

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**ARILAÇÃO CATALÍTICA ENANTIOSSELETIVA
DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS**

Andressa Medianeira Model Carlos

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 20 de fevereiro de 2014.

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

Andressa Medianeira Model Carlos

**ARILAÇÃO CATALÍTICA ENANTIOSSELETIVA
DE ALDEÍDOS ALIFÁTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Orientador

Porto Alegre, Fevereiro de 2014

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

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Sidinei Moura da Silva

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Andressa Medianeira Model Carlos

*Dedico aos meus amados pais, Maristela e Antoci,
e ao meu grande companheiro Rafael Barbosa.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Diogo pela orientação e acolhimento no início da minha vida profissional. Muito obrigada pela atenção, carinho e paciência durante estes dois anos de convívio.

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

A todos os colegas do laboratório K-204. Maraísa, Jaqueline e Ricardo pelas análises de RMN. Ao Lucas Loss pela amizade e troca de conhecimentos!

A querida Angélica por toda a disposição em ajudar, pelos conhecimentos químicos trocados e pelas conversas sobre a vida em geral!!

As minhas colegas de trabalho Bruna Martins (Brunete), Maira Immich (Mairinha) e Maria Eduarda Contreira (Duda). Sem elas meus dias de trabalho no laboratório não seriam tão produtivos e animados. Obrigada por toda a ajuda que vocês me deram durante esse tempo, sem dúvida esse trabalho não teria sido realizado sem a presença ativa de vocês!! Sou eternamente grata.

Aos meus pais amados, Maristela e Antoci. Obrigada por sempre acreditarem em mim e não medir esforços para me ajudar. Amo demais vocês!!

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

As minhas amadas amigas Andréia Weber, Aline Henkes e Priscila Roatt por toda a amizade construída durante todos esses anos. Obrigada por toda a confiança, cumplicidade e carinho. Amo vocês!!

A minha grande companheira Júlia Arruda pelo amor mais singelo que um amizade pode proporcionar. Obrigada por estar sempre ao meu lado e nunca medir esforços para me ajudar. Te amo muito Hermana!!

Ao meu namorado Rafael Barbosa que sem dúvida foi à pessoa que mais me acompanhou nessa etapa. Obrigada por toda a compreensão, paciência, atenção e, principalmente por dividir comigo todos os sonhos que aos poucos vão sendo realizados. Obrigada por tudo, te amo muito!

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

“A felicidade só é verdadeira se for compartilhada.”

Christopher McCandless

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE TABELAS.....	IXI
LISTA DE ESQUEMAS	XI
RESUMO	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 A IMPORTÂNCIA DA QUIRALIDADE	18
2.2 REAGENTES ORGANOZINCO.....	22
2.3 ARILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS	29
2.3.1 Difenilzinco como fonte de grupamento arila	29
2.3.2 Fenil-zinco-etil como fonte de grupamento arila.....	32
2.3.3 Ácidos borônicos como fonte de grupamento arila.....	33
2.4 LIGANTE QUIRAL DERIVADO DO CARBOIDRATO <i>D</i> -XULOSE	38
2.5 LIGANTES QUIRAIS DERIVADOS DE AMINONAFTEÓIS	40
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	44
3.1 Preparação do ligante derivado da <i>D</i> -Xilose	44
3.2 Arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos.....	45
3.3 Preparação dos ligantes aminonafteóis quirais	47
3.4 Aplicação dos aminonafteóis quirais na arilação de aldeídos alifáticos	50
4. CONCLUSÕES.....	59
5. PARTE EXPERIMENTAL	60
4.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	60
4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	60
4.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	60
4.1.3 Polarímetro	60
4.2 Solventes e Reagentes	60
4.3 Procedimentos experimentais	61
4.3.1 Síntese dos ligantes 11, 19 e 20	61
4.4 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos	63

4.5 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários enantiomericamente enriquecidos.....	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
7. ESPECTROS SELECCIONADOS	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Derivados de diarilmetanóis com atividade biológica.	16
Figura 2. Arranjos espaciais possíveis para o par de enantiômeros A e B.	18
Figura 3. A importância da quiralidade na distinção dos aromas.	19
Figura 4. A importância da quiralidade na percepção dos sabores.	20
Figura 5. Efeito dos enantiômeros do fármaco talidomida.	20
Figura 6. Fármacos quirais e suas respectivas atividades biológicas.	21
Figura 7. Diferença de eletronegatividade entre o átomo de carbono e o respectivo metal.	23
Figura 8. Estruturas possíveis do estado de transição.	28
Figura 9. Estados de transição <i>sin</i> e <i>anti</i>	28
Figura 10. Ligantes quirais utilizados na arilação de aldeídos aromáticos.	35
Figura 11. Comparação do estado de transição para a transferência da etila e da fenila.	37
Figura 13. Estado de transição proposto para a arilação de aldeídos.	43
Figura 14. Espectro de RMN ^1H do ligante quiral 19	48
Figura 15. Ataque do nucleófilo no estado de transição para formação do ligante 19	49
Figura 16. Espectro de RMN ^1H do composto 18	54
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 31	58
Figura 18. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 11	75
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 11	75
Figura 20. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 19	76
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 19	76
Figura 22. Espectro de Infravermelho do ligante 19	77
Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 20	77
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 20	78
Figura 25. Espectro do Infravermelho do ligante 20	78
Figura 26. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 18	79
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 18	79
Figura 28. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 21	80
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 21	80
Figura 30. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 22	81
Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 22	81
Figura 32. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 24	82
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 24	82
Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 25	83
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 25	83
Figura 36. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 26	84
Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 26	84
Figura 38. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 27	85
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 27	85
Figura 40. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 28	86
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 28	86
Figura 42. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 31	87
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 31	87

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Estudo das condições reacionais na arilação do hexanal.	46
Tabela II. Estudo das condições reacionais na arilação do hexanal.	51
Tabela III. Arilação assimétrica para diferentes aldeídos na presença do ligante 19.....	52
Tabela IV. Adição de reagentes arilzinco ao hexanal.	55
Tabela V. Adição de reagentes arilzinco ao cinamaldeído.	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ligantes quirais derivados de carboidratos e de aminonaftóis na arilação assimétrica de aldeídos alifáticos.....	XIII
Esquema 2. Chiral ligands derived from carbohydrates and aminonaphthols in asymmetric arylation of aliphatic aldehydes	XIV
Esquema 3. Utilização de ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos..	17
Esquema 4. Rota sintética patenteada da Monsanto para a síntese da (S)-DOPA.....	22
Esquema 5. Formação de álcoois quirais opticamente ativos.....	23
Esquema 6. Mudança estrutural de um composto R_2Zn pela complexação de um ligante quiral.	24
Esquema 7. Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco.....	25
Esquema 8. Reação de adição enantiosseletiva do dimetilzinco ao benzaldeído promovida por DAIB	25
Esquema 9. Reação modelo estudada por Noyori para a demonstração do mecanismo reacional.....	26
Esquema 10. Mecanismo de adição de compostos organozinco a aldeídos proposto por Noyori.	27
Esquema 11. Dupla ativação promovida pelo composto organozinco.....	28
Esquema 12. Arilação enantiosseletiva a partir do difenilzinco.....	30
Esquema 13. Adição enantiosseletiva de Ph_2Zn proposta por Fu.....	30
Esquema 14. Arilação com alta enantiosseletividade proposta por Pu.....	31
Esquema 15. Ligante 7 utilizado por Bolm e Muñiz na arilação com Ph_2Zn	31
Esquema 16. Ligante 8 derivado do binaftol descrito por Há.....	32
Esquema 17. Arilação enantiosseletiva a partir de fenil-zinco-etil.....	32
Esquema 18. Utilização do ligante 9 , proposto por Pericàs, na reação de arilação.....	33
Esquema 19. Metodologia proposta por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos. ...	34
Esquema 20. Ligante 10 proposto por Braga e colaboradores na arilação assimétrica.....	34
Esquema 21. Possibilidade de preparação de ambos enantiômeros a partir do mesmo ligante quiral.....	36
Esquema 22. Mecanismo proposto para a troca B-Zn.....	36
Esquema 23. Síntese dos ligantes derivados da <i>D</i> -xilose.....	38
Esquema 24. Arilação assimétrica de aldeídos aromáticos na presença do ligante 11	39
Esquema 25. Adição de Et_2Zn a aldeídos na presença do aminonaftol quiral 12	40
Esquema 26. Aminonaftol 13 utilizado nas reações de arilação de aldeídos realizada por Chan.	41
Esquema 27. Síntese do ligante aminonaftol 13	41
Esquema 28. Preparação dos ligantes aminonaftóis quirais L_A^*	42
Esquema 29. Aminonaftol quiral com melhor desempenho	42
Esquema 30. Preparação do <i>bis</i> -acetonídeo.....	44
Esquema 31. Proposta mecanística para a formação do <i>bis</i> -acetonídeo.....	44
Esquema 32. Etapas reacionais para a síntese do ligante derivado da <i>D</i> -xilose.....	45
Esquema 33. Síntese do ligante 19	48
Esquema 34. Proposta mecanística para a formação do ligante 19	49
Esquema 35. Síntese do ligante 20	50
Esquema 36. Estado de transição da transferência da arila proposto por Noyori.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubletos
DiMPEG	dimetoxipolietilenoglicol
DMF	Dimetilformamida
ee	Excesso enantiomérico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
L*	Ligante quiral
Py	Piridina
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
sl	Singleto largo
TMS	Tetrametilsilano
t	Tripleto
δ	Deslocamento químico
$[\alpha]_D$	Rotação óptica

RESUMO

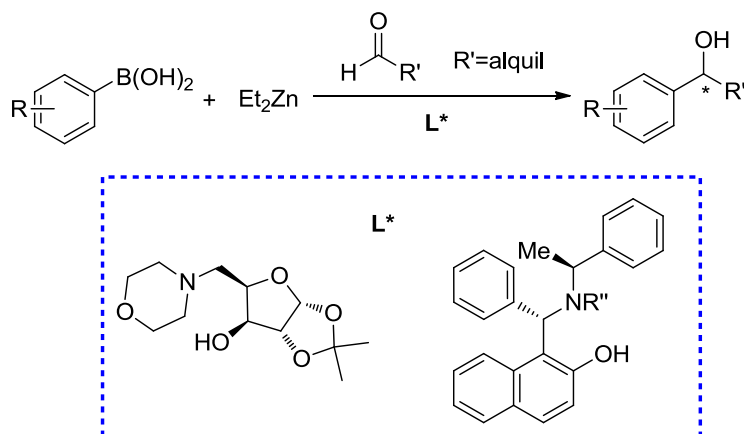
Título: Arilação Catalítica Enantiosseletiva de Aldeídos Alifáticos

Autor: Andressa Medianeira Model Carlos

Orientador: Diogo Seibert Lüdtke

As reações de arilação assimétrica de aldeídos aromáticos na presença de ligantes quirais permitem a formação dos diarilmetanóis com altos rendimentos. Além disso, excelentes excessos enantioméricos já foram alcançados com diversos substratos. Entretanto, com relação a aldeídos alifáticos ainda há uma lacuna, principalmente em termos de seletividade, nas metodologias existentes na literatura que fornecem produtos com bons rendimentos com altos níveis de enantiosseletividade.

O presente trabalho descreve o uso de ligantes quirais derivados de carboidratos e de aminonaftóis na arilação enantiosseletiva catalítica de aldeídos alifáticos como materiais de partida pró-quirais empregando-se ácidos arilborônicos como fonte de grupamento arila transferível. As espécies aromáticas nucleofílicas são preparadas através da reação de troca boro-zinco entre os ácidos borônicos e dietilzinco.



Esquema 1. Ligantes quirais derivados de carboidratos e de aminonaftóis na arilação assimétrica de aldeídos alifáticos.

ABSTRACT

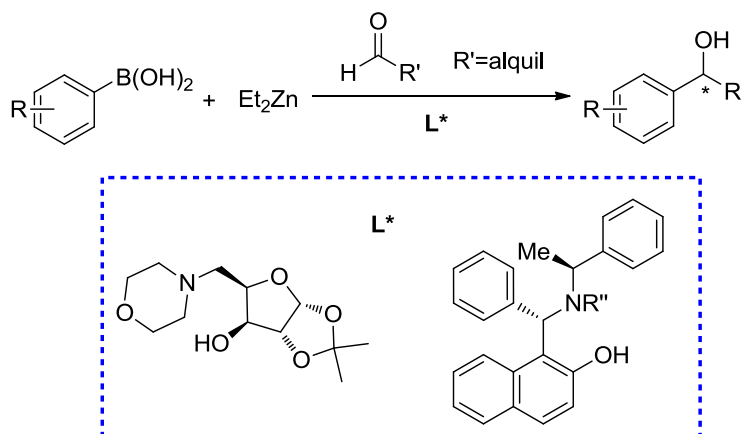
Title: Enantioselective Catalytic Arylations of Aliphatic Aldehydes

Author: Andressa Medianeira Model Carlos

Academic Advisor: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

The asymmetric arylation reactions of aromatic aldehydes in the presence of chiral ligands allows the formation of diarylmethanols with high yields. Moreover, excellent enantiomeric excesses have been obtained with various substrates. However, with respect to aliphatic aldehydes there is still a gap, especially in terms of selectivity, the existing in the literature methods that provide products in good yields and high levels of enantioselectivity.

The present work describes the use of chiral ligands derived from carbohydrates and aminonaphthols in catalytic enantioselective arylation of aliphatic aldehydes as prochiral starting materials employing arylboronic acids as aryl source. The nucleophilic aromatic species are prepared by the reaction of boron-zinc exchange between boronic acids and diethylzinc.



Esquema 2. Chiral ligands derived from carbohydrates and aminonaphthols in asymmetric arylation of aliphatic aldehydes

1. INTRODUÇÃO

Uma das maneiras mais perfeitas e intrigantes através das quais a natureza se manifesta é a partir do fenômeno da quiralidade. Esse fato está ligado à forma com a qual os átomos estão dispostos no espaço em uma molécula e também a relação das suas imagens especulares não sobreponíveis. Esta pequena diferenciação dos átomos no espaço, conhecido como enantiomerismo, pode acarretar grandes efeitos sobre os organismos vivos, desde a percepção de diferentes odores e sabores até mesmo a geração de diferentes ações biológicas e toxicológicas.¹

O mecanismo de reconhecimento que os organismos vivos podem apresentar frente aos enantiômeros tem como base as diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais.² Esta ação diferenciada dos enantiômeros de uma substância nos organismos vivos levou ao surgimento de processos industriais em que a pureza óptica é fundamental para a qualidade do produto, tais como: farmacêuticos, alimentícios, de produtos agrícolas e de perfumaria.³

Em muitos casos, a natureza não oferece substâncias enantiomericamente puras (SEP) em quantidades suficientes para atender à demanda industrial. Em outros casos, muitas SEP de interesse econômico não são naturais.⁴ Com isso, no início da década de 70 a síntese assimétrica, que visa à preparação de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas, em substituição à resolução de racematos, ganhou destaque como método para o acesso a essas substâncias.

Entre as reações que apresentam grande relevância na área de síntese assimétrica, destaca-se a obtenção de álcoois quirais enantiomericamente puros. Esses compostos exibem grande aplicabilidade, entre elas é possível destacar a versatilidade como intermediários sintéticos, além de serem blocos

¹ a) Thall, E. J. *J. Chem. Ed.* **1996**, 481; b) Stinson, S. C. *Chem. & Eng. News* **1994**, 19, 38.

² Pinheiro, S.; Ferreira, V. *Química Nova* **1998**, 21, 312.

³ a) Aitken, R. A.; Gopal, J. *Asymmetric Synthesis*; Aitken, R. A.; Kilényi, S. N.; Editors, Blackie Academic & Professional, London **1994**, cap.4; b) Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1966**, 7, 353.

⁴ a) Wainer, I. W.; *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*; Marcel Dekker Inc. NY, **1993**.

de construção quirais para a síntese de produtos naturais e farmacêuticos e, também, por possuírem algumas aplicações biológicas,⁵ como, por exemplo, a orfenadrina e a neobenodina, que apresentam atividade anti-colinérgica e anti-histamínica.⁶ Já a carbinoxamina⁷ é usada no tratamento de doenças alérgicas. (**Figura 1**).

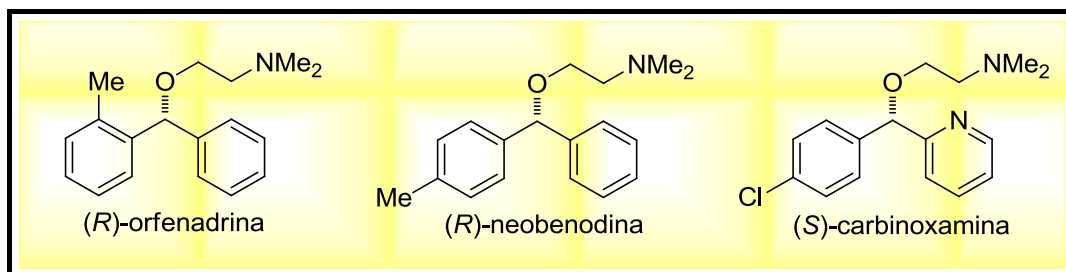


Figura 1. Derivados de diarilmetanóis com atividade biológica.

Uma das metodologias mais empregadas para a síntese desses álcoois é a formação de uma nova ligação carbono-carbono que é estabelecida entre um composto carbonílico e um reagente organometálico.⁸ Entre os compostos organometálicos utilizados para a obtenção estereosseletiva de álcoois quirais, destacam-se os compostos organozinco.

Nesse contexto, a utilização de ácidos borônicos como fonte de espécies aromáticas nucleofílicas, formadas através da reação de troca boro-zinco, surge como uma importante metodologia.⁹ A arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos na presença de ligantes quirais já está bem estabelecida na literatura, porém ainda há uma lacuna quando se trata da arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos. Assim, surge a necessidade de se desenvolver novas metodologias para a preparação de álcoois quirais opticamente enriquecidos, oriundos de aldeídos alifáticos via catálise assimétrica.

⁵ Wu, N.; Bo, R.; Zhang, R.; Jiang, X.; Wan, Y.; Xu, Z.; Wu, H. *Letters in Organic Chemistry* **2012**, *9*, 644.

⁶ Rekker, R. F.; Timmerman, H.; Harms, A. F.; Nauta, W. T. *Arzneim.-Forsch.* **1971**, *21*, 688.

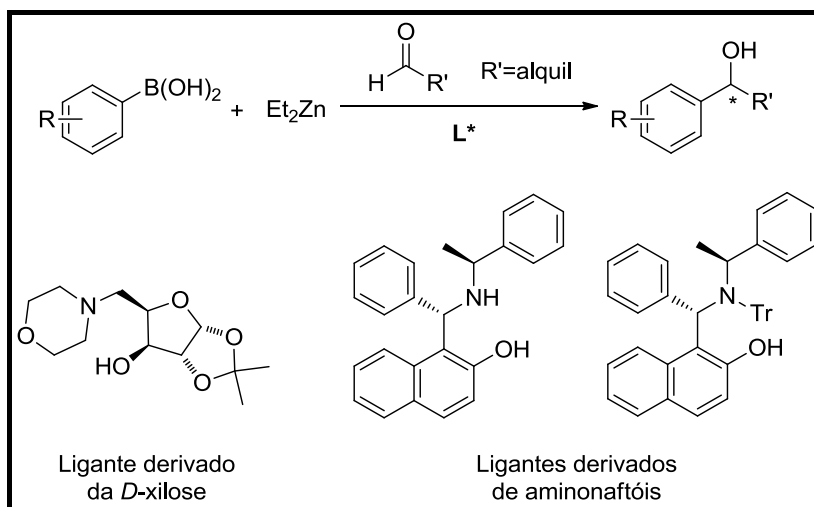
⁷ Barouth, V.; Dall, H.; Hite, G. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 834.

⁸ Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127.

⁹ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

2. OBJETIVOS

Desta forma, o projeto teve como objetivo principal o uso de ligantes quirais derivados de carboidratos e de aminonaftóis na arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos como materiais de partida pró-quirais, empregando-se ácidos arilborônicos como fonte de espécies aromáticas nucleofílicas, como mostrado no **Esquema 3**.



Esquema 3. Utilização de ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos.

Para tanto se faz necessário sintetizar ligantes quirais derivados do carboidrato *D*-xilose e de aminonaftóis, incluindo algumas modificações estruturais, para posterior avaliação da atividade catalítica desses ligantes nas reações de arilação assimétrica de aldeídos alifáticos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A IMPORTÂNCIA DA QUIRALIDADE

O fenômeno da quiralidade tem uma grande importância no nosso cotidiano já que se manifesta em todos os organismos vivos. Muitos dos compostos que compõem esses organismos são quirais, incluindo-se componentes vitais como o DNA, enzimas, proteínas, hormônios e anticorpos.¹⁰

Do ponto de vista químico uma molécula quiral é definida como aquela que não é sobreponível com a sua imagem especular.¹¹ O tipo mais comum de uma molécula quiral é quando contém um carbono tetraédrico, no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos. O átomo de carbono é o centro estereogênico ou assimétrico da molécula. Uma molécula desse tipo pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, que são estereoisômeros um do outro. As duas estruturas, entretanto, não podem ser sobrepostas, já que uma é a imagem especular da outra (**Figura 2**). Esses tipos de estereoisômeros são chamados de enantiômeros (do grego, *enantio* = opostos).

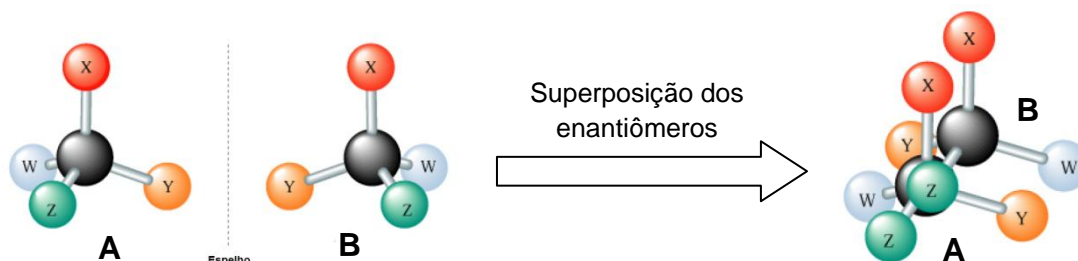


Figura 2. Arranjos espaciais possíveis para o par de enantiômeros A e B.

A única diferença que esses enantiômeros apresentam é a propriedade de desviar o plano da luz polarizada quando uma solução de cada um deles é submetida a um equipamento chamado polarímetro. Todas as demais propriedades físicas são iguais.¹²

Alguns compostos orgânicos são excelentes exemplos de manifestação da quiralidade. Algumas propriedades organolépticas, como o aroma e o sabor, são extremamente dependentes da posição espacial dos grupos ou átomos em

¹⁰ Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, 14, 16.

¹¹ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. (1934). *Química Orgânica*. Trad. Robson Mende Matos. Rio de Janeiro: LTC, 2005. V. 1.

¹² Coelho; F. A. S. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001**, 3, 23.

torno do centro estereogênico, o que torna crucial o estudo detalhado de cada um dos enantiômeros, tanto para a indústria de alimentos, quanto para a de perfumaria. Um dos exemplos é a distinção de aromas entre os dois enantiômeros do terpeno carvona. A (*R*)-carvona é encontrada no óleo de hortelã e a (*S*)-carvona é o principal constituinte do óleo de sementes de cominho.¹³ A distinção de odores também ocorre para os enantiômeros do limoneno, enquanto que (*R*)-limoneno é responsável pelo cheiro da laranja, o (*S*)-limoneno apresenta cheiro do limão¹¹ (**Figura 3**).

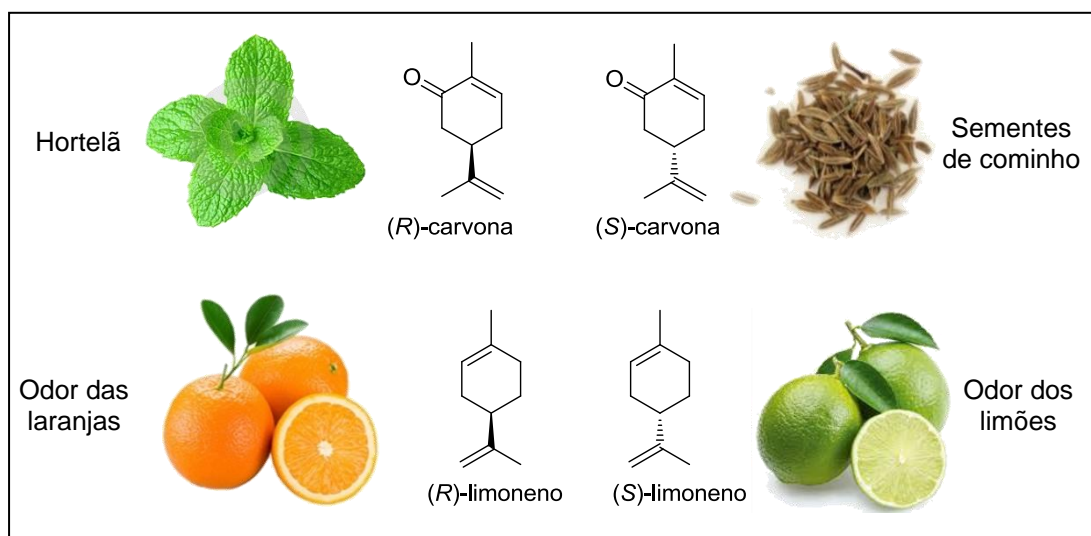


Figura 3. A importância da quiralidade na distinção dos aromas.

A quiralidade também desempenha papel importante na percepção dos sabores. Ainda no final do século XIX, Pasteur percebeu que a (*S*)-asparagina era um composto insípido enquanto a (*R*)-asparagina apresentava sabor doce.¹⁴ O adoçante artificial não-calórico aspartame é outro exemplo muito utilizado pela indústria de alimentos. O diastereoisômero com a configuração absoluta (*S,S*) tem sabor doce, enquanto que seu epímero (*S,R*) tem sabor amargo¹⁴ (**Figura 4**).

¹³ Wouters, A. D.; *Carboidratos como Matéria-Prima para a Preparação de Substratos Quirais: Aplicações em Catálise Enantiosseletiva e Processos Diastereosseletivo*, 2012, 180 f. Tese – (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

¹⁴ Federsel, H. J.; *Chemtech* **1993**, 12, 24.

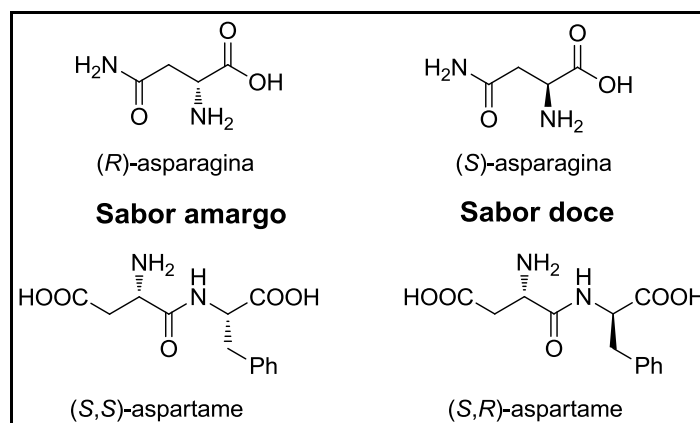


Figura 4. A importância da quiralidade na percepção dos sabores.

Contudo, é na indústria de produtos farmacêuticos que o fenômeno da quiralidade tem maior impacto, já que muitos medicamentos são compostos quirais. Considerou-se durante muito tempo que numa mistura racêmica biologicamente ativa, um dos enantiômeros seria responsável pela ação desejada e o outro inativo.¹⁵ Porém, essa concepção errônea só foi reavaliada após a trágica história da talidomida. Este fármaco foi comercializado na Europa na sua forma racêmica no final dos anos 50 e no início dos 60. O aumento na incidência de má formação de fetos a partir da entrada desse fármaco no mercado foi associado ao uso da talidomida e, posteriormente, verificou-se que apenas o enantiômero *R* tinha as propriedades analgésicas e anti-nauseantes enquanto o enantiômero *S* apresentava efeitos teratogênicos (**Figura 5**).¹¹ Recentemente foi evidenciado que mesmo a administração do fármaco enantiopuro pode apresentar propriedades teratogênicas, em função de epimerização “*in vivo*” do centro quiral.¹⁶

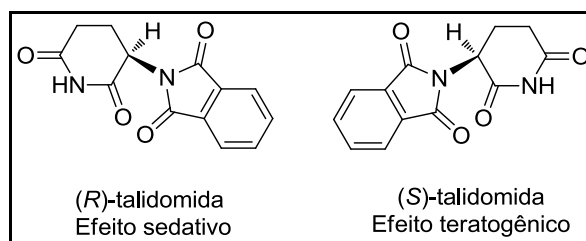


Figura 5. Efeito dos enantiômeros do fármaco talidomida.

De maneira geral, um par de enantiômeros interage de forma distinta com um receptor biológico e, dessa forma é pouco provável que as formas

¹⁵ Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R. *Química Nova* **1997**, *20*, 647.

¹⁶ Stison, S. C.; *Chemical & Eng. News* **1992**, 46.

enantioméricas de uma droga venham a apresentar o mesmo efeito farmacológico. Assim, um par de enantiômeros poderá apresentar as seguintes possibilidades: I- apenas um dos enantiômeros apresentar 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.¹⁷ Na **Figura 6** encontram-se alguns exemplos de fármacos e suas diferentes atividades farmacológicas.

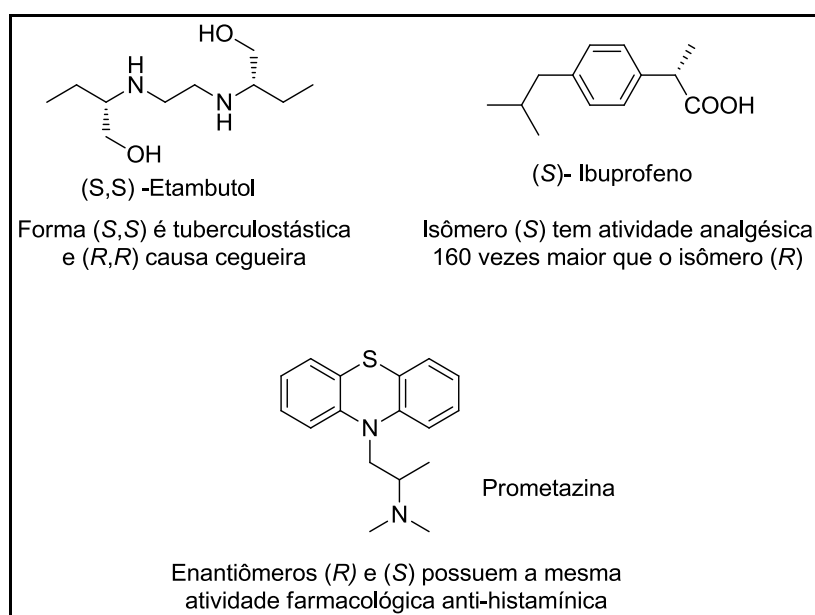


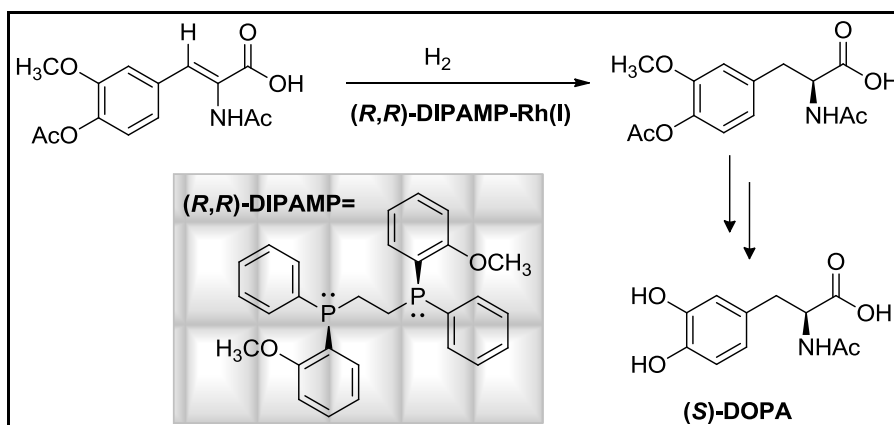
Figura 6. Fármacos quirais e suas respectivas atividades biológicas.

Nesse aspecto, métodos químicos que permitam o controle da orientação tridimensional do centro estereogênico, no momento em que o fármaco esteja sendo produzido, são de extrema importância. Nesse sentido a síntese assimétrica, que é a reunião de estratégias e métodos químicos que permitem efetuar o controle tridimensional de um determinado centro quiral, mostra sua importância.¹³ Neste contexto, a catálise assimétrica surge como um processo fundamental, eficiente e seletivo para a síntese de pequenas moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas a partir de moléculas aquirais utilizando um catalisador quiral.¹⁸

Uma das contribuições mais significativas da catálise assimétrica em escala industrial é a produção do fármaco (S)-DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina)

¹⁷ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Revista Virtual de Química* **2012**, 4, 840.

usado no tratamento da Doença de Parkinson. Essa rota sintética baseia-se na reação catalítica assimétrica de hidrogenação de um alceno utilizando como ligante a fosfina opticamente pura (*R,R*)-DIPAMP levando a obtenção do aminoácido desejado com altos excessos enantioméricos (**Esquema 4**).¹¹ A síntese desta substância foi proposta pelo químico William. S. Knowles e patenteada pela Empresa Monsanto.



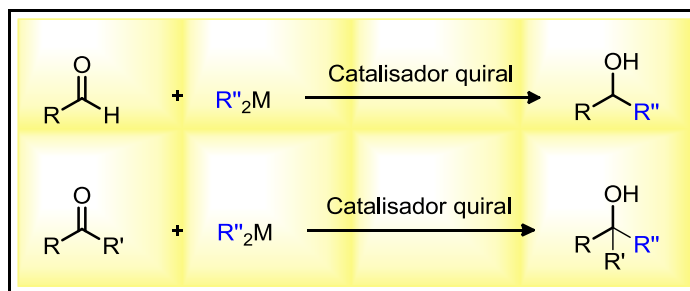
Esquema 4. Rota sintética patenteada da Monsanto para a síntese da (**S**)-DOPA.

A importância dessa crescente área da química foi evidenciada em 2001 quando a Academia Real de Ciências da Suécia laureou os químicos William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori, pelas suas notáveis contribuições no âmbito da síntese de novos catalisadores quirais homogêneos e suas aplicações em catálise assimétrica.¹¹

2.2 REAGENTES ORGANOZINCO

Uma das maneiras mais importantes para a síntese de álcoois quirais é a partir da formação de uma nova ligação carbono-carbono estabelecida entre um composto carbonílico e um reagente organometálico.⁹ Entre as estratégias descritas na literatura, destaca-se a produção de álcoois opticamente ativos através da adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos e cetonas na presença de ligantes quirais gerando, respectivamente, álcoois secundários e terciários (**Esquema 5**).¹⁸

¹⁸a) Soia, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.



Esquema 5. Formação de álcoois quirais opticamente ativos.

A reatividade das espécies organometálicas geralmente é maior com o aumento do caráter iônico da ligação entre o carbono e o metal, ou seja, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre estes dois átomos, mais reativa é a espécie (**Figura 7**).¹⁹

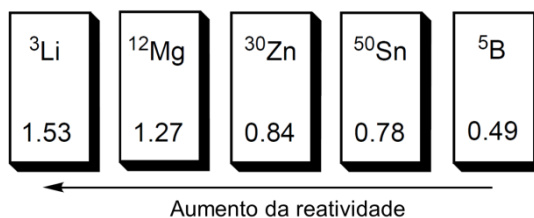


Figura 7. Diferença de eletronegatividade entre o átomo de carbono e o respectivo metal.

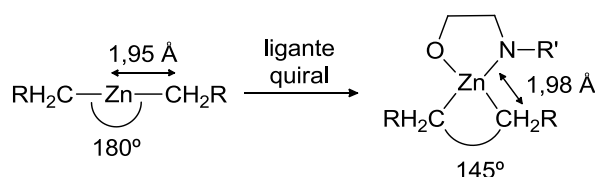
Os compostos orgânicos de lítio e de magnésio são bastante reativos frente a compostos carbonílicos justamente porque apresentam um elevado caráter iônico. Sendo assim, estes reagentes não necessitam da presença de um ligante quiral para se adicionarem a compostos carbonílicos o que leva a formação de produtos racêmicos. A utilização de compostos alquil-lítio e alquil-magnésio para uma alquilação seletiva é limitada, uma vez que requerem quantidades estequiométricas de ligantes quirais para que possam atingir excessos enantioméricos elevados.¹⁹ Por outro lado, os compostos organometálicos formados pelos átomos de zinco, estanho e boro formam ligações covalentes com o átomo de carbono. Consequentemente, essas espécies apresentam uma menor reatividade frente a muitos eletrófilos, tolerando assim a presença de muitos grupos funcionais além de possibilitar o emprego de ligantes quirais.²⁰

¹⁹ Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, New York 1980.

²⁰ Boudier, A.; Bromm, O. L.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

Entre os compostos organometálicos citados, destacam-se os compostos organozinco empregados na obtenção estereosseletiva de álcoois quirais. Como mencionado, essas espécies possuem a vantagem de serem menos reativas frente a compostos carbonílicos, quando comparados aos compostos orgânicos de lítio e magnésio, por exemplo. Assim, a reação direta de reagentes organozinco a compostos carbonílicos é extremamente lenta na ausência de um ligante quiral.

A baixa reatividade desses compostos resulta da baixa nucleofilicidade apresentada pelos grupos alquílicos ligados ao átomo de zinco. Os compostos diorganozinco apresentam uma geometria linear com um ângulo de 180° e, um comprimento de ligação de $1,95 \text{ \AA}$ entre os átomos de carbono e de zinco. Além disso, esses compostos apresentam uma pequena diferença de eletronegatividade, no valor de $0,84$, o que resulta em uma baixa polaridade da ligação estabelecida entre esses átomos. Entretanto, após a complexação de um ligante quiral é observado, através da análise de Raios-X, uma modificação da geometria linear do composto R_2Zn para uma estrutura aproximadamente tetraédrica, com um ângulo de 145° aproximadamente, resultando no aumento do comprimento da ligação C-Zn ($1,98 \text{ \AA}$).²¹ Isto significa que há uma diminuição da energia de ligação e, conseqüentemente, ocorre um aumento da nucleofilicidade dos grupos alquílicos ligados ao átomo de Zn (**Esquema 6**).²²



Esquema 6. Mudança estrutural de um composto R_2Zn pela complexação de um ligante quiral.

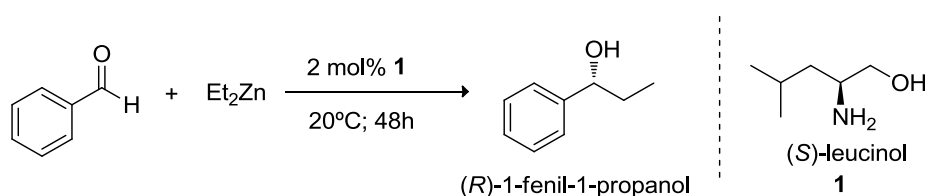
Assim, a baixa reatividade apresentada por esses reagentes, sem a presença de um determinado ligante quiral, faz com que o caminho reacional não-catalisado seja minimizado, favorecendo a adição catalítica estereosseletiva do organozinco a um composto carbonílico, e conseqüentemente, promovendo uma maior seletividade do produto formado.

²¹ Hursthouse, M. B.; Montevaili, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139.

²² Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy* **2009**, *44*, 317.

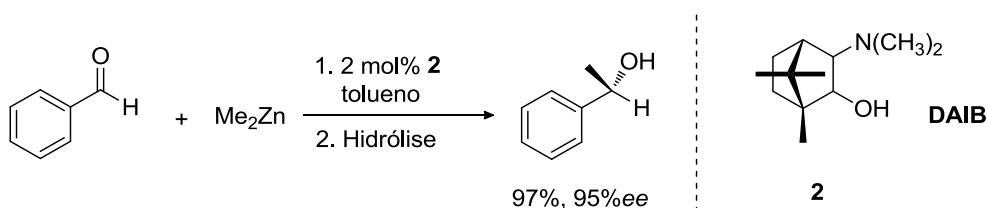
Apesar dos primeiros compostos organozinco, o dimetilzinco e o dietilzinco, terem sido sintetizados em 1849 por Frankland,²³ a aplicação destes compostos para a formação seletiva de ligações carbono-carbono em síntese orgânica é recente e, cada vez mais vem ganhando destaque.

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 **1** levando a formação do (*R*)-1-fenil-1-propanol com enantiosseletividade moderada de 49% ee (**Esquema 7**).²⁴



Esquema 7. Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco.

Em 1986,²⁵ Noyori e colaboradores apresentaram a primeira reação, com alta enantiosseletividade, de adição catalítica enantiosseletiva de um diorganozinco a um aldeído aromático. A reação ocorreu entre o dimetilzinco e o benzaldeído na presença de somente 2 mol% do ligante quiral **2**, (2*S*)-3-exo-dimetil-amino-isoborneol (**DAIB**), formando o álcool secundário com 97% de rendimento e, 95% ee (**Esquema 8**). Até então, as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos por compostos organometálicos necessitavam de quantidades estequiométricas, ou até mesmo um excesso, do ligante quiral.



Esquema 8. Reação de adição enantiosseletiva do dimetilzinco ao benzaldeído promovida por **DAIB**.

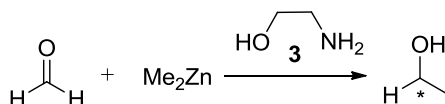
Após alguns anos da descoberta dessa reação, Noyori e colaboradores, em 1995, propuseram e interpretaram a natureza do ciclo catalítico das reações de

²³ Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.

²⁴ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.

²⁵ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

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 **3** (**Esquema 9**).²⁶ Os cálculos detalhados não apenas mostraram as propriedades dos intermediários de curta duração e as estruturas de transição, mas também ditaram algumas modificações para os postulados originais no mecanismo da reação.

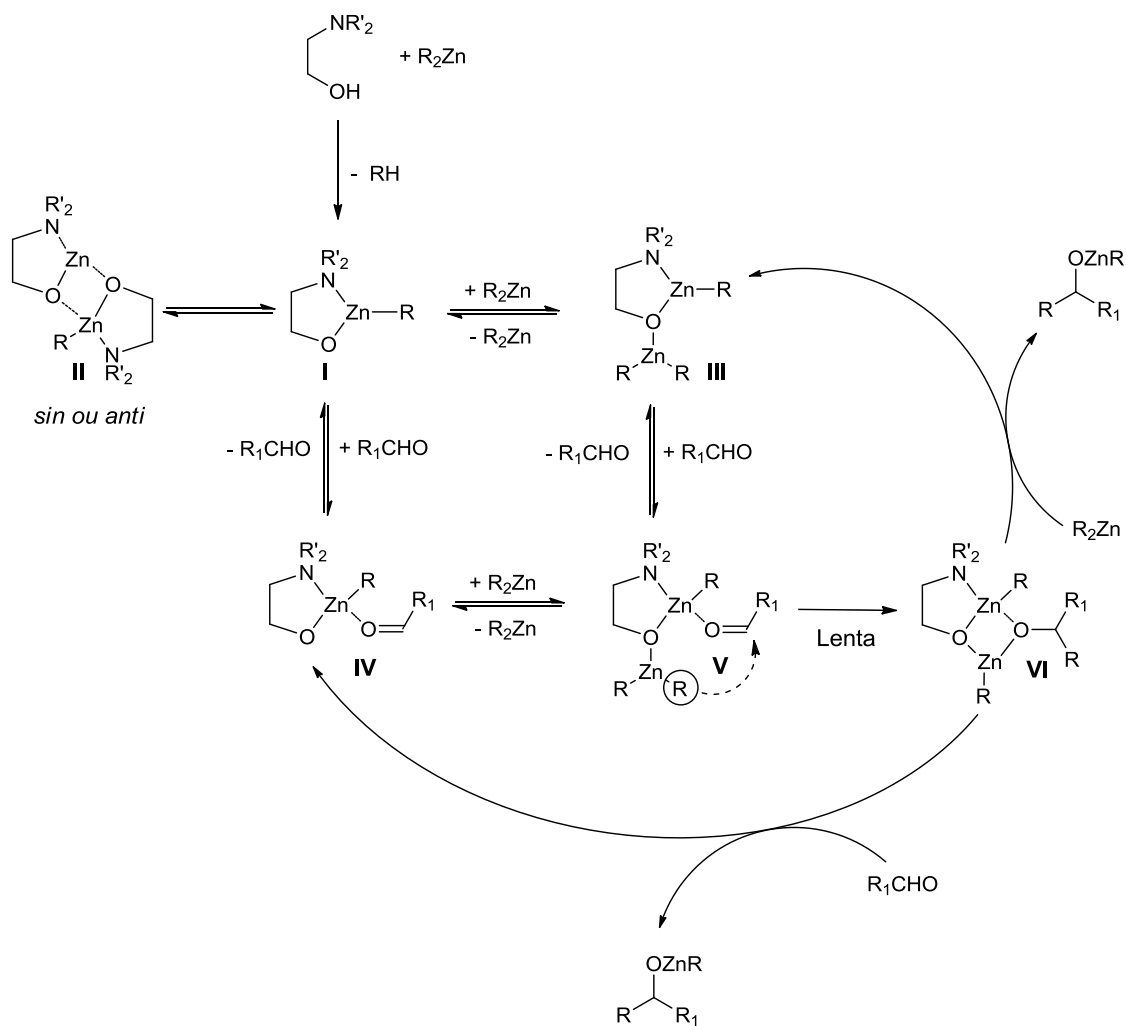


Esquema 9. Reação modelo estudada por Noyori para a demonstração do mecanismo reacional.

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 10** de maneira genérica e, até o presente momento, esse é o mecanismo mais aceito na literatura.

No primeiro momento, a reação entre o aminoálcool e o diorganozinco ocorre para a liberação de um alcano e formação do aminoalcóxido de zinco **I**, que está em equilíbrio com o dímero **II**, ou é estabilizado pela adição de um equivalente do aldeído levando a formação do intermediário **IV**. Ele ainda pode reagir com mais uma segunda molécula de diorganozinco para gerar o composto **III**. Porém, o catalisador propriamente dito da reação é somente o composto **I**. A etapa correspondente à transformação de **V** para **VI** é o passo limitante da reação, além de determinar a estereosseletividade do processo catalítico.

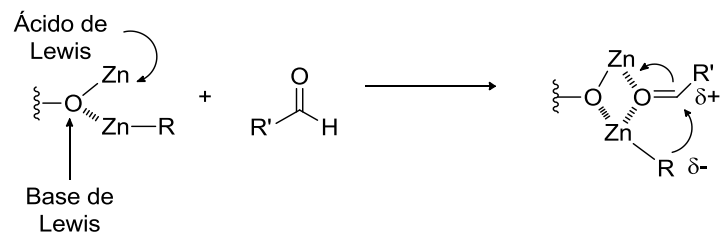
²⁶ Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327.



Esquema 10. Mecanismo de adição de compostos organozinco a aldeídos proposto por Noyori.

A versatilidade desta reação reside nas duas diferentes funções do complexo **I**. O alcóxido de zinco **I** pode atuar como ácido de Lewis, ligando-se ao átomo de oxigênio do grupo carbonílico, aumentando assim a eletrofilicidade do carbono. O dialquilzinco do complexo **V** 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 (**Esquema 10**). Esta dupla ativação promovida pelo organozinco pode ser visualizada a partir do **Esquema 11**.²⁷

²⁷ Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, 43, 139.



Esquema 11. Dupla ativação promovida pelo composto organozinco.

A estereosseletividade do processo catalítico observada na transformação de **V** para **VI** é explicada através de um modelo caracterizado por dois estados de transição tricíclicos 5/4/4, com orientações *sin* e *anti* dos anéis terminais e um estado de transição bicíclico 5/6 (**Figura 8**).²⁷

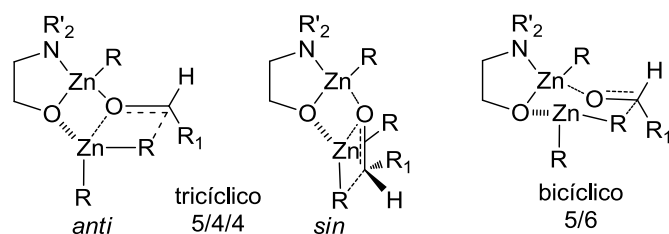


Figura 8. Estruturas possíveis do estado de transição.

Os estados de transição tricíclicos *sin* e *anti* apresentam cada um deles duas formas, *Si* ou *Re*, conforme a face com que o aldeído coordena ao zinco, originando produtos de reação com configuração *S* ou *R* (**Figura 9**). Vários estudos teóricos, 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.

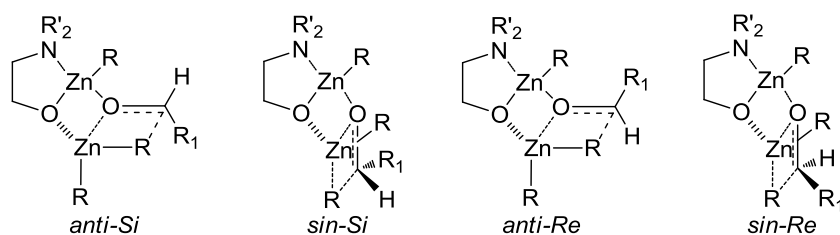


Figura 9. Estados de transição *sin* e *anti*.

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

dependem das energias relativas dos quatro estados de transição, que por sua vez dependem das propriedades eletrônicas e do impedimento do ligante.²⁸

Após uma análise detalhada dos estados de transição, é possível perceber que, em qualquer caso, a estrutura do ligante quirais utilizado é responsável pelas pequenas alterações estéricas e, conseqüentemente, pela estabilidade do estado de transição que leva a formação dos produtos com determinada configuração. Deve-se salientar que os dados disponíveis até o presente momento não permitem fazer previsões sobre a estrutura de um determinado ligante de sucesso. Assim, a síntese de novos ligantes quirais mais eficientes continua sendo uma oportunidade desafiadora para a comunidade sintética.²³

2.3 ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

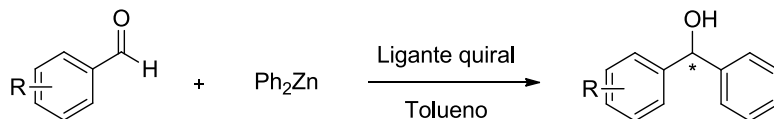
Ao longo das últimas décadas, um grande progresso foi feito na adição assimétrica catalítica de reagentes organozinco a aldeídos, utilizando uma gama de ligantes quirais, obtendo-se produtos com excelentes excessos enantioméricos para diversos tipos de substratos.²⁹ Mais recentemente, a arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos na presença de um ligante quirais tem recebido uma 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 muitos grupos de pesquisa.

2.3.1 Difenilzinco como fonte de grupamento arila

²⁸ 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.

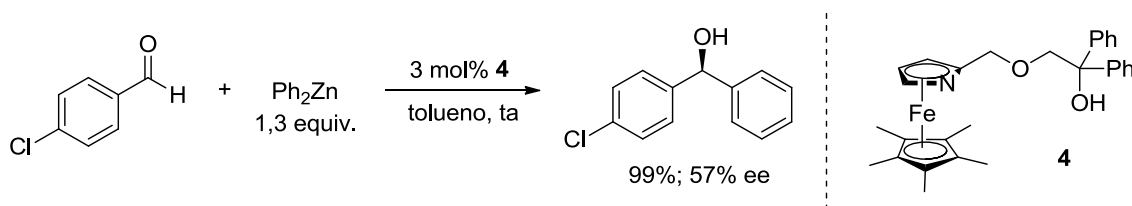
²⁹ Para revisões sobre adições de organozinco a compostos carbonílicos, ver: a) Noyori, R.; M. Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; ch. 5. d) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

As primeiras metodologias utilizadas empregavam difenilzinco como fonte de grupamento arila para a arilação de aldeídos aromáticos (**Esquema 12**).



Esquema 12. Arilação enantiosseletiva a partir do difenilzinco.

Fu e colaboradores divulgaram em 1997³⁰ o primeiro exemplo de uma adição catalítica enantiosseletiva de difenilzinco a aldeídos, em que o Ph_2Zn reage com o 4-clorobenzaldeído na presença de quantidade catalítica do azaferroceno **4**, ligante quiral planar, gerando quantitativamente o diarilmetanol desejado com somente 57% ee (**Esquema 13**).



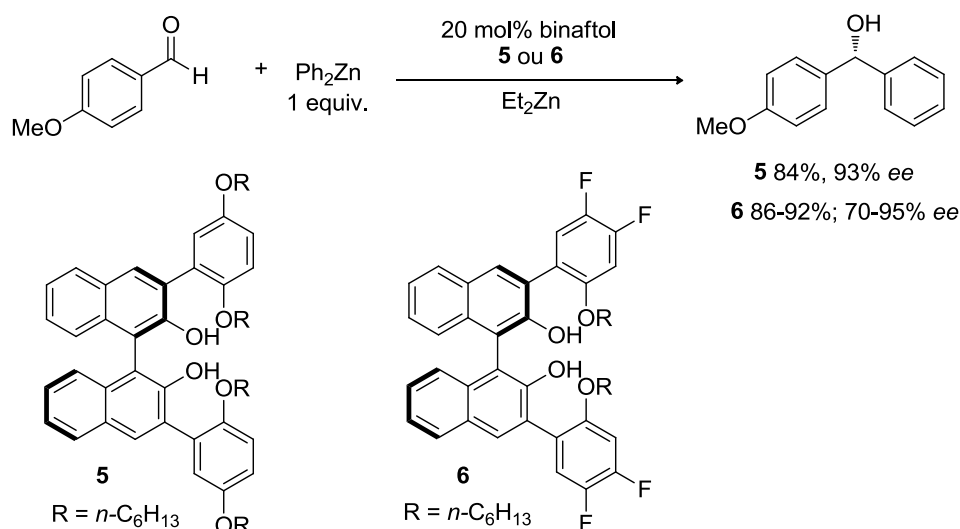
Esquema 13. Adição enantiosseletiva de Ph_2Zn proposta por Fu.

Apesar de o diarilmetanol formado ter atingido uma 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.

A primeira reação de arilação com alta enantiosseletividade foi descrita por Pu em 1999.³¹ Neste trabalho, um equivalente de difenilzinco puro reagiu com o aldeído aromático na presença de 20 mol% do ligante binaftol **5**, resultando no diarilmetanol com 86% de rendimento e 94% ee (**Esquema 12**).

³⁰ Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

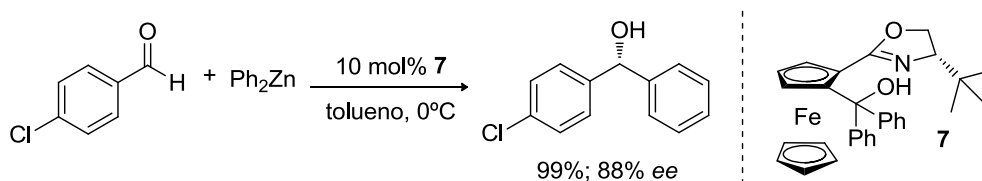
³¹ Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.



Esquema 14. 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 Pu³² utilizou o ligante binaftol **6**, um análogo fluorado do ligante **5**, obtendo vários diarilmetanóis com altos rendimentos (86-92%) e excelentes enantiosseletividades (70-95% ee).

Concomitantemente aos trabalhos de Pu, Bolm e Muñiz em 1999,³³ propuseram o emprego do ligante quiral **7** baseado na estrutura planar do ferroceno. O melhor resultado foi obtido utilizando-se 10 mol% do ligante **7** para a formação do diarilmetanol correspondente com 99% de rendimento e 90% ee (**Esquema 15**).



Esquema 15. Ligante **7** utilizado por Bolm e Muñiz na arilação com Ph_2Zn .

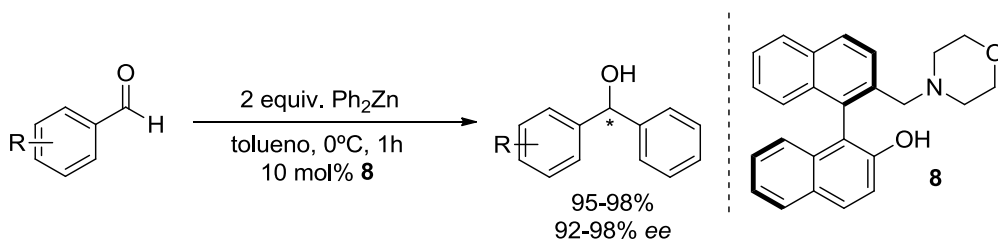
Outro ligante que obteve sucesso em promover excelente enantiosseletividade foi descrito por Ha em 2002.³⁴ Derivado do binaftol contendo um anel morfolínico no átomo de nitrogênio, o aminoálcool **8** foi capaz de catalisar, com 10 mol%, a arilação de vários aldeídos aromáticos

³² Huang, W.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145.

³³ Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.

³⁴ Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

obtendo altos rendimentos (95-98%) e enantiosseletividades (92-98%) (**Esquema 16**).

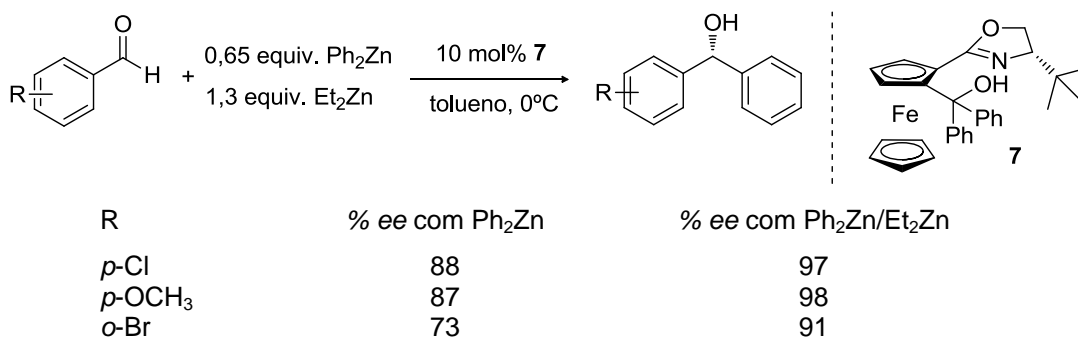


Esquema 16. Ligante **8** derivado do binaftol descrito por Há.

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

2.3.2 Fenil-zinco-etil como fonte de grupamento arila

A fim de contornar o problema da reatividade do difenilzinco, Bolm e colaboradores em 2000,³⁵ propuseram a adição do reagente dietilzinco à reação estudada anteriormente na presença do ligante **7**, induzindo a formação do reagente misto fenil-zinco-etil preparado *in situ* (**Esquema 17**).



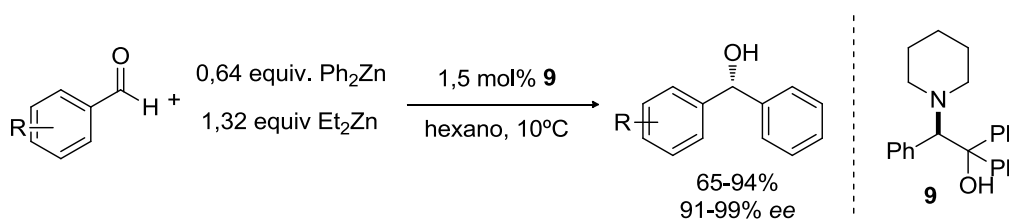
Esquema 17. Arilação enantiosseletiva a partir de fenil-zinco-etil.

Como exemplo do avanço dessa nova proposta, pode-se destacar a formação de diarilmetanóis contendo grupos na posição *para*, como o cloro e a metoxila, que agora podem ser obtidos com 97% e 98% ee comparado com

³⁵ Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.

88% e 87% ee, respectivamente, nas condições originais. Além do mais, grupos na posição orto também melhoraram significativamente, formando o produto com 91% ee.

Outro exemplo que se valeu dessa mesma metodologia, é o uso do ligante **9** proposto por Pericàs em 2004.³⁶ Esse β -aminoálcool **9** provou ter uma alta atividade catalítica já que somente 1,5 mol% foi suficiente para promover a formação de produtos com excelente enantiosseletividade, de até 99% ee (**Esquema 18**).



Esquema 18. Utilização do ligante **9**, 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 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 metodologia tolera o emprego de uma menor quantidade de difenilzinco.

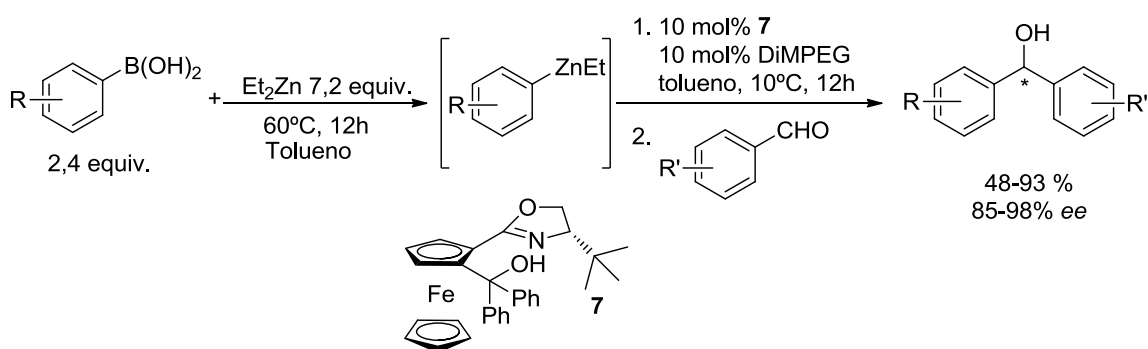
Contudo, a metodologia apresentada ainda possui uma grande desvantagem: a variedade de grupamento arila que é transferida é limitada, já que há somente dois reagentes arilzinco comercialmente disponíveis, além dos outros inconvenientes citados anteriormente para esse reagente. Logo, o desenvolvimento de novos métodos que permitam a transferência seletiva de um número maior de grupamentos arilas substituídas, originados de fontes acessíveis e econômicas, é de extrema importância para o aprimoramento dessa metodologia.

2.3.3 Ácidos borônicos como fonte de grupamento arila

Novamente Bolm e colaboradores, em 2002,¹⁰ sugeriram uma nova metodologia muito interessante, em que se aproveita o uso de ácidos borônicos

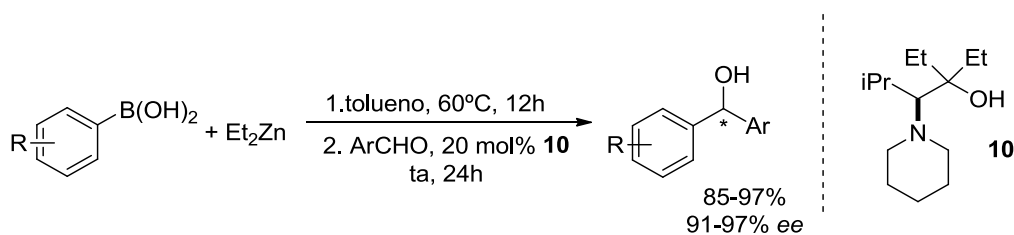
³⁶ Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

como fonte de espécies aromáticas nucleofílicas para realizar a troca boro-zinco,³⁷ formando *in situ* o reagente misto aril-zinco-etil a partir da reação com o dietilzinco. Mais uma vez Bolm utiliza o ligante **7** na presença de 10 mol % de DiMPEG para observar a formação de diarilmetanóis a partir desse novo mecanismo (**Esquema 19**). Os resultados atingidos foram excelentes já que os altos rendimentos e seletividades observadas anteriormente permaneceram praticamente inalterados, comprovando a versatilidade desse novo método.



Esquema 19. Metodologia proposta por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos.

Empregando a mesma metodologia de Bolm, em 2005 Braga e colaboradores,³⁸ relataram o uso do β -aminoálcool **10** 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 20**).



Esquema 20. Ligante **10** proposto por Braga e colaboradores na arilação assimétrica.

³⁷ 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.

³⁸ Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

Muitos grupos de pesquisa desenvolveram ligantes quirais eficientes para a arilação de aldeídos aromáticos³⁹ utilizando a metodologia proposta por Bolm, como demonstrado na **Figura 10**:

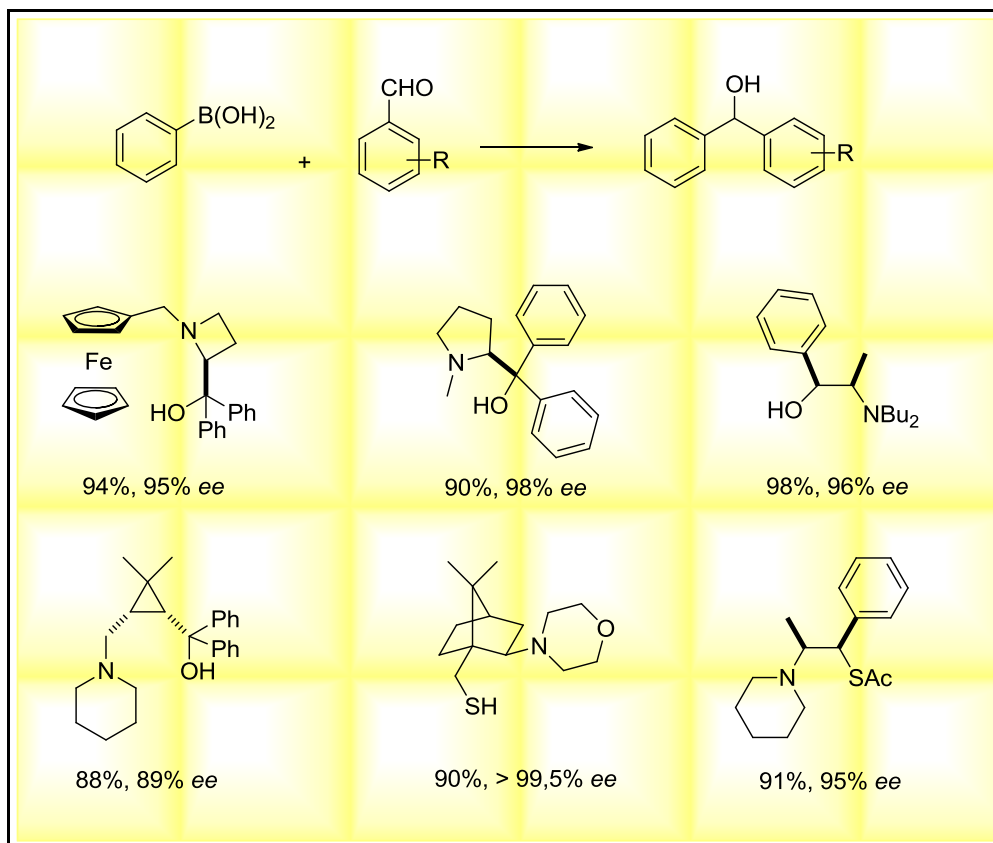
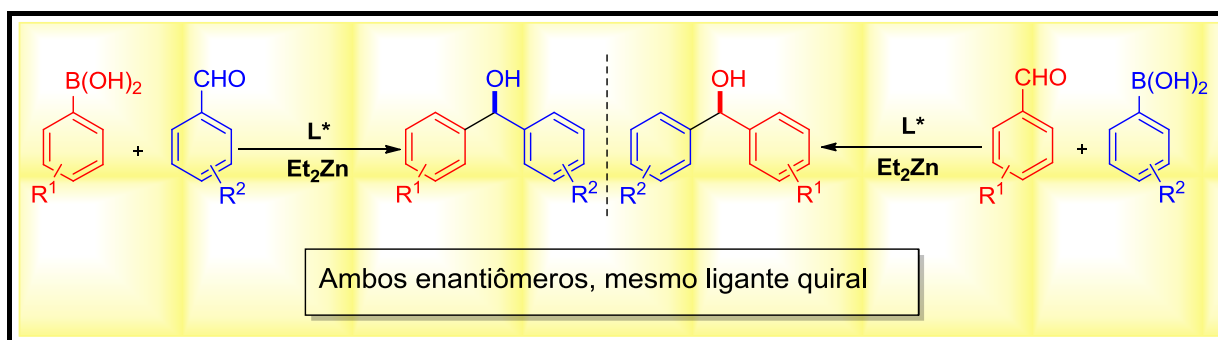


Figura 10. Ligantes quirais utilizados na arilação de aldeídos aromáticos.

Conseqüentemente, 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 21**).⁴⁰

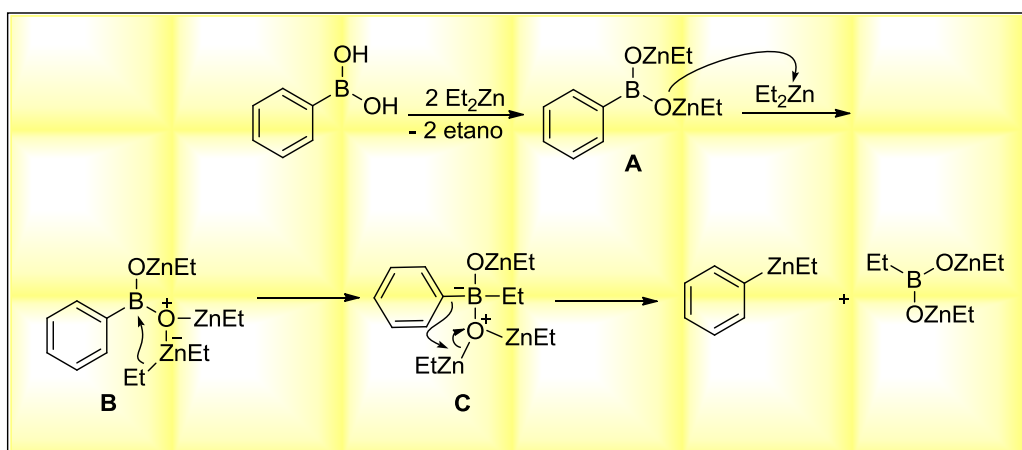
³⁹ Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.

⁴⁰ a) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. c) Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A, Chemical.* **2007**, *261*, 120.



Esquema 21. Possibilidade de preparação de ambos enantiômeros a partir do mesmo ligante quiral.

Baseados em estudos teóricos e experimentais, Maseras e Pericàs,⁴¹ em 2008, propuseram um mecanismo para a formação do intermediário aril-zinco-etil (ArZnEt). Este 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 22**.



Esquema 22. Mecanismo proposto para a troca B-Zn.

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 uma terceira molécula 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

⁴¹ Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

intermediário **C**, desta vez B-Zn, onde o grupo fenil ligado ao boro é transferido para o zinco, levando a formação da espécie ativa PhZnEt.

Em 2003, Norrby e colaboradores,⁴² 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 é necessário 40 KJmol⁻¹ a mais em energia que para a transferência da fenila. Essa diferença pode ser compreendida a partir de uma 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 11**). O estado de transição é o ponto de mínima sobreposição do ânion com o acceptor de elétrons. Todavia, para o grupo fenil o orbital aromático sobrepõe-se tanto o átomo de zinco, deficiente em elétrons, quanto o carbono eletrofílico, contribuindo para a maior estabilização do 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 Et₂Zn, somente a transferência do grupo fenil é esperada.

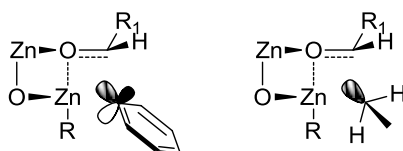


Figura 11. Comparação do estado de transição para a transferência da etila e da fenila.

Mesmo bem estabelecida na literatura para aldeídos aromáticos, essa metodologia ainda não foi extrapolada para as reações de arilação catalítica assimétrica na qual se utiliza aldeídos alifáticos como material de partida. Um dos problemas que surge quando se trabalha com esses tipos de substratos é a baixa seletividade alcançada pela reação. Sugere-se que a elevada

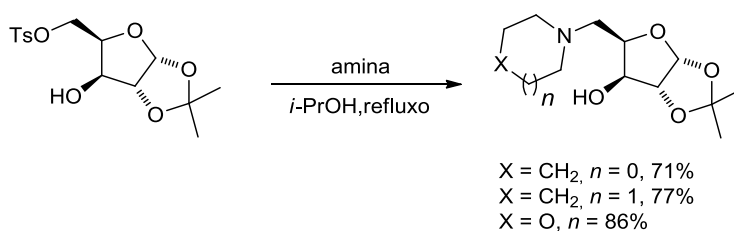
⁴² Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.

mobilidade conformacional apresentada por esses aldeídos acaba influenciando a formação de um estado de transição bem definido.⁴³

2.4 LIGANTE QUIRAL DERIVADO DO CARBOIDRATO *D*-XILOSE

Os carboidratos surgem como uma interessante plataforma quiral para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica. Carboidratos apresentam muitas vantagens: são facilmente disponíveis, são altamente funcionalizados e apresentam vários centros estereogênicos. Essas características permitem que uma série de ligantes sejam sintetizados e tenham seu desempenho avaliado em busca de altas seletividades para um grande número de reações enantiosseletivas.⁴⁴ Aliado a isso, a versatilidade dos carboidratos confere aos ligantes deles derivados, um caráter altamente modular, permitindo o ajuste fino da estrutura do catalisador de modo a se obter informações valiosas sobre a origem da seletividade.

Nesse contexto, Lüdtké e colaboradores em 2010,⁴⁵ sintetizaram uma série de aminoálcoois derivados do açúcar *D*-xilose que posteriormente foram empregados como ligantes quirais na arilação assimétrica de aldeídos aromáticos. (**Esquema 23**).



Esquema 23. Síntese dos ligantes derivados da *D*-xilose.

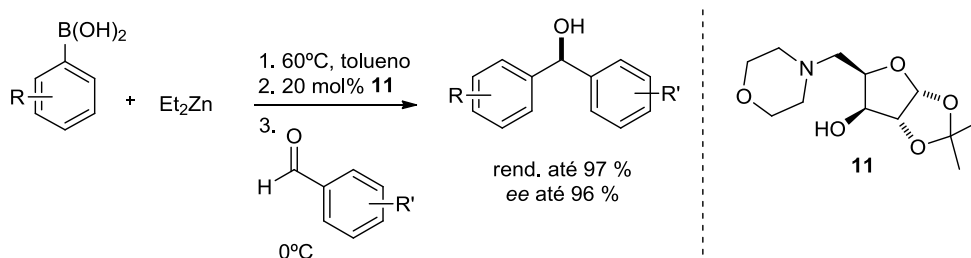
Esses ligantes foram preparados através da simples substituição do tosilato com aminas secundárias apropriadas. O melhor resultado foi obtido com o derivado *xilo*-furanosídico **11** contendo um anel morfolínico em sua

⁴³ Hatano, M.; Mizuno, T.; Ishihara, K. *Synlett*. **2010**, 13, 2024.

⁴⁴ Para revisões sobre ligantes derivados de carboidratos em catálise assimétrica: (a) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3189. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Díaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2165.

⁴⁵ Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtké, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.

estrutura, com 86% de rendimento. Posteriormente, esses ligantes foram avaliados primeiramente na reação de arilação enantiosseletiva do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico, sendo que todos forneceram o produto desejado com altos rendimentos, de até 96%. Posteriormente, esse ligante foi empregado na ampliação do escopo das reações de arilação onde ambas as partes constituintes, aldeídos e ácidos borônicos, foram avaliadas, fornecendo uma série de diarilmetanóis com altos rendimentos e excessos enantioméricos de até 96 % (**Esquema 24**).



Esquema 24. Arilação assimétrica de aldeídos aromáticos na presença do ligante **11**.

A reação tolera grande variedade de substituintes e, de modo geral, as reações realizadas com aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons conduziram a rendimentos e ee maiores. Outro dado interessante é a tolerância e similaridade nos resultados obtidos para os derivados com substituintes na posição *orto*, mostrando que a reação tolera substratos mais impedidos estericamente.

A possibilidade de preparar ambos enantiômeros usando o mesmo ligante, através de uma combinação adequada dos constituintes, aldeído e ácido borônico, é uma das características mais atrativas desta reação, sendo que a formação dos dois enantiômeros ocorre praticamente com o mesmo rendimento e excesso enantiomérico.

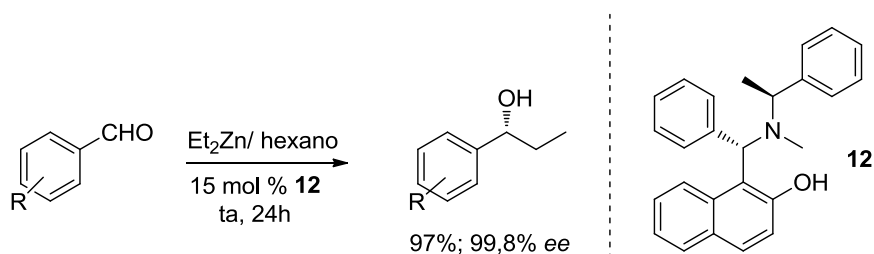
É interessante destacar que o uso do DiMPEG, aditivo comumente usado para melhorar a seletividade da adição assimétrica de organozinco,⁴⁶ além de tornar a reação mais lenta, ainda diminuiu tanto o rendimento quanto a seletividade da reação. Tentativas de diminuição na quantidade de ligante para 15 mol% e 10 mol% também não se mostraram interessante, uma vez que um decréscimo significativo no excesso enantiomérico foi observado.

⁴⁶ Rudolph, J.; Hermans, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.

2.5 LIGANTES QUIRAIS DERIVADOS DE AMINONAFTEÍOS

Os ligantes aminonafteíais quirais foram primeiramente utilizados na adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos por Palmieri, em 2000.⁴⁷ 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 2001,⁴⁸ a aplicação do aminonafтол 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 25**).



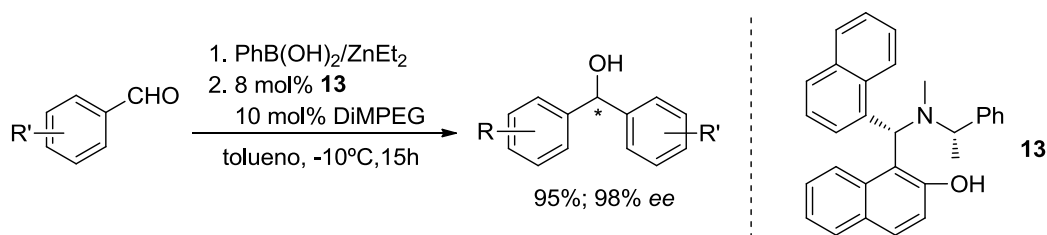
Esquema 25. Adição de Et_2Zn a aldeídos na presença do aminonafтол quiral **12**.

Chan e colaboradores publicaram outro trabalho, em 2005,⁴⁹ utilizando os aminonafteíais quirais pela primeira vez nas reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos. Excelentes níveis de enantiosseletividade foram alcançados, de até 99% ee, utilizando o ácido fenilborônico como fonte do grupamento arila na presença de 10 mol% de DiMPEG, com uma carga catalítica de 8 mol% do ligante **13** (**Esquema 26**).

⁴⁷ a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.

⁴⁸ 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*, 2735.

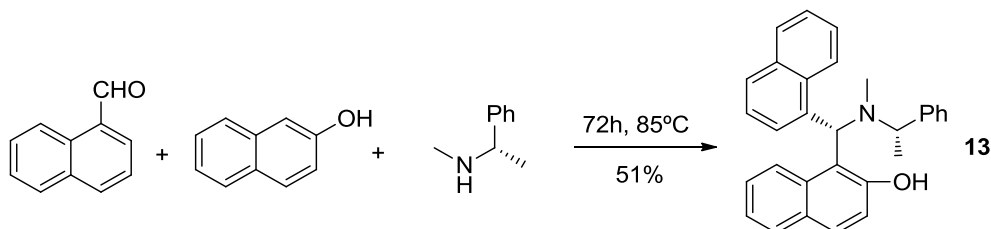
⁴⁹ Ji, J. X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Haynes, R. J.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.



Esquema 26. Aminonaftol **13** utilizado nas reações de arilação de aldeídos realizada por Chan.

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 qual geralmente é difícil de alcançar. Além disso, até 50 g do ligante **13** pode ser preparada de uma só vez, o que reforça a praticidade deste método.

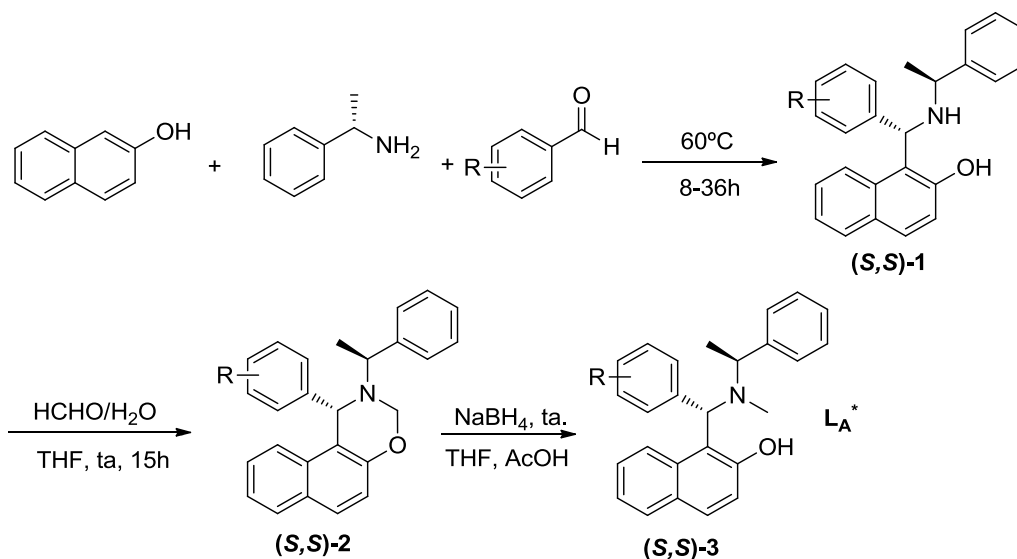
Esse ligante foi sintetizado diretamente por meio de uma condensação entre o 1-naftaldeído, o 2-naftol e a (*S*)-dimetilbenzilamina na ausência de solvente (**Esquema 27**). Após 72 horas a 85°C, o produto foi obtido como cristais brancos simplesmente após a adição de metanol a reação. Além disso, o produto pode ser usado diretamente na reação de arilação sem qualquer purificação adicional.



Esquema 27. Síntese do ligante aminonaftol **13**.

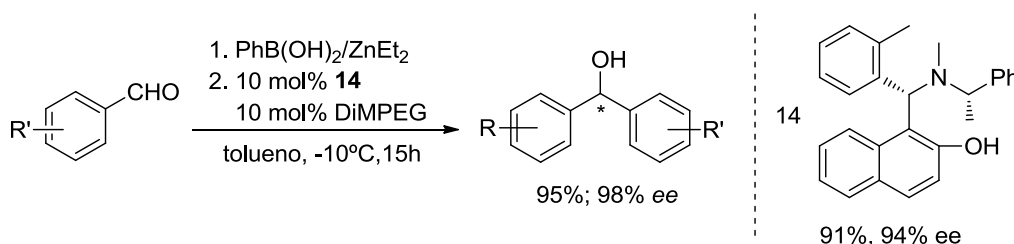
Novamente Chan e colaboradores publicaram, em 2011,⁵⁰ um estudo sobre a influência estrutural de ligantes aminonaftóis terciários quirais nas reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos. Os novos ligantes aminonaftóis terciários foram preparados a partir do 2-naftol, da (*S*)-1-metilbenzilamina e de aldeídos com diversos grupos substituintes (**Esquema 28**).

⁵⁰ Wei, H.; Yin, L.; Haibin, L.; Xingshu, L.; Chan, A. S. *Chirality* **2011**, *23*, 222.



Esquema 28. Preparação dos ligantes aminonaftóis quirais L_A^* .

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 29**).



Esquema 29. Aminonaftol quiral com melhor desempenho

Os resultados indicam que o efeito estérico dos ligantes, promovido pelos substituintes na posição *orto* da porção aldeído, desempenhou um papel fundamental na reação de arilação promovendo elevadas enantiosseletividades. Os autores sugerem que os substituintes nas posições *meta* e *para* da porção aldeído dos ligantes 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 (**Figura 13**).

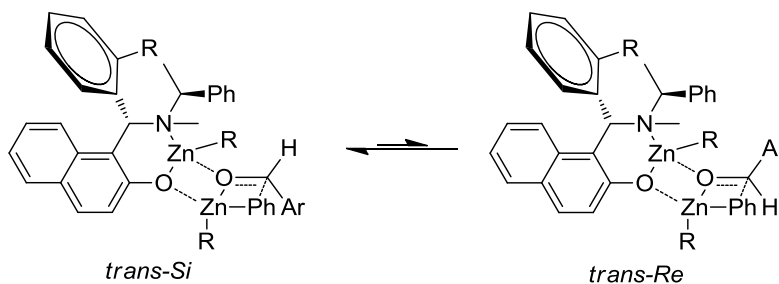


Figura 12. Estado de transição proposto para a arilação de aldeídos.

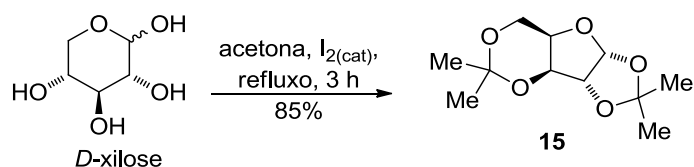
A principal característica apresentada pelos ligantes aminonaftóis opticamente ativos é a sua síntese simples, rápida e econômica, em que se utiliza materiais de partida simples e de baixo custo sem a presença de solvente, resultando na formação de uma molécula mais complexa, com pequena ou nenhuma formação de produtos secundários. Além disso, esses ligantes apresentam possíveis aplicações industriais já que foram feitos alguns estudos em maior escala.⁴⁸

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos para a elaboração dos ligantes, bem como sua aplicação e avaliação nas reações de arilação enantiosseletiva catalítica de aldeídos alifáticos.

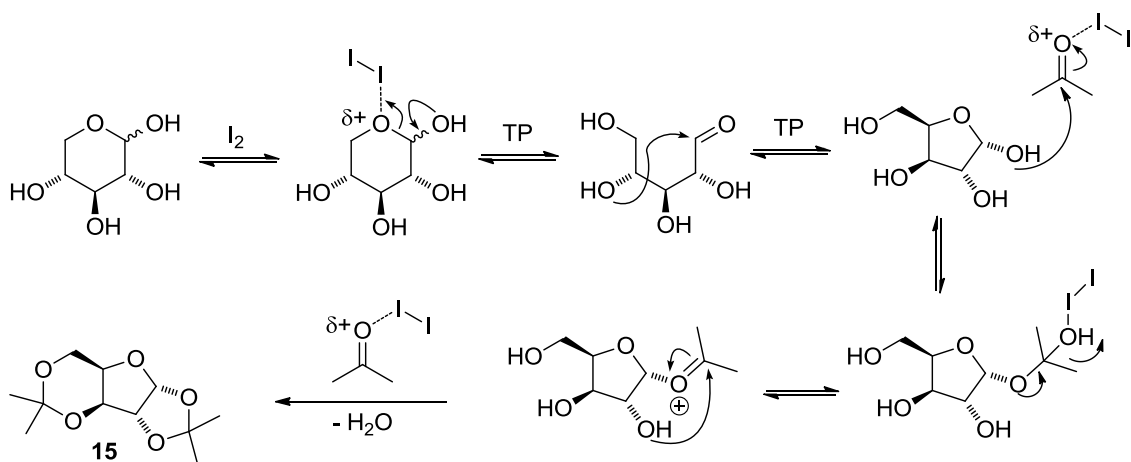
3.1 Preparação do ligante derivado da *D*-Xilose

A preparação do ligante foi realizada através da *bis*-acetalização da *D*-xilose com acetona na presença de quantidades catalíticas de iodo, fornecendo a formação do sistema furanosídico **15**⁵¹ com 85% de rendimento (**Esquema 30**).



Esquema 30. Preparação do *bis*-acetonídeo.

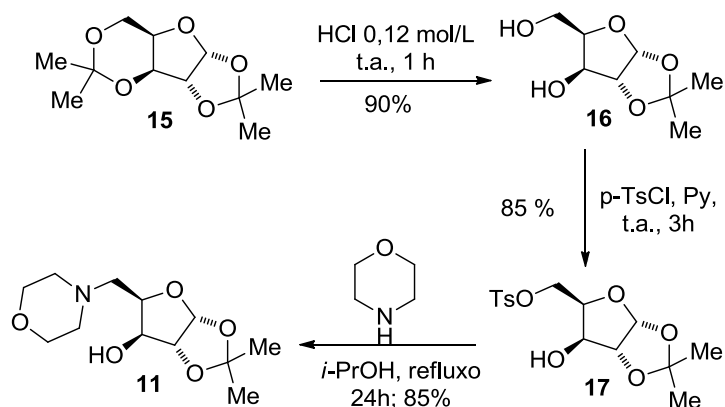
Inicialmente, ocorre a abertura do anel tetraidropirano da xilose (**Esquema 31**), resultando no açúcar de cadeia aberta. Uma nova reação de ciclização ocorre, desta vez levando ao anel de 5 membros, posteriormente com a formação do acetonídeo, por reação das hidroxilas com o íon oxônio. A segunda proteção ocorre por reação das 2 hidroxilas remanescentes com outra molécula de acetona, resultando na formação do *bis*-acetonídeo .



Esquema 31. Proposta mecanística para a formação do *bis*-acetonídeo.

⁵¹a) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415. b) Baker, B. R.; Schaus, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5900.

O *bis*-acetonídeo **15** foi então hidrolisado seletivamente com HCl 0,012M ao diol **16** em 90% de rendimento. Cabe salientar que a concentração da solução de HCl deve ser cuidadosamente otimizada, já que soluções muito concentradas resultaram em hidrólise total do *bis*-acetonídeo, enquanto que soluções muito diluídas não resultaram na formação do produto desejado.¹⁴ A hidroxila primária do diol **16** foi convertida seletivamente no tosilato **17**, com cloreto de tosilato em piridina, com 85 % de rendimento.⁵² É necessário ter cuidado com o tempo da reação, já que tempos longos podem conduzir a formação de pequena quantidade de di-tosilato, uma vez que o cloreto de tosilato é utilizado em pequeno excesso. Posteriormente, o tosilato **17** foi submetido a reação com morfolina, obtendo-se o γ -aminoálcool **11** (**Esquema 32**).



Esquema 32. Etapas reacionais para a síntese do ligante derivado da *D*-xilose.

3.2 Arilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos

Os estudos iniciais foram direcionados à otimização das condições reacionais para a arilação de aldeídos alifáticos e, por conseguinte, avaliar a influência da estrutura desses aldeídos na enantiosseletividade da reação. Para tal, foram escolhidos o ácido fenilborônico e o hexanal como sistema padrão para a avaliação do potencial catalítico apresentado pelo ligante quiral derivado da *D*-xilose.

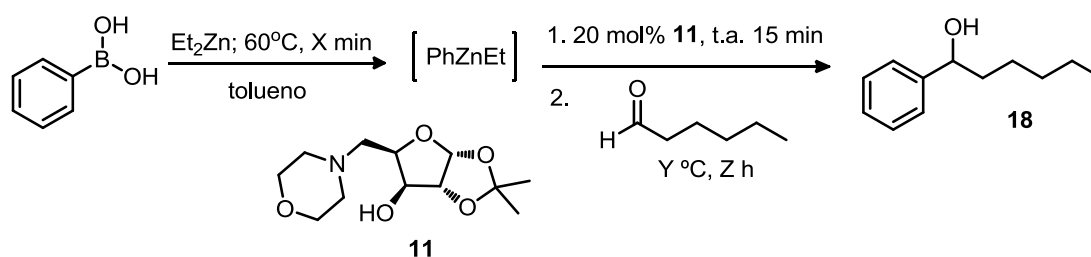
A preparação dos reagentes arilzínco seguiu o protocolo desenvolvido anteriormente pelo grupo.⁴⁵ Esses reagentes foram preparados através da reação de troca boro-zinco, já que os ácidos arilborônicos são fontes de grupos arila transferíveis, mediante reação com dietilzínco em tolueno como solvente.

⁵² Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677.

Uma vez obtido o reagente PhZnEt, o hexanal foi adicionado, resultando na formação do álcool **18**.

Primeiramente, para avaliar a relação que há entre a temperatura e o excesso enantiomérico obtido para o álcool **18**, a reação de formação do intermediário PhZnEt foi realizada a temperatura de 60°C durante 30 minutos. Em seguida, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e, então, adicionou-se 20 mol% do ligante derivado da *D*-xilose **11**. Após 15 minutos, foi efetuada a adição do aldeído e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora. Os resultados decorrentes dessa reação são mostrados na **Tabela I**.

Tabela I. Estudo das condições reacionais na arilação do hexanal.



Reação	Tempo de formação do [PhZnEt] (X min)	Temperatura da reação ($Y^\circ\text{C}$)	Tempo de reação (Z h)	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
1	30	25	1	38	36(<i>R</i>)
2	30	0	1	32	40(<i>R</i>)
3	30	-20	1	33	45(<i>R</i>)
4	30	-40	1	10	50(<i>R</i>)
5	30	0	6	29	41(<i>R</i>)
6	30	0	12	28	38(<i>R</i>)
7	30	0	24	31	39(<i>R</i>)
8	60	0	1	70	40(<i>R</i>)
9	60	0	12	25	38(<i>R</i>)
10	60	0	1	31	40(<i>R</i>)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura.⁵³

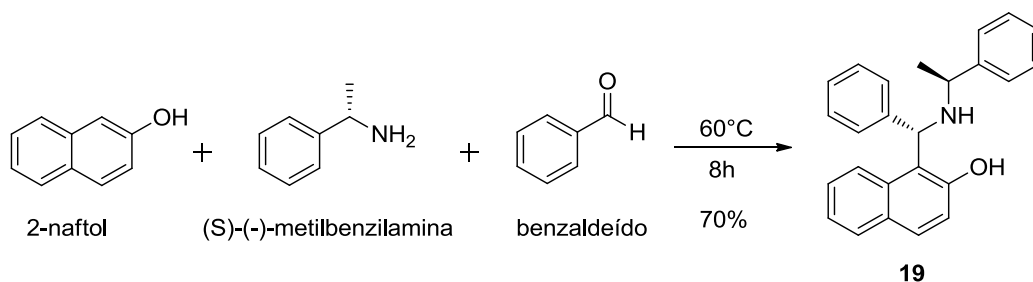
⁵³ Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Watanabe, M.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.

Nesses primeiros resultados é possível avaliar a correlação que há entre a variação da temperatura e o excesso enantiomérico obtido para cada reação, já que com a diminuição da temperatura há um acréscimo no excesso enantiomérico, variando de 36% ee a temperatura ambiente até 50% ee a -40°C (reações 1 a 4). Entretanto, os rendimentos atingidos com a diminuição da temperatura foram moderados. Com a finalidade de obter melhores resultados, foi proposto elevar o tempo da reação 2, conduzida a 0°C, justamente porque apresentou um resultado promissor tanto em termos de rendimento quanto de excesso enantiomérico. Porém, mesmo assim não houve nenhuma modificação no rendimento da reação (reações 5, 6 e 7). Surgiu assim outra proposta de otimização, a alteração do tempo de formação do intermediário PhZnEt de 30 para 60 minutos. À primeira vista, o resultado obtido para a reação 8 foi bem significativo com relação ao rendimento, passando de 32% (reação 2) para 70%, mantendo-se o excesso enantiomérico. Porém, quando se fixa o tempo de formação do intermediário em 60 minutos e, se passa a conduzir a reação por 12h a 0°C há um decréscimo no rendimento (reação 9). Com o propósito de verificar a reprodutibilidade da reação 8, essa foi refeita mas, infelizmente, os resultados obtidos não foram os mesmos (reação 10). A discrepância desses resultados foi atribuída à sensibilidade do aldeído.

Visto que os resultados alcançados para a reação de arilação do hexanal utilizando-se o ligante quiral **11**, derivado da *D*-xilose não obteve resultados satisfatórios, optou-se pela modificação do ligante. Os aminonaftóis quirais foram os ligantes escolhidos para prosseguir com os testes de ampliação da arilação de aldeídos alifáticos. Esses ligantes já estão descritos na literatura e mostraram-se eficientes em reações de arilação⁴⁹ e alquilação catalítica assimétrica⁴⁸ de aldeídos aromáticos.

3.3 Preparação dos ligantes aminonaftóis quirais

A síntese do ligante **19** pode ser realizada por meio de uma reação simples e direta *one-pot*, sem a presença de solvente. Através da condensação do 2-naftol, benzaldeído e da (S)-(-)-metilbenzilamina, garante-se a obtenção de apenas um dos diastereoisômeros de **19** (**Esquema 33**).



Esquema 33. Síntese do ligante **19**.

A **Figura 14** mostra o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN 1H) do ligante **19**. Essa é mais uma evidência que comprova a formação de apenas um diastereoisômero, já que os sinais correspondentes aos hidrogênios da molécula não aparecem duplicados. Cabe destacar o hidrogênio pertencente ao centro estereogênico formado H1, que aparece como um singlete em 5,43 ppm. Os demais hidrogênios estão identificados na figura abaixo.

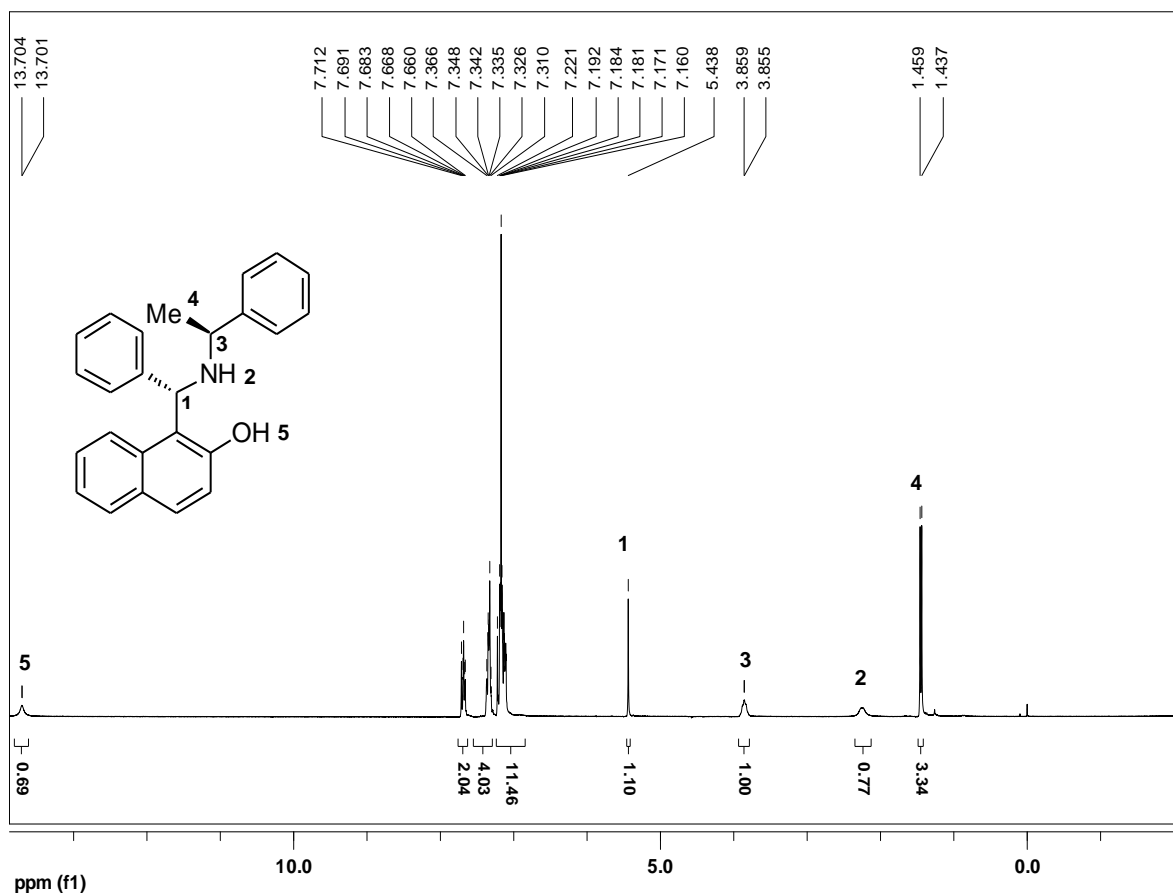
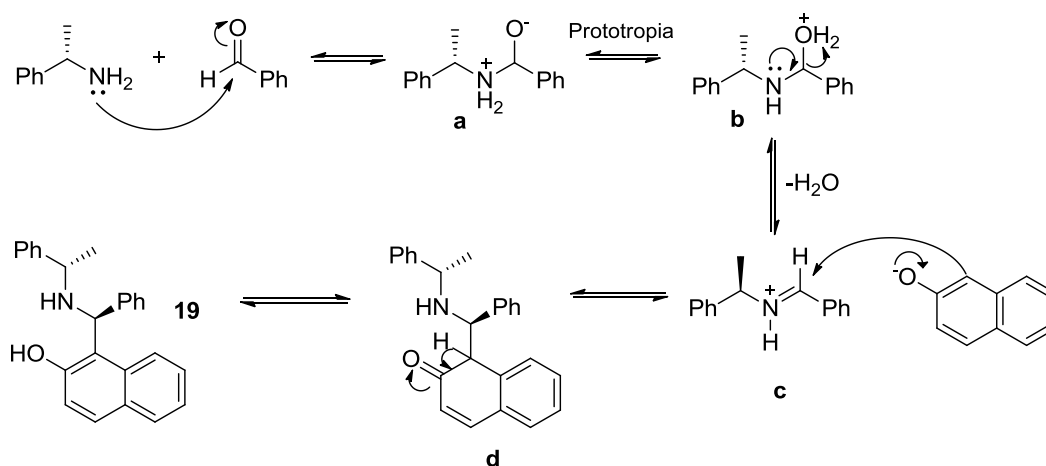


Figura 13. Espectro de RMN 1H do ligante quiral **19**.

A proposta mecanística para a formação do ligante aminonaftol quiral **19** é mostrada no **Esquema 34**. No primeiro momento ocorre o ataque nucleofílico da amina ao benzaldeído, levando a formação do intermediário **a** onde ocorre uma troca protônica formando o composto **b**, seguida da deslocalização do par eletrônico pertencente ao nitrogênio, expulsando o grupo $^+\text{OH}_2$, levando a formação do íon imínio **c**, o qual sofre ataque do nucleófilo formado no meio reacional através de uma substituição eletrofílica aromática. Uma nova redistribuição eletrônica restabelece a aromaticidade do sistema no intermediário **d** levando à formação do ligante quiral **19**.



Esquema 34. Proposta mecanística para a formação do ligante **19**.

A formação de apenas um dos dois diastereoisômeros possíveis pode ser justificada pela minimização da tensão alílica 1,3 que ocorre na etapa de ataque do nucleófilo, ocorrendo preferencialmente na conformação demonstrada na **Figura 15**.

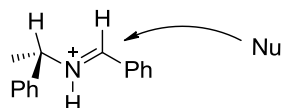
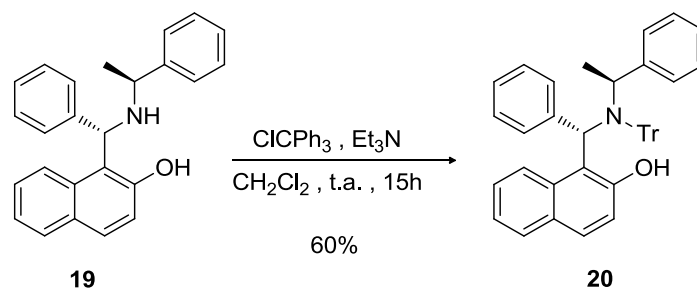


Figura 14. Ataque do nucleófilo no estado de transição para formação do ligante **19**.

A preparação do ligante **20** foi realizada através de uma simples reação de substituição nucleofílica unimolecular ($\text{S}_{\text{N}}1$), na qual se reagiu o ligante **19** com cloreto de tritila na presença de trietilamina, levando à formação do produto com 60% de rendimento (**Esquema 35**). Cabe ressaltar que esse ligante é inédito na literatura.



Esquema 35. Síntese do ligante **20**.

3.4 Aplicação dos aminonaftóis quirais na arilação de aldeídos alifáticos

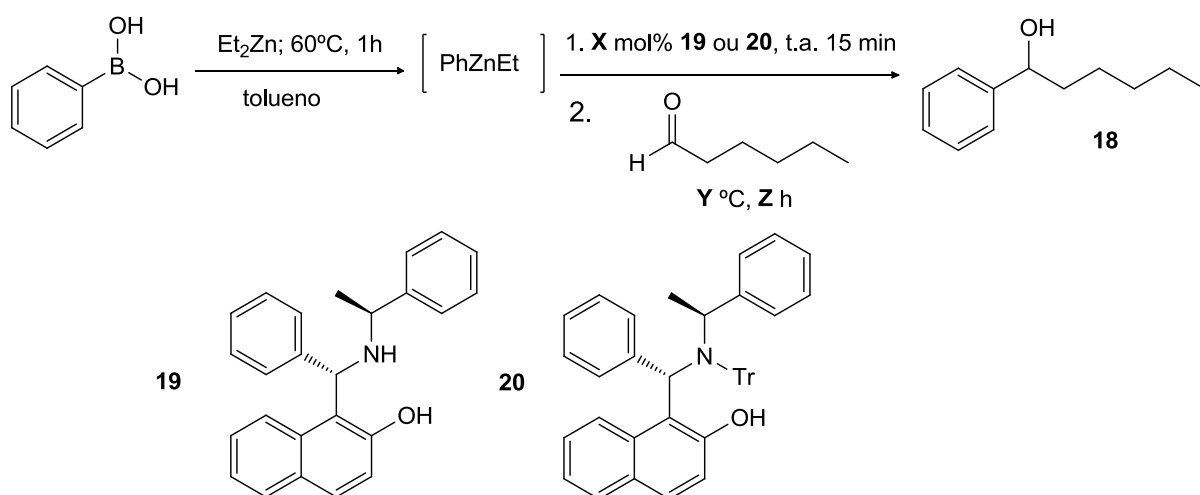
Tendo os ligantes aminonaftóis em mãos, esses foram testados no processo de otimização dos parâmetros reacionais para a arilação enantiosseletiva do hexanal. Dentre os critérios escolhidos para essa avaliação estão: a variação da temperatura e do tempo reacional e, também, a variação de ligantes e suas quantidades catalíticas.

Nesse momento cabe salientar que os testes de otimização revelaram que para uma melhor reprodutibilidade dos experimentos, os aldeídos utilizados devem ser destilados imediatamente antes do uso. Esse fato justificaria os resultados inconsistentes apresentados nos rendimentos das reações 8 e 10 da **Tabela I**, bem como os resultados obtidos para as reações 1 e 2 da **Tabela II**, já que, no segundo caso, se espera um rendimento maior quando a reação é conduzida a temperatura ambiente.

Contornado o problema da destilação do hexanal, a influência da temperatura no sistema reacional foi avaliada utilizando-se 20 mol% do ligante **19**. Para tanto, dois experimentos foram realizados, um a temperatura ambiente e outro a 0 °C. Como esperado, há um aumento no excesso enantiomérico passando de 45% ee para 60% ee (reações 1 e 2, **Tabela II**). Com a condição da temperatura estabelecida, a próxima variável a ser ponderada foi o tempo reacional. Conduzindo-se a reação por duas horas, observa-se um pequeno acréscimo no rendimento da reação (reação 3, **Tabela II**). Ajustados esses parâmetros, investigou-se o comportamento do ligante **20** na reação. Como observado, houve um decréscimo no excesso enantiomérico de 61% ee para 52% ee (reação 4, **Tabela II**). Esse fato pode ser atribuído à presença do grupamento volumoso tritila ligado ao átomo de nitrogênio, o que pode dificultar a quelação desse átomo ao zinco para a formação do

catalisador da reação. Eleito o melhor ligante, investigou-se o efeito da diminuição da quantidade catalítica de 20 mol% para 10 mol%. Felizmente, observa-se o mesmo comportamento reacional, obtendo-se praticamente o mesmo rendimento e a mesma seletividade. Desta forma, a melhor condição para realizar a reação é 0 °C, durante 2 horas, na presença de 10 mol% do ligante **19**.

Tabela II. Estudo das condições reacionais na arilação do hexanal.



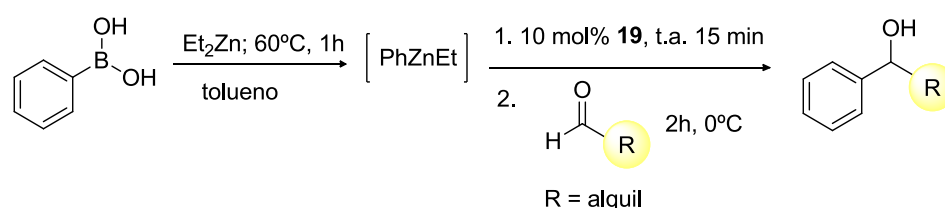
Reação	Temperatura (Y °C)	Tempo de reação (Z h)	Ligante (X mol%)	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
1	25	1	19 (20)	68	45 (S)
2	0	1	19 (20)	85	62 (S)
3	0	2	19 (20)	88	61 (S)
4	0	2	20 (20)	73	52 (S)
5	0	2	19 (10)	84	60 (S)

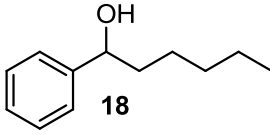
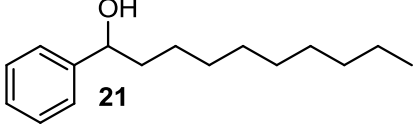
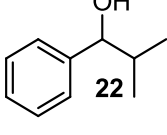
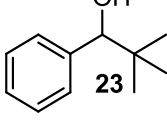
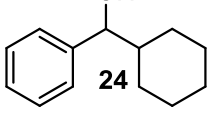
^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OB-H. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura.²⁷

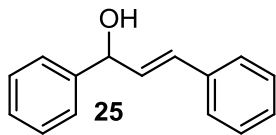
Após a determinação das melhores condições reacionais, a próxima etapa teve como objetivo a utilização de diferentes aldeídos alifáticos, tanto com cadeias carbônicas lineares quanto ramificadas, e a análise das mudanças que essas estruturas ocasionam na seletividade da reação.

Como pode ser visto na **Tabela III**, para a maioria das reações testadas foram obtidos bons resultados, com rendimentos variando na faixa de 57-84%. Somente a reação 4 obteve rendimento inferior a 10%. Para aqueles aldeídos que possuem uma ramificação no carbono α , a diminuição no rendimento já era esperada, visto que a presença de grupamentos alquílicos acaba diminuindo a eletrofilicidade do carbono da carbonila através do efeito de hiperconjugação, além de causar um maior impedimento estérico, o que acaba dificultando a adição do nucleófilo.

Tabela III. Arilação assimétrica para diferentes aldeídos na presença do ligante **19**.



Reação	Aldeído (R)	Produto	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
1	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		84	60 (S)
2	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉		83	51 (S)
3	<i>i</i> -Pr		57	40 (R)
4	<i>t</i> -Bu		<10	nd ^c
5	<i>ciclo</i> -C ₆ H ₁₁		80	71 (R)

Reação	Aldeído (R)	Produto	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
6	PhCH ₂ CH ₂	 25	73	73 (S)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna de fase estacionária quiral. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura. ^c Não determinado.

Os excessos enantioméricos atingidos foram promissores, variando de 40% a 73% ee. É interessante destacar que nesses primeiros testes ocorreu à inversão da configuração com aqueles aldeídos que apresentam uma ramificação no carbono α , contudo ainda há um número limitado de dados para se chegar a uma conclusão plausível.

O composto **18** foi escolhido, de forma representativa, para a atribuição de sinais da série de compostos obtidos, demonstrado na **Figura 16**. Assim, cabe destacar o hidrogênio pertencente ao novo centro estereogênico formado, que aparece como um tripleto em 4,64 ppm com constante de acoplamento de 5,9Hz. O hidrogênio correspondente à função álcool aparece como um singleto alargado em 1,99 ppm. Observa-se na região compreendida entre 7,24 e 7,37 ppm um multipletto referente aos 5 hidrogênios aromáticos. Por fim, na região entre 0,86 a 1,84 ppm encontra-se três multipletos referentes aos 11 hidrogênios alquílicos restantes.

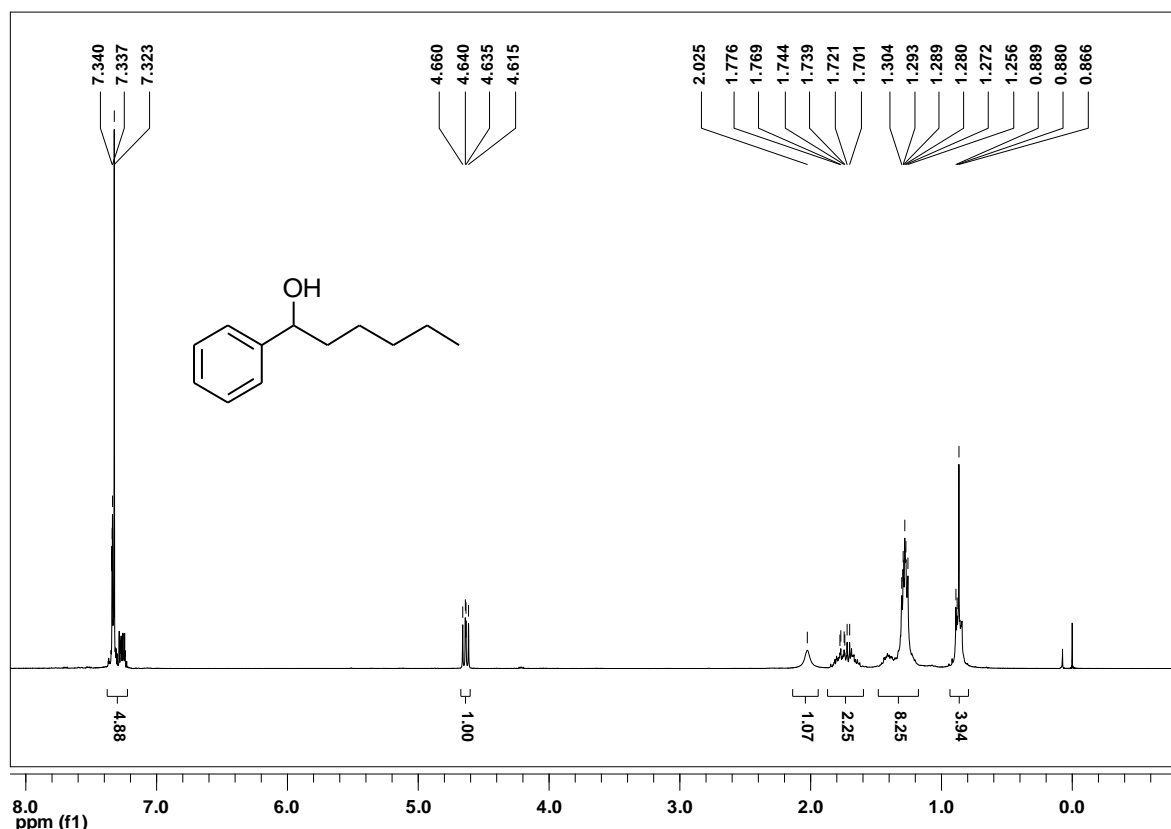
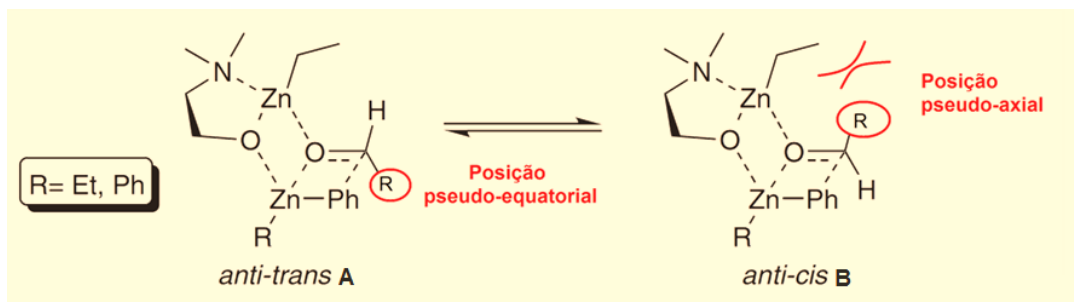


Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto **18**.

Conforme proposto por Noyori,²⁷ a enantiosseletividade da reação irá depender das energias relativas dos dois estados de transição principais representados no **Esquema 36**. A energia dos estados de transição, por sua vez, depende das propriedades eletrônicas e do impedimento estérico causado tanto pelo ligante quanto pelo aldeído.⁵⁴ O estado de transição *anti-trans* **A** deve ser favorecido em relação ao *anti-cis* **B**, uma vez que o posicionamento axial da cadeia carbônica do aldeído é evitado, minimizando as interações estéricas com o grupo etila ligado ao átomo de zinco, nos quatro membros do anel central. Porém, os aldeídos alifáticos apresentam uma flexibilidade conformacional considerável, a qual pode evitar significativamente as interações estéricas ou eletrostáticas no estado de transição, acarretando em uma sutil diferença nas energias relativas desses dois estados. Isso dificulta a seletividade, já que esta depende da diferença energética entre os estados de transição, justificando os excessos enantioméricos moderados alcançados na reação.

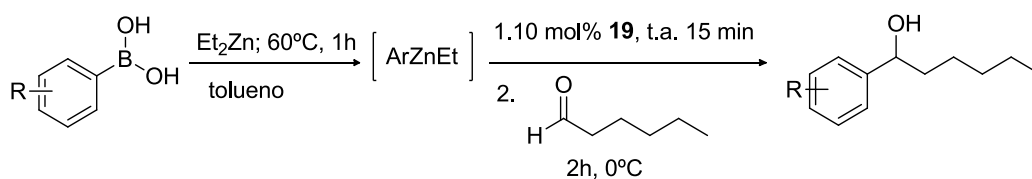
⁵⁴ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.



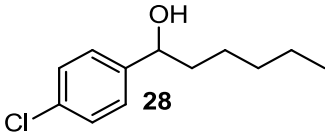
Esquema 36. Estado de transição da transferência da arila proposto por Noyori.

Após a avaliação dos resultados obtidos para a arilação dos aldeídos alifáticos, escolheu-se o hexanal para a etapa seguinte. Essa etapa teve como objetivo a ampliação da série do composto **18**. Para isso, outros ácidos borônicos foram usados na troca B-Zn, levando à formação de diversas espécies arilzinco que foram utilizadas na adição do hexanal. A **tabela IV** mostra os resultados obtidos.

Tabela IV. Adição de reagentes arilzinco ao hexanal.



Entrada	Ácidos borônicos (R)	Produtos	Rend.(%) ^a	ee (%)
1	H	 18	84	60 (S)
2	<i>p</i> -Me	 26	66	nd
3	<i>p</i> -MeO	 27	63	41 (S)

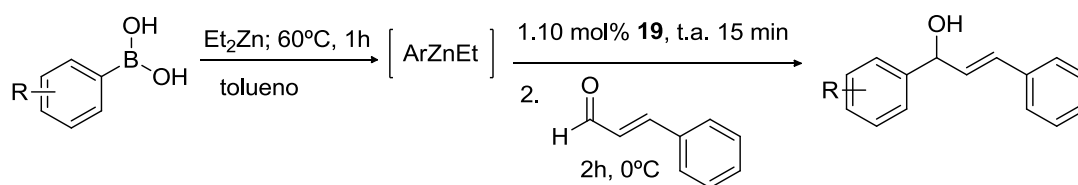
Entrada	Ácidos borônicos (R)	Produtos	Rend.(%) ^a	ee (%)
4	<i>p</i> -Cl	 28	68	nd

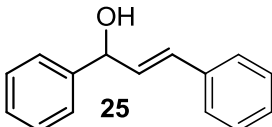
^a Rendimentos isolados.

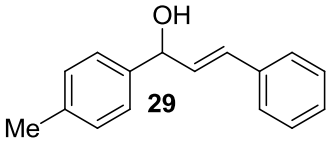
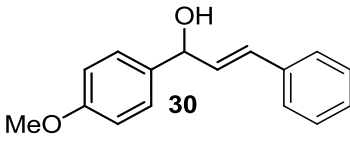
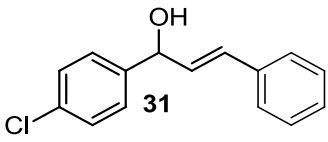
Comparando-se a reação 1 da **Tabela IV** com as demais, observa-se uma variação significativa no rendimento da reação quando o anel aromático possui um substituinte na posição *para*, tanto doador quanto retirador de elétrons. Esperava-se que aqueles substituintes doadores de elétrons aumentassem o caráter nucleofílico do anel e, conseqüentemente, o rendimento da reação e, que o oposto ocorresse para substituinte retirador de elétrons. Porém, nota-se que ambos não apresentaram o efeito esperado. Além disso, a reação 3 (**Tabela IV**), que possui um grupo metoxila na posição *para*, diminuiu a seletividade da reação, passando de 60% ee para 41% ee (reação 1, **Tabela IV**). Esse tipo de comportamento já é evidenciado na literatura⁵³ e, talvez possa estar associado a um estado de transição pouco definido.

Assim como o hexanal, o cinamaldeído também foi escolhido para aumentar a sua série de compostos já que apresentou resultados promissores na reação com o ácido fenilborônico, com rendimento de 73% e 73% ee (**Tabela V**).

Tabela V. Adição de reagentes arilzinco ao cinamaldeído.



Entrada	Ácidos borônicos (R)	Produtos	Rend.(%) ^a	ee (%)
1	H	 25	73	73 (S)

Entrada	Ácidos borônicos (R)	Produtos	Rend.(%) ^a	ee (%)
2	<i>p</i> -Me		nr ^b	nd ^c
3	<i>p</i> -MeO		nr	nd
4	<i>p</i> -Cl		69	nd

^a Rendimentos isolados. ^b Não houve reação. ^c Não determinado.

Nesses primeiros exemplos de reações com o cinamaldeído é possível notar, que a reação 4, que possui um grupo retirador de elétrons na posição *para* do anel aromático do composto **31**, apresenta uma variação pouco significativa no rendimento da reação, passando de 73% para 69%. As reações que apresentam grupos doadores de elétrons na posição *para* devem ser reavaliadas visto que não formaram o produto desejado.

O composto **31** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ¹H, como mostrado na **Figura 16**. O hidrogênio H1, pertencente ao centro estereogênico, aparece como um duplo dubleto em 5,35 ppm. O hidrogênio H2 aparece como um duplo dubleto em 6,31 ppm, com *J*=18,8Hz referente ao acoplamento com H3 e com *J*=6,6Hz referente ao acoplamento com H1. O outro hidrogênio pertencente à dupla ligação H3 aparece como um dubleto em 6,65 ppm, com *J*=18,8Hz. O hidrogênio pertencente à função álcool aparece como um dubleto em 2,2 ppm com *J*=3,1Hz. Os 9 hidrogênios aromáticos da molécula aparecem como multipletos entre 7,29-7,35 ppm.

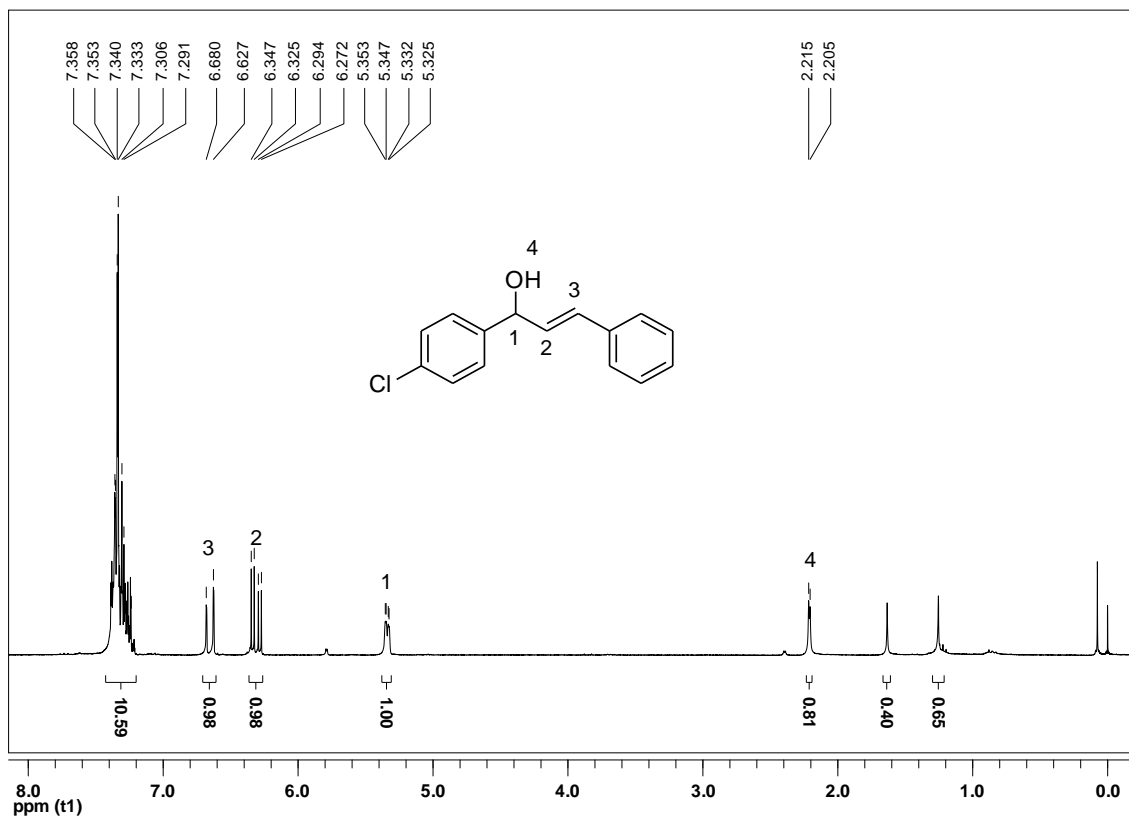


Figura 16. Espectro de RMN ^1H do composto 31.

4. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, algumas conclusões podem ser feitas em relação ao estudo realizado.

O composto derivado da *D*-xilose, quando usado como ligante nas reações de arilação assimétrica de aldeídos alifáticos usando ácidos arilborônicos como fontes de grupos arila transferíveis, conduziram aos álcoois quirais com baixos rendimentos e excessos enantioméricos. Já a preparação e aplicação de ligantes quirais derivados de aminonaftóis, mais especificamente o ligante **19**, mostrou-se bastante promissora visto que apresentou bons níveis de enantiosseletividade para aldeídos alifáticos. Além do mais, esse ligante é facilmente obtido através de uma reação simples e direta *one-pot*, sem a presença de solvente, levando a formação de apenas um dos diastereoisômeros possíveis.

A estratégia adotada para a síntese dos álcoois secundários quirais, além de proporcionar o acesso rápido - em apenas duas etapas reacionais - e utilizando-se uma quantidade catalítica do ligante **19** (10 mol%) mostrou-se uma metodologia promissora quando aplicada à reação de arilação assimétrica de aldeídos alifáticos visto que apresentou bons resultados, tanto em termos de rendimento quanto de enantiosseletividade.

5. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Varian Inova VNMR nas frequências 300 e 75 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de ^1H , e solventes deuterados para espectros de ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipleteo, 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.

4.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

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

4.1.3 Polarímetro

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

4.2 Solventes e Reagentes

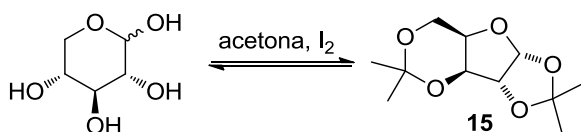
Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁵⁵ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário. Foram utilizadas placas para cromatografia em camada delgada para a identificação dos compostos, de

⁵⁵ Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 1996.

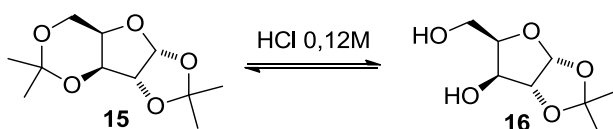
sílica gel. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo, luz ultravioleta e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico 7%. As colunas cromatográficas para purificação foram conduzidas com sílica gel 400-600 Mesh como fase estacionária.

4.3 Procedimentos experimentais

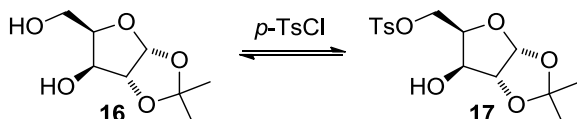
4.3.1 Síntese dos ligantes 11, 19 e 20



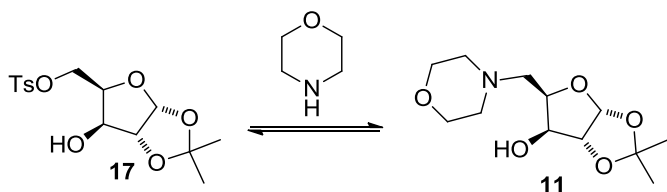
Obtenção do bis-acetonídeo 15. Dissolveu-se iodo (900 mg, 3,54 mmol) em acetona (150 mL) e em seguida, a *D*-xilose (3g, 20,0 mmol). A solução ficou em refluxo durante 3 horas ou até que não se observasse mais carboidrato depositado no fundo do recipiente. Assim, adicionou-se solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio para que o iodo remanescente fosse consumido, o que resultou em uma solução incolor, que foi extraída com CHCl₃ e água. O produto bruto **15** foi obtido como um óleo amarelo em 85% de rendimento e utilizado diretamente nas etapas subsequentes, sem purificação.



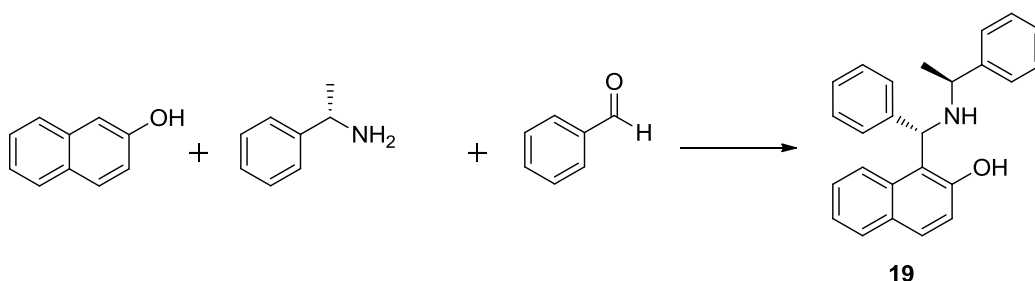
Obtenção do diol 16. Para hidrólise do *bis*-acetonídeo **15**, foi adicionado 25 mL de solução HCl 0,12M e agitou-se a t.a. por uma hora. NaHCO₃ sólido foi usado para neutralizar a reação até pH 6-7. Depois de evaporar a água, o bruto foi extraído com CHCl₃ e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o produto concentrado em vácuo. O diol **16** foi obtido em 90% de rendimento e utilizado diretamente na etapa seguinte, sem purificação.



Obtenção do Tosilato 17. O cloreto de tosilato (1,1 eq.) foi adicionado a 0°C a uma solução do diol em piridina. Agitou-se a temperatura ambiente por 3 horas e na sequência, foi adicionada água para remover a piridina sob vácuo, co-evaporando com tolueno duas vezes. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e com água e solução saturada de NaCl extraiu-se a solução. O produto foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento.

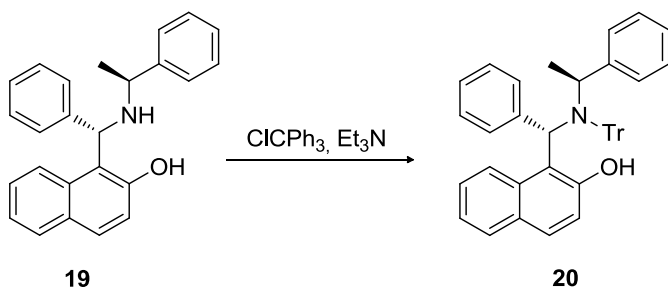


Obtenção do composto 11. Sobre a solução do tosilato **17** em *iso*-propanol, adicionou-se 8 eq. de amina morfolina e a solução foi mantida sob temperatura de refluxo durante 24 horas. Após este período a reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi então extraído com acetato de etila, lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica como fase estacionária e acetato de etila e hexano em proporção de 1:1 como sistema eluente. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 85% de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = -7$ (c=1, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 2,42-2,48 (m, 2H); 2,80-2,86 (m, 3H); 3,04-3,10 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 4H); 4,10-4,11 (t, 1H); 4,26-4,27 (m, 1H); 4,46 (d, *J*=3,6Hz, 1H); 5,90-5,91 (d, *J*=3,6Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 26,0; 26,6; 54,9; 57,5; 66,7; 76,9; 77,5; 85,4; 104,6; 111,2.



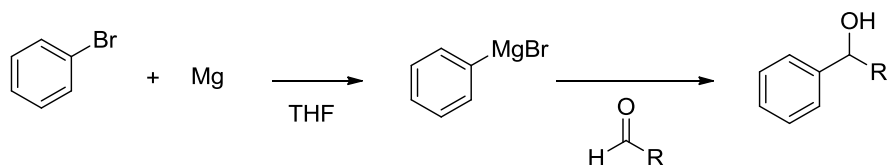
Obtenção do ligante 19. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, adicionou-se 2-naftol, benzaldeído (1,2 eq.), e (*S*)-(2)-1-feniletilamina (1,05 eq.). A mistura reacional resultante foi agitada sob

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 (3x3mL) e purificados por cristalização a partir da solução de acetato de etila/hexano para dar o composto puro. O produto foi obtido como sólido branco com 70% de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = +230$ (c=1, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (d, *J*= 6,85 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). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 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.



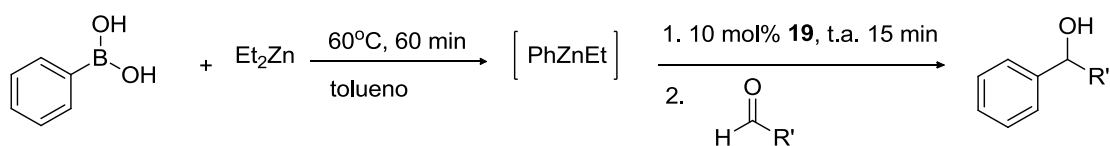
Obtenção do ligante 20. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, adicionou-se o composto **19** solubilizado em diclorometano (2mL). Após, adicionar 3 eq. de trietilamina e resfriar o sistema a 0°C. Em seguida, adicionar lentamente 1 eq. de cloreto de tritila. A reação 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 em coluna cromatográfica utilizando sílica como fase estacionária e acetato de etila e hexano em proporção de 1:9 como sistema eluente. O produto foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento. $[\alpha]_D^{25} = +130$ (c=1, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (d, *J*=6,85, 3H); 3,89 (sl, 1H); 5,45 (s, 1H); 7-16-7,75 (m, 32H); 13,70 (sl, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 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.

4.4 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários racêmicos



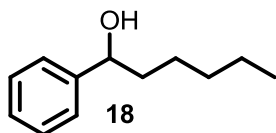
Em um balão de duas bocas provido de condensador adicionou-se 1,2 eq. de Mg. O sistema foi fechado e purgado para a formação da atmosfera inerte. Logo após, uma pequena quantidade de I₂ foi adicionado ao sistema e, em seguida, 4mL de THF. Posteriormente, 1,2 eq. do brometo correspondente para a formação do álcool secundário desejado foi adicionado. Nesse momento, o sistema reacional passa de uma coloração amarelada a transparente, o que caracteriza o ponto de viragem e o início da formação do reagente de Grignard. O sistema foi agitado a temperatura ambiente até que todo o magnésio fosse consumido. Logo após, é adicionado 5 mmol do aldeído em questão. Após 2h, adicionou-se 20mL de NH₄Cl e, em seguida, a reação foi extraída com diclorometano (3x20mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica *flash*, usando hexano e acetato de etila, em uma proporção de 7:3, como eluentes.

4.5 Procedimento geral para a síntese dos álcoois secundários enantiomericamente enriquecidos



A uma suspensão de ácido fenilborônico (144 mg, 1,2 mmol) em tolueno (2mL) foi adicionado dietilzinco em solução 1,5 M em tolueno (2,4 mL; 3,5 mmol) a temperatura de 0 °C. A reação foi agitada a 60 °C durante 1 hora e então resfriada a temperatura ambiente. Uma solução do ligante (10 mol%) em tolueno (1 mL) foi adicionado a reação e o sistema agitado por 15 minutos. A reação foi resfriada a 0°C e o aldeído (0,5 mmol) foi adicionado. O sistema reacional permaneceu sob agitação durante 2 horas a 0°C. Após este período 10mL de ácido clorídrico 1M foram adicionados à reação e diclorometano (3x25mL) foi usado para a extração. A fase orgânica foi seca com sulfato de

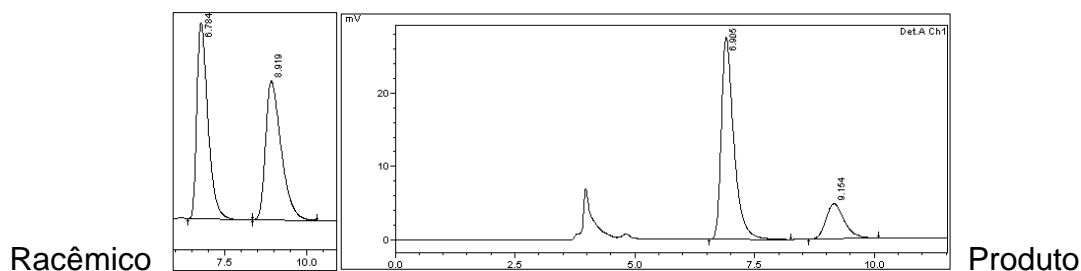
magnésio e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica *flash*, usando somente diclorometano como eluente. Os excessos enantioméricos foram determinados por CLAE usando colunas com fase estacionária quiral.



(S)-1-fenil-1-hexanol Obtido como um líquido incolor com

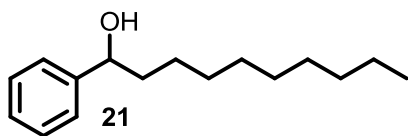
84% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -20$ ($c = 1$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, $J=6,7\text{Hz}$, 3H); 1,25-1,30 (m, 6H); 1,62-1,84 (m, 2H); 1,99 (s, 1H); 4,64 (t, $J=5,9\text{Hz}$, 1H); 7,24-7,37 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,7; 22,6; 25,5; 31,7; 39,0; 74,7; 125,9; 127,4; 128,4; 144,9.

ee = 60% (S)



Picos	Tempo de ret.	Área	Área%
1	6,905	501998	79,736
2	9,154	127577	20,264

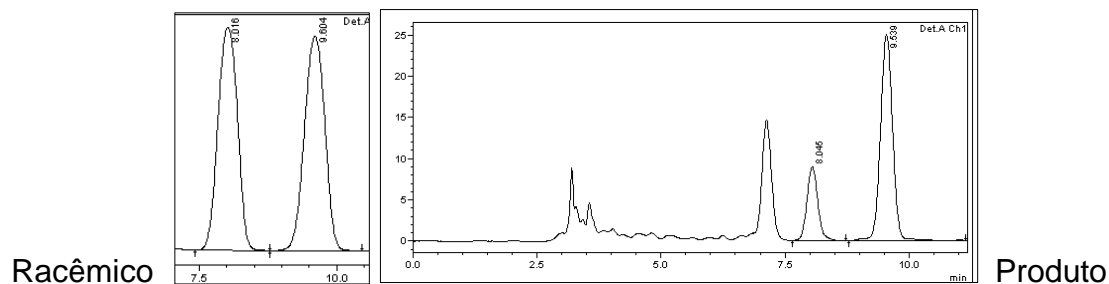
Condição CLAE: Coluna Chiralcel OB-H; 95:5 Hexano/*i*-PrOH; 0,8 mL/min; UV 254nm. (S): 6,7 min; (R): 8,8 min.⁵⁶



(S)-1-fenil-1-decanol. Obtido como um líquido incolor com 83% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 3H); 1,19-1,29 (m, 14H); 1,66-1,74 (m, 2H); 2,24 (s, 1H); 4,59 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 1H); 7,29-7,31 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,7; 23,3; 26,4; 29,9; 30,1; 30,2; 32,5; 39,7; 75,2; 126,5; 128,0; 128,9; 145,5.

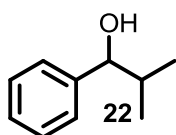
⁵⁶ Inagaki, T.; Akihiro Ito, A.; Jun-ichi Ito, J-I; Nishiyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9384.

ee = 51% (S)



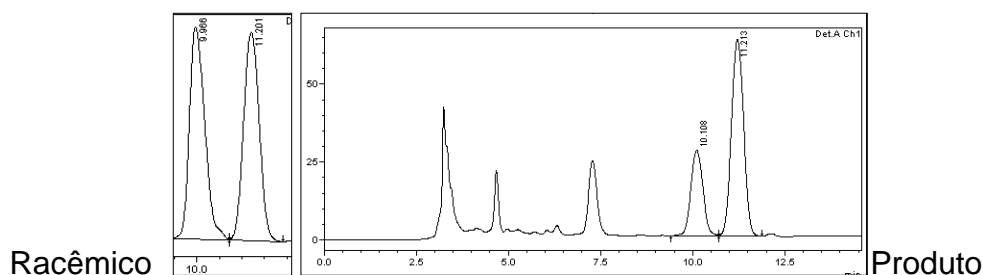
Picos	Tempo de ret.	Área	Área%
1	8,045	136725	24,536
2	9,539	420520	75,464

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H, 98:2 Hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; UV 254nm. (*R*): 8,0 min; (*S*): 9,5 min.⁵⁷



(*R*)-2-metil-1-fenil-1-propanol. Obtido como um líquido incolor com 57% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -30$ ($c = 1$, CHCl_3) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,99 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,26 (s, 1H); 1,89-2,00 (m, 1H); 4,34 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H); 7,26-7,36 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 18,2; 19,0; 35,2; 80,0; 126,5; 127,4; 128,1; 143,6.

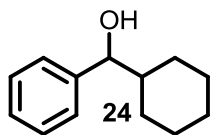
ee = 40% (*R*)



Picos	Tempo de ret.	Área	Área%
1	10,108	626809	30,100
2	11,213	1455606	69,900

⁵⁷Fan, X. -Y. Yang, Y. -X. Zhuo, F. - F. Yu, S.-L. Li, X. Guo, Q.-P. Du, Z.- X. Da, C.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7988.

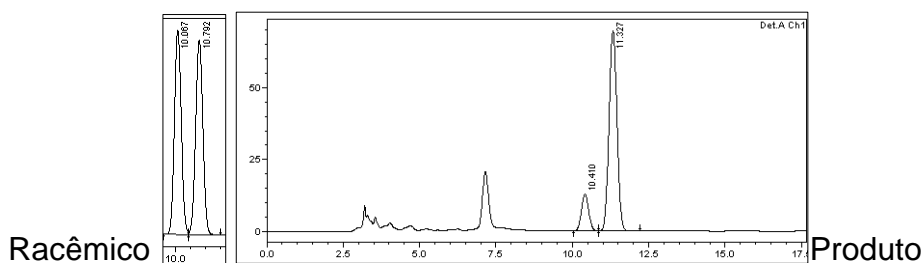
Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H; 98:2 Hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; UV 254nm. (S): 10,1 min; (R): 11,2 min.⁵⁸



(R)-ciclohexil(fenil)metanol Obtido como um sólido branco

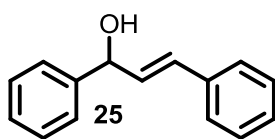
com 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -26$ ($c = 1$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,82-1,77 (m, 10H); 1,93-1,97 (m, 1H); 2,19 (s, 1H); 4,29 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H); 7,23-7,32 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26,0; 26,1; 26,4; 28,9; 29,3; 44,9; 79,3; 126,7; 127,3; 128,1; 143,6.

ee = 71% (R)



Picos	Tempo de ret.	Área	Área%
1	10,410	212884	14,511
2	11,327	1254211	45,489

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H; 98:2 Hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; UV 254nm. (S): 10,4 min; (R): 11.3 min.

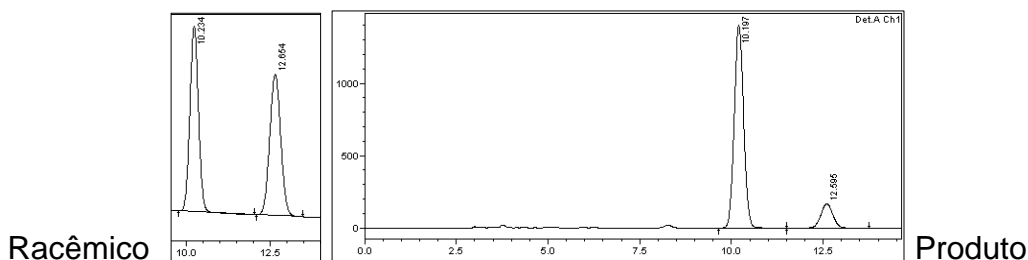


(S)-(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol Obtido como um líquido

incolor com 73% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 1$, EtOH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,44 (s, 1H); 6,30 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 6,32 (dd, $J = 15,8\text{Hz}$; 6,5Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 15,8$, 1H); 7,23-7,40 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 75,1; 126,4; 126,7; 127,8; 128,6; 130,5; 131,6; 136,6; 142,8.

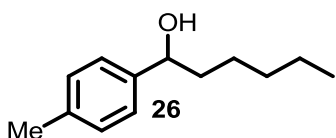
ee = 73%(S)

⁵⁸Wu, K.-H. Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808.

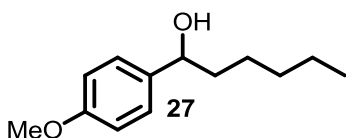


Picos	Tempo de ret.	Área	Área%
1	10,197	24912331	86,727
2	12,595	3812522	13,273

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OD-H; 88:12 Hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; UV 254nm. (S): 10,2 min; (R): 12,6 min.²⁶

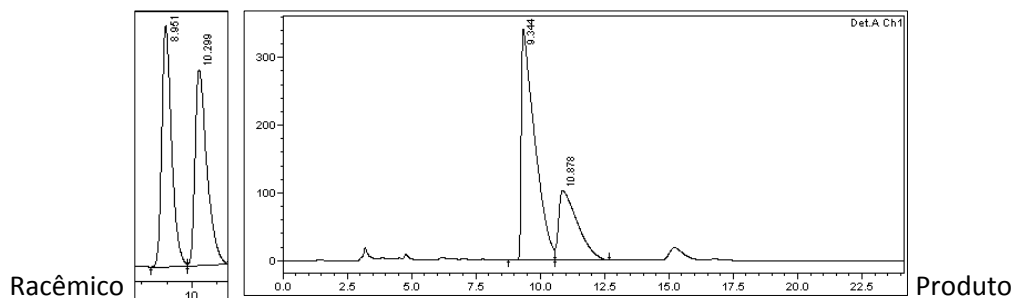


1-(4-metilfenil)-1-hexanol Obtido como um sólido branco com 68% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -16$ (c = 1, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (t, *J* = 6,7Hz, 3H); 1,25-1,30 (m, 6H); 1,62-1,82 (m, 2H); 2,03 (s, 1H); 2,32 (s, 3H); 4,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,1Hz, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,1Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,6; 21,7; 23,2; 26,2; 32,3; 39,6; 75,1; 126,5; 129,6; 137,6; 142,6.



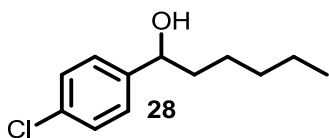
1-(4-metoxifenil)-1-hexanol Obtido como um sólido branco com 66% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -20$ (c = 1, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, *J* = 6,7Hz, 3H); 1,25-1,28 (m, 6H); 1,57-1,81 (m, 2H); 2,34 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,54 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,7Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 8,7Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,0; 22,6; 25,6; 31,7; 38,9; 55,2; 74,2; 113,7; 127,1; 137,1; 158,8.

ee = 41%(S)

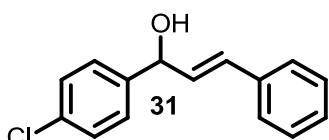


Picos	Tempo de ret.	Área%
1	9,344	70,391
2	10,878	29,609

Condição CLAE: Coluna Chiralcel OB-H; 95:5 Hexano/*i*-PrOH; 1,0 mL/min; UV 254nm. (S): 9,34 min; (R): 10,8 min.⁵⁹



1-(4-clorofenil)-1-hexanol Obtido como um sólido incolor com 63% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -18$ ($c = 1$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H); 1,24-1,28 (m, 6H); 1,67-1,74 (m, 2H); 2,37 (s, 1H); 4,57 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H) 7,21 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H); 7,28 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 22,5; 25,3; 31,6; 39,1; 73,9; 127,3; 128,5; 133,0; 143,3.



(E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ol Obtido como um sólido branco com 69% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 1$, THF). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H); 5,33 (dd, $J = 6,5\text{Hz}$; 1,8Hz, 1H); 6,31 (dd, $J = 15,8\text{Hz}$; 6,6Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H); 7,29-7,35 (m, 9 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 74,4; 126,6; 127,7; 128,0; 128,6; 128,7; 131,0 (2C); 133,4; 136,2; 141,1.

⁵⁹ Adair, G. R. A.; Williams. J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 2608.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Thall, E. *J. Chem. Ed.* **1996**, 481; b) Stinson, S. C. *Chem. & Eng. News* **1994**, 19, 38.
2. Pinheiro, S.; Ferreira, V. *Quim. Nova* **1998**, 21, 312.
3. a) Aitken, R. A.; Gopal, J. *Asymmetric Synthesis*; Aitken, R. A.; Kilényi, S. N.; Editors, Blackie Academic & Professional, London **1994**, cap.4; b) Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1966**, 7, 353.
4. a) Wainer, I. W.; *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*; Marcel Dekker Inc. NY, **1993**.
5. Wu, N.; Bo, R.; Zhang, R.; Jiang, X.; Wan, Y.; Xu, Z.; Wu, H. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 644.
6. a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3787. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 873. c) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 183. d) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1263.
7. Rekker, R. F.; Timmerman, H.; Harms, A. F.; Nauta, W. T. *Arzneim.-Forsch.* **1971**, 21, 688.
8. Barouth, V.; Dall, H.; Hite, G. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 834.
9. Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 127.
10. Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.
11. Pilli, R. A.; *Química Nova na Escola* **2001**, 14, 16.
12. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. (1934). *Química Orgânica*. Trad. Robson Mende Matos. Rio de Janeiro: LTC, 2005. V. 1.
13. Coelho, F. A. S.; *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001**, 3, 23.
14. Wouters, A. D.; *Carboidratos como Matéria-Prima para a Preparação de Substratos Quirais: Aplicações em Catálise Enantiosseletiva e Processos Diastereosseletivo*, 2012, 180 f. Tese – (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
15. Federsel, H. J.; *Chemtech* **1993**, 12, 24.
16. Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R. *Quim. Nova* **1997**, 20, 647.

17. Stison, S. C.; *Chemical & Eng. News* **1992**, 46.
18. Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.; *Revista Virtual de Química* **2012**, 4, 840.
19. a) Soia, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.
20. Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, New York **1980**.
21. Boudier, A.; Bromm, O. L.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.
22. Hursthouse, M. B.; Montevaili, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, 1, 139.
23. Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy*, **2009**, 44, 317.
24. Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 2940.
25. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.
26. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071.
27. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327.
28. Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, 43, 139.
29. 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.
30. 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.
31. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.
32. Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4222.
33. Huang, W.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 145.
34. Bolm, C.; Muñoz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295.
35. Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3759.
36. Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3465.

37. Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
38. 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. c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am.*
39. Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
40. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
41. a) 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) Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A, Chemical.* **2007**, *261*, 120.
42. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
43. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
44. Hatano, M.; Mizuno, T.; Ishihara, K. *Synlett.* **2010**, *13*, 2024.
45. Para revisões sobre ligantes derivados de carboidratos em catálise assimétrica: a) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189. b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Díaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165.
46. Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351.
47. Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.
48. a) Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361. b) Cimorelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.
49. 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*, 2735.
50. Ji, J. X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Haynes, R. J.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.
51. Wei, H.; Yin, L.; Haibin, L.; Xingshu, L.; Chan, A. S. *Chirality*, **2011**, *23*, 222.
52. a) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415. b) Baker, B. R.; Schaus, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5900.

53. Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677.
54. Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Watanabe, M.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.
55. Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.
56. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.
57. Inagaki, T.; Akihiro Ito, A.; Jun-ichi Ito, J-I; Nishiyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9384.
58. Fan, X. -Y. Yang, Y. -X. Zhuo, F.- F. Yu, S.-L. Li, X. Guo, Q.-P. Du, Z.- X. Da, C.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7988.
59. Wu, K.-H. Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808.
60. Adair, G. R. A.; Williams. J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 2608.

Espectros seleccionados

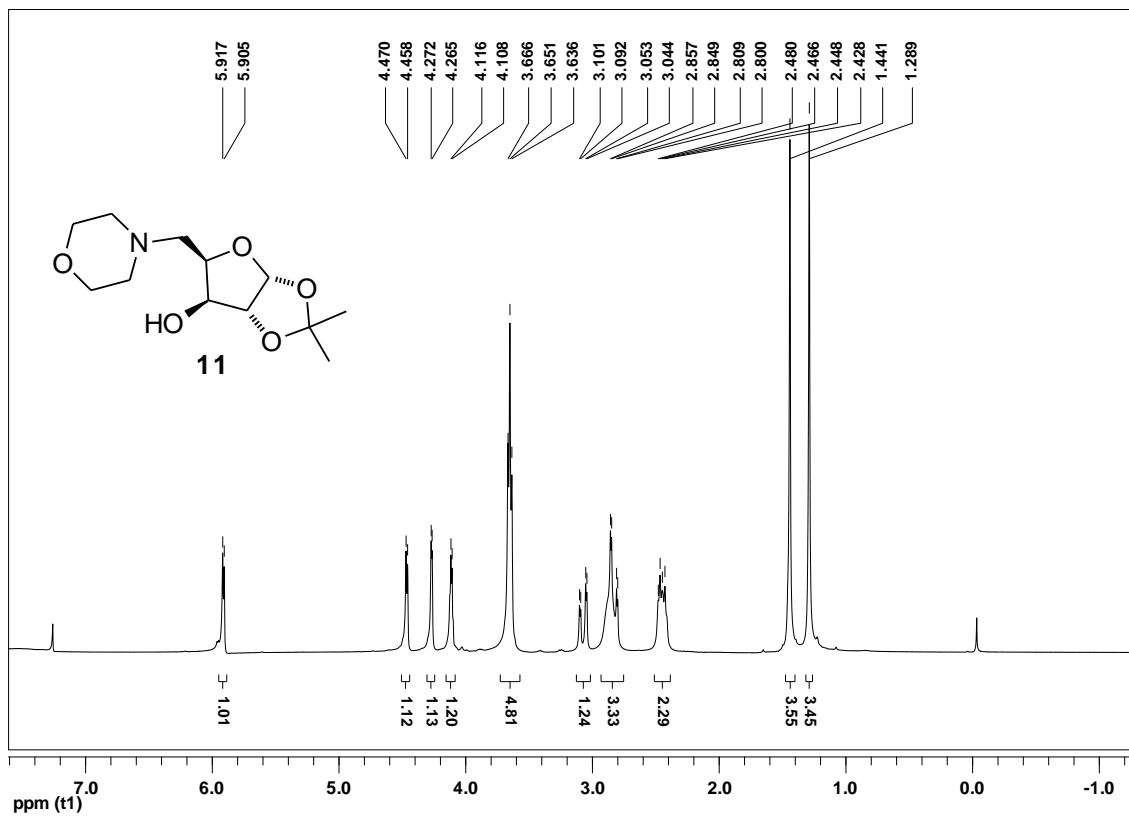


Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 11.

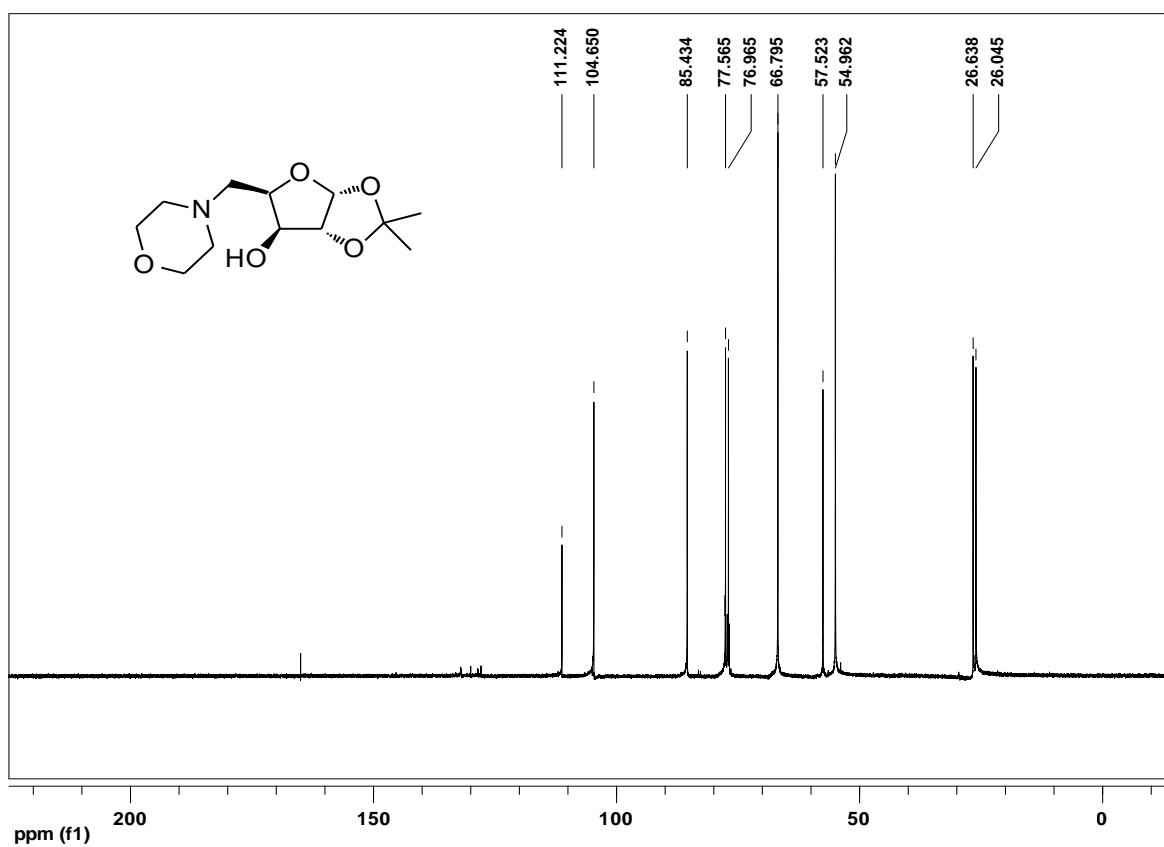


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 11.

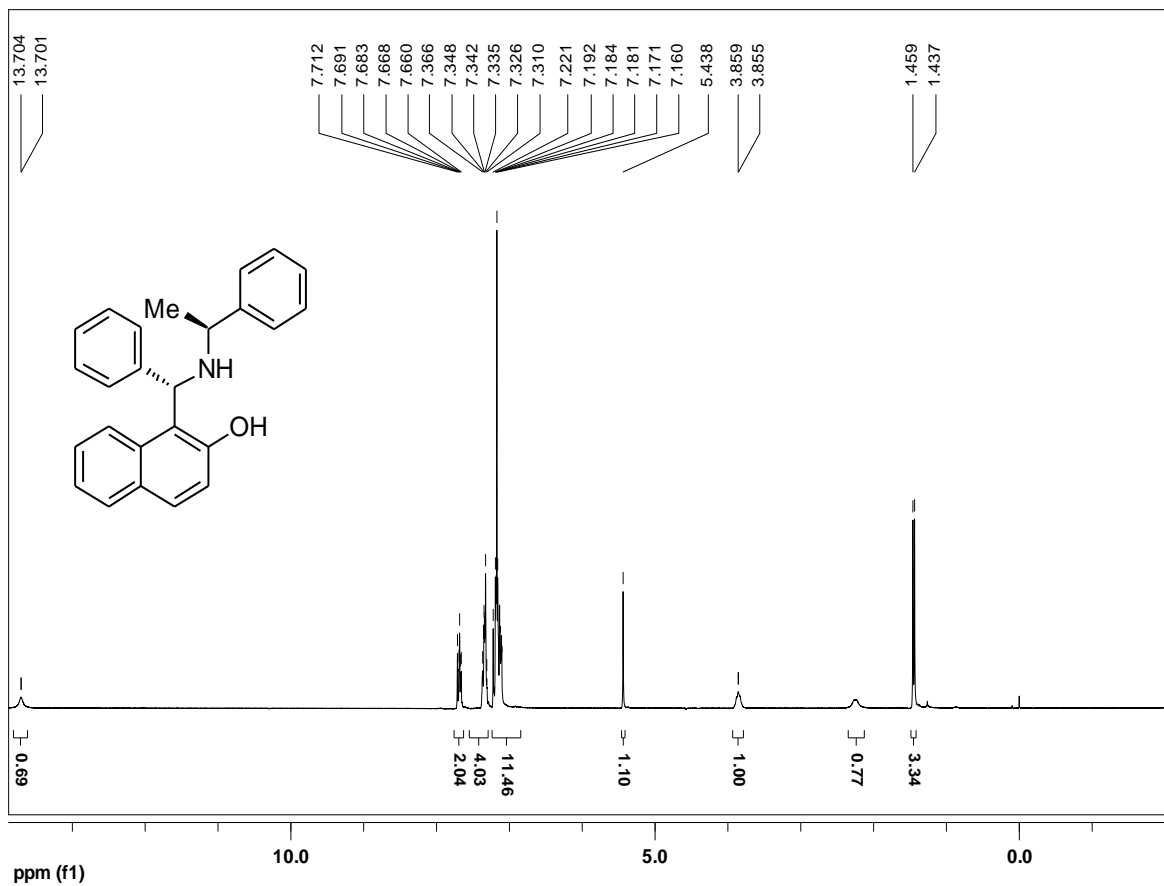


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do ligante 19.

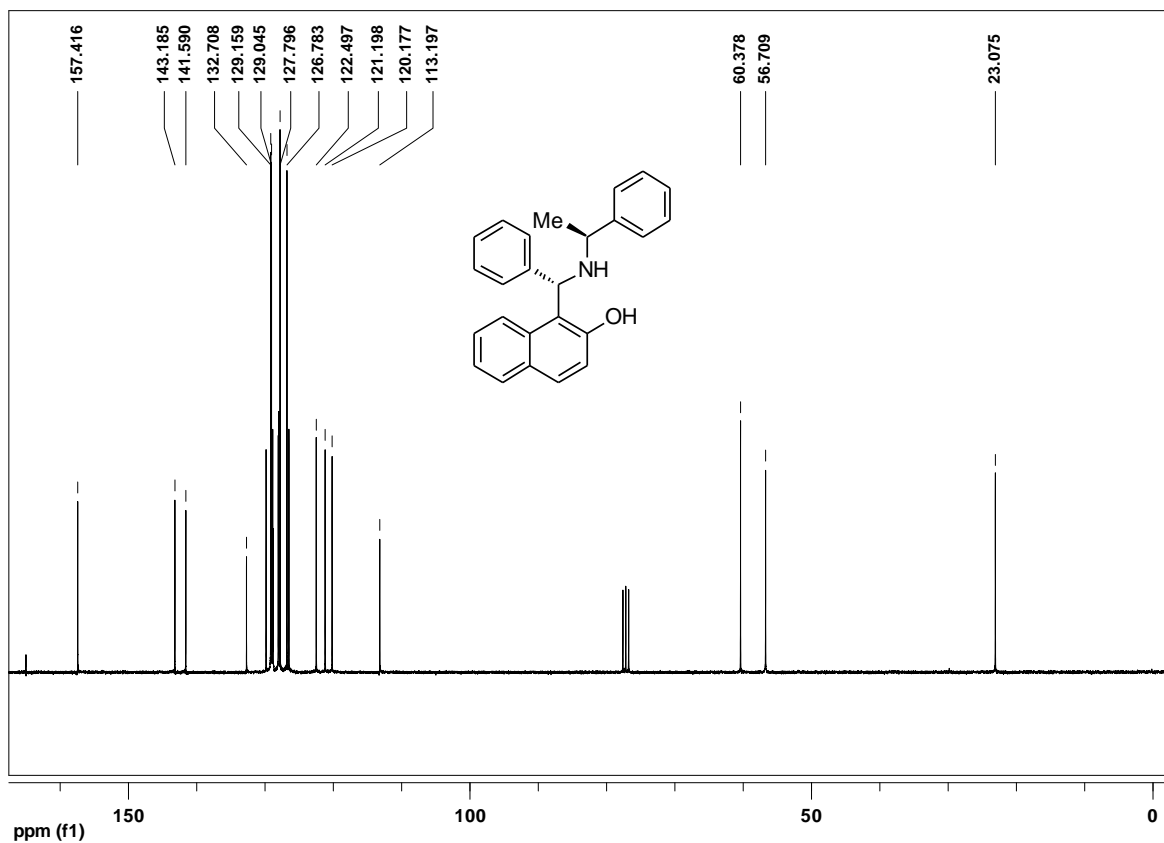


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 19.

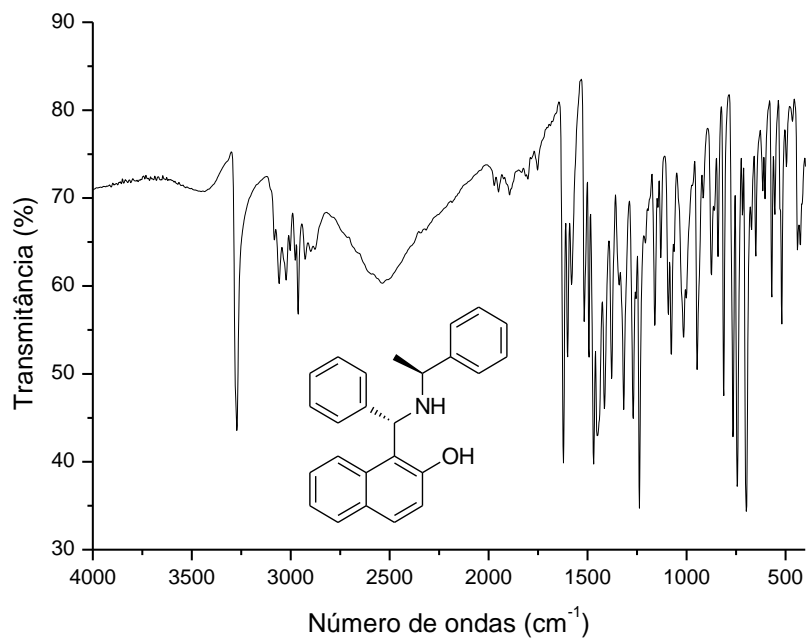


Figura 21. Espectro de Infravermelho do ligante 19.

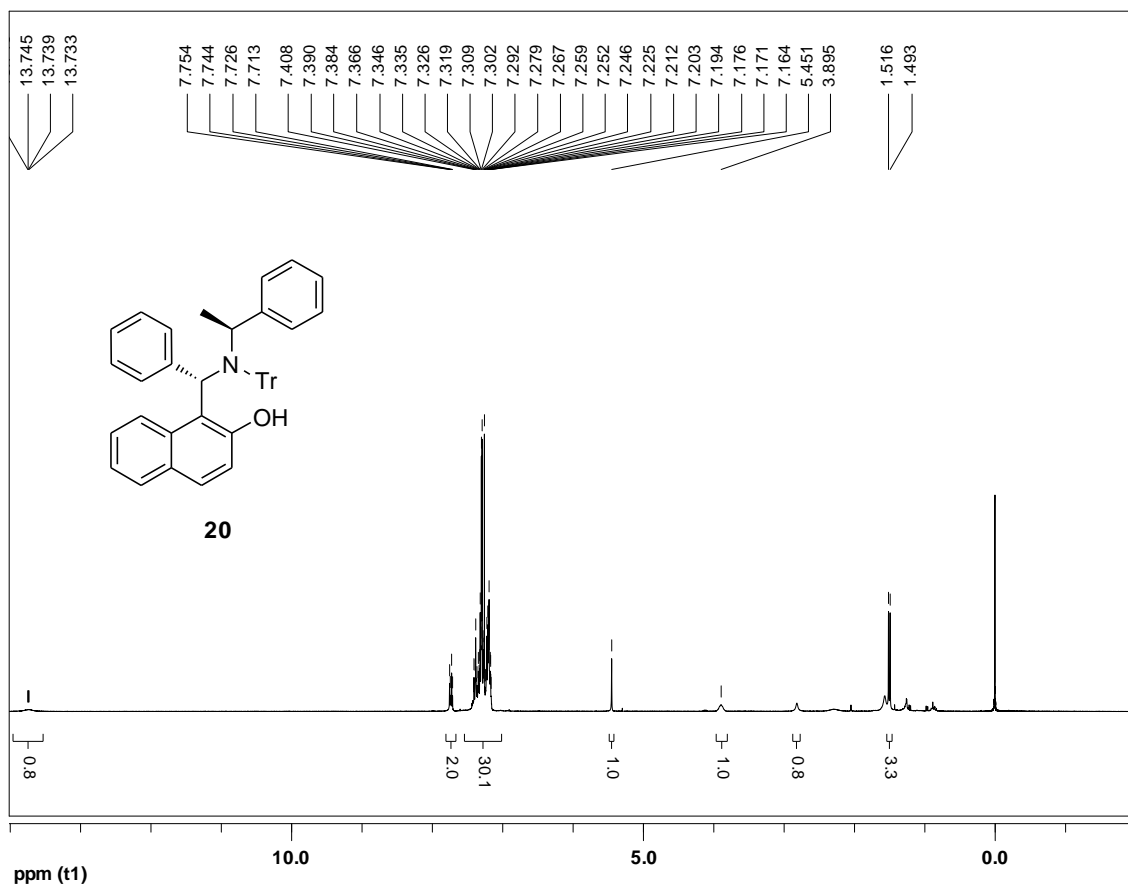


Figura 22. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz em CDCl₃ do ligante 20.

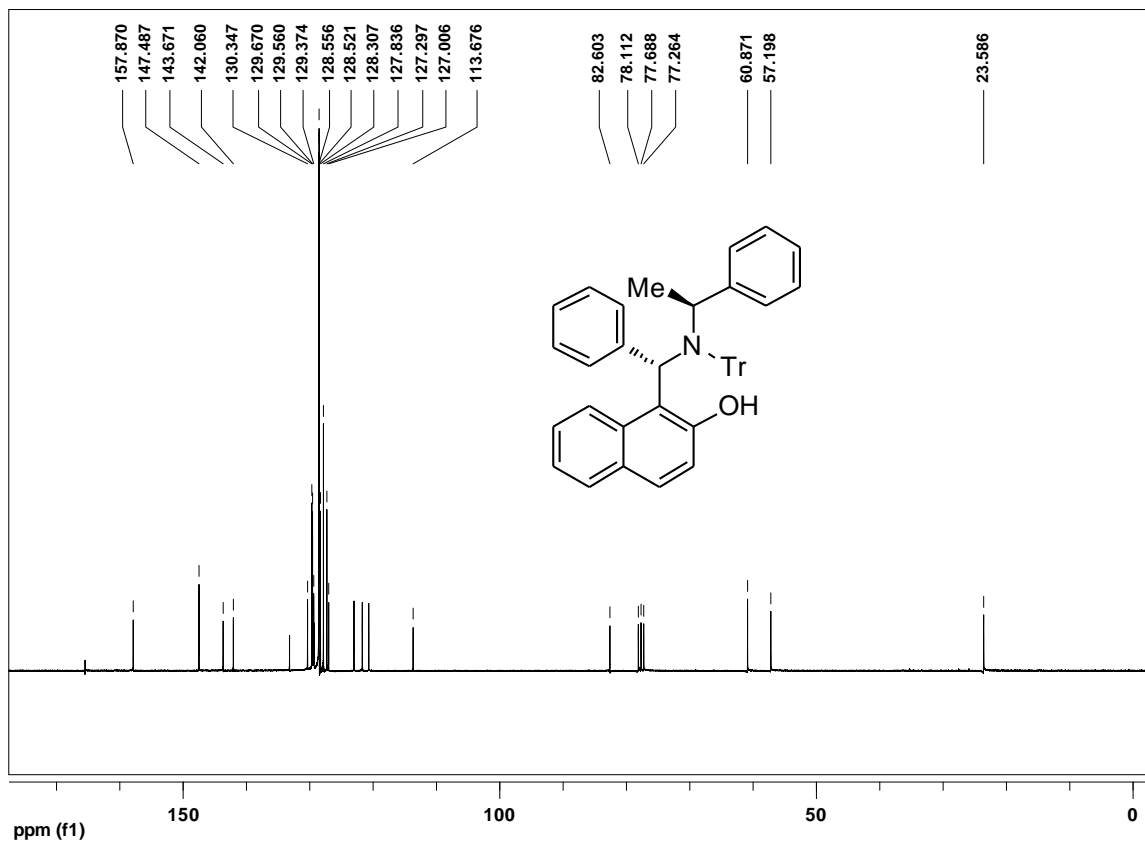


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do ligante 20.

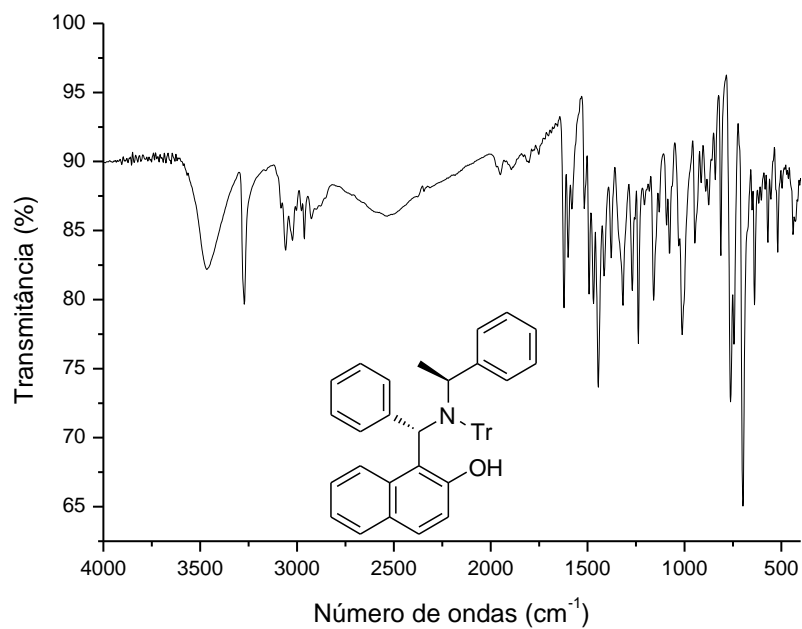


Figura 24. Espectro do Infravermelho do ligante 20.

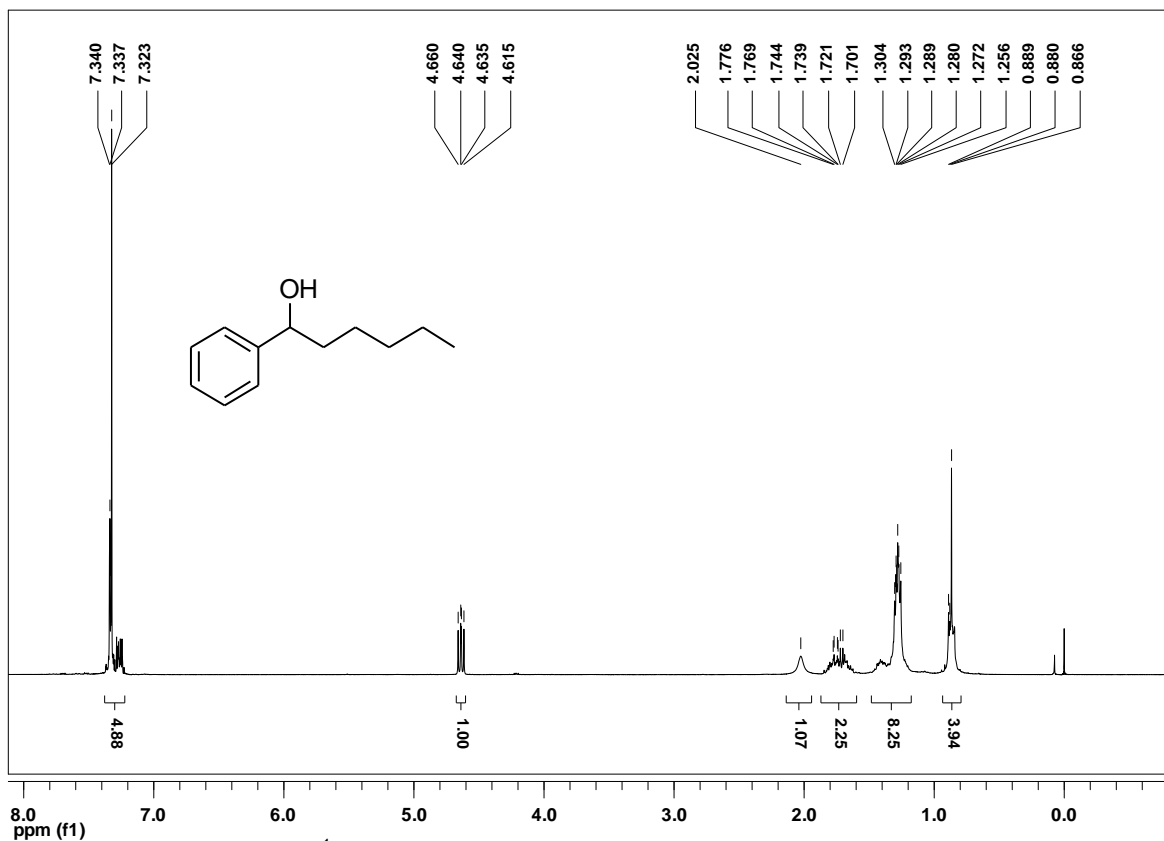


Figura 25. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 18.

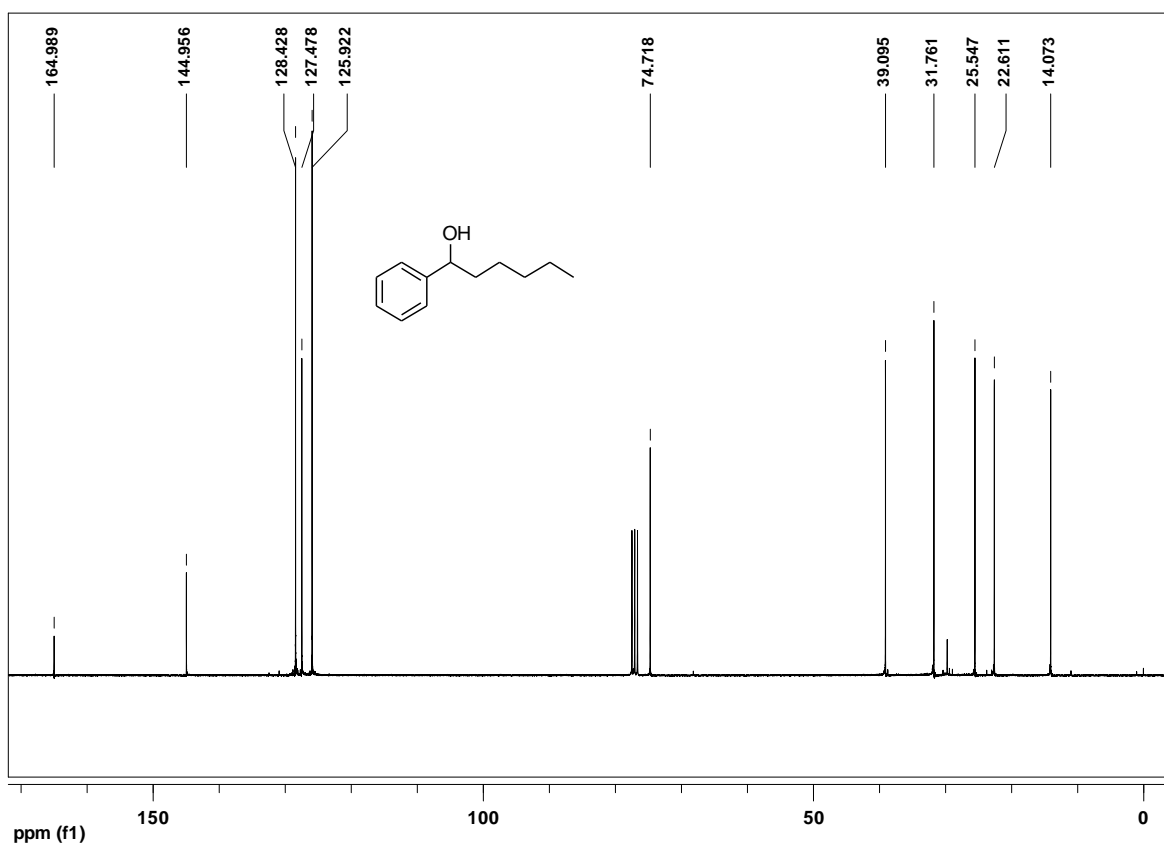


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 18.

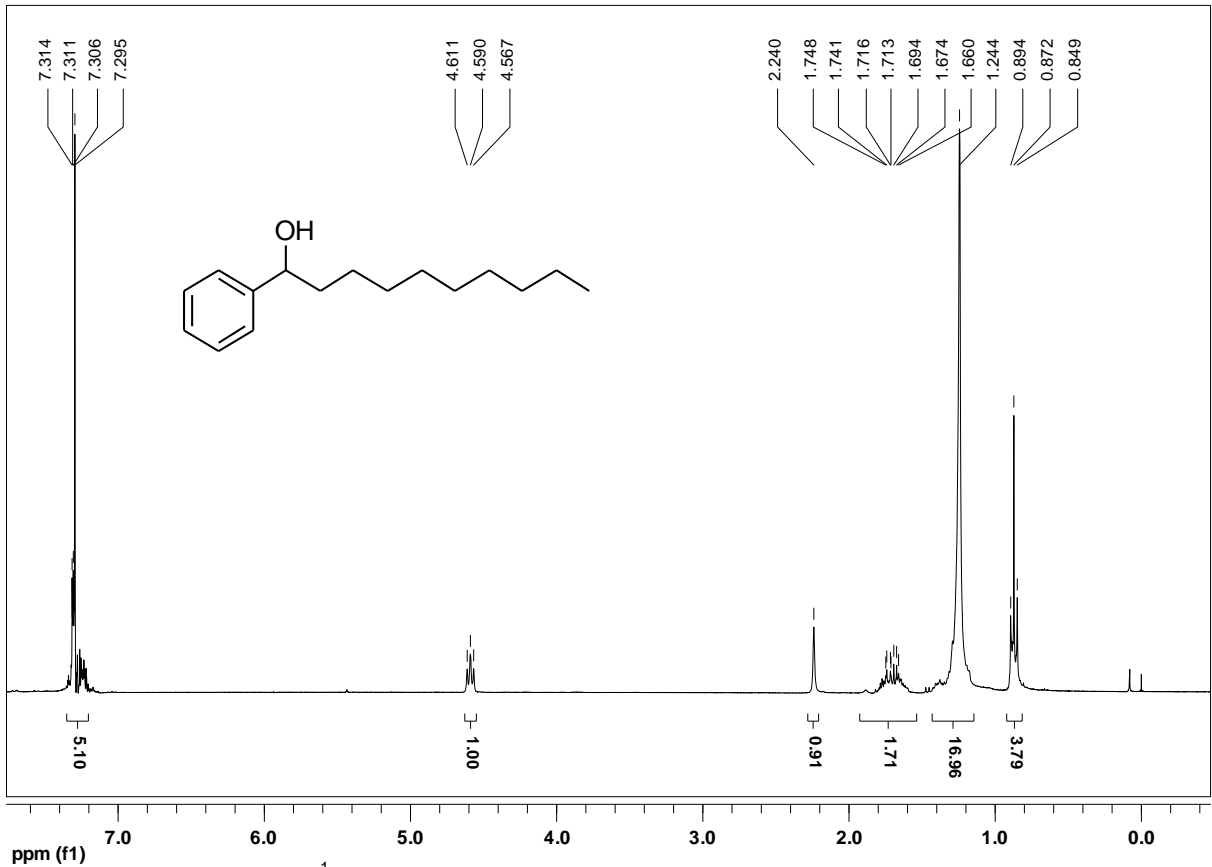


Figura 27. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 21.

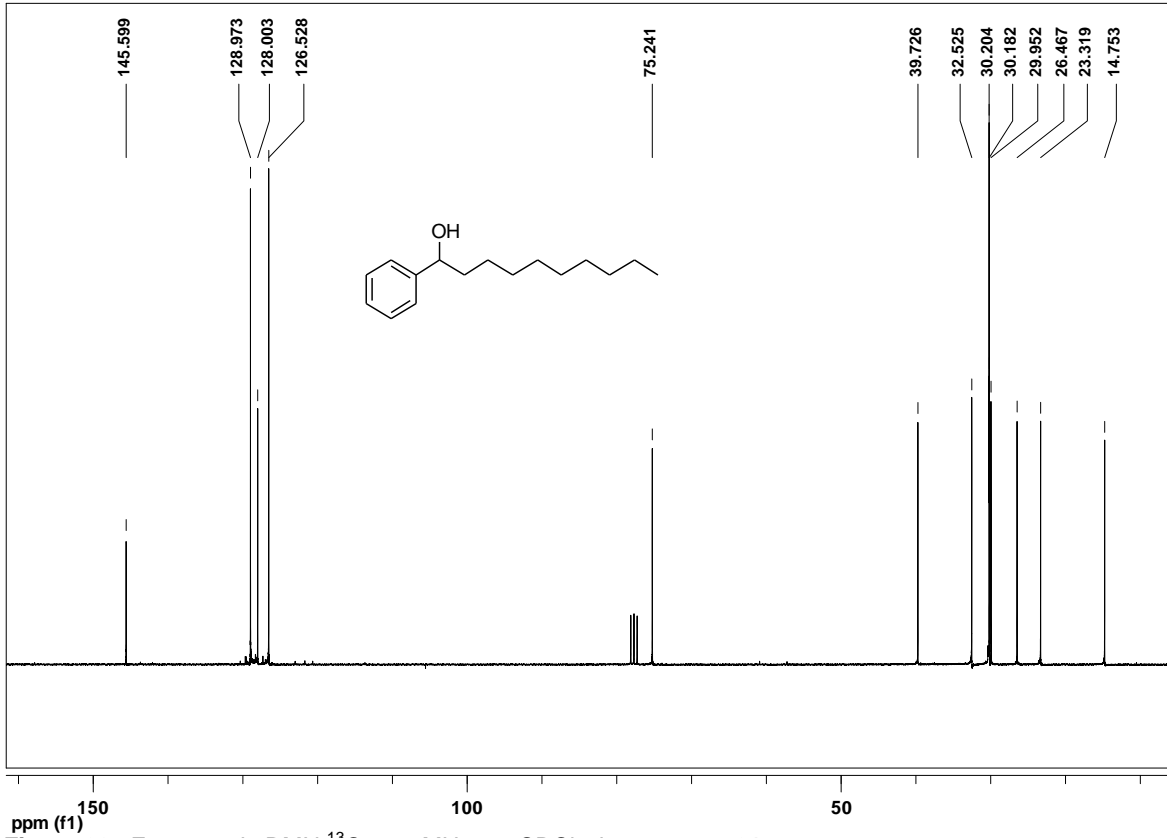


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 21.

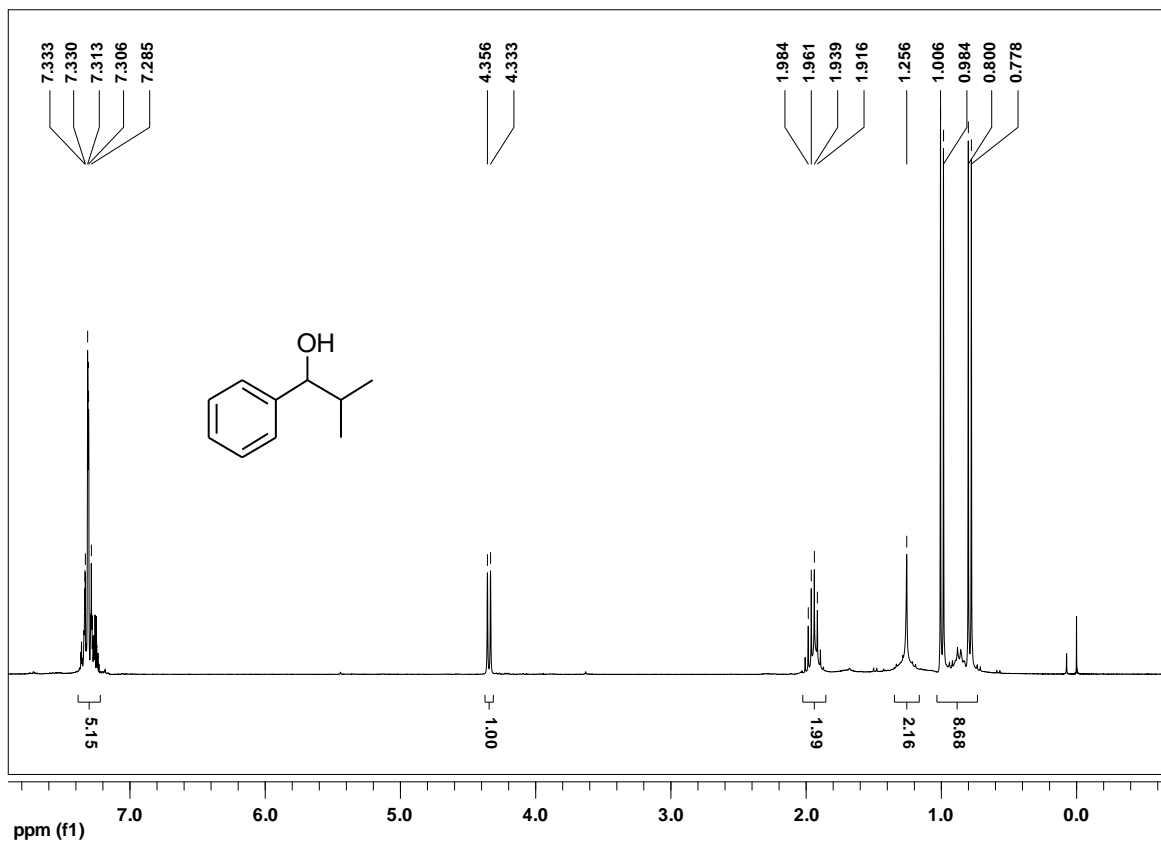


Figura 29. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 22.

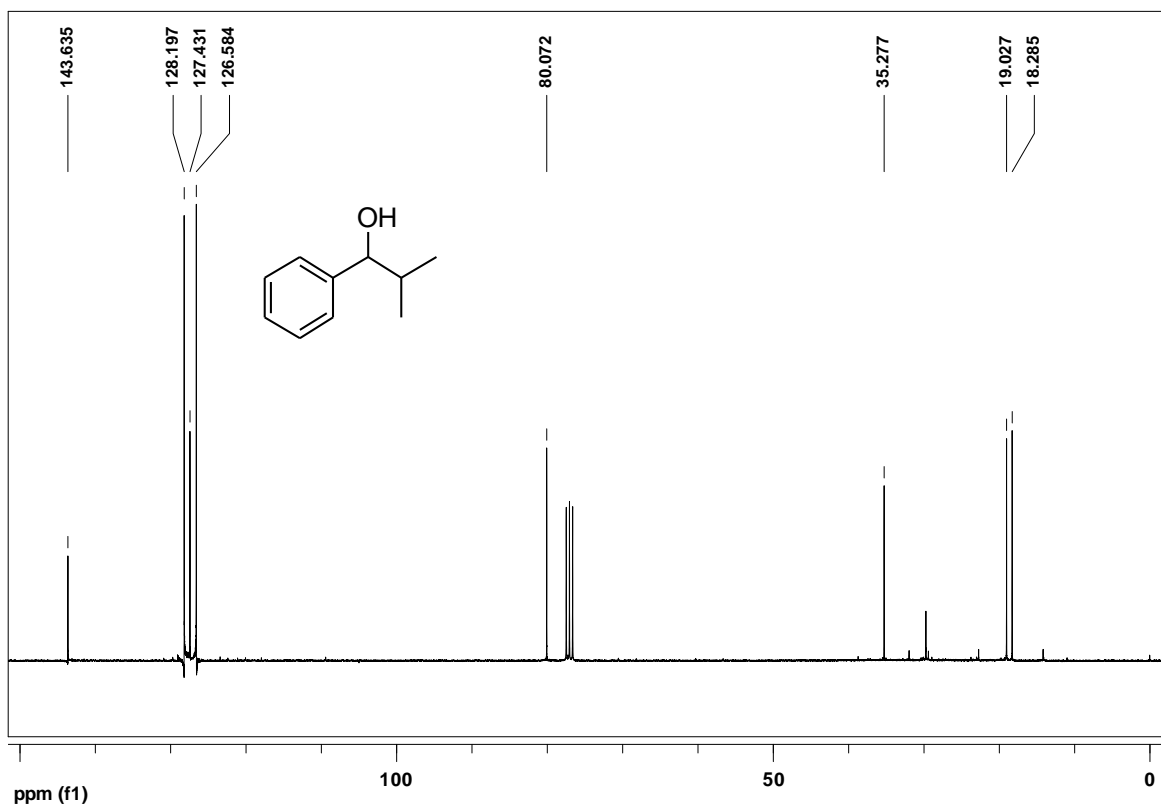


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 22.

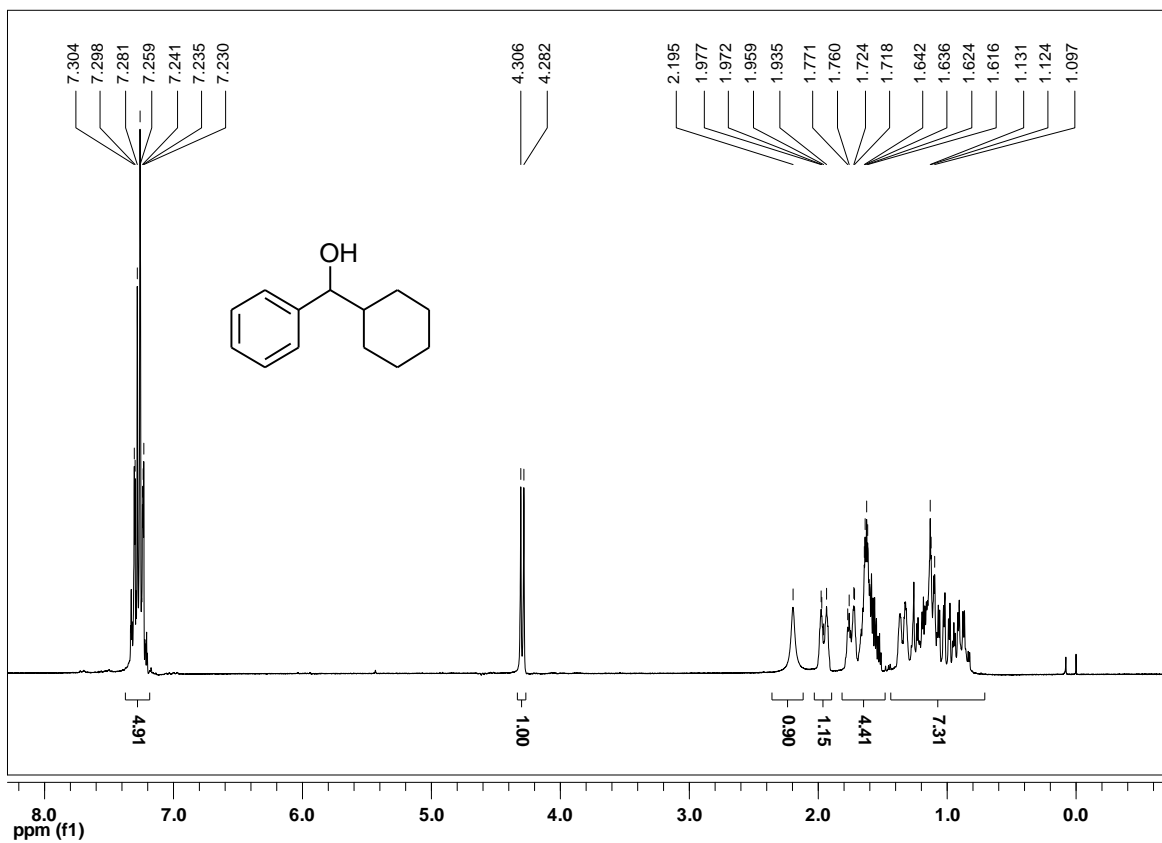


Figura 31. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 24.

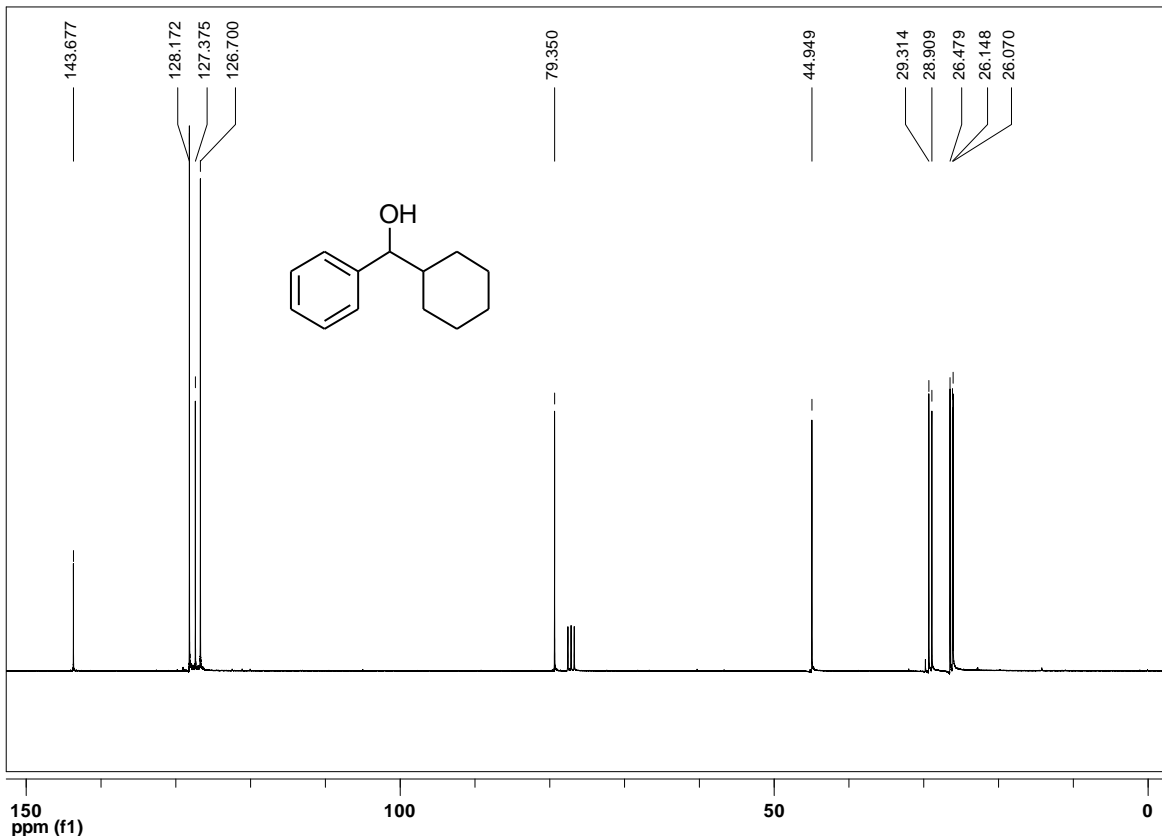


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 24.

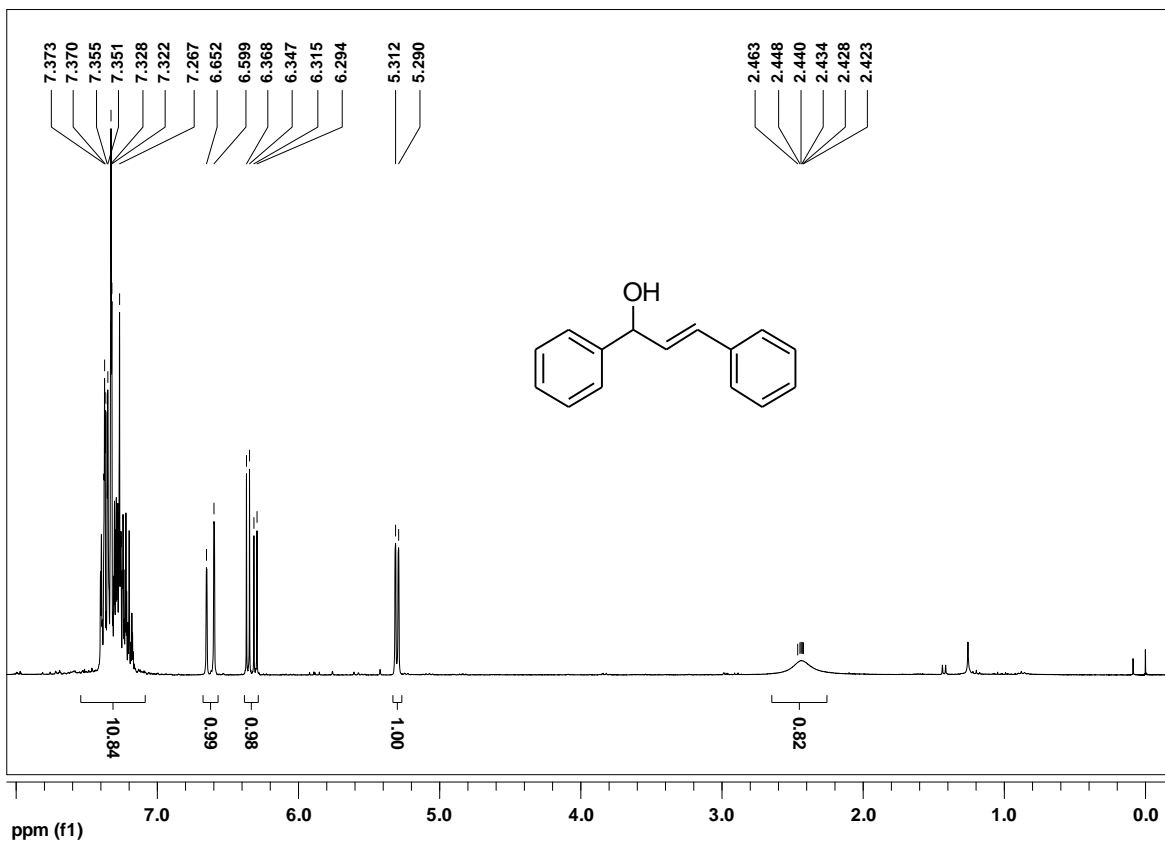


Figura 33. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 25.

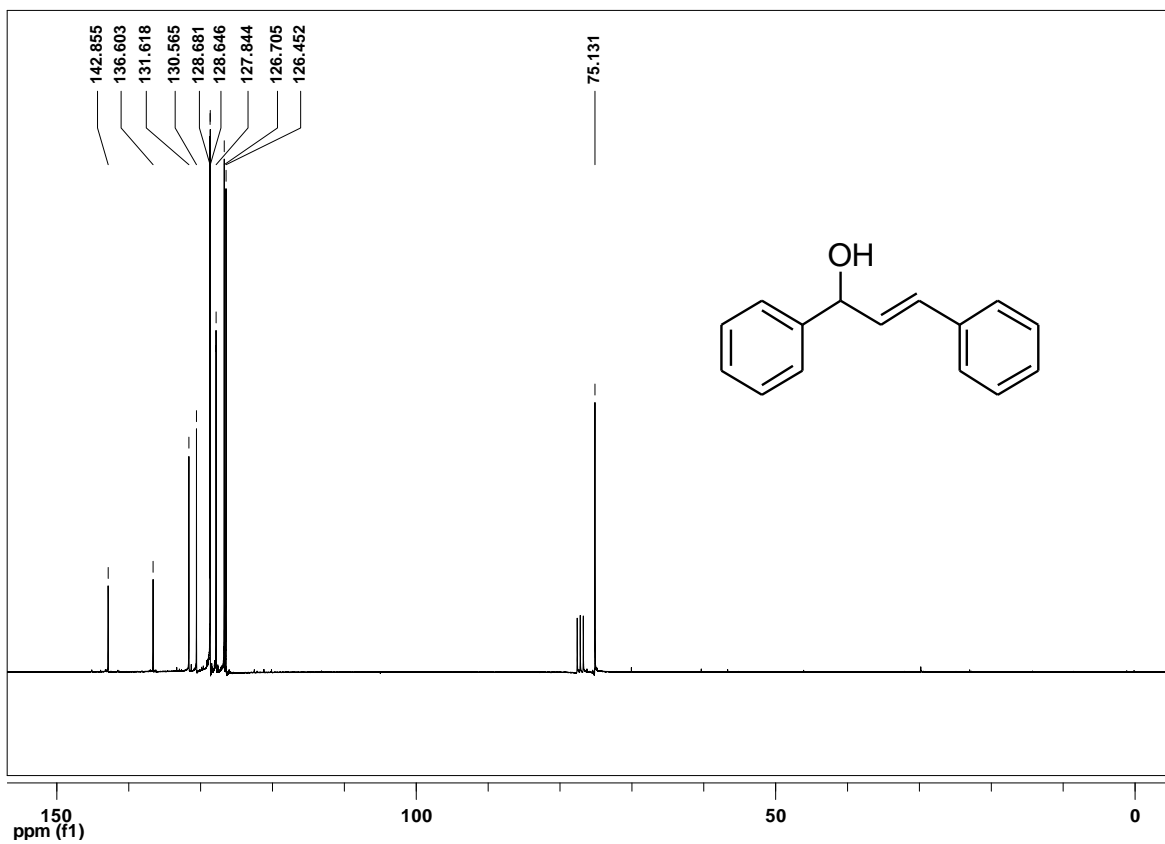


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 25.

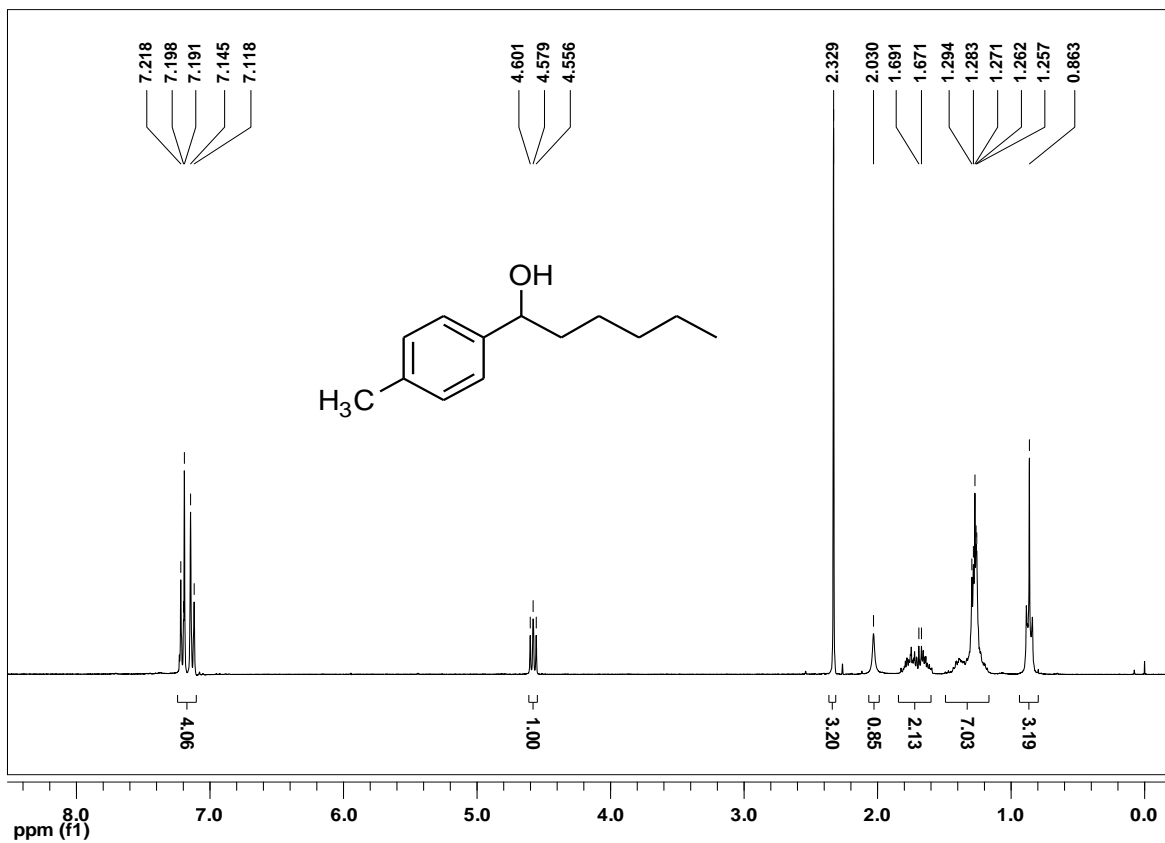


Figura 35. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 26.

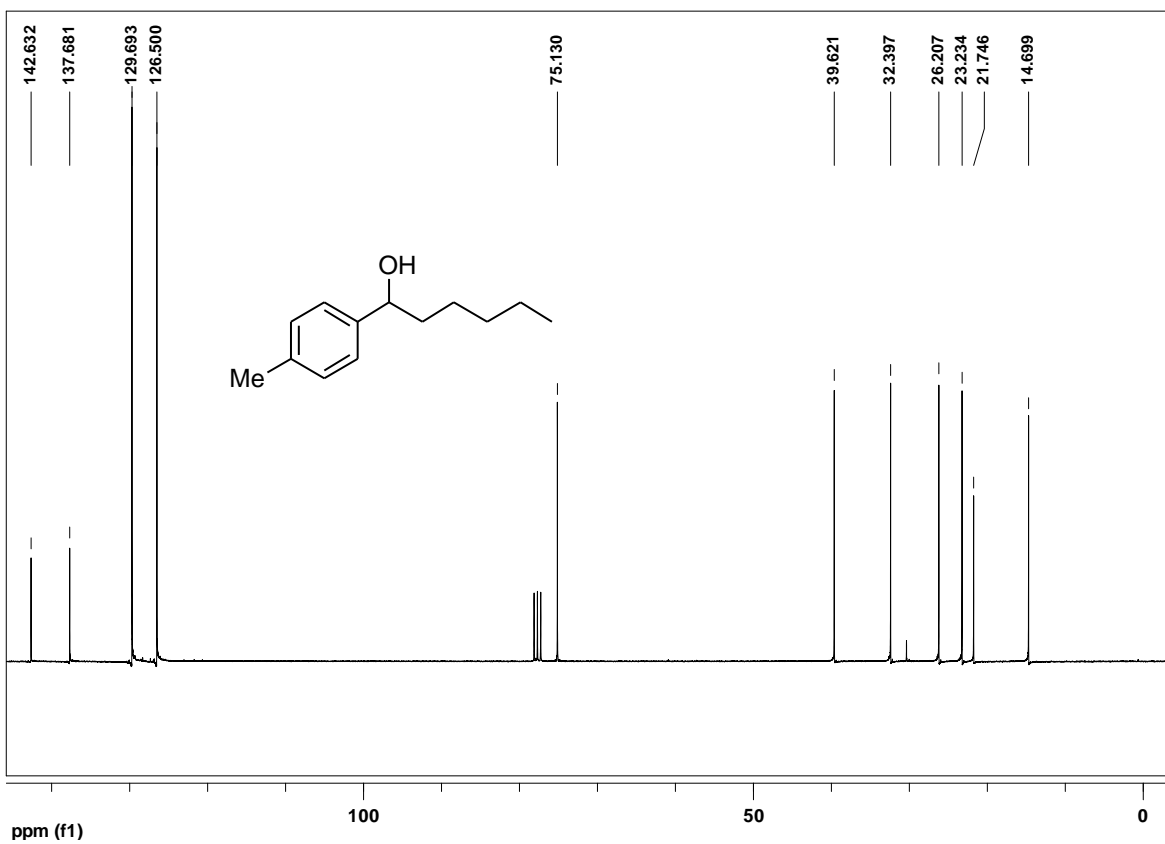


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 26.

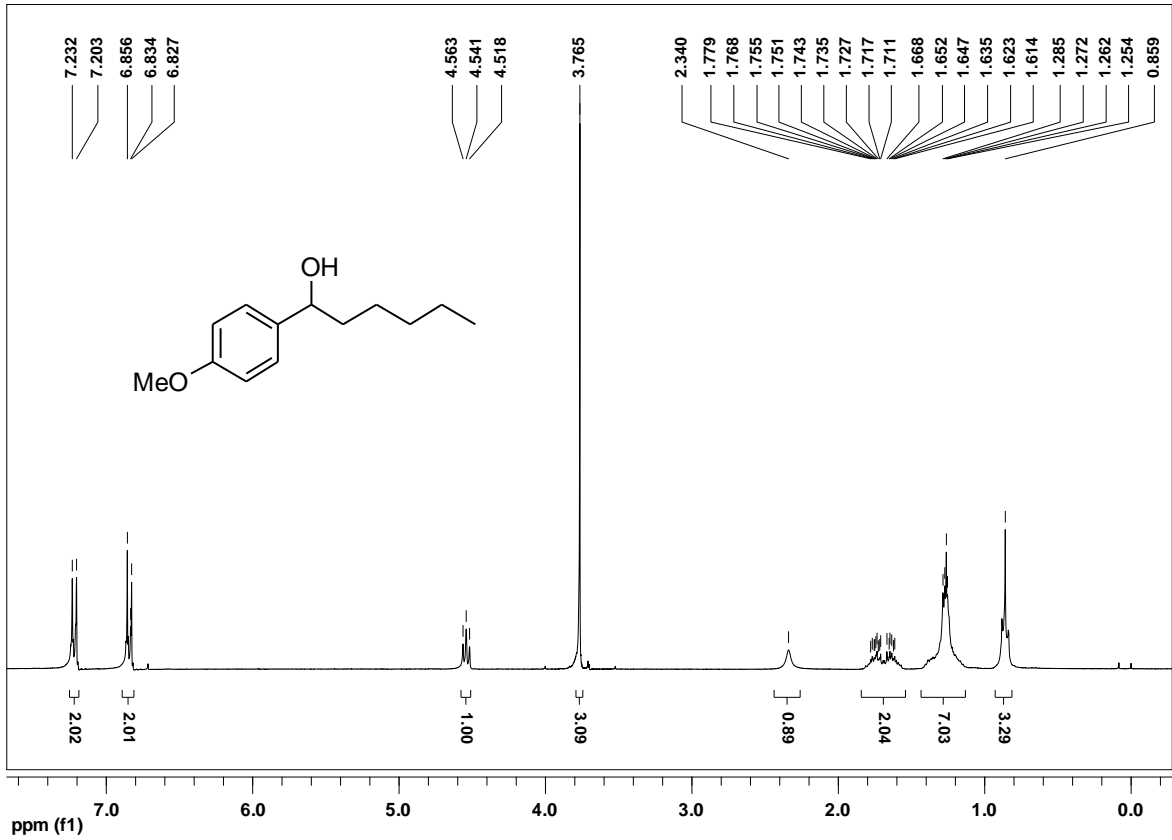


Figura 37. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 27.

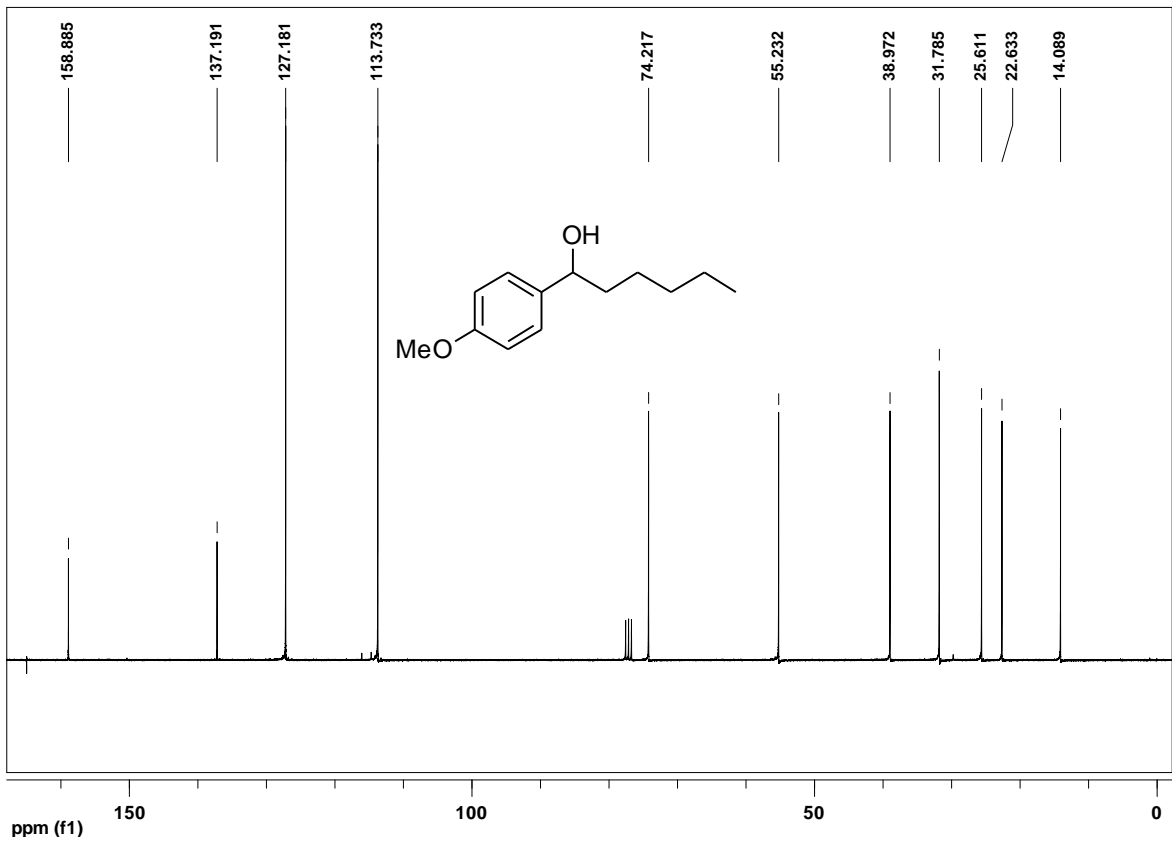


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 27.

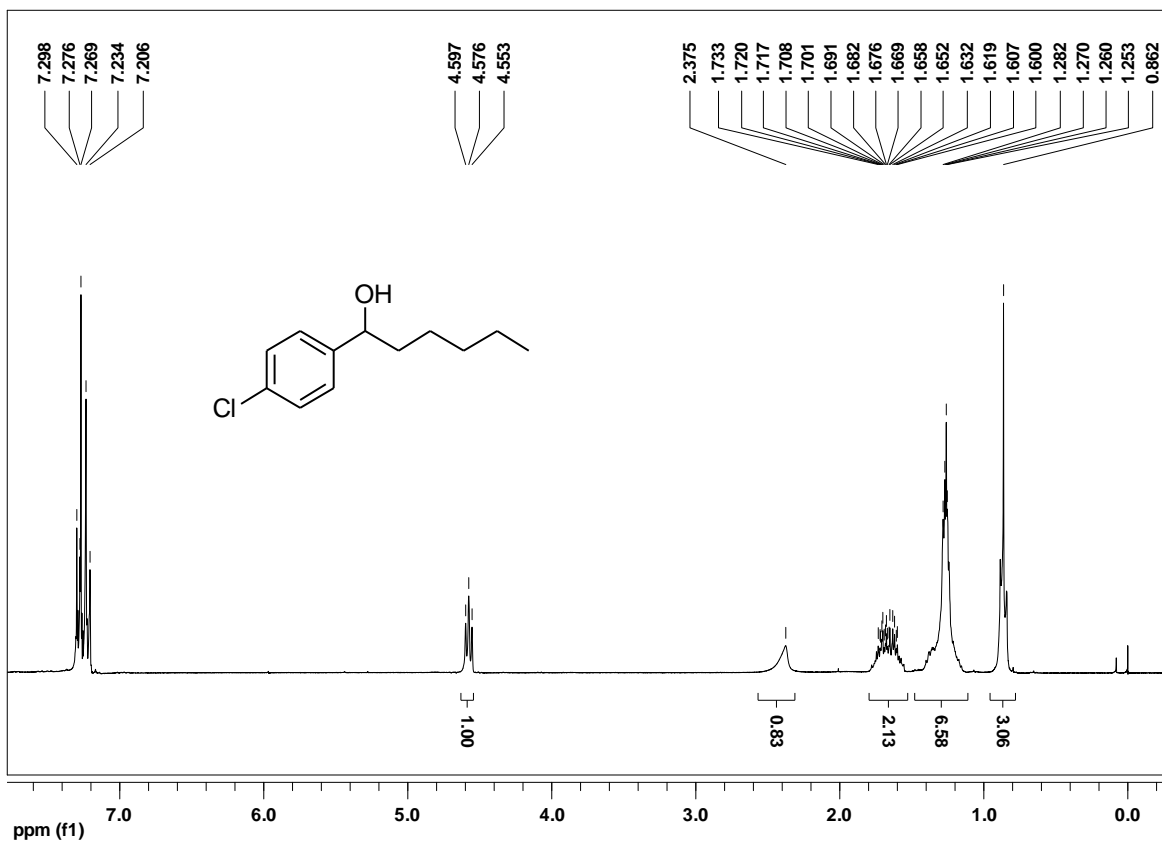


Figura 39. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto **28**.

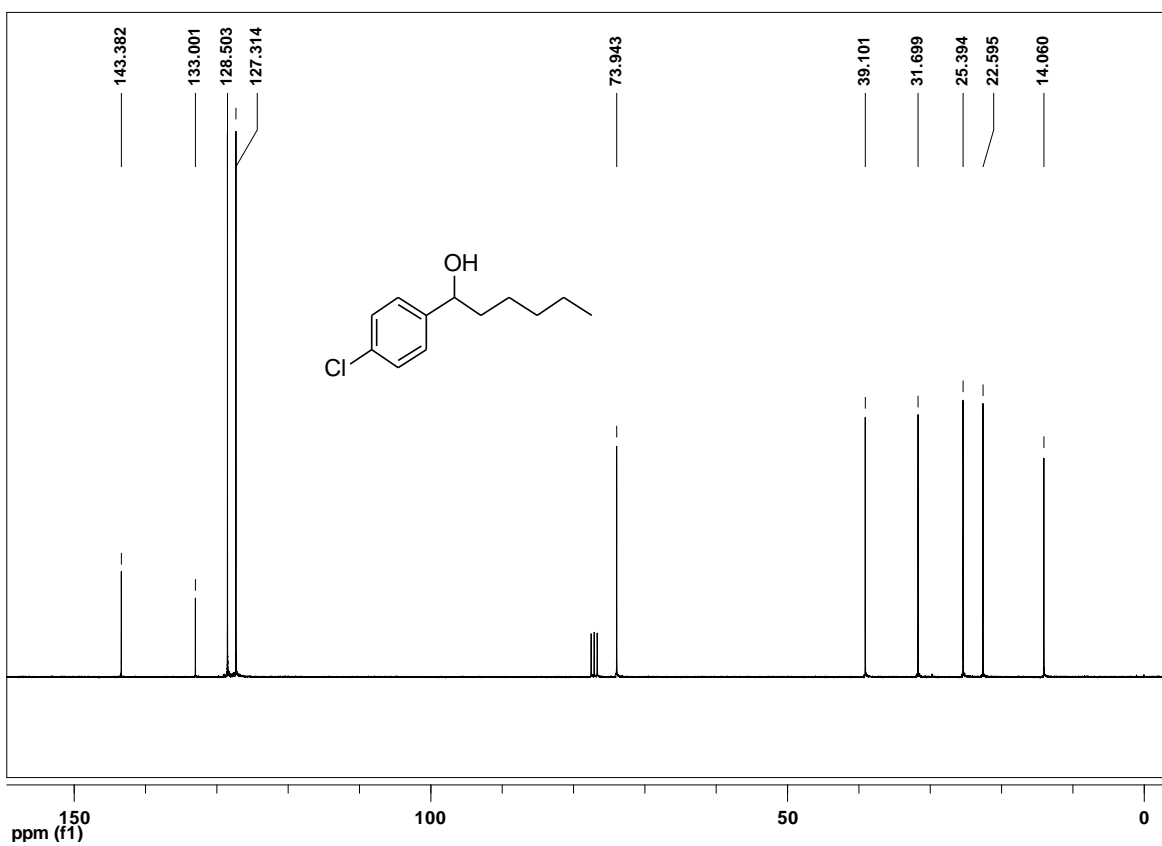


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto **28**.

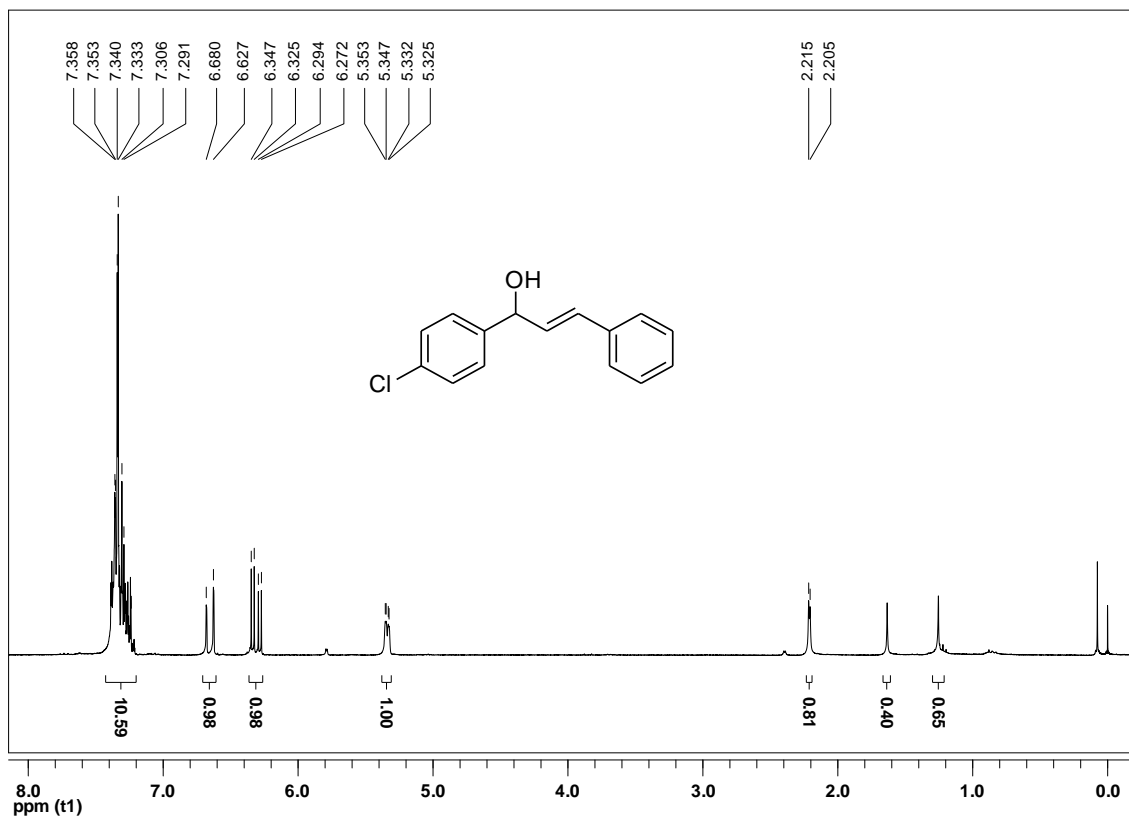


Figura 41. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 31.

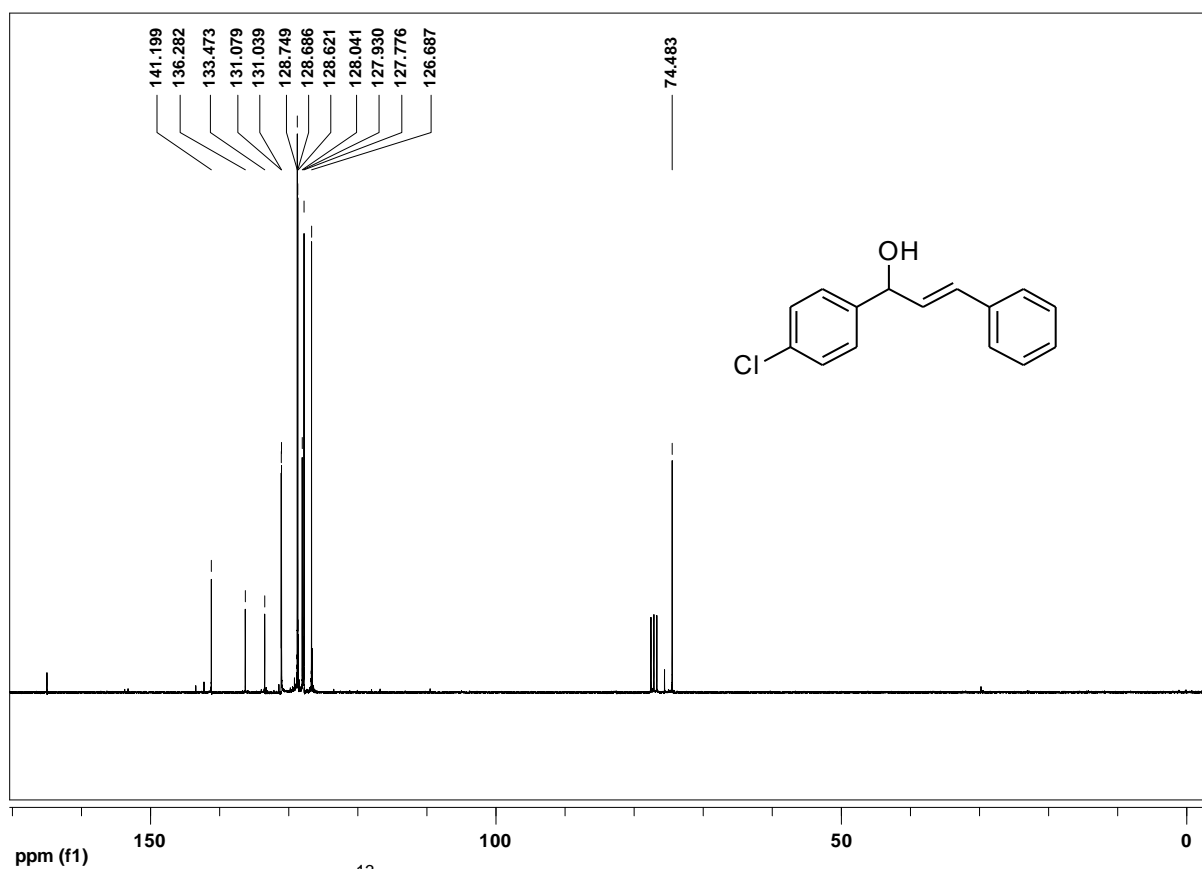


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz em CDCl_3 do composto 31.