



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**CONTROLE ESTEREOQUÍMICO NA ADIÇÃO DE REAGENTES
ORGANOZINCO A α -AMINO ALDEÍDOS QUIRAIS:
SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE AMINO ÁLCOOIS**

BRUNA SIMÕES MARTINS

Porto Alegre, RS, Brasil

2016

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

Bruna Simões Martins

**CONTROLE ESTEREOQUÍMICO NA ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOZINCO
A α -AMINO ALDEÍDOS QUIRAIS:
SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE AMINO ÁLCOOIS**

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

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador

Prof. Dra. Angélica Venturini Moro
Co-orientadora

Porto Alegre, setembro, 2016.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (agosto/2012) e (agosto/2016), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke e Co-orientação da Professora Doutora Angélica Venturini Moro. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

Prof. Dr. Dyeison Antonow

Prof. Dr. Paulo H. Schneider

Prof. Dr. Adriano M. Lisboa

Prof. Dr. Diogo S. Lüdtkke

Prof. Dra. Angélica V. Moro

Orientador

Co-orientadora

Bruna S. Martins

Aos meus amados pais, Lenir e Nilvea, que mesmo distantes, transmitem-me a força e a fé necessárias para lutar em nome dos meus objetivos e sonhos. Palavras jamais serão suficientes para expressar minha gratidão por todo investimento direcionado à minha formação. Esta conquista é dedicada a vocês!

À memória de minha querida avó Neila C. Simões.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e minhas irmãs, Aline e Amanda, por estarem sempre ao meu lado, independente das situações...

Aos meus orientadores prof. Diogo e prof.^a Angélica. Em primeiro lugar, agradeço por me aceitarem como aluna de seu grupo, por todo apoio, confiança, inúmeros conselhos, ensinamentos, enfim, por toda orientação competente que recebi de ambos ao longo desses quatro anos de convívio. Muito obrigada pelas incontáveis oportunidades de aprendizado e amadurecimento profissional. Certa vez li uma frase, que fez com que eu tivesse a certeza de estar no caminho certo: “Identify your preferences and your aptitudes, and pursue your dream under the guidance of an excellent coach” (Ei-ichi Negishi). Por tudo que vocês fizeram por mim, por tanto me ajudarem a realizar este sonho, deixo registrado aqui minha eterna gratidão e admiração. Mais que um prazer, foi uma honra ser orientada por Diogo Seibert Lüdtke e Angélica Venturini Moro. Desejo a vocês cada vez mais sucesso e felicidades!

À Natalí por ser uma exímia aprendiz, com quem também aprendi muito. Agradeço a amizade, ajuda indispensável nos experimentos e por toda responsabilidade, dedicação e competência no trabalho. Foi um prazer trabalhar contigo, não tenho dúvidas do grande futuro que te aguarda!

À Maira (Pequena Gafanhota) pela amizade fraterna, cumplicidade, parceria em viagens divertidíssimas, mas acima de tudo, agradeço o importante apoio nos momentos difíceis. Desejo a ti um futuro brilhante!

À Andressa, Duda e ao Lucas pela amizade, companheirismo e parceria em trabalhos do grupo. A vocês o meu desejo de muito sucesso profissional e realizações pessoais!

Aos demais colegas de grupo pelo bom convívio ao longo dos anos.

Ao prof. Paulo Schneider e seus alunos pela parceria entre os grupos.

Aos antigos colegas do Lab K204 que tão bem me receberam, especialmente, meu querido amigo Willian (Baiano), pelos cafés na Física sempre acompanhados de boas conversas e muitas risadas. Agradeço ainda nossa colaboração científica.

Aos meus “Estimados Mestres”: Gilmar (Gil), Anderson (Vampeta) e João (Juanito)! Muito obrigada pela amizade sincera, por todo apoio nas horas difíceis e pelos inúmeros momentos alegres que dividimos. Vocês foram essenciais durante todo o período do Doutorado. Desejo-lhes toda a felicidade do mundo!

À Luana pelas análises de massas de alta resolução.

Ao Pedro pela amizade, brincadeiras e pelos mates de todas as manhãs. Agradeço, especialmente, o amparo em um momento difícil e ajuda em tantos outros momentos necessários.

Aos colegas do prédio de Catálise Molecular: Gustavo (Chacón), Gabriel (Chile) e Adão pela amizade e por me auxiliarem com reagentes, solventes, equipamentos, etc.

Ao prof. Manfred Reetz pelos dados espectroscópicos gentilmente cedidos, que facilitaram a interpretação dos nossos resultados.

Aos professores membros da banca examinadora pelas correções e sugestões que enobreceram este trabalho.

Ao prof. Aloir Merlo e seus alunos do Lab. K202 pela amizade e parceria.

Ao prof. Diogo Lüdtke e prof. Paulo Netz pelas excelentes aulas que ministraram na pós-graduação, fontes de inspiração para mim.

Ao prof. Francisco Santos pelo auxílio nos experimentos e interpretação de dados de RMN.

Aos funcionários do Instituto de Química da UFRGS, em especial, seu Édson, seu Carlos e seu Zé; e aos que trabalham no prédio do nosso laboratório, Lucas e Miriam. Obrigada a todos pelas gentilezas e brincadeiras que nos tornaram próximos.

Às agências de fomento Capes, CNPq e Fapergs pelas bolsas e auxílio financeiro.

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

RESUMO

No presente trabalho, três metodologias foram desenvolvidas para adição diastereosseletiva de reagentes organozinco a α -amino aldeídos quirais, derivados de diferentes aminoácidos. Mais especificamente, como parte dos interesses do grupo de pesquisa, os reagentes arilzinco, gerados através de uma reação de troca entre ácidos aril borônicos e dietilzinco, foram investigados em adições estereocontroladas aos substratos chave desse trabalho.

Em um primeiro momento, investigou-se a arilação do amino aldeído L-prolinal, protegido com diferentes grupos protetores (Boc, Cbz e Tr). De acordo com as condições reacionais empregadas, o grupo trifenilmetila (Tr) mostrou-se o mais eficaz em promover reações diastereosseletivas nos substratos estudados. Assim, uma série de grupos arila foi transferida a *N*-Tr L-prolinal, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (33-76%) e excelentes razões diastereoisoméricas (>20:1). O controle estereoquímico das reações foi racionalizado através do modelo de Felkin-Anh, devido ao grande volume estérico do grupo tritila, que previne quelação do átomo de zinco aos sítios básicos de Lewis do amino aldeído. Complementarmente às reações de arilação de *N*-Tr L-prolinal, realizou-se adições de reagentes alquilzinco, gerados através de reações entre alcinos terminais e dietilzinco. Nesse estudo, foi possível obter excelentes diastereosseletividades (*rd* >20:1) para adição de acetiletos de zinco sililados e acetiletos de cadeia linear; enquanto, que para um derivado do fenilacetileno, observou-se uma mistura de epímeros (*rd* 7:1). A diastereosseletividade das reações foi explicada de acordo com o modelo de Felkin-Anh, corroborando os resultados obtidos nas arilações de *N*-Tr L-prolinal.

Na segunda parte do trabalho, desenvolveu-se um método para arilação diastereosseletiva de *N*-Bn₂ α -amino aldeídos acíclicos. A presença dos substituintes benzila no nitrogênio foi crucial para o controle estereoquímico da reação através do modelo quelado de Cram. A metodologia mostrou-se eficaz para α -amino aldeídos derivados de diferentes aminoácidos como L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-alanina, L-valina, L-leucina, L-*iso*-leucina, L-fenilglicina, D-fenilglicina e L-serina. Investigou-se ainda a transferência de uma série de grupos arila ao *N*-Bn₂ L-fenilalaninal. Em geral, os β -amino álcoois *syn* foram obtidos em bons rendimentos (56-92%) e excelentes diastereosseletividades (até >20:1).

ABSTRACT

In the work presented herein, three highly diastereoselective methodologies for the organozinc addition to chiral, enantiopure α -amino aldehydes were developed, as part of our research program on the development of stereoselective reactions with organozinc reagents. The main focus was the use of the boron-zinc exchange as a tool for the generation of reactive, transferable aryl groups.

First, we have investigated the arylation of a series of L-proline-derived amino aldehyde bearing different *N*-protecting groups (Boc, Cbz and Tr) and we have found that the best results have been achieved with the triphenylmethyl group. Thus, a range of arylzinc species were transferred to *N*-Tr-L-prolinal delivering the corresponding chiral amino alcohols in good yields (33-76%) and excellent diastereoisomeric ratios (>20:1). The stereochemical outcome was rationalized on the basis of Felkin-Anh model, due the presence of the bulky *N*-triphenylmethyl which precludes chelation, disfavoring the competing Cram-chelation pathway. In addition we have also studied the diastereoselective alkynylation reaction of *N*-Tr-L-prolinal using alkynylzinc reagents, generated *in situ* through the reaction between diethylzinc and terminal alkynes. In this case, it was possible to synthesize propargyl alcohols with two contiguous stereocenters with high diastereoselectivity (*up to* >20:1) for ethynyltrimethylsilane and aliphatic derived acetylenes, while the phenylacetylene product was obtained in diminished selectivity (*dr* = 7:1). As in the arylation reactions, in all cases studied Felkin-Anh-controlled additions were favored.

In the second part of this work, we have developed the chelation-controlled arylation reaction of chiral enantiopure acyclic *N,N*-dibenzylamino aldehydes. The presence of dibenzyl substituents at the nitrogen plays a key role in the stereochemical outcome of the reaction. The arylation reactions work efficiently with a number of different amino aldehydes derived from L-phenylalanine, D-phenylalanine, L-alanine, L-valine, L-leucine, L-*iso*-leucine, L-phenylglycine, D-phenylglycine, and L-serine. We also investigated the arylation reaction of L-phenylalanine-derived amino aldehyde with a broader range of arylboronic acids. In general, the *syn* β -amino alcohols were obtained in good yields (56-92%) and excellent diastereoselectivities (*up to* >20:1).

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xv
Introdução e Objetivos.....	1
Capítulo 1 – Revisão da Literatura.....	7
1.1. <i>Introdução.....</i>	8
1.2. <i>Modelos Estereoquímicos de Indução Assimétrica 1,2.....</i>	9
1.3. <i>Adição de Reagentes Organometálicos a α-Amino Aldeídos Quirais.....</i>	14
1.4. <i>Reagentes Organozinco em Reações Estereosseletivas.....</i>	23
1.4.1. <i>Reações de Troca B-Zn e Aplicações em Síntese Estereosseletiva.....</i>	26
Capítulo 2 – Apresentação e Discussão dos Resultados.....	48
2.1. <i>Estudo de Arilação de L-Prolinal.....</i>	49
2.1.1. <i>Conclusões Parciais.....</i>	64
2.2. <i>Alquilação de N-Tr L-Prolinal.....</i>	65
2.2.1. <i>Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais.....</i>	65
2.2.2. <i>Conclusões Parciais e Perspectivas.....</i>	70
2.3. <i>Arilação de N-Bn₂ α-Amino Aldeídos Acíclicos.....</i>	72
2.3.1. <i>Adição Diastereosseletiva de Reagentes Arilzinco a N-Bn₂ Amino Aldeídos...</i>	72
2.3.2. <i>Conclusões Parciais.....</i>	101
Considerações Finais e Conclusões.....	102
Capítulo 3 – Parte Experimental.....	105
3.1. <i>Materiais e Métodos.....</i>	106
3.1.1. <i>Reagentes e Solventes.....</i>	106
3.1.2. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	106
3.1.3. <i>Ponto de Fusão.....</i>	107
3.1.4. <i>Polarímetro.....</i>	107
3.1.5. <i>Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....</i>	107
3.1.6. <i>Espectroscopia no Infravermelho.....</i>	107

3.2. Procedimentos Experimentais.....	108
3.2.1. Proteção L-prolina com cloroformato de benzila.....	108
3.2.2. Redução <i>N</i> -Cbz L-prolina.....	109
3.2.3. Oxidação de Swern <i>N</i> -Cbz L-prolinol.....	109
3.2.4. Redução <i>N</i> -Boc L-prolina.....	110
3.2.5. Oxidação de Swern <i>N</i> -Boc L-prolinol.....	111
3.2.6. Esterificação e proteção L-prolina com cloreto de trifenilmetila.....	112
3.2.7. Redução <i>N</i> -Tr amino éster L-prolina.....	113
3.2.8. Oxidação de Swern <i>N</i> -Tr L-prolinol.....	113
3.2.9. Oxidação de <i>N</i> -Tr L-prolinol: método de Parikh-Doering.....	114
3.2.10. Síntese oxazolidinona 161	115
3.2.11. Procedimento geral para adição de ArZnEt a <i>N</i> -Tr L-prolinal.....	116
3.2.12. Alquinilação <i>N</i> -Tr L-prolinal utilizando fenilacetileno.....	120
3.2.13. Alquinilação <i>N</i> -Tr L-prolinal utilizando trimetilsililacetileno.....	121
3.2.14. Procedimento geral para proteção de aminoácidos com BnBr.....	123
3.2.15. Proteção L-cisteína com BnBr.....	126
3.2.16. Proteção L-metionina com BnBr.....	127
3.2.17. Proteção L-serina com BnBr.....	128
3.2.18. Proteção da hidroxila de <i>N</i> -Bn ₂ L-serina com TBS-Cl.....	129
3.2.19. Proteção da hidroxila de <i>N</i> -Bn ₂ L-serina com TrCl.....	129
3.2.20. Proteção <i>N</i> indólico derivado L-triptofano.....	130
3.2.21. Procedimento geral para redução de <i>N</i> -Bn ₂ amino ésteres.....	131
3.2.22. Procedimento geral para oxidação de Swern de <i>N</i> -Bn ₂ amino álcoois.....	134
3.2.23. Procedimento geral para adição de ArZnEt a <i>N</i> -Bn ₂ amino aldeídos.....	135
3.2.24. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.....	140
Referências Bibliográficas.....	142
Espectros Seleccionados.....	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Adição de reagentes de Grignard e organolítio a α -amino aldeído 8	16
Tabela 2: Adição de arilacetiletos de lítio ao aldeído de Garner.....	18
Tabela 3: Adição de diferentes reagentes organometálicos a <i>N</i> -Tr L-prolinal.....	19
Tabela 4: Adição de reagentes organometálicos a <i>N</i> -Bn ₂ L-alaninal.....	21
Tabela 5: Adição de reagentes de Grignard a <i>N</i> -Bn ₂ α -amino aldeídos.....	22
Tabela 6: Reação de troca B-Zn e adições a diferentes aldeídos.....	27
Tabela 7: Síntese de aminoácidos mediada por reação de troca B-Zn.....	35
Tabela 8: Condições reacionais para arilação de L-prolinal.....	53
Tabela 9: Escopo reacional para adição de ArZnEt a <i>N</i> -Tr L-prolinal.....	55
Tabela 10: Técnicas de RMN bidimensionais.....	59
Tabela 11: Correlação ¹ H e ¹³ C para sistema pirrolidínico do composto 160b	59
Tabela 12: Condições gerais para alquinilação de <i>N</i> -Tr L-prolinal.....	66
Tabela 13: Estudo de condições reacionais para arilação de <i>N</i> -Bn ₂ L-fenilalaninal.....	74
Tabela 14: Condições reacionais empregadas para síntese do produto natural 180	80
Tabela 15: Escopo reacional para arilação de <i>N</i> -Bn ₂ L-fenilalaninal.....	83
Tabela 16: Condições experimentais para redução do amino éster 169k	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Amino álcoois presentes na estrutura de biomoléculas.....	5
Figura 2: Modelo de Cornforth.....	12
Figura 3: Modelo de Felkin-Anh.....	12
Figura 4: Trajetória de Bürgi-Dunitz para adição de nucleófilos a carbonilas.....	13
Figura 5: Modelos de Felkin-Anh e Cram-quelado atualizados.....	13
Figura 6: Principais grupos protetores para α -amino aldeídos.....	15
Figura 7: Metais empregados para formação de reagentes organometálicos.....	24
Figura 8: Interação orbitalar na transferência de PhZnEt a aldeído aromático.....	42
Figura 9: Ligantes quirais utilizados em arilações enantiosseletivas catalíticas.....	44
Figura 10: Espectro de RMN ^1H para oxazolidinona 161 a 400 MHz em CDCl_3	52
Figura 11: Estrutura 3D para <i>N</i> -Tr L-prolinal.....	54
Figura 12: Espectro RMN ^1H para composto 160b em CDCl_3 a 400 MHz.....	58
Figura 13: Espectro HSQC para composto 160b em CDCl_3 a 400 MHz.....	60
Figura 14: Espectro NOESY para composto 160b em CDCl_3 a 400 MHz.....	61
Figura 15: Projeção 3D do amino álcool 160b	62
Figura 16: Expansão do espectro NOESY para H^2 e H^3	62
Figura 17: Expansão do espectro NOESY para H^1 e $\text{H}^{1'}$	63
Figura 18: Expansões do espectro NOESY para H^4 e H^5	64
Figura 19: Estruturas 3D dos acetiletos 163a e 163b	68
Figura 20: Espectros de RMN ^1H para compostos 164a e 164b	69
Figura 21: Espectros de RMN ^1H para os produtos 172 e 172'	77
Figura 22: Diversidade estrutural para adição de PhZnEt a <i>N</i> - Bn_2 α -amino aldeídos....	79
Figura 23: Catina e seus análogos estruturais sintéticos.....	80
Figura 24: Espectros de RMN ^1H para precursor 174 e amostra bruta da reação de hidrogenólise.....	82
Figura 25: Pseudoefenamina e par de enantiômeros análogos sintetizados.....	83
Figura 26: Espectro de RMN ^1H para composto 186 em CDCl_3 a 500 MHz.....	87
Figura 27: Interação intramolecular B-O no ácido aril borônico 181	87
Figura 28: Espectro de RMN ^1H para composto 194 em CDCl_3 a 500 MHz.....	92
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C para composto 194 em CDCl_3 a 125 MHz.....	92
Figura 30: Espectro de RMN ^1H para composto 204 em CDCl_3 a 400 MHz.....	96
Figura 31: Espectros de RMN ^1H para precursor 172h e aduto de Suzuki 217 em CDCl_3 a 400 MHz.....	100

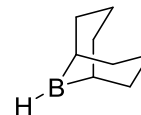
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å – angström (unidade de comprimento)

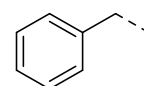
AcOH – ácido acético

ATR – *Attenuated Total Reflectance*

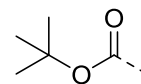
9-BBN-H – 9-borabicyclo[3.3.1]nonano



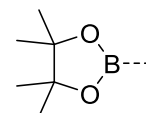
Bn – benzila



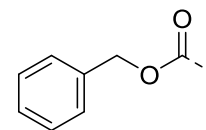
Boc – *tert*-butiloxicarbonila



Bpin – boro pinacolato



Cbz – benziloxicarbonila

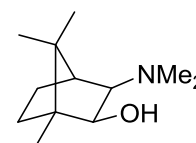


CCD – cromatografia em camada delgada

COSY – *Correlation Spectroscopy*

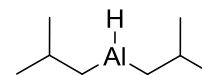
Cy – ciclohexila

DAIB – 3-exo-(dimetilamino)-*iso*-borneol

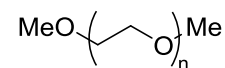


DCM – diclorometano

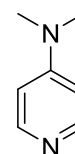
DIBAL-H – hidreto de di-*iso*-butil alumínio



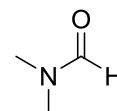
DiMPEG – dimetoxipolietilenoglicol



DMAP – 4-dimetilaminopiridina



DMF – *N,N*-dimetilformamida



DMSO – dimetilsulfóxido



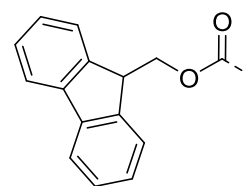
E – eletrófilo

ee – excesso enantiomérico

EMAR – espectrometria de massas de alta resolução

ESI – *ElectroSpray Ionization*

Fmoc – 9-fluorenilmetoxicarbonila

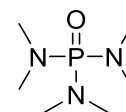


GF – grupo funcional

GP – grupo protetor

HMBC – *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy*

HMPA – hexametilfosforamida

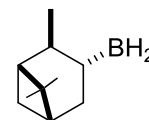


HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

Hz – hertz

lpcBH₂ – mono-*iso*-pinocanfeil borana



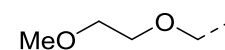
IV – infravermelho

L – ligante

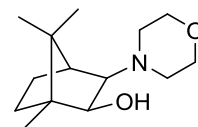
L* – ligante quiral

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

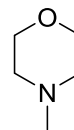
MEM – 2-metoxietoximetil



MIB – 3-exo-morfolino *iso*-borneol



NMM – *N*-metil morfolina

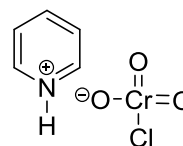


NOE – *Nuclear Overhauser Effect*

NOESY – *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

Nu – nucleófilo

PCC – clorocromato de piridínio



PE – ponto de ebulição

PF – ponto de fusão

ppm – parte por milhão

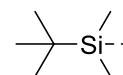
Py – piridina



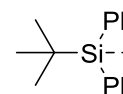
rd – razão diastereoisomérica

RMN – ressonância magnética nuclear

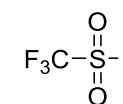
TBS – *tert*-butildimetilsilila



TBDPS – *tert*-butildifenilsilila



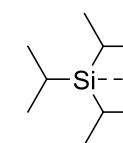
Tf – trifluorometanossulfonila



THF – tetraidrofurano



TIPS – tri-*isopropil*silila



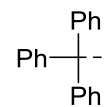
TMS – tetrametilsilano



TMS – trimetilsilila



Tr – trifenilmetila, tritila



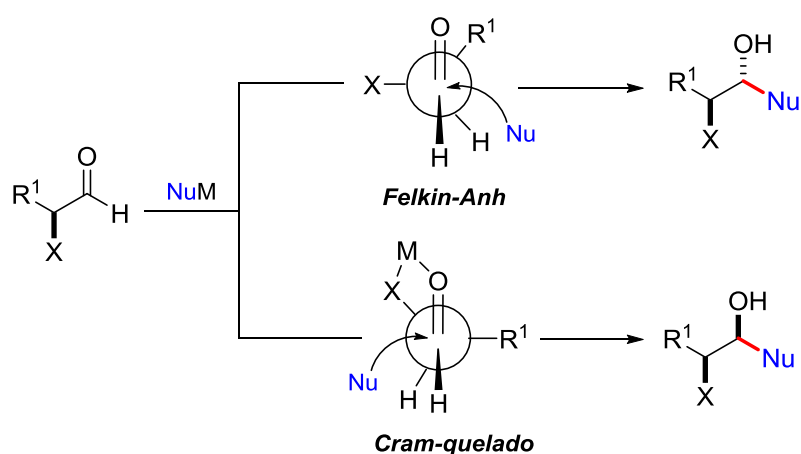
δ – deslocamento químico

J – constante de acoplamento

$[\alpha]_D^{20}$ – rotação óptica específica

Introdução e Objetivos

A adição de reagentes organometálicos a aldeídos e cetonas quirais caracteriza-se como uma importante ferramenta para obtenção de moléculas de complexidade elevada. Nesse contexto é imprescindível controlar a formação do novo centro estereogênico através, por exemplo, da estereoquímica pré-existente no substrato.¹ Inseridos nesse conceito, os modelos de Felkin-Anh e Cram-quelado para predição da seletividade diastereofacial em adições de nucleófilos a grupos carbonílicos estão entre os mais utilizados, tendo seus preceitos centrados na natureza dos substituintes na posição alfa. Em geral, a presença de grupos oxigenados siliilados ou fortemente retiradores de elétrons, resulta em favorecimento da adição segundo o modelo de Felkin-Anh, enquanto que grupos pouco volumosos, ou com pouca influência eletrônica, tendem a favorecer a quelação.² Essa diferença de seletividade é refletida na natureza do produto formado, *syn* ou *anti* (Esquema 1).



Esquema 1: Modelos de Felkin-Anh e Cram-quelado para adição de nucleófilos a aldeídos quirais.

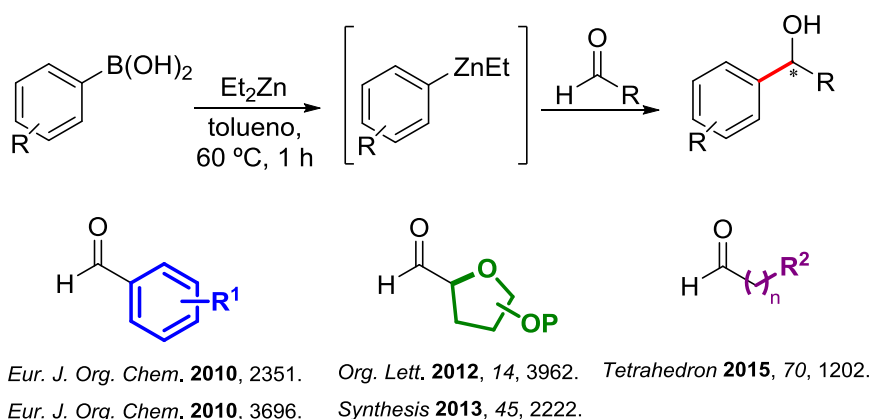
A escolha do reagente organometálico apropriado, bem como, a estrutura do substrato e natureza do grupo protetor, pode levar à formação controlada de ambos os produtos Felkin ou Cram-quelado. Nesse âmbito, os reagentes organozinco, particularmente aril-Zn-alkil, destacam-se devido às suas características como reatividade intermediária e alta tolerância a grupos funcionais, quando comparados

¹(a) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. E. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH:Weinheim, Germany, **1996**. (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; VCH:Weinheim, Germany, **2003**. (d) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; VCH:Weinheim, Germany, **2011**.

²Stanton, G. R.; Johnson, C. N.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4399.

com reagentes dialquilzinco e diarilzinco. Sendo assim, apresentam-se como excelentes candidatos para promover adições estereosseletivas.

Espécies nas quais o átomo de zinco está ligado simultaneamente a um carbono sp^2 e a um carbono sp^3 são preparadas a partir de uma reação de troca B-Zn entre ácidos borônicos e dietilzinco.³ Essa metodologia torna-se bastante interessante, uma vez que diversos ácidos borônicos são encontrados disponíveis comercialmente, ou podem ser facilmente preparados. Assim um grande número de espécies arilantes transferíveis são produzidas, que permitem acessar um grande escopo de produtos de adição a aldeídos ou outros substratos. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo sucessivas metodologias para adições estereosseletivas de espécies $ArZnEt$ a diferentes substratos⁴ (Esquema 2).



Esquema 2: Adições estereosseletivas de espécies $ArZnEt$ geradas através de troca B-Zn.

³(a) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1098. (b) Para uma revisão sobre assunto: Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 813.

⁴(a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3962. (d) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. *Synthesis* **2013**, 45, 2222. (e) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2015**, 70, 1202.

Analisando por outro prisma, amino aldeídos quirais representam uma versátil classe de compostos que são amplamente empregados como precursores na síntese de produtos naturais⁵ ou de moléculas de alto valor agregado,⁶ especialmente amino álcoois vicinais.⁷ Do ponto de vista biológico, amino álcoois são importantes subunidades estruturais de ocorrência natural ou sintética. Em biomoléculas encontram-se como hidróxi aminoácidos serina e treonina, no carboidrato D-glucosamina, em hormônios como epinefrina e norepinefrina,^{8a} e ainda em compostos que atuam no sistema nervoso central como, por exemplo, efedrina e norpseudoefedrina (catina).^{8b} Pode-se citar ainda a presença de um amino álcool *syn* na estrutura do fármaco Taxol[®], utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, principalmente, mama, ovário e pulmão^{8c} (Figura 1). Adicionalmente, os amino álcoois em sua forma enantiomericamente pura, são amplamente empregados como indutores quirais em diversas transformações assimétricas.^{4a,4b,4e,9}

⁵(a) Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330. (b) Kwon, S.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796. (c) Bernardim, B.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9926.

⁶(a) Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089. (b) Izawa, J.; Onishi, Y. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2811.

⁷(a) Righi, G.; Pietrantonio, S.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10039. (b) Goff, N. C.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325.

⁸(a) Karjalainen, O. K.; Koskinen, A. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4311. (b) Rother, D.; Pohl, M.; Sehl, T.; Baraibar, A. G. (PCT Int. Appl.) *German Patent* WO2014198247A120141218, **2014**. (c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Caliborne, C. F.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, J. *Nature* **1994**, *367*, 630.

⁹(a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. (c) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767. (d) Morales, M. R.; Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4568.

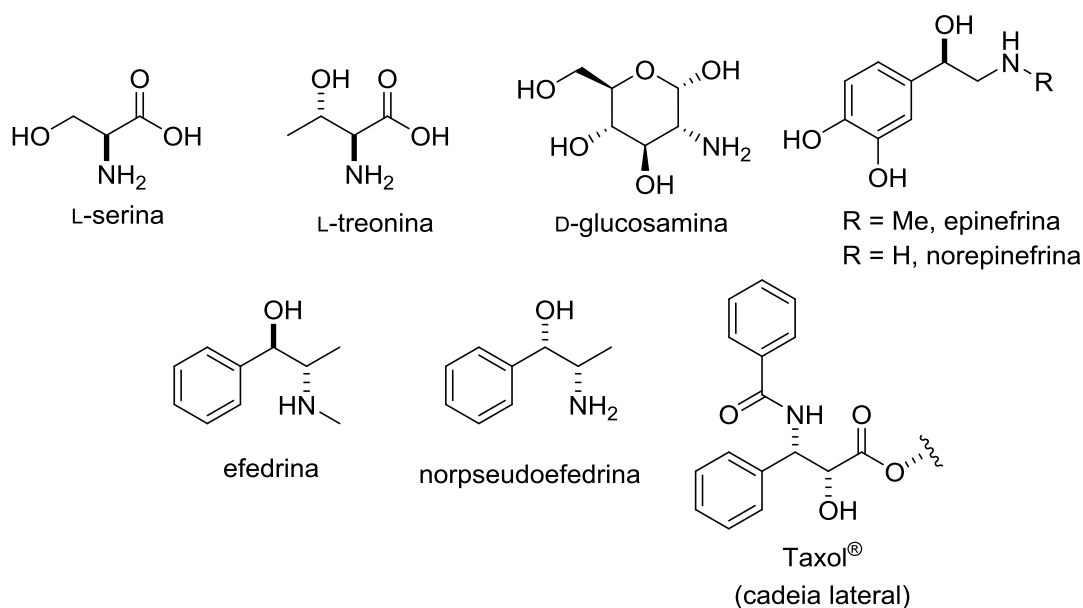
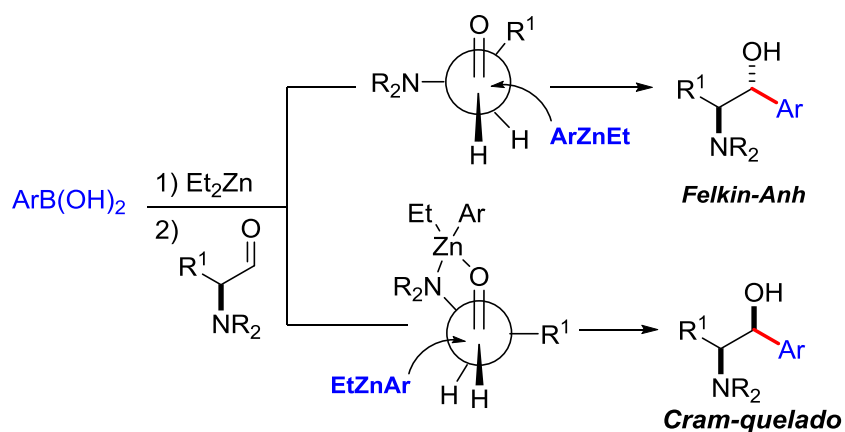


Figura 1: Amino álcoois presentes na estrutura de biomoléculas.

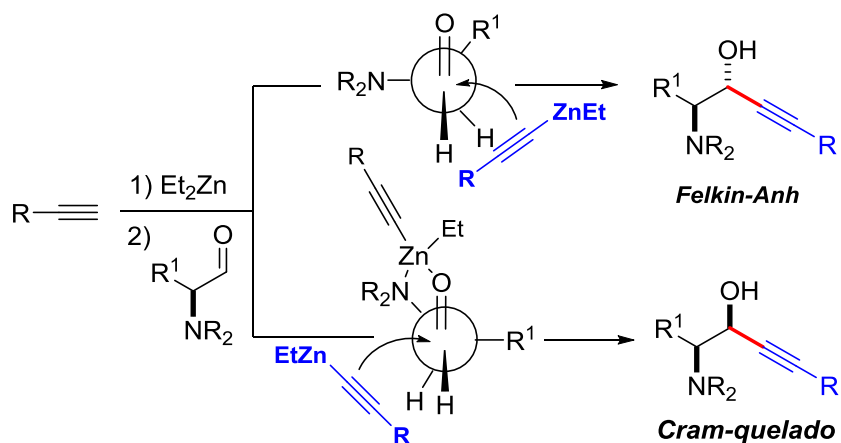
Objetivos

O presente trabalho visa o desenvolvimento de uma metodologia para adição estereocontrolada de reagentes organozinco a α -amino aldeídos quirais, derivados de aminoácidos (Esquema 3). Mais especificamente, o principal objetivo envolve a arilação de α -amino aldeídos, utilizando reagentes arilzinco, gerados através de uma reação de troca B-Zn entre ácidos aril borônicos e dietilzinco.



Esquema 3: Arilação diastereosseletiva de α -amino aldeídos quirais através de troca B-Zn.

Adicionalmente, como aspecto importante do trabalho considera-se a adição estereocontrolada de outras espécies mistas de zinco como reagentes alquilzínco, assim objetiva-se desenvolver uma metodologia diastereosseletiva para a síntese de amino álcoois propargílicos (Esquema 4).



Esquema 4: Adição de reagentes alquilzínco a α -amino aldeídos quirais.

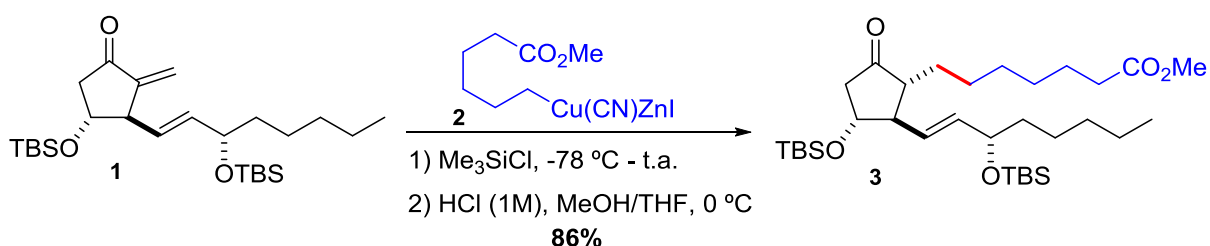
Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1. Introdução

A construção de ligações carbono-carbono é uma das mais fundamentais ferramentas para síntese de moléculas orgânicas. A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos encontra-se entre as reações mais comuns para este propósito, e fornece uma estratégia sintética bastante eficaz para produção de álcoois quirais.¹⁰

Entre os reagentes organometálicos mais populares, os compostos organozinco¹¹ destacam-se como um dos mais versáteis em síntese orgânica. Sua fácil preparação, compatibilidade a diferentes grupos funcionais e excelente reatividade, com ou sem uso de catalisadores, torna sua utilização bastante atraente, levando a um grande número de aplicações em síntese orgânica, em especial, na área da síntese assimétrica. Um exemplo clássico da aplicação desses reagentes envolve a preparação de intermediários avançados para síntese de prostaglandinas (**3**),¹² em que um composto organozinco é transmetalado com espécie de cobre para realização de adições do tipo 1,4 (Esquema 5). Outra importante aplicação, recentemente realizada por Trost e colaboradores,¹³ envolve a preparação de um álcool alílico terciário, através de adição de espécie vinilzinco **4** à cetona **5**. A construção estereocontrolada do centro estereogênico quaternário, caracterizou-se como uma das etapas chave para a síntese total do produto natural leustroducsina B (Esquema 6).



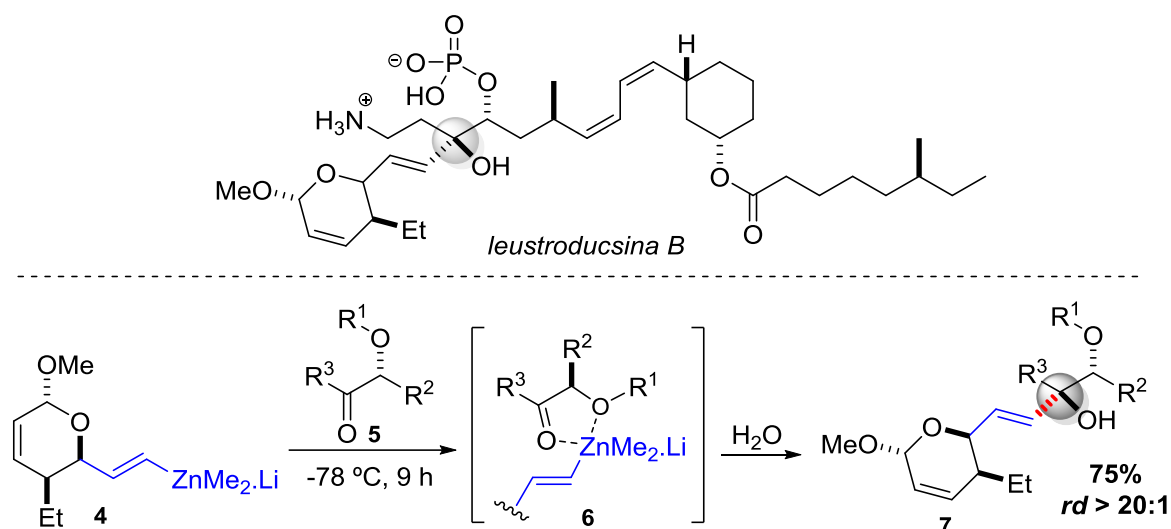
Esquema 5: Adição 1,4 de reagente misto de zinco e cobre para a síntese de prostaglandinas.

¹⁰Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.

¹¹Knochel, P.; Jones, P. *Organozinc Reagents. A Practical Approach*, Oxford University Press, **1999**.

¹²Tsujiyama, H.; Ono, N.; Yoshino, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4481.

¹³Trost, B. M.; Biannic, B.; Brindle, C. S.; O'Keefe, B. M.; Hunter, T. J.; Ngai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11594.



Esquema 6: Reagente vinilzínco aplicado na síntese total da leustroducsina B.

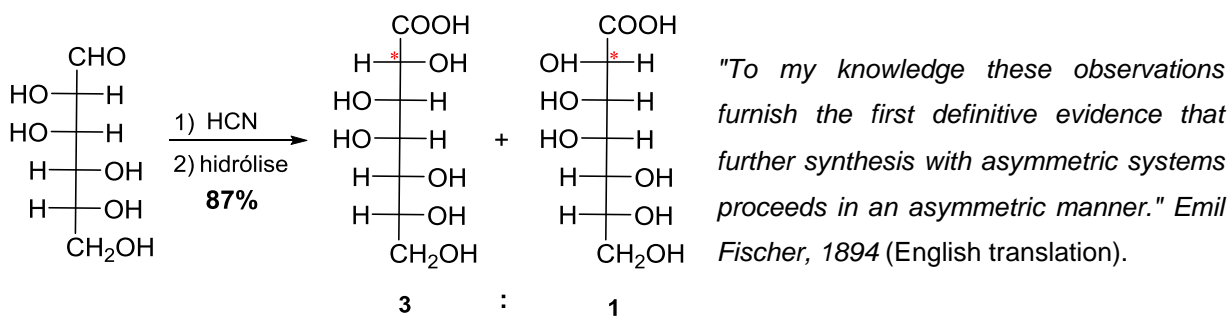
Neste capítulo serão apresentados aspectos relevantes sobre reações de adição estereocontrolada de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos, com ênfase em adições a α -amino aldeídos quirais, que são os substratos chave desse trabalho. Para introduzir o assunto serão apresentados inicialmente os principais modelos estereoquímicos para predição da estereoquímica em adições de nucleófilos a compostos carbonílicos quirais.

1.2. Modelos Estereoquímicos de Indução Assimétrica 1,2

O termo indução assimétrica refere-se à formação preferencial de um enantiômero ou diastereoisômero sobre o outro, como resultado da influência de um elemento de quiralidade, que pode estar presente no substrato, no reagente, na estrutura do catalisador ou ainda no meio reacional.

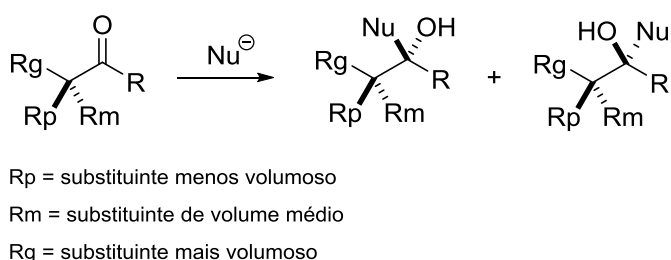
A primeira observação de que reações em substratos possuindo elementos de quiralidade poderiam ocorrer sob influência destes, foi descrita por Emil Fischer em 1889,¹⁴ o qual verificou que adição de HCN ao carboidrato D-(+)-manose seguida de hidrólise da nitrila, levava à formação preferencial de um diastereoisômero (Esquema 7).^{1a}

¹⁴(a) Fischer, E.; Hirschberger, J. *Chem. Ber.* **1889**, 22, 365. (b) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2611. (c) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3189.



Esquema 7: Adição de HCN a D-(+)-manose.

Muitos outros exemplos ilustram o controle da estereoquímica de uma reação através do substrato, em que a existência de um centro estereogênico, na estrutura do aldeído ou cetona, conduz o ataque do nucleófilo preferencialmente em uma das faces diastereotópicas, podendo levar à formação de dois diastereoisômeros. Os substituintes adjacentes à carbonila serão classificados conforme seu volume e a nomenclatura R_p , R_m e R_g será utilizada nos modelos estereoquímicos apresentados a seguir (Esquema 8).

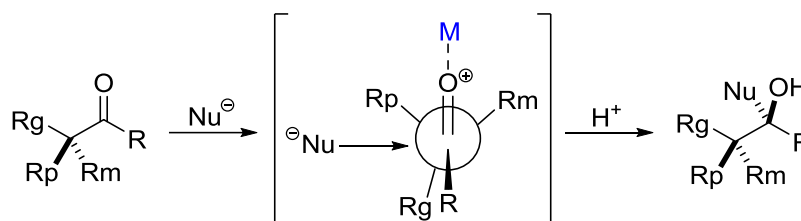


Esquema 8: Diastereoisômeros formados na adição de nucleófilos a compostos carbonílicos quirais.

Os substituintes na posição alfa tem papel crucial na indução de assimetria do novo centro gerado, e o controle estereoquímico da reação pode ser realizado pela escolha adequada do substrato e da espécie nucleofílica. Para racionalização dos resultados obtidos em termos de indução assimétrica, modelos estereoquímicos foram sendo desenvolvidos e aprimorados ao longo dos anos.

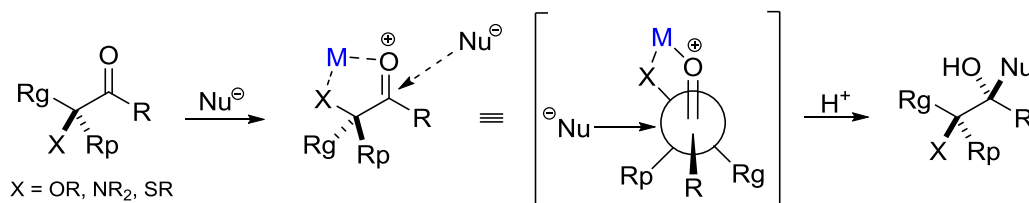
Em 1952, Cram sugeriu um modelo em que, a carbonila encontra-se complexada ao centro metálico, dessa forma o grupo estericamente dominante (R_g) se dispõe em relação *anti* à carbonila, ficando eclipsado com o grupo R da carbonila.

A adição do nucleófilo ocorreria pela face do substituinte menos volumoso (Rp), evitando interações estéricas (Esquema 9).^{15,16,17}



Esquema 9: Estado de transição para adição de nucleófilo de acordo com modelo de Cram.

Um segundo modelo foi considerado para sistemas em que o substrato possui substituintes com caráter básico de Lewis, como grupos OR, NR₂ ou SR. Assim, estes podem encontrar-se complexados ao centro metálico, formando uma espécie cíclica rígida, a qual fixa a conformação do substrato para adição estereosseletiva do nucleófilo.^{13b} Esse modelo ficou conhecido como Cram-quelado (Esquema 10).



Esquema 10: Modelo cíclico e acíclico de Cram para predição da estereoquímica.

Os modelos de Cram previam corretamente a estereosseletividade de muitos produtos formados em adições de diferentes nucleófilos a compostos carbonílicos, entretanto, para substratos do tipo α -clorocetonas, a estereoquímica observada para os produtos era oposta àquela prevista pelo modelo de Cram. Em 1959, Cornforth propôs um modelo em que o substituinte mais eletronegativo encontra-se em posição antiperiplanar à carbonila (Figura 2). Essa premissa leva a um alinhamento

¹⁵Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

¹⁶Cram, J. D.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

¹⁷Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

antiparalelo dos dipolos, minimizando o momento de dipolo no estado de transição, o que seria responsável pela diminuição de sua energia.¹⁸

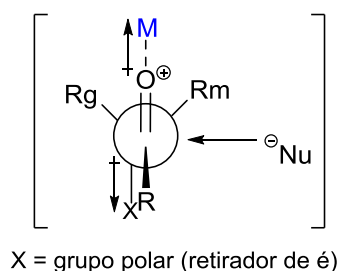


Figura 2: Modelo de Cornforth.

Em 1968 Felkin descreveu um modelo que levou em consideração os efeitos torcionais e propôs um estado de transição com ligações alternadas. Assim, ele sugeriu que o estado de transição favorável para adições diastereosseletivas, seria aquele em que o substituinte mais volumoso ficaria posicionado ortogonalmente à carbonila, e ataque do nucleófilo ocorreria antiperiplanar em relação a este grupo de volume pronunciado, evitando interações estéricas repulsivas. Essa hipótese foi posteriormente confirmada por estudos teóricos realizados por N. T. Anh. Adicionalmente, substituintes que apresentem caráter retirador de densidade eletrônica (σ^* de menor energia), quando posicionados ortogonais à carbonila, favorecem a orientação do orbital π^* da carbonila com o orbital de menor energia desse substituinte, levando a deslocalização de densidade eletrônica por hiperconjugação. Essa interação secundária representa um ganho em energia, o que favorece a formação dos produtos segundo modelo de Felkin-Anh¹⁹ (Figura 3).

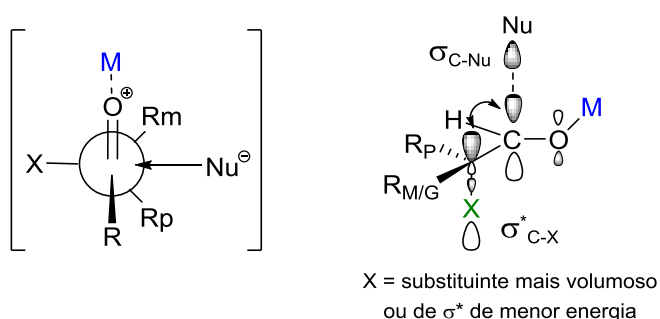


Figura 3: Modelo de Felkin-Anh.

¹⁸Cornforth, J. W.; Cornforth, M. R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

¹⁹Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

Em um trabalho à parte, a partir de estudos de raios X, Dunitz verificou que o melhor ângulo para aproximação da espécie nucleofílica seria de 107° e não de 90° como suposto até então. Nesta orientação haveria uma máxima sobreposição entre o orbital π^* (LUMO) da carbonila e o orbital HOMO do nucleófilo. Essa relação angular ficou conhecida como trajetória de Bürgi-Dunitz, e representa o compromisso entre a máxima sobreposição de orbitais e mínima repulsão entre os pares de elétrons não ligantes da carbonila e do nucleófilo (Figura 4).²⁰

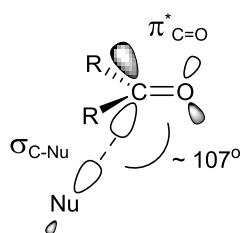


Figura 4: Trajetória de Bürgi-Dunitz para adição de nucleófilos a carbonilas.

Os modelos de Felkin-Anh e Cram-quelado foram aprimorados através da incorporação da trajetória de Bürgi-Dunitz, e atualmente são os mais utilizados para predição da estereoquímica dos produtos de adição de nucleófilos a compostos carbonílicos quirais (Figura 5).

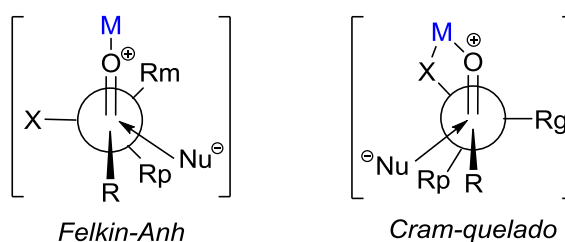
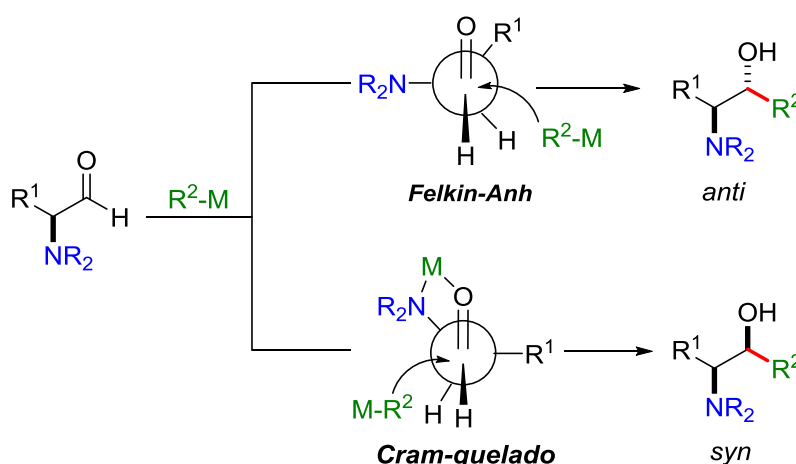


Figura 5: Modelos de Felkin-Anh e Cram-quelado atualizados.

²⁰(a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563. (c) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

1.3. Adição de Reagentes Organometálicos a α -Amino Aldeídos Quirais

Os amino aldeídos quirais estão entre os principais intermediários para síntese de amino álcoois de importância biológica e outras importantes unidades estruturais.^{8a,21} Assim, o controle do curso estereoquímico na adição de nucleófilos a estes substratos é de suma importância para o acesso a produtos opticamente puros ou enantiomericamente enriquecidos. Na ampla maioria dos casos, a diastereosseletividade observada para adição de reagentes organometálicos a α -amino aldeídos quirais obedece ao modelo de Felkin-Anh, produtos majoritários *anti*. Em determinadas situações, a natureza do grupo protetor pode influenciar e um controle via quelação pode ser obtido (Esquema 11). Uma combinação adequada do reagente organometálico, escolha do grupo protetor do amino aldeído, e ainda, o uso de ligantes quirais, pode levar à maximização ou até mesmo inversão do curso estereoquímico da reação.²²



Esquema 11: Modelos para predição da estereoquímica em adições de nucleófilos a α -amino aldeídos quirais.

Entre os grupos protetores mais utilizados destacam-se os derivados carbamatos como Boc, Cbz e Fmoc, além daqueles com volume estérico pronunciado, como o grupo trifenilmetila (Tr), ou ainda proteções com substituinte

²¹(a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1439. (c) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514. (d) Hili, R.; Baktharaman, S.; Yudin, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5201.

²²Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.

benzila. A Figura 6 apresenta a estrutura dos grupos protetores mencionados no texto.

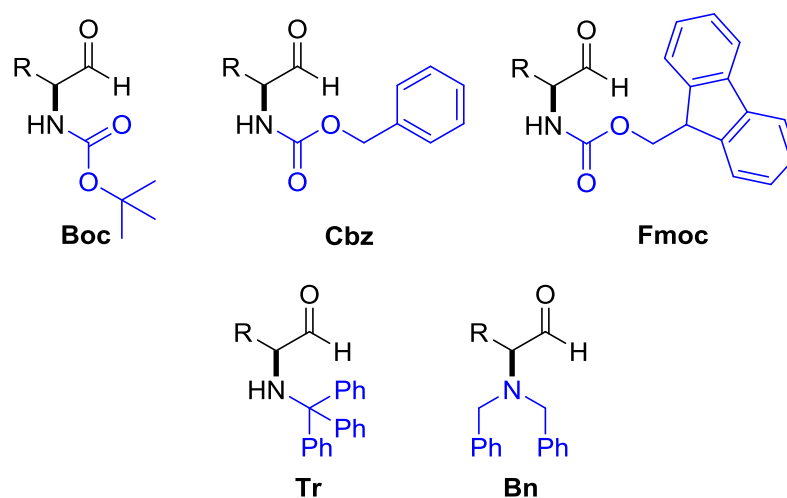
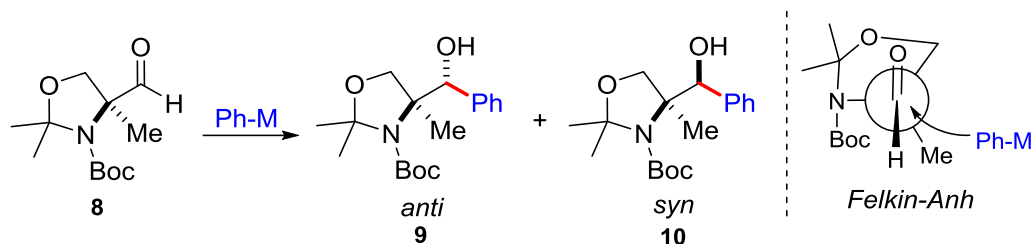


Figura 6: Principais grupos protetores para α -amino aldeídos.

Devido às características retiradoras de densidade eletrônica de grupos protetores como Boc, Cbz e outros carbamatos, a adição de reagentes organometálicos a amino aldeídos protegidos dessa forma, em geral, leva à formação de produtos com estereoquímica relativa *anti*.²³ Esse comportamento foi observado para adição dos reagentes brometo de fenil magnésio e fenil lítio ao *N*-Boc α -amino aldeído **8**^{23b} (Tabela 1). Os amino álcoois *anti* foram obtidos majoritariamente através de um estado de transição de acordo com o modelo de Felkin-Anh, e a proporção entre os isômeros mostrou-se dependente do solvente, temperatura e aditivos empregados no meio reacional.

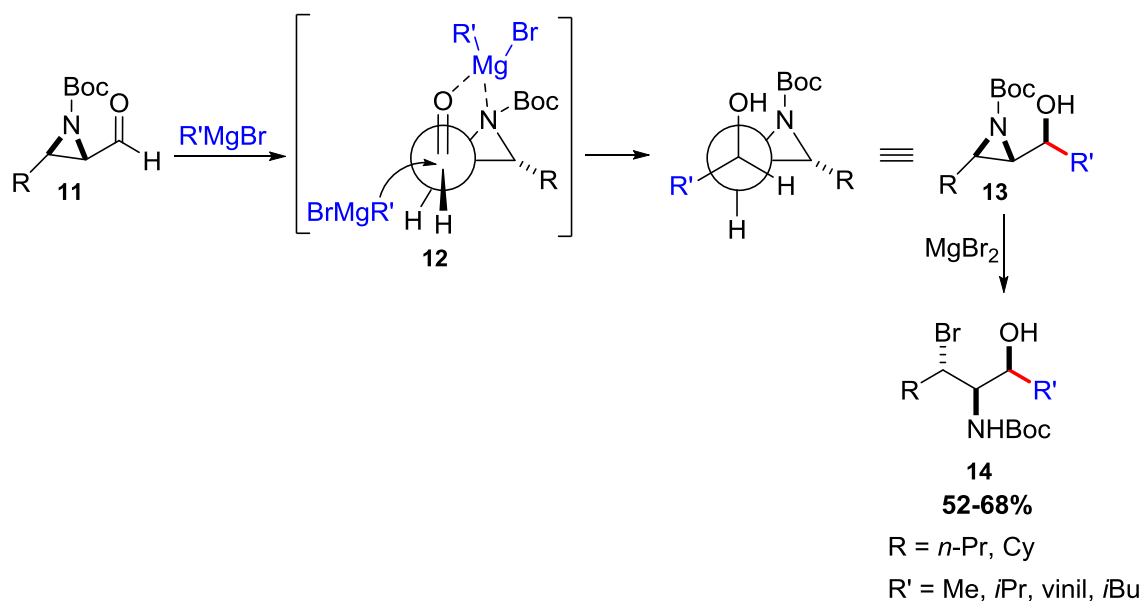
²³(a) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673. (b) Avenzoa, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2195. (c) Solladié-Cavallo, A.; Azyat, K.; Schmitt, M.; Welter, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1055. (d) Sa-ei, K.; Montgomery, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6707. (e) Cochi, A.; Burguer, B.; Navarro, C.; Pardo, D. G.; Cossy, J.; Zhao, Y.; Cohen, T. *Synlett* **2009**, *13*, 2157. (f) Ocejó, M.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 460.

Tabela 1: Adição de reagentes de Grignard e organolítio a α -amino aldeído **8**.

Ph-M	Solvente	Temp. (°C)	Aditivo (1 equiv)	Conv. (%)	<i>anti/syn</i>
PhMgBr	THF	-78	-	100	98/2
PhMgBr	THF	0	-	100	75/25
PhMgBr	THF	-78	CeCl ₃	100	93/7
PhMgBr	THF	-78	BF ₃ .OEt ₂	20	93/7
PhMgBr	Et ₂ O	-78	AlCl ₂ Et	100	79/21
PhMgBr	Et ₂ O	-78	-	100	70/30
PhLi	Et ₂ O	-78	-	100	69/31
PhLi	Et ₂ O	-78	AlCl ₂ Et	100	57/43

Estereosseletividade inversa foi observada para *N*-Boc amino aldeídos ciclizados na forma de aziridinas.²⁴ Os produtos *syn* foram obtidos exclusivamente através de adição *one pot* de reagentes de Grignard, e subsequente abertura do anel aziridínico **13** com brometo de magnésio. A estereoquímica dos amino álcoois **14** foi explicada pelo modelo quelado de Cram, com a formação de um quelato entre o átomo de magnésio, o oxigênio carbonílico e o nitrogênio do heterociclo (Esquema 12).

²⁴Righi, G.; Pietrantonio, S.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10039.



Esquema 12: Adição de reagentes de Grignard a *trans*-*N*-Boc amino aldeídos aziridínicos.

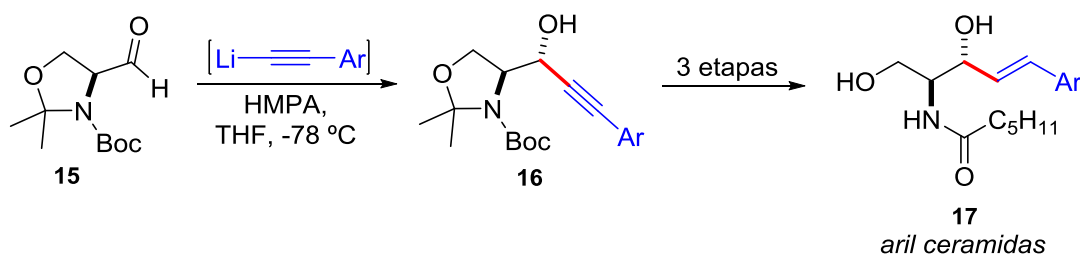
O aldeído de Garner, um derivado cíclico do aminoácido L-serina (ou D-serina), foi descrito pela primeira vez em 1984 por Philip Garner.²⁵ Este substrato é um excelente bloco construtor para síntese de produtos naturais, especialmente empregado na síntese esfingosinas, uma classe de lipídeos de membranas celulares. Adições de reagentes organometálicos ao amino aldeído de Garner são bastante relatadas na literatura e, em geral, o modelo de Felkin-Anh é utilizado para predição da estereoquímica relativa dos produtos. Entre os nucleófilos utilizados em adições, os reagentes alquínil metálicos merecem atenção devido às possibilidades de reações de derivatização.²⁶

Um estudo bastante interessante envolvendo a adição de diferentes arilacetiletos de lítio ao aldeído de Garner (**15**) foi desenvolvido por Overmeire e colaboradores (2000).²⁷ Os amino álcoois propargílicos *anti* (**16**) foram produzidos majoritariamente segundo o modelo de Felkin-Anh, e transformados em aril ceramidas (**17**) após três etapas reacionais (Tabela 2).

²⁵Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855.

²⁶ Para uma revisão sobre o assunto: Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136.

²⁷Overmeire, I. V.; Boldin, S. A.; Venkataraman, K.; Zisling, R.; Jonghe, S. D.; Calenbergh, S. V.; Keukeleire, D. D.; Futerman, A. H.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4189.

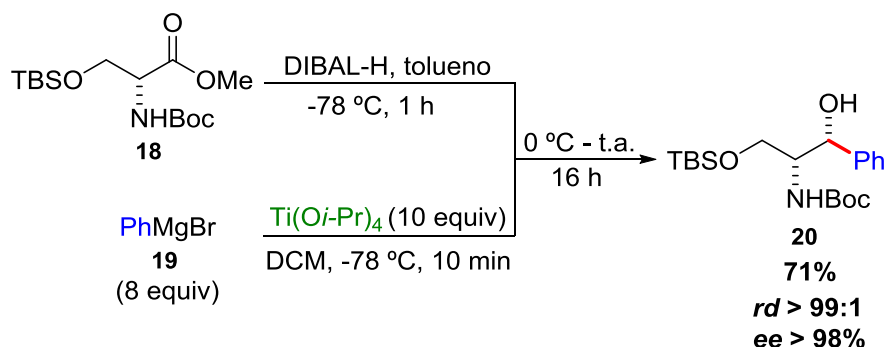
Tabela 2: Adição de arilacetiletos de lítio ao aldeído de Garner.

Ar	Rend. (%)	rd
	70	>99:1
	76	>99:1
	89	>99:1
	23	>99:1
	91	>99:1

A utilização de aditivos adequados pode auxiliar no controle estereoquímico na adição de nucleófilos a amino aldeídos quirais, levando geralmente, a formação dos produtos do tipo Cram-quelado.²⁸ Esta estratégia sintética foi utilizada por Barbie e Kazmaier (2016), para adição do reagente PhMgBr ao *N*-Boc aldeído **18** derivado do aminoácido L-serina. Nessa abordagem, os autores necessitaram de dez equivalentes de *iso*-propóxido de titânio para favorecer a formação do estereoisômero de interesse. O produto **20** foi obtido em excelente razão diastereoisomérica (>99:1), explicada segundo modelo quelado de Cram (Esquema 13). Este aduto foi utilizado na preparação de um dos intermediários chave para síntese total do produto natural ciclomarina A.²⁹

²⁸(a) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531. (b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462. (b) Nicholas, G. M.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4011.

²⁹Barbie, P.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2016**, 18, 204.



Esquema 13: Adição PhMgBr ao *N*-Boc aldeído derivado do aminoácido serina.

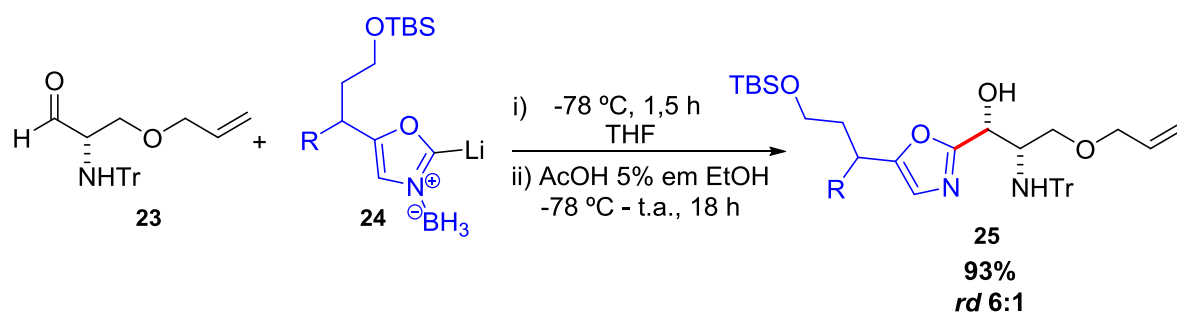
Com diferentes características eletrônicas e estéricas, o amino aldeído *N*-Tr L-prolinal (**21**) foi empregado com sucesso em reações diastereosseletivas, utilizando nucleófilos do tipo Grignard e organolítio. No trabalho realizado por Bejjani e colaboradores (2003),³⁰ os autores investigaram a adição de reagentes alquil, aril, vinil e alil Grignard, além da adição de espécies do tipo alquil e alquinil lítio ao aldeído **21**. Todos os produtos obtidos apresentaram estereoquímica relativa *anti*, sendo o modelo de Felkin-Anh predominante, em função do grande volume estérico do grupo tritila, o qual previne quelação do grupo amino à espécie organometálica (Tabela 3).

Tabela 3: Adição de diferentes reagentes organometálicos a *N*-Tr L-prolinal.

R-M	Rend. (%)	<i>rd</i>
<i>n</i> -BuLi	65	93:7
<i>n</i> -BuMgBr	78	>98:2
MeMgCl	90	>98:2
<i>i</i> PrMgCl	76	>98:2
vinilMgCl	94	>98:2
TMS—≡—Li	88	>98:2
PhMgBr	90	>98:2
alilMgBr	85	63:37

³⁰Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747.

Devido às características lábeis do grupamento tritila, o qual pode ser removido em condições ácidas brandas, os amino aldeídos protegidos dessa forma são interessantes blocos de construção de produtos naturais ou moléculas bioativas.³¹ Uma aplicação interessante foi realizada por Vedejs e colaboradores (2003), onde os autores utilizaram o amino aldeído **23**, derivado da L-serina, para adição de uma espécie nucleofílica de lítio (**24**). Apesar do volume estérico pronunciado do grupo tritila, nessa metodologia utilizada pelos autores, foi possível obter uma razão diastereoisomérica de 6:1, tendo como isômero majoritário o produto quelado de Cram (Esquema 14). A mistura de epímeros foi utilizada em etapas subsequentes para obtenção de aziridinomitosonas, as quais foram estudadas como agentes alquilantes de DNA.³²



Esquema 14: Produto de quelação para adição de reagente organo lítio ao amino aldeído **23**.

Ao que se refere a *N*-Bn₂ amino aldeídos, em geral, o controle estereoquímico via quelação é mais difícil, devido a fatores estéricos decorrentes da presença de dois grupos benzila no nitrogênio.^{28a,33} Assim, a adição de nucleófilos nesses substratos, geralmente, ocorre pela face *re* do aldeído, obedecendo ao modelo de Felkin-Anh.³⁴

³¹(a) McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9317. (b) Foley, D.; Pieri, M.; Pettecrew, R.; Price, R.; Miles, S.; Lam, H. K.; Bailey, P.; Meredith, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3652. (c) Roehn, U.; Becaud, J.; Mu, L.; Srinivasan, A.; Stellfeld, T.; Fitzner, A.; Graham, K.; Dinkelborg, L.; Schubiger, A. P.; Ametamey, S. M. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 902.

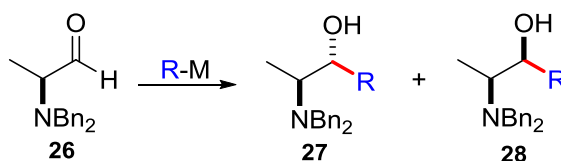
³²Vedejs, E.; Naidu, B. N.; Klapars, A.; Warner, D. L.; Li, V.; Na, Y.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15796.

³³Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 351.

³⁴(a) Clayden, J.; McCarthy, C.; Cumming, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1427. (b) Goff, N. L. C.-L.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325. (c) Masuda, Y.; Tashiro, T.; Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3380. (d) Chen, B.-S.; Yang, L.-H.; Ye, J.-L.; Huang, T.;

A primeira reação diastereosseletiva empregando *N,N*-dibenzil α -amino aldeídos foi realizada por Reetz e colaboradores em 1987.³⁵ Neste estudo, os autores realizaram adição de reagentes de Grignard e alquil lítio em aldeídos derivados de aminoácidos como L-alanina, L-fenilalanina, L-leucina e L-*iso*-leucina. Apesar de o grupo amino apresentar boa capacidade de complexação, o curso estereoquímico da reação obedeceu preferencialmente ao modelo de Felkin-Anh com altas razões diastereoisoméricas (até > 97:3). O grau de diastereosseletividade pôde ser elevado em alguns casos pelo uso de reagentes como $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{CITi}(\text{NEt}_2)_3$. Por outro lado, a adição de cupratos levou a uma redução da diastereosseletividade. Inversão da seletividade foi detectada utilizando-se reagentes cuja acidez de Lewis do metal é mais acentuada, como CH_3TiCl_3 ou $\text{alilSiMe}_3/\text{SnCl}_4$. A título de exemplo são apresentados os dados mencionados no texto para *N*- Bn_2 L-alaninal (**26**) (Tabela 4).

Tabela 4: Adição de reagentes organometálicos a *N*- Bn_2 L-alaninal.



Entrada	R-M	Rend. (%)	rd
1	CH_3MgI	87	95:5
2	CH_3Li	91	91:9
3	PhMgBr	85	97:3
4	EtMgBr	85	95:5
5	<i>i</i> - PrMgBr	75	>97:3
6	<i>t</i> - BuMgBr	72	95:5
7	<i>t</i> - BuLi	88	>97:3
8	$\text{CH}_3\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3$	78	97:3
9	$\text{alilTi}(\text{NEt}_2)_3$	74	96:4
10	$(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$	80	75:25
11	CH_3TiCl_3	82	6:94
12	$\text{alilSiMe}_3/\text{SnCl}_4$	85	16:84

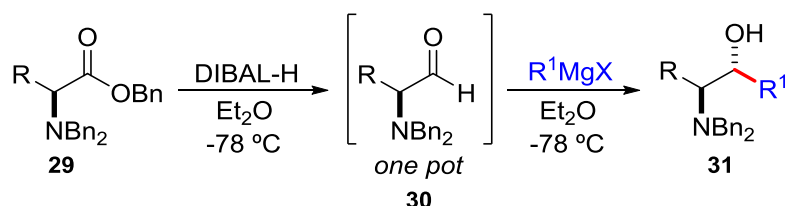
*Entradas 1-8: solvente éter etílico; 9 e 10: THF; 11 e 12: DCM.

Ruan, Y.-P.; Fu, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5480. (e) Berger, G.; Gelbcke, M.; Cauët, E.; Luhmer, M.; Nève, J.; Dufresne, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 545.

³⁵Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141.

Recentemente, Silveira-Dorta e colaboradores (2014)³⁶ descreveram a síntese estereosseletiva de *anti* β-amino álcoois (**31**) a partir de *N*-Bn₂ amino benzil ésteres (**29**), através de reações sequencias de redução com DIBAL-H e adição *in situ* de reagentes de Grignard nos α-amino aldeídos gerados. Em geral, os produtos foram obtidos em bons rendimentos e boa estereosseletividade. Quedas nas razões diastereoisoméricas foram observadas quando realizadas adições de espécies alquinila, como grupo etinil. A estereoquímica dos produtos pôde ser racionalizada de acordo com o modelo de Felkin-Anh (Tabela 5).

Tabela 5: Adição de reagentes de Grignard a *N*-Bn₂ α-amino aldeídos.



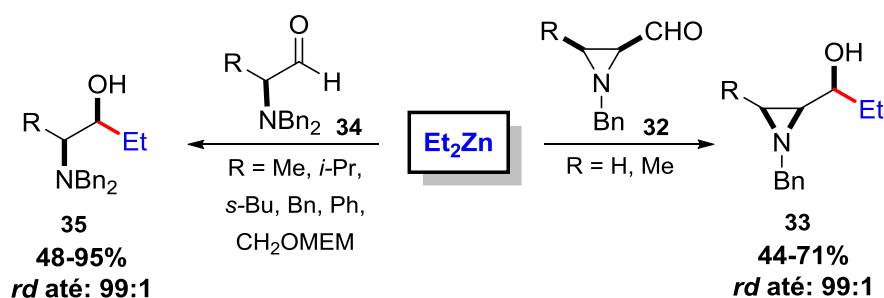
R	R ¹	Rend. (%)	<i>anti/syn</i>
Me	Et	70	>95/1
Me	vinil	60	>95/1
Me	etinil	65	87/13
Bn	Et	72	>95/1
Bn	vinil	63	>95/1
Bn	etinil	70	90/10

A natureza do reagente organometálico tem importante papel na indução de assimetria em um novo centro a ser formado. O emprego de dietilzinco como nucleófilo em adições a aldeídos *N*-Bn aziridínicos³⁷ (**32**) e *N*-Bn₂ α-amino aldeídos acíclicos (**34**),³⁸ ambos derivados de aminoácidos, possibilitou a formação preferencial de produtos com estereoquímica relativa *syn*, através do modelo quelado de Cram (Esquema 15).

³⁶Silveira-Dorta, G.; Donadel, O. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6775.

³⁷Andrés, J. M.; Elena, N.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14137.

³⁸Andrés, J. M.; Barrio, R.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210.



Esquema 15: Adição de dietilzinco e *N*-Bn₂ α-amino aldeído acíclico e *N*-Bn aldeído cíclico.

1.4. Reagentes Organozinco em Reações Estereosseletivas

O primeiro reagente organometálico a ser preparado em laboratório foi uma espécie organozinco. Em 1849, na Universidade de Marburgo (Alemanha), Frankland³⁹ descobriu que o aquecimento de iodeto de etila na presença de zinco metálico levava à formação de um produto altamente pirofórico, o dietilzinco. Esse reagente foi muito utilizado em reações para formação de ligações carbono-carbono, até que, em 1900 Grignard⁴⁰ descobriu uma forma de preparar reagentes organomagnésio, os quais se mostraram mais reativos frente a uma série de eletrófilos, quando comparados com reagentes organozinco.⁴¹

A reatividade de um reagente organometálico, geralmente, aumenta com o aumento do caráter iônico da ligação carbono-metal, e este último relaciona-se à diferença de eletronegatividade entre o centro metálico e o átomo de carbono.⁴² A Figura 7 apresenta os principais metais presentes na estrutura de reagentes organometálicos, onde a diferença de eletronegatividade com o átomo de carbono encontra-se representada pelo numeral mostrado abaixo.

³⁹Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171.

⁴⁰Grignard, V. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1900**, 130, 1322.

⁴¹Knochel, P. *Handbook of Organometallics – Applications in Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

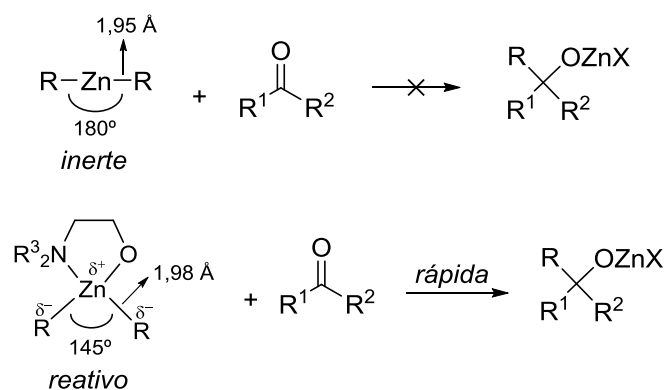
⁴²Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

${}^3\text{Li}$	${}^{12}\text{Mg}$	${}^{30}\text{Zn}$	${}^{50}\text{Sn}$	${}^5\text{B}$
1,53	1,27	0,84	0,78	0,49

← aumento da reatividade

Figura 7: Metais empregados para formação de reagentes organometálicos.

Os reagentes organozinco apresentam reatividade moderada como consequência do alto caráter covalente da ligação C-Zn. Além disso, espécies monoméricas de reagentes dialquilzinco possuem hibridização sp e geometria linear com comprimento de ligação de 1,95 Å. Essas características fazem com que os compostos dialquilzinco sejam inertes frente a compostos carbonílicos, uma vez que a ligação alquil-metal apresenta caráter apolar. No entanto, a presença de ligantes ou auxiliares com sítios básicos de Lewis faz com que o reagente organozinco adquira uma estrutura curvada com comprimento de ligação de 1,98 Å, mudando sua geometria para tetraédrica. O maior comprimento das ligações C-Zn leva a um decréscimo na energia de ligação C-Zn, o que reflete um aumento da nucleofilicidade dos grupos alquila ligados ao átomo de zinco.^{9b,43} (Esquema 16).

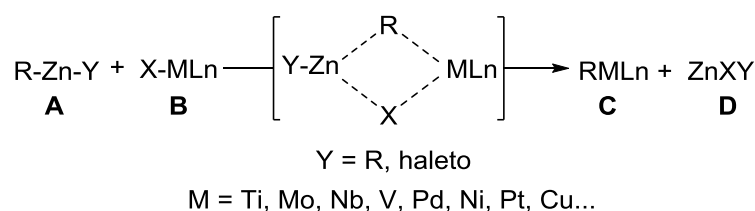


Esquema 16: Adição de reagente organozinco a um composto carbonílico.

Uma importante característica dos reagentes organozinco refere-se à presença de orbitais p vazios de baixa energia no Zn, os quais interagem com orbitais d de metais de transição, facilitando a formação de intermediários bastante

⁴³(a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4028. (c) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.

reativos, através de reações de transmetalização.^{41,42} Essa habilidade única de promover reações de transmetalização com diversos centros metálicos permite converter reagentes organozinco do tipo **A** em novas espécies organometálicas mais reativas do tipo **C** (Esquema 17). Entre as reações de transmetalização com reagentes organozinco, pode-se elencar três principais: reações de RZnX com compostos organo cobre,⁴⁴ formação de intermediários organo paládio para reação de acoplamento de Negishi,⁴⁵ e ainda, as reações de troca boro-zinco, com os mais distintos substratos.



Esquema 17: Reação de transmetalização com reagente organozinco.

A reatividade moderada dos reagentes organozinco além de favorecer muitas reações de transmetalização, complementarmente expressa uma alta tolerância a diferentes grupos funcionais, assim espécies orgânicas de zinco são valiosos reagentes para síntese de moléculas complexas, sendo empregados com sucesso em reações estereosseletivas.⁴⁶ Este manuscrito tem por finalidade a discussão

⁴⁴(a) Knochel, P.; Almerna, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275. (b) Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH **2002**. (c) Jaric, M.; Haag, B. A.; Manolikakes, S. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306. (d) Kalkan, M. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 725.

⁴⁵(a) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298. (b) Zeng, F.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719. (c) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527. (d) Huang, Z.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14788. (e) Nolasco, L.; Gonzalez, M. P.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8280. (f) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540.

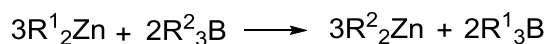
⁴⁶(a) Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231. (b) Xue, S.; Li, Y.; Han, K.; Yin, W.; Wang, M.; Guo, Q. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 905. (c) Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (d) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966. (e) Oost, R.; Misale, A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4587.

detalhada de reações via troca B-Zn, especialmente suas aplicações em síntese assimétrica.

1.4.1. Reações de Troca B-Zn e Aplicações em Síntese Estereosseletiva

-Alquenação e Alquilação

Os reagentes organoboro reagem com compostos organozinco em condições brandas, o que torna as reações de troca boro-zinco especialmente atraentes para síntese de moléculas funcionalizadas. A força motriz da reação de transmetalização é a formação de compostos dialquilzinco estáveis e, em alguns casos, a formação de espécies voláteis como a trimetilborana (PE = -20 °C) (Esquema 18).^{41,42,47}



Esquema 18: Reação de troca B-Zn entre reagente dioorganozinco e organoborana.

O primeiro relato na literatura de uma troca B-Zn foi a reação entre dimetilzinco com trietilborana para produção de dietilzinco.⁴⁸ Essa metodologia foi empregada na preparação de espécies diorganozinco do tipo dibenzil e dialil,⁴⁹ e aplicada na síntese estereosseletiva de álcoois alílicos.⁵⁰

Em 1991, Srebnik^{50b} publicou a preparação de álcoois alílicos trissubstituídos através de reação de troca B-Zn entre (*Z*)-trialquenilboranas (**37**), as quais foram preparadas via hidroboração dos alcinos correspondentes. As espécies organoboro preparadas foram submetidas à reação com dietilzinco, favorecendo a transferência do grupo alquenila para o átomo de zinco com total retenção de configuração da dupla ligação. A adição de aldeídos à mistura, na presença de 10 mol% do ligante *N*-metilpiperidina (**41**), levou à formação de álcoois alílicos trissubstituídos (**40**) diastereoisomericamente puros em bons rendimentos (Tabela 6).

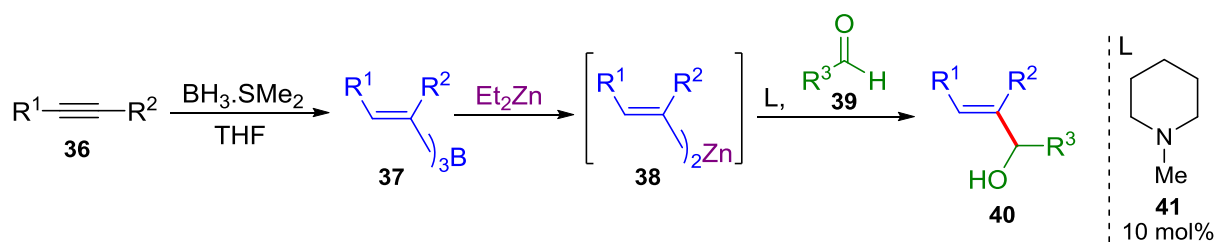
⁴⁷Thiele, K. H.; Zdunneck, P. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10.

⁴⁸Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *Z. Obsc. Khim.* **1960**, *30*, 2109. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 9319a.

⁴⁹Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385.

⁵⁰(a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645. (b) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. (c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777. (d) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170. (e) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119.

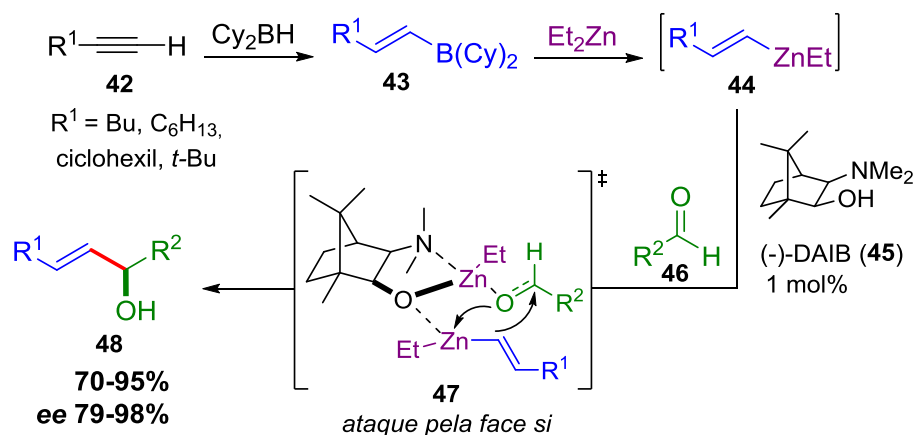
Tabela 6: Reação de troca B-Zn e adições a diferentes aldeídos.



R ¹	R ²	R ³	Rend. (%)	Config.
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		65	(E)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		70	(E)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇		92	(E)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇		80	(E)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇		93	(E)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	65	(E)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇		67	(E)
<i>n</i> -C ₄ H ₉	SiMe ₃		68	(Z)

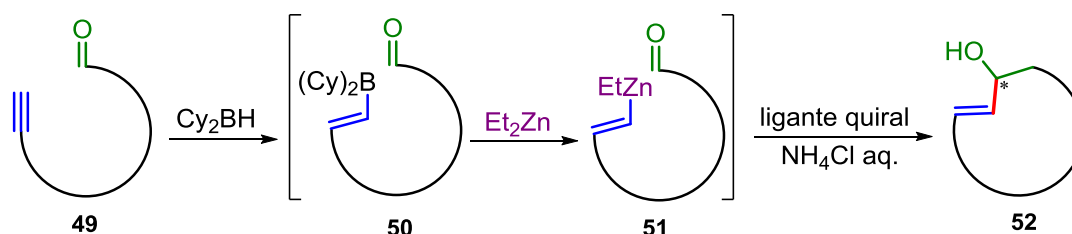
Outra interessante aplicação dessa estratégia foi realizada por Oppolzer e colaboradores (1992),^{50d} onde os autores investigaram a reação de troca B-Zn entre (*E*)-1-alquenilboranas e dietilzinco ou dimetilzinco. As alquenilboranas **43** foram geradas através de reação de hidroboração de alcinos alifáticos terminais com diciclohexil borana. Um estudo catalítico sistemático foi realizado para estudar a adição assimétrica dessas novas espécies de zinco a aldeídos aromáticos e alifáticos. Os melhores resultados, tanto em rendimento quanto em enantiosseletividade, foram alcançados utilizando 1 mol% do ligante quiral (-)-DAIB (**45**). Este ligante direcionou a adição do reagente organozinco pela face *si* do aldeído, passando por um estado de transição **47** em que o amino alcóxido de zinco

encontra-se coordenado no composto carbonílico e na espécie alquenil zinco (Esquema 19).



Esquema 19: Adição catalítica enantiosseletiva de reagente organozinco a aldeídos.

Versões intramoleculares⁵¹ dessa metodologia foram empregadas na síntese de diferentes macrociclos. De maneira geral, a estratégia envolve monohidroboração de alcinos, seguida de transmetalção boro-zinco e adição catalítica enantiosseletiva intramolecular a aldeídos (Esquema 20).

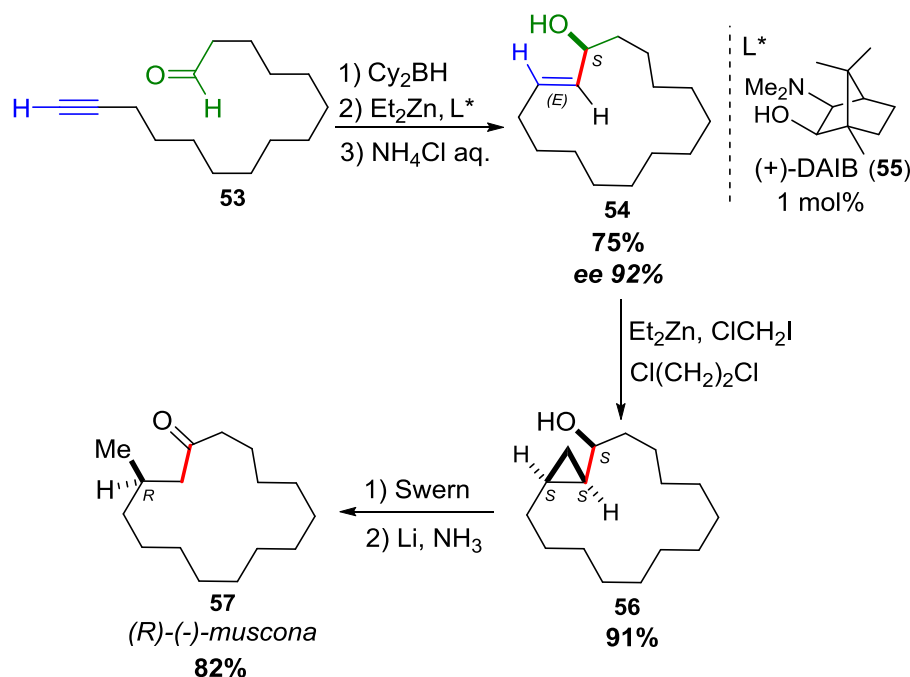


Esquema 20: Método geral para síntese de álcoois alílicos macrocíclicos.

A síntese assimétrica da *R*-(-)-muscona, um ingrediente de perfumaria, foi realizada empregando o método de ciclização intramolecular.^{51a} A estratégia sintética foi traçada envolvendo macrociclização de ω -alquinoais **53** mediada por troca B-Zn, seguida de etapa de ciclopropanação, com posterior oxidação de Swern

⁵¹(a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; de Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607. (c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766.

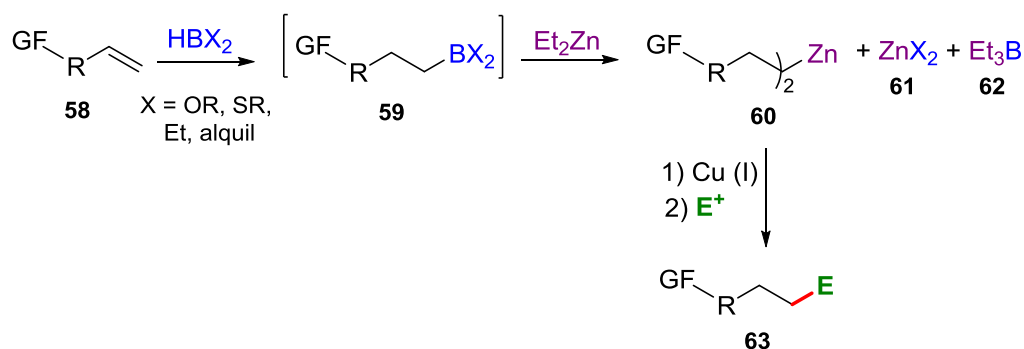
e abertura do anel ciclopropano. O produto natural **57** foi obtido em um rendimento global de 48% (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese assimétrica e catalítica *R*-(-)-muscona através de troca B-Zn.

Dentro da química de reações de troca boro-zinco cabe destacar os trabalhos de Knochel e colaboradores. O grupo tem demonstrado inúmeras aplicações dos reagentes diorganozinco gerados através de troca boro-zinco. A estratégia sintética utilizada pelos autores envolve reação de hidroboração de olefinas funcionalizadas, seguida de transmetalção B-Zn, mediada por dietilzinco ou dimetilzinco, e adição de diferentes eletrófilos, muitas vezes precedidas de transmetalção das espécies organozinco geradas com sais de Cu (I) (Esquema 22).⁵²

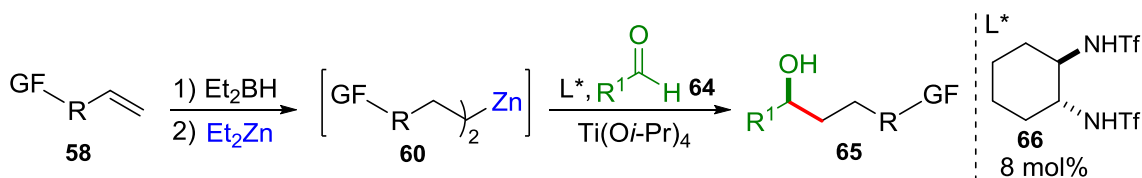
⁵²(a) Langer, F.; Wass, J.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261. (b) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *Synlett* **1994**, 410. (c) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229.



Esquema 22: Reação de troca B-Zn para geração de reagentes organozinco funcionalizados.

Em geral, as condições reacionais de troca B-Zn são bastante brandas, tolerando diferentes grupos funcionais como ésteres, nitrilas, ésteres borônicos, haletos (Cl, Br ou I), acrilatos, ftalimidas e ainda funcionalidades com hidrogênios ácidos na posição alfa, como nitroalcanos, alquilmalonatos ou trifluoroacetamidas.^{52c}

Entre os muitos eletrófilos utilizados para capturar as espécies organozinco geradas via troca B-Zn, os aldeídos merecem especial atenção, pois levam a formação de álcoois secundários polifuncionais quirais quando na presença de um ligante enantiomericamente puro (Esquema 23).⁵³

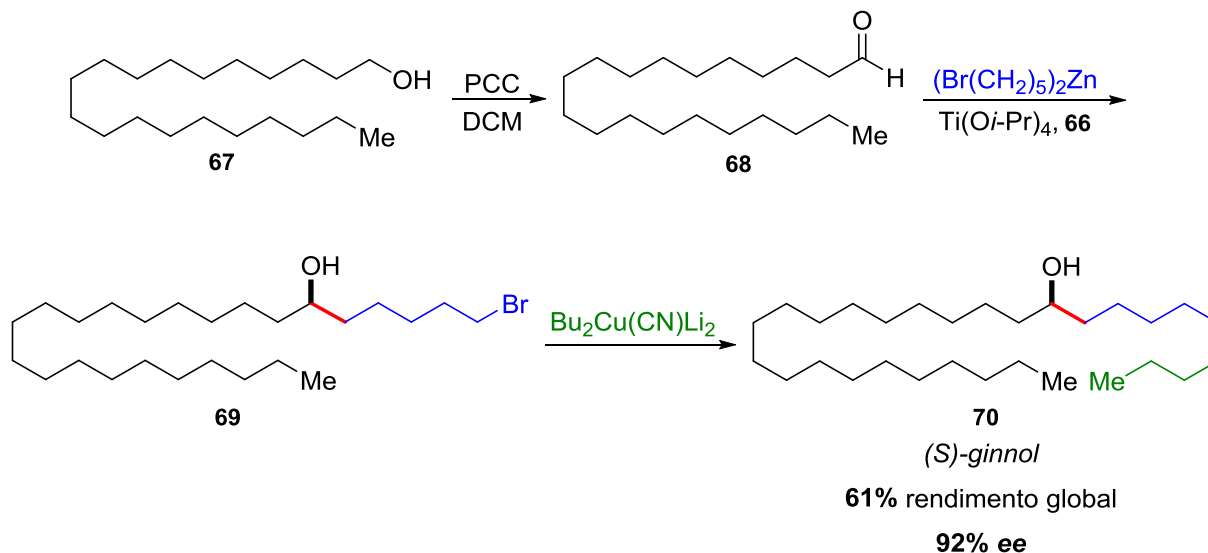


Esquema 23: Reação geral para adição catalítica enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos.

Uma série de reagentes diorganozinco foram adicionados a vários aldeídos alifáticos, insaturados ou aromáticos, usando quantidades catalíticas do ligante quiral **66** e tetra-*isopropóxido* de titânio $Ti(Oi-Pr)_4$ como co-catalisador. Os álcoois quirais foram obtidos em rendimentos de 11-88% e enantiosseletividades de até 96%.^{52,53} Como uma aplicação desse método, foi realizada a síntese do produto natural ginnol (**70**), que é encontrado em inúmeras plantas, e possui a propriedade (quando enantiomericamente enriquecido) de cristalização em camadas duplas,

⁵³(a) Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9007. (b) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1023. (c) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393.

formando pequenos tubos lipofílicos.⁵⁴ A obtenção dessa molécula foi possível após três etapas, com rendimento global de 61% e excesso enantiomérico de 92% (Esquema 24).



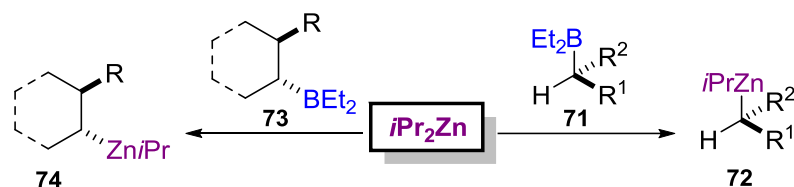
Esquema 24: Síntese do produto natural (S)-ginnol.

Um inconveniente observado quanto ao uso de dietilzinco para transmetalização com boranas secundárias, foi a perda da estereoquímica dos produtos, devido às condições reacionais mais drásticas necessárias para favorecer a troca B-Zn nessa classe de substratos.^{52b} Esse fortuito foi contornado pela substituição do dietilzinco por di-*isopropil*zinco, o qual acelerou a reação de troca, que antes era de 40 para 8 horas.⁵⁵ O uso desse reagente organometálico possibilitou a geração de compostos diorganozinco quirais cíclicos⁵⁵ e acíclicos,⁵⁶ partindo de organoboranas do tipo **71** ou **73**, obtendo-se espécies mistas de zinco quirais com estereosseletividades de 95% e até 80%, respectivamente (Esquema 25).

⁵⁴Furhop, J.-H.; Bedurke, T.; Hahn, A.; Grund, S.; Gatzmann, J.; Riederer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 350.

⁵⁵Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 245.

⁵⁶Darcel, C.; Flachsmann, F.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **1998**, 205.



Esquema 25: Di-*isopropilzinco* como mediador de trocas B-Zn estereosseletivas.

Devido ao elevado caráter covalente da ligação C-Zn, espécies organozinco secundárias apresentam alta estabilidade configuracional. Essa premissa é suportada por estudos de RMN de ^1H que demonstraram que a energia de ativação necessária para inversão de configuração é maior que 26 kJ mol^{-1} ,⁵⁷ este dado foi confirmado por experimentos adicionais.⁵⁸ Reações de troca B-Zn que gerem reagentes de zinco secundários opticamente puros, sob as mais diversas condições reacionais (solvente, temperatura, aditivos), são altamente desejáveis para seu emprego em funcionalizações com eletrófilos de forma estereosseletiva.

Hidroborações diastereosseletivas de olefinas controladas pela estrutura de substratos como mono-*isopinocanfeil* borana (-)-IpcBH₂⁵⁹ (**76**) e outras boranas volumosas como, por exemplo, 9-BBN-H⁶⁰ e catecolborana,⁶⁰ são bastante úteis para produção de compostos diorganozinco quirais.⁶¹ A estratégia consiste em tratar o primeiro reagente organoboro formado diastereosseletivamente com dietilborana, para gerar uma espécie menos impedida estericamente, favorecendo dessa forma a etapa subsequente de transmetalção com di-*isopropilzinco*. Uma vez formados os reagentes organozinco de forma diastereosseletiva, os mesmos podem trappear diferentes eletrófilos, conferindo a formação de diversos produtos em elevadas razões diastereoisoméricas. O Esquema 26 exemplifica o emprego dessa

⁵⁷Witanowski, M.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 737.

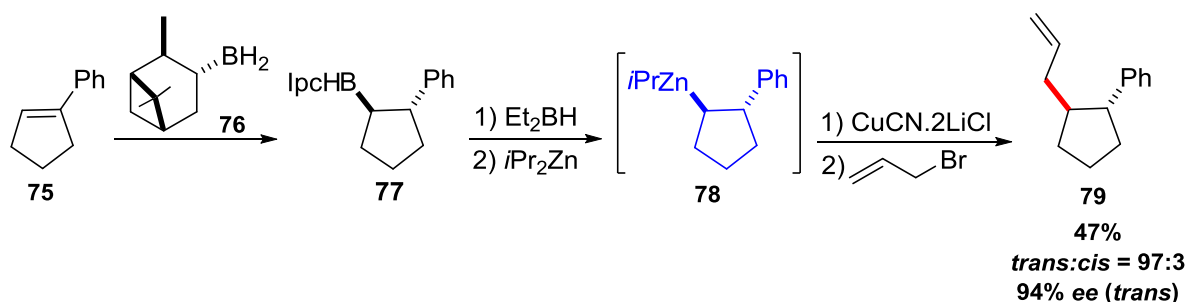
⁵⁸Rajogopal, D.; Eckhardt, M.; Furlong, M.; Knoess, H. P.; Berger, S.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2415.

⁵⁹(a) Boudier, A.; Flachsmann, F.; Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1438. (b) Boudier, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687. (c) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748. (d) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127.

⁶⁰(a) Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8829. (b) Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2789.

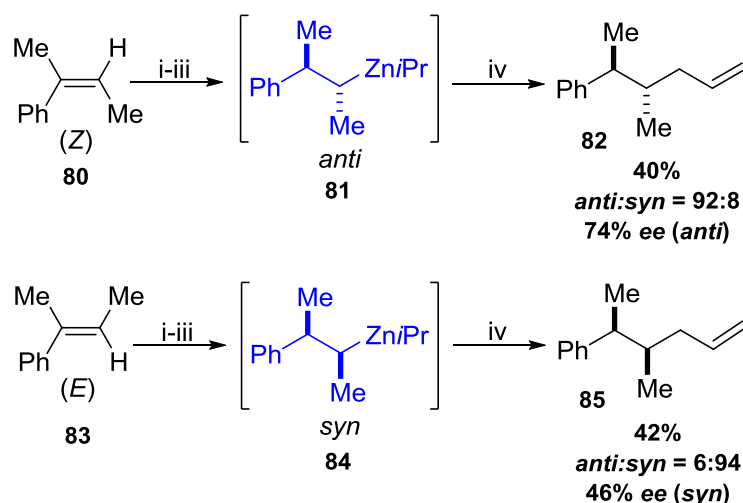
⁶¹Para uma revisão sobre o assunto: Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 136.

metodologia, onde o produto **79** foi obtido com razão diastereoisomérica de 97:3, e 94% de excesso enantiomérico para o isômero majoritário *trans*.^{59a}



Esquema 26: Formação e adição estereosseletiva de reagente organozinco quiral a brometo de alila.

A reação de troca B-Zn estereosseletiva foi aplicada a sistemas de cadeia aberta, levando à formação de produtos em elevadas diastereosseletividades. Nesses casos, a enantiosseletividade é determinada na primeira etapa de hidroboração assimétrica. Assim, partindo de olefinas (*Z*) (**80**), o composto dialquilzinco *anti* (**81**) é formado preferencialmente, enquanto que, olefinas (*E*) (**83**) levam à geração de produtos com estereoquímica relativa *syn* (**84**), uma vez que as reações de adição das espécies organozinco ocorrem com retenção da configuração⁶² (Esquema 27).

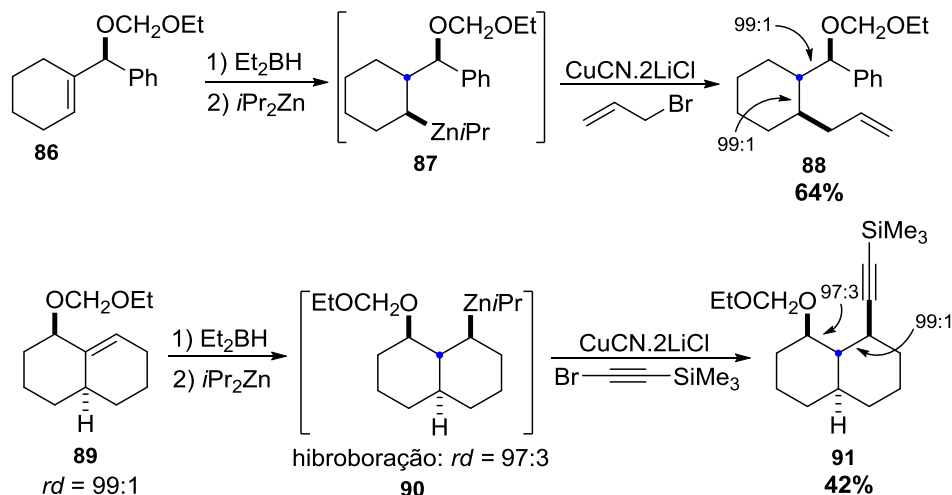


i) (-)-IpcBH₂ (1 equiv), Et₂O, -35 °C, 48 h. ii) Et₂BH (6 equiv), 50 °C, 6 h. iii) *i*Pr₂Zn (3 equiv), 25 °C, 5 h. iv) CuCN.2LiCl (0,2 equiv), brometo de alila (3 equiv), -78 °C - t.a., 1h.

Esquema 27: Formação diastereosseletiva de reagentes diorganozinc acíclicos.

⁶²Hupe, E.; Knochel, P.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 2203.

Compostos organozinco de estrutura mais complexa contendo até quatro centros estereogênicos adjacentes foram gerados estereosseletivamente, utilizando a metodologia de troca B-Zn descrita por Knochel e colaboradores (Esquema 28).⁶³



Esquema 28: Geração estereosseletiva de espécies organozinco com até quatro centros estereogênicos.

A metodologia de troca B-Zn descrita por Oppolzer^{50d} foi revisitada em 2002 por Walsh e colaboradores,⁶⁴ onde os autores demonstraram a aplicação da estratégia sintética na preparação de aminoácidos.^{64,65} O método envolve a adição catalítica enantiosseletiva de espécies vinilzinco a aldeídos,⁶⁴⁻⁶⁶ levando à formação de álcoois alílicos, os quais foram transformados em amins alílicas via rearranjo [3,3] sigmatrópico de Overman.⁶⁷ A clivagem oxidativa desses adutos forneceu os aminoácidos em bons rendimentos (57-92%) e bons excessos enantioméricos (88-97%) (Tabela 7).

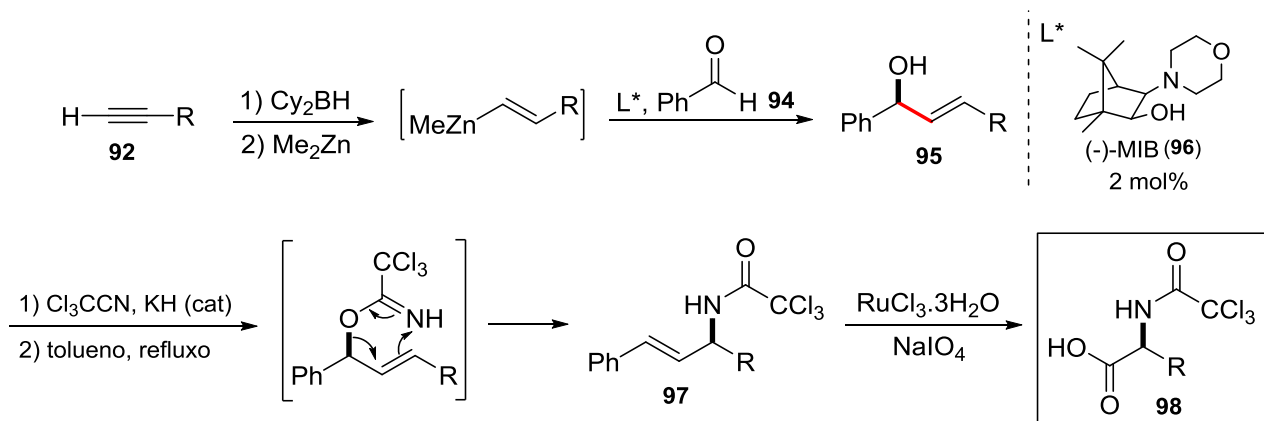
⁶³Boudier, A.; Hupe, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2294.

⁶⁴Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12225.

⁶⁵Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10677.

⁶⁶García, C.; Libra, E. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3210.

⁶⁷(a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218.

Tabela 7: Síntese de aminoácidos mediada por reação de troca B-Zn.


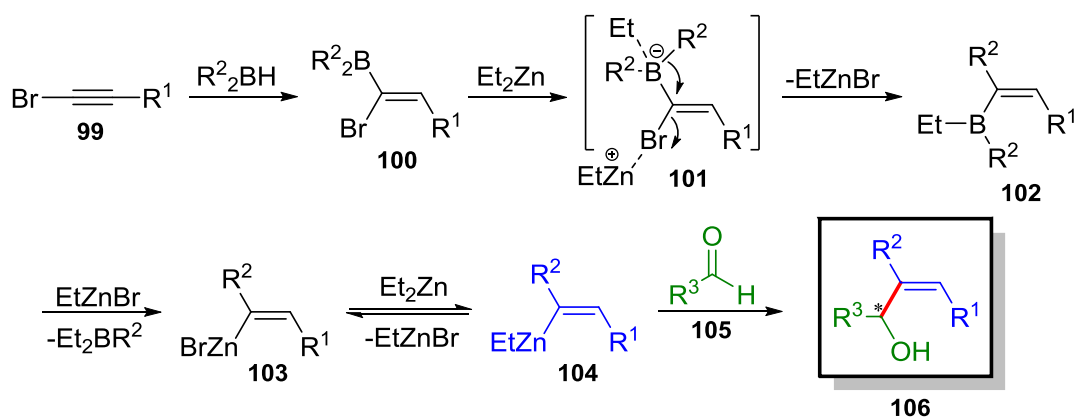
Alcino	Rend. (%) [*]	ee (%)
	72	95
	85	89
	83	95
	92	96
	57	97
	67	93
	89	88

^{*}Calculado para produto final.

Uma aplicação interessante das espécies vinílicas de zinco geradas através de troca B-Zn, é a reação de acoplamento *one pot* multicomponente para síntese direta de álcoois alílicos trissubstituídos com estereoquímica (*Z*).⁶⁸ O método é baseado na adição de dietilzinco a 1-bromo-alquenil boranas (**100**), com conseqüente migração de um grupo alquila do boro para o alceno terminal (**101**); essa migração crucial ocorre com inversão no centro vinílico. Subseqüente transmetalção *in situ* da nova espécie (*E*)-vinilboro **102** com um segundo equivalente de dietilzinco gera de forma estereocontrolada o composto (*Z*)-vinilzinco

⁶⁸Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702.

(104), o qual é adicionado a aldeídos para formação de álcoois alílicos trissubstituídos⁶⁹ ou dissustituídos⁷⁰ diastereosseletivamente (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese multicomponente de álcoois alílicos (*Z*) mediada por troca B-Zn.

A versatilidade da metodologia foi demonstrada através da adição das espécies vinílicas de zinco a aldeídos quirais,^{2,69,71,72} onde a pré-existência de um centro estereogênico levou à indução de assimetria, conferindo a formação de álcoois alílicos em elevadas razões diastereoisoméricas. A determinação da estereoquímica dos produtos foi realizada através do método de Mosher,⁷³ e os produtos foram obtidos segundo o modelo quelado de Cram. O Esquema 30 apresenta alguns exemplos selecionados.

Outras funcionalizações importantes descritas por Walsh e colaboradores, envolvem transformações de álcoois alílicos, gerados estereosseletivamente mediante troca B-Zn, em epóxi-álcoois⁷⁴ (109) e álcoois ciclopropílicos⁷⁵ (110)

⁶⁹Kerrigan, M. H.; Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434.

⁷⁰(a) Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9618. (b) Salvi, L.; Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119.

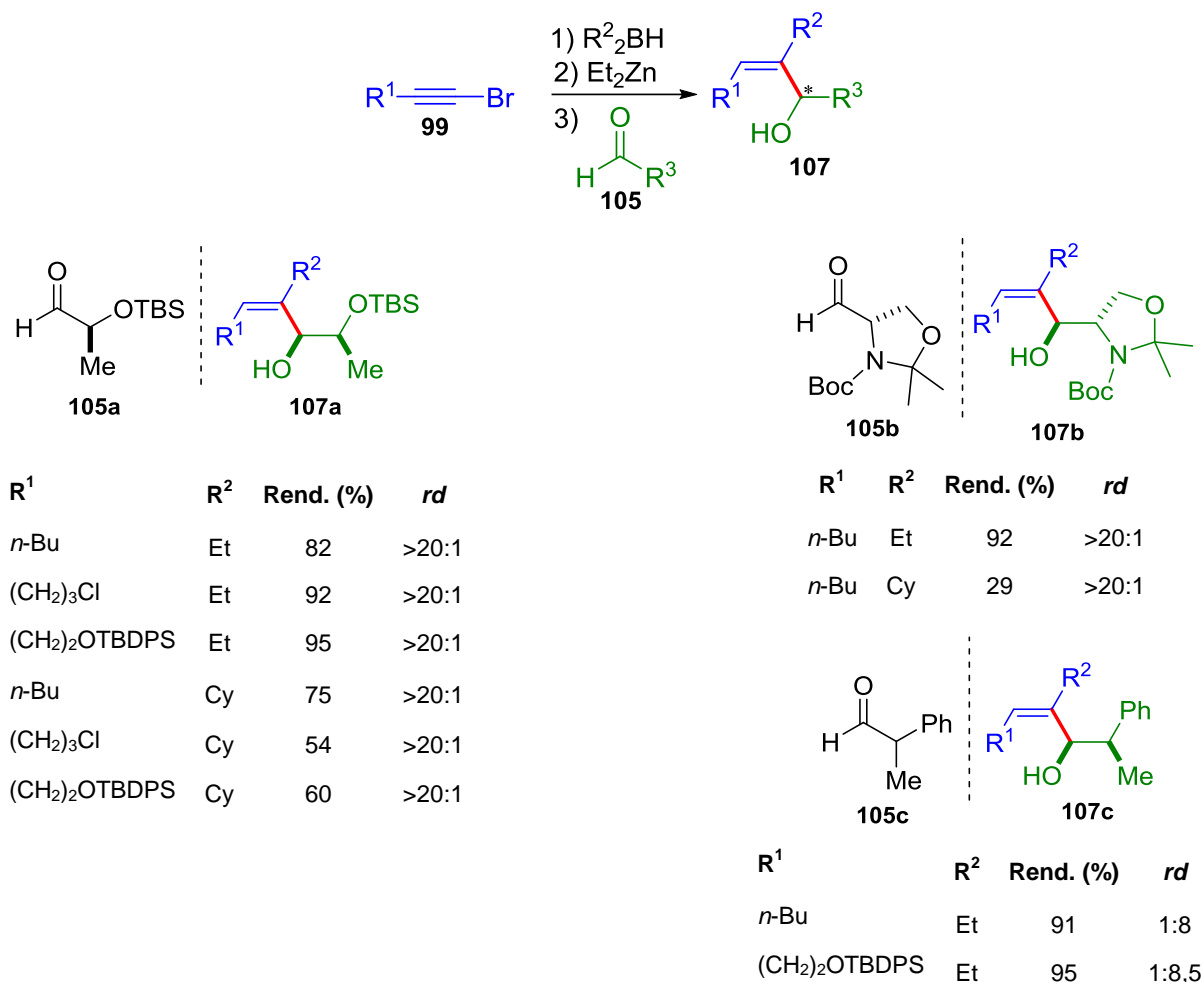
⁷¹Li, H.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3521.

⁷²Stanton, G. R.; Kauffman, M. C.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3368.

⁷³(a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451.

⁷⁴(a) Lurain, A. E.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262. (b) Kelly, A. R.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14668. (c) Para uma boa revisão sobre o assunto: Hussain, M. H.; Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 883.

(Esquema 31). Análogos estruturais desses compostos também foram gerados de forma estereocontrolada com sucesso, utilizando compostos nitrogenados como inamidas,⁷⁶ *N*-aminoftalimidas⁷⁷ e aldiminas.⁷⁸



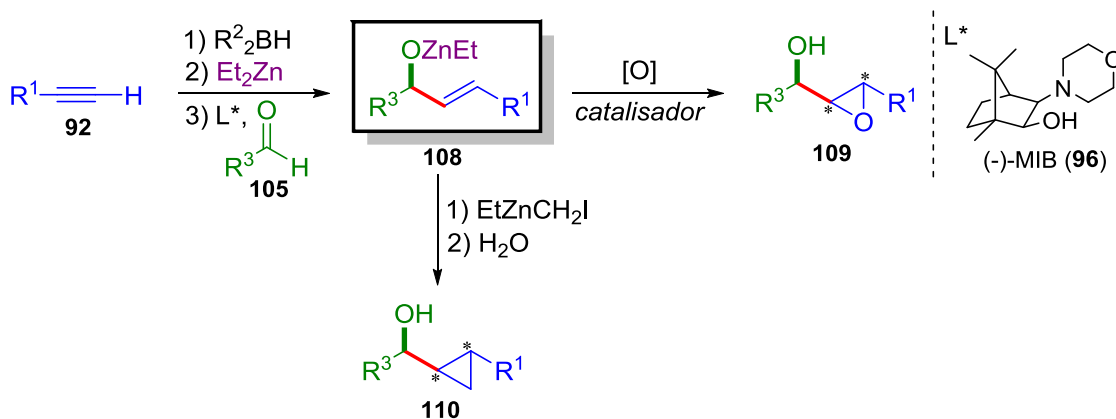
Esquema 30: Síntese diastereosseletiva de álcoois alílicos *Z*.

⁷⁵(a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954. (c) Kim, H. Y.; Walsh, P. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 933. (d) Para uma boa revisão sobre o assunto: Kim, H. Y.; Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1533.

⁷⁶Valenta, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 14179.

⁷⁷Hernández-Toribio, J.; Hussain, M. M.; Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6094.

⁷⁸(a) Hussain, N.; Hussain, M. M.; Ziauddin, M.; Triyawatanyu, P.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6464. (b) Stanton, G. R.; Norrby, P.-O.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17599.

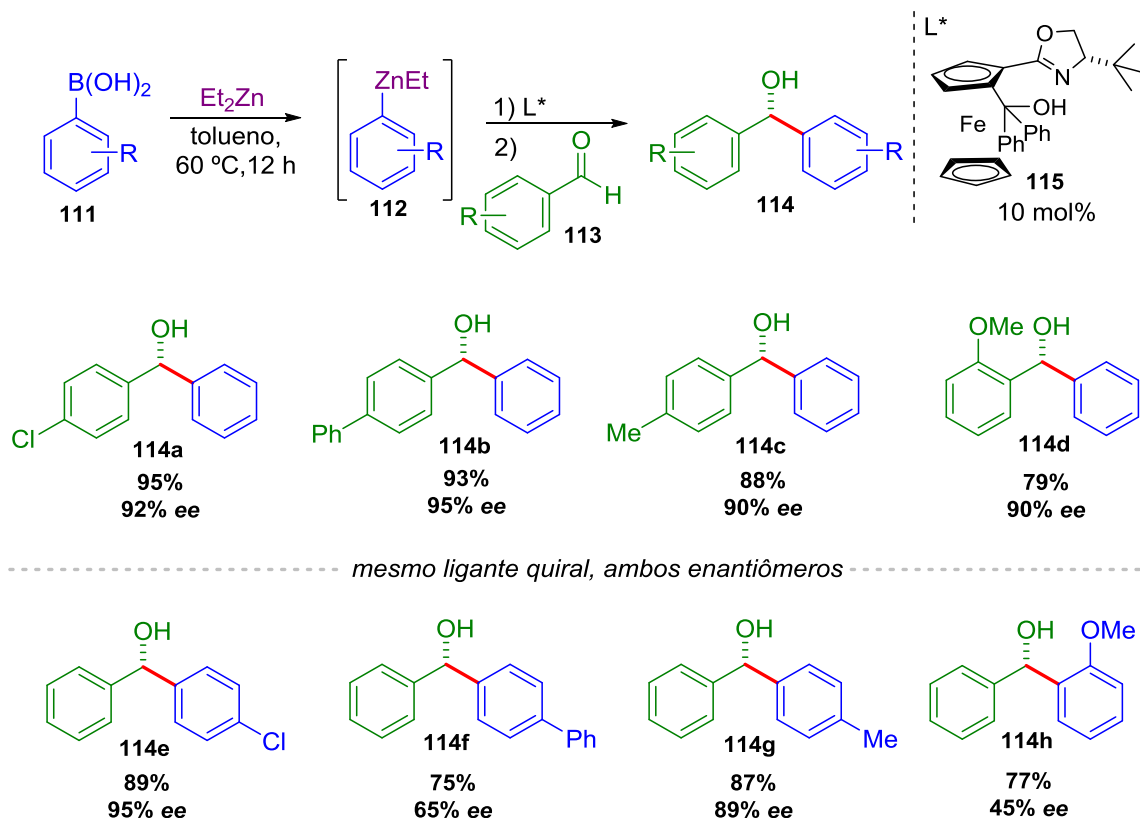


Esquema 31: Funcionalizações de álcoois alílicos gerados a partir de espécies vinilzinco.

-Ariilação

As metodologias de transmetalização entre boro e zinco levaram a formação de inúmeras espécies alquil e alquenil zinco, as quais foram extensivamente empregadas em adições estereosseletivas a aldeídos e outros eletrófilos. Entretanto, reagentes arilzinco, gerados via troca B-Zn, foram descritos somente em 2002 por Bolm e Rudolph.⁷⁹ Os autores iniciaram seus estudos empregando um éster borônico, como fonte de espécie arila. Utilizando dietilzinco para realizar reação de troca com o reagente aril boro, foi possível gerar a espécie mista ArZnEt, a qual foi adicionada a *p*-clorobenzaldeído, na presença de um ligante quiral, levando a formação do diarilmetanol em 90% de rendimento e 97% de excesso enantiomérico. Um inconveniente desta reação foi a formação de subprodutos de boro, os quais dificultaram a purificação em coluna cromatográfica. Assim, o éster borônico foi substituído por ácidos aril borônicos. Esses reagentes são facilmente preparados em condições reacionais brandas, ou ainda são comercialmente disponíveis contendo os mais variáveis substituintes. A reação consiste em misturar o ácido borônico em solvente tolueno, na presença de três equivalentes de dietilzinco, aquecendo a 60 °C por 12 horas. Após este período, resfria-se o sistema reacional e então se adiciona o ligante quiral para formação *in situ* de um catalisador quiral, o qual catalisa adição enantiosseletiva dos reagentes arilzinco a diferentes aldeídos (Esquema 32).

⁷⁹Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.



Esquema 32: Reação de troca B-Zn entre ácidos aril borônicos e dietilzinco e adição a diferentes aldeídos.

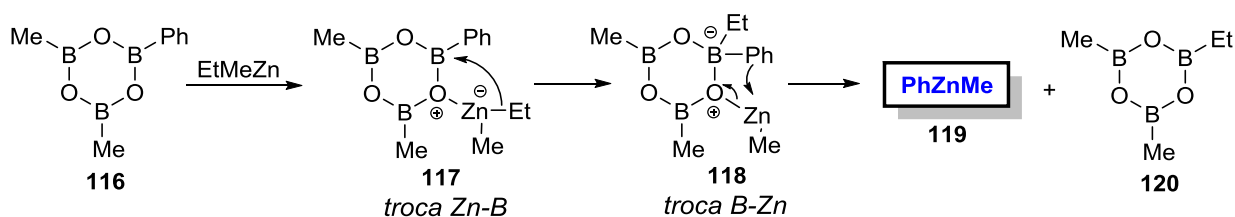
O método descrito pelos autores tolerou uma série de substituintes no anel aromático do aldeído, inclusive na posição *orto*. Quanto as espécies arila, foi possível transferir seletivamente diferentes espécies, e o uso de DiMPEG⁸⁰ elevou tanto o rendimento quanto o excesso enantiomérico, para os produtos com substituintes em *orto*, cuja a reação de transmetalção é mais dificultosa.

Uma importante característica das reações de troca B-Zn entre ácidos aril borônicos e dietilzinco, quando aplicadas a aldeídos aromáticos, refere-se à formação de ambos os enantiômeros, (*R*) e (*S*), utilizando o mesmo ligante quiral. Para tanto, basta realizar a combinação adequada entre o reagente arilboro e o aldeído aromático (Esquema 32).

⁸⁰Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3997.

Outros compostos de boro podem ser utilizados como fonte de grupo arila nas reações de troca B-Zn com dietilzinco, entre eles estão as triarilboroxinas,⁸¹ triarilboranas⁸² e boro pinacولات (Bpin).⁸³

O mecanismo de troca boro-zinco foi racionalizado por estudos teóricos e experimentais realizados por Pericàs e colaboradores (2008).^{3a} No estudo teórico, os autores utilizaram um sistema simplificado envolvendo etil-metil-zinco e dimetil-(fenil)-boroxina (**116**). A primeira etapa do mecanismo consiste em uma troca Zn-B (**117**); o grupo etila no reagente de zinco é transferido para o átomo de boro, conferindo uma carga negativa a este átomo. Assim, devido ao maior caráter eletronegativo adquirido pelo boro, uma nova transmetalção é favorecida, agora a reação de troca B-Zn (**118**) propriamente dita, com o grupo arila sendo transferido para o átomo de zinco, dando origem aos reagentes do tipo Ar-Zn-alquil (Esquema 33).



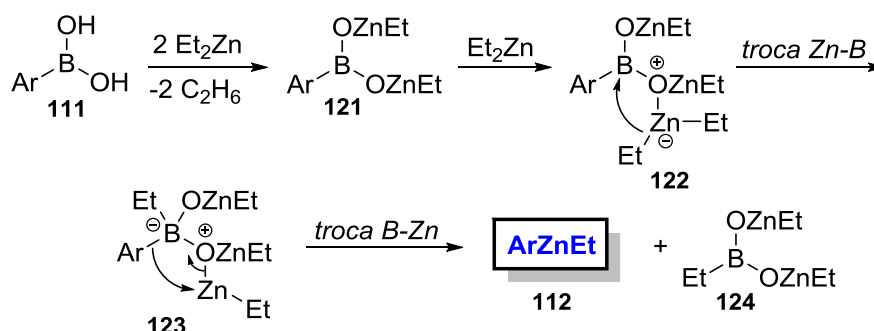
Esquema 33: Mecanismo considerado para transmetalções entre B e Zn.

Com relação ao uso de ácidos aril borônicos, é preciso considerar dois equivalentes de dietilzinco a mais na reação de transmetalção, devido à troca ácido-base entre os reagentes. O mecanismo se procede de forma análoga à demonstrada anteriormente (Esquema 34).

⁸¹(a) Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. (b) Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442. (c) Rolland, J.; Cambeiro, X. C.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*.

⁸²(a) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867. (b) Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367. (c) Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.

⁸³Dong, L.; Xu, Y.-J.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Synthesis* **2004**, 1057.



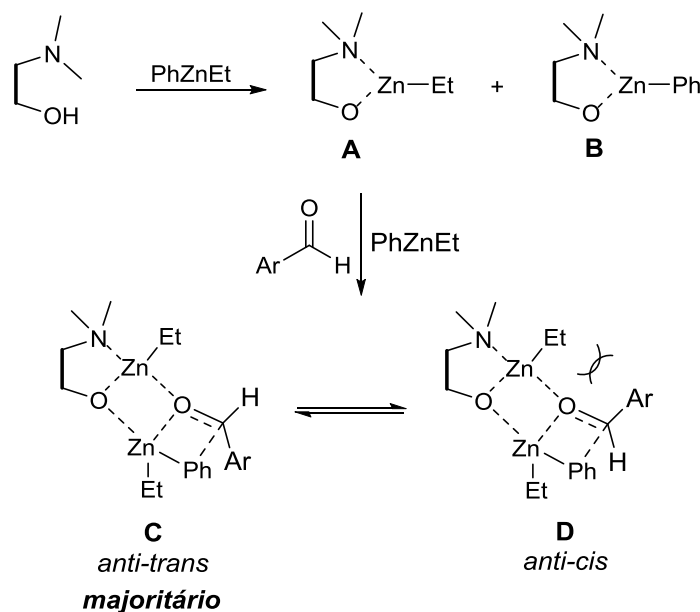
Esquema 34: Mecanismo para reação de troca B-Zn entre ácidos aril borônicos e dietilzinco.

Os estudos teóricos revelaram que a reação de transmetalção B-Zn é rápida, com o equilíbrio deslocado no sentido da formação do aduto ArZnEt. Esses dados corroboraram os estudos experimentais de microcalorimetria, que demonstraram que as reações de troca B-Zn (sob aquecimento de 60 °C) se processam completamente em 15 minutos para ácidos aril borônicos, e 30 minutos para arilboroxinas, independentemente do grupo arila a ser transferido. A ausência de espécies residuais do tipo PhBO₂ (estudo de RMN ¹¹B), e ainda inexistência do produto de etilação, comprovaram a formação completa da espécie ArZnEt, através da reação de troca B-Zn.^{3a}

A adição catalítica enantiosseletiva dos reagentes do tipo ArZnEt a aldeídos é realizada com auxílio de ligantes quirais, os quais formam *in situ* o catalisador da reação. Assim, a combinação do ligante, normalmente amino álcoois, com o composto de zinco pode levar a formação de duas estruturas: **A** (substituída com Et, e conseqüente liberação de benzeno) e **B** (substituída com Ph, liberando etano). A espécie **A** é a favorecida, e a coordenação desta ao aldeído e a outra molécula do reagente de zinco, leva a formação de estados de transição tricíclicos do tipo *anti-trans* **C** e *anti-cis* **D**, que estão de acordo com os complexos dinucleares de zinco propostos por Noyori⁸⁴ para adição catalítica de espécies dialquilzinco a aldeídos. O estado *anti-trans* **C** é favorecido em relação ao estado *anti-cis* **D**, uma vez que a posição axial é evitada para o grupo R do aldeído, minimizando interações estéricas com a etila ligada ao átomo de Zn, localizada no ciclo central (Esquema 35). A transferência do grupo arila é prioritária, em detrimento da adição da etila, uma vez que, para ambas as espécies, a geometria do estado de transição é remanescente do ânion livre, com o lóbulo preenchido apontando entre o átomo de zinco e o carbono

⁸⁴Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.

carbonílico. Contudo, para a espécie arila há uma estabilização adicional, proveniente do orbital π do sistema aromático que se encontra em orientação adequada com átomo de zinco (deficiente em elétrons) e com o orbital π^* do composto carbonílico, assim essa interação secundária leva à adição seletiva do grupo arila, mesmo na presença de excesso de etila⁸⁵ (Figura 8).



Esquema 35: Estados de transição propostos para adição catalítica enantiosseletiva de PhZnEt a aldeídos aromáticos.

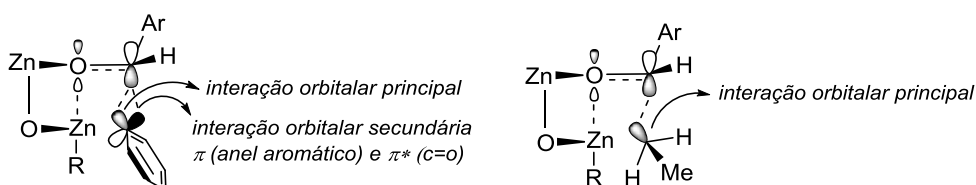


Figura 8: Interação orbitalar na transferência de PhZnEt a aldeído aromático.

A partir do trabalho pioneiro de Bolm e Rudolph,⁷⁹ inúmeros ligantes quirais, na grande maioria β -amino álcoois, foram desenvolvidos para realização de estudo catalítico em adições a aldeídos aromáticos,^{4a,4b,46c,86} alifáticos,^{4e} cetonas,⁸⁷

⁸⁵Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.

⁸⁶(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. (b) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*

chalconas,⁸³ entre outros substratos. A Figura 9 apresenta estruturas de alguns ligantes quirais utilizados em arilações assimétricas nos últimos anos.

-Arilações Diastereosseletivas com Controle pelo Substrato

Além das metodologias para arilações estereosseletivas de compostos carbonílicos pró-quirais, métodos em que o controle estereoquímico se dá pela estrutura do substrato foram complementarmente desenvolvidos. Essa área encontra-se em desenvolvimento e, até o presente momento, existem apenas três relatos na literatura sobre a utilização das reações de troca B-Zn em adições diastereosseletivas.

Em 2012, Wouters e Lüdtke^{4c} realizaram um estudo direcionado para utilização de reagentes arilzínco na arilação de aldeídos quirais derivados de carboidratos. Nesse caso, altas razões diastereoisoméricas foram observadas na transferência de uma variedade de grupos arila para um aldeído furanosídico derivado da D-glicose (**140**) (Esquema 36). A utilidade da metodologia foi ilustrada na síntese total e de análogos estruturais da 7-(+)-*epi*-goniofufurona (**144**),^{4c,4d} um produto natural pertencente à família das estirilactonas. O estado de transição proposto pelos autores envolve a coordenação do átomo de zinco ao oxigênio carbonílico e oxigênio do anel furanosídico, formando espécie quelato de cinco membros (**143**), com o ataque do nucleófilo de zinco ocorrendo pela face *si* do aldeído (Esquema 37).

2005, 46, 6083. (c) Ji, J.-X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T.-L.; Yip, C.-W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1093. (d) Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 833. (e) Jin, M.-J.; Sarkar, S. M.; Lee, D.-H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1235. (f) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (g) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (h) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6595. (i) Song, X.; Hua, Y.-Z.; Shi, J.-G.; Sun, P.-P.; Wang, M.-C.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6087 (j) Pisani, L.; Bochicchio, C.; Superchi, S.; Scafato, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5939.

⁸⁷(a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1955. (b) Hatano, M.; Gouzu, R.; Mizuno, T.; Abe, H.; Yamada, T.; Ishihara, K. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 114.

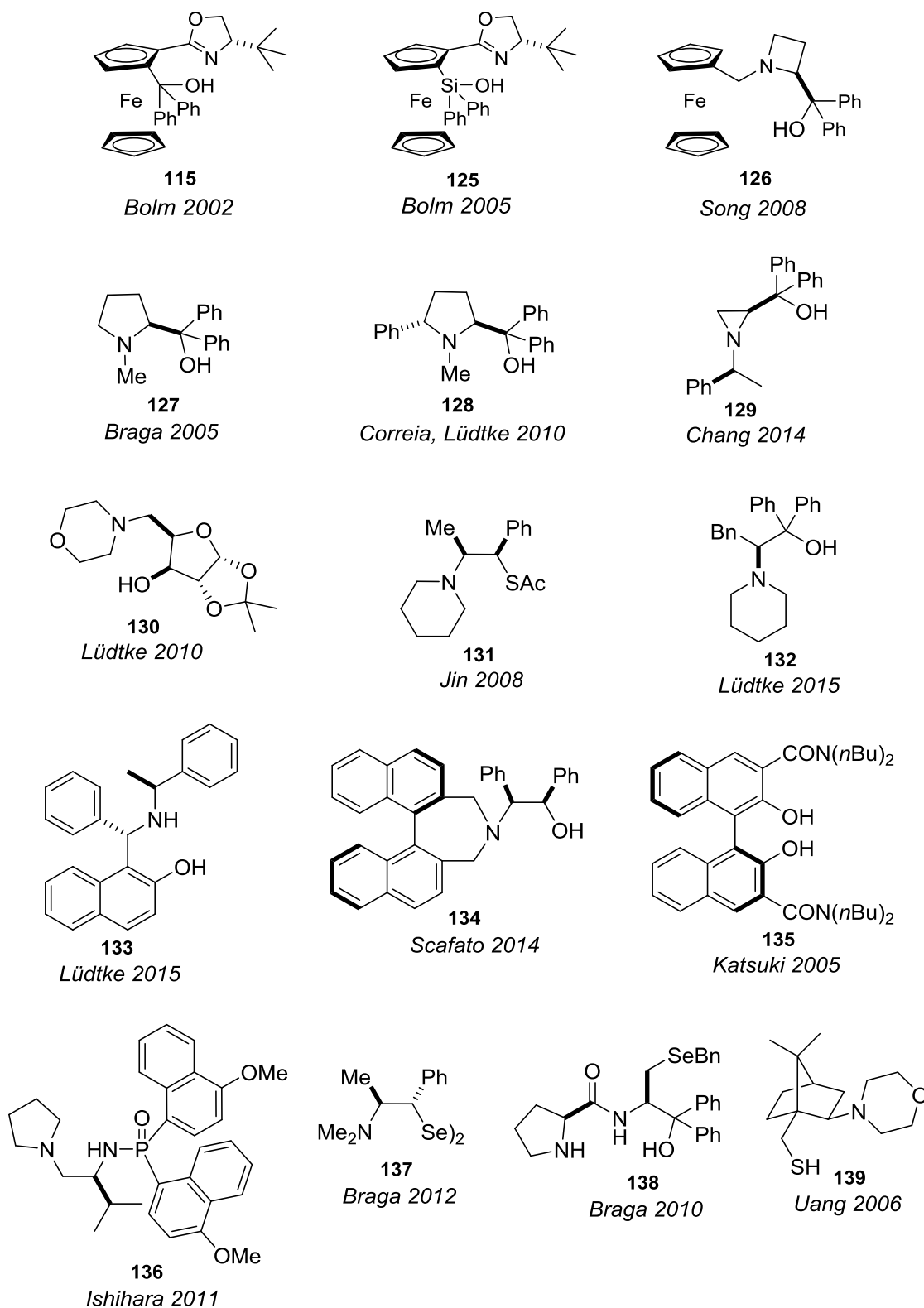
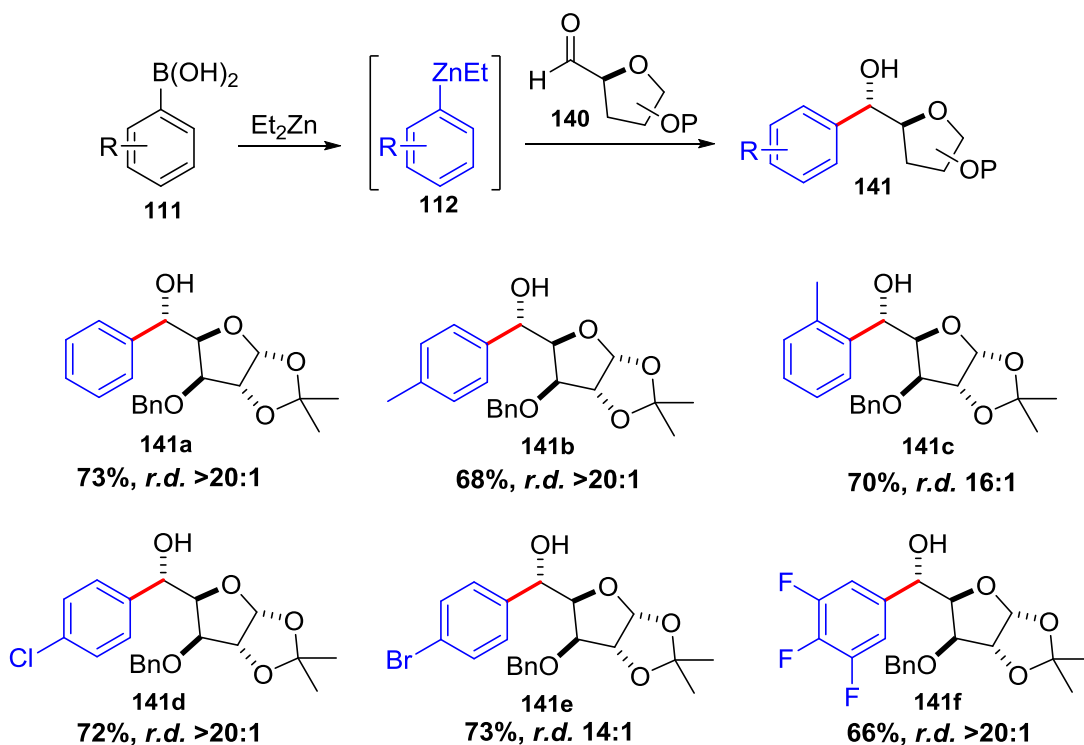
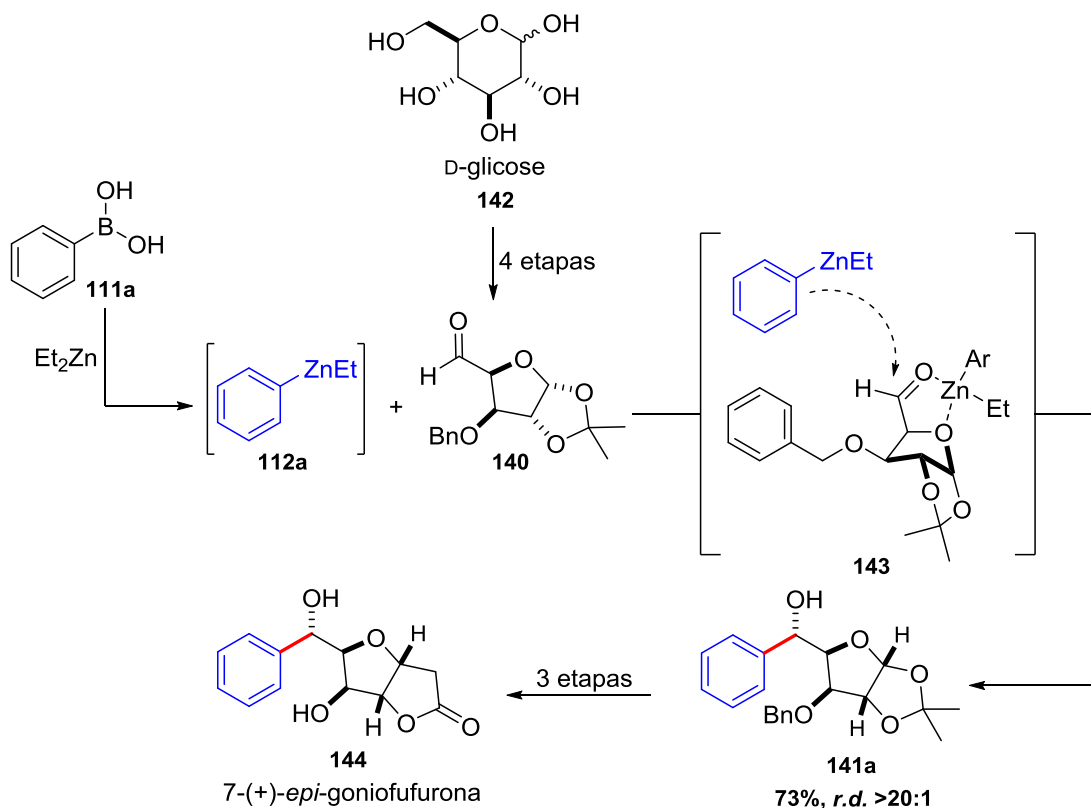


Figura 9: Ligantes quirais utilizados em arilações enantiosseletivas catalíticas.

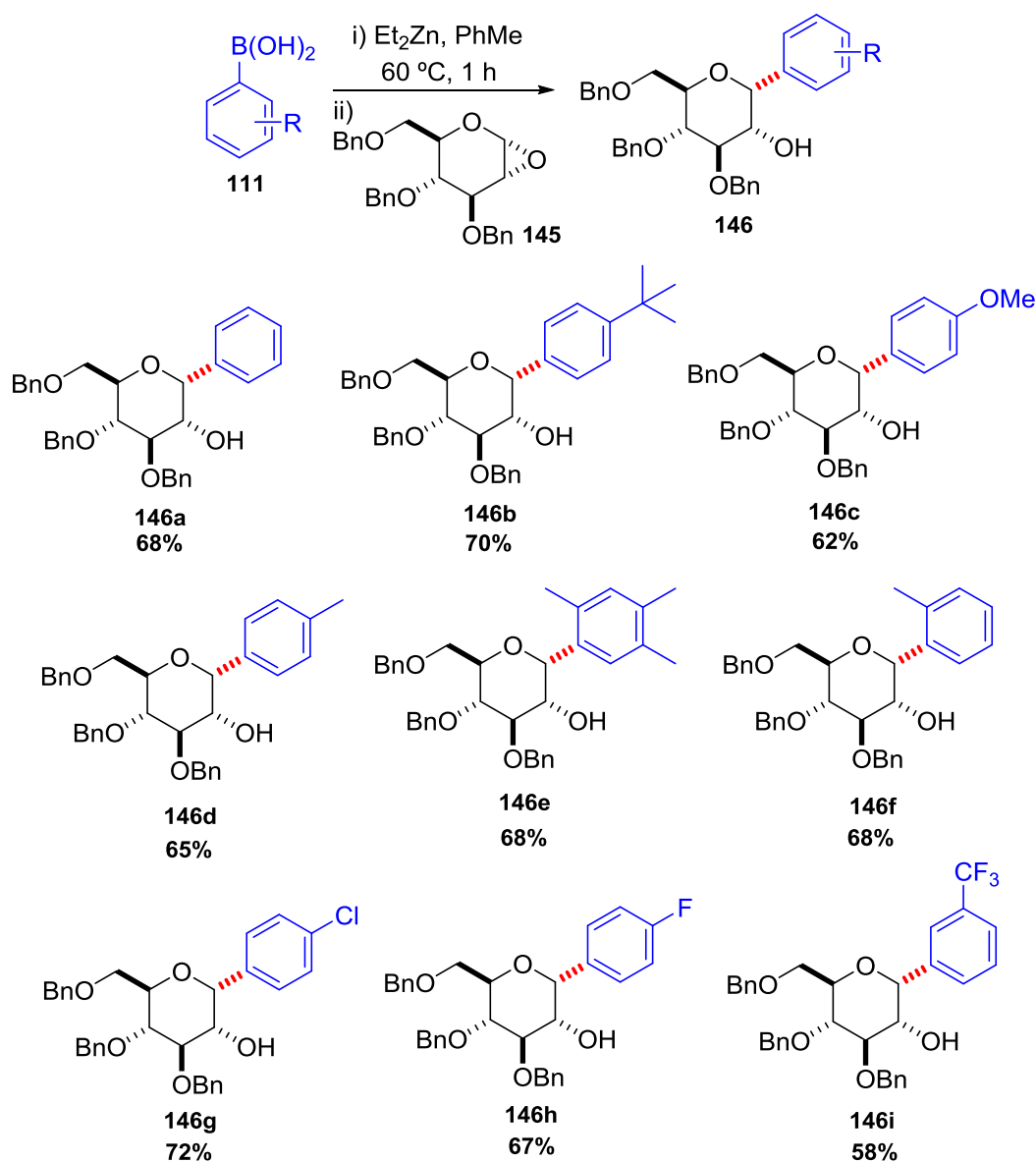


Esquema 36: Arilação diastereosseletiva do aldeído derivado da D-glicose.



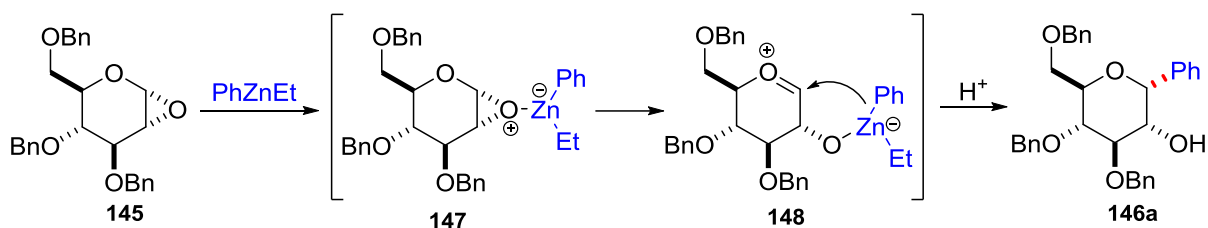
Esquema 37: Estado de transição para arilação D-glicose e síntese total 7-(+)-*epi*-goniofufurona.

Outra proposta interessante envolvendo carboidratos foi elaborada recentemente por Mukherjee e colaboradores (2015).⁸⁸ Nesse trabalho os autores demonstraram a aplicação dos reagentes do tipo ArZnEt na abertura de epóxidos derivados do carboidrato D-glucal, para geração de α -C-arylglucosídeos em bons rendimentos e altas diastereosseletividades (Esquema 38). A seletividade para esses substratos foi explicada com base em um estado de transição, no qual a espécie mista de zinco coordena-se ao oxigênio do epóxido **145**, auxiliando na formação do intermediário íon oxônio **148**. O ataque *syn* intramolecular do grupo arila ao carbono anomérico levou à formação exclusiva dos produtos α -C-arilados (Esquema 39).



Esquema 38: Exemplos selecionados para escopo reacional de C-arilação do carboidrato D-glucal.

⁸⁸Tatina, M. B.; Kusunuru, A. K.; Mukherjee, D. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4624.



Esquema 39: Mecanismo proposto para abertura estereosseletiva de epóxido **145** com PhZnEt .

De acordo com os estudos demonstrados ao longo deste capítulo, os reagentes organozinco participam de inúmeras transformações estereosseletivas de forma efetiva levando à obtenção de moléculas altamente funcionalizadas. Entretanto, existe ainda a necessidade de expansão das aplicações das espécies arilzinco em reações diastereosseletivas, onde o controle estereoquímico é realizado pela estrutura do substrato.

No capítulo a seguir serão discutidos os resultados obtidos para elaboração de metodologias diastereosseletivas para arilação de α -amino aldeídos quirais, derivados de aminoácidos. Adicionalmente, será demonstrado o desenvolvimento de um método para alquinição dos substratos chave desse trabalho visando à obtenção de amino álcoois propargílicos de forma estereocontrolada.

Capítulo 2

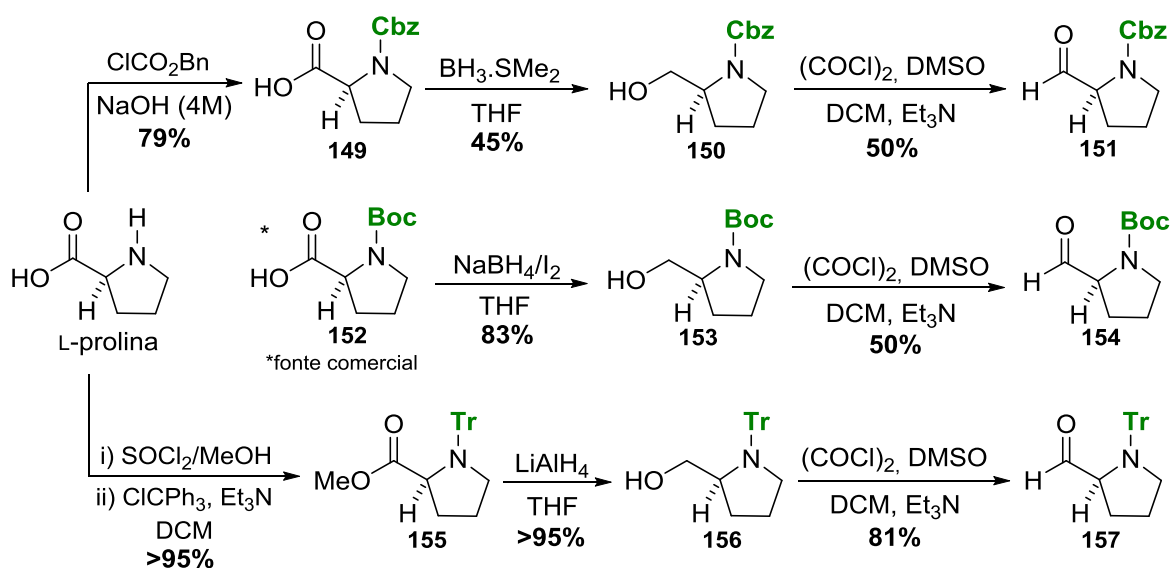
Apresentação e Discussão dos Resultados

2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos referentes ao estudo de adição de reagentes organozinco a α -amino aldeídos quirais. Para melhor exposição dos resultados, os mesmos foram divididos em três tópicos: *arilação de L-prolinal*, *alquinilação de N-Tr L-prolinal* e *arilação de N-Bn₂ α -amino aldeídos acíclicos*.

2.1. Estudo de Arilação de L-Prolinal

Os primeiros estudos para adição diastereosseletiva de reagentes arilzinco a α -amino aldeídos foram realizados com substratos derivados do aminoácido L-prolina. Foram preparados aldeídos com três diferentes grupos protetores (Cbz, Boc e Tr), com intuito de estudar a influência dos mesmos na diastereosseletividade da adição dos reagentes organozinco (Esquema 40).

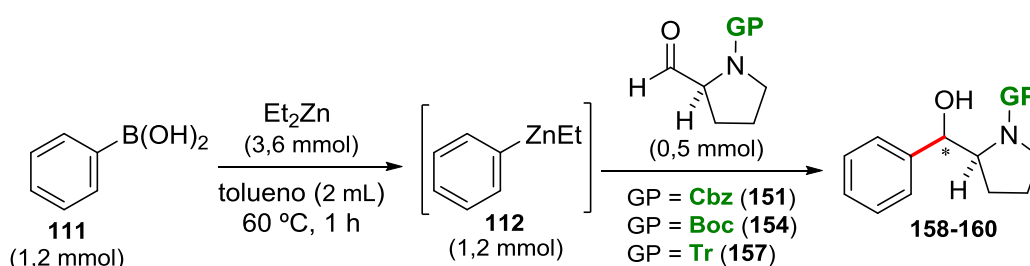


Esquema 40: Rotas sintéticas para preparação dos α -amino aldeídos derivados da L-prolina.

A preparação dos α -amino aldeídos envolveu uma sequência geral de proteção do grupo amino, redução do éster ou ácido carboxílico e posterior oxidação de Swern. Para o α -amino aldeído **151**, a reação de proteção do grupo amino iniciou a partir do aminoácido livre, levando à formação do carbamato **149** em 79% de rendimento. Para a redução do ácido carboxílico, utilizou-se o complexo borana-

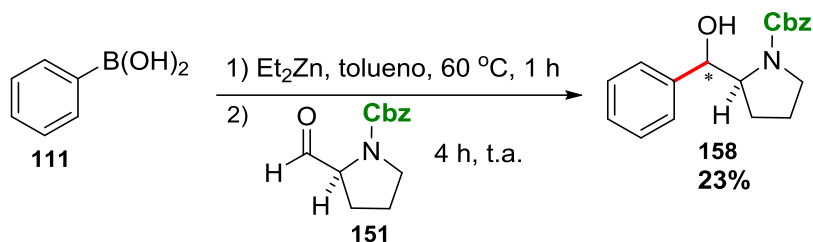
dimetilssulfeto em THF como solvente, obtendo-se o amino álcool **150** em 45% de rendimento. A etapa seguinte envolveu a reação de oxidação de Swern, para síntese do amino aldeído **151** com 50% de rendimento. Para obtenção do derivado *N*-Boc (**154**), empregou-se composto comercial **152**, o qual foi submetido à reação de redução com borana gerada *in situ*, através da reação entre boroidreto de sódio e iodo molecular, levando à formação do amino álcool **153**, o qual foi oxidado através do método de Swern. A síntese do amino aldeído **157** foi realizada em uma sequencia de esterificação do ácido carboxílico e proteção do grupo amino, com obtenção do amino éster **155** em rendimento quantitativo. A redução de **155** foi realizada na presença de hidreto de alumínio e lítio, para formação do amino álcool **156**, o qual foi submetido à reação de oxidação, levando a síntese do composto **157** em 81% de rendimento. Cabe ressaltar, que os compostos **149-157** encontram-se descritos na literatura (*vide parte experimental*) e a obtenção destes foi confirmada por comparação dos dados de RMN.

Para a otimização das condições reacionais utilizou-se condição padrão estabelecida no grupo de pesquisa, na qual o ácido fenilborônico (1,2 mmol) foi submetido à reação com dietilzinco (3 equiv), gerando *in situ* 1,2 mmol da espécie arilante, totalizando 2,4 equivalentes do reagente misto de zinco em relação ao α -amino aldeído (reagente limitante, 0,5 mmol) (Esquema 41).



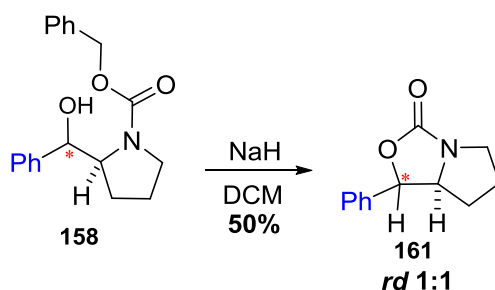
Esquema 41: Reação geral para arilação de L-prolinal.

A primeira etapa do processo de otimização das condições reacionais, teve por objetivo investigar o grupo protetor mais eficiente em auxiliar na promoção de adições seletivas. Quando o aldeído utilizado foi o *N*-Cbz L-prolinal (**151**), a reação processou-se de forma insatisfatória, tanto em termos de rendimento, quanto diastereosseletividade (Esquema 42).



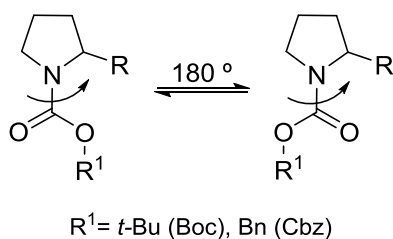
Esquema 42: Adição de PhZnEt ao amino aldeído **151**.

A atribuição da razão diastereoisomérica do produto **158** foi realizada através de reação de derivatização à oxazolidinona **161** (Esquema 43), devido à dificuldade de interpretação dos espectros de RMN ^1H em virtude da existência de rotâmeros.



Esquema 43: Reação de derivatização do produto **158** à oxazolidinona **161**.

Moléculas, principalmente as cíclicas, com grupos amino protegidos na forma de carbamatos, geralmente, apresentam-se como mistura de isômeros rotacionais, devido à restrição de rotação da ligação C-N (Esquema 44). A presença de rotâmeros pode ser visualizada através de análises de RMN ^1H , onde os sinais aparecem alargados ou duplicados. Em alguns casos, experimentos de RMN realizados com temperatura mais elevada (tipicamente 50 °C, para amostras em CDCl_3), podem facilitar a interpretação dos espectros, pois a temperatura influencia na velocidade de rotação da ligação, assim observam-se os sinais médios no espectro de RMN, como se houvesse a presença de apenas um isômero rotacional.



Esquema 44: Equilíbrio entre isômeros rotacionais de derivados carbamatos em sistemas cíclicos.

A reação de derivatização foi realizada na presença de hidreto de sódio em solvente diclorometano, pelo período de 20 horas à temperatura ambiente. A oxazolidinona **161** foi isolada em 50% de rendimento, e o espectro de RMN ^1H (Figura 10) revelou a presença de dois diastereoisômeros em proporção 1:1. Vale destacar no espectro, a faixa compreendida entre 5,20 e 5,90 ppm, onde é possível notar dois dupletos com integral relativa a um hidrogênio cada, e constantes de acoplamento $J = 4,0$ e $8,0$ Hz, respectivamente. Esses sinais correspondem ao hidrogênio do novo centro estereogênico formado na reação de arilação. O duplete com $J = 4,0$ corresponde ao isômero *trans*, enquanto que o produto *cis* apresenta $J = 8,0$ Hz.

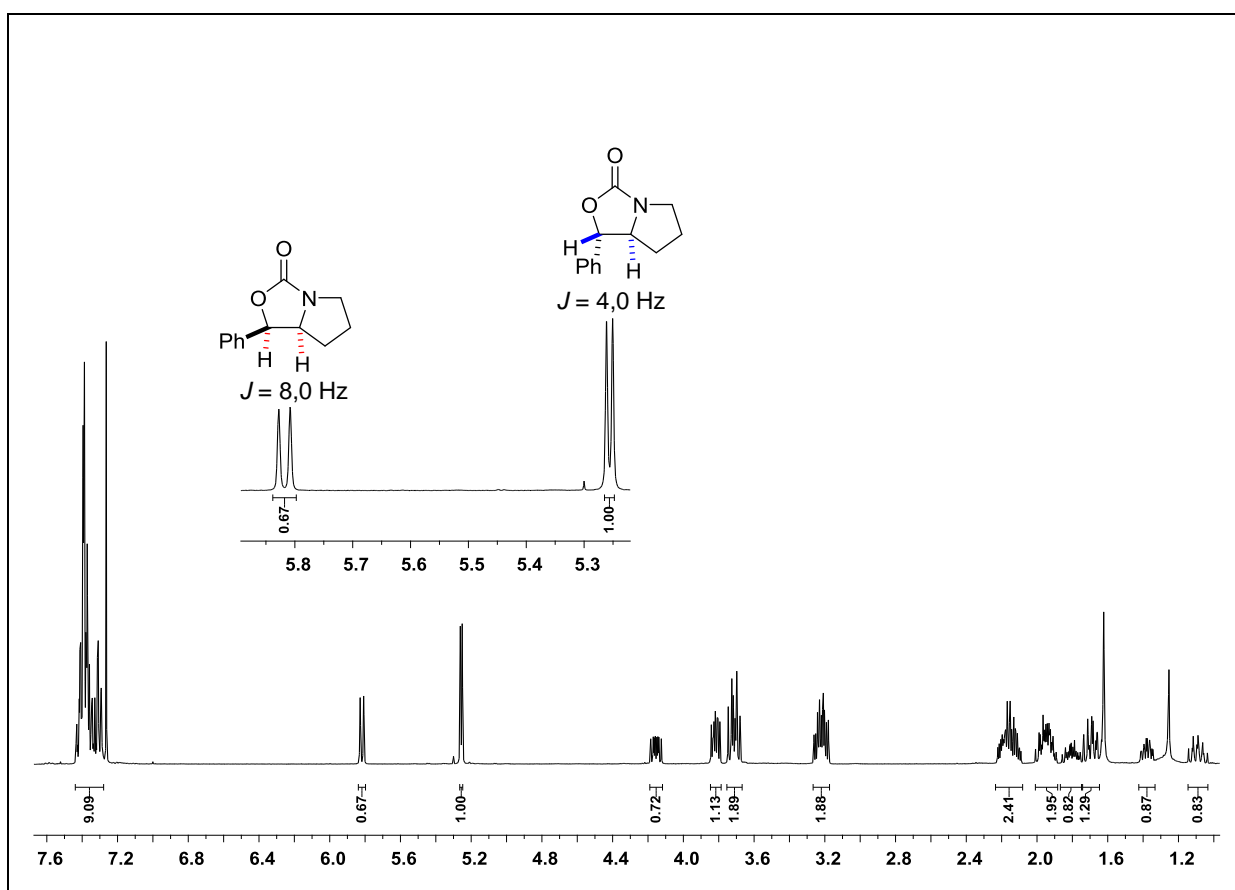
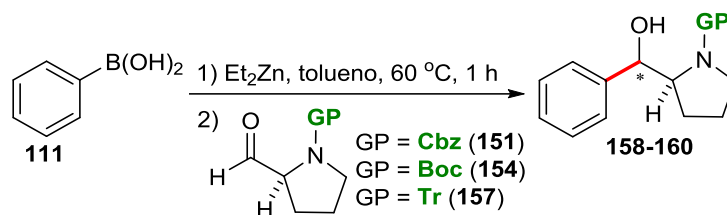


Figura 10: Espectro de RMN ^1H para oxazolidinona **161** a 400 MHz em CDCl_3 .

Mudando o grupo protetor de Cbz para Boc, obteve-se o produto **159** em rendimento de 63%, e modesta seletividade de 4:1 (Tabela 8, entrada 2). Por outro lado, quando o aldeído com grupo protetor trifenilmetila (**157**) foi testado, o amino álcool **160** foi obtido em 53% de rendimento e excelente diastereosseletividade >20:1 (entrada 3).

Tabela 8: Condições reacionais para arilação de L-prolinal.


Entrada ^a	Aldeído	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Produto (rend. [%]) ^b	rd ^c
1	151	tolueno	25	4	158 (23)	1:1
2	154	tolueno	25	4	159 (63)	4:1
3	157	tolueno	25	4	160 (53)	>20:1
4	157	tolueno	25	3	160 (46)	>20:1
5	157	tolueno	25	2	160 (21)	>20:1
6	157	tolueno	25	5	160 (30)	>20:1
7	157	tolueno	25	17	160 (-)	-
8 ^d	157	tolueno	25	4	160 (76)	>20:1
9	157	tolueno/DCM	25	4	160 (48)	>20:1
10	157	tolueno/THF	25	4	160 (17)	>20:1
11	157	tolueno	0	8	160 (54)	>20:1
12	157	tolueno	60	1	160 (58)	>20:1

^aAs reações foram realizadas utilizando 2,4 equiv da espécie mista de Zn. ^bRendimentos isolados. ^cDeterminada por RMN ¹H. ^dAdição de NaCl/NH₄Cl (2:1) junto à fase aquosa para facilitar extração do produto.

Com estas condições em mãos, um estudo mais detalhado foi realizado para aperfeiçoar o rendimento da reação, sem afetar a seletividade da mesma. Reduzindo-se o tempo reacional para 3 ou 2 horas, os rendimentos decresceram (entradas 4 e 5), entretanto, para tempos reacionais superiores a 4 horas (entrada 6), observou-se igualmente decréscimo no rendimento. Cabe salientar que o aldeído 157 e os produtos de arilação, mostraram-se bastante instáveis, sendo assim, o

sucesso na formação dos produtos tornou-se sensível às condições reacionais. Por exemplo, quando a reação foi executada por 17 horas (entrada 7) não foi possível isolar o produto **160**, observando-se intensa decomposição através de análise em cromatografia em camada delgada, a qual revelou perfil complexo. Outro fato relevante refere-se à extração do produto; quando somente água foi utilizada no *work up* da reação, apenas 53% do produto pode ser isolado (entrada 3), porém, utilizando uma mistura 2:1 de solução saturada de NaCl/NH₄Cl, o rendimento isolado elevou-se para 76% (entrada 8). Por fim, foram testadas condições de temperatura e adições de co-solventes (entradas 9-12), entretanto, essas condições não surtiram efeito em elevar o rendimento da reação. Importante ressaltar que em todos os casos estudados para *N*-Tr L-prolinal a diastereosseletividade >20:1 foi mantida.

A estereoquímica absoluta do novo centro gerado foi atribuída como (*R*), através de comparação de dados de RMN presentes na literatura.³⁰ A configuração absoluta observada deve-se à adição via modelo de Felkin-Anh, ou seja, sem quelação do reagente organozinco ao amino aldeído. O mesmo comportamento foi observado na adição de reagentes de Grignard a *N*-Tr L-prolinal³⁰ e em reduções de *N*-Tr- α -amino cetonas.⁸⁹ A seleção diastereofacial observada pode ser explicada em função do grande volume estérico do grupo tritila, que impede aproximação do átomo de zinco aos sítios básicos de Lewis do amino aldeído, prevenindo assim a quelação. A Figura 11⁹⁰ apresenta projeção 3D para estrutura de *N*-Tr L-prolinal.

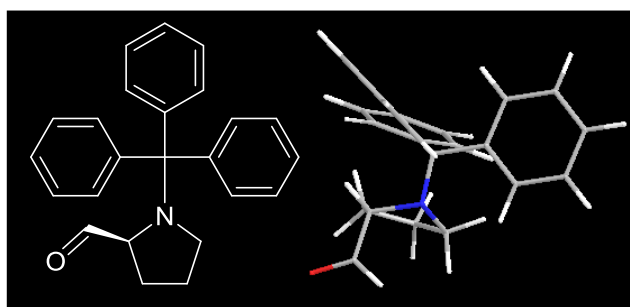
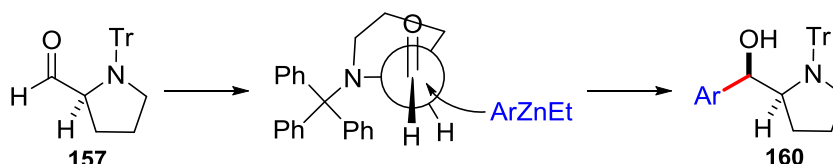


Figura 11: Estrutura 3D para *N*-Tr L-prolinal.

⁸⁹Hoffman, R. V.; Maslouh, N.; Cervantes-Lee, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1045.

⁹⁰Figura gerada no programa *ChemBio 3D Ultra 14.0*, do pacote *ChemOffice 2014*.

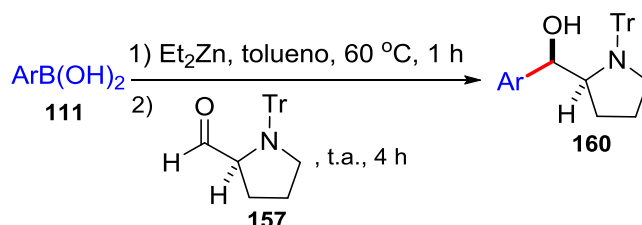
O ataque do nucleófilo de zinco ao α -amino aldeído **157** ocorre em relação *anti* ao átomo de nitrogênio, evitando interações estéricas com grupo trifenilmetila. A ausência de quelação pode explicar os rendimentos moderados observados, uma vez que a coordenação do átomo de zinco, aos átomos de nitrogênio e oxigênio do amino aldeído, aumenta a eletrofilicidade da carbonila frente ao ataque nucleofílico (Esquema 45).



Esquema 45: Mecanismo proposto para predição da diastereosseletividade.

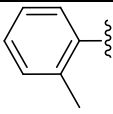
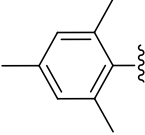
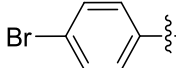
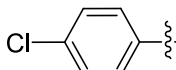
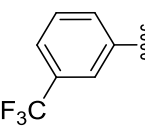
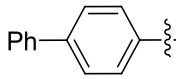
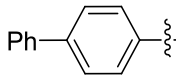
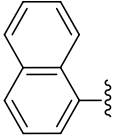
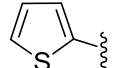
De posse da melhor condição reacional (entrada 8, Tabela 8), a adição de uma série de reagentes mistos de zinco foi realizada utilizando substituintes de diferentes naturezas no anel aromático do ácido borônico, com o objetivo de examinar a influência estérica e eletrônica desses grupos na diastereosseletividade da reação (Tabela 9).

Tabela 9: Escopo reacional para adição diastereosseletiva de ArZnEt a *N*-Tr L-prolinal.



Entrada ^a	Ar	Produto (rend. [%]) ^b	<i>rd</i> ^c
1		160a (76)	>20:1
2		160b (72)	>20:1
3		160c (58)	>20:1
4		160d (55)	>20:1

Continuação da Tabela 9

Entrada ^a	Ar	Produto (rend. [%]) ^b	rd ^c
5		160e (67)	>20:1
6		160f (-)	-
7		160g (33)	>20:1
8		160h (62)	>20:1
9		160i (41)	>20:1
10		160j (45)	>20:1
11 ^d		160j (56)	>20:1
12		160k 48	>20:1
13		160l 50	>20:1

^a As reações foram realizadas utilizando 1,0 equiv do aldeído (0,5 mmol) e 2,4 equiv da espécie mista de Zn.

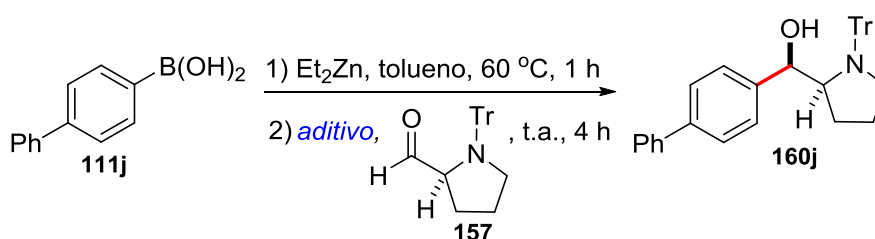
^b Rendimentos isolados. ^c Determinada por RMN ¹H. ^d Excesso de ArZnEt (3,2 equiv).

Analisando a Tabela 9 pode-se verificar que grupos doadores de densidade eletrônica (OMe e Me), tanto nas posições *orto* e *para*, resultaram na formação dos amino álcoois com excelentes razões diastereoisoméricas e bons rendimentos (entradas 2-5). Quando utilizado uma espécie trissubstituída com grupos metila nas posições 2,4,6 do anel (entrada 6), não foi possível isolar o produto **160f**. O alto impedimento estérico, devido à presença de dois grupos metila na posição *orto*, dificulta a troca B-Zn.⁷⁹ Para grupos retiradores de densidade eletrônica como halogênios (Br e Cl) ou o substituinte trifluorometila (entradas 7-9), não foi verificado impacto na diastereosseletividade, entretanto, um leve decréscimo no rendimento foi observado, explicado pela menor nucleofilicidade dessas espécies comparadas às espécies com grupos doadores de elétrons. E por fim, quando utilizadas espécies arilantes com maior volume estérico como, por exemplo, 4-bifenila (entrada 10) e 1-

naftila (entrada 12), os amino álcoois **160j** e **160k** foram obtidos em excelentes diastereosseletividades e bons rendimentos, 45 e 48%, respectivamente. A metodologia desenvolvida tolerou ainda um grupo heteroaromático, tiofeno (entrada 13), dando origem ao produto **160l** com 50% de rendimento e razão diastereoisomérica >20:1.

Na tentativa de elevar os rendimentos obtidos, optou-se por adicionar maior quantidade da espécie nucleofílica no meio, para tanto, foram gerados 3,2 equivalentes da espécie mista 4-bifenil-Zn-Et (entrada 11), no entanto, apenas um pequeno acréscimo foi observado, de 45 para 56%.

Adicionalmente, foi estudado o emprego de aditivos na reação, com a finalidade de elevar os rendimentos sem afetar a seletividade (Esquema 46). Buscando-se elevar a nucleofilicidade do reagente misto de zinco, através de coordenação com base de Lewis, utilizou-se 20 mol% de *N*-metil morfolina (NMM) como aditivo, entretanto o resultado não foi satisfatório. De forma análoga, porém na tentativa de aumentar a reatividade do aldeído, através de coordenação com ácido de Lewis, empregou-se 20 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, o qual mostrou-se ineficaz para o propósito. Utilizou-se ainda um equivalente (em relação ao reagente misto de zinco) de cloreto de magnésio, o qual, de acordo com a literatura,⁹¹ é capaz de acelerar a adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos. Todavia, não foi observado formação do produto quando empregado este aditivo nas reações de arilação de *N*-Tr L-prolinal.



<p><i>N</i>-metil morfolina (20 mol%): 37%; rd >20:1 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20 mol %): 33%; rd >20:1 MgCl_2 (1,0 equiv): -</p>
--

Esquema 46: Estudo de aditivos para síntese diastereosseletiva de amino álcoois.

⁹¹Metzger, A.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665.

A título de exemplo, é apresentado a seguir o espectro de RMN ^1H para o amino álcool **160b** (Figura 12).

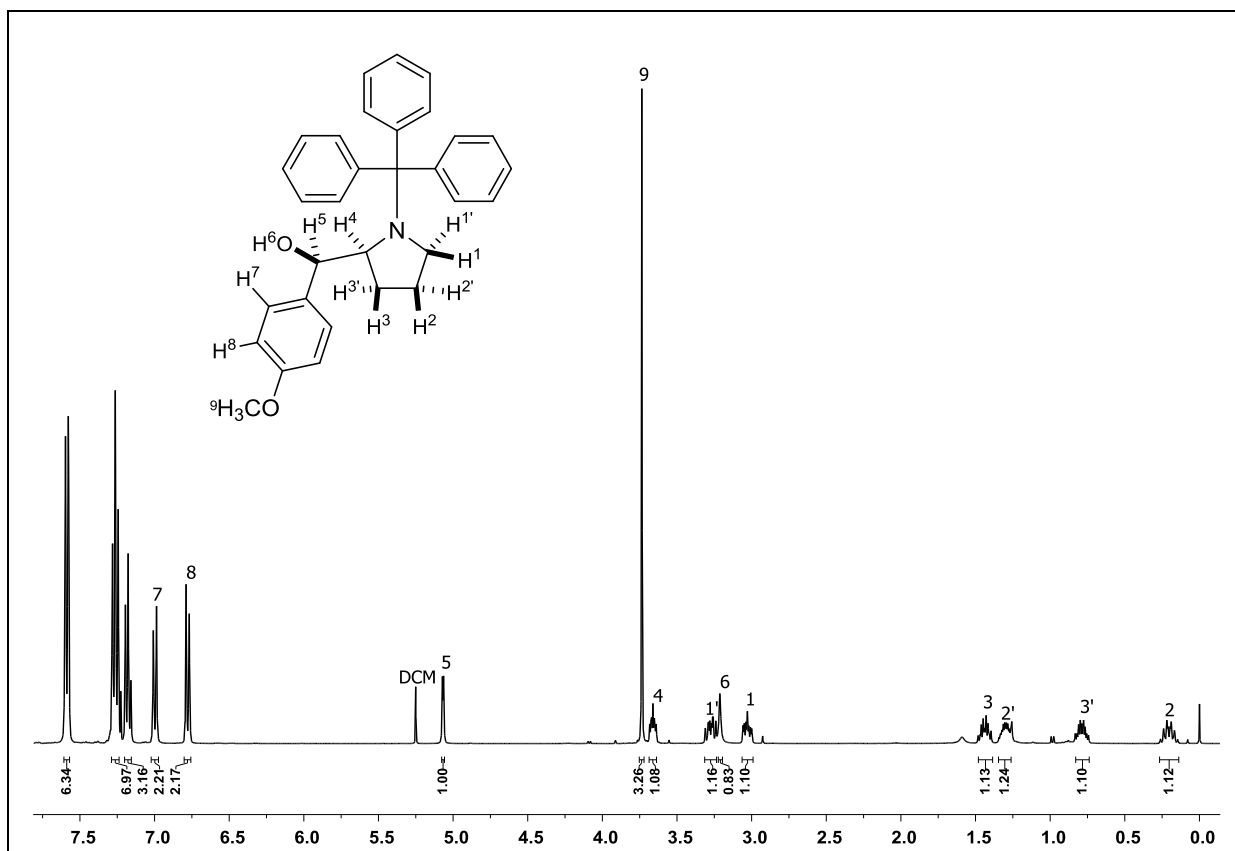


Figura 12: Espectro RMN ^1H para composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

De acordo com espectro de RMN ^1H é possível observar os multipletos referentes aos hidrogênios do anel pirrolidínico na região compreendida entre 0,15 e 3,68 ppm, seguido do simpleto com integral para três hidrogênios, correspondente ao substituinte metoxila do anel aromático. No deslocamento químico de 5,07 ppm com constante de acoplamento $J = 3,6$ Hz, observa-se o duplete referente ao hidrogênio pertencente ao novo centro estereogênico formado. E por fim, nos deslocamentos químicos de 6,78 e 7,00 ppm, visualiza-se os dois dupletos referentes ao padrão *para* substituído do anel aromático ($J = 8,8$ Hz), e os multipletos para demais hidrogênios dos anéis aromáticos presentes na molécula.

Na tentativa de atribuição de sinais realizaram-se experimentos de RMN bidimensionais como, COSY, HSQC, HMBC e NOESY (seção de espectros selecionados). A Tabela 10 apresenta um resumo sobre as técnicas de RMN

bidimensionais⁹² utilizadas na atribuição dos sinais observados para o composto **160b**.

Tabela 10: Técnicas de RMN bidimensionais.

Técnica	Núcleos envolvidos	Principais Características
COSY	¹ H- ¹ H	Acoplamento escalar (<i>J</i>) entre hidrogênios separados por duas ou três ligações.
HSQC	¹ H- ¹³ C	Acoplamento heteronuclear através de spin separados por uma ligação (<i>J</i> = 120-215 Hz). Utiliza transferência de magnetização do núcleo de H ao núcleo de C.
HMBC	¹ H- ¹³ C	Acoplamento heteronuclear entre múltiplas ligações, tipicamente duas, podendo ser observado até quatro. Permite a detecção de faixas específicas de constantes de acoplamento (<i>J</i> = 2-15 Hz).
NOESY	¹ H- ¹ H	Correlações homonucleares através do espaço por efeito nuclear Overhauser, aplicável a moléculas pequenas. Utiliza relaxação cruzada entre os núcleos.

As informações mais relevantes para a atribuição dos sinais da estrutura em questão foram obtidas através dos espectros de HSQC e NOESY.

A partir do espectro HSQC (Figura 13) foi possível correlacionar os multipletos dos hidrogênios diastereotópicos do anel pirrolidínico, além do hidrogênio do novo centro estereogênico formado, com os seus respectivos carbonos. A Tabela 11 apresenta os deslocamentos dos hidrogênios e carbonos diretamente correlacionados.

Tabela 11: Correlação ¹H e ¹³C para sistema pirrolidínico do composto **160b**.

δ ¹ H (ppm)	δ ¹³ C (ppm)
0,15-0,26 (m, 1H)	24,7
1,27-1,34 (m, 1H)	
0,74-0,83 (m, 1H)	25,6
1,40-1,48 (m, 1H)	
3,00-3,06 (m, 1H)	53,2
3,24-3,31 (m, 1H)	
3,64-3,68 (m, 1H)	55,1
3,73 (s, 3H)	66,0
5,07 (d, 1H, <i>J</i> = 3,6 Hz)	75,2

⁹²Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 2nd ed. Elsevier Ltd, **2009**.

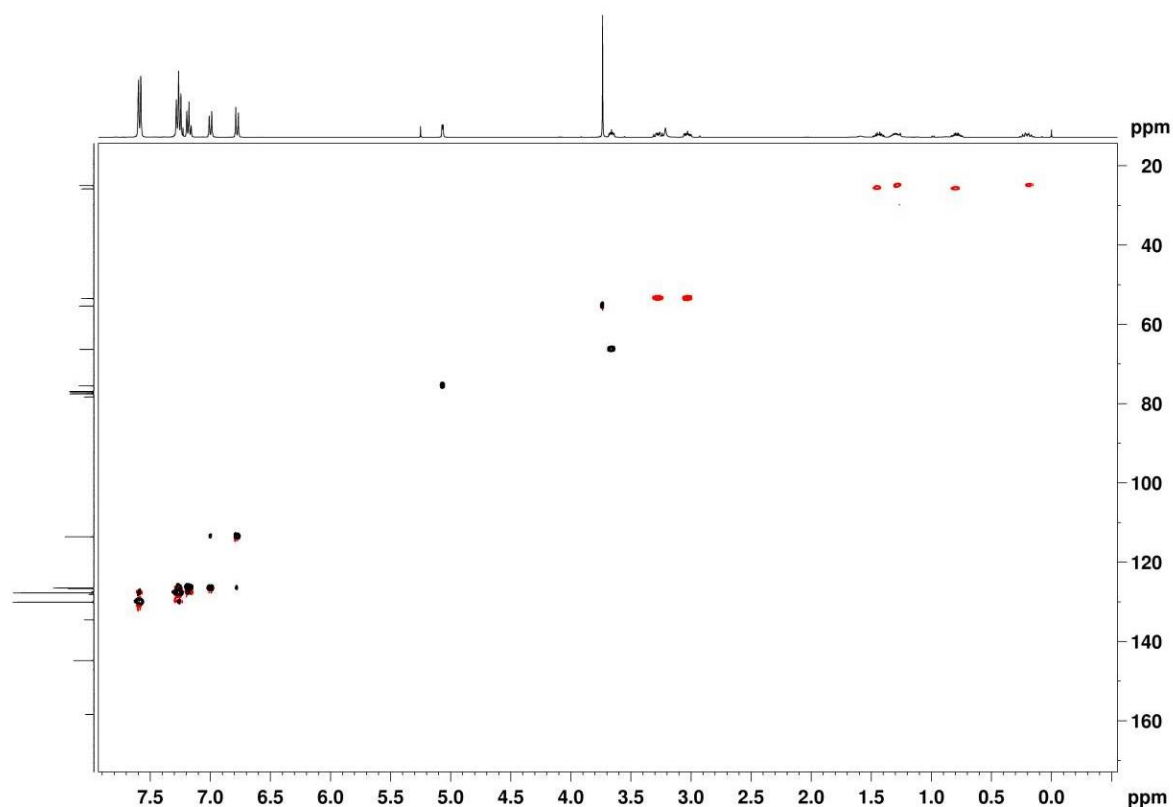


Figura 13: Espectro HSQC para composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Através do espectro NOESY (Figura 14) foi possível atribuir corretamente os sinais relacionados aos hidrogênios pirrolidínicos, e a configuração relativa *syn*, atribuída aos produtos de arilação de *N*-Tr L-prolinal, pôde ser confirmada. Esse tipo de experimento mostra-se sensível à fase, assim os sinais que estão localizados fora da diagonal representam interações NOE pelo espaço e possuem a coloração vermelha.

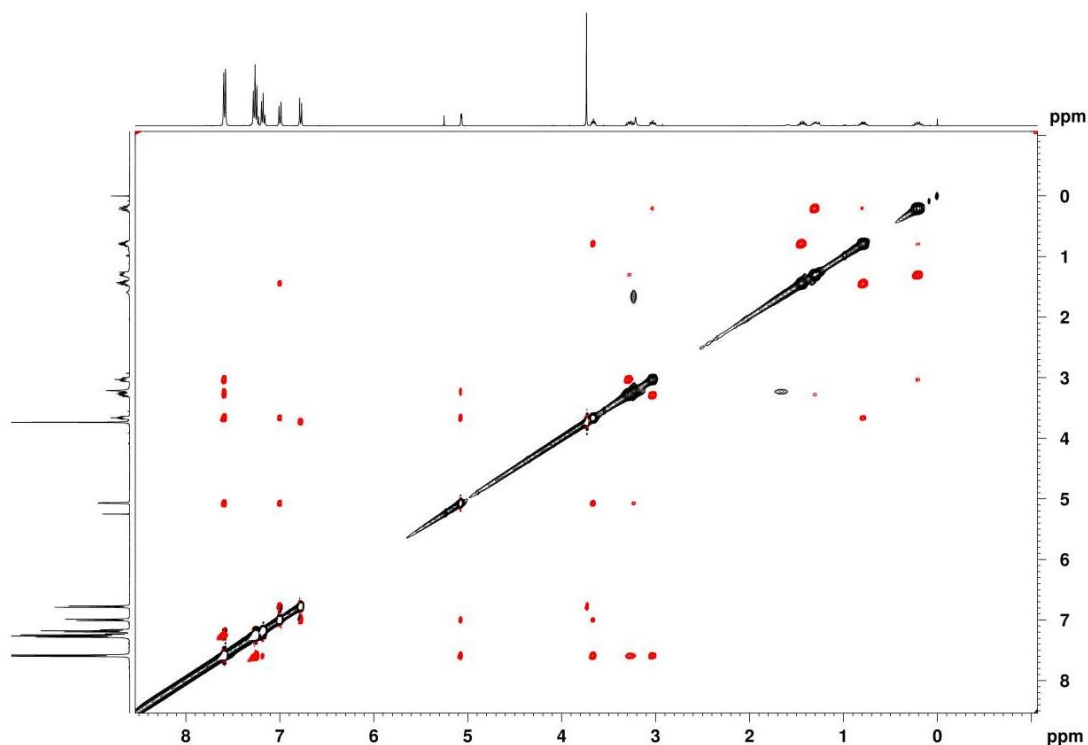


Figura 14: Espectro NOESY para composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Para auxiliar o leitor na compreensão das interações visualizadas no espectro NOESY, a Figura 15 apresenta a numeração atribuída aos hidrogênios da molécula e projeção 3D da mesma. Primeiramente, analisou-se a faixa correspondente entre 0,15 e 1,48 ppm, onde é possível notar quatro multipletos (Figura 16). O multipletto localizado próximo ao deslocamento químico do TMS refere-se ao hidrogênio H^2 , que apresenta NOE mais pronunciado com $\text{H}^{2'}$, e mais fracamente com $\text{H}^{3'}$ e H^1 . O deslocamento químico para este sinal pode ser racionalizado com base no “efeito de corrente do anel”, que é um caso de anisotropia diamagnética. Os hidrogênios localizados diretamente acima ou abaixo do anel aparecem em frequências mais baixas, devido às linhas de força magnéticas induzidas pela circulação dos elétrons frente ao campo magnético aplicado.

O segundo multipletto refere-se a $\text{H}^{3'}$, que apresenta NOE com H^2 , $\text{H}^{2'}$ e H^4 . Para o hidrogênio $\text{H}^{2'}$, localizado na região de 1,40-1,48 ppm, observa-se efeito NOE com H^2 e $\text{H}^{1'}$, enquanto que para o multipletto referente a H^3 , o efeito NOE pronuncia-se com $\text{H}^{3'}$ e H^7 .

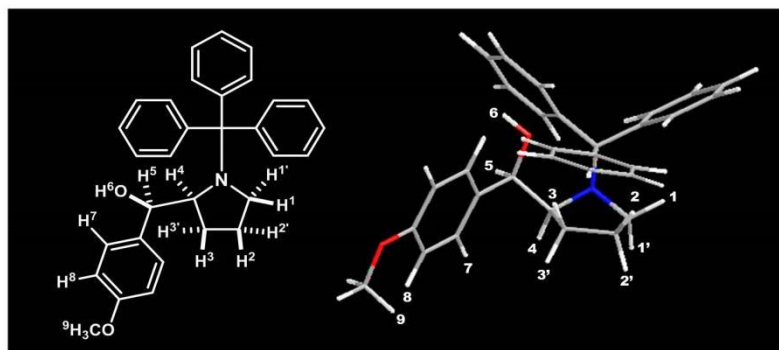


Figura 15: Projeção 3D do amino álcool 160b.

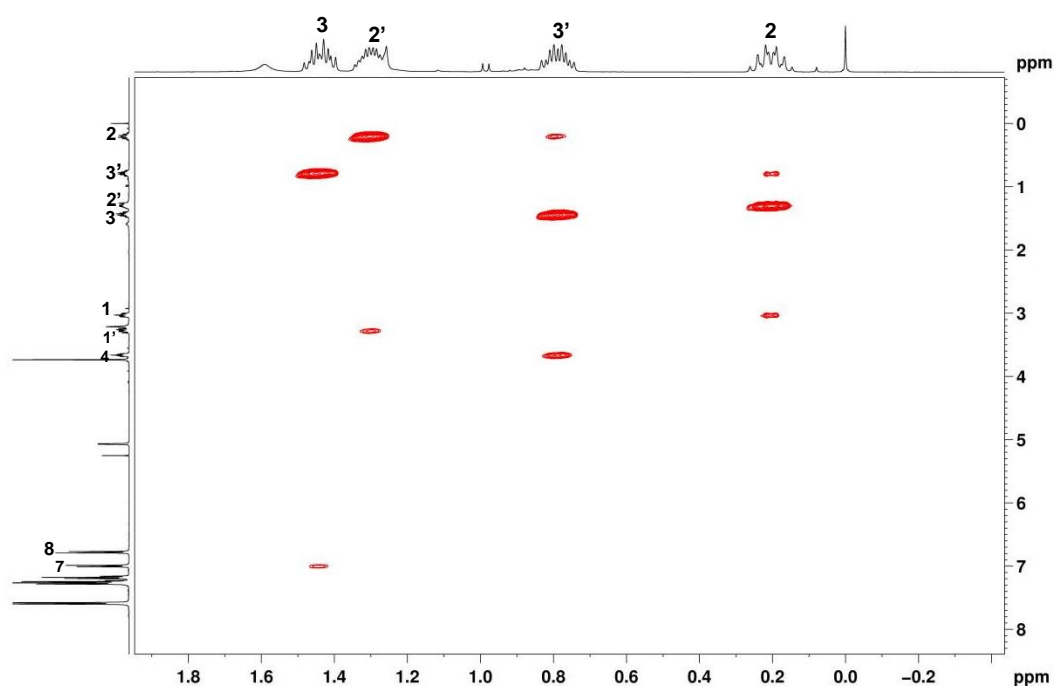


Figura 16: Expansão do espectro NOESY para H^2 e H^3 (diagonal do espectro foi suprimida para fins de simplificação da imagem).

Com relação ao hidrogênio H^1 , pode-se verificar correlação NOE com H^2 , $H^{1'}$ e com um dos multipletos do sistema aromático do grupo tritila. É possível verificar ainda, correlação do simpleto em 3,21 ppm, referente à hidroxila, com o hidrogênio do centro estereogênico formado na reação de arilação (H^5 ; 5,07 ppm). Para $H^{1'}$ observa-se efeito NOE com H^2 , H^1 e com hidrogênios do grupo trifenilmetila (Figura 17).

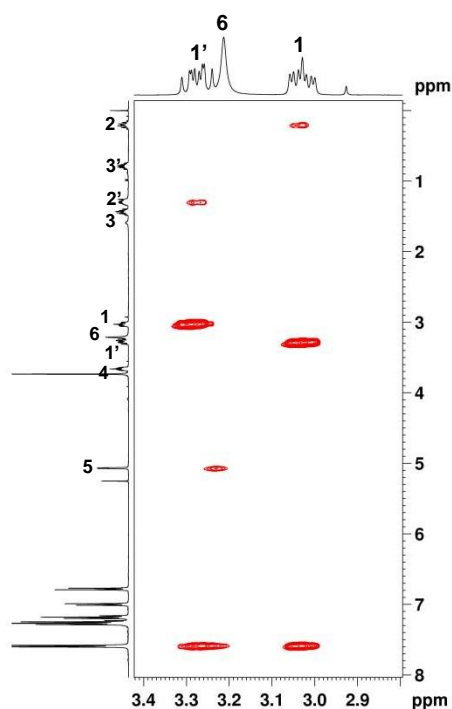


Figura 17: Expansão do espectro NOESY para H¹ e H^{1'}.

Para o hidrogênio do centro estereogênico da prolina, H⁴, observa-se forte interação NOE com H⁵. Essa observação, somada à comparação com os dados de RMN da literatura,³⁰ confirmam a estereoquímica atribuída para o centro estereogênico gerado na reação de adição de ArZnEt a *N*-Tr L-prolinal. O hidrogênio H⁴ apresenta ainda correlação com H^{3'}, H⁷ e com hidrogênios pertencentes ao grupo trifenilmetila. O hidrogênio do duplete em 5,07 ppm (H⁵) apresenta interação NOE com H⁶, H⁴ (fortemente), H⁷ e demais hidrogênios dos sistemas aromáticos (Figura 18).

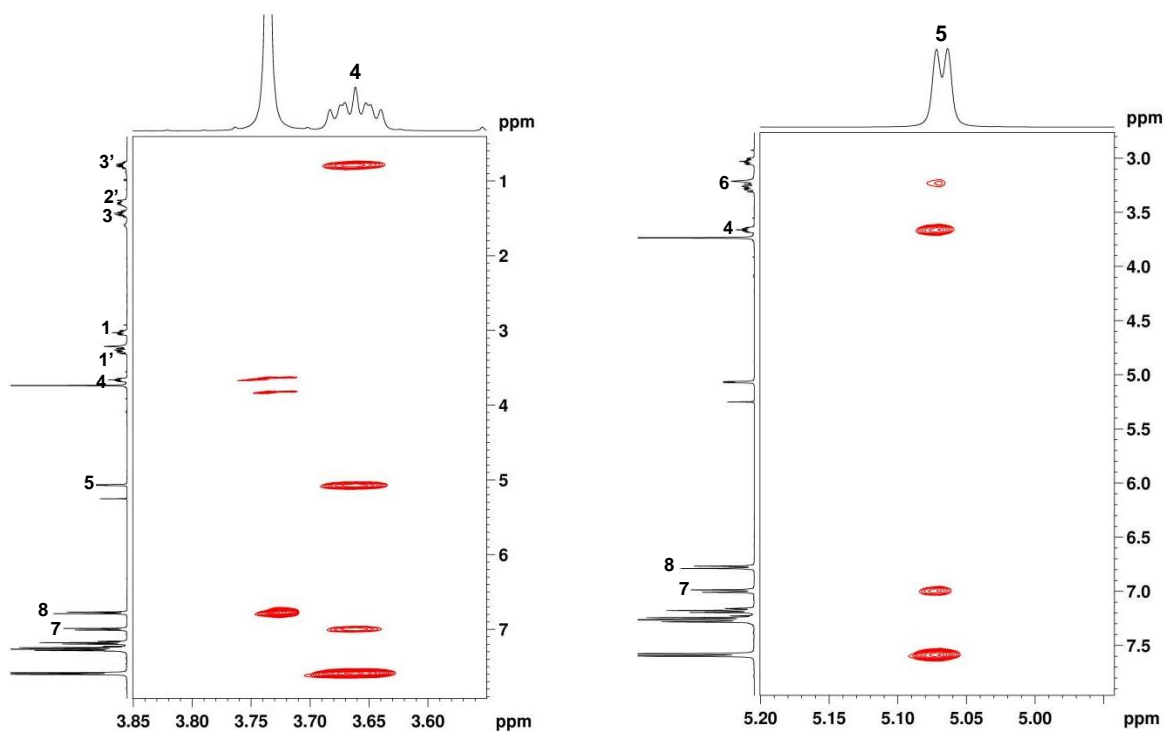


Figura 18: Expansões do espectro NOESY para H⁴ e H⁵.

2.1.1. Conclusões Parciais

Em resumo foi possível alcançar alto controle estereoquímico na adição de reagentes organozinco, gerados através da troca B-Zn, a *N*-Tr L-prolinal. Os amino álcoois foram sintetizados em excelentes diastereosseletividades, segundo modelo de Felkin-Anh, e em bons rendimentos. O grande volume estérico do grupo trifenilmetila previne quelação, favorecendo exclusivamente adição via controle Felkin. Evidencia-se ainda, que a metodologia foi tolerante a diferentes espécies arilantes, com grupos doares e retiradores de densidade eletrônica, bem como, grupos volumosos e compostos heteroaromáticos. Os amino álcoois resultantes são fortes candidatos a serem utilizados como ligantes ou catalisadores em outras transformações assimétricas.

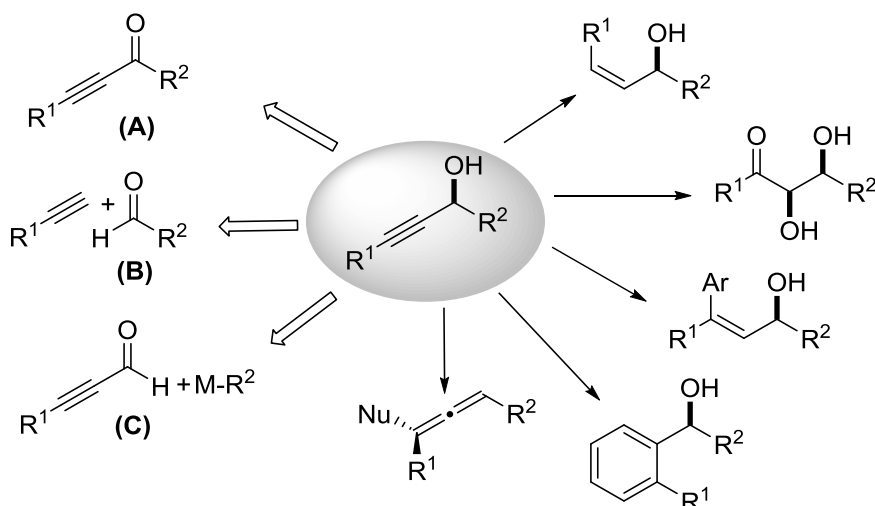
Os resultados descritos nesta seção encontram-se publicados em: *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5364.

2.2. Alquinilação de *N*-Tr L-Prolinal

Neste tópico serão apresentados os resultados referentes às reações de alquinilação de *N*-Tr L-prolinal.

2.2.1. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais

A adição diastereosseletiva de derivados alquinil metálicos a aldeídos quirais, caracteriza-se como a rota mais conveniente para a preparação de álcoois propargílicos quirais. Esse grupo de compostos são importantes e versáteis intermediários para indústria de química fina, síntese de produtos naturais e agentes terapêuticos (Esquema 47).⁹³



Esquema 47: Síntese e reatividade de álcoois propargílicos quirais.

⁹³(a) Guillaume, S.; Plé, K.; Banchet, A.; Liard, A.; Haudrechy, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2355. (b) *Modern Acetylene Chemistry* (Eds.: Stang, P. J., Diederich, F.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (c) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963. (d) Trost, B. M.; Bartlett, M. J.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J.; Chan, V. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16498.

Existem três procedimentos gerais para síntese de álcoois propargílicos quirais: redução enantiosseletiva de inonas (**A**),⁹⁴ adição assimétrica de alcinos a aldeídos (**B**)^{94c-d,95} e alquilação de inais (**C**).⁹⁶ As metodologias **A** e **C** são consideradas limitadas, uma vez que inonas e inais podem decompor-se facilmente, isomerizar ou mesmo atuar como aceptores de Michael. A adição de um acetileno terminal a um aldeído evita esses problemas, sendo considerado o método mais vantajoso para síntese de álcoois propargílicos.

Tendo em vista as inúmeras aplicações sintéticas e biológicas de álcoois propargílicos quirais, e o sucesso alcançado nas adições de reagentes arilzinco a *N*-Tr L-prolinal, optou-se por utilizar este substrato em reações de alquilação diastereosseletivas, utilizando dietilzinco para geração *in situ* das espécies alquilzinco.

Os primeiros testes para as reações de alquilação de *N*-Tr L-prolinal (**157**) iniciaram com o fenilacetileno, conforme Tabela 12.

Tabela 12: Condições gerais para alquilação de *N*-Tr L-prolinal.

Entrada	Alcino (R)	T (°C)	Tempo (h)	Produto (rend. [%]) ^a	<i>rd</i> ^b (164:164')
1	Ph—≡	25	24	164a (92)	7:1
2	Ph—≡	0	24	164a (71)	7:1
3 ^c	TMS—≡	25	12	164b (62)	>20:1
4	TMS—≡	25	24	164b (79)	>20:1
5	TMS—≡	0	48	164b (40)	>20:1

⁹⁴(a) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938. (b) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

⁹⁵(a) Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X.; Xie, R.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 122. (b) Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1523.

⁹⁶(a) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K. S.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2381. (b) Uruguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.

Continuação da Tabela 12

Entrada	Alcino (R)	T (°C)	Tempo (h)	Produto (rend. [%]) ^a	rd ^b (164:164')
6 ^d		25	24	164c (-)	-
7 ^e		0	24	164c (<10%)	>20:1
8		0	48	164c (20%)	>20:1
9 ^f		25	48	164c (-)	-
10 ^f		25	48	164d (-)	-
11 ^c		25	48	164e (79)	>20:1
12		25	48	164f (73)	>20:1
13		25	48	164g (80)	>20:1
14		25	48	164h (82)	>20:1

^aRendimentos isolados. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^c1,26 equiv do acetileno em relação ao Et₂Zn, totalizando 4 equiv do reagente *alquinil-Zn-Et*. ^dReação realizada nas condições descritas em **c**, à temperatura de 60 °C por 1h. ^e1,05 equiv de Et₂Zn em relação ao propiolato de etila, 1 h, t.a., totalizando 4 equiv do reagente *alquinil-Zn-Et*. ^fadição de 10 mol% de ligante amino álcool durante etapa de geração do reagente misto de zinco.

Utilizando-se fenilacetileno (**162a**) como alcino precursor para adição nucleofílica, obteve-se bons rendimentos e moderadas razões diastereoisoméricas foram observadas em ambos os casos estudados (entradas 1 e 2). Através de comparação de dados de RMN presentes na literatura,³⁰ o produto de adição majoritário foi formado segundo o modelo de Felkin-Anh, corroborando os resultados obtidos anteriormente, que indicaram que o grande volume estérico do grupo tritila previne a quelação do átomo de zinco aos sítios básico de Lewis do α -amino aldeído.

Em um segundo momento, estudou-se a adição do acetileno protegido com grupo TMS (**163b**), utilizando-se 1,26 equivalentes do acetileno em relação ao dietilzinco, para um total de 4 equivalentes da espécie alquinilante. Quando a reação de adição foi realizada à temperatura ambiente, pelo período de 12 horas, obteve-se o produto **164b** em rendimento de 62% e excelente estereosseletividade >20:1 (entrada 3). Elevando-se o tempo reacional para 24 horas, foi possível aumentar o rendimento para 79%, e apenas um diastereoisômero foi observado nos espectros

de RMN (entrada 4). Alternativamente, utilizando-se temperatura de 0 °C para o curso da reação, pelo período de 48 horas, observou-se decréscimo no rendimento, entretanto, a seletividade da reação foi mantida (entrada 5). A estereoquímica absoluta para o novo centro formado foi atribuída como (*R*) através de comparação com dados na literatura.³⁰

A diferença no grau da diastereosseletividade obtida nas reações das entradas 1 e 4, pode estar relacionada à estrutura dos alcinos empregados (Figura 19).⁹⁷ É possível observar no derivado **163a** um alinhamento dos átomos do anel aromático com o sistema π do alcino. Assim, mesmo frente ao volume pronunciado do grupo trifenimetila, o nucleófilo de zinco consegue acessar ambas as faces diastereotópicas do amino aldeído **157**, levando a uma mistura de epímeros, com o produto de Felkin-Anh sendo o majoritário. Enquanto, que para o derivado sililado **163b**, a presença de um átomo de silício tetracoordenado expressa um volume estérico mais pronunciado, levando a uma melhor distinção diastereofacial, sendo observada a adição do nucleófilo de zinco preferencialmente pela face *re* do α -amino aldeído **157**.

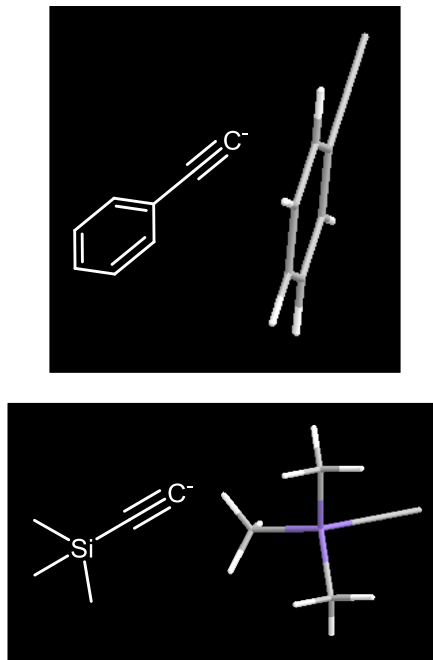


Figura 19: Estruturas 3D dos acetiletos **163a** e **163b**.

⁹⁷Figura gerada no programa *ChemBio 3D Ultra 14.0*, do pacote *ChemOffice 2014*. O átomo de zinco e seu substituinte foram omitidos para fins de simplificação da imagem.

A título de exemplo, são apresentados os espectros de RMN ^1H dos compostos **164a** e **164b** (Figura 20). No espectro de coloração preta, cabe destacar a presença de dois dupletos na região próxima a 4,80 ppm, os quais correspondem aos hidrogênios dos centros estereogênicos formados na reação alquinilação. O isômero majoritário apresenta constante de acoplamento $J = 4,0$ Hz, enquanto que o minoritário possui $J = 6,0$ Hz. No espectro em azul, na região acima de 4,50 ppm, observa-se apenas um duplete com $J = 4,0$ Hz, confirmando a presença de um único diastereoisômero como produto da reação.

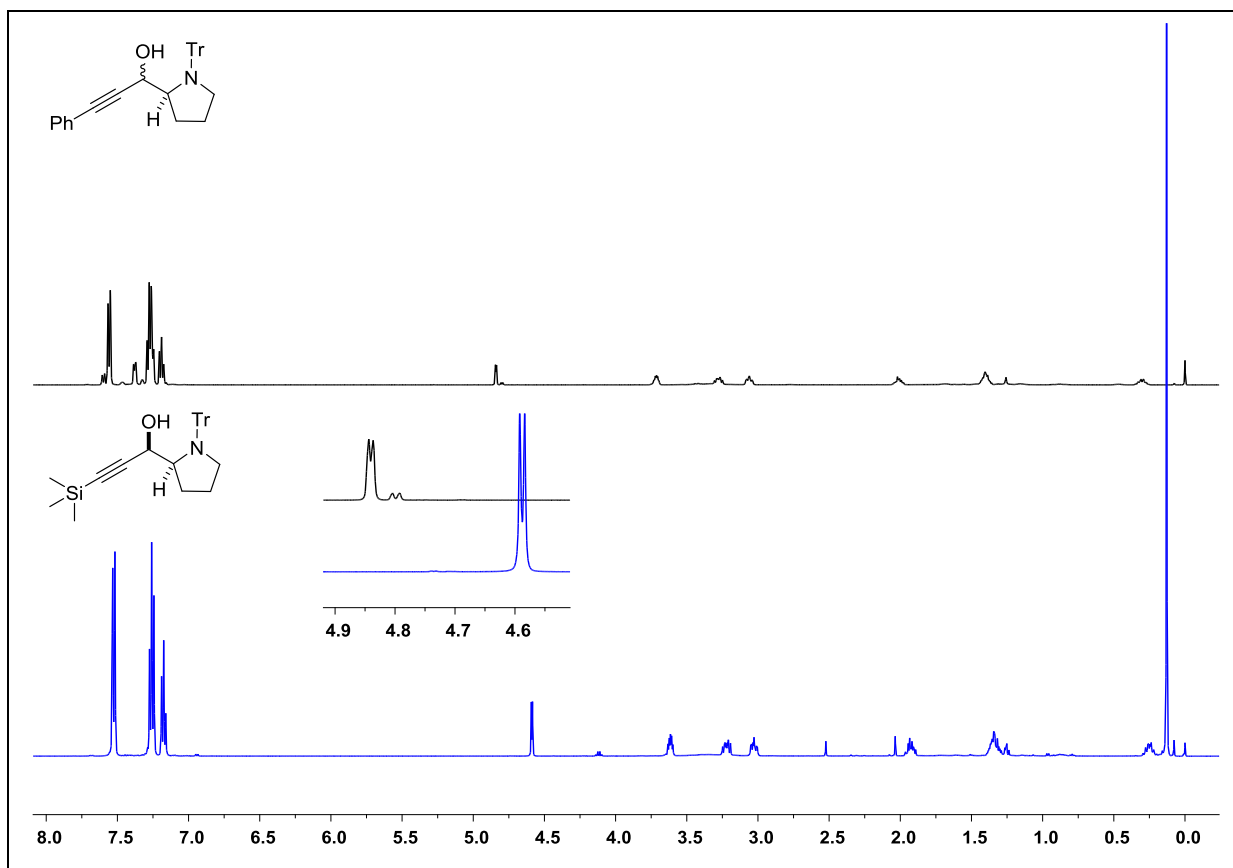


Figura 20: Espectros de RMN ^1H para compostos **164a** (preto) e **164b** (azul) em CDCl_3 a 500 MHz.

Buscando uma maior diversidade estrutural, optou-se por realizar adição estereoccontrolada de propiolato de etila (**162c**) a *N*-Tr L-prolinal. Em um primeiro momento, a reação foi realizada de acordo com protocolo desenvolvido para adição dos acetilenos protegidos com TMS, porém, a adição do acetileto **163c** não foi observada (entrada 6). Este resultado foi relatado também por Pu e colaboradores,^{95a} o qual observou a decomposição do propiolato de etila quando aquecido sob refluxo na presença de dietilzinc e tolueno. Opcionalmente, a espécie

alquinil-Zn-etil foi gerada segundo metodologia descrita por Trost e colaboradores,^{93d} onde foram utilizados 1,05 equivalentes de dietilzinco em relação ao propiolato de etila (**162c**), sob agitação por 1 hora, à temperatura ambiente, para um total de 4 equivalentes do reagente **163c**. Neste caso, o produto **164c** foi isolado em rendimento <10%, porém em excelente diastereosseletividade (entrada 7). Cabe ressaltar que foi observada intensa decomposição através de análise em cromatografia em camada delgada, além disso, boa parte do aldeído pôde ser recuperada. Adicionalmente, a reação foi realizada nas mesmas condições, porém, pelo período de 48 horas. O resultado obtido não superou significativamente os rendimentos alcançados anteriormente (entrada 8). Como alternativa para estes resultados, empregou-se 10 mol% do ligante bidentado *N,N*-dimetil amino etanol durante a etapa de geração da espécie alquinilante, com o intuito de elevar a nucleofilicidade do reagente de zinco, porém a tentativa não mostrou-se eficaz (entrada 9). Utilizando a amina propargílica **162d** (entrada 10), nas mesmas condições descritas anteriormente, não foi possível observar a formação do produto **164d**.

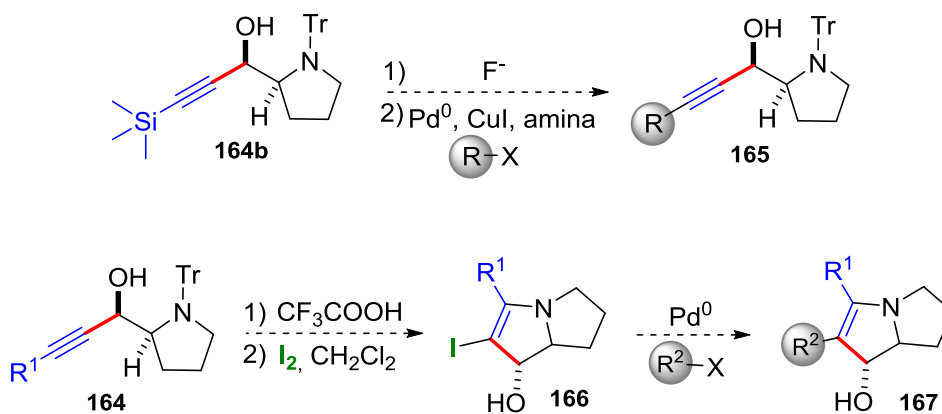
Na tentativa de avaliar o escopo da reação, optou-se por alcinos de cadeia alifática de cinco a oito carbonos (entradas 11-14). As reações foram realizadas pelo período reacional de 48 horas à temperatura ambiente, e os produtos **164e-h** foram obtidos em bons rendimentos e excelentes razões diastereoisoméricas, independente do tamanho da cadeia lateral do alcino. O controle estereoquímico dessas adições ocorreu conforme padrão observado nos exemplos anteriores.

2.2.2. Conclusões Parciais e Perspectivas

Em suma foi possível transferir espécies alquinilzinco a *N*-Tr L-prolinal de forma estereocontrolada. Pode-se inferir que a natureza do substituinte do acetileno influenciou na seletividade da reação, sendo o grupo TMS, nos casos estudados, um dos melhores para o propósito de promover adições diastereosseletivas a *N*-Tr L-prolinal. Além disso, uma maior investigação das condições reacionais necessita ser realizada para a obtenção de álcoois propargílicos quirais mais funcionalizados.

As perspectivas para este trabalho incluem a transferência de outros grupos acetilênicos de estrutura mais complexa, bem como, explorar a derivatização do produto **164b**, o qual pode ser submetido a reações de acoplamento cruzado do tipo

Sonogashira. Para os demais produtos, pode-se explorar outras transformações interessantes, como reações de ciclização eletrofílica mediadas por iodo molecular⁹⁸ (Esquema 48), podendo levar à formação de núcleos pirrolizidínicos muito presentes na estrutura de alcaloides naturais.



Esquema 48: Possíveis reações de derivatizações para os amino álcoois propargílicos.

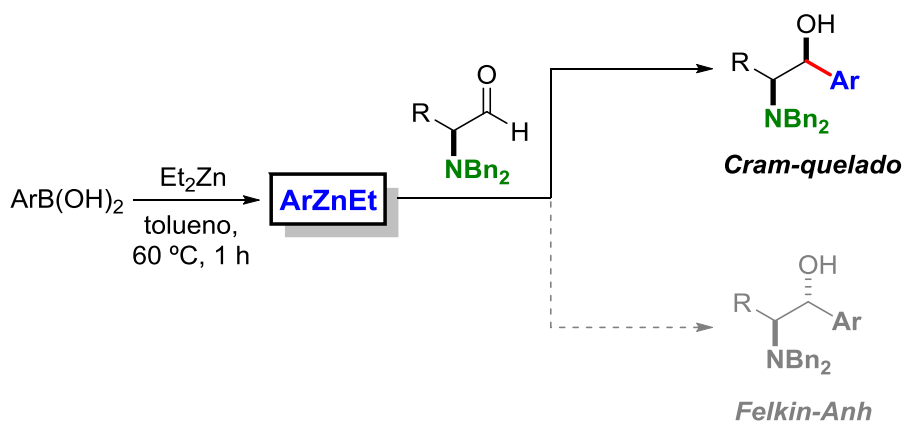
⁹⁸Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

2.3. Arilação de *N*-Bn₂ α-Amino Aldeídos Acíclicos

Este segmento trata dos resultados obtidos para o estudo de arilação de *N*-Bn₂ α-amino aldeídos acíclicos derivados de diferentes aminoácidos. Uma combinação de ajustes finos foi desenvolvida para sobrepujar a seletividade natural do substrato.

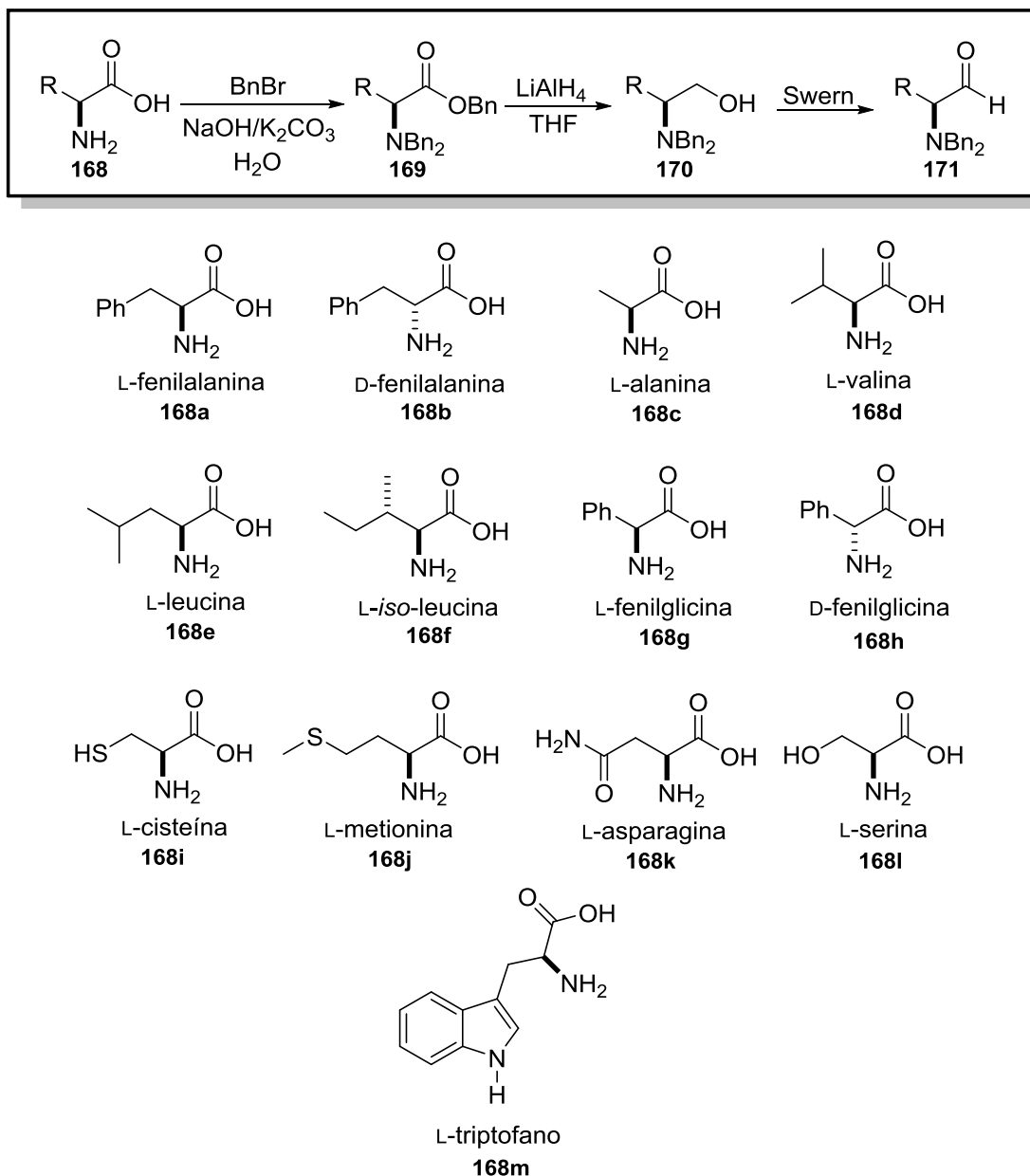
2.3.1. Adição Diastereosseletiva de Reagentes Arilzinco a *N*-Bn₂ Amino Aldeídos

Os estudos apresentados na primeira seção de resultados desse manuscrito revelaram que a presença de um grupo volumoso como trifenilmetila, evita a quelação do átomo de zinco aos átomos de nitrogênio e oxigênio do amino aldeído, devido a efeitos estéricos bastante pronunciados, o que leva a formação dos produtos de adição Felkin-Anh. É conhecido na literatura que a natureza do grupo protetor determina a direção e o grau de diastereosseletividade.^{2,22} Esta evidência leva a hipótese de que um grupo protetor de natureza doadora de densidade eletrônica, porém com volume estérico razoável, pode facilitar a quelação tornando possível acessar exclusivamente os produtos de Cram-quelado. Por outro lado, a escolha apropriada do reagente organometálico, também deve ser crucial para o propósito de superar a seletividade intrínseca do substrato. Nesse sentido, inspirados pelos trabalhos de Reetz e colaboradores,³⁵ e por adições bem sucedidas via modelo quelado de Cram realizadas pelo grupo de pesquisa,^{4c,4d} optou-se por estudar *N*-Bn₂ α-amino aldeídos acíclicos como substratos em arilações diastereosseletivas, empregando reagentes do tipo ArZnEt, gerados *in situ* através de troca B-Zn (Esquema 49).



Esquema 49: Arilação diastereosseletiva de *N*-Bn₂ α-amino aldeídos.

Os α -amino aldeídos foram preparados a partir de seus respectivos aminoácidos, em uma sequência geral que envolveu proteção do grupo amino com brometo benzila, redução do amino éster e oxidação de Swern, de acordo com o Esquema 50.



Esquema 50: Rota sintética geral para preparação N -Bn₂ α -amino aldeídos e aminoácidos utilizados.

Para os aminoácidos **168a-h** a rota sintética geral traçada de acordo com a metodologia de Reetz e colaboradores,⁹⁹ foi empregada com sucesso e os *N*-Bn₂ α-amino aldeídos foram obtidos em bons rendimentos. Para os aminoácidos **168i-m**, a estratégia sintética inicial sofreu modificações conforme se mostrou necessário.

Devido à instabilidade de *N*-Bn₂ α-amino aldeídos, os mesmos devem ser preparados e utilizados *imediatamente*, não sendo possível estocá-los. Outro fator importante, diz respeito à qualidade dos reagentes necessários à reação de oxidação de Swern, pois os produtos devem ser obtidos em *rendimentos quantitativos*, uma vez que a purificação em coluna cromatográfica deve ser evitada, pois pode levar à racemização dos α-amino aldeídos. Buscando alternativas para a síntese dos substratos chave do trabalho, optou-se pelo método descrito por Silveira-Dorta e colaboradores,³⁶ onde os amino aldeídos são gerados através de reação de redução dos precursores amino ésteres, utilizando DIBAL-H. Assim, uma vez gerado o amino aldeído, o reagente organometálico seria adicionado *in situ*, entretanto essa metodologia não mostrou-se reprodutível.

Os estudos de arilação dos *N*-Bn₂ α-amino aldeídos tiveram início com o aldeído *N*-Bn₂ L-fenilalaninal (**171a**). Uma série de experimentos foi realizada empregando ácido fenilborônico como reagente padrão para geração da espécie PhZnEt, com objetivo de alcançar a melhor diastereosseletividade facial em favor de Cram-quelado, bem como otimização dos rendimentos (Tabela 13).

Tabela 13: Estudo de condições reacionais para arilação de *N*-Bn₂ L-fenilalaninal.

Entrada	Solvente	[PhZnEt] (equiv)	T (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	<i>rd</i> ^f (172:172')
1	tolueno	2,4	60	2	78	4:1
2	tolueno	2,4	25	4	62	5:1
3	tolueno	2,4	0	8	81	6:1

⁹⁹Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schwickardi, R. *Org. Synth.* **1999**, 76, 110; **2004**, 10, 256.

Continuação da Tabela 13

Entrada	Solvente	[PhZnEt] (equiv)	T (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	rd ^c (172:172')
4	tolueno/DCM ^a	2,4	0	8	86	3:1
5	tolueno/THF ^a	2,4	0	8	48	1:9
6	tolueno	2,4	0	20	63	10:1
7	tolueno	4	0	8	45	6:1
8	tolueno	4	0	18	54	>20:1
9	tolueno	4	0	24	67	>20:1

^a Proporção 1:1 em relação ao tolueno. ^b Rendimentos isolados. ^c Determinada por RMN ¹H.

Os primeiros testes realizados com 2,4 equivalentes da espécie nucleofílica, demonstraram que o aquecimento da reação a 60 °C por 2 horas, leva à formação do produto **172** em 78% de rendimento, mas em modesta estereosseletividade de 4:1 (entrada 1). Quando a reação foi realizada à temperatura ambiente, por um período reacional de 4 horas, observou-se um discreto acréscimo na razão diastereoisomérica, e um pequeno decréscimo no rendimento da reação (entrada 2). Reduzindo-se a temperatura reacional para 0 °C, 81% do amino álcool foi isolado como uma mistura 6:1 de epímeros (entrada 3).

Na tentativa de elevar a diastereosseletividade da reação, co-solventes foram utilizados (entradas 4 e 5). Quando se adicionou diclorometano à reação, um decréscimo na estereosseletividade foi observado. Por outro lado, quando utilizado THF como co-solvente observou-se uma inversão na seleção diastereofacial, sendo obtida a proporção de 1:9, com 48% do produto isolado. Este resultado preliminar evidencia que o sistema reacional em estudo favorece a quelação, uma vez que utilizando um solvente etéreo polar coordenante, verificou-se inversão da seletividade, devido à concorrência na etapa de quelação. Além disso, através de comparação de dados de RMN ¹H na literatura,¹⁰⁰ verificou-se a preferência para formação dos produtos segundo modelo quelado de Cram.

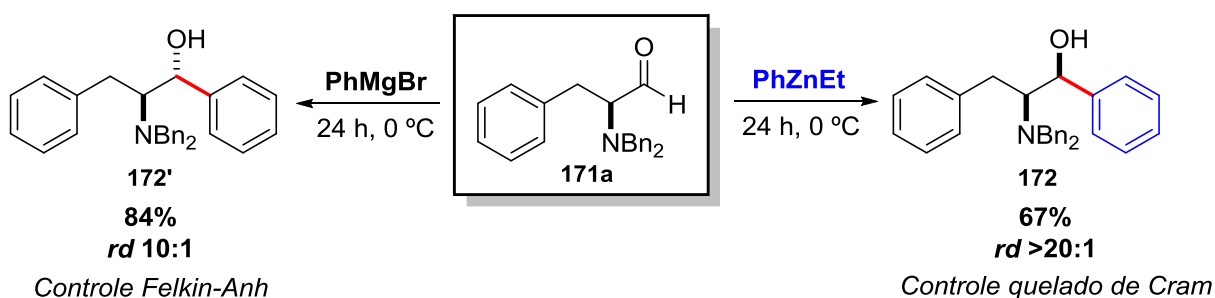
Observando a Tabela 13 é possível notar que os primeiros dados indicam que temperaturas mais baixas levam a um aumento da seletividade. Sendo assim, optou-

¹⁰⁰Drewes, M. W. Tese de Doutorado, **1988**. Universidade de Marburgo, Alemanha.

se por realizar a reação a 0 °C, porém por um período mais longo, de 20 horas (entrada 6). Neste caso, observou-se um acréscimo significativo na razão diastereoisomérica, todavia não satisfatório.

Analisando demais trabalhos descritos na literatura para adições de reagentes organometálicos a *N*-Bn₂ α-amino aldeídos,³⁶ verificou-se que são utilizados de 2 a 4 equivalentes da espécie nucleofílica para adições com alto controle estereofacial e rendimentos consideráveis. Com base nisso, experimentos utilizando 4 equivalentes da espécie PhZnEt foram realizados. Quando a reação foi conduzida a 0 °C por 8 horas (entrada 7), a mesma diastereosseletividade foi observada quando comparada à reação realizada com 2,4 equivalentes do reagente organometálico (entrada 3). Elevando-se o tempo reacional para 18 horas (entrada 8) foi possível alcançar alta seletividade >20:1, e rendimento de 54%. Com intuito de elevar este rendimento moderado, realizou-se reação por 24 horas (entrada 9), à temperatura de 0 °C, neste caso a seletividade perfeita em favor de Cram-quelado foi mantida e o rendimento elevou-se para 67%. Esta condição foi considerada a melhor para adição dos reagentes mistos de zinco a *N*-Bn₂ α-amino aldeídos acíclicos. Até o presente momento, não há precedentes na literatura sobre arilações de *N*-Bn₂ α-amino aldeídos nas quais se obtém o amino álcool *syn* como produto exclusivo. Os dados existentes referem-se a adições de reagentes de Grignard com controle a favor do produto de Felkin-Anh.^{22,35}

Para fins de comparação, realizou-se um experimento exatamente na condição otimizada (entrada 9, Tabela 13) utilizando porém, o reagente brometo de fenilmagnésio (Esquema 51). Uma mistura 10:1, em favor do diastereoisômero *anti*, foi obtida com rendimento de 84%. Este resultado demonstrou concordância com os dados descritos na literatura. A Figura 21 apresenta espectros de RMN ¹H para os produtos **172** (azul) e **172'** (preto).



Esquema 51: Reações de adições de PhZnEt e PhMgBr ao α-amino aldeído **171a**.

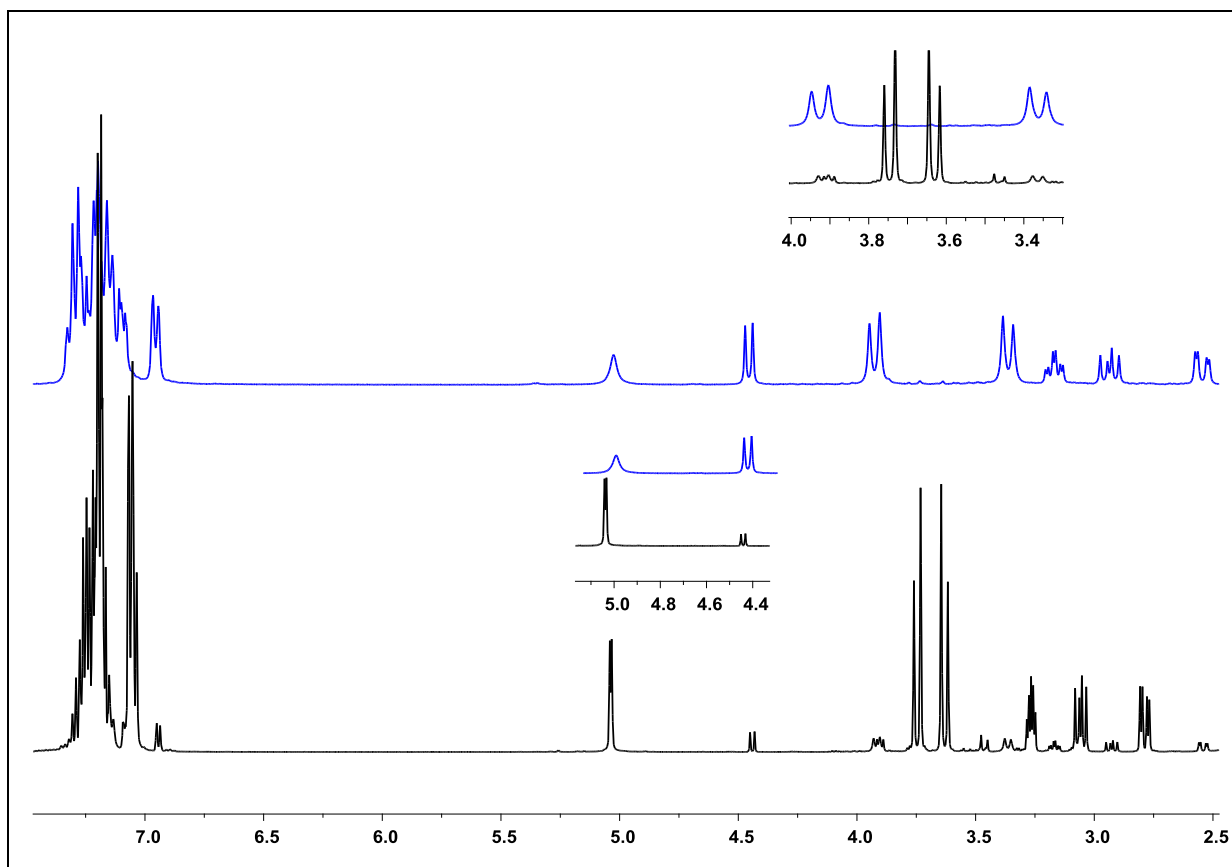


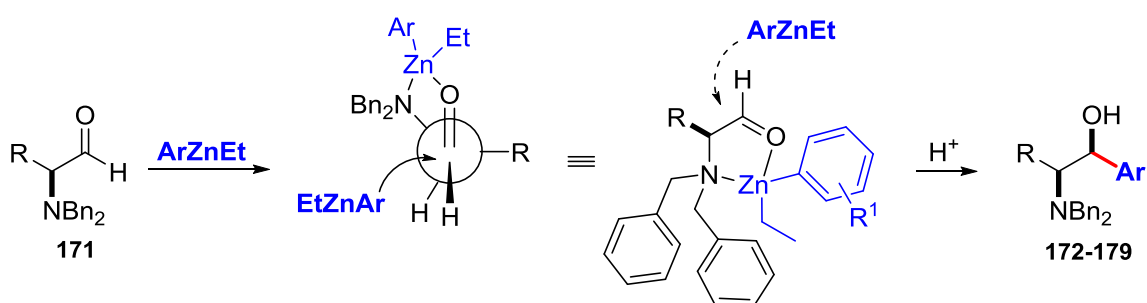
Figura 21: Espectros de RMN ^1H para os produtos **172** (azul) e **172'** (preto) em CDCl_3 a 400 MHz.

De acordo com a Figura 21, é possível evidenciar seletividade perfeita para adição da espécie PhZnEt a $N\text{-Bn}_2$ L-fenilalaninal (**171a**). Comparando espectro em azul com espectro para adição de PhMgBr , observa-se claramente controle a favor do isômero contrário aquele majoritário observado por Reetz e colaboradores.³⁵ Nas regiões ampliadas dos espectros, visualizam-se os sinais dos hidrogênios metilênicos dos grupos benzila no átomo de nitrogênio, e o sinais referentes ao hidrogênio do novo centro estereogênico formado. Para o produto de quelação (espectro em azul), observa-se duplete na região de 4,50 ppm com constante de acoplamento $J = 9,4$ Hz, seguido de simpleto largo referente ao hidrogênio do grupo hidroxila. No espectro da mistura de epímeros, para o isômero majoritário (*anti*), observa-se duplete acima de 5,00 ppm com constante de acoplamento $J = 4,0$ Hz.

Muito importante salientar que os produtos sintetizados mostraram-se sensíveis à purificação em coluna cromatográfica utilizando sílica gel, mesmo na presença de trietilamina como agente dopante. Nos últimos casos estudados, nos quais foram obtidas excelentes razões diastereoisoméricas pela análise do espectro de RMN ^1H de amostra bruta, quedas significativas nas razões diastereoisoméricas

(10:1 a 7:1) foram observadas após a purificação dos produtos. Este problema foi contornado pela utilização de *alumina neutra* para a purificação dos produtos em coluna cromatográfica. Outro ponto relevante que merece ser destacado novamente, diz respeito à qualidade da síntese dos *N*-Bn₂ α-amino aldeídos. Para melhores resultados, tanto em termos de seletividade, quanto rendimentos, os aldeídos devem ser sintetizados *imediatamente* antes às reações de arilação.

A estereosseletividade das adições de reagentes arilzinco a α-amino aldeídos foi racionalizada através do modelo quelado de Cram. Acredita-se que a formação de um quelato de cinco membros, com o átomo de zinco complexado ao nitrogênio do grupo amino e oxigênio carbonílico, impede o acesso à face *re* do aldeído, direcionando o ataque do nucleófilo pela face oposta, em uma relação antiperiplanar ao grupo R do α-amino aldeído. Esse estado de transição energeticamente favorável deu origem aos amino álcoois *syn* em elevadas razões diastereoisoméricas (Esquema 52).



Esquema 52: Estado de transição proposto para seleção estereofacial em *N*-Bn₂ α-amino aldeídos.

De posse dos ajustes experimentais finos para síntese diastereosseletiva de *N*-Bn₂ amino álcoois via modelo quelado de Cram, expandiu-se as adições de reagentes PnZnEt a outros amino aldeídos acíclicos. A Figura 22 apresenta diversidade estrutural de amino álcoois sintetizados.

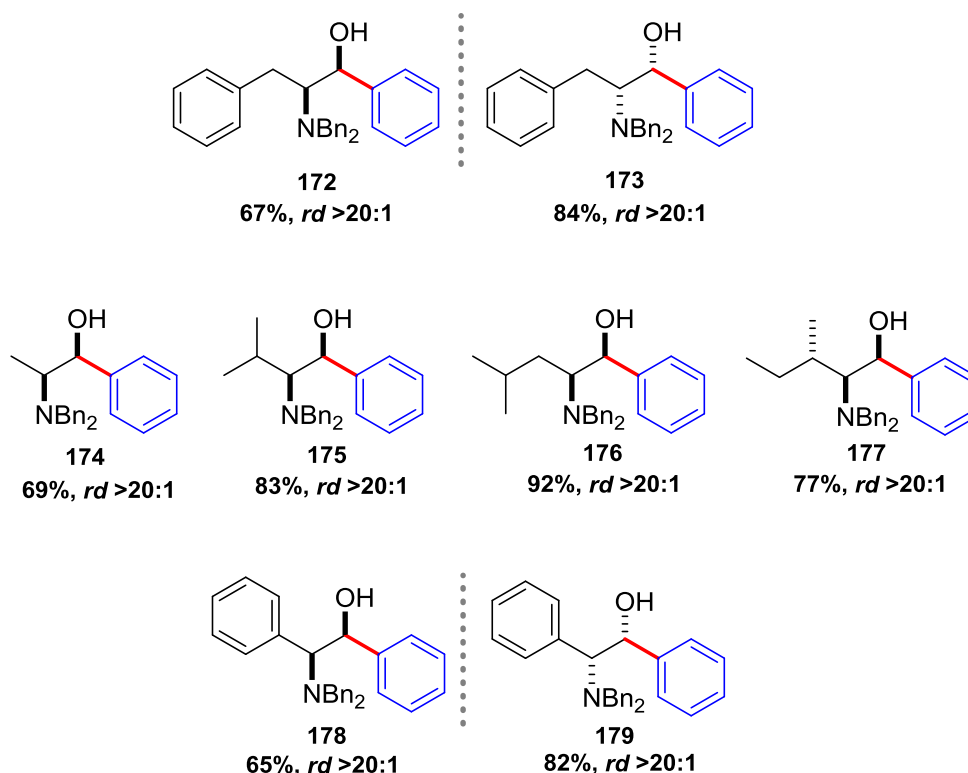


Figura 22: Diversidade estrutural para adição diastereosseletiva de PhZnEt a *N*-Bn₂ α-amino aldeídos.

Através da Figura 22 é possível evidenciar que as adições dos nucleófilos de zinco, gerados através de troca B-Zn, aos α-amino aldeídos (171a-h) foram bem sucedidas em termos de rendimento, e o curso estereoquímico das reações processou-se com alta distinção diastereofacial em favor do modelo quelado de Cram.

Entre os amino álcoois sintetizados, destaca-se o composto derivado da L-alanina (174), o qual é um precursor avançado na síntese do alcaloide catina (norpseudoefedrina), isolado da família *Catha edulis*, que apresenta atividade psicoestimulante.^{8b,101} Devido à importância biológica dessa classe de substâncias, adicionalmente foram realizadas transferências de outros grupos arila a *N*-Bn₂ L-alaninal (171c), para obtenção de compostos de esqueleto estrutural semelhante à norpseudoefedrina (Figura 23).

¹⁰¹Bredholt, T.; Ersvær, E.; Erikstein, B. S.; Sulen, A.; Reikvam, H.; Aarstad, H. J.; Johannessen, A. C.; Vintermyr, O. K.; Bruserud, Ø.; Gjertsen, B. T. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *14*, 35.

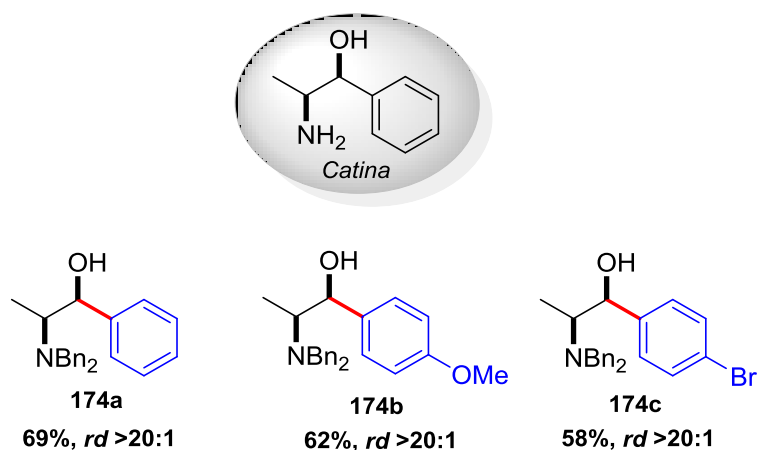
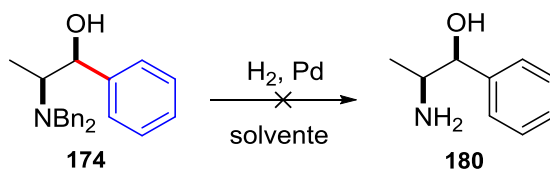


Figura 23: Catina e seus análogos estruturais sintéticos.

Os análogos estruturais do alcaloide natural catina foram sintetizados em bons rendimentos e excelentes razões diastereoisoméricas. A presença de substituintes de diferentes naturezas eletrônicas, não afetou a reatividade e seletividade das adições.

Visando a obtenção do amino álcool catina, inúmeras tentativas de remoção das benzilas do composto **174**, via hidrogenólise, foram realizadas (Tabela 14).

Tabela 14: Condições reacionais empregadas para síntese do produto natural **180**.



Entrada	Fonte de Pd	Pressão H ₂	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)
1	Pd/C	4 bar	MeOH/THF	20	25
2	Pd/C	1 atm	MeOH/HCl	48	25
3*	Pd/C	1 atm	MeOH/HCl	48	25
4	Pd(OH) ₂	1 atm	MeOH	28	25
5	Pd(OH) ₂	1 atm	MeOH	48	25
6	Pd(OH) ₂	5 bar	MeOH	48	40

*Adição de Et₃N ao final da reação para neutralização.

Para o caso da entrada 1, obteve-se uma mistura de produto mono-benzilado e material de partida. Para as demais reações realizadas com Pd/C optou-se por empregar 0,5 mL de ácido clorídrico 1% com intuito de facilitar a formação do produto **180**, entretanto, não foi eficiente. Utilizando o catalisador de Pearlman, amplamente empregado em reações de desbenzilação de aminas,¹⁰² obteve-se para reação da entrada 4 o mesmo padrão observado na entrada 1. Elevando o tempo reacional para 48 horas, foi possível visualizar no espectro de RMN ¹H da amostra bruta (Figura 24), uma mistura 1:1 do produto **180** e do material de partida **174** remanescente, os quais não puderam ser separados em coluna cromatográfica. Cabe ressaltar no espectro em azul da Figura 24, o surgimento de um multipeto na região de 2,98 a 3,03 ppm com integral relativa a um hidrogênio. De acordo com dados provenientes na literatura,¹⁰³ foi possível aferir que este multipeto pertence à estrutura do amino álcool catina. Os demais sinais relativos ao composto **180** apareceram sobrepostos aos sinais do precursor **174**.

Com o intuito de elevar a conversão do produto **180**, optou-se por utilizar pressão de 5 bar de hidrogênio gasoso por um período de 48 horas, todavia não foi possível observar a formação do produto de interesse através da análise dos espectros de RMN.

¹⁰²Yoshida, K.; Nakajima, S.; Vakamatsu, T.; Ban, Y.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1167.

¹⁰³Lee, H.-K.; Kang, S.; Choi, E. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5454.

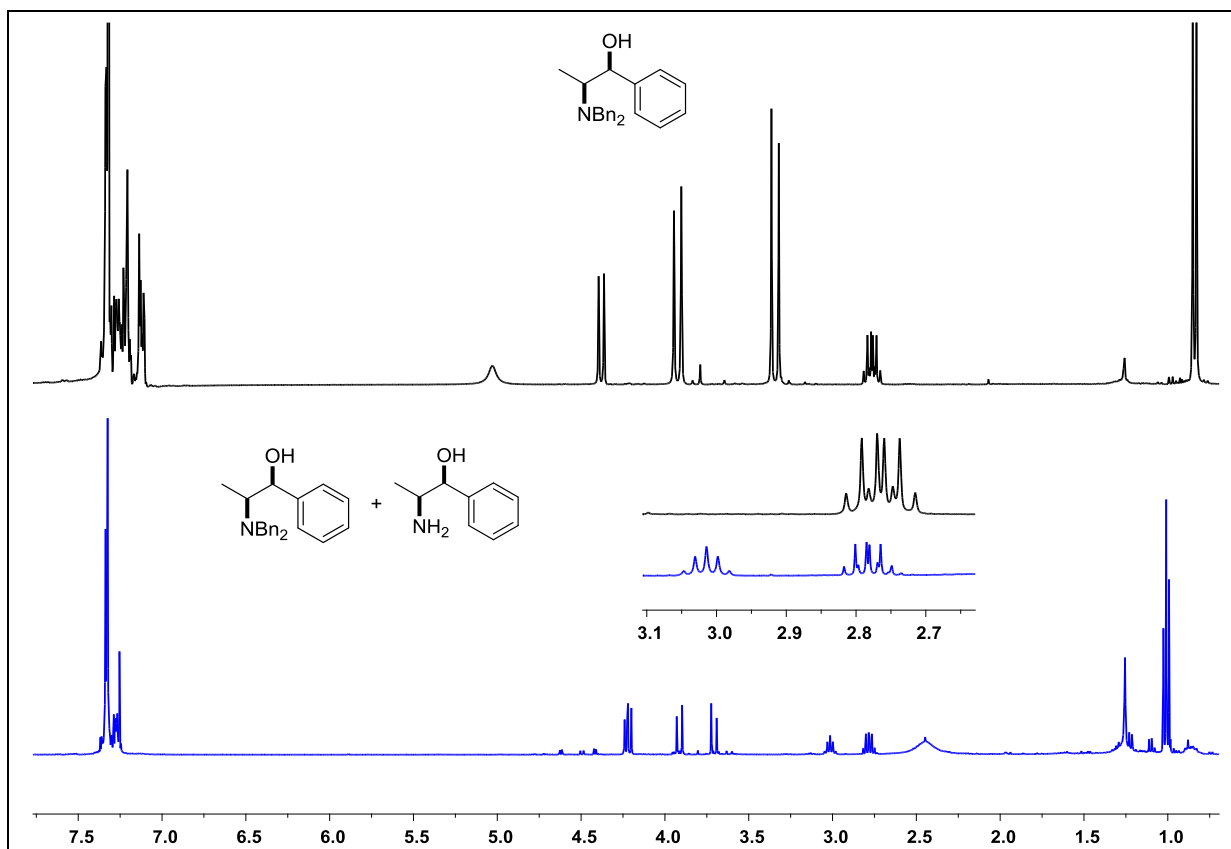


Figura 24: Espectros de RMN ^1H para precursor **174** (preto) e amostra bruta da reação de hidrogenólise (azul), em CDCl_3 a 400 MHz.

Outro produto interessante refere-se ao derivado do aminoácido D-fenilglicina (**179**). Transformações simples na estrutura desse produto levam à obtenção do amino álcool pseudoefenamina, muito utilizado como auxiliar quiral em reações assimétricas (Figura 25).^{9d} Diferentemente da pseudoefedrina, a pseudoefenamina não se encontra disponível comercialmente, o que torna sua síntese especialmente útil.¹⁰⁴ Através da metodologia descrita neste manuscrito, sintetizou-se o par de enantiômeros análogos à estrutura dos auxiliares quirais amplamente utilizados por Myers e colaboradores.^{9d,105,106}

¹⁰⁴Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5594.

¹⁰⁵Seiple, I. B.; Mercer, J. A. M.; Sussman, R. J.; Zhang, Z.; Myers, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4642.

¹⁰⁶Seiple, I. B.; Zhang, Z.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier, A.; Wright, P. M.; Hog, D. T.; Yabu, K.; Allu, S. R.; Fukuzaki, T.; Carlsen, P. N.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, M. L.; Szczypiński, F. T.; Green, W. D.; Myers, A. G. *Nature* **2016**, *533*, 388.

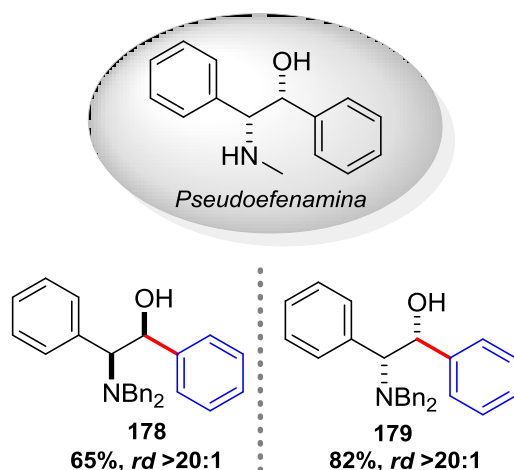
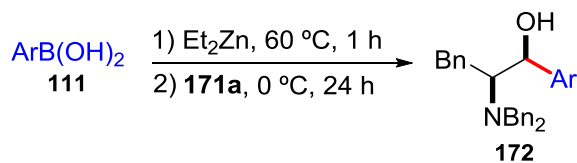


Figura 25: Pseudoefenamina e par de enantiômeros análogos sintetizados.

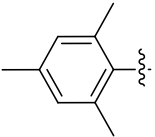
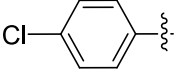
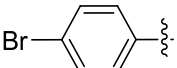
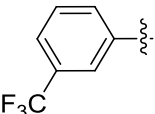
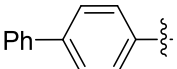
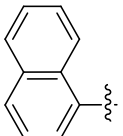
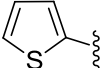
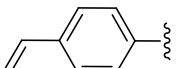
Visando ampliar ainda mais a abrangência da metodologia desenvolvida, realizou-se a transferência diastereosseletiva de diferentes grupos arila ao *N*-Bn₂ L-fenilalaninal (**171a**). A condição otimizada para adição de PhZnEt foi utilizada na síntese dos exemplos apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Escopo reacional para arilação de *N*-Bn₂ L-fenilalaninal.



Entrada	Ar	Produto (rend. [%]) ^a	<i>rd</i> ^b
1		172a (67)	>20:1
2		172b (56)	>20:1
3 ^c		172c (-)	-
4		172d (95)	7:1
5 ^d		172e (70)*	>20:1

Continuação da Tabela 15

Entrada	Ar	Rend. (%) ^a	rd ^b
6 ^c		172f (-)	-
7		172g (66)	>20:1
8		172h (80)	>20:1
9		172i (74)	>20:1
10 ^d		172j (50)*	>20:1
11 ^e		172k (47)*	>20:1
12 ^d		172l (39)*	8:1
13 ^f		172m (60)*	2:1

*Conversão aproximada (mistura de produtos detectada).^a Rendimentos isolados. ^b Determinada por RMN ¹H. ^c Adição exclusiva de Et. ^d Mistura 1:3 (Ar:Et). ^e Mistura 1:2 (Ar:Et). ^f Mistura 1:1 (Ar:Et).

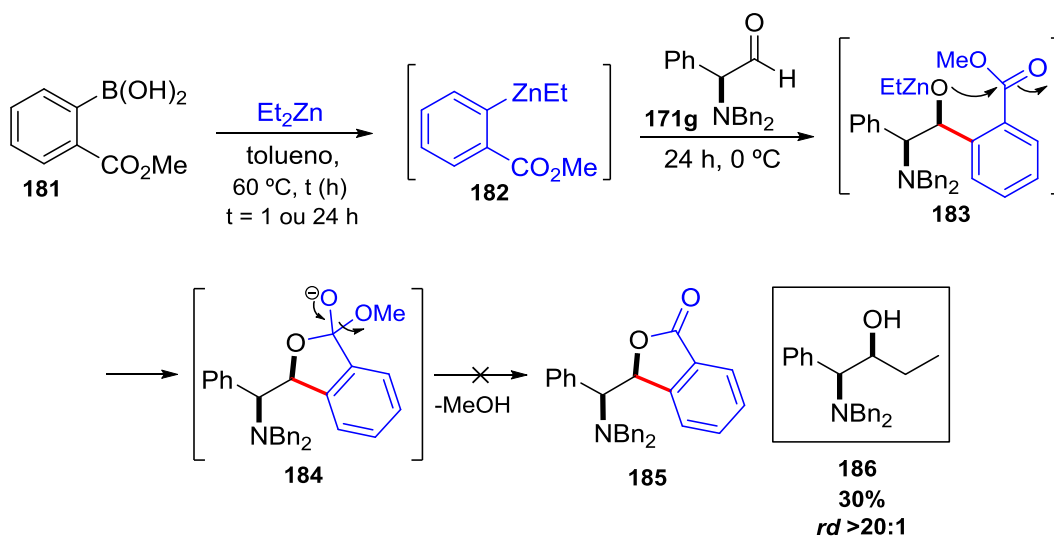
De modo geral, pode-se notar que as adições de ArZnEt a *N*-Bn₂ L-fenilalaninal, ao contrário daquelas realizadas em *N*-Tr L-prolinal, mostraram-se sensíveis à natureza do ácido borônico. Quando se utilizou ácidos aril borônicos com substituintes na posição *orto* (entradas 3, 5 e 6), não foi possível transferir seletivamente o grupamento arila e, em alguns casos, somente o grupo etila foi transferido de maneira seletiva via modelo quelado de Cram.³⁸ Ainda a respeito de interações estéricas, pode-se verificar que as adições de espécies volumosas como, 1-naftila (entrada 11), apresentaram dificuldade em promover reações seletivas, sendo observada transferência de etila também nestes casos. É conhecido na

literatura, que a presença de substituintes na posição *orto*, e que ácidos borônicos com pronunciado volume estérico, dificultam a troca B-Zn.⁷⁹ Para o exemplo da entrada 10, não foi possível isolar separadamente o produto de arilação diastereosseletiva, pois produto de alquilação apresenta fator de retenção similar ao produto **172j**. Com relação aos exemplos empregando os ácidos tienil e 4-vinil borônicos (entradas 12 e 13), não há relatos na literatura a respeito de influências estéricas ou eletrônicas desses substituintes.

Na ausência de efeitos estéricos, os substituintes de natureza doadora ou retiradora de elétrons não apresentaram influência significativa no rendimento e seletividade das reações, exceto entrada 4. Cabe salientar que a qualidade do ácido borônico influencia tanto na seletividade, quanto no rendimento das adições. Em alguns casos, realizou-se recristalização dos ácidos borônicos como recurso para elevar os rendimentos e seletividade da reação. Para o caso da entrada 4, em que utilizou-se um ácido borônico comercial, na primeira reação realizada o produto foi isolado em 50% de rendimento e discreta razão diastereoisomérica de 3:1. Após purificação do ácido borônico, a nova reação de adição teve o amino álcool **172d** isolado em 95% de rendimento e seletividade de 7:1. Quando se utilizou o ácido borônico sintetizado no laboratório, o mesmo padrão de diastereosseletividade foi observado.

Buscando uma maior aplicação do método desenvolvido para arilação diastereosseletiva de *N*-Bn₂ α -amino aldeídos, optou-se por utilizar um ácido aril borônico com grupo éster metílico em posição *orto* (**181**), com intuito de realizar uma ciclização *one pot*, dando origem a ftalida **185**. Essa classe de heterociclos apresenta um amplo espectro de atividades biológicas¹⁰⁷ e ainda são importantes pilares na construção de novas moléculas ou aplicados em síntese total.^{107b} O aldeído **171g** foi o escolhido para reação de ciclização *one pot* (Esquema 53).

¹⁰⁷(a) Beck, J. J.; Chou, S. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891. (b) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213.



Esquema 53: Aрилаção de *N*-Bn₂ L-fenilglicinal (**171g**) e formação de aminoftalida **185**.

A primeira tentativa para geração da ftalida **185** não foi bem sucedida, sendo verificada apenas adição de etila ao α -amino aldeído **171g** ($rd >20:1$),³⁸ resultando no produto **186** em 30% de rendimento, que teve sua estrutura confirmada por RMN. A Figura 26 apresenta o espectro de RMN ¹H do composto **186**, onde é possível visualizar tripleto com deslocamento químico de 0,85 ppm e integral referente a três hidrogênios ($J = 7,5$ Hz). Nas regiões compreendidas entre 1,00-1,09 e 1,22-1,28 ppm, nota-se dois multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos da molécula. Em 3,02 ppm observa-se um dos dupletos ($J = 13,0$ Hz) pertencentes aos grupos benzila no nitrogênio, seguida de duplete com integral para um ($J = 10,5$ Hz), correspondente ao hidrogênio do centro estereogênico original da molécula. No deslocamento químico de 3,96 ppm pode-se observar segundo duplete com integral referente a dois hidrogênios ($J = 13,0$ Hz) dos grupos benzila. Na faixa entre 4,13 e 4,17 ppm, é possível visualizar multiplete referente ao hidrogênio do novo centro estereogênico formado na reação, seguido de simpleto largo (4,47 ppm) para hidrogênio do grupo hidroxila. E por fim, na porção acima de 7,00 ppm, evidencia-se os conjuntos de sinais referentes aos quinze hidrogênios pertencentes aos sistemas aromáticos da molécula.

Acredita-se que a formação do intermediário **182** não tenha ocorrido, devido à interação B-O, já que estes átomos apresentam grande afinidade,¹⁰⁸ altamente

¹⁰⁸Hall, D. G. *Boronic Acids – Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

favorecida pela formação de espécie de cinco membros. Dessa forma, o par de elétrons do átomo de oxigênio estaria ocupando o orbital p vazio do boro impossibilitando a reação de troca B-Zn (Figura 27). Alternativamente, realizou-se geração da espécie arilante **182** pelo período de 24 horas à temperatura de 60 °C, entretanto esse método não foi eficaz.

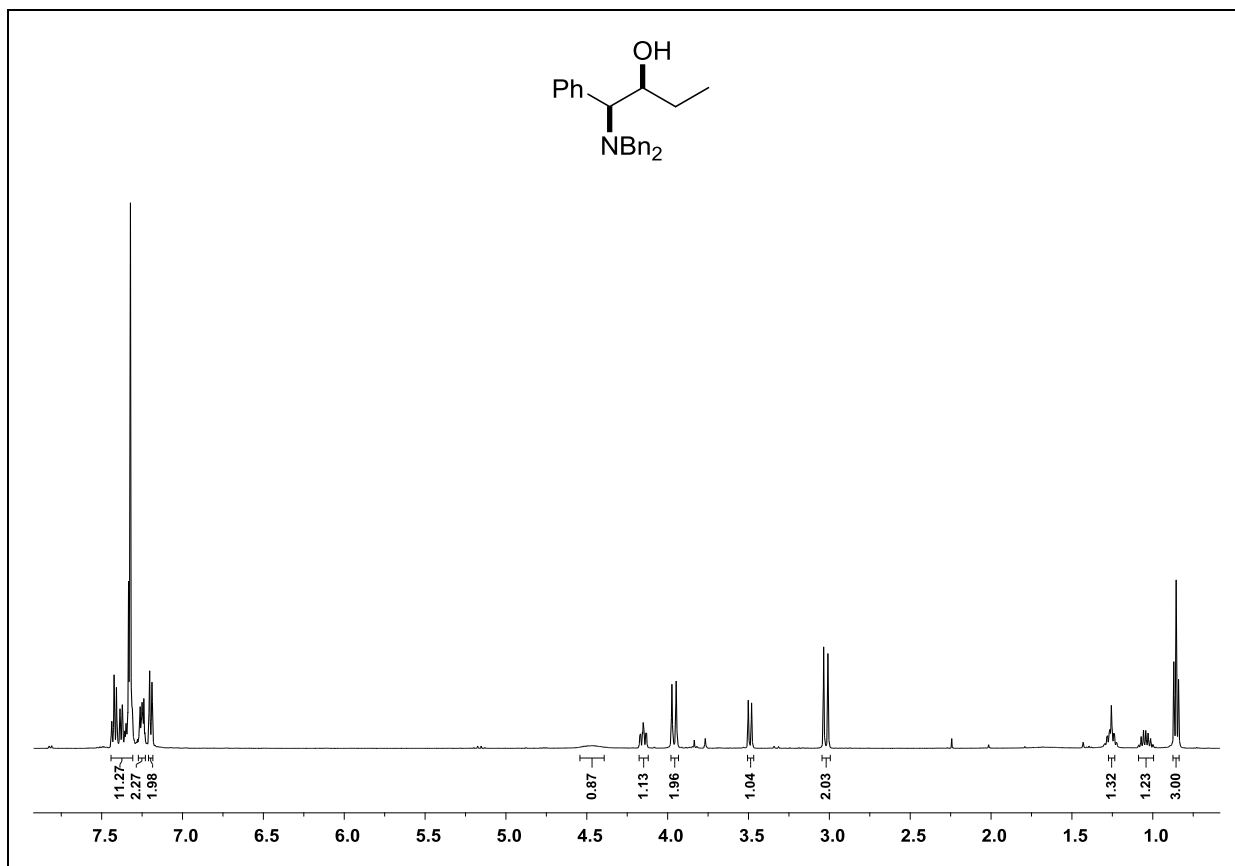


Figura 26: Espectro de RMN ^1H para composto **186** em CDCl_3 a 500 MHz.

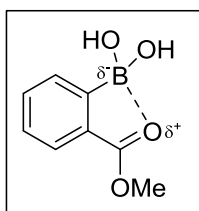
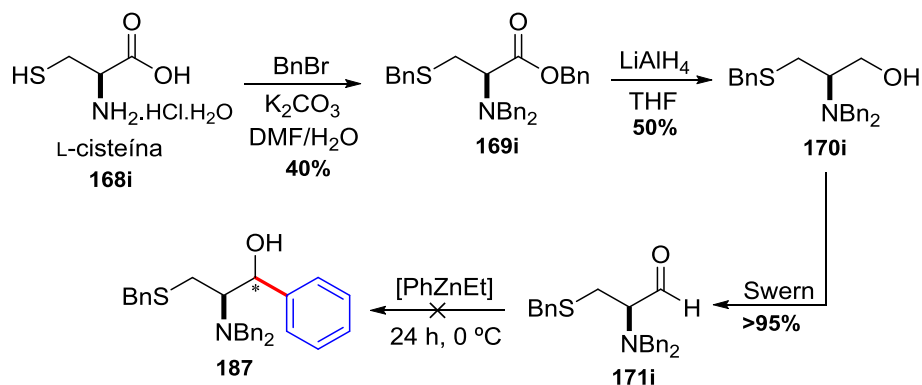


Figura 27: Interação intramolecular B-O no ácido aril borônico **181**.

Em uma tentativa de ampliação do escopo do método para α -amino aldeídos funcionalizados, voltaram-se esforços para a síntese de $N\text{-Bn}_2$ α -amino aldeídos contendo heteroátomos na cadeia lateral. Em um primeiro momento utilizou-se o derivado do aminoácido L-cisteína (**171i**), o qual foi obtido em três etapas conforme

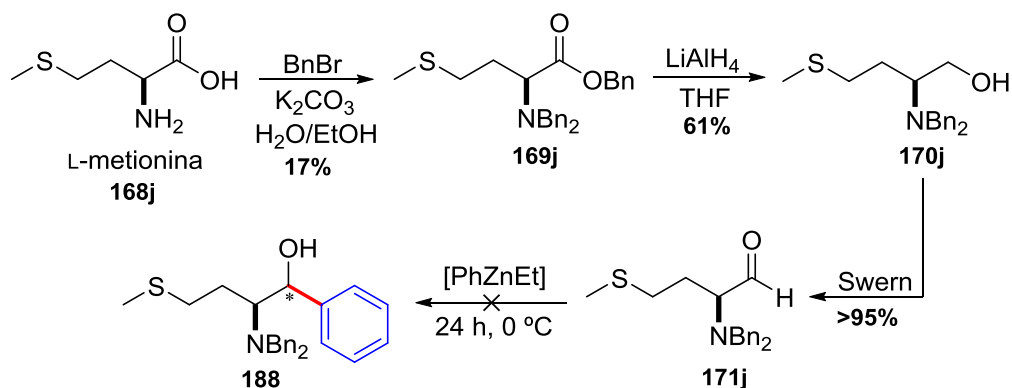
(Esquema 54). Quando realizada a adição de PhZnEt ao α -amino aldeído **171i**, não foi possível verificar a formação do produto **187**, sendo que uma mistura complexa foi observada nos espectros de RMN.



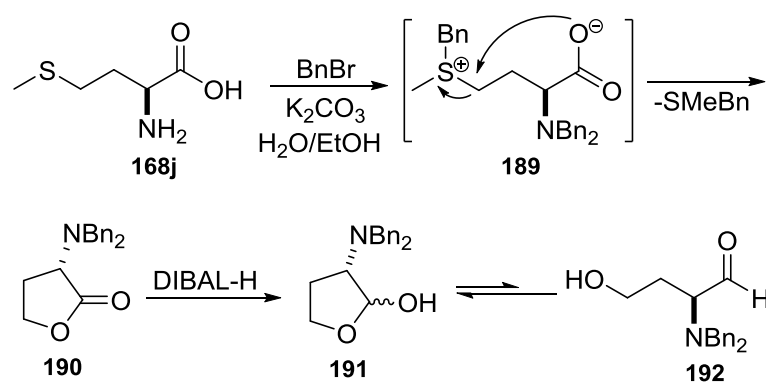
Esquema 54: Rota sintética para obtenção de α -amino aldeído **171i** e adição de PhZnEt.

Mantendo o propósito da presença de um heteroátomo na cadeia lateral, optou-se pelo derivado da L-metionina (**171j**) (Esquema 55). Novamente não foi observada a formação do produto de interesse, sendo obtida uma mistura complexa de subprodutos. Verificou-se na literatura, que a etapa de proteção da metionina leva à formação de lactona de cinco membros (**190**), e que a redução desta dá origem ao lactol **191**, o qual se encontra em equilíbrio com aldeído acíclico **192** (Esquema 56), este comportamento foi relatado por Reetz e colaboradores.¹⁰⁹ O baixo rendimento observado na reação de geração do composto **169j** pode ser explicado pela formação da lactona **190**, a qual não foi possível isolar uma vez que a primeira etapa reacional se apresentou como uma mistura complexa de difícil separação em coluna cromatográfica.

¹⁰⁹Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5421.



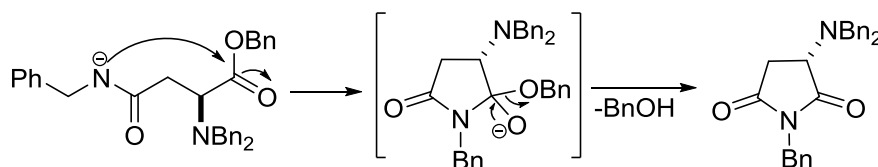
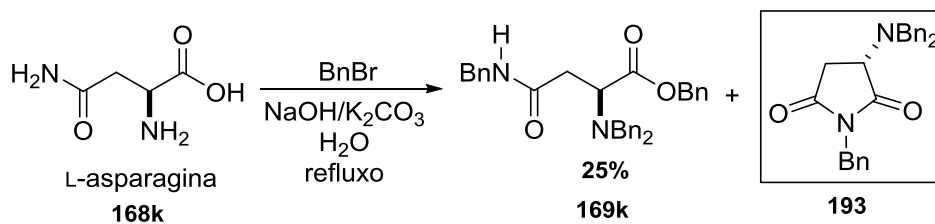
Esquema 55: Rota sintética para obtenção α -amino aldeído **171j** e adição de PhZnEt.



Esquema 56: Formação de lactona **190** a partir de reação de proteção L-metionina.

Com a finalidade de investigar a quimiosseletividade da adição de reagentes PhZnEt a N -Bn₂ α -amino aldeídos, escolheu-se como substrato o aminoácido L-asparagina (**168k**), o qual contém o grupo funcional amida na cadeia lateral. Para a síntese do amino aldeído **171k**, realizou-se a primeira etapa de proteção, de acordo com o protocolo descrito por Reetz e colaboradores.⁹⁹ Entretanto, o produto desejado foi obtido em rendimento modesto de 25%. Esse resultado pode ser explicado com base na formação de subprodutos como a imida **193**, que é favorecida quando a reação é conduzida sob refluxo¹¹⁰ (Esquema 57).

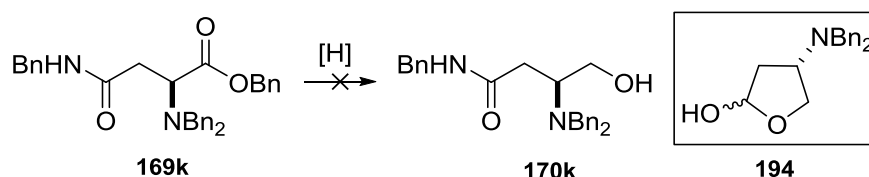
¹¹⁰Michel, D.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *Heterocycles* **1999**, 51, 365.



Esquema 57: Reação de proteção L-asparagina e formação de imida **193**.

De posse do amino éster **169k** evolui-se para a etapa de redução, entretanto não foi possível sintetizar o amino álcool desejado, mesmo frente a uma série de condições reacionais. A Tabela 16 apresenta as metodologias empregadas na tentativa de obtenção do amino álcool **170k**.

Tabela 16: Condições experimentais para redução do amino éster **169k**.

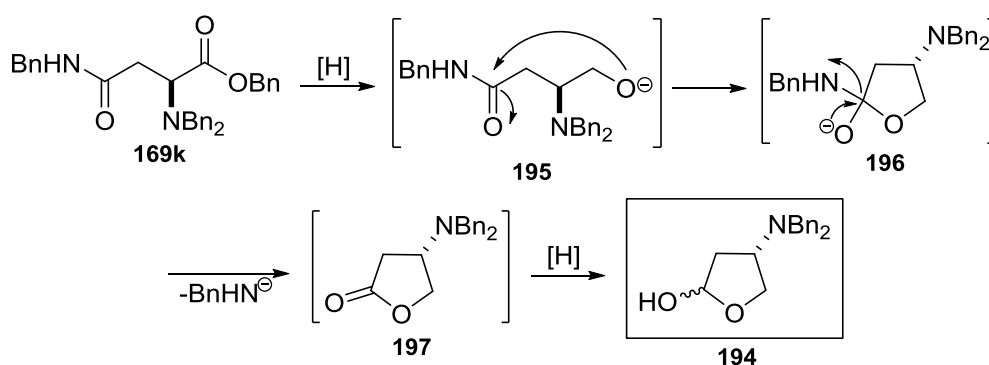


Entrada	Redutor	equiv	T (°C)	Tempo (h)
1	LiAlH ₄	1	25	12
2	LiAlH ₄	2	0	12
3	LiAlH ₄	5	25	12
4	DIBAL-H	2	-78	2
5	NaBH ₄ /EtOH	5	refluxo	12
6	NaBH ₄ /CaCl ₂	7	25	3

Primeiramente foi testado o reagente hidreto de alumínio e lítio como agente redutor. Quando a reação ocorreu à temperatura ambiente pelo período de 12 horas, utilizando-se um equivalente do agente redutor (entrada 1), não foi observada redução do amino éster **169k**. Perfil idêntico foi observado quando se elevou a quantidade do agente redutor para dois equivalentes e reduziu-se a temperatura

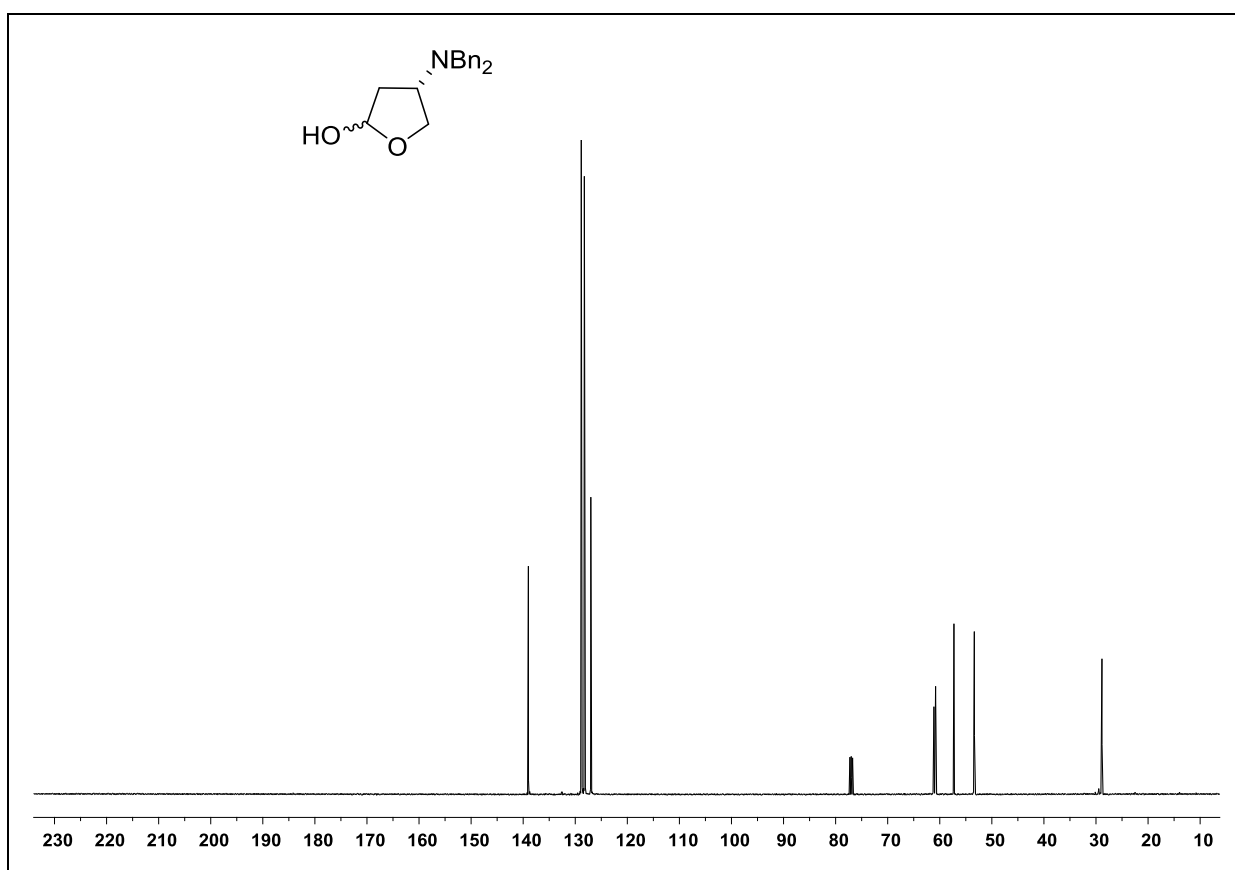
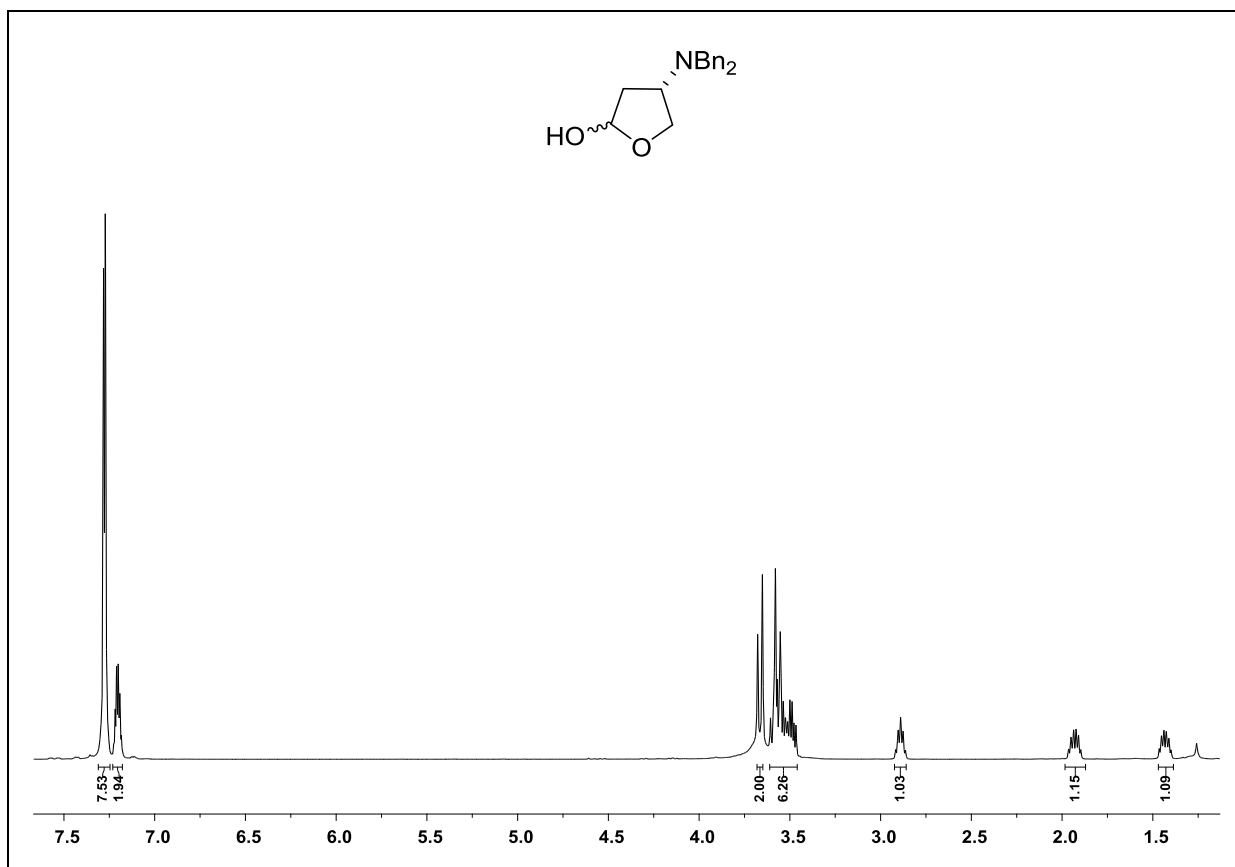
para 0 °C (entrada 2). Utilizando a condição padrão (5 equiv de LiAlH₄) para redução dos *N*-Bn₂ amino ésteres (entrada 3), observou-se a formação do lactol **194**. Buscando um método mais brando, empregou-se dois equivalentes do reagente DIBAL-H (entrada 4), entretanto o mesmo não foi efetivo. Alternativamente, fez-se uso do reagente boroidreto de sódio (entradas 5 e 6), porém, nos dois métodos testados, o composto **194** foi o único produto observado.

A formação do lactol **194** ocorreu através de uma ciclização intramolecular do intermediário **195**, dando origem a lactona **197**, a qual é reduzida a lactol no meio reacional (Esquema 58).

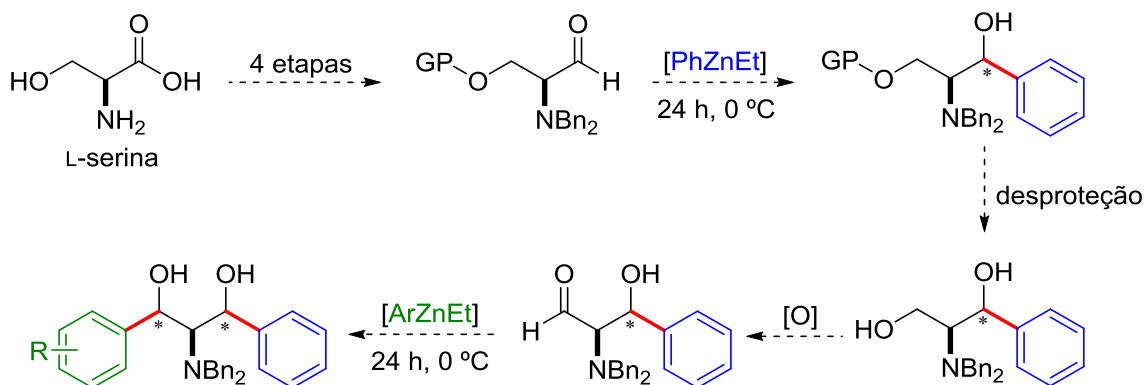


Esquema 58: Mecanismo proposto para formação de lactol **194**.

Essa hipótese é suportada por análises de espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Para o espectro de RMN de ¹H (Figura 28), observa-se na região compreendida entre 1,40 e 1,46 ppm multipletos com integral referente a um hidrogênio, seguido de mais dois multipletos com integrais para um hidrogênio cada. Esses conjuntos de sinais referem-se aos hidrogênios diastereotópicos pertencentes à molécula. Na faixa de 3,45 a 3,61 ppm é possível notar um grande multipletos, o qual contém um dos dupletos dos grupos benzila ligados ao átomo de nitrogênio, e demais hidrogênios pertencentes ao composto, totalizando seis hidrogênios. Em 3,66 ppm pode ser observado o segundo dupletos referente aos grupos benzila, com *J* = 13,5 Hz e integral referente a dois hidrogênios. Por fim, acima de 7,00 ppm visualiza-se os dez hidrogênios do sistema aromático. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 29) cabe destacar a inexistência de sinal para carbono carbonílico, o que confirma a formação do lactol **194** como produto da reação de redução do amino éster da L-asparagina (**169k**).

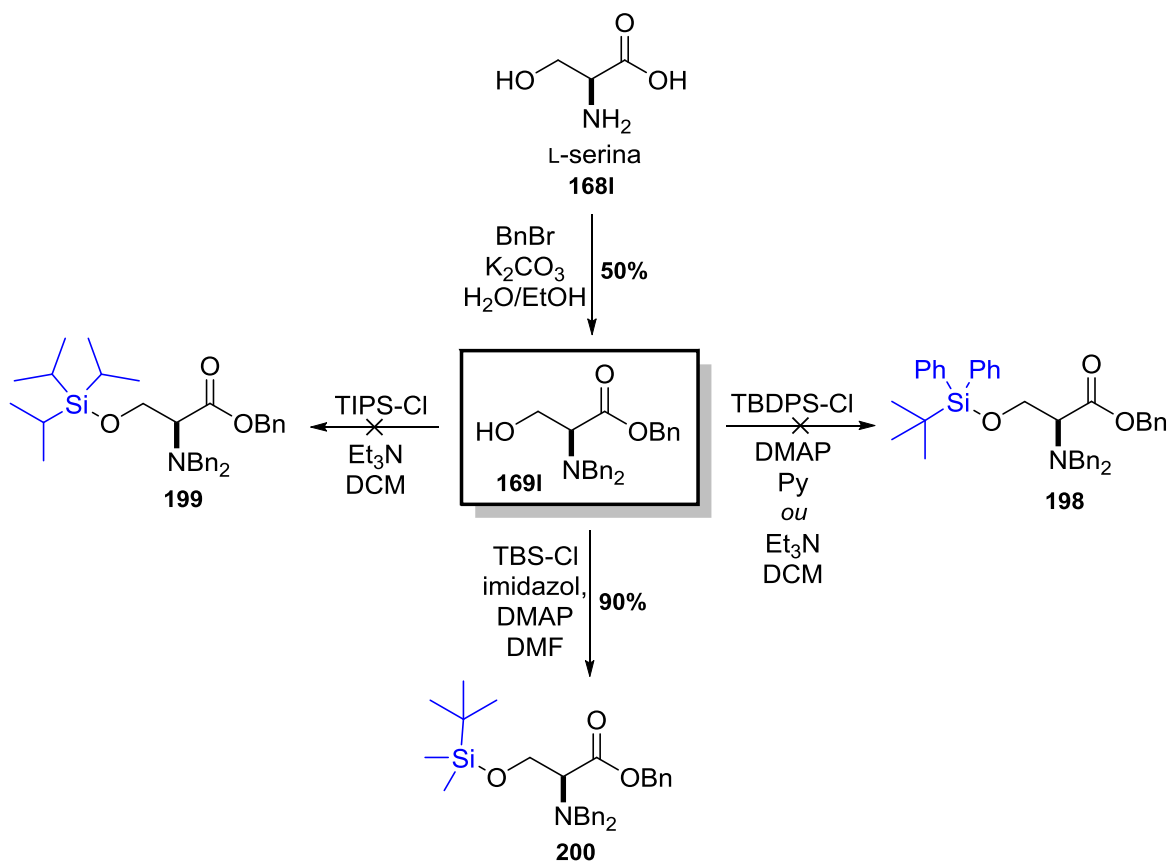


Outra proposta sintética desenvolvida envolveu o aminoácido L-serina. Uma vez que este composto contém em sua cadeia lateral uma hidroxila, a proteção desse grupo funcional com um grupo protetor lábil poderia facilitar uma segunda reação de arilação no mesmo substrato (Esquema 59).



Esquema 59: Proposta de rota sintética para dupla funcionalização do aminoácido L-serina.

O objetivo inicial consistia em proteger o grupo hidroxila da L-serina na forma de um éter de silício. Para tanto, a primeira etapa reacional envolveu proteção do grupo amino com brometo de benzila. Para etapa seguinte foram realizadas tentativas de proteção do grupo hidroxila com cloreto de *tert*-butildifenilsilila (TBDPS) e cloreto de tri-*isopropil*silila (TIPS), entretanto, não foi possível obter os produtos **198** e **199**, sendo o material de partida **169I** recuperado totalmente. Acreditando que o insucesso dessas reações estaria relacionado à qualidade dos cloretos testados, optou-se pelo cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBS). Através deste reagente foi possível sintetizar o produto **200** em 90% de rendimento (Esquema 60).

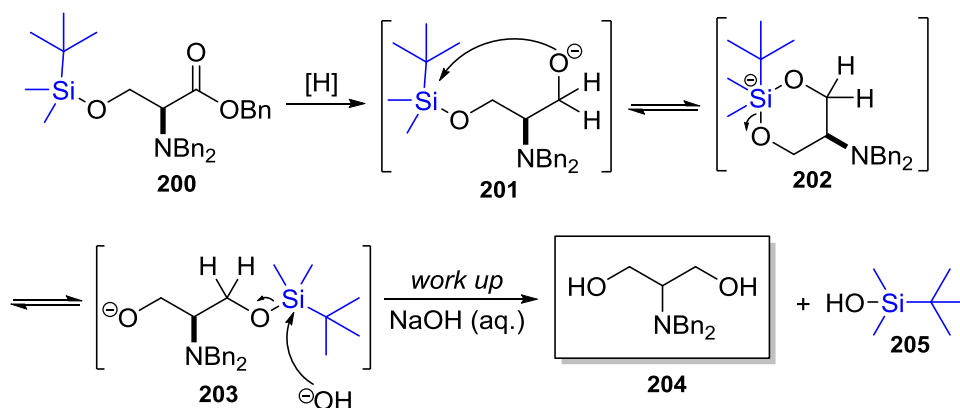


Esquema 60: Reações de proteções de grupo amino e grupo hidroxila da L-serina.

Uma vez sintetizado o composto **200**, o mesmo foi submetido à reação de redução empregando metodologia padrão com cinco equivalentes de hidreto de alumínio e lítio por um período de 12 horas, à temperatura ambiente. Entretanto, o produto desejado não foi obtido, sendo observada a formação de composto **204**, decorrente da desproteção da hidroxila, devido à migração do grupo protetor de silício (Esquema 61). Metodologias testadas em outros substratos, como no caso do amino éster **169k**, foram tentativamente aplicadas na redução do composto **200**, entretanto sem sucesso. Mesmo uma mudança de *work up*, de hidróxido de sódio 1M aquoso para solução saturada de sulfato de sódio, não foi eficiente na obtenção do produto desejado.

A habilidade de grupos silila migrarem de uma hidroxila para outra é descrita na literatura. A migração pode ocorrer intramolecularmente, passando por uma espécie de silício pentacoordenada (**202**). O grupo TBS migra com maior facilidade,

enquanto que a migração dos grupos TIPS e TBDPS ocorre com menor frequência.¹¹¹



Esquema 61: Mecanismo proposto com migração do grupo TBS para formação do composto **204**.

A Figura 30 apresenta espectro de RMN ^1H para o composto obtido na reação de redução do amino éster **200**. É possível observar um simpleto largo na região de 2,50 ppm referente às hidroxilas do diol **204**; em seguida nota-se um multipletto, na faixa entre 2,96 e 3,03 ppm, com integral referente a um hidrogênio, do centro ligado ao átomo de nitrogênio da molécula. Na região compreendida entre 3,60 e 3,70 ppm visualiza-se dois multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos da molécula, seguido de simpleto com integral para quatro, correspondente aos hidrogênios dos grupos benzila no nitrogênio. Por fim, na região acima de 7,20 ppm verifica-se os hidrogênios relacionados aos sistemas aromáticos dos grupos benzila.

¹¹¹Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.

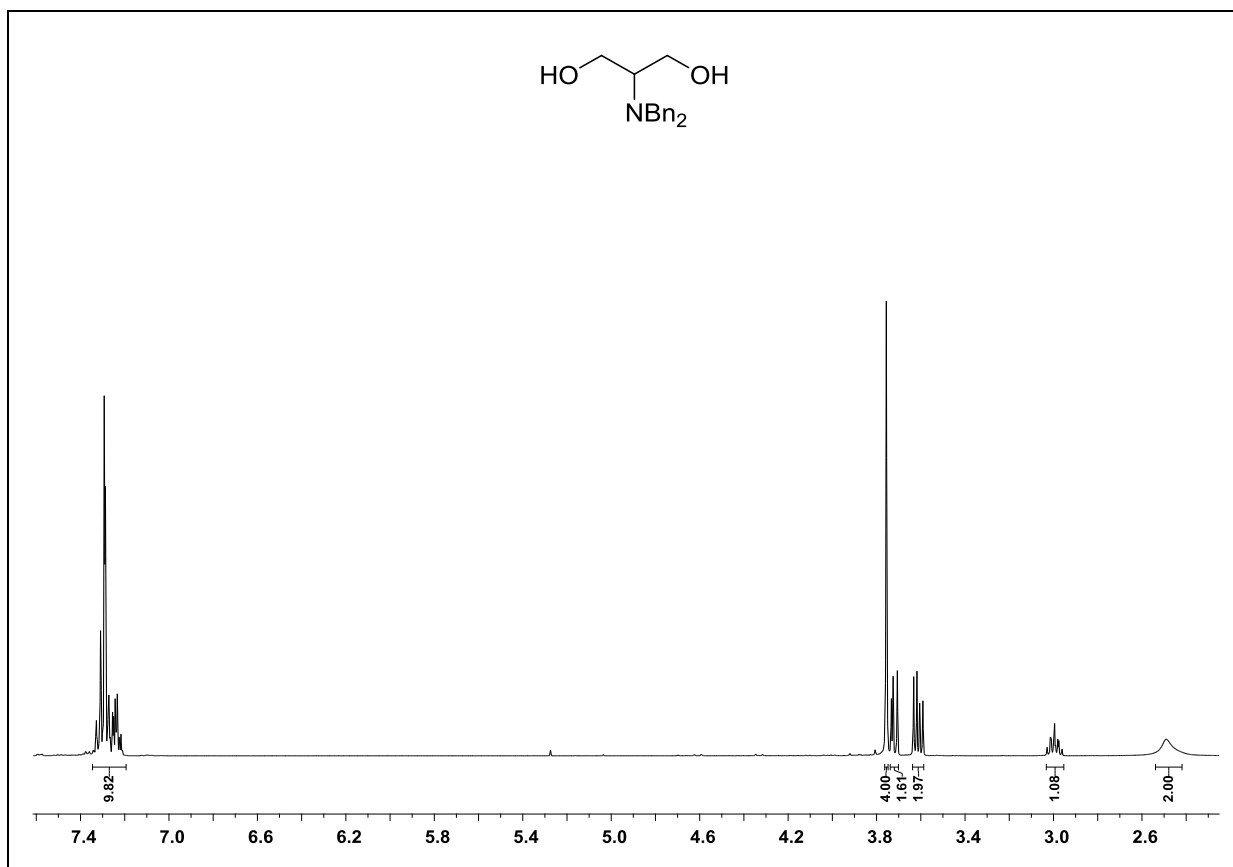
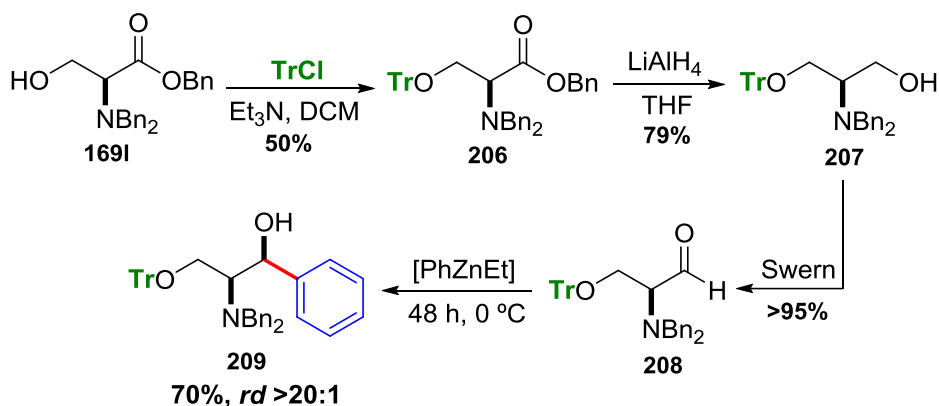


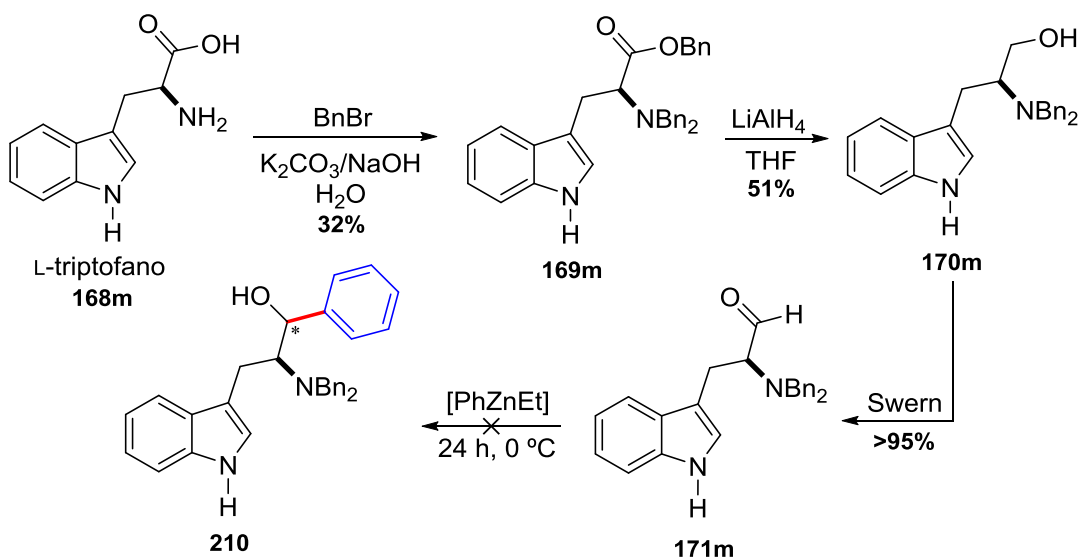
Figura 30: Espectro de RMN ¹H para composto **204** em CDCl₃ a 400 MHz.

Devido às dificuldades encontradas na reação de redução do amino éster protegido com TBS (**200**), optou-se por proteger a hidroxila livre da L-serina com cloreto de trifenilmetila (Tr). Empregando a metodologia descrita para os derivados do aminoácido L-prolina, foi possível obter o amino éster **206**, o qual pode ser reduzido nas condições padrões de forma efetiva. De posse do amino álcool **207**, este foi oxidado até α -amino aldeído **208**, ao qual se adicionou a espécie PhZnEt, gerada através da reação de troca B-Zn. O produto **209** foi isolado com 70% de rendimento e excelente diastereosseletividade >20:1 (Esquema 62).



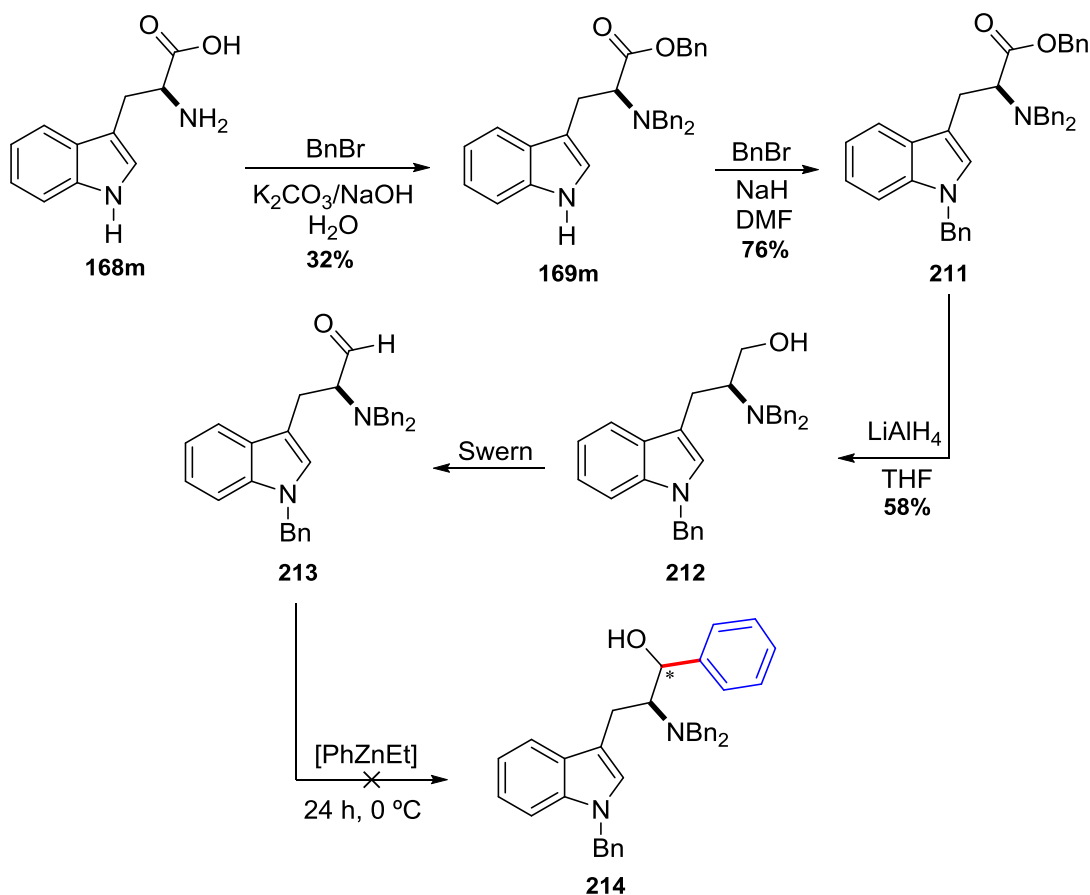
Esquema 62: Rota sintética para obtenção do produto de arilação **209**.

Tendo em vista a funcionalização de α -amino aldeídos de estrutura mais sofisticada, optou-se por utilizar o aminoácido L-triptofano (**168m**). Esta biomolécula é considerada indispensável para o crescimento de crianças, e também é precursor para produção de serotonina, um neurotransmissor responsável pela manutenção do apetite, sono, humor entre outras funções. Devido à importância biológica desse aminoácido e seus análogos estruturais, buscou-se por investigar a reação de arilação diastereosseletiva desse substrato. O Esquema 63 apresenta a sequencia reacional utilizada para obtenção do produto **210**.

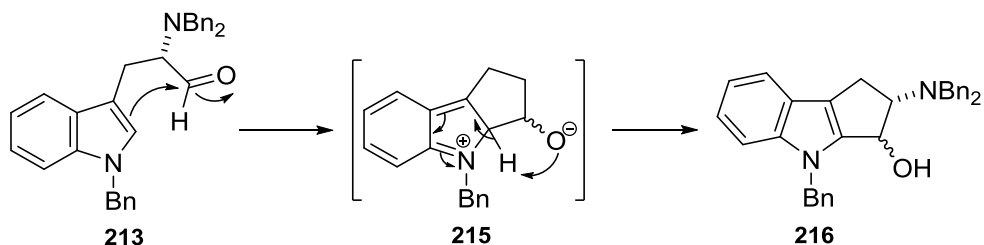


Esquema 63: Sequencia reacional para obtenção do produto **210**.

A primeira etapa da sequência reacional traçada leva à proteção do grupo amino e do ácido carboxílico, deixando o nitrogênio indólico livre. Uma vez que o par de elétrons do nitrogênio encontra-se comprometido com a ressonância do sistema aromático, este átomo apresenta baixo caráter nucleofílico, assim, nas condições reacionais empregadas, o grupo indólico permaneceu intacto. Dando continuidade à rota sintética, obteve-se após duas etapas o α -amino aldeído **171m**, ao qual foi adicionado o reagente misto de zinco, porém a amostra bruta apresentou perfil cromatográfico complexo. A análise do espectro de RMN ^1H confirmou uma mistura complexa de subprodutos, que permaneceu mesmo após purificação em coluna cromatográfica. Acreditando em interações do tipo ácido-base com o sistema indólico livre, planejou-se a proteção deste grupo, utilizando brometo de benzila na presença de hidreto de sódio. Assim, uma nova estratégia sintética foi desenvolvida (Esquema 64). Uma vez sintetizado o α -amino aldeído **213**, o mesmo foi submetido à reação de arilação, entretanto comportamento similar aquele descrito para o substrato **171m** foi observado. Mesmo quando a adição do nucleófilo ocorreu sobre o α -amino aldeído **213**, à temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, não foi possível observar a formação do produto **214**. Esse resultado pode ser explicado pela reatividade do núcleo indólico frente a eletrófilos, o qual pode levar à formação de subprodutos do tipo **216**, através de uma reação intramolecular (Esquema 65). O uso de um grupo protetor fortemente retirador de elétrons, deve evitar esse tipo de reação paralela, tornando a síntese do produto desejado mais viável.



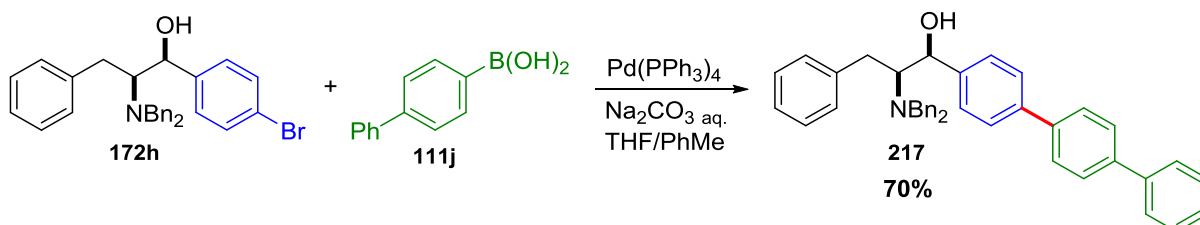
Esquema 64: Nova rota sintética para arilação do α -amino aldeído **213**.



Esquema 65: Possível reação paralela no α -amino aldeído **213**.

Como uma aplicação da metodologia desenvolvida, realizou-se reação de acoplamento cruzado no composto **172h**, derivado da L-fenilalanina. O ácido 4-bifenil borônico (**111j**) foi escolhido para reagir com o haleto **172h**, nas condições reacionais de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (Esquema 66). Substratos com anéis aromáticos conjugados são potentes fluoróforos, e em especial quando ligados a cadeias de aminoácidos, podem atuar como sondas marcadoras em estudos de

dinâmica de proteínas.¹¹² O produto **217** foi obtido em 70% de rendimento e a eficiência da reação foi confirmada através da comparação entre os espectros do precursor **172h** e o produto **217**, no qual se verifica um aumento significativo no conjunto de sinais referentes aos hidrogênios dos sistemas aromáticos da molécula (Figura 31, espectro azul).



Esquema 66: Reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura para composto **172h**.

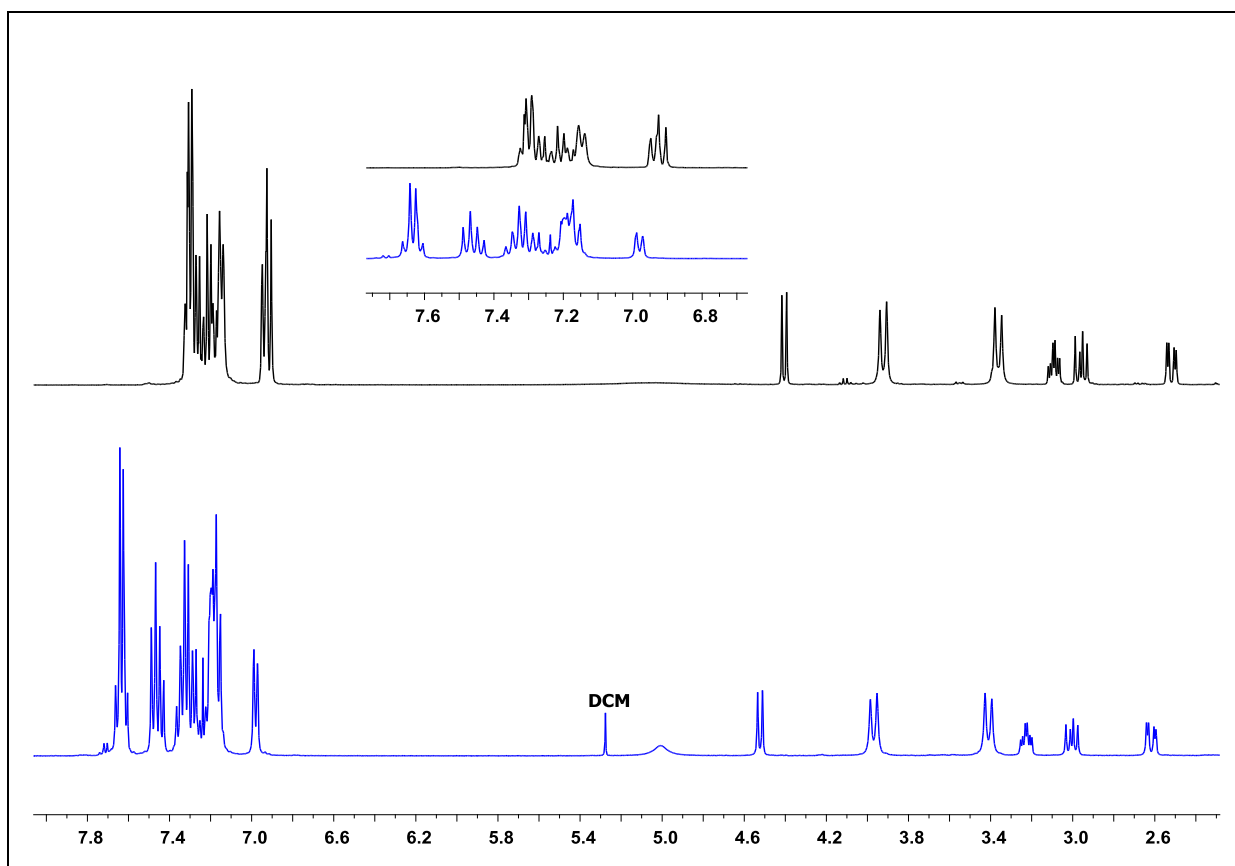


Figura 31: Espectros de RMN ^1H para precursor **172h** (preto) e aduto de Suzuki **217** (azul) em CDCl_3 a 400 MHz.

¹¹²(a) Chen, S.; Fahmi, N. E.; Bhattacharya, C.; Wang, L.; Jin, Y.; Benkovic, S. J.; Hecht, S. M. *Biochemistry* **2013**, *52*, 8580. (b) Yu, X.; Talukder, P.; Bhattacharya, C.; Fahmi, N. E.; Lines, J. A.; Dedkova, L. M.; LaBaer, J.; Hecht, S. M.; Chen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5699.

2.3.2. Conclusões Parciais

Em resumo foi possível desenvolver metodologia altamente seletiva para adições de espécies $ArZnEt$, via modelo quelado de Cram, a $N-Bn_2$ α -amino aldeídos. A escolha ideal do reagente organometálico, grupo protetor e ajuste fino nos parâmetros experimentais foram cruciais para obtenção exclusiva dos produtos de quelação. Além disso, o método desenvolvido pôde ser aplicado a diferentes α -amino aldeídos e os amino álcoois foram produzidos em bons rendimentos e excelentes razões diastereoisoméricas.

As transferências de diferentes espécies $ArZnEt$ ao amino aldeído $N-Bn_2$ L-fenilalaninal mostraram-se sensíveis à natureza do ácido borônico e uma investigação mais detalhada sobre os efeitos dos substituintes necessita ser realizada.

Considerações Finais e Conclusões

Em suma foi possível desenvolver metodologia altamente diastereosseletiva para adição de reagentes organozinco a diferentes α -amino aldeídos quirais.

As espécies arilzinco, geradas através de troca boro-zinco entre ácidos aril borônicos e dietilzinco, mostraram-se eficientes em promover reações estereocontroladas levando à formação de amino álcoois, tanto via modelo de Felkin, quanto através do modelo quelado de Cram, de acordo com as condições reacionais empregadas.

Os grupos protetores dos α -amino aldeídos apresentaram papel crucial na indução de assimetria das reações estudadas, onde foi possível verificar que o grupo tritila, apesar de suas características doadoras de densidade eletrônica, apresenta um volume estérico expressivo, que conduz às adições diastereosseletivas de reagentes organozinco através do modelo de Felkin-Anh. Este grupo de proteção foi bem sucedido em promover adições estereocontroladas de espécies $ArZnEt$ a *N-Tr* L-prolinal, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos e altas diastereosseletividades. Com relação à adição de reagentes alquilzinco, em geral, foi possível obter excelente estereosseletividade, via modelo de Felkin-Anh, corroborando os dados obtidos nas reações de arilação. Entretanto, uma maior investigação das condições reacionais necessita ser realizada, para que alcetiletos funcionalizados também possam ser seletivamente transferidos a *N-Tr* L-prolinal de maneira satisfatória.

Em contrapartida, as adições dos reagentes arilzinco a α -amino aldeídos acíclicos levaram à inversão da seletividade natural do substrato. A presença de dois grupos benzila no nitrogênio, aliada à boa capacidade de complexação do átomo de zinco, representou um equilíbrio perfeito entre aspectos estéricos e eletrônicos necessários para favorecer a adição de reagentes arilzinco a *N-Bn*₂ α -amino aldeídos, através do modelo quelado de Cram. Assim, uma série de diferentes amino aldeídos pôde ser explorada, com os produtos de quelação sintetizados em bons rendimentos e excelentes razões diastereoisoméricas.

A metodologia desenvolvida através das reações de troca B-Zn representa um avanço dentro da área da síntese assimétrica, uma vez que não há precedentes na literatura a respeito de transferências de espécies arila a amino aldeídos quirais, com alta distinção diastereofacial em favor do modelo quelado de Cram, especialmente sem o uso de auxiliares quirais ou aditivos. Além disso, o grande mérito do método desenvolvido relaciona-se à obtenção de precursores avançados

para a síntese de produtos naturais, como a catina e a pseudoefenamina, os quais apresentam importantes aplicações, tanto do ponto de vista biológico, quanto no âmbito da catálise assimétrica.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação, salvo quando indicado. As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada utilizando-se folhas de alumínio recobertas com sílica-gel ou alumina. Como métodos de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta, solução alcoólica ácida de vanilina ou solução alcoólica de ácido fosfomolibdico. Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna com sílica gel 60 (230-400 mesh) ou alumina neutra.

Os solventes diclorometano, DMSO e DMF foram refluxados e destilados sob hidreto de cálcio, e armazenados sob argônio e peneira molecular 4Å. O processo para secar o solvente THF envolveu refluxo e destilação sob KOH (lentilhas), e posterior refluxo e destilação sob Na⁰ (sistema de destilação sob atmosfera de argônio). As aminas piridina e trietilamina foram refluxadas e destiladas sob KOH (lentilhas), e armazenadas sob argônio e KOH (lentilhas). O solvente tolueno foi refluxado e destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob argônio e Na⁰. Alternativamente, os solventes THF, DCM e tolueno foram obtidos por um sistema de purificação de solventes MBraun (MB-SPS-800) de acordo com o método descrito por Pangborn e colaboradores.¹¹³

3.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidas através de aparelhos Varian (VNMRs), operando a frequências de 300, 400 e 500 MHz. Os espectros de RMN bidimensionais (COSY, HSQC, HMBC e NOESY) foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX que opera na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o RMN ¹H ($\delta = 0,00$ ppm) ou clorofórmio residual ($\delta = 7,27$ ppm), e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para RMN ¹³C ($\delta = 77,00$ ppm). As constantes de acoplamento (J) foram medidas

¹¹³Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (simpleto, s; duplete, d; duplo duplete, dd; duplo duplete de dupletos, ddd; tripleto, t; tripleto de dupletos, td; quarteto, q; sexteto, sex; multiplete, m; simpleto largo, sl).

3.1.3. Ponto de Fusão

As medidas de ponto de fusão das moléculas foram obtidas utilizando um microscópio óptico Olympus BX41 acoplado a um forno Mettler Toledo (FP-90 F 982T) com temperatura controlada.

3.1.4. Polarímetro

As análises de rotação óptica específica foram efetuadas em polarímetro Jasco (P-2000) com lâmpada de sódio, em cubeta de 10 mm de comprimento.

3.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

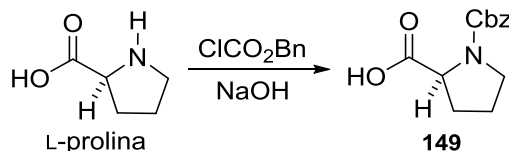
Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*).

3.1.6. Espectroscopia no Infravermelho

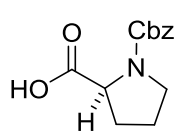
Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Alpha P da Bruker, no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Proteção L-prolina com cloroformato de benzila¹¹⁴



Em um balão de duas bocas contendo 10 mmol de L-prolina (1 equiv, 1,15 g) em 5 mL de solução de hidróxido de sódio 2 M, à temperatura de -5 °C sob agitação, adicionou-se lentamente 11 mmol de cloroformato de benzila (1,1 equiv, 1,88 g, 1,57 mL), simultaneamente à adição de 3,5 mL de solução de hidróxido de sódio 4 M. A temperatura para adição foi mantida entre -5 e 0 °C e o sistema permaneceu agitando, nesta temperatura, pelo período de 1,5 h. Ao atingir temperatura ambiente, o sistema permaneceu sob agitação por mais 0,5 h. Em seguida, adicionou-se éter etílico e as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com éter etílico (2 x 25 mL). O erlenmeyer contendo a fase aquosa foi resfriado a 0 °C e acidificou-se a solução até pH = 2, utilizando-se HCl 5 M (adição gota a gota). A mistura resultante foi saturada através de adição de sulfato de sódio, e em seguida extraiu-se com acetato de etila (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄, filtrados e evaporados em rotaevaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação prévia. Pureza verificada através de cromatografia em camada delgada e RMN ¹H.



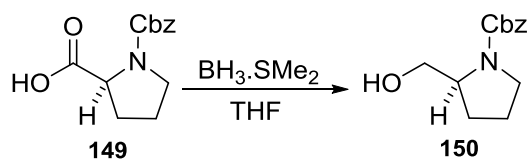
Obtido como um óleo incolor em 79% rend. (1,97 g, 7,90 mmol).

Mistura de rotâmeros. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 1,82-1,98 (m, 2H); 2,04-2,13 (m, 1H); 2,15-2,27 (m, 1H); 3,41-3,52 (m, 1H); 3,55-

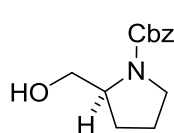
3,63 (m, 1H); 4,33 (dd, *J* = 8,4; 3,6 Hz); 5,11-5,19 (m, 2H); 7,28-7,34 (m, 5H); 9,86 (sl, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) (δ, ppm): 23,1; 23,9; 29,4; 30,5; 46,3; 46,7; 66,9; 67,1; 127,3; 127,6; 127,7; 128,1; 128,2; 136,1; 154,4; 155,1; 176,2; 176,7.

¹¹⁴Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.

3.2.2. Redução *N*-Cbz L-prolina¹¹⁵

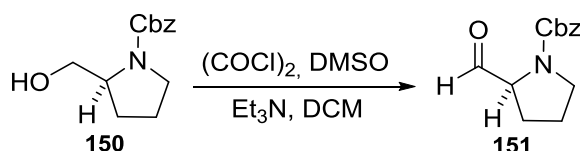


Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5 mmol de *N*-Cbz L-prolina (**149**) (1 equiv, 1,25 g) em 7 mL de THF seco. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e então 5 mL de solução (2,0 M em THF) de borana dimetil sulfeto (10 mmol, 2 equiv) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi agitada à temperatura de 0 °C pelo período de 3 h, e posteriormente por mais 22 h à temperatura ambiente. Transcorrido este período, a reação foi resfriada a 0 °C e então 6 mL de água foram lentamente adicionados. Acetato de etila foi utilizado para extrair o produto (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 8 mL de solução saturada de NaCl, 8 mL solução saturada de NaHCO₃, 8 mL de água e novamente 8 mL de solução saturada de NaCl. Os extratos orgânicos combinados foram secos sob MgSO₄, filtrados e evaporados em rotaevaporador obtendo-se um óleo incolor. A purificação foi realizada utilizando sílica gel e uma mistura 1:1 de hexano e acetato de etila.



Obtido como um óleo incolor em 45% rend. (0,53 g, 2,25 mmol).
Mistura de rotâmeros. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 1,59-1,68 (m, 1H); 1,75-1,89 (m, 2H); 1,94-2,04 (m, 1H); 3,35-3,41 (m, 1H); 3,49-3,55 (m, 1H); 3,63-3,64 (m, 2H); 3,94 (sl, 1H); 3,96-4,02 (m, 1H); 4,43-4,46 (m, 1H); 5,10-5,17 (m, 2H); 7,27-7,36 (m, 5H).

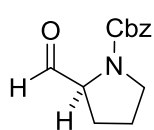
3.2.3. Oxidação de Swern *N*-Cbz L-prolinol¹¹⁵



À solução de cloreto de oxalila (1,1 mmol, 1,1 equiv, 0,14 g, 0,10 mL) em 1,0 mL de diclorometano seco, sob atmosfera inerte e temperatura de -78 °C, adicionou-

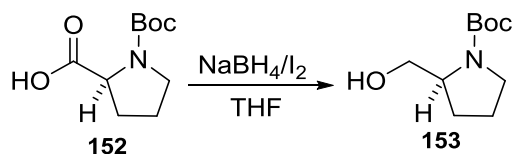
¹¹⁵Quintard, A.; Belot, S.; Marchal, E.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 927.

se lentamente 2,2 mmol de dimetilsulfóxido seco (2,2 equiv, 0,17 g, 0,16 mL) em 0,5 mL de diclorometano. A mistura reacional foi agitada por 45 min à temperatura de -78 °C, em seguida adicionou-se (gota a gota) 1,0 mmol do amino álcool **150** (1 equiv, 0,23 g) solubilizado em 0,5 mL de DCM. Transcorrido 1,5 h de agitação, a -78 °C, adicionou-se ao sistema 4 mmol de trietilamina seca (4 equiv, 0,40 g, 0,56 mL), permanecendo sob agitação, nesta temperatura, por mais 0,5 h. Na sequência a temperatura ambiente foi reestabelecida gradativamente e o sistema permaneceu agitando por adicionais 20 min, então adicionou-se 3,5 mL de HCl 1 M. Separaram-se as fases em funil de extração, e o produto foi extraído da fase aquosa utilizando DCM (3 x 5 mL) e lavado com 5 mL de solução saturada de NaHCO₃ e 5 mL de solução saturada de NaCl. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi isolado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura 1:1 de hexano e acetato de etila como eluente.



Obtido como um óleo incolor em 50% rend. (0,12 g, 0,50 mmol). Mistura de rotâmeros. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 1,77-1,91 (m, 4H); 1,94-2,14 (m, 4H); 3,46-3,60 (m, 4H); 4,16-4,20 (m, 1H); 4,24-4,28 (m, 1H); 5,08-5,19 (m, 4H); 7,27-7,38 (m, 10H); 9,50 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz); 9,55 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz).

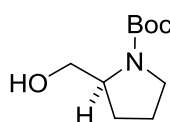
3.2.4. Redução *N*-Boc L-prolina¹¹⁶



Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo sob atmosfera de argônio, adicionou-se 15 mmol de NaBH₄ (3 equiv, 0,57 g) e 13 mL de THF seco. Na sequência, à temperatura de 0 °C, acrescentou-se 5 mmol (1 equiv, 1,08 g) do aminoácido *N*-Boc prolina (**152**, fonte comercial). À parte preparou-se solução de 7,5 mmol de iodo (1,5 equiv, 1,91 g) em 5 mL de THF, e esta mistura foi adicionada cuidadosamente (gota a gota) ao balão contendo o aminoácido a ser

¹¹⁶McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.

reduzido. Completa a adição, o banho de gelo foi removido e o sistema foi aquecido até refluxo, permanecendo sob agitação, nesta temperatura, por 18 h. Após este período, a reação foi resfriada até temperatura ambiente e então se adicionou metanol lentamente até que a solução se tornasse clara. Esta mistura foi agitada por 0,5 h, e sequencialmente o solvente foi removido por rotaevaporação, obtendo-se um sólido branco de aspecto pastoso, o qual foi dissolvido em 10 mL de solução de KOH 20% (m/v). A solução foi agitada por 2 h e então extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sob MgSO₄, filtrados e evaporados em rotaevaporador, obtendo-se sólido branco como produto. De acordo com análise em cromatografia em camada delgada e análise de RMN ¹H o bruto foi obtido em alta pureza, podendo ser utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

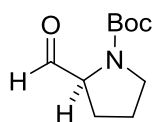


Obtido como um sólido branco em 83% rend. (0,83 g, 4,15 mmol). Mistura de rotâmeros. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 1,47 (s, 9H); 1,52-1,63 (m, 1H); 1,74-1,87 (m, 2H); 1,96-2,05 (m, 1H); 3,28-3,34 (m, 1H); 3,41-3,47 (m, 1H); 3,56-3,65 (m, 2H); 3,82-3,92 (m, 1H); 4,83 (sl, 1H).

3.2.5. Oxidação de Swern *N*-Boc L-prolinol¹¹⁵



Procedimento idêntico ao utilizado para oxidação do composto **150**. Purificação realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura 90:9:1 de hexano, acetato de etila e trietilamina, respectivamente.



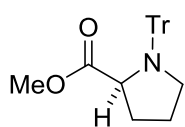
Obtido como um óleo incolor em 50% rend. (0,10 g, 0,50 mmol). Mistura de rotâmeros (1:1,7). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) (δ, ppm): 1,43 (s, 9H); 1,48 (s, 9H); 1,84-2,20 (m, 9H); 3,40-3,60 (m, 4H); 4,03-4,08 (m, 1H); 4,17-4,22 (m, 1H); 9,46 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz); 9,55 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (δ, ppm): 23,8; 24,5; 26,2; 27,9; 28,1; 28,3; 46,6; 46,7; 64,7; 64,9; 80,1; 80,5; 153,8; 154,8; 200,3; 200,5.

3.2.6. Esterificação e proteção L-prolina com cloreto de trifenilmetila³⁰



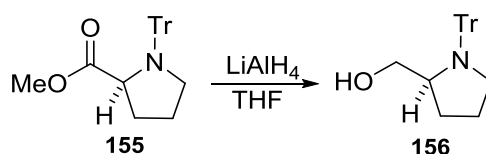
1) Em um balão de duas bocas adicionou-se 20 mmol do aminoácido L-prolina (1 equiv, 2,30 g) em 25 mL de metanol. O sistema foi submetido à agitação, à temperatura de 0 °C, então 40 mmol de cloreto de tionila (2 equiv, 4,76 g, 2,90 mL) foi adicionado lentamente no meio reacional. Após adição completa, permitiu-se à reação reestabelecer temperatura ambiente, permanecendo sob agitação, nesta temperatura, por 12 h. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o cloridrato de amino éster foi utilizado sem purificação prévia na próxima etapa. Rend.: >95%.

2) A uma solução contendo 10 mmol do cloridrato de amino éster (1 equiv, 1,66 g) em diclorometano seco (30 mL), sob atmosfera inerte, agitação e à temperatura de 0 °C, foi adicionado 30 mmol (3 equiv, 3,03 g, 4,18 mL) de Et₃N seca. Posteriormente, nessas condições reacionais, 10 mmol de cloreto de trifenilmetila (1 equiv, 2,79 g) foi adicionado lentamente de forma fracionada. O tempo para adição foi de 0,5 h. A temperatura do sistema foi elevada até temperatura ambiente e sua agitação mantida por 18 h. Ao final, adicionou-se à reação 30 mL de ácido cítrico 10% (m/v), e as fases foram separadas em funil de extração. A fase orgânica foi lavada com ácido cítrico mais duas vezes (30 mL) e com 30 mL de água (2x). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O produto (sólido levemente amarelado) apresentou pureza elevada observada através de CCD e RMN de ¹H, sendo assim, o mesmo foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

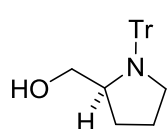


Obtido como um sólido levemente amarelado em >95% rend. (3,71 g, 10,0 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) (δ, ppm): 0,87-0,95 (m, 1H); 0,97-1,06 (m, 1H); 1,46-1,53 (m, 1H); 1,55-1,62 (m, 1H); 2,81-2,87 (m, 1H); 3,38-3,44 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H, J = 9,0; 2,4 Hz); 7,13-7,17 (m, 3H); 7,22-7,26 (m, 6H); 7,55-7,58 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (δ, ppm): 24,2; 31,2; 49,9; 51,5; 62,7; 77,3; 126,1; 127,6; 129,2; 144,6; 177,1.

3.2.7. Redução *N*-Tr amino éster da L-prolina

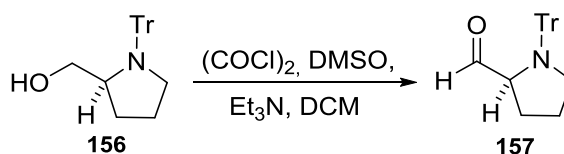


Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, adicionou-se 25 mmol de LiAlH_4 (5 equiv, 0,95 g), em seguida 25 mL de THF seco foi adicionado. O sistema reacional foi então resfriado a 0 °C e 5 mmol do precursor **155** (1 equiv, 1,86 g) solubilizado em 5 mL de THF foi adicionado lentamente. A reação permaneceu sob agitação por 12 h à temperatura ambiente. Após este período, o sistema foi novamente resfriado a 0 °C, e então adicionou-se lentamente solução de NaOH 10% (m/v) até que todo hidreto remanescente na reação fosse consumido, formando uma pasta branca. Em seguida a reação foi filtrada sob celite, lavando-se com DCM (30 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e evaporada em rotaevaporador. O produto (espuma branca) apresentou pureza elevada, não sendo necessária purificação prévia. Rend.: >95%. Cabe ressaltar que, em alguns casos, a pureza obtida não foi satisfatória, sendo assim, foi necessário purificar através de coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e uma mistura de hexano, acetato de etila e trietilamina em proporção de 85:14:1, respectivamente.



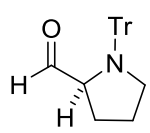
Obtido como uma espuma branca em >95% rend. (1,71 g, 5,00 mmol).
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,50-0,64 (m, 1H); 0,95-1,00 (m, 1H); 1,31-1,45 (m, 2H); 2,45 (sl, 1H); 2,92-3,00 (m, 1H); 3,13-3,22 (m, 1H); 3,42-3,46 (m, 1H); 3,60-3,64 (m, 1H); 3,69-3,73 (m, 1H); 7,11-7,17 (m, 3H); 7,20-7,29 (m, 7H); 7,55-7,58 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,0; 28,8; 50,8; 61,1; 65,6; 77,5; 126,0; 127,4; 129,5; 144,5.

3.2.8. Oxidação de Swern *N*-Tr L-prolinol³⁰

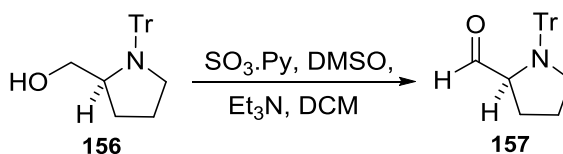


À solução de cloreto de oxalila (2,57 mmol, 1,03 equiv, 0,33 g, 0,22 mL) em 2,5 mL diclorometano seco, sob atmosfera inerte e temperatura de -78 °C,

adicionou-se lentamente 5,15 mmol de dimetilsulfóxido seco (2,06 equiv, 0,40 g, 0,36 mL). Após 0,5 h agitando, nesta temperatura, adicionou-se 2,5 mmol do amino álcool **156** (1 equiv, 0,86 g) solubilizado em 2,5 mL de DCM. Transcorrido 1,5 h de agitação, à temperatura de -78 °C, adicionou-se ao sistema 10 mmol de trietilamina seca (4 equiv, 1,01 g, 1,39 mL) permanecendo sob agitação, nesta temperatura, por mais 1,5 h. Posteriormente, permitiu-se à reação alcançar temperatura ambiente, e então uma mistura 2:1 (v/v) de solução de cloreto de amônio saturada e hidróxido de amônio (28%), respectivamente, foi adicionada lentamente ao sistema. Separaram-se as fases, e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O produto (sólido levemente amarelado) foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel, e uma mistura de hexano, acetato de etila e trietilamina em proporção de 90:9:1, respectivamente.


 Obtido como um sólido branco em 81% rend. (0,69 g, 2,02 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 0,74-0,84 (m, 1H); 1,07-1,16 (m, 1H); 1,36-1,46 (m, 1H); 1,55-1,63 (m, 1H); 2,88-2,94 (m, 1H); 3,24-3,30 (m, 1H); 3,73-3,77 (m, 1H); 7,15-7,19 (m, 3H); 7,24-7,29 (m, 7H); 7,54-7,57 (m, 5H); 9,85 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (δ, ppm): 24,2; 28,0; 50,5; 68,4; 76,8; 126,3; 127,7; 129,3; 144,3; 204,4.

3.2.9. Oxidação de *N*-Tr L-prolinol: método de Parikh-Doering¹¹⁷

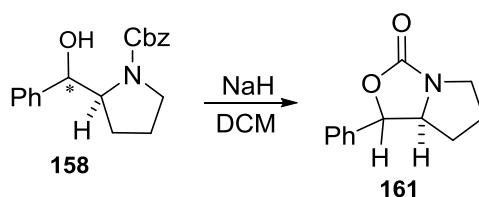


A uma solução de 1 mmol do amino álcool **156** (1 equiv, 0,34 g) em 0,5 mL de diclorometano, 1 mL de dimetil sulfóxido (14,1 mmol, 14,1 equiv) e 0,97 mL de trietilamina (7 mmol, 7 equiv), à temperatura de 0 °C, adicionou-se 4 mmol de SO₃.Py (4 equiv, 0,64 g) em pequenas porções, o tempo para adição foi de 10 min. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h, e então uma mistura 2:1 (v/v) de solução de

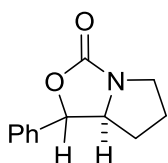
¹¹⁷Sato, T.; Tsujimoto, K.; Matsubayashi, K.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2308.

cloreto de amônio saturada e hidróxido de amônio (28%), respectivamente, foi adicionada lentamente ao sistema. Separaram-se as fases, e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O produto (sólido levemente amarelado) foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel, e uma mistura de hexano, acetato de etila e trietilamina em proporção de 90:9:1, respectivamente. Rend.: 70%.

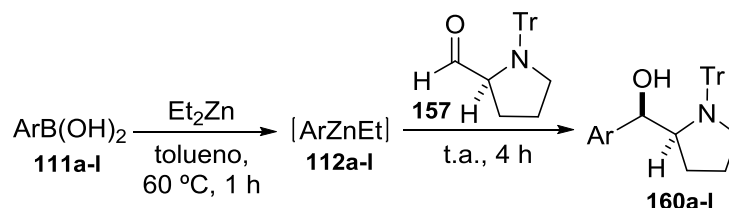
3.2.10. Síntese oxazolidinona 161



Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,11 mmol do amino álcool **158** em 1 mL de diclorometano seco. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e 0,33 mmol (3 equiv, 0,013 g) de hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral) foi adicionado. Permitiu-se ao sistema reestabelecer temperatura ambiente gradativamente, e o mesmo permaneceu agitando, nesta temperatura, por 20 h. Ao final do período reacional, o bruto reacional foi diluído em 5 mL de DCM e acrescentou-se solução saturada de NaHCO_3 (5 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada mais duas vezes com NaHCO_3 . Os extratos orgânicos combinados foram secos sob MgSO_4 e evaporados em rotaevaporador. A purificação do bruto reacional foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária, e uma mistura 50:50 de hexano e acetato de etila como eluente.

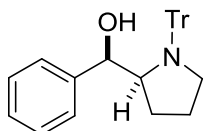


Obtido como um óleo incolor em 50% rend. (0,011 g, 0,05 mmol).
 Mistura de isômeros: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (δ , ppm): 1,04-1,14 (m, 1H); 1,34-1,41 (m, 1H); 1,66-1,74 (m, 1H); 1,76-1,86 (m, 1H); 1,89-2,00 (m, 2H); 2,09-2,22 (m, 2H); 3,18-3,26 (m, 2H); 3,68-3,75 (m, 2H); 3,79-3,84 (m, 1H); 4,12-4,18 (m, 1H); 5,26 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 5,82 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,29-7,43 (m, 10H).

3.2.11. Procedimento geral para adição de ArZnEt a *N*-Tr L-prolinal

Em um tubo de Schlenk de 10 mL (flambado em sistema vácuo/argônio) preparou-se solução de ácido aril borônico (1,2 mmol, 2,4 equiv) em 2 mL de tolueno seco, em seguida resfriou-se o sistema a 0 °C e 2,4 mL (3,6 mmol, 7,2 equiv) de dietilzinc (1,5 M em tolueno) foi adicionado gota a gota. Após, a reação foi agitada a 60 °C por 1 h, e então resfriada até temperatura ambiente. O amino aldeído **157** (0,5 mmol, 1 equiv, 0,170 g) foi solubilizado em 1 mL de tolueno e adicionado cuidadosamente (temperatura para adição foi de 0 °C) ao sistema reacional, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Ao final do período reacional resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se água (5 mL) à reação de forma cuidadosa. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Para melhor extração do produto, uma mistura 2:1 (v/v) de solução saturada de NaCl e NH₄Cl, respectivamente, foi utilizada junto à fase aquosa. Ao final, as fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. Os produtos finais foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de hexano, acetato de etila e trietilamina (90:9:1), respectivamente.

Obs.: Este mesmo procedimento foi utilizado para a síntese dos amino álcoois **158** e **159**.

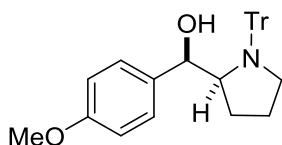


Obtido como um sólido branco em 76% rend. (0,160 g, 0,38 mmol).

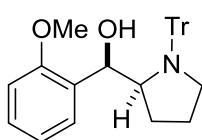
PF: 71-72 °C. $[\alpha]_D^{20} = -59$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm⁻¹): 3413, 3067,

2969, 2870, 1945, 1809, 1587, 1489, 1328, 1204, 1019, 909, 736,

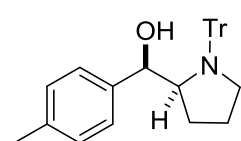
724. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (δ, ppm): 0,13-0,24 (m, 1H); 0,74-0,83 (m, 1H); 1,27-1,34 (m, 1H); 1,38-1,46 (m, 1H); 3,00-3,06 (m, 1H); 3,24-3,31(m, 1H); 3,69-3,74 (m, 1H); 5,10 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz); 7,08 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,13-7,31 (m, 12H); 7,57-7,60 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (δ, ppm): 24,7; 25,7; 53,2; 65,9; 78,0; 125,3; 126,3; 126,4; 127,1; 127,5; 127,8; 127,88; 127,9; 129,8; 142,1; 144,5; 146,8. EMAR calculado para [C₃₀H₂₉NO-H]⁺: 418,2176; encontrado 418,2223.



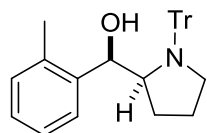
Obtido como um sólido branco em 72% rend. (0,161 g, 0,36 mmol). PF: 147°C dec. $[\alpha]_D^{20} = -96$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3557, 3440, 3064, 2949, 2856, 1618, 1509, 1441, 1324, 1232, 1155, 1087, 1032, 902, 840, 748, 701. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (δ , ppm): 0,15-0,26 (m, 1H); 0,74-0,83 (m, 1H); 1,27-1,34 (m, 1H); 1,40-1,48 (m, 1H); 3,00-3,06 (m, 1H); 3,21 (sl, 1H); 3,24-3,31 (m, 1H); 3,64-3,68 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 5,07 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,78 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,00 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,16-7,19 (m, 3H); 7,24-7,28 (m, 6H); 7,58-7,60 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) (δ , ppm): 24,7; 25,6; 53,2; 55,1; 66,0; 75,2; 78,0; 113,3; 126,2; 126,4; 127,5; 129,8; 134,3; 144,5; 158,1. EMAR calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{-H}]^-$: 448,2282; encontrado 448,2335.



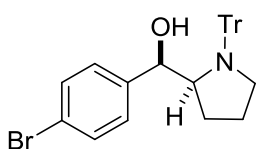
Obtido como um sólido branco em 58% rend. (0,130 g, 0,29 mmol). PF: 124 °C dec. $[\alpha]_D^{20} = -71$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3564, 3448, 3056, 2933, 2356, 1594, 1486, 1448, 1240, 1094, 1002, 894, 756, 701. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,04-0,19 (m, 1H); 0,64-0,76 (m, 1H); 1,27-1,32 (m, 1H); 1,37-1,46 (m, 1H); 2,99-3,06 (m, 1H); 3,22-3,31 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,93-3,99 (m, 1H); 5,26 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 6,68 (dd, 1H, $J = 8,1; 0,9$ Hz); 6,91 (td, 1H, $J = 7,5; 0,9$ Hz); 7,11-7,31 (m, 10H); 7,47 (ddd, 1H, $J = 7,5; 0,9; 0,6$ Hz); 7,57-7,61 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,8. 26,0; 53,3; 54,9; 62,7; 71,7; 78,1; 109,8; 120,3; 126,1; 126,4; 127,2; 127,4; 127,86; 127,88; 130,0; 144,6; 146,8; 155,8. EMAR calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{-H}]^-$: 448,2282; encontrado 448,2311.



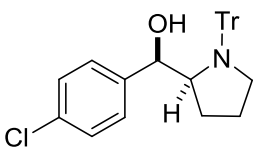
Obtido como um sólido branco em 55% rend. (0,120 g, 0,28 mmol). PF: 116 °C dec. $[\alpha]_D^{20} = -76$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3472, 3064, 3018, 2971, 2849, 1602, 1486, 1441, 1324, 1187, 1147, 1079, 1010, 894, 840, 756, 694. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,10-0,26 (m, 1H); 0,72-0,84 (m, 1H); 1,28-1,34 (m, 1H); 1,37-1,50 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,23-3,32 (m, 1H); 3,66-3,71 (m, 1H); 5,10 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 6,96 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,03 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,13-7,28 (m, 9H); 7,56-7,60 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 21,0; 24,7; 25,5; 53,1; 66,0; 75,5; 78,0; 125,2; 126,2; 127,1; 127,5; 127,8; 127,84; 128,6; 129,8; 135,9; 139,1; 144,5; 146,8. EMAR calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO-H}]^-$: 432,2333; encontrado 432,2385.



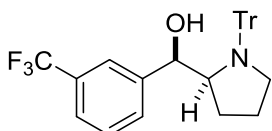
Obtido como um sólido branco em 67% rend. (0,144 g, 0,33 mmol). PF: 60-62 °C. $[\alpha]_D^{20} = -115$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3433, 3056, 2956, 1594, 1486, 1433, 1309, 1194, 1102, 1010, 910, 833, 763, 709. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): -0,05-0,11 (m, 1H); 0,64-0,75 (m, 1H); 1,20-1,31 (m, 1H); 1,42-1,54 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 3,02-3,09 (m, 1H); 3,21-3,30 (m, 1H); 3,78-3,84 (m, 1H); 5,21 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,94-6,97 (m, 1H); 7,06 (td, $J = 7,5$; 1,5 Hz); 7,11-7,21 (m, 5H); 7,24-7,29 (m, 5H); 7,54-7,61 (m, 7H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 18,3; 24,7; 26,1; 53,5; 62,5; 72,4; 78,1; 125,5; 125,7; 126,3; 127,2; 127,6; 127,84; 127,86; 129,9; 133,7; 139,7; 144,2; 146,8. EMAR calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO-H}]$: 432,2333; encontrado 432,2470.



Obtido como um sólido branco em 33% rend. (0,082 g, 0,16 mmol). PF: 117 °C dec. $[\alpha]_D^{20} = -39$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3479, 3048, 2933, 1586, 1501, 1448, 1324, 1155, 1002, 871, 756, 686. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,12-0,28 (m, 1H); 0,73-0,88 (m, 1H); 1,30-1,42 (m, 1H); 2,89 (sl, 1H); 3,20-3,29 (m, 1H); 3,64-3,70 (m, 1H); 5,01 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,94 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,15-7,30 (m, 9H); 7,33 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,56-7,59 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 25,3; 26,5; 53,9; 66,3; 75,5; 78,7; 120,8; 127,0; 127,8; 127,8; 127,9; 128,2; 128,5; 130,5; 131,7; 141,7; 145,0; 147,5. EMAR calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{BrNO-H}]$: 496,1282; encontrado 496,1295.

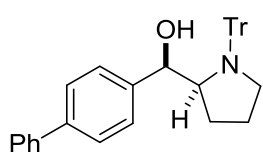


Obtido como um sólido branco em 62% rend. (0,141 g, 0,31 mmol). PF: 125-128 °C. $[\alpha]_D^{20} = -68$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3464, 3064, 2956, 2849, 1602, 1486, 1433, 1309, 1163, 1079, 1017, 902, 848, 778, 701. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,11-0,25 (m, 1H); 0,73-0,82 (m, 1H); 1,27-1,42 (m, 2H); 2,82 (sl, 1H); 3,00-3,07 (m, 1H); 3,21-3,30 (m, 1H); 3,65-3,71 (m, 1H); 5,03 (d, $J = 3,6$ Hz); 7,00 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,17-7,32 (m, 11H); 7,56-7,59 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,7; 25,9; 53,4; 65,8; 74,9; 82,0; 126,4; 126,8; 127,3; 127,6; 127,9; 128,1; 129,9; 144,4. EMAR calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClNO-H}]$: 452,1787; encontrado 452,1895.

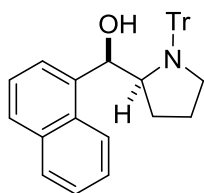


Obtido com um sólido branco em 41% rend. (0,099 g, 0,20 mmol). PF: 107 °C dec. $[\alpha]_D^{20} = -13$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3625, 3464, 3056, 2949, 2856, 1971, 1733, 1586, 1486, 1433,

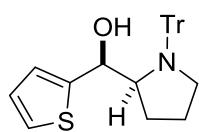
1324, 1155, 1117, 1010, 902, 756, 694, 624. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,13-0,29 (m, 1H); 0,74-0,89 (m, 1H); 1,28-1,42 (m, 2H); 3,00-3,08 (m, 1H); 3,21-3,30 (m, 1H); 3,69-3,75 (m, 1H); 5,07 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 7,16-7,34 (m, 11H); 7,39-7,43 (m, 2H); 7,56-7,60 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,7; 26,0; 53,4; 65,7; 74,9; 78,1; 122,2 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,3 (q, $J = 3,8$ Hz); 126,5; 127,3; 127,7; 128,0; 143,2; 144,4; 146,9. EMAR calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO-H}]^-$: 486,2050; encontrado 486,2169.



Obtido como um sólido branco em 56% rend. (0,138 g, 0,28 mmol). PF: 67 °C dec. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3456, 3064, 2925, 1578, 1486, 1441, 1317, 1155, 1002, 763, 694. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,14-0,29 (m, 1H); 0,79-0,89 (m, 1H); 1,29-1,37 (m, 1H); 1,42-1,53 (m, 1H); 3,01-3,09 (m, 1H); 3,25-3,35 (m, 1H); 3,73-3,78 (m, 1H); 5,14 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 7,14-7,23 (m, 6H); 7,26-7,32 (m, 9H); 7,37-7,42 (m, 2H); 7,47 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,54 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,61 (d, 6H, $J = 7,6$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,7; 25,8; 53,3; 65,9; 75,4; 78,1; 125,8; 126,3; 126,6; 126,9; 127,0; 127,2; 127,4; 127,5; 127,9; 128,6; 129,8; 139,3; 140,9; 141,2; 144,5; 164,9. EMAR calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{NO-H}]^-$: 494,2489; encontrado 494,2498.



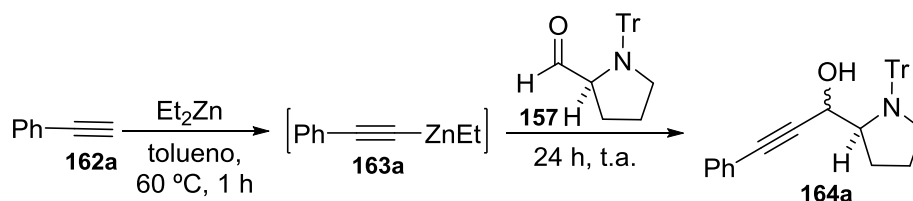
Obtido como um sólido branco em 48% rend. (0,112 g, 0,24 mmol). PF: 126 °C dec. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3564, 3071, 2941, 1586, 1479, 1441, 1217, 1087, 1017, 910, 801, 748, 686. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): -0,14-(-0,03) (m, 1H); 0,57-0,68 (m, 1H); 1,25-1,34 (m, 1H); 1,47-1,59 (m, 1H); 3,05-3,13 (m, 1H); 3,24-3,34 (m, 1H); 4,00-4,14 (m, 1H); 5,81 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 6,41 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,05-7,11 (m, 1H); 7,21-7,45 (m, 12H); 7,63-7,72 (m, 7H); 7,77 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 164,9; 146,8; 144,4; 137,1; 133,3; 130,1; 128,6; 127,9; 127,7; 127,2; 127,0; 126,4; 125,5; 125,3; 125,0; 122,8; 122,5; 78,1; 72,8; 64,2; 53,8; 25,8; 24,8. EMAR calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{NO-H}]^-$: 468,2333; encontrado 468,2429.



Obtido como um sólido branco em 50% rend. (0,106 g, 0,25 mmol). PF: dec. (temp. < 40 °C). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45$ (c 1,0; AcOEt). IV (cm^{-1}): 3456, 2910, 2348, 1578, 1479, 1441, 1017, 902, 740, 686. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (δ , ppm): 0,20-0,35 (m, 1H); 0,93-1,05 (m, 1H); 1,30-1,42 (m, 1H); 1,54-

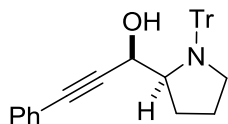
1,65 (m, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,69-3,74 (m, 1H); 5,32 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz); 6,64-6,66 (m, 1H); 6,88 (dd, 1H, $J = 5,1; 3,6$ Hz); 7,16-7,29 (m, 10H); 7,55-7,59 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (δ , ppm): 24,8; 25,9; 53,0; 66,2; 73,8; 78,0; 122,4; 123,4; 126,3; 126,5; 127,2; 128,0; 129,7; 144,5; 146,2. EMAR calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NOS-H}]$: 424,1741; encontrado 424,1845.

3.2.12. Alquinilação *N*-Tr L-prolinal utilizando fenilacetileno



Em um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte, adicionou-se 6 mL de tolueno seco, seguido de 2,0 mmol de fenilacetileno (4 equiv, 0,20 g, 0,22 mL) e 2,0 mmol (4 equiv, 1,33 mL) de dietilzinco (1,5 M em tolueno). A solução foi aquecida a 60 °C por 1 h. Ao final deste período observou-se formação de suspensão branca, a qual foi resfriada a 0 °C e então acrescentou-se 0,5 mmol (1 equiv, 0,17 g) do amino aldeído **157**, solubilizado em 1 mL de tolueno seco. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Transcorrido este tempo, o sistema reacional foi resfriado a 0 °C e água (10 mL) foi adicionada de forma cuidadosa à reação. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Para melhor extração do produto foi utilizada uma mistura 2:1 (v/v) de solução saturada de NaCl e NH_4Cl , respectivamente, junto à fase aquosa. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O produto final foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano, acetato de etila e trietilamina (85:14:1), respectivamente, como eluente.

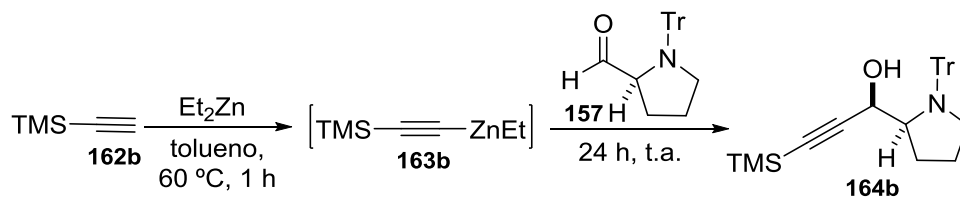
Obs.: O alcino fenilacetileno foi previamente destilado para reação de formação do acetileno de zinco. Essa metodologia foi aplicada também aos compostos **164f-h**.



Obtido como um sólido branco em 92% rend. (0,204 g, 0,46 mmol). Mistura de isômeros, descrição para o isômero majoritário. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,26-0,35 (m, 1H); 1,36-1,44

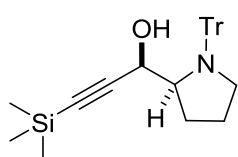
(m, 2H); 1,98-2,06 (m, 1H); 3,03-3,10 (m, 1H); 3,25-3,31 (m, 1H); 3,68-3,75 (m, 1H); 4,84 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 7,17-7,20 (m, 3H); 7,24-7,29 (m, 10H); 7,37-7,39 (m, 2H); 7,56 (d, 5H, $J = 8,3$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 24,8; 28,0; 53,3; 64,3; 66,1; 78,1; 86,1; 88,6; 112,7; 126,4; 127,7; 128,1; 128,2; 129,7; 131,6; 144,4.

3.2.13. Alquinilação N-Tr L-prolinal utilizando trimetilsililacetileno

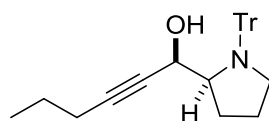


Procedimento idêntico ao descrito anteriormente para composto **164a**, exceto por um excesso de 1,26 equiv do reagente alquinil em relação ao dietilzinco.³⁰ A concentração final de reagente alquinilante foi de 4 equiv em relação ao amino aldeído. O produto foi isolado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura 90:9:1 de hexano, acetato de etila e trietilamina, respectivamente. Alternativamente foi realizada purificação em coluna cromatográfica utilizando alumina neutra e uma mistura 90:10 de hexano e acetato de etila, respectivamente.

Obs.: Esta mesma estequiometria foi empregada para reação do derivado do alcino 1-pentino (**164e**).

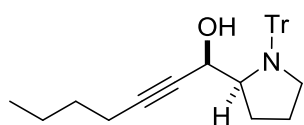


Obtido como um sólido branco em 79% rend. (0,174 g, 0,39 mmol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,13 (s, 9H); 0,20-0,29 (m, 1H); 1,29-1,39 (m, 2H); 1,89-1,96 (m, 1H); 3,00-3,05 (m, 1H); 3,19-3,25 (m, 1H); 3,60-3,63 (m, 1H); 4,59 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 7,16-7,19 (m, 3H); 7,24-7,27 (m, 6H); 7,52 (d, 6H, $J = 7,8$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): -0,2; 24,7; 28,0; 53,3; 63,8; 65,8; 78,0; 90,9; 105,0; 126,3; 127,6; 129,6; 144,3.

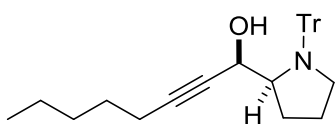


Obtido como um sólido amarelo em 79% rend. (0,065 g, 0,16 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,16-0,32 (m, 1H); 0,92 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,28-1,39 (m, 3H); 1,47 (sex, $J = 5,4$ Hz); 1,87-1,99 (m, 1H); 2,12 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,18-3,27 (m, 1H); 3,55-3,61 (m, 1H); 4,61-4,64 (m, 1H); 7,14-7,19 (m, 3H); 7,23-7,28 (m, 5H); 7,52-7,55

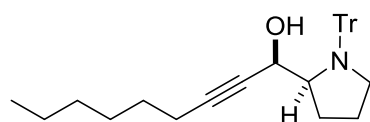
(m, 7H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 13,5; 20,7; 21,9; 24,7; 27,7; 53,3; 64,3; 65,8; 78,0; 79,4; 86,7; 126,2; 127,6; 129,6; 144,4.



Obtido como um sólido amarelo em 73% rend. (0,062 g, 0,15 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,22-0,31 (m, 1H); 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,30-1,47 (m, 7H); 1,88-1,95 (m, 1H); 2,13-2,17 (m, 2H); 2,99-3,05 (m, 1H); 3,19-3,26 (m, 1H); 3,55-3,60 (m, 1H); 4,61-4,63 (m, 1H); 7,14-7,18 (m, 3H); 7,23-7,28 (m, 7H); 7,53 (d, 5H, $J = 7,2$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 13,5; 18,4; 21,9; 24,7; 27,7; 30,6; 53,2; 64,3; 65,8; 78,0; 79,2; 86,8; 126,2; 127,6; 129,6; 144,4.

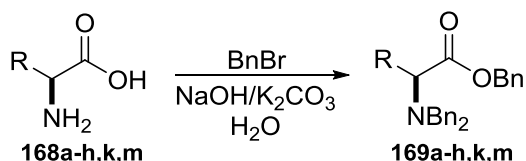


Obtido como um sólido amarelo em 80% rend. (0,070 g, 0,16 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,22-0,29 (m, 1H); 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,27-1,49 (m, 9H); 1,88-1,96 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 2H); 2,99-3,05 (m, 1H); 3,19-3,26 (m, 1H); 3,55-3,60 (m, 1H); 4,61-4,63 (m, 1H); 7,15-7,18 (m, 3H); 7,23-7,29 (m, 7H), 7,52-7,54 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 13,9; 18,7; 22,1; 24,7; 27,7; 28,2; 31,0; 53,2; 64,3; 65,9; 78,0; 79,3; 86,9; 126,2; 127,6; 129,6; 144,4.



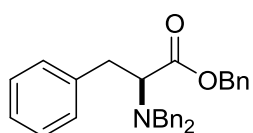
Obtido como um sólido amarelo em 82% rend. (0,074 g, 0,16 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,20-0,27 (m, 1H); 0,86 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz); 1,28-1,35 (m, 9H); 1,41-1,48 (m, 2H); 1,88-1,94 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 2H); 2,99-3,05 (m, 1H); 3,19-3,26 (m, 1H); 3,56-3,60 (m, 1H); 4,62-4,63 (m, 1H); 7,15-7,19 (m, 3H); 7,23-7,29 (m, 7H); 7,53 (d, 5H, $J = 7,6$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 14,0; 18,7; 22,4; 24,7; 27,7; 28,5; 29,6; 31,2; 53,2; 64,2; 65,8; 78,0; 79,2; 86,9; 126,2; 127,6; 129,6; 144,3.

3.2.14. Procedimento geral para proteção de aminoácidos com brometo de benzila⁹⁹



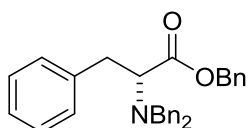
Em um balão de duas bocas de 25 mL munido de condensador de refluxo e barra magnética, preparou-se solução de 10 mmol (2 equiv, 1,38 g) de carbonato de potássio e 10 mmol de hidróxido de sódio (2 equiv, 0,40 g) em 10 mL de água. Em seguida, adicionou-se 5 mmol (1 equiv) do aminoácido apropriado e o sistema foi aquecido até temperatura de refluxo. Após, 15,1 mmol (3,02 equiv, 2,58 g, 1,79 mL) de brometo de benzila foi adicionado gota a gota ao sistema (sob refluxo). A reação permaneceu sob agitação nesta temperatura por 1 h, e então foi resfriada até temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico ou diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e proporções adequadas de hexano de acetato de etila (comumente 85:15, respectivamente).

Obs.: Esta metodologia foi utilizada para os seguintes aminoácidos: L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-alanina, L-valina, L-leucina, L-*iso*-leucina L-fenilglicina, D-fenilglicina, L-triptofano e L-asparagina (neste caso adaptou-se a estequiometria da reação para proteção do N do grupo amida).



Obtido como um óleo incolor em 85% rend. (1,85 g, 4,25 mmol).

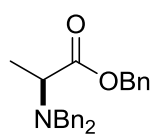
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 2,99 (dd, 1H, *J* = 14,1; 8,1 Hz); 3,13 (dd, 1H, *J* = 14,0; 7,2 Hz); 3,53 (d, 2H, *J* = 14,1 Hz); 3,70-3,73 (m, 1H); 3,92 (d, 2H, *J* = 14,1 Hz); 5,10 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 5,22 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 6,99-7,38 (m, 20H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 35,6; 54,3; 62,3; 66,0; 126,2; 126,8; 128,1; 128,1; 128,2; 128,4; 128,5; 128,6; 129,4; 135,9; 138,0; 139,1; 172,0.



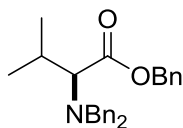
Obtido como um óleo incolor e, 60% rend. (1,31 g, 3,00 mmol).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 2,99 (dd, 1H, *J* = 14,1, 8,1

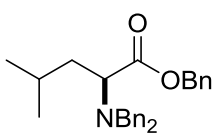
Hz); 3,13 (dd, 1H, $J = 14,0; 7,2$ Hz); 3,53 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 3,70-3,73 (m, 1H); 3,92 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 5,10 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 5,21 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 6,99-7,37 (m, 20H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 35,6; 54,3; 62,3; 66,0; 126,2; 126,8; 128,1; 128,1; 128,2; 128,4; 128,5; 128,6; 129,4; 135,9; 138,0; 139,1; 172,0.



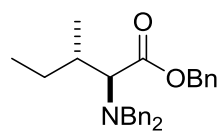
Obtido como um óleo incolor em >95% rend. (1,79 g, 5,00 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 1,34 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 3,52-3,59 (m, 1H); 3,62 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 3,82 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 5,14 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 5,22 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 7,18-7,41 (m, 15H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 14,9; 54,3; 56,1; 65,9; 126,8; 128,1; 128,2; 128,23; 128,5; 128,55; 136,0; 139,7; 173,4.



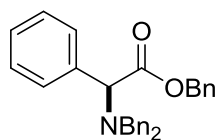
Obtido como um óleo incolor em 70% rend. (1,35 g, 3,50 mmol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,77 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); 1,01 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); 2,15-2,22 (m, 1H); 2,92 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz); 3,29 (d, 2H, $J = 14,2$ Hz); 3,97 (d, 2H, $J = 14,2$ Hz); 5,16 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz); 5,29 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz); 7,19-7,22 (m, 2H); 7,26-7,29 (m, 4H); 7,32-7,35 (m, 5H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 19,5; 19,9; 27,2; 54,6; 65,6; 68,1; 126,8; 128,1; 128,2; 128,5; 128,6; 128,7; 136,1; 139,4; 171,8.



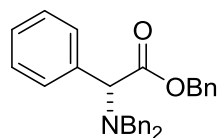
Obtido como um óleo incolor em 65% rend. (1,30 g, 3,25 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,60 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 0,81 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,47-1,54 (m, 1H); 1,65-1,80 (m, 2H); 3,42 (dd, 1H, $J = 8,6; 6,3$ Hz); 3,49 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 3,89 (d, 2H, $J = 14,1$ Hz); 5,14 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz); 5,26 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz); 7,19-7,32 (m, 10H); 7,33-7,44 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 21,5; 23,1; 24,3; 38,5; 54,3; 58,6; 65,7; 126,8; 128,0; 128,1; 128,3; 128,4; 128,8; 136,1; 139,5; 172,9.



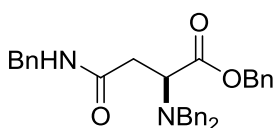
Obtido como um óleo incolor em 50% de rend. (1,00 g, 2,50 mol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,71-0,75 (m, 6H); 1,05-1,14 (m, 1H); 1,88-2,04 (m, 2H); 3,03 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz); 3,29 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,97 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 5,16 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz); 5,29 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz); 7,18-7,45 (m, 15H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 10,1; 15,8; 24,6; 33,0; 54,6; 65,6; 66,3; 126,8; 128,1; 128,2; 128,5; 128,6; 128,8; 136,0; 139,4; 171,9.



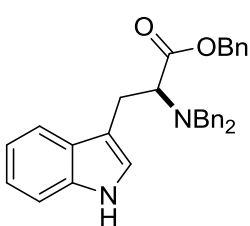
Obtido como um óleo incolor em >95% rend. (2,10 g, 5,00 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,72 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,77 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 4,65 (s, 1H); 5,16 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 5,30 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 7,18-7,34 (m, 20H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 54,1; 65,3; 65,8; 66,1; 126,9; 126,94; 127,6; 127,7; 128,2; 128,23; 128,3; 128,4; 128,45; 128,5; 128,7; 128,8; 135,8; 136,5; 139,4; 171,9.



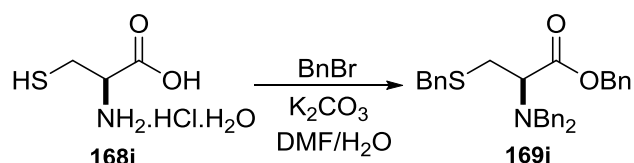
Obtido como um óleo incolor em 96% rend. (2,02 g, 4,80 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,72 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,77 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 4,65 (s, 1H); 5,18 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 5,31 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 7,19-7,37 (m, 20H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 54,1; 65,3; 65,7; 66,1; 126,9; 126,94; 127,6; 127,7; 128,2; 128,24; 128,3; 128,4; 128,45; 128,5; 128,7; 128,8; 135,8; 136,5; 139,4; 171,9.



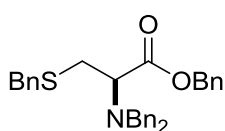
Obtido como um óleo incolor em 25% rend. (0,61 g, 1,25 mmol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,72 (dd, 1H, $J = 15,6$; 7,4 Hz); 2,93 (dd, 1H, $J = 15,6$; 8,3 Hz); 3,53 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,77 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,95-3,98 (m, 1H); 4,91 (d, 1H, $J = 12,7$ Hz); 5,08-5,13 (m, 2H); 5,24 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 7,16-7,40 (m, 20H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 35,0; 54,6; 57,8; 58,0; 66,3; 66,4; 126,7; 127,1; 128,1; 128,15; 128,2; 128,3; 128,4; 128,42; 128,5; 128,6; 128,8; 135,5; 135,7; 138,8; 170,7; 171,2.



Obtido como um óleo levemente amarelado em 32% rend. (0,76 g, 1,60 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,09 (dd, 1H, $J = 14,5$; $J = 5,9$ Hz); 3,39 (dd, 1H, $J = 14,5$; $J = 9,0$ Hz); 3,53 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,84 (dd, 1H, $J = 9,0$; $J = 5,9$ Hz); 3,98 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 5,05 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz); 5,21 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz); 6,82 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz); 6,92-6,96 (m, 1H); 7,11-7,15 (m, 2H); 7,18-7,37 (m, 16H); 7,84 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 26,0; 54,5; 61,3; 65,9; 110,9; 111,9; 118,7; 119,1; 121,7; 122,7; 126,9; 127,3; 128,1; 128,14; 128,3; 128,4; 128,7; 136,0; 139,4; 172,3.

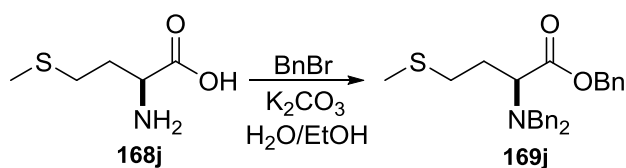
3.2.15. Proteção L-cisteína com brometo de benzila¹¹⁸

Em um balão de 100 mL adicionou-se 5 mmol de cloridrato de L-cisteína monoidratada (1 equiv, 0,88 g), seguido de 27,5 mmol de carbonato de potássio (5,5 equiv, 3,80 g). Na sequência, água (10 mL) e DMF (20 mL) foram acrescentados. A esta suspensão, sob agitação, adicionou-se 21 mmol de brometo de benzila (4,2 equiv, 3,59 g, 2,49 mL). Após cinco dias, sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi fracionada através de adição de 100 mL de éter etílico e 100 mL de água. Separaram-se as fases, e a fase orgânica foi lavada com água (4 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ e então evaporadas em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura 95:5 de hexano e acetato de etila, respectivamente, como eluente.



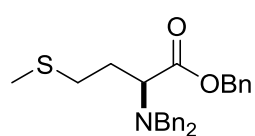
Obtido como um óleo amarelo claro em 40% rend. (0,96 g, 2,00 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 2,68 (dd, 1H, *J* = 13,2; 7,3 Hz); 2,80 (dd, 1H, *J* = 13,7; 8,3 Hz); 3,44-3,47 (m, 4H); 3,59 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 3,83 (d, 2H, *J* = 13,7 Hz); 5,17 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 5,27 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 7,07-7,42 (m, 20H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 30,7; 36,0; 54,5; 60,5; 66,2; 126,8; 127,1; 128,2; 128,3; 128,4; 128,42; 128,5; 128,8; 128,9; 135,9; 137,9; 139,1; 171,2.

¹¹⁸Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1, 3765.

3.2.16. Proteção L-metionina com brometo de benzila¹¹⁹

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 5 mmol do aminoácido L-metionina (1 equiv, 0,75 g), seguido de 15 mmol de carbonato de potássio (3 equiv, 2,07 g) em 10 mL de etanol absoluto e 2 mL de água. O sistema foi aquecido até refluxo e após dissolução completa de todos reagentes, acrescentou-se brometo de benzila (15 mmol, 3 equiv, 2,56 g, 1,78 mL), gota a gota à solução sob refluxo, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 3 h. Em seguida, o sistema foi resfriado até temperatura ambiente, e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL), lavando-se com água (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O produto foi isolado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura 95:5 de hexano e acetato de etila, respectivamente.

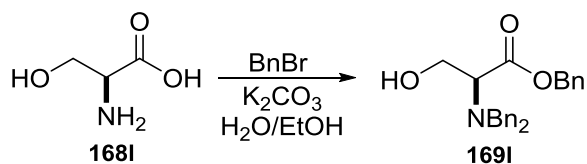
Obs.: Este método foi empregado na proteção do aminoácido L-serina, além disso, pode ser utilizado como alternativa ao método de Reetz e colaboradores.⁹⁹



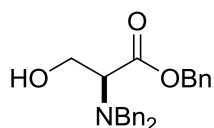
Obtido como um óleo amarelo claro em 17% rend. (0,36 g, 0,85 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 1,93 (s, 3H); 2,00 (dd, 2H, *J* = 14,7; 7,0 Hz); 2,34-2,39 (m, 1H); 2,54-2,60 (m, 1H); 3,51-3,55 (m, 3H); 3,87 (d, 2H, *J* = 14,0 Hz); 5,14 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz); 5,24 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz); 7,23-7,41 (m, 15H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 15,1; 29,0; 30,7; 54,5; 59,7; 66,0; 126,9; 128,1; 128,2; 128,3; 128,7; 139,1; 172,1.

¹¹⁹Pereira, V. L. P.; Moura, A. L. S.; Vieira, D. P. P.; Carvalho, L. L.; Torres, E. R. B.; Costa, J. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 832.

3.2.17. Proteção L-serina com brometo de benzila



Procedimento idêntico ao utilizado para proteção composto **168j**, diferindo apenas no processo de extração. Para extração¹²⁰ do produto **169I** resfriou-se o sistema até temperatura ambiente, o solvente etanol foi evaporado obtendo-se uma mistura azeotrópica de álcool benzílico e água (aspecto leitoso). Em seguida, essa mistura foi resfriada a 0 °C e o pH foi ajustado até valor 6,0 pela adição de ácido acético glacial (2 a 3 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador, obtendo-se óleo amarelo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura 90:10 de hexano e acetato de etila, respectivamente.

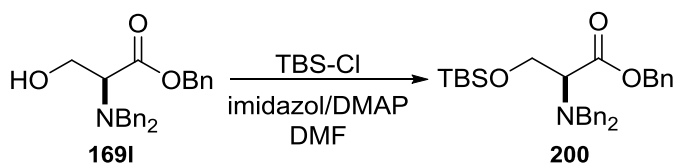


Obtido como um óleo incolor em 50% rend. (0,94 g, 2,50 mmol).

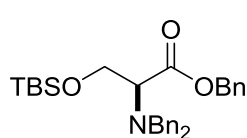
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 2,51-2,57 (m, 1H); 3,52-3,67 (m, 3H); 3,70-3,82 (m, 2H); 3,88 (d, 2H, *J* = 13,2 Hz); 5,19 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz); 5,27 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz); 7,21-7,42 (m, 15H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 54,7; 59,2; 61,7; 66,3; 127,3; 128,3; 128,4; 128,41; 128,43; 135,5; 138,5; 171,1.

¹²⁰Nicholas, G. M.; Molinsk, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4011.

3.2.18. Proteção da hidroxila de *N*-Bn₂ L-serina com cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBS-Cl)¹²¹

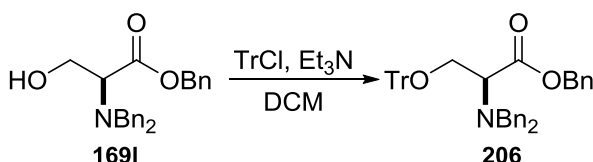


Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte de argônio e agitação, adicionou-se 7,05 equiv de imidazol (17,62 mmol, 1,20 g), 5,4 mol% de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,13 mmol, 0,016 g) e 2,5 mmol do amino éster **169I** (1 equiv, 0,94 g) solubilizado em 7 mL de DMF seco. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C, e então acrescentou-se lentamente, via seringa, solução de cloreto de *tert*-butildimetilsilila (4 equiv, 10 mmol, 1,51 g) em 6 mL de DMF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Após este período, adicionou-se água à reação (100 mL) e o produto foi extraído com éter etílico (3 x 100 mL). Os extratos etéreos combinados foram secos sob MgSO₄, filtrados e evaporados em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica em uma mistura 97:3 de hexano e acetato de etila, respectivamente.



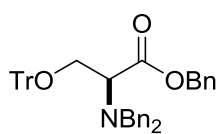
Obtido como um óleo incolor em 90% de rend. (1,10 g, 2,25 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 0,00-0,03 (m, 6H); 0,87 (s, 9H); 3,62 (m, 1H); 3,70 (d, 2H, *J* = 14,4 Hz); 3,90-3,93 (m, 1H); 3,96 (d, 2H, *J* = 14,4 Hz); 4,05 (m, 1H); 5,18 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz); 5,29 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz); 7,20-7,44 (m, 15H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): -5,7; -5,6; 18,1; 25,7; 55,4; 62,6; 62,9; 65,9; 126,8; 128,1; 128,13; 128,3; 128,4; 128,6; 136,0; 139,7; 171,3.

3.2.19. Proteção da hidroxila de *N*-Bn₂ L-serina com cloreto de tritila



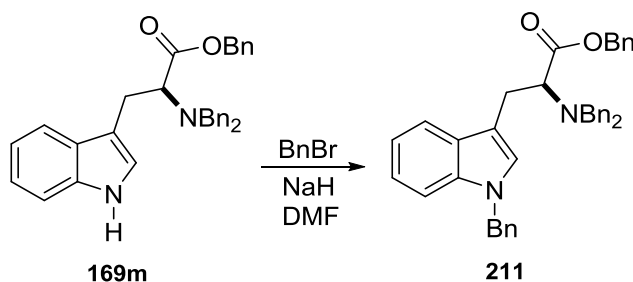
Procedimento idêntico ao utilizado para obtenção do amino éster **155**.

¹²¹Grayson, E. J.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2361.



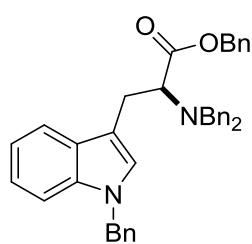
Obtido como um sólido amarelo claro em 50% rend. (0,77 g, 1,25 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,50 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz); 3,67 (d, 2H, $J = 14,4$ Hz); 3,75 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz); 3,82 (d, 2H, $J = 14,4$ Hz); 5,14 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz); 5,24 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz); 7,17-7,39 (m, 30H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 55,1; 61,5; 62,5; 66,0; 86,8; 126,8; 126,82; 127,6; 128,0; 128,2; 128,4; 128,5; 128,6; 135,8; 139,4; 143,6; 171,1.

3.2.20. Proteção N indólico derivado L-triptofano¹²²



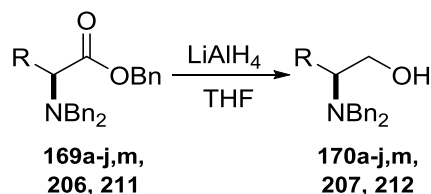
Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,6 mmol (0,76 g, 1 equiv) do precursor **169m** em 1,6 mL de DMF seco. A solução foi resfriada em banho de gelo, e então 4,73 mmol de hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 0,189 g, 2,96 equiv) foi adicionado, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 0,5 h. Após este período, à temperatura de 0 °C, acrescentou-se brometo de benzila gota a gota (0,43 mL, 5,74 mmol, 3,59 equiv). A reação reestabeleceu a temperatura ambiente e permaneceu sob agitação por 48 h. Ao final deste período, adicionou-se ao sistema reacional solução saturada de NH_4Cl (5 mL), e a extração do produto foi realizada com 5 mL de acetato de etila. As fases foram separadas, e extraiu-se a fase aquosa mais três vezes com 5 mL de AcOEt. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl (3 x 10 mL), secos sob MgSO_4 , filtrados e evaporados em rotaevaporador. O óleo amarelo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura 95:5 de hexano e acetato de etila, respectivamente.

¹²²Leathen, M. L.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5107.



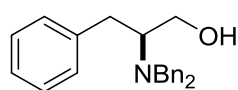
Obtido como um óleo amarelo claro em 76% rend. (0,687g, 1,22 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,12 (dd, 1H, $J = 14,6; 6,4$ Hz); 3,35 (dd, 1H, $J = 14,6; 8,8$ Hz); 3,53 (d, 2H, $J = 14,0$ Hz); 3,86 (dd, 1H, $J = 8,8; 6,4$ Hz); 3,97 (d, 2H, $J = 14,0$ Hz); 5,03 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 5,16 (s, 2H); 5,21 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 6,75 (s, 1H); 6,92-6,95 (m, 1H); 7,02-7,05 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 1H); 7,16-7,25 (m, 15H); 7,28-7,34 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 25,8; 49,5; 54,4; 61,3; 65,7; 109,4; 110,9; 118,8; 118,83; 121,4; 126,4; 126,7; 126,8; 127,2; 128,0; 128,01; 128,2; 128,3; 128,5; 128,6; 135,9; 136,3; 137,6; 139,3; 172,1.

3.2.21. Procedimento geral para redução de *N*-Bn₂ amino ésteres



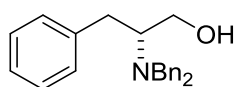
À solução de hidreto de alumínio e lítio (12,5 mmol, 5 equiv, 0,47 g) em 12,5 mL de THF seco sob atmosfera inerte, munido de agitação e a 0 °C adicionou-se cuidadosamente 2,5 mmol do amino éster apropriado solubilizado em 2,5 mL de THF. A temperatura foi elevada gradativamente até a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 12 h. Posteriormente, resfriou-se o sistema com banho de gelo e adicionou-se solução de NaOH 10% (m/v) cuidadosamente em quantidade suficiente para que todo hidreto remanescente fosse consumido, formando uma pasta branca. A mistura foi filtrada sob celite e lavada com DCM (30 mL). O filtrado foi seco sob MgSO_4 e evaporado em rotaevaporador. A purificação foi realizada em sílica gel utilizando proporções adequadas de hexano e acetato de etila (comumente 85:15, respectivamente). Rend.: 60 a 85%.

Obs.: Esta metodologia foi utilizada para todos os amino ésteres utilizados no trabalho.

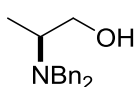


Obtido como um sólido branco em 75% rend. (0,62 g, 1,87 mmol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,44 (dd, 1H, $J = 13,0; 9,5$ Hz); 3,05-3,13 (m, 2H); 3,34 (dd, 1H, $J = 10,7; 4,5$ Hz); 3,48-3,53 (m, 3H); 3,93 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 7,10 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,18-7,20 (m, 1H); 7,23-7,34 (m,

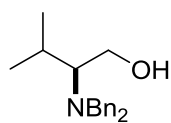
12H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 31,7; 53,1; 60,3; 60,7; 126,1; 127,2; 128,4; 128,9; 128,9; 139,0; 139,1.



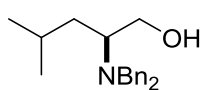
Obtido como um sólido branco em 67% rend. (0,55 g, 1,67 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,41 (dd, 1H, $J = 13,0$; 10,0 Hz); 3,03-3,10 (m, 2H); 3,33 (dd, 1H, $J = 10,5$; 4,5 Hz); 3,45-3,51 (m, 3H); 3,90 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 7,08 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,15-7,18 (m, 1H); 7,21-7,32 (m, 12H).
 RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 31,7; 53,1; 60,3; 60,7; 126,1; 127,2; 128,4; 128,9; 128,9; 139,0; 139,1.



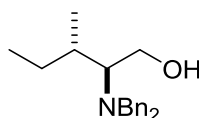
Obtido como um sólido branco em 75% rend. (0,48 g, 1,87 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,98 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,93-3,05 (m, 1H); 3,15 (sl, 1H); 3,31-3,37 (m, 3H); 3,43-3,50 (m, 1H); 3,82 (d, 2H, 12,9 Hz); 7,21-7,35 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 8,6; 52,8; 54,1; 62,6; 127,1; 128,4; 128,9; 139,2.



Obtido como um óleo incolor em 70% rend. (0,49 g, 1,75 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,88 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 1,14 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 2,01-2,10 (m, 1H); 2,50-2,56 (m, 1H); 3,03 (sl, 1H); 3,40-3,45 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H, $J = 10,5$; 4,8 Hz); 3,68 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 3,88 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 7,21-7,25 (m, 6H); 7,28-7,32 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 19,8; 22,2; 27,2; 53,9; 58,8; 64,2; 126,7; 128,0; 128,8; 139,5.

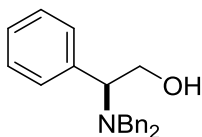


Obtido como um óleo incolor em 65% rend. (0,48 g, 1,62 mmol).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,85 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,92 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 1,11-1,20 (m, 1H); 1,47-1,55 (m, 1H); 2,84 (ddd, $J = 10,0$; 5,0; 2,8 Hz); 3,36 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,42 (d, $J = 10,0$ Hz); 3,48 (dd, 1H, $J = 10,6$; 5,0 Hz); 3,80 (d, $J = 13,2$ Hz); 7,21-7,33 (m, 10H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 21,9; 23,8; 25,2; 33,9; 52,9; 56,6; 60,8; 127,0; 128,2; 128,8; 139,2.

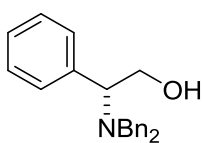


Obtido como um óleo incolor em 75% rend. (0,56 g, 1,87 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,86 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,19-1,28 (m, 1H); 1,60-1,66 (m, 1H); 1,81-1,89 (m,

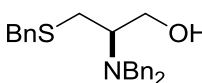
1H); 2,60-2,64 (m, 1H); 2,90 (sl, 1H); 3,52-3,53 (m, 2H); 3,59 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,86 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 7,19-7,29 (m, 10H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 11,4; 15,9; 28,2; 32,7; 54,0; 58,7; 62,7; 127,0; 128,3; 129,0; 139,6.



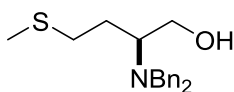
Obtido como um óleo incolor em 84% rend. (0,66 g, 2,10 mmol).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,01 (sl, 1H); 3,15 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,61 (dd, 1H, $J = 10,6; 5,6$ Hz); 3,91-3,95 (m, 3H); 4,14 (t, $J = 5,6$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 53,5; 60,3; 62,9; 127,2; 127,9; 128,3; 128,5; 128,9; 129,2; 135,0; 139,0.



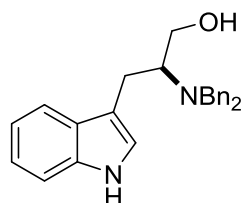
Obtido como um óleo incolor em 70% rend. (0,55 g, 1,75 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,06 (sl, 1H); 3,13 (d, 2H, 13,2 Hz); 3,60 (dd, 1H, $J = 10,8; 5,4$ Hz); 3,90-3,92 (m, 3H); 4,10-4,15 (m, 1H); 7,20-7,42 (m, 15H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 53,5; 60,4; 63,0; 127,2; 127,9; 128,3; 128,5; 128,9; 129,2; 135,1; 139,1.



Obtido como um óleo incolor em 50% rend. (0,47 g, 1,25 mmol).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,33 (dd, 1H, $J = 13,2; 8,8$ Hz); 2,80 (dd, 1H, $J = 13,2; 4,9$ Hz); 2,85 (sl, 1H); 2,99-3,04 (m, 1H); 3,42-3,44 (m, 1H); 3,47 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,64-3,67 (m, 3H); 3,78 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 7,24-7,35 (m, 15H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 27,6; 36,7; 53,2; 58,3; 60,7; 127,0; 127,1; 128,3; 128,4; 128,7; 128,8; 137,7; 138,9.

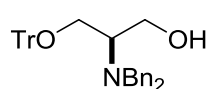


Obtido como um óleo incolor em 61% rend. (0,48 g, 1,52 mmol).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 1,46-1,60 (m, 1H); 1,94-2,05 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,40-2,53 (m, 3H); 2,87-2,94 (m, 2H); 3,45-3,51 (m, 3H); 3,80 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 7,23-7,34 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 15,5; 25,3; 31,7; 53,1; 58,1; 60,6; 126,7; 127,1; 128,3; 128,9; 139,0.

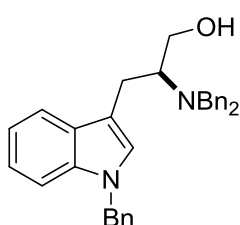


Obtido como um óleo amarelo claro em 51% rend. (0,47 g, 1,27 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,66 (dd, 1H, $J = 15,2; 10,9$ Hz); 3,08 (sl, 1H); 3,23-3,29 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H, $J = 10,9; 4,3$ Hz); 3,51 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz); 3,59 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 3,98 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 6,90 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz); 7,06-7,10 (m, 1H); 7,16-7,20 (m,

1H); 7,22-7,34 (m, 11H); 7,47 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 8,02 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 20,7; 53,2; 59,4; 60,9; 111,2; 112,8; 118,6; 119,2; 121,9; 122,0; 127,2; 128,5; 129,0; 136,2; 139,2.

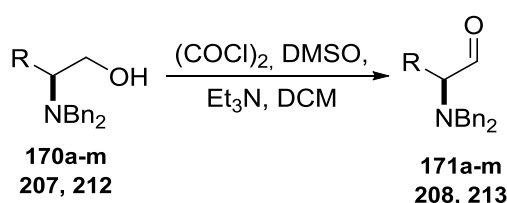


Obtido como um sólido amarelado em 79% rend. (1,01 g, 1,97 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,13-3,17 (m, 1H); 3,18-3,24 (m, 1H); 3,38-3,43 (m, 3H); 3,47 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz); 3,55-3,58 (m, 1H); 3,76 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 7,19-7,25 (m, 9H); 7,28-7,33 (m, 10H); 7,44-7,47 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 53,9; 58,8; 59,7; 60,3; 87,1; 127,0; 127,04; 127,8; 128,3; 128,6; 128,8; 139,3; 143,6.



Obtido como um óleo amarelo claro em 58% rend. (0,67 g, 1,45 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,63 (dd, 1H, $J = 10,8$; 15,0 Hz); 3,07 (sl, 1H); 3,20-3,28 (m, 2H); 3,44 (dd, 1H, $J = 10,8$; 4,4 Hz); 3,50-3,53 (m, 1H); 3,57 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,95 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 5,20 (s, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,05-7,10 (m, 3H); 7,13-7,17 (m, 1H); 7,19-7,26 (m, 10H); 7,28-7,32 (m, 4H); 7,47 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 20,8; 49,6; 53,1; 59,3; 60,9; 109,6; 112,0; 118,8; 118,9; 121,8; 126,0; 126,5; 127,1; 127,4; 127,8; 128,3; 128,6; 128,9; 136,6; 137,5; 139,2.

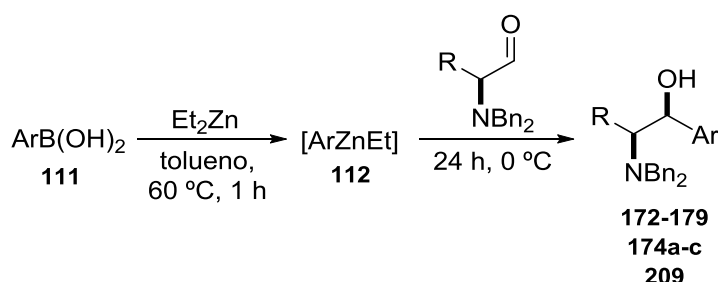
3.2.22. Procedimento geral para oxidação de Swern de $N\text{-Bn}_2$ amino álcoois⁹⁹



Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera inerte e agitação magnética, adicionou-se 10 mL de diclorometano seco. Em seguida, o sistema foi resfriado a -78 °C, e então 1,2 mmol de cloreto de oxalila (2,4 equiv, 0,15 g, 0,1 mL) foi adicionado, seguido de 2,4 mmol de dimetilsulfóxido seco (4,8 equiv, 0,19 g, 0,17 mL). Após 0,5 h agitando nesta temperatura, o amino álcool apropriado (0,5 mmol, 1 equiv) solubilizado em 1 mL de DCM foi adicionado gota a gota, permanecendo sob agitação a -78 °C por mais 1 h, quando então acrescentou-se à reação 4 mmol de

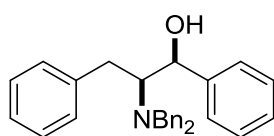
trietilamina seca (8 equiv, 0,40 g, 0,56 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura de -78 °C por mais 0,5 h. Após a temperatura ambiente ser reestabelecida, adicionou-se água (10 mL) à reação. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com 10 mL de solução de HCl 1% (v/v), seguido de água (10 mL), 10 mL de solução de NaHCO₃ 5% (m/v) e por fim solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob MgSO₄, filtrada e evaporada em rotaevaporador. Após o produto foi imediatamente levado à bomba de alto vácuo, protegido da luz. Uma vez preparados os *N*-Bn₂ amino aldeídos, os mesmos foram utilizados *imediatamente* nas reações de arilação. Rend.: >95% para todos os substratos estudados (dado confirmado através de análise de cromatografia em camada delgada pelo consumo total do precursor amino álcool).

3.2.23. Procedimento geral para adição de ArZnEt a *N*-Bn₂ amino aldeídos

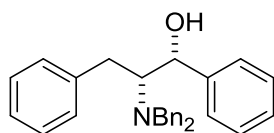


Em um tubo de Schlenk de 10 mL, sob atmosfera inerte (flambado em sistema vácuo/argônio), preparou-se solução de ácido aril borônico (1,2 mmol, 4 equiv) em 3 mL de tolueno seco. Em seguida resfriou-se o sistema a 0 °C e 2,4 mL (3,6 mmol, 12 equiv) de dietilzinco (1,5 M em tolueno) foi adicionado gota a gota. Após, a reação foi agitada a 60 °C pelo período de 1 h. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e 0,3 mmol (1 equiv) do amino aldeído apropriado, em solução de diclorometano seco, foi adicionado (gota a gota) permanecendo sob agitação, nesta temperatura, por 24 h. Ao final do período reacional adicionou-se água (5 mL) à reação de forma cuidadosa (temperatura de 0 °C foi mantida durante a adição de água). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Para melhor extração do produto, uma mistura 2:1 (v/v) de solução saturada de NaCl e NH₄Cl, respectivamente, foi utilizada junto à fase aquosa. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. Os produtos finais foram purificados através de coluna

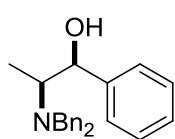
cromatográfica utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura (comumente 85:15) de hexano e acetato de etila como eluente.



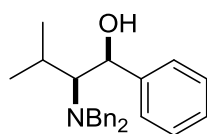
Obtido como um sólido branco em 67% rend. (0,082 g, 0,20 mmol). PF: 110 °C. $[\alpha]_D^{20} = +90,9$ (c 0,274; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,54 (dd, 1H, $J = 14,6; 3,5$ Hz); 2,93 (dd, 1H, $J = 14,6; 9,4$ Hz); 3,13-3,20 (m, 1H); 3,36 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,92 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,45 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 5,02 (sl, 1H); 6,94-7,32 (m, 20H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 32,2; 53,7; 65,9; 73,7; 126,0; 127,2; 127,7; 127,71; 128,2; 128,3; 128,4; 129,1; 138,5; 140,1; 141,9. EMAR calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}+\text{H}]^+ = 408,2327$; encontrado 408,2394.



Obtido como um sólido branco em 84% rend. (0,102 g, 0,25 mmol). PF: 110 °C. $[\alpha]_D^{20} = -93,4$ (c 0,491; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,54 (dd, 1H, $J = 14,6; 3,5$ Hz); 2,93 (dd, 1H, $J = 14,6; 9,4$ Hz); 3,13-3,20 (m, 1H); 3,36 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,92 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,45 (d, 1H, 9,4 Hz); 5,02 (sl, 1H); 6,94-7,32 (m, 20H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 32,2; 53,7; 65,9; 73,7; 126,0; 127,2; 127,7; 127,71; 128,2; 128,3; 128,4; 129,1; 138,5; 140,1; 141,9. EMAR calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}+\text{H}]^+ = 408,2327$; encontrado 408,2390.

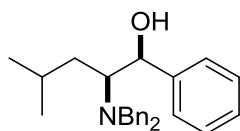


Obtido como um óleo amarelo claro em 69% rend. (0,069 g, 0,21 mmol). $[\alpha]_D^{20} = +128,0$ (0,543; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,84 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 2,71-2,81 (m, 1H); 3,34 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,92 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,38 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 5,03 (sl, 1H); 7,10-7,37 (m, 15H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,7; 53,3; 60,1; 74,3; 127,2; 127,3; 127,5; 128,0; 128,5; 129,0; 138,6; 142,0. EMAR calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}+\text{H}]^+ = 332,2014$; encontrado 332,2087.

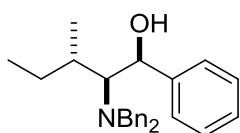


Obtido como um óleo incolor em 83% rend. (0,089 g, 0,25 mmol). $[\alpha]_D^{20} = +75,0$ (c 0,657; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,59 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz); 0,98 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz); 2,04-2,13 (m, 1H); 2,82 (dd, 1H, $J = 9,8; 2,4$ Hz); 3,56 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,04 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,67 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz); 5,16 (sl, 1H); 7,06-7,36 (m, 15H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

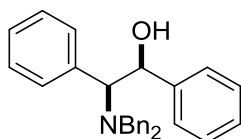
(δ , ppm): 20,0; 22,8; 25,8; 54,1; 67,0; 70,5; 127,3; 127,6; 128,0; 128,1; 128,5; 129,3; 138,8; 143,0. EMAR calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}+\text{H}]^+$ = 360,2327; encontrado 360,2314.



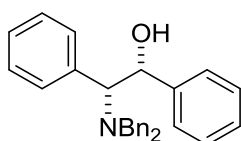
Obtido como um sólido branco em 92% rend. (0,103 g, 0,28 mmol). PF: 93-96 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92,1$ (c 0,518; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,57 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,64 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,60-0,71 (m, 1H); 0,73-0,84 (m, 1H); 1,09-1,18 (m, 1H); 1,46-1,55 (m, 1H); 2,72-2,79 (m, 1H); 3,45 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,94 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,36 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 7,09-7,35 (m, 15). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 22,4; 22,9; 25,4; 35,3; 53,5; 62,2; 74,7; 127,2; 127,4; 127,6; 128,0; 128,4; 129,1; 138,9; 142,1. EMAR calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}+\text{H}]^+$ = 374,2484; encontrado 374,2485.



Obtido como um sólido branco em 77% rend. (0,086 g, 0,23 mmol). PF: 97 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97,2$ (c 0,780; DCM). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,51-0,59 (m, 1H); 0,67 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,72-0,78 (m, 1H); 1,04 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,80-1,85 (m, 1H); 2,89 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz); 3,49 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,04 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,74 (d, 1H, 9,8 Hz); 5,27 (sl, 1H); 7,08-7,36 (m, 15H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 12,6; 16,9; 29,5; 32,1; 53,8; 66,1; 69,8; 127,3; 127,6; 128,0 (2); 128,5; 129,2; 138,8; 142,7. EMAR calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}+\text{H}]^+$ = 374,2484; encontrado 374,2459.

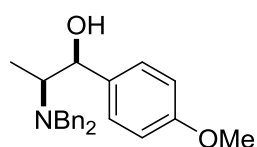


Obtido como um sólido branco em 65% rend. (0,077 g, 0,19 mmol). PF: 150 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +113,7$ (c 0,194; DCM). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,08 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,77 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz); 4,06 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 5,19 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz); 5,20 (sl, 1H); 6,98-7,40 (m, 20H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 53,5; 69,1; 70,9; 127,1; 127,3; 127,7; 127,8; 128,0; 128,6; 129,0; 130,2; 132,9; 138,4; 141,3. EMAR calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}+\text{H}]^+$ = 394,2171; encontrado 394,2172.

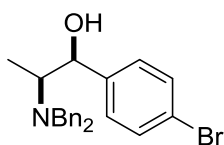


Obtido como um sólido branco em 82% rend. (0,097 g, 0,25 mmol). PF: 149 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108,1$ (0,586, DCM). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3,08 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,77 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz); 4,06 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 5,19 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz); 6,98-7,40 (m, 20H).

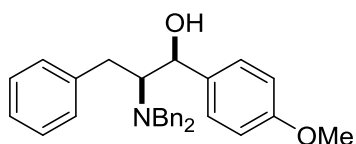
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 53,5; 69,1; 70,9; 127,1; 127,3; 127,7; 127,8; 128,0; 128,6; 129,0; 130,2; 132,9; 138,4; 141,3. EMAR calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}+\text{H}]^+ = 394,2171$; encontrado 394,2131.



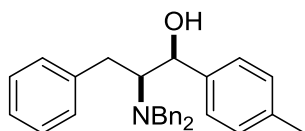
Obtido como um sólido branco em 62% rend. (0,067 g, 0,19 mmol). PF: 78 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +131,3$ (c 0,298; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,83 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,69-2,79 (m, 1H); 3,34 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,73 (s, 3H); 3,92 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,34 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 6,77 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,04 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,23-7,36 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,7; 53,3; 55,1; 60,1; 73,8; 113,5; 127,2; 128,3; 128,5; 129,0; 138,7; 159,0. EMAR calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2+\text{H}]^+ = 362,2120$; encontrado 362,2119.



Obtido como um sólido branco em 58% rend. (0,071 g, 0,17 mmol). PF: 118-120 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +117,7$ (c 0,253; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0,85 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,63-2,73 (m, 1H); 3,34 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,91 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,33 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,29-7,43 (m, 12H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,7; 53,3; 60,1; 73,8; 127,4; 128,5; 128,9; 129,0; 131,2; 138,5; 141,2. EMAR calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrNO}+\text{H}]^+ = 410,1119$; encontrado 410,1074.

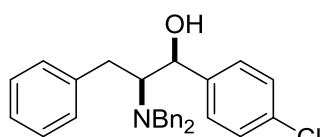


Obtido como um sólido branco em 56% rend. (0,073 g, 0,17 mmol). PF: 111-114 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +111,1$ (c 0,031; DCM). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,52 (dd, 1H, $J = 14,6$; 3,5 Hz); 2,92 (dd, 1H, $J = 14,6$; 9,4 Hz); 3,10-3,18 (m, 1H); 3,36 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 3,74 (s, 3H); 3,92 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 4,42 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 6,75 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 6,95-7,00 (m, 2H); 7,01 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,14-7,33 (m, 13 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 32,3; 53,7; 55,1; 66,0; 73,2; 113,6; 126,0; 127,2; 128,3; 128,4; 128,7; 129,1; 134,0; 138,6; 140,3; 159,1. EMAR calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_2+\text{H}]^+ = 438,2433$; encontrado 438,2398.

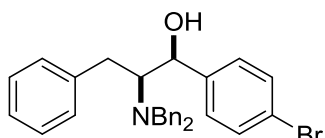


Obtido como um óleo incolor em 95% rend. (0,120 g, 0,28 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95,5$ (c 0,260; DCM). Mistura de isômeros, descrição para isômero majoritário. RMN ^1H (400 MHz,

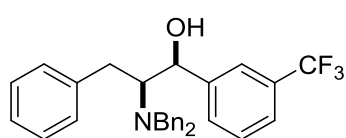
CDCl₃) (δ , ppm): 2,27 (s, 3H); 2,54 (dd, 1H, $J = 14,5; 3,1$ Hz); 2,90 (dd, 1H, $J = 14,5; 9,0$ Hz); 3,13-3,18 (m, 1H); 3,36 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 3,91 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 4,42 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 4,95 (sl, 1H); 6,95-7,30 (m, 20H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 21,1; 32,4; 53,8; 66,0; 73,5; 126,0; 127,2; 127,6; 128,0; 128,3; 128,4; 128,9; 129,2 (2); 137,2; 138,6; 140,3. EMAR calculado para [C₃₀H₃₁NO+H]⁺ = 422,2484; encontrado 422,2436.



Obtido como um sólido branco em 66% rend. (0,087 g, 0,20 mmol). PF: 100-103 °C. [α]_D²⁰ = +111,0 (c 0,323; DCM). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 2,52 (dd, 1H, $J = 14,7; 4,4$ Hz); 2,96 (d, 1H, $J = 14,7; 8,8$ Hz); 3,07-3,12 (m, 1H); 3,37 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,92 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,41 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz); 5,00 (sl, 1H); 6,94 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 6,97 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,14-7,32 (m, 15H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 32,2; 53,8; 65,8; 73,0; 126,1; 127,3; 128,3; 128,4; 128,45; 129,0; 129,1; 129,15; 138,4; 139,8; 140,6. EMAR calculado para [C₂₉H₂₈ClNO+H]⁺ = 442,1938; encontrado 442,1951.

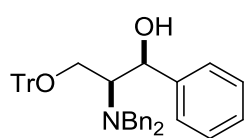


Obtido como um sólido branco em 80% rend. (0,117 g, 0,24 mmol). PF: 106-109 °C. [α]_D²⁰ = +103,8 (c 0,456; DCM). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 2,5 (dd, 1H, $J = 14,6; 4,1$ Hz); 2,93 (dd, 1H, $J = 14,6; 8,8$ Hz); 3,03-3,11 (m, 1H); 3,34 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 3,90 (d, 2H, $J = 13,5$ Hz); 4,38 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 5,02 (sl, 1H); 6,88-6,94 (m, 4H); 7,12-7,30 (m, 15H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 32,0; 53,6; 65,6; 73,0; 121,3; 126,0; 127,2; 128,2; 128,3; 129,0 (2); 129,2; 131,1; 138,3; 141,1. EMAR calculado para [C₂₉H₂₈BrNO+H]⁺ = 486,1432; encontrado 486,1433.



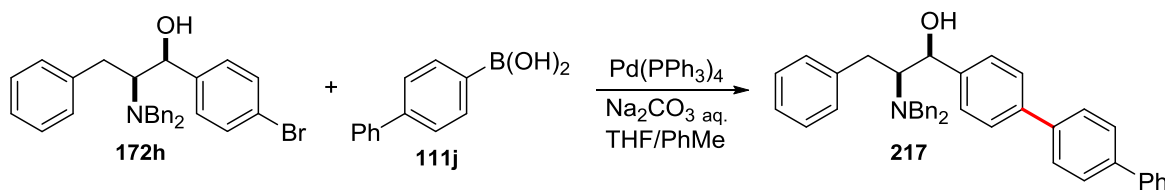
Obtido como um óleo incolor em 74% rend. (0,105 g, 0,22 mmol). [α]_D²⁰ = +77,7 (c 0,399; DCM). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 2,54 (dd, 1H, $J = 14,1; 4,7$ Hz); 3,04 (dd, 1H, $J = 14,1; 8,2$ Hz); 3,11-3,19 (m, 1H); 3,39 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 3,96 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz); 4,49 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 5,09 (sl, 1H); 6,90 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz); 7,12-7,42 (m, 17H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ , ppm): 32,1; 53,8; 65,6; 73,3; 124,5; 124,7;

126,1; 127,4; 128,4; 128,5; 128,6; 129,0; 129,2; 130,8; 138,4; 139,4; 143,2. EMAR calculado para $[C_{30}H_{28}F_3NO+H]^+$ = 476,2201; encontrado 476,2231.

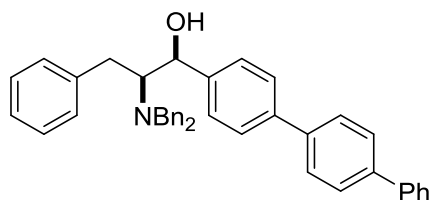


Obtido como um sólido amarelo em 70% rend. (0,124 g, 0,21 mmol). PF: 121-124 °C. $[\alpha]_D^{20} = +50,6$ (c 0,634; DCM). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ , ppm): 3,10-3,15 (m, 1H); 3,20-3,29 (m, 2H); 3,40 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 3,87 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz); 4,39 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz); 4,95 (sl, 1H); 7,00-7,03 (m, 2H); 7,20-7,36 (m, 27H); 7,41-7,52 (m, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ , ppm): 54,4; 59,0; 64,5; 70,6; 87,2; 126,9; 127,1; 127,2; 127,4; 127,7; 127,8; 127,9; 128,2; 128,4; 128,6; 129,1; 138,9; 141,8; 143,4; 146,8. EMAR calculado para $[C_{42}H_{39}NO_2+H]^+$ = 590,3059; encontrado 590,3055.

3.2.24. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura^{112a}



Em um balão de 1 boca de 25 mL contendo o haleto **172h** (1 equiv, 0,15 mmol, 0,073 g) adicionou-se uma mistura 1:1 de THF e tolueno (volume final = 6 mL). Em seguida, 0,32 mmol do ácido 4-bifenil borônico (**111j**) (2,12 equiv, 0,063 g) e 0,32 mmol de carbonato de sódio (2,12 equiv, 0,034 g), solubilizado em 2,5 mL de água, foram acrescentados ao sistema reacional. A mistura foi desgaseificada através de purga de argônio pelo sistema por um período de 0,5 h, formando-se uma suspensão branca. A esta suspensão adicionou-se 10 mol% do catalisador de Pd (0,015 mmol, 0,017 g), o qual deve apresentar cor amarelo-esverdeado. A reação foi mantida sob agitação vigorosa a 80 °C pelo período de 24 h. Ao final do período reacional 15 mL de água foram adicionados e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob $MgSO_4$, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O aduto de Suzuki foi isolado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura 90:10 de hexano e acetato de etila, respectivamente.



Obtido como um sólido branco em 70% rend. (0,059 g, 0,10 mmol). PF: 198-201 °C. $[\alpha]_D^{20} = +120,0$ (c 0,299; DCM). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 2,61 (dd, 1H, $J = 14,5; 3,5$ Hz); 3,00 (dd, 1H, $J = 14,5; 8,6$ Hz); 3,21-3,26 (m, 1H); 3,40 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 3,96 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz); 4,53 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz); 7,01 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,18-7,39 (m, 16H); 7,45-7,51 (m, 4H); 7,63-7,69 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 32,4; 53,8; 66,0; 73,5; 126,0; 126,8; 127,0; 127,3; 127,32; 127,4; 128,2; 128,3; 128,4; 128,8; 129,2; 138,6; 139,8; 139,9; 140,0; 140,1; 140,6; 141,1. EMAR calculado para $[\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{NO}+\text{H}]^+ = 560,2953$; encontrado 560,3002.

Referências Bibliográficas

- 1)** (a) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. E. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH:Weinheim, Germany, **1996**. (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; VCH:Weinheim, Germany, **2003**. (d) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; VCH:Weinheim, Germany, **2011**.
- 2)** Stanton, G. R.; Johnson, C. N.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4399.
- 3)** (a) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098. (b) Para uma revisão sobre assunto: Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
- 4)** (a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (d) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222. (e) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2015**, *70*, 1202.
- 5)** (a) Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330. (b) Kwon, S.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796. (c) Bernardim, B.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9926.
- 6)** (a) Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089. (b) Izawa, J.; Onishi, Y. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2811.
- 7)** (a) Righi, G.; Pietrantonio, S.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10039. (b) Goff, N. C.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325.

- 8)** (a) Karjalainen, O. K.; Koskinen, A. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4311. (b) Rother, D.; Pohl, M.; Sehl, T.; Baraibar, A. G. (PCT Int. Appl.) *German Patent* WO2014198247A120141218, **2014**. (c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Caliborne, C. F.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, J. *Nature* **1994**, *367*, 630.
- 9)** (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. (c) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767. (d) Morales, M. R.; Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4568.
- 10)** Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
- 11)** Knochel, P.; Jones, P. *Organozinc Reagents. A Practical Approach*, Oxford University Press, **1999**.
- 12)** Tsujiyama, H.; Ono, N.; Yoshino, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4481.
- 13)** Trost, B. M.; Biannic, B.; Brindle, C. S.; O'Keefe, B. M.; Hunter, T. J.; Ngai, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11594.
- 14)** (a) Fischer, E.; Hirschberger, J. *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 365. (b) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611. (c) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189.
- 15)** Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.
- 16)** Cram, J. D.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
- 17)** Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- 18)** Cornforth, J. W.; Cornforth, M. R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

- 19)** Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
- 20)** (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563. (c) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153.
- 21)** (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 149. (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1439. (c) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, 15, 514. (d) Hili, R.; Baktharaman, S.; Yudin, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5201.
- 22)** Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121.
- 23)** (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11673. (b) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2195. (c) Solladié-Cavallo, A.; Azyat, K.; Schmitt, M.; Welter, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1055. (d) Sa-ei, K.; Montgomery, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6707. (e) Cochi, A.; Burguer, B.; Navarro, C.; Pardo, D. G.; Cossy, J.; Zhao, Y.; Cohen, T. *Synlett* **2009**, 13, 2157. (f) Ocejo, M.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 460.
- 24)** Righi, G.; Pietrantonio, S.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10039.
- 25)** Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855.
- 26)** Para uma revisão sobre o assunto: Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136.
- 27)** Overmeire, I. V.; Boldin, S. A.; Venkataraman, K.; Zisling, R.; Jonghe, S. D.; Calenbergh, S. V.; Keukeleire, D. D.; Futerman, A. H.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4189.

- 28)** (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. (b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462. (b) Nicholas, G. M.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4011.
- 29)** Barbie, P.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204.
- 30)** Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747.
- 31)** (a) McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9317. (b) Foley, D.; Pieri, M.; Pettecrew, R.; Price, R.; Miles, S.; Lam, H. K.; Bailey, P.; Meredith, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3652. (c) Roehn, U.; Becaud, J.; Mu, L.; Srinivasan, A.; Stellfeld, T.; Fitzner, A.; Graham, K.; Dinkelborg, L.; Schubiger, A. P.; Ametamey, S. *M. J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 902.
- 32)** Vedejs, E.; Naidu, B. N.; Klapars, A.; Warner, D. L.; Li, V.; Na, Y.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15796.
- 33)** Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 351.
- 34)** (a) Clayden, J.; McCarthy, C.; Cumming, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1427. (b) Goff, N. L. C.-L.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325. (c) Masuda, Y.; Tashiro, T.; Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3380. (d) Chen, B.-S.; Yang, L.-H.; Ye, J.-L.; Huang, T.; Ruan, Y.-P.; Fu, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5480. (e) Berger, G.; Gelbcke, M.; Cauët, E.; Luhmer, M.; Nève, J.; DufRASne, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 545.
- 35)** Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141.
- 36)** Silveira-Dorta, G.; Donadel, O. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6775.

- 37)** Andrés, J. M.; Elena, N.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14137.
- 38)** Andrés, J. M.; Barrio, R.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210.
- 39)** Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171.
- 40)** Grignard, V. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1900**, *130*, 1322.
- 41)** Knochel, P. *Handbook of Organometallics – Applications in Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- 42)** Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
- 43)** (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028. (c) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- 44)** (a) Knochel, P.; Almena, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275. (b) Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH **2002**. (c) Jaric, M.; Haag, B. A.; Manolikakes, S. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306. (d) Kalkan, M. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 725.
- 45)** (a) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298. (b) Zeng, F.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719. (c) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527. (d) Huang, Z.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14788. (e) Nolasco, L.; Gonzalez, M. P.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. *W. J.*

- Org. Chem.* **2009**, *74*, 8280. (f) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540.
- 46)** (a) Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231. (b) Xue, S.; Li, Y.; Han, K.; Yin, W.; Wang, M.; Guo, Q. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 905. (c) Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (d) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966. (e) Oost, R.; Misale, A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4587.
- 47)** Thiele, K. H.; Zdunneck, P. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10.
- 48)** Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *Z. Obsc. Khim.* **1960**, *30*, 2109. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 9319a.
- 49)** Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385.
- 50)** (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645. (b) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. (c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777. (d) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170. (e) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119.
- 51)** (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; de Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607. (c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766.
- 52)** (a) Langer, F.; Wass, J.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261. (b) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *Synlett* **1994**, 410. (c) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229.

- 53)** (a) Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9007. (b) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1023. (c) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393.
- 54)** Furhop, J.-H.; Bedurke, T.; Hahn, A.; Grund, S.; Gatzmann, J.; Riederer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 350.
- 55)** Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 245.
- 56)** Darcel, C.; Flachsmann, F.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **1998**, 205.
- 57)** Witanowski, M.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 737.
- 58)** Rajogopal, D.; Eckhardt, M.; Furlong, M.; Knoess, H. P.; Berger, S.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2415.
- 59)** (a) Boudier, A.; Flachsmann, F.; Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1438. (b) Boudier, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687. (c) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748. (d) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127.
- 60)** (a) Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8829. (b) Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2789.
- 61)** Para uma revisão sobre o assunto: Hupe, E.; Calaza, M. I.; Knochel, P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 136.
- 62)** Hupe, E.; Knochel, P.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 2203.
- 63)** Boudier, A.; Hupe, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294.
- 64)** Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225.
- 65)** Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677.

- 66)** García, C.; Libra, E. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3210.
- 67)** (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.
- 68)** Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702.
- 69)** Kerrigan, M. H.; Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434.
- 70)** (a) Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9618. (b) Salvi, L.; Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119.
- 71)** Li, H.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3521.
- 72)** Stanton, G. R.; Kauffman, M. C.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3368.
- 73)** (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451.
- 74)** (a) Lurain, A. E.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262. (b) Kelly, A. R.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14668. (c) Para uma boa revisão sobre o assunto: Hussain, M. H.; Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 883.
- 75)** (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954. (c) Kim, H. Y.; Walsh, P. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 933. (d) Para uma boa revisão sobre o assunto: Kim, H. Y.; Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1533.

- 76)** Valenta, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 14179.
- 77)** Hernández-Toribio, J.; Hussain, M. M.; Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6094.
- 78)** (a) Hussain, N.; Hussain, M. M.; Ziauddin, M.; Triyawatanyu, P.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6464. (b) Stanton, G. R.; Norrby, P.-O.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17599.
- 79)** Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
- 80)** Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.
- 81)** (a) Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. (b) Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442. (c) Rolland, J.; Cambeiro, X. C.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*.
- 82)** (a) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867. (b) Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367. (c) Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.
- 83)** Dong, L.; Xu, Y.-J.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Synthesis* **2004**, 1057.
- 84)** Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
- 85)** Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.
- 86)** (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. (b) Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. (c) Ji, J.-X.; Wu, J.; Au-

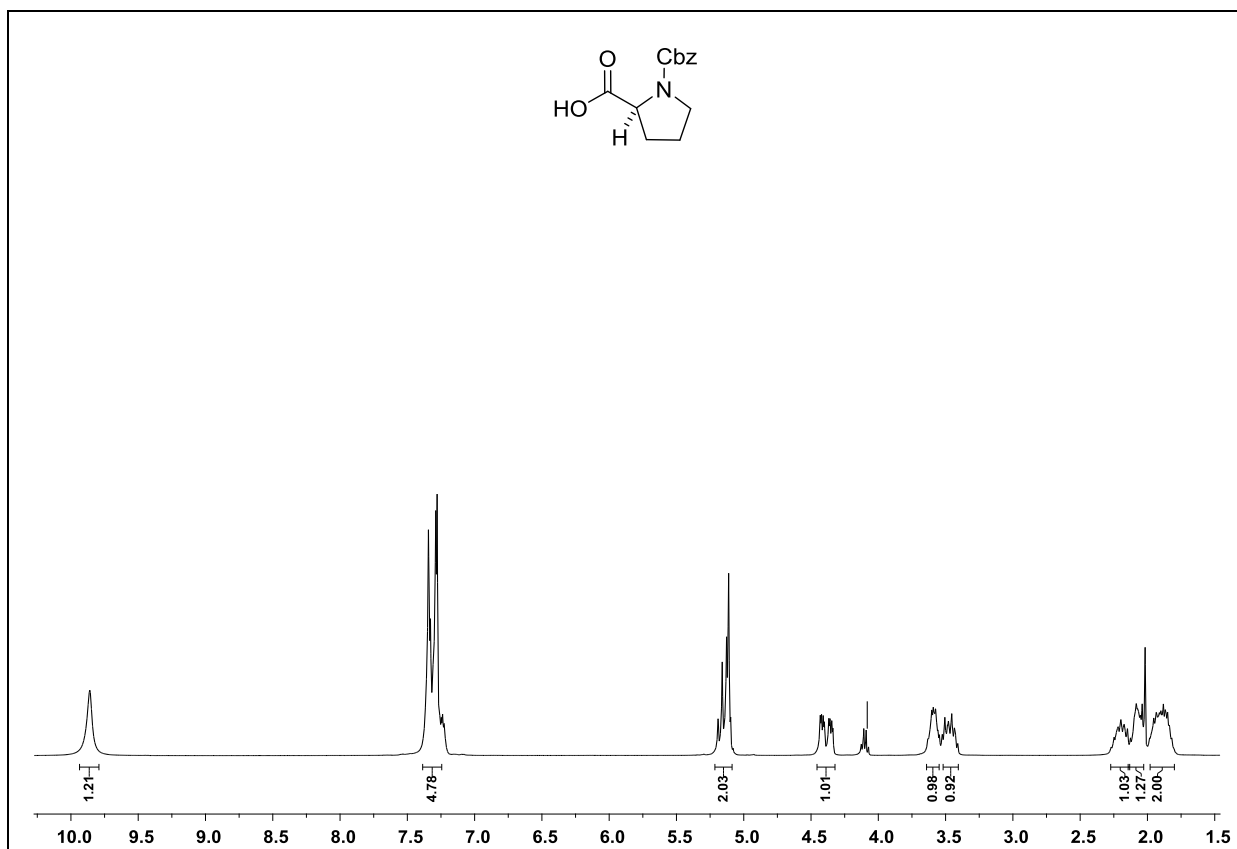
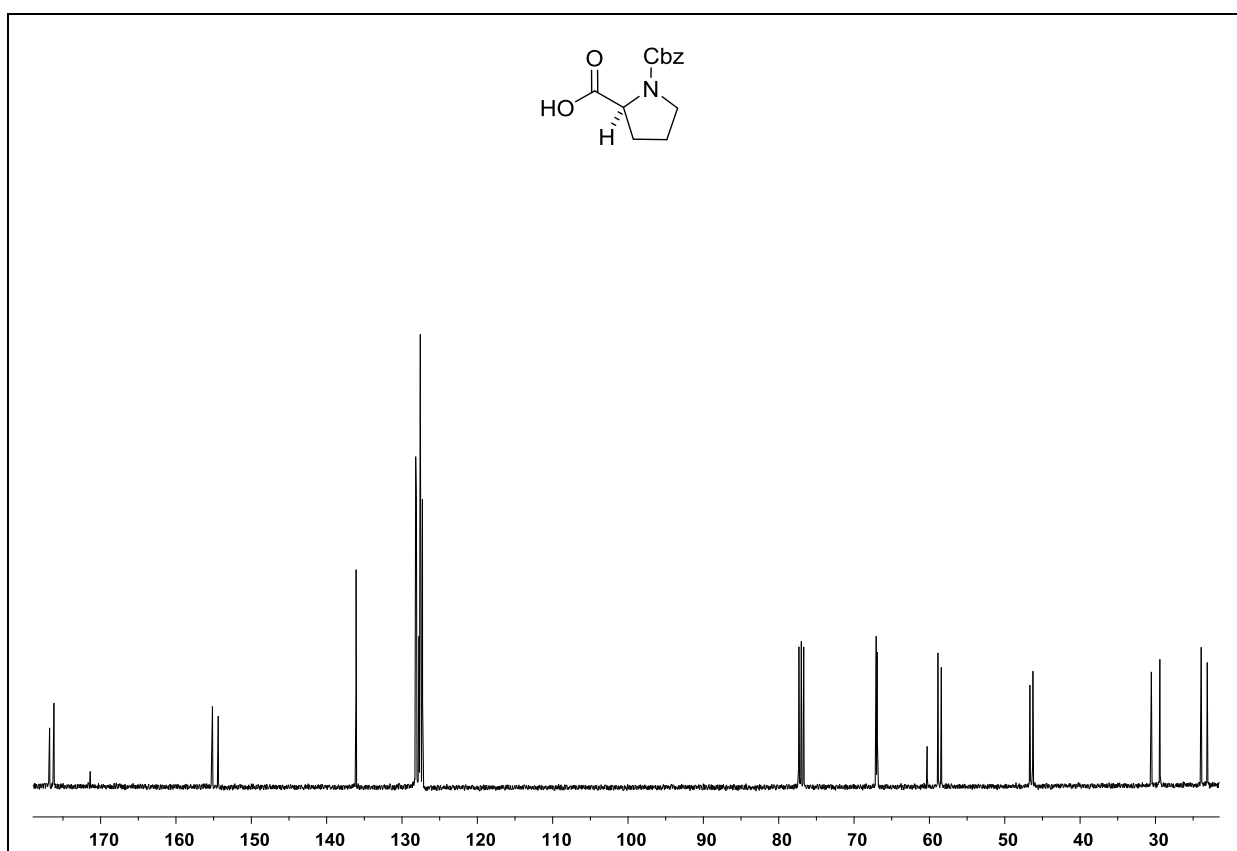
- Yeung, T. T.-L.; Yip, C.-W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093. (d) Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833. (e) Jin, M.-J.; Sarkar, S. M.; Lee, D.-H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. (f) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (g) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (h) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595. (i) Song, X.; Hua, Y.-Z.; Shi, J.-G.; Sun, P.-P.; Wang, M.-C.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6087 (j) Pisani, L.; Bochicchio, C.; Superchi, S.; Scafato, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5939.
- 87)** (a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955. (b) Hatano, M.; Gouzu, R.; Mizuno, T.; Abe, H.; Yamada, T.; Ishihara, K. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 114.
- 88)** Tatina, M. B.; Kusunuru, A. K.; Mukherjee, D. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4624.
- 89)** Hoffman, R. V.; Maslouh, N.; Cervantes-Lee, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045.
- 90)** Figura gerada no programa *ChemBio 3D Ultra 14.0*, do pacote *ChemOffice 2014*.
- 91)** Metzger, A.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665.
- 92)** Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 2nd ed. Elsevier Ltd, **2009**.
- 93)** (a) Guillarme, S.; Plé, K.; Banchet, A.; Liard, A.; Haudrechy, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2355. (b) *Modern Acetylene Chemistry* (Eds.: Stang, P. J., Diederich, F.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (c) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*,

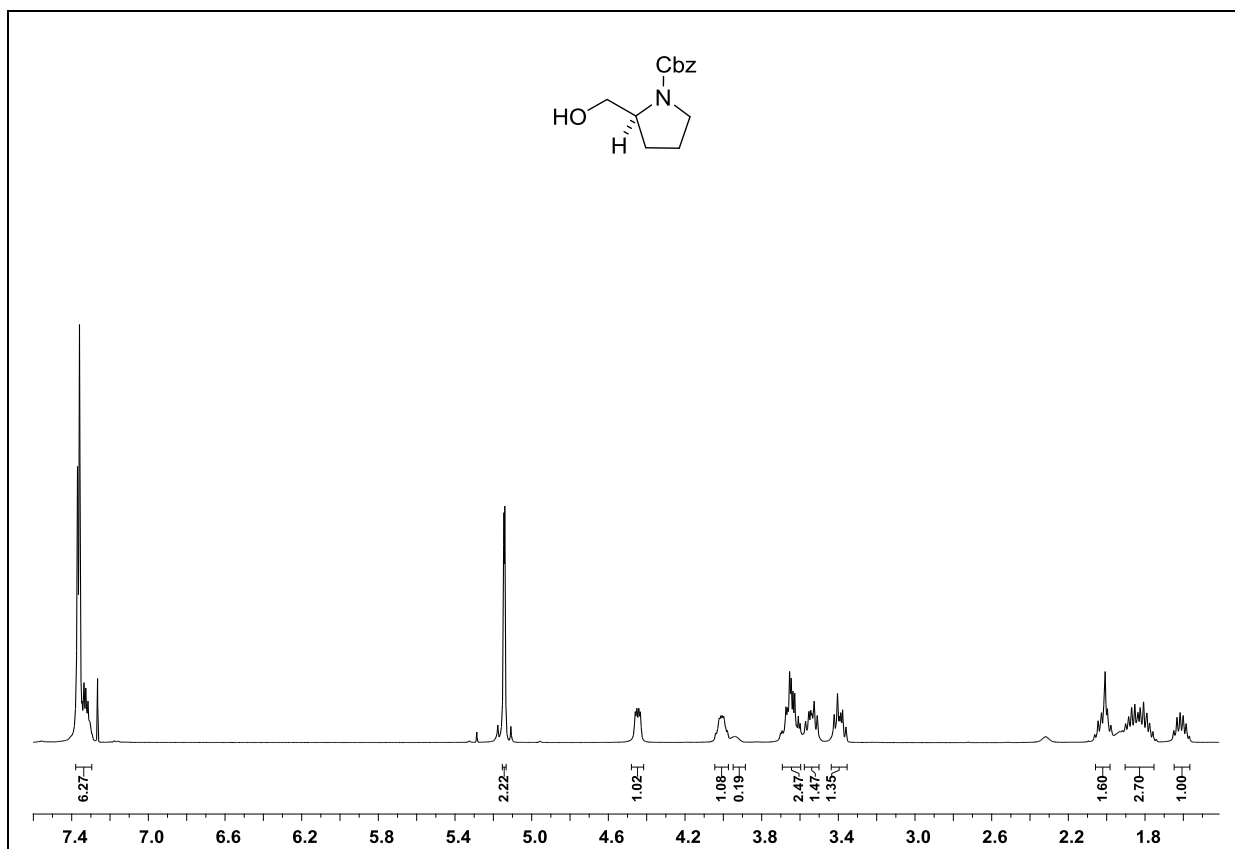
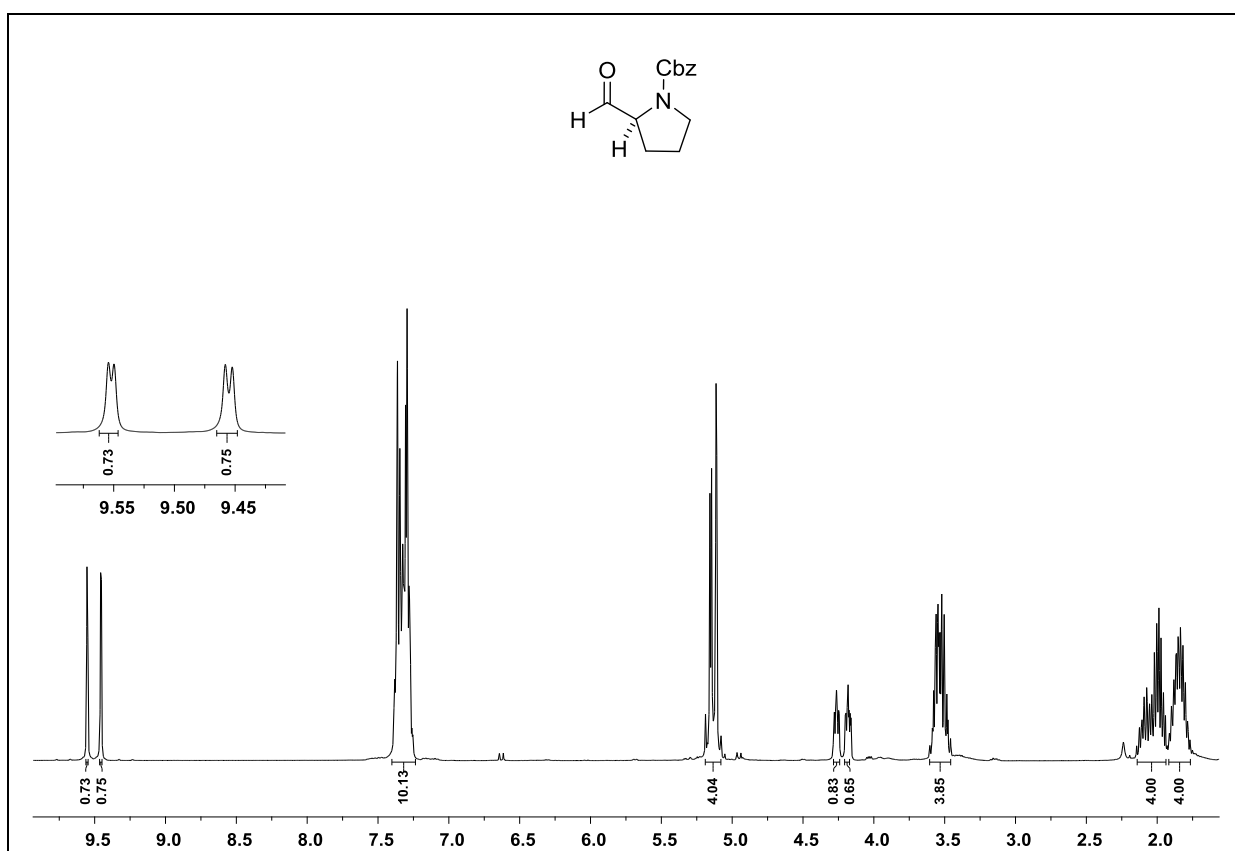
963. (d) Trost, B. M.; Bartlett, M. J.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J.; Chan, V. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16498.
- 94)** (a) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938. (b) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
- 95)** (a) Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X.; Xie, R.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 122. (b) Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1523.
- 96)** (a) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K. S.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2381. (b) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.
- 97)** Figura gerada no programa *ChemBio 3D Ultra 14.0*, do pacote *ChemOffice 2014*.
- 98)** Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
- 99)** Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schwickardi, R. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 110; **2004**, *10*, 256.
- 100)** Drewes, M. W. Tese de Doutorado, **1988**. Universidade de Marburgo, Alemanha.
- 101)** Bredholt, T.; Ersvær, E.; Erikstein, B. S.; Sulen, A.; Reikvam, H.; Aarstad, H. J.; Johannessen, A. C.; Vintermyr, O. K.; Bruserud, Ø.; Gjertsen, B. T. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *14*, 35.
- 102)** Yoshida, K.; Nakajima, S.; Vakamatsu, T.; Ban, Y.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1167.
- 103)** Lee, H.-K.; Kang, S.; Choi, E. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5454.

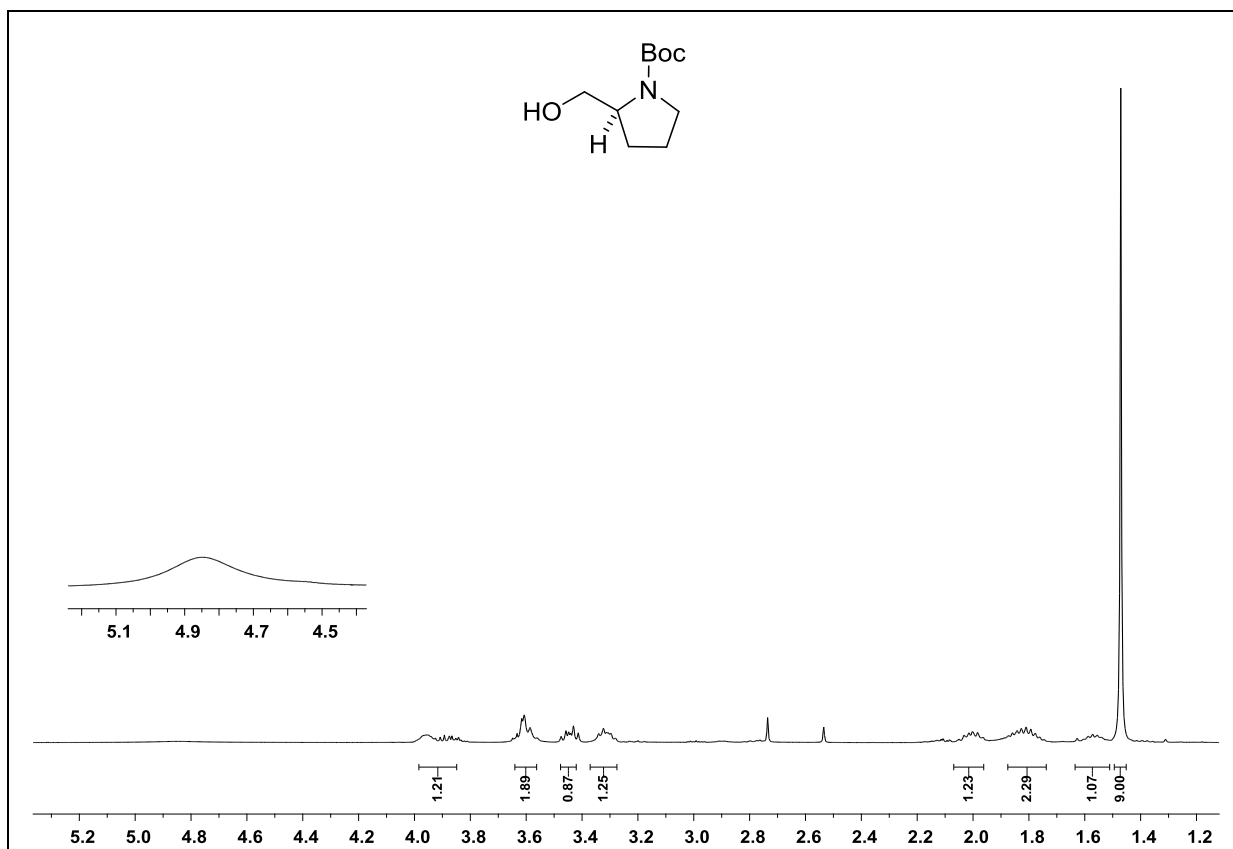
- 104)** Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5594.
- 105)** Seiple, I. B.; Mercer, J. A. M.; Sussman, R. J.; Zhang, Z.; Myers, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4642.
- 106)** Seiple, I. B.; Zhang, Z.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier, A.; Wright, P. M.; Hog, D. T.; Yabu, K.; Allu, S. R.; Fukuzaki, T.; Carlsen, P. N.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, M. L.; Szczypiński, F. T.; Green, W. D.; Myers, A. G. *Nature* **2016**, *533*, 388.
- 107)** (a) Beck, J. J.; Chou, S. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891. (b) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213.
- 108)** Hall, D. G. *Boronic Acids – Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- 109)** Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5421.
- 110)** Michel, D.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *Heterocycles* **1999**, *51*, 365.
- 111)** Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.
- 112)** (a) Chen, S.; Fahmi, N. E.; Bhattacharya, C.; Wang, L.; Jin, Y.; Benkovic, S. J.; Hecht, S. M. *Biochemistry* **2013**, *52*, 8580. (b) Yu, X.; Talukder, P.; Bhattacharya, C.; Fahmi, N. E.; Lines, J. A.; Dedkova, L. M.; LaBaer, J.; Hecht, S. M.; Chen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5699.
- 113)** Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.
- 114)** Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.

- 115)** Quintard, A.; Belot, S.; Marchal, E.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 927.
- 116)** McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
- 117)** Sato, T.; Tsujimoto, K.; Matsubayashi, K.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 2308.
- 118)** Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1, 3765.
- 119)** Pereira, V. L. P.; Moura, A. L. S.; Vieira, D. P. P.; Carvalho, L. L.; Torres, E. R. B.; Costa, J. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 832.
- 120)** Nicholas, G. M.; Molinsk, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4011.
- 121)** Grayson, E. J.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2361.
- 122)** Leathen, M. L.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5107.

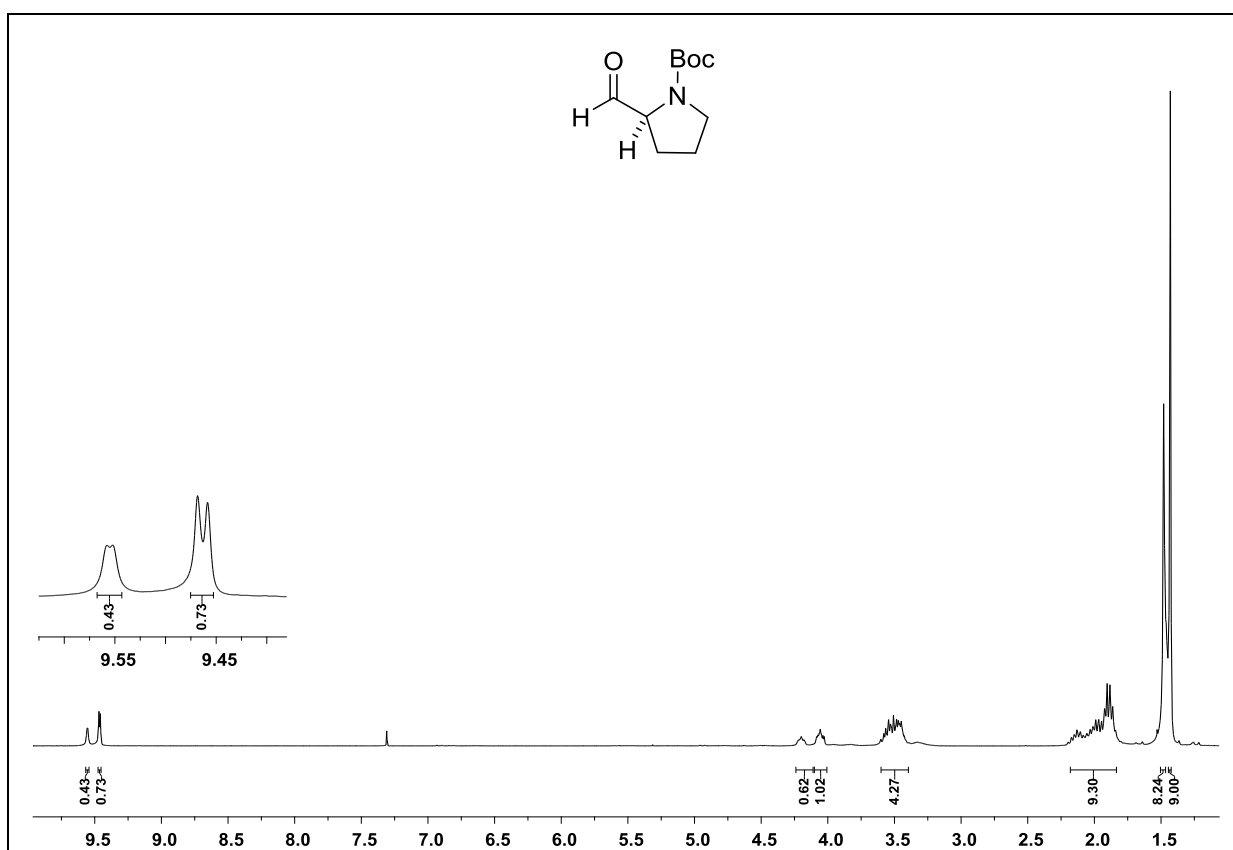
Espectros Seleccionados

Espectro de RMN ^1H do composto **149** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **149** em CDCl_3 a 100 MHz.

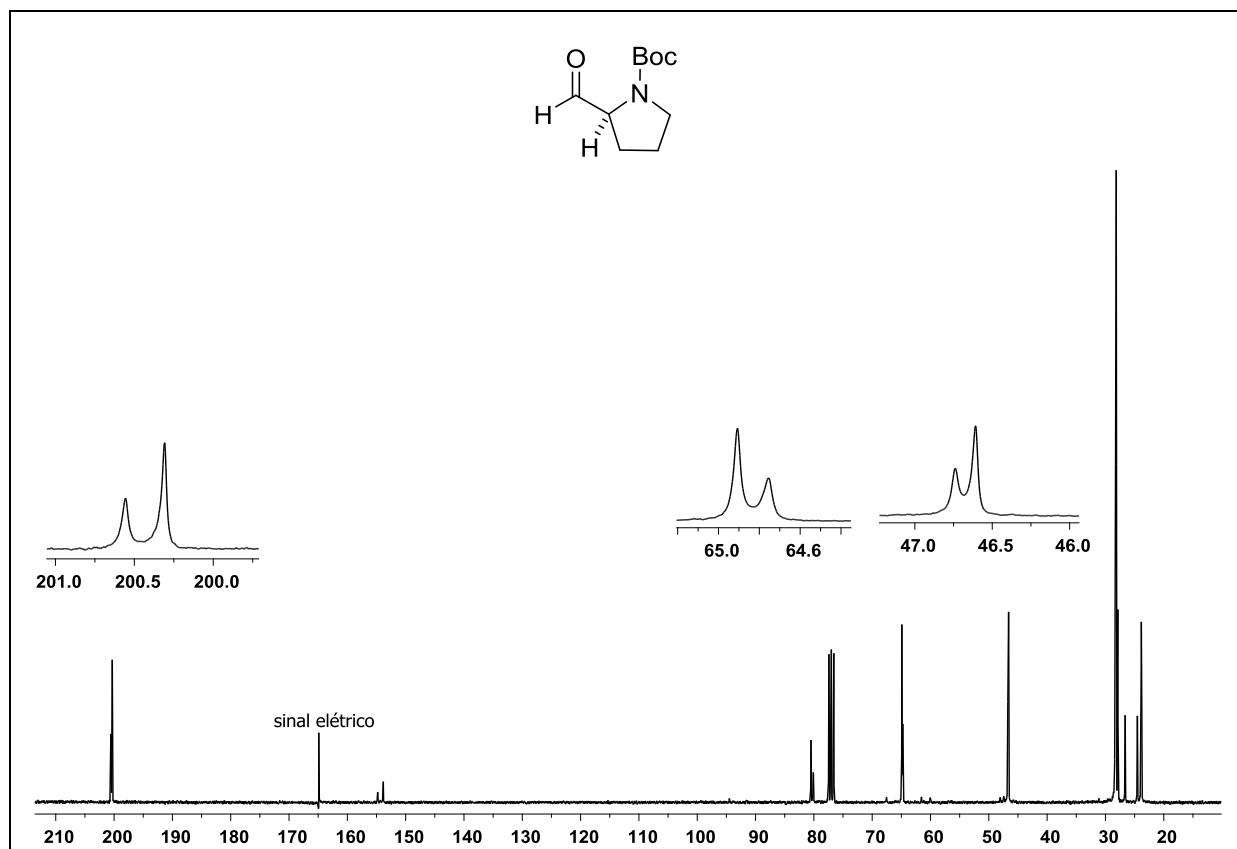
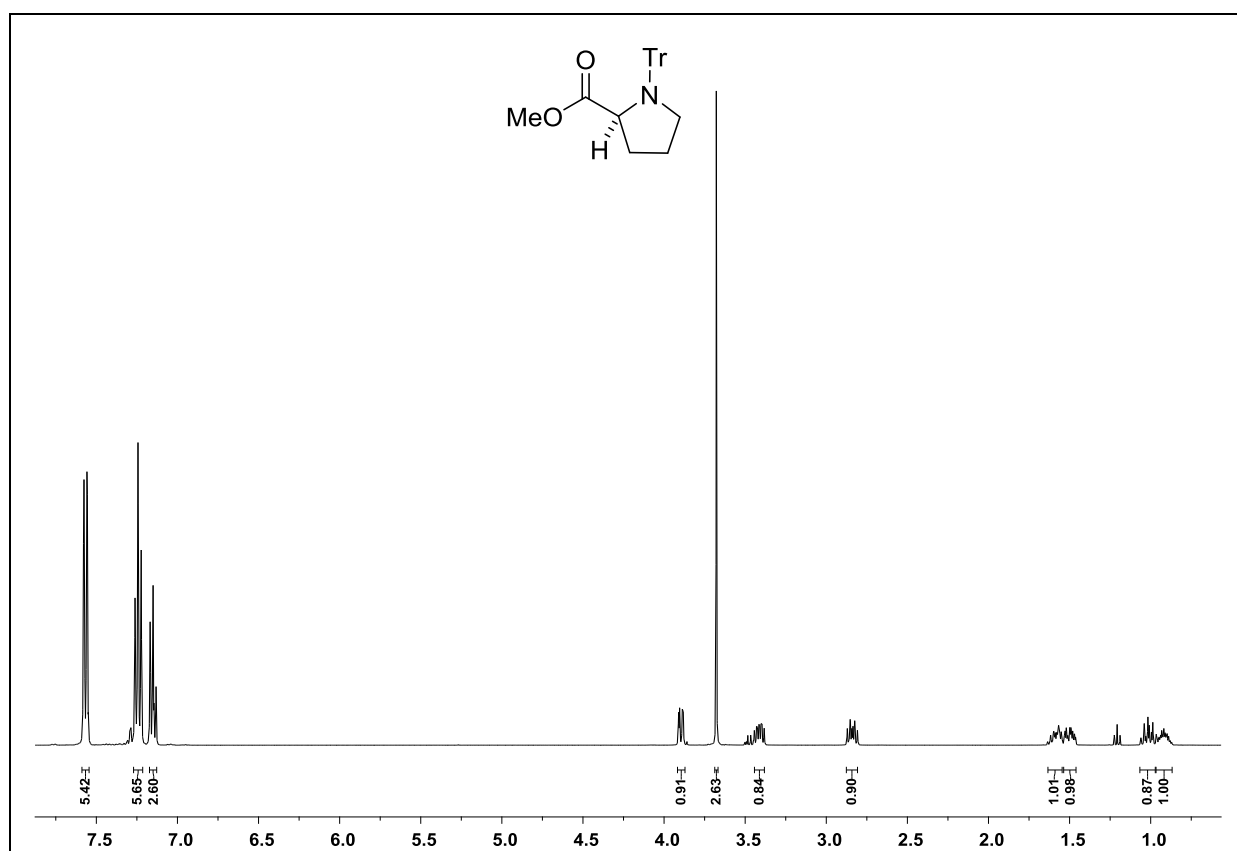
Espectro de RMN ^1H do composto **150** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **151** em CDCl_3 a 300 MHz.

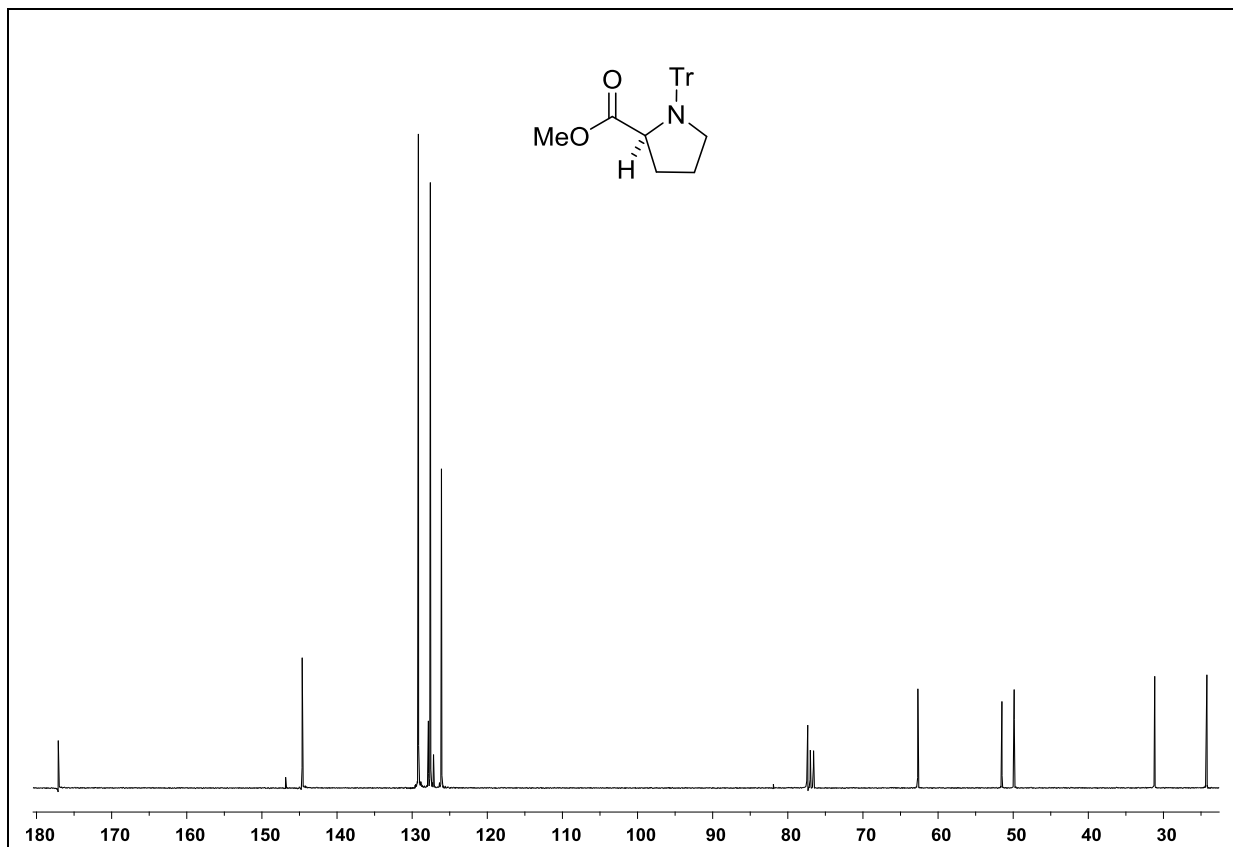


Espectro de RMN ^1H do composto **153** em CDCl_3 a 400 MHz.

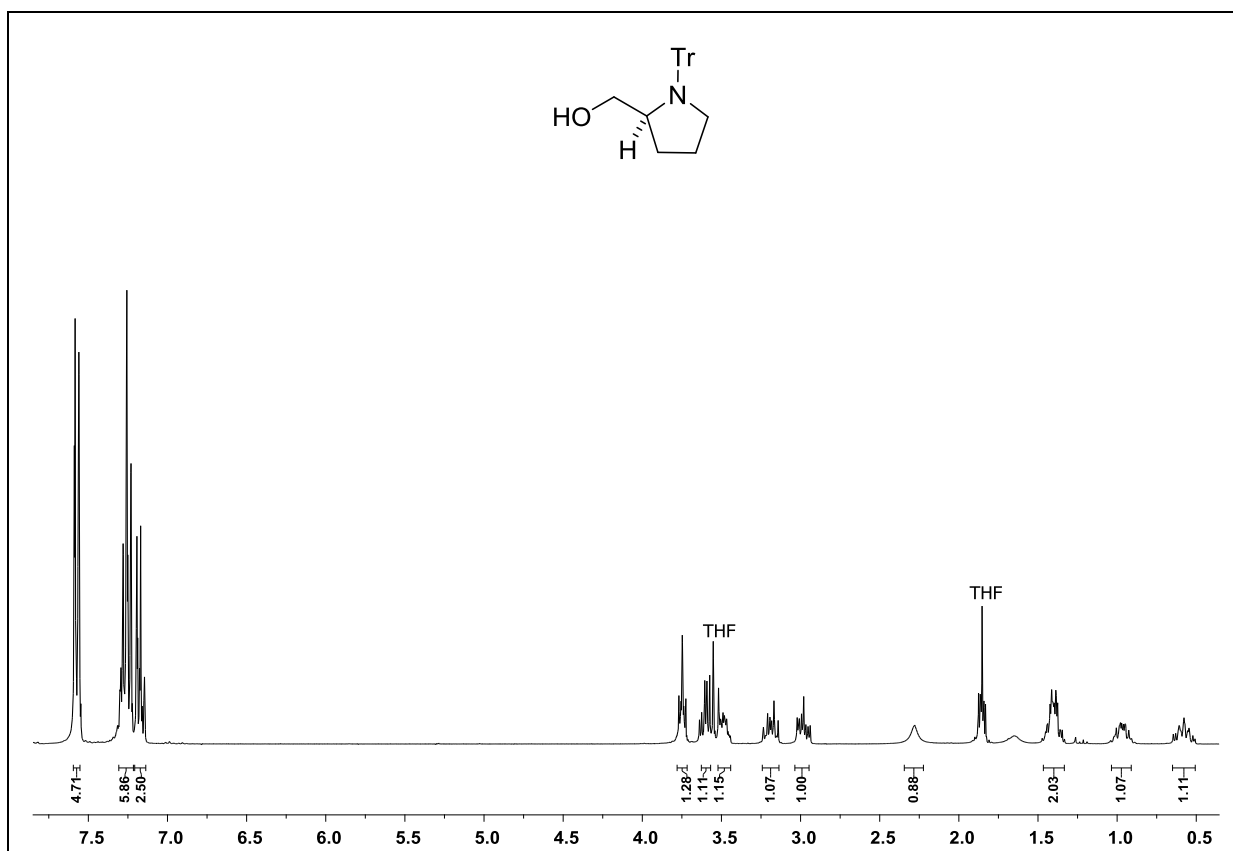


Espectro de RMN ^1H do composto **154** em CDCl_3 a 300 MHz.

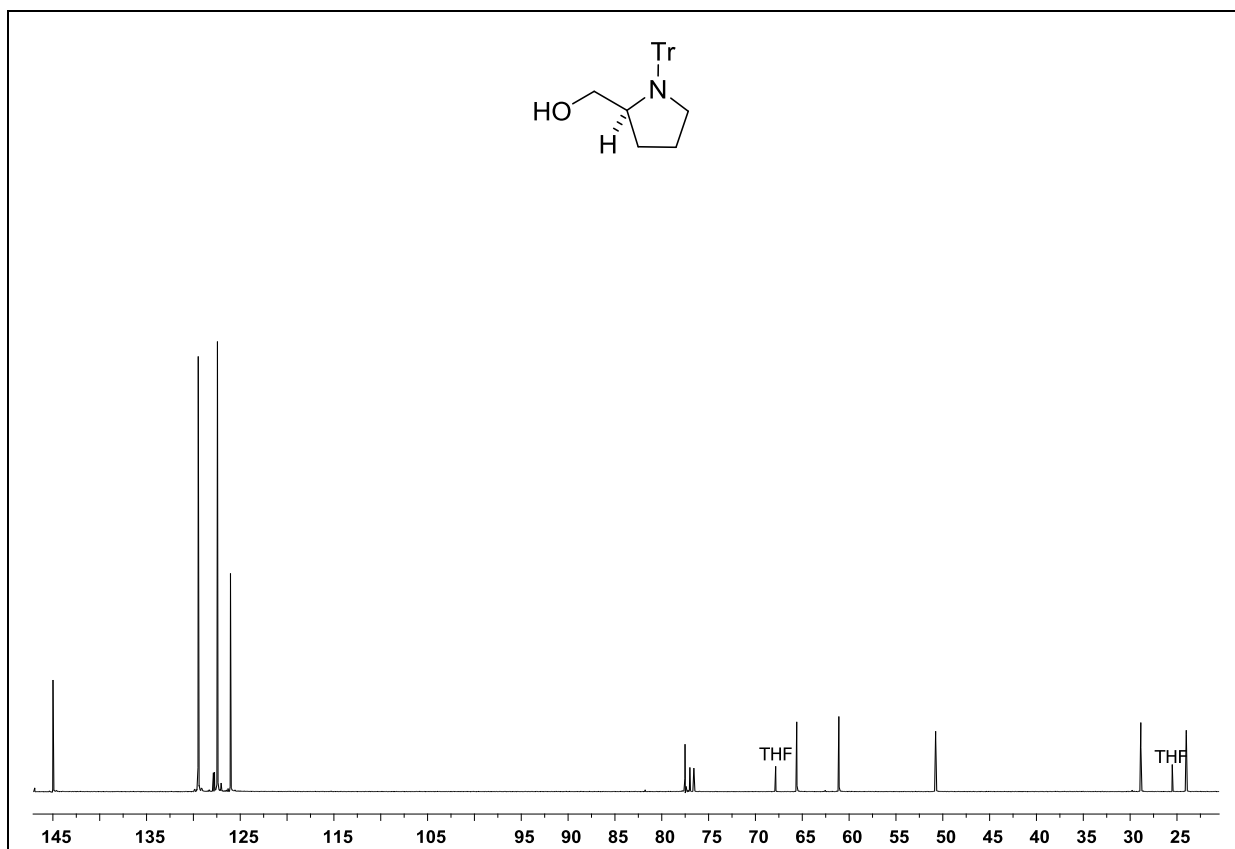
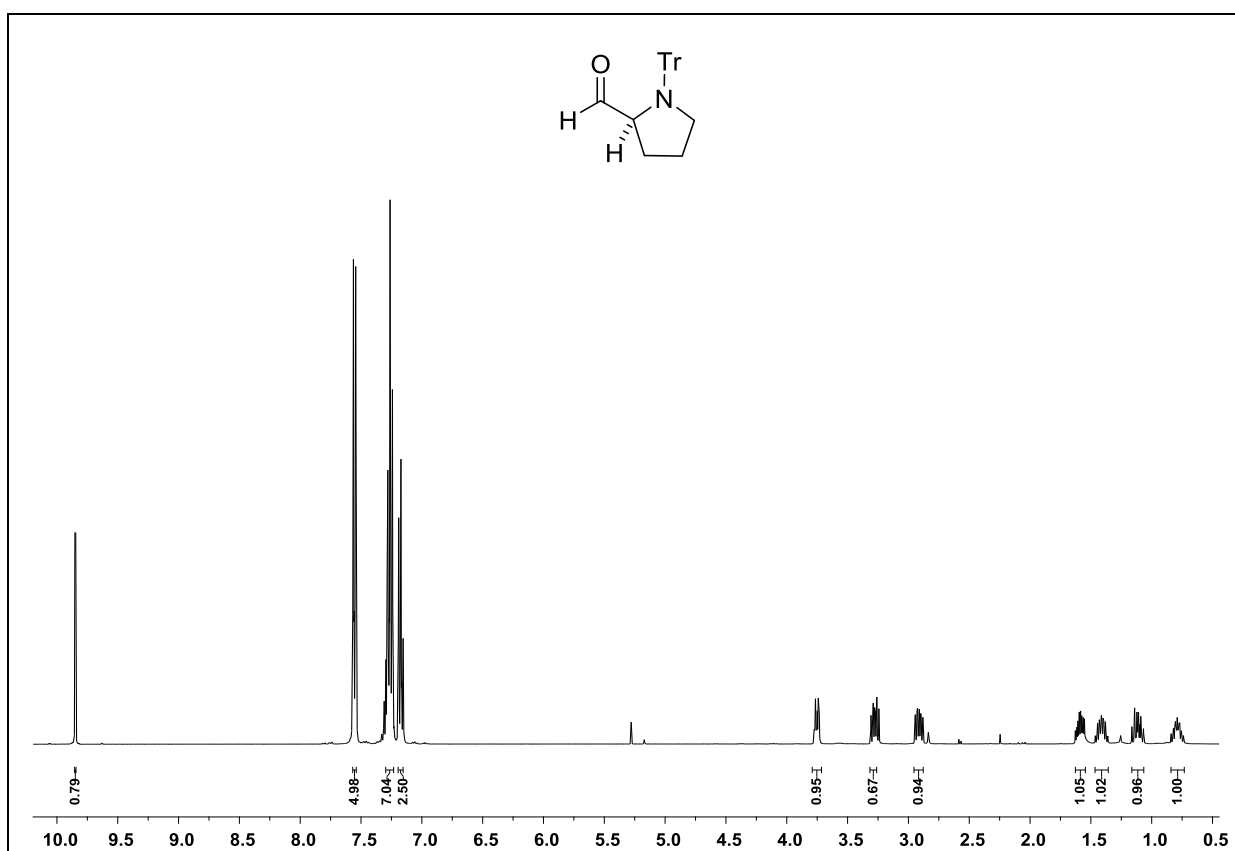
Espectro de RMN ^{13}C do composto **154** em CDCl_3 a 75 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **155** em CDCl_3 a 300 MHz.

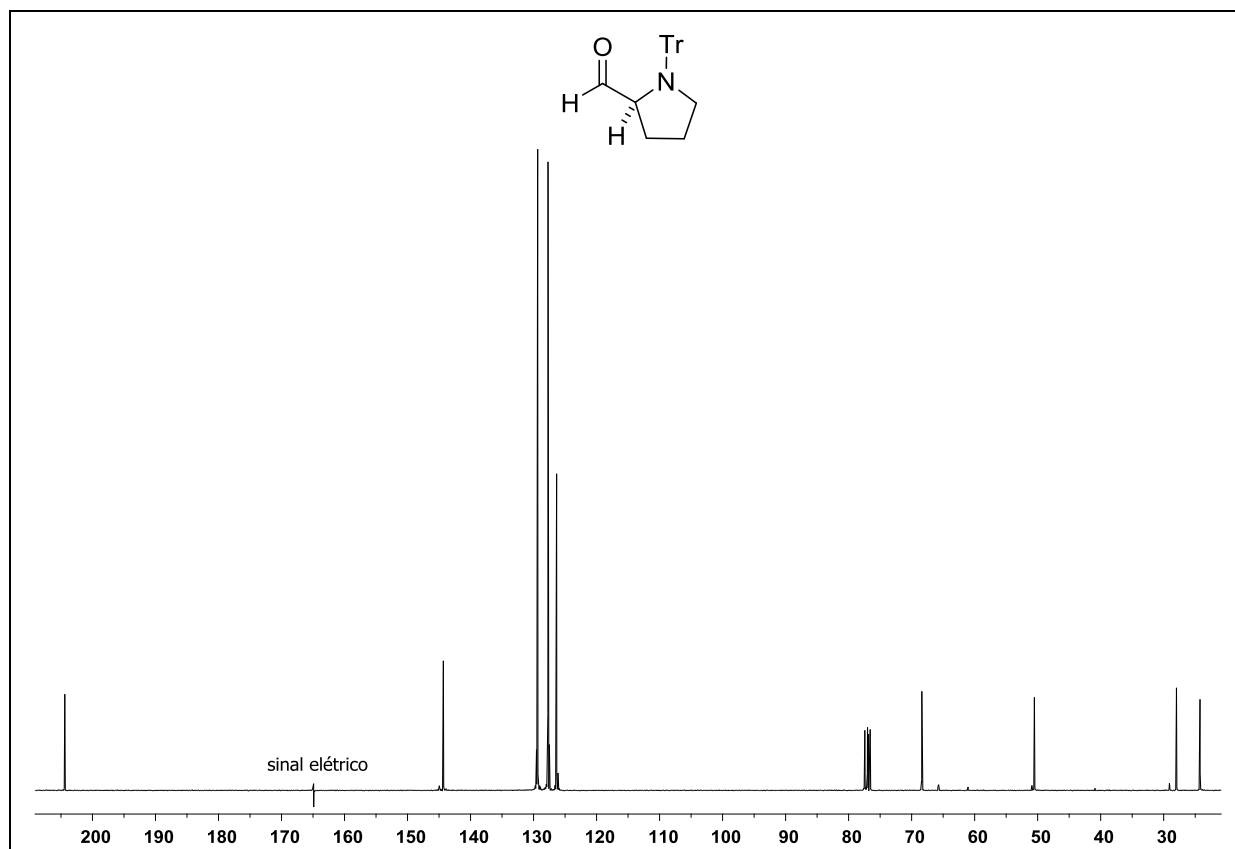


Espectro de RMN ^{13}C do composto **155** em CDCl_3 a 75 MHz.

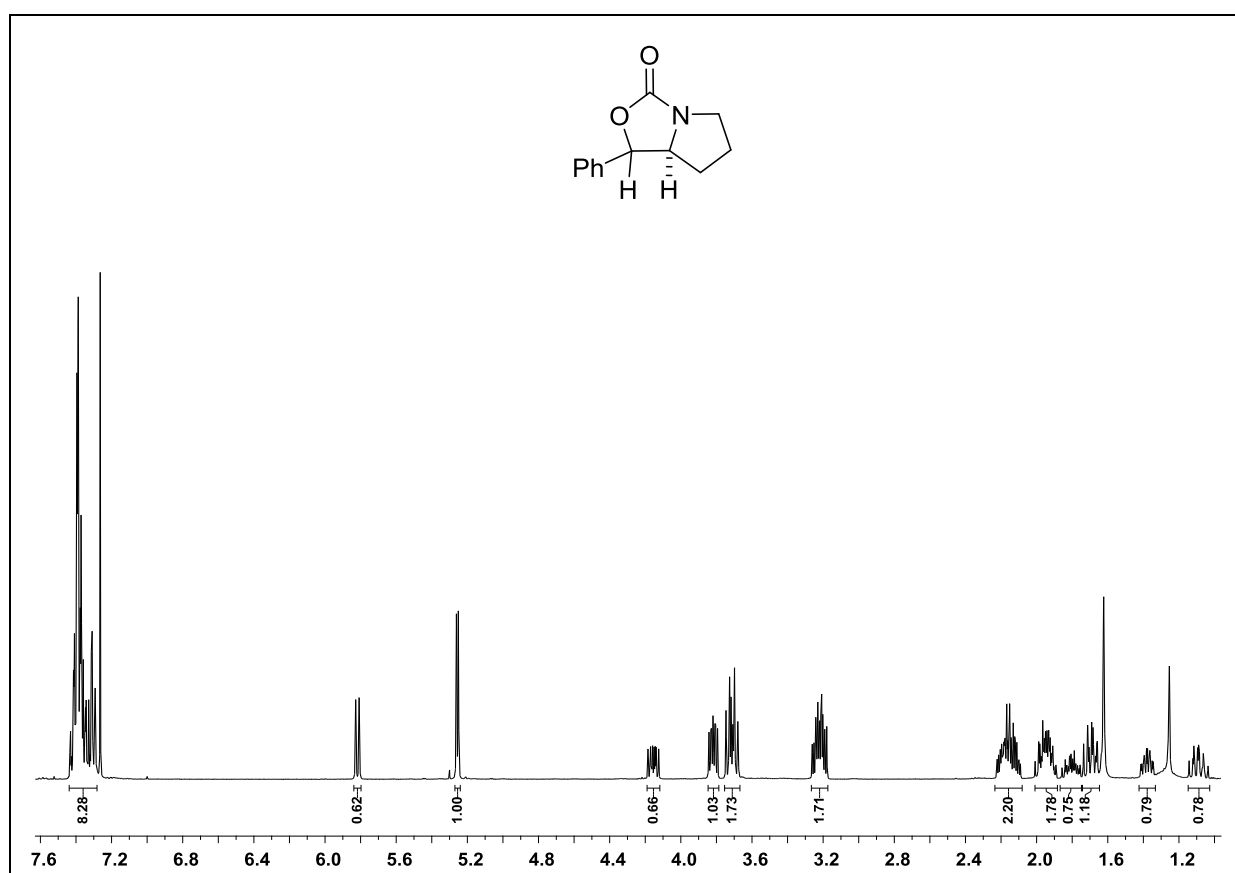


Espectro de RMN ^1H do composto **156** em CDCl_3 a 300 MHz.

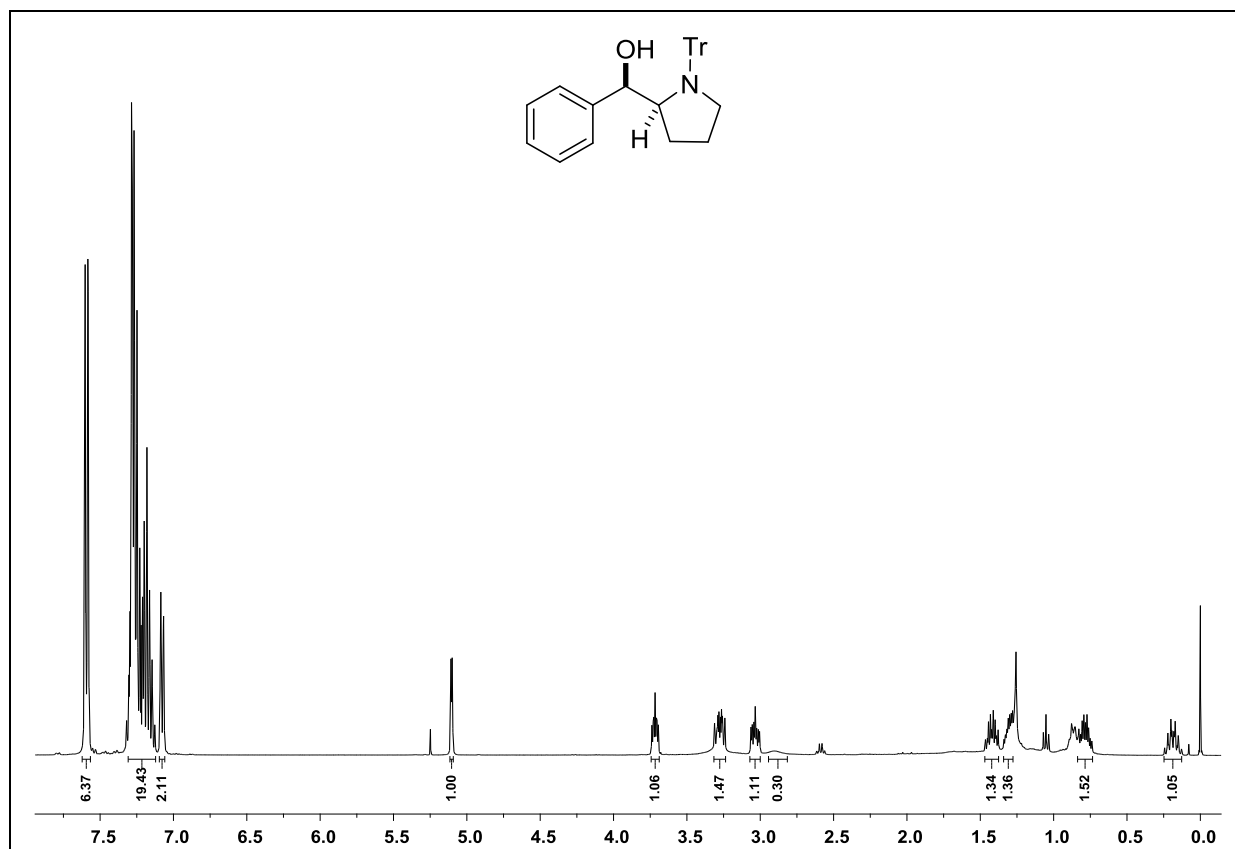
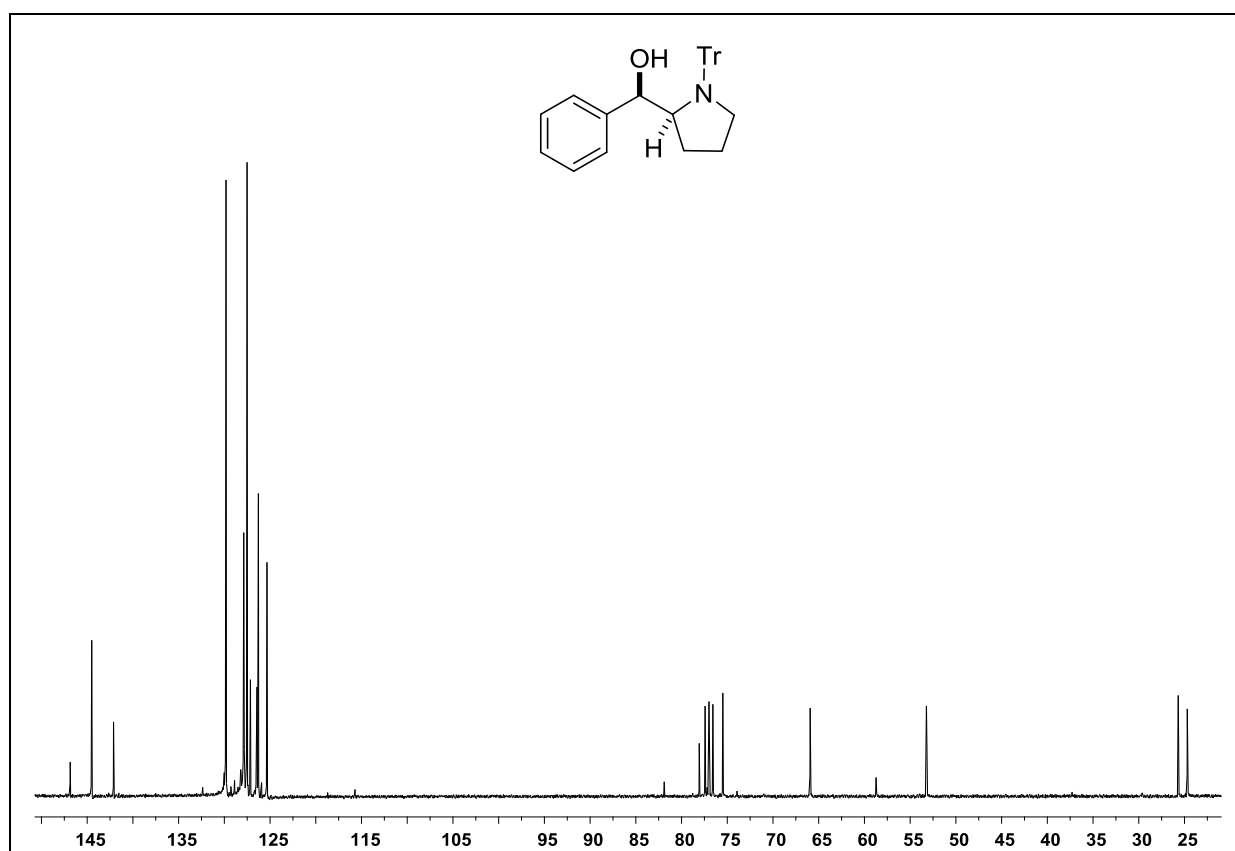
Espectro de RMN ¹³C do composto **156** em CDCl₃ a 75 MHz.Espectro de RMN ¹H do composto **157** em CDCl₃ a 400 MHz.

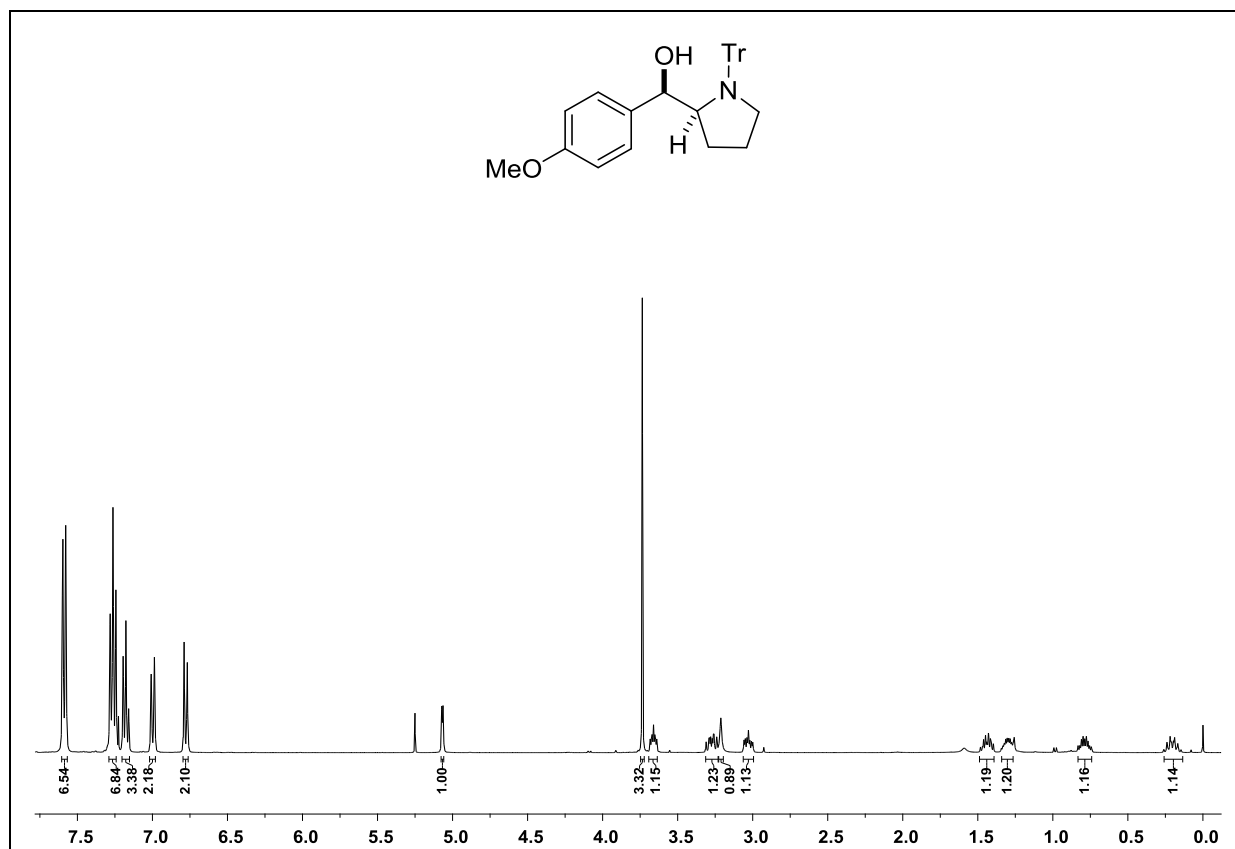
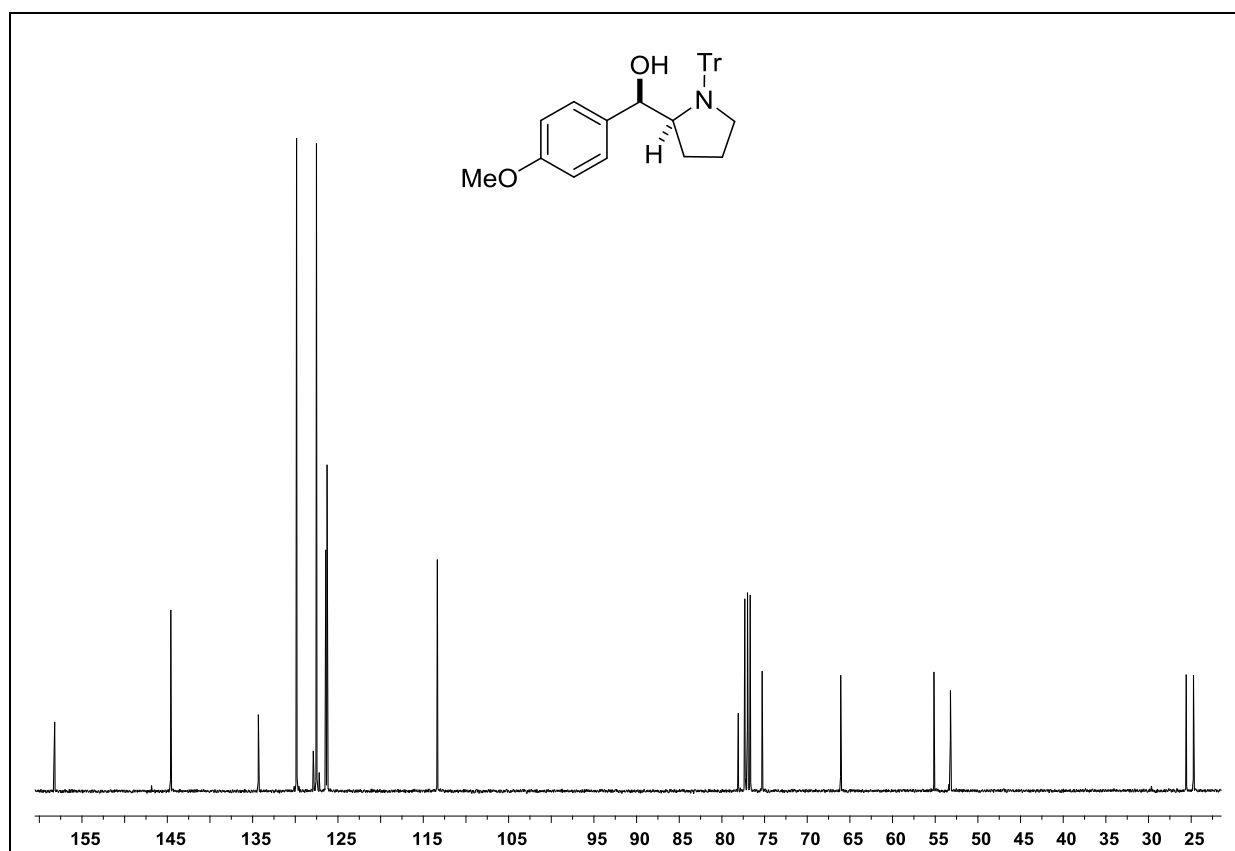


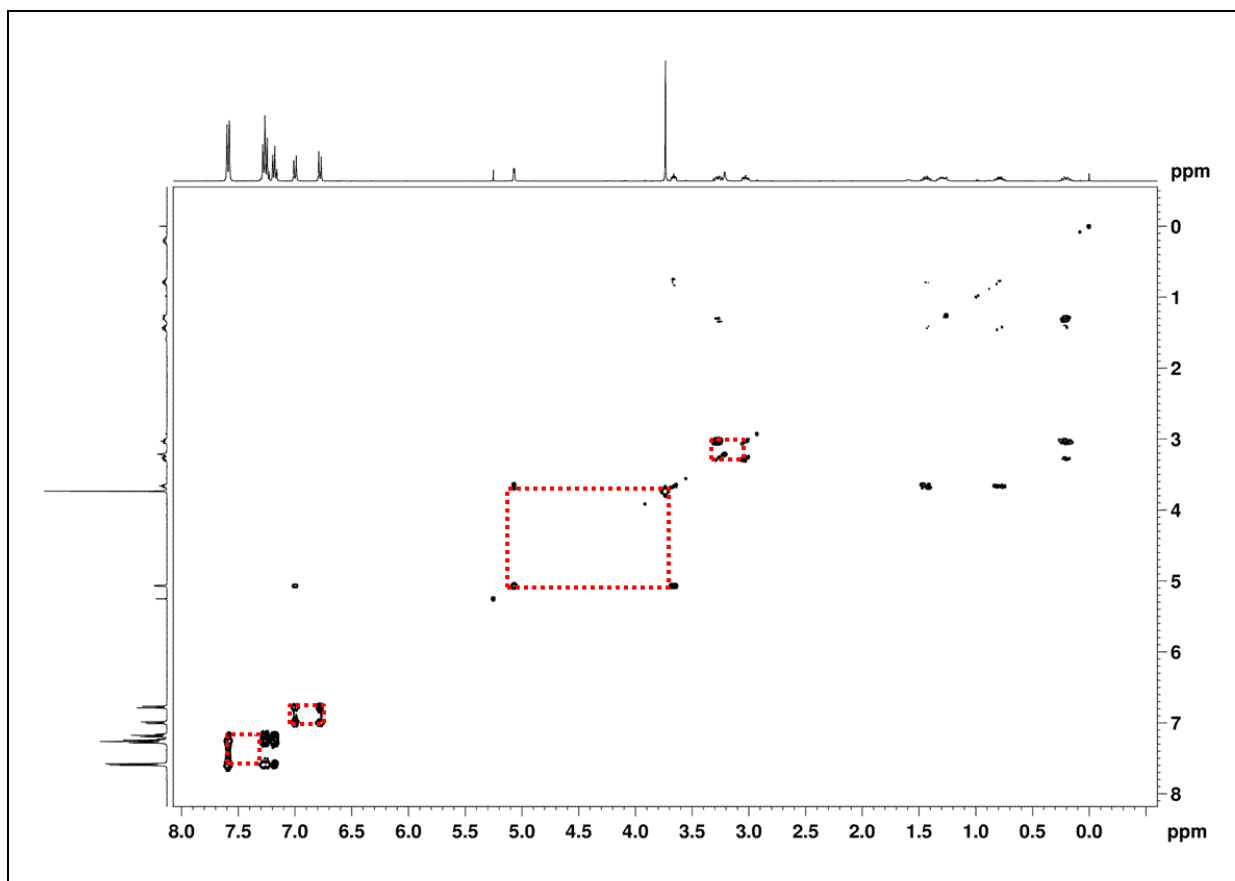
Espectro de RMN ¹³C do composto **157** em CDCl₃ a 75 MHz.



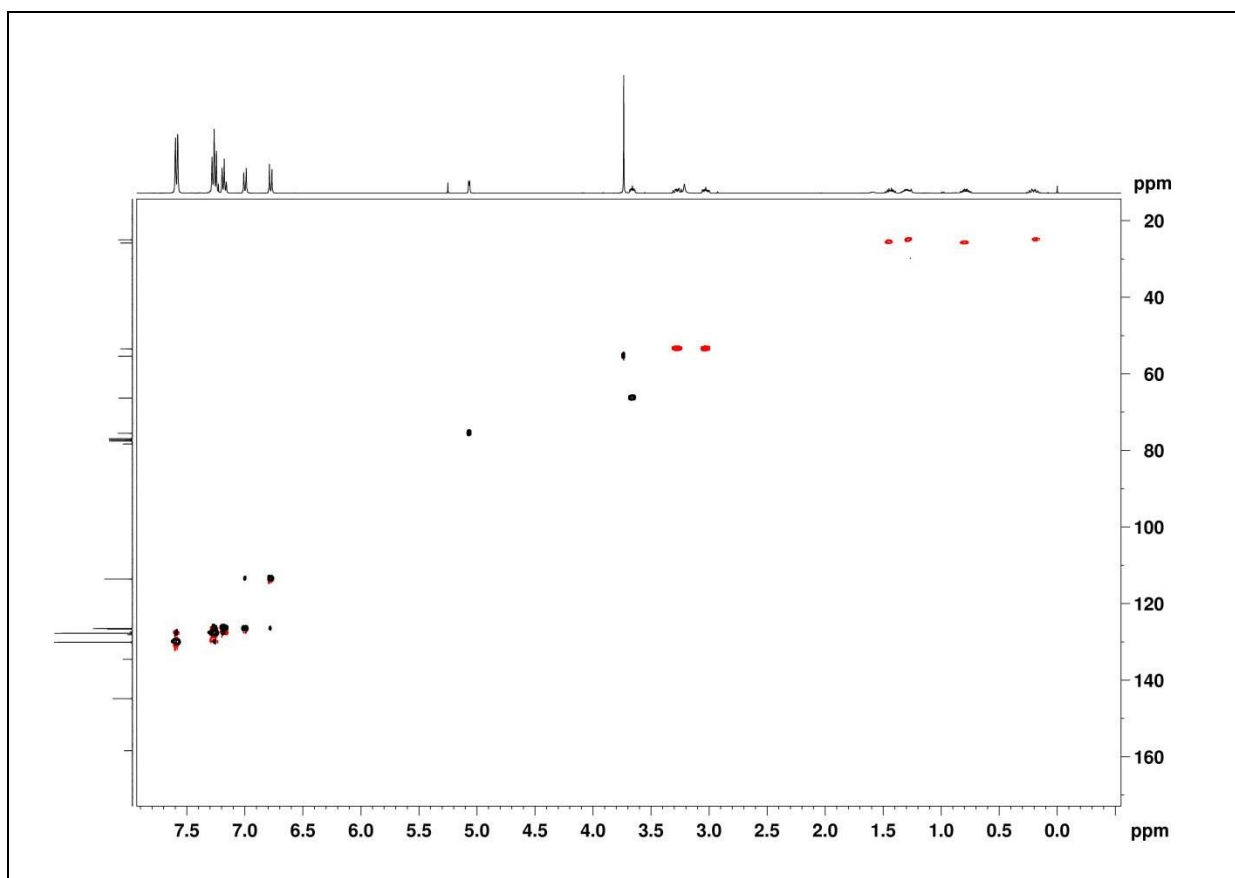
Espectro de RMN ¹H do composto **161** em CDCl₃ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **160a** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160a** em CDCl_3 a 75 MHz.

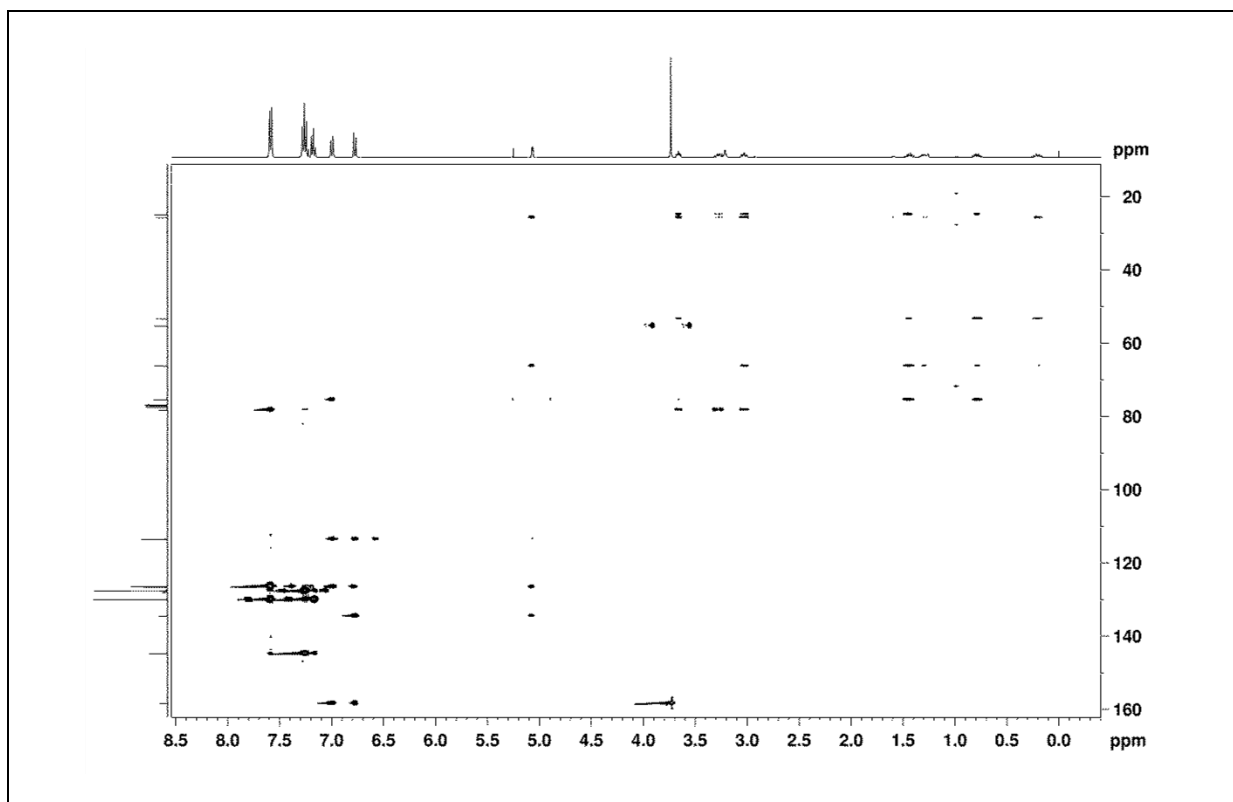
Espectro de RMN ^1H do composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160b** em CDCl_3 a 100 MHz.



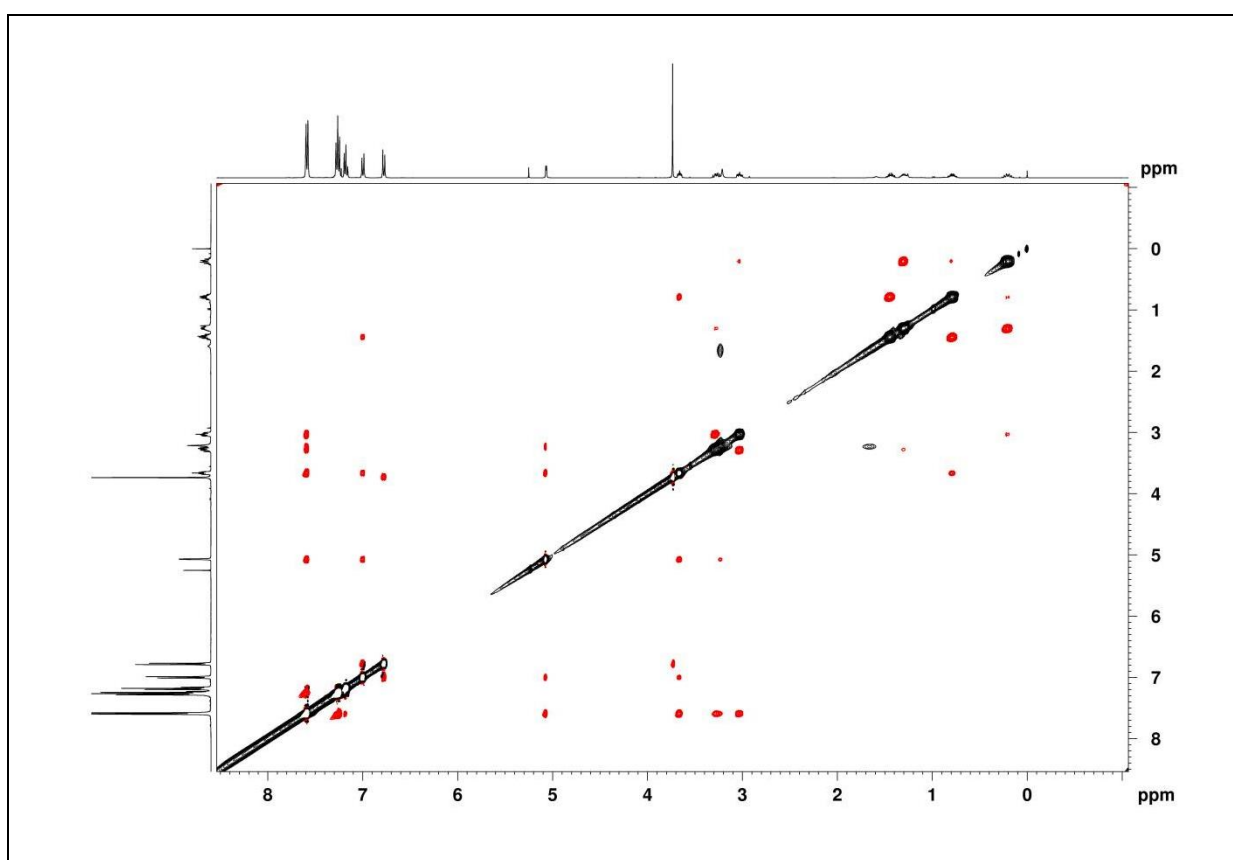
Espectro COSY do composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.



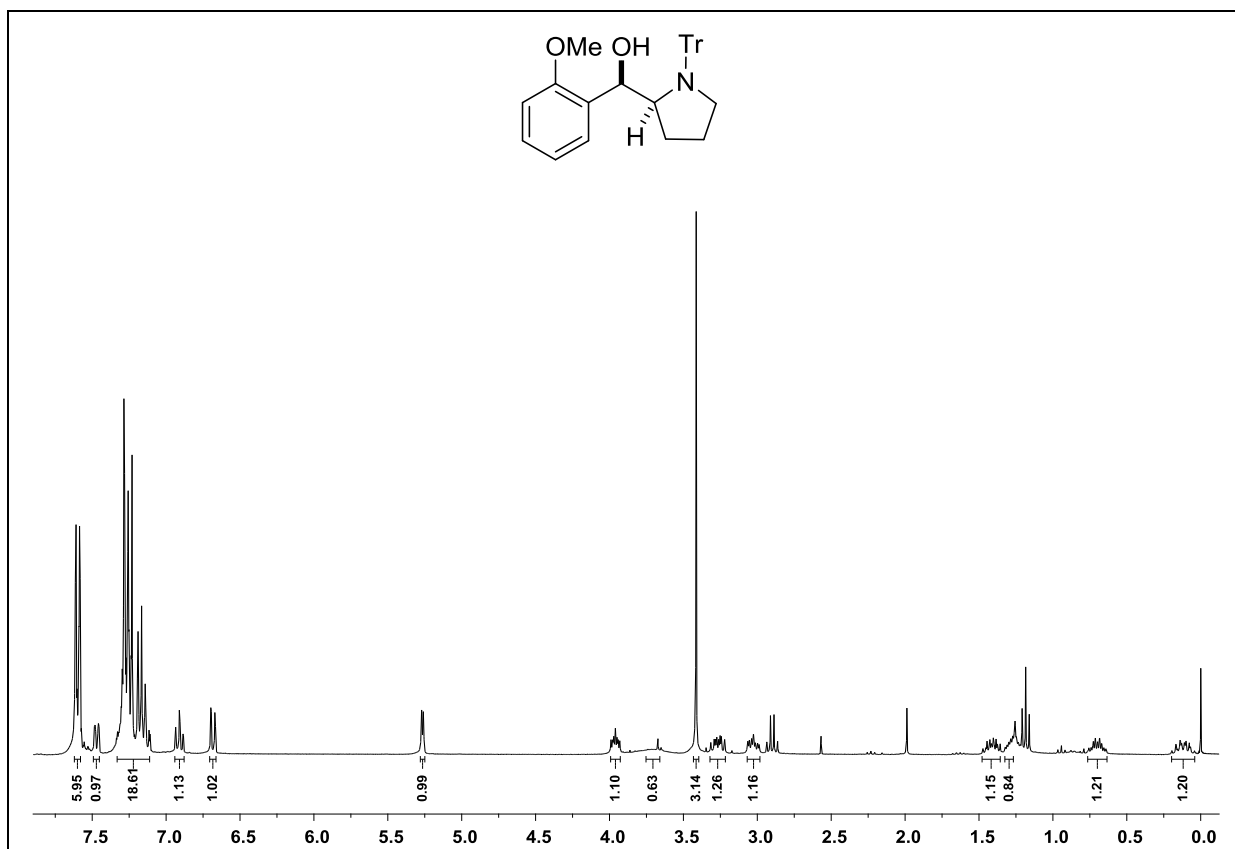
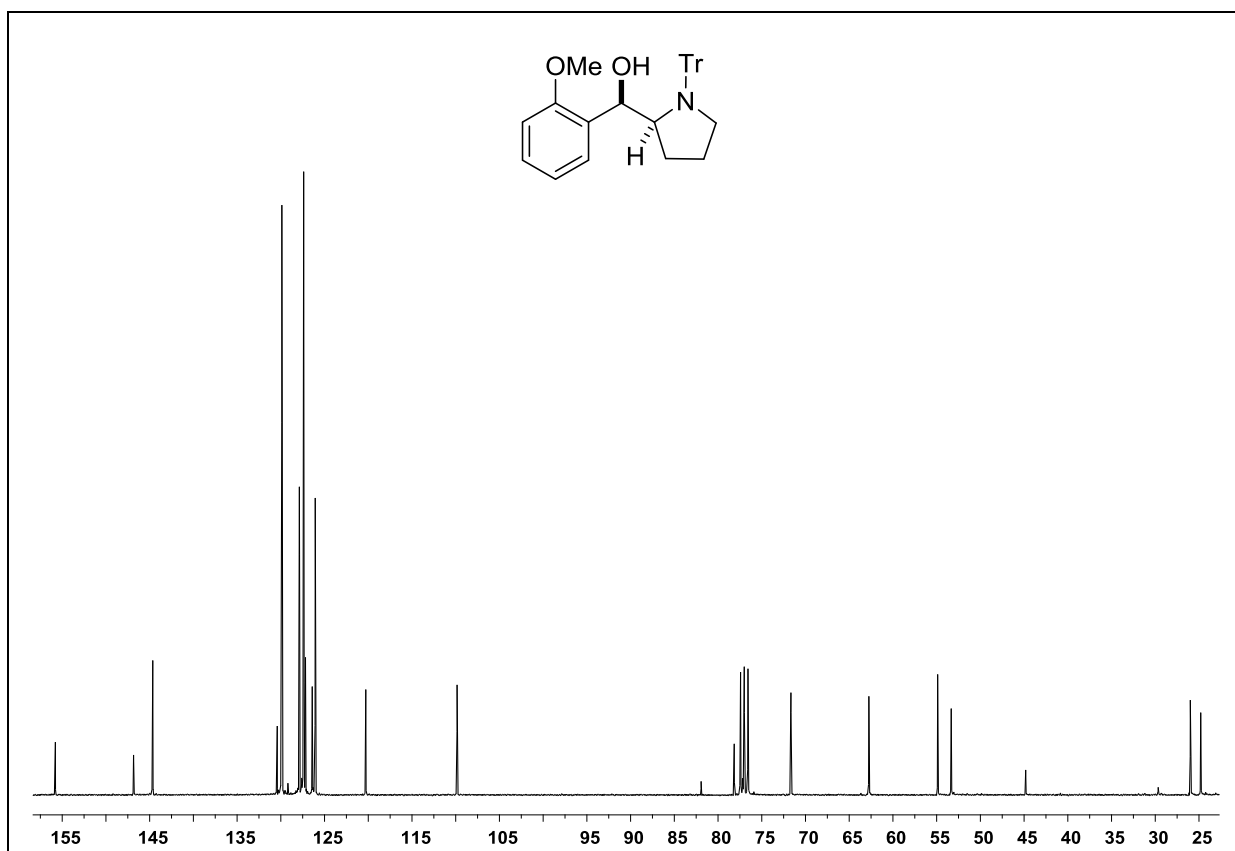
Espectro HSQC do composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

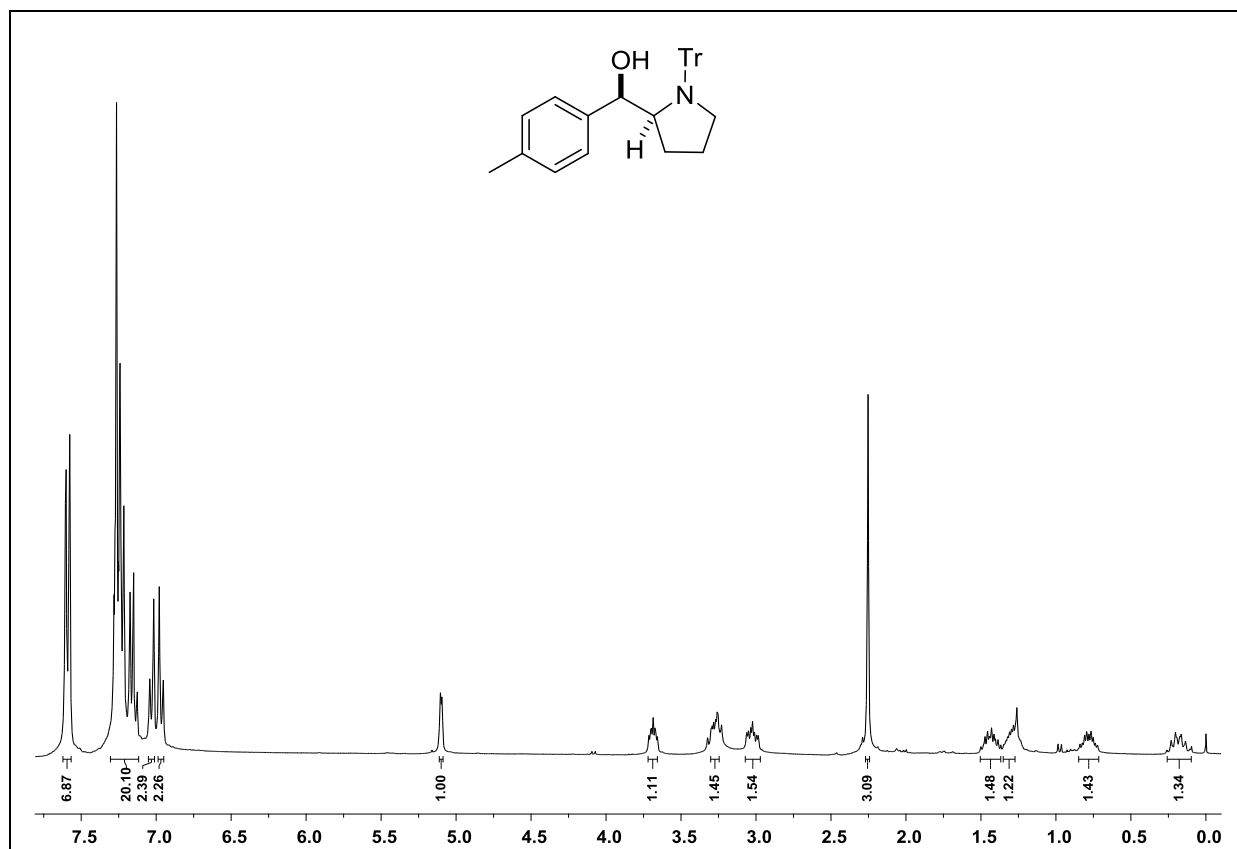
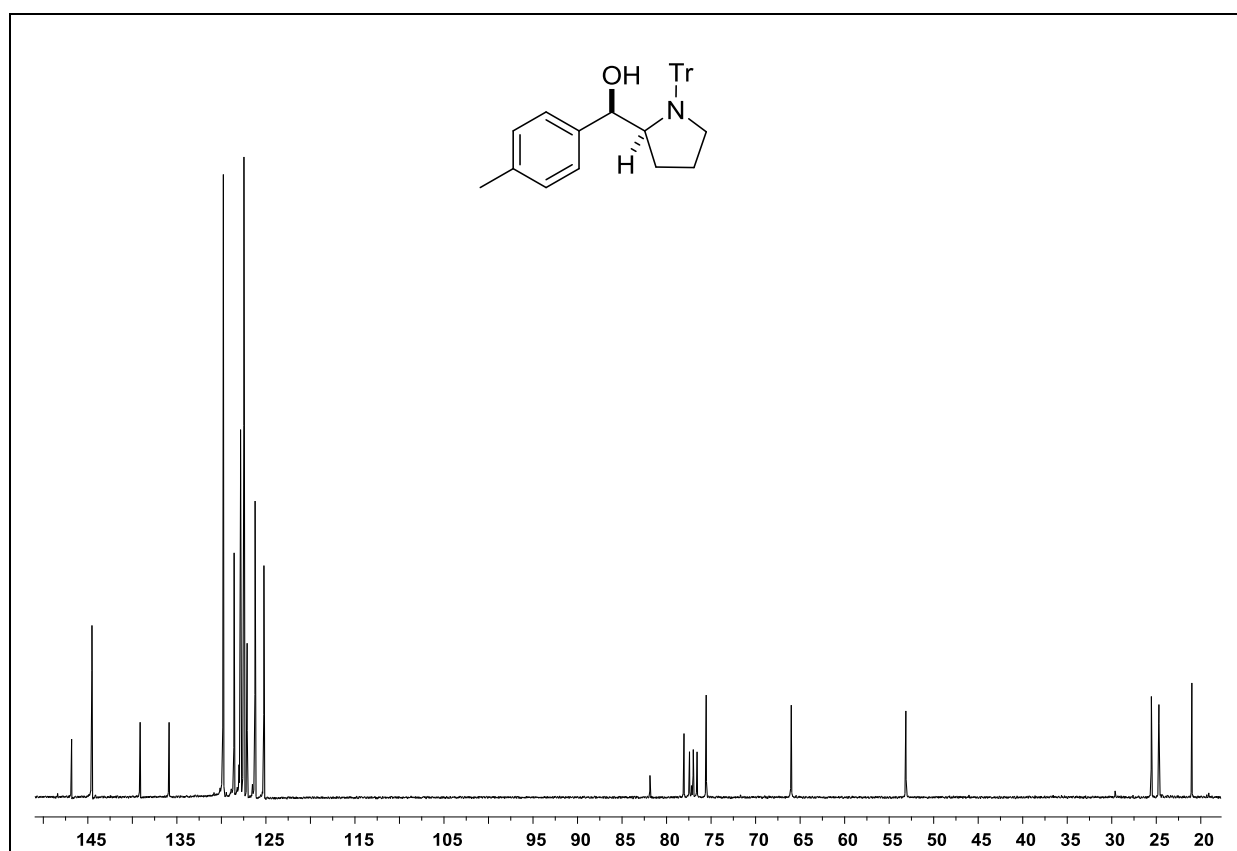


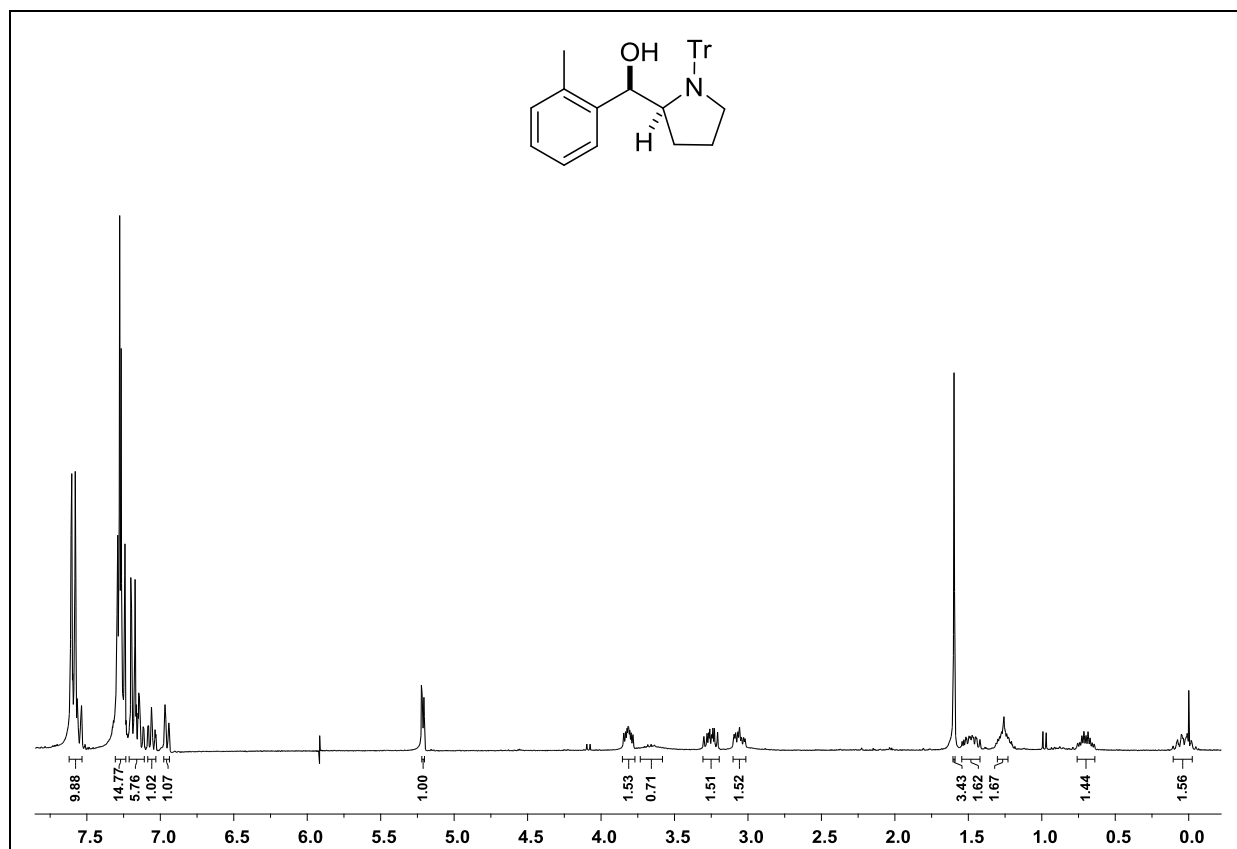
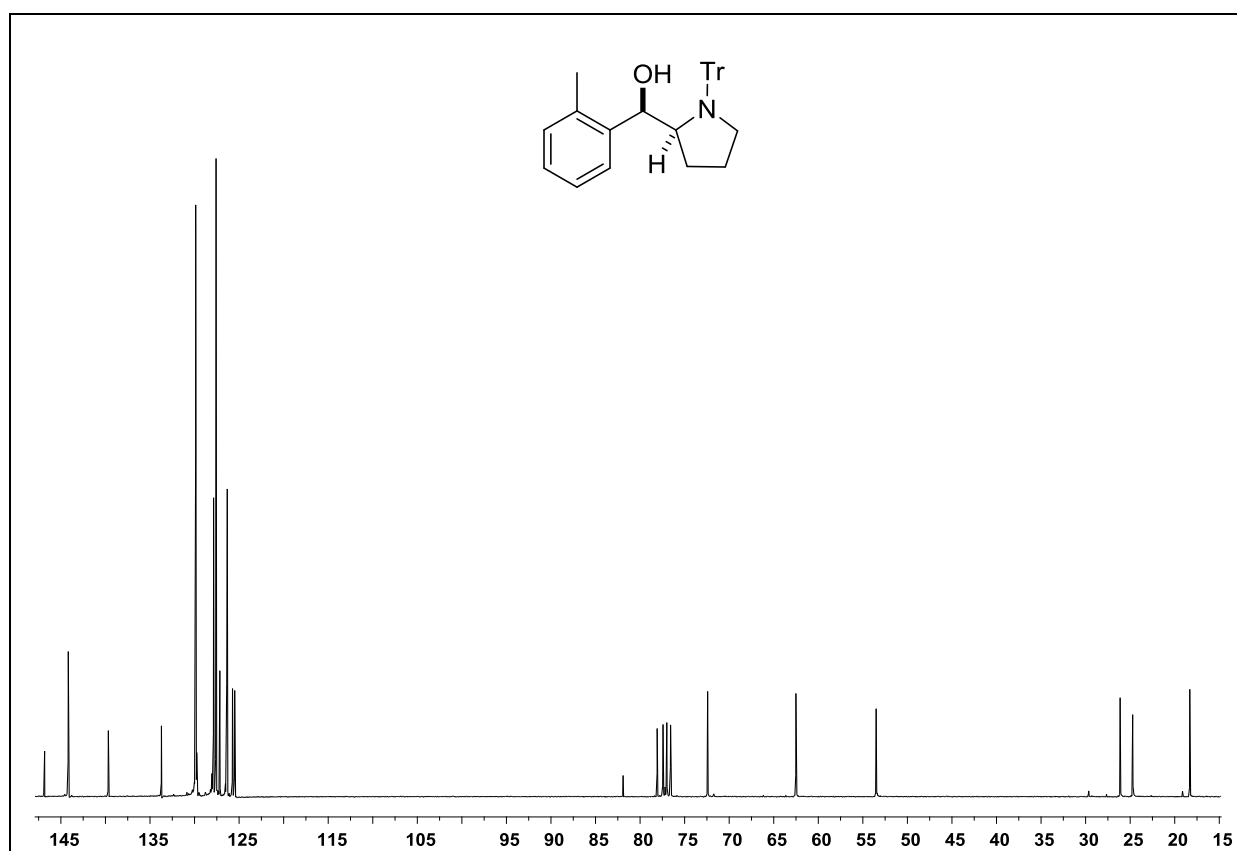
Espectro HMBC do composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

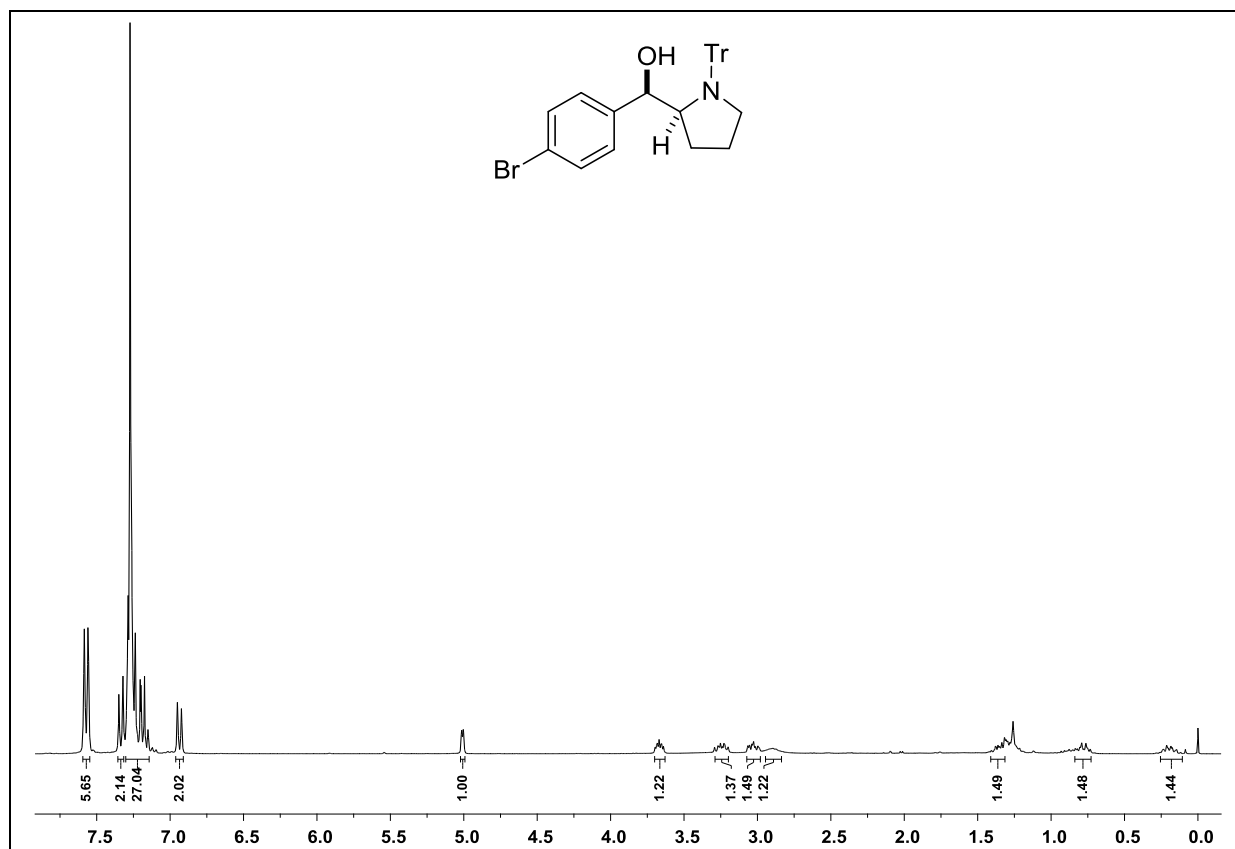
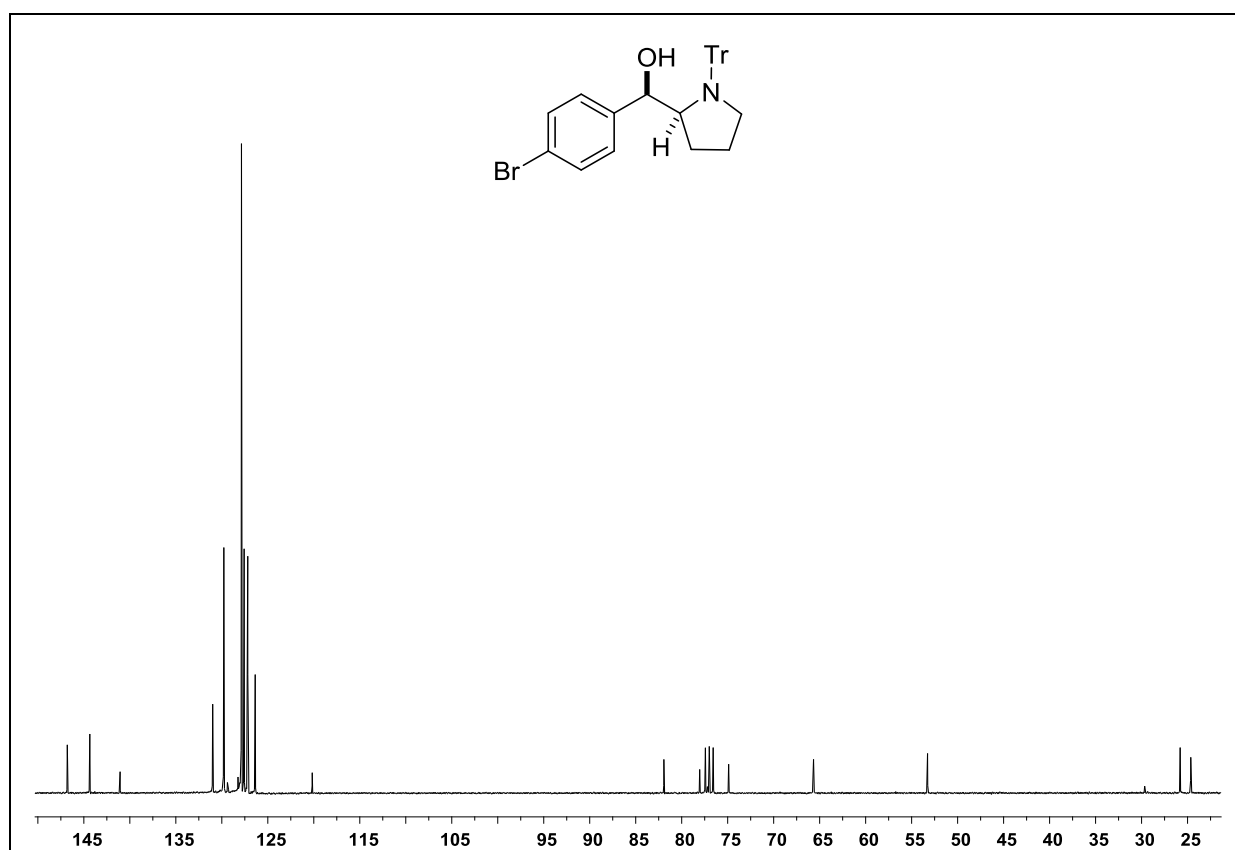


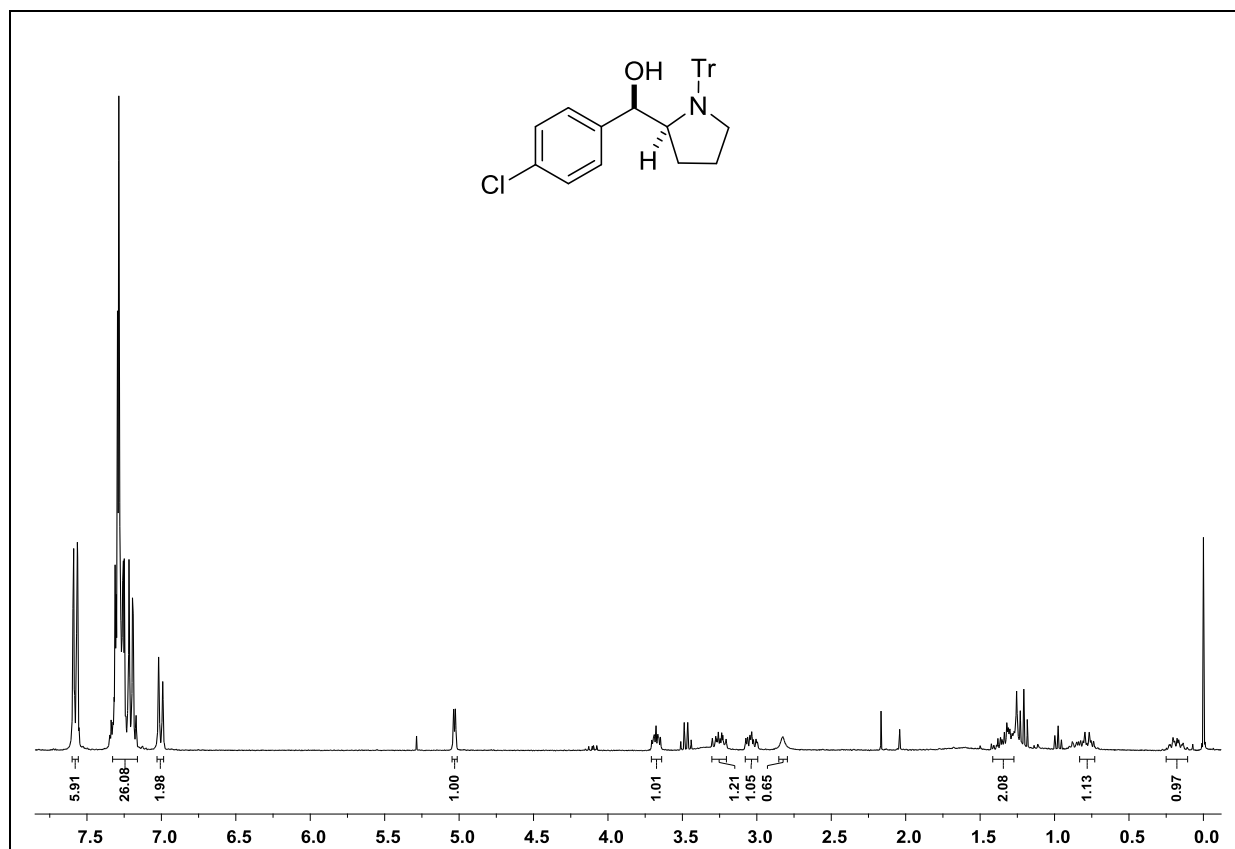
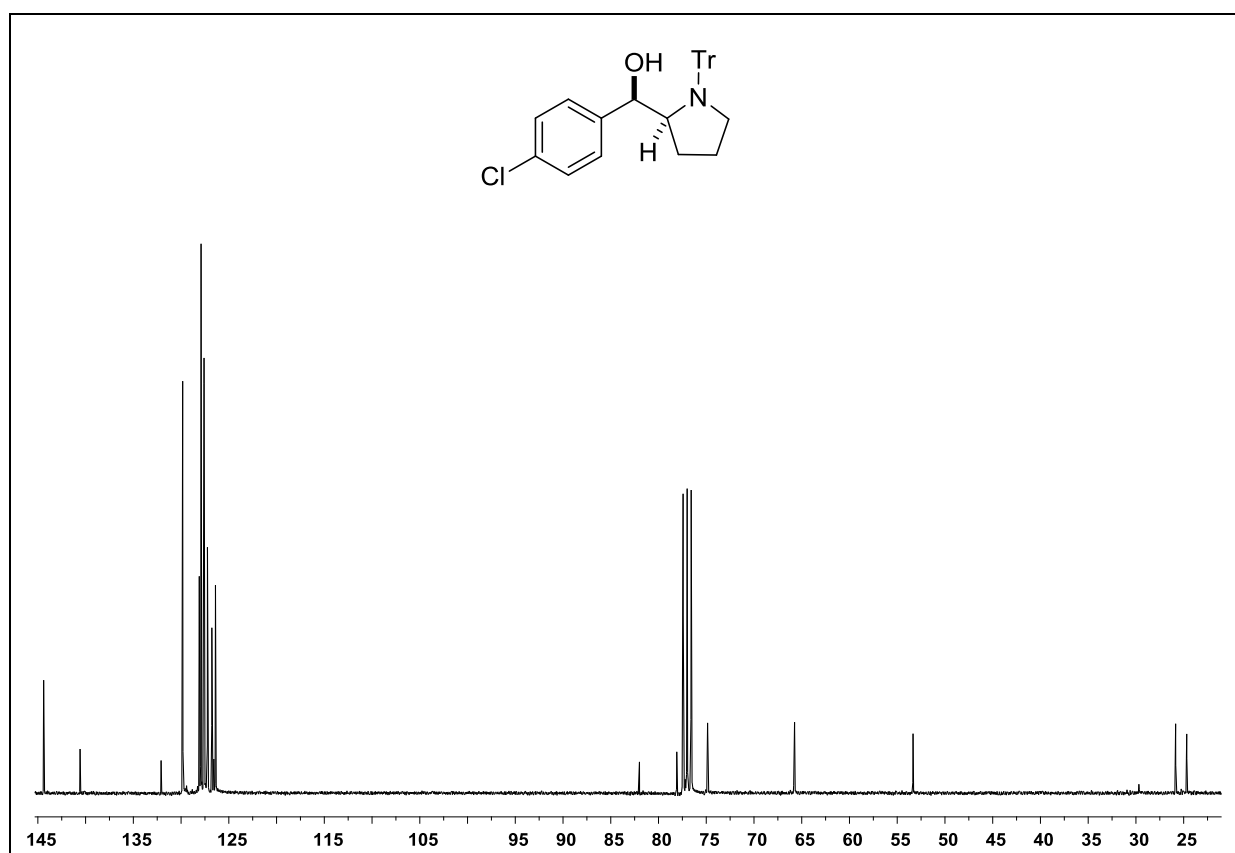
Espectro NOESY do composto **160b** em CDCl_3 a 400 MHz.

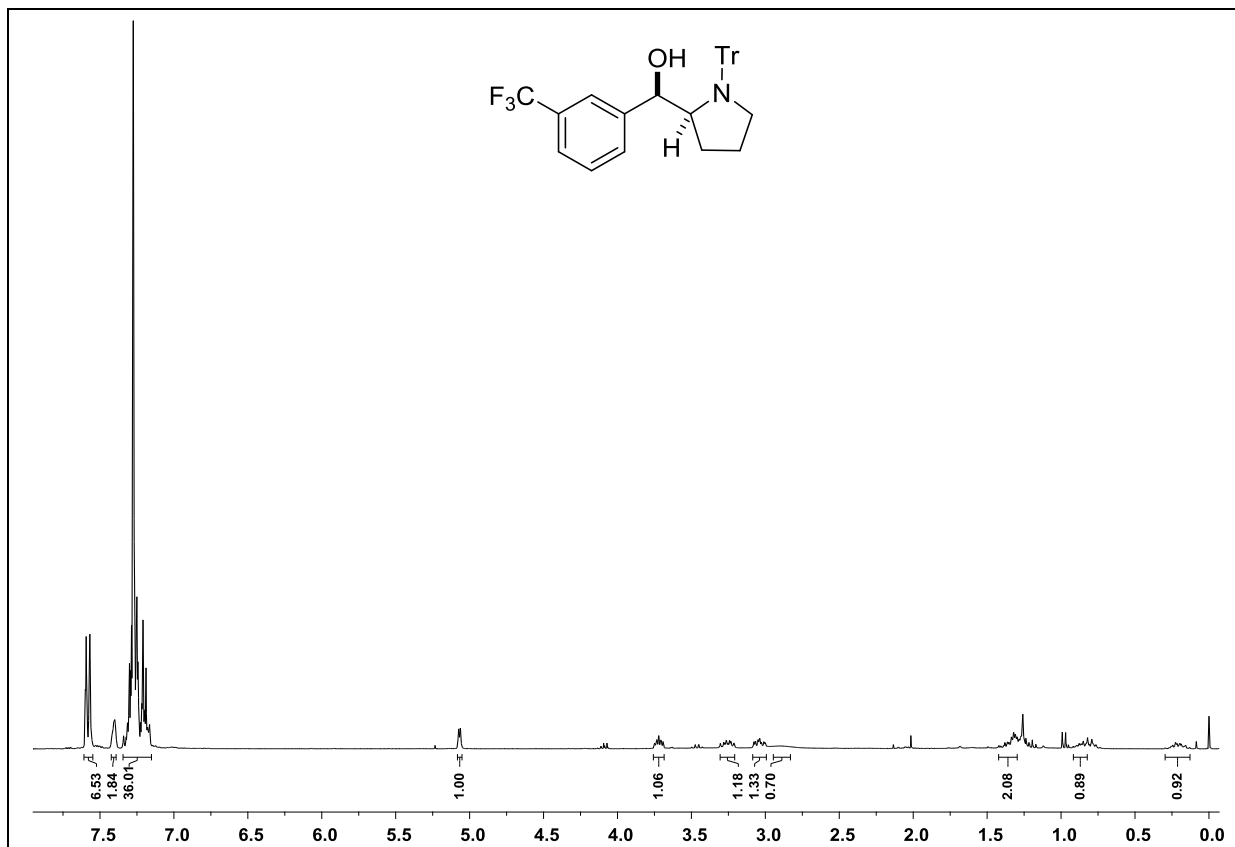
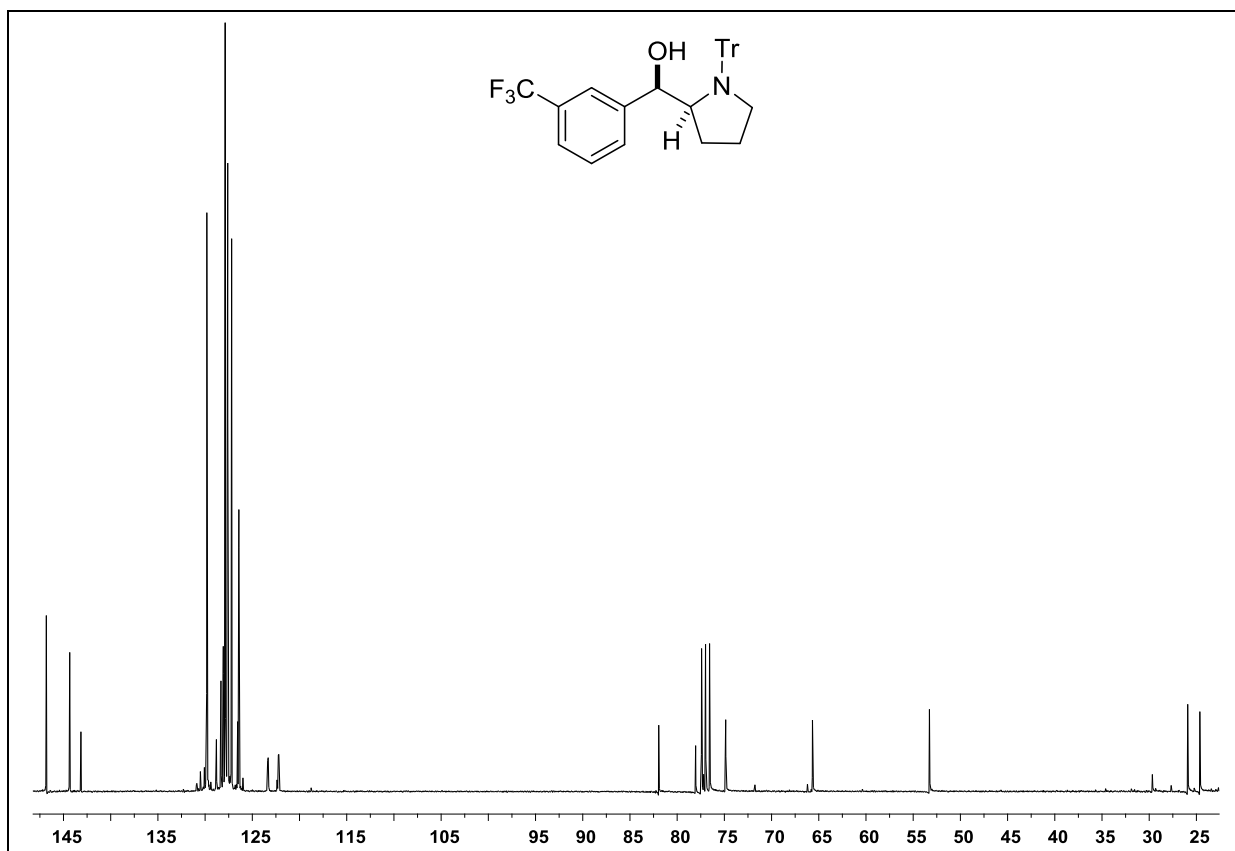
Espectro de RMN ^1H do composto **160c** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160c** em CDCl_3 a 75 MHz.

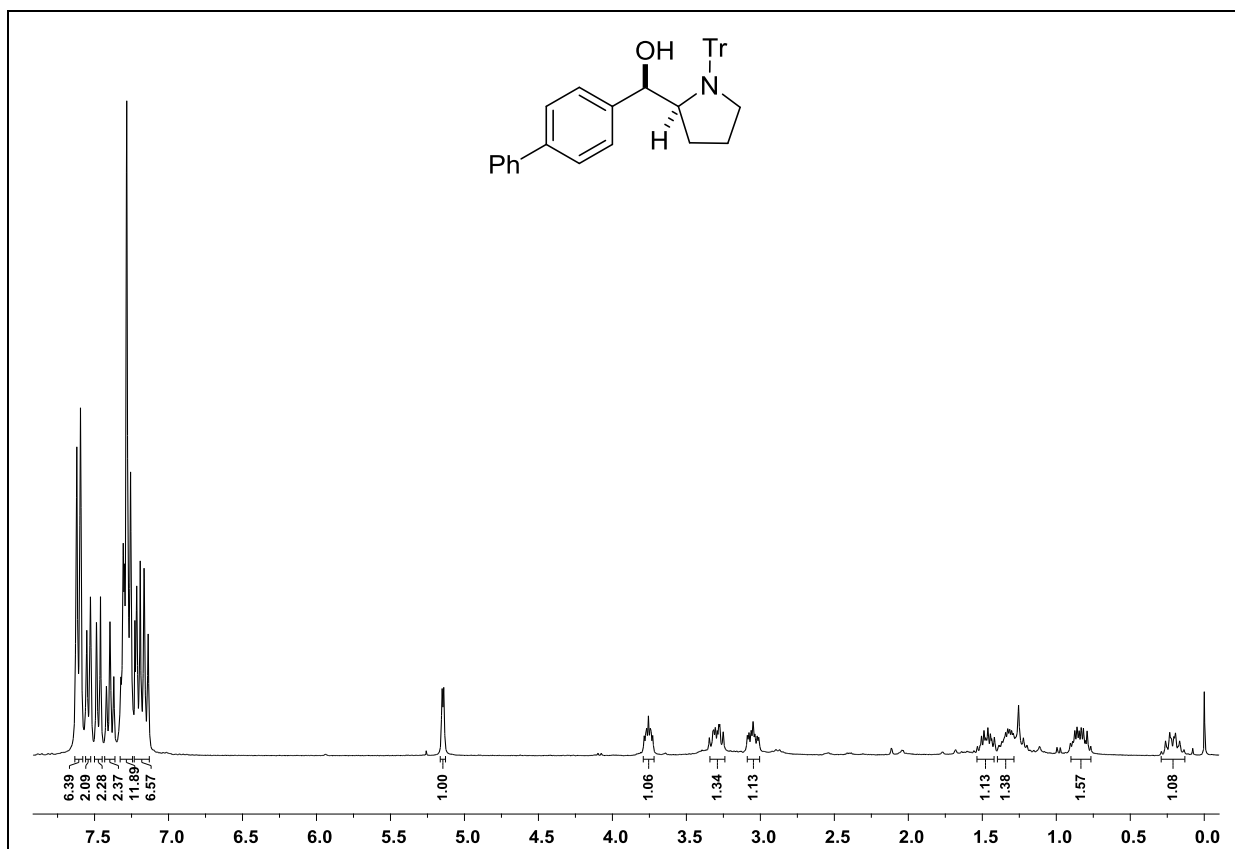
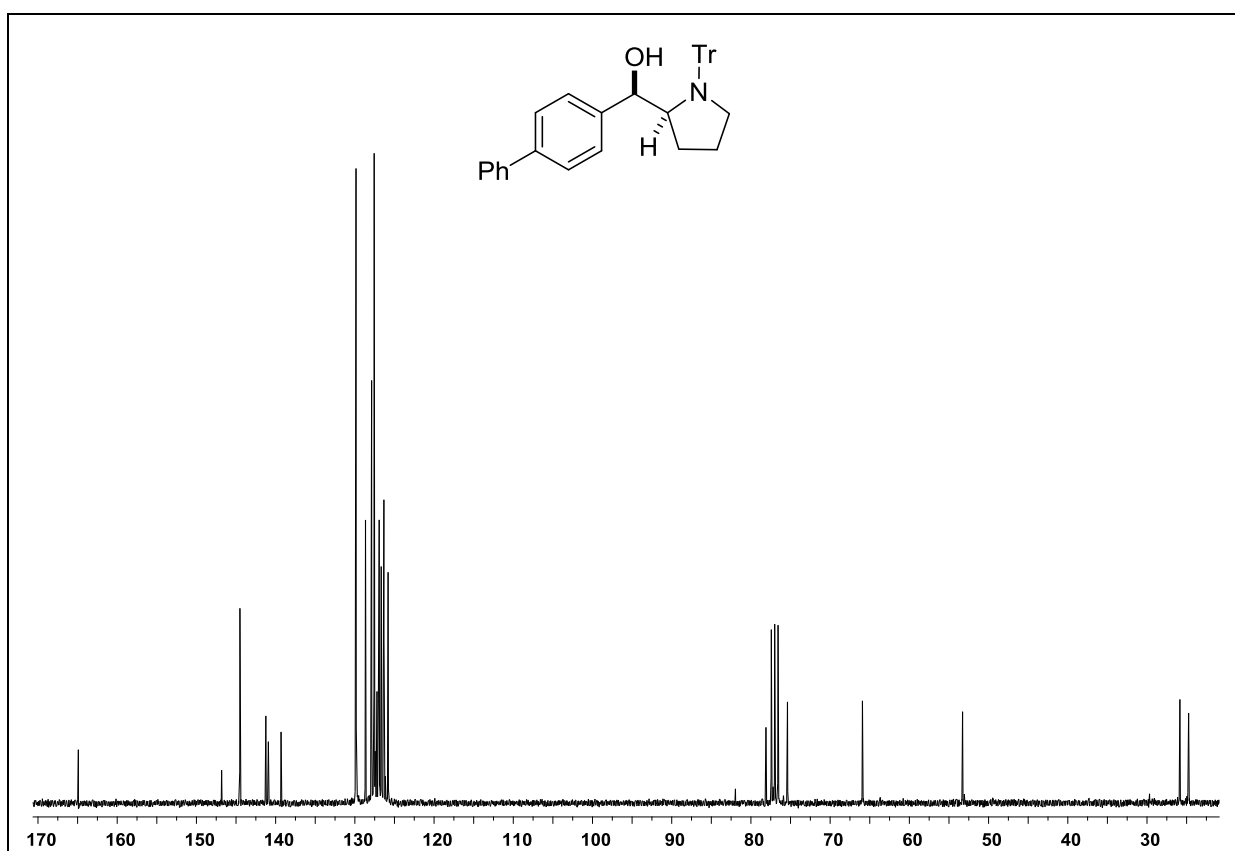
Espectro de RMN ^1H do composto **160d** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160d** em CDCl_3 a 75 MHz.

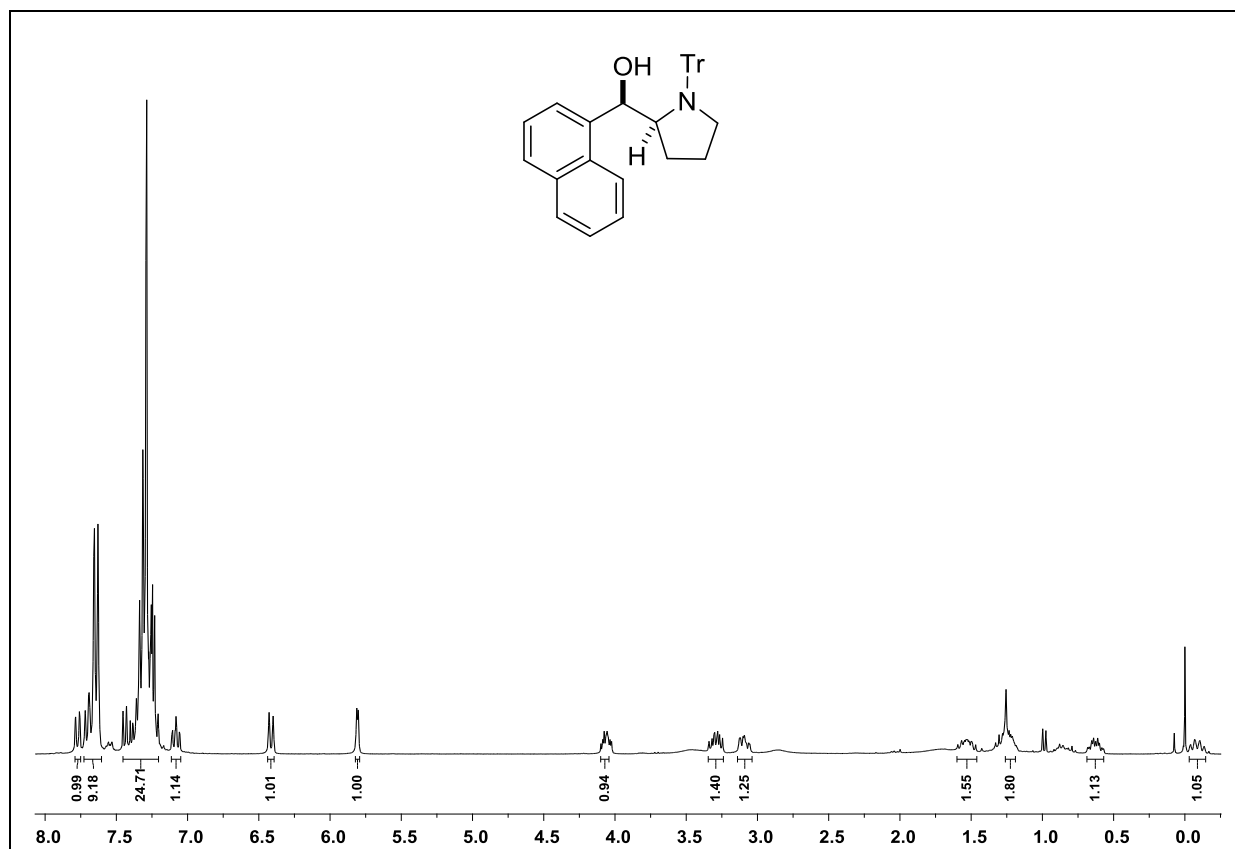
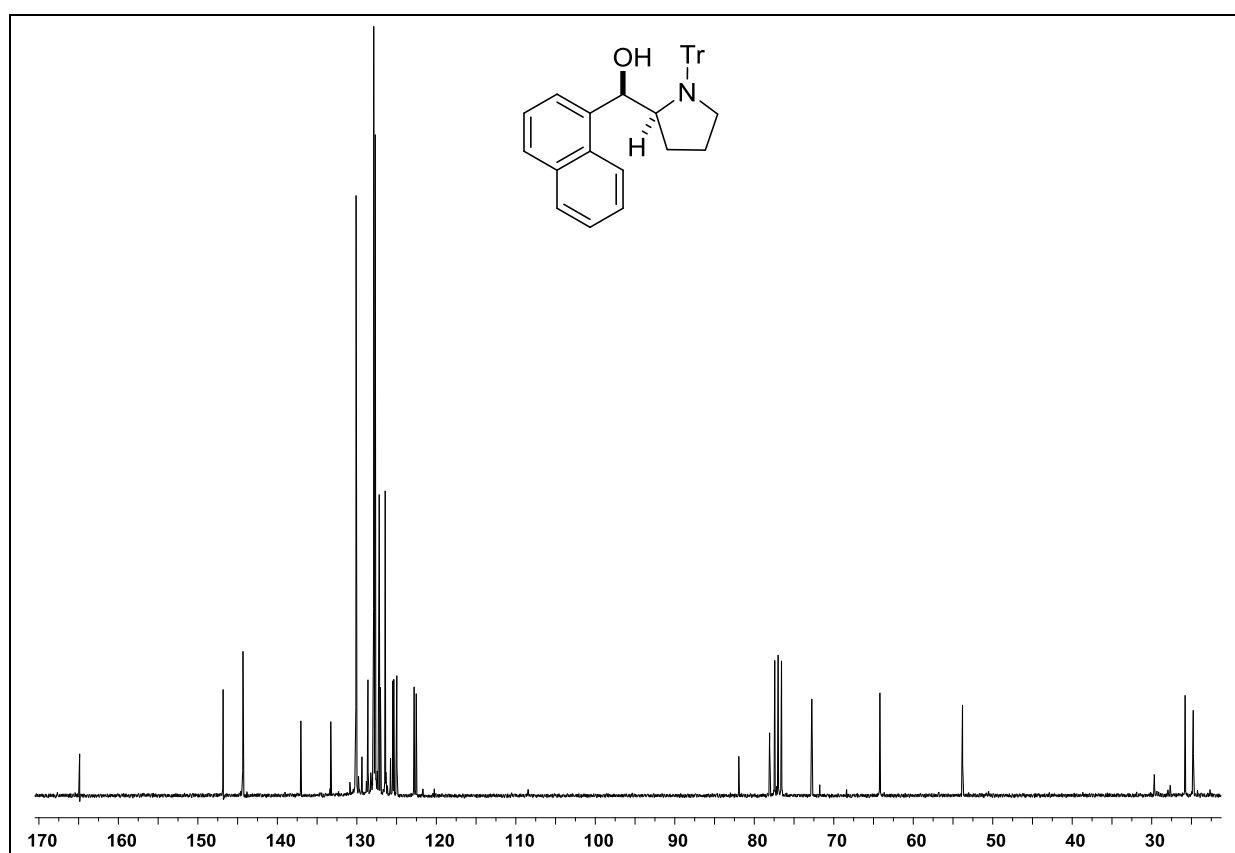
Espectro de RMN ^1H do composto **160e** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **160e** em CDCl_3 a 75 MHz.

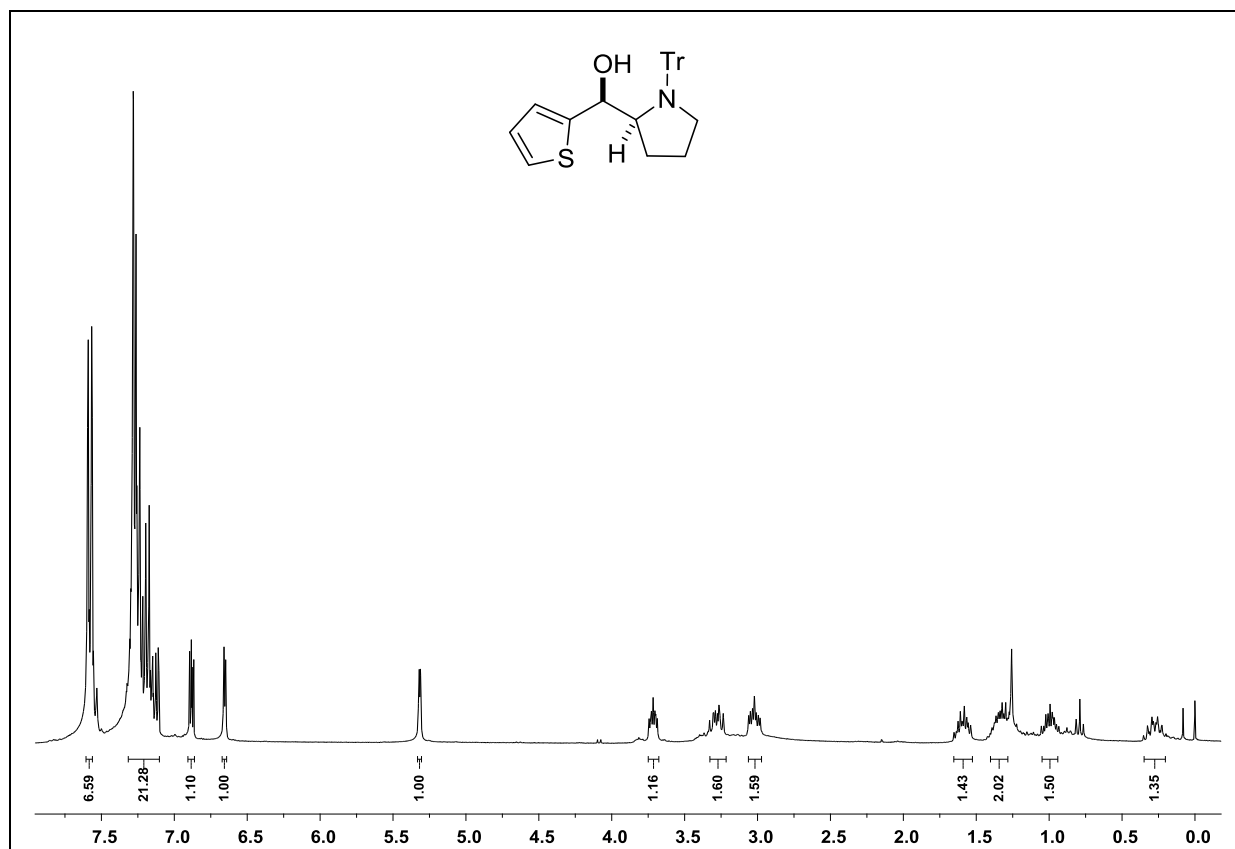
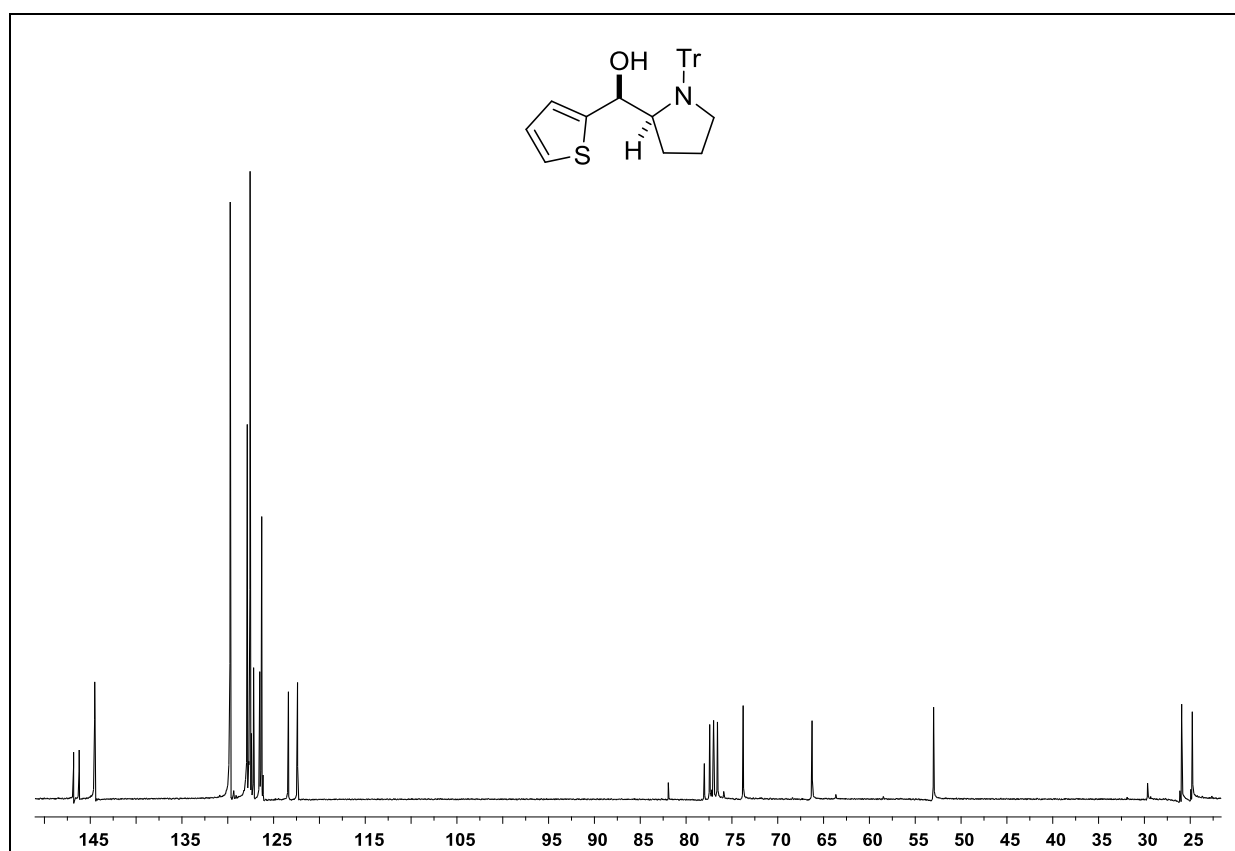
Espectro de RMN ^1H do composto **160g** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160g** em CDCl_3 a 75 MHz.

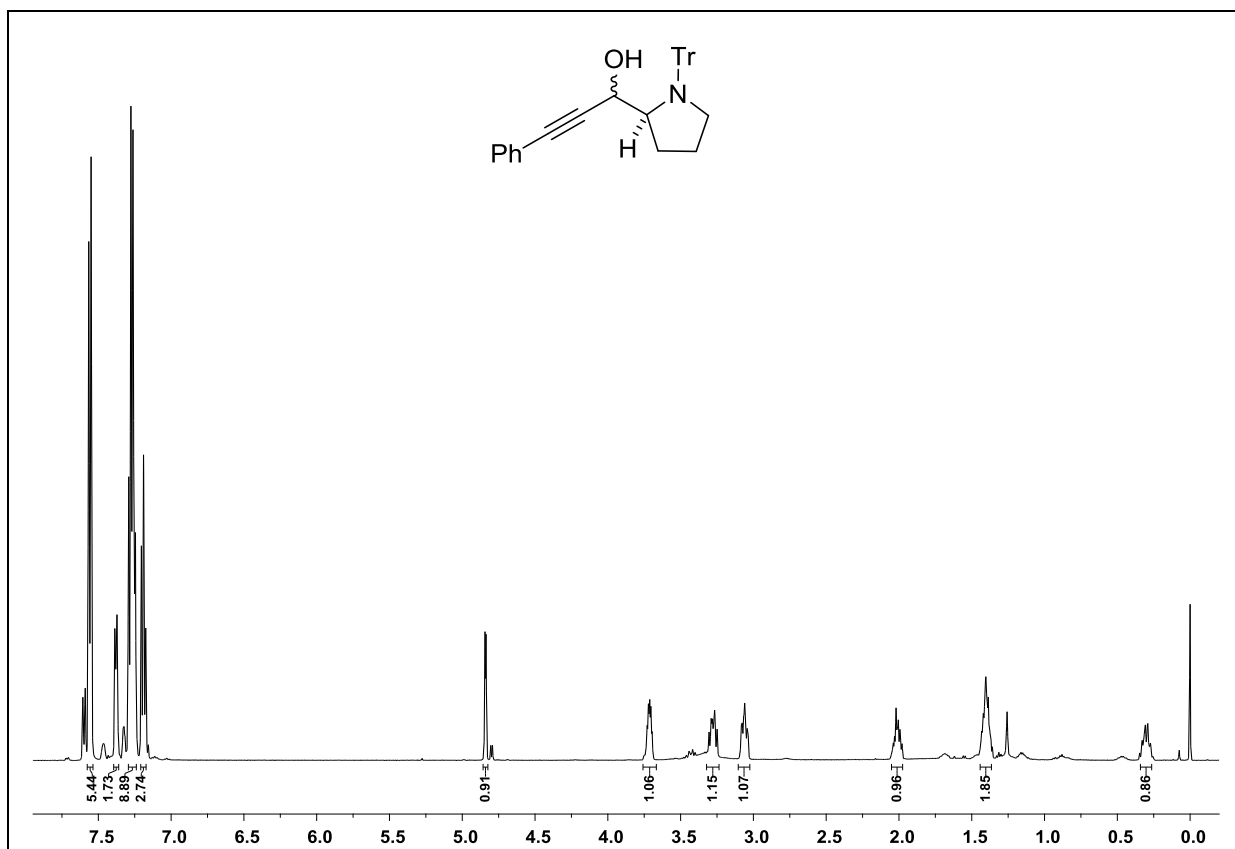
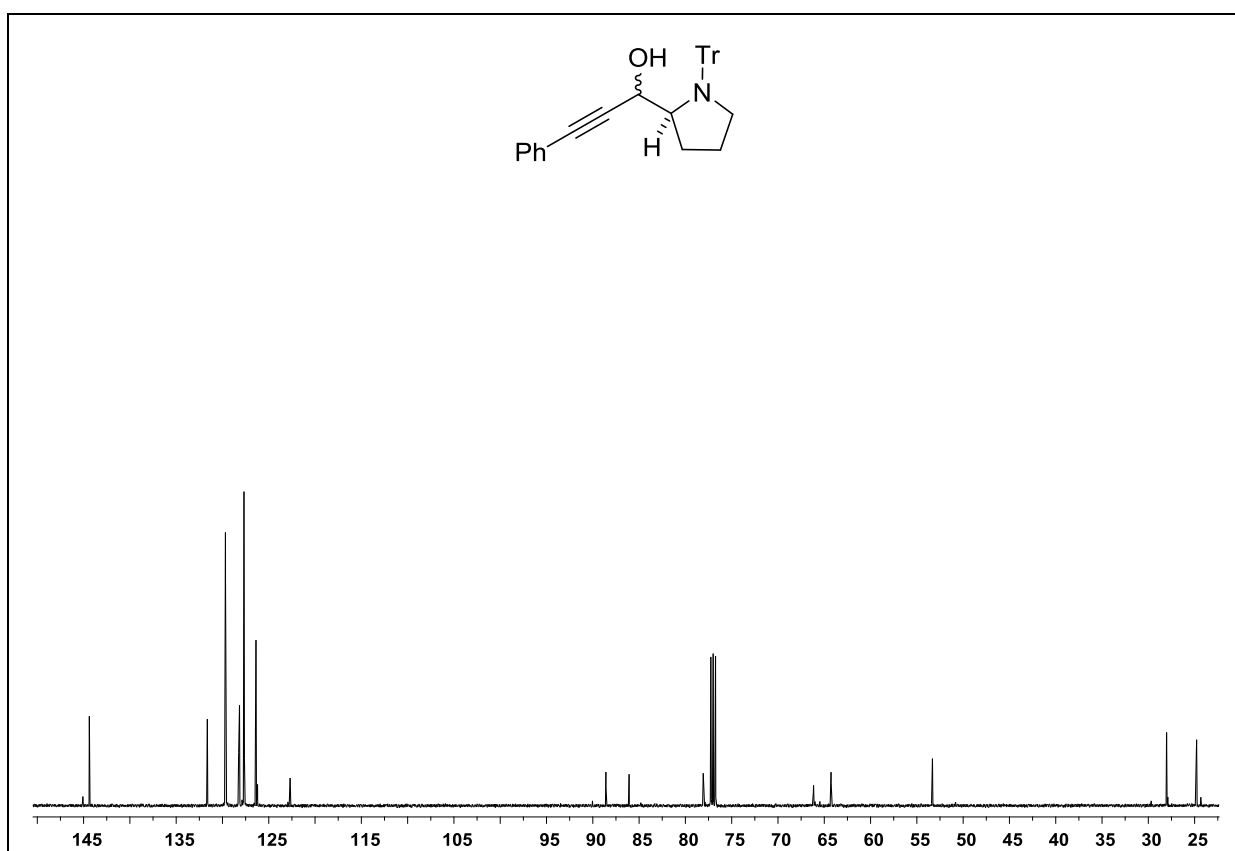
Espectro de RMN ^1H do composto **160h** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160h** em CDCl_3 a 75 MHz.

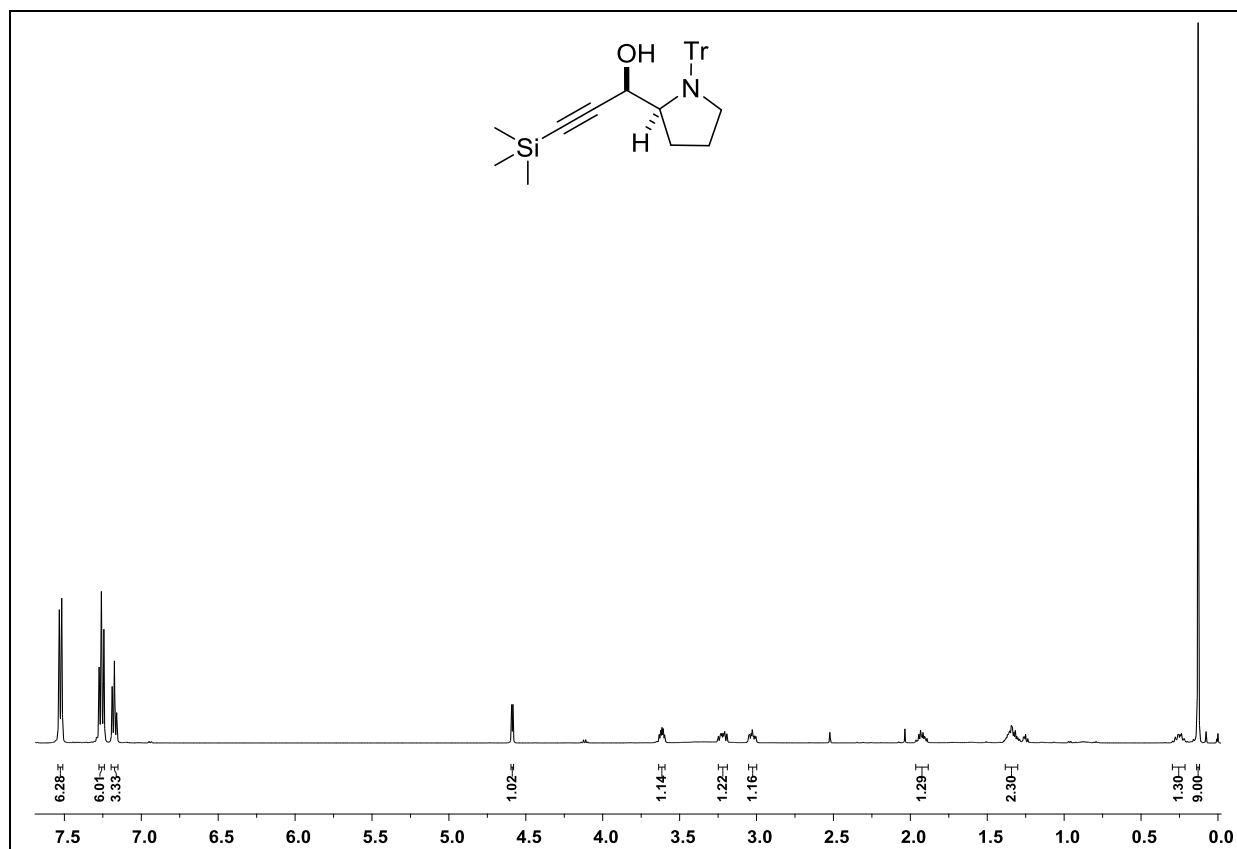
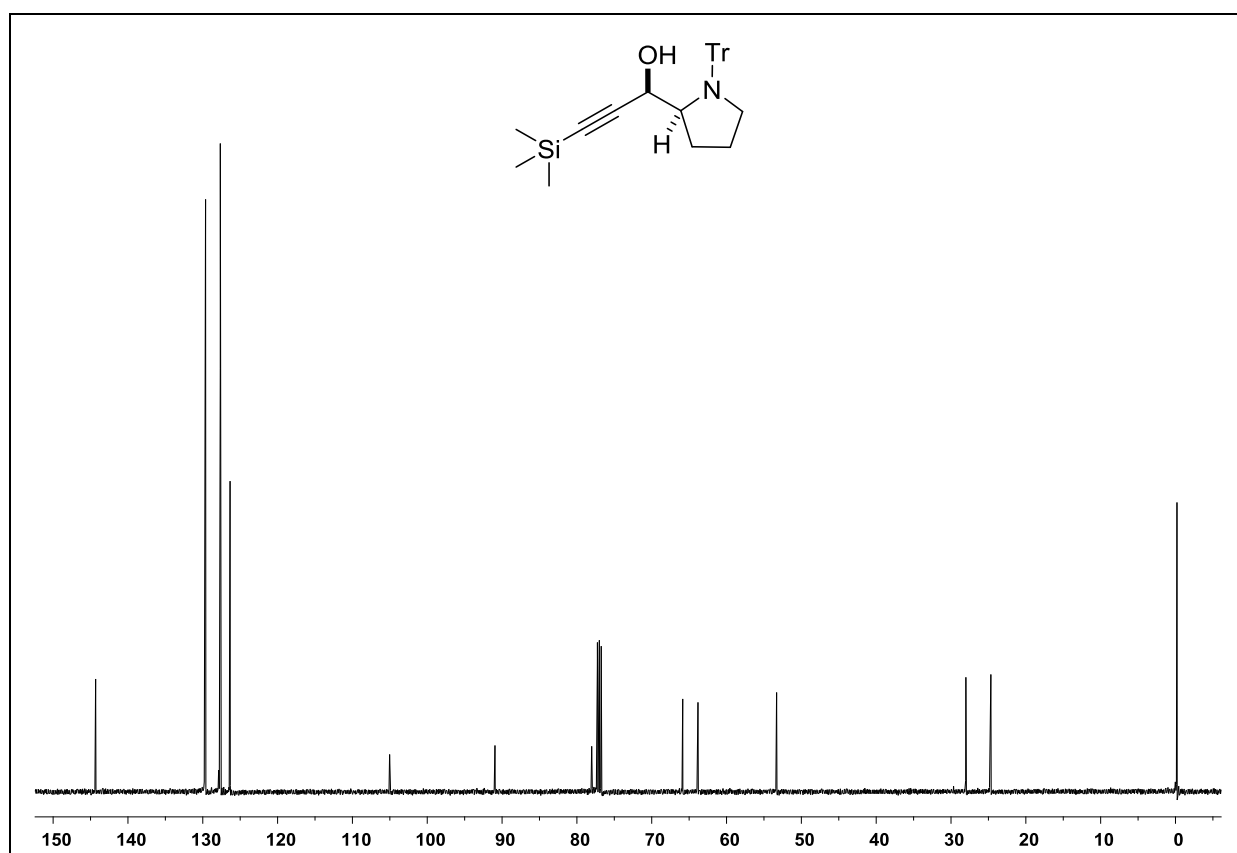
Espectro de RMN ^1H do composto **160i** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160i** em CDCl_3 a 75 MHz.

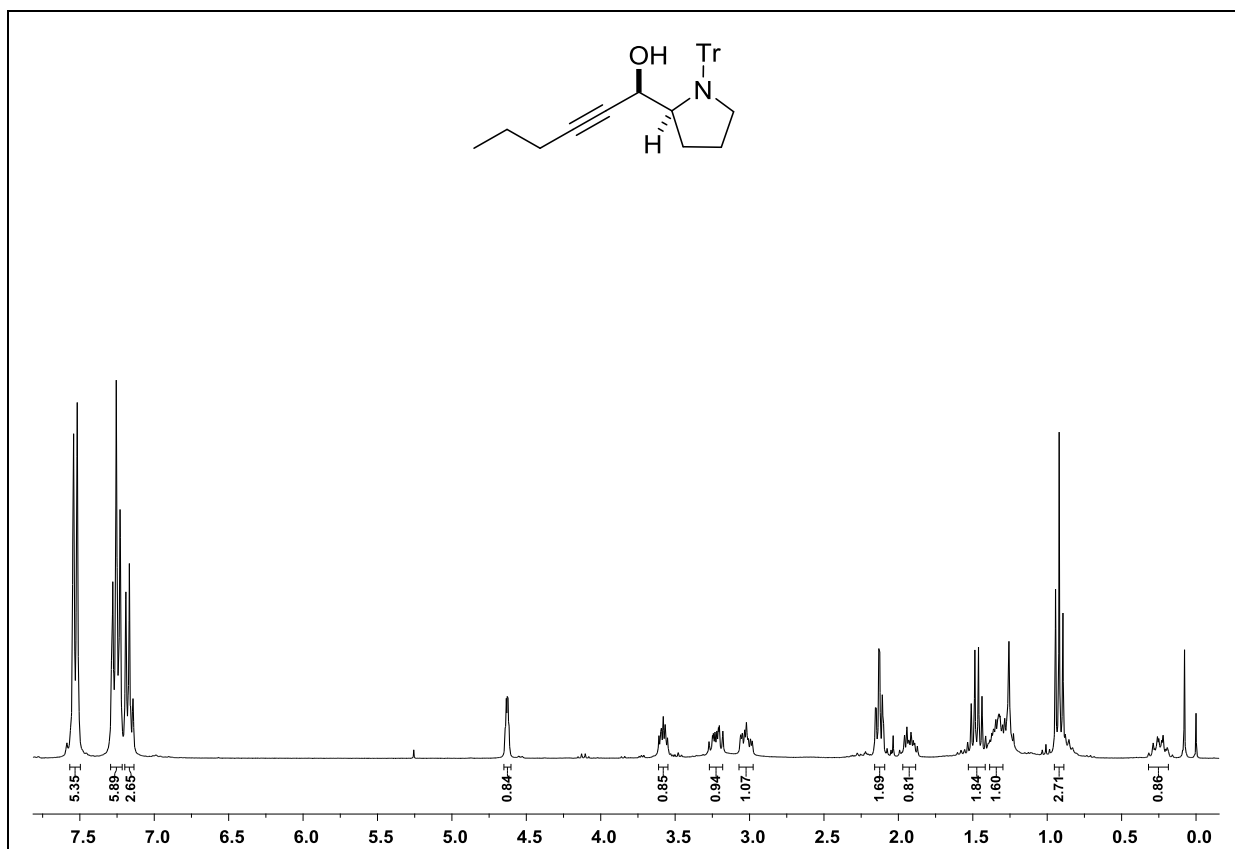
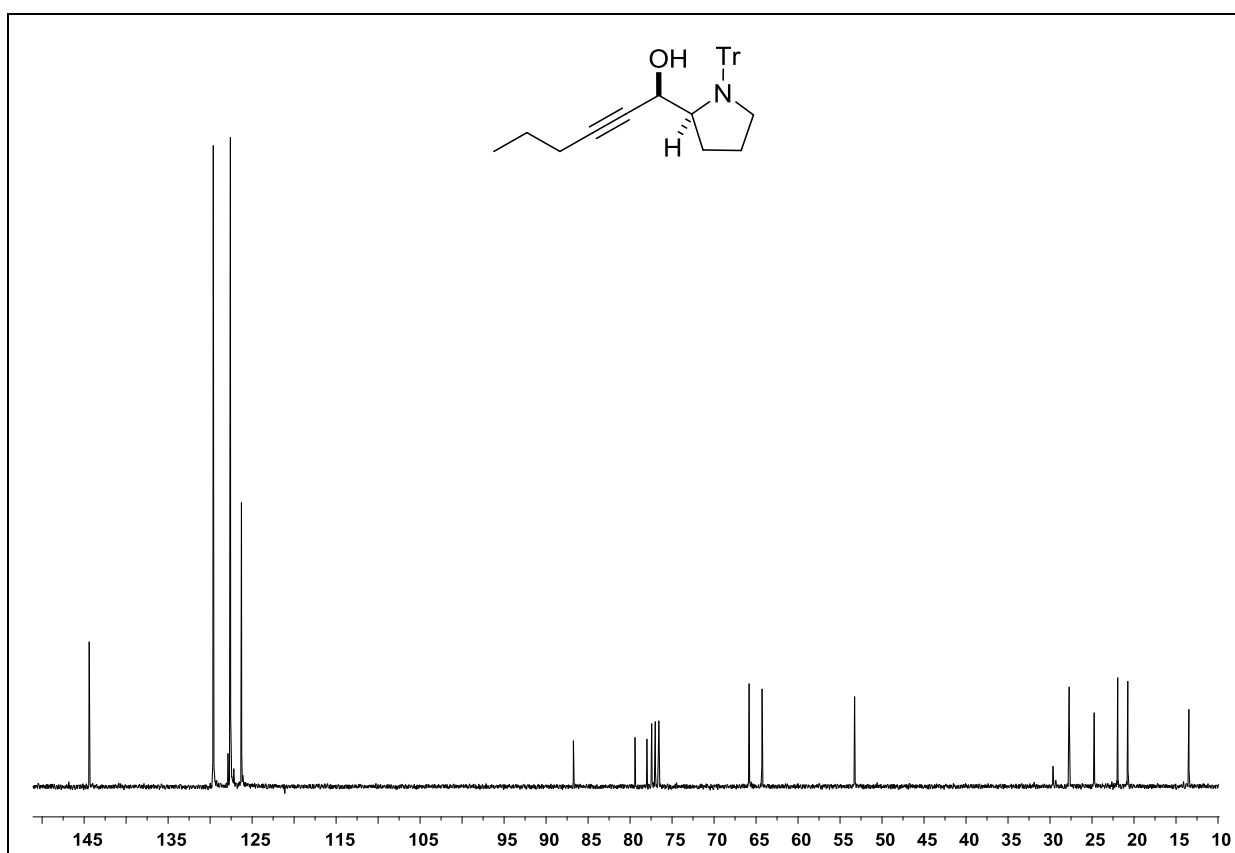
Espectro de RMN ^1H do composto **160j** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **160h** em CDCl_3 a 75 MHz.

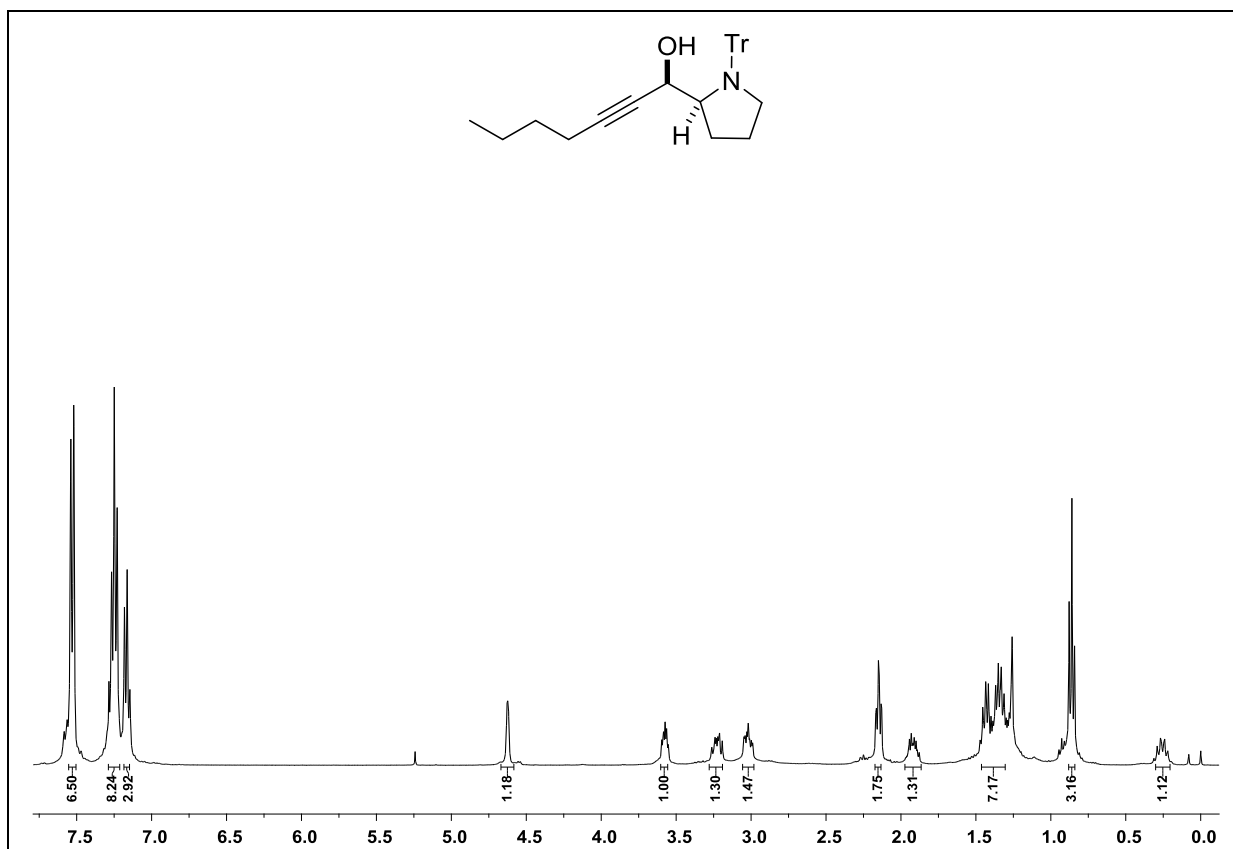
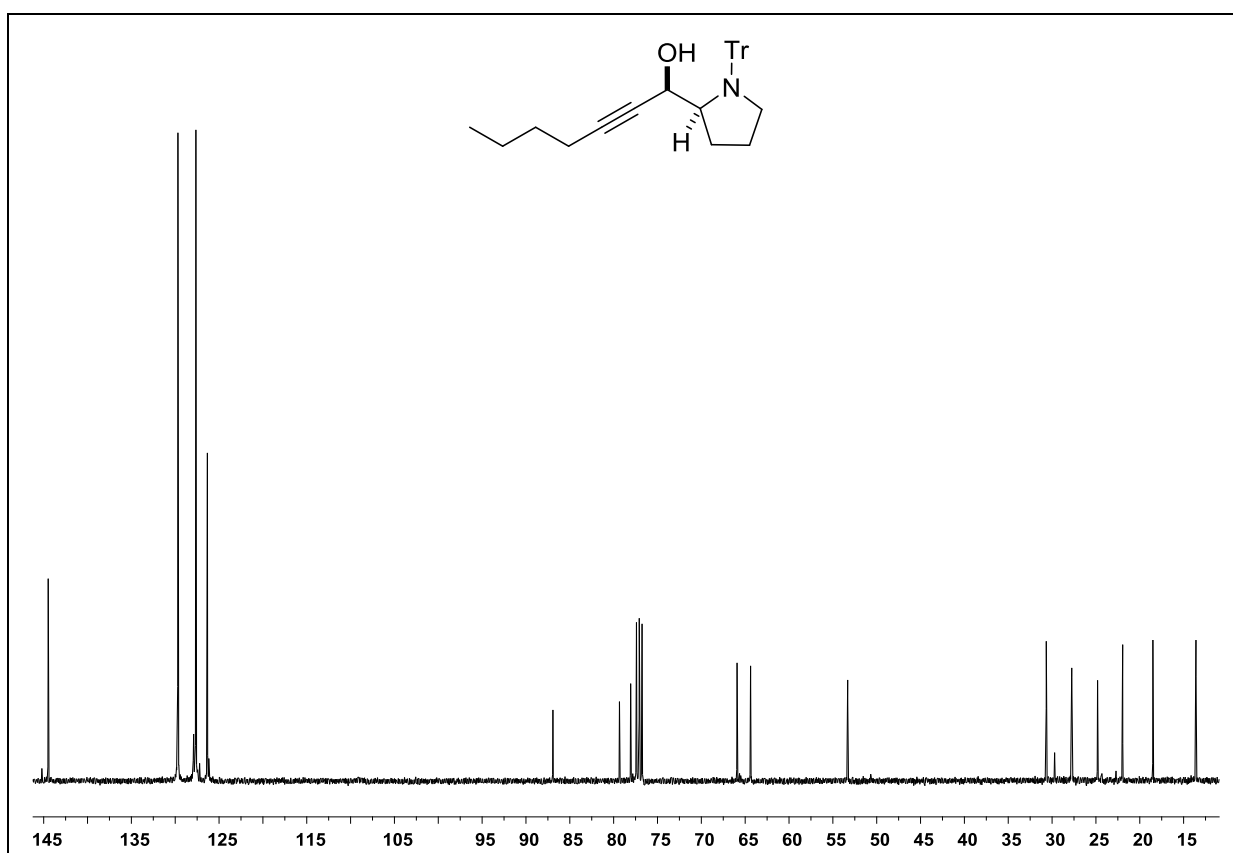
Espectro de RMN ^1H do composto **160k** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160k** em CDCl_3 a 75 MHz.

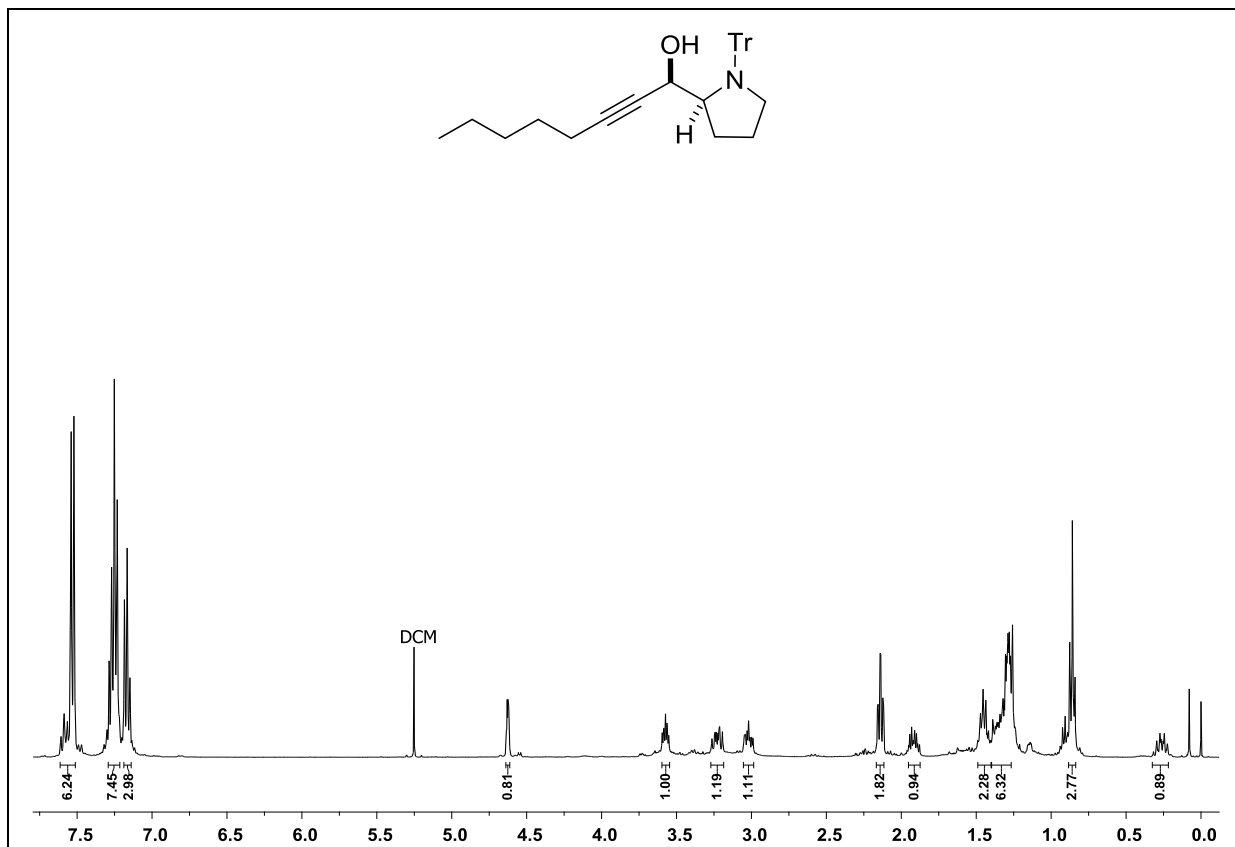
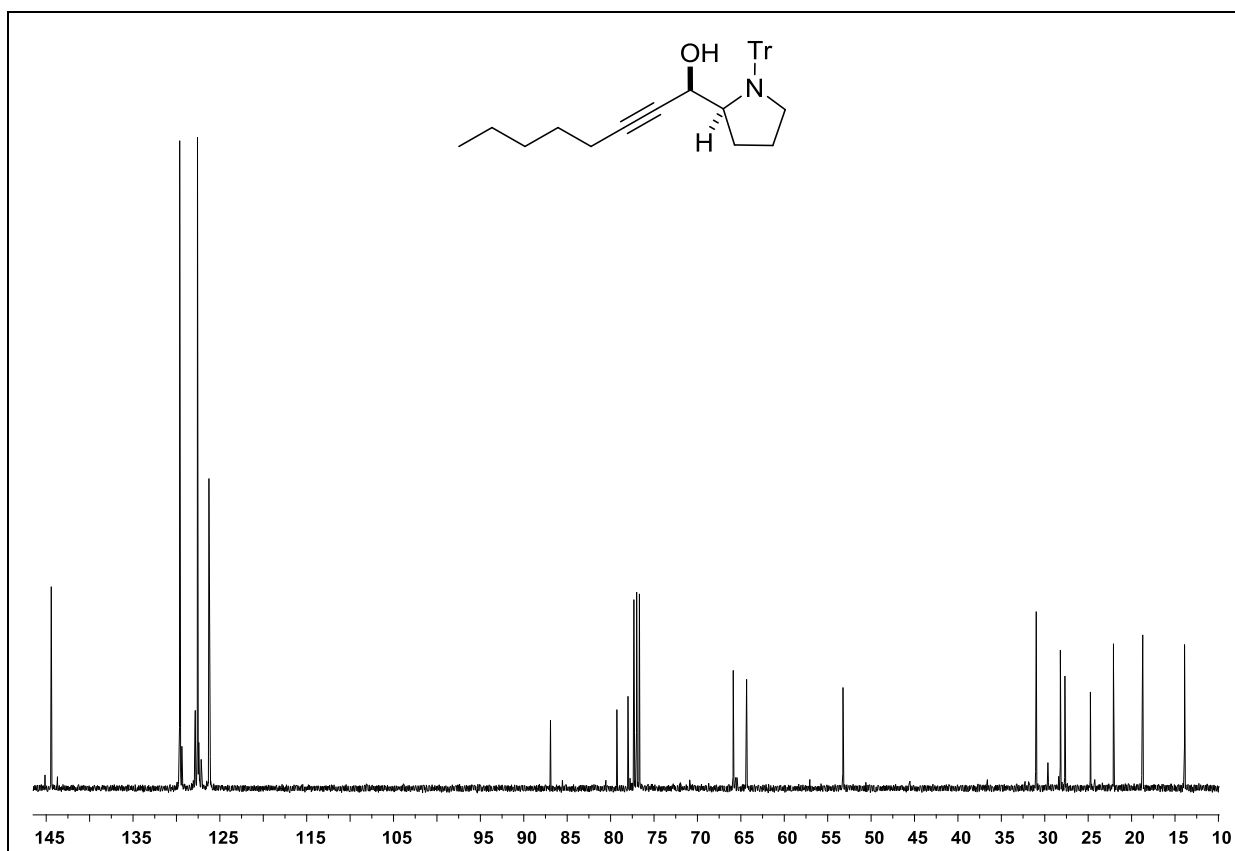
Espectro de RMN ^1H do composto **160I** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **160I** em CDCl_3 a 75 MHz.

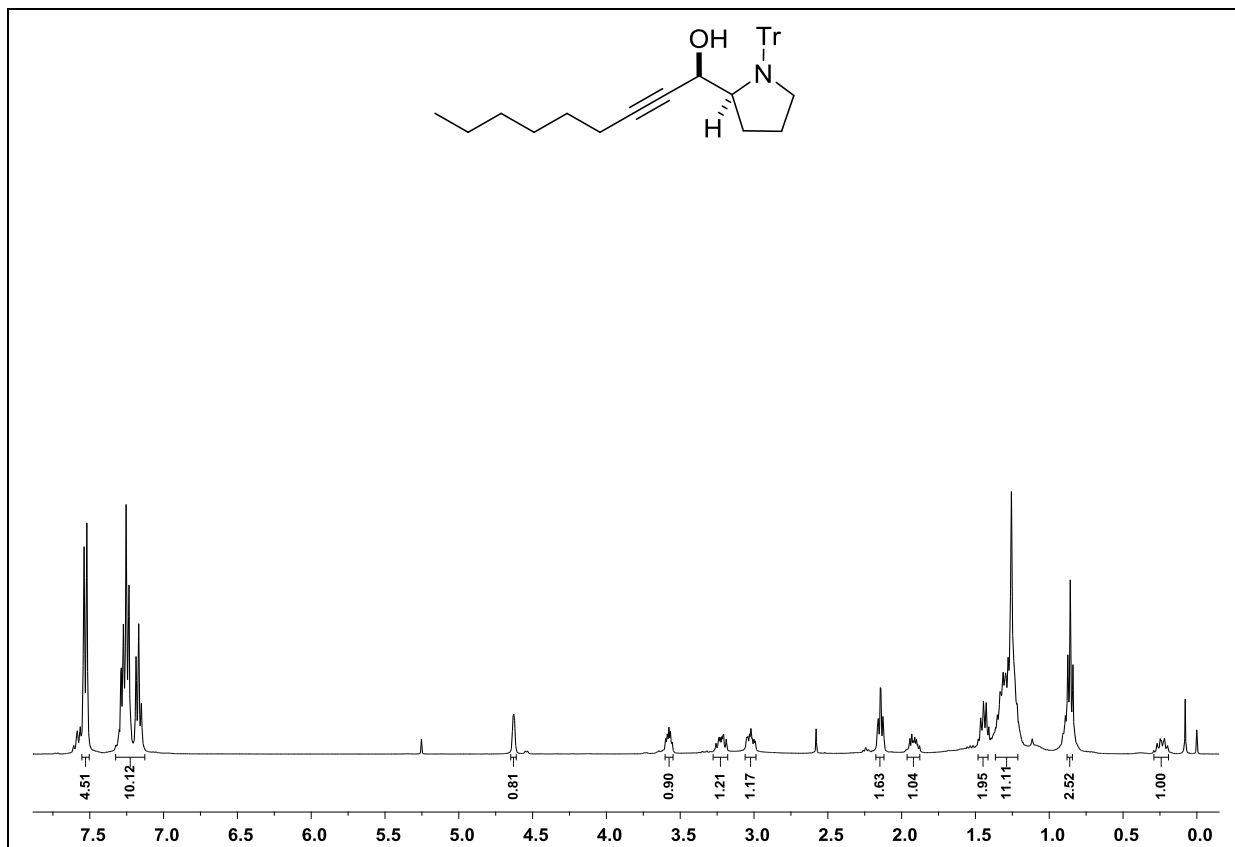
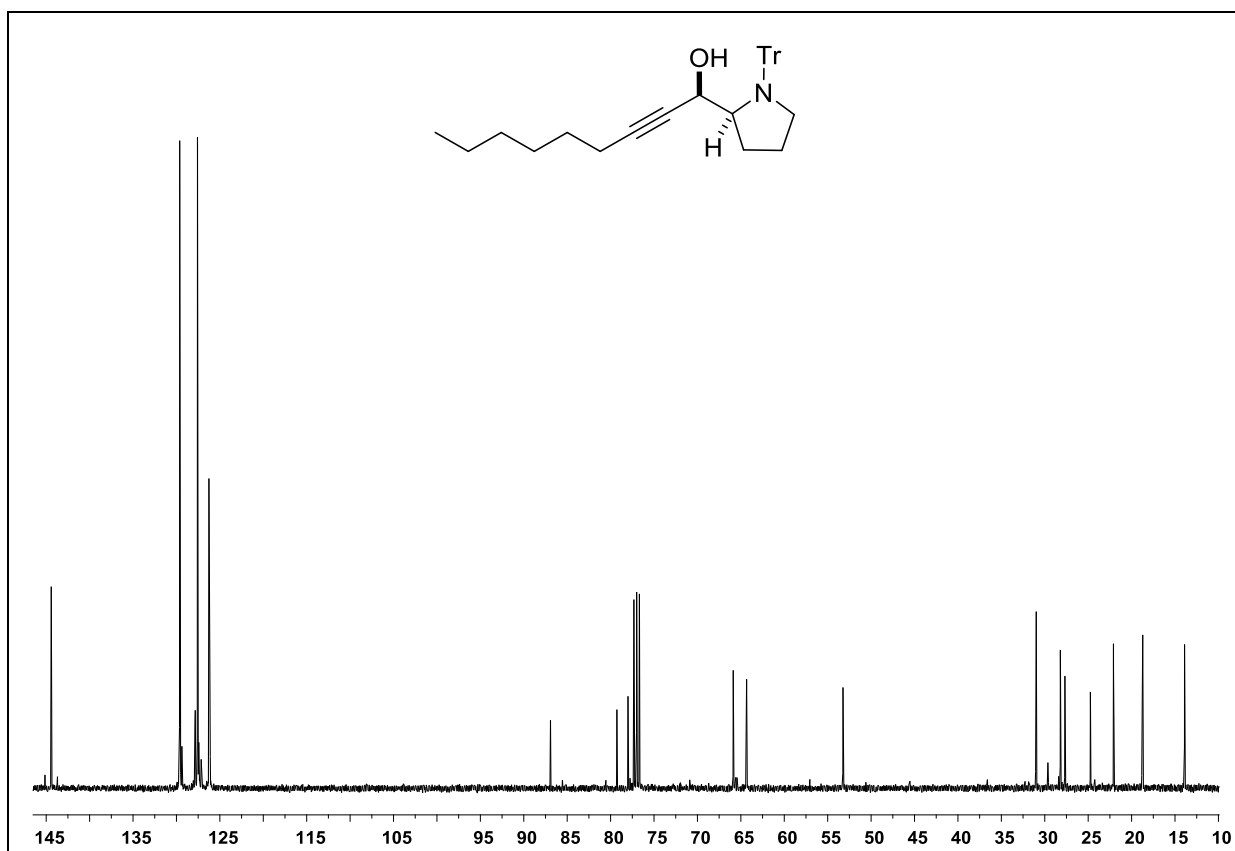
Espectro de RMN ¹H do composto **164a** em CDCl₃ a 500 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **164a** em CDCl₃ a 125 MHz.

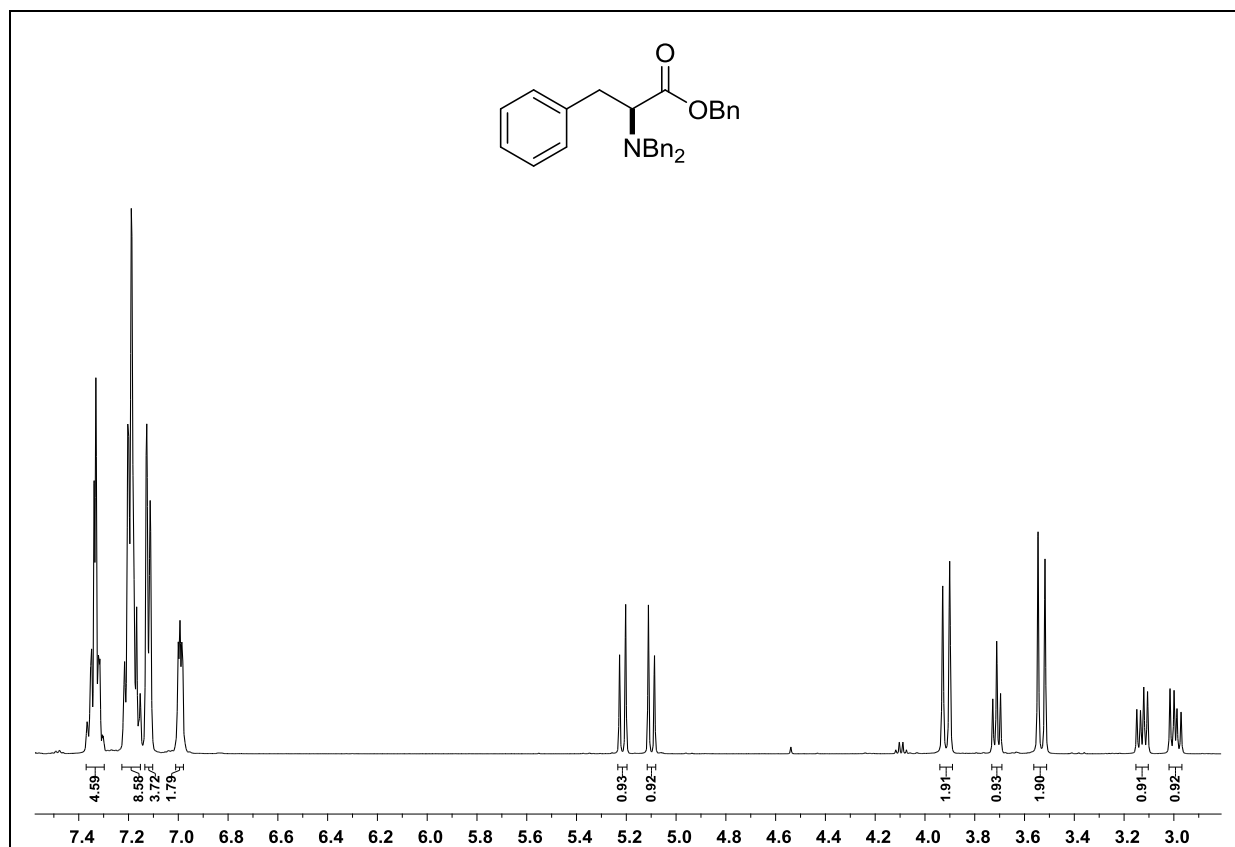
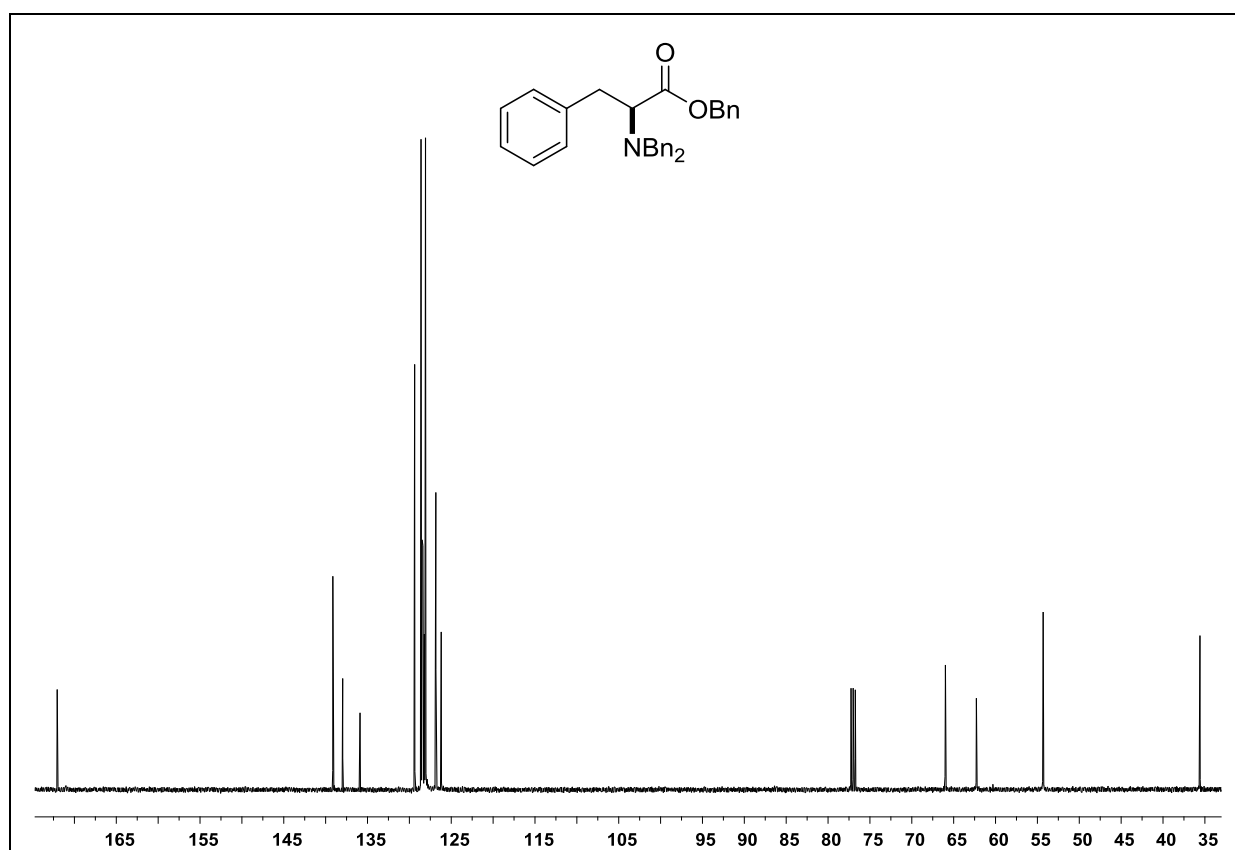
Espectro de RMN ^1H do composto **164b** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **164b** em CDCl_3 a 125 MHz.

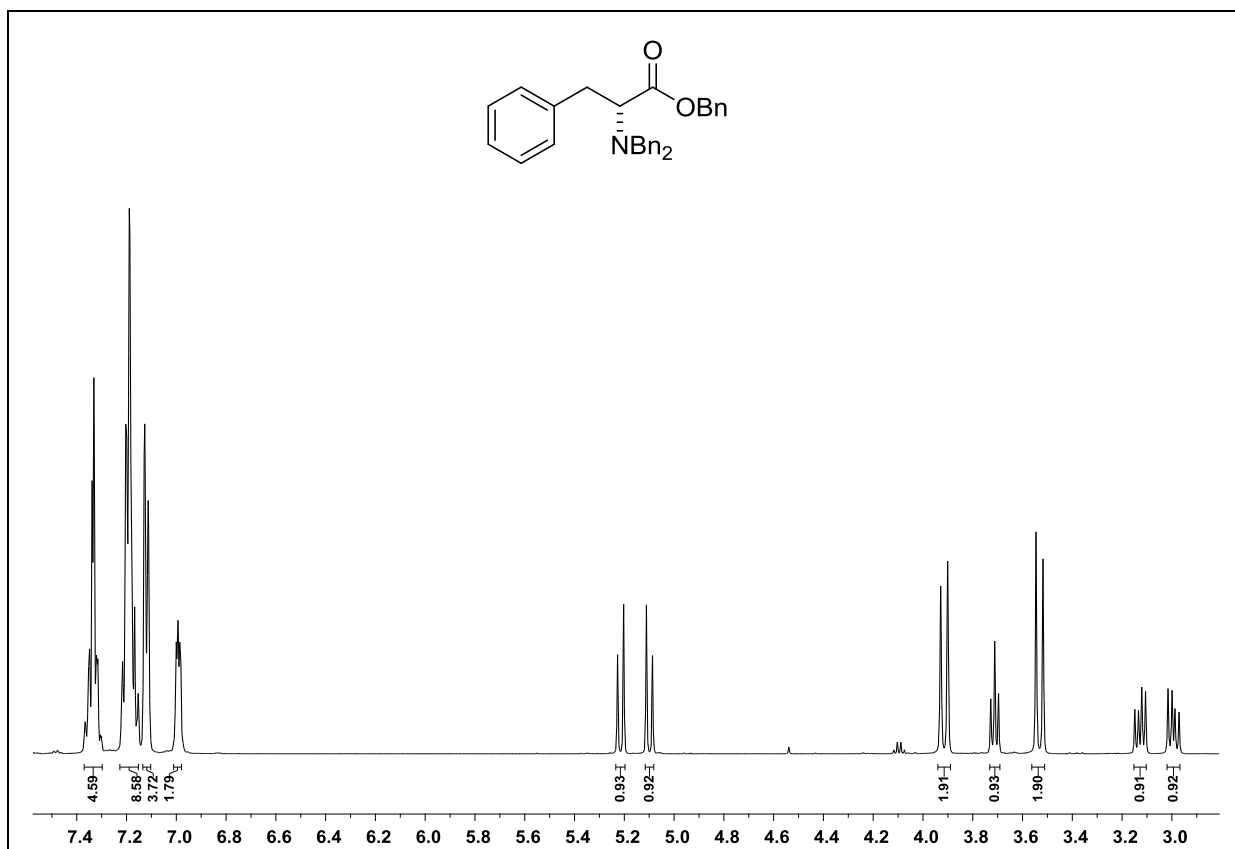
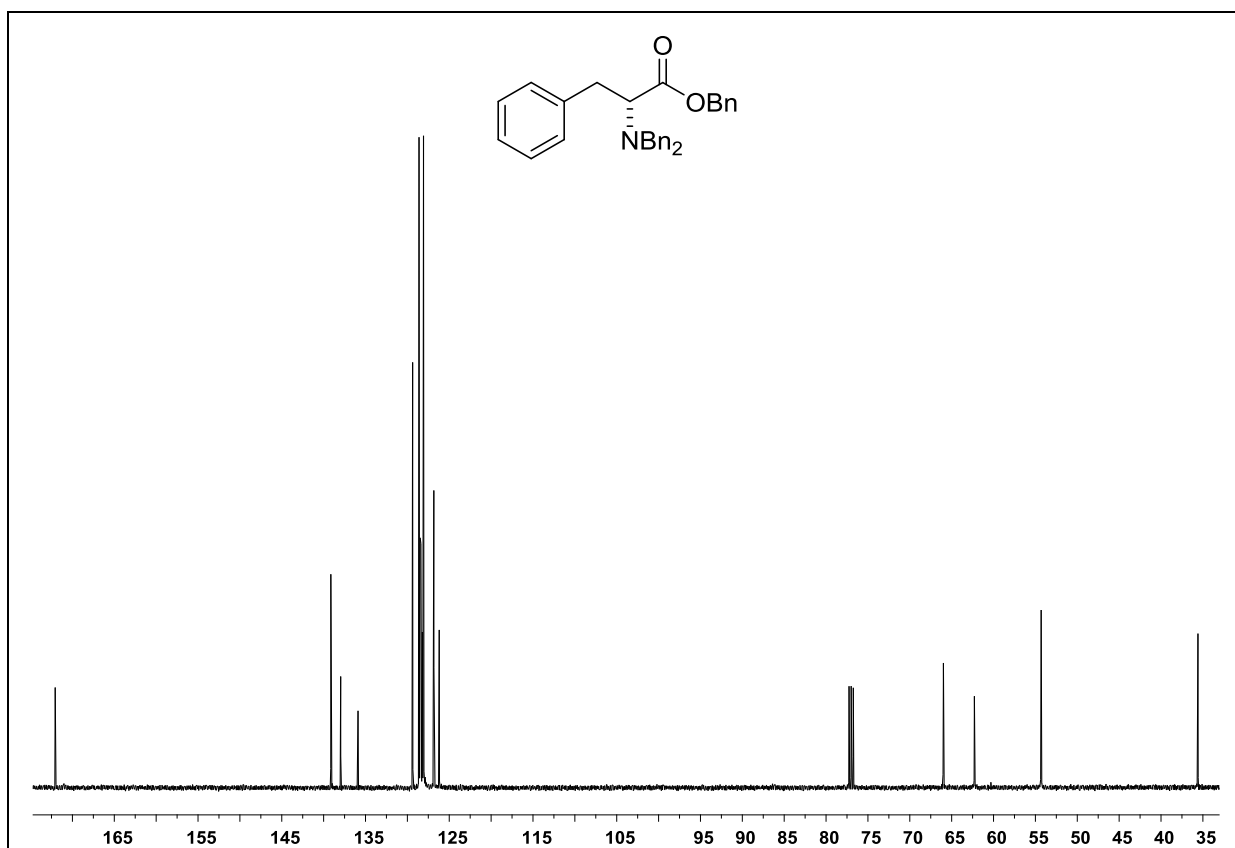
Espectro de RMN ^1H do composto **164e** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **164e** em CDCl_3 a 75 MHz.

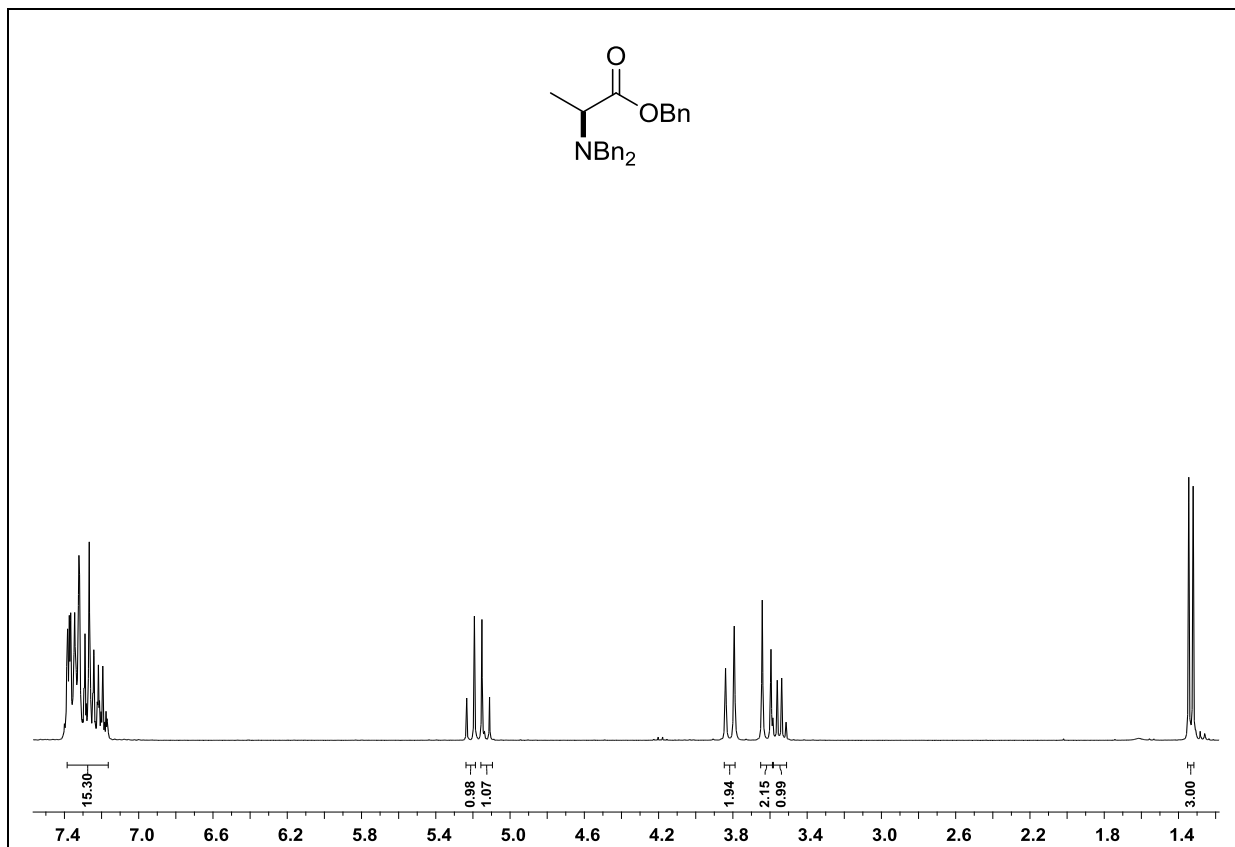
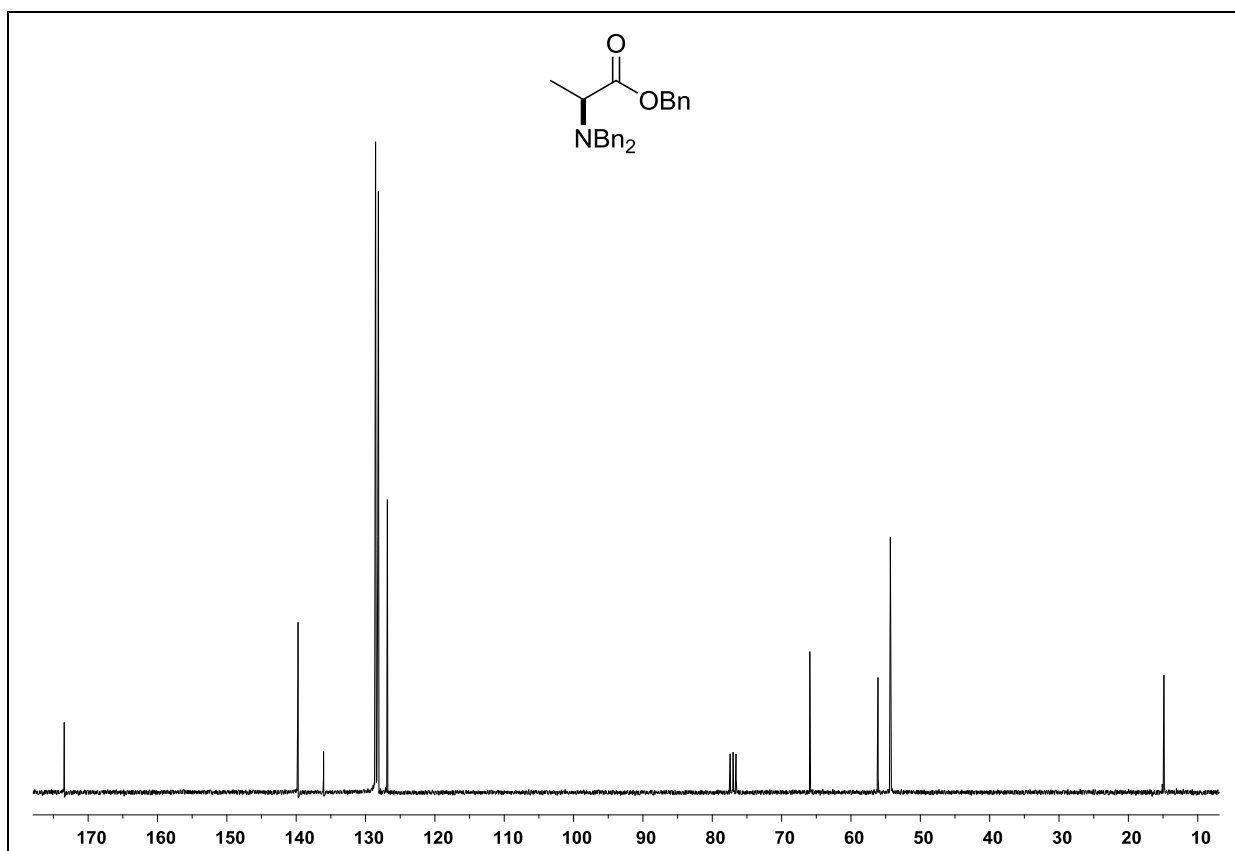
Espectro de RMN ¹H do composto **164f** em CDCl₃ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **164f** em CDCl₃ a 100 MHz.

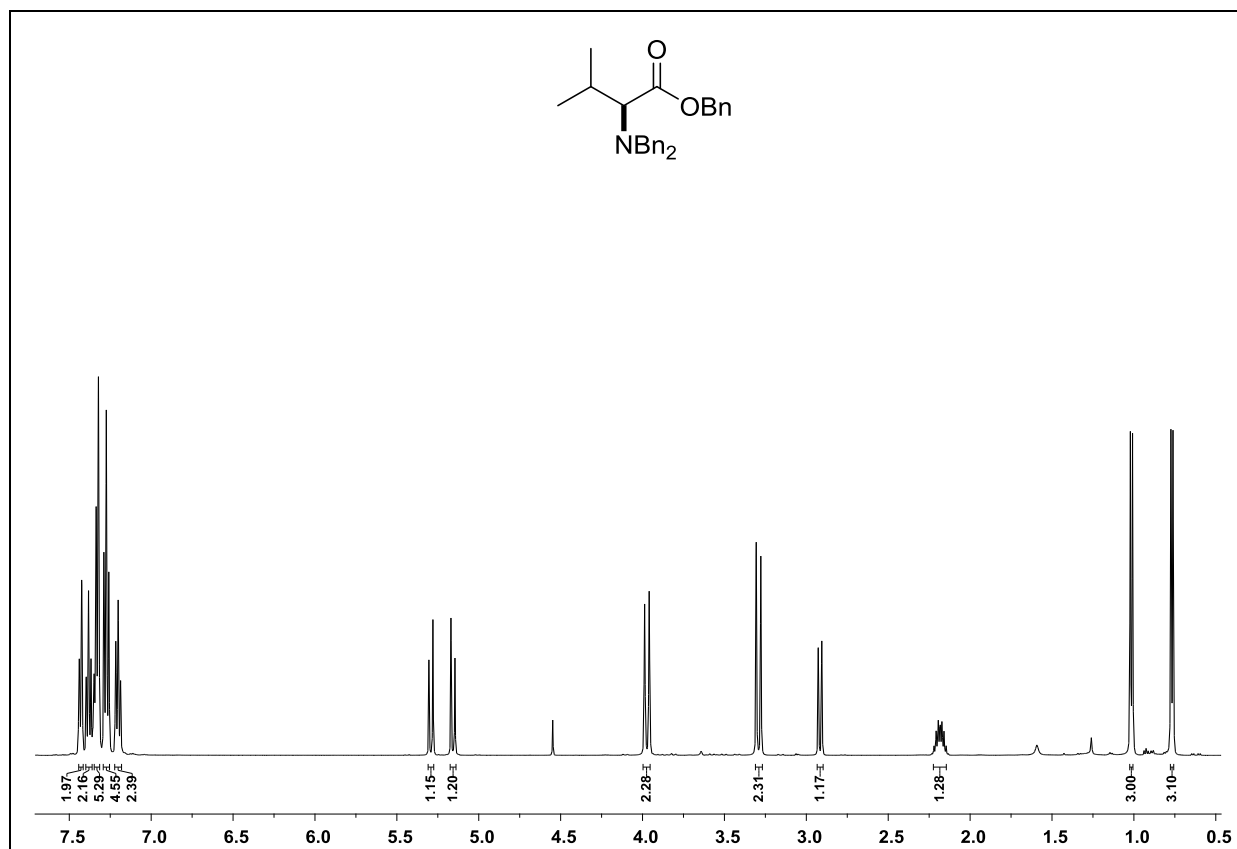
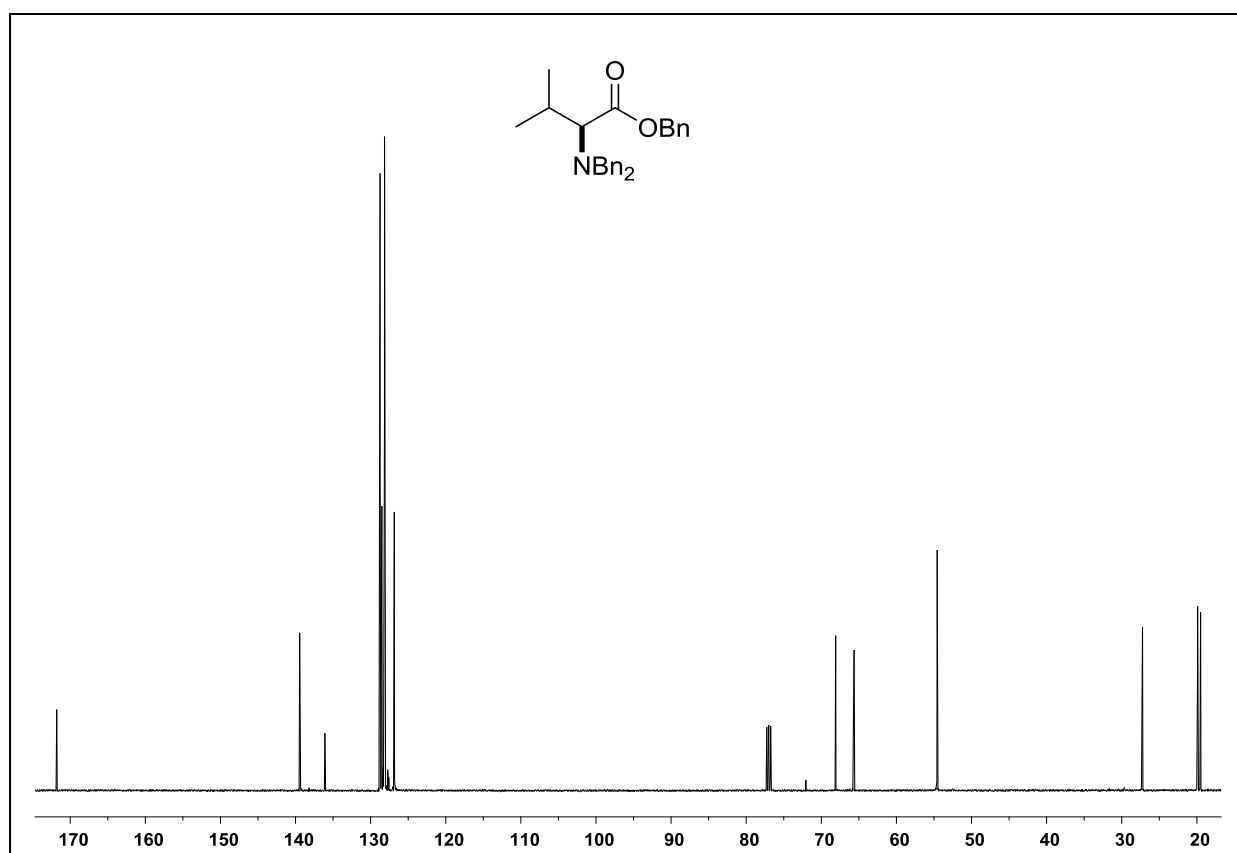
Espectro de RMN ^1H do composto **164g** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **164g** em CDCl_3 a 100 MHz.

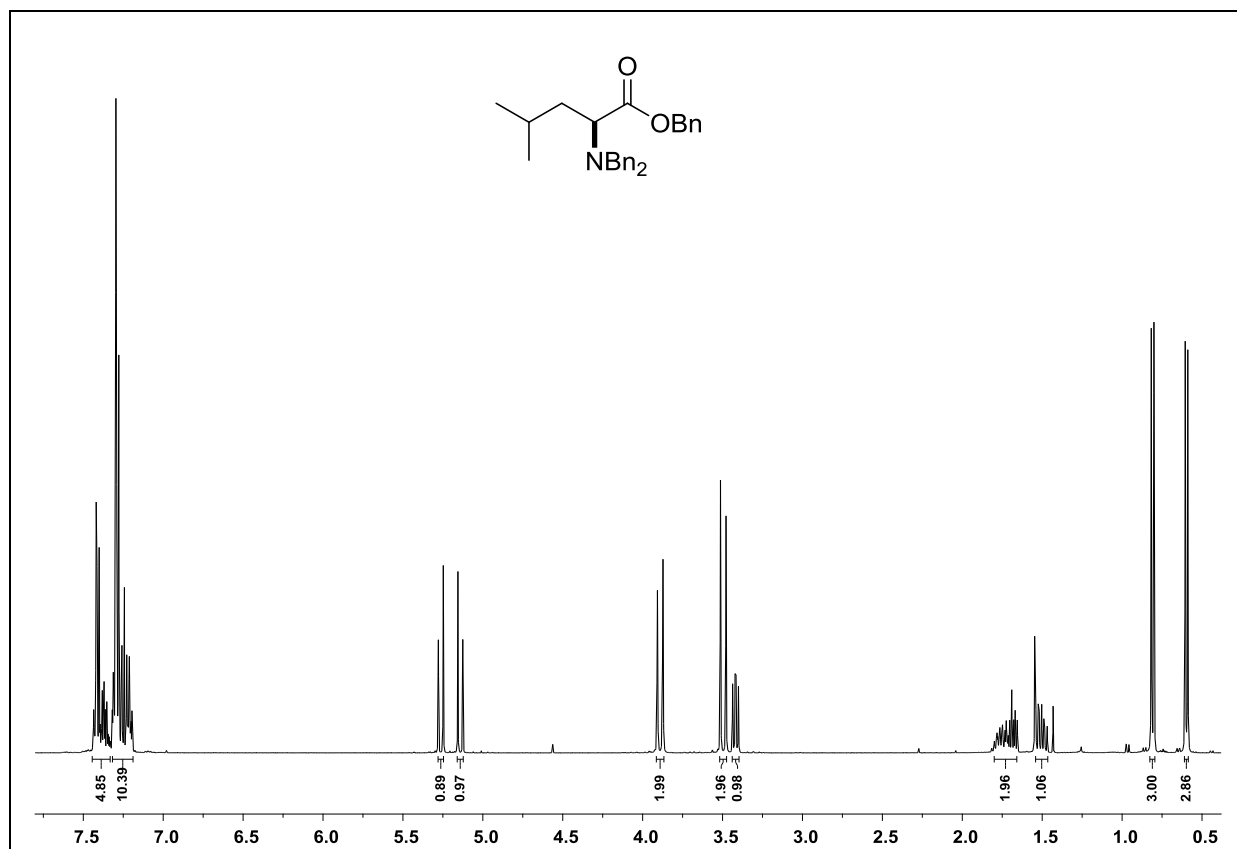
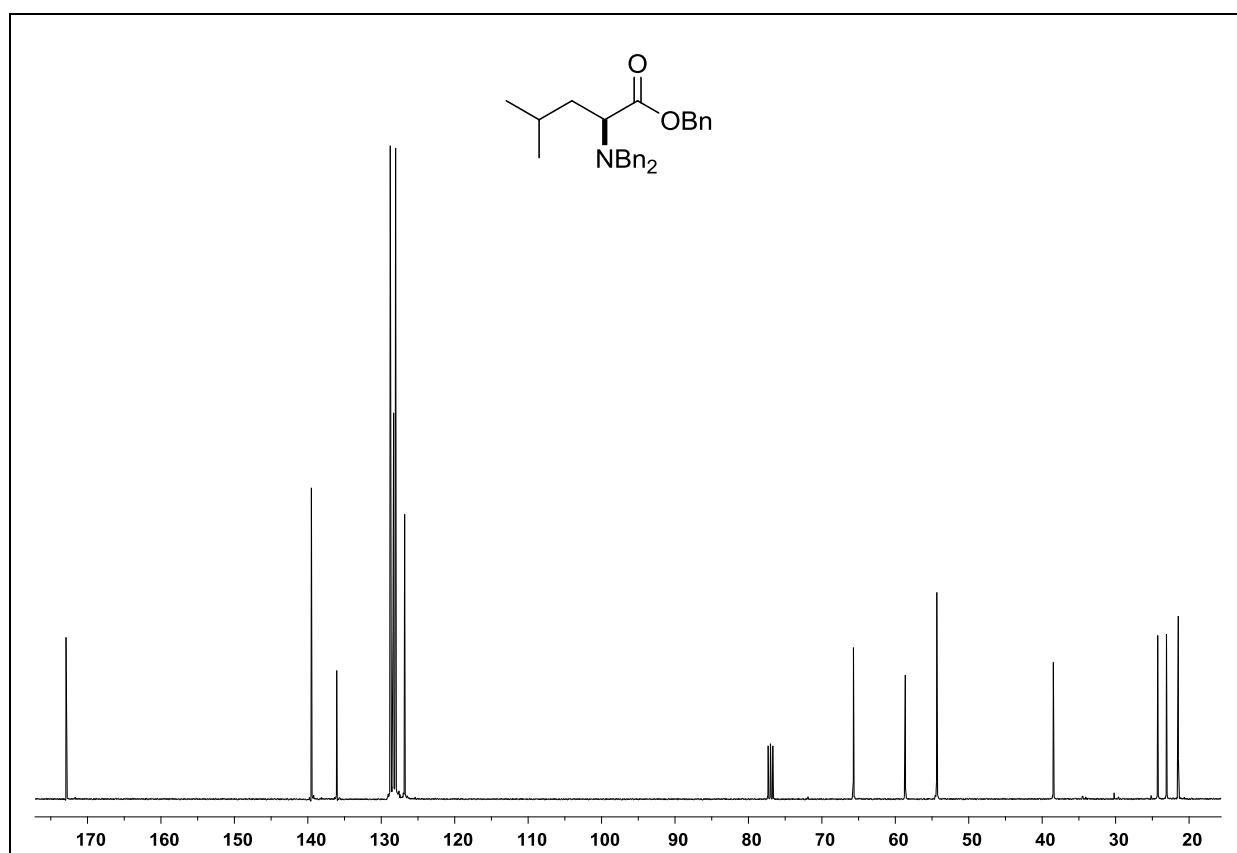
Espectro de RMN ^1H do composto **164h** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **164h** em CDCl_3 a 100 MHz.

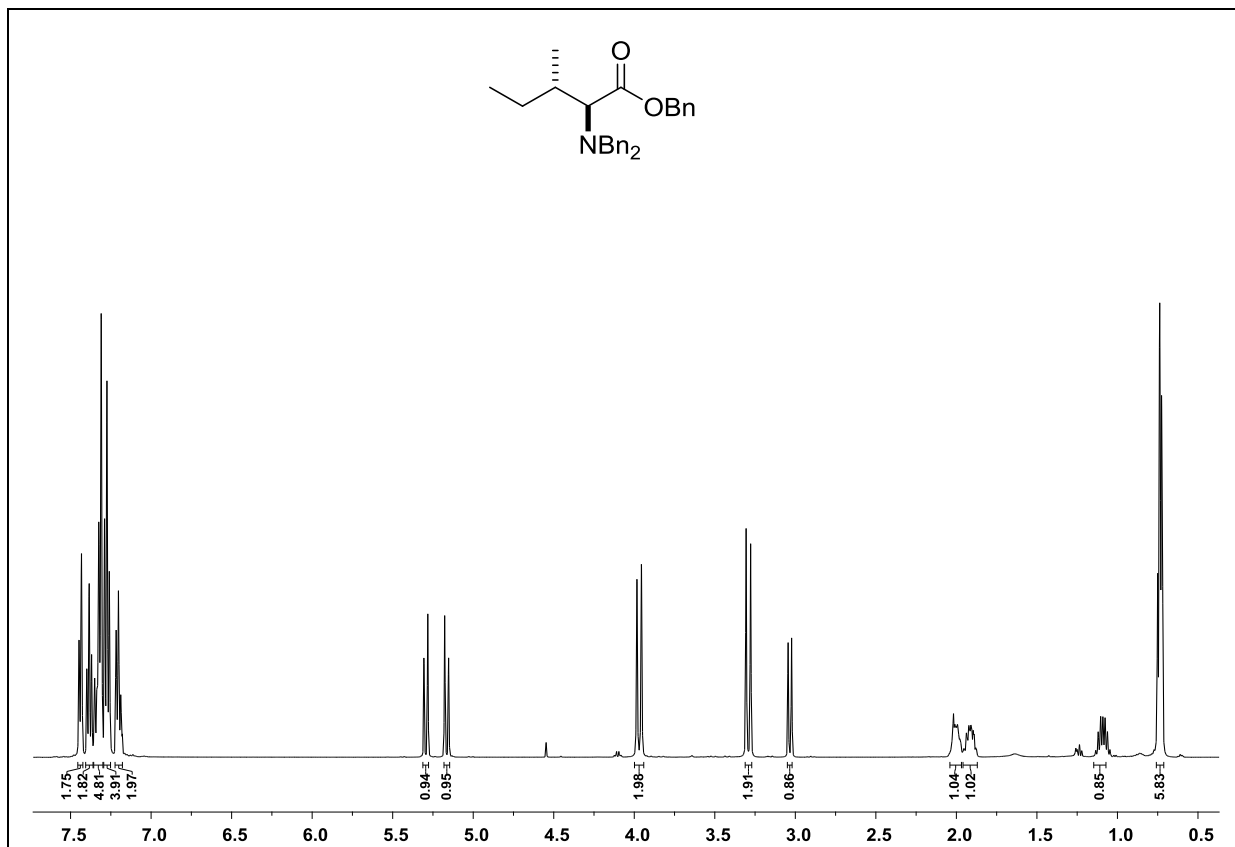
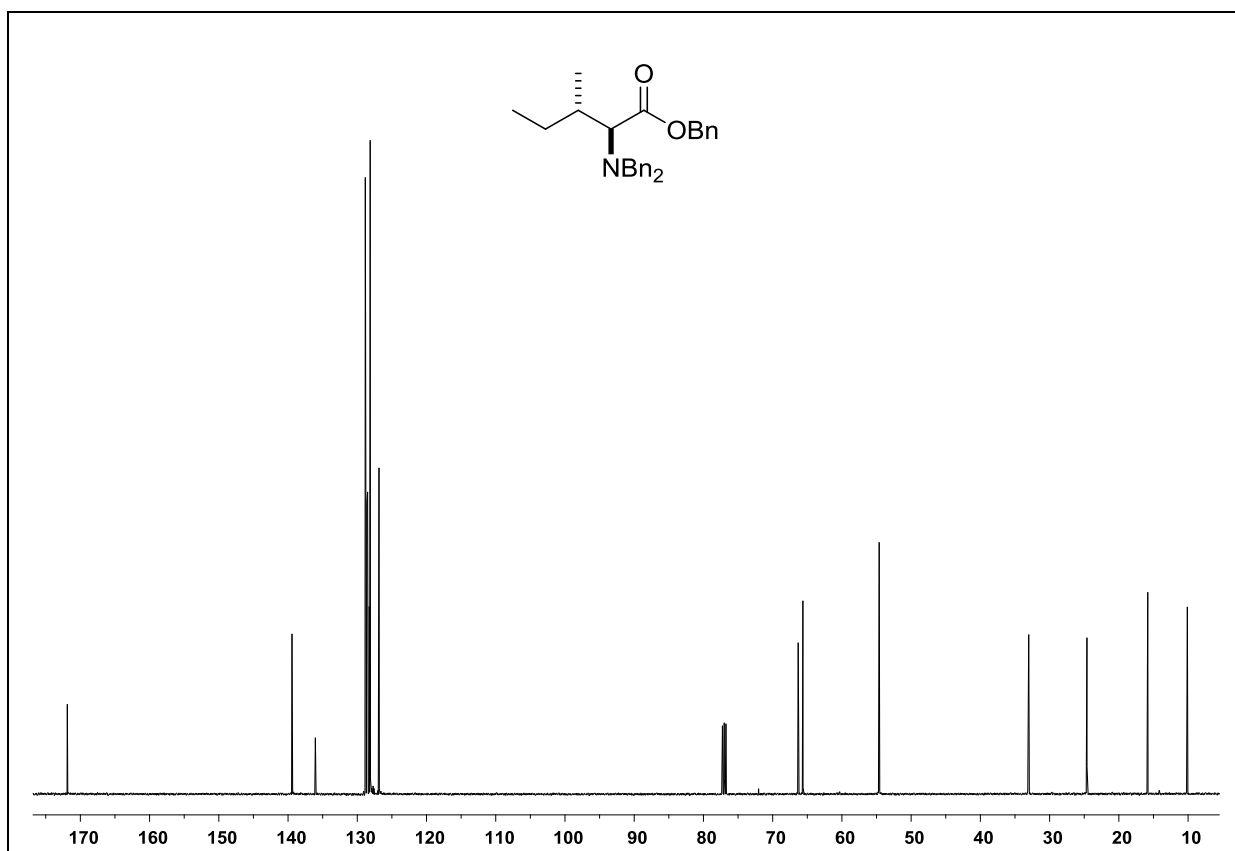
Espectro de RMN ^1H do composto **169a** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169a** em CDCl_3 a 75 MHz.

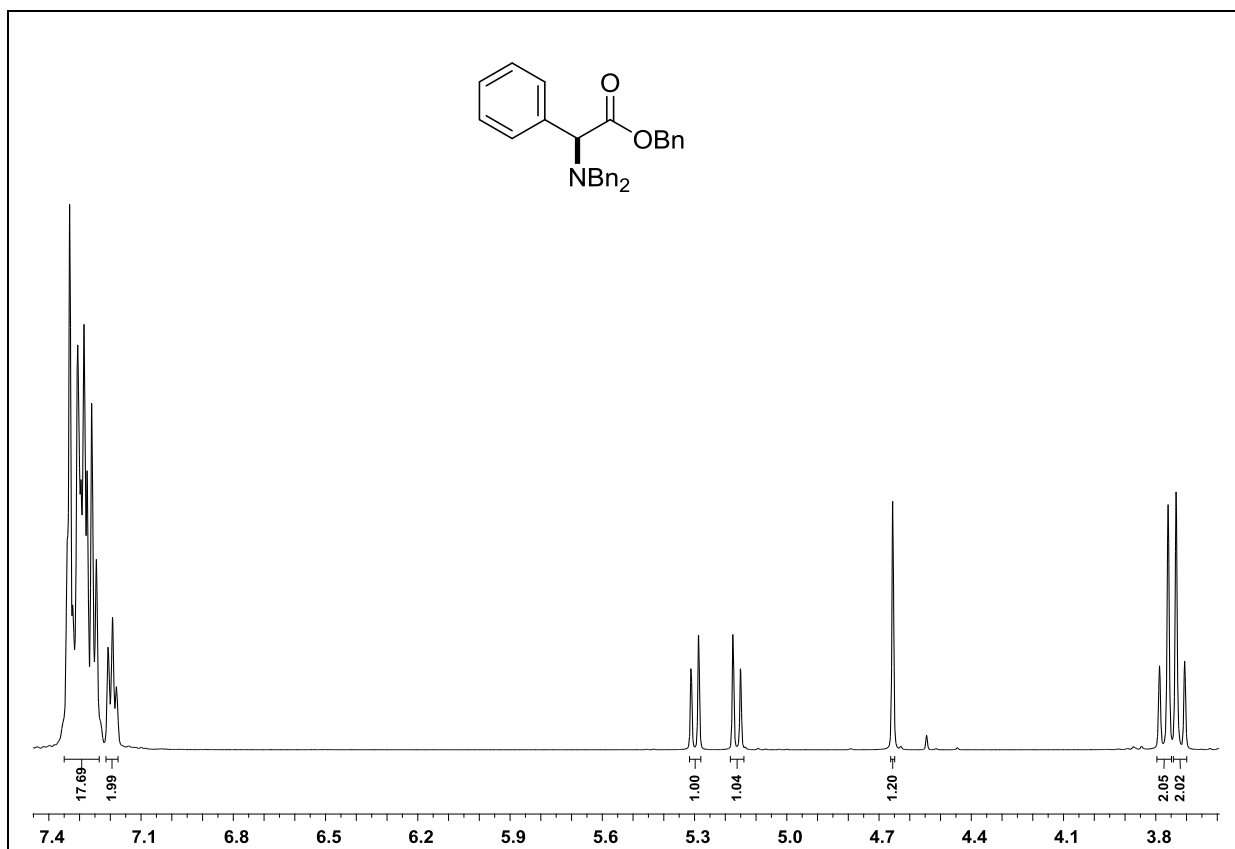
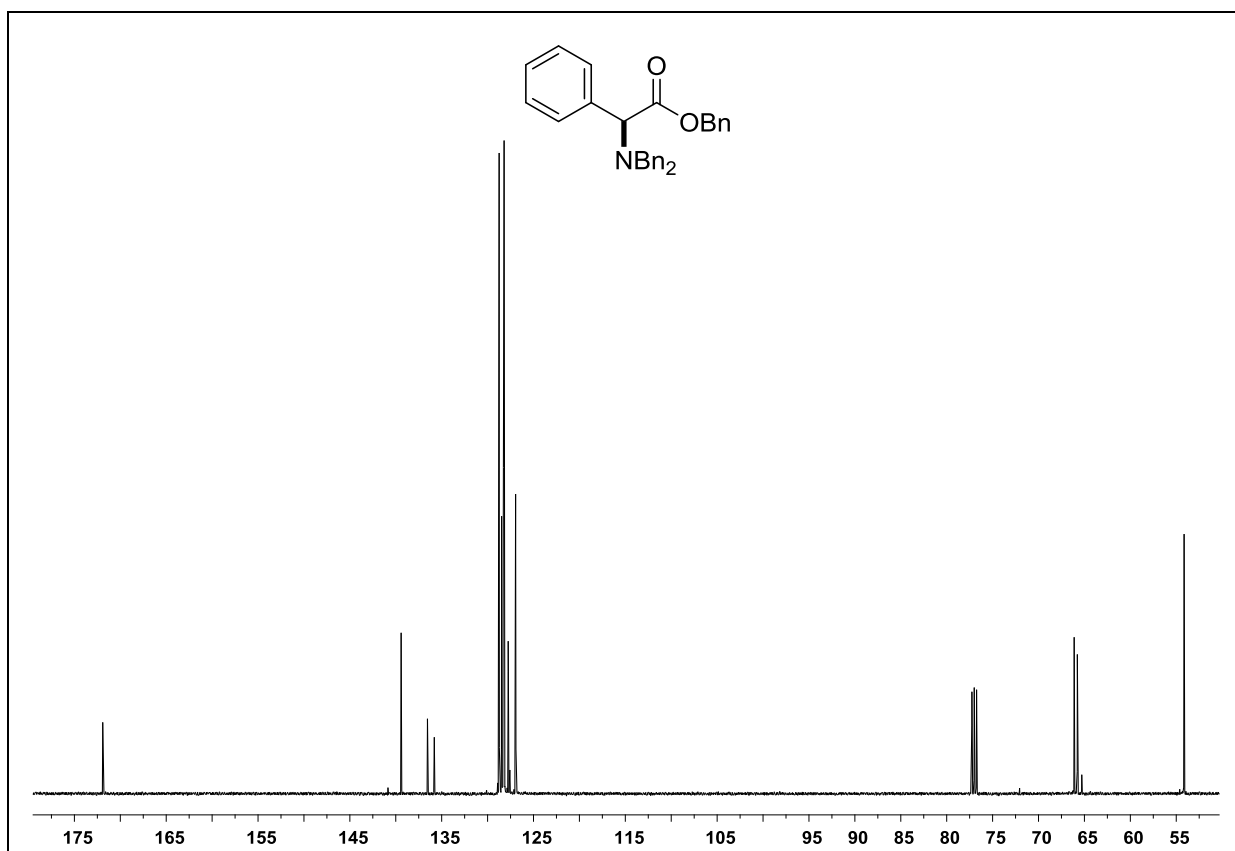
Espectro de RMN ^1H do composto **169b** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169b** em CDCl_3 a 125 MHz.

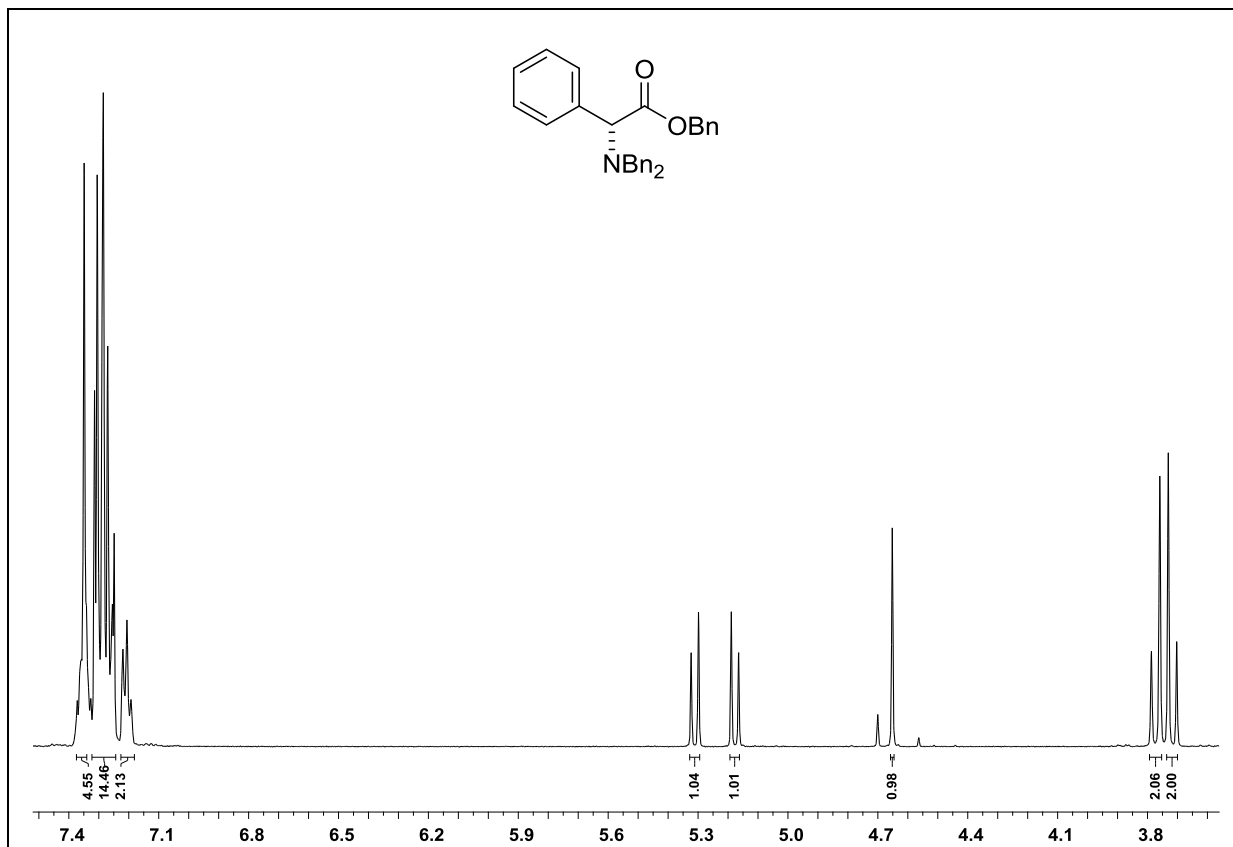
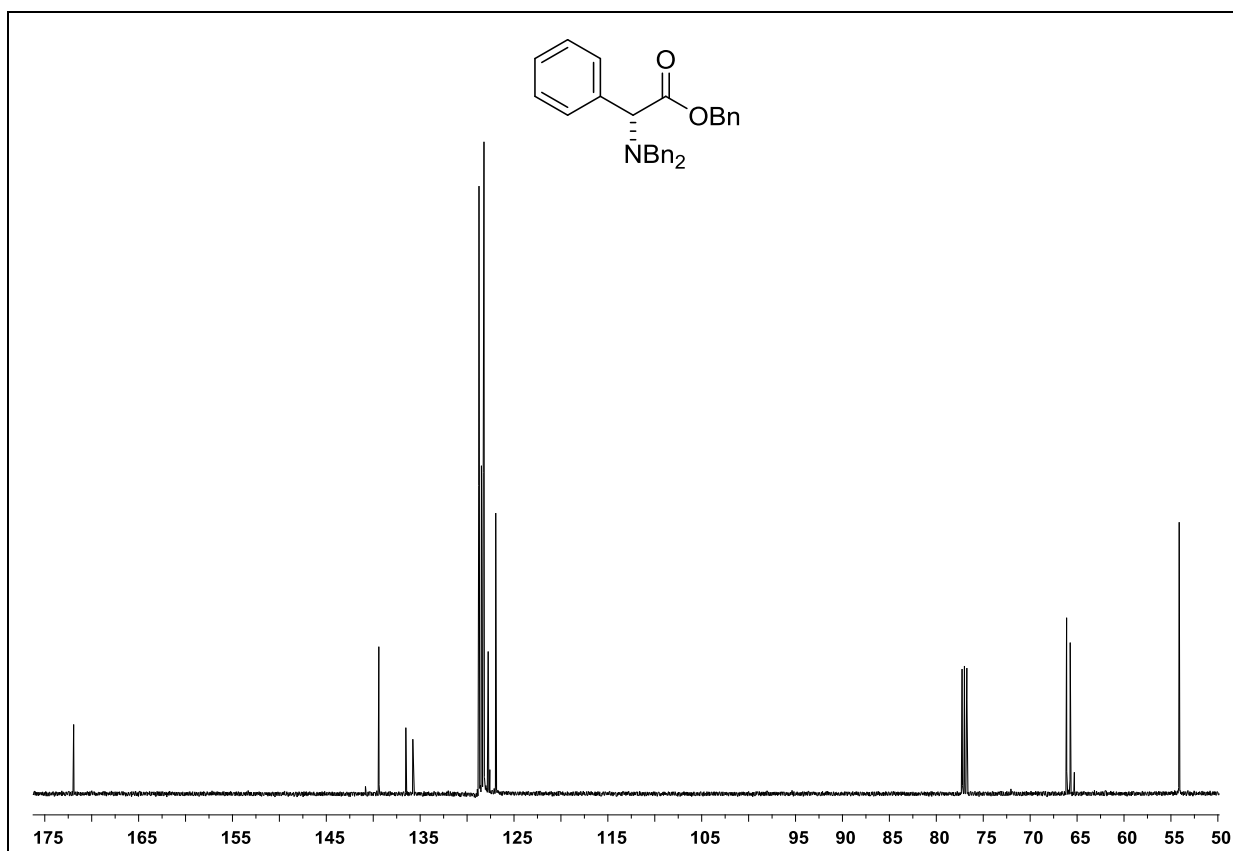
Espectro de RMN ¹H do composto **169c** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **169c** em CDCl₃ a 75 MHz.

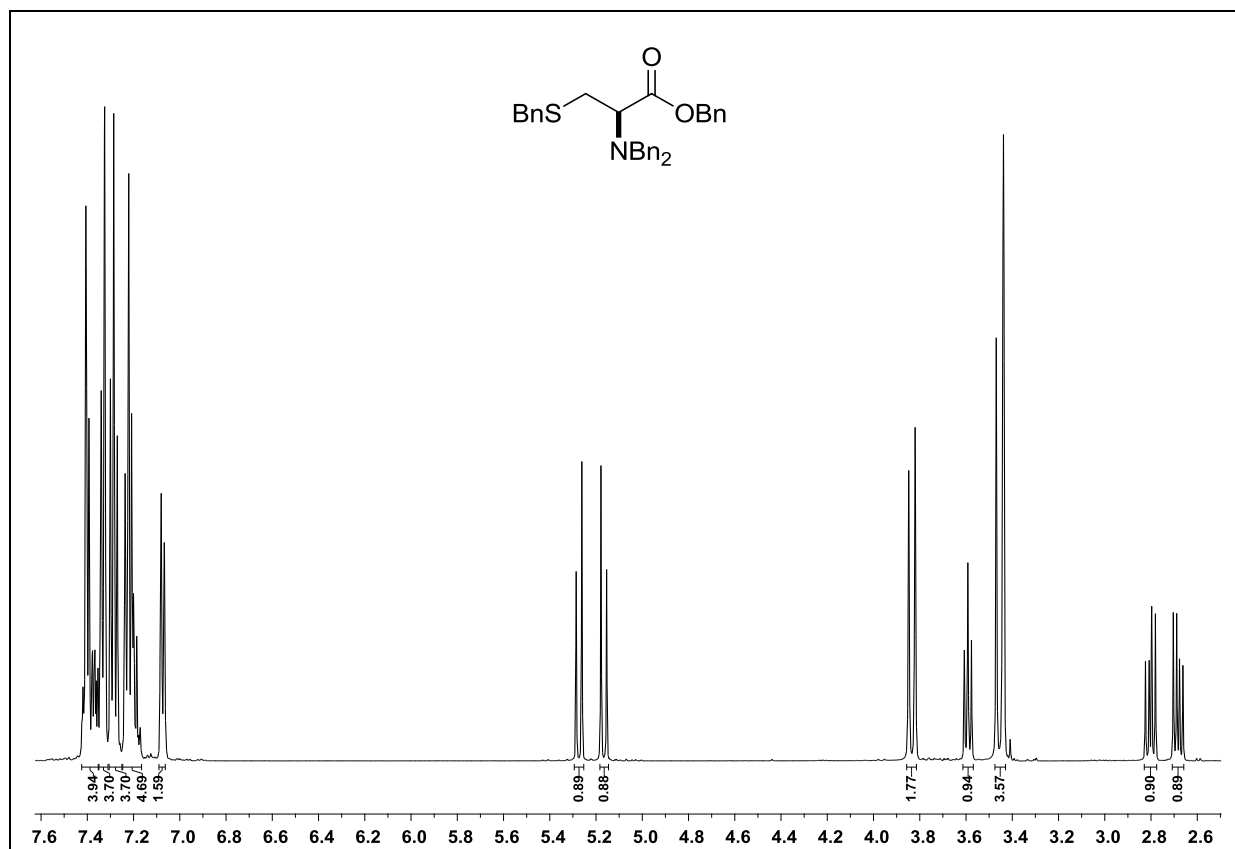
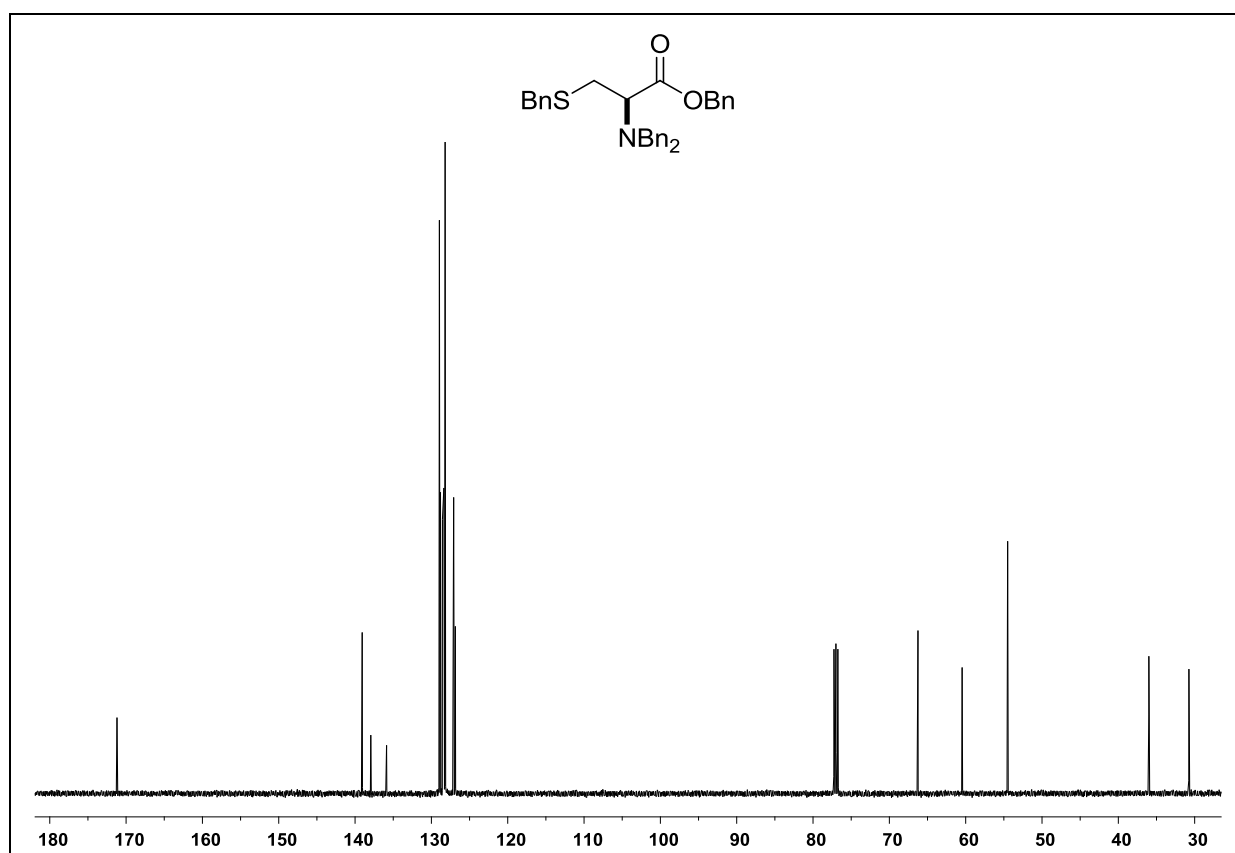
Espectro de RMN ¹H do composto **169d** em CDCl₃ a 500 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **169d** em CDCl₃ a 125 MHz.

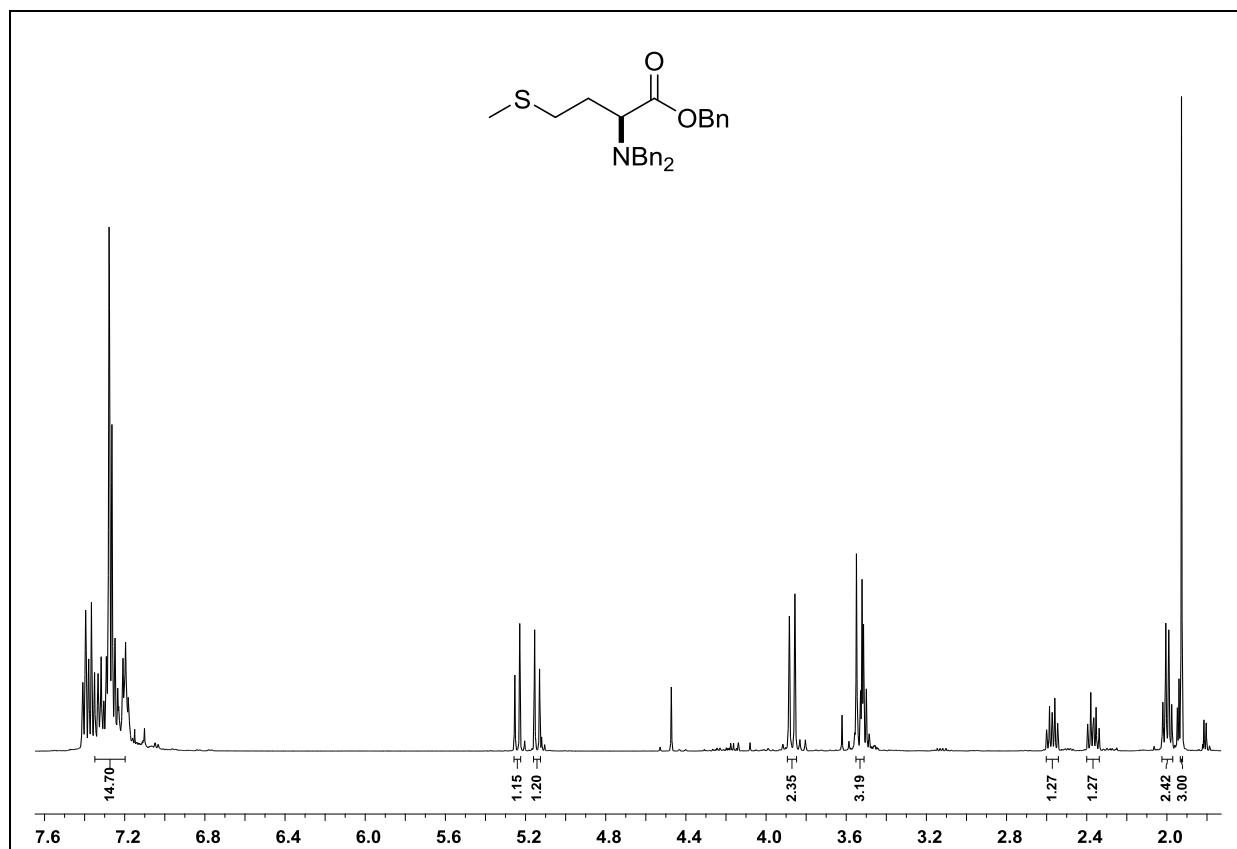
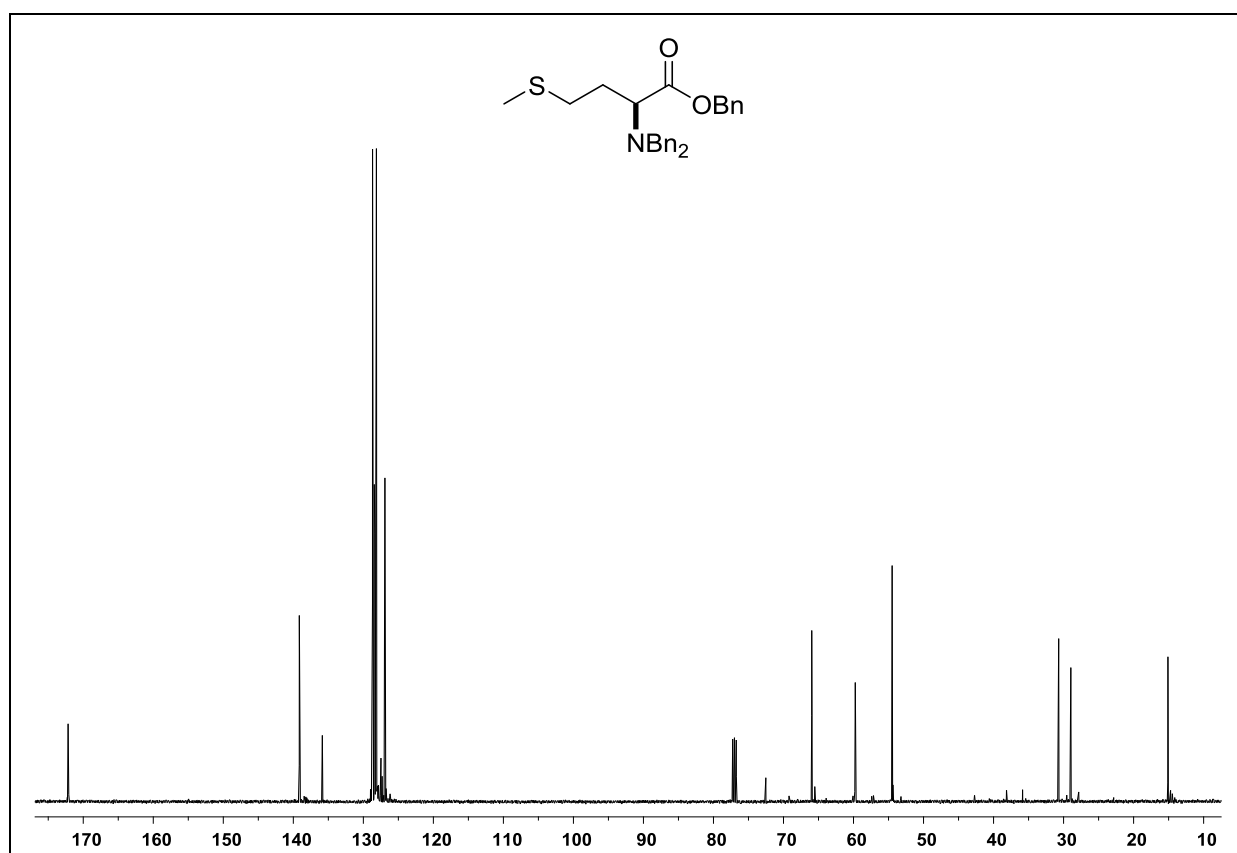
Espectro de RMN ^1H do composto **169e** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169e** em CDCl_3 a 100 MHz.

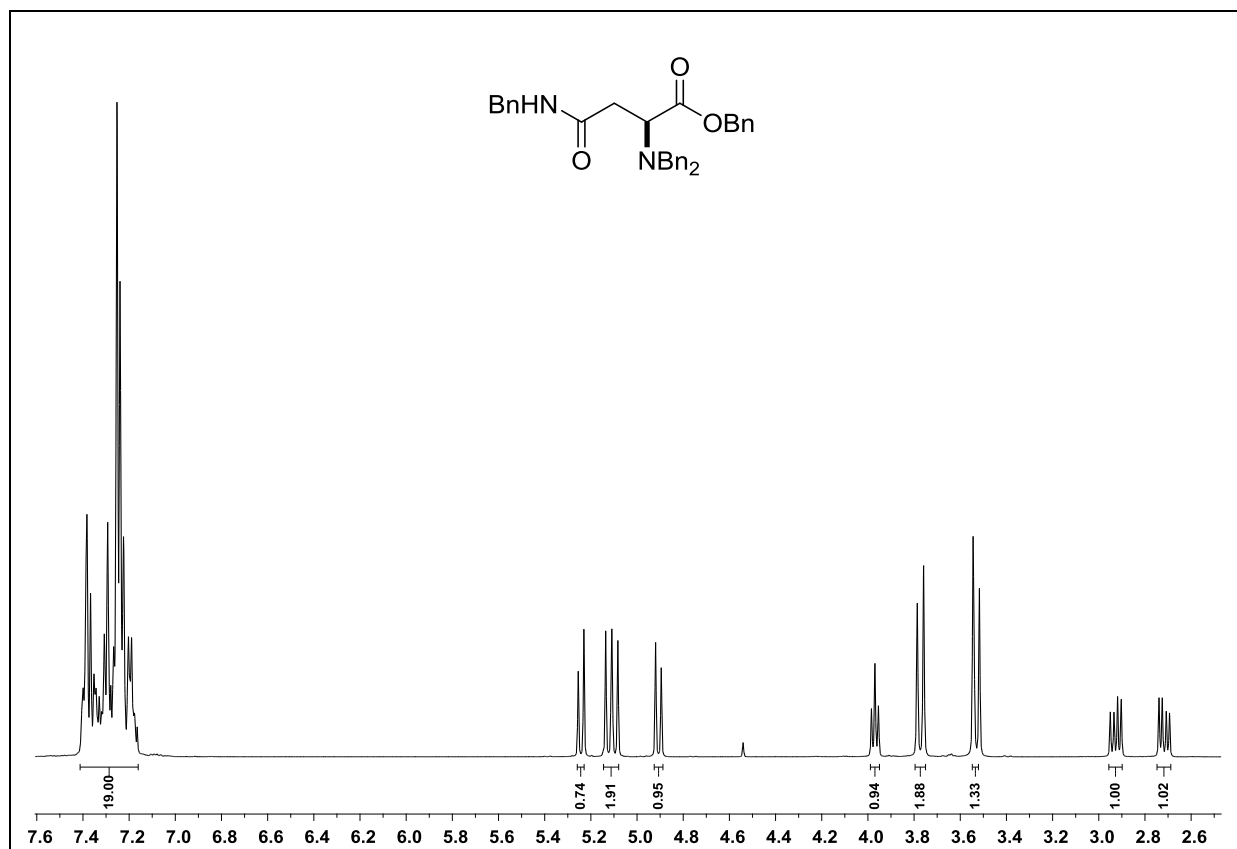
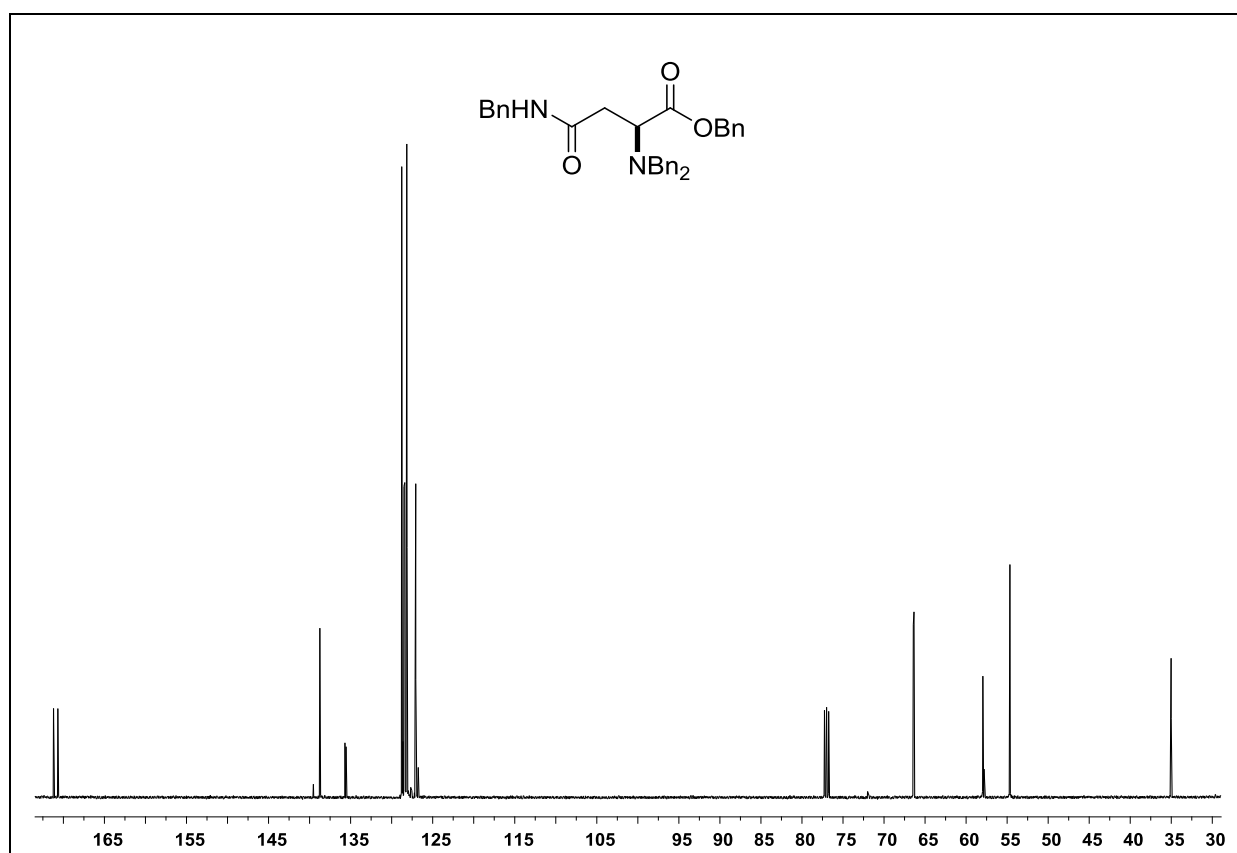
Espectro de RMN ¹H do composto **169f** em CDCl₃ a 500 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **169f** em CDCl₃ a 125 MHz.

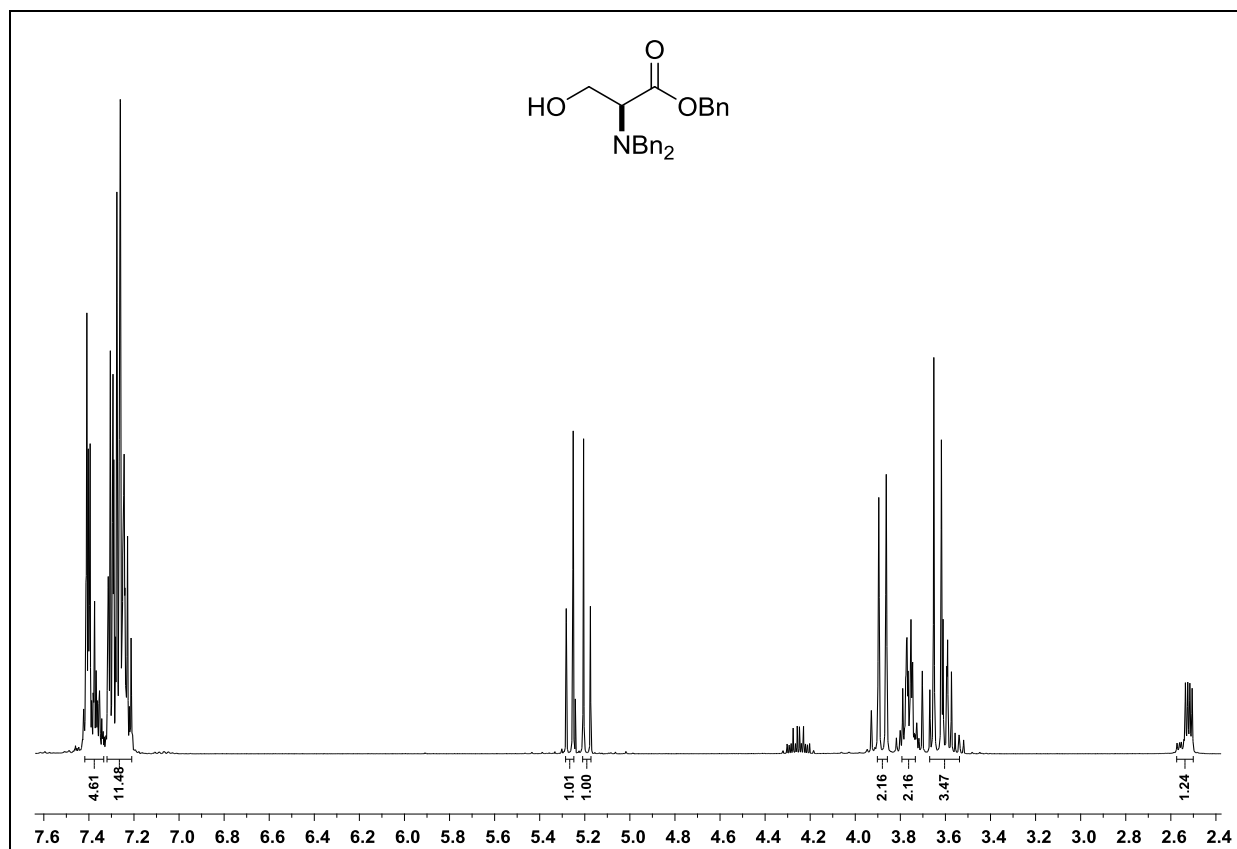
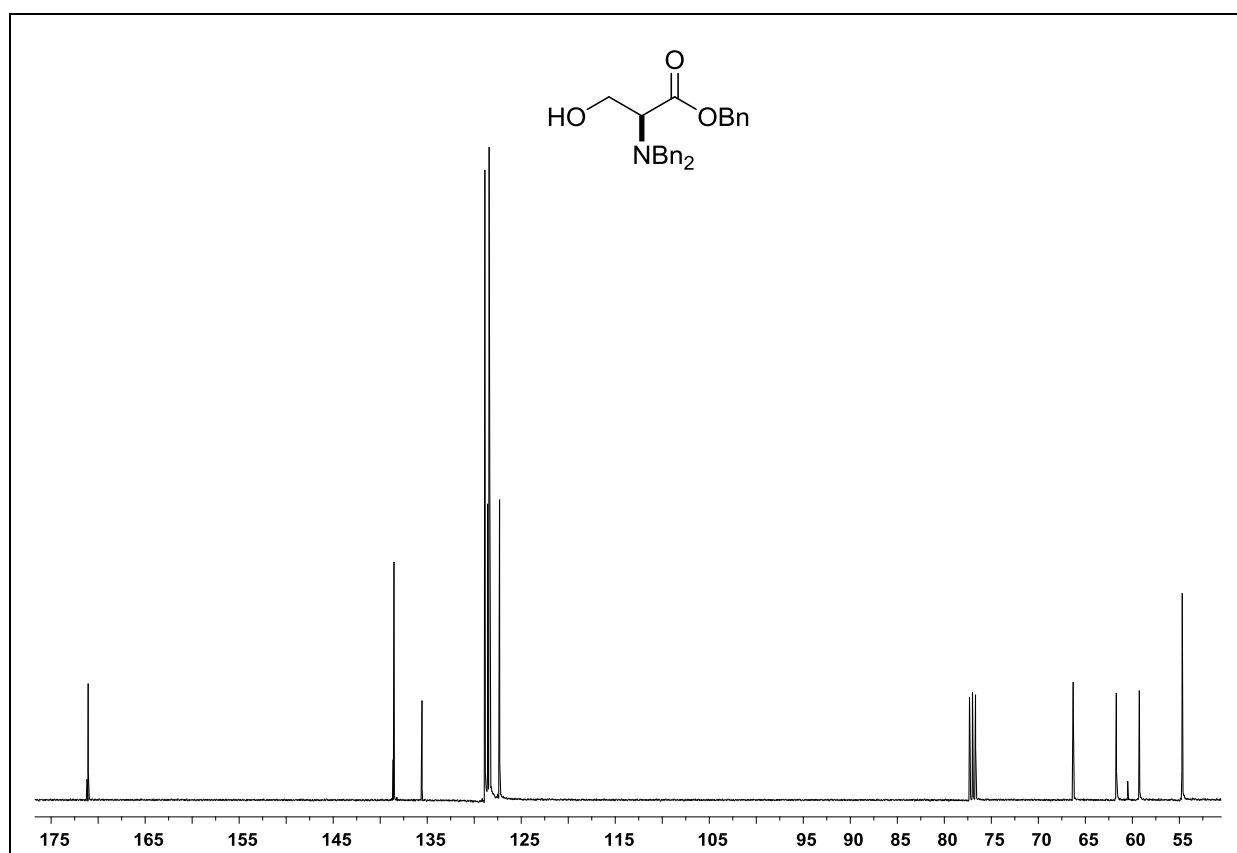
Espectro de RMN ^1H do composto **169g** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169g** em CDCl_3 a 125 MHz.

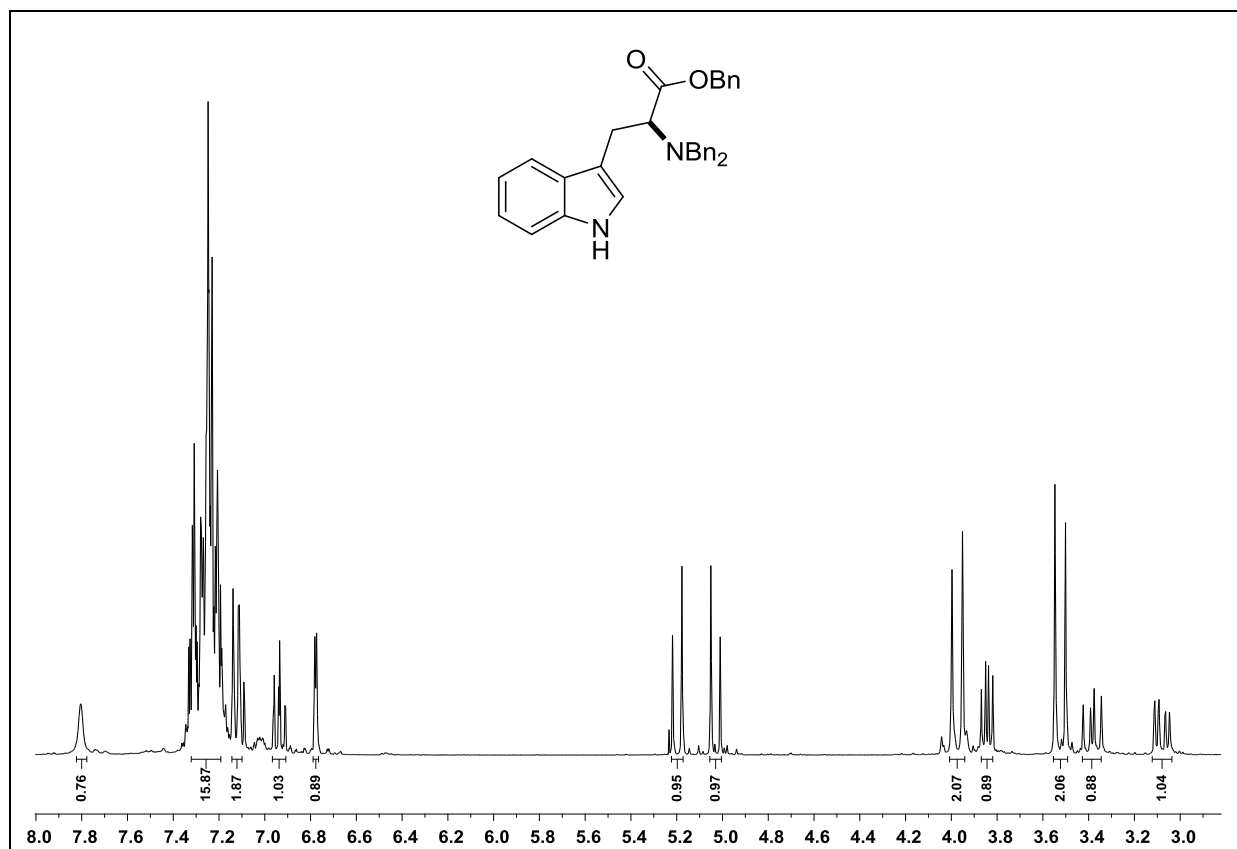
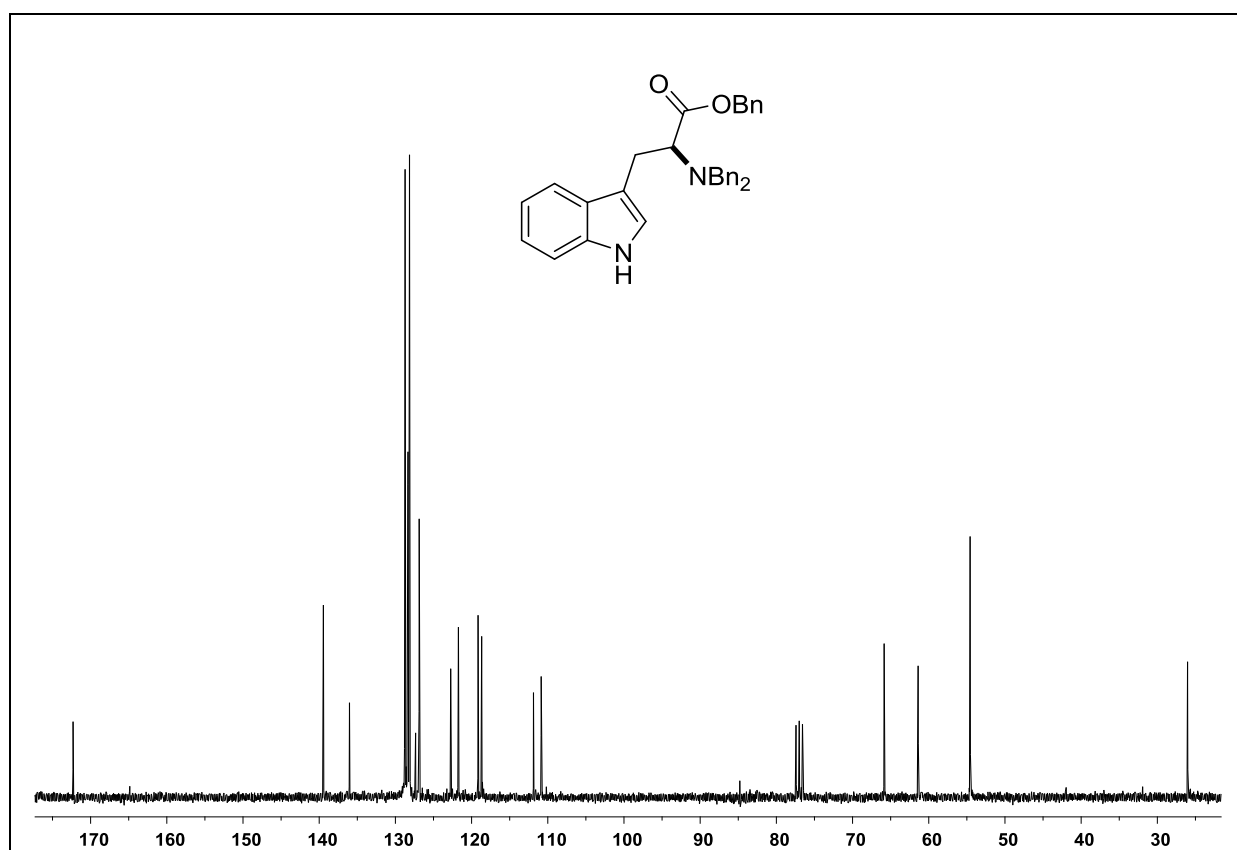
Espectro de RMN ^1H do composto **169h** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169h** em CDCl_3 a 125 MHz.

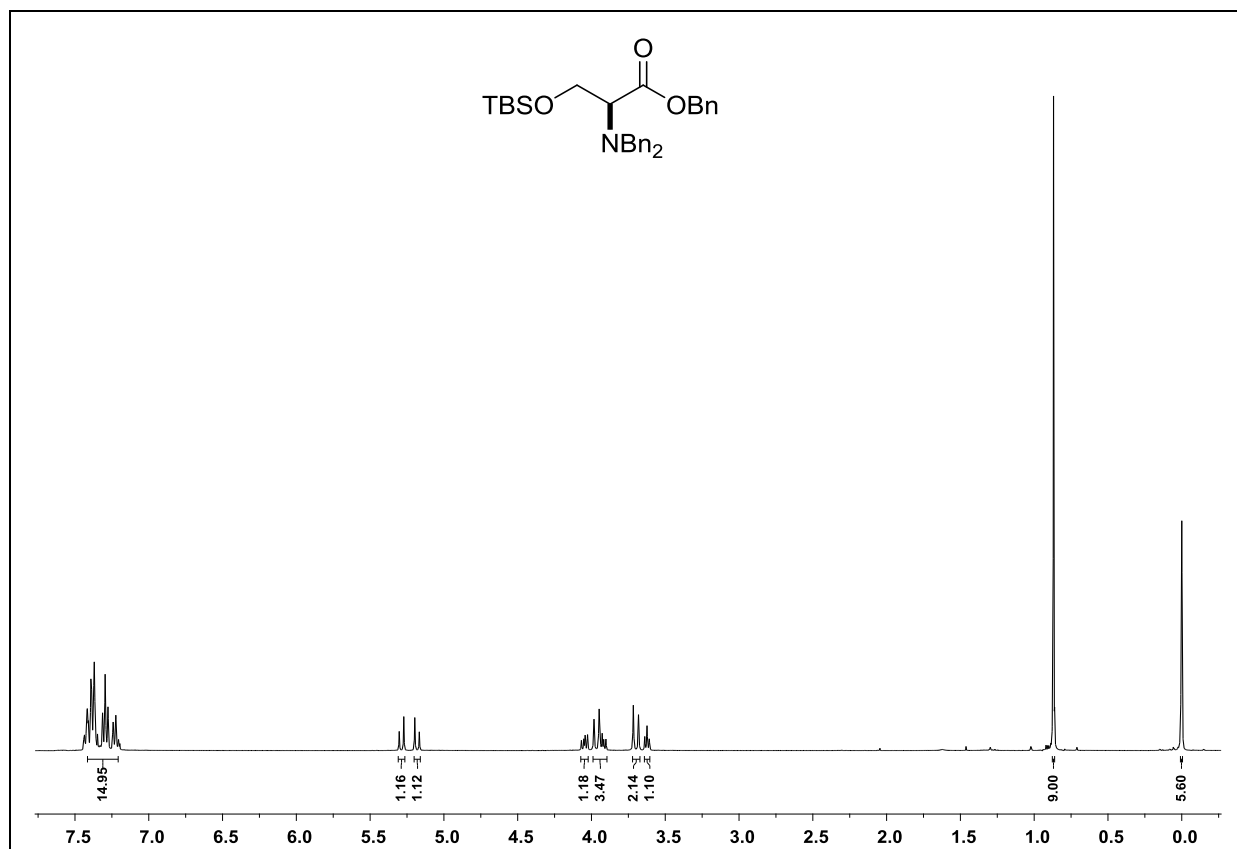
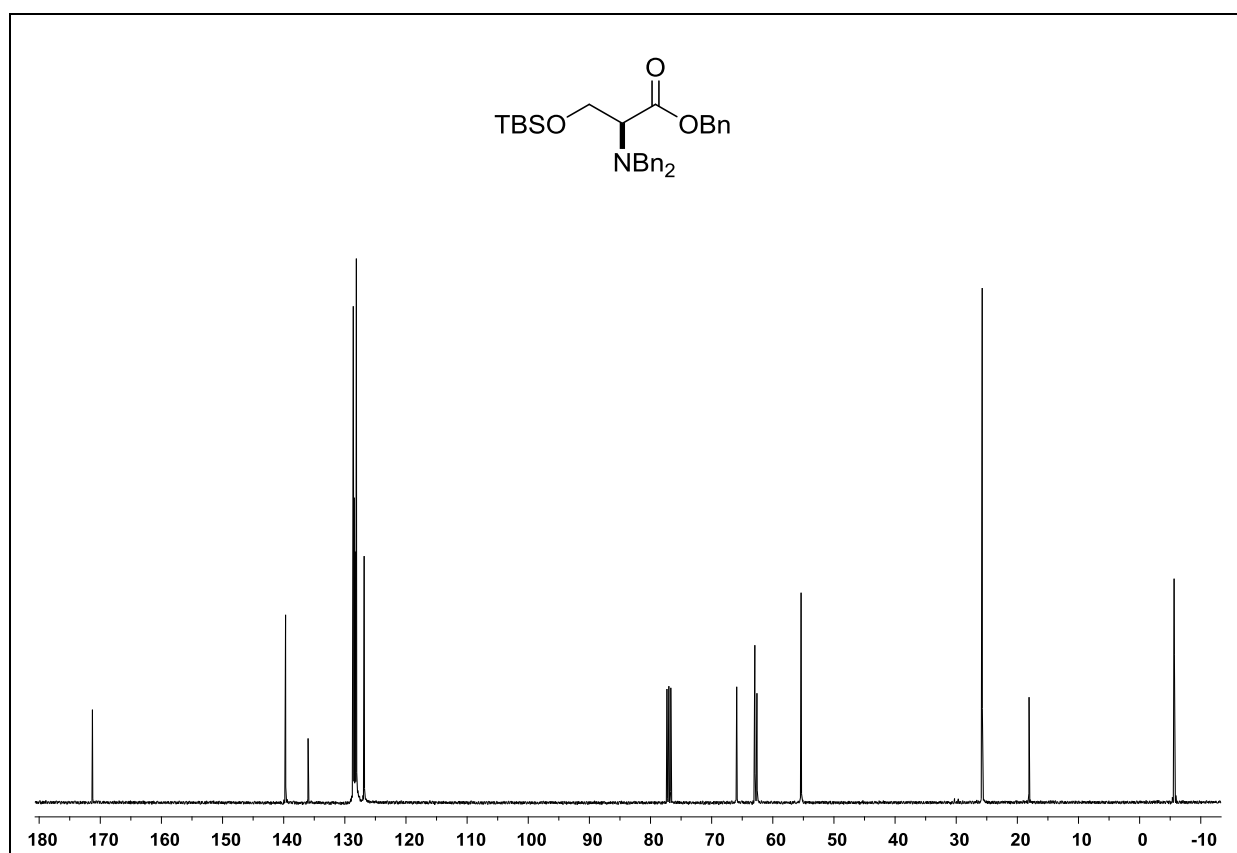
Espectro de RMN ^1H do composto **169i** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169i** em CDCl_3 a 125 MHz.

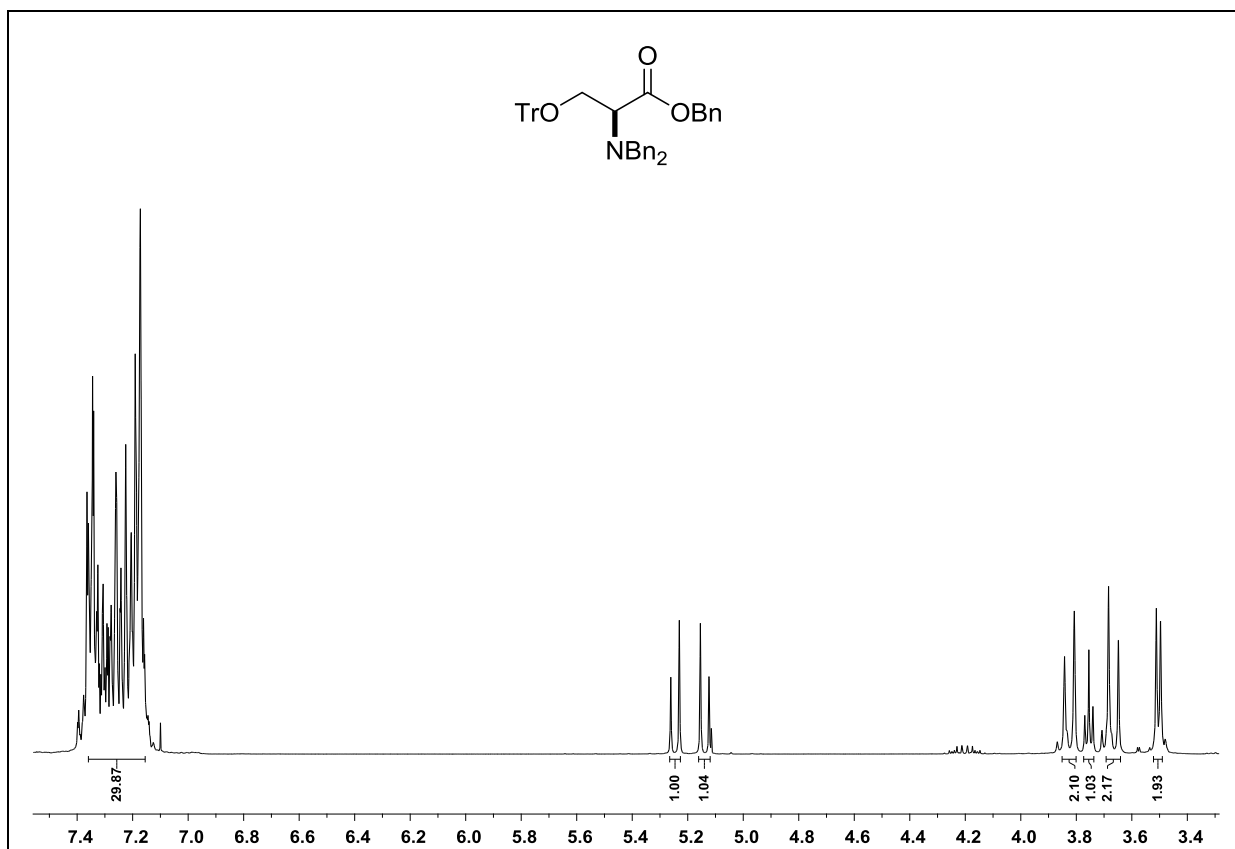
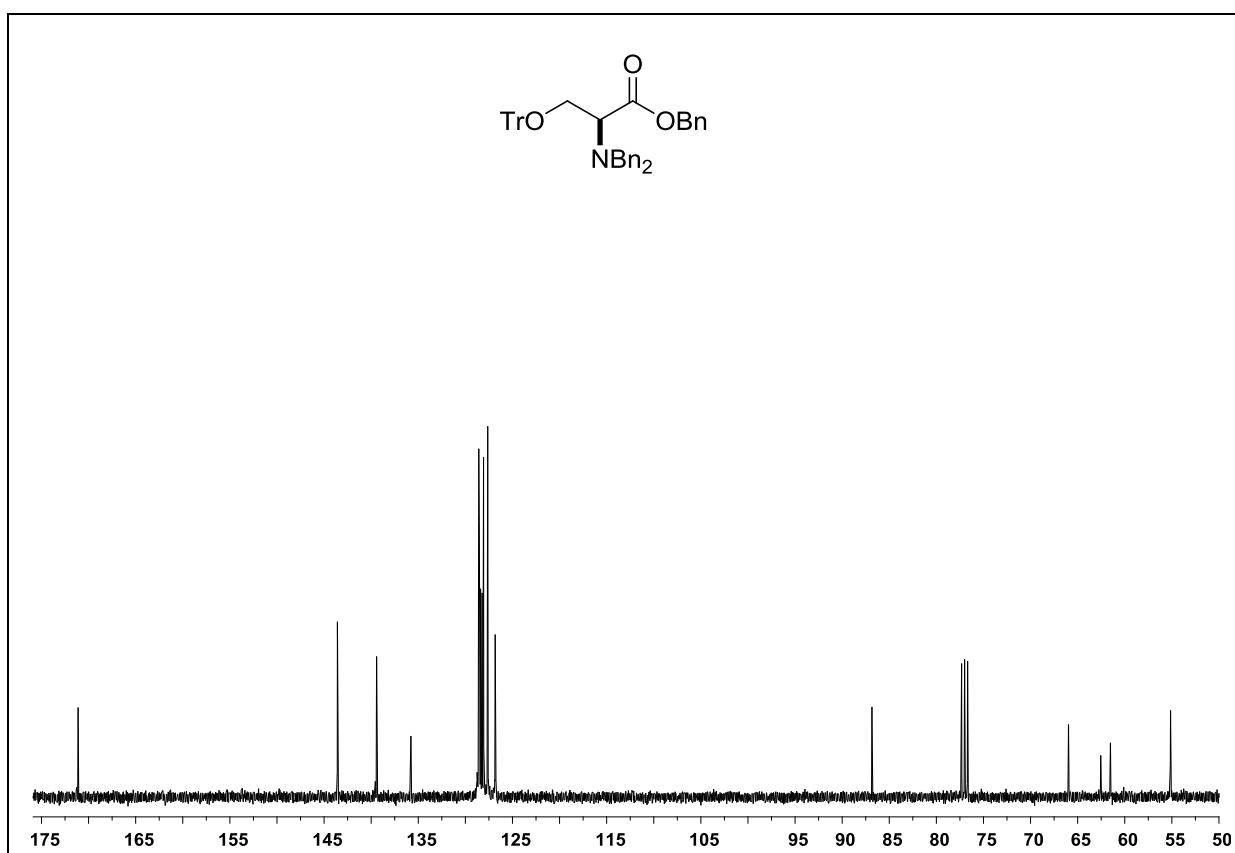
Espectro de RMN ^1H do composto **169j** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169j** em CDCl_3 a 125 MHz.

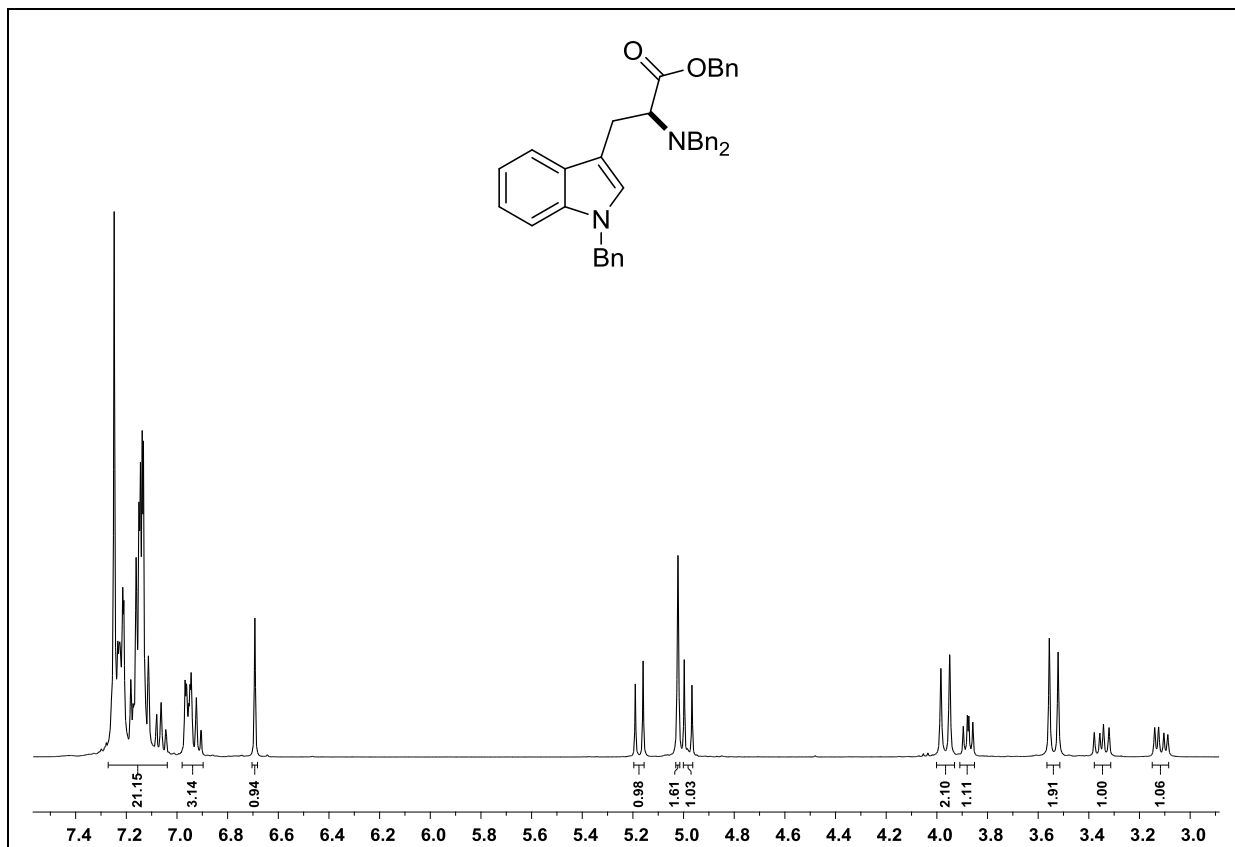
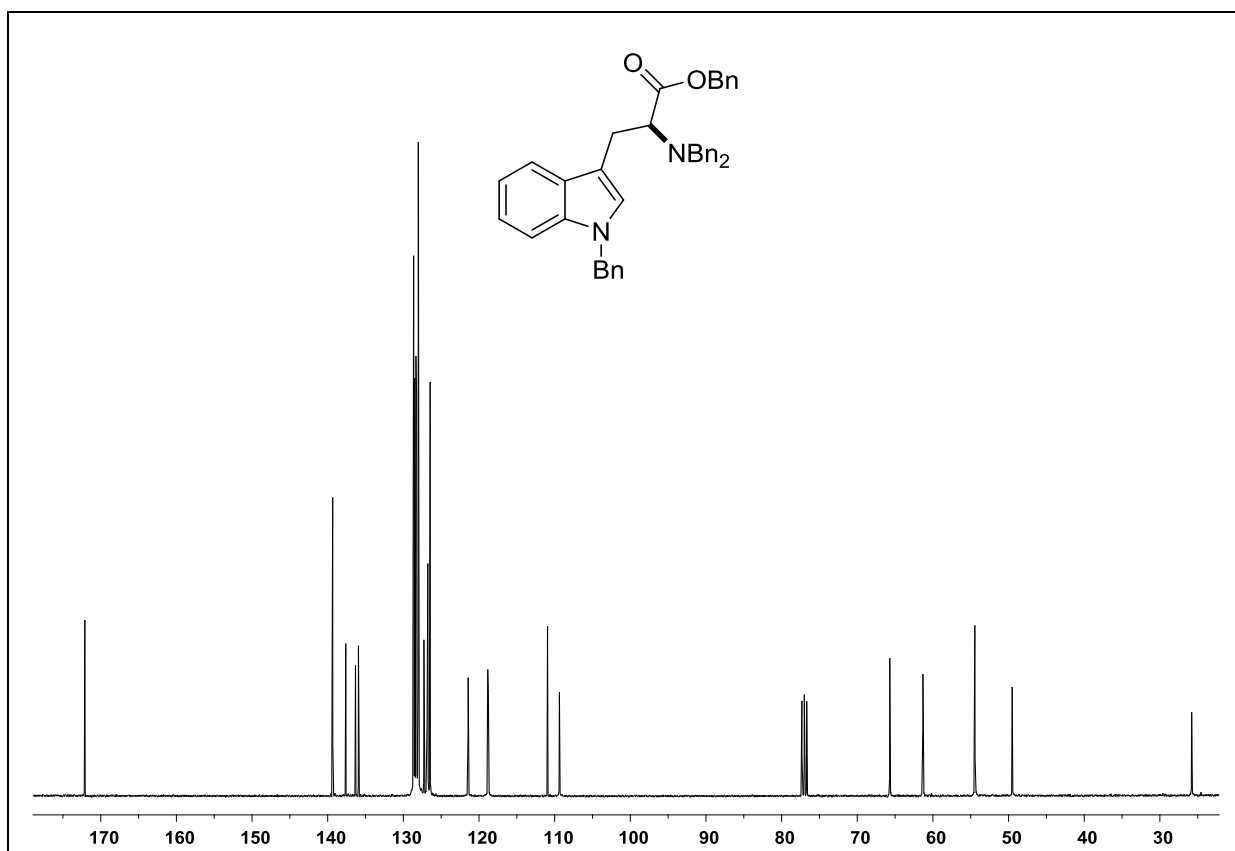
Espectro de RMN ^1H do composto **169k** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169k** em CDCl_3 a 125 MHz.

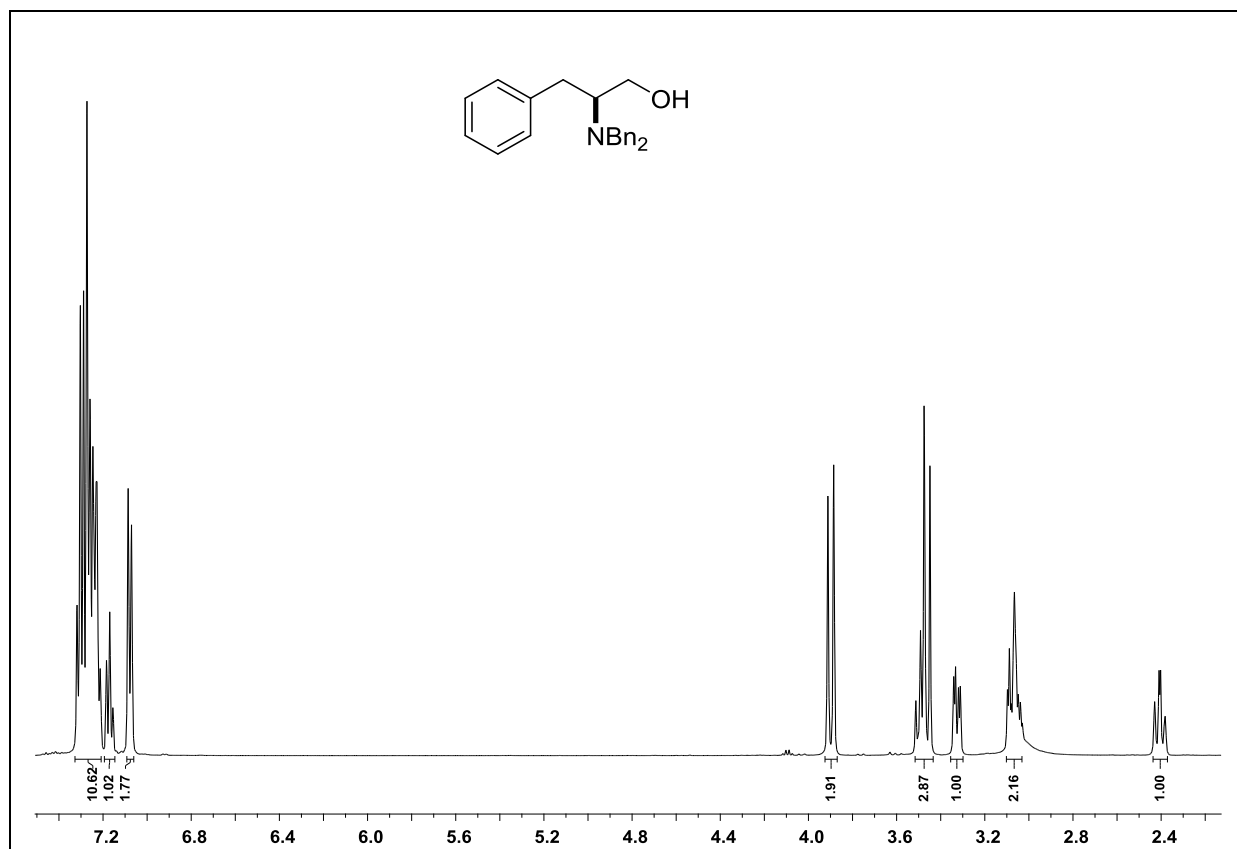
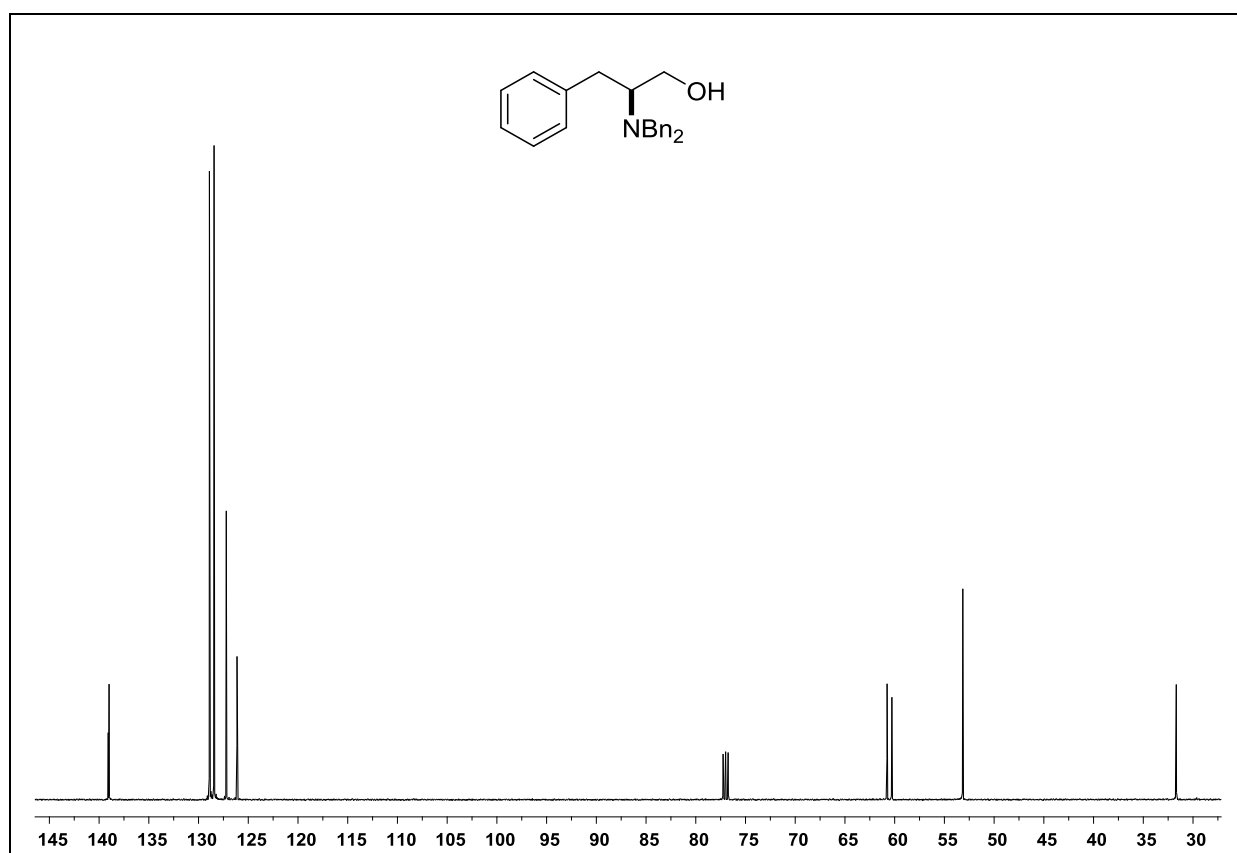
Espectro de RMN ^1H do composto **169I** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169I** em CDCl_3 a 100 MHz.

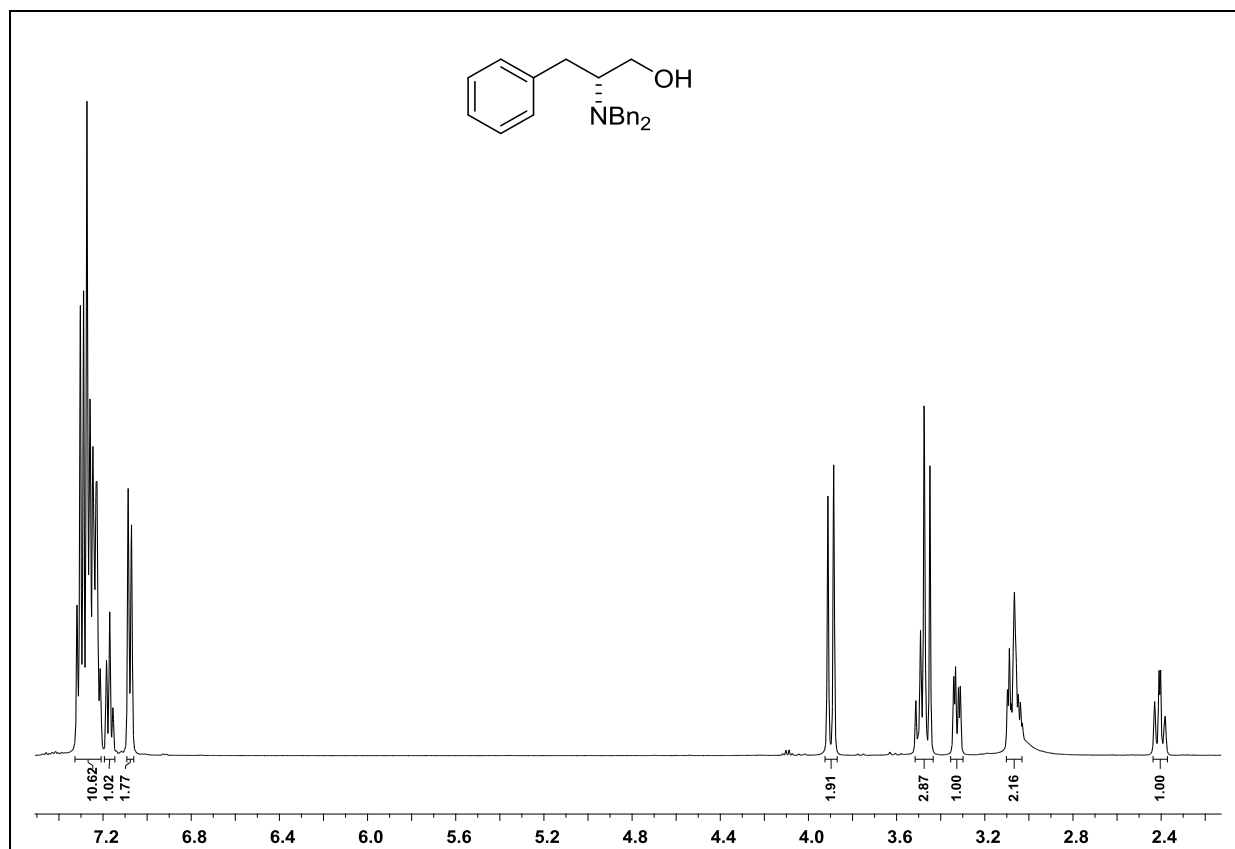
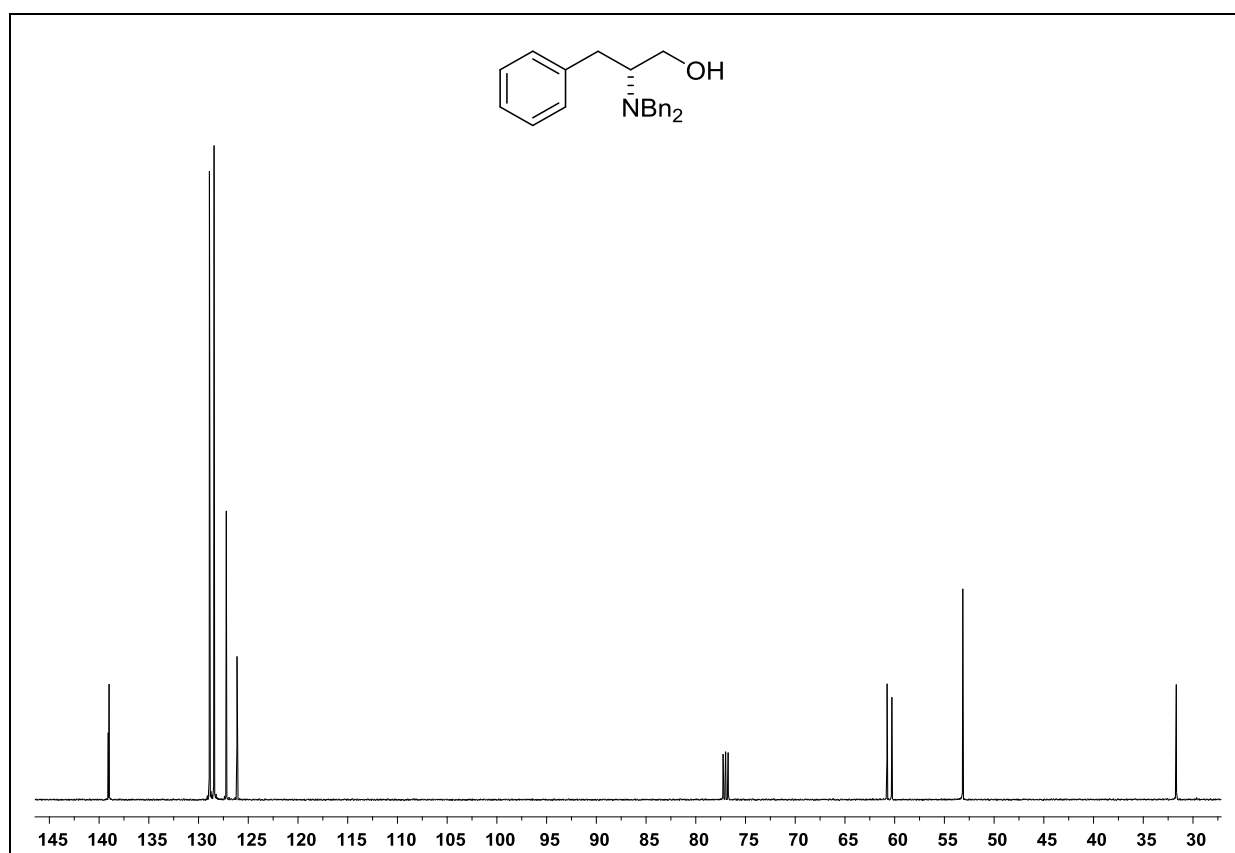
Espectro de RMN ^1H do composto **169m** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **169m** em CDCl_3 a 100 MHz.

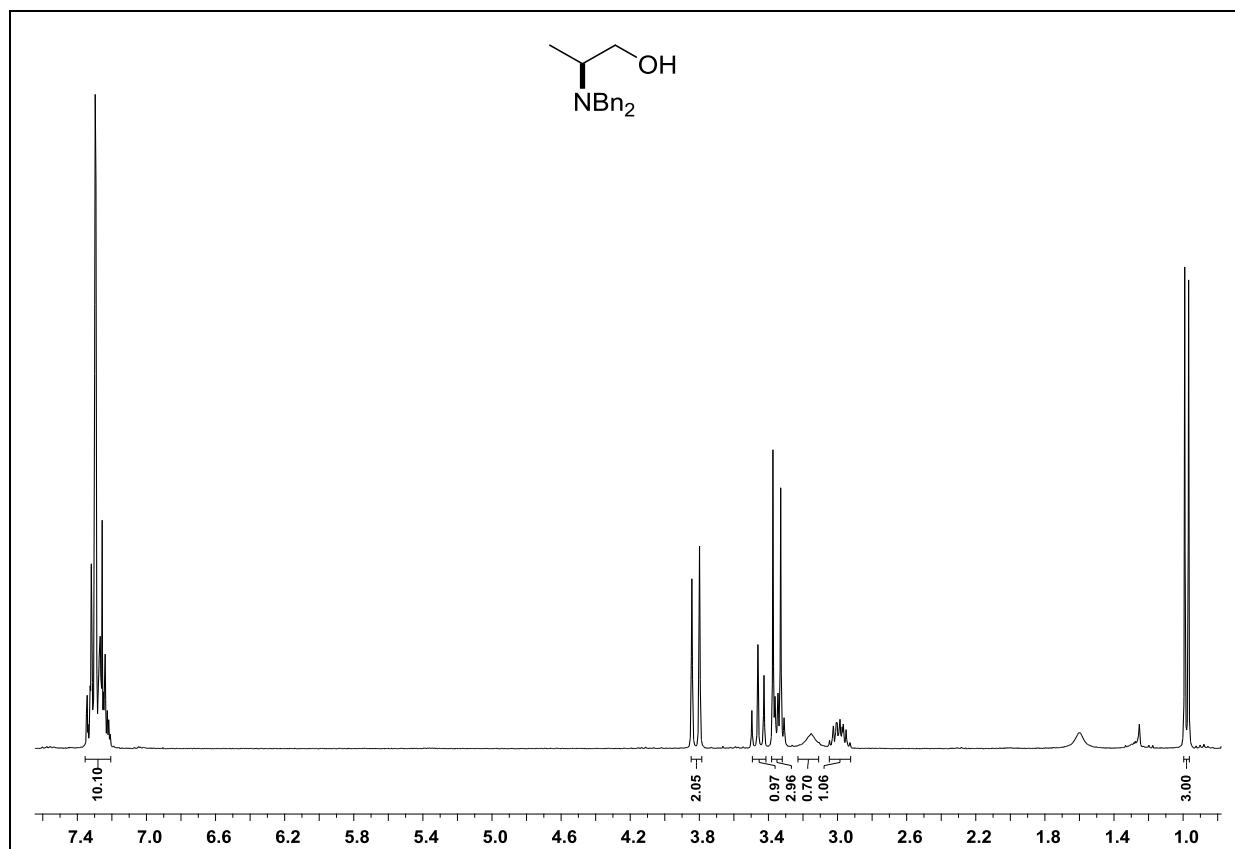
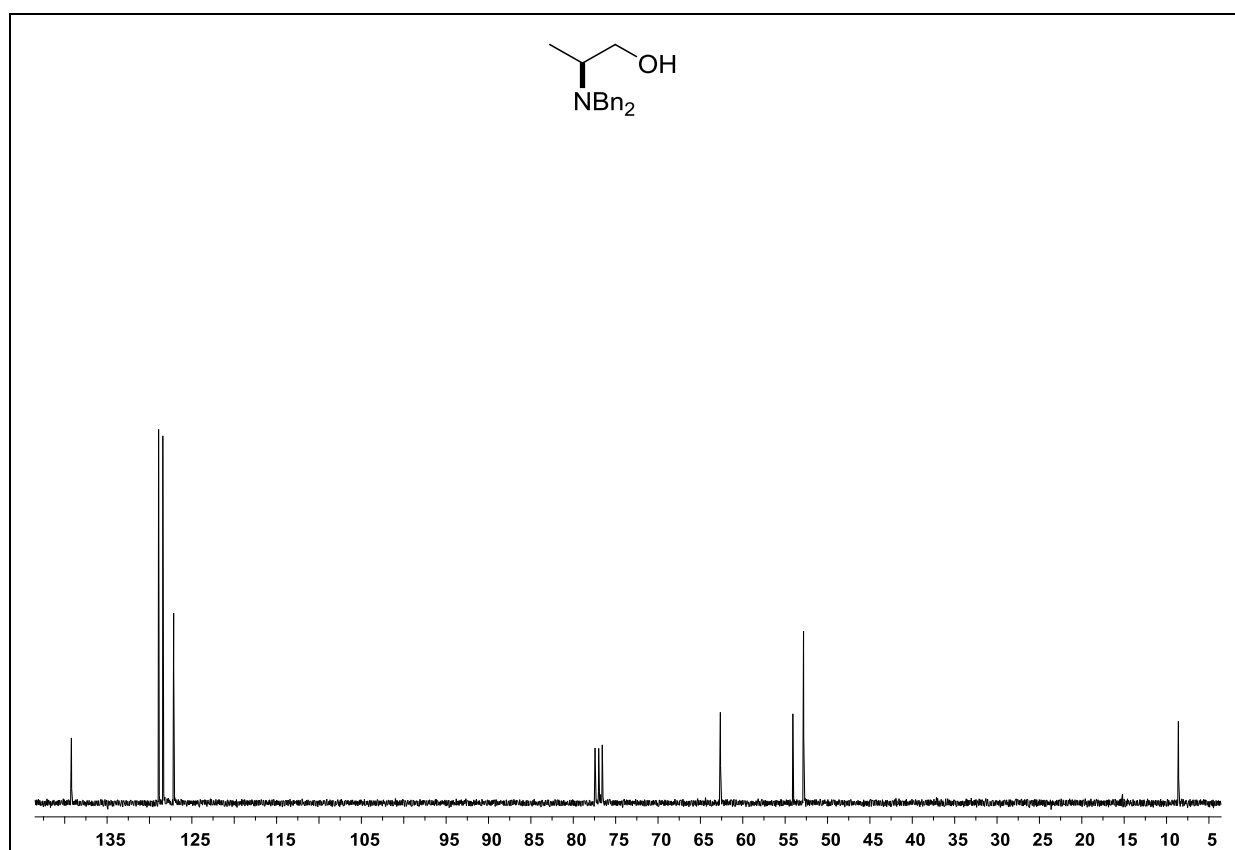
Espectro de RMN ^1H do composto **200** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **200** em CDCl_3 a 100 MHz.

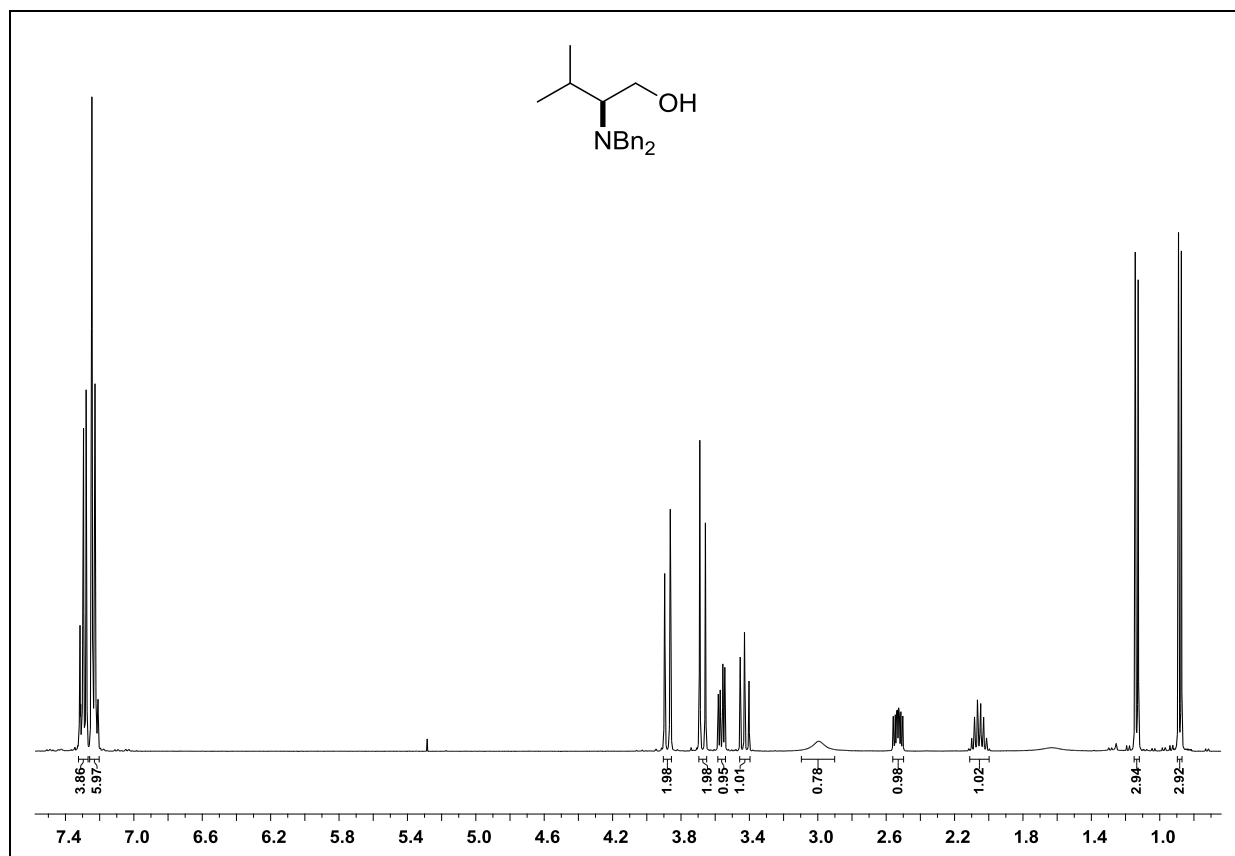
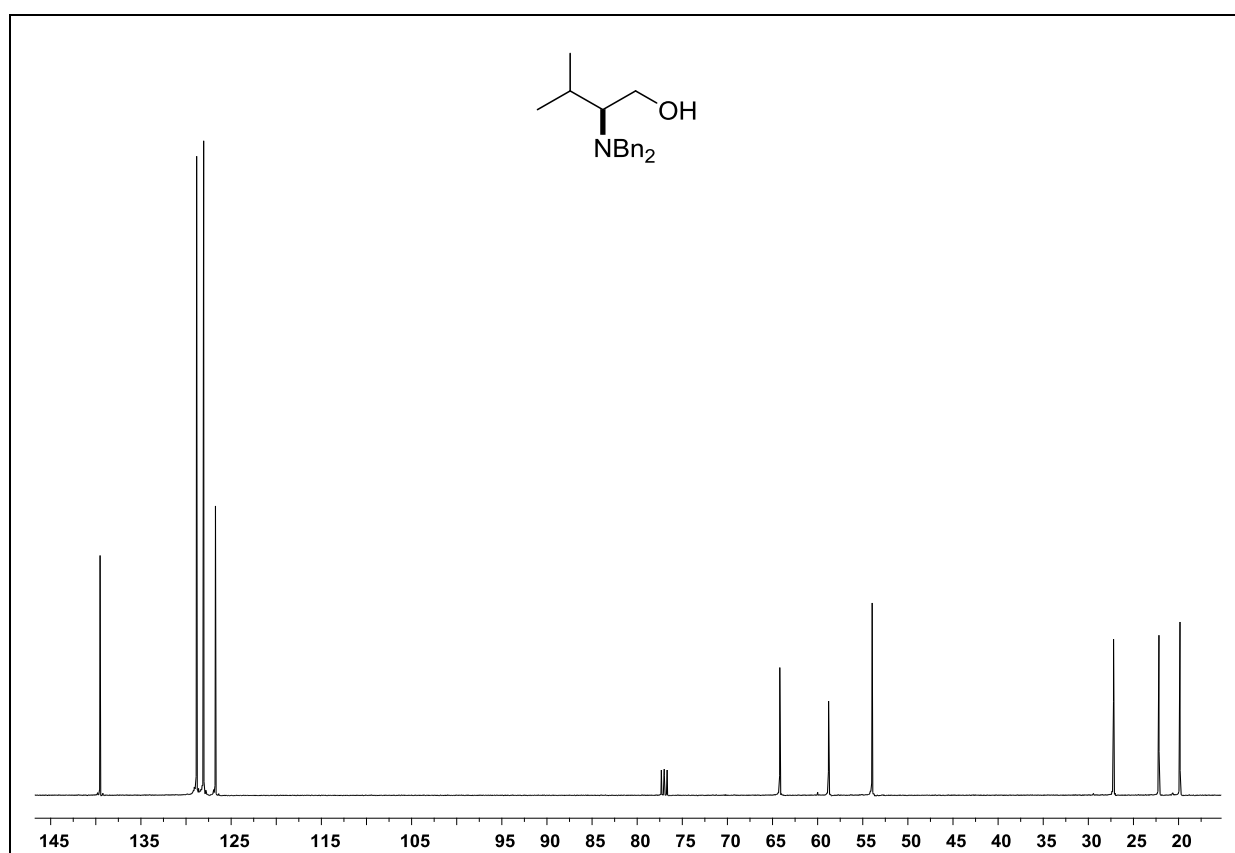
Espectro de RMN ^1H do composto **206** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **206** em CDCl_3 a 100 MHz.

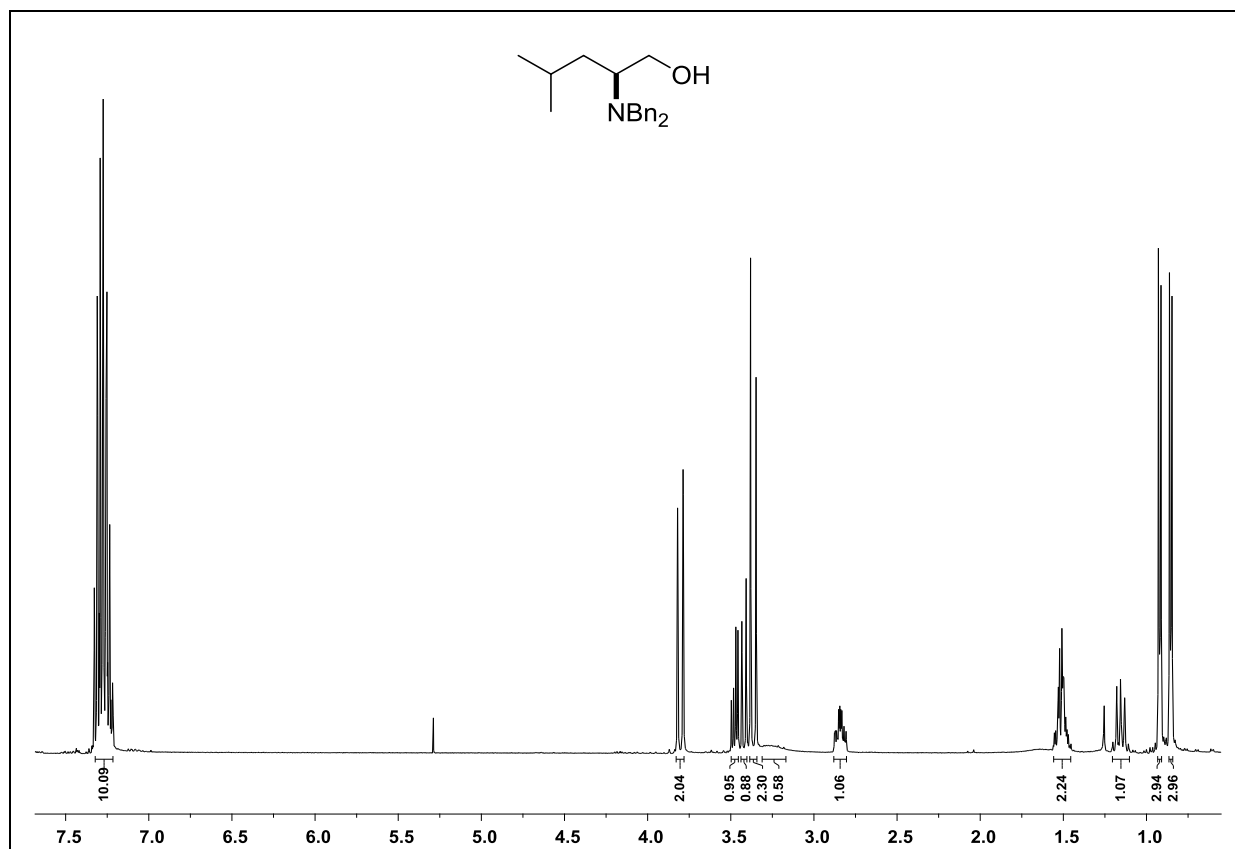
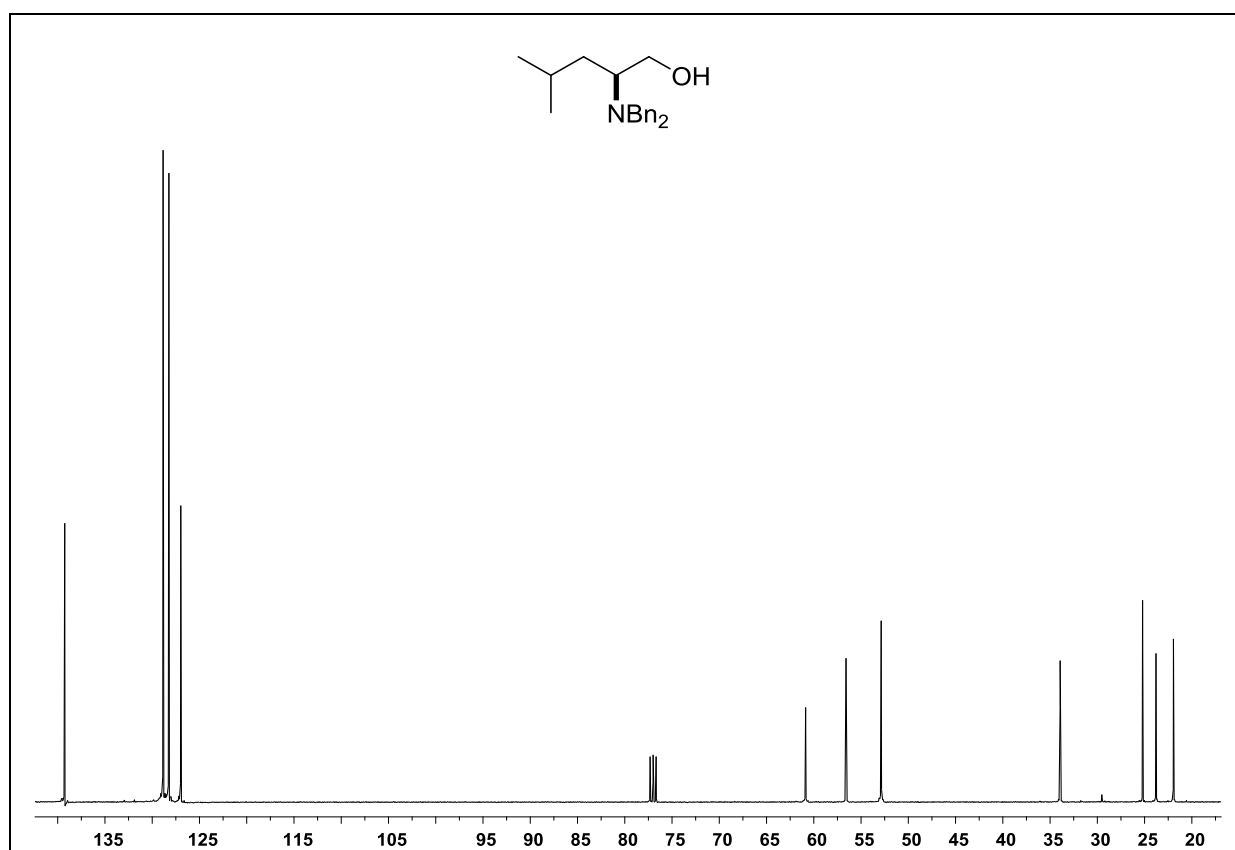
Espectro de RMN ^1H do composto 211 em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto 211 em CDCl_3 a 100 MHz.

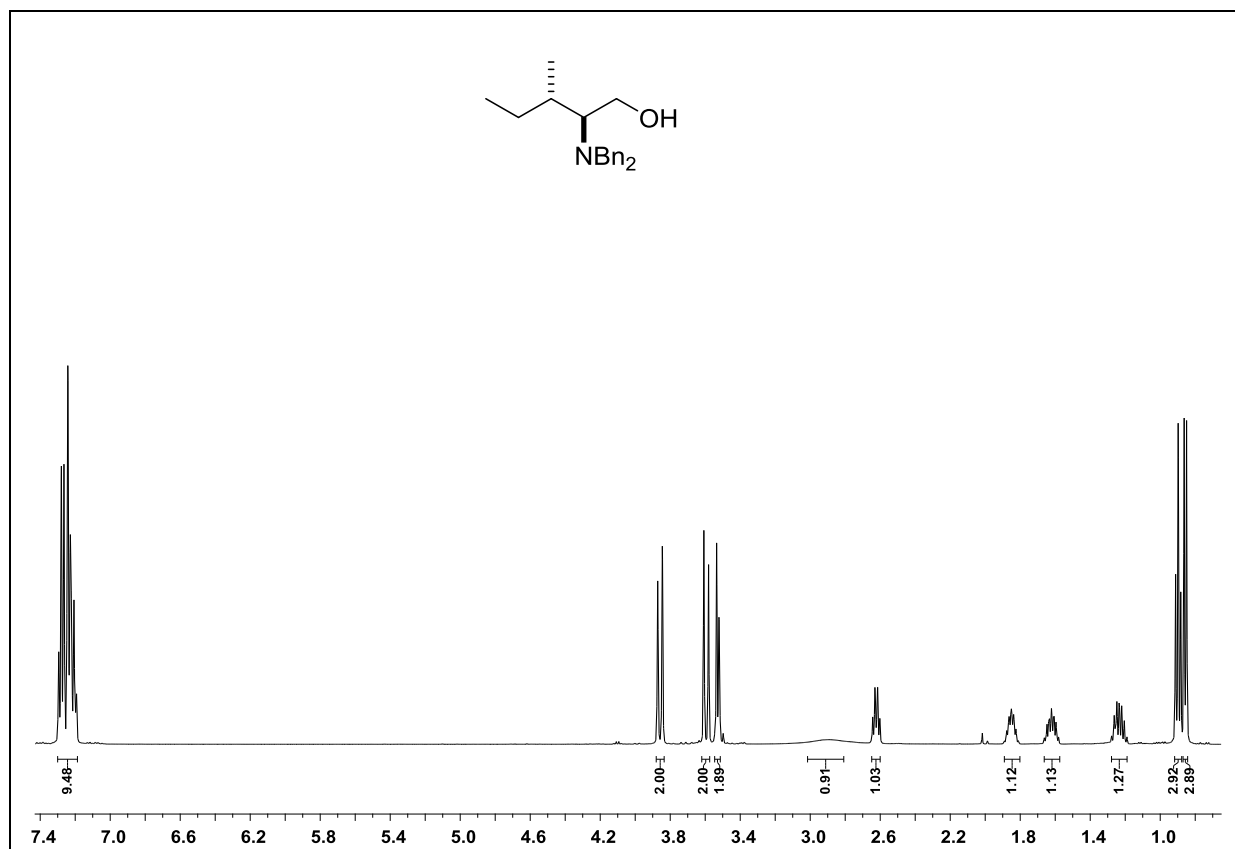
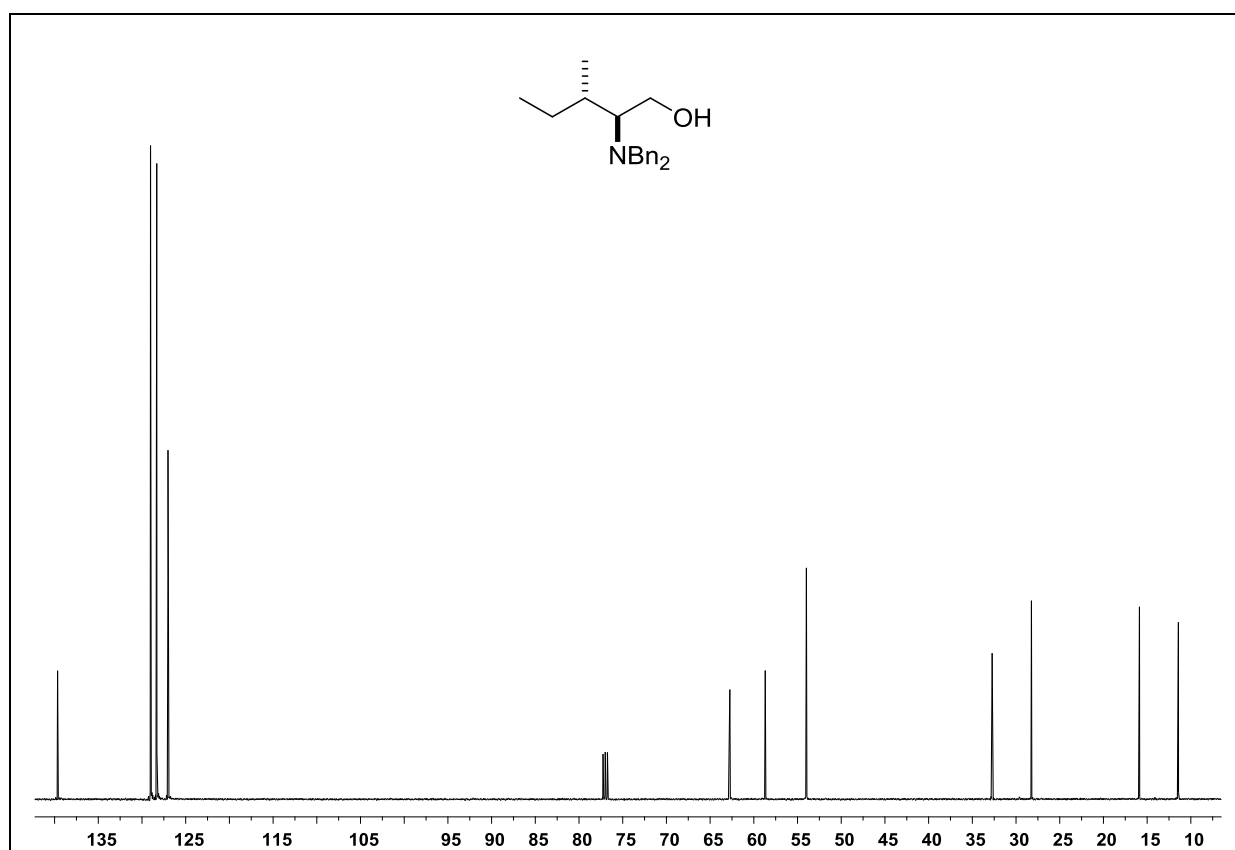
Espectro de RMN ^1H do composto **170a** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170a** em CDCl_3 a 125 MHz.

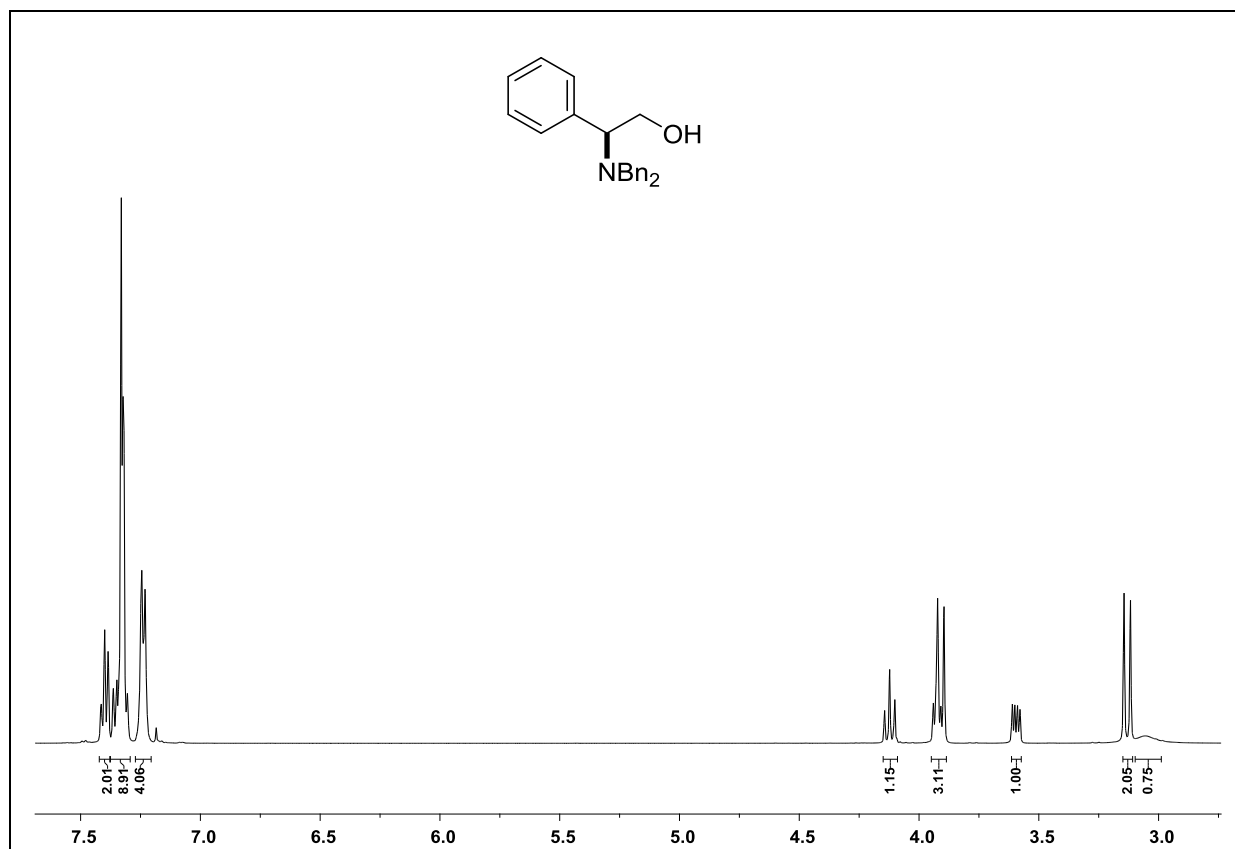
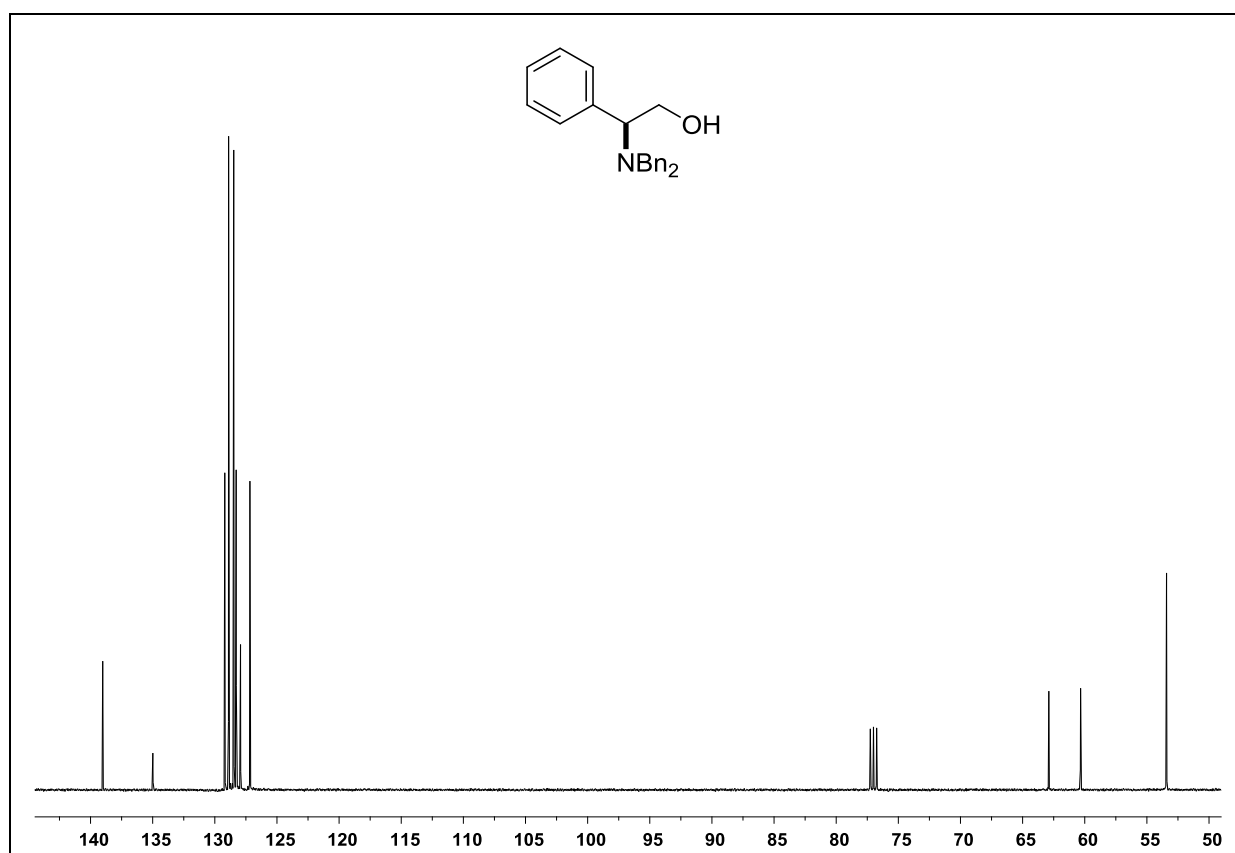
Espectro de RMN ^1H do composto **170b** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170b** em CDCl_3 a 125 MHz.

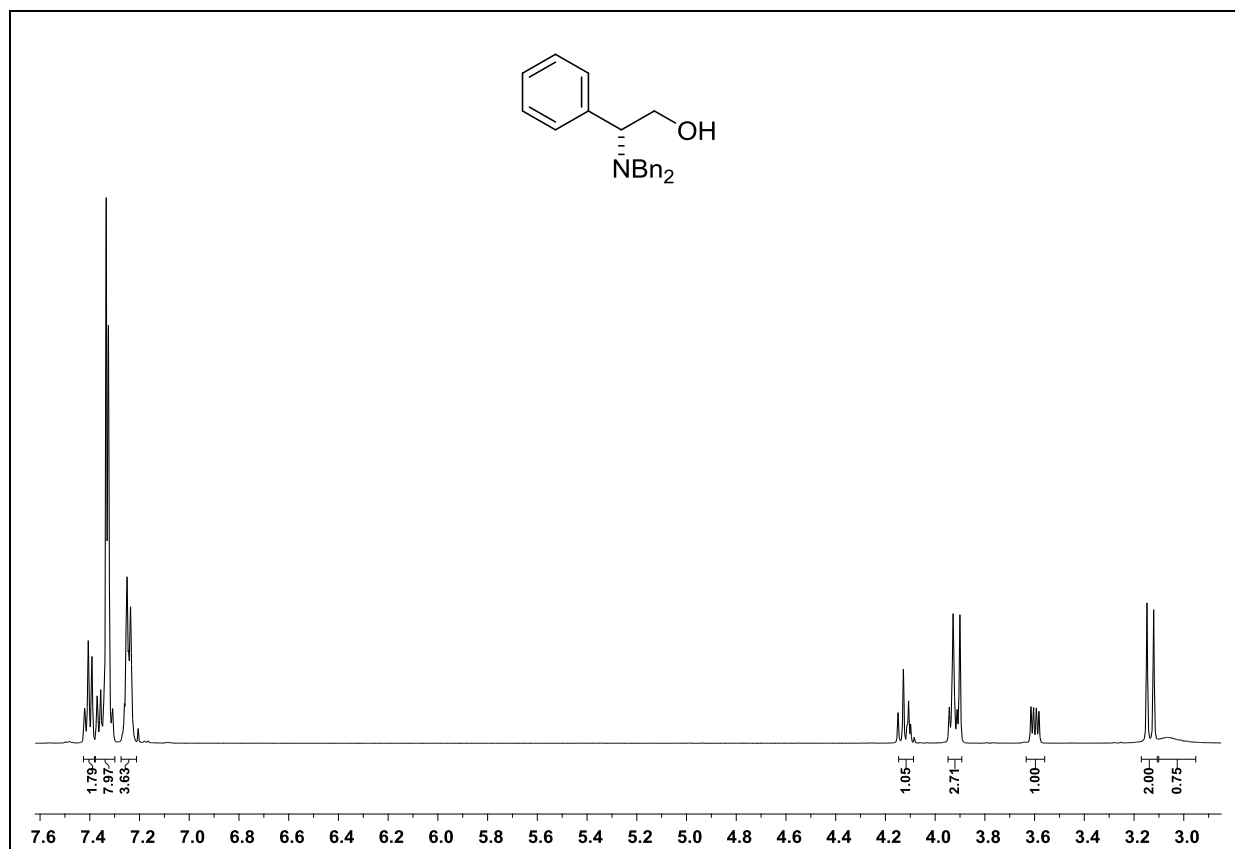
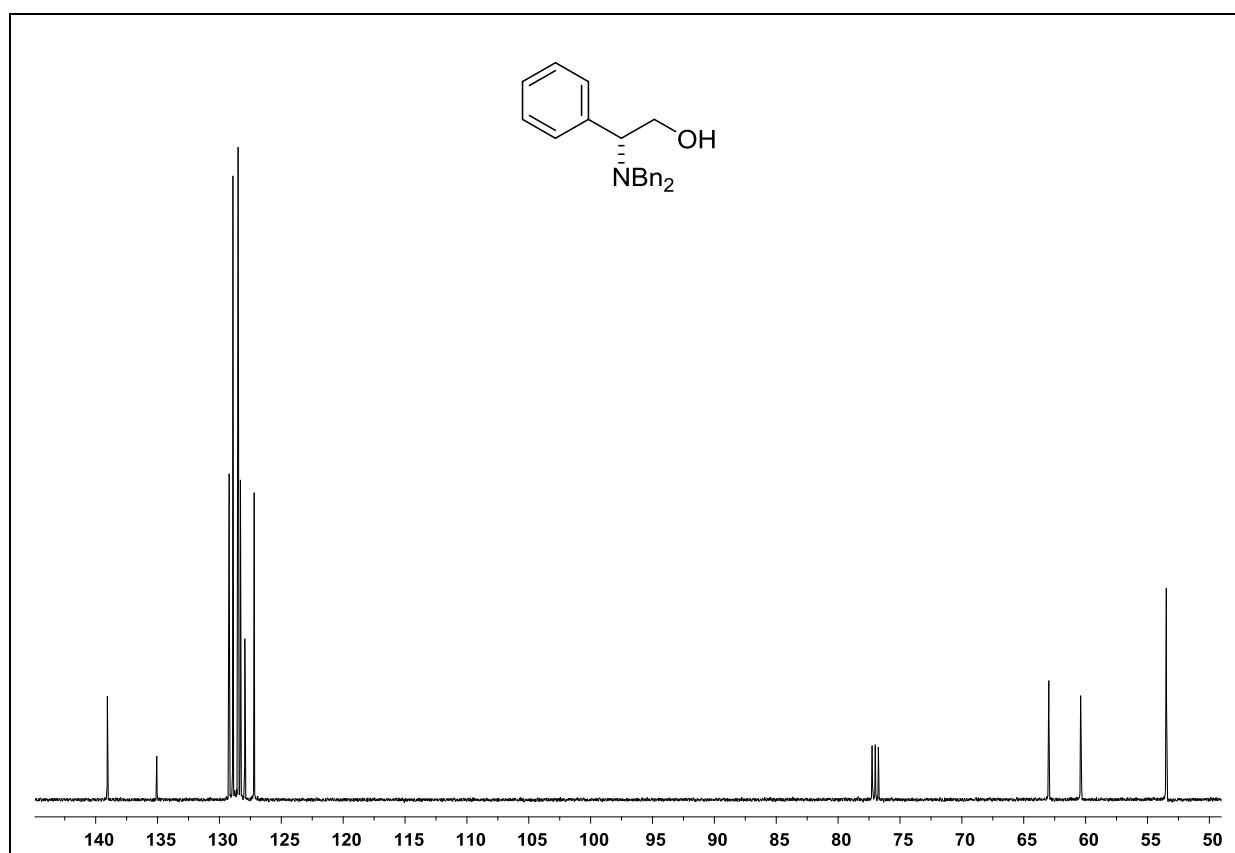
Espectro de RMN ^1H do composto **170c** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170c** em CDCl_3 a 75 MHz.

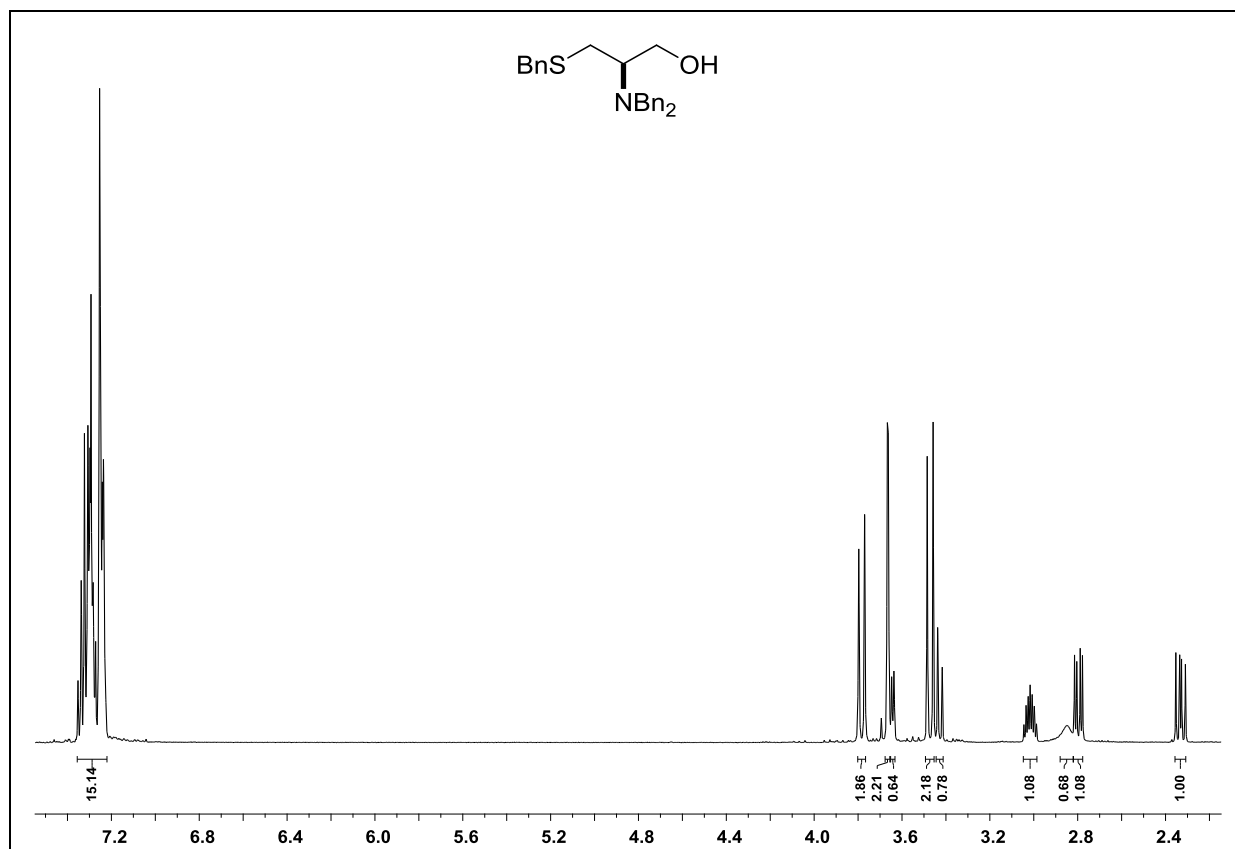
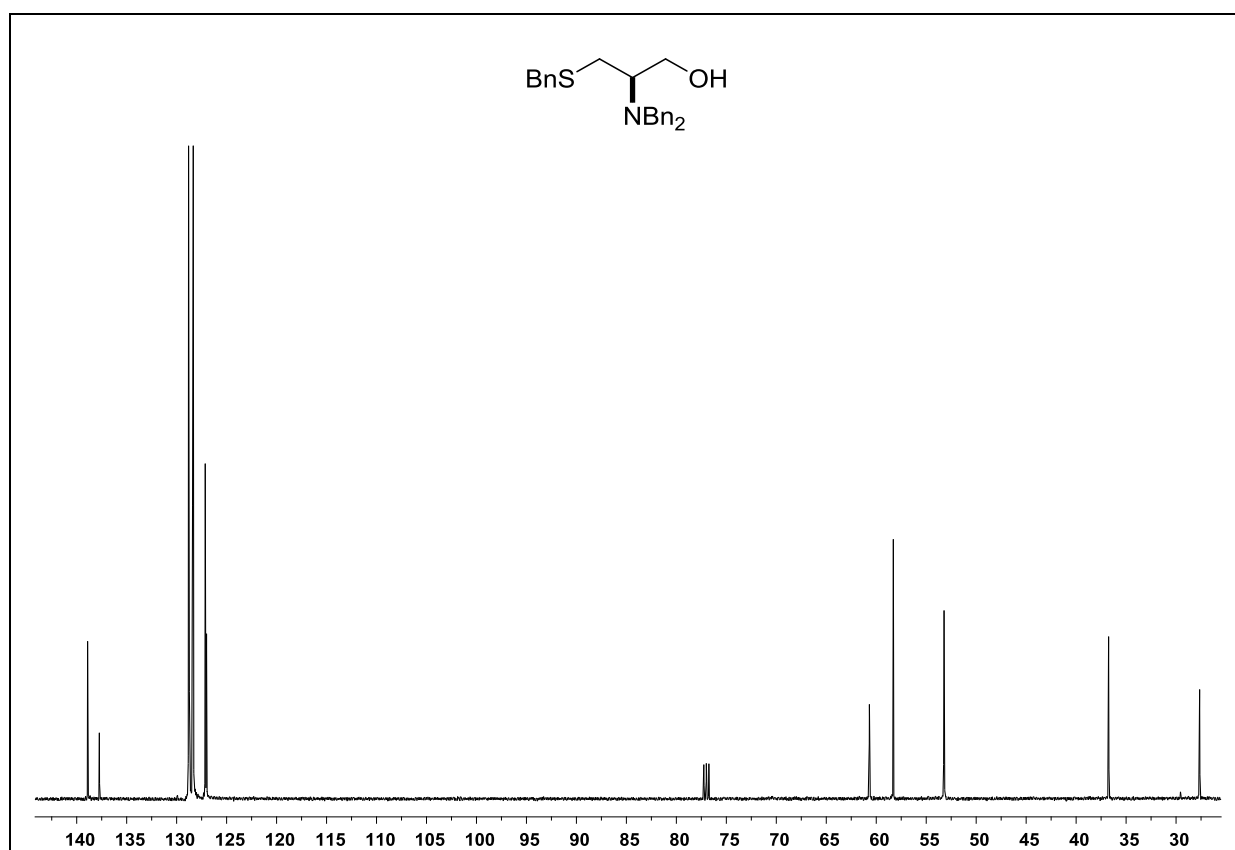
Espectro de RMN ^1H do composto **170d** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170d** em CDCl_3 a 100 MHz.

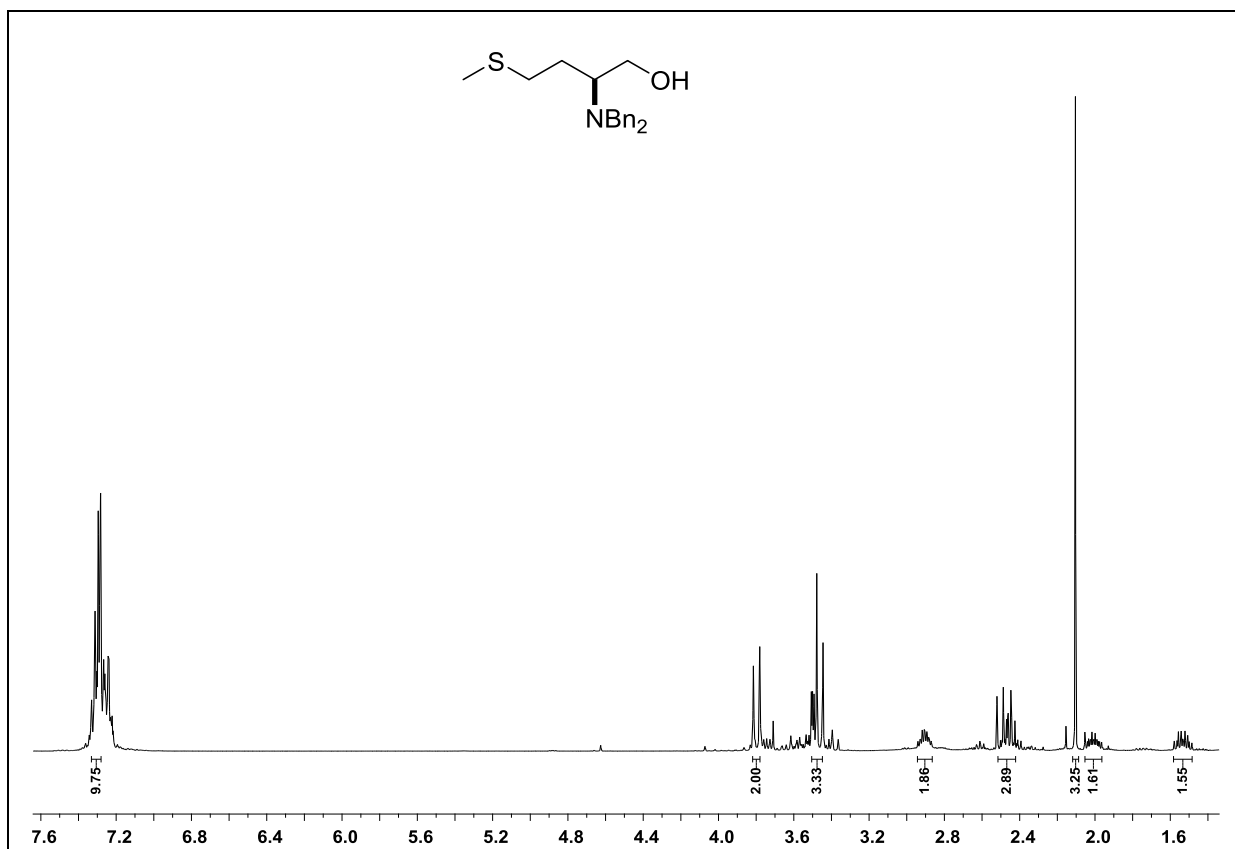
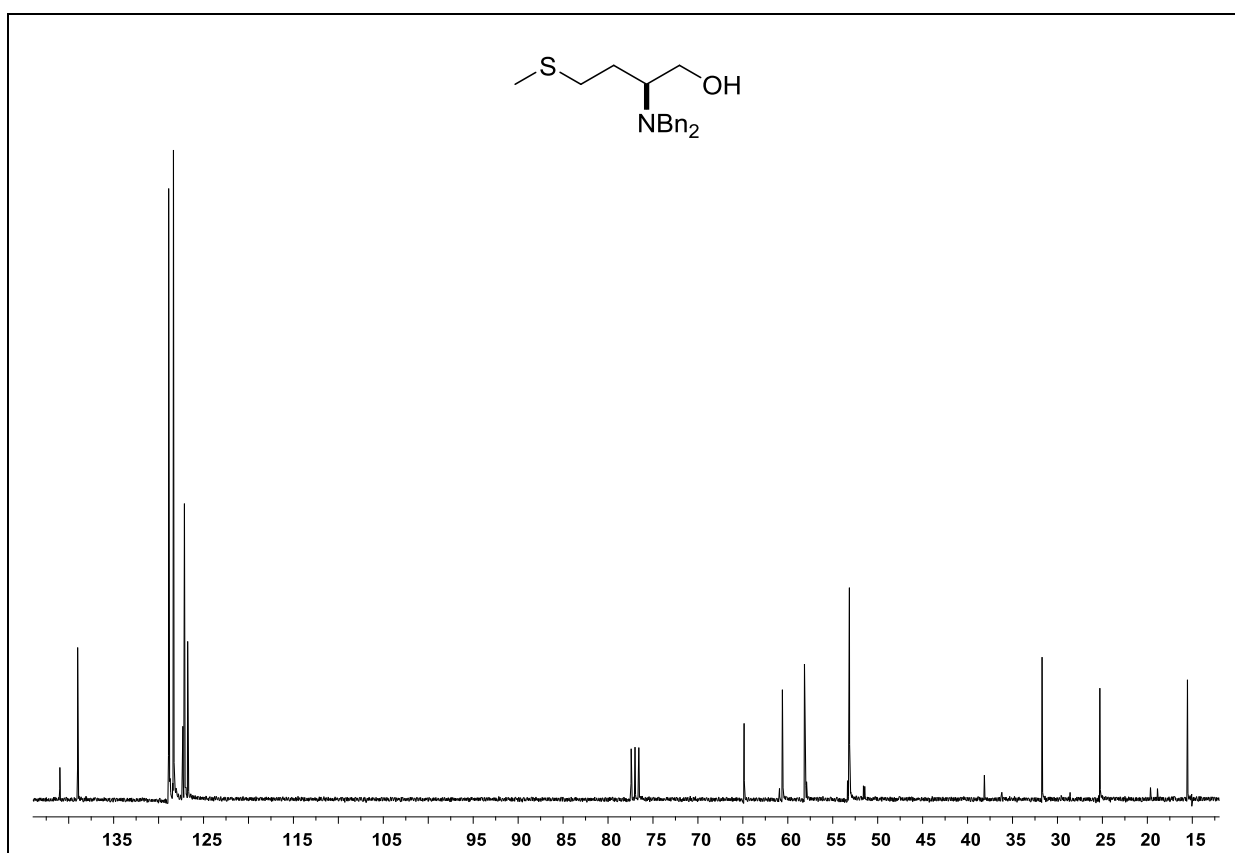
Espectro de RMN ^1H do composto **170e** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170e** em CDCl_3 a 100 MHz.

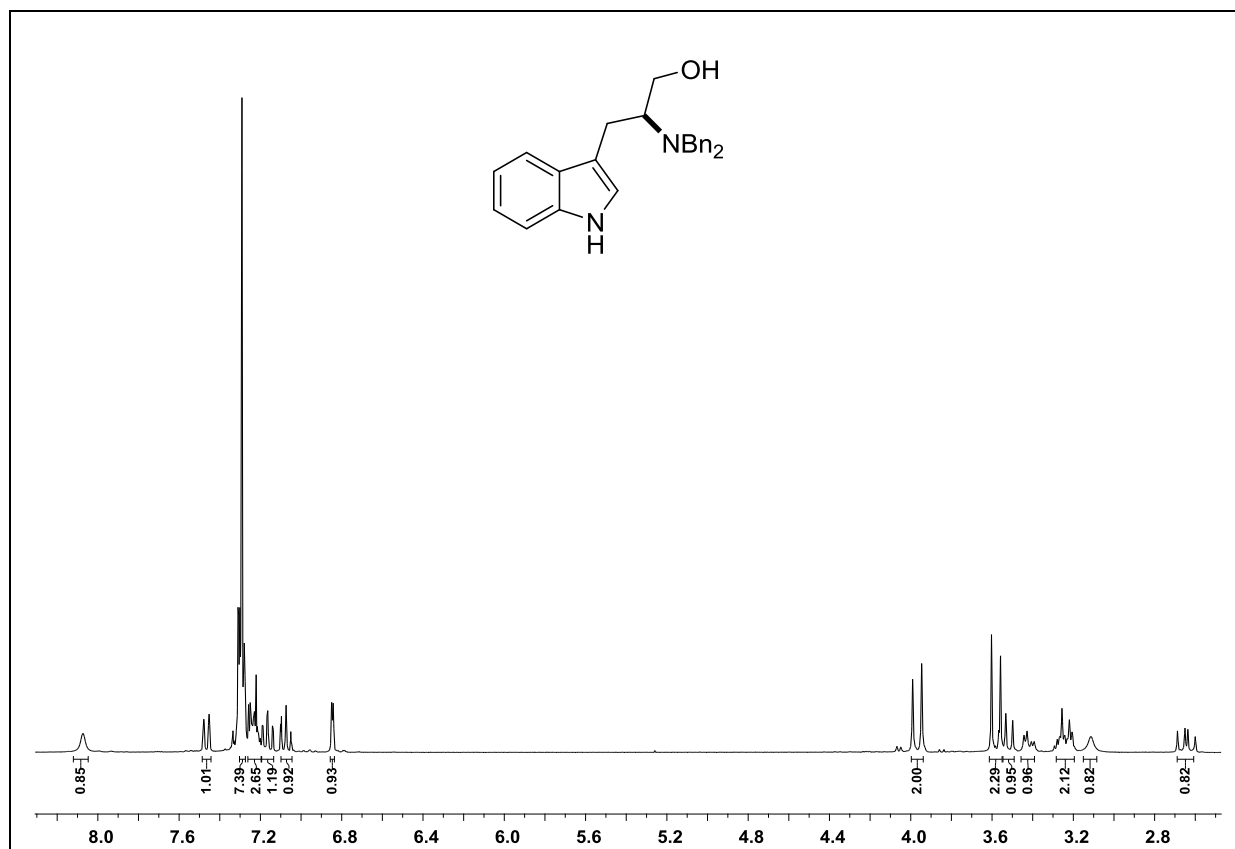
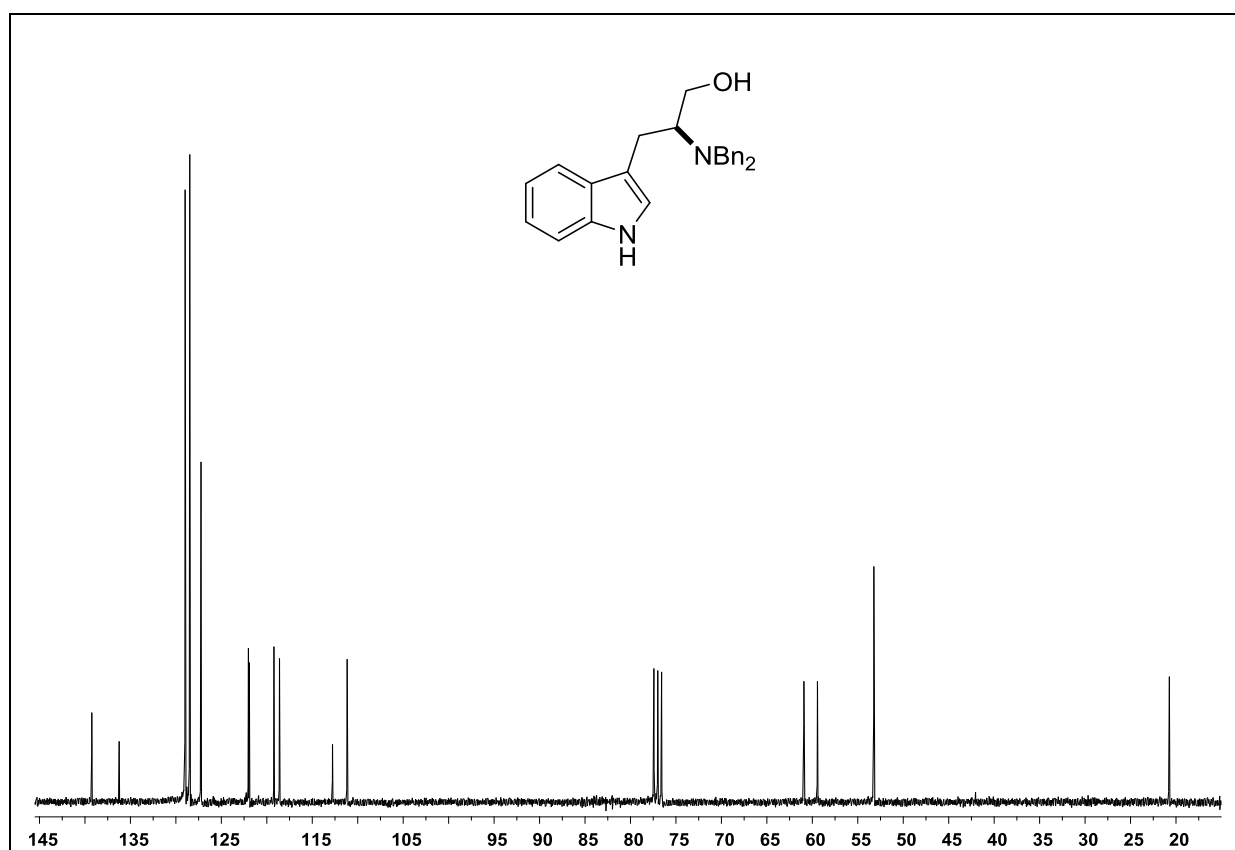
Espectro de RMN ^1H do composto **170f** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170f** em CDCl_3 a 125 MHz.

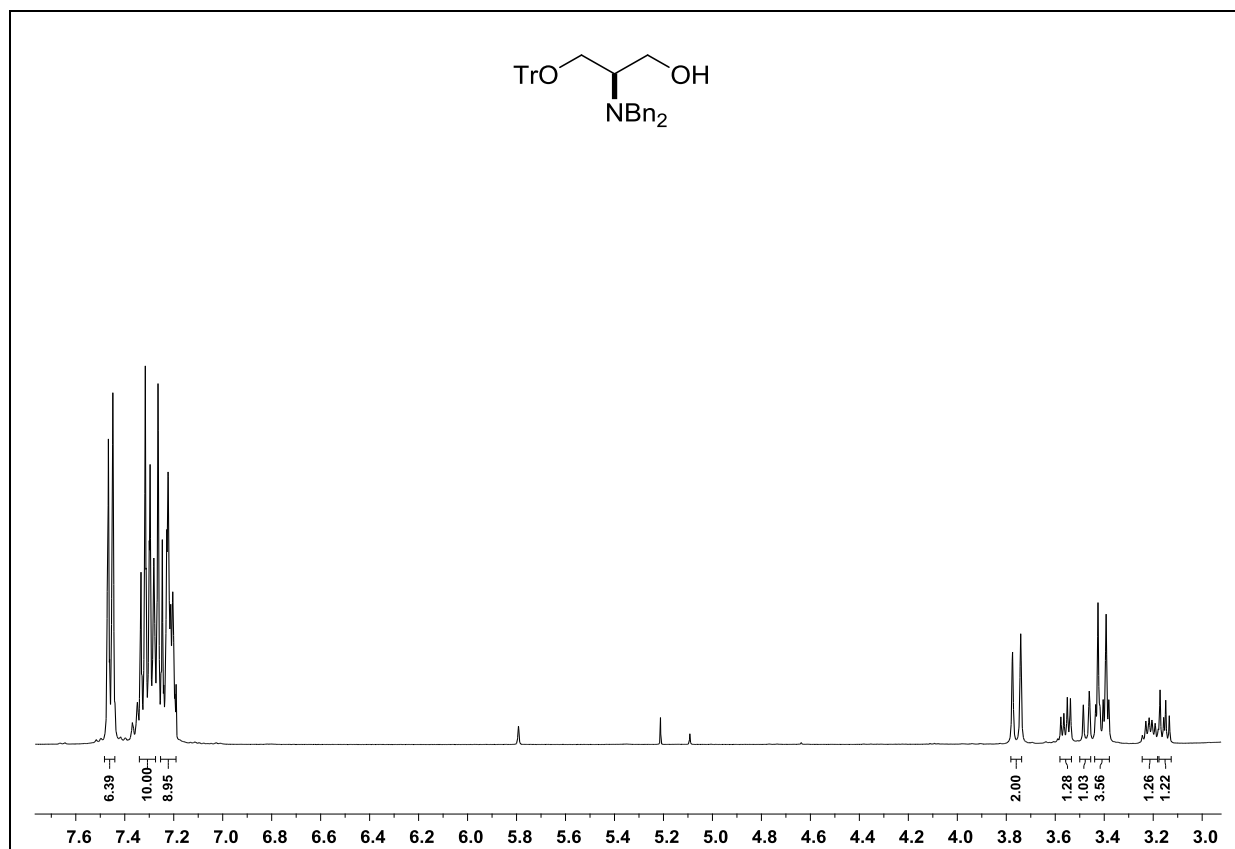
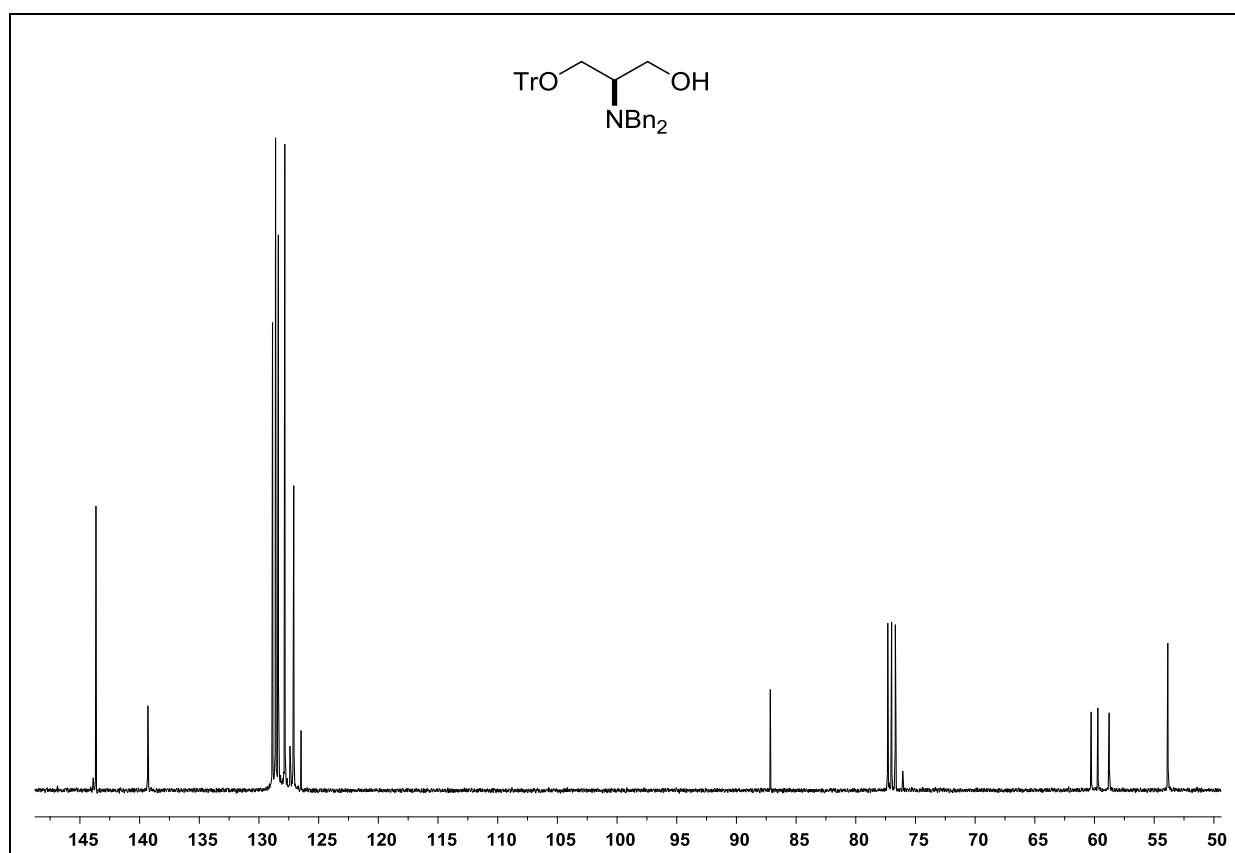
Espectro de RMN ^1H do composto **170g** em CDCl₃ a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170g** em CDCl₃ a 125 MHz.

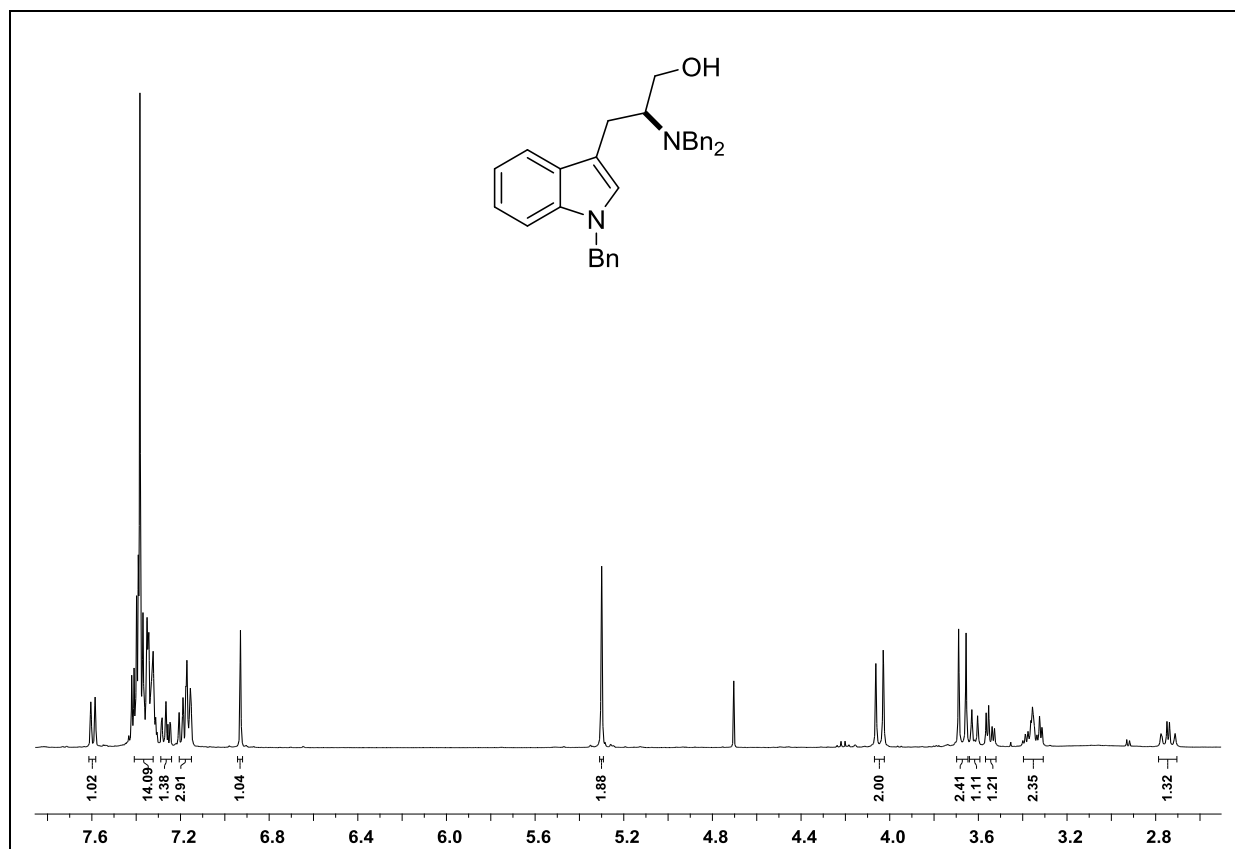
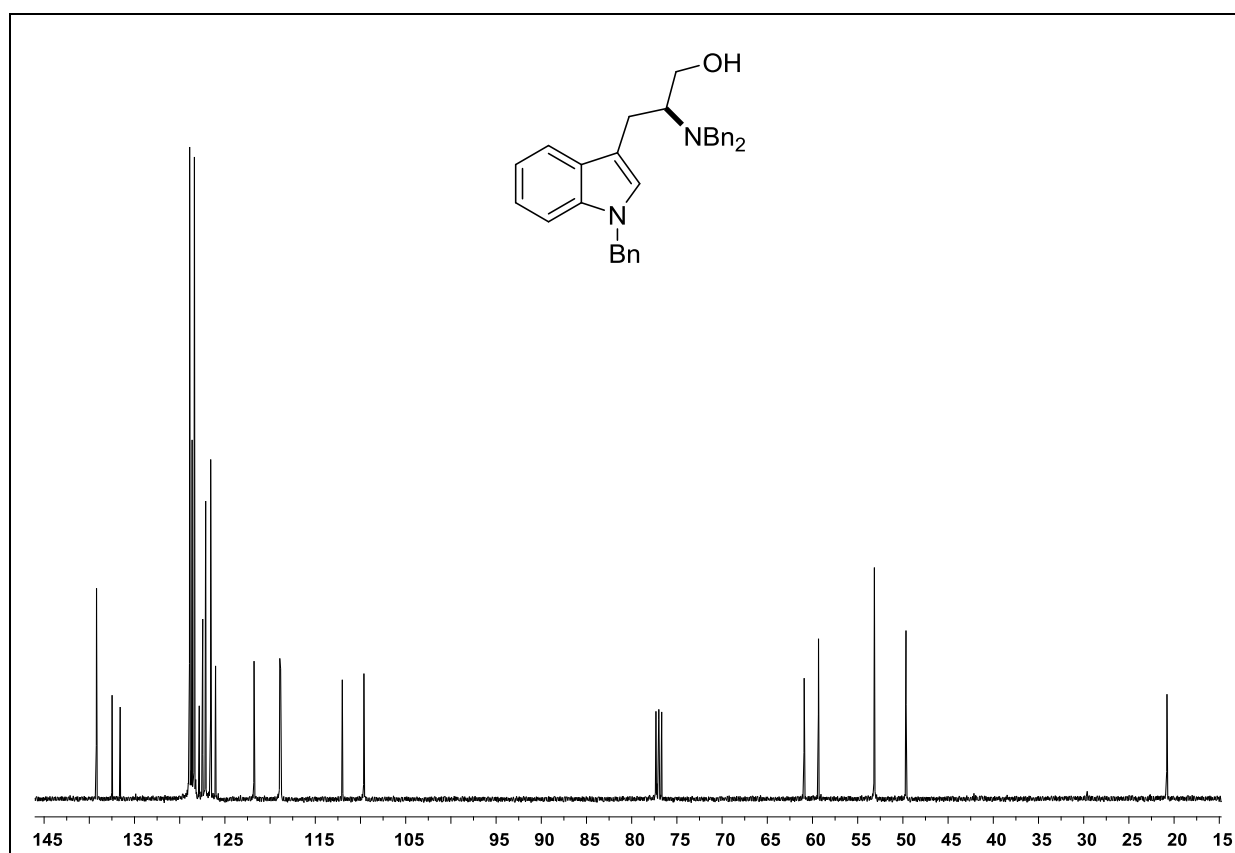
Espectro de RMN ^1H do composto **170h** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170h** em CDCl_3 a 125 MHz.

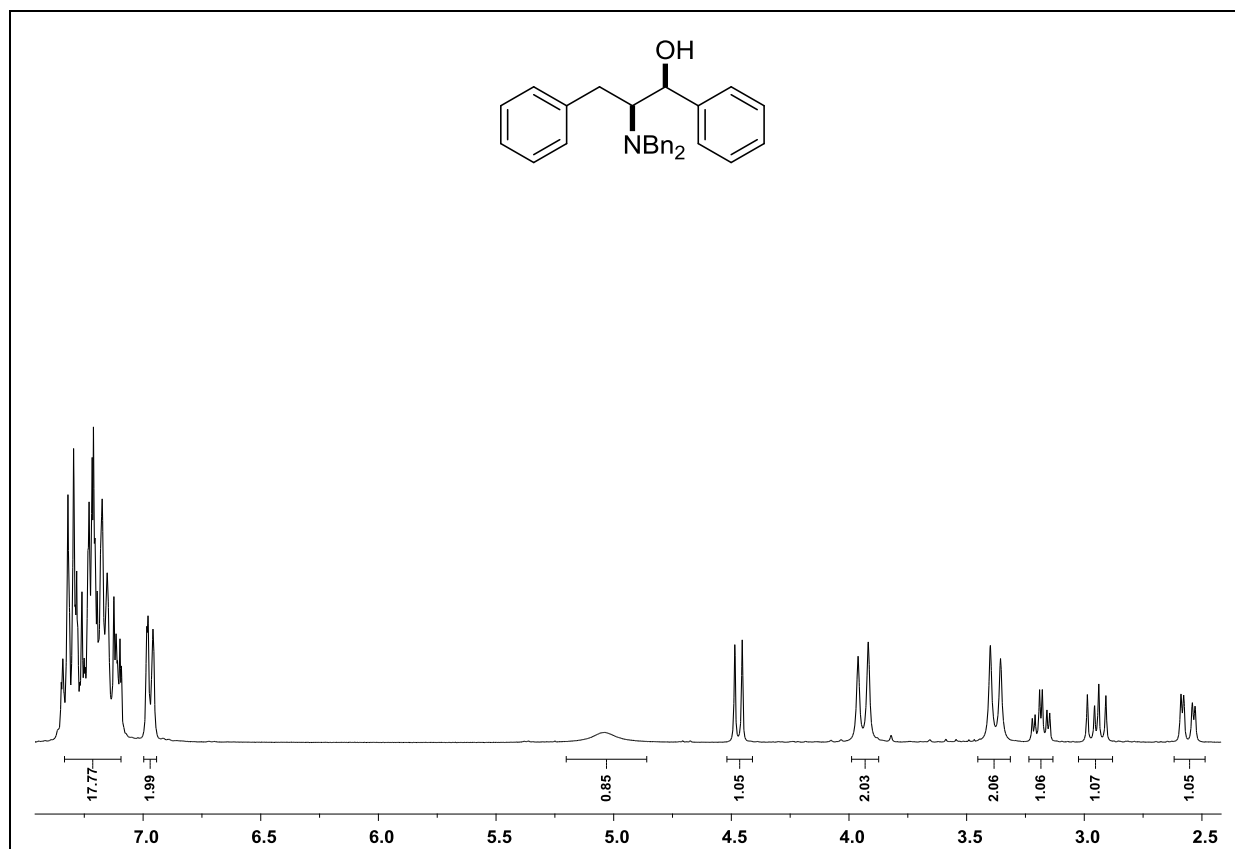
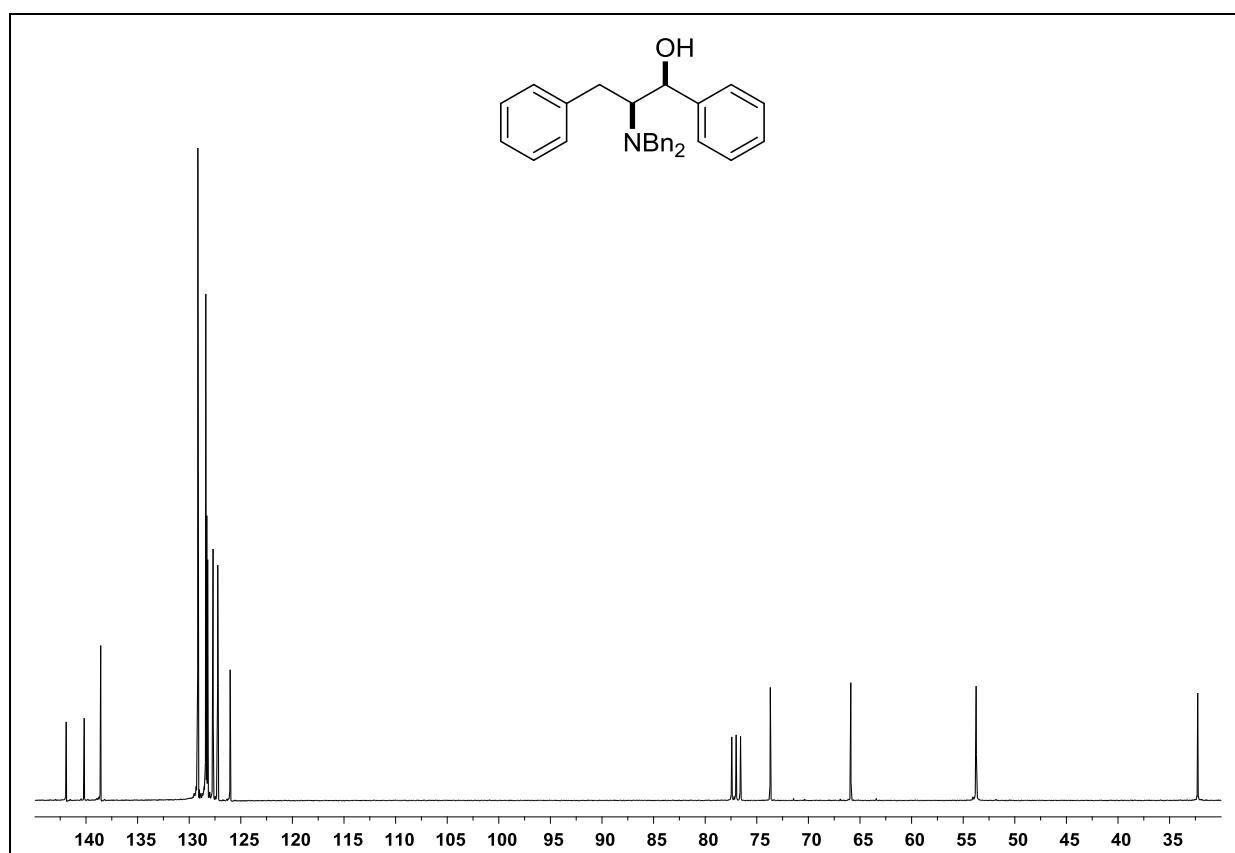
Espectro de RMN ^1H do composto **170i** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170i** em CDCl_3 a 125 MHz.

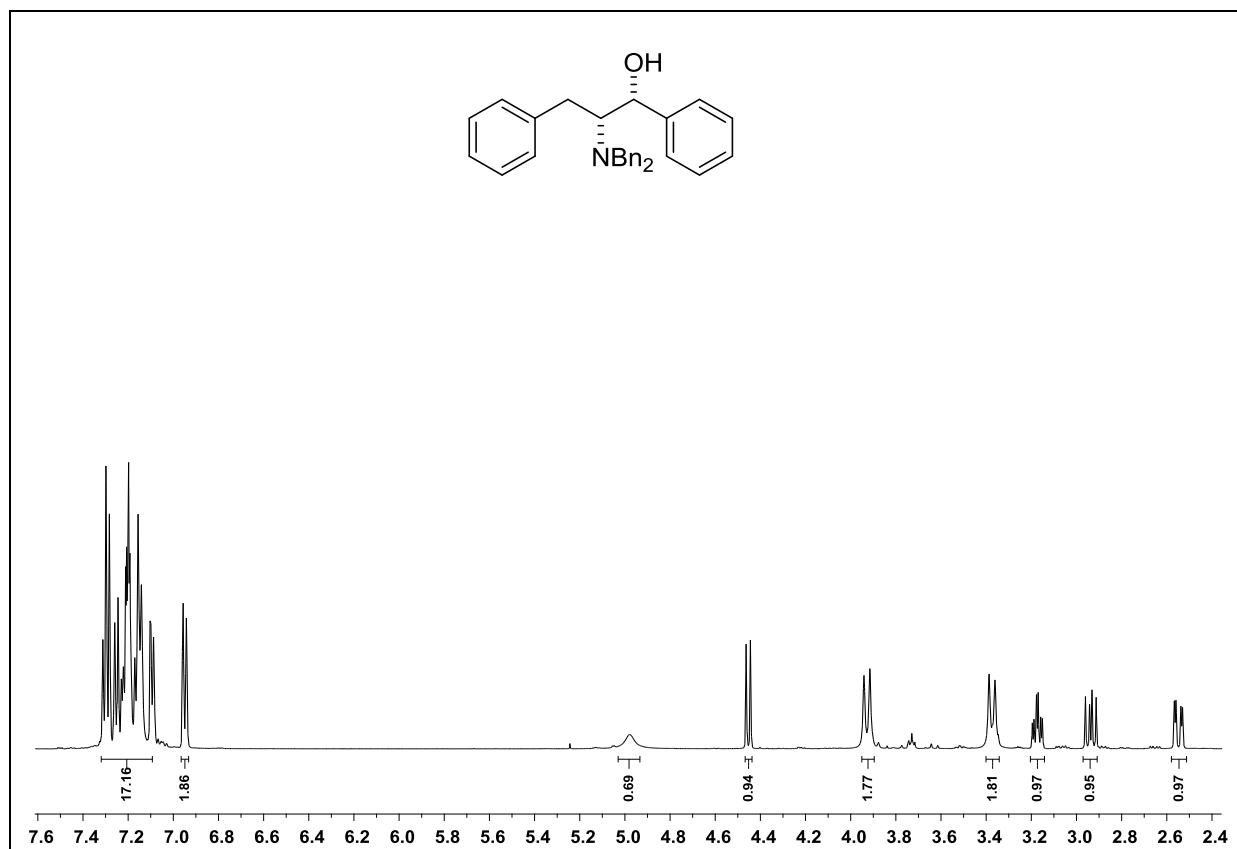
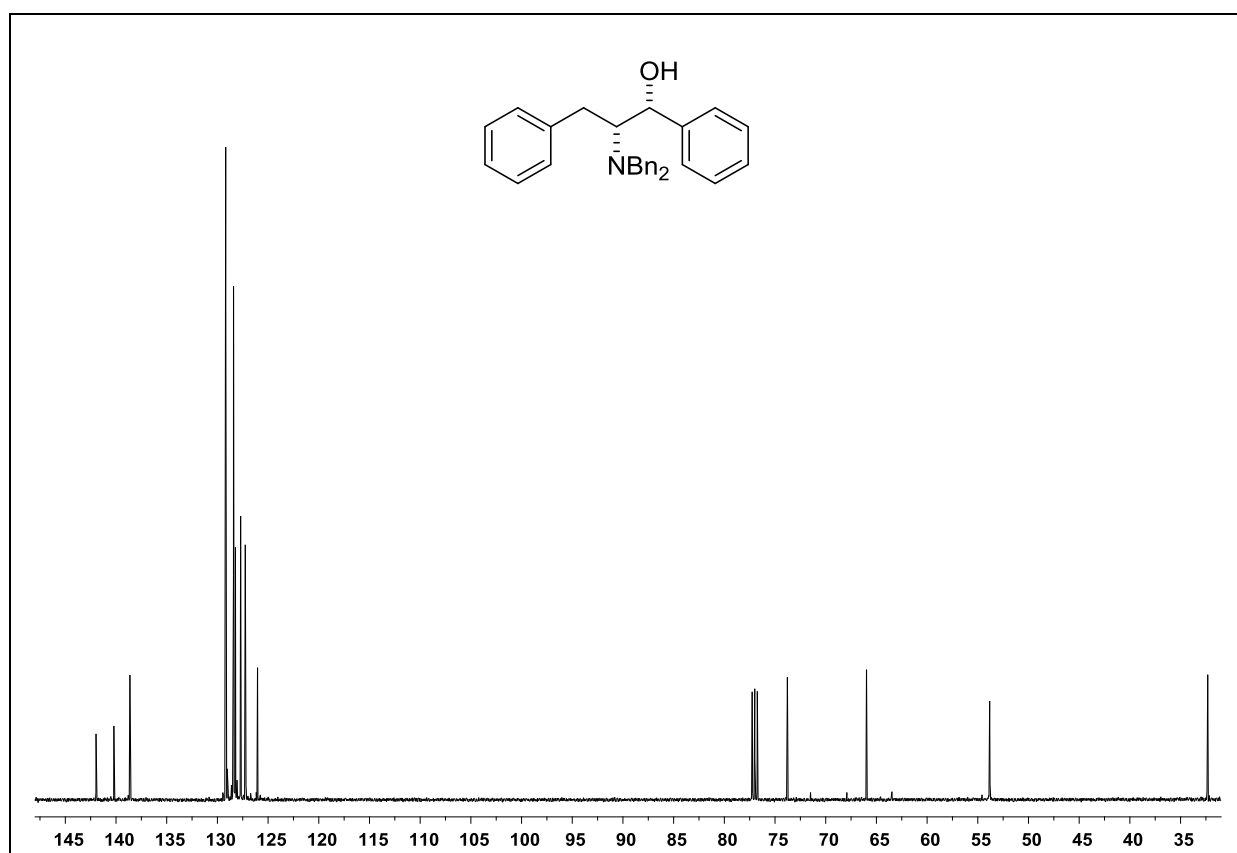
Espectro de RMN ¹H do composto **170j** em CDCl₃ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **170j** em CDCl₃ a 75 MHz.

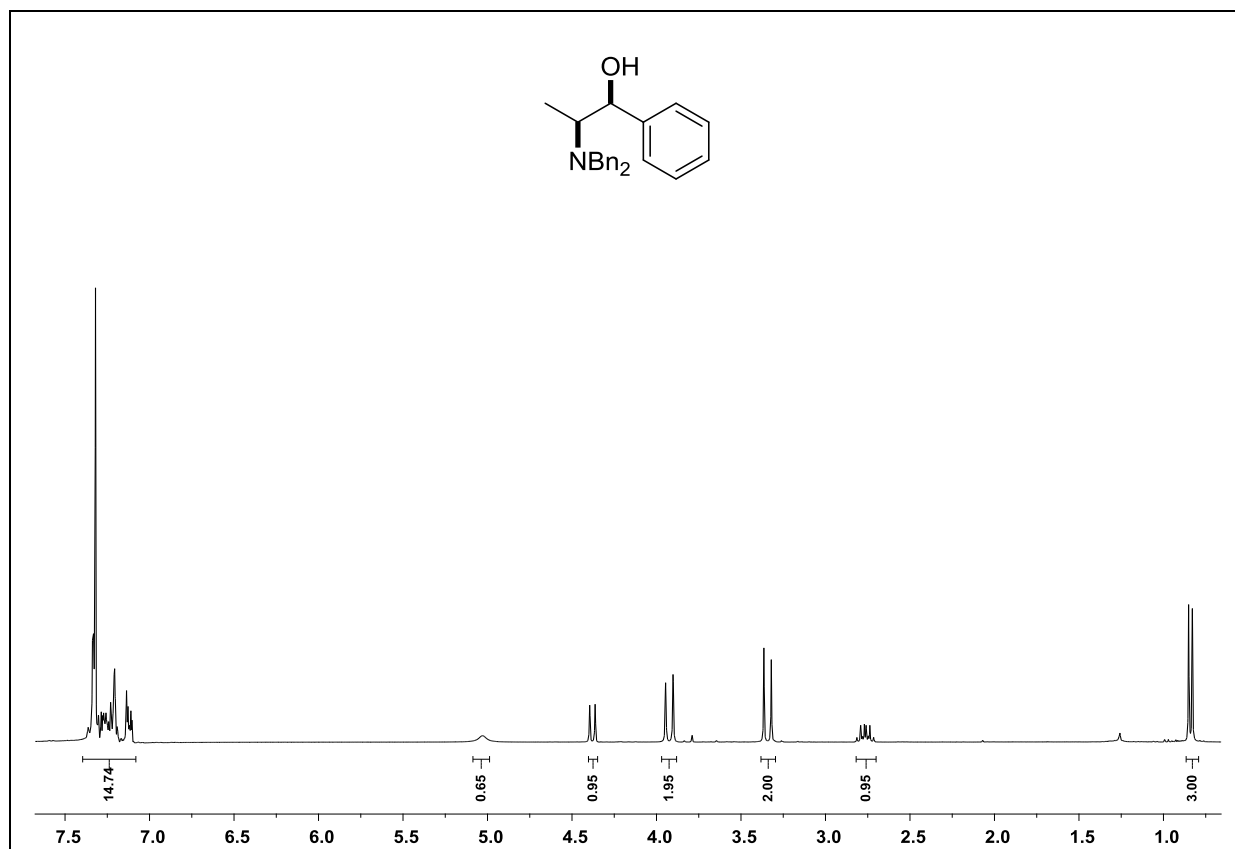
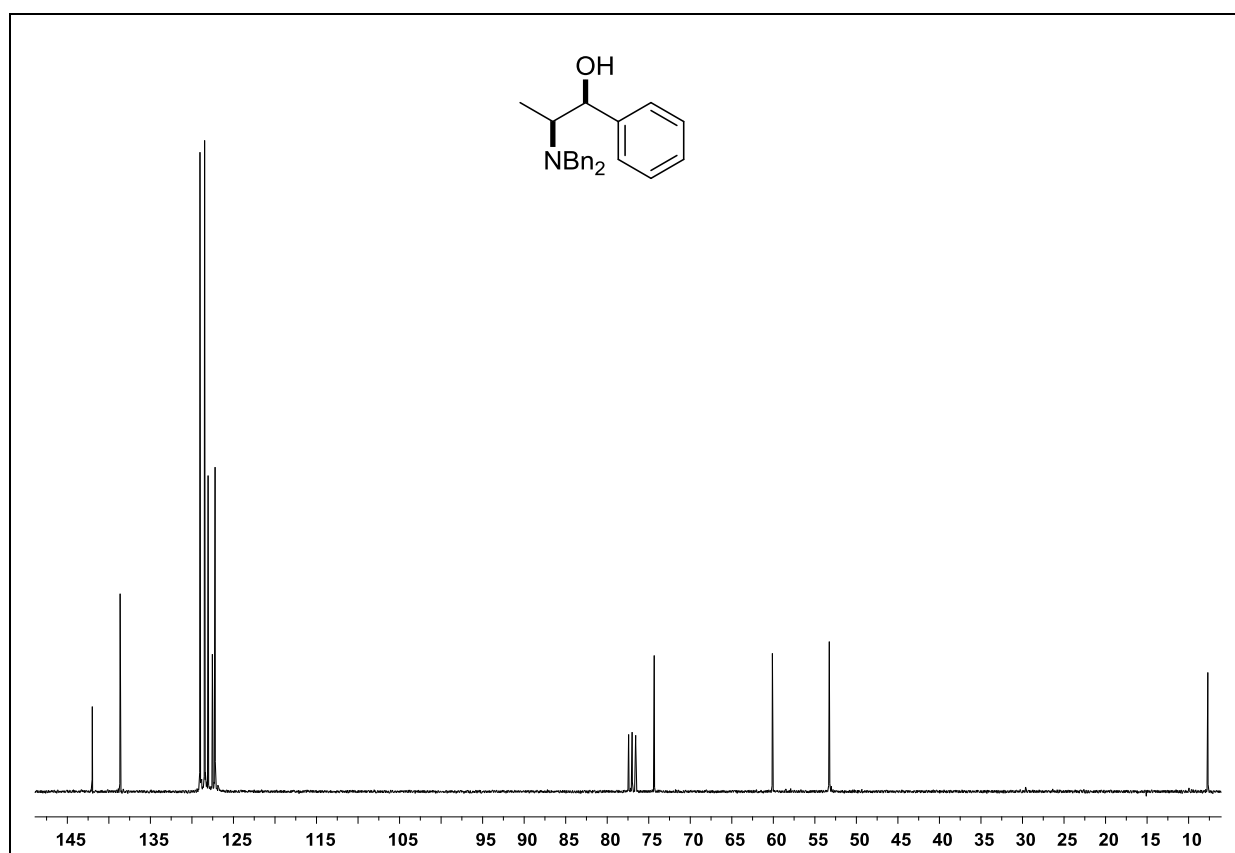
Espectro de RMN ^1H do composto **170m** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **170m** em CDCl_3 a 100 MHz.

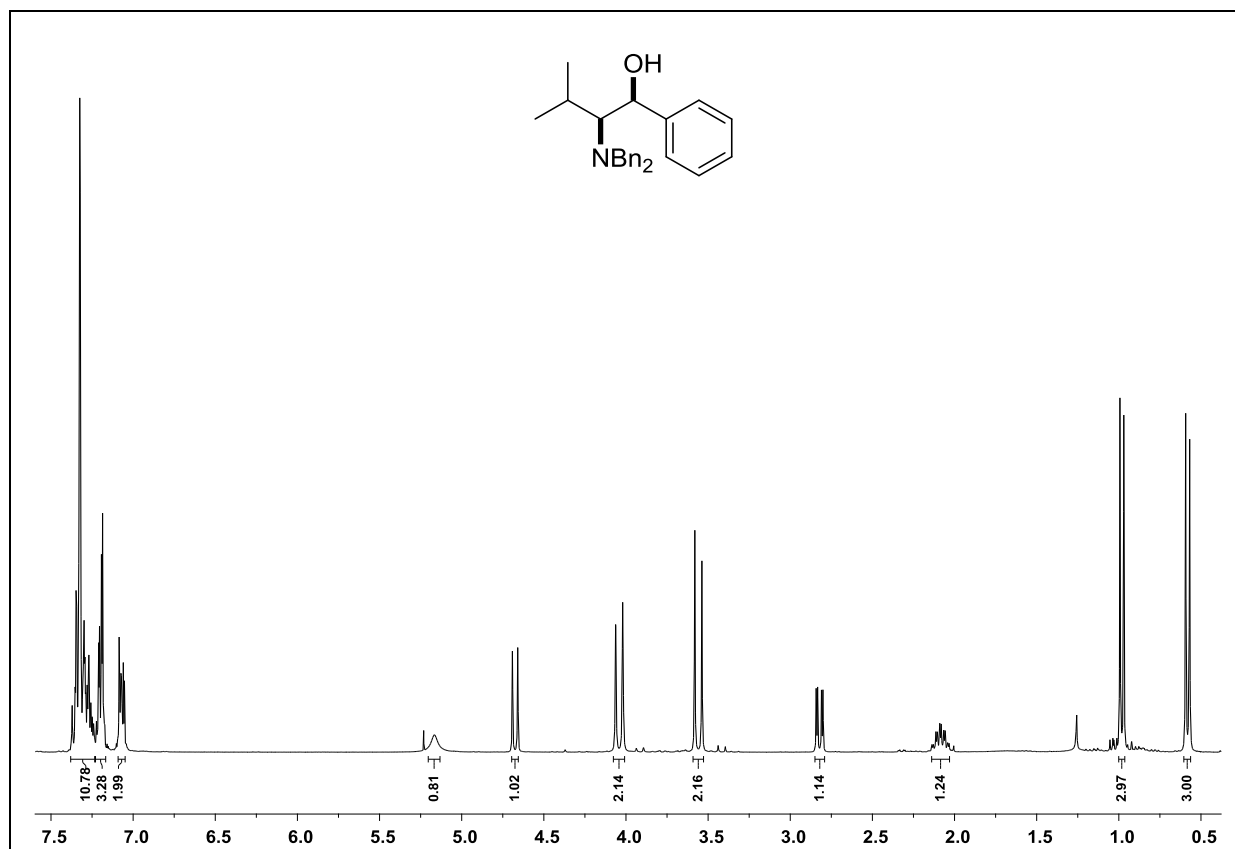
Espectro de RMN ^1H do composto **207** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **207** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **212** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **212** em CDCl_3 a 100 MHz.

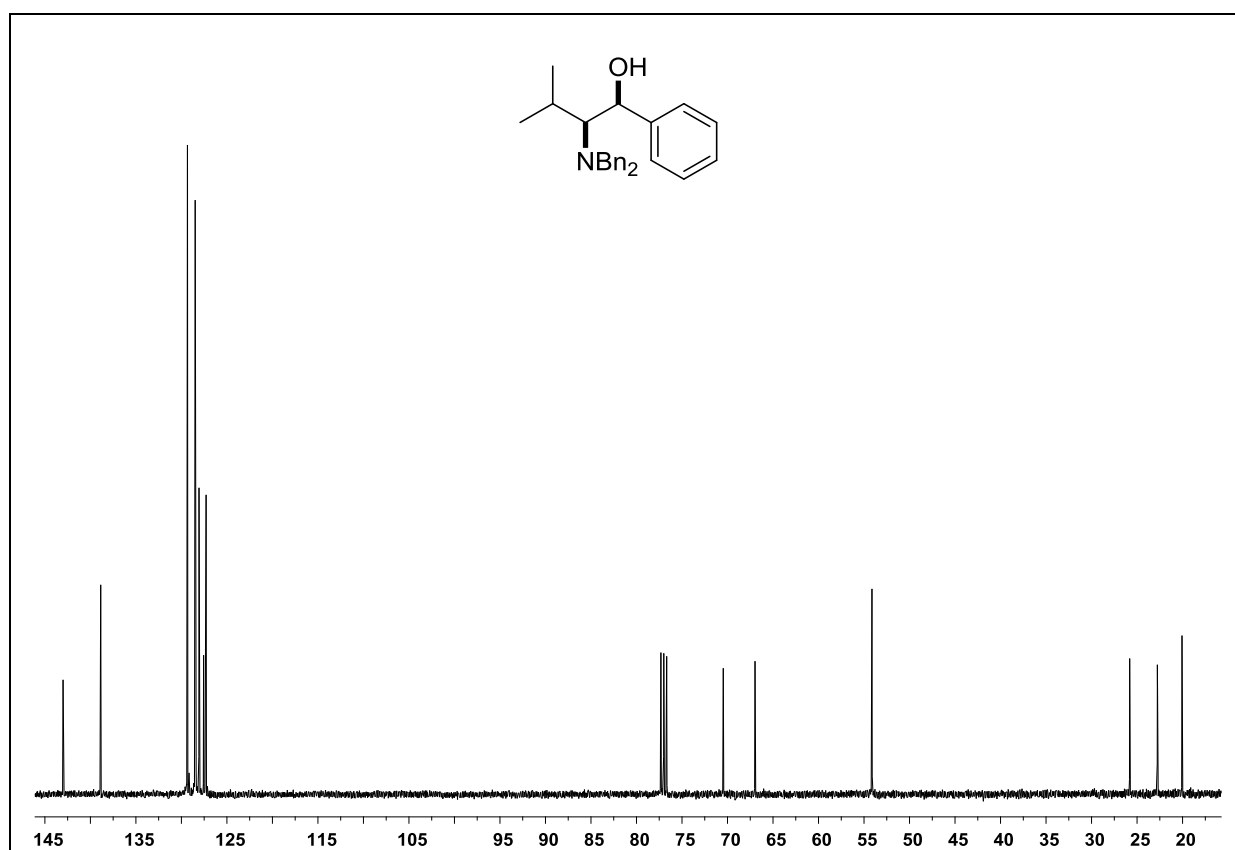
Espectro de RMN ¹H do composto **172** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **172** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **173** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **173** em CDCl_3 a 75 MHz.

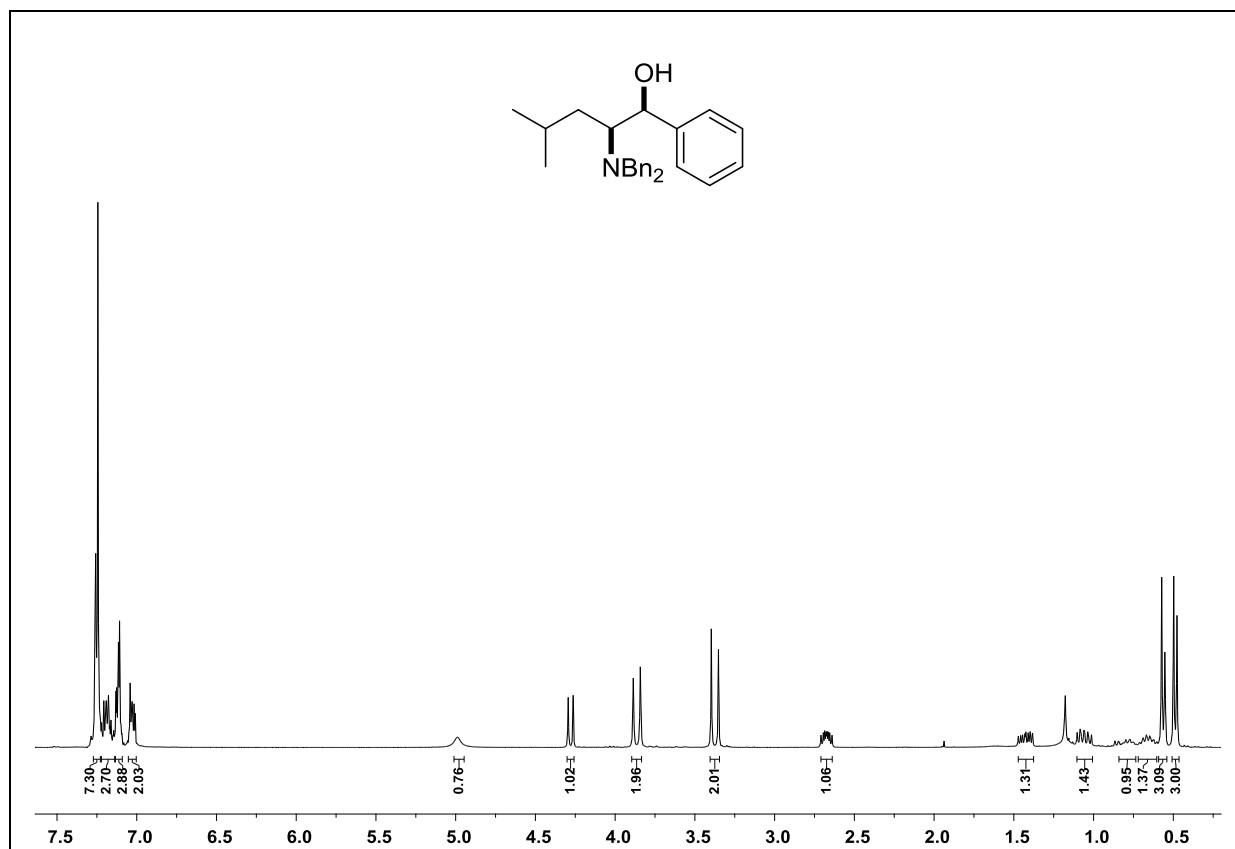
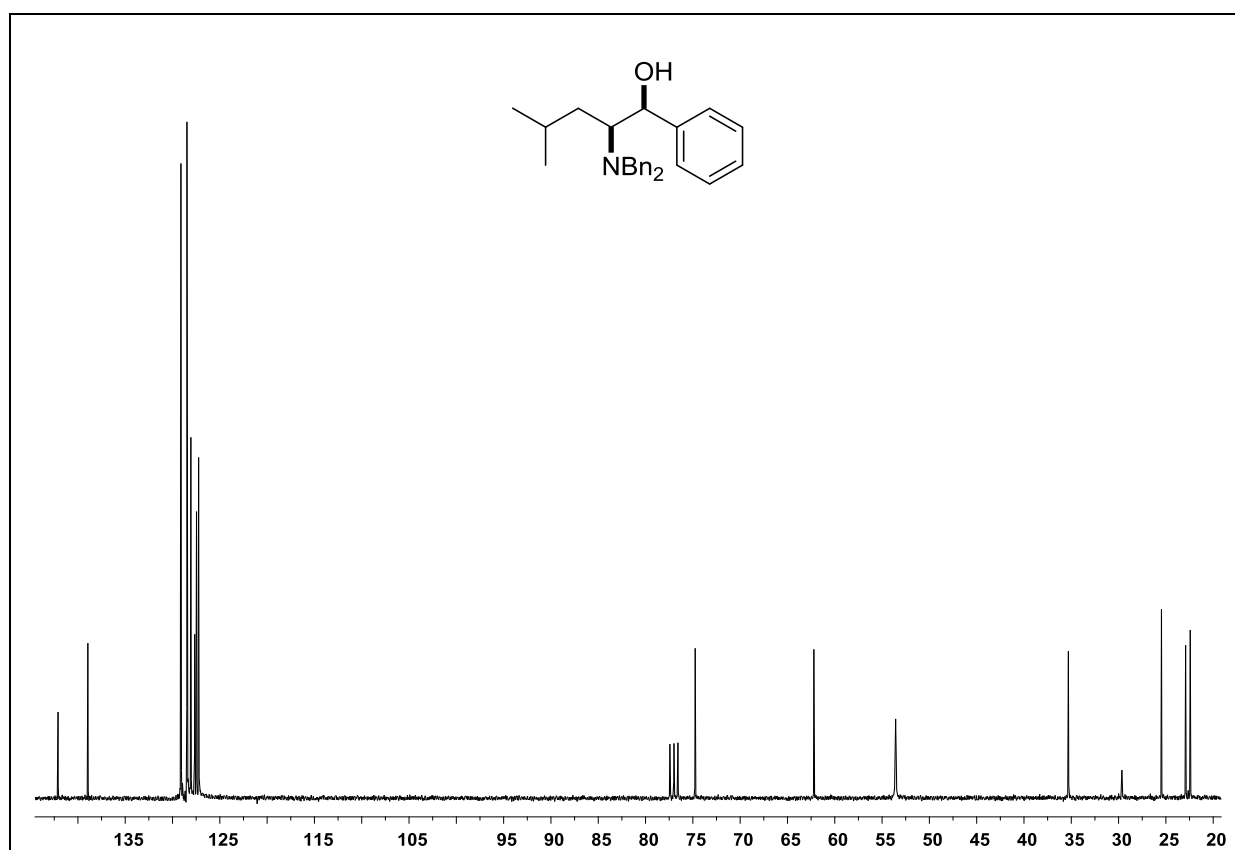
Espectro de RMN ¹H do composto **174** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **174** em CDCl₃ a 75 MHz.

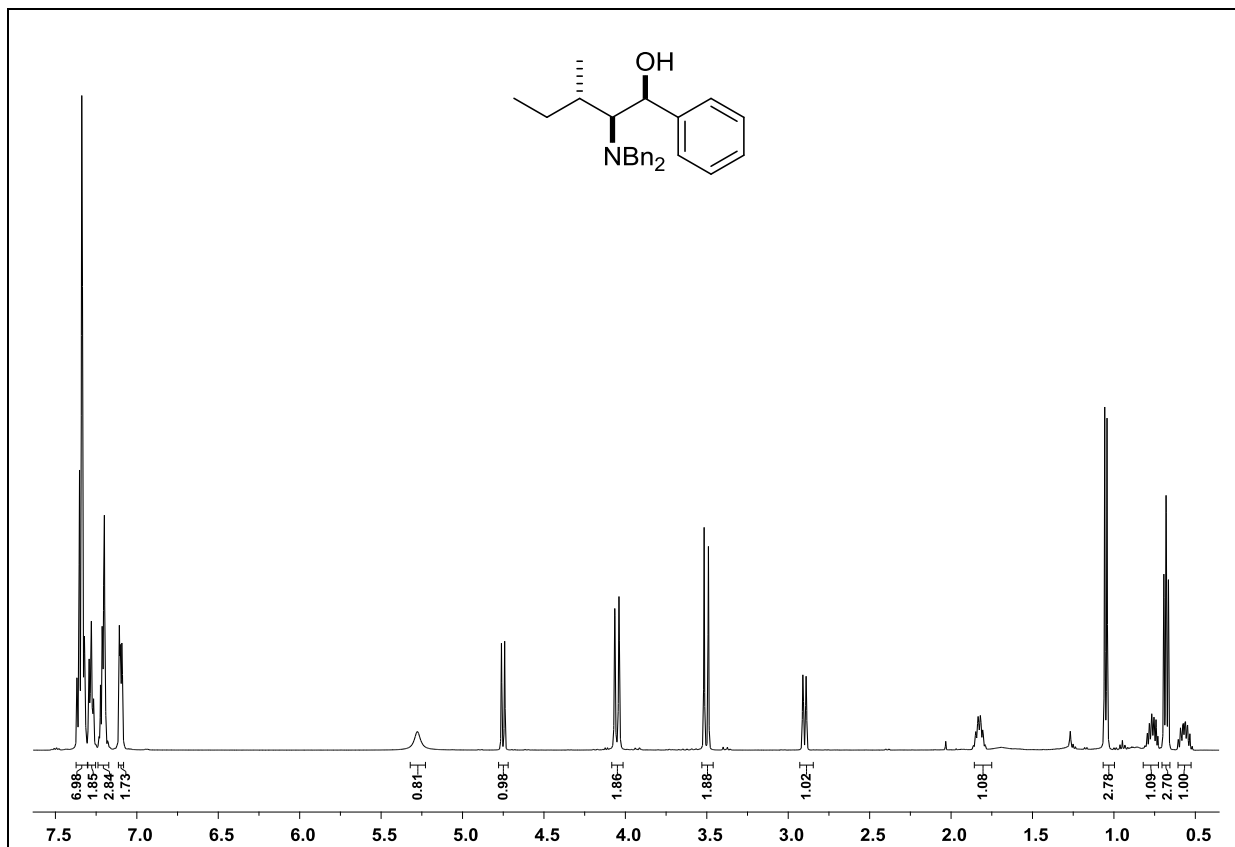
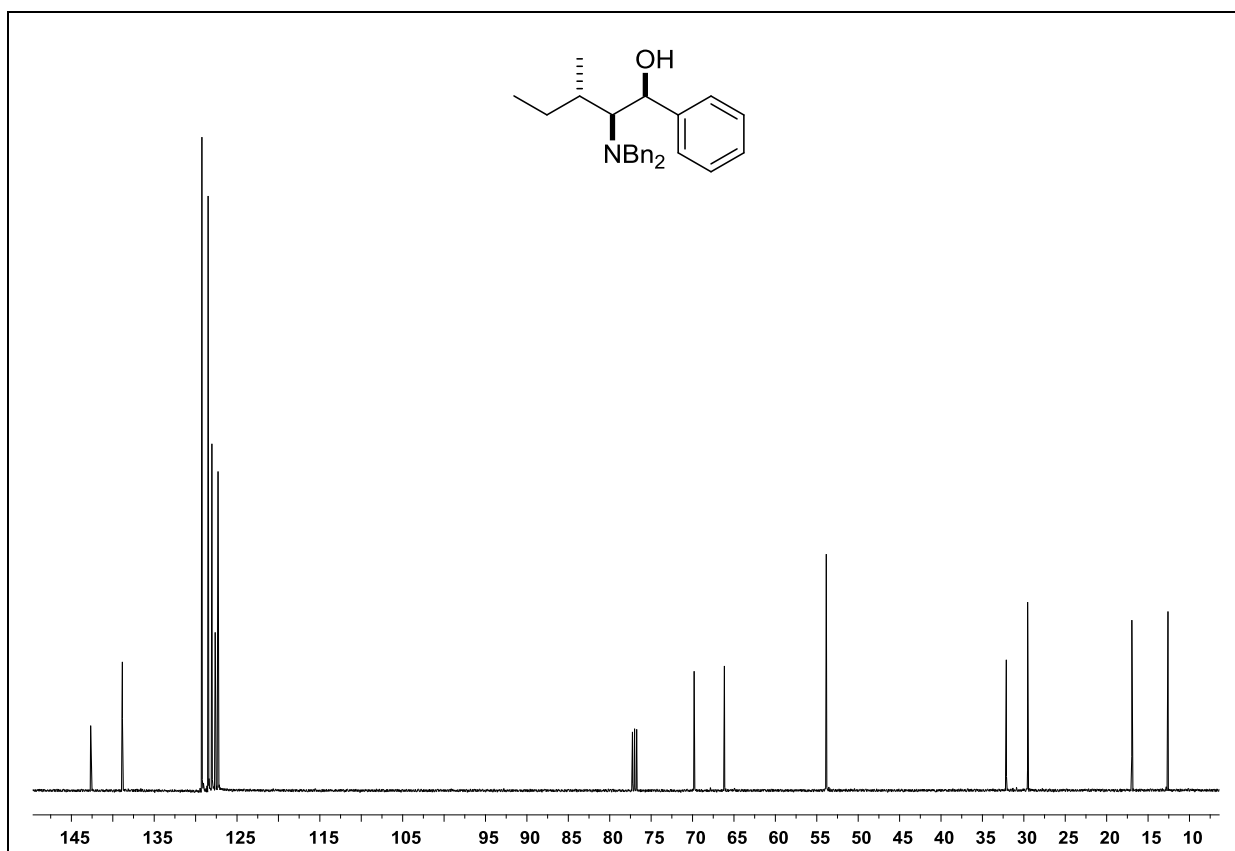


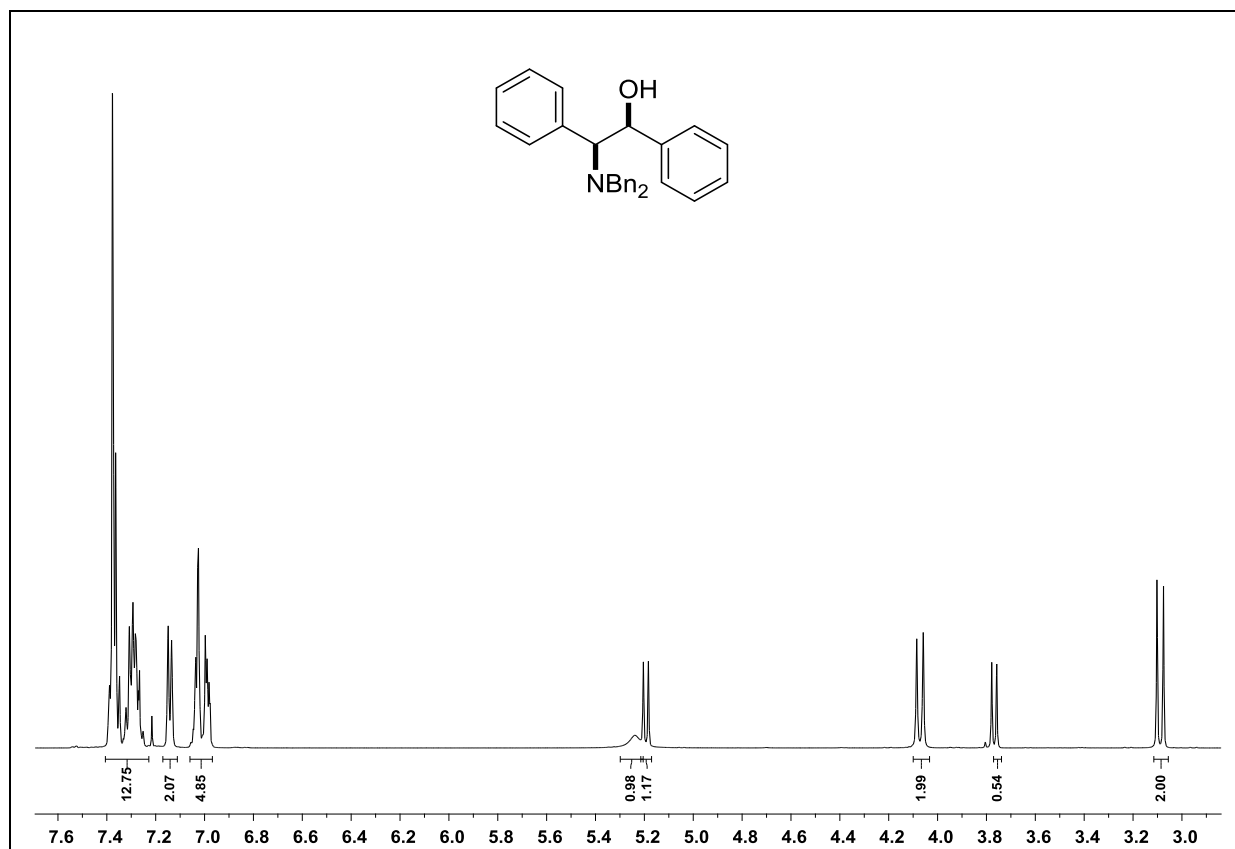
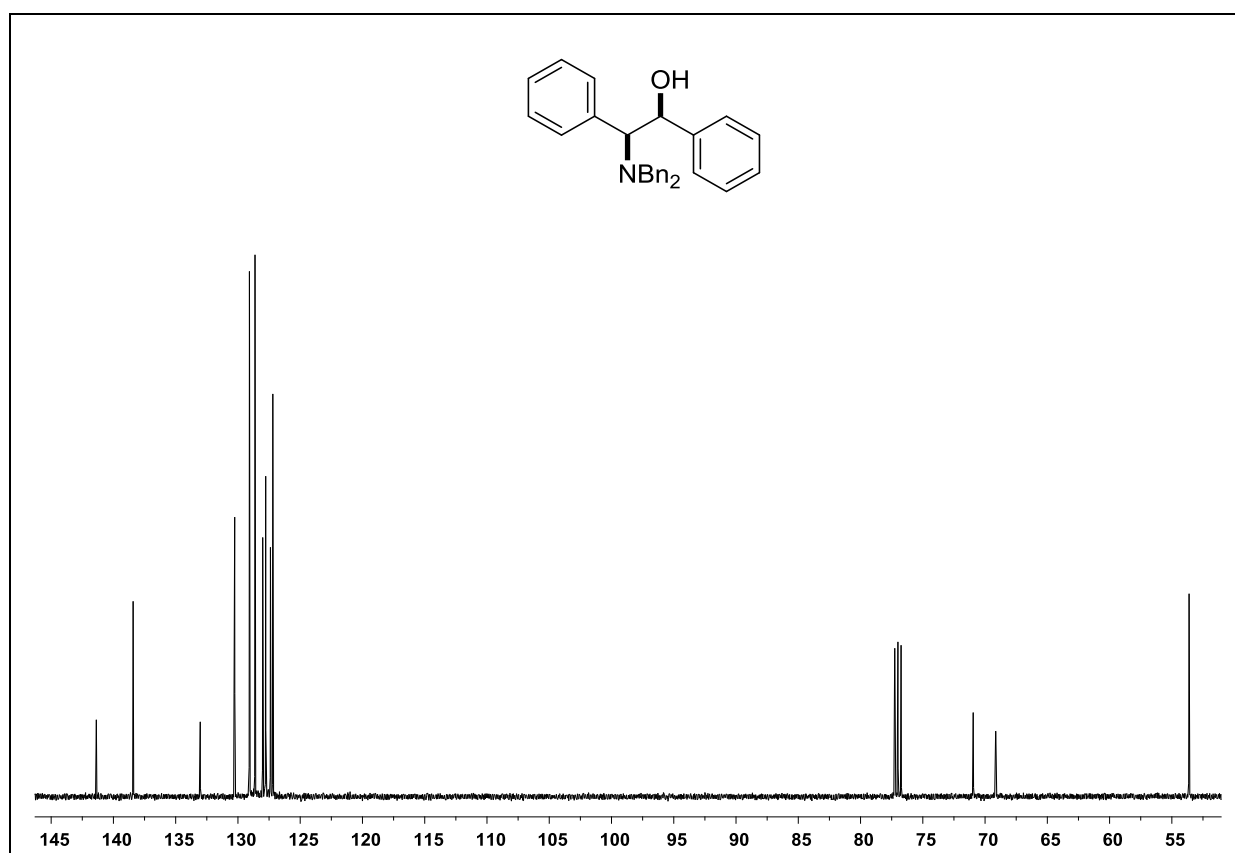
Espectro de RMN ^1H do composto **175** em CDCl_3 a 300 MHz.

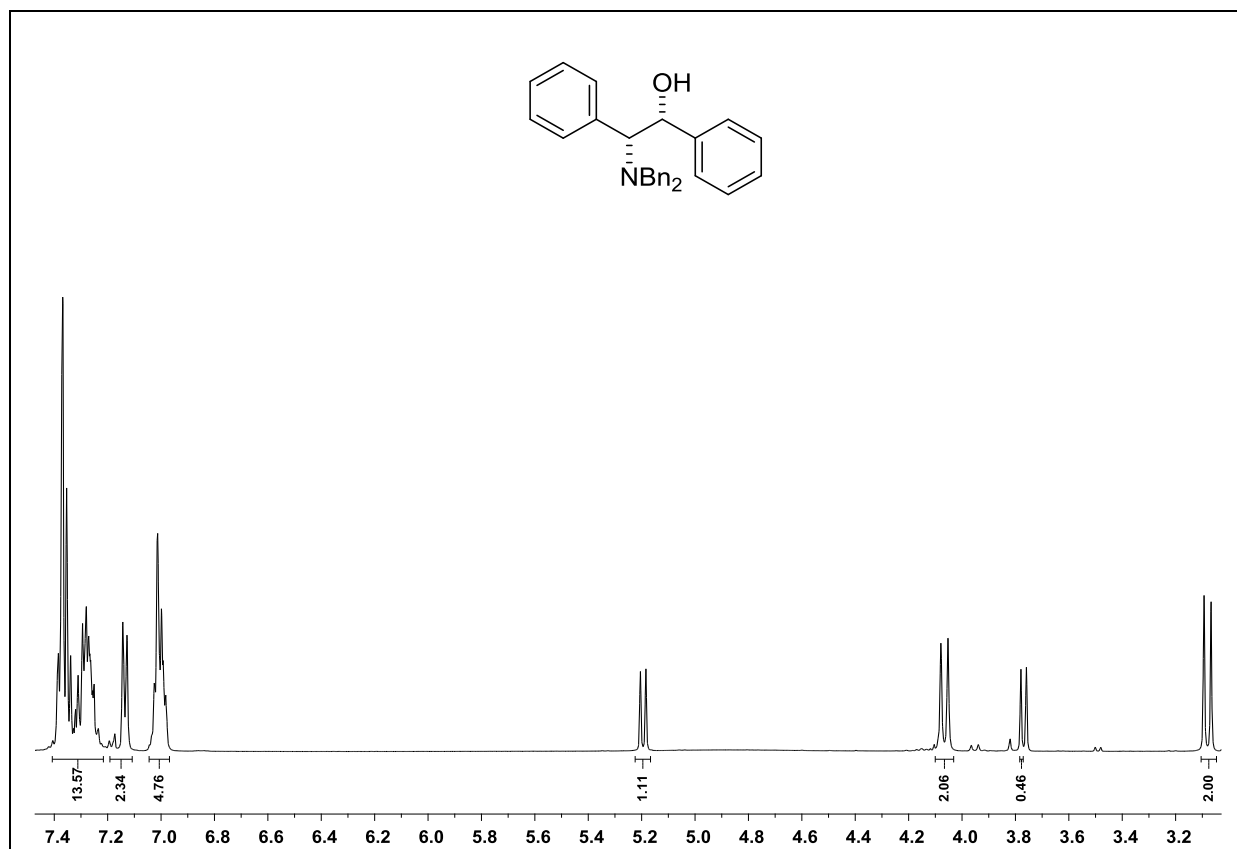
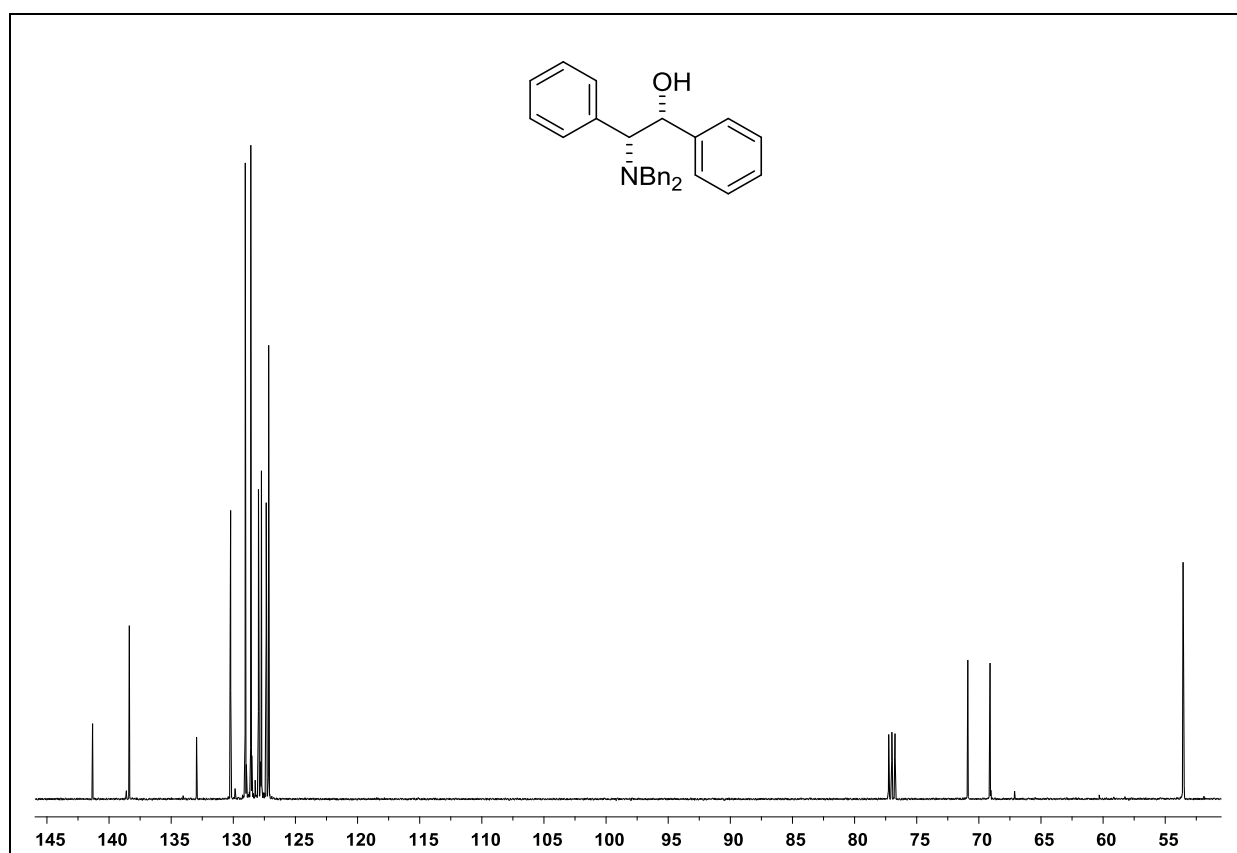


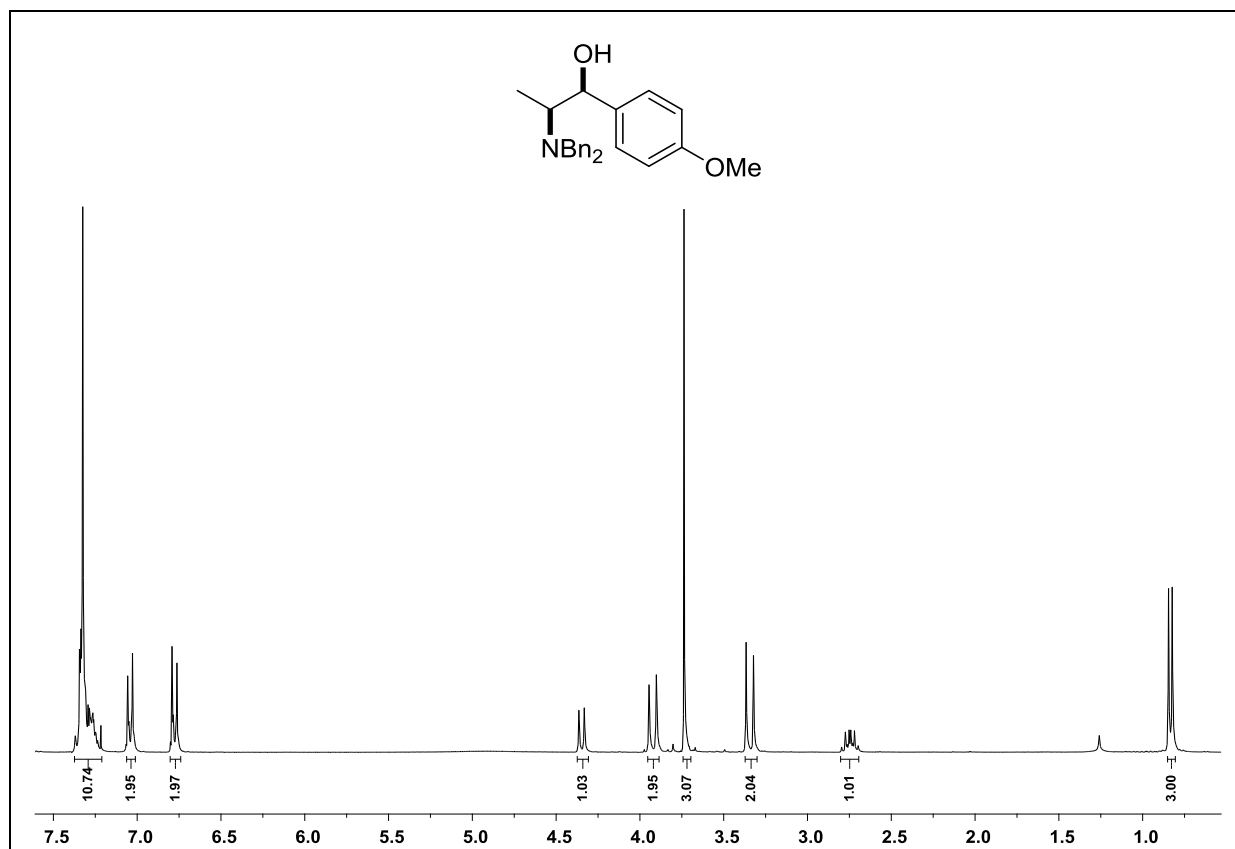
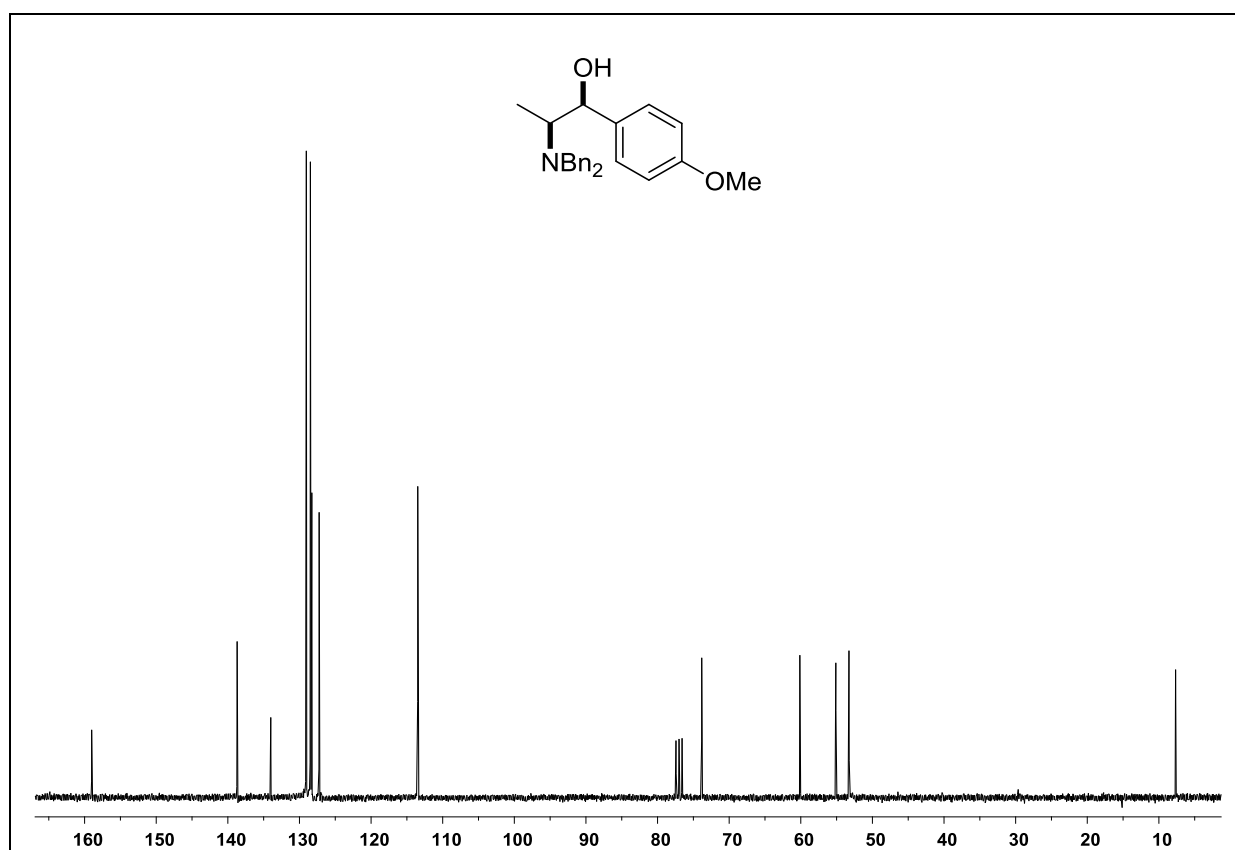
Espectro de RMN ^{13}C do composto **175** em CDCl_3 a 75 MHz.

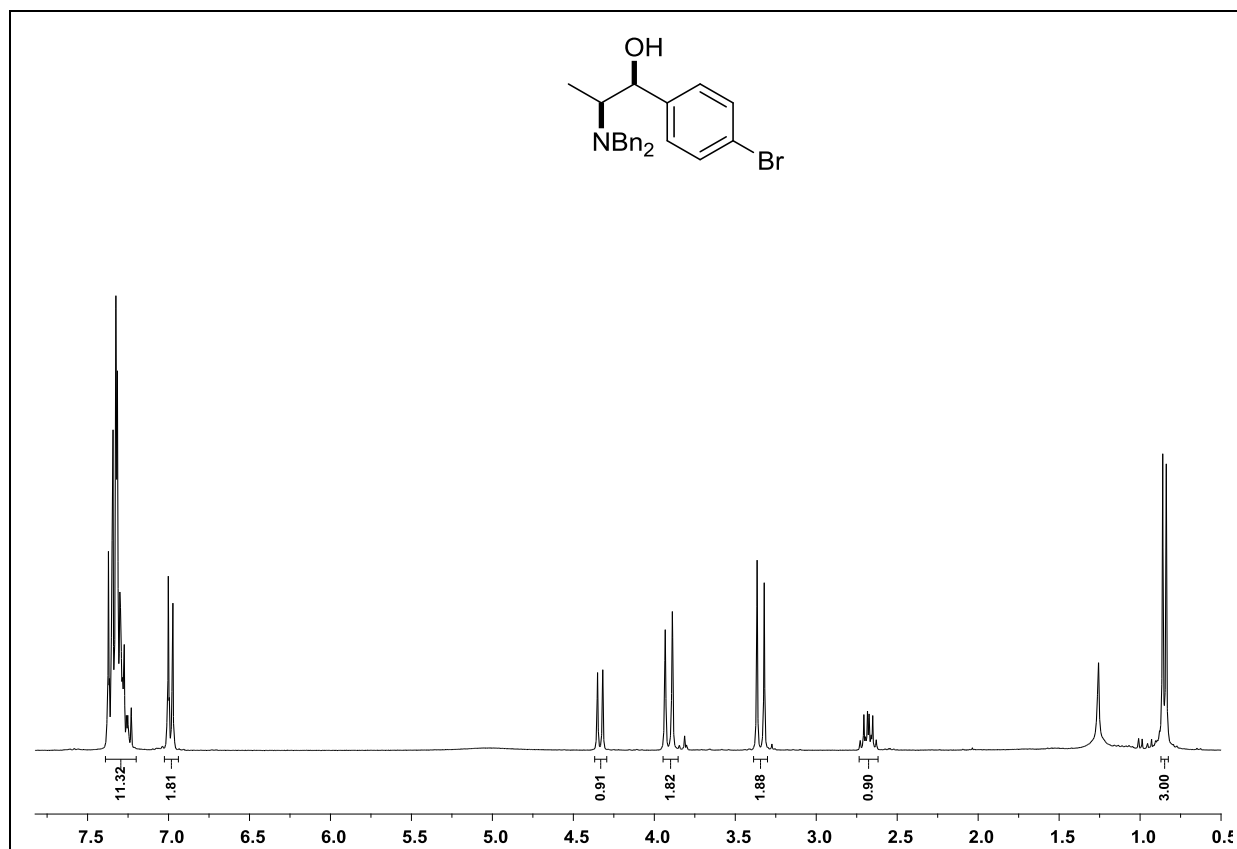
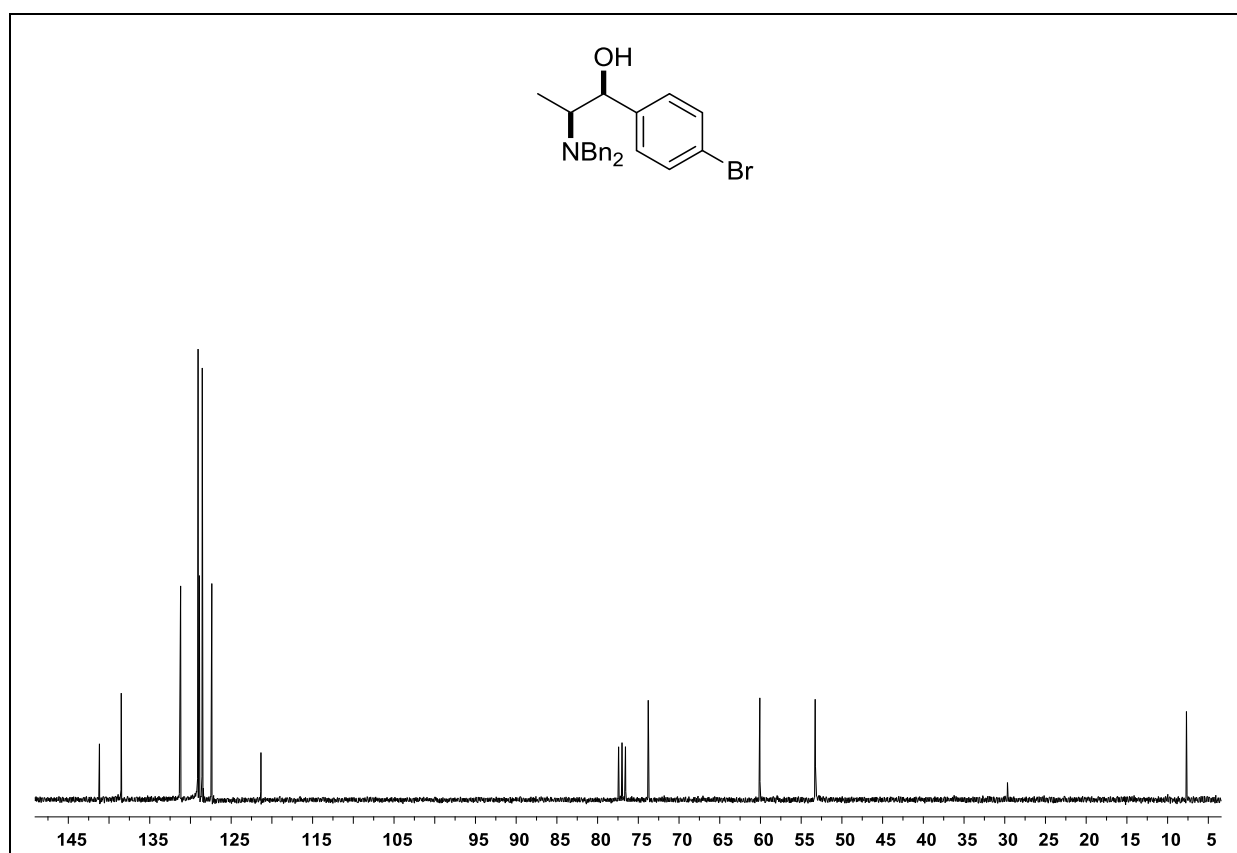
Espectro de RMN ¹H do composto **176** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **176** em CDCl₃ a 75 MHz.

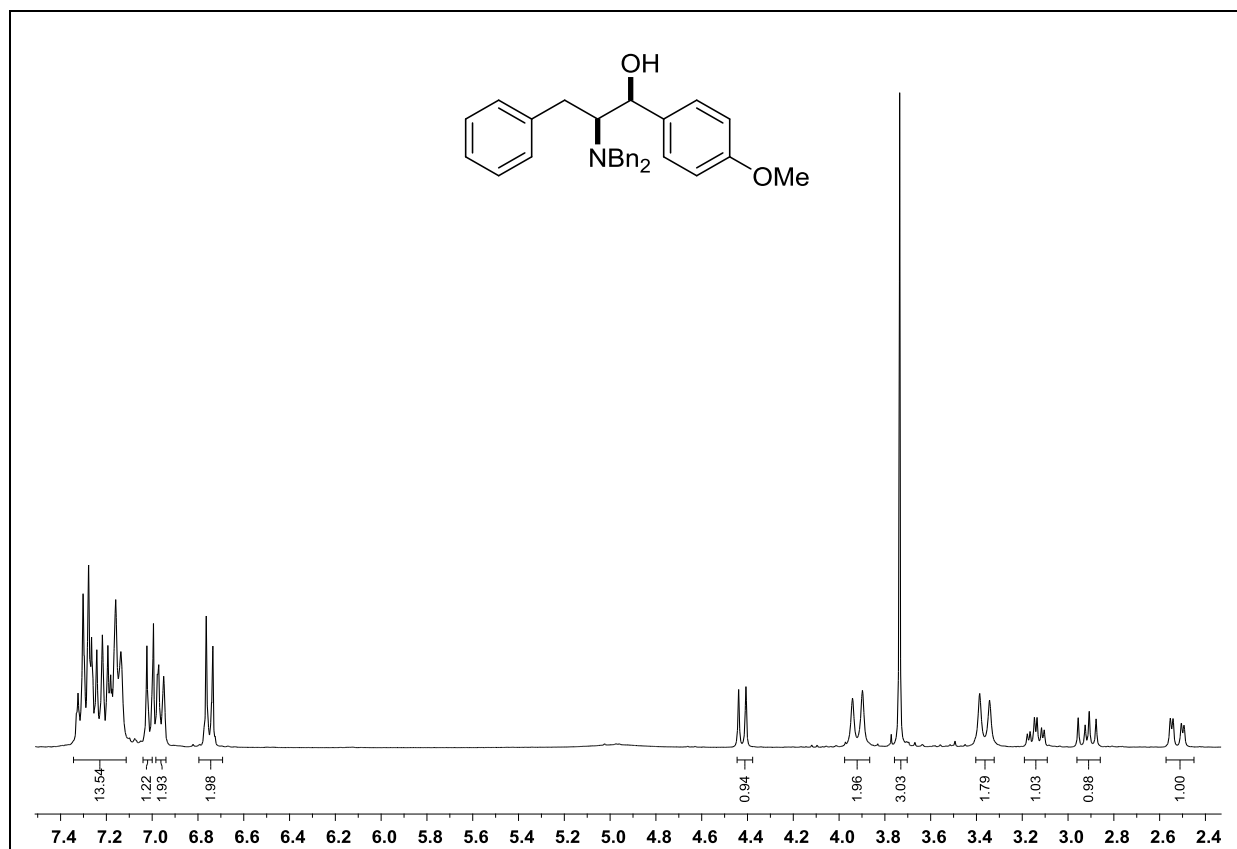
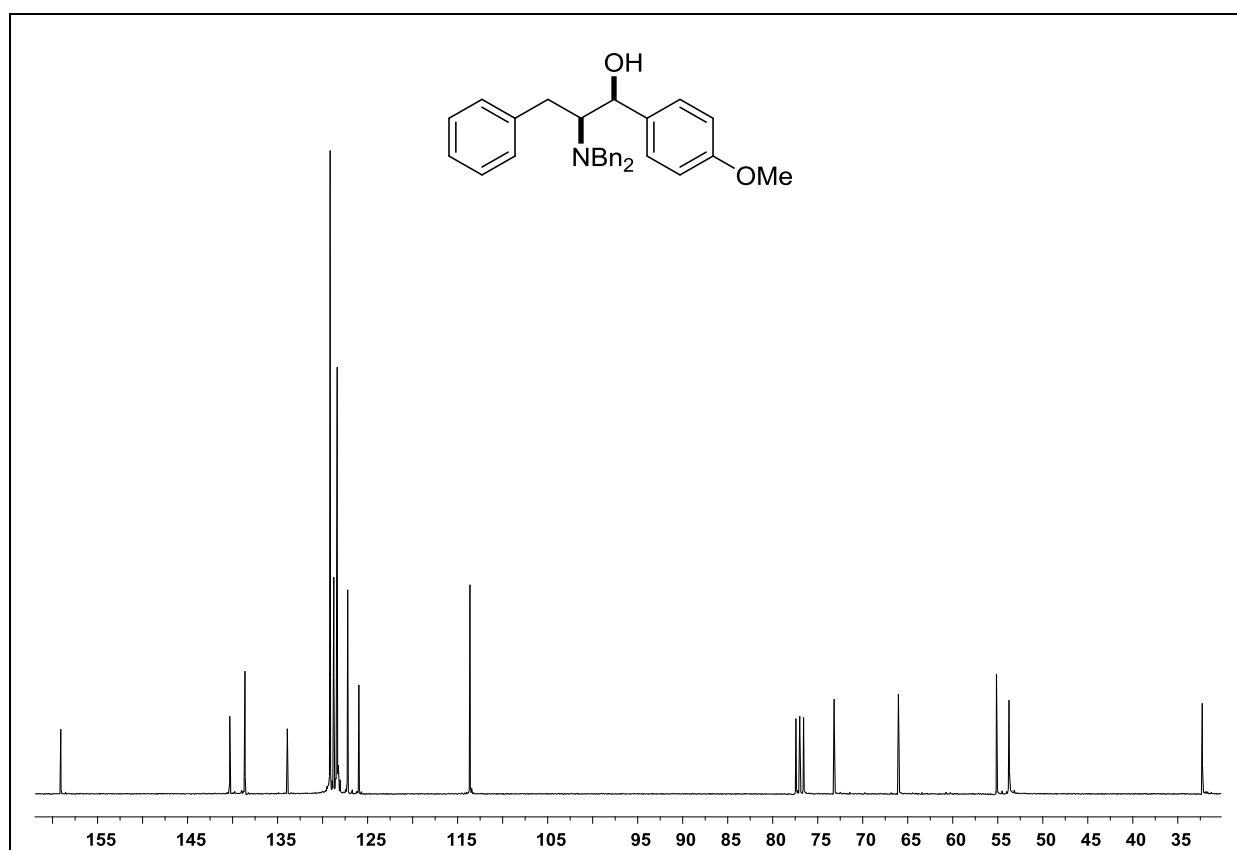
Espectro de RMN ^1H do composto **177** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **177** em CDCl_3 a 125 MHz.

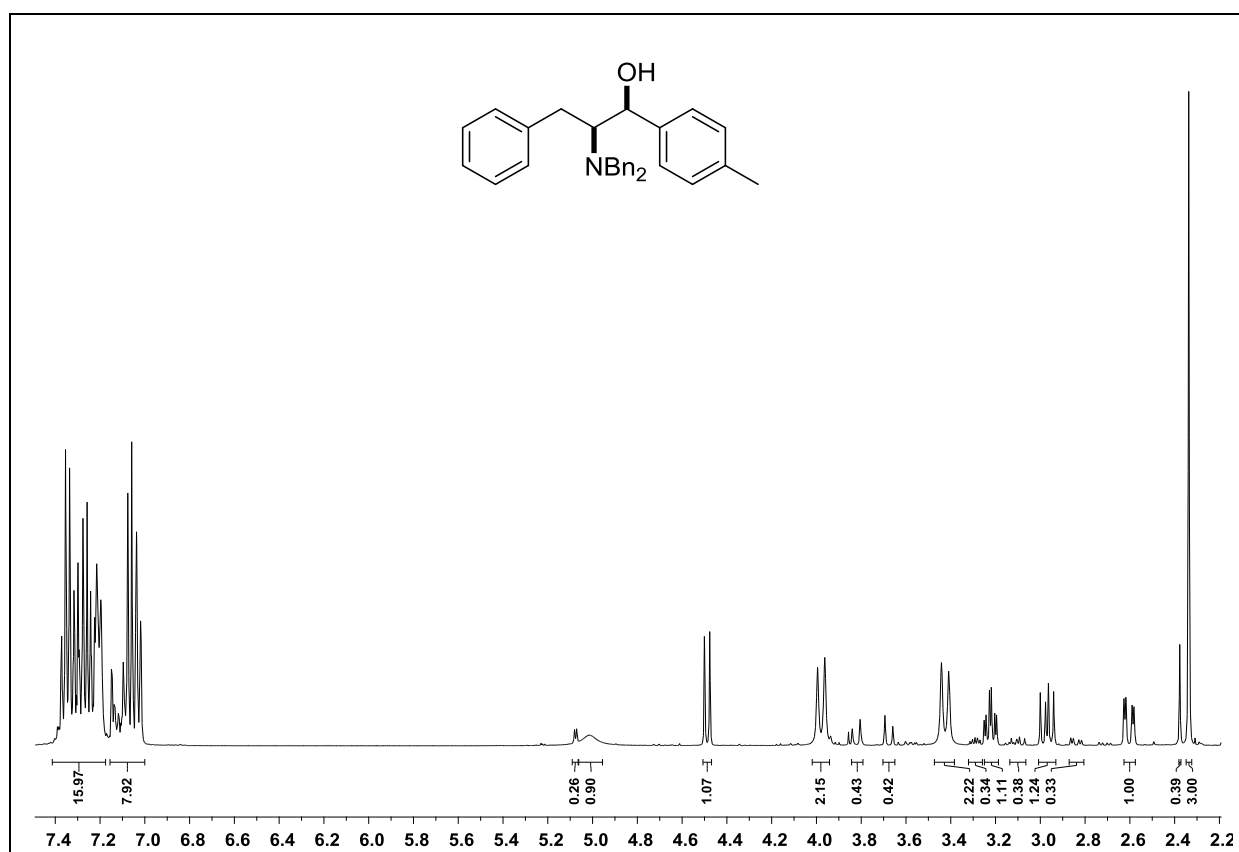
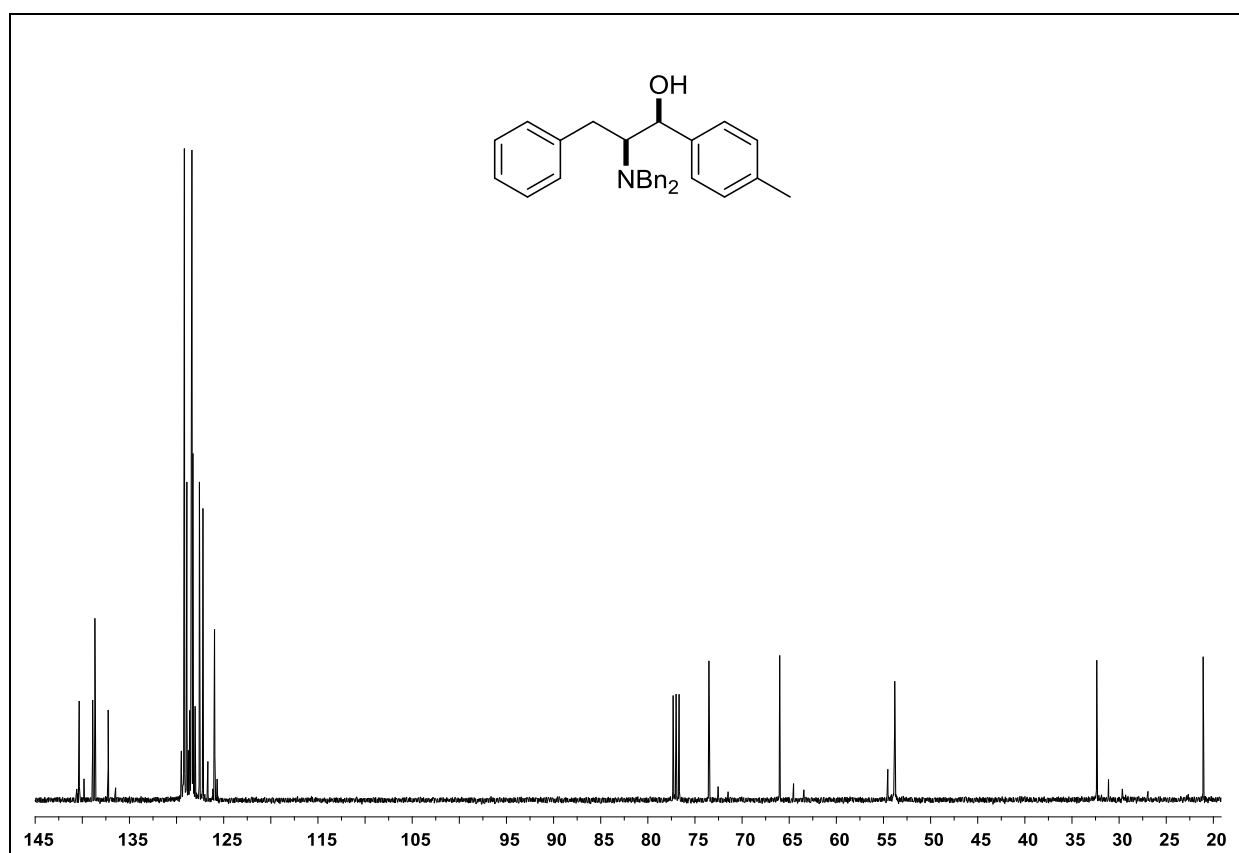
Espectro de RMN ^1H do composto **178** em CDCl_3 a 500 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **178** em CDCl_3 a 125 MHz.

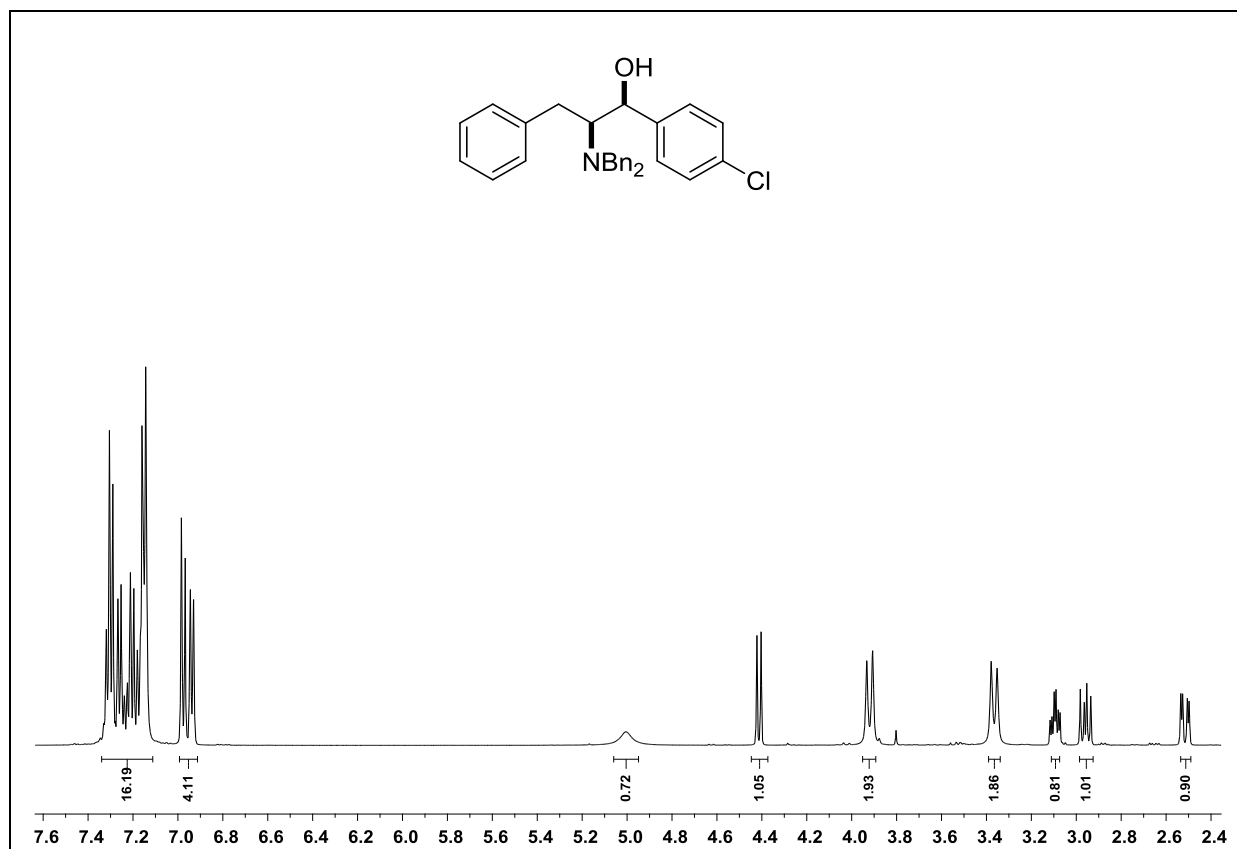
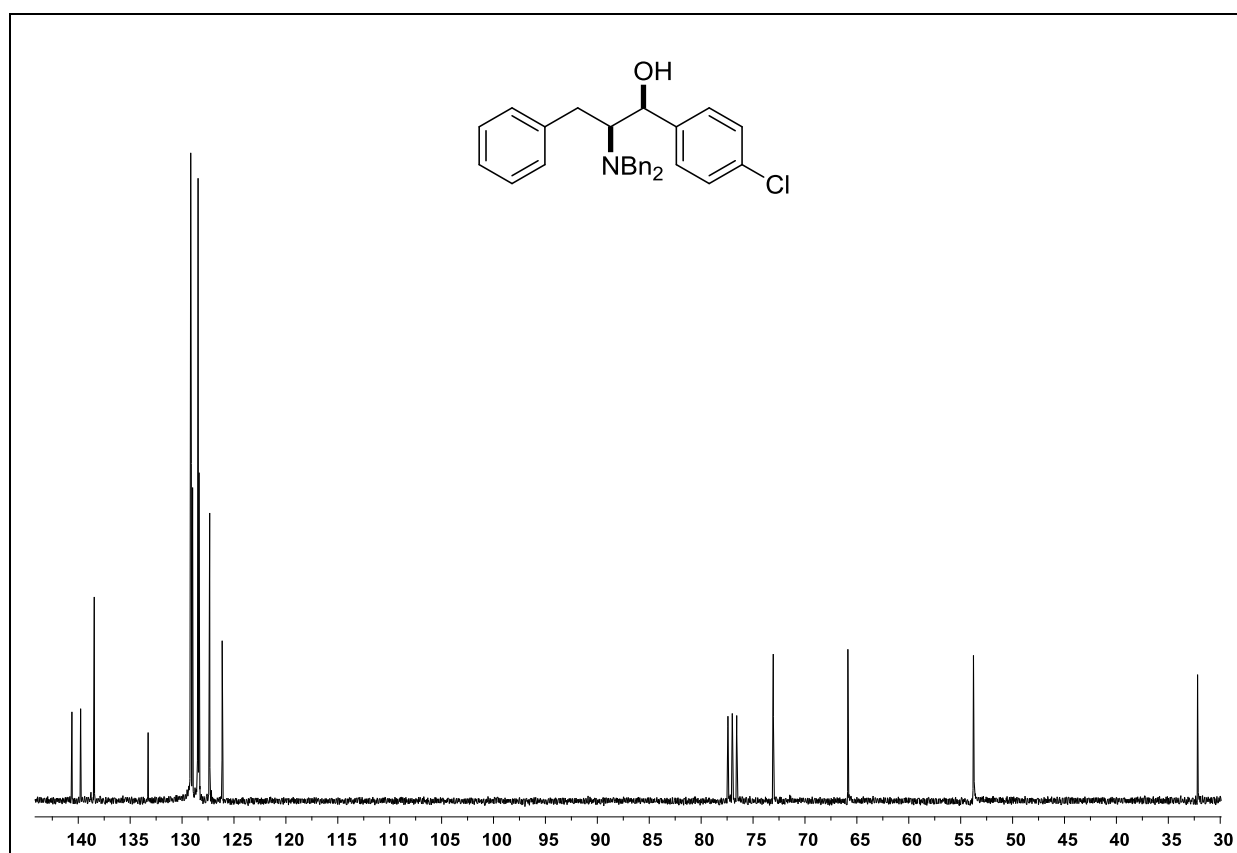
Espectro de RMN ¹H do composto **179** em CDCl₃ a 500 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **179** em CDCl₃ a 125 MHz.

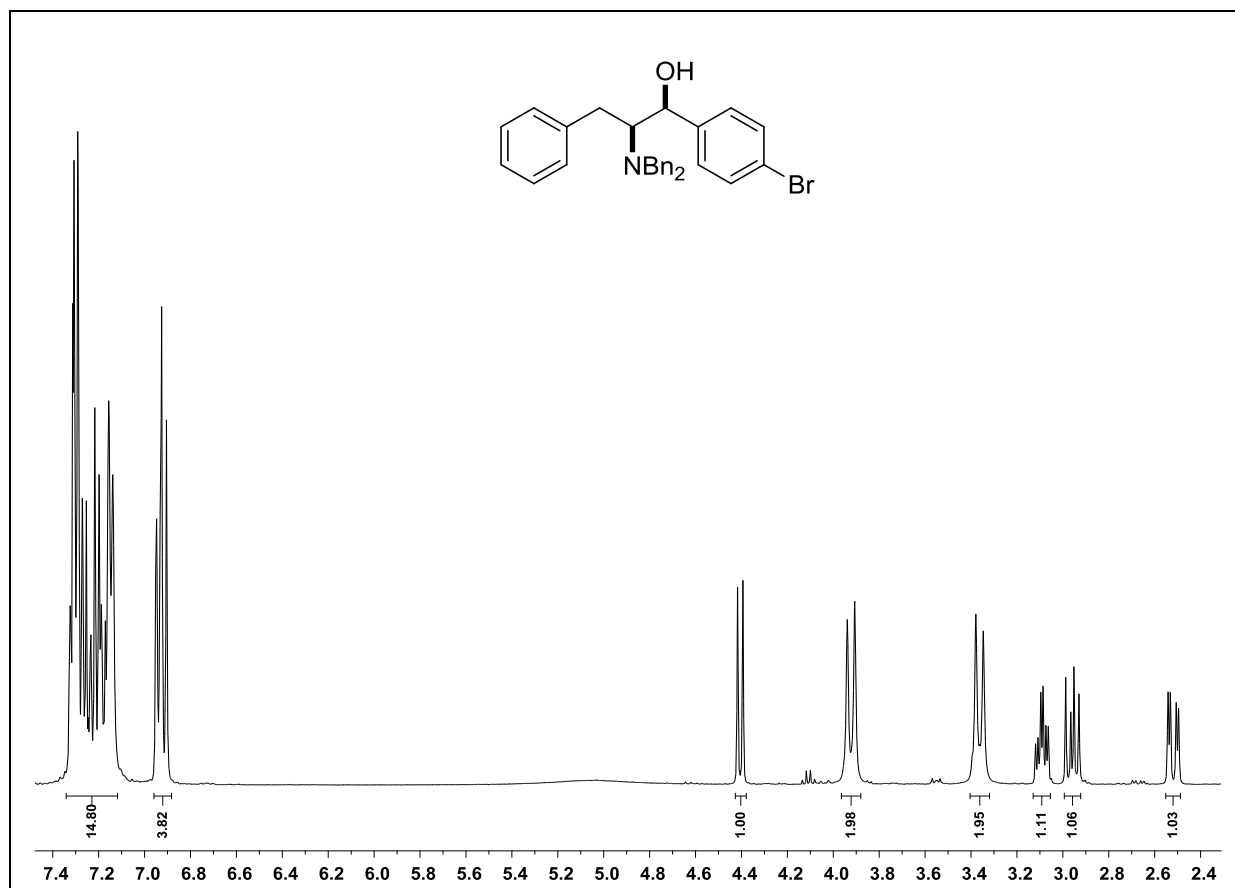
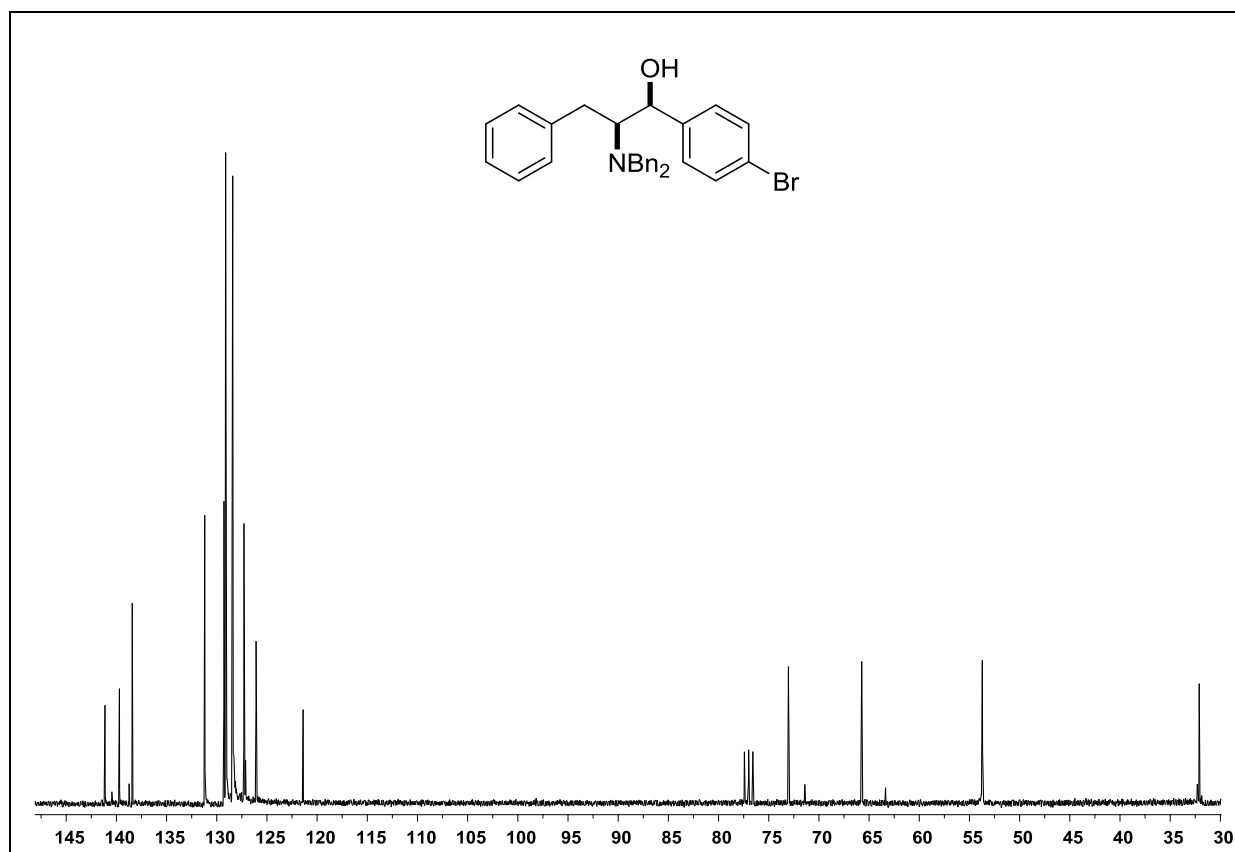
Espectro de RMN ¹H do composto **174b** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **174b** em CDCl₃ a 75 MHz.

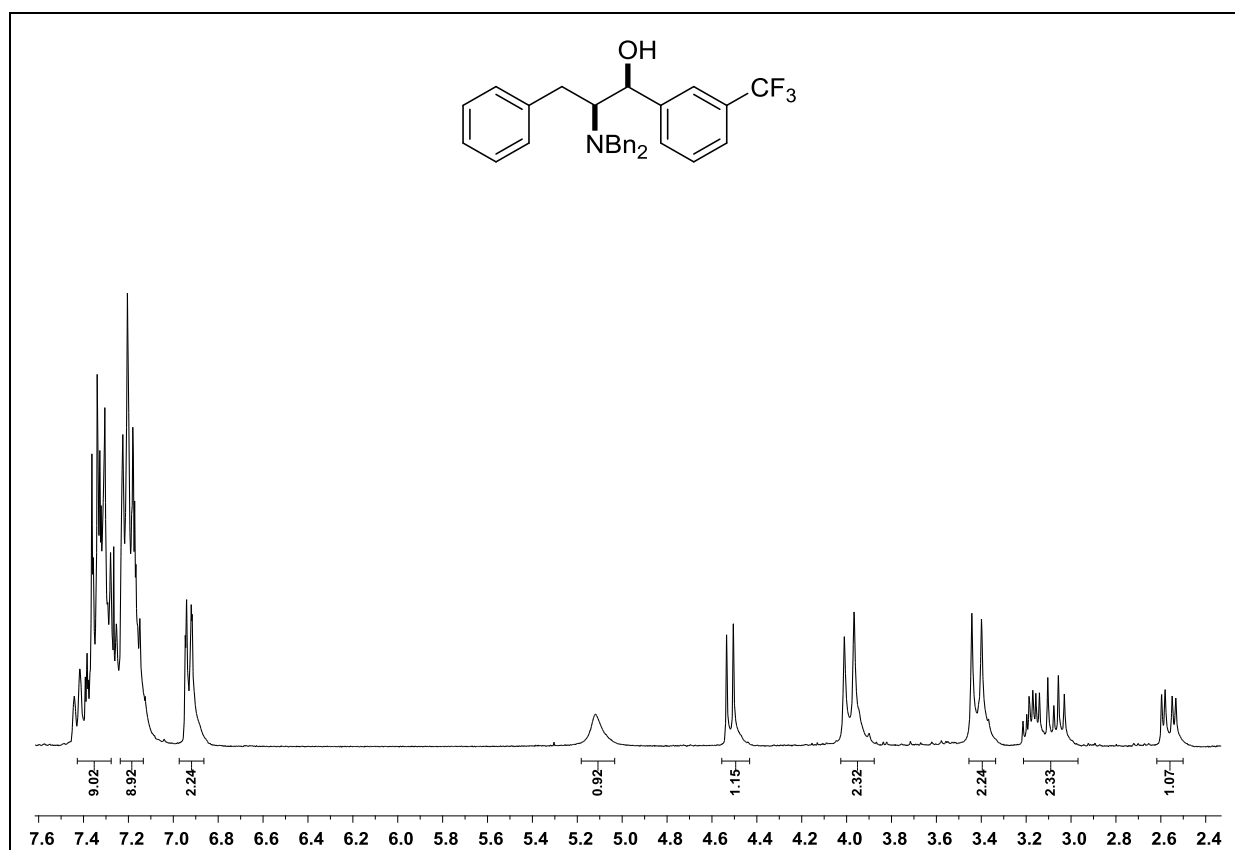
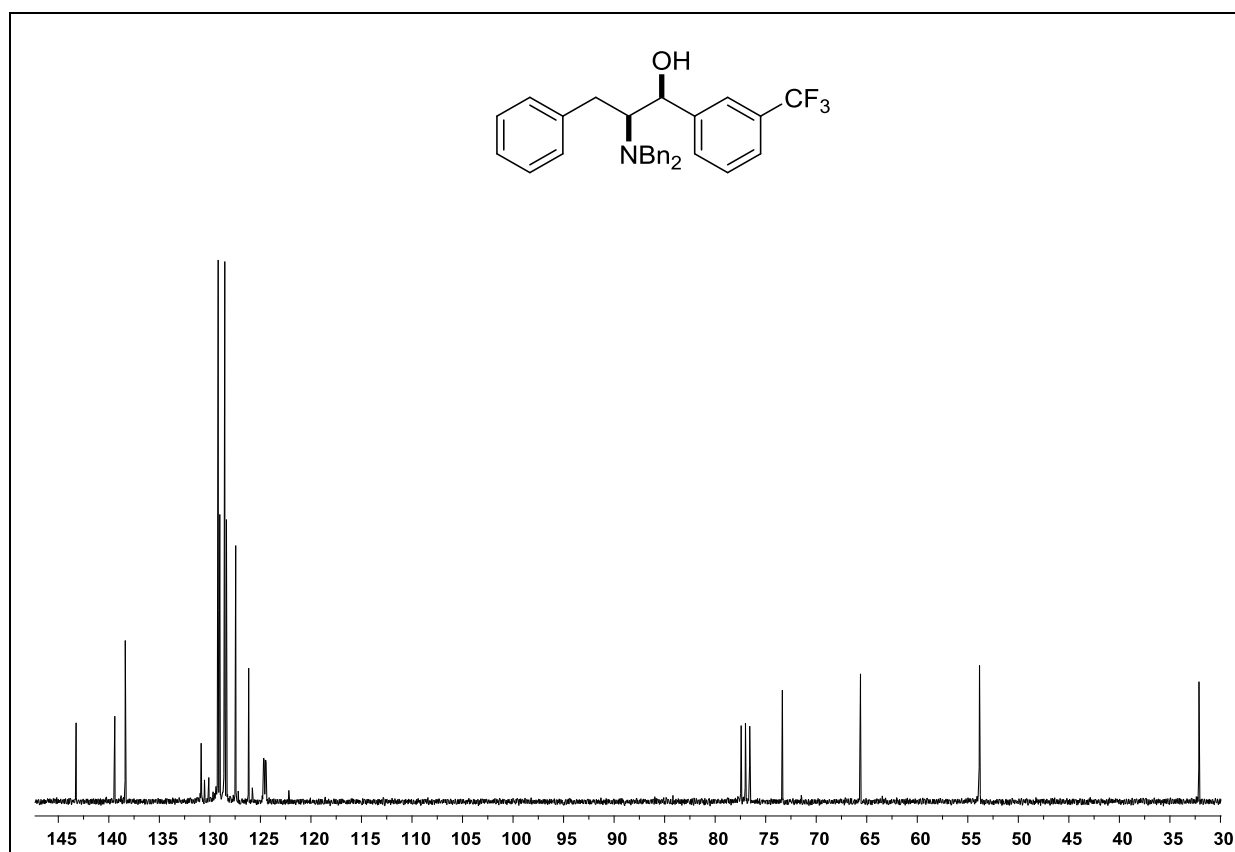
Espectro de RMN ¹H do composto **174c** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **174c** em CDCl₃ a 75 MHz.

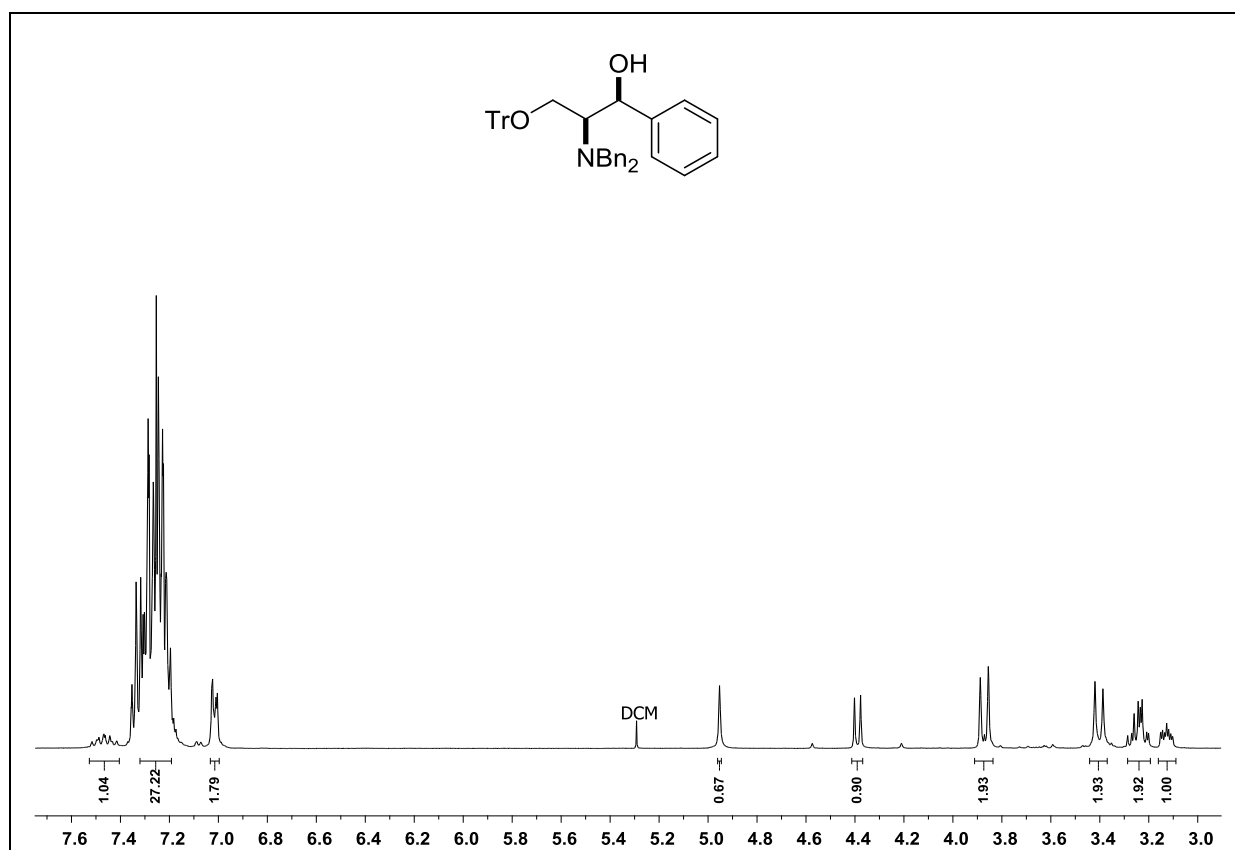
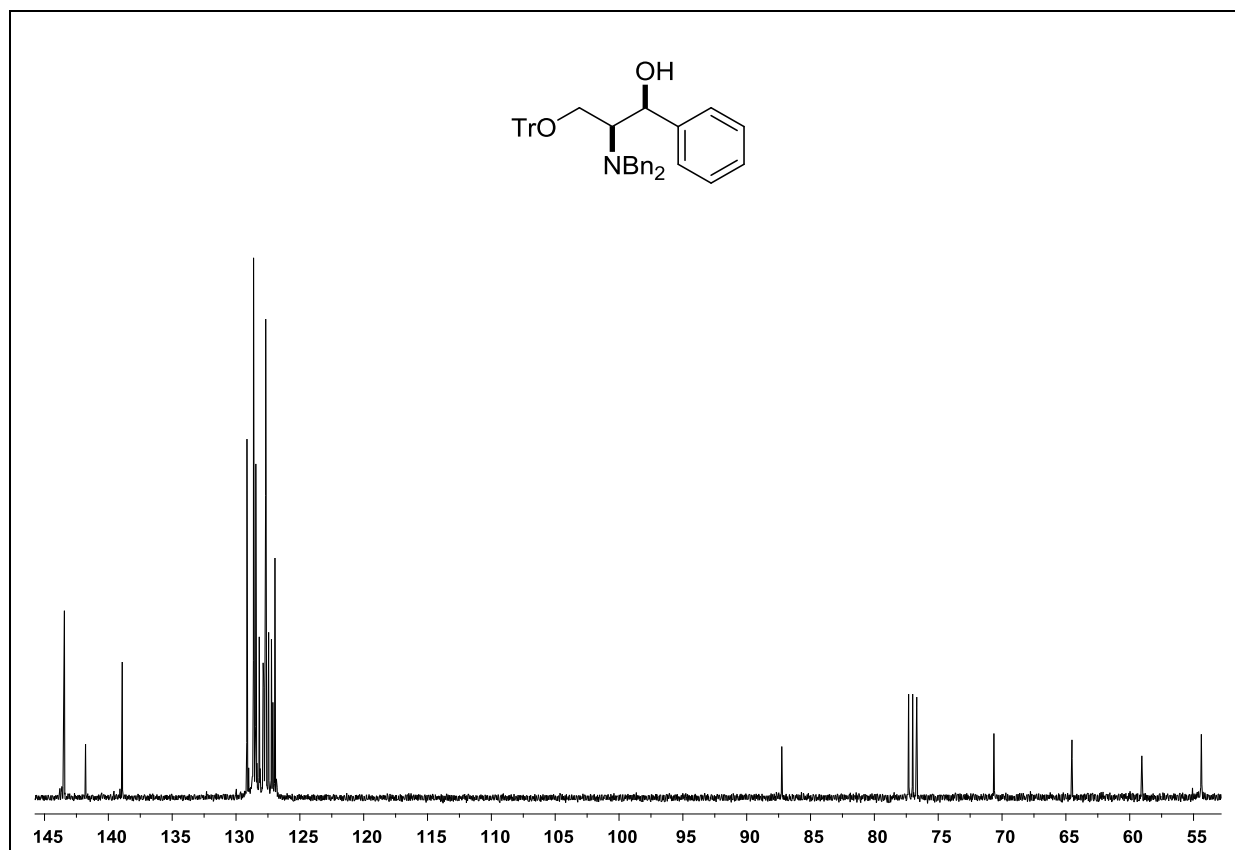
Espectro de RMN ¹H do composto **172b** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **172b** em CDCl₃ a 75 MHz.

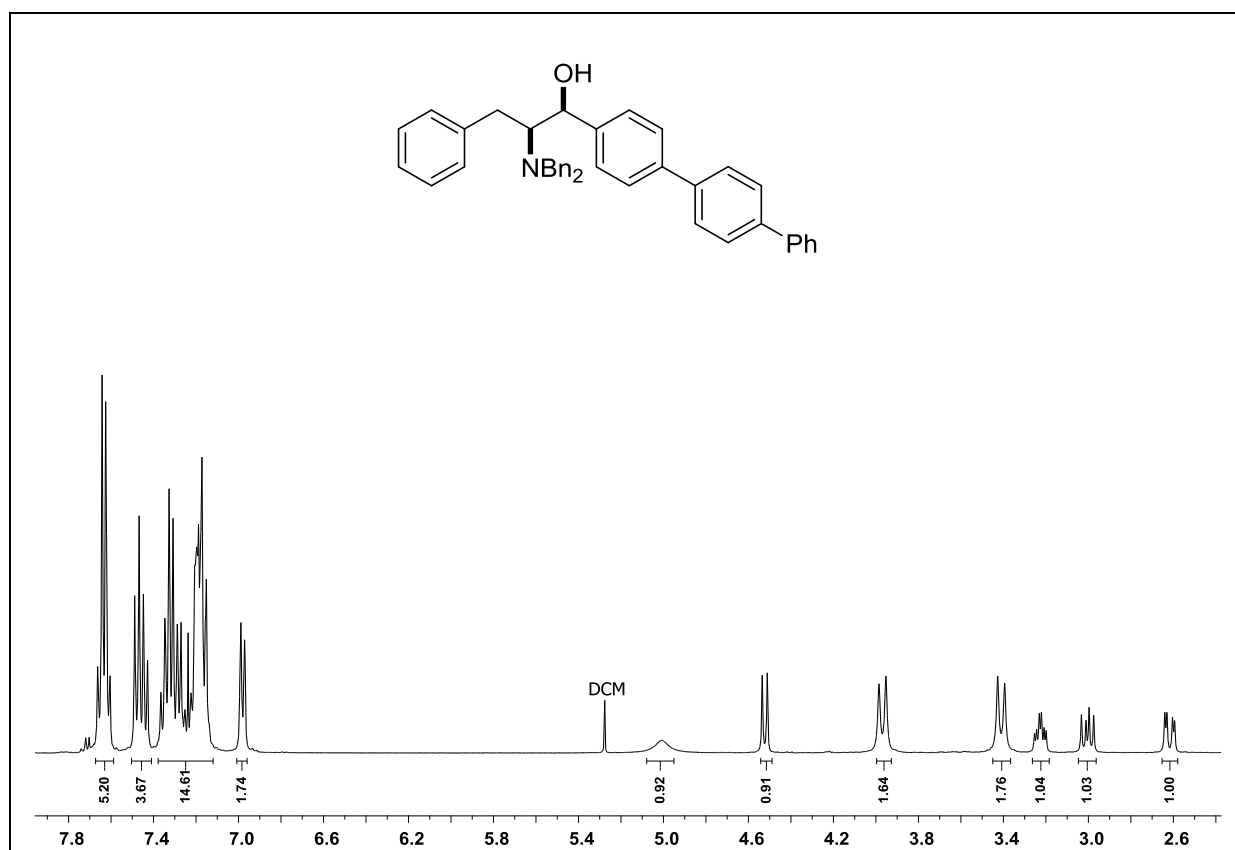
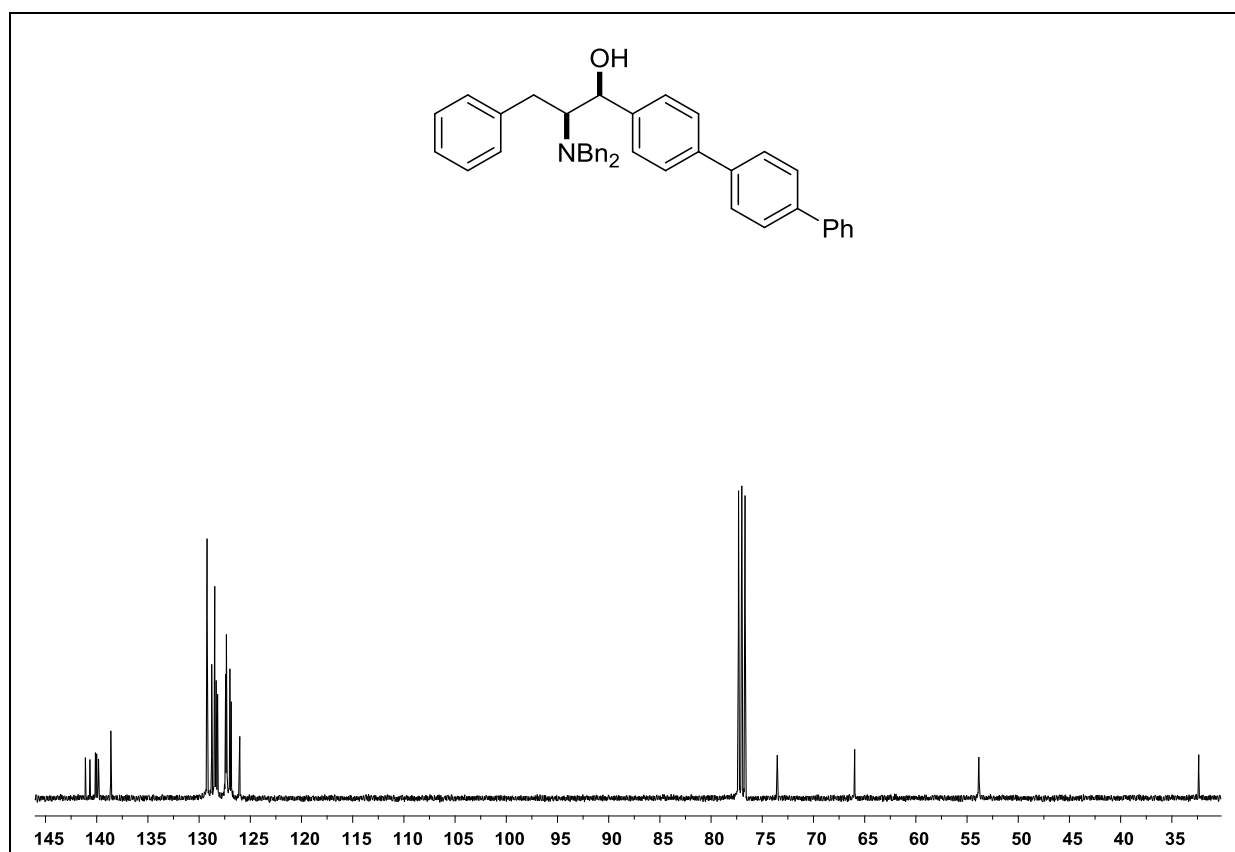
Espectro de RMN ^1H do composto **172d** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **172d** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **172g** em CDCl₃ a 500 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **172g** em CDCl₃ a 125 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **172h** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **172h** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **172i** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **172i** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **209** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **209** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **217** em CDCl₃ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **217** em CDCl₃ a 100 MHz.