprovadas pela agência reguladora dos Estados Unidos - *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), entre os anos de 2002 a 2014,⁶ aquelas que se apresentaram na forma de um enantiômero puro foram as principais aprovadas, representando 58 % ou 165 das substâncias confirmadas. Essa tendência dos últimos anos reflete as vantagens na administração de formulações enantiomericamente pura como, por exemplo, menor dose terapêutica, relação dose-resposta mais simples, menos interações medicamentosas e efeitos secundários.⁷ Os fármacos aquirais alcançaram o segundo lugar, totalizando 33 % o equivalente a 93 dos aprovados. No entanto, os racematos não desapareceram da lista de aprovações perfazendo um total de 9 % ou 25 das novas entidades químicas aprovadas durante esses anos. Esse dado mostra que, em certos casos, não há razão

⁵ Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova*, **2001**, *24*, 683.

⁶ a) Agranat, I.; Wainshtein, S. R.; Zusman, E. Z. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972. b) Shen, Z.; Lv, C.; Zeng, S. *J. Pharm. Anal.* **2016**, *6*, 1.

⁷ Ribeiro; A. R.; Afonso; C.; Castro, P. M. L.; Tiritan, M. E. *Quim. Nova.* **2016**, *5*, 598.

para desenvolver um fármaco de apenas um enantiômero visto que esse mesmo enantiômero pode ser convertido em racemato no próprio organismo vivo, como é o caso da talidomida que a FDA aprovou como racemato em 1998.

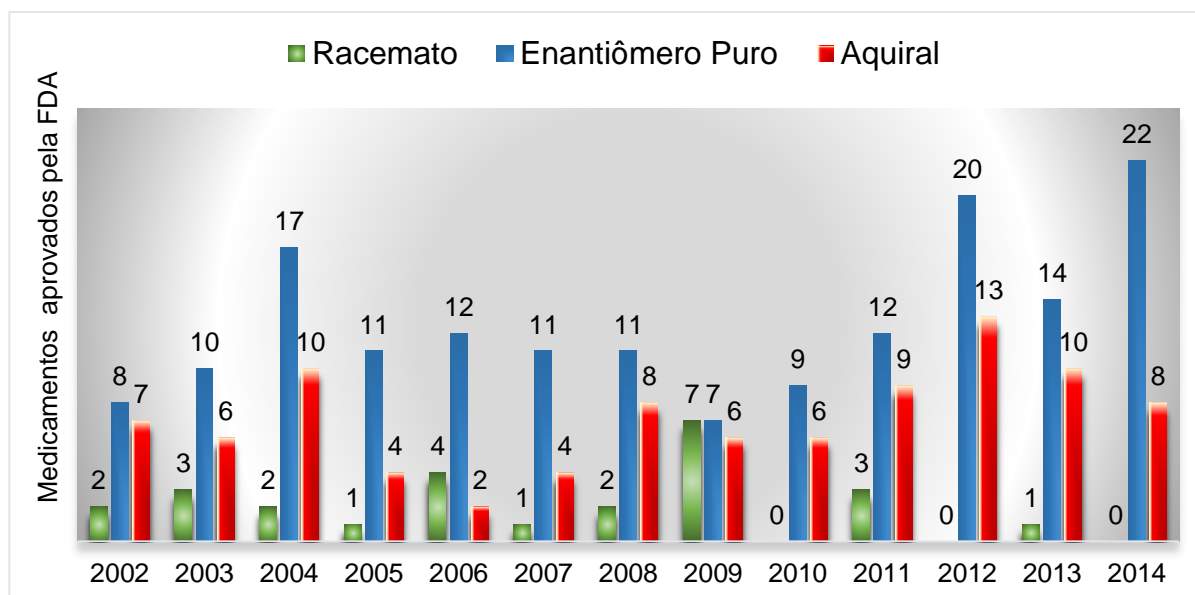
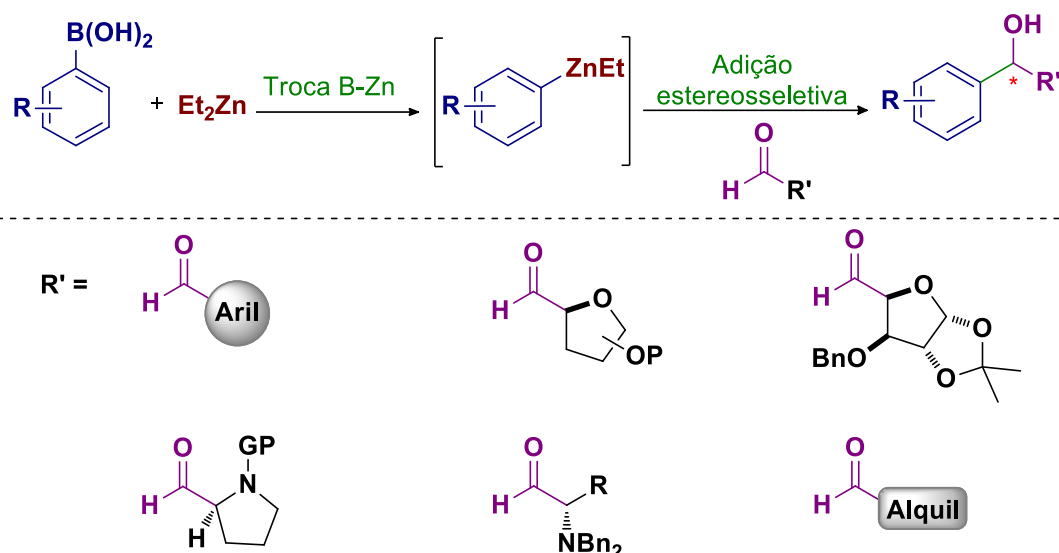


Figura 4. Distribuição anual das novas entidades moleculares aprovadas pela FDA.

Nesse contexto, os métodos químicos que permitem o controle da orientação espacial dos átomos pertencentes ao centro estereogênico, no momento em que o fármaco está sendo produzido, são de extrema importância. É então que a síntese assimétrica mostra sua fundamental importância pois é a partir dela que se torna possível reunir as estratégias sintéticas para traçar rotas adequadas e efetivas que irão permitir o controle tridimensional de novos centros quirais formados.

Nosso grupo de pesquisa vem atuando na área de catálise assimétrica visando a síntese de pequenas moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas a partir de moléculas aquirais empregando reagentes orgânicos de zinco e ligantes quirais. Entre os trabalhos já consolidados, destacam-se aqueles que envolvem as espécies

de arilzincoetil⁸ e de dialquilzinco⁹ que são adicionados de maneira catalítica e estereosseletiva a diversos aldeídos com diferentes funcionalizações – Esquema 3.



Esquema 3. Adições de reagentes arilzinco a diversos substratos.

Uma vez que a síntese assimétrica de substâncias biologicamente ativas tem como uma das principais fontes de inspiração os produtos naturais, o núcleo ftalido do Esquema 4 é um exemplo excelente, pois é encontrado em uma variedade de produtos naturais e moléculas bioativas tais como 3-*n*-butilftalida, (–)-hidrastina, (–)-narcotina,¹⁰ (–)-tifaftalido,¹¹ vermistatina,¹² alciopterosina E¹³ e citosporona E.¹⁴ A atividade biológica dessas moléculas substituídas na posição 3 frequentemente está associada a configuração absoluta desse centro estereogênico e, conseqüentemente, a

⁸ a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351 b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. d) Wouters, A.; Bessa, A.; Sachini, M.; Wessjohann, L.; Lüdtke, D. S. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2222. e) Martins, B. S.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5364. f) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334.

⁹ Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2015**, *70*, 1202.

¹⁰ Chatterjee, P.; Franklin, M. R. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 1391.

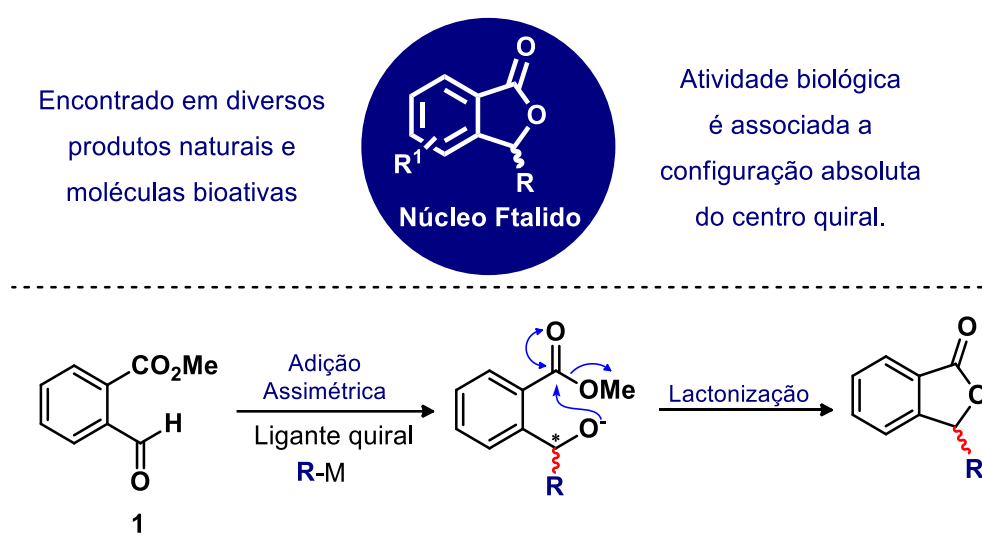
¹¹ Shode, F. O.; Mahomed, A. S.; Rogers, C. B. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 955.

¹² Arai, M.; Tomoda, H.; Okuda, T.; Wang, H.; Tabata, N.; Masuma, R.; Yamaguchi, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 172.

¹³ a) Palermo, J. A.; Rodriguez Brasco, M. F.; Spagnuolo, C.; Seldes, A. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4482. b) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. *Chem. Commun.* **2002**, 2984.

¹⁴ Brady, S. F.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4043.

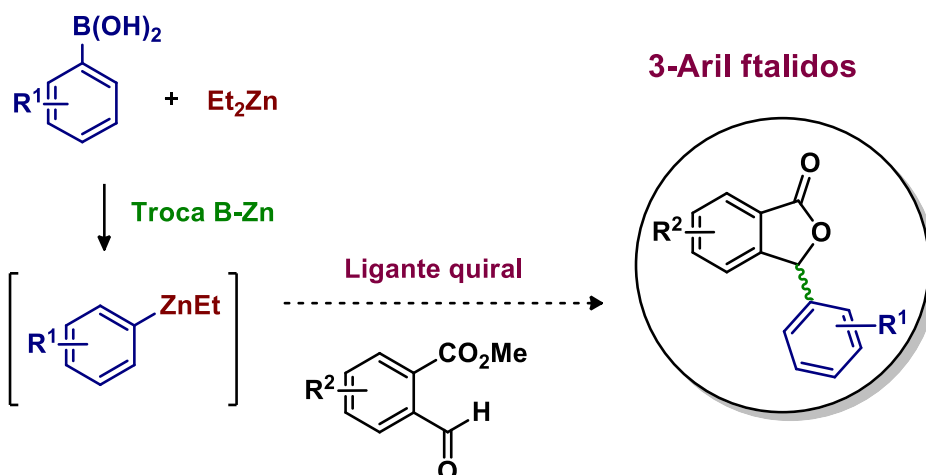
obtenção desses compostos em sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida é desejada. Assim, aliado aos interesses do nosso grupo de pesquisa em adicionar, de forma catalítica e estereosseletiva, reagentes orgânicos de zinco a moléculas com núcleos estruturais interessantes, como é o caso do 2-formil benzoato de metila **1** que pode reagir com um composto organozinco e, ainda, sofrer uma lactonização, para formar moléculas conhecidas como ftalidos, será o foco deste trabalho.



Esquema 4. Núcleo ftalido.

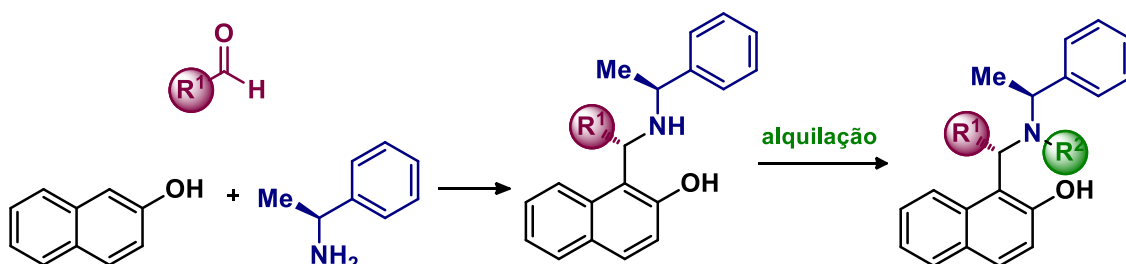
2. OBJETIVOS

Tendo em vista a grande importância que o desenvolvimento de metodologias apresentam para a preparação de novos compostos quirais, via síntese estereosseletiva, o presente trabalho tem como objetivo principal o estudo da síntese enantiosseletiva de 3-aryl ftalidos via adição catalítica e assimétrica de reagentes organozinco. Assim, a partir da metodologia de troca boro-zinco são formadas as espécies arilantes de zinco, que na presença de ligantes quirais, se adicionam a aldeídos funcionalizados levando a formação dos 3-aryl ftalidos na sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida, como mostrado no Esquema 5.



Esquema 5. Metodologia empregada para a formação dos 3-aryl ftalidos.

Para a formação dessa classe de moléculas na sua forma enantiopura serão empregados ligantes quirais derivados de aminonaftóis. Dessa forma, também se tem como objetivo modificar estruturalmente esses ligantes para promover o ajuste fino das suas propriedades catalíticas - Esquema 6.



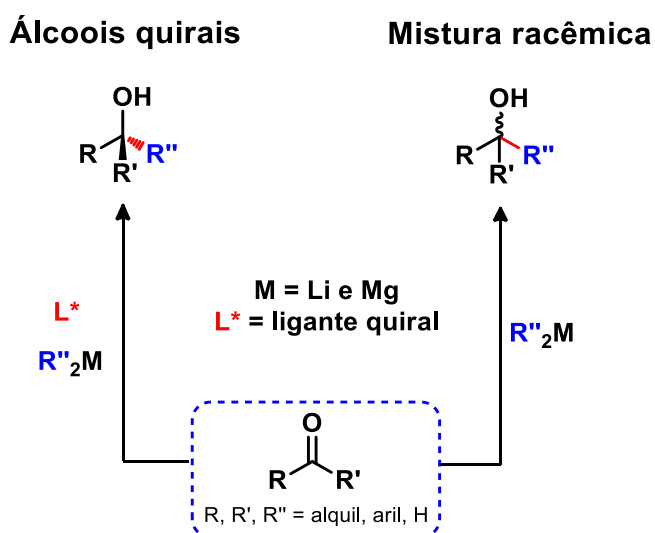
Esquema 6. Modificações estruturais possíveis dos ligantes quirais.

Capítulo 1
Revisão Bibliográfica

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Reagentes organozinco

Uma das maneiras mais importantes para a formação de novas ligações carbono - carbono se dá através da adição de reagentes organometálicos a composto carbonílicos levando a formação de álcoois como mostrado no Esquema 7.



Esquema 7. Adição de organometálicos a compostos carbonílicos.

A reatividade das espécies organometálicas está associada ao aumento do caráter iônico da ligação estabelecida entre o carbono e o metal, assim quanto maior for a diferença de eletronegatividade entre esses dois átomos, mais reativa será a espécie organometálica formada - Figura 5.¹⁵

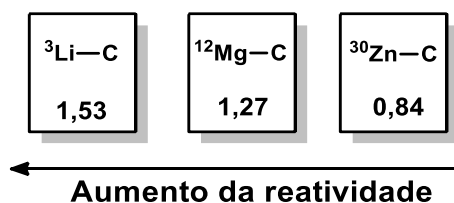


Figura 5. Diferença de eletronegatividade entre o carbono e o respectivo metal.

¹⁵ Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, New York 1980.

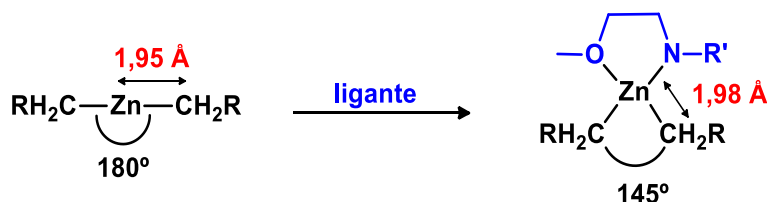
Os compostos orgânicos de lítio e de magnésio são bastante reativos frente a compostos carbonílicos justamente porque apresentam um elevado caráter iônico. Sendo assim, estes reagentes não necessitam da presença de um ligante quirais para se adicionarem a carbonila o que leva a formação de produtos racêmicos. A utilização de compostos alquil-lítio e alquil-magnésio na reação de alquilação enantiosseletiva é limitada uma vez que requer quantidades estequiométricas de ligantes quirais para que possam formar produtos com excessos enantioméricos elevados.¹⁵ Por outro lado, os compostos organometálicos formados pelos átomos de zinco e carbono estabelecem entre si uma ligação covalente e, como resultado, essas espécies apresentam uma menor reatividade frente a eletrófilos, tolerando assim a presença de outros grupos funcionais além de possibilitar o emprego de ligantes quirais em menor escala.¹⁶

Entre os compostos organometálicos citados, os compostos organozinco apontam como uma excelente escolha para a obtenção estereosseletiva de álcoois quirais já que essas espécies possuem a vantagem de serem menos reativas frente a compostos carbonílicos, quando comparados aos compostos orgânicos de lítio e magnésio, por exemplo. Além disso, a reação de adição direta de reagentes organozinco a compostos carbonílicos é extremamente lenta na ausência de um ligante quirais favorecendo assim o caminho catalítico e enantiosseletivo.

A baixa reatividade desses compostos é resultante da soma de dois fatores: a sua geometria e a baixa nucleofilicidade apresentada pelos grupos alquílicos ligados ao átomo de zinco. Os compostos diorganozinco apresentam geometria linear com ângulo de 180 ° e comprimento de ligação de 1,95 Å entre os átomos de carbono e de zinco. Além disso, esses átomos exibem uma pequena diferença de eletronegatividade, no valor de 0,84, o que resulta em uma baixa polaridade da ligação estabelecida entre eles. Entretanto, após a complexação do ligante quirais ao organozinco, que é observado através da análise de Raios-X, ocorre uma modificação na geometria linear do composto R_2Zn para uma estrutura aproximadamente tetraédrica, com ângulo de ligação em torno de 145 °,

¹⁶ Boudier, A.; Bromm, O. L.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

acarretando no aumento do comprimento da ligação C-Zn (1,98 Å).¹⁷ Isso significa que há uma diminuição da energia de ligação e, conseqüentemente, ocorre o aumento da nucleofilicidade dos grupos alquílicos ligados ao átomo de Zn - Esquema 8.¹⁸



Esquema 8. Mudança estrutural de R_2Zn pela complexação de um ligante.

Dessa forma, a baixa reatividade apresentada por esses reagentes faz com que o caminho reacional não-catalisado seja minimizado, favorecendo a adição catalítica e estereosseletiva do organozinco a carbonila na presença de ligantes quirais, promovendo assim maior enantiosseletividade ao produto desejado.

Apesar dos primeiros compostos organozinco, o dimetilzinco e o dietilzinco, terem sido sintetizados em 1849 por Frankland,¹⁹ a aplicação desses compostos para a formação seletiva de ligações carbono-carbono em síntese orgânica é recente e, cada vez mais vem ganhando destaque.

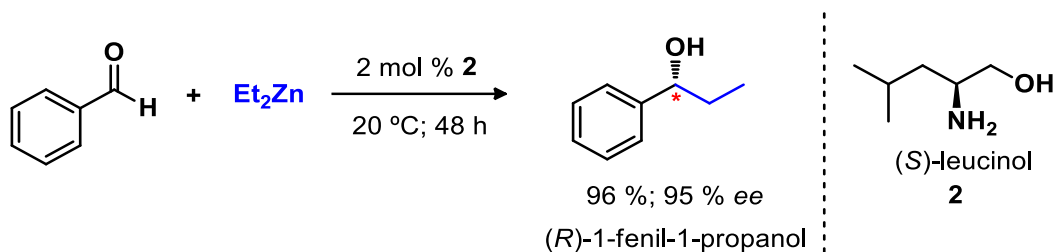
A primeira reação de adição enantiosseletiva utilizando um composto diorganozinco foi publicada em 1984 por Oguni e Omi. Esta reação consistiu na adição de dietilzinco ao benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica do ligante quiral (*S*)-leucinol **2** levando a formação do (*R*)-1-fenil-1-propanol com enantiosseletividade moderada de 49 % ee - Esquema 9.²⁰

¹⁷ Hursthouse, M. B.; Montevaili, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139.

¹⁸ Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy* **2009**, *44*, 317.

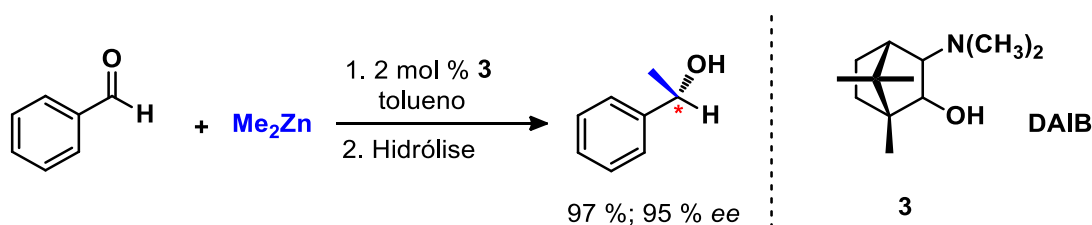
¹⁹ Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.

²⁰ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.



Esquema 9. Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco.

Em 1986,²¹ Noyori e colaboradores apresentaram a primeira reação de adição catalítica enantiosseletiva de um diorganozinco a aldeído aromático com alto excesso enantiomérico. A reação ocorreu entre dimetilzinco e benzaldeído na presença de somente 2 mol % do ligante quiral **3**, (2S)-3-exo-dimetil-amino-isoborneol (**DAIB**), formando o álcool secundário com 97 % de rendimento e, 95 % ee - Esquema 10. Até então as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com adição de compostos organometálicos necessitavam de quantidades estequiométricas, ou até mesmo um excesso, do ligante quiral.



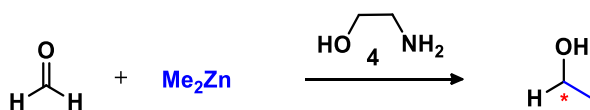
Esquema 10. Adição enantiosseletiva do dimetilzinco ao benzaldeído promovida por **DAIB**.

Após alguns anos da descoberta dessa reação, Noyori e colaboradores, em 1995, propuseram e interpretaram a natureza do ciclo catalítico das reações de alquilação de aldeídos, fundamentando-se em estudos experimentais e teóricos, utilizando como modelo reacional a adição de dimetilzinco ao formaldeído na presença do ligante 2-aminoetanol **4** - Esquema 11, reagentes com o menor número de átomos possíveis devido às limitações computacionais.²² Os cálculos detalhados não apenas mostraram as propriedades dos intermediários de curta

²¹ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

²² Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.

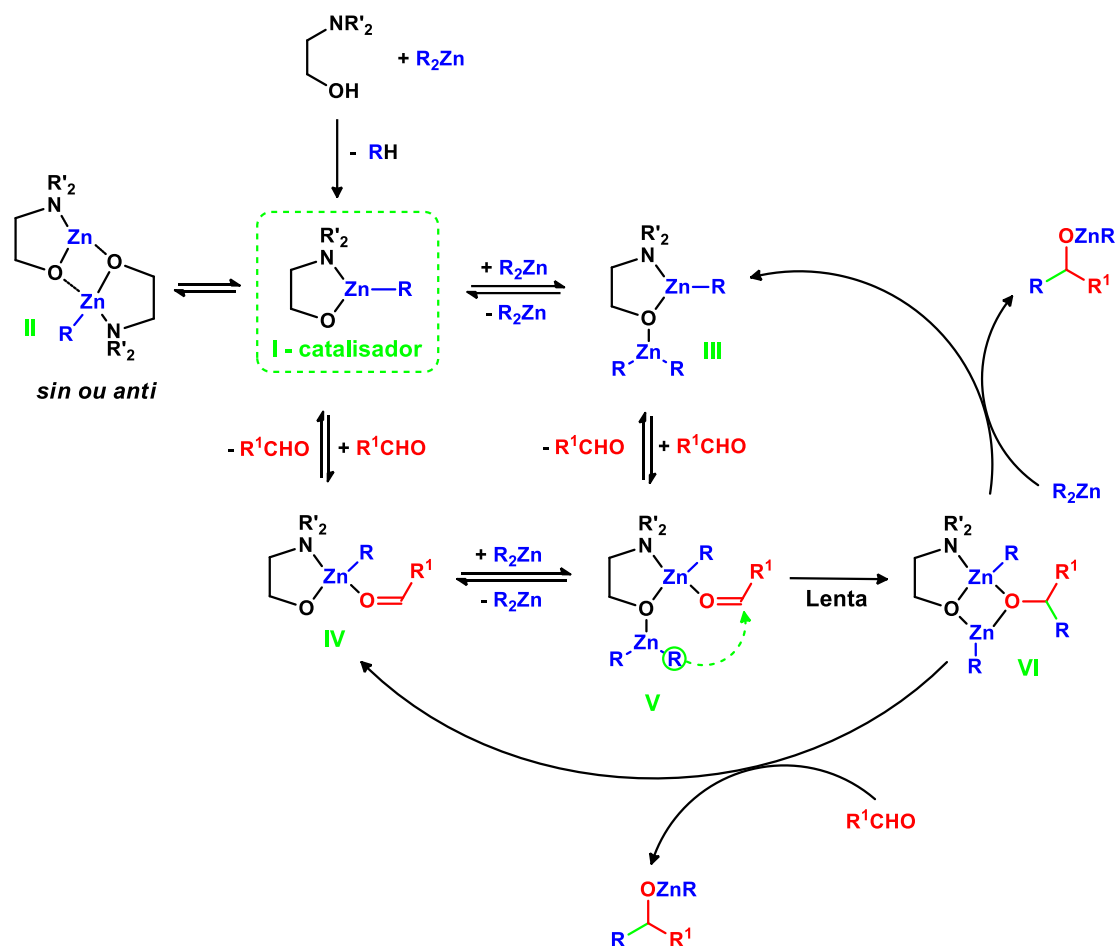
duração e as estruturas de transição, como também ditaram algumas modificações para os postulados originais no mecanismo da reação.



Esquema 11. Reação modelo para a demonstração do mecanismo reacional.

A maioria das referências abordam os aspectos mecanísticos para a alquilação de aldeídos a partir de β -aminoálcoois uma vez que é a classe de ligantes que mais tem sido utilizada com sucesso nesse tipo de reação. O ciclo catalítico para a alquilação de aldeídos a partir de compostos organozinco é mostrado no Esquema 12 de maneira genérica e, até o presente momento, esse é o mecanismo mais aceito na literatura.

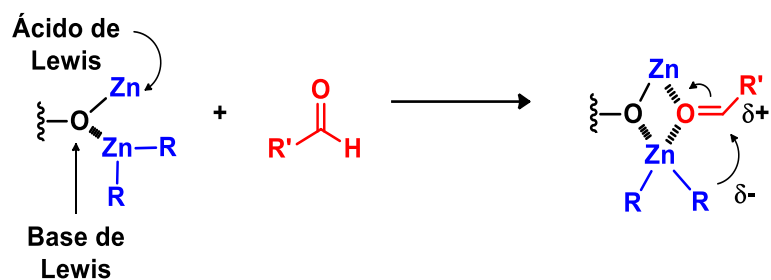
No primeiro momento, ocorre a reação ácido-base entre o aminoálcool e o diorganozinco para a liberação de uma molécula de alcano e formação do aminoalcóxido de zinco **I**, que está em equilíbrio ou com o dímero **II** ou é estabilizado pela adição do aldeído o que leva a formação do intermediário **IV**. Além disso, o intermediário **I** ainda pode reagir com mais um equivalente de diorganozinco para gerar o complexo **III**. Vale destacar que o catalisador propriamente dito da reação é somente o complexo quiral **I** que é composto pelo metal Zn e o respectivo ligante quiral. A etapa correspondente à transformação de **V** para **VI** é o passo limitante da reação e, também é o que determina a estereosseletividade do processo catalítico.



Esquema 12. Ciclo catalítico da adição de compostos R_2Zn a aldeídos proposto por Noyori.

A versatilidade desta reação reside nas duas diferentes funções do complexo quiral I. A primeira delas é que o aminoalcóxido de zinco I pode atuar como ácido de Lewis, ligando-se ao átomo de oxigênio do grupo carbonílico, aumentando assim a eletrofilicidade do carbono. E além disso, o dialquilzinco do complexo V também é ativado através da coordenação do átomo de oxigênio do ligante promovendo o aumento da nucleofilidade do grupo alquílico favorecendo a sua transferência para a carbonila. Esta dupla ativação promovida pelo organozinco pode ser visualizada a partir do Esquema 13.²³

²³ Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, 43, 139.



Esquema 13. Dupla ativação promovida pelo composto organozinco.

A estereosseletividade do processo catalítico que é definida pela transformação de **V** para **VI** é explicada através de um modelo caracterizado por dois estados de transição tricíclicos 5/4/4, com orientações *sin* e *anti* em relação aos anéis terminais, além do estado de transição bicíclico 5/6 - Figura 6.²³

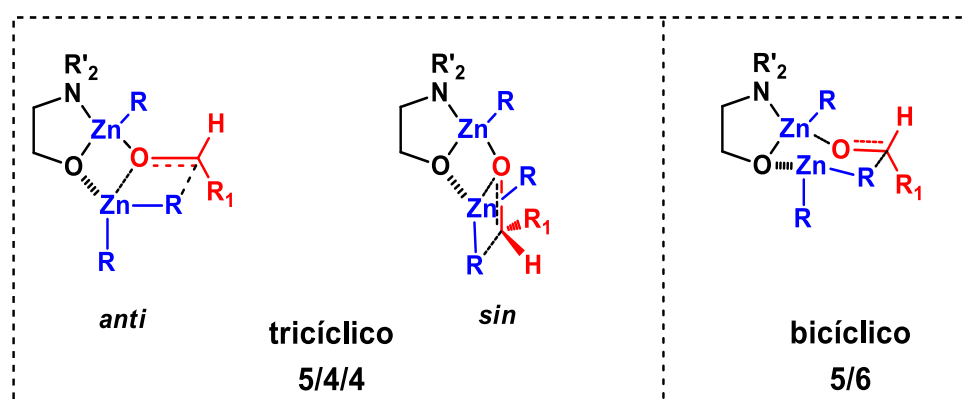


Figura 6. Estruturas possíveis do estado de transição.

Os estados de transição tricíclicos *sin* e *anti* apresentam cada um deles duas formas, *Si* ou *Re*, conforme a face que o aldeído coordena ao zinco, originando produtos de reação com configuração *S* ou *R* - Figura 7. Vários estudos teóricos,²² permitiram concluir que os estados de transição tricíclicos *anti* são mais estáveis do que os *sin* e que estes, por sua vez, são mais estáveis do que o bicíclico.

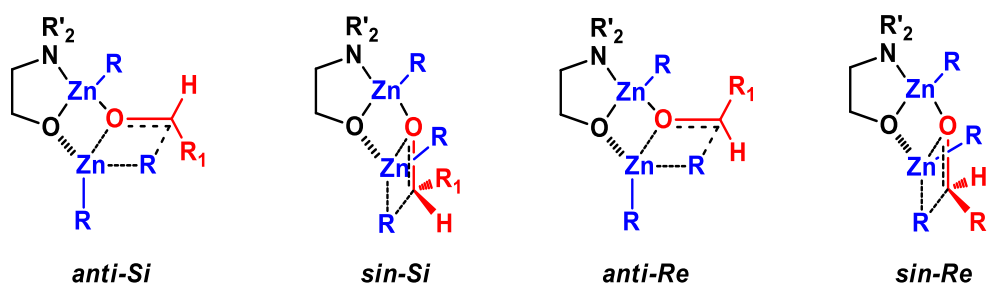


Figura 7. Estados de transição *sin* e *anti*.

Os estados de transição *sin* são geralmente mais desfavoráveis devido às repulsões estéricas entre o ligante e o aldeído e, entre o primeiro e o grupo alquílico transferível. 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.²⁴

Após uma análise detalhada dos estados de transição, é possível perceber que, em qualquer caso, a estrutura do ligante quiral utilizado é responsável pelas pequenas alterações estéricas e, conseqüentemente, pela estabilidade do estado de transição que leva a formação dos produtos com determinada configuração absoluta. Deve-se salientar que a escolha de ligantes quirais empregados em reações pode ser baseada a partir dos dados já disponíveis pela literatura, que consideram o impedimento estérico e o efeito eletrônico como um dos principais fatores que levam a formação de produtos com altos rendimentos e enantiosseletividade, mas ainda não se pode prever teoricamente qual será o ligante capaz de promover os produtos com os resultados desejados, sendo assim necessário a realização de testes experimentais. Assim, a síntese de novos ligantes quirais mais eficientes continua sendo uma oportunidade desafiadora para a comunidade sintética.¹⁹

3.2 Arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos

Ao longo das últimas décadas, um grande progresso foi alcançado na adição assimétrica catalítica de reagentes organozinco a aldeídos, utilizando uma gama de ligantes quirais, obtendo-se produtos com excelentes excessos enantioméricos para diversos tipos de substratos.²⁵ Mais recentemente, a arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos na presença de um ligante quiral tem

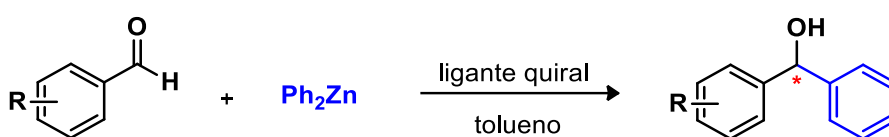
²⁴ Murtinho, D. M. B. *Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução*. 2006. 194 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2006.

²⁵ Para revisões sobre adições de organozinco a compostos carbonílicos, ver: a) Noyori, R.; M. Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; ch. 5. d) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

recebido atenção especial uma vez que dá acesso a diarilmetanóis quirais, precursores de compostos farmacológica e biologicamente importantes. Uma série de esforços foi feita para que essas reações ficassem bem estabelecidas na literatura. Uma breve revisão é mostrada a seguir relatando as principais metodologias empregadas para o desenvolvimento das reações de arilação assimétrica realizadas por alguns grupos de pesquisa.

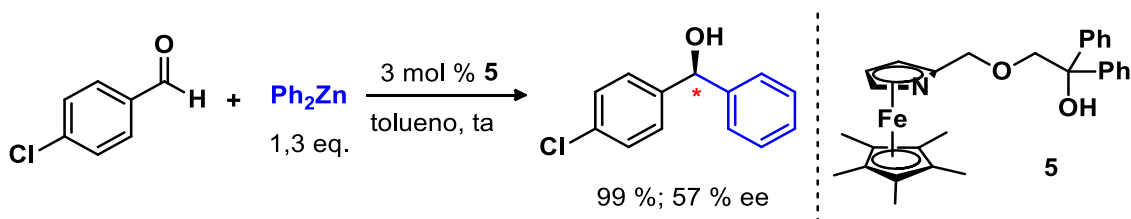
3.2.1 Difenilzinco como fonte de grupamento arila

As primeiras metodologias empregavam difenilzinco como fonte de grupamento arila para a arilação de aldeídos aromáticos - Esquema 14.



Esquema 14. Arilação enantiosseletiva a partir do difenilzinco.

Fu e colaboradores divulgaram em 1997²⁶ o primeiro exemplo de uma adição catalítica enantiosseletiva de difenilzinco a aldeídos, em que Ph₂Zn reage com 4-clorobenzaldeído na presença de quantidade catalítica do azaferroceno **5**, ligante quiral planar, gerando quantitativamente o diarilmetanol desejado com 57 % ee - Esquema 15.

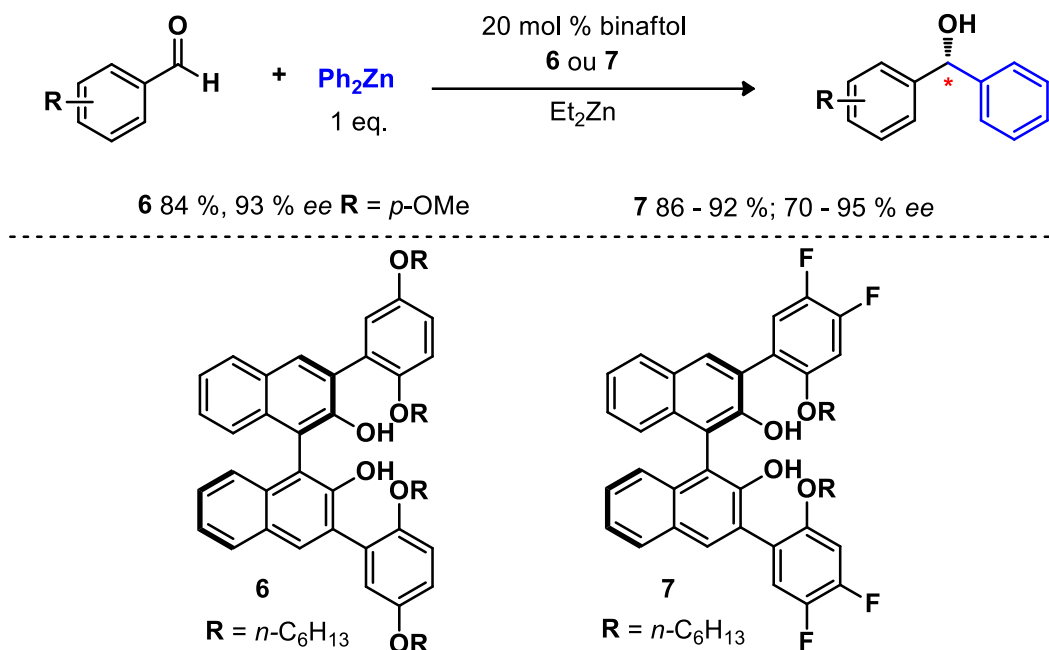


Esquema 15. Adição enantiosseletiva de Ph₂Zn proposta por Fu.

Apesar do diarilmetanol formado ter sido obtido com enantiosseletividade moderada, a principal contribuição desse trabalho foi a inspiração proporcionada a muitos grupos de pesquisa para o desenvolvimento de novos estudos mais aprofundados nesse tipo de reação.

²⁶ Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.

A primeira reação de arilação com alta enantiosseletividade foi descrita por Pu em 1999.²⁷ Neste trabalho, um equivalente de difenilzinco puro reagiu com o aldeído aromático na presença de 20 mol % do ligante binaftol **6**, resultando no diarilmetanol com 86 % de rendimento e 94 % ee - Esquema 16.



Esquema 16. Arilação com alta enantiosseletividade proposta por Pu.

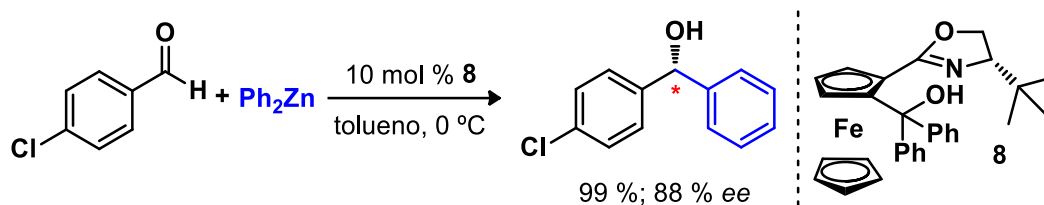
Os autores destacam que, em muitos casos, foi necessário realizar um pré-tratamento do ligante com 40 mol % de dietilzinco para obter altas enantiosseletividade. Um ano depois, novamente Pu²⁸ utilizou o ligante binaftol **7**, um análogo fluorado do ligante **6**, obtendo vários diarilmetanóis com altos rendimentos (86 – 92 %) e excelentes enantiosseletividades (70 – 95 % ee).

Concomitantemente aos trabalhos de Pu, Bolm e Muñiz em 1999,²⁹ propuseram o emprego do ligante quiral **8** baseado na estrutura planar do ferroceno. O melhor resultado foi obtido com o uso de 10 mol % do ligante **8** para a formação do diarilmetanol correspondente com 99 % de rendimento e 90 % ee - Esquema 17.

²⁷ Huang, W. S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.

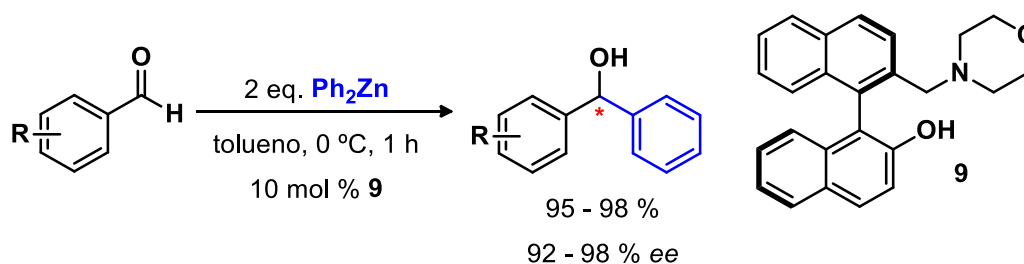
²⁸ Huang, W. S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145.

²⁹ Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.



Esquema 17. Ligante **8** utilizado por Bolm e Muñiz na arilação com Ph_2Zn .

Outro ligante que obteve sucesso em promover excelente enantiosseletividade foi descrito por Ha em 2002.³⁰ Derivado do binaftol contendo um anel morfolínico, o aminoálcool **9** foi capaz de catalisar, com 10 mol %, a arilação de vários aldeídos aromáticos obtendo altos rendimentos (95 – 98 %) e enantiosseletividades (92 – 98 %) - Esquema 18.



Esquema 18. Ligante **9** derivado do binaftol descrito por Ha.

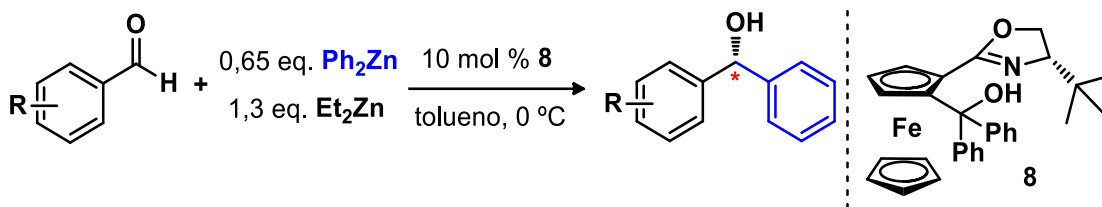
No entanto, essa metodologia apresenta a desvantagem de utilizar quantidades estequiométricas ou até mesmo um excesso de difenilzinco. Esse reagente além de ser caro, sensível à umidade é também muito reativo quando comparado ao dietilzinco, ocasionando uma competição entre o caminho reacional catalisado e o não-catalisado.

3.2.2 Fenil-zinco-etil como fonte de grupamento arila

A fim de contornar o problema da reatividade do difenilzinco, Bolm e colaboradores em 2000,³¹ propuseram a adição do reagente dietilzinco à reação estudada anteriormente na presença do ligante **8**, induzindo a formação do reagente misto fenil-zinco-etil preparado *in situ* - Esquema 19.

³⁰ Ko, D.H.; Kim, K. H.; Ha, D.C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

³¹ Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.

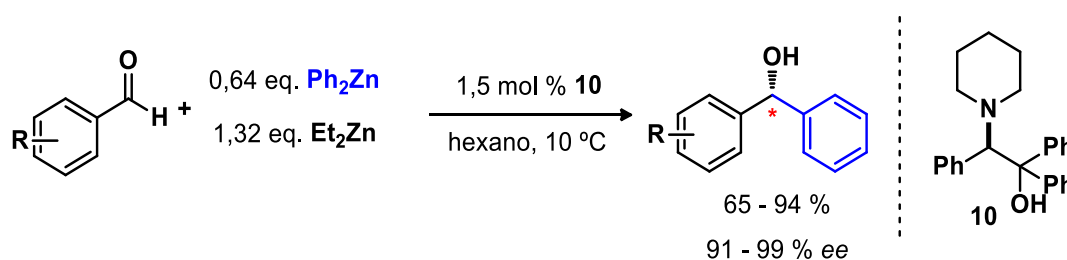


R	% ee com Ph ₂ Zn	% ee com Ph ₂ Zn/Et ₂ Zn
<i>p</i> -Cl	88	97
<i>p</i> -OCH ₃	87	98
<i>o</i> -Br	73	91

Esquema 19. Arilação enantiosseletiva a partir de fenil-zinco-etil.

Como exemplo do avanço dessa nova proposta, pode-se destacar a formação de diarilmetanóis contendo grupos na posição *para* do anel aromático pertencente ao aldeído, como o cloro e a metoxila, que agora podem ser obtidos com 97 e 98 % ee comparado a 88 e 87 % ee, respectivamente, nas condições originais. Além do mais, grupos na posição *orto* também melhoraram significativamente, formando o produto com 91 % de excesso enantiomérico.

Outro exemplo que se valeu dessa mesma metodologia é o uso do ligante **10** proposto por Pericàs em 2004.³² Esse β -aminoálcool **10** provou ter uma alta atividade catalítica já que somente 1,5 mol % foi suficiente para promover a formação de produtos com excelente enantiosseletividade (até 99 % ee) - Esquema 20.



Esquema 20. Utilização do ligante **10**, proposto por Pericàs, na reação de arilação.

Esse novo procedimento melhorou significativamente todo o processo de arilação de aldeídos, justamente porque a transferência do grupamento fenila

³² Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

ocorre com menor velocidade quando comparada à reação que emprega somente o difenilzinco. Deste modo, além de aumentar a seletividade das reações de arilação, essa nova proposta tolera o emprego de uma menor quantidade de difenilzinco.

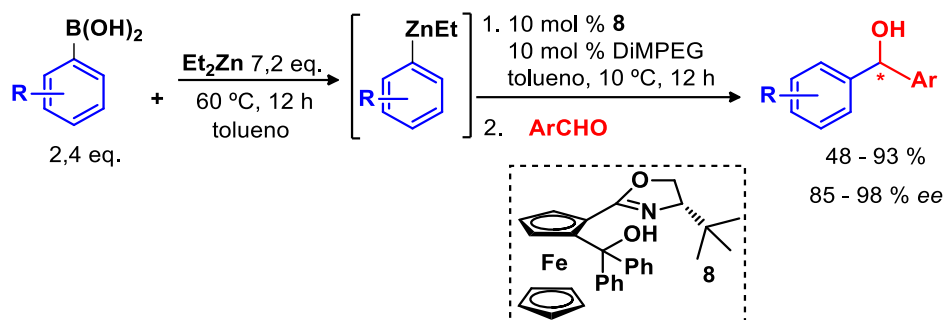
Contudo, o método apresentado ainda possui uma grande desvantagem: a variedade de grupamento arila que é transferida é limitada, já que há somente dois reagentes arilzinco comercialmente disponíveis – difenilzinco e o seu análogo totalmente fluorado, além dos outros inconvenientes citados anteriormente para esse reagente. Logo, o desenvolvimento de novos métodos que permite a transferência seletiva de um número maior de grupamentos arílicos substituídos, originados de fontes acessíveis e econômicas, é de extrema importância para o aprimoramento dessa metodologia.

3.2.3 Ácidos borônicos como fonte de grupamento arila

Novamente Bolm e colaboradores, em 2002,³³ sugeriram uma nova metodologia muito interessante, em que se aproveita o uso de ácidos arilborônicos como fonte de espécies aromáticas nucleofílicas para realizar a troca boro-zinco,³⁴ formando *in situ* o reagente misto aril-zinco-etil a partir da reação de transmetalização com o dietilzinco. Mais uma vez Bolm utiliza o ligante **8** na presença de 10 mol % de DiMPEG para observar a formação de diarilmetanóis a partir desse novo mecanismo - Esquema 21. Os resultados atingidos foram excelentes já que os altos rendimentos e seletividades observadas anteriormente permaneceram praticamente inalterados, comprovando a versatilidade desse novo método.

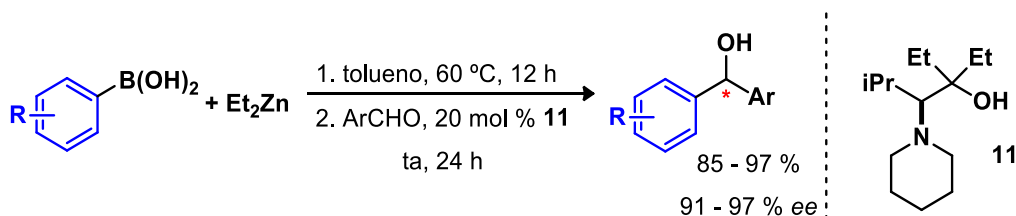
³³ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

³⁴ Para reações de transmetalização B-Zn ver: a) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170.



Esquema 21. Metodologia proposta por Bolm *et. al.* utilizando ácidos arilborônicos.

Empregando a mesma metodologia de Bolm, Braga e colaboradores em 2005,³⁵ relataram o uso do β -aminoálcool **11** como ligante quiral na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos. Os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos (85 – 97 %) e excelentes níveis de enantiosseletividade (81 – 97 % ee) para uma variedade de aldeídos e ácidos arilborônicos - Esquema 22.



Esquema 22. Ligante **11** proposto por Braga e colaboradores na arilação assimétrica.

³⁵ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

Desde então, muitos grupos de pesquisa desenvolveram ligantes quirais eficientes para a arilação de aldeídos aromáticos^{8a,8b,36} e alifáticos,⁹ cetonas,³⁷ chalconas,³⁸ entre outros substratos utilizando a metodologia proposta por Bolm. A figura 8, desta e da próxima página, mostra as estruturas de alguns ligantes quirais usados em arilações assimétricas nos últimos anos.

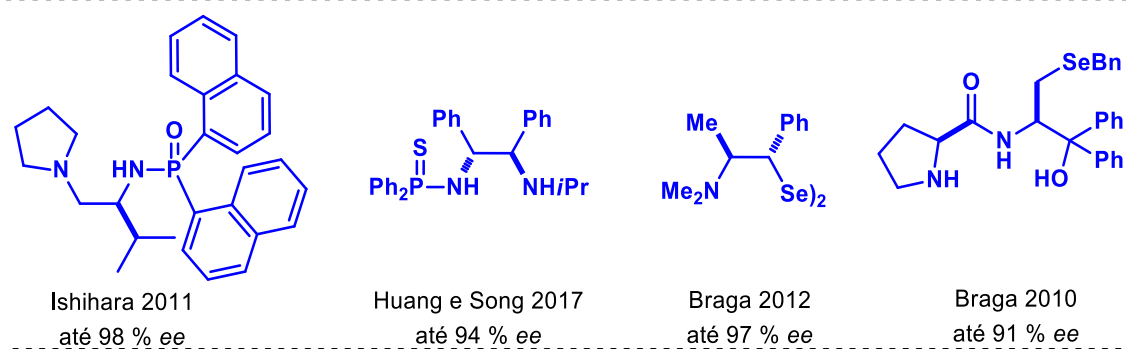


Figura 8. Ligantes quirais utilizados na arilação de substratos variados.

³⁶ a) Wang, M. C.; Zhang, Q. J.; Zhao, W. X.; Wang, X. D.; Ding, X.; Jing, T. T.; Song, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. 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) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. d) Ji, J. X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093. e) Wu, P. Y.; Wu, H. L.; Uang, B. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833. f) Jin, M. J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. g) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. h) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595. i) Song, X.; Hua, Y. Z.; Shi, J. G.; Sun, P. P.; Wang, M. C.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6087. j) Pisani, L.; Bochicchio, C.; Superchi, S.; Scafato, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5939. k) Wu, H. L.; Wu, P. Y.; Cheng, Y. N.; Uang, B. J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2656. l) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879. m) Godoi, M.; Alberto, E. E.; Paixão, M. W.; Soares, L. A.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1341. n) Wang, Y.; Zong, H.; Huang, H.; Song, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 90. o) Jarzynski, S.; Utecht, G.; Lesniak, S.; Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1774. p) Forni, J. A.; Novaes, L. F. T.; Galaverna, R.; Pastre, J. C. *Catalysis Today* **2018**, *308*, 86.

³⁷ Dong, L.; Xu, Y. J.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. *Synthesis* **2004**, 1057.

³⁸a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955. b) Hatano, M.; Gouzu, R.; Mizuno, T.; Abe, H.; Yamada, T.; Ishihara, K. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1149.

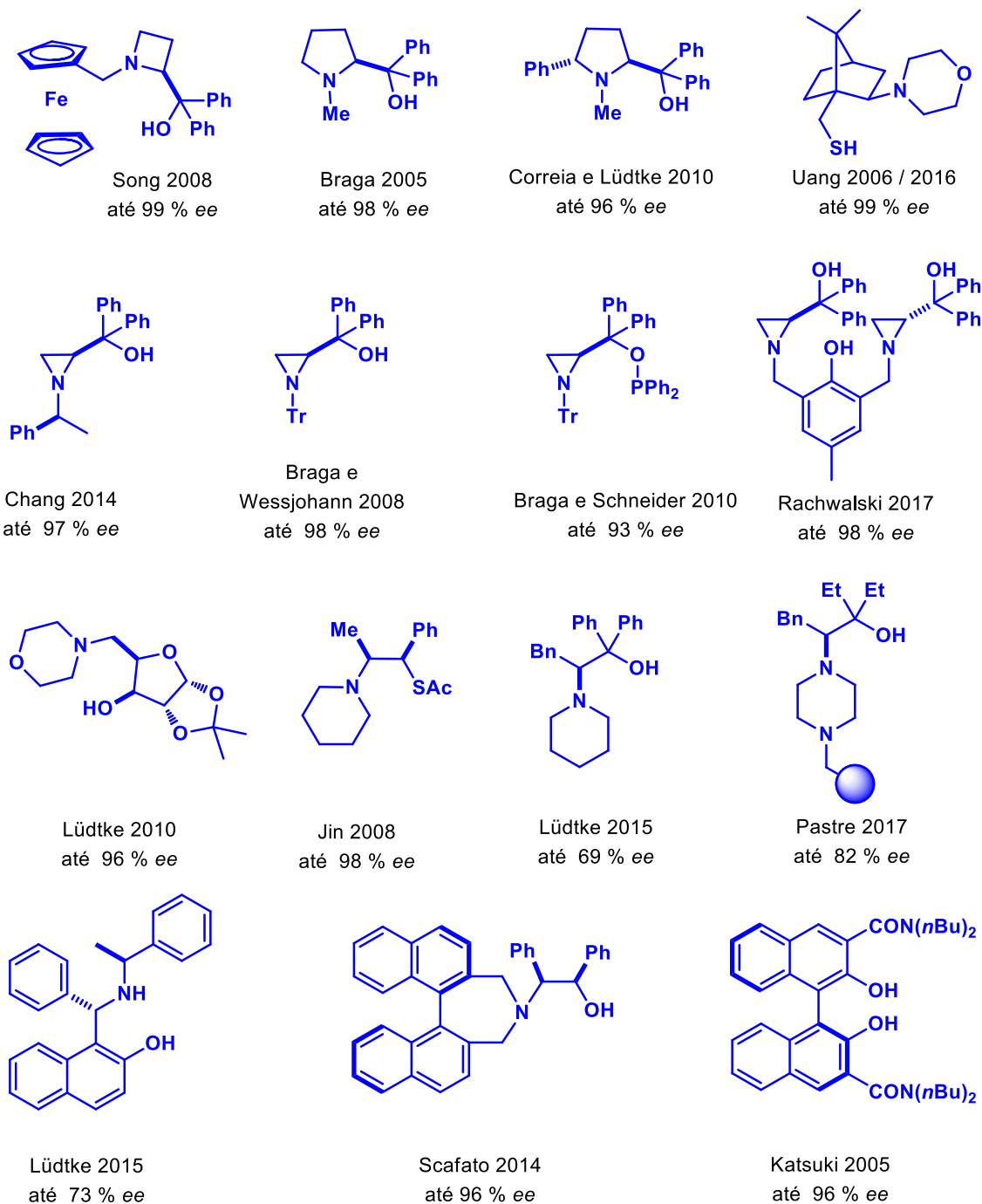
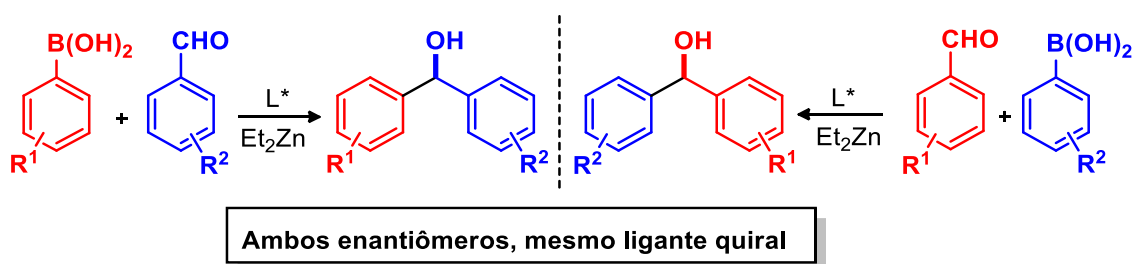


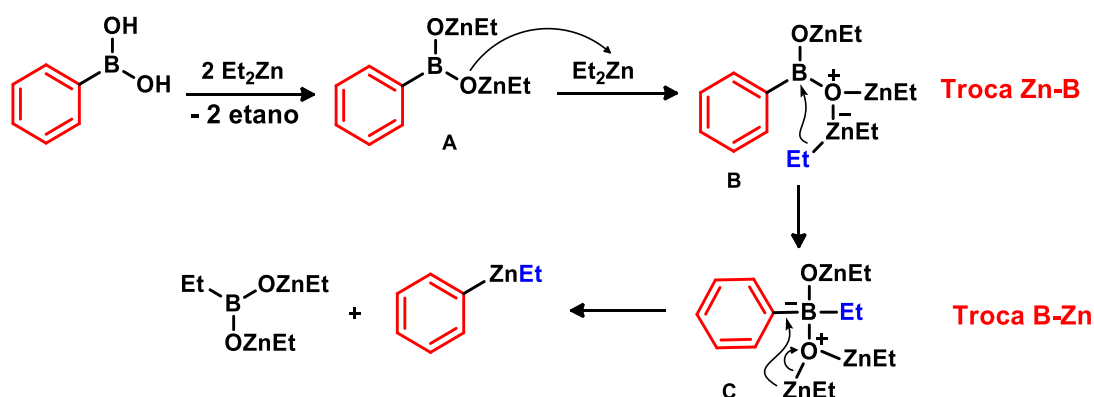
Figura 8. Ligantes quirais utilizados na arilação de substratos.

Dessa forma, essa nova metodologia permite a exploração de uma variedade de grupos arila a serem transferidos visto que ácidos arilborônicos são comercialmente disponíveis além de serem facilmente sintetizados a partir dos haletos correspondentes. 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 dois componentes da reação: ácido borônico e aldeído - Esquema 23.^{36b,39}



Esquema 23. Preparação de ambos enantiômeros com o mesmo ligante quiral.

Baseados em estudos teóricos e experimentais, Maseras e Pericàs,⁴⁰ em 2008, propuseram um mecanismo para a formação do intermediário aril-zinco-etil (ArZnEt). Esse intermediário é formado basicamente através de duas trocas Boro-Zinco, em que a primeira envolve a troca Zn-B e, a segunda B-Zn, conforme pode ser observado no Esquema 24.



Esquema 24. Mecanismo proposto para a troca B-Zn.

³⁹ Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.

⁴⁰ Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

Na primeira etapa da reação, quando o dietilzinco é adicionado ao ácido borônico, ocorre a abstração dos dois hidrogênios ácidos levando a formação do intermediário **A** com a liberação de duas moléculas de etano. Este intermediário **A** reage com um terceiro equivalente de dietilzinco conduzindo a espécie **B** a qual sofre a troca Zn-B, ou seja, um grupo etil é transferido do Zn para o B formando o intermediário **C**. Uma segunda troca ocorre no intermediário **C**, desta vez B-Zn, em que o grupo fenil ligado ao boro é transferido para o zinco, levando a formação da espécie ativa PhZnEt.

Em 2003, Norrby e colaboradores,⁴¹ publicaram um estudo teórico em que se analisa a transferência da fenila *versus* etila na adição de reagente organozinco a compostos carbonílicos. Os autores calcularam a energia de ativação relacionadas aos estados de transição necessária para que ocorra a transferência tanto da etila quanto da fenila. Foi observado que para a transferência da etila são necessários 40 KJmol^{-1} a mais em energia que para a transferência da fenila. Essa diferença pode ser compreendida a partir da análise detalhada das estruturas no estado de transição. Quando se tem um reagente do tipo PhZnEt, por exemplo, a geometria do estado de transição está altamente relacionada ao ânion a ser transferido, com o orbital preenchido localizado entre o átomo de zinco e o carbono carbonílico - Figura 9. O estado de transição é o ponto de mínima sobreposição do ânion com o acceptor de elétrons. Assim, para o grupo fenil, que possui o orbital aromático p, o qual se sobrepõe ao mesmo tempo tanto no átomo de zinco - deficiente em elétrons - quanto no átomo de carbono eletrofílico, acaba contribuindo para uma maior estabilização desse estado de transição. Enquanto que, para o grupo etil, a distorção correspondente é um processo altamente energético. Assim, mesmo na presença de grande excesso do reagente Et_2Zn , somente a transferência do grupo fenil é esperada.

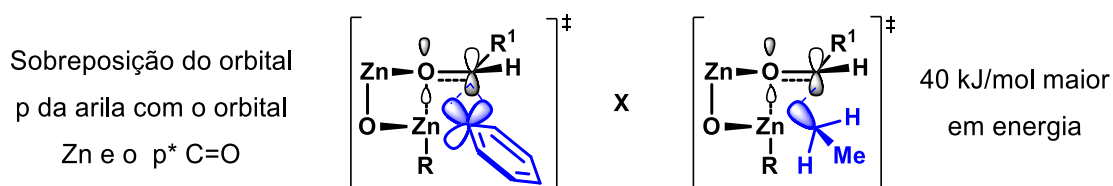


Figura 9. Estado de transição para a transferência da etila e da fenila.

⁴¹ Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.

3.3 Moléculas pertencentes a família dos ftalidos

Os compostos conhecidos como ftalidos também podem ser denominados por 3-*H*-isobenzofuran-1-onas já que são derivados de uma classe maior de moléculas chamadas de benzofuranonas. A característica estrutural principal dos ftalidos é a presença de um núcleo bicíclico fundido, derivado da fusão de um anel benzênico com uma γ -lactona representados pelos ciclos **A** e **B** na Figura 10. As plantas são as suas principais fontes naturais sendo que existem aproximadamente 180 ftalidos isolados a partir 137 espécies de plantas, principalmente dos gêneros *Ligusticum* e *Angelica* da família *Apiaceae*. Seus extratos também são provenientes dos metabólitos secundários de diferentes micro-organismos, como por exemplo, fungos, bactérias, etc.⁴²

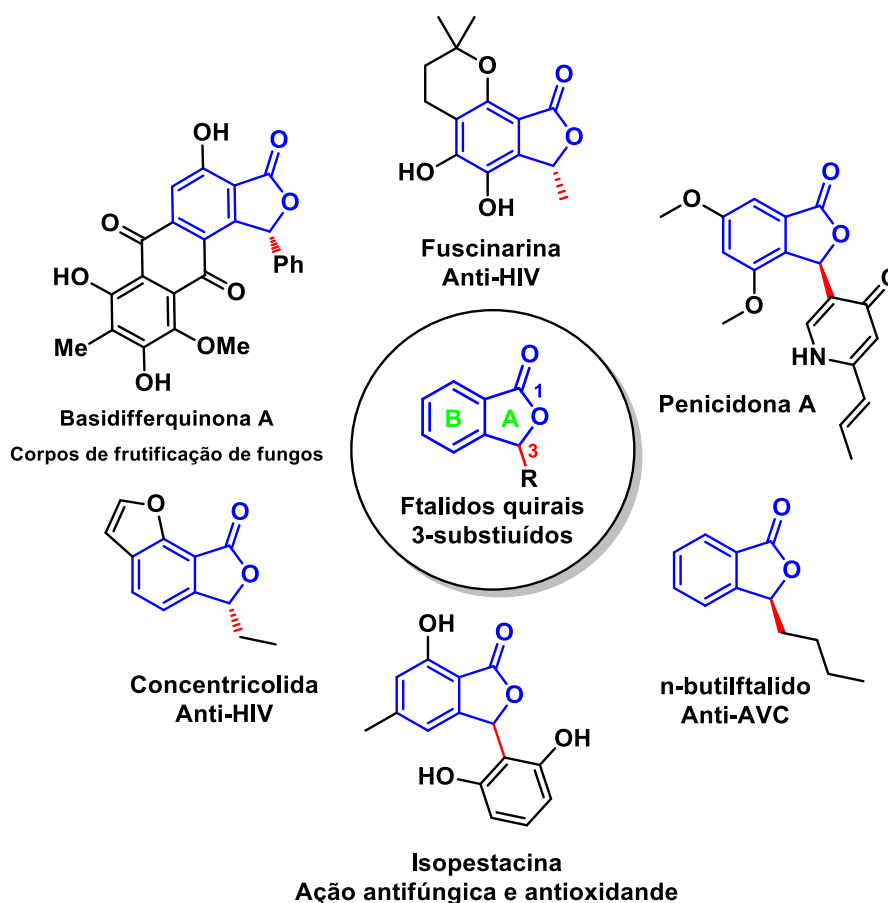


Figura 10. Estrutura geral dos ftalidos.

⁴² Lin, G.; Chan, S. S. K.; Chung, H. S.; Li, S. L. Chemistry and Biological Action of Natura Occurring Phthalides. In Studies in Natural Products Chemistry; Atta-ur-Rahman, (Edt); Elsevier: Amsterdam, 2005, p 611.

Esses compostos são frequentemente encontrados em muitos produtos naturais e exibem uma ampla variedade de atividades biológicas e farmacêuticas, desde realçar sabores, retardar a perda da memória e, ainda, apresentar atividades antiplaquetárias sendo úteis no tratamento de doenças circulatórias e cardíacas.⁴³ Embora os ftalidos sejam componentes tradicionais da medicina popular desde os tempos antigos, a gama diversificada de atividades terapêuticas só recentemente causaram impacto entre os cientistas. A história de sucesso do *n*-butilftalido (NBF),⁴⁴ que está atualmente no mercado como um fármaco com atividade antiplaquetária,⁴⁵ levou ao desenvolvimento dessas moléculas como uma classe de importância farmacêutica. O NBF é um óleo viscoso e ocorre como o principal componente do óleo extraído das sementes do aipo - *Apium graveolens* - Figura 11.



Figura 11. *n*-butilftalidos (NBF) principal componente do óleo extraído das sementes do aipo.

O NBF racêmico ((±)-3-butyl-1(3*H*)-isobenzofuranona) foi aprovado para comercialização na China pela Administração Chinesa de Alimentos e Medicamentos (CFDA) em 2004. Esse composto é um agente oral que previne o acidente vas-

⁴³ a) Xioang, M. J.; Li, Z. H. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 833. b) Beck, J. J.; Chou, S.C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891. c) Mola, A. D.; Palombi, L.; Massa, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2302.

⁴⁴ Mitsuhashi, H.; Muramatsu, T.; Nagai, U.; Nakano, T.; Ueno, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1317

⁴⁵ Diao, X.; Deng, P.; Xie, C.; Li, X.; Zhong, D.; Zhang, Y.; Chen, X. *Drug Metab. Dispos.* **2013**, *41*, 430.

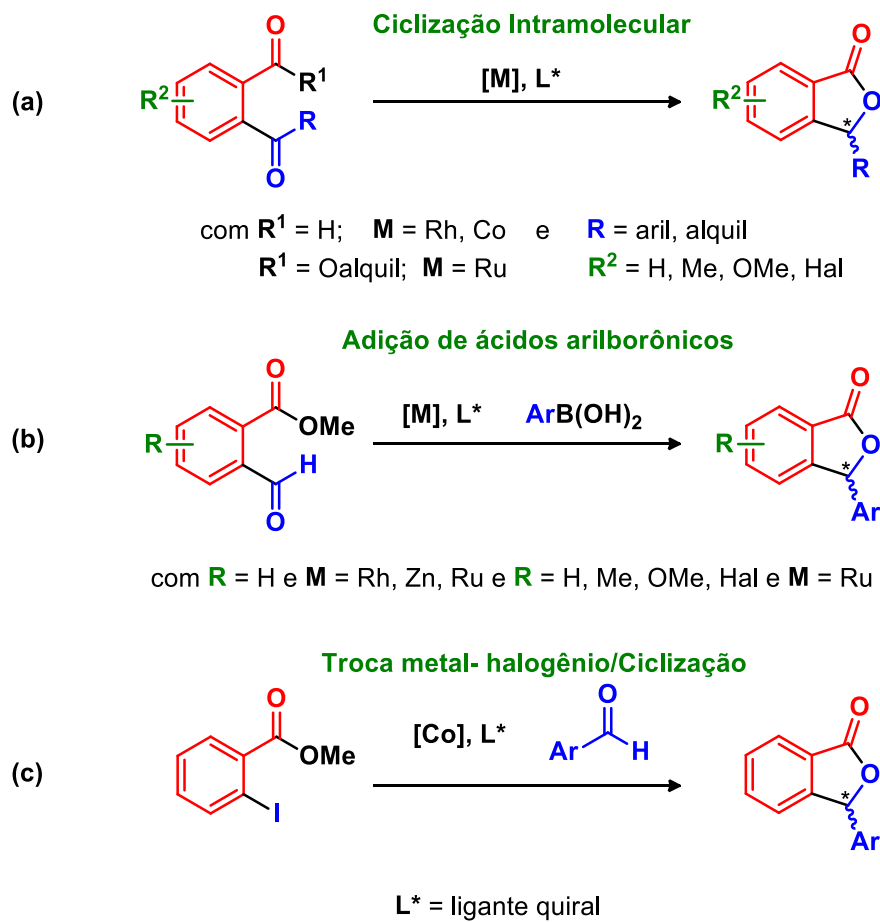
cular cerebral já que ajuda a inibir a agregação de plaquetas, melhora a micro-circulação e, conseqüentemente, diminui a intensidade de lesões cerebrais isquêmicas. Entre os dois enantiômeros, o isômero (S) é mais eficaz em certos casos.⁴⁶ Ele também exibe atividade antibacteriana, antiviral e anti-hipertensiva.

3.4 Obtenção catalítica e assimétrica dos 3-aril ftalidos

As metodologias sintéticas descritas na literatura para a obtenção catalítica e assimétrica de isobenzofuranonas substituídas na posição 3 com grupos arilas que já foram desenvolvidas requerem o uso de metais de transição caros e, além disso, ainda há poucos ligantes quirais que apresentam resultados satisfatórios. Os métodos disponíveis para a sua síntese estão centrados de maneira geral a partir de três procedimentos, como demonstrado no Esquema 25.⁴⁷ Nessas estratégias são empregadas reações de ciclização intramolecular de compostos 1,2-dicarbonílicos catalisadas por metais de transição como Rh, Co ou Ru (equação a). Outro modo eficiente é a adição enantiosseletiva de ácidos arilborônicos a 2-formilbenzoatos de metila catalisados por Rh, Zn ou Ru (equação b). Outra rota promissora envolve a reação de troca metal – halogênio seguida de ciclização catalisada por Co (equação c).

⁴⁶ Wang, W.; Cha, X. X.; Reiner, J.; Gao, Y.; Qiao, H. L.; Shen, J. X.; Chang, J. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1941.

⁴⁷ Touchet, S.; Shradha, S.; Kommidi, R.; Gros, P. C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3939.



Esquema 25. Estratégias sintéticas para a obtenção de 3-aril ftalidos.

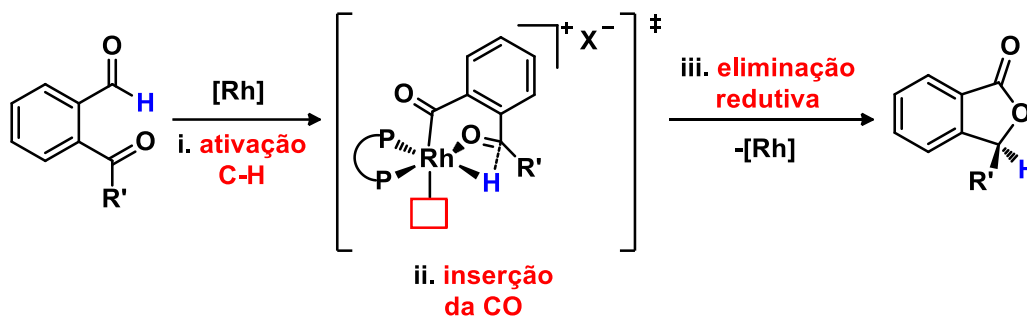
A seguir, cada uma dessas metodologias será descrita com maiores detalhes nos próximos tópicos.

a) Reação de ciclização intramolecular

Baseados em estudos anteriores de reação de hidroacilação intramolecular para a formação de lactonas quirais, Dong e colaboradores desenvolveram, em 2009, uma versão catalisada por ródio (Rh), utilizando ligantes de difosfinas quirais - (S,S,R,R)-Duanphos - para a preparação de 3-ftalidos enriquecidos enantiomericamente.⁴⁸ A ideia central apresentada pelo autores sugere primeiramente a ativação da ligação C-H do aldeído pelo metal Rh. Em seguida, ocorre a inserção do átomo de oxigênio da cetona em *orto* ao hidreto de ródio que é

⁴⁸ Phan, D. H. T.; Kim, B.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15608.

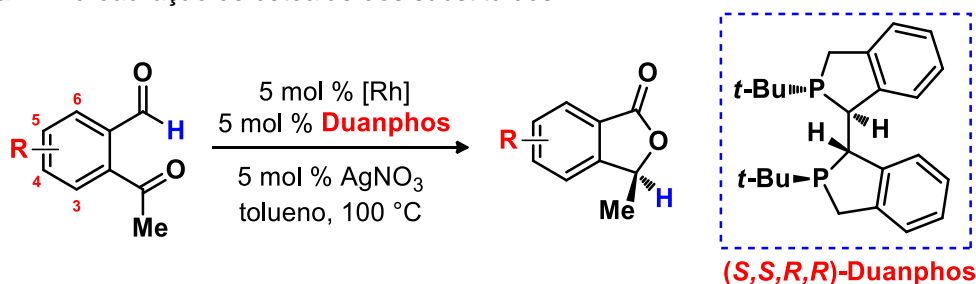
passo limitador da reação, como demonstrado no estado de transição do Esquema 26. Nesse complexo formado há um sítio de coordenação disponível para o contra-íon pois sua escolha tem um papel crucial na seletividade da hidroacilação sobre a descarbonilação e, também, no controle da enantiosseletividade da reação. A última etapa envolve a eliminação redutiva levando a formação do 3-ftalido substituído correspondente.



Esquema 26. Mecanismo para hidroacilação de cetonas.

Para avaliar a capacidade do catalisador nessas reações, os autores prepararam uma série de 2-cetobenzaldeídos com diferentes substituições na porção aromática. Os substratos com substituintes doadores e retiradores de elétrons, localizados nas posições 4, 5 e 6 do anel, foram submetidos a reação de hidroacilação fornecendo produtos com rendimentos de 67 a 97 % e excessos enantioméricos na faixa de 92 a 98 % - Tabela 1. No entanto, devido ao volume estérico da posição 3 do 2-cetobenzaldeído, houve um decréscimo drástico no rendimento da reação (entrada 11, Tabela 1).

Tabela 1. Hidroacilação de cetoaldeídos substituídos.^a



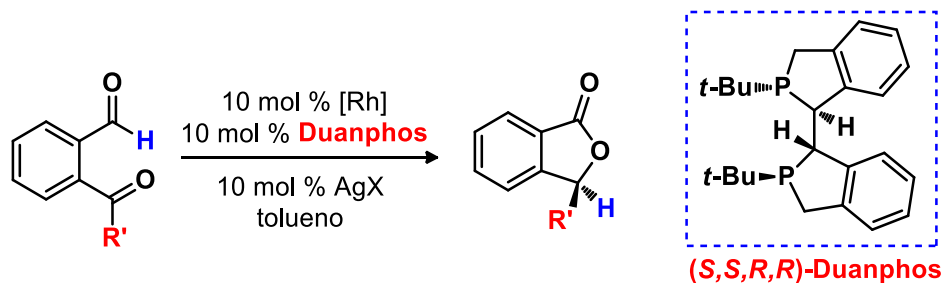
Reação	R	Rend. (%)	ee (%) ^b
1	H	97	97

Reação	R	Rend. (%)	ee (%) ^b
2	4-Me	88	96
3 ^c	4-OMe	84	96
5	5- <i>t</i> -Bu	84	98
6	5-Cl	67	95
7	5-NO ₂	94	93
8	5-CO ₂ Me	94	95
9	6-OMe	5	-
10 ^d	6-OMe	78	97
11	3-Me	<5	-

^a Condições da reação: 0,2 mmol do substrato. ^b Determinado por CLAE com fase estacionária quiral. ^c 0,1 mmol do substrato e 10 mol % do catalisador. ^d 10 mol % do catalisador sem AgNO₃.

Além das variações no anel aromático, o substituinte **R'** da cetona pró-quiral também foi analisado. Cetonas que apresentam substituintes maiores que o grupo metila forneceram o produto desejado com alta enantiosseletividade, mas exigiram um aumento na carga de catalisador - Tabela 2.

Tabela 2: Hidroacilação intramolecular de várias cetonas.^a



Reação	R'	X	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	Et	NO ₃	94	96
2 ^e	<i>i</i> -Pr	NO ₃	83	97

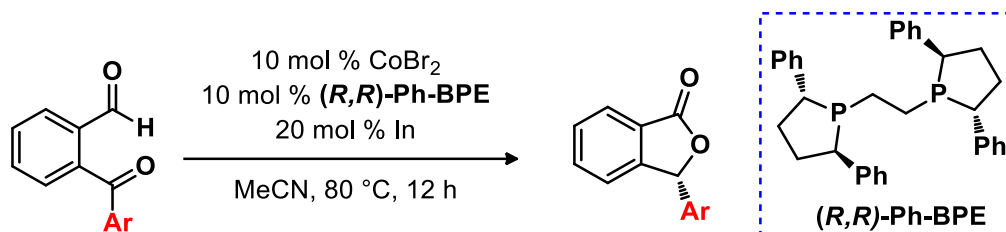
Reação	R'	X	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
3	C₆H₅	OMs	81	93
4	4-OMeC₆H₄	OMs	93	96
5	4-MeC₄H₆	OMs	88	92
6	4-MeC₄H₆	NO ₃	22	89
7	4-MeC₄H₆	OTf	48	13
8	4-NO₂C₆H₄	OTf	92	96
9	4-NO₂C₆H₄	OMs	25	-

^a Condições da reação: 0,1 mmol do substrato. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE com fase estacionária quiral. ^d 0,2 mmol do substrato e 7 mol % do catalisador. ^e 0,2 mmol do substrato e 15 mol % do catalisador.

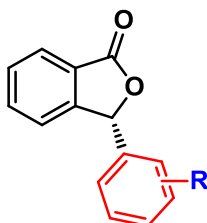
De modo geral, os ftalidos quirais 3-substituídos foram obtidos com rendimentos variando de 22 a 94 %, e com excelentes enantiosseletividades (de 89 a 97 % ee, exceto para a reação 7 da tabela 2, que teve 13 % de seletividade).

Outra proposta envolvendo as reações de ciclização intramolecular foi publicada por Yoshikai e Yang, em 2014.⁴⁹ Os autores empregaram difosfinas quirais complexadas ao cobalto para formar o catalisador quiral que promoveu a formação dos ftalidos com bons rendimentos (53 a 98 %) e altas enantiosseletividades (82 a 98 %). Diversos derivados de 2-acilbenzaldeído, contendo substituintes no anel aromático com natureza doadora e retiradores de elétrons, foram testados fornecendo vários exemplos da reação de hidroacilação intramolecular enantiosseletiva como mostra o Esquema 27.

⁴⁹ Yoshikai, N.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16748.



R = 3-OMe, 53 % de rend.,
 87 % ee;
 R = 2-OMe, 98 % de rend.,
 85 % ee;
 R = 2-Me, 54 % de rend.,
 82 % ee.

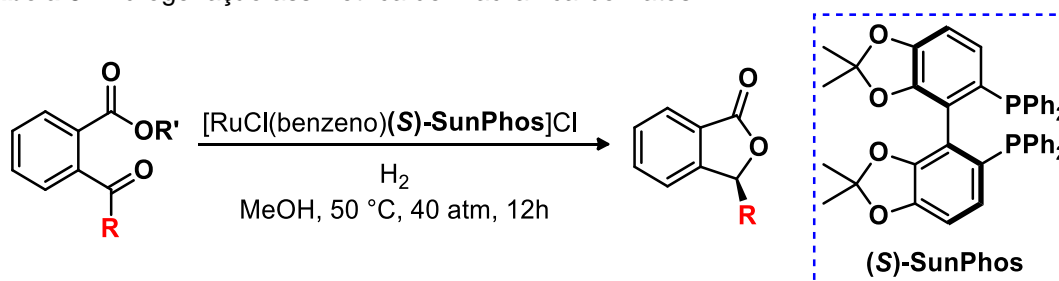


R = H, 92 % de rend., 91 % ee;
 R = 4-OMe, 90 % de rend., 98 % ee;
 R = 4-Me, 86 % de rend., 92 % ee;
 R = 4-Cl, 83 % de rend., 90 % ee;

Esquema 27. Hidroacilação intramolecular enantiosseletiva de 2-acilbenzaldeídos.

Em 2017, Zhang e colaboradores relataram um método sintético conveniente para a síntese de ftalidos substituídos na posição 3 opticamente puros por meio da hidrogenação assimétrica catalisada pelo complexo quiral Ru-SunPhos e subsequente lactonização *in situ* de uma gama de 2-acilarilcarboxilatos.⁵⁰ Essa metodologia permitiu a formação de cinco exemplos de 3-aryl ftalidos substituídos com altos rendimentos (75 a 98 %) e enantiosseletividades - a maioria com 99 % de ee - Tabela 3.

Tabela 3. Hidrogenação assimétrica de 2-acilarilcarboxilatos.^a



Reação	R	R'	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	C ₆ H ₅	Me	95	98

⁵⁰ Lu, B.; Zhao, M.; Ding, G.; Xie, X.; Jiang, L.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Zhang, Z. *Chem-CatChem*, **2017**, 9, 3989.

Reação	R	R'	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
2	C ₆ H ₅	H	95	96
3	2-MeC ₆ H ₄	Me	75	99
4	4-MeOC ₆ H ₄	Me	89	34
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Me	98	99

^a Condições reacionais: 0,5 mmol do substrato, 0,5 M em metanol. ^b Produto isolado. ^c Determinado por CLAE com fase estacionária quiral.

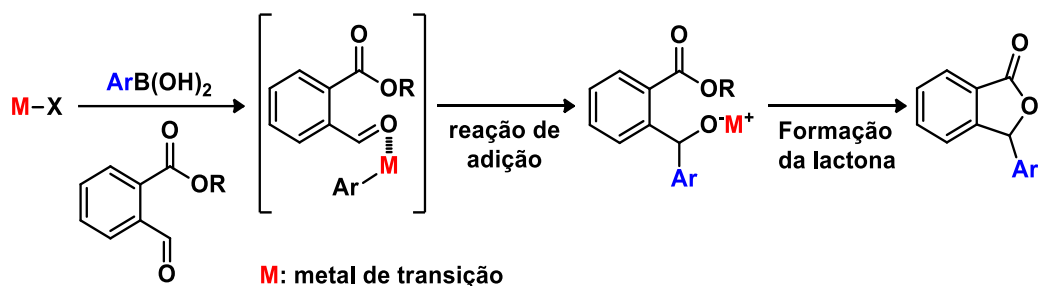
b) Adição enantiosseletiva de ácidos arilborônicos

Uma outra estratégia que permite a obtenção eficiente de 3-aryl ftalidos enantiomericamente puro ou enriquecidos se dá através do uso de ácidos arilborônicos. Esses compostos são adicionados de maneira seletiva a 2-formilbenzoatos sendo que a reação pode ser catalisada por metais de transição tais como ródio, zinco ou rutênio juntamente com o emprego de ligantes quirais.

Hu e colaboradores publicaram pela primeira vez, em 2010,⁵¹ a utilização de ácidos arilborônicos visando a obtenção dos 3-aryl ftalidos quirais. Baseados em seus trabalhos anteriores,⁵² em que usaram ácidos arilborônicos para promover a reação de adição a compostos carbonílicos catalisada por complexos quirais contendo ródio ou paládio, os autores pensaram que os 2-formilbenzoatos de alquila também deveriam ser substratos adequados para sofrer esse mesmo tipo de reação. Com base na consideração de que essa reação de adição também poderia ser combinada com o processo de formação da lactona, os autores previram que a adição de ácidos arilborônicos a esses aldeídos funcionalizados poderiam fornecer a obtenção dos 3-aryl ftalidos de maneira eficiente - Esquema 28.

⁵¹ Xing, C. H.; Liao, Y. X.; He, P.; Hu, Q. S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3010.

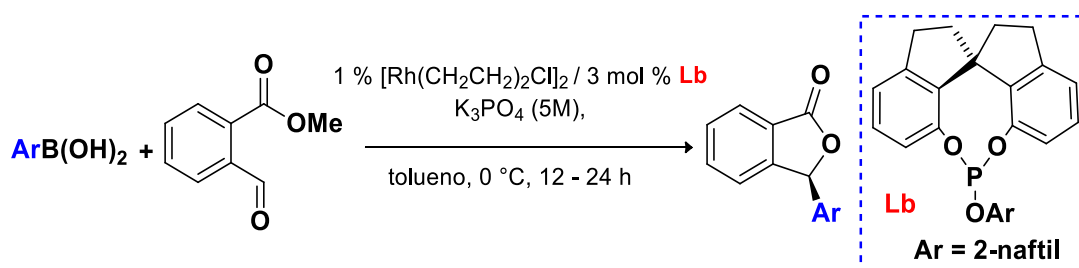
⁵² a) He, P.; Lu, Y.; Dong, C. G.; Hu, Q. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 343. b) He, P.; Lu, Y.; Hu, Q. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5283. c) Liao, Y. X.; Xing, C. H.; He, P.; Hu, Q. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2509. d) Xing, C. H.; Liu, T. P.; Zheng, J. R.; Ng, J.; Esposito, M.; Hu, Q. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4953.



Esquema 28. Reação de adição de ácidos arilborônicos e lactonização.

Dessa forma, os autores observaram que o Rh (I) juntamente com ligantes baseados em SPINOL - fosfitos eram capazes de promover, a partir do complexo quiral, a adição catalítica e seletiva de ácidos arilborônicos ao 2-formilbenzoato de metila. Essa metodologia permitiu a transferência do grupo arila com substituintes doadores de elétrons nas posições *orto*, *meta* e *para*, obtendo-se os 3-aril ftalidos com bons rendimentos (de 54 a 94 %) e excessos enantioméricos (de 63 a 83 % ee) - Tabela 4. Além disso, os autores destacaram que a pureza enantiomérica dos produtos formados pode ser melhorada com a sua recristalização, caso da reação 6, em que o excesso enantiomérico passou de 83 para 98 % ee.

Tabela 4. Reação de adição assimétrica de ácidos arilborônicos ao 2-formil benzoato.^a

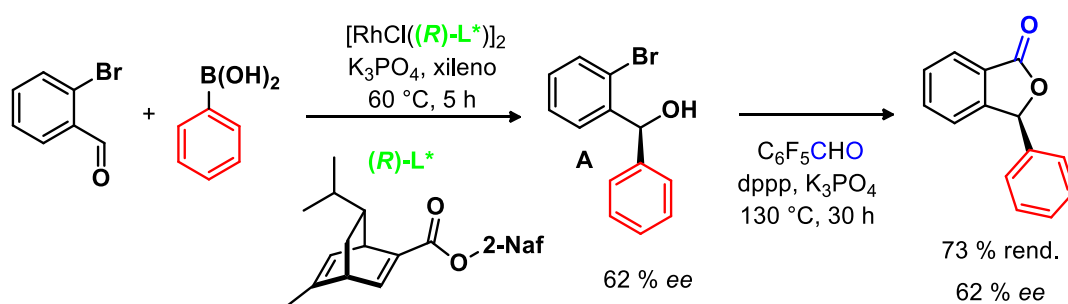


Reação	ArB(OH) ₂	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	4-MeC ₆ H ₄	85	77
2	C ₆ H ₅	94	71
3	4-OMeC ₆ H ₄	93	67
4	2-MeC ₆ H ₄	85	63
5	3,5-MeC ₆ H ₃	59	66.5

Reação	ArB(OH) ₂	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
6	2-naftil	69	83

^a Condições da reação: 1 eq. do aldeído, 1,5 eq. do ácido arilborônico, 2 mL tolueno, 1,0 – 3,0 eq. de K₃PO₄ a 0 °C. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE de fase estacionária quiral.

O grupo de Morimoto,⁵³ que propôs a síntese assimétrica de isoindolinonas substituídas catalisadas por Rh(I) a partir de ácidos arilborônicos e usando aldeídos como fontes de carbonila, resolveu expandir a sua metodologia visando a formação dos 3-aryl ftalidos quirais. Para avaliar a eficiência dessa estratégia, realizou um único experimento empregando as mesmas condições reacionais para a síntese das isoindolinonas. Assim, o 2-bromobenzaldeído é o substrato que sofre a adição enantiosseletiva da arila, oriunda do ácido fenilborônico, catalisada pelo complexo metálico quiral formado entre o Rh(I) e pelo ligante (**R**)-L*. Através da descarboxilação do pentafluorbenzaldeído, também catalisada por Rh, o grupo CO fica disponível para a incorporação ao substrato **A**, levando à formação do ftalido desejado com 73 % de rendimento com 62 % ee (S), no mesmo pote reacional – Esquema 29.

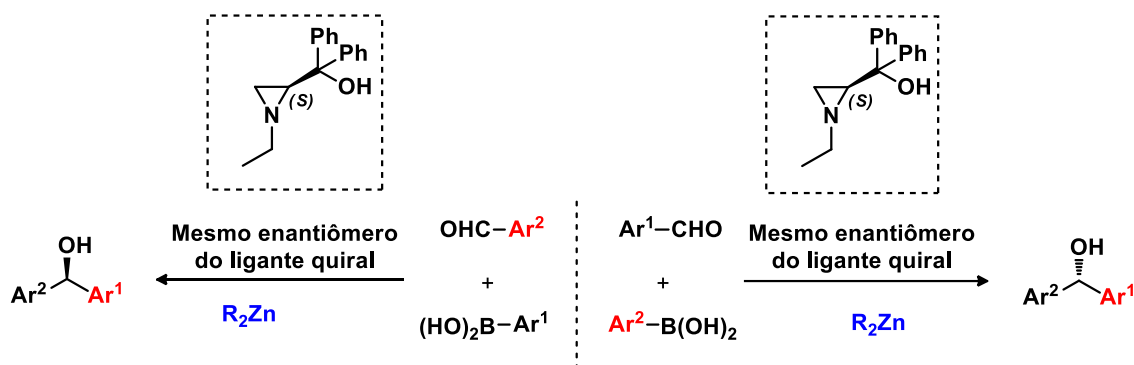


Esquema 29. Estratégia proposta por Morimoto para a síntese de 3-fenil ftalido.

O grupo de Chang *et. al.* publicaram, em 2014,³⁶ⁱ um artigo que relata o acesso a cada um dos enantiômeros dos 3-aryl ftalidos empregando pela primeira vez a metodologia de troca B-Zn. Como já está bem estabelecida na literatura, a

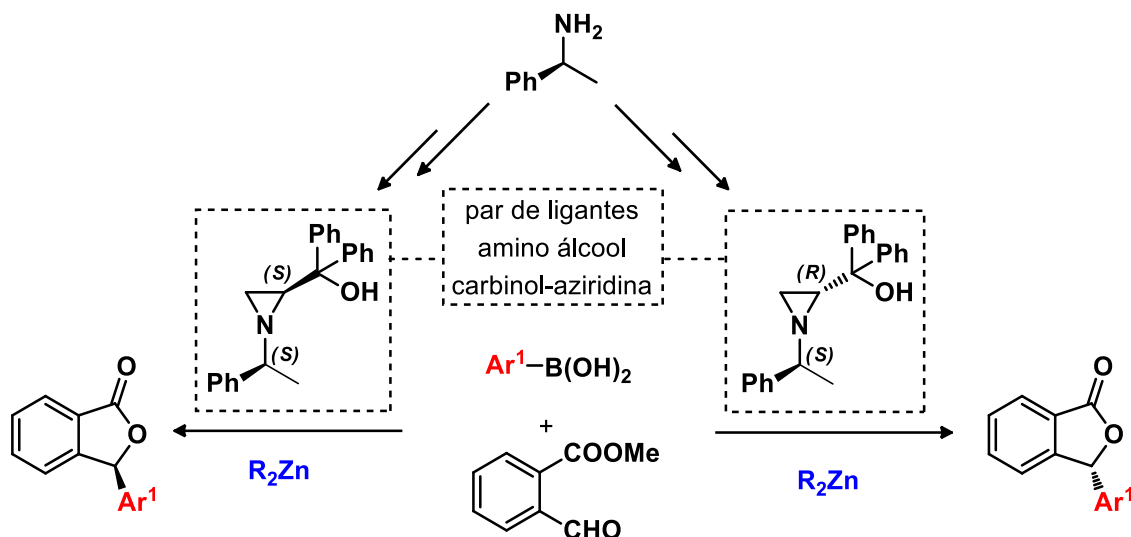
⁵³ Fujioka, M.; Morimoto, T.; Tsumagari, T.; Tanimoto, H.; Yasuhiro Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2911.

partir dessa estratégia é possível chegar a cada um dos enantiômeros desejados, utilizando o mesmo ligante quiral, apenas combinando adequadamente o ácido arilborônico e o aldeído aromático usado como mostra o Esquema 30.



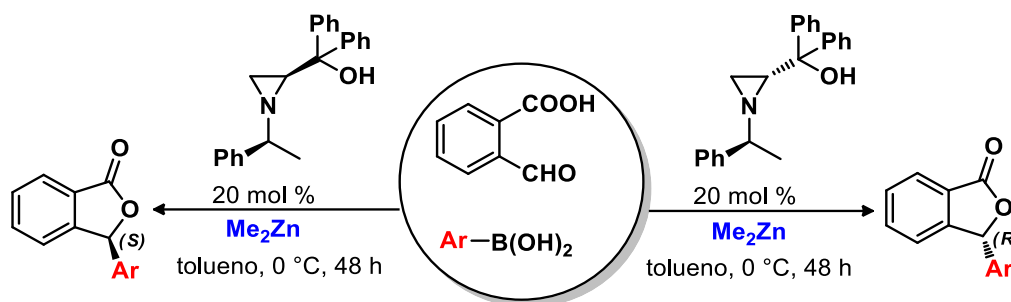
Esquema 30. Metodologia de troca B-Zn para a síntese dos 3-aryl ftalidos.

No entanto, quando grupos que retiram fortemente a densidade eletrônica estão presentes no anel aromático do ácido borônico, como ésteres ou amidas, há uma diminuição da nucleofilicidade e, assim, não são tão efetivos na etapa de arilação dos aldeídos o que dificulta a combinação apropriada entre esses reagentes. Com base nessa limitação e no protocolo de troca B-Zn, os autores propuseram a síntese de diarilmetanóis e das benzofuranonas 3-substituídas quirais a partir de um par de diastereoisômeros derivado do β -amino álcool carbinol-aziridina. Esse par de ligantes foi sintetizado em duas etapas proveniente dos mesmos materiais de partida, com a (S)- α -metilbenzilamina como única fonte quiral. Os dois ligantes compartilham a mesma porção quiral de configuração (S) – N-fenil-etil, mas configurações opostas na porção β -amino álcool, comportando-se como um par de pseudo-enantiômeros e, conseqüentemente, fornecendo cada um dos enantiômeros desejados sem necessitar da troca adequada entre os reagentes da reação - Esquema 31.



Esquema 31. Par de pseudo-enantiômeros fornecendo os enantiômeros desejados.

Cada diastereoisômero catalisou a arilação assimétrica do aldeído aromático funcionalizado fornecendo os 3-aryl ftalidos quirais com excelente e quase idêntica enantiosseletividade, o que demonstra praticamente a mesma habilidade na indução de assimetria. Diversos ácidos arilborônicos funcionalizados com grupos doadores ou retiradores de elétrons foram utilizados para ampliar o escopo reacional. Os resultados revelaram certa dependência em relação aos efeitos eletrônicos já que as enantiosseletividades obtidas para o ácido fenilborônico e os ácidos arilborônicos substituídos com grupos doadores variaram de 77 a 97 % ee e, para aqueles com grupos retiradores de 7 a 56 % ee. Comparado com o efeito eletrônico, não houve maiores influências para o efeito de impedimento estérico na enantiosseletividade da reação - Tabela 5.

Tabela 5. Arilação assimétrica de aldeídos catalisada pelo par de diastereoisômeros derivado do β -amino álcool carbinol-aziridina.^a


Reação	Enantiômero (S)		Ar-B(OH) ₂	Enantiômero (R)	
	ee (%) ^b	Rend. (%)		ee (%) ^b	Rend. (%)
1	96	93	4-MeC ₆ H ₄	96	93
2	91	88	3-MeC ₆ H ₄	93	84
3	94	93	2-MeC ₆ H ₄	95	92
4	86	93	4-OMeC ₆ H ₄	80	77
5	89	85	3-OMeC ₆ H ₄	98	84
6	97	94	C ₆ H ₅	92	91
7	44	85	4-ClC ₆ H ₄	87	7
8	33	85	3-ClC ₆ H ₄	79	56
9	21	75	2-ClC ₆ H ₄	69	14

^a Condições reacionais: 0,5 mmol do ácido arilborônico e 2,4 mmol do dimetilzinco foram aquecidos a 60 °C por 12 h. Após, 20 mol% do ligante foi adicionado seguida da adição de 0,25 do aldeído. ^b Determinado por CLAE com fase estacionária quiral.

Seguindo na mesma linha de utilização dos ácidos arilborônicos nas reações que visam a formação catalítica dos 3-aryl isobenzofuranonas opticamente ativas, Yamamoto e Yohda descreveram o uso do ligante bidentado (*R,R*)-Me-BIPAM (Figura 12) para a formação do complexo quiral com dois catalisadores de rutênio diferentes – [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ ou RuCl₂(PPh₃)₃.⁵⁴

⁵⁴ Yohda, M.; Yamamoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10874.

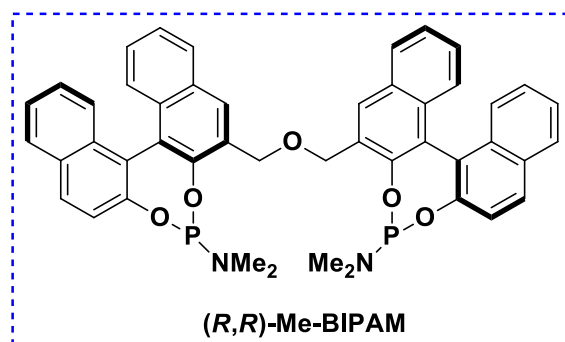
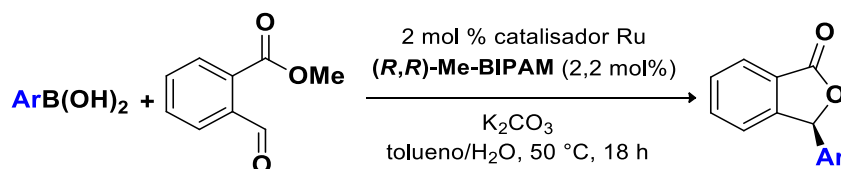


Figura 12. Ligante quiral bidentado (*R,R*)-Me-BIPAM.

Nesse trabalho os autores fizeram uma série de experimentos empregando diversos ácidos arilborônicos com diferentes características eletrônicas e estéricas, além dos ácidos 3-tienil, 4-vinil e 2-naftil borônico - Tabela 6. Todos os produtos obtidos apresentaram bons rendimentos, 74 a 99 %, e excelentes enantiosseletividade, 91 a 97 %.

Tabela 6. Variações dos ácidos borônicos.^a

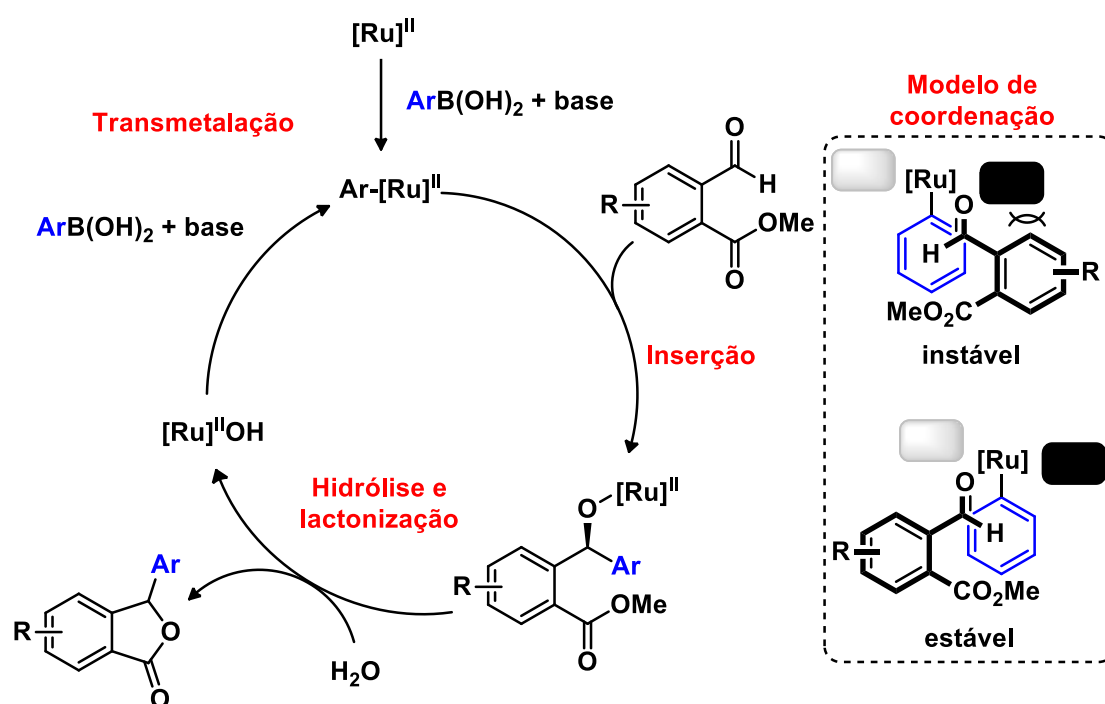


Reação	ArB(OH) ₂	Catalisador	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	C₆H₅	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno) ₂]	96	97
2 ^d	4-OMeC₆H₄	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno) ₂]	80	96
3 ^d	4-MeC₆H₄	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno) ₂]	99	95
4	4-vinilC₆H₄	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno) ₂]	93	95
5 ^e	4-PhC₆H₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	87	94
6	4-FC₆H₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	98	95
7	4-ClC₆H₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	97	96
8	4-CF₃C₆H₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	74	91
9	2-naftil	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	92	93

Reação	ArB(OH) ₂	Catalisador	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
10	3,5-MeC ₆ H ₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	99	96
11	3-ClC ₆ H ₄	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	84	93
12 ^f	3-tienil	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	92	91

^a Condições reacionais: 0,5 mmol do aldeído, 1,5 eq. do ácido arilborônico, 0,01 mmol do catalisador de Ru, 0,011 mmol do ligante, 0,5 mmol K₂CO₃ e tolueno/H₂O 5/1, 3 mL. ^b Produto isolado. ^c Determinado por CLAE com fase estacionária quiral. ^d 6 h. ^e 80 °C, tolueno/H₂O (20/1, 3 mL). ^f 80 °C, tolueno/H₂O (10/1, 3 mL).

O possível ciclo catalítico da reação proposto pelos autores inicia com a transmetalção do ácido arilborônico com o complexo metálico quiral Ru/(*R,R*)-Me-BIPAM dando origem a espécie Ar-[Ru]. A inserção da carbonila do 2-formilbenzoato de alquila na ligação Ar-[Ru] leva ao intermediário Ru-O que após a hidrólise e a reação de lactonização resulta no 3-aril ftalido quiral. A enantiosseletividade da reação é determinada na etapa de inserção da carbonila ao intermediário Ar-[Ru]. A formação do produto com estereoquímica *S* é favorecida pois no estado de transição não há interações estéricas significativas quando o aldeído é coordenado ao complexo quiral de Ru através da face *Si* como demonstrado no Esquema 32.



Esquema 32. Proposta do ciclo catalítico e do modelo de coordenação.

Visando ampliar o escopo dessa metodologia e avaliar a capacidade do ligante (*R,R*)-Me-BIPAM na formação e promoção de seletividade dos 3-*aryl* ftalidos quirais, uma série de ácidos arilborônicos e aldeídos substituídos com diferentes propriedades estéricas e eletrônicas foram empregados nessa reação. A arilação dos 2-formilbenzoatos de metila forneceu os produtos correspondentes com altos rendimentos – de 84 a 99% – e excelentes enantiosseletividade – de 87 a 97% – como mostrados na Figura 13.

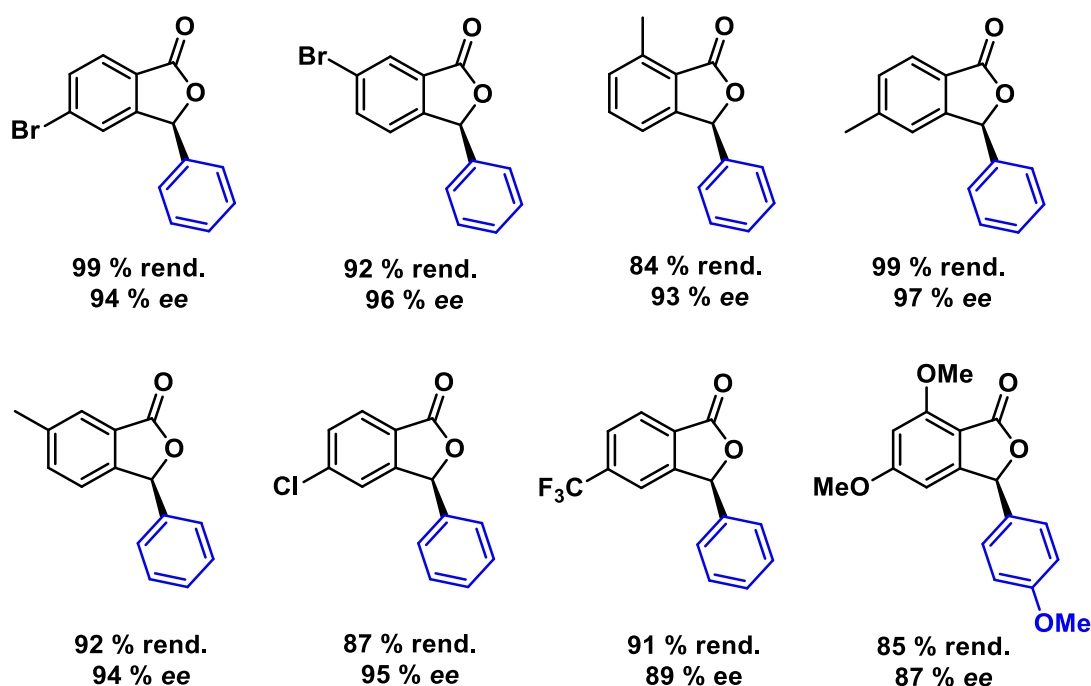
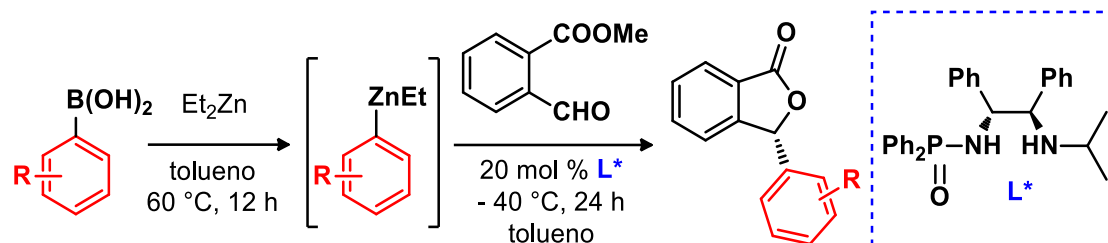


Figura 13. Variação do 2-formilbenzoato de metila.

O último artigo referente a síntese dos 3-*aryl* ftalidos formados de maneira catalítica e seletiva foi publicado pelo grupo de Song em outubro de 2018.⁵⁵ Os autores usaram o ligante fosforamida **L***, derivado da (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletileno-diamina, juntamente com o Zn (II) para formar o complexo quiral que catalisa a reação de arilação/lactonização para formação das 3-*aryl*isobenzofuranonas opticamente enriquecidas novamente via troca B-Z.

⁵⁵ Huang, H.; Wang, Y.; Zong, H.; Ling Song, L. *Appl Organometal Chem.* **2018**, 1.



Esquema 33. Reação de arilação/lactonização usando o ligante fosforamida.

Assim, após o uso de uma variedade de ácidos arilborônicos para formação *in situ* do reagente arilzincoetil, os produtos foram obtidos com altos rendimentos (80 - 95 %), e enantiosseletividades variando na faixa de 71 a 87 % (Tabela 7).

Tabela 7. Ácidos arilborônicos utilizados nas reações de arilação assimétrica.

Reação	ArB(OH) ₂	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	C ₆ H ₄	91	82
2	2-MeC ₆ H ₄	85	76
3	3-MeC ₆ H ₄	95	74
4	4-MeC ₆ H ₄	83	73
5	3-ClC ₆ H ₄	81	87
6	4-ClC ₆ H ₄	82	78
7	3-OMeC ₆ H ₄	85	84
8	4-OMeC ₆ H ₄	84	76
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄	80	83
10	1-naftil	86	71
11	2-naftil	82	72

^a Condições reacionais: 1 mmol do ácido arilborônico, 5 ml de Et₂Zn 1,0 M em hexano, 2 mL de tolueno e 0,5 mmol do aldeído. ^b Rendimentos isolados. ^c Determinado por CG ou CLAE com fase estacionária quiral.

Além das variações nos ácidos borônicos, o grupo também investigou a influência que grupos com diferentes padrões de substituição no anel aromático do aldeído teriam sobre o excesso enantiomérico da reação – Figura 14. Assim, quando grupos retiradores e doadores de densidade eletrônica estão presentes no anel aromático, foi visto que a seletividade da reação não é influenciada nem por fatores eletrônicos nem estéricos, obtendo-se os produtos correspondentes com bons rendimentos (83 – 86 %), e enantiosseletividade de 62 a 81 %. Cabe ressaltar que a publicação desse artigo ocorreu simultaneamente a análise do nosso trabalho para publicação.

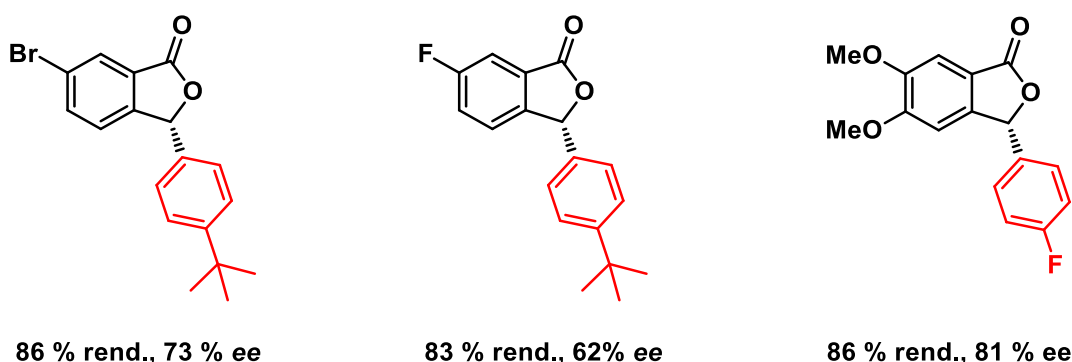
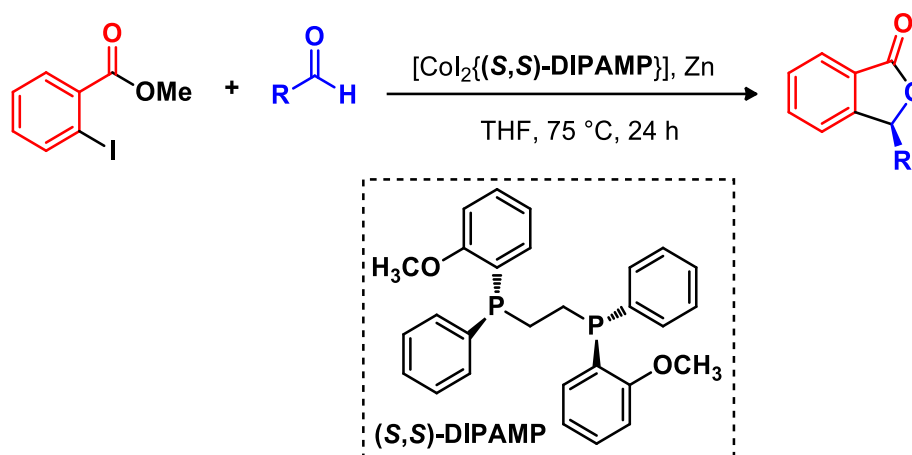


Figura 14. Aldeídos com grupos doadores e retiradores de elétrons.

c) Reação de troca metal – halogênio seguida de ciclização

Outra rota alternativa para a formação das benzofuranonas quirais substituídas na posição 3, envolve reações de troca metal-halogênio seguidas de ciclização intramolecular. Essa foi a proposta apresentada Cheng e colaboradores, em 2007,⁵⁶ em que utilizaram complexos formados por cobalto e fosfinas bidentadas quirais – (S,S)-DIPAMP – capazes de catalisar a ciclização de 2-iodobenzoatos de metila com aldeídos para formação de derivados de ftalidos. Os autores ampliaram o seu protocolo visando a obtenção desses compostos na sua forma enantiopura e assim, realizaram cinco exemplos empregando aldeídos aromáticos com substituintes de caráter doador e retirador de elétrons. Os produtos desejados foram formados com bons rendimentos, de 80 a 89 %, e altos excessos enantioméricos, de 70 a 98 % - Tabela 8.

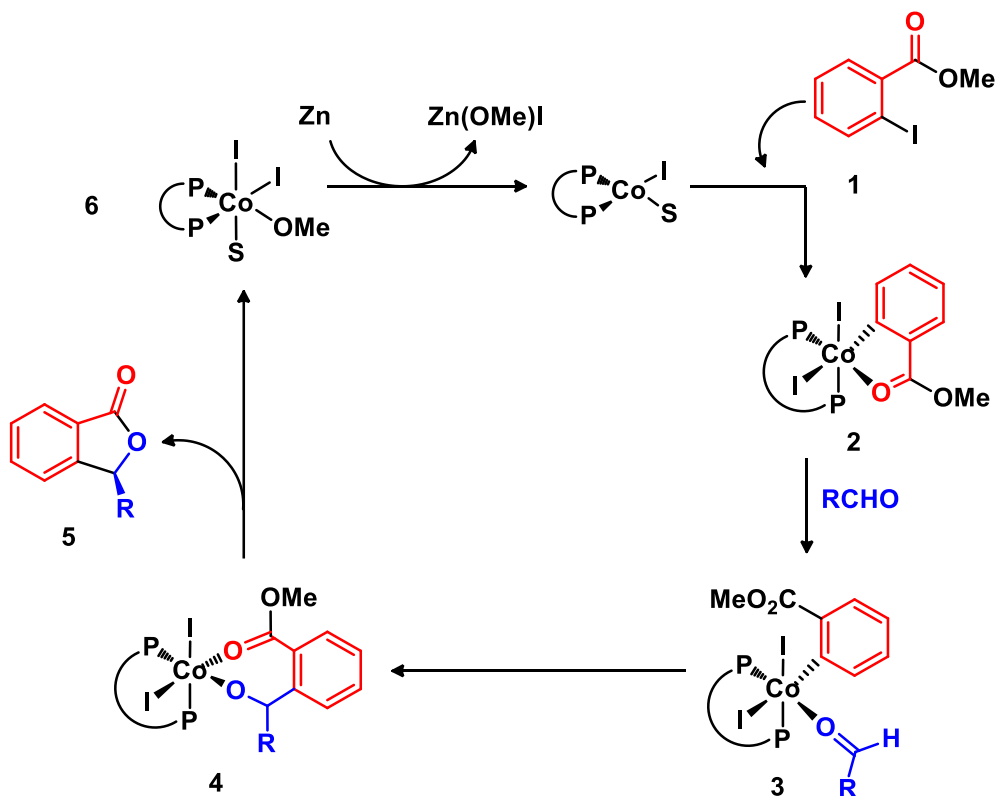
⁵⁶ Chang, H. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C. H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4356.

Tabela 8. Reação de ciclização assimétrica do 2-iodobenzoato com aldeídos catalisada por Co.


Reação	R	Rend. (%)	ee (%)
1	Ph	89	84
2	4-Me-C ₆ H ₄	80	79
3	4- <i>t</i> -butil-C ₆ H ₄	85	91
4	4-Cl-C ₆ H ₄	83	98
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	81	70

Condições reacionais: 1,2 mmol de 2-iodobenzoato de metila, 1,0 mmol de aldeído, 5,0 mol % de [Co]₂(dppe)], 2,75 mmol de Zn em pó, 3 mL THF.

A proposta mecanística apresentada pelos autores envolve primeiramente a adição oxidativa do 2-iodobenzoato de metila **1** com a espécie de cobalto (I), formando o complexo de metilbenzoato *o*-metalado **2**, com o átomo de carbono do anel aromático juntamente com o átomo de oxigênio do éster ligado ao centro do cobalto (III). Ocorre a coordenação do aldeído ao cobalto adjacente ao grupo metil benzoato *o*-metalado para dar **3**, seguindo a inserção da ligação carbono-cobalto ao aldeído, fornece o intermediário **4**, que sofre a adição nucleofílica intramolecular do grupo alcóxido coordenado **4** para o grupo éster fornece o produto final **5** e uma espécie de cobalto (III) - **6**. Essa espécie é então reduzida pelo zinco metálico para regenerar as espécies de cobalto ativo (I) e completar o ciclo catalítico – Esquema 34.



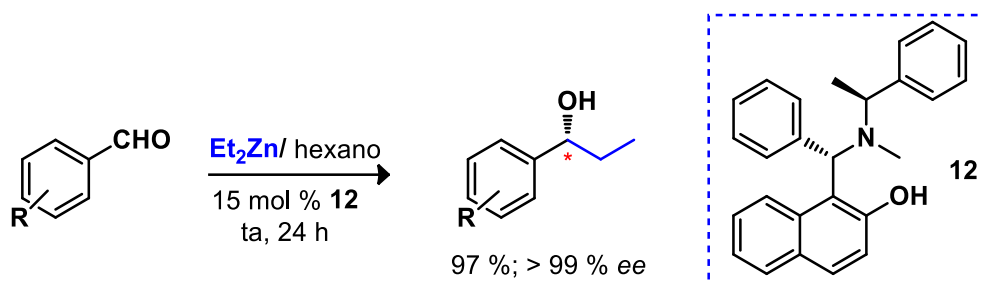
3.5 Ligantes quirais derivados de aminonaftóis

Os ligantes aminonaftóis quirais foram primeiramente utilizados na adição assimétrica de dialquilzinco a aldeídos por Palmieri, em 2000.⁵⁷ O autor observou que quantidades catalíticas desses ligantes aceleravam consideravelmente a adição de dietilzinco ao benzaldeído, fornecendo o álcool secundário com 89 % de rendimento e 87 % de excesso enantiomérico.

Chan e colaboradores publicaram, em 2001,⁵⁸ a aplicação do aminonaftol quiral **12** na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos levando à formação do álcool secundário com alto nível de enantiosseletividade a temperatura ambiente - Esquema 35.

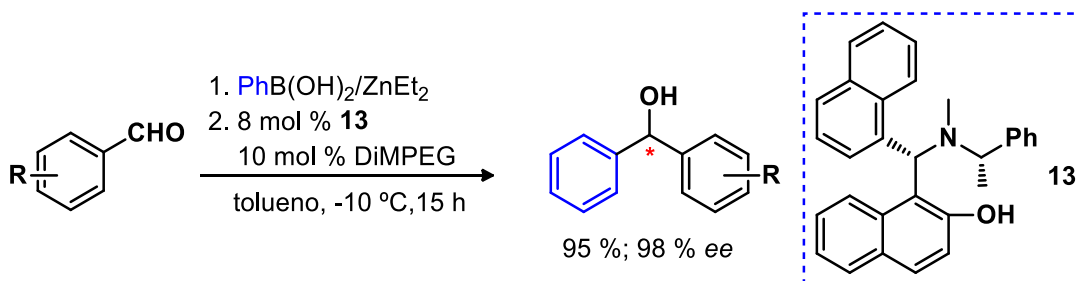
⁵⁷ a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.

⁵⁸ Liu, D.X.; Zhang, L.C.; Wang, Q.; Da, C.S.; Xin, Z.Q.; Wang, R.; Choi, M. C.K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *17*, 2733.



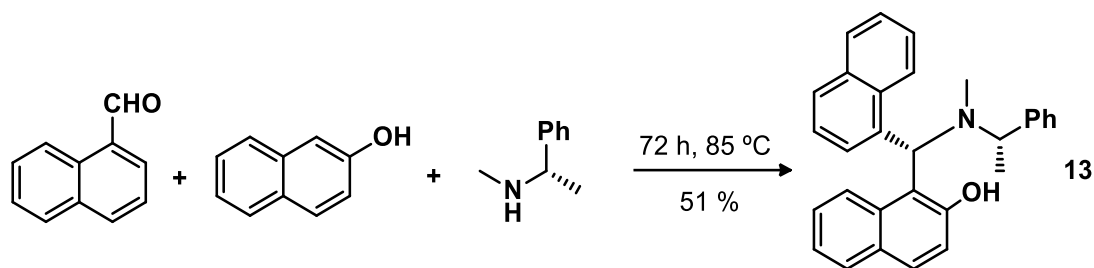
Esquema 35. Adição de Et_2Zn a aldeídos na presença do aminonaftol quiral **12**.

Chan e colaboradores publicaram outro trabalho, em 2005,^{35d} utilizando os aminonaftóis quirais pela primeira vez nas reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos. Excelentes níveis de enantiosseletividade foram alcançados, de até 99 %, utilizando o ácido fenilborônico como fonte do grupo arila na presença de 10 mol % de DiMPEG, com uma quantidade de 8 mol % do ligante **13** - Esquema 36.



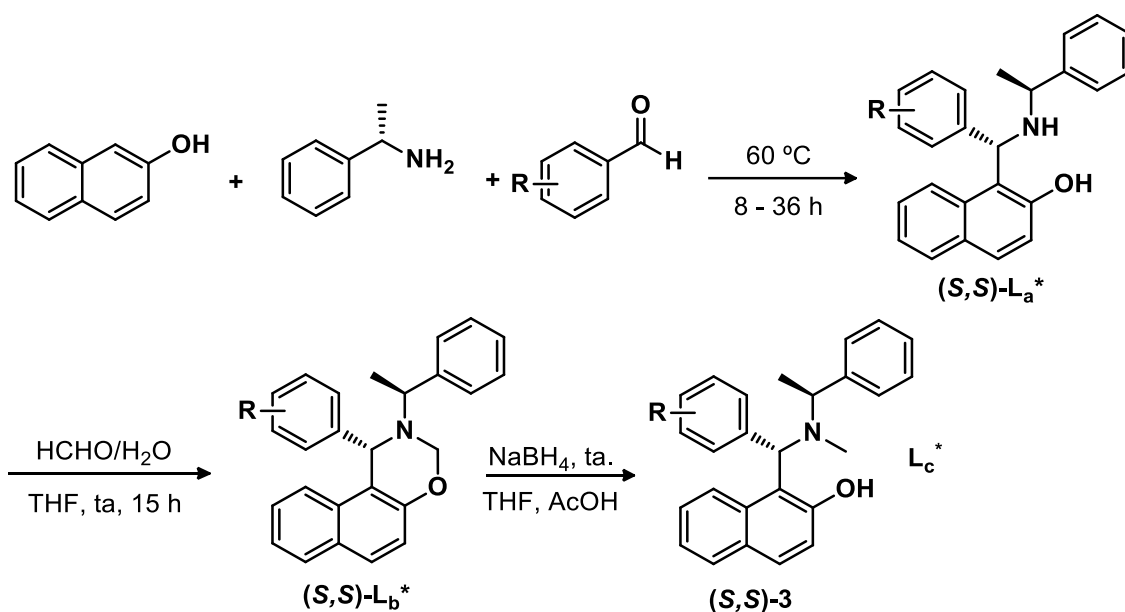
Esquema 36. Aminonaftol **13** utilizado por Chan na arilação de aldeídos.

Os autores destacam que o ligante **13** é capaz de formar produtos de arilação de aldeídos aromáticos *orto* substituídos com altos níveis de enantiosseletividade, o que geralmente é difícil de alcançar. Além disso, até 50 g do ligante **13** podem ser preparadas de uma vez só, o que reforça a praticidade em sua obtenção. Ele foi sintetizado diretamente por meio de uma condensação entre o 1-naftaldeído, o 2-naftol e a (S)-dimetilbenzilamina na ausência de solvente - Esquema 37. Após 72 horas a 85 °C, o produto foi obtido como cristais brancos simplesmente após a adição de metanol a reação. Além disso, o produto pode ser usado diretamente na reação de arilação sem qualquer purificação adicional.



Esquema 37. Síntese do ligante aminonaftol **13**.

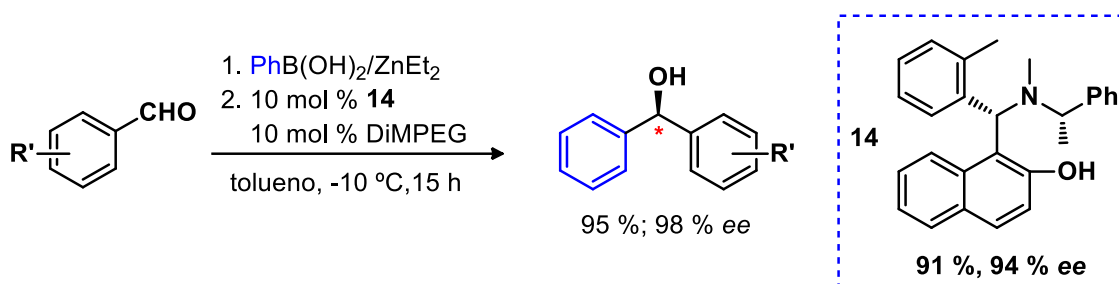
Novamente Chan e colaboradores publicaram, em 2011,⁵⁹ um estudo sobre a influência estrutural de ligantes aminonaftóis terciários quirais nas reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos. Esses ligantes aminonaftóis terciários foram preparados a partir do 2-naftol, da (S)-1-metilbenzilamina e de aldeídos com diversos grupos substituintes - Esquema 38.



Esquema 38. Preparação dos ligantes aminonaftóis quirais L_c^* .

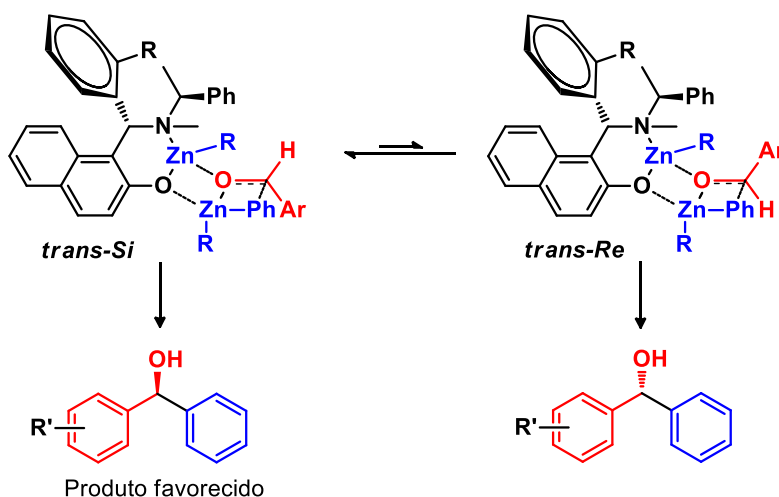
O ligante **14**, o qual é derivado do 2-naftol, da (S)-1-metilbenzilamina e do o-metilbenzaldeído proporcionou o melhor resultado com rendimento de 91 % e 94 % ee - Esquema 39.

⁵⁹ Wei, H.; Yin, L.; Haibin, L.; Xingshu, L.; Chan, A. S. *Chirality* **2011**, *23*, 222.



Esquema 39. Aminonaftol quiral **14** apresentou melhor desempenho.

Os resultados indicam que o efeito estérico dos ligantes, promovido pelos substituintes na posição *orto* proveniente do aldeído, desempenhou um papel fundamental na reação de arilação já que houve a formação de produtos com elevadas enantiosseletividades. Os autores também sugerem que os substituintes nas posições *meta* e *para* parecem diminuir a diferença de energia entre os estados de transição *trans Re* e *Si*, o que resultou em enantiosseletividades inferiores. Por outro lado, os substituintes em *orto* conduziram a um aumento na diferença de energia entre os dois estados de transição justamente por apresentar uma maior interação estérica - Esquema 40.



Esquema 40. Estado de transição proposto para a arilação de aldeídos.

A principal característica apresentada pelos ligantes aminonaftóis opticamente ativos é a sua síntese simples, rápida e econômica, em que se utiliza materiais de partida simples e de baixo custo sem a presença de solvente, resultando na formação de uma molécula mais complexa, com pequena ou nenhuma

formação de produtos secundários. Além disso, esses ligantes apresentam possíveis aplicações industriais já que foram feitos alguns estudos em maior escala.⁵⁷

Capítulo 2
Apresentação e Discussão dos Resultados

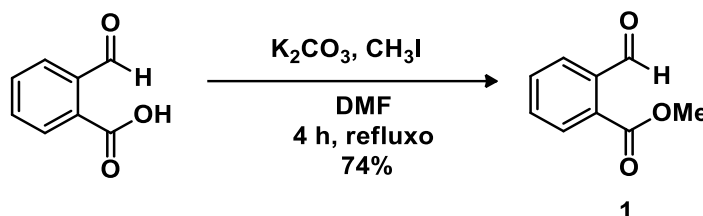
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esse capítulo será destinado a apresentação e discussão dos resultados obtidos durante a realização do presente trabalho referente as reações de arilação catalíticas e assimétricas do 2-formil benzoato de metila. Para melhor compreensão desse estudo, o capítulo será dividido da seguinte maneira:

- Síntese do material de partida;
- Síntese dos ligantes aminonaftóis quirais;
- Aplicação dos ligantes na síntese de 3-aryl ftalidos opticamente ativos;
- Otimização das condições reacionais;
- Aumento do escopo reacional;
- Obtenção dos 3-aryl ftalidos de configuração oposta;
- Obtenção dos 3-aryl ftalidos a partir de aldeídos substituídos.

4.1 Síntese do material de partida

O primeiro momento do trabalho foi destinado a síntese do 2-formilbenzoato de metila **1** já que esse reagente não está disponível comercialmente. Para isso, utilizou-se como material de partida o ácido 2-carboxibenzaldeído, a base carbonato de potássio (K_2CO_3), e o iodometano (CH_3I) como agente metilante em DMF - Esquema 41. A reação ficou sob refluxo durante 4 horas levando a formação do aldeído funcionalizado com 74 % de rendimento.⁶⁰

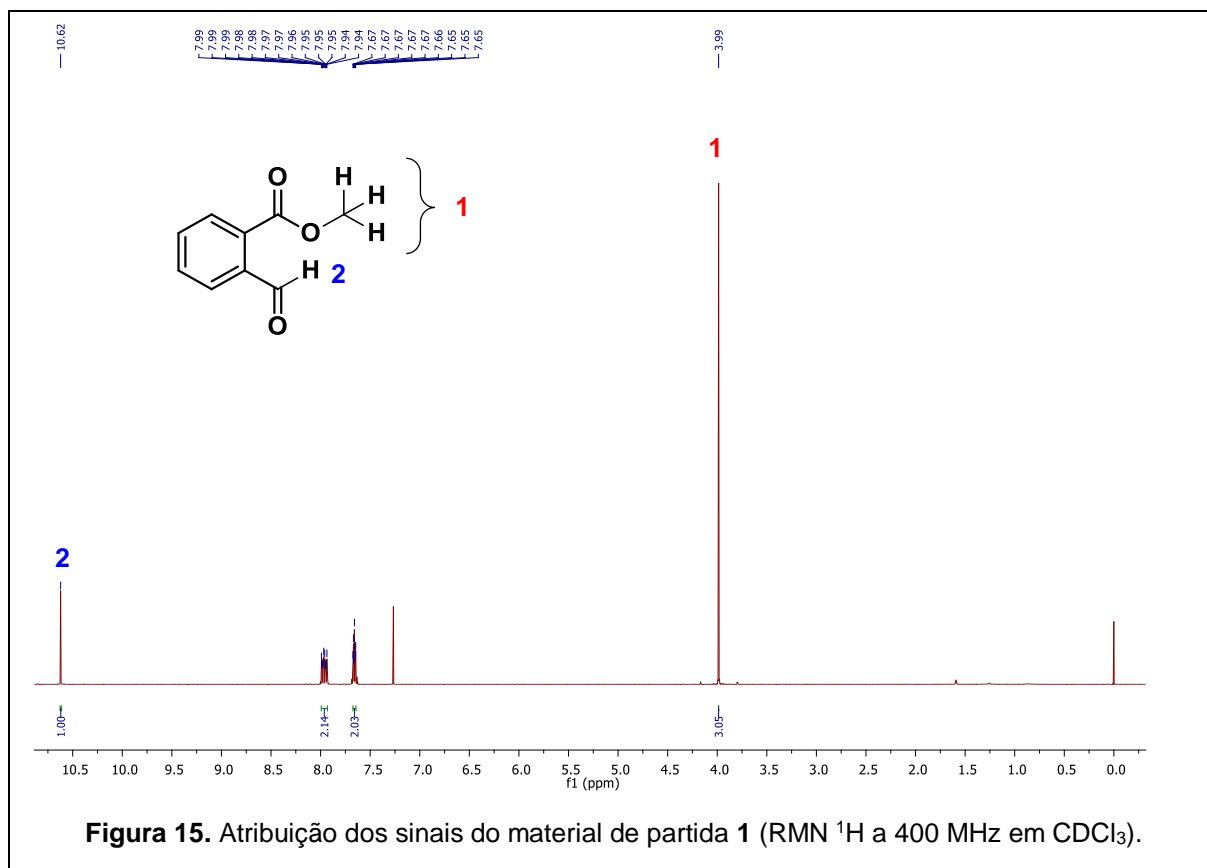


Esquema 41. Síntese do substrato 2-formil benzoato de metila (**1**).

A confirmação estrutural do substrato formado foi identificada através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN 1H) e de Carbono 13 (RMN ^{13}C) como mostrado na Figura 15. Cabe destacar o simpleto em 10,62 ppm

⁶⁰ Bisai, V.; Suneja, A.; Singh, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10737.

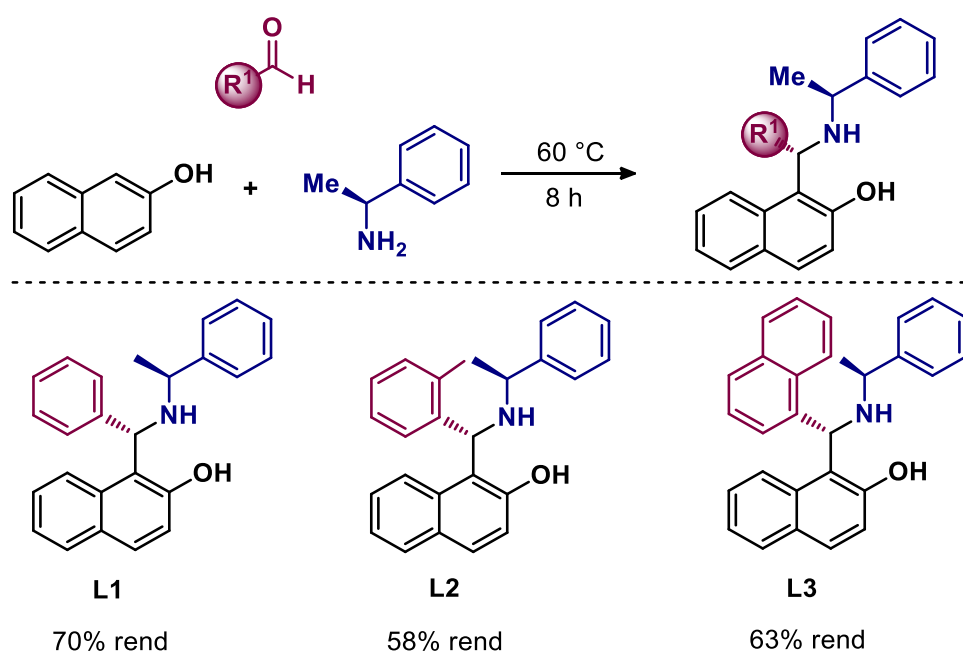
referente ao hidrogênio do aldeído. O sinal em 3,99 ppm, também visto como um simples, indica a formação do éster desejado já que os três hidrogênios se referem a metila ligada ao oxigênio. Observa-se dois multipletos com deslocamento químico na faixa de 7,65 – 7,67 e 7,94 – 7,99 ppm pertencentes aos quatro hidrogênios do anel aromáticos.



4.2 Síntese dos ligantes aminonaftóis quirais

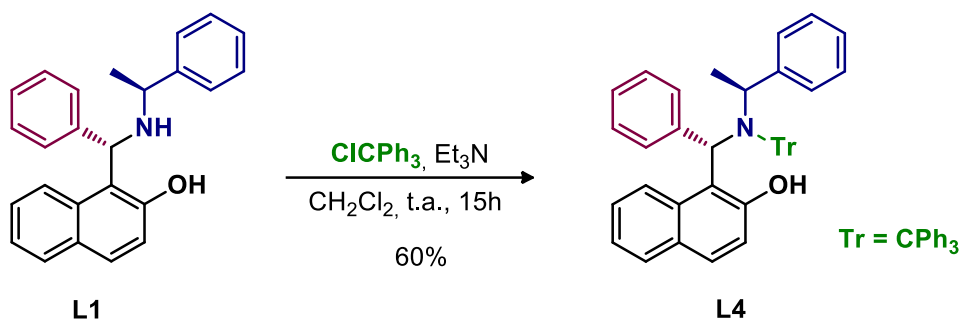
Os ligantes aminonaftóis quirais, como já visto, são conhecidos por apresentarem indução de assimetria nas reações de adição e de arilação de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos e alifáticos, promovendo a formação de álcoois secundários quirais com alto nível de enantiosseletividade.^{36d,56a,56b,57} Para a obtenção dos 3-aryl ftalidos, na sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida, esses ligantes quirais apontam como uma excelente escolha, pois além da praticidade na sua obtenção, eles apresentam possibilidades para variações estruturais permitindo assim o ajuste fino das suas propriedades catalíticas.

A síntese desses ligantes pode ser realizada por meio de uma reação simples e direta *one-pot*, sem a presença de solvente. Ela ocorre através da condensação do 2-naftol, do aldeído aromático e da (*S*)-(-)-metilbenzilamina, a 60 °C durante 8 h, como resultado de uma reação tipo-Mannich. Considerando a praticidade de obtenção desses ligantes e baseados em estudos apresentados pelo grupo de Chan,⁵⁸ que avaliou o efeito estérico proporcionado pela parte originada do aldeído na estrutura dos ligantes em reações de arilação, foram realizadas variações estruturais na porção derivada do aldeído, empregando-se para isso os seguintes aldeídos disponíveis no laboratório - benzaldeído, 2-metilbenzaldeído e 1-naftaldeído - levando a formação dos ligantes quirais **L1**, **L2** e **L3** respectivamente - Esquema 42.



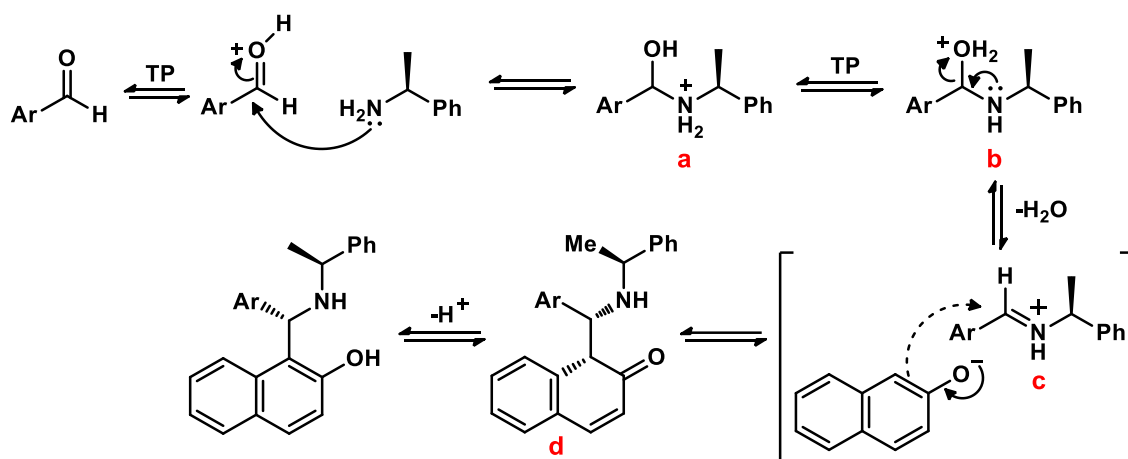
Esquema 42. Síntese dos aminonaftóis quirais com variação do aldeído.

Além das modificações na porção do aldeído, também é possível a alquilação do átomo de nitrogênio. Assim, realizamos a preparação do ligante **L4**, que apresenta o grupo tritila ligada ao nitrogênio, através de uma reação de substituição nucleofílica unimolecular (S_N1), em que se reagiu o ligante **L1** com cloreto de tritila na presença de trietilamina, levando à formação do produto com 60% de rendimento - Esquema 43.



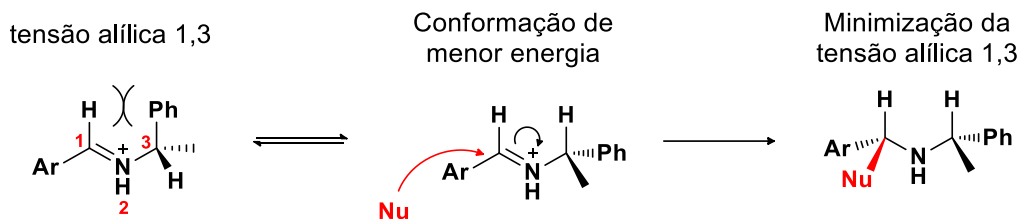
Esquema 43. Alquilação do átomo de nitrogênio com cloreto de tritila formando **L4**.

A proposta mecanística para a formação dos ligantes aminonaftóis quirais **L1-L3** é mostrada no Esquema 44. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico da amina ao aldeído aromático, levando a formação do intermediário **a** que após uma troca protônica resulta em **b**. Esse intermediário sofre a deslocalização do par eletrônico pertencente ao nitrogênio eliminando uma molécula de água e formando o íon imínio **c**, o qual sofre uma reação de substituição eletrofílica aromática por meio do ataque do nucleófilo formado no meio reacional. Após a redistribuição eletrônica do intermediário **d** ocorre o restabelecimento da aromaticidade do sistema levando à formação de um diastereoisômero dos ligantes aminonaftóis quirais correspondentes.



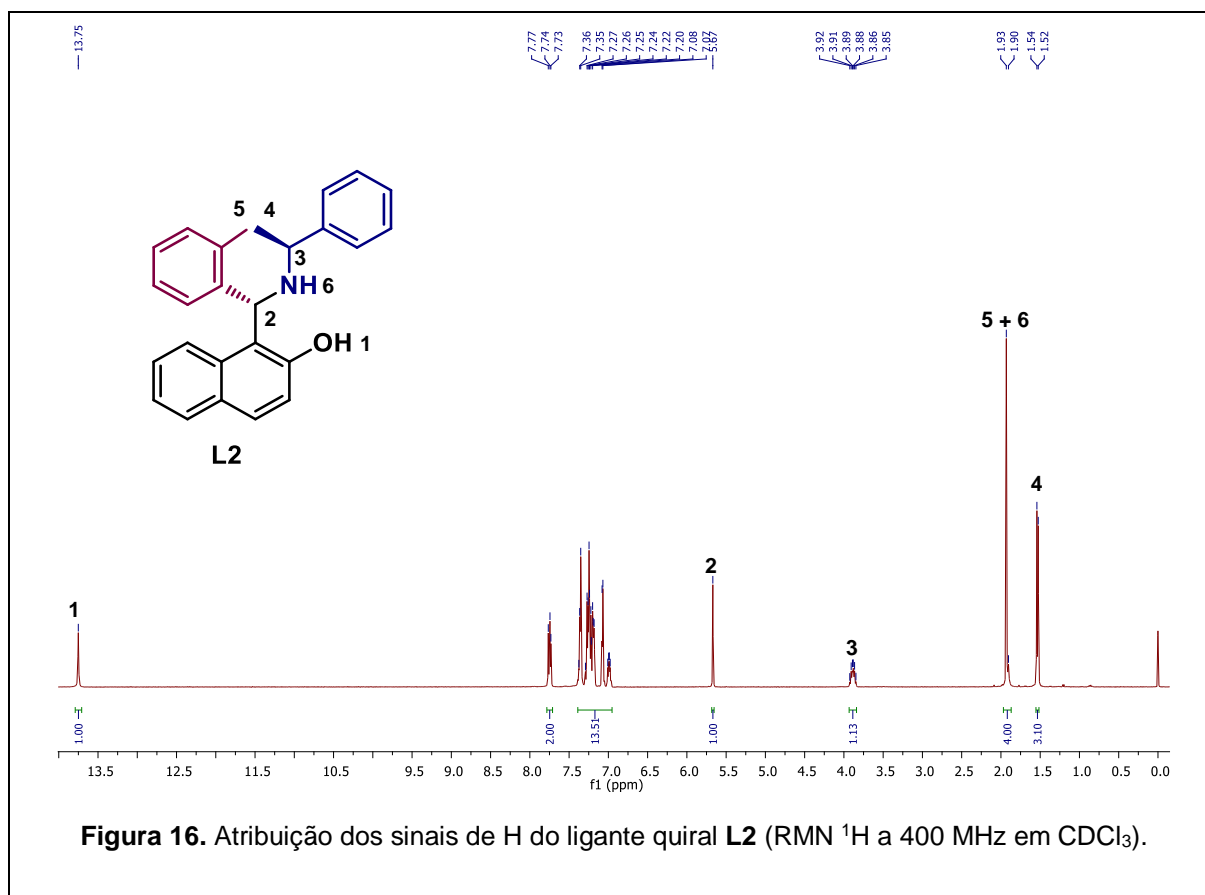
Esquema 44. Proposta mecanística para a formação dos ligantes quirais **L1 - L3**.

A formação de apenas um dos diastereoisômeros possíveis pode ser justificada pela minimização da tensão alílica 1,3. O ataque do nucleófilo ocorre preferencialmente na conformação de menor energia, ou seja, aquela em que a repulsão estérica entre o grupo fenila e o hidrogênio seja a menor possível - Esquema 45.



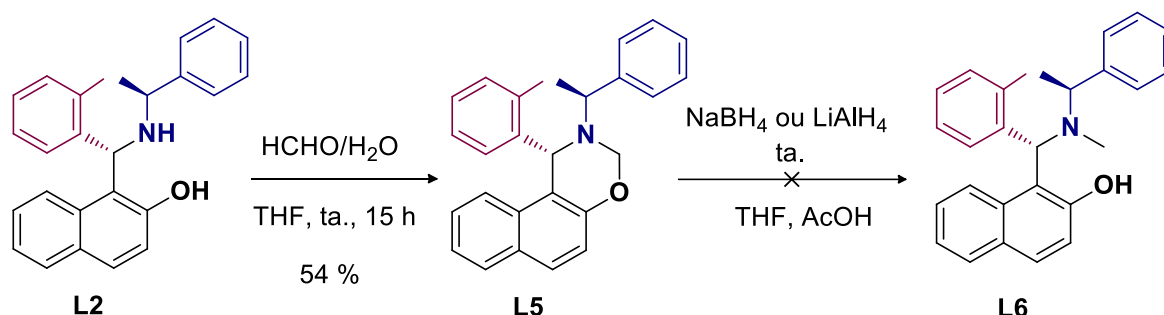
Esquema 45. Ataque nucleofílico ao confôrmero de menor energia.

Como comprovação dos ligantes quirais formados, a Figura 16 mostra o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) do ligante **L2** que servirá de exemplo para a atribuição dos sinais – Figura 16. Cabe destacar os sinais dos hidrogênios pertencentes aos dois centros estereogênicos formados, com deslocamento químico de 5,67 ppm para o hidrogênio H-2 que tem como multiplicidade um simpleto, e o H-3 que se encontra na faixa entre 3,85 e 3,92 ppm como um multipletto. Os três hidrogênios pertencentes a metila, que estão identificados como H-4, estão desdobrados na forma de um dupletto em 1,53 ppm com constante de acoplamento no valor de 6,9 Hz. O multipletto com deslocamento químico entre 1,90 a 1,93 ppm, com integral para 4 hidrogênios, refere-se aos hidrogênios H-5 da metila em *orto* do anel aromático e, ao hidrogênio H-6 ligado ao átomo de nitrogênio está sobreposto ao sinal da metila. Esse hidrogênio é facilmente intercambiável já que está ligado a um elemento eletronegativo podendo aparecer em uma faixa de 0,5 a 5,0 ppm do espectro. Nas regiões compreendidas entre 6,98 e 7,38 ppm e 7,73 e 7,77 ppm, encontram-se os sinais restantes referentes aos hidrogênios dos quatro anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses dois multipletos correspondem a 13 hidrogênios. O fato de os sinais correspondentes aos hidrogênios da molécula não aparecerem duplicados é um indício que comprova a formação de apenas um diastereoisômero.



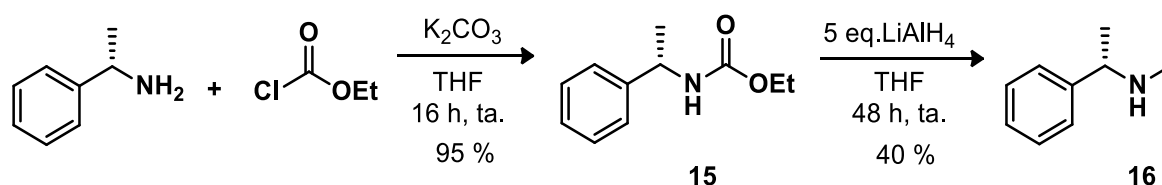
No mesmo artigo publicado em 2011 pelo grupo de Chan e colaboradores,⁵⁸ em que os autores analisaram a influência estrutural dos ligantes aminonaftóis quirais nas reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos, verificou-se que a estrutura do ligante **L6** - Esquema 46 - foi a que apresentou o melhor resultado com 91 % de rendimento e 94 % de enantiosseletividade para a formação de álcoois quirais secundários. Baseado no procedimento experimental apresentado nesse estudo, nosso grupo de pesquisa tentou reproduzir a rota sintética proposta pelos autores para a síntese do ligante aminonaftol quiral terciário. A primeira etapa consistiu na reação de aminação redutiva entre o formaldeído e a amina secundária presente no ligante **L2**, em THF, a temperatura ambiente por 15 h. O ligante cíclico **L5** foi obtido como um sólido branco com 54 % de rendimento. A segunda etapa envolve a abertura do ciclo do ligante formado através da reação de redução do íon imínio formado no meio reacional. Os autores propuseram o uso de condições brandas de reação, empregando-se para isso o borohidreto de sódio (NaBH_4) como agente redutor, porém na tentativa de realizar o mesmo procedimento, não ocorreu a redução do heterocíclico. Assim, ainda almejando a síntese dessa molécula, o composto **L5** foi submetido a reação de

redução, mas agora usando um agente redutor mais forte, o hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4), todavia as duas metodologias empregadas não foram eficientes para promover a redução do ligante **L5** a **L6**.



Esquema 46. Tentativa para a síntese do ligante aminonaftol quiral **L6**.

Frente aos maus resultados, novas propostas surgiram, tais como a metilação da amina quiral antes da reação de formação do ligante **L6**. Dessa forma, a amina opticamente ativa foi submetida a reação com o cloroformiato de etila, em THF na presença de K_2CO_3 , a temperatura ambiente durante 16 h, resultando na formação do carbamato **15**. Na etapa seguinte, ocorre a sua redução com LiAlH_4 , obtendo-se assim a amina quiral metilada **16** com 40 % de rendimento - Esquema 47.⁶¹

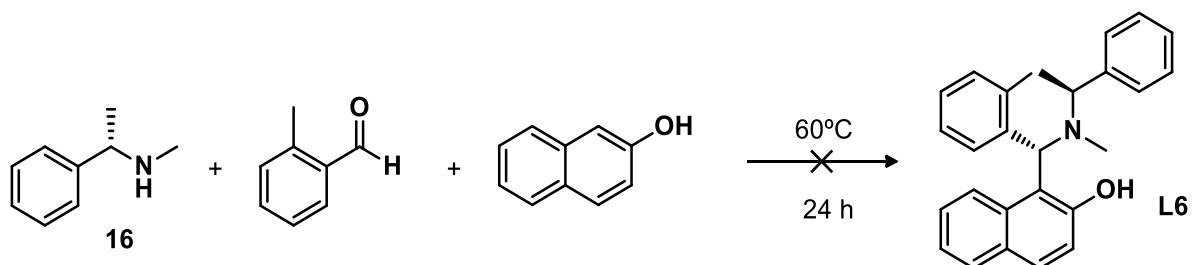


Esquema 47. Estratégia para a metilação da (S)-(-)-metilbenzilamina

De posse da amina metilada **16**, partiu-se então para a reação de formação do ligante desejado **L6**. As condições reacionais foram as mesmas descritas anteriormente para a preparação dos ligantes aminonaftóis quirais, adicionando amina metilada **16** com o 2-metilbenzaldeído e o 1-naftol no mesmo meio reacional - Esquema 48. Essa reação forneceu uma mistura complexa de subprodutos, observados por CCD e RMN ^1H , não sendo possível a identificação do produto desejado. Esse resultado pode estar atrelado ao aumento do efeito estérico proporcionado pela presença da metila ligado ao átomo de nitrogênio, dado que a formação dos ligantes quirais

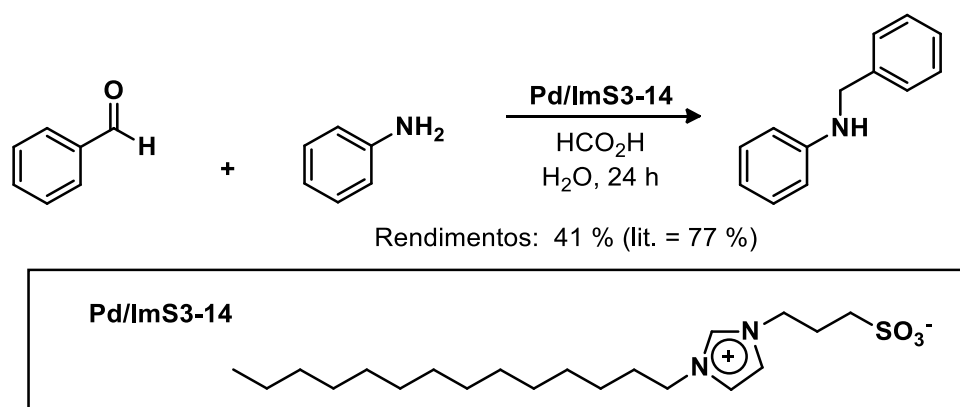
⁶¹ McQueney, M. S.; Lee, S. L.; Swartz, W. H.; Ammon, H. L.; Mariano, P. S.; Dunaway-Mariano, D. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 7121.

anteriormente obtidos, oriundos de aminas primárias, não tiveram maiores dificuldades na sua síntese. Além disso, esse resultado vai de encontro ao esperado já que com a metilação do nitrogênio, aumentaria o seu caráter nucleofílico, o que facilitaria o ataque ao aldeído. Logo, para esse caso, o impedimento estérico se sobressaiu em relação ao efeito eletrônico. Deste modo, o aumento da demanda estérica na vizinhança do nitrogênio aparenta ser o responsável pela não formação do ligante quiral **L6**.



Esquema 48. Tentativa de formação do ligante quiral **L6**.

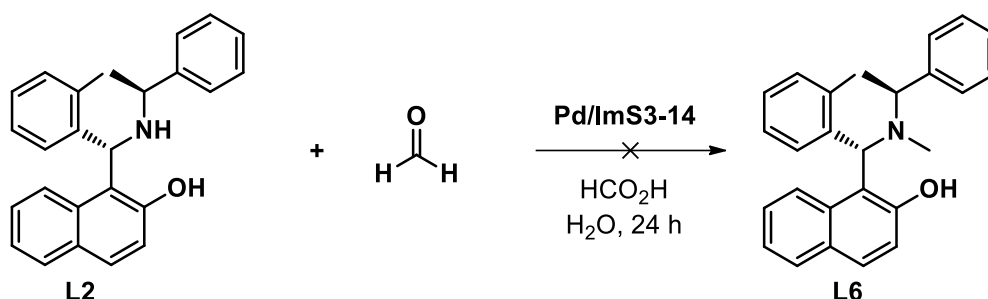
Outra proposta para a obtenção do ligante **L6** foi feita em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Dr. Faruk Nome. A metodologia empregada pelo seu grupo de pesquisa utiliza nanopartículas de paládio estabilizadas por surfactantes dipolares iônicos (**ImS3-14**), que tem por finalidade catalisar as reações de aminação redutiva do benzaldeído, usando sais de formiato que atuam como agentes doadores de hidrogênio.⁶² A reação que ocorre entre o benzaldeído e a anilina foi escolhida como padrão a fim de comparar os resultados obtidos no laboratório com a literatura, dessa forma o produto foi formado com 41 % de rendimento em nosso laboratório – Esquema 49.



Esquema 49. Aminoação redutiva catalisada por **Pd/ImS3-14**.

⁶² Drinkel, E. E.; Campedelli, R. R.; Manfredi, A. M.; Fiedler, H. D.; Nome, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2574.

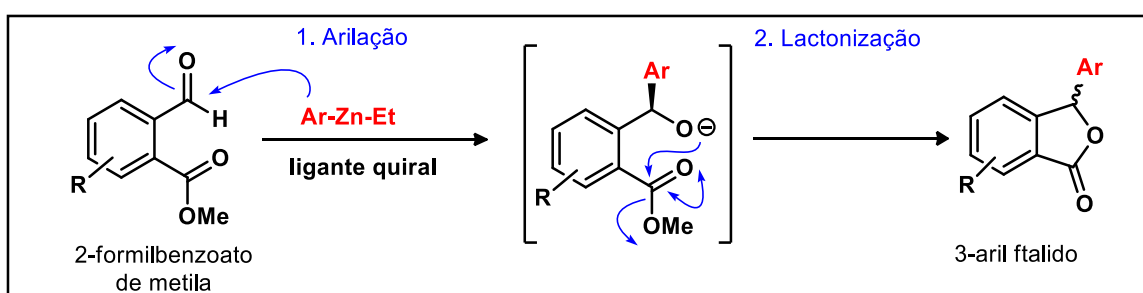
Aplicando essa mesma estratégia, visando novamente a obtenção do ligante **L6**, através da reação de aminação reductiva do formaldeído e do **L2**, obteve-se somente a formação do ligante **L5**, ou seja, a partir dessa metodologia também não foi possível a redução do ligante **L5** para posterior formação de **L6** (Esquema 50).



Esquema 50. Reação entre o formaldeído e **L2** catalisada por **Pd/ImS3-14**.

4.3 Aplicação dos aminonaftóis quirais na síntese dos 3-aryl ftalidos.

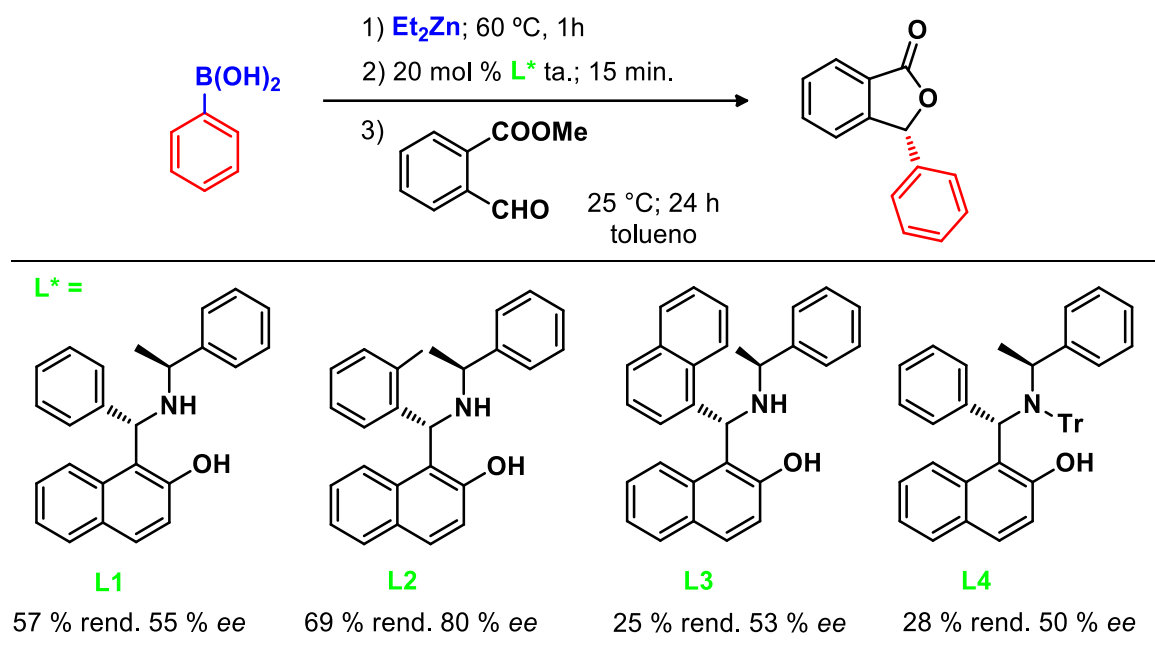
Aliado ao interesse do nosso grupo de pesquisa na área de catálise assimétrica que visa a síntese de moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas, a partir da reação de arilação catalítica e assimétrica de diferentes substratos, empregando-se espécies de arilzincóetil como agentes arilantes na presença de ligantes quirais, a estratégia sintética empregada para obtenção dos 3-aryl ftalidos - Esquema 51.



Esquema 51. Metodologia para a formação dos 3-aryl ftalidos.

Essa metodologia envolve duas etapas sequencias: reação de arilação, seguida da lactonização intramolecular. Primeiramente ocorre a adição do reagente arilzincóetil, gerado *in situ* mediante a troca B-Zn entre o ácido arilborônico e o Et₂Zn, ao aldeído aromático funcionalizado, tendo como fonte de quiralidade os ligantes aminonaftóis. A etapa seguinte envolve o ataque do alcóxido ao éster da posição *orto* resultando no fechamento do anel e formando o 3-aryl ftalido correspondente.

Tendo o material de partida e os ligantes aminonaftóis quirais **L1-L4** em mãos, os estudos iniciais foram centrados na investigação que a estrutura do ligante quiral acarreta, tanto no rendimento quanto no excesso enantiomérico, na versão catalítica e assimétrica das reações de arilação-lactonização. A fim de comparar as atividades catalíticas apresentadas por esses ligantes, foi escolhida como condição padrão a reação de troca B-Zn, que ocorre entre o ácido fenilborônico – fonte de arila transferível – e o dietilzinco em tolueno a 60 °C durante 1 h,⁹ para a formação do intermediário misto fenilzincoetil, que é efetivamente a espécie nucleofílica que se adiciona ao aldeído. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente para a adição de 20 mol % do respectivo ligante quiral **L*** - Esquema 52, permanecendo sob essa condição por 15 minutos para a formação do catalisador da reação que é gerado *in situ* – composto pelo ligante quiral mais um equivalente de PhZnEt. Por último, ocorre a adição da arila ao 2-formilbenzoato de metila a 25 °C, mantendo-se a reação a essa temperatura por 24 h.



Esquema 52. Ligantes quirais empregados na obtenção dos 3-aryl ftalidos.

A partir dos resultados apresentados no Esquema 52, referente a escolha do ligante quiral utilizado, pode-se notar que todos os ligantes apresentaram resultados promissores em termos de enantiosseletividade, sendo capazes de formar o produto desejado com 50 a 89 % de excesso enantiomérico. O ligante quiral **L2** foi o mais favorável a esse tipo de reação já que resultou na formação do produto com 69 % de rendimento e 80 % de enantiosseletividade, evidenciando que a introdução do grupo

metila em *orto* melhora o desempenho do catalisador formado. Os efeitos estéricos aparentam ser de crucial importância nesse sistema catalítico, pois com o aumento na demanda estérica na vizinhança do átomo de nitrogênio, devido à presença do grupo tritila altamente volumoso, resultou em um efeito fortemente negativo na enantiosseletividade da reação. Esse fato pode ser visto quando o ligante quiral **L4** é empregado na reação dado que forneceu o produto com 28 % de rendimento e 50 % de ee. Esse aumento do impedimento estérico ao redor do átomo de nitrogênio pode ter dificultado a sua quelação ao átomo de zinco no momento da formação do catalisador da reação. Todos os ligantes aminonaftóis utilizados forneceram o produto com a configuração absoluta *R* como o produto principal. A estereoquímica foi atribuída por comparação na literatura³⁶ⁱ através dos tempos de retenção dos picos referentes aos dois enantiômeros do produto, separados através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência utilizando colunas com fase estacionária quiral.

Concomitante ao uso dos ligantes quirais derivados de aminonaftóis, outros tipos de ligantes aminoálcoois quirais, disponíveis no laboratório de pesquisa, contendo pirrolidina,^{35b} aziridina⁶³ e o ligante de Trost - Profenol⁶⁴ também foram testados na síntese dos 3-*aril* ftalidos enantiomericamente enriquecidos mediante a transferência do grupo arila a partir do reagente organozinco. Os resultados obtidos com o emprego desses ligantes nas reações de arilação são apresentados na Figura 17.

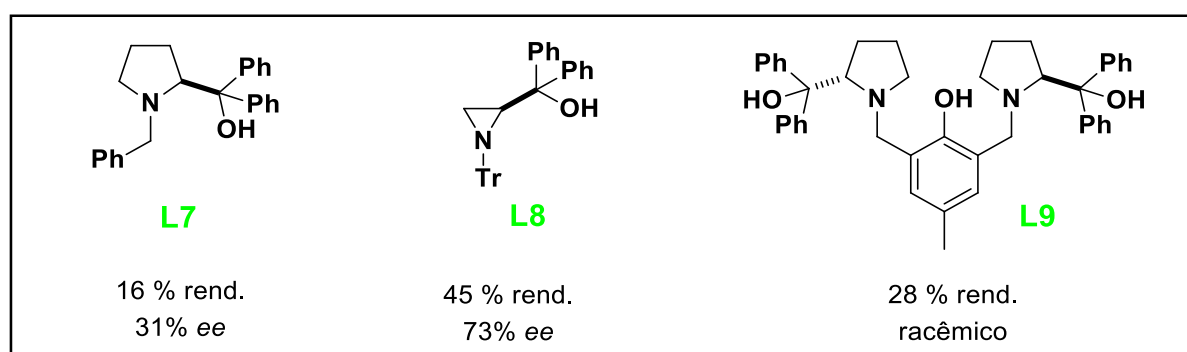


Figura 17. Ligantes quirais testados na síntese dos 3-*aril* ftalidos.

⁶³ Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, 917.

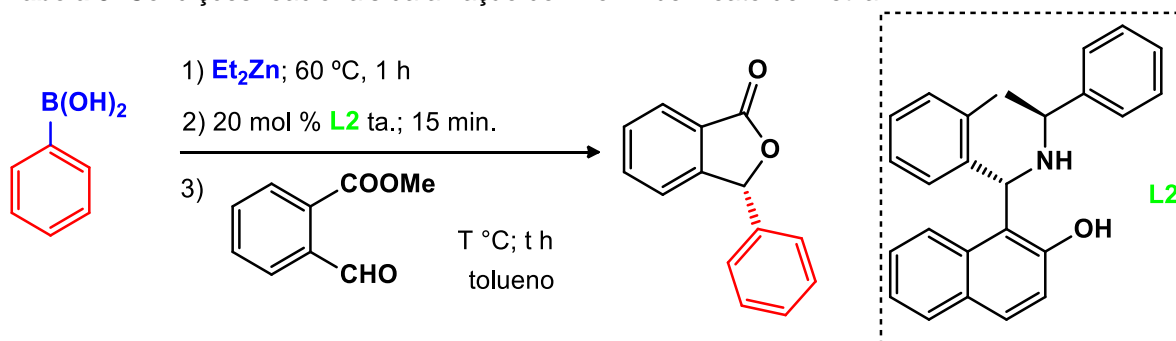
⁶⁴ a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. b) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 688.

Os ligantes **L7** e **L9**, quando testados nas mesmas condições, forneceram resultados desapontadores, uma vez que o produto de arilação foi obtido com baixos rendimentos e, além disso, com baixa enantiosseletividade e com formação da mistura racêmica. Por outro lado, o ligante **L8** que possui um anel aziridínico em sua estrutura, apresentou-se com um desempenho bastante superior formando o produto com 43 % de rendimento e 73 % de excesso enantiomérico. Portanto, com base nos resultados alcançados a partir do emprego de ligantes quirais variados nas reações de arilação que forneceram o produto desejado, o ligante **L2** foi o que promoveu o resultado mais promissor e, dessa forma, foi escolhido para o refinamento das condições reacionais.

4.4 Otimização das condições reacionais.

Selecionado o ligante aminonaftol quiral **L2** como o mais promissor, esse foi testado no processo de otimização dos parâmetros reacionais para a arilação enantiosseletiva do 2-formilbenzoato de metila. A primeira etapa desse processo teve o objetivo de investigar qual seria a melhor temperatura e tempo reacional para promover uma maior seletividade nessa reação. Para isso, o ácido fenilborônico (2,4 eq.) foi submetido à reação com Et_2Zn - 1,5 M em tolueno (7,2 eq.) - durante 1 hora a 60 °C, gerando *in situ* 2,4 eq. da espécie mista PhZnEt . Transcorrido esse tempo, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente para a adição de 20 mol % do ligante quiral **L2** e, após 15 minutos, foi adicionado o aldeído em diversas condições como é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Condições reacionais da arilação do 2-formilbenzoato de metila



Reação	T (°C)	t (h)	rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	25	24	69	80
2 ^c	25	24	41	23

Reação	T (°C)	t (h)	rend. (%) ^a	ee (%) ^b
3	0	24	46	87
4	-5	24	49	91
5	0	2	56	83
6	-5	5	71	88
7	-20	5	n.r.	n.d.

^a Rendimento isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna de fase estacionária quiral. ^c Reação realizada com 10 mol % de **L2**. n. r.= não reagiu. n.d. = não determinado.

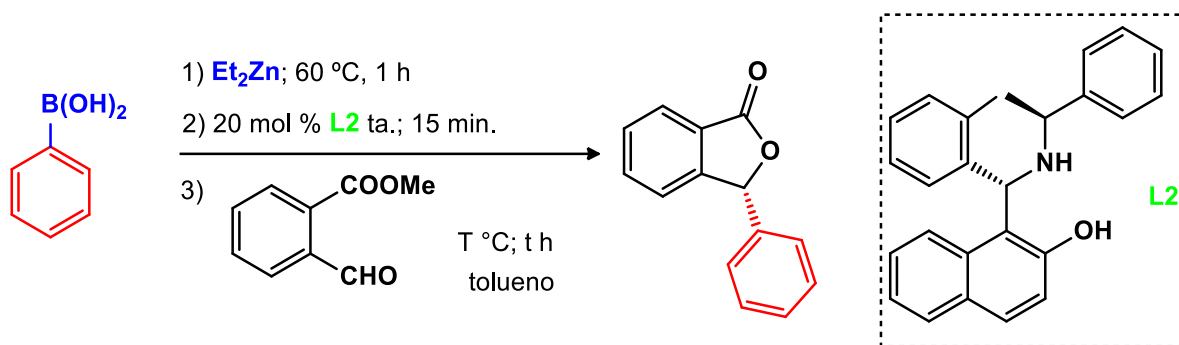
Como pode ser observado nas reações 1 e 2, realizadas a 25 °C durante 24 h, investigou-se o efeito da diminuição na quantidade do ligante quiral utilizado, de 20 para 10 mol %. Infelizmente, houve uma queda significativa na seletividade da reação, de 80 % para 23 % ee. O próximo passo foi avaliar a temperatura reacional visando aumentar o excesso enantiomérico dos produtos. Para tanto, dois experimentos foram realizados: um a 0 °C e outro a -5 °C, ambos por 24 h. A partir dos dados, é possível notar a correlação que há entre variação da temperatura e seletividade de cada reação, já que com a diminuição da temperatura há um acréscimo no excesso enantiomérico variando de 80 %, a temperatura ambiente, a 87 % ee a 0 °C, e até 91 % ee a -5 °C (reações 2, 3 e 4). Como os resultados em termos de seletividades das reações 3 e 4 são bastante próximos, optou-se por conduzir a reação a 0 °C por duas horas, contudo se nota um pequeno decréscimo da seletividade do produto formando, 83 % ee (reação 5). Deste modo, a reação foi refeita a -5 °C por 5 h resultando em 88 % ee, um leve aumento do excesso enantiomérico (reação 6). A fim de elevar ainda mais a enantiosseletividade, a reação foi conduzida a -20 °C, porém não houve a formação do produto. Após a avaliação desses parâmetros reacionais, a melhor condição para ampliar o escopo reacional é aquela conduzida a temperatura de -5 °C durante 5 h na presença de 20 mol % do ligante quiral **L2**. Porém, analisando os dados da Tabela 9, além de ter resultados moderados (de 41 a 71 % de rendimento e 23 a 91 % ee), também há algumas variações em termos de rendimentos das reações testadas em diversas condições, como por exemplo nas reações de número 2 e 6, em que não eram esperados da maneira apresentada. É muito provável que isso possa estar relacionado diretamente ao processo de purificação desses produtos já que para isolá-

los do ligante quiral foi necessário realizar, pelo menos, duas colunas cromatográficas. Isso, sem dúvida nenhuma, acarreta perdas durante o processo, fato que poderia ser atribuído as flutuações nos rendimentos reacionais. Dessa forma, preferiu-se realizar novamente todas as reações da Tabela 9, quantificando os rendimentos através da técnica de cromatografia gasosa com detector de ionização de chamas para obter resultados mais confiáveis e aumentar o escopo reacional. Portanto, para que os rendimentos das reações pudessem ser confiáveis, primeiramente, foi necessário fazer uma curva de calibração a partir de amostras do produto racêmico com o undecano, utilizado como padrão interno (ver detalhes na parte experimental).

A Tabela 10 mostra os resultados das reações realizadas novamente. Nesse momento cabe salientar que esses testes de otimização revelaram que, para uma melhor reprodutibilidade dos experimentos, a qualidade dos ácidos borônicos utilizados possui importância fundamental já que durante esses testes notou-se alterações de rendimentos quando os ácidos eram sintetizados ou obtidos comercialmente. Essa sensibilidade demonstrada pelo ácido fenilborônico pode ser verificado nas reações 1, 3, 4, 5, 7 e 8 da Tabela 10 que mostra as flutuações decorrentes de fontes diferentes desses ácidos, o comercial e o sintetizado. Como podemos perceber houve um aumento expressivo no rendimento dessas reações passando de 27 a 61 %, usando o ácido fenilborônico comercial, para 69 a 86 % para o sintetizado. Além dessas condições em que as reações foram refeitas, também foi avaliada a quantidade de equivalentes de dietilzinco presente no meio reacional, reações 7 e 8. Nota-se que não houve uma melhora com o aumento da quantidade de equivalentes de dietilzinco, de 2,4 para 3,2 eq. e, assim, optou-se por utilizar uma menor quantidade de equivalentes.

Cabe destacar que nesse momento do trabalho e após algumas discussões de resultados em nosso grupo de pesquisa, verificou-se que em algumas reações de arilação realizados no laboratório, que tem como fonte nucleofílica o reagente PhZnEt , além de ocorrer a transferência do grupo arila, como o esperado, também era possível identificar a formação do produto resultante da transferência da etila.

A partir desses dados, constatou-se que essa transferência da etila poderia ocorrer após a complexação do ligante quiral ao dietilzinco que não sofreu a reação de transmetalção com o ácido fenilborônico, e assim se adicionar ao aldeído formando o produto correspondente.

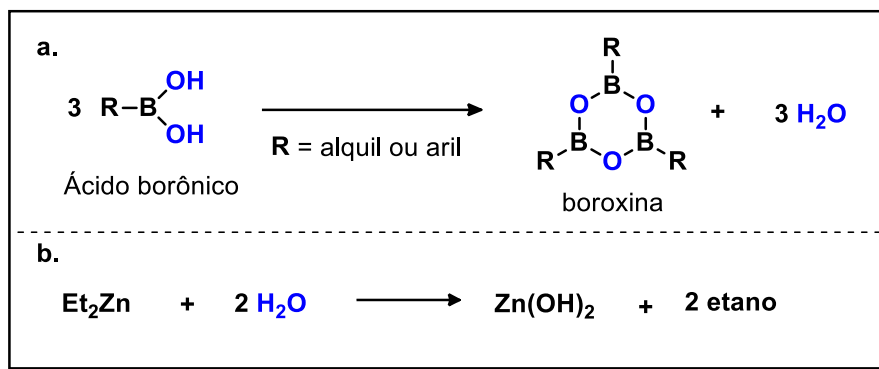
Tabela 10. Condições reacionais da arilação do 2-formilbenzoato de metila.


Reação	PhZnEt	T (°C)	t (h)	rend. (%) ^a		ee (%) ^b	
				sint. ^c	com. ^d	sint. ^c	com. ^d
1	2,4 eq.	25	24	69	41	80	61
2	2,4 eq.	0	24	83	--	80	--
3	2,4 eq.	-5	24	73	42	91	86
4	2,4 eq.	-5	17	71	35	90	87
5	2,4 eq.	-5	5	80	27	91	88
6	2,4 eq.	-20	5	n. r.	--	n.d.	--
7	3,2 eq.	-5	5	82	61	86	86
8	3,2 eq.	0	5	86	61	86	82
9 ^e	2,4 eq.	-5	5	75	--	85	--

^a Rendimentos calculados por CG-DIC. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H. ^c ácido borônicos sintetizado. ^d ácido borônico comercial. ^e 10 mol % de L2.

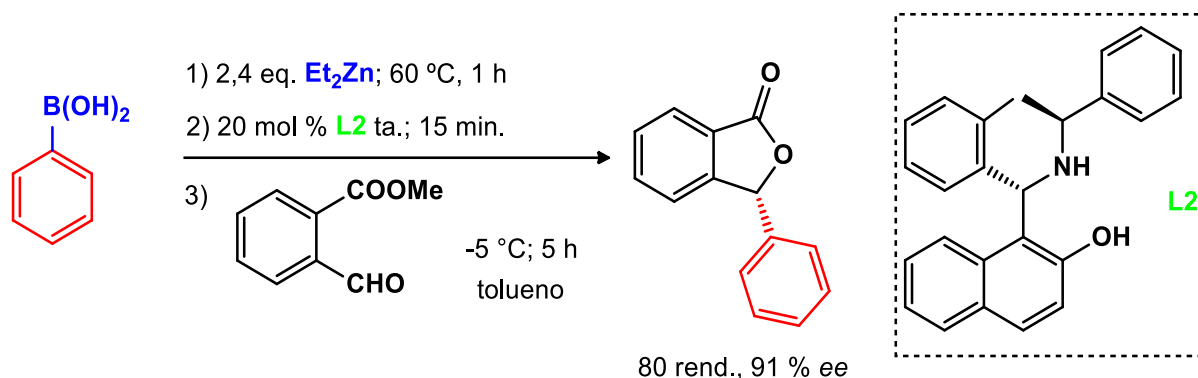
Já se sabe que com o tempo de estocagem, os ácidos borônicos podem formar compostos conhecidos como boroxinas, trímeros do ácido borônico, e com isso liberar 3 moléculas de água para o meio - Esquema 53a.⁶⁵ A troca B-Zn pode ser prejudicada pela presença dessas moléculas de água já que o dietilzinco pode reagir com elas formando etano e $\text{Zn}(\text{OH})_2$ - Esquema 54b, diminuindo o rendimento das reações.

⁶⁵ Lappert, M. F. *Chem. Rev.*, **1956**, 56, 959.



Esquema 53. Desidratação do ácido borônico (a) e reação do Et₂Zn com a H₂O (b).

Uma vez contornado o problema da quantificação dos rendimentos e da qualidade do ácido fenilborônico empregado, a condição estabelecida para expandir o escopo reacional é aquela em que a reação é conduzida com 2,4 eq. de fenilzincoetil, na temperatura de -5 °C durante 5 h na presença de 20 mol % do ligante quiral **L2** - Esquema 54.



Esquema 54. Melhor condição reacional para obtenção dos 3-aryl ftalidos.

4.5 Aumento do escopo reacional

A próxima etapa do trabalho consistiu na ampliação da série dos compostos 3-aryl ftalidos. Para isso uma variedade mais ampla de ácidos arilborônicos, com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas, foram usados na troca B-Zn, levando à formação de diversas espécies aril-zinco-etil com a intenção de avaliar a influência que esses substituintes possam apresentar na seletividade dessas reações. Analisando a Figura 18, em que constam os resultados obtidos, nota-se comportamentos diferenciados com relação aos substituintes doadores de elétrons quando comparados com a reação padrão em que se utiliza o ácido fenilborônico. Verificou-se que o

grupamento metila, tanto na posição *orto* quanto *para*, aumentou o rendimento da reação como esperado visto que há um aumento do caráter nucleofílico da espécie arilante, sem praticamente alterar a seletividade da reação (compostos **17** e **18**). Entretanto, com o grupo metoxila houve um pequeno decréscimo no rendimento da reação nas três posições possíveis de substituição. Observou-se também uma influência estérica significativa quanto a posição do substituinte no anel aromático já que quando esse se encontra na posição *para* não há alteração na seletividade da reação (composto **19**), quando em *meta* há um leve decréscimo (composto **21**), já em *orto* ocorre uma queda significativa de 91 % para 34 % na enantiosseleção (composto **20**), evidenciando interações estéricas desfavoráveis. Entre os grupos retiradores de densidade eletrônica como halogênios (Cl, Br e F) e o substituinte trifluorometila, também ocorreram algumas diferenças. Notou-se que o substituinte Cl, na posição *para*, acarretou em um menor rendimento e um pequeno decréscimo do excesso enantiomérico do composto **22**. Já com esse substituinte na posição *orto* não houve reação (composto **31**).

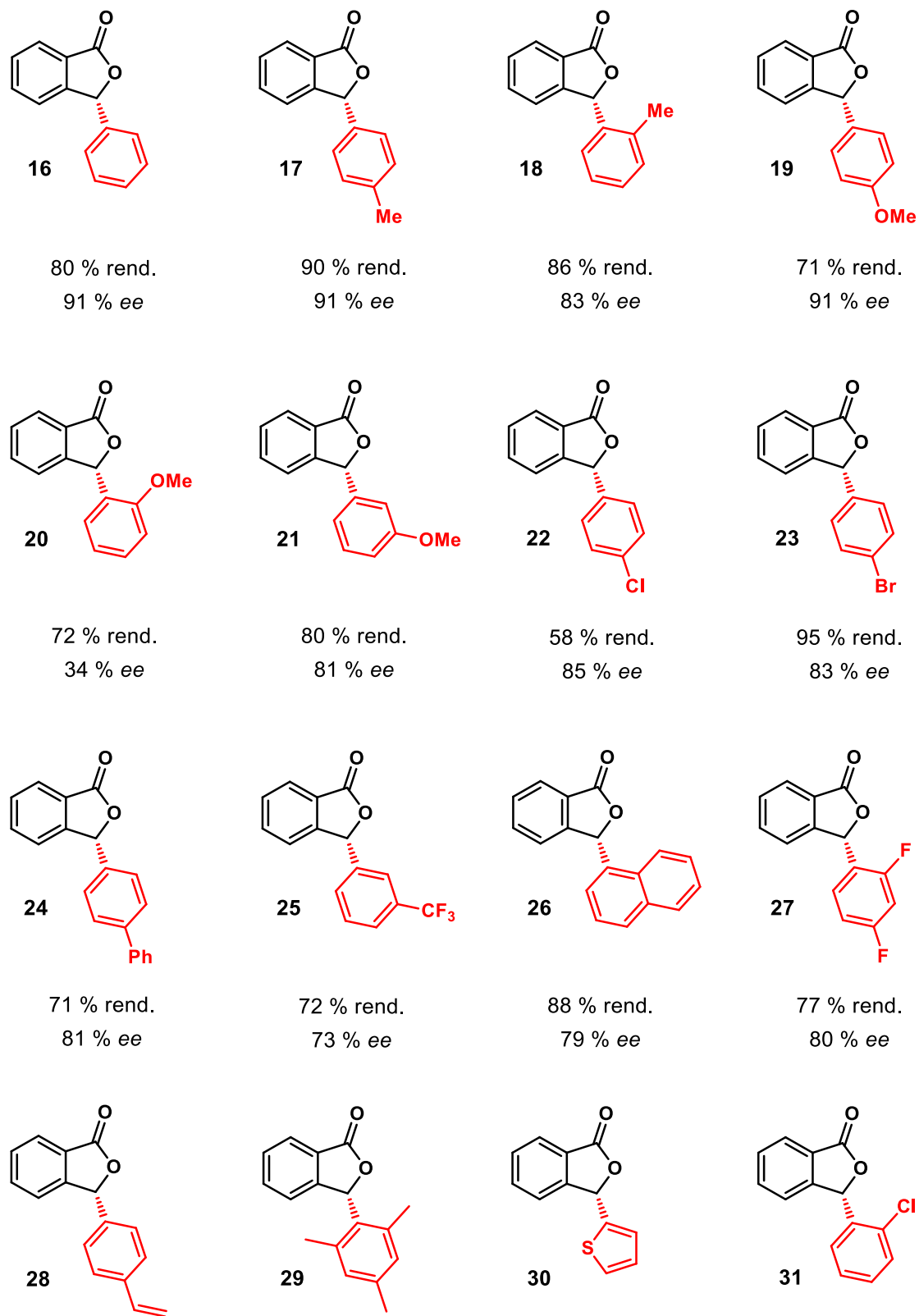
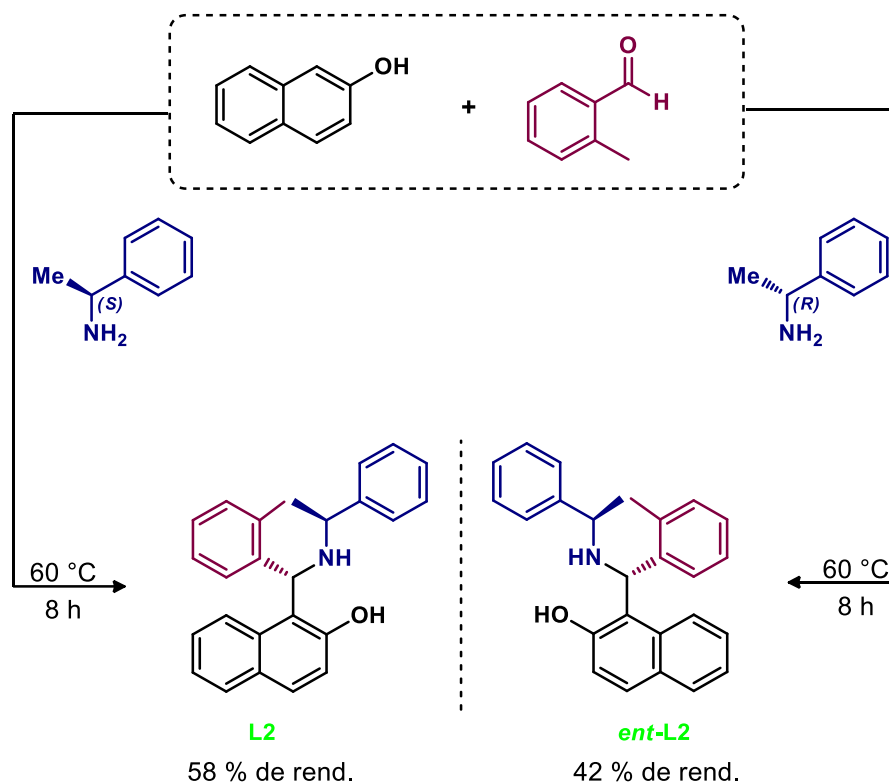


Figura 18. Ampliação da série dos compostos 3-aryl ftalidos.

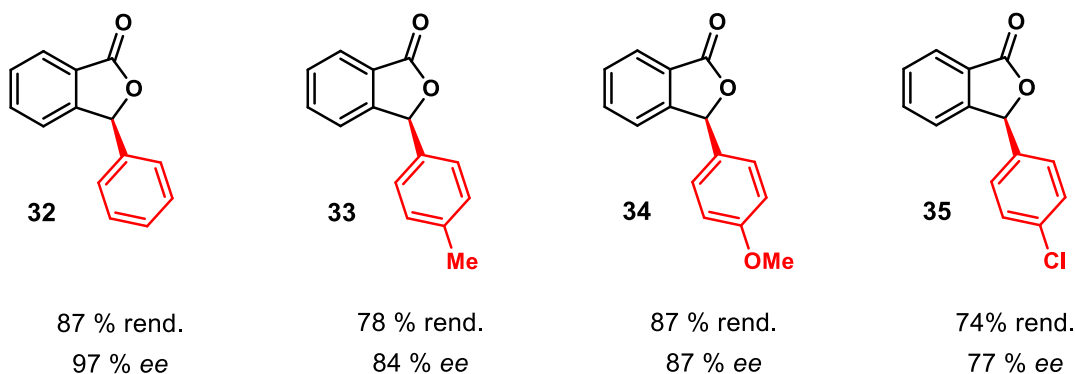
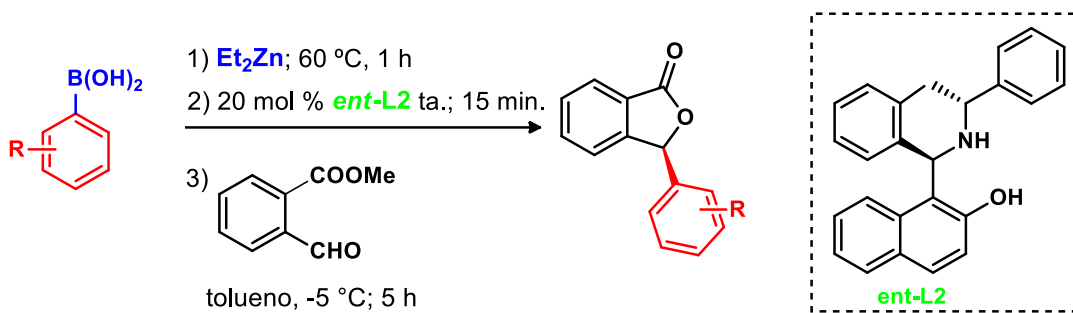
Há relatos na literatura que a presença de substituintes na posição *orto*, ácidos borônicos com um alto impedimento estérico, dificultam a troca B-Zn,³³ isso pode explicar o fato da espécie trissubstituída do composto **29**, com dois grupos metila nas posições *orto*, não ter sido capaz de fornecer o produto. Com o grupamento trifluorometila um leve decréscimo no rendimento foi observado (composto **25**), devido a menor nucleofilicidade dessas espécies quando comparadas às espécies com grupos doadores de elétrons. Entretanto, verificou-se um comportamento oposto quando o substituinte é o átomo de bromo na posição *para* do anel, fazendo com que houvesse um aumento do rendimento do composto **23**. Para as espécies arilantes com maior volume estérico como, por exemplo, 4-bifenil (composto **24**) e 1-naftil (composto **25**), o produto foi obtido com um menor rendimento e um pequeno decréscimo da seletividade. Infelizmente não houve formação dos produtos quando os ácidos tienil e 4-vinil borônicos foram empregados (compostos **30** e **28**). Como nos casos já relatados anteriormente, a qualidade do ácido borônico influencia tanto na seletividade, quanto no rendimento das adições, assim, realizou-se a recristalização de todos os ácidos borônicos antes de qualquer reação.

Além de analisar a efetividade do ligante quiral **L2** na promoção das reações de arilação enantiosseletiva, também foi sintetizado o seu enantiômero para verificar se ele apresenta a mesma capacidade para a formação dos 3-aril ftalidos enantiomericamente puros ou enriquecidos com configuração oposta. Assim, o enantiômero do ligante quiral **L2** (**ent-L2**) foi sintetizado com 42 % de rendimento nas mesmas condições reacionais relatadas anteriormente – a 60 °C durante 24h – Esquema 56.



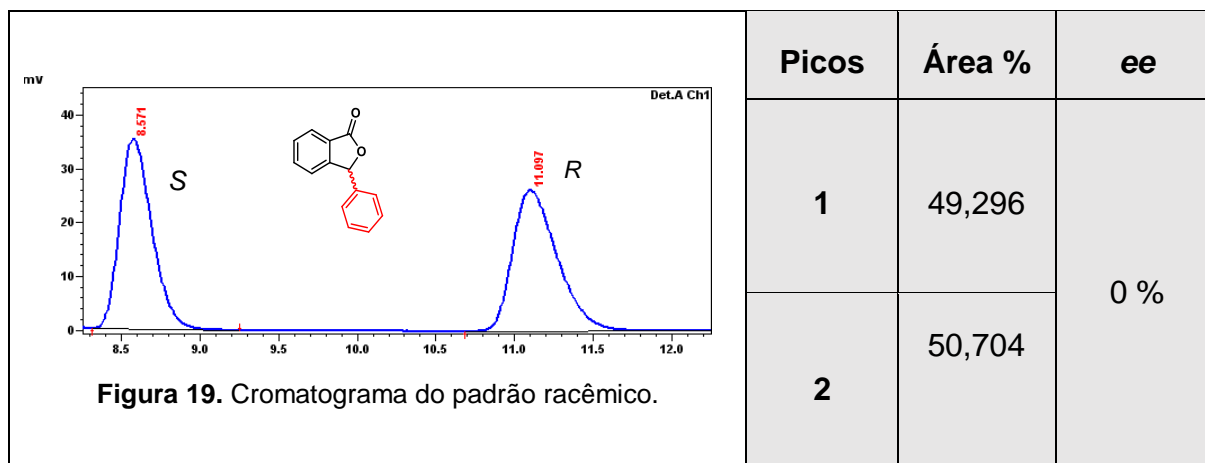
Esquema 55. Formação dos enantiômeros do ligante **L2**.

De posse do ligante **ent-L2**, ele foi testado nas reações de arilação para a formação dos enantiômeros de configuração *S* dos 3-aril ftalidos mostrados no Esquema 57, em que, além da transferência de fenila, também foram empregadas outras espécies nucleofílicas que apresentam metila, metoxila e cloro como substituintes da posição *para* da espécie arilante. Pra fazer uma comparação direta entre os ligantes quirais **L2** e **ent-L2**, a condição reacional empregada foi mesma do estudo anterior, ocorrendo a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h na presença de 20 mol % do ligante. Felizmente os 3-aril ftalidos com configuração absoluta oposta foram obtidos com resultados análogos aos da reação com o ligante **L2**, obtendo-se os produtos com bons rendimentos, de 74 a 87 %, e com bons excessos enantioméricos, de 77 a 97 %.

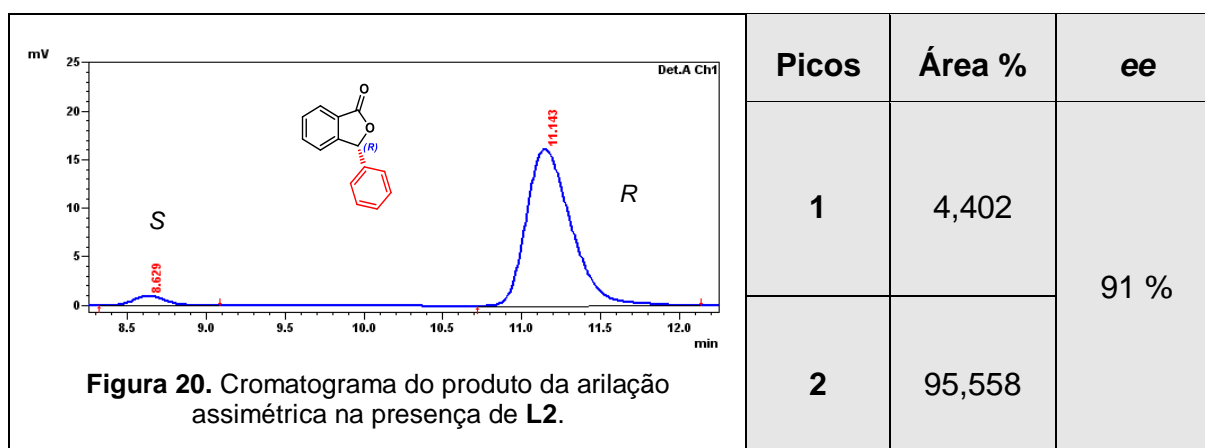


Esquema 56. Formação dos enantiômeros de configuração *S* dos 3-aryl ftalidos.

Os excessos enantioméricos dos produtos foram determinados por comparação com o tempo de retenção do padrão racêmico através da separação dos enantiômeros pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), equipada com coluna de fase estacionária quiral. Primeiro é necessário injetar o produto racêmico para a identificação dos picos correspondentes aos dois enantiômeros (*R* ou *S*) que saem com tempo de retenção específico como mostrado na Figura 19. Em seguida, o produto da reação de arilação enantiosseletiva é injetado e, por comparação dos tempos, são identificados os novos picos – Figura 20. A partir do cromatograma é realizada a integração das áreas correspondentes a esses sinais e, posteriormente, é feita a diferença entre elas resultando no valor do excesso enantiomérico.



Condição CLAE: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 8,6 min; t_R (R): 11,1 min.



Condição CLAE: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 8,6 min; t_R (R): 11,1 min.

A configuração absoluta do novo centro estereogênico formado, além de ter sido comparada com os dados da literatura, por meio da análise de CLAE, também foi efetivamente confirmada através da técnica de difração de Raios-X para o produto **23**. Entre os dados obtidos por cristalografia de Raio X o parâmetro absoluto de Flack (x) é o fator utilizado para determinar a configuração absoluta do centro formado de amostras quirais através da análise da estrutural de um único cristal.⁶⁶ Esse fator tem um valor fisicamente significativo no intervalo de 0 a 1, sendo que um valor de $x = 0$ implica que nenhum dos cristais está na forma invertida e o modelo tem a estrutura

⁶⁶ a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Chirality*, **2008**, 20, 681. b) Parsons, S.; Flack, H. D.; Wagner, T. *Acta Cryst.* **2013**, 69, 249.

absoluta correta e, se $x = 1$, então todo o cristal está na forma invertida, ou seja, o modelo proposto corresponde ao outro enantiômero.

Todos os dados espectroscópicos estão em concordância com as estruturas propostas para o composto **23**, sendo que o valor determinado para o parâmetro absoluto de Flack foi de 0,008(4), o qual permite afirmar que a configuração absoluta da molécula **23** apresenta a configuração (*R*) para o **C2** como mostrado na Figura 21.

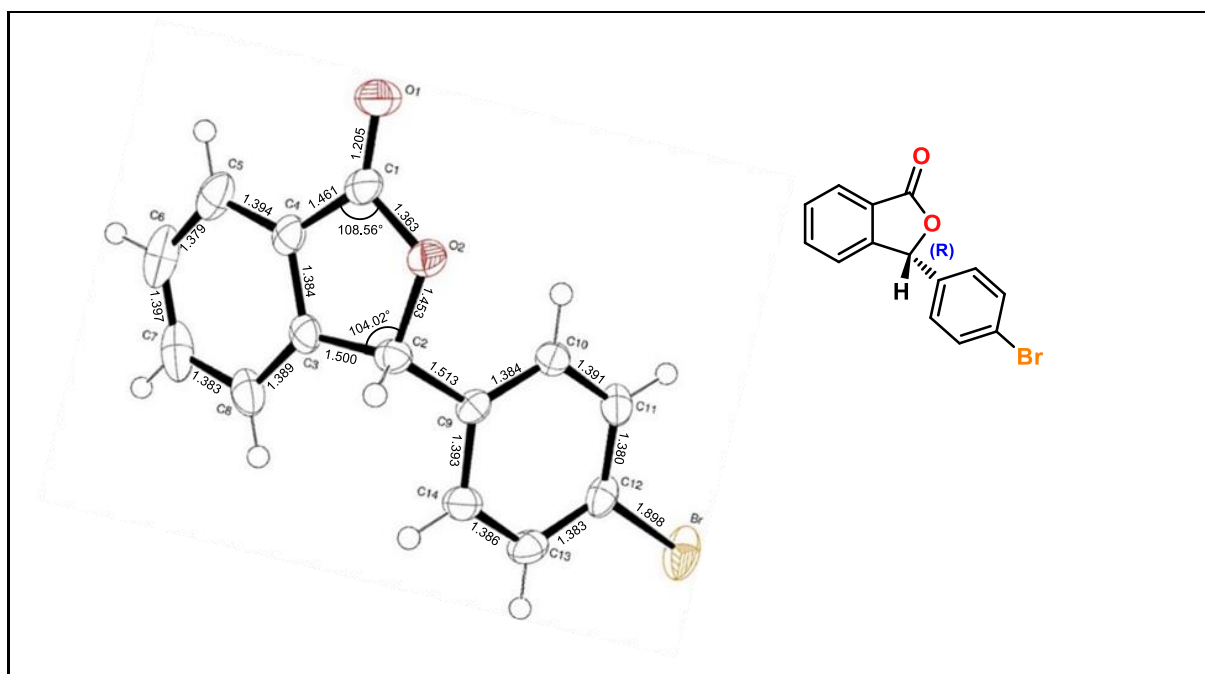


Figura 21. Configuração *R* determinada por difração de Raios X do produto **23**.

Assim, por comparação dos tempos de retenção em CLAE com colunas de fase estacionária quiral para compostos conhecidos ou com base nos estudos de difração de Raios X, a elucidação das configurações absolutas dos compostos remanescentes foi atribuída por analogia, assumindo que o mecanismo da reação é o mesmo para a transferência de grupos arilas, etapa determinante da enantiosseleção. Vale ressaltar que todas as amostras dos produtos sintetizados, tanto na escala de 0,5 mmol quanto na de 1 mmol, apresentaram um enriquecimento enantiomérico após uma única recristalização, com mais de 80 % de recuperação em massa com altos excessos enantioméricos – maiores que 99 % ee – o que torna esse processo útil para fins preparativos.



Figura 22. Demonstração da recuperação de massa a partir da recristalização.

As amostras dos 3-aril ftalidos foram recristalizadas considerando o método proposto pelo grupo de pesquisa do professor Silvio Cunha da Universidade Federal da Bahia. Cunha publicou um artigo em 2008,⁶⁷ em que traz algumas técnicas simples para o crescimento de cristais de substâncias orgânicas para estudo estrutural por difração de Raios X. Esse método se baseia na saturação líquido-vapor em que um líquido de polaridade superior é saturado pelo vapor de um segundo líquido, de polaridade inferior e pressão de vapor superior ao primeiro. Assim, o solvente escolhido de maior polaridade para realizar a recristalização foi o clorofórmio e, aquele que apresenta menor polaridade e maior pressão de vapor, o éter de petróleo. Em função da volatilidade preferencial do líquido de menor ponto de ebulição - éter de petróleo, a câmara de saturação fica enriquecida com os vapores deste líquido, que lentamente difundem na solução do sólido/líquido polar, o que diminui lenta e gradualmente a polaridade da solução, diminuindo a solubilidade da amostra e proporcionando a lenta formação de cristais. A Figura 23 traz a representação esquemática de como o experimento foi elaborado em laboratório para o crescimento dos cristais. Por ser um procedimento muito simples, podendo ser realizado em bancadas típicas de laboratório de síntese, alguns cuidados devem ser considerados para garantir o sucesso na formação dos cristais, tais como: não submetê-los a vibrações de equipamentos, condicioná-los em um lugar que fiquem longe de correntes de ar e de fontes de aquecimento e, também, sem incidência direta de luz solar. Se forem observadas partículas

⁶⁷ Cunha, S. *Quim. Nova*, **2008**, 31, 906.

em suspensão, a solução deve ser filtrada para um recipiente limpo, caso contrário pode haver crescimento de cristais geminados, na maioria das vezes inadequados para o experimento de difração de raios X.

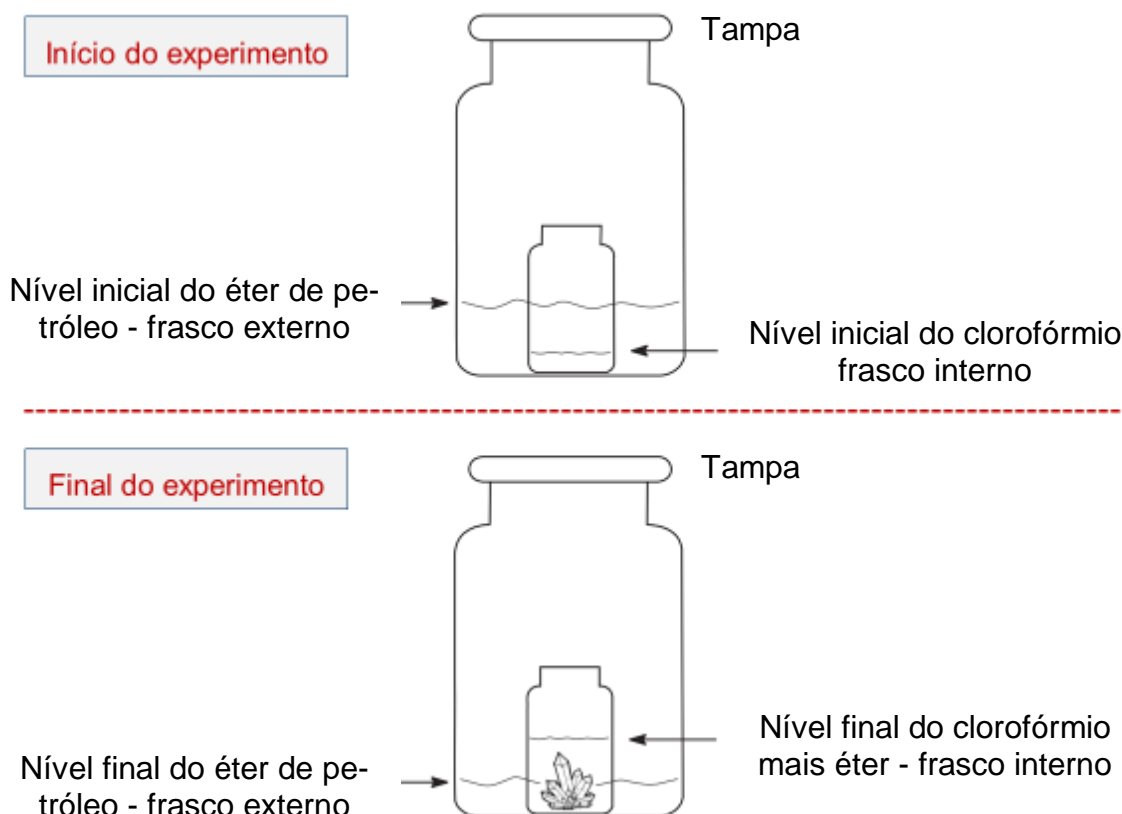


Figura 23. Representação do experimento de recristalização das amostras.

De maneira geral, quando uma dada molécula é recristalizada ela não permite que outras moléculas diferentes entrem na estrutura do cristal formado. É essa propriedade que o processo de recristalização se baseia para separar e purificar as substâncias. Para as moléculas quirais, isso não é diferente. Entretanto, a relação de imagem especular dos enantiômeros tem uma importante consequência, a formação de cristais homoquirais e heteroquirais. Os cristais homoquirais são formados por moléculas de enantiômeros que possuem a mesma configuração, ou são somente *S* ou só *R*. Já os cristais heteroquirais são formados por moléculas dos dois enantiômeros, *S*

e *R*. Dessa forma, cristais homoquirais, formado por somente um enantiômero, geralmente não aceitam a incorporação do outro enantiômero na sua estrutura cristalina.⁶⁸ Já que os compostos obtidos já possuem excesso enantiomérico, no processo de recristalização, o enantiômero *R* induz a formação dos cristais de mesma configuração aumentando ainda mais a pureza enantiomérica dos produtos recristalizados. Esse fenômeno é conhecido na literatura como Cristalização Preferencial.⁶⁹ A Figura 24 mostra os excessos enantioméricos dos 3-iril ftalidos antes e depois da recristalização.

⁶⁸ Siegel, J. S. *Supramolecular Stereochemistry*; Holanda: Springer, 1995, p 263.

⁶⁹ Tamura, R.; Fujimoto, D.; Lepp, Z.; Misaki, K.; Miura, H.; Takahashi, H.; Ushio, T.; Nakai, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13139.

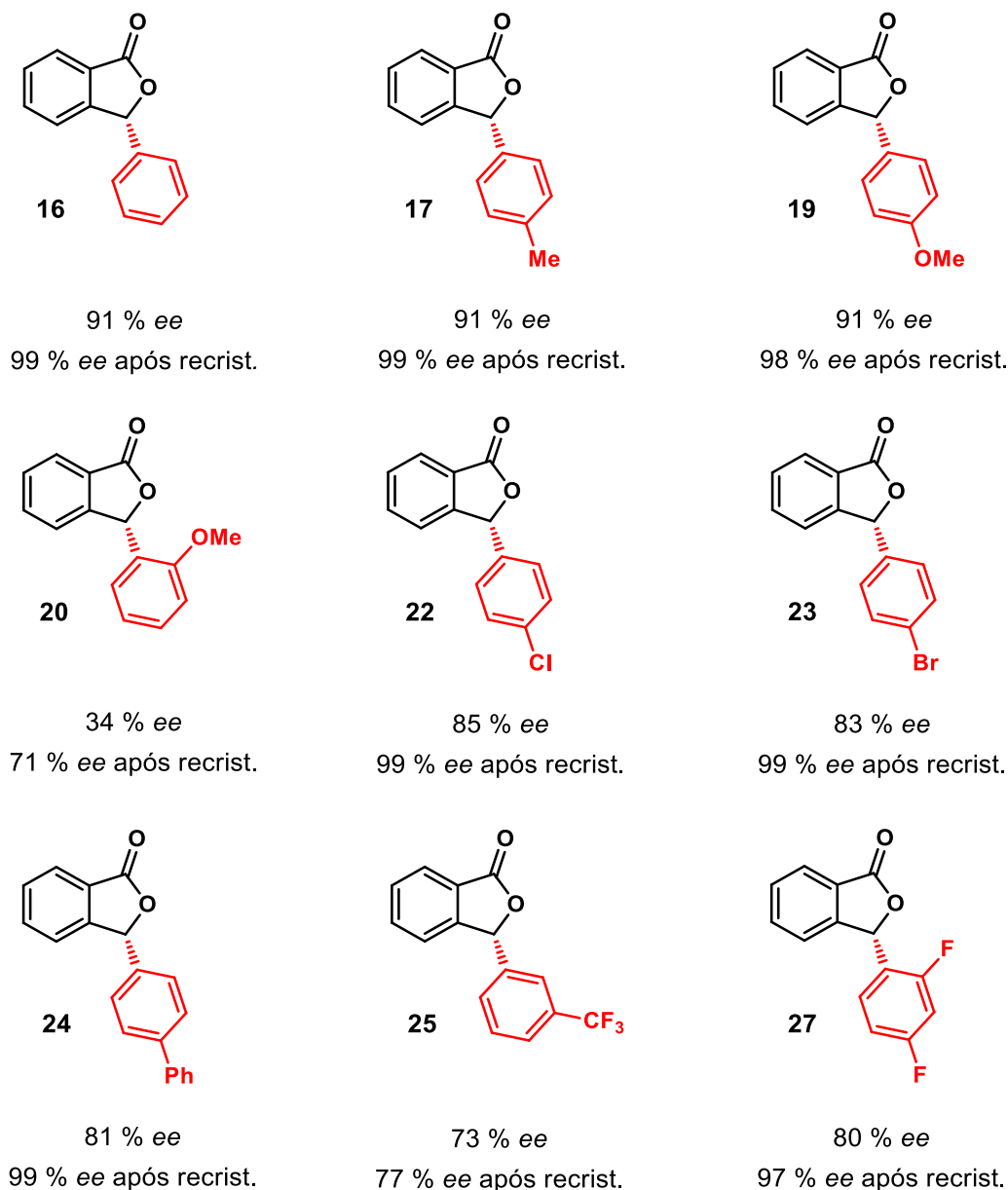


Figura 24. Excessos enantioméricos antes e depois da recristalização.

A título de exemplificação, o composto **19** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , como mostrado na Figura 25. Cabe destacar o hidrogênio H1, pertencente ao centro estereogênico, que é observado como um simpleto em 6,37 ppm com integral relativa para 1 hidrogênio. O sinal dos três hidrogênios do grupo metoxila se apresenta como outro simpleto em 3,80 ppm. Os 4 hidrogênios pertencentes ao anel aromático, relacionados ao anel *para* substituído, são observados como dois dupletos com constante de acoplamento igual a 8,4 Hz, sendo que um deles tem deslocamento químico igual a 6,89 ppm e o outro a 7,17 ppm. Já os hidrogênios H5 e H6, pertencentes ao anel benzênico do núcleo do ftalido, se apresentam

como dois dupletos em 7,31 (H6) e 7,96 (H5) ppm ambos com constante de acoplamento de 7,5 Hz. Os outros hidrogênios H7 e H8 se encontram desdobrados como dois tripletos em 7,56 (H8) e 7,96 (H7) ppm.

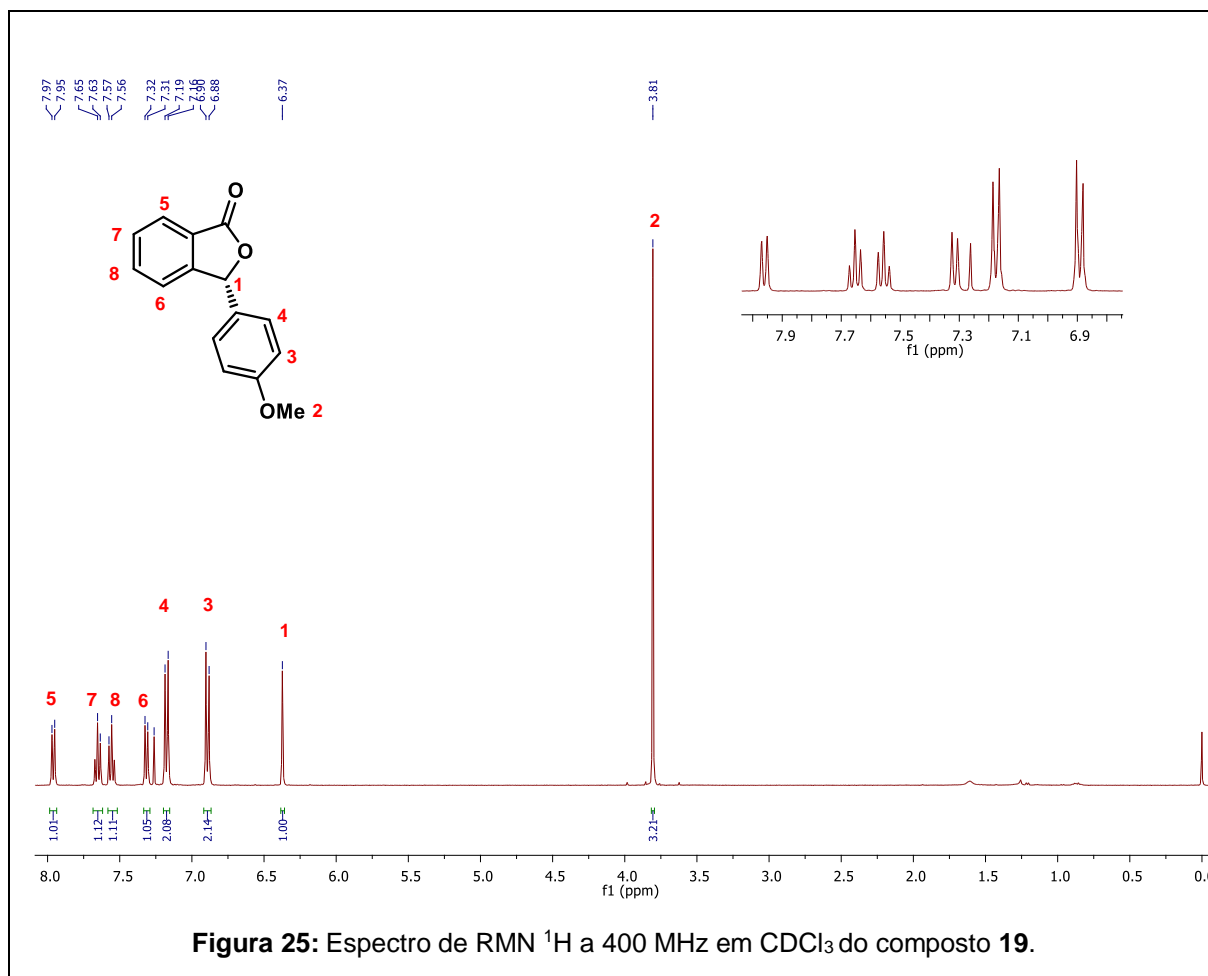
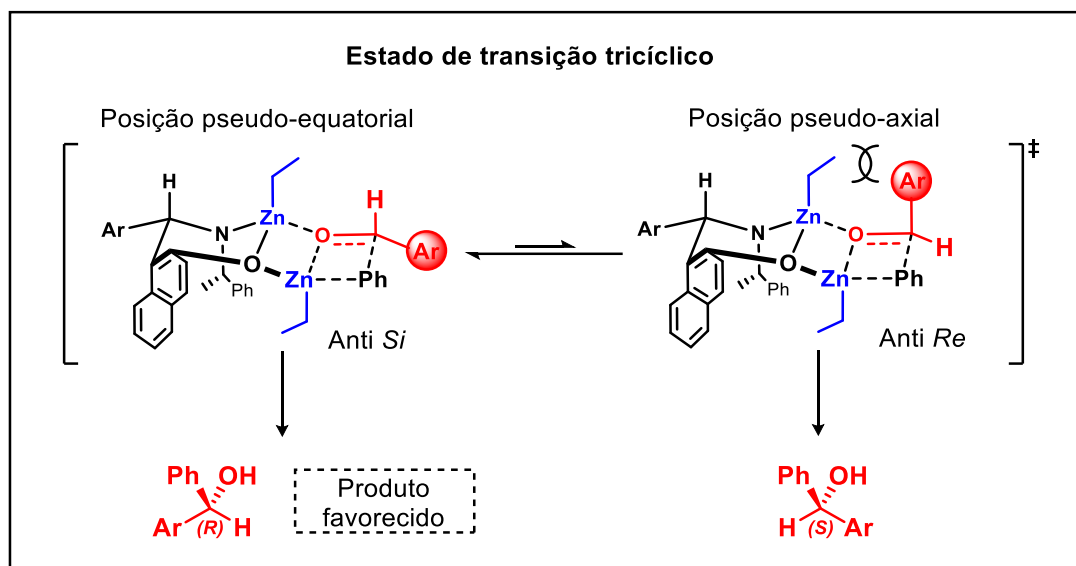


Figura 25: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto **19**.

Conforme proposto por Noyori,^{22,70} a etapa crucial da reação é a arilação do aldeído, em que ocorre a definição de estereoquímica do produto da reação. Isso irá depender das energias relativas dos dois estados de transição principais representados no Esquema 52, que é dependente das propriedades eletrônicas e do impedimento estérico causado tanto pelo ligante quanto pelo aldeído. Assim, o estado de transição Anti *Si* é o que favorece a obtenção dos produtos de configuração absoluta *R* já que minimiza as interações estéricas entre a porção etila da espécie de zinco e o grupamento arila do aldeído.

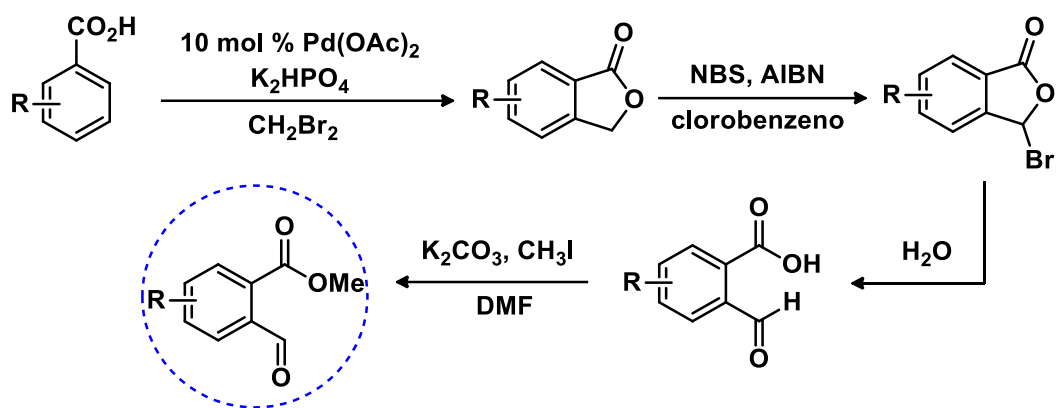
⁷⁰ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.



4.6 Obtenção de 3-aryl ftalidos a partir de aldeídos substituídos

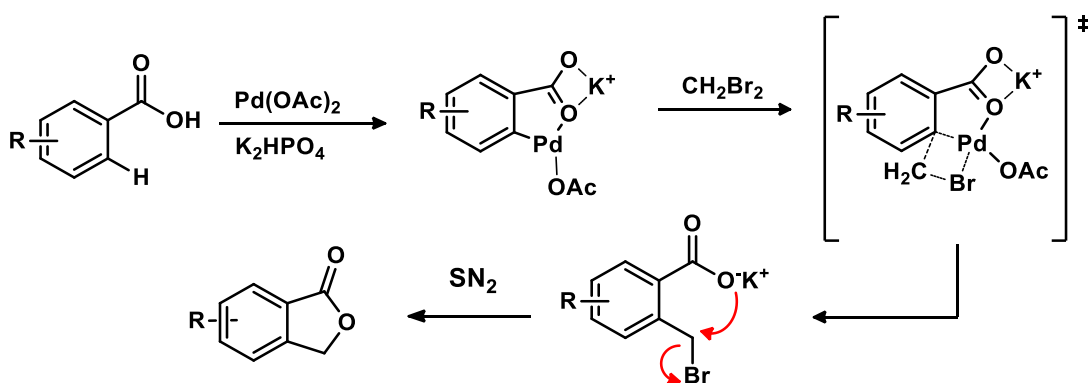
Além dos exemplos já obtidos com a variação dos ácidos arilborônicos também decidiu-se empregar aldeídos substituídos nas reações de arilação. Os ácidos carboxílicos aromáticos que possuem um grupo formila em *orto* e substituintes em outras posições do anel, que poderiam ser o material de partida para a formação do éster, são muito caros.⁷¹ Assim, para viabilizar a obtenção desses ácidos e considerando os reagentes disponíveis no laboratório, uma rota sintética composta de 4 etapas foi proposta para a formação dos aldeídos substituídos oriundos dos ácidos carboxílicos - Esquema 58.

⁷¹ Como exemplo de valores desses reagentes, tem-se o ácido 5-cloro-2-formilbenzoico que custa 2,954.00 reais um frasco com 100 mg. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/cds009784?lang=pt®ion=BR>. Acessado em 21 de dezembro de 2018.



Esquema 58. Rota sintética para obtenção dos aldeídos substituídos.

A primeira etapa dessa estratégia se baseia na *orto*-alquilação de ácidos benzoicos com dibromometano catalisada por paládio (II) seguida de uma reação de lactonização.⁷² Primeiramente ocorre a coordenação do cátion K^+ com o grupo carboxilato, forçando o centro de Pd(II) a sofrer uma adição oxidativa com a ligação C-H da posição *orto* - geometria essencial para a clivagem fácil da ligação C-H. O intermediário aril-paládio formado reage com dibromometano levando a formação do produto de alquilação que rapidamente sofre uma reação de substituição bimolecular (SN_2) resultando na lactona de interesse – Esquema 59.

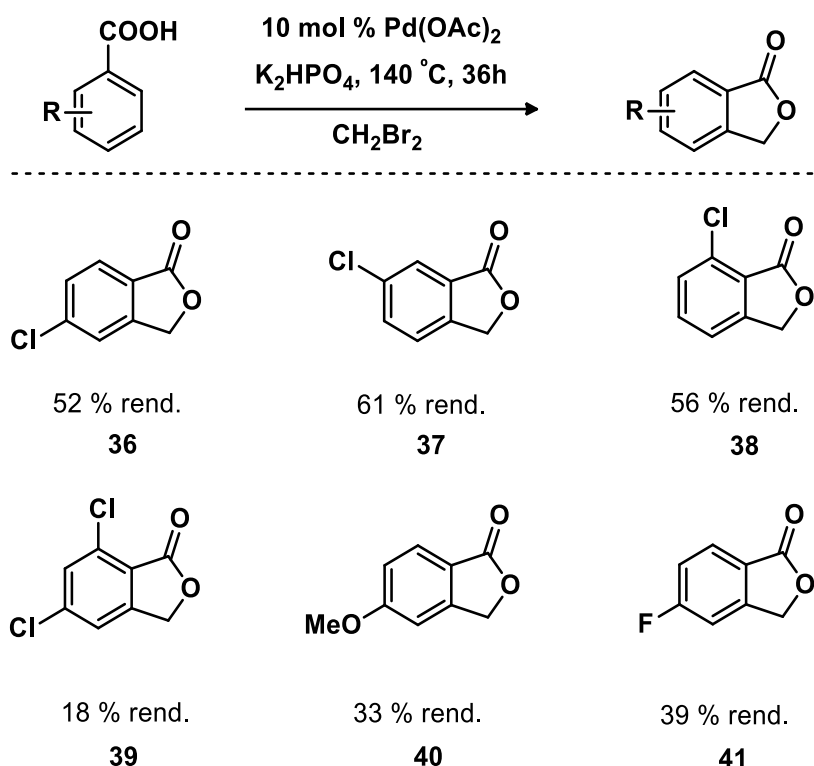


Esquema 59. Síntese das benzofuranonas substituídas.

Os resultados obtidos para a síntese das benzofuranonas substituídas estão no Esquema 60, e como pode ser observado, os ácidos monossustituídos com um átomo de cloro foram os que apresentaram melhores resultados com rendimentos de

⁷² Zhang, Y. H.; Shi, B. F.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097.

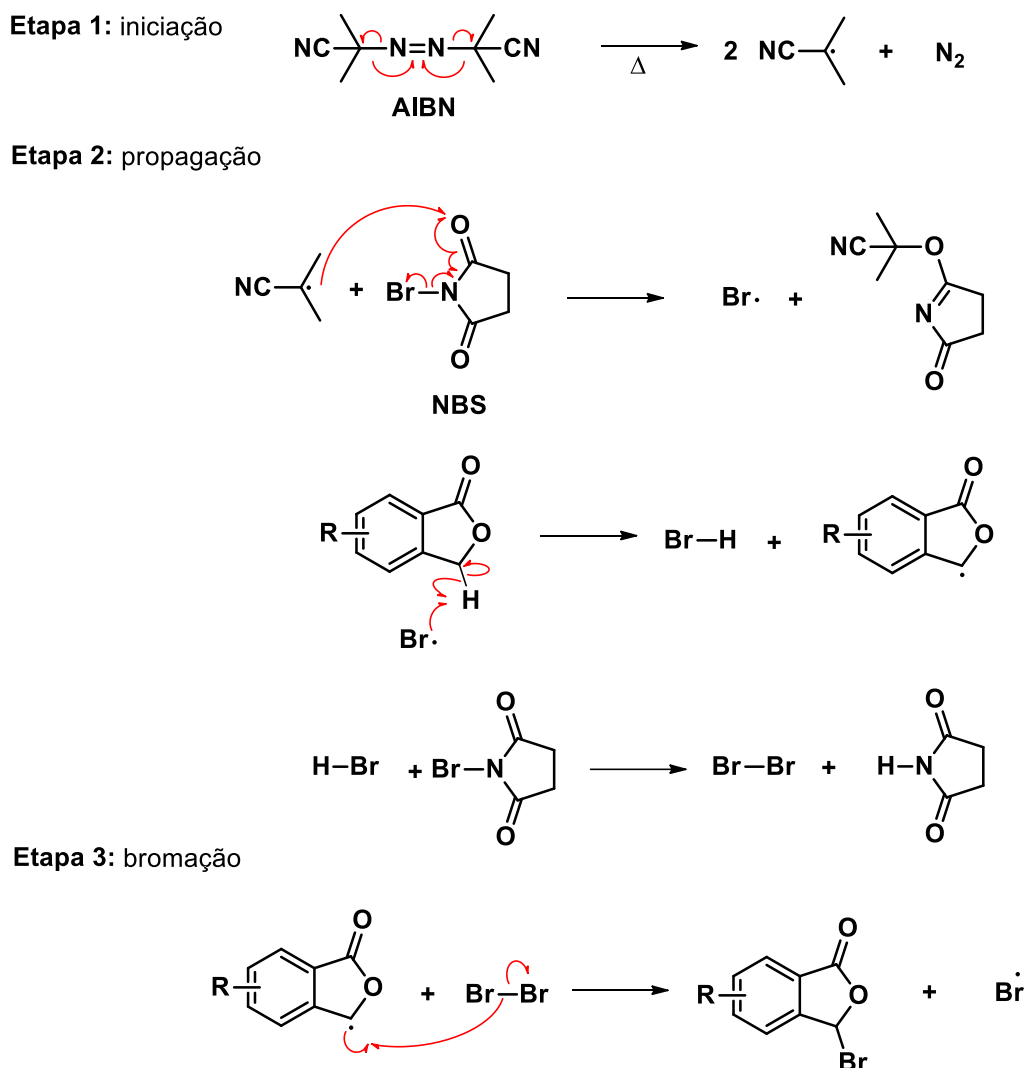
52 a 61 %. Cabe destacar que essa estratégia exibe a reação de monoalquilação exclusiva da posição *orto* menos impedida em parte devido à rápida formação de lactona. Os próprios autores realizaram um estudo mecanístico e observaram que em muitos casos, quando o anel tem um substituinte, a reação S_N2 era predominante devido ao aumento ou da nucleofilicidade do carboxilato ou da acidez do H pertencente ao ácido carboxílico. Assim, como o esperado, também se identificou por análise do espectro de RMN 1H a formação desses subprodutos.



Esquema 60. Resultados da síntese de benzofuranonas substituídas.

A etapa seguinte, conhecida como a reação de Wohl-Ziegler, consiste na bromação da posição benzílica via radical livre formado a partir do iniciador radicalar azobisisobutironitrila (AIBN) e da *N*-bromosuccinimida (NBS), sob refluxo em clorobenzeno. O Esquema 61 apresenta o mecanismo dessa reação que começa com a etapa de iniciação na qual ocorre primeiro a decomposição, a partir do aquecimento, do iniciador AIBN liberando nitrogênio gasoso e gerando o radical. Na etapa de propagação, esse radical formado gerará outros radicais intermediários que darão continuidade até a formação do radical Br que reage com a benzofuranona resultando na formação de HBr e o radical benzílico. No quarto passo da propagação ocorre uma reação iônica

entre NBS e HBr. Isso produz succinimida juntamente com o bromo elementar que reage com o radical de carbono para formar o produto bromado.⁷³

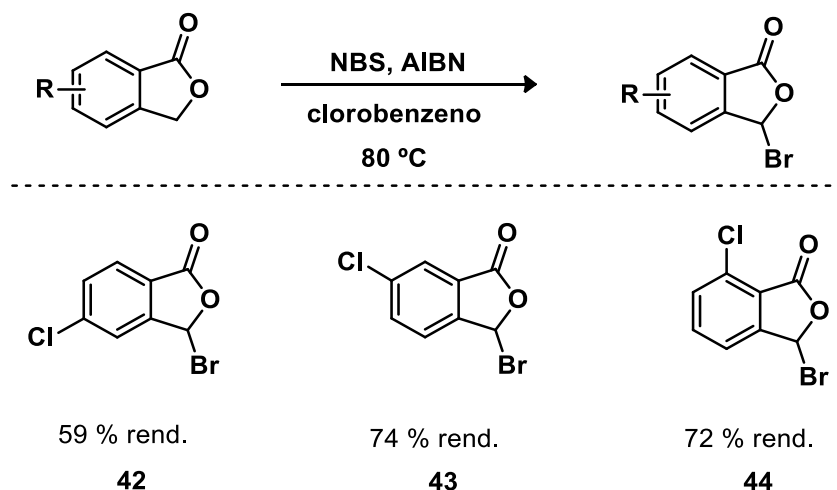


Esquema 61. Mecanismo de bromação das benzofuranonas.

No primeiro momento em que essas reações foram realizadas não havia a formação das benzofuranonas bromadas, somente a recuperação do material de partida. Depois de algumas investigações, verificou-se que o reagente AIBN só é fornecido para o Brasil na forma de solução 0,2 M em tolueno pela empresa *Sigma-Aldrich®* e,

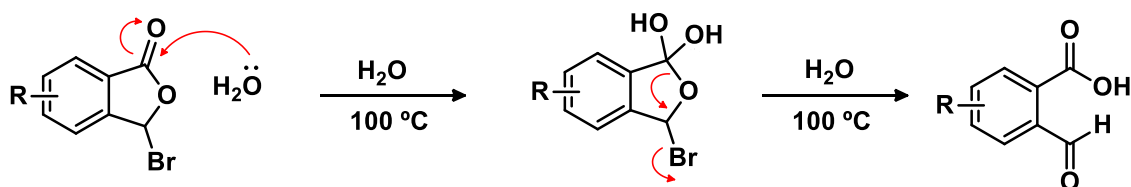
⁷³ Bruckner, R. *Organic Mechanisms - Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Springer: Berlin, 2010.

quando usado dessa maneira, não foi efetivo para realizar a bromação desses compostos. Dessa forma, foi necessário evaporar todo o tolueno da solução para obter o sólido isolado (ver detalhes na parte experimental). Assim, quando as reações foram realizadas novamente e empregando o AIBN na forma de sólido as benzofuranonas bromadas foram formadas com 59 a 74 % de rendimento - Esquema 61.⁷⁴



Esquema 62. Reação de bromação das benzofuranonas.

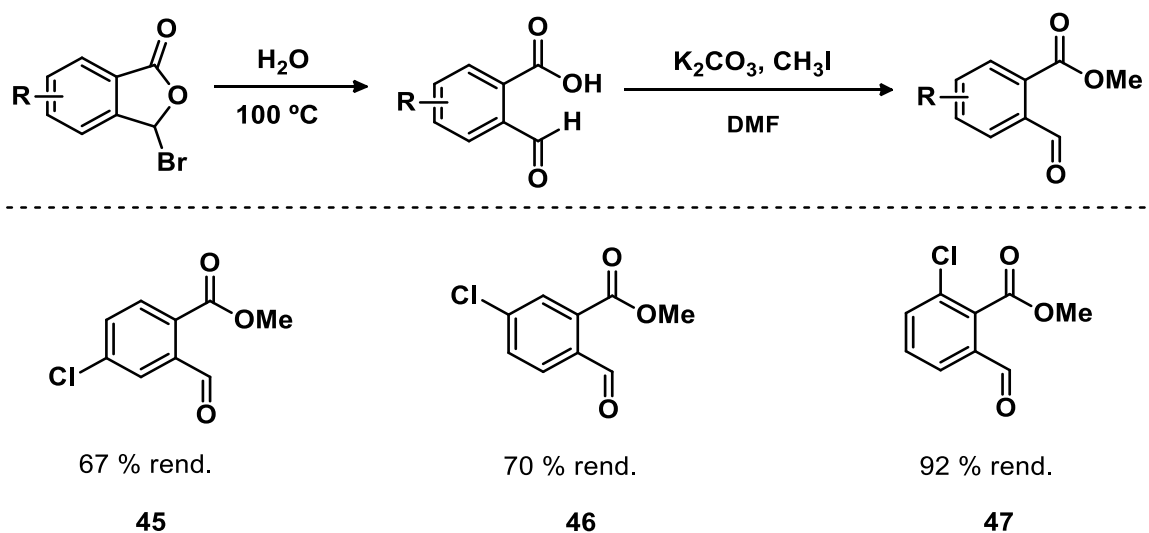
A terceira etapa envolve a abertura do anel da lactona através da reação de hidrólise a 100 °C já que as δ -lactonas são suscetíveis ao ataque nucleofílico de moléculas de água a altas temperaturas. Assim, ocorre o ataque da água ao carbono da carbonila, formando um intermediário tetraédrico que se decompõem abrindo o anel e expulsando o grupo de saída Br⁻ levando a formação quantitativa do ácido carboxílico correspondente - Esquema 63.



Esquema 63. Mecanismo de hidrólise da benzofuranona.

⁷⁴ Dwight, S. J.; Levin, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5316.

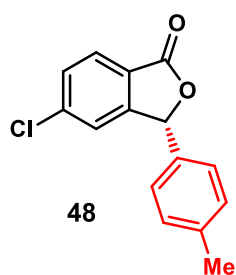
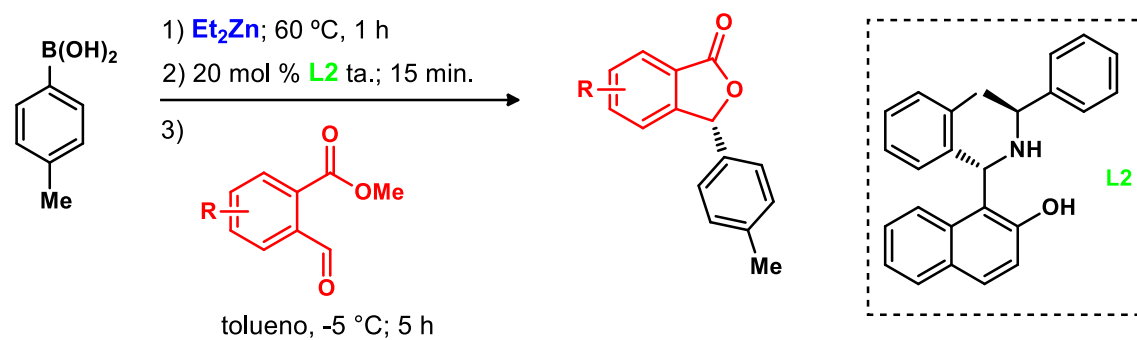
Na sequência e sem purificação prévia, o ácido produzido anteriormente foi tratado com iodometano (CH_3I) na presença da base carbonato de potássio (K_2CO_3) em DMF resultando no 2-formilbenzoato de metila correspondente com rendimentos na faixa de 67 a 92 % - Esquema 64.⁷⁵



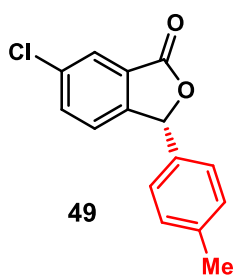
Esquema 64. Síntese dos aldeídos funcionalizados.

O próximo passo do trabalho foi realizar as reações de arilação com variações no padrão de substituição do eletrófilo. Assim, os 2-formilbenzoatos de metila tendo um substituinte cloro em posições alternadas do anel benzênico foram avaliados sob as condições reacionais otimizadas, utilizando como fonte de arila o ácido *p*-toluilborônico.

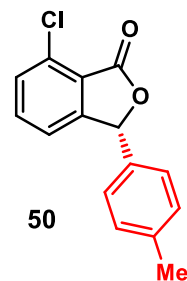
⁷⁵ He, Y.; Cheng, C.; Chen, B.; Duan, K.; Zhuang, Y.; Yuan, B.; Zhang, M.; Zhou, Y.; Zhou, Z.; Su, Y. J.; Cao, R.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6366.



66 % rend.
90 % ee



63 % rend.
90 % ee



70 % rend.
87 % ee

Esquema 65. Arilação de 2-formilbenzoatos de metila substituídos.

Os 3-aryl ftalidos correspondentes foram obtidos com bons rendimentos, de 63 a 70 %, e altas enantiosseletividades variando de 87 a 90 % ee, indicando que a posição do substituinte no anel arílico tem pouca influência na eficiência da reação de arilação como mostra o Esquema 65.

Considerações Finais e Conclusões

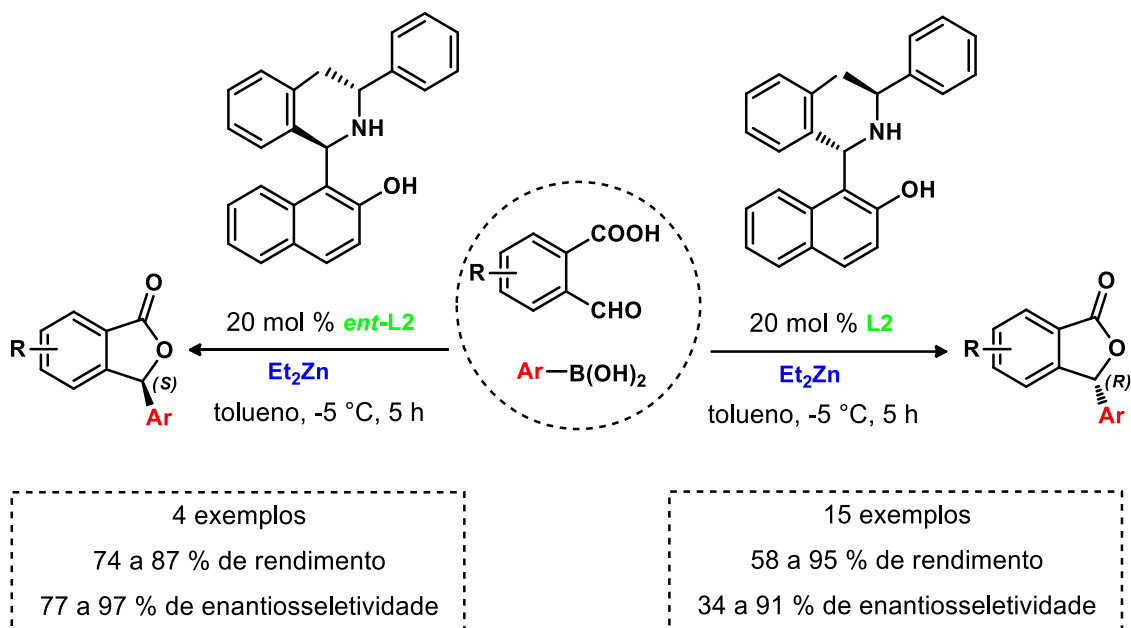
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Tendo em vista o estudo detalhado da reação de arilação catalítica e assimétrica de aldeídos funcionalizados, seguida da reação de lactonização interna, para a obtenção de uma série de compostos designados 3-aril ftalidos, segundo os objetivos traçados, análise e discussão dos resultados alcançados, é possível chegar as seguintes conclusões:

1. A partir da metodologia de troca boro-zinco foi possível realizar a transferência efetiva de diferentes grupos arilantes, com substituintes retiradores e doadores de elétrons em diferentes posições do anel aromático, a 2-formil benzoatos de metila levando a formação de produtos com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades, embora algumas espécies com grupos volumosos na posição *orto* apresentaram certas dificuldades nesse tipo de reação. É importante ressaltar que os ácidos arilborônicos com o tempo de estocagem podem liberar moléculas de água para o meio prejudicando a reação de transmetalção e o curso das reações.
2. Como consequência de algumas mudanças estruturais dos ligantes derivados de aminonaftóis, foi possível modular a sua capacidade catalítica para a promoção de produtos com alta enantiosseletividade, especialmente com o emprego do ligante **L2**, assim como o seu enantiômero **ent-L2** que também foi capaz de fornecer produtos de configuração absoluta oposta com o mesmo grau de eficiência. Além disso, esses tipos de ligantes são facilmente obtidos através de uma reação simples e direta *one-pot*, sem a presença de solvente, levando a formação de apenas um dos diastereoisômeros possíveis.
3. Os produtos obtidos podem ser enriquecidos enantiomericamente através de uma recristalização simples, misturando-os em solventes comuns como clorofórmio / éter de petróleo, sendo recuperados com mais de 80 % em massa e com excessos enantioméricos acima de 99 %.

Dessa forma, a estratégia adotada permitiu a formação catalítica e enantiosseletiva de 19 compostos pertencentes a família dos 3-aril ftalidos com excelentes excessos enantioméricos e bons rendimentos, mostrados resumidamente pelo Esquema 66. Os

resultados desse trabalho foram publicados na revista *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 283.⁷⁶



Esquema 66. Resumo dos resultados obtidos.

⁷⁶ Carlos, A. M. M.; Stieler, R.; Lütke, D. S. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 283.

Capítulo 3
Parte Experimental

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 Varian (VNMRs), operando a frequências de 300, 400 e 500 MHz e 75, 100 e 125 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), $\delta = 0,00$ ppm utilizado como padrão interno para os espectros de ^1H , e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para RMN ^{13}C ($\delta = 77,00$ ppm) para espectros de ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, 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

Para a determinação dos excessos enantioméricos dos produtos quirais, foi empregado um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), modelo: Shimadzu, LC-20AT, utilizando-se colunas quirais Daicel Chiracel (AS-H e OD-H), hexano:isopropanol como sistema de solventes eluente e detector de UV visível com comprimento de onda de 254nm.

6.1.3 Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Jasco (P-2000) com lâmpada de sódio, em cubeta de 10 mm de comprimento.

6.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷⁷ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário. Foram utilizadas placas para cromatografia em camada delgada para a identificação dos compostos, de sílica gel. Como métodos de revela-

⁷⁷ Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 1996.

ção foram utilizados cuba de iodo, luz ultravioleta e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico 7%. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna empregando sílica gel 400-600 *Mesh* como fase estacionária.

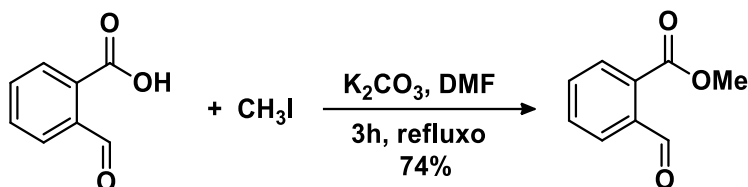
6.1.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*).

6.1.6 Ponto de Fusão

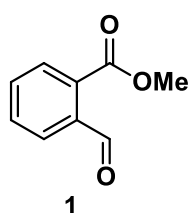
As medidas de ponto de fusão das moléculas foram obtidas utilizando o aparelho Büchi Melting Point B-545.

6.2 Formação do substrato 2-formilbenzoato de metila



Em um balão de duas bocas de 50 mL contendo uma barra magnética e acoplado a um condensador, previamente flambados e mantidos sob atmosfera de argônio, foi adicionado iodometano (18,6 mmol, 1,15 mL) à solução de ácido 2-formilbenzôico (10 mmol, 1,5 g), carbonato de potássio anidro (5,4 mmol, 0,74 g) em 15 mL de DMF. A mistura reacional permaneceu sob agitação e temperatura de refluxo (150 °C) durante 3 horas. Em seguida, a reação foi finalizada com a adição de 30 mL de H₂O e extraída com diclorometano (3 × 30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 10 % (20 mL), com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente foi removido por pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e acetato de etila e hexano em proporção de 15:85 como sistema eluente. O aldeído formado deve ser armazenado sob refrigeração de forma que fique bem vedado, para evitar possíveis reações de oxidação com o oxigênio presente no ar. Para se

certificar da possível contaminação, deve-se sempre verificar, através da cromatografia em camada delgada, a presença do ácido carboxílico correspondente antes de qualquer reação com esse substrato.

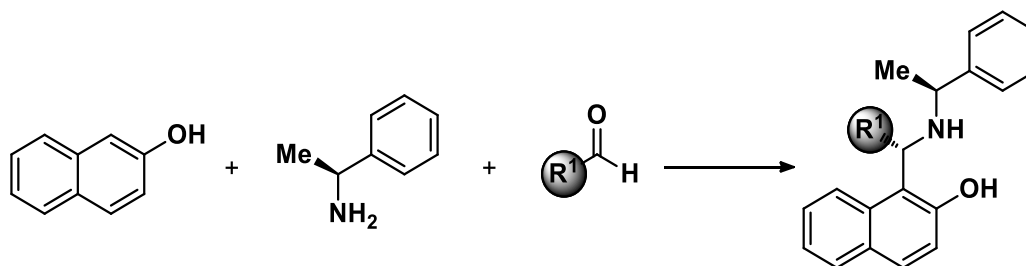


2-formilbenzoato de metila C₉H₈O₃: obtido como um óleo levemente amarelado com **74 % de rendimento**. *R_f* = 0,3.

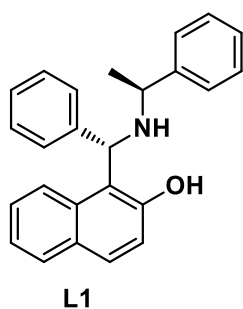
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,99 (s, 3H); 7,65 - 7,67 (m, 2H); 7,94 - 7,99 (m, 2H); 10,62 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 51,7; 127,3; 129,4; 131,0; 131,4; 132,0; 136,1; 165,6; 191,0 ppm.

6.3 Formação geral dos ligantes quirais derivados de aminonaftóis.



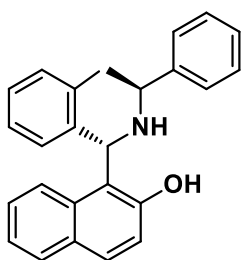
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, adicionou-se 2-naftol, o aldeído correspondente (1,2 eq.), e (*S*)-(2)-1-feniletilamina (1,05 eq.). A mistura reacional resultante foi agitada sob refluxo durante 8 horas a 60 °C. Após este período, o sistema reacional foi resfriado até a temperatura ambiente e 5 mL de etanol foram adicionados a reação. Os cristais resultantes foram coletados, lavados com etanol (3 × 3 mL) e purificados por cristalização a partir da solução de acetato de etila e hexano para fornecer o composto puro.



L1: **1-((*S*)-fenil(((*S*)-1-feniletil)amino)metil)naftalen-2-ol**
C₂₅H₂₃NO. O produto foi obtido como sólido branco com **70 % de rendimento**. $[\alpha]_D^{20} = + 230,0^\circ$ ($c = 1,0$ em clorofórmio).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 2,25 (sl, 1H); 3,85 (sl, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,16 - 7,36 (m, 10H); 7,66 - 7,71 (m, 6H); 13,70 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23,0; 56,7; 60,3; 113,1; 120,1; 121,1; 122,4; 126,4; 126,7; 127,7; 127,9; 128,0; 128,7; 128,8; 129,0; 129,1; 129,8; 132,7; 141,5; 143,1; 157,4$ ppm.



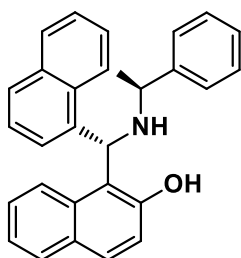
L2

L2: 1-((S)-(((S)-1-pheniletil)amino)(o-toluid)metil)naftalen-2-ol
 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$. O produto foi obtido como sólido branco com **58 % de rendimento**. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 312,4^\circ$ ($c = 1,2$ em clorofórmio).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,53$ (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); 1,90 - 1,93 (m, 2H); 3,85 - 3,92 (m, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,98 - 7,38 (m, 13H); 7,73 - 7,77 (m, 2H); 13,75 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18,0; 21,5; 56,5; 56,7; 113,7; 120,0; 120,7; 122,3; 126,4; 126,7; 127,1; 127,9; 128,0; 128,6; 128,73; 128,77; 128,85; 129,5; 130,7; 132,5; 134,7; 138,7; 142,4; 157,7$ ppm.

Enantiômero: O produto foi obtido como sólido amarelo pálido com **42 % de rendimento**. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 241,81$ ($c = 0,6$ em diclorometano).



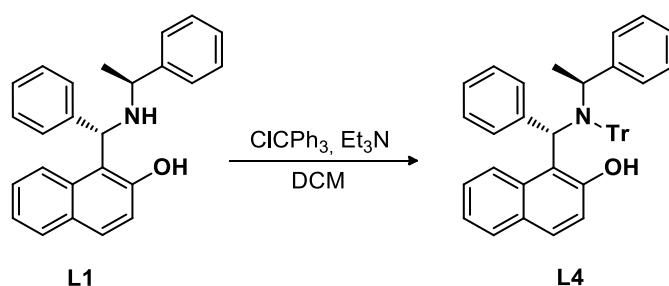
L3

L3: 1-((S)-naftalen-1-il(((S)-1-pheniletil)amino)metil)naftalen-2-ol
 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}$. O produto foi obtido como sólido amarelo pálido com **63 % de rendimento**. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 452,7^\circ$ ($c = 1,0$ em clorofórmio).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,54 - 1,56$ (m, 4H); 3,97 - 4,01 (m, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,97 - 7,33 (m, 10H); 7,46 - 7,49 (m, 4H); 7,69 - 7,84 (m, 4H); 13,69 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,5; 55,4; 56,4; 113,1; 119,9; 121,0; 121,6; 122,4; 125,5; 125,9; 126,5; 126,6; 126,9; 127,5; 128,2; 128,6; 128,7; 128,8; 129,2; 129,8; 130,1; 132,7; 134,0; 135,2; 142,0; 158,0$ ppm.

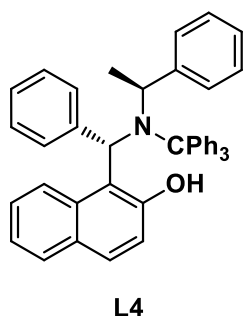
6.4 Procedimento para a alquilação do ligante L1 para formar L4.



L1

L4

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, adicionou-se o composto L1 solubilizado em diclorometano (2 mL). Após adicionar 3 eq. de trietilamina e resfriar o sistema a 0 °C. Em seguida, adicionar lentamente 1 eq. de cloreto de tritila. A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente durante 15 horas. Os cristais foram lavados com solução aquosa de ácido cítrico 10 % três vezes e, em seguida, duas vezes com água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e acetato de etila e hexano na proporção de 10:90 como sistema eluente.



L4

L4: 1-((S)-fenil(((S)-1-feniletil)(tritol)amino)metil)naftalen-2-ol

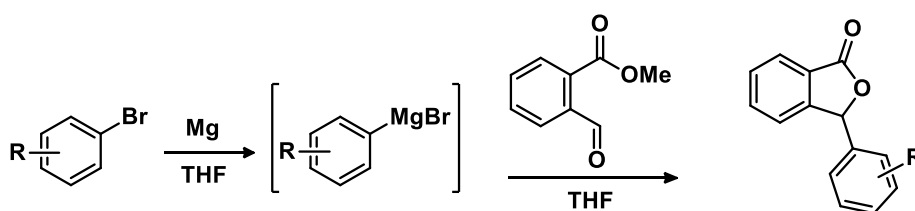
C₄₄H₃₇NO O produto foi obtido como um sólido branco com **60 %** de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = +130^\circ$ ($c = 1,0$ em clorofórmio).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,50$ (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 3,89 (sl, 1H); 5,45 (s, 1H); 7,16 - 7,75 (m, 32H); 13,70 (sl, 1H) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 23,5; 57,1; 60,8; 82,6; 120,6; 121,7;$

123,0; 127,0; 127,2; 127,8; 128,3; 128,5; 129,2; 129,3; 129,5; 129,6; 130,3; 133,1; 141,5; 142,0; 143,1; 147,4; 157,8 ppm.

6.5 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos

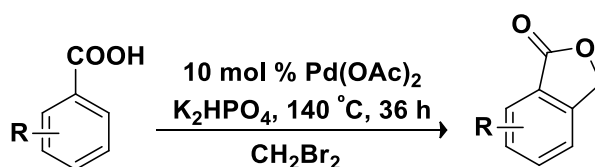


Em um balão de duas bocas provido de condensador adicionou-se 1,2 eq. de magnésio (Mg). O sistema foi fechado e purgado para a formação da atmosfera inerte. Logo após uma pequena quantidade de I₂ foi adicionado ao sistema e, em seguida, 4 mL de THF. Posteriormente, 1,2 eq. do brometo correspondente para a formação do álcool secundário desejado foi adicionado. Nesse momento, a mistura reacional passa de uma coloração amarelada a transparente, o que caracteriza o ponto de viragem e o início da formação do reagente de Grignard. A reação foi agitada a temperatura ambiente até que todo o magnésio fosse consumido. Logo após, foi adicionado 5 mmol do aldeído em questão. Após 2 h, adicionou-se 20 mL de NH₄Cl e, em seguida, a reação foi extraída com diclorometano (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi

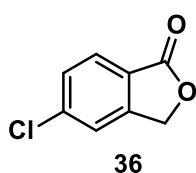
realizada por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e usando hexano/acetato de etila, em uma proporção de 70:30, como eluentes.

6.6 Síntese dos Aldeídos substituídos

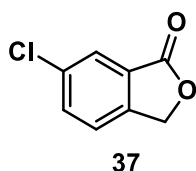
6.6.1 Procedimento geral para a alquilação catalisada por Pd (II) com dibromometano⁷²



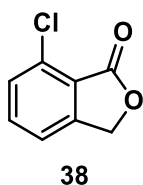
Em um tubo selado de 50 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, adicionou-se: 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0,3 mmol; 67,35 mg), K₂HPO₄ (3 eq., 9 mmol, 1,56 g), ácido benzoico correspondente (3 mmol) e dibromometano 12 mL. Em seguida, o tubo da reação foi selado e a reação permaneceu sob agitação a temperatura de 140 °C durante 36 horas. Posteriormente, a mistura reacional foi filtrada sob Celite, lavando-se com diclorometano. O filtrado foi concentrado a partir da evaporação do solvente no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica *flash* e usando hexano/acetato de etila na proporção de 85:15 como mistura eluentes.



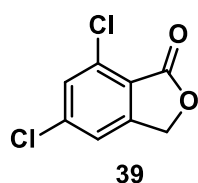
5-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona C₈H₅ClO₂. Isolado como um sólido com **52 % de rendimento**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,30 (s, 2H); 7,43 - 7,57 (m, 2H); 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ppm.



6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona C₈H₅ClO₂. Isolado como um sólido branco com **63 % de rendimento**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,31 (s, 2H); 7,46 (dq, J = 0,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,9 Hz, 1H); 7,90 (dd, J = 1,9 Hz, J = 0,5 Hz, 1H) ppm.



7-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona C₈H₅ClO₂. Isolado como um sólido branco amarelado com **56 % de rendimento**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,28 (s, 2H); 7,39 (dq, J = 7,6 Hz, J = 0,9 Hz, 1H); 7,49 (dq, J = 7,9, J = 0,7 Hz, 1H); 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H) ppm.

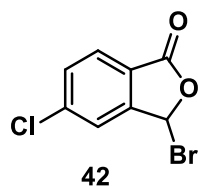


5,7-dicloroisobenzofuran-1(3H)-ona $C_8H_4Cl_2O_2$. Isolado como um sólido branco com **18 %** de rendimento. **RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 5,26$ (s, 2H) 7,41 (s, 1H); 7,50 (s, 1H) ppm.

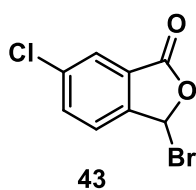
6.6.2 Procedimento geral para a reação de bromação⁷⁴



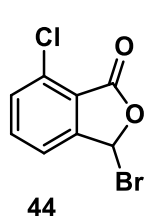
Em um balão de duas bocas equipado com uma barra de agitação magnética, adicionou-se a molécula de benzofuranona correspondente (1 mmol), NBS (1 mmol; 1,78 g) seguido da adição de 5 mL de clorobenzeno. Após 5 minutos de agitação foi adicionado AIBN sólido (0,05 mmol; 8,2 mg). O sistema reacional foi aquecido até 80 °C permanecendo nessa temperatura durante 14 horas. Após esse período a mistura reacional, que adquiriu uma coloração laranja forte, foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi removido em um rotaevaporador. O bruto reacional foi dissolvido em diclorometano, filtrado sobre Celite e purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* como fase estacionária e acetato de etila e hexano (15:85) como sistema de eluentes. **Observação:** como o reagente AIBN é comercializado na forma de solução 0,2 M em tolueno, deve-se retirar o lacre do frasco e transferir toda solução para um balão de fundo redondo de 250 mL. O tolueno é evaporado sob pressão reduzida cuidando para que a temperatura do banho não ultrapasse 40 °C já que temperaturas maiores podem fazer com que o AIBN se decomponha. O sólido resultante deve ser armazenado em um frasco âmbar a baixas temperaturas (freezer).



3-bromo-5-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona $C_8H_4BrClO_2$. Isolado como um sólido amarelo pálido com **71 %** de rendimento. **RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 7,35$ (s, 1H); 7,60 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) ppm.

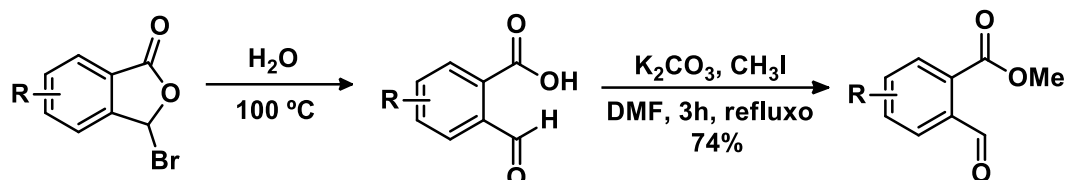


3-bromo-6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona $C_8H_4BrClO_2$. Isolado como um sólido amarelo pálido com **74 %** de rendimento. **RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 7,39$ (s, 1H); 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,89 (s, 1H) ppm.

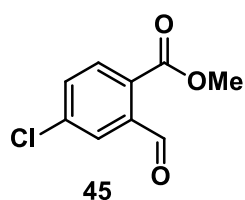


3-bromo-7-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona $C_8H_4BrClO_2$. Isolado como um sólido branco com **72 % de rendimento**. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,29$ (s, 1H); 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H) ppm.

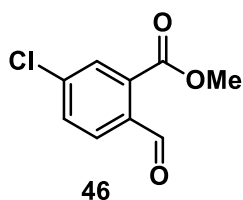
6.6.3 Procedimento geral para a preparação dos 2-formilbenzoatos de metila⁷⁵



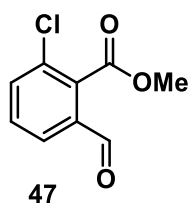
Em um balão de fundo redondo provido de uma barra de agitação magnética foi adicionado 10 mL de água deionizada à benzofuranona bromada correspondente. O sistema reacional foi aquecido a 100 °C durante 14 horas. Após esse período, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos sob $MgSO_4$ e evaporados a pressão reduzida para fornecer os ácidos 2-formilbenzoicos correspondentes como um sólido. O procedimento da etapa seguinte, para a formação dos 2-formilbenzoatos de metila, é exatamente igual ao item 6.2.



4-cloro-2-formilbenzoato de metila $C_9H_7ClO_3$. Isolado como um sólido branco com **67 % de rendimento**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,98$ (s, 3H); 7,60 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 10,62 (s, 1H) ppm.

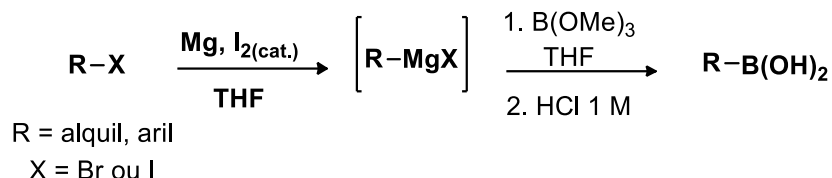


5-cloro-2-formilbenzoato de metila $C_9H_7ClO_3$. Isolado como um sólido branco com **70 % de rendimento**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,97$ (s, 3H); 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 10,55 (s, 1H) ppm.



2-cloro-6-formilbenzoato de metila $C_9H_7ClO_3$. Isolado como um sólido amarelo pálido com **92 % de rendimento**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4,02$ (s, 3H); 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,68 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,80 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 9,96 (s, 1H) ppm.

6.7 Procedimento geral para a síntese de ácidos borônicos



Em um balão de duas bocas equipado com uma barra de agitação magnética foi adicionado raspas de magnésio (1,2 eq.). Em seguida, sob um fluxo de argônio, o sistema foi flambado. Após o seu resfriamento, rapidamente foi aberto para ser adicionado uma quantidade catalítica de I₂. O sistema foi fechado e novamente submetido ao fluxo de argônio. Adicionou-se THF seco de forma que a solução final obtenha a concentração de 1 M em relação ao reagente de Grignard. O haleto de alquila (1,2 eq.) correspondente foi adicionado gota a gota. A mudança de coloração âmbar para transparente caracteriza o início da reação que permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 1 h. Separadamente, foi preparado outro sistema reacional com balão sob atmosfera inerte, suficientemente grande que comporte também o volume da reação anteriormente preparada, contendo uma solução 1 M de B(OMe)₃ (1 eq.) em THF seco. Essa solução foi resfriada a -78 °C para a adição completa do reagente de Grignard, com auxílio de uma cânula, que ficou sob essa temperatura durante 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi gradativamente voltando a temperatura ambiente ficando sob agitação durante 12 horas. Transcorrido esse tempo, adicionou-se gota a gota a solução de HCl 1 M e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado com hexano ou com uma mistura de hexano com acetato de etila conforme a polaridade de cada composto desejado.

6.8 Quantificação dos resultados

A determinação do rendimento reacional foi realizada através do método de adição de padrão interno utilizando-se para isso tanto a técnica de cromatografia gasosa quanto a de ressonância magnética nuclear de ¹H. Como essas técnicas exigem um procedimento diferente na preparação das amostras a serem analisadas, a seguir será descrito como foi realizado esse preparo conforme a técnica empregada.

6.8.1 Cromatografia gasosa

Após a extração da reação, o produto bruto foi totalmente solubilizado em 10 mL de acetato de etila. Em seguida, dessa mesma porção, coletou-se uma alíquota de 1 mL e transferiu-se para um balão volumétrico de 10 mL contendo aproximadamente de 20 mg de decano que foi utilizado como padrão interno. Cabe ressaltar que é necessário anotar o valor exato do padrão interno pesado para fins de cálculos. Após completar com acetato de etila o balão volumétrico e homogeneizar a solução, com auxílio de uma pipeta de Paster, uma fração foi retirada e colocada em um *vial* para a injeção no cromatógrafo.

6.8.2 Elaboração da curva de calibração

O primeiro passo para obter a curva de calibração é preparar um conjunto de soluções com o padrão do analito que se deseja quantificar nas amostras. Dessa forma, foi necessário sintetizar o produto racêmico a partir da reação de Grignard. Tendo o produto purificado em mãos, o próximo passo foi preparar um conjunto de quatro soluções com o padrão racêmico (analito) juntamente com o padrão interno. Para a preparação dessas soluções, diferentes quantidades do produto racêmico - como por exemplo: 5 mg, 10 mg, 20 mg e 30 mg - foram pesadas juntamente com uma quantidade determinada de padrão interno - 20 mg de undecano - sendo solubilizados em acetato de etila em um balão volumétrico de 10 mL. Essas soluções foram injetadas no CG-FID para realizar a corrida cromatográfica, e a partir dos quatro pontos retirados do cromatograma, que relacionam a área e a quantidade em massa de cada substância, aplica-se uma regressão linear simples para obter a equação da curva analítica, ou seja, a relação entre os sinais e as quantidades do padrão interno e do produto racêmico, isto é, o respectivo fator de resposta que é o coeficiente angular da equação. Dispondo da equação da curva analítica pode-se calcular as quantidades do produto nas amostras das reações enantiosseletivas a partir da correção do fator de resposta. A corrida dessas reações é realizada sob as mesmas condições usadas para o conjunto de padrões das amostras do analito. Abaixo está a equação utilizada nos cálculos.

$$\text{Massa}_{\text{produto}} / \text{Massa}_{\text{padrão}} = \text{fator de resposta} \cdot A_{\text{produto}} / A_{\text{padrão}}$$

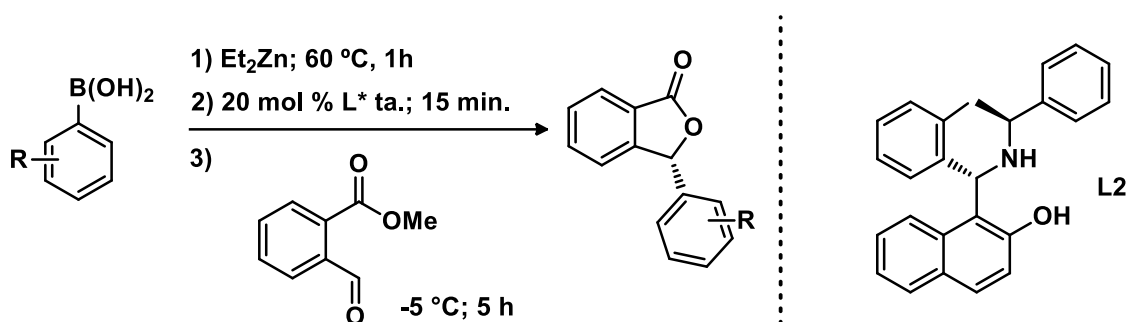
Fator de resposta

Fator de diluição = multiplica por 10

6.8.3 Ressonância magnética nuclear de ^1H

O bruto reacional foi solubilizado em 10 mL de clorofórmio P.A. e transferido para um balão de fundo redondo de 25 mL. Retirou-se o solvente a baixa pressão e secou-se a amostra em uma bomba de vácuo. Em seguida, o produto bruto foi solubilizado completamente em clorofórmio deuterado e, então, com auxílio de uma micropipeta, foi adicionado 0,1 mmol (14 μL) de mesitileno que foi empregado como padrão interno. Depois de homogeneizar a mistura foi retirada uma fração e transferida para um tubo de RMN para realizar a análise de RMN ^1H .

6.9 Procedimento geral para a síntese dos 3-aryl ftalidos enantiomericamente enriquecidos

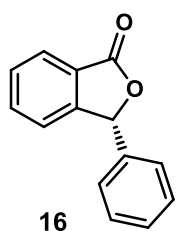


A uma suspensão de ácido arilborônico (1,2 mmol) em tolueno (2,0 mL) foi adicionado dietilzinco em solução 1,5 M em tolueno (2,4 mL; 3,6 mmol) a temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$. A reação foi agitada a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora e então resfriada a temperatura ambiente. Uma solução do ligante quiral (20 mol %, 36,6 mg) em tolueno (1,0 mL) foi adicionada à reação que foi agitada por 15 minutos. Em seguida a reação foi resfriada a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e o aldeído (0,5 mmol) foi adicionado. O sistema reacional permaneceu sob agitação durante 5 horas a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Após este período 10 mL de água destilada foram adicionados à reação e, depois de 5 minutos de agitação da mistura reacional, mais 10 mL de ácido clorídrico 1M foi adicionado. A reação extraída com diclorometano (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi conduzida por cromatografia em coluna, usando sílica *flash* como fase estacionária e acetato de etila/hexano como eluentes na proporção adequada a cada produto. Os excessos enantioméricos foram determinados por CLAE usando colunas com fase estacionária quiral.

6.10 Procedimento para recristalização das amostras ⁶⁷

Em um frasco de 10 mL de capacidade (tipo frasco de penicilina) solubilizar a toda amostra do sólido na menor quantidade possível de clorofórmio. Para garantir que a solução não fique saturada, adicionar metade da quantidade inicial requerida. Se observar partículas em suspensão, filtrar para outro frasco de igual capacidade. Introduzir, com o auxílio de uma pinça metálica, o frasco contendo a solução no centro de outro recipiente de maior capacidade e que possa ser hermeticamente fechado (como frascos de vidro de alimento pastoso para bebês, ou frasco pequeno de vidro de café solúvel, maionese, etc.). Com uma pipeta, adicionar lentamente e com cuidado o éter de petróleo (líquido de menor ponto de ebulição) na cavidade do recipiente maior, de tal forma que o nível do líquido que circunda o recipiente menor fique acima do nível da solução contida neste. Deve-se tomar cuidado para não adicionar uma quantidade excessiva de éter de petróleo, para que a força empuxo não provoque o tombamento do recipiente menor contendo a solução. Fechar com cuidado o frasco maior, deixar o sistema em repouso e aguardar o aparecimento dos cristais.

6.11 Caracterização dos produtos pertencentes a família dos 3-aryl ftalidos



(R)-3-fenil-isobenzofuran-1(3H)-ona $C_{14}H_{10}O_2$. Obtido como um sólido branco com **80 % de rendimento** e **91% de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (10:90 acetato de etila:hexano). **Rf** = 0,4. $[\alpha]_D^{20} = -45,4^\circ$ ($c = 0,34$ em diclorometano). **Ponto de fusão** = 152-154 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0

mL/min; $\lambda = 254$ nm; t_R (S): 8,6 min; t_R (R): 11,1 min.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,40$ (s, 1H); 7,26 - 7,41 (m, 6H); 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,64 (td, $J = 7,5$ Hz; $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 82,6$; 122,8; 125,50; 125,55; 126,9; 128,9; 129,23; 129,29; 134,2; 136,3; 149,6; 170,4 ppm.

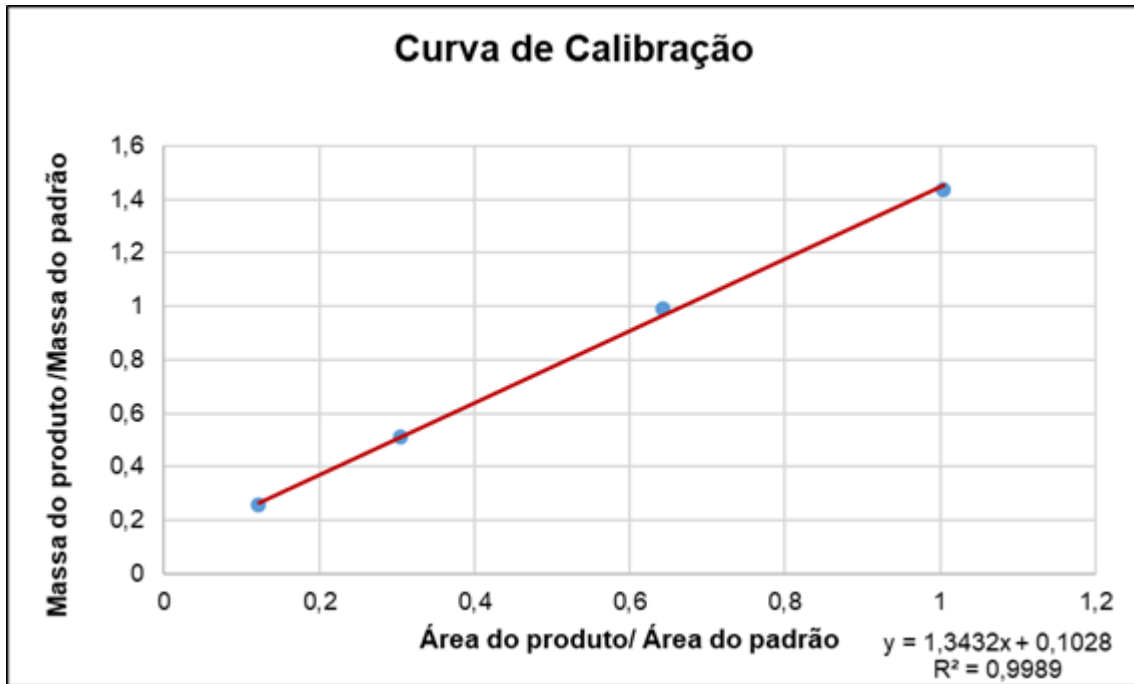
EMAR: calculado para $C_{14}H_{10}O_2$ $[M + H]^+$: 211,0759; encontrado 211,0758.

Enantiômero S: obtido como um sólido branco com **87 % de rendimento** e **97 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (10:90 acetato de etila:hexano). $[\alpha]_D^{20} = +43,98^\circ$ ($c = 0,98$ em diclorometano). **CLAE**: coluna Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; t_R (S) = 9,3 min, t_R (R) = 12,1 min.

- **Dados da Curva de Calibração**

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto / Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto / Área do padrão
1	5,4	21,0	0,2571	53319	436002	0,1222
2	10,5	20,5	0,5121	128911	422897	0,3048
3	20,5	20,7	0,9903	284420	442577	0,6426
4	30,2	21,0	1,4380	451012	448887	1,0047

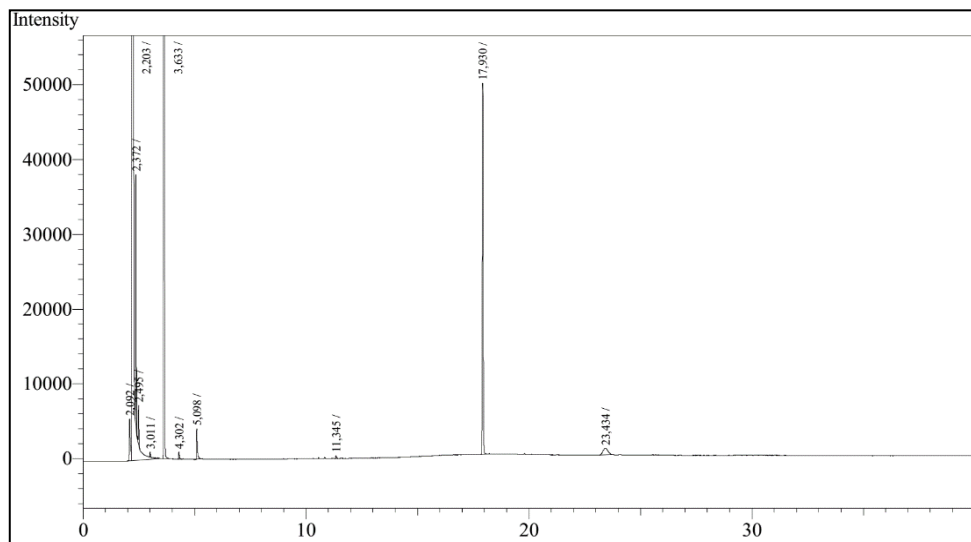
- Gráfico da Curva de Calibração



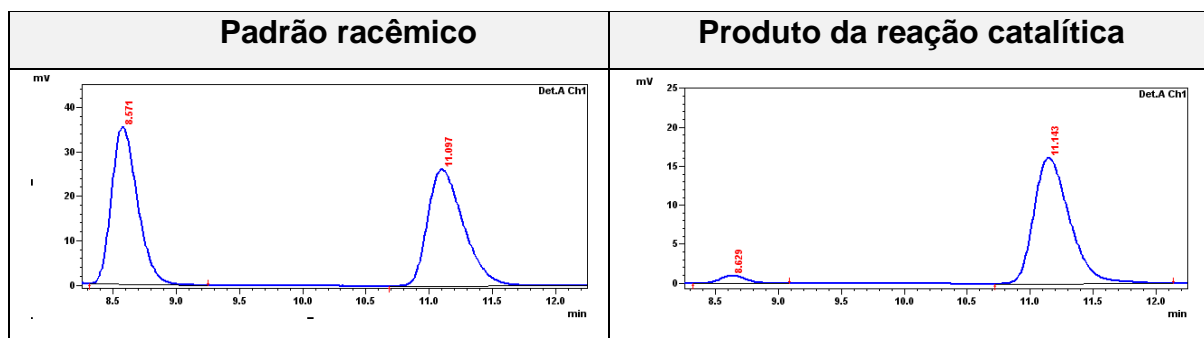
- Dados retirados do CG

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,633	421075	20,40
Produto	17,930	129332	84,16

- Cromatograma CG-DIC

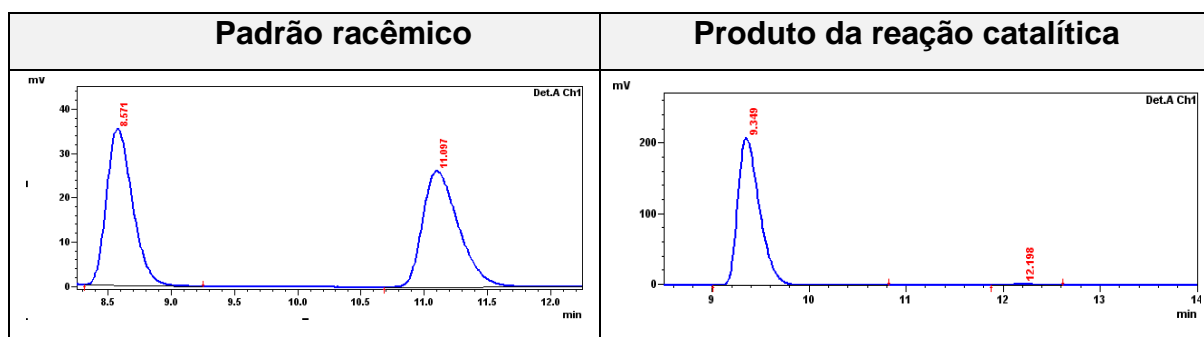


• Cromatograma – enantiômero *R*



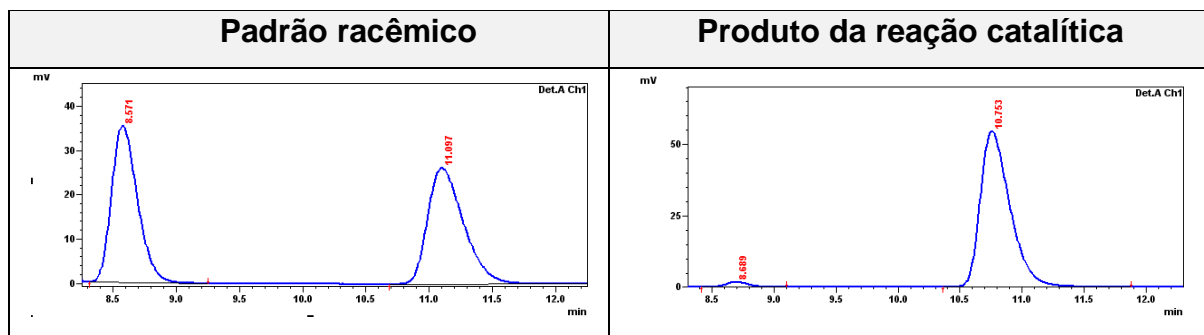
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	91 % ee
1	8,629	4,412	
2	11,143	95,588	

• Cromatograma – enantiômero *S*



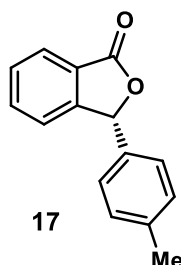
Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	97 % ee
1	9,349	98,367	
2	12,198	1,633	

• Após a recristalização – cromatograma enantiômero *R*



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	95 % ee
1	8,689	2,292	
2	10,753	97,708	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 8,6 min; t_R (R): 10,7 min.



(R)-3-(*p*-toluid)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₅H₁₂O₂. Obtido como um sólido branco com **91 % de rendimento** e **91 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,3. **[α]_D²⁰** = - 7,72 ° (*c* = 0,22 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 127 - 130 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo =

1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 7,8 min; t_R (R): 9,6 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 7,14 - 7,19 (m, 4H); 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,64 (td, *J* = 7,5 Hz; 1,1 Hz; 1H); 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21,3; 82,6; 122,8; 125,5; 125,6; 126,9; 129,2; 129,5; 133,3; 134,2; 139,3; 149,7; 170,5 ppm.

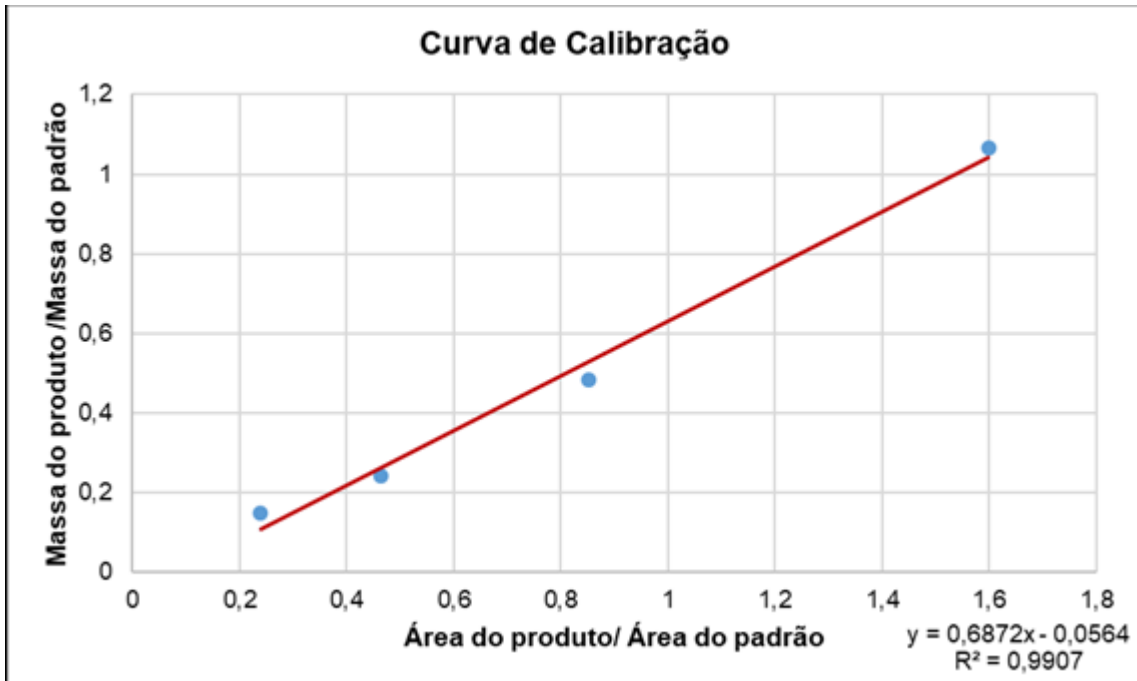
EMAR: calculado para C₁₅H₁₂O₂ [M + H]⁺: 225,0916; encontrado 225,0917.

Enantiômero S: Obtido como um sólido branco com **78 % de rendimento** e **84 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **[α]_D²⁰** = + 50,12 ° (*c* = 0,78 em diclorometano). **CLAE**: coluna Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, λ = 254 nm; t_R (S) = 9,3 min, t_R (R) = 12,1 min.

• Dados da Curva de Calibração

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto /Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto/ Área do padrão
1	5,3	22,2	0,2387	58479	391064	0,1495
2	10,4	22,4	0,4642	112614	465540	0,2418
3	19,7	23,15	0,8509	248341	513438	0,4836
4	31,5	19,7	1,5989	434347	407457	1,0659

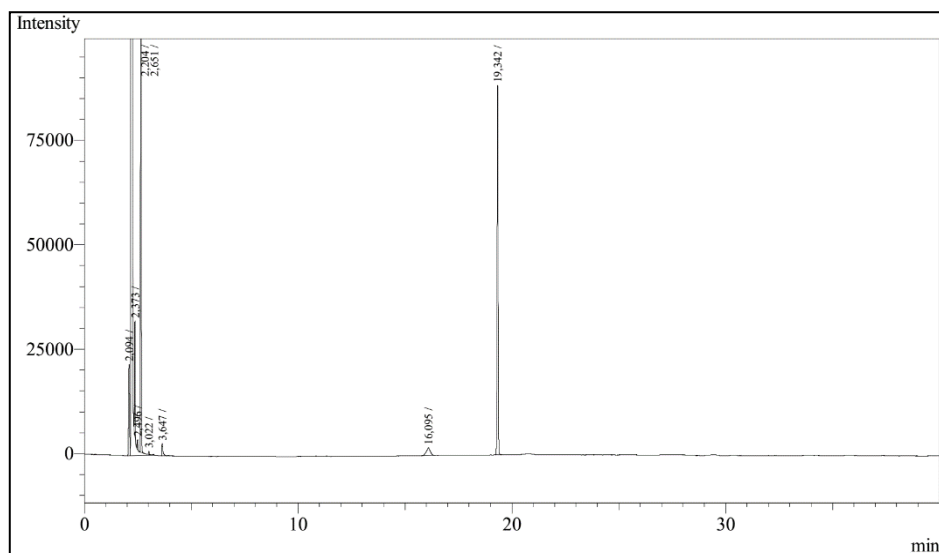
- Gráfico da Curva de Calibração



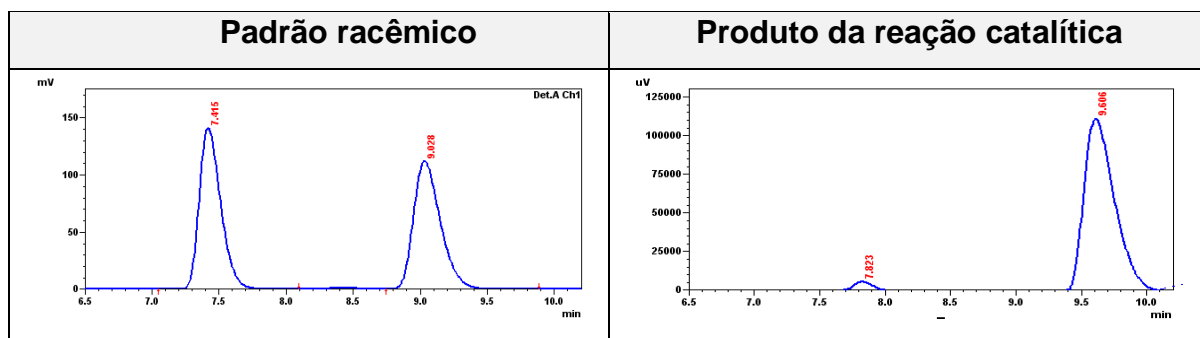
- Dados retirados do CG

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,633	396183	20,50
Produto	19,329	287995	102,40

- Cromatograma CG-DIC

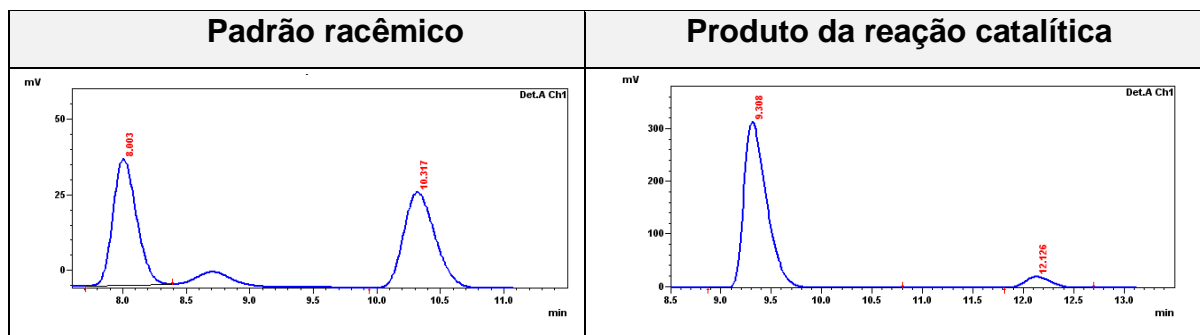


• Cromatograma – enantiômero *R*



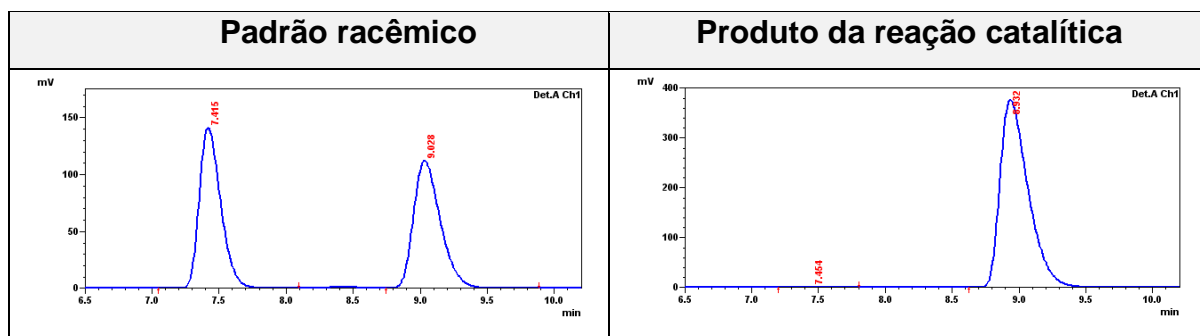
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	91 % ee
1	7,823	4,279	
2	9,606	95,721	

• Cromatograma – enantiômero *S*



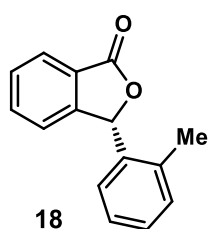
Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	84 % ee
1	9,308	92,070	
2	12,126	7,930	

• Após a recristalização – enantiômero *R*



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	99 % ee
1	7,454	0,183	
2	8,932	99,817	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 7,4 min; t_R (R): 8,9 min.



(R)-3-(*o*-metilfenil)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₅H₁₂O₂. Obtido como um sólido branco com **86 % de rendimento** e **83 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). *R_f* = 0,3. $[\alpha]_D^{20}$ = + 27,4 ° (c = 0,94 em acetato de etila). **Ponto de fusão** = 118 - 120 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 he-

xano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm. t_R (S): 9,6 min; t_R (R): 12,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,50 (s, 3H); 6,69 (s, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,11 - 7,15 (m, 1H); 7,26-7,28 (m, 2H); 7,34 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ppm.

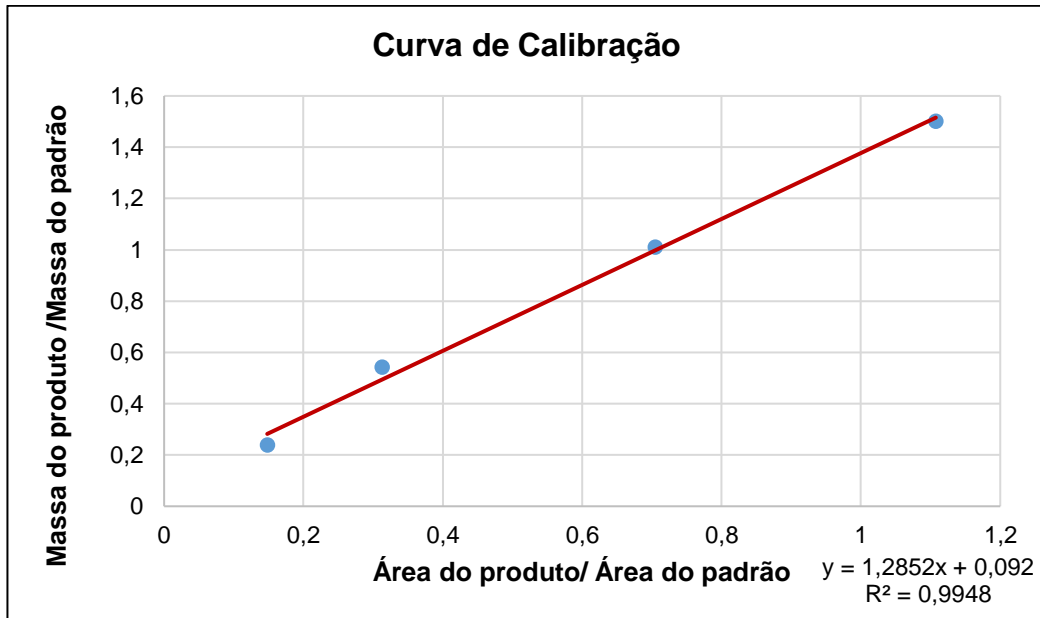
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19,2; 80,4; 122,9; 125,6; 126,32; 126,35; 127,1; 129,25; 129,29; 131,0; 134,0; 134,1; 137,0; 149,2; 170,5 ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₂O₂ [M + H]⁺: 225,0916; encontrado 225,0918.

• Dados da Curva de Calibração

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto /Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto/ Área do padrão
1	4,6	19,4	0,2371	58051	392098	0,1480
2	10,9	20,1	0,5422	130804	418292	0,3127
3	20,8	20,6	1,0097	307096	435806	0,7046
4	30,0	20,0	1,5000	431516	389602	1,1075

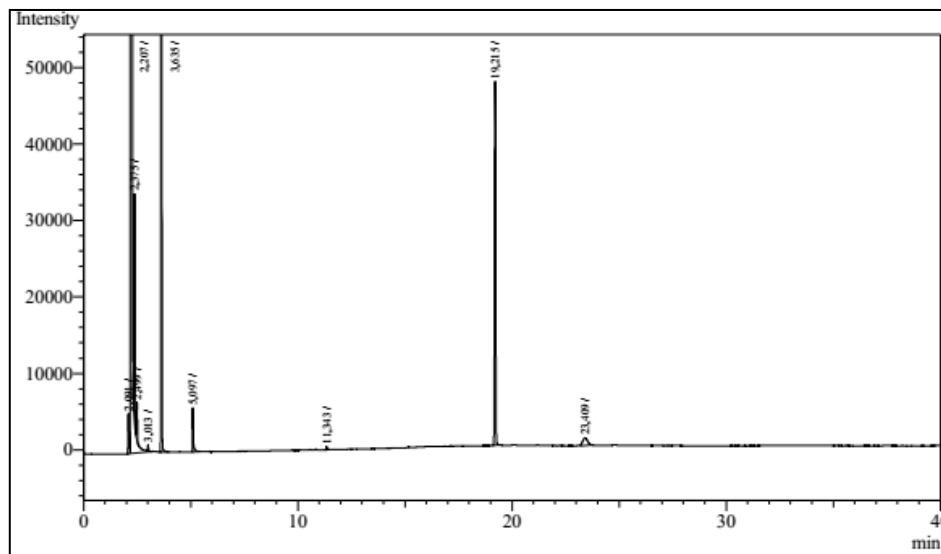
- Gráfico da Curva de Calibração



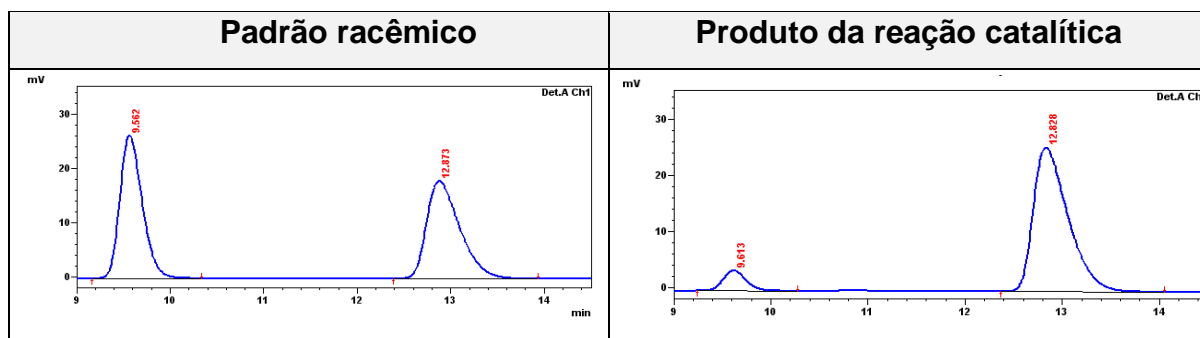
- Dados retirados do CG

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,635	502266	25,20
Produto	19,215	150291	96,91

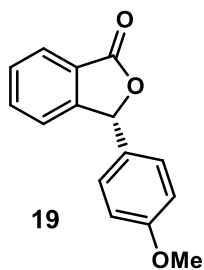
- Cromatograma CG-DIC



• Cromatograma



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	83 % ee
1	9,613	8,591	
2	12,828	91,409	



(R)-3-(*p*-metoxifenil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona C₁₅H₁₂O₃. Obtido como um sólido branco com **71 % de rendimento** e **91 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). *R_f* = 0,4. $[\alpha]_D^{20} = + 28,5^\circ$ (*c* = 0,53 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 144-147 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; $\lambda = 254$ nm. *t_R* (S): 13,6 min; *t_R* (R): 16,5

min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,81$ (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 55,2$; 82,6; 114,2; 122,8; 125,3; 125,7; 128,1; 128,6; 129,1; 134,1; 149,6; 160,3; 170,4 ppm.

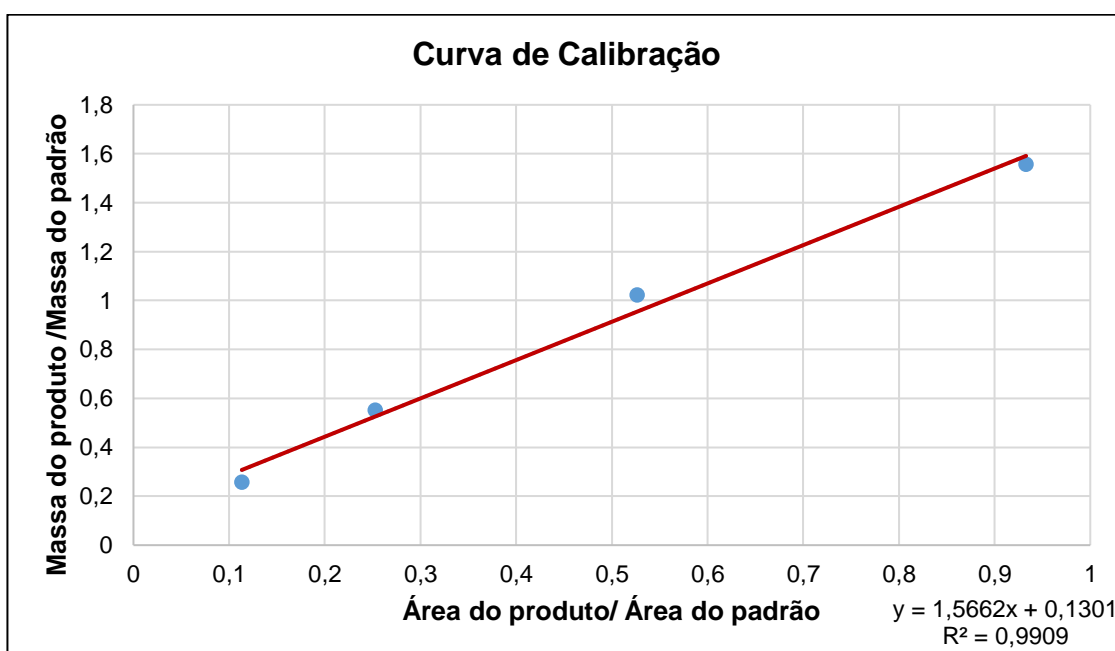
EMAR: calculado para C₁₅H₁₂O₃ [M + H]⁺: 241,0865; encontrado 241,0862.

Enantiômero S: Obtido como um sólido branco com **87 % de rendimento** e **87 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). $[\alpha]_D^{20} = - 6,76^\circ$ (*c* = 0,69 em diclorometano). **CLAE**: coluna Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; *t_R* (S) = 12.4 min, *t_R* (R) = 15.7 min.

• Dados da Curva de Calibração

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto /Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto/ Área do padrão
1	5,1	19,9	0,2562	48368	426841	0,1133
2	10,7	19,5	0,5487	107229	424293	0,2527
3	20,6	20,2	1,0198	225538	428512	0,5263
4	30,0	19,3	1,5544	350309	375472	0,9329

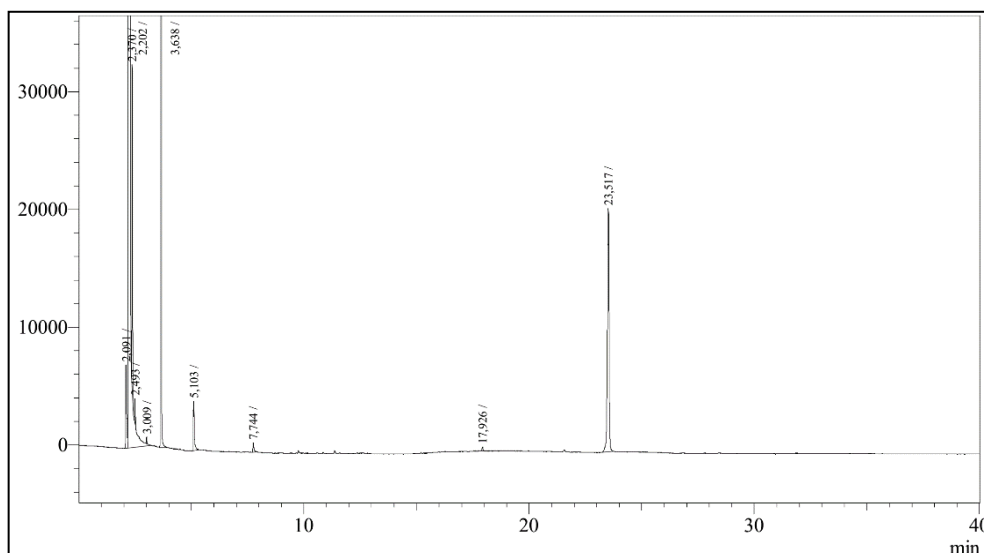
• Gráfico da Curva de Calibração



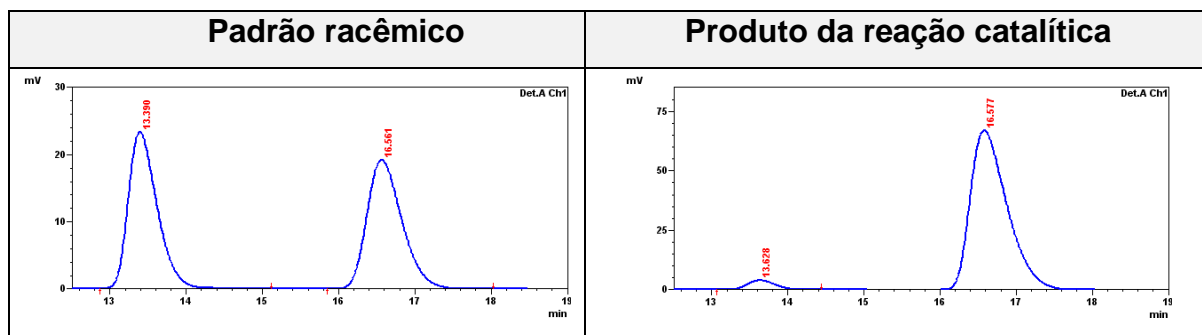
• Dados retirados do CG

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,638	487313	25,40
Produto	23,517	104893	67,02

• Cromatograma CG-DIC

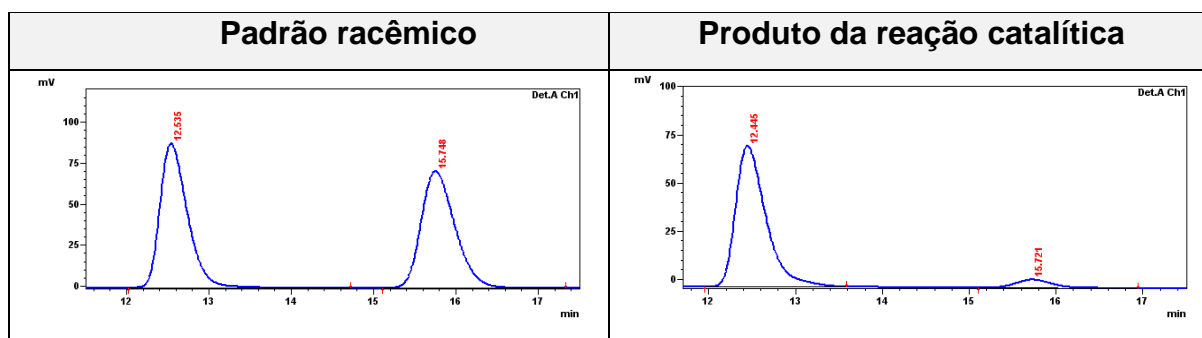


• Cromatograma – enantiômero R



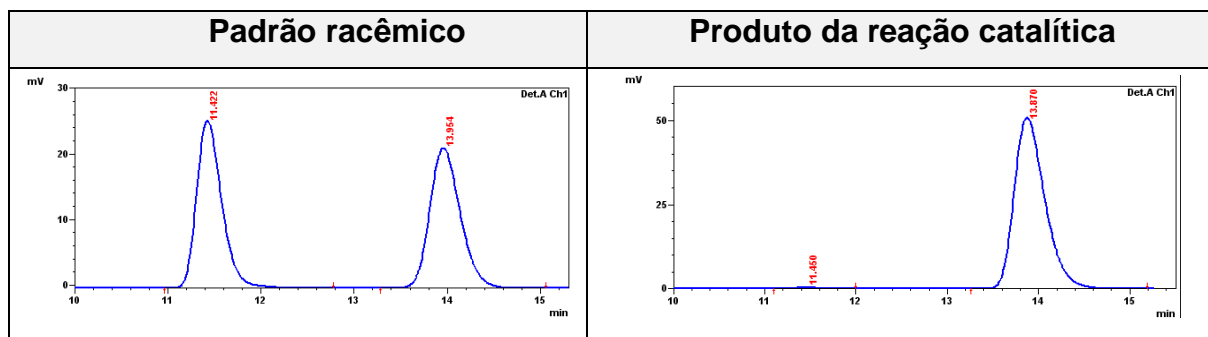
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	91 % ee
1	13,628	4,638	
2	16,577	95,362	

• Cromatograma enantiômero S



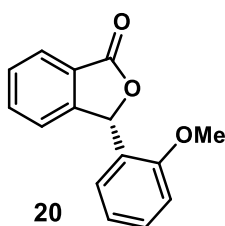
Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	87 % ee
1	12,445	93,683	
2	15,721	6,317	

- Após a recristalização – cromatograma enantiômero *R*



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	98 % ee
1	11,450	1,000	
2	13,870	99,000	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 11,4 min; t_R (R): 13,8 min.



(S)-3-(*o*-metoxifenil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona C₁₅H₁₂O₃. Obtido como um sólido branco com **72 % de rendimento** e **34 % ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). R_f = 0,3. $[\alpha]_D^{20}$ = - 95,9° (c = 0,50 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 100 - 103° C. **CLAE**: coluna Chiralcel AS-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 20,8 min; t_R (R): 18,3 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,91 (s, 3H); 6,85 (s, 1H); 6,91 (td, J = 7,5 Hz, J = 0,9 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1H); 7,30 - 7,34 (m, 1H); 7,44 (dd, J = 7,6 Hz, J = 0,8 Hz, 1H); 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ppm.

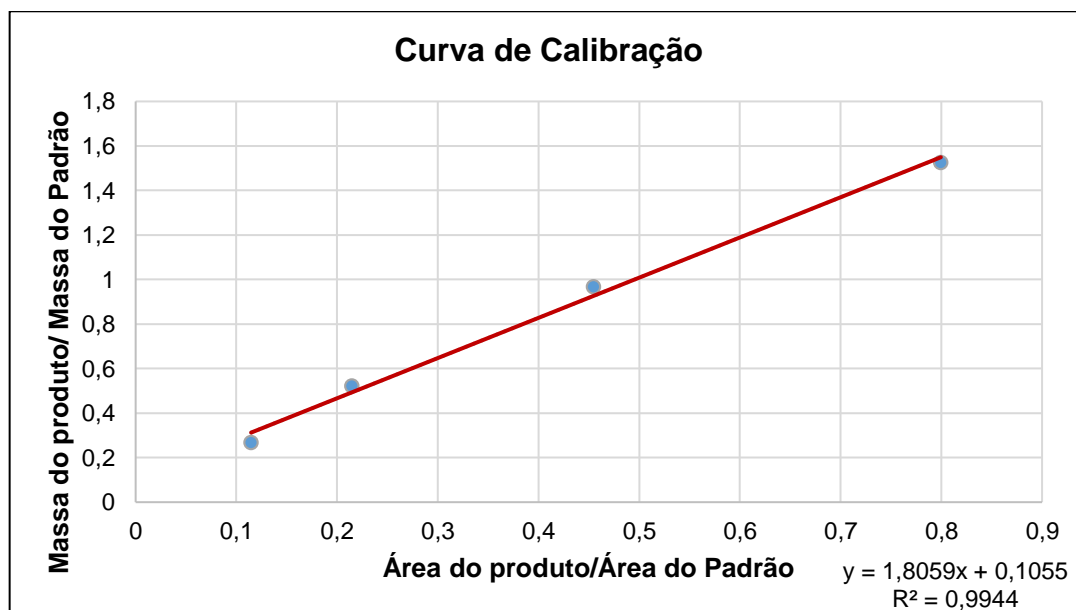
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 55,5; 78,0; 110,9; 120,7; 122,8; 124,9; 125,3; 125,5; 126,8; 128,9; 130,0; 134,0; 150,3; 156,9; 170,9 ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₂O₃ [M + H]⁺: 241,0865; encontrado 241,0865.

• **Dados da Curva de Calibração**

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto /Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto/ Área do padrão
1	5,4	20,2	0,2673	48302	420823	0,1147
2	10,5	20,1	0,5223	85390	397868	0,2146
3	20,3	21,0	0,9666	182627	401782	0,4545
4	30,5	20,0	1,5250	334798	418746	0,7995

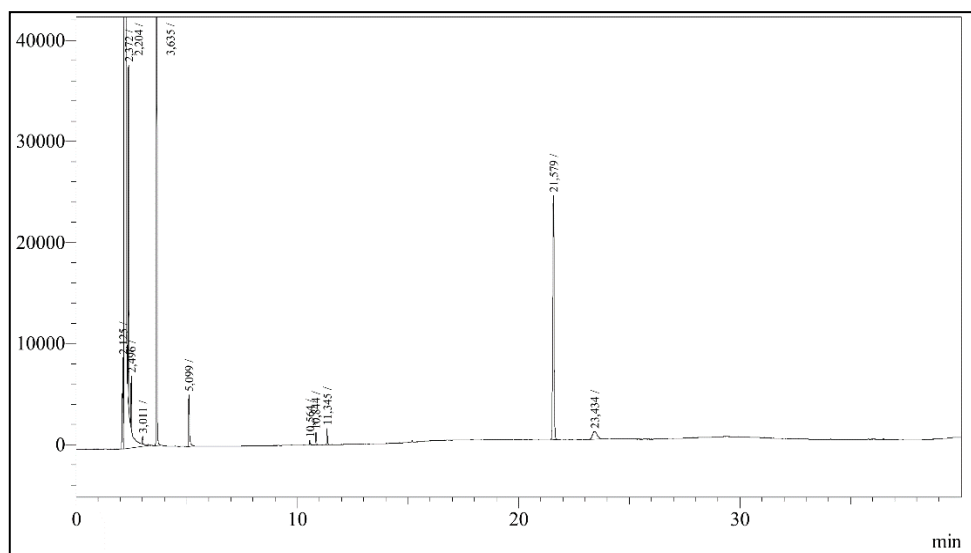
• **Gráfico da Curva de Calibração**



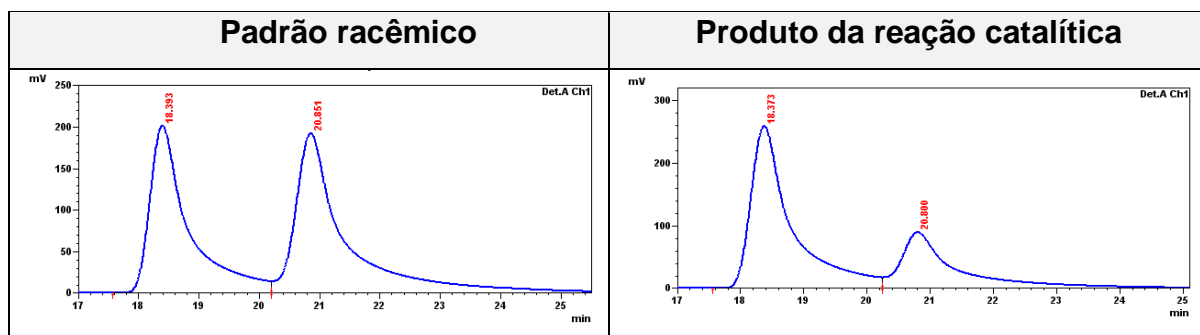
• **Dados retirados do CG**

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,635	452306	21,50
Produto	21,579	100554	86,31

Cromatograma CG-DIC

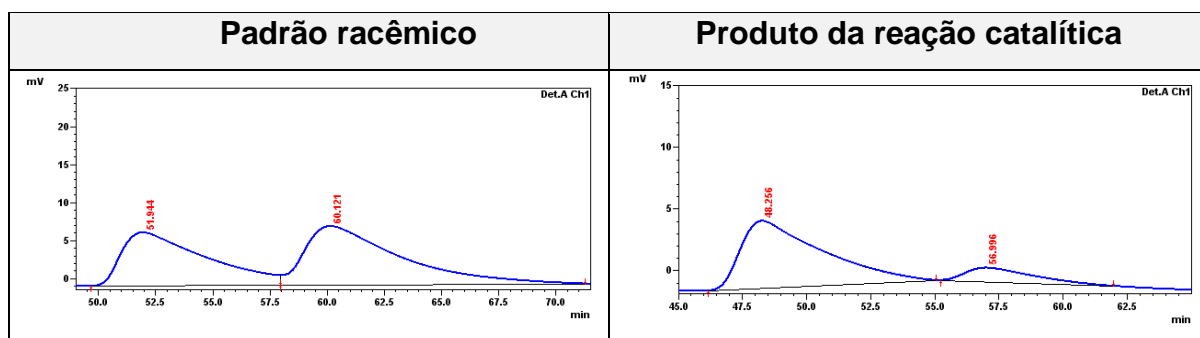


- Cromatograma**



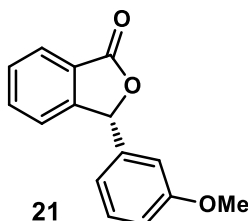
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	34 % ee
1	18,373	67,190	
2	20,800	32,810	

- Após a recristalização**



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	71 % ee
1	48,256	85,329	
2	56,996	14,671	

Coluna Chiralcel AS-H; 90:10 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 56,9 min; t_R (R): 48,2 min.



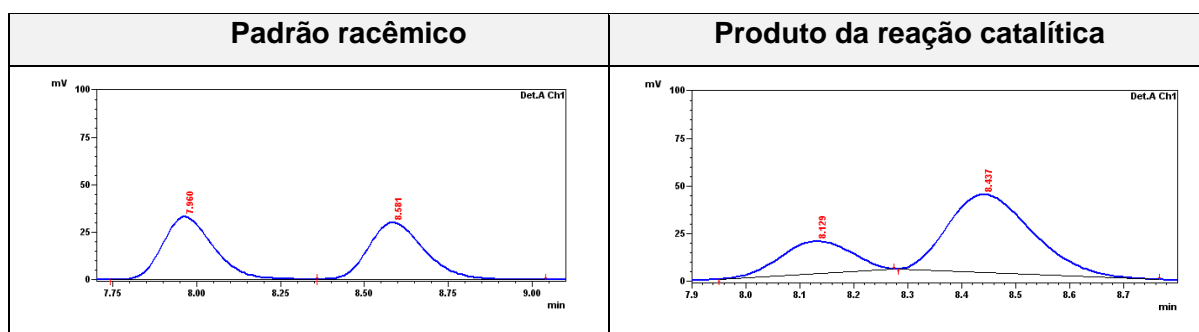
(R)-3-(*m*-metoxifenil)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₅H₁₂O₃. Obtido como um óleo amarelo com **80 % de rendimento e 48 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). *Rf* = 0,2. $[\alpha]_D^{20}$ = - 26,9 ° (*c* = 1,52 em diclorometano). **CLAE**: Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 9,6 min; t_R (R): 13,4 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,77 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 6,78 - 6,80 (m, 1H); 6,87 - 6,91 (m, 2H); 7,28 - 7,36 (m, 2H); 7,53 - 7,57 (m, 1H); 7,64 (td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H) ppm.

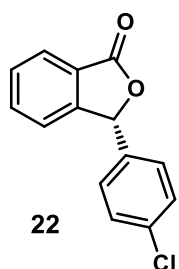
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 55,2; 82,4; 112,3; 114,5; 118,9; 122,7; 125,3; 125,4; 129,2; 129,9; 134,2; 137,8; 149,4; 159,8; 170,4 ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₂O₂ [M + H]⁺: 241,0865; encontrado 241,0866.

• Cromatograma



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	48 % ee
1	8,129	25,769	
2	8,437	74,231	



(R)-3-(p-clorofenil)isobenzofuran-1(3H)-ona $C_{14}H_9ClO_2$. Obtido como um sólido branco com **58 % de rendimento** e **85 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano).

$R_f = 0,3$. $[\alpha]_D^{20} = -34,7^\circ$ ($c = 0,22$ em diclorometano). **Ponto de fusão** = 156 - 159 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH;

fluxo = 1,0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; t_r (S) = 9,1 min; t_r (R) = 10,3 min.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,38$ (s, 1H); 7,20 - 7,24 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,34 - 7,38 (m, 2H); 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz 1H); 7,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 81,7$; 122,7; 125,4; 125,7; 128,3; 129,1; 129,5; 134,4; 134,8; 135,2; 149,1; 170,2 ppm.

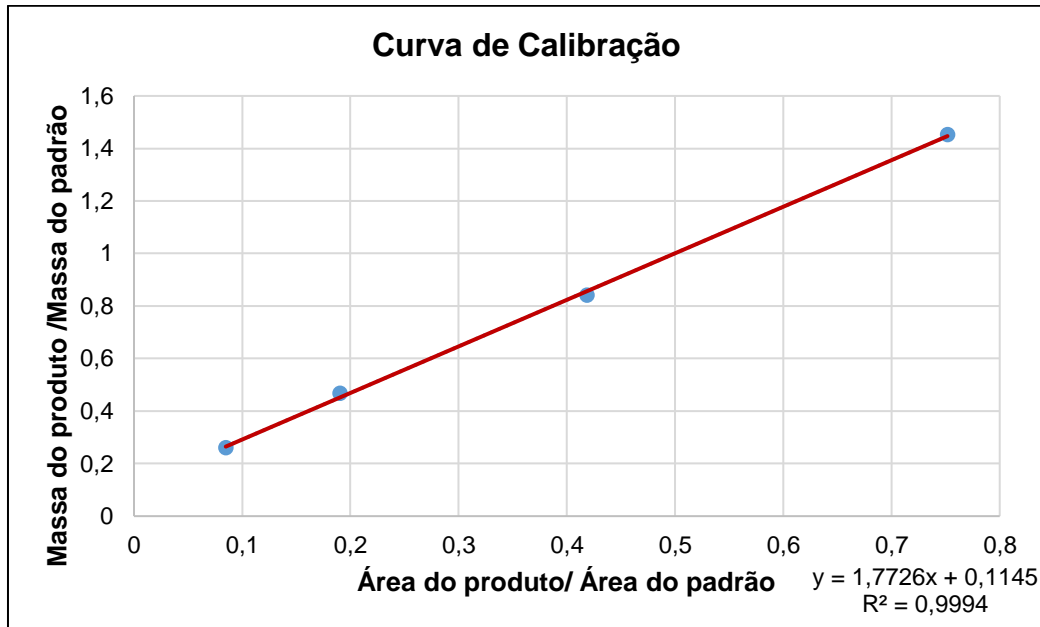
EMAR: calculado para $C_{14}H_9ClO_2$ $[M + H]^+$: 245,0369; encontrado 245,0370.

Enantiômero S: obtido como um sólido branco com **74 % de rendimento** e **77 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). $[\alpha]_D^{20} = +40,88^\circ$ ($c = 0,56$ em diclorometano). **CLAE**: coluna chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; t_r (S) = 8.6 min, t_r (R) = 9.8 min.

• Dados da Curva de Calibração

Pontos	Massa do Produto (mg)	Massa do Padrão (mg)	Massa do produto /Massa do padrão	Área do Produto	Área do Padrão	Área do produto/Área do padrão
1	5,5	21,1	0,2606	34549	407238	0,0848
2	10,4	22,3	0,4663	83567	438337	0,1906
3	19,6	23,3	0,8412	187883	448884	0,4185
4	30,5	21,0	1,4523	307314	408783	0,7517

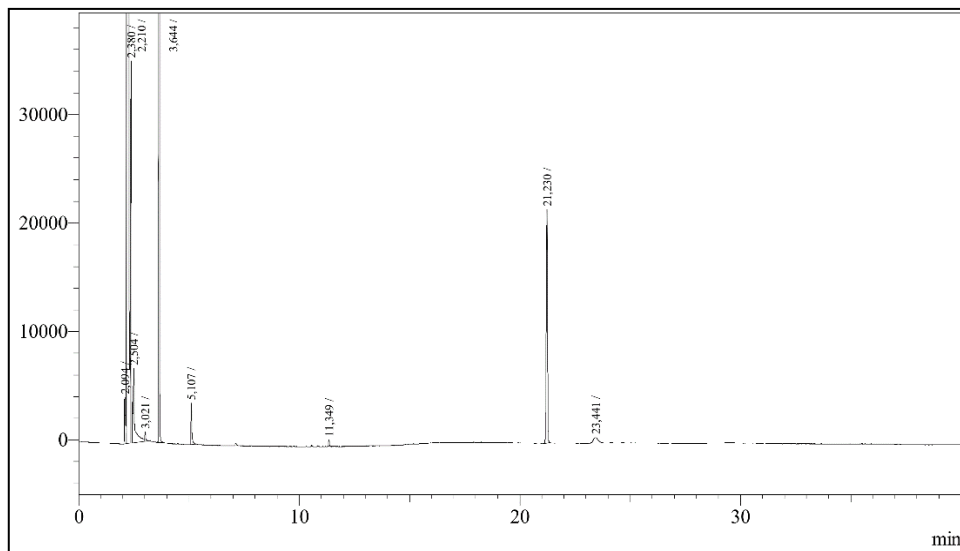
- Gráfico da Curva de Calibração



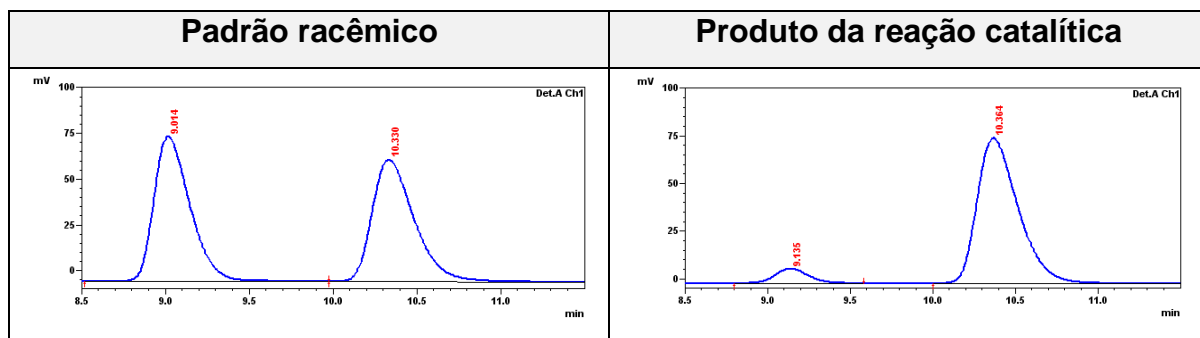
- Dados retirados do CG

	Tempo de retenção (min)	Área	Massa (mg)
Padrão	3,644	425443	20,50
Produto	21,230	83042	70,90

- Cromatograma CG-DIC

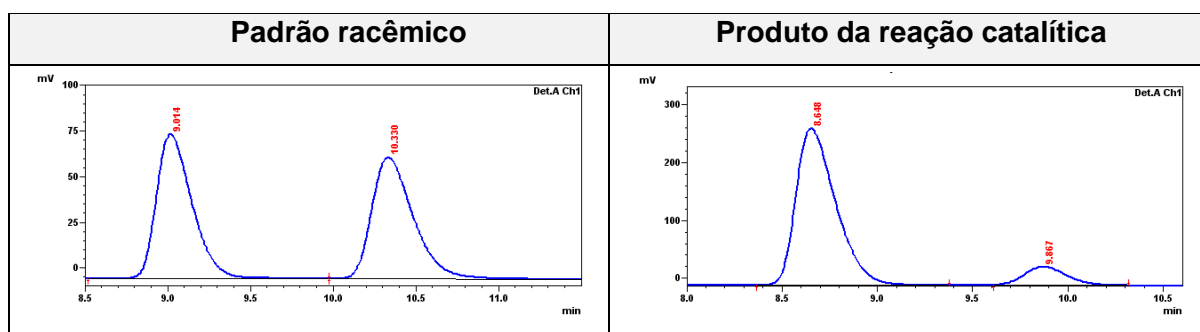


• Cromatograma – enantiômero *R*



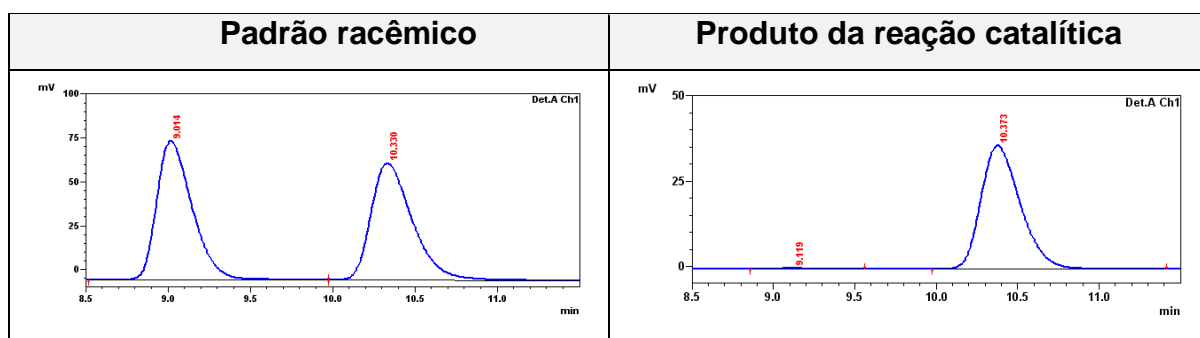
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	85 % ee
1	9,135	7,517	
2	10,364	92,483	

• Cromatograma – enantiômero *S*



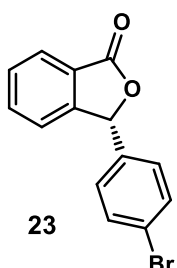
Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	77 % ee
1	8,648	88,592	
2	9,867	11,408	

• Após a recristalização – cromatograma enantiômero *R*



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	99 % ee
1	9,119	0,317	
2	10,373	99,683	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S): 9,1 min; t_R (R): 10,3 min.



(R)-3-(*p*-bromofenil)isobenzofuran-1(3H)-ona $C_{14}H_9BrO_2$. Obtido como um sólido branco com **97 % de rendimento** e **83 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (10:90 acetato de etila:hexano) R_f = 0,3. $[\alpha]_D^{20}$ = - 20,7 ° (c = 0,72 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 169 - 172 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH;

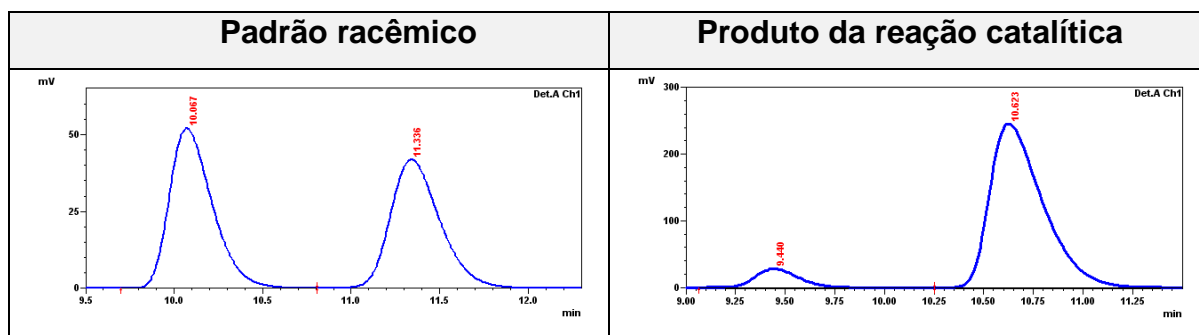
fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S) = 9,4 min; t_R (R) = 10,6 min.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,37 (s, 1H); 7,17 - 7,19 (m, 2H); 7,33 (dq, J = 7,7 Hz; J = 0,8 Hz, 1H); 7,52 - 7,54 (m, 2H); 7,57 - 7,61 (m, 1H); 7,68 (td, J = 7,5 Hz; J = 1,2 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 81,7; 122,6; 123,3; 125,33; 125,65; 128,5; 129,5; 132,0; 134,4; 135,4; 149,0; 170,1 ppm.

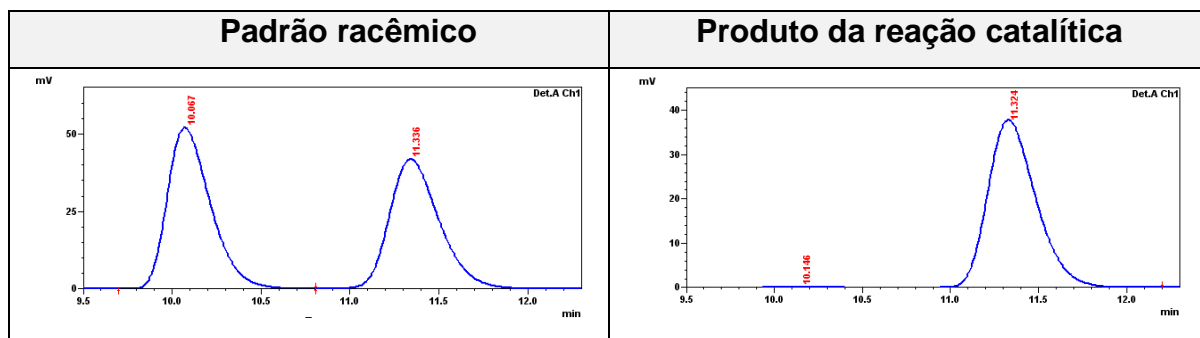
EMAR: calculado para $C_{14}H_9^{79}BrO_2$ [M + H] $^+$: 288,9864; encontrado 288,9864; calculado para $C_{14}H_9^{81}BrO_2$ [M + H] $^+$: 290,9845; encontrado 290,9822.

- **Cromatograma**



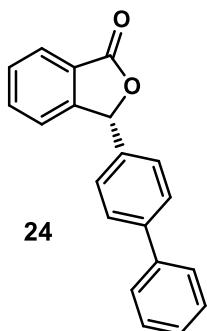
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	83 % ee
1	9,440	8,600	
2	10,623	91,400	

• Após recristalização



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	99 % ee
1	10,146	0,557	
2	11,324	99,443	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm. t_R (S): 10,1 min; t_R (R): 11,3 min.

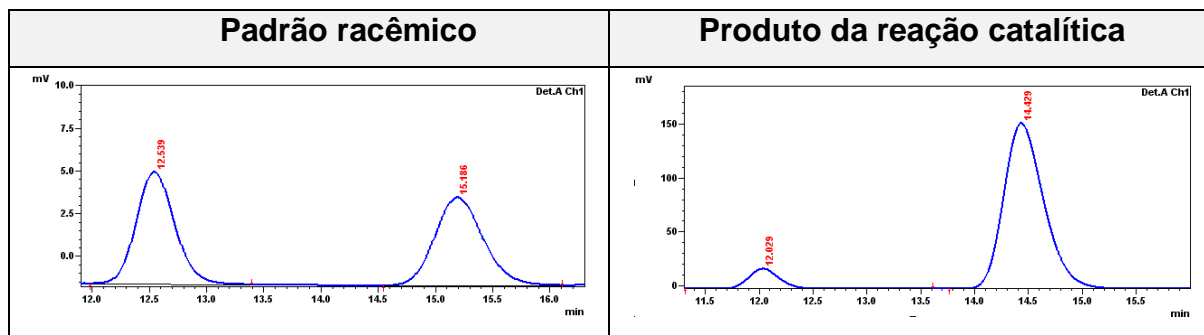


(R)-3-(*p*-bifenil)isobenzofuran-1(3H)-ona C₂₀H₁₄O₂. Obtido como um sólido branco com **72 % de rendimento** e **81 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,3. **[α]_D²⁰** = + 23,6° (*c* = 0,22 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 209 - 212 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_R (S) = 12,0 min; t_R (R) = 14,4 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,45 (s, 1H); 7,34 - 7,39 (m, 4H); 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,55 - 7,61 (m, 5H); 7,67 (td, *J* = 7,5 Hz; *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) ppm.

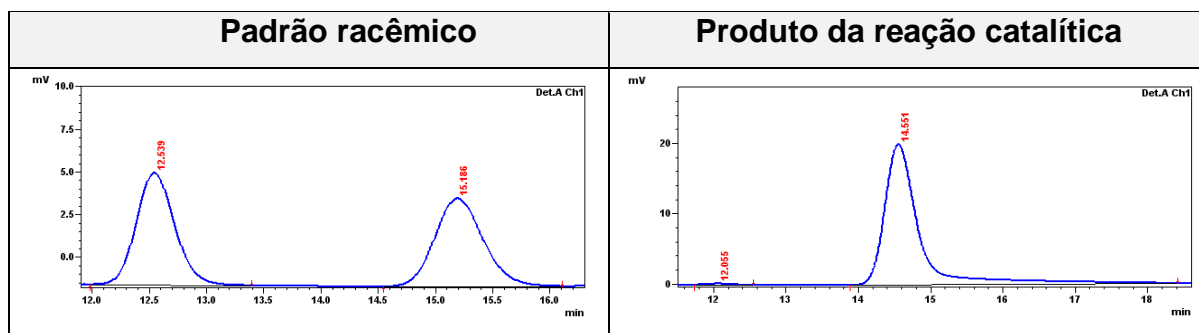
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 82,4; 122,8; 125,66; 125,70; 127,1; 127,4; 127,67; 127,69; 128,8; 129,4; 134,4; 135,2; 140,2; 149,9; 170,4 ppm.

EMAR: calculado para C₂₀H₁₄O₂ [M + H]⁺: 287,1072; encontrado 287,1072.



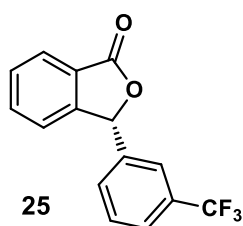
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	81 % ee
1	12,029	9,251	
2	14,429	90,749	

- Após recristalização



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	99 % ee
1	12,055	0,489	
2	14,551	99,511	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; UV = 254 nm; t_R (S): 12,0 min; t_R (R): 14,5 min.



(R)-3-(*m*-trifluorometilfenil)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₅H₉F₃O₂.

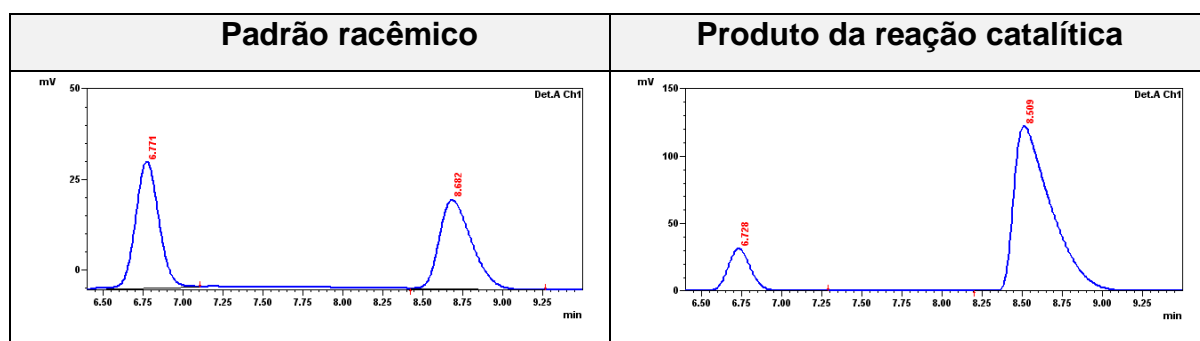
Obtido como um sólido branco com **72 %** de rendimento e **73 %** de ee. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). R_f = 0,3. $[\alpha]_D^{20}$ = - 47, 4 ° (c = 1,04 em acetato de etila). **Ponto de fusão** = 98 - 100 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, λ = 254 nm; t_R (S) = 6,7 min, t_R (R) = 8,5 min.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,45 (s, 1H); 7,35 (dd, J = 7,7 Hz; J = 0,8 Hz, 1H); 7,47 - 7,55 (m, 2H); 7,58 - 7,71 (m, 4H); 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 81,5; 122,6; 123,62 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,8 Hz); 123,64 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271,1 Hz); 125,3; 125,8; 126,0 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,7 Hz); 129,5; 129,7; 130,1; 131,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,6 Hz); 134,5; 137,5; 148,8; 170,0 ppm.

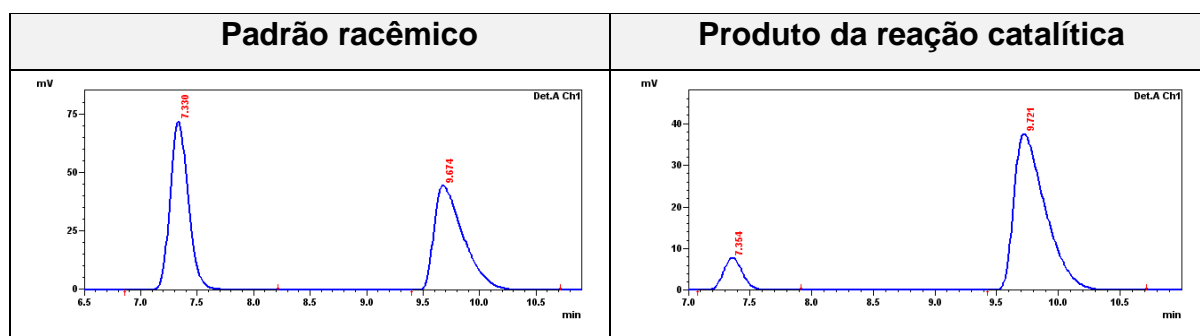
EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 279,0633; encontrado 279,0639.

- Cromatograma**



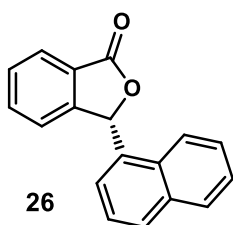
Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	73 % ee
1	6,728	13,634	
2	8,509	86,366	

- Produto recristalizado**



Picos	Tempo de retenção (min)	Área (%)	77 % ee
1	7,354	11,600	
2	9,721	88,400	

Coluna Chiralcel OD-H; 85:15 hexano/*i*-PrOH; fluxo = 1,0 mL/min; λ = 254 nm; t_{R} (S): 7,354 min; t_{R} (R): 9,721 min.



(R)-3-(naftalen-1-il)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₈H₁₂O₂. Obtido como um sólido branco com **88 % de rendimento** e **79 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,3. **[α]_D²⁰** = + 4,46 ° (c = 0,51 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 154 - 157 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-

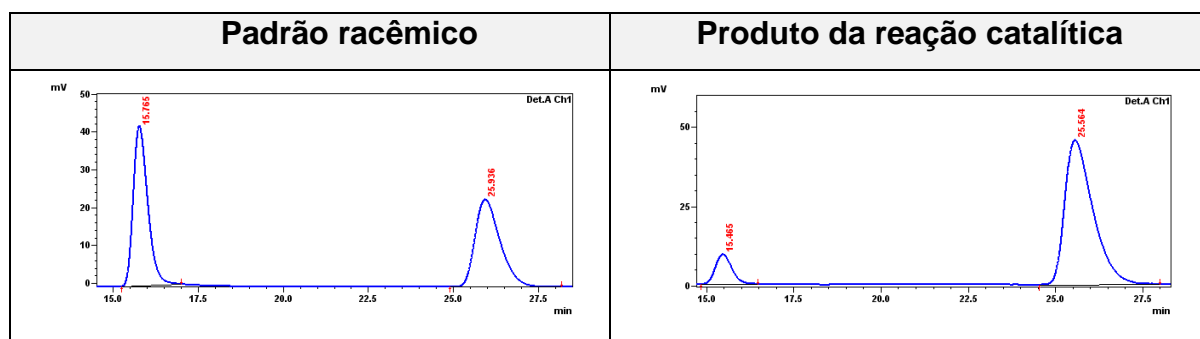
H, hexano/*i*-PrOH = 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, λ = 254 nm; t_R (S) = 15,4 min, t_R (R) = 25,5 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,23 – 7,27 (m, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,39 – 7,45 (m, 1H); 7,54 – 7,68 (m, 4H); 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,1 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) ppm.

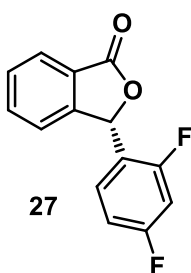
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 79,6; 122,8; 123,1; 124,4; 125,2; 125,9; 126,0; 126,1; 126,9; 129,0; 131,2; 131,8; 133,9; 134,1; 149,2; 170,5 ppm.

EMAR: Calculado para C₁₈H₁₂O₂ [M + H]⁺: 261,0916; encontrado 261,0918.

• Cromatograma



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	79 % ee
1	15,465	10,701	
2	25,564	89,299	



(R)-3-(2,4-difluorfenil)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₄H₈F₂O₂. Obtido como um sólido branco com **77 % de rendimento** e **80 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,3. **[α]_D²⁰** = - 15,84 ° (c = 0,50 em diclorometano). **Ponto de fusão** = 113 – 116 ° C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH

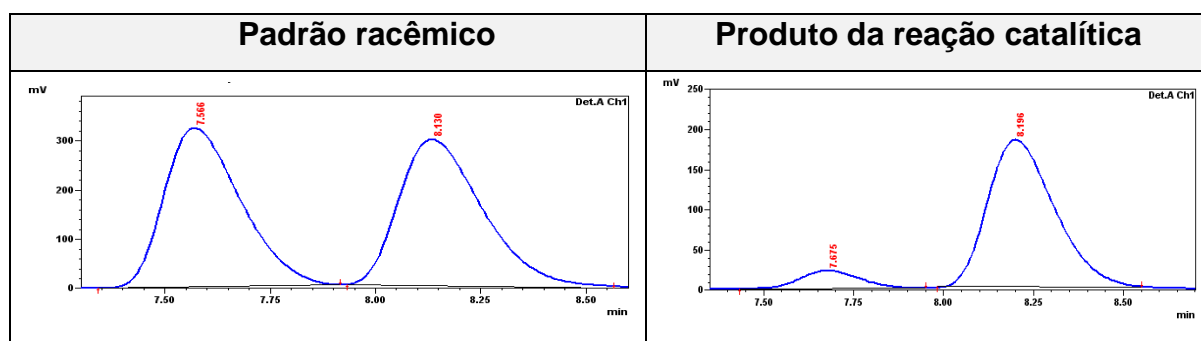
= 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, λ = 254 nm; t_R (S) = 7,6 min t_R (R) = 8,1 min.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,70 (s, 1H); 6,81 – 6,96 (m, 2H); 7,11 (td, J = 8,4 Hz, J = 6,3 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,69 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,0 Hz, 1H) ; 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 76,1 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,5 Hz); 104,4 (t, J = 25,3 Hz); 111,9 (dd, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,6 Hz, $^1J_{\text{C-F}}$ = 3,7 Hz), 120,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 13,2 Hz); 122,6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2,0 Hz); 125,4; 125,8; 129,0 (dd, $^3J_{\text{C-F}}$ = 10,0 Hz, $^4J_{\text{C-F}}$ = 4,9 Hz) ; 129,6; 134,5; 148,8; 160,81 (dd, 1J = 251,1 Hz, 3J = 12,2 Hz ; 163,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}}$ = 252,8, $^3J_{\text{C-F}}$ = 12,2 Hz); 170,1 ppm.

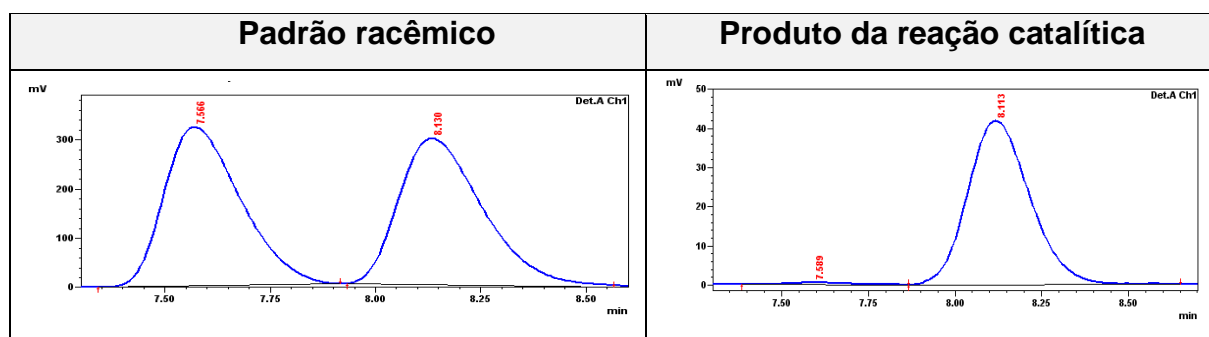
EMAR: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ [M + H] $^+$: 247,0571 ; encontrado 247,0569.

• Cromatograma

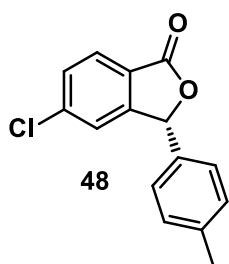


Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	80 % ee
1	7,675	9,845	
2	8,196	90,155	

• Cromatograma após recristalização



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	97 % ee
1	7,589	1,404	
2	8,113	98,596	



(R)-5-cloro-3-(p-toluidl)isobenzofuran-1(3H)-ona $C_{15}H_{11}O_2Cl$.

Obtido como um sólido branco com **66 % de rendimento** e **90 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). $R_f = 0,4$. $[\alpha]_D^{20} = + 71,50^\circ$ ($c = 0,40$ em diclorometano). **Ponto de fusão** = 139 – 141 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel

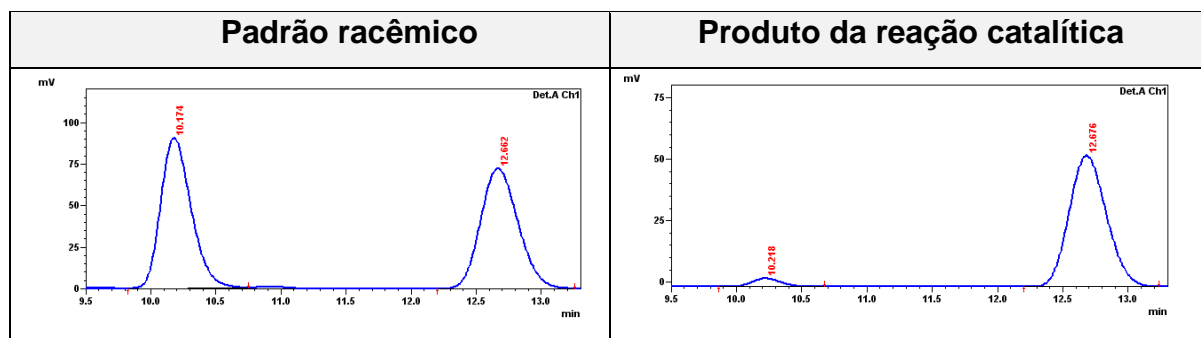
OD-H, hexano/i-PrOH = 85/15, fluxo = 1,0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; t_R (S) = 10,2 min, t_R (R) = 12,6 min.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,36$ (s, 3H); 6,33 (s, 1H); 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 – 7,31 (m, 1H) 7,52 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) ppm.

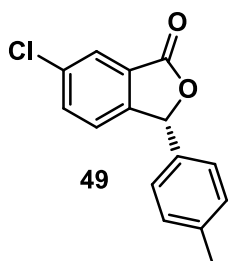
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21,2$; 82,1; 123,2; 124,1; 126,7; 126,9; 129,7; 130,1; 132,6; 139,6; 141,0; 151,4; 169,3 ppm.

EMAR: Calculado para $C_{15}H_{11}O_2Cl$ $[M + H]^+$: 259,0526; encontrado 259,0522. $[M + H - CH_3]^+$: 245,0369; encontrado 245,0360.

- **Cromatograma**



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	90 % ee
1	10,218	5,081	
2	12,676	94,919	



(R)-6-cloro-3-(p-toluidl)isobenzofuran-1(3H)-ona C₁₅H₁₁O₂Cl. Obtido como um sólido branco com **63 % de rendimento** e **92 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,4. **[α]_D²⁰** = - 4,07 ° (c = 0,59 em diclorometano).

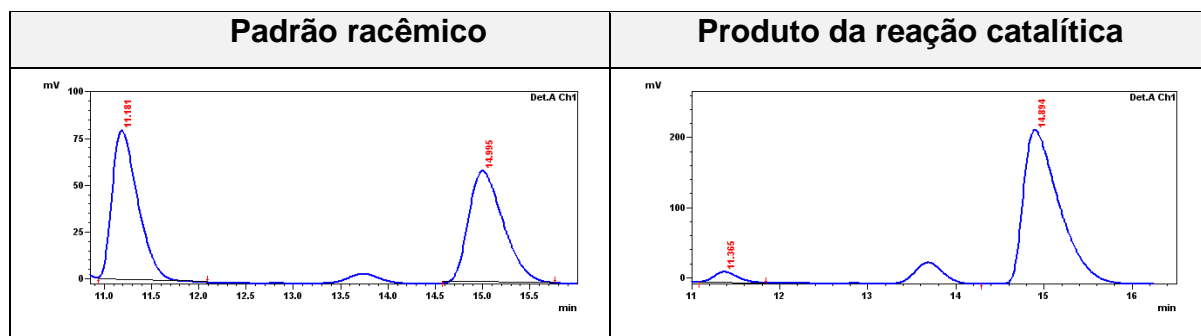
Ponto de fusão = 121 - 124 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H, hexano/i-PrOH = 85/15, fluxo = 0,8 mL/min, λ = 254 nm; t_R (S) = 11,3 min, t_R (R) = 14,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3H); 6,35 (s, 1H); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,8 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ppm.

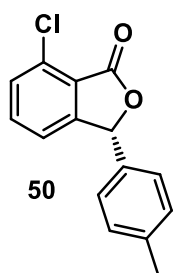
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21,2; 82,6; 124,1; 125,4; 127,0; 127,5; 129,7; 132,7; 134,5; 135,6; 139,6; 147,9; 169,0 ppm.

EMAR: Calculado para C₁₅H₁₁O₂Cl [M + H]⁺: 259,0526; encontrado 259,0527 [M + H - CH₃]⁺: 245,0369; encontrado 245,0371.

- **Cromatograma**



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	92 % ee
1	11,365	4,039	
2	14,894	95,961	



(R)-7-cloro-3-(*p*-toluol)isobenzofuran-1(3H)-ona $C_{15}H_{11}O_2Cl$. Obtido como um sólido branco com **70 % de rendimento** e **87 % de ee**. Purificado em coluna cromatográfica *flash* (15:85 acetato de etila:hexano). **R_f** = 0,3. $[\alpha]_D^{20} = -109,70^\circ$ ($c = 0,85$ em diclorometano). **Ponto de fusão** = 97 - 100 °C. **CLAE**: coluna Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH = 85/15,

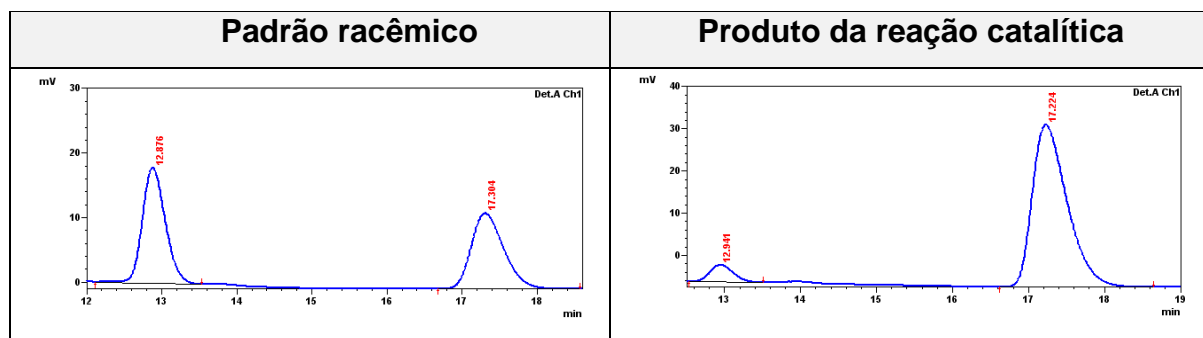
fluxo = 0,8 mL/min, $\lambda = 254$ nm; t_R (S) = 12,9 min, t_R (R) = 17,2 min.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,35$ (s, 3H); 6,30 (s, 1H); 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,18 – 7,21 (m, 3H); 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21,1$; 81,3; 121,3; 122,2; 126,9; 129,6; 130,5; 132,8; 133,0; 135,1; 152,1; 139,5; 167,3 ppm.

EMAR: calculado para $C_{15}H_{11}O_2Cl$ $[M + H]^+$: 259,0526; encontrado 259,0520. $[M + H - CH_3]^+$: 245,0369; encontrado 245,0361.

- **Cromatograma**



Pico	Tempo de retenção (min)	Área (%)	87 % ee
1	12,941	6,677	
2	17,224	93,323	

Dados do Raios X

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₉ BrO ₂
Massa molecular	289,12 g/mol
Temperatura	293 K
Comprimento de onda:	1,54178 Å
Sistema cristalino:	ortorrômbico
Grupo espacial:	P 21 21 21

Dimensões da célula unitária:

$$a = 6,1663(3) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ.$$

$$b = 11,1767(6) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ.$$

$$c = 16,5802(8) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ.$$

$$\text{Volume} \quad 1142,69(10) \text{ \AA}^3$$

Densidade (calculada): 1,681 mg/m³

Coeficiente de absorção: 4,786 mm⁻¹

Tamanho do cristal: 0,612 x 0,292 x 0,243 mm³

Parâmetro estrutural absoluto: 0.008(4)

Comprimento das ligações (Å):

O(2)-C(1) 1,363(3)

O(2)-C(2) 1,453(3)

C(2)-C(3) 1,500(3)

C(2)-C(9) 1,513(3)

C(3)-C(4) 1,384(3)

C(3)-C(8) 1,389(3)

O(1)-C(1) 1,205(3)

C(4)-C(5)	1,394(3)
C(4)-C(1)	1,461(3)
C(8)-C(7)	1,383(4)
C(7)-C(6)	1,397(5)
C(5)-C(6)	1,379(4)
Br-C(12)	1,898(2)
C(9)-C(10)	1,384(3)
C(9)-C(14)	1,393(3)
C(12)-C(11)	1,380(3)
C(12)-C(13)	1,383(3)
C(14)-C(13)	1,386(3)
C(11)-C(10)	1,391(3)

Ângulos das ligações (°):

C(1)-O(2)-C(2)	110,69(16)
O(2)-C(2)-C(3)	104,02(17)
O(2)-C(2)-C(9)	110,76(17)
C(3)-C(2)-C(9)	114,70(17)
C(4)-C(3)-C(8)	120,5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	108,53(19)
C(8)-C(3)-C(2)	131,0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121,9(2)
C(3)-C(4)-C(1)	108,18(19)
C(5)-C(4)-C(1)	129,9(2)
O(1)-C(1)-O(2)	120,9(2)

O(1)-C(1)-C(4)	130,5(2)
O(2)-C(1)-C(4)	108,56(17)
C(7)-C(8)-C(3)	117,7(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121,8(3)
C(6)-C(5)-C(4)	117,7(2)
C(5)-C(6)-C(7)	120,4(3)
C(10)-C(9)-C(14)	119,30(19)
C(10)-C(9)-C(2)	122,41(18)
C(14)-C(9)-C(2)	118,29(19)
C(11)-C(12)-C(13)	121,8(2)
C(11)-C(12)-Br	119,55(18)
C(13)-C(12)-Br	118,62(17)
C(13)-C(14)-C(9)	120,8(2)
C(12)-C(11)-C(10)	118,8(2)
C(9)-C(10)-C(11)	120,7(2)
C(12)-C(13)-C(14)	118,6(2)

7 REFERÊNCIAS

1. Pilli, R. A. Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. *Química Nova na Escola*. **2001**, *14*, 16.
2. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*. Rio de Janeiro: LTC, 2005. V. 1.
3. Coelho; F. A. S. Fármacos e Quiralidade. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001**, *3*, 23.
4. Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 840.
5. Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. O Renascimento de um Fármaco: Talidomida. *Quim. Nova*, **2001**, *24*, 683.
6. a) Agranat, I.; Wainshtein, S. R.; Zusman, E. Z. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972. b) Shen, Z.; Lv, C.; Zeng, S. Significance and challenges of stereoselectivity assessing methods in drug metabolism. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **2016**, *6*, 1
7. Ribeiro; A. R.; Afonso; C.; Castro, P. M. L.; Tiritan, M. E. Fármacos quirais em diferentes matrizes ambientais: ocorrência, remoção e toxicidade. *Quim. Nova*. **2016**, *5*, 598.
8. a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. Enantioselective arylations catalyzed by carbohydrate-based chiral amino alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351 b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. Diastereoselective Addition of Aryl-Zinc Reagents to Sugar Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. d) Wouters, A.; Bessa, A.; Sachini, M.; Wessjohann, L.;

Lüdtke, D. S. Boron-zinc exchange in the diastereoselective arylation of sugar-based aldehydes: stereoselective synthesis of (+)-7-epigoniofufurone and analogues. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2222. e) Martins, B. S.; Lüdtke, D. S. Boron/zinc exchange reaction in the diastereoselective arylation of N-protected L-prolinal. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5364. f) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Stereoselective arylation of amino aldehydes: Overriding natural substrate control through chelation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334.

9. Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes using a B/Zn exchange reaction. *Tetrahedron* **2015**, *70*, 1202.

10. Chatterjee, P.; Franklin, M. R. Human Cytochrome P₄₅₀ Inhibition and Metabolic-Intermediate Complex Formation by Goldenseal Extract and its Methyleneedioxyphenyl Components. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 1391.

11. Shode, F. O.; Mahomed, A. S.; Rogers, C. B. Typhaphthalide and typharin, two phenolic compounds from *Typha capensis*. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 955.

12. Arai, M.; Tomoda, H.; Okuda, T.; Wang, H.; Tabata, N.; Masuma, R.; Yamaguchi, Y.; Omura, S. J. Funicone-related Compounds, Potentiators of Antifungal Miconazole Activity, Produced by *Talaromyces flavus* FKI-0076. *Antibiot.* **2002**, *55*, 172.

13. a) Palermo, J. A.; Rodriguez Brasco, M. F.; Spagnuolo, C.; Seldes, A. M. Illudalane Sesquiterpenoids from the Soft Coral *Alcyonium paessleri*: The First Natural Nitrate Esters. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4482. b) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. First total synthesis of the marine illudalane sesquiterpenoid alcyopterosin E. *Chem. Commun.* **2002**, 2984.

14. Brady, S. F.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. The Cyto-sporones, New Octaketide Antibiotics Isolated from an Endophytic Fungus. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4043.

15. Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, New York 1980.
16. Boudier, A.; Bromm, O. L.; Lotz, M.; Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
17. Hursthouse, M. B.; Montevaili, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. X-Ray crystal structure of a triazine adduct of dimethylzinc: an important precursor for the deposition of II/VI materials. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139.
18. Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. Enantioselective organozinc-catalyzed additions to carbonyl compounds-recent developments. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy* **2009**, *44*, 317.
19. Seyferth, D. Zinc alkyls, Edward Frankland, and the beginnings of main-group organometallic chemistry. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.
20. Oguni, N.; Omi, T. Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
21. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
22. Yamakawa, M.; Noyori, R. *An Ab Initio* Molecular Orbital Study on the Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
23. Binder, C. M.; Singaram, B. Asymmetric addition of diorganozinc reagents to aldehydes and ketones. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, *43*, 139.

24. Murtinho, D. M. B. *Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução*. 2006. 194 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2006.
25. Para revisões sobre adições de organozinco a compostos carbonílicos, ver: a) Noyori, R.; M. Kitamura, M. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; ch. 5. d) Pu, L.; Yu, H. B. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
26. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. Planar-Chiral Heterocycles as Ligands in Metal-Catalyzed Processes: Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
27. Huang, W. S.; Pu, L. The first highly enantioselective catalytic diphenylzinc additions to aldehydes: synthesis of chiral diarylcarbinols by asymmetric catalysis. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.
28. Huang, W. S.; Pu, L. New and improved ligands for highly enantioselective catalytic diphenylzinc additions to aryl aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145.
29. Bolm, C.; Muñiz, K. Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of diphenylzinc to aldehydes. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.
30. Ko, D.H.; Kim, K. H.; Ha, D.C. Enantioselective additions of diethylzinc and diphenylzinc to aldehydes using 2-dialkylaminomethyl-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyls. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

31. Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. Asymmetric, catalytic phenyl transfer to aldehydes: enantioselective synthesis of diarylmethanols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.
32. Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. 2-Piperidino-1,1,2-triphenylethanol: A Highly Effective Catalyst for the Enantioselective Arylation of Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
33. Bolm, C.; Rudolph, J. Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Boronic Acids as Aryl Source *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
34. Para reações de transmetalização B-Zn ver: a) Srebnik, M. Stereospecific preparation of trisubstituted allylic alcohols by alkene transfer from boron to zinc. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. Catalytic asymmetric synthesis of secondary (E)-allyl alcohols from acetylenes and aldehydes via (1-alkenyl) zinc intermediates. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170.
35. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
36. a) Wang, M. C.; Zhang, Q. J.; Zhao, W. X.; Wang, X. D.; Ding, X.; Jing, T. T.; Song, M. P. Evaluation of Enantiopure *N*-(Ferrocenylmethyl)azetidin-2-yl(diphenyl) methanol for Catalytic Asymmetric Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of boronic acids to aldehydes using pyrrolidinylmethanols as ligands. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. c) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. Enantioselective phenyl transfer to aldehydes using 1,1'-bi-2-naphthol-3,3'-dicarboxamide as chiral auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. d) Ji, J. X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. Highly Enantioselective Phenyl Transfer to Aryl Aldehydes Catalyzed by Easily Accessible Chiral Tertiary Aminonaphthol. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093. e) Wu, P. Y.; Wu, H. L.; Uang, B. J. Asymmetric Synthesis of Functionalized Diarylmethanols Catalyzed by a New γ -Amino Thiol. *J. Org. Chem.*

2006, 71, 833. f) Jin, M. J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. H.; Qiu, H. Highly enantioselective aryl transfer to aldehydes: A remarkable effect of sulfur substitution in amino thioacetate ligands. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1235. g) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. Chiral chalcogen peptides as ligands for the catalytic enantioselective aryl transfer reaction to aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. h) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C-C coupling reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6595. i) Song, X.; Hua, Y. Z.; Shi, J. G.; Sun, P. P.; Wang, M. C.; Chang, J. Diastereomeric Aziridine Carbinol Catalyzed Enantioselective Arylation Reaction: Toward the Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of Chiral 3-Aryl Phthalide. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6087. j) Pisani, L.; Bochicchio, C.; Superchi, S.; Scafato, P. Tropos Amino Alcohol Mediated Enantioselective Aryl Transfer Reactions to Aromatic Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5939. k) Wu, H. L.; Wu, P. Y.; Cheng, Y. N.; Uang, B. J. Enantioselective addition of organozinc reagents to carbonyl compounds catalyzed by a camphor derived chiral γ -amino thiol ligand. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2656. l) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. Acceleration of Arylzinc Formation and Its Enantioselective Addition to Aldehydes by Microwave Irradiation and Aziridine-2-methanol Catalysts. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2879. m) Godoi, M.; Alberto, E. E.; Paixão, M. W.; Soares, L. A.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. New class of amino-phosphinite chiral catalysts for the highly enantioselective addition of arylzinc reagents to aldehydes. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1341. n) Wang, Y.; Zong, H.; Huang, H.; Song, L. Chiral thiophosphoramidate catalyzed asymmetric aryl transfer reactions for the synthesis of functional diarylmethanols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 90. o) Jarzynski, S.; Utecht, G.; Lesniak, S.; Rachwalski, M. Highly enantioselective asymmetric reactions involving zinc ions promoted by chiral aziridine alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1774. p) Forni, J. A.; Novaes, L. F. T.; Galaverna, R.; Pastre, J. C. Novel polystyrene-immobilized chiral amino alcohols as heterogeneous ligands for the enantioselective arylation of aldehydes in batch and continuous flow regime. *Catalysis Today* **2018**, 308, 86.

37. a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. Highly enantioselective arylation of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955. b) Hatano, M.; Gouzu, R.; Mizuno, T.; Abe, H.; Yamada, T.; Ishihara, K. Catalytic enantioselective alkyl and aryl addition to aldehydes and ketones with organozinc reagents derived from alkyl Grignard reagents or arylboronic acids. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1149.
38. Dong, L.; Xu, Y. J.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. Conjugate additions of α,β -unsaturated ketones with arylzinc species that form in situ from diethylzinc and arylboronic acids *Synthesis* **2004**, 1057.
39. Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. The application of chiral, non-racemic *N*-alkylephedrine and *N,N*-dialkylnorephedrine as ligands for the enantioselective aryl transfer reaction to aldehydes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.
40. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. Practical implications of boron-to-zinc transmetalation for the catalytic asymmetric arylation of aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
41. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.O. Phenyl versus Ethyl Transfer in the Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes: A Theoretical Study. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.
42. Lin, G.; Chan, S. S. K.; Chung, H. S.; Li, S. L. Chemistry and Biological Action of Natura Occurring Phthalides. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, (Edt); Elsevier: Amsterdam, 2005, p 611.
43. a) Xioang, M. J.; Li, Z. H. Progress in syntheses of 3-*n*-butylphthalide and its analogues. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 833. b) Beck, J. J.; Chou, S.C. The Structural Diversity of Phthalides from the Apiaceae. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891. c) Mola, A. D.; Palombi, L.; Massa, A. Active Methylene Compounds in the Synthesis of 3-substituted Isobenzofuranones, Isoindolinones and Related Compounds. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2302.

44. Mitsuhashi, H.; Muramatsu, T.; Nagai, U.; Nakano, T.; Ueno, K. Studies on the Constituents of Umbelliferae Plants. VIII. Distribution of Alkylphthalides in Umbelliferae Plants. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1317.
45. Diao, X.; Deng, P.; Xie, C.; Li, X.; Zhong, D.; Zhang, Y.; Chen, X. Metabolism and pharmacokinetics of 3-*n*-butylphthalide (NBP) in humans: the role of cytochrome P450s and alcohol dehydrogenase in biotransformation. *Drug Metab. Dispos.* **2013**, *41*, 430.
46. Wang, W.; Cha, X. X.; Reiner, J.; Gao, Y.; Qiao, H. L.; Shen, J. X.; Chang, J. B. Synthesis and biological activity of *n*-butylphthalide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1941.
47. Touchet, S.; Shradha, S.; Kommidi, R.; Gros, P. C. Organomagnesiato-Promoted Enantioselective Cascade Process: Straightforward Access to Chiral 3-Substituted Isobenzofuranones. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3939.
48. Phan, D. H. T.; Kim, B.; Dong, V. M. Phthalides by Rhodium-Catalyzed Ketone Hydroacylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15608.
49. Yoshikai, N.; Yang, J. Cobalt-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydroacylation of Ketones and Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16748.
50. Lu, B.; Zhao, M.; Ding, G.; Xie, X.; Jiang, L.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Zhang, Z. Ruthenium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation/Lactonization of 2-Acylaryl-carboxylates: Direct Access to Chiral 3-Substituted Phthalides. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 3989.
51. Xing, C. H.; Liao, Y. X.; He, P.; Hu, Q. S. Transition metal-catalyzed addition reactions of arylboronic acids with alkyl 2-formylbenzoates: efficient access to chiral 3-substituted phthalides *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3010.

52. a) He, P.; Lu, Y.; Dong, C. G.; Hu, Q. S. Anionic Four-Electron Donor-Based Palladacycles as Catalysts for Addition Reactions of Arylboronic Acids with α,β -Unsaturated Ketones, Aldehydes, and α -Ketoesters. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 343. b) He, P.; Lu, Y.; Hu, Q. S. Phosphinite- and phosphite-based type I palladacycles as highly active catalysts for addition reactions of arylboronic acids with aldehydes, α,β -unsaturated ketones, α -ketoesters, and aldimines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5283. c) Liao, Y. X.; Xing, C. H.; He, P.; Hu, Q. S. Orthoplatinated Triarylphosphite as a Highly Efficient Catalyst for Addition Reactions of Arylboronic Acids with Aldehydes: Low Catalyst Loading Catalysis and a New Tandem Reaction Sequence. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2509. d) Xing, C. H.; Liu, T. P.; Zheng, J. R.; Ng, J.; Esposito, M.; Hu, Q. S. Rh(I)/diene-catalyzed addition reactions of aryl/alkenylboronic acids with aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4953.
53. Fujioka, M.; Morimoto, T.; Tsumagari, T.; Tanimoto, H.; Yasuhiro Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. Rh(i)-catalyzed asymmetric synthesis of 3-substituted isoindolinones through CO gas-free aminocarbonylation. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2911.
54. Yohda, M.; Yamamoto, Y. Enantioselective addition of arylboronic acids to methyl 2-formylbenzoates by using a ruthenium/Me-BIPAM catalyst for synthesis of chiral 3-aryl-isobenzofuranones. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10874.
55. Huang, H.; Wang, Y.; Zong, H.; Ling Song, L. Catalytic asymmetric 1,2-Addition/Lactonization tandem reactions for the syntheses of chiral 3-Substituted phthalides using organozinc reagents. *Appl Organometal Chem.* **2018**, *1*.
56. Chang, H. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C. H. Highly Efficient Cyclization of *o*-Iodobenzoates with Aldehydes Catalyzed by Cobalt Bidentate Phosphine Complexes: A Novel Entry to Chiral Phthalides. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4356.
57. a) Palmieri, G. A practical *o*-hydroxybenzylamines promoted enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes with asymmetric amplification. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. Sol-

vent-free asymmetric aminoalkylation of electron-rich aromatic compounds: stereoselective synthesis of aminoalkyl naphthols by crystallization-induced asymmetric transformation. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.

58. Liu, D.X.; Zhang, L.C.; Wang, Q.; Da, C.S.; Xin, Z.Q.; Wang, R.; Choi, M. C.K.; Chan, A. S. C. The application of chiral aminonaphthols in the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes. *Org. Lett.* **2001**, *17*, 2733.

59. Wei, H.; Yin, L.; Haibin, L.; Xingshu, L.; Chan, A. S. Structural influence of chiral tertiary aminonaphthol ligands on the asymmetric phenyl transfer to aromatic aldehydes. *Chirality* **2011**, *23*, 222.

60. Bisai, V.; Suneja, A.; Singh, V. K. Asymmetric Alkynylation/Lactamization Cascade: An Expedient Entry to Enantiomerically Enriched Isoindolinones *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10737.

61. McQueney, M. S.; Lee, S. L.; Swartz, W. H.; Ammon, H. L.; Mariano, P. S.; Dunaway-Mariano, D. Evidence for an Intramolecular, Stepwise Reaction Pathway for PEP Phosphomutase Catalyzed P-C Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7121.

62. Drinkel, E. E.; Campedelli, R. R.; Manfredi, A. M.; Fiedler, H. D.; Nome, F. Zwitterionic-Surfactant-Stabilized Palladium Nanoparticles as Catalysts in the Hydrogen Transfer Reductive Amination of Benzaldehydes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2574.

63. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. Aziridine-modified amino alcohols as efficient modular catalysts for highly enantioselective alkenylzinc additions to aldehydes. *Synlett* **2007**, 917.

64. a) Trost, B. M.; Ito, H. A direct catalytic enantioselective aldol reaction via a novel catalyst design. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. b) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. ProPhenol-Catalyzed Asymmetric Additions by Spontaneously Assembled Dinuclear Main Group Metal Complexes. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 688.

65. Lappert, M. F. Organic Compounds of Boron. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 959.

66. a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. The Use of X-ray Crystallography to Determine Absolute Configuration. *Chirality*, **2008**, *20*, 681. b) Parsons, S.; Flack, H. D.; Wagner, T. Use of intensity quotients and differences in absolute structure refinement *Acta Cryst.* **2013**, *69*, 249.
67. Cunha, S. Métodos Simples de Formação De Monocristal De Substância Orgânica Para Estudo Estrutural Por Difração De Raios X. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 906.
68. Siegel, J. S. *Supramolecular Stereochemistry*. Holanda: Springer, 1995, p 263.
69. Tamura, R.; Fujimoto, D.; Lepp, Z.; Misaki, K.; Miura, H.; Takahashi, H.; Ushio, T.; Nakai, T.; Hirotsu, K. Mechanism of Preferential Enrichment, an Unusual Enantiomeric Resolution Phenomenon Caused by Polymorphic Transition during Crystallization of Mixed Crystals Composed of Two Enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13139.
70. Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.
71. Consulta do valor do ácido 5-cloro-2-formilbenzoico. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/cds009784?lang=pt®ion=BR>. Acessado em 21 de dezembro de 2018.
72. Zhang, Y. H.; Shi, B. F.; Yu, J. Q. Palladium (II)-Catalyzed *ortho* Alkylation of Benzoic Acids with Alkyl Halides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097.
73. Bruckner, R. *Organic Mechanisms - Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Springer: Berlin, 2010.
74. Dwight, S. J.; Levin, S. Scalable Regioselective Synthesis of Rhodamine Dyes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5316.

75. He, Y.; Cheng, C.; Chen, B.; Duan, K.; Zhuang, Y.; Yuan, B.; Zhang, M.; Zhou, Y.; Zhou, Z.; Su, Y. J.; Cao, R.; Qiu, L. Highly Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5(9*bH*)-ones via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cascade Imidization–Nucleophilic Addition–Lactamization. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6366.
76. Carlos, A. M. M.; Stieler, R.; Lüdtkke, D. S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-aryl phthalides enabled by arylation–lactonization of 2-formylbenzoates. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 283.

Anexo
Espectros Seleccionados

