



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Química

Programa de Pós-graduação em Química

**PREPARAÇÃO DE OXAZOLIDINAS E TIAZOLIDINAS QUIRAIS CONTENDO
FÓSFORO E SELÊNIO E SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Liliana do Amaral Soares

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, Maio de 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Química

Programa de Pós-graduação em Química

Liliana do Amaral Soares

**PREPARAÇÃO DE OXAZOLIDINAS E TIAZOLIDÍNAS QUIRAIS CONTENDO
FÓSFORO E SELÊNIO E SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

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

Professor Dr. Paulo H. Schneider
Orientador

Porto Alegre, Maio de 2009.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações, as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre abril de 2007 e maio de 2009, no Laboratório de Síntese Orgânica de Materiais Inteligentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Dr. Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Paulo H. Schneider
Orientador

Prof. Dr. Eduardo de Oliveira Rolin
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Günter Ebeling
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Oscar Endrigo D. Rodrigues
Universidade Federal de Santa Maria

Liliana do Amaral Soares

Adoramos a perfeição, porque não a podemos ter;
repugna-la-íamos, se a tivéssemos.

O perfeito é desumano,
porque o humano é imperfeito.

Em memória de José Carlos Garcia do Amaral
pelo apoio e pela confiança até o último momento.

AGRADECIMENTOS

Aos professores e funcionários do instituto de química da UFRGS pela colaboração neste trabalho.

Aos amigos do laboratório K202: Aline, Abel, Bárbara, Bolívar, Daniel, Guilherme, Helena, Joel, Juliana, Marcelo, Mariana, Rafaela, Sérgio e Cabelo (UFSM) pela ajuda, pelo companheirismo, pelas risadas e pelos lanchinhos. Aos colegas dos laboratórios K210 e K215 pela amizade e por toda ajuda neste trabalho.

Aos professores Renato Half e Aloir Merlo pelas contribuições e sugestões durante os seminários e no convívio de laboratório.

Aos meus grandes amigos Will, Cris, Nani, Edu e Ale que estando no laboratório do lado ou no outro lado do país sempre estiveram junto comigo nas horas boas e nas difíceis durante tantos anos.

A minha irmã Lilian e meu cunhado Julio pela colaboração e compreensão. A minha avó Vivaldina e a minha sobrinha Alice pelo carinho e compreensão pelas tantas ausências. A minha mãe Lêi pela compreensão, dedicação, ajuda, pelo carinho, pelos telefonemas e pelos docinhos. Ao meu dindo José Carlos que sempre acreditou tanto em mim onde quer que esteja agora certamente está orgulhoso.

Aos professores Eduardo Rolin e Günter Ebeling pelas sugestões na banca do exame de qualificação.

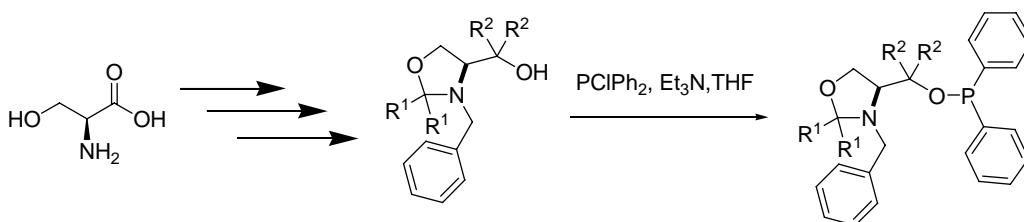
Ao professor Paulo Schneider pela orientação, amizade e confiança.

RESUMO

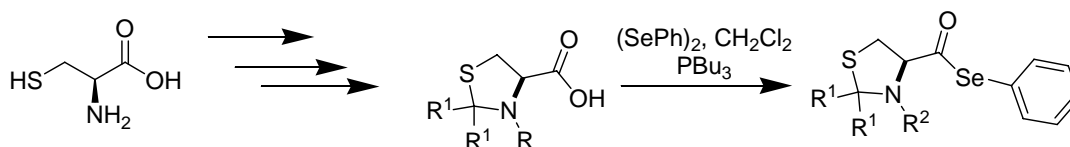
A síntese enantiosseletiva de compostos de interesse biológico é de grande importância, devido às propriedades biológicas distintas que estes enantiômeros podem vir a apresentar. Apesar de as formas enantiomericamente puras destes compostos serem comuns na natureza sua síntese nem sempre é trivial fazendo-se necessário o desenvolvimento de métodos específicos para sua obtenção artificial.

A arilação enantiosseletiva de aldeídos é de elevada importância para síntese orgânica, uma vez que permite a formação de diáril metanóis opticamente enriquecidos, sendo que estes álcoois possuem elevado potencial sintético além de serem valiosos precursores para a síntese de moléculas bioativas.

No presente trabalho, foram desenvolvidas novas estratégias sintéticas para a produção de fosfinitos e selenoésteres quirais visando seu uso como ligantes em catálise assimétrica em diferentes reações enantiosseletivas. Os compostos em estudo foram preparados a partir de aminoácidos, que são plataformas quirais de fácil acesso, baixo custo e elevado potencial sintético. Na síntese desses ligantes, utilizamos estratégias sintéticas flexíveis, conferindo-lhes caráter modular.



Esquema sintético da síntese de fosfinitos a partir da *L*-serina.



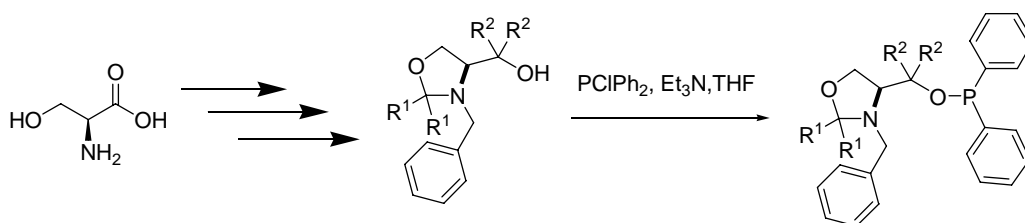
Esquema sintético da síntese de selenoésteres a partir da *L*-cisteína.

ABSTRACT

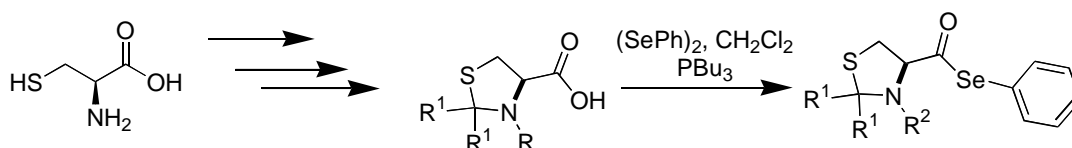
The enantioselective synthesis of biologically interesting compounds has a large importance due to the distinct biological properties that may have different enantiomers. Although the pure enantiomeric forms of these compounds are common in nature, their synthesis is not trivial, requiring the development of specific strategies.

The enantioselective arylation of aldehydes is very important in organic synthesis, since it allows the formation of optically enriched diarylmethanols. These alcohols have a high synthetic potential and are valuable precursors for important bioactive molecules.

In this work we developed new synthetic strategies for the production of chiral phosphinites and selenium derivatives in order to use them as ligands in asymmetric catalysis of different enantioselective reactions. The studied compounds were prepared from amino acids, that are chiral platforms with easy access, low cost and high synthetic potential. In these synthesis we have used flexible synthetic strategies, giving to the ligands a modular characteristic.



Synthesis of phosphinites from *L*-serine.



Synthesis of selenium derivatives from *L*-cysteine.

ÍNDICE

<u>AGRADECIMENTOS</u>	<u>V</u>
<u>RESUMO</u>	<u>VI</u>
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	<u>X</u>
<u>LISTA DE TABELAS</u>	<u>XI</u>
<u>LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS</u>	<u>XII</u>
<u>1. OBJETIVOS</u>	<u>1</u>
<u>2. INTRODUÇÃO</u>	<u>6</u>
2.1 ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS	7
2.1.1 AS PRIMEIRAS TENTATIVAS	7
2.1.2. O USO DA TRANSMETALAÇÃO DE SUBSTITUINTES ENTRE BORO E ZINCO	10
2.1.2.1 ASPECTO MECANÍSTICO	11
2.1.3. O USO DE LIGANTES NA REAÇÃO DE ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA UTILIZANDO ÁCIDO BORÔNICO	12
2.1.3.1 LIGANTES DO TIPO AMINOÁLCOOL	14
2.1.3.2 LIGANTES DO TIPO AMINOTIOL	18
2.1.3.2 LIGANTES DO TIPO BINOL E SULFONAMIDA	20
2.2 SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA ASSIMÉTRICA	21
2.2.1 ASPECTOS MECANÍSTICOS	22
2.2.2 O USO DE LIGANTES	23
2.3 O USO DE LIGANTES DO TIPO FOSFINITO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA	26
<u>3 RESULTADOS E DISCUSSÕES</u>	<u>34</u>
3.1. SÍNTESE DOS LIGANTES	34
3.1.1 LIGANTES OZAXOLIDÍNICOS	34
3.1.2 LIGANTES TIAZOLIDÍNICOS	46
3.2. APLICAÇÃO DOS LIGANTES SINTETIZADOS COMO CATALISADORES EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS	51
3.2.1 SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA ASSIMÉTRICA	51
3.2.2 ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS	53
3.2.3 ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE TOLUALDEÍDO	55
<u>4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</u>	<u>58</u>
<u>5. METODOLOGIA</u>	<u>60</u>

5.1. SÍNTESE DO 2-AMINO-3-HIDROXIPROPANOATO DE METILA (73)	61
5.2. SÍNTESE DO 2-BENZILAMINO-3-HIDROXIPROPANOATO DE METILA (72)	61
5.3. SÍNTESE DO 3-BENZIL-1,3-OXAZOLIDINA-4-CARBOXILADO DE METILA (71A)	62
5.4. SÍNTESE DO 3-BENZIL-2,2-DIMETIL -1,3-OXAZOLIDINA-4-CARBOXILADO DE METILA (71B)	62
5.5. SÍNTESE DOS ÁLCOOIS 15A-B	63
5.6. SÍNTESE DOS ÁLCOOIS 15C-E	63
5.7. SÍNTESE DOS FOSFINITOS 16A-E	64
5.8. SÍNTESE DO ÁCIDO TIAZOLIDIN-4-CARBOXÍLICO (76)	65
5.9. SÍNTESE DO ÁCIDO 3-(TERC-BUTOXICARBONIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-CARBOXÍLICO (18)	65
5.10. SÍNTESE DOS SELENOÉSTERES 19A-B	65
5.11. PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS	66
5.12. PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL ALÍLICO RACÊMICO	66
5.13. PREPARAÇÃO DO ACETATO ALÍLICO (8)	67
5.14. PROCEDIMENTO PARA ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE TOLUALDEÍDO.	67
5.15. PROCEDIMENTO GERAL PARA SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA ASSIMÉTRICA.	68
5.16. PROCEDIMENTO GERAL PARA ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS A BENZALDEÍDO.	68
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
<hr/>	
ANEXOS	73

Lista de Figuras

<i>Figura 1: Estrutura geral dos ligantes a serem sintetizados.</i>	3
<i>Figura 3: Ligante utilizado no estudo comparativo realizado por Pu e colaboradores.</i>	9
<i>Figura 4: Estado de transição tricíclico.</i>	12
<i>Figura 5: Reação de arilação utilizando o ligante 28 frente a diversos aldeídos e ácidos borônicos.</i>	13
<i>Figura 6: Ligante do tipo silanol análogo ao ferroceno 29.</i>	13
<i>Figura 7: Ligantes desenvolvidos por Bolm e colaboradores.</i>	14
<i>Figura 8: Aminoálcoois 32a-d e os respectivos rendimentos e purezas óticas obtidas na reação em o ácido fenilborônico e o p-tolualdeído.</i>	16
<i>Figura 9: Resultados obtidos na reutilização do dendrímero 36.</i>	18
<i>Figura 10: Primeiro γ-aminotiol estudado em reações de arilação assimétrica de aldeídos.</i>	19
<i>Figura 11: Estrutura geral dos Ligantes tiazolidínicos estudados por Braga.</i>	19
<i>Figura 14: Ligantes usados em reação de substituição alílica.</i>	24
<i>Figura 15: Fosfinitos usados como ligantes na substituição alílica enantiosseletiva.</i>	25
<i>Figura 16: Estrutura do ligante estudado por Braga e colaboradores.</i>	25
<i>Figura 17: Complexo de irídio com o ligante desenvolvido por Zhou.</i>	28
<i>Figura 19: Ligantes derivados da D-glicose usados na obtenção de D-aminoácidos.</i>	30
<i>Figura 20: Ligantes dipeptídicos estudados por Kraatz.</i>	32
<i>Figura 21: (+)- tubifolina.</i>	33
<i>Figura 22: Estrutura dos fosfinito 16a-e.</i>	39
<i>Figura 23: Espectro de ^1H RMN do composto 15d em CDCl_3 a 300MHz.</i>	40
<i>Figura 24: Espectro de ^{13}C RMN do composto 15d em CDCl_3 a 75 MHz.</i>	41
<i>Figura 25: Espectro de HMQC ^1H - ^{13}C RMN do composto 15d.</i>	42
<i>Figura 26: Espectro de COSY ^1H - ^1H RMN do composto 15d.</i>	42
<i>Figura 27: Selenoésteres 19a-b.</i>	46
<i>Figura 28: Ligantes testados frente à reação de substituição alílica assimétrica.</i>	52
<i>Figura 29: Ligantes utilizados nos testes de indução assimétrica em reação de alquilação de aldeídos.</i>	54
<i>Figura 30: Ligante 19a.</i>	57

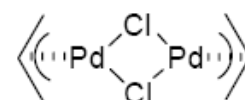
Lista de Tabelas

<i>Tabela 1: Estudo comparativo das condições reacionais para a arilação enantiosseletiva de aldeídos.</i>	9
<i>Tabela 2: Variações estruturais realizadas na molécula 38 e respectivo efeito produzido na enantiosseleção da arilação do tolualdeído.</i>	19
<i>Tabela 3: Hidrogenação assimétrica da (E)1,2 -difeníl propeno.</i>	28
<i>Tabela 4: Rendimentos e rotação ótica específica dos produtos isolados na síntese dos ligantes 15a-e.</i>	43
<i>Tabela 5: Dados de RMN dos produtos isolados na síntese dos ligantes</i>	44
<i>Tabela 6: Valores de rendimento e rotação ótica das tiazolidinas.</i>	50
<i>Tabela 7: dados de RMN referentes ás tiazolidinas.</i>	50
<i>Tabela 8: Arilação do p-tolualdeído na presença do ligante 16d.</i>	56

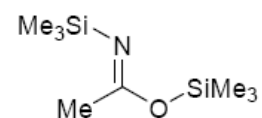
Lista de Símbolos e Abreviaturas

SEP Substância enantioméricamente
pura

$[\text{Pd}\eta^3(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ Cloreto de alil paládio (II) - dímero



BSA *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida



DiMPEG Dimetil-polietilenoglicol

e.e. Excesso enantiomérico

BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-
binaphthyl

α Rotação óptica

J Constante de acoplamento (Hz)

δ Deslocamento químico

1. Objetivos

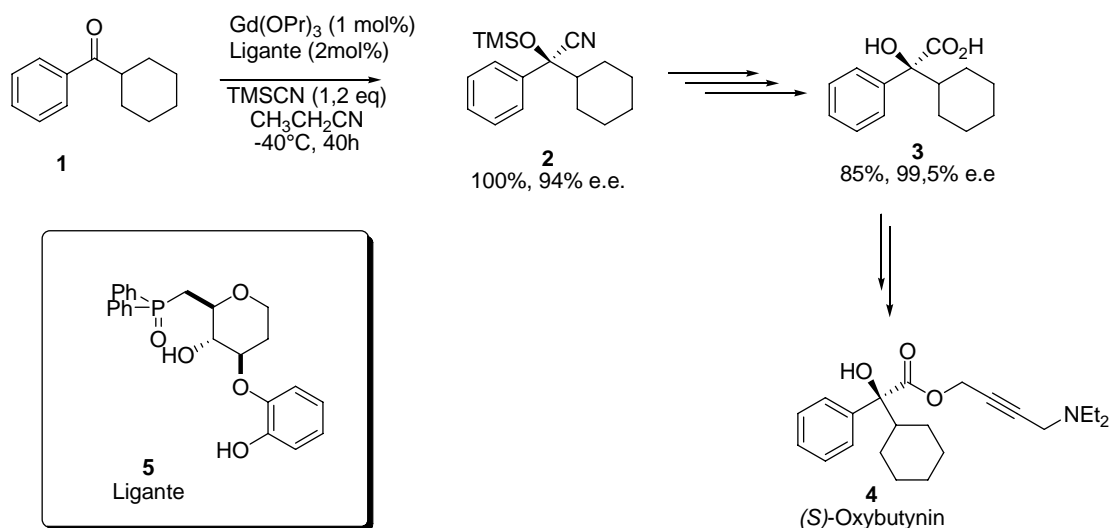
Nos últimos anos, os avanços em síntese orgânica vêm possibilitando a preparação de muitos compostos especialmente interessantes devido às suas propriedades biológicas. Dentre eles podemos destacar aqueles que possuem átomos ditos assimétricos bem como os dissimétricos e que existem na forma de enantiômeros, os chamados compostos quirais. A preparação seletiva dos enantiômeros através da síntese enantiosseletiva é de grande importância, pois cada um deles pode apresentar propriedades biológicas distintas. Apesar de as formas enantiomericamente puras destes compostos serem comuns na natureza sua síntese nem sempre é simples sendo necessários métodos específicos para sua obtenção artificial.

Quando analisamos a produção científica das últimas décadas observamos um crescente interesse por substâncias enantiomericamente puras (SEP). Esta tendência pode ser observada tanto na comunidade acadêmica quanto na indústria química. Atualmente a indústria farmacêutica, seguida da agroindústria, possui a maior demanda por SEP. Visto que estes segmentos industriais usam principalmente matérias-primas de origem sintética, notamos um grande desenvolvimento de metodologias visando a preparação, em laboratório, de SEP. Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a catálise assimétrica utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, é uma ferramenta, altamente potente.¹

A catálise assimétrica vem, nos últimos tempos, ganhando bastante espaço na indústria. Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com altas seletividades. Nesse contexto, inúmeros compostos são produzidos, em nível industrial, na forma de SEP e vários processos industriais já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Um bom exemplo pode ser observado na síntese do (S)-

¹ (a) Barreiro, E. J. Ferreira, V.F. Costa, P. R. R. *Química Nova*, **1997**, *20*; (b) Blaser, H. U. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 935.

Oxybutynin (Ditropan 1), que é uma das mais eficientes drogas utilizadas como antagonistas de receptores muscarínicos, desenvolvida para o tratamento de incontinência urinária. A etapa chave na síntese deste fármaco é uma reação de cianosilação assimétrica de cetonas catalisada por um complexo quiral de gadolínio, a qual fornece o produto em um alto excesso enantiomérico, conforme pode ser observado no Esquema 1.²

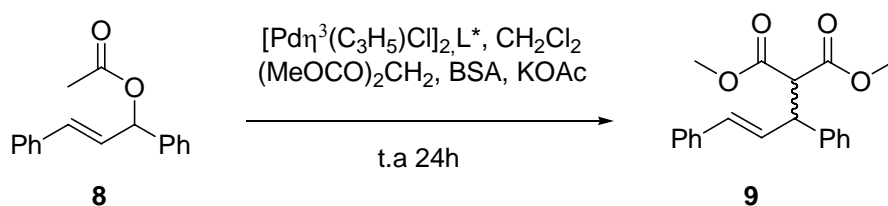


Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica, um número crescente de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido e a preparação e utilização de eficientes ligantes quirais é objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.³

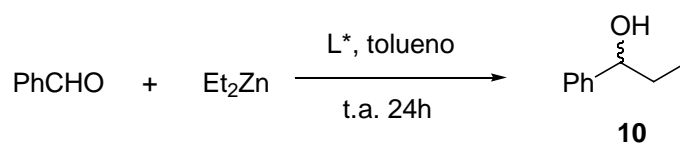
Dentre as várias classes de ligantes quirais que vêm sendo desenvolvidos, merece destaque o uso de aminoálcoois bem como de compostos contendo fósforo, tais como fosfinas, fosfinitos e fosfinóxidos, em suas formas enantiopuras como ligantes nas mais variadas reações de catálise

² (a) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647. (b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497 (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *J. Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1734.

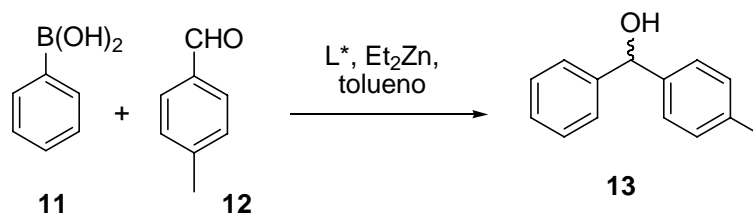
³ Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.



Esquema 2: Reação utilizada nos testes catalíticos na reação de substituição alílica assimétrica.



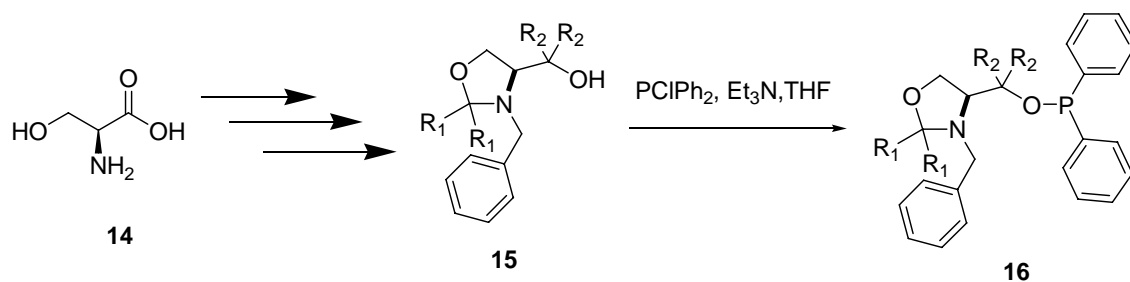
Esquema 3: Reação utilizada nos testes catalíticos na reação de adição de dietilzinco a aldeídos.



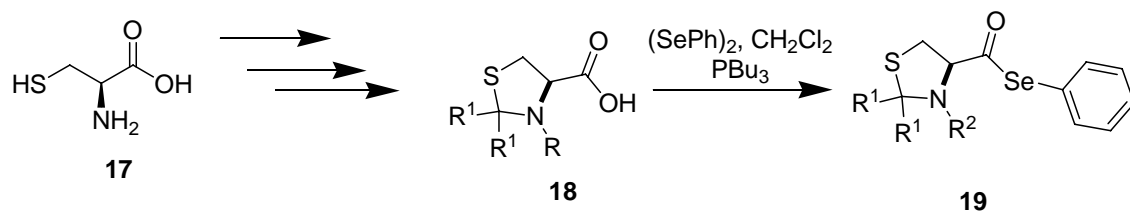
Esquema 4: Reação utilizada nos testes catalíticos na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Como estratégia geral na síntese dos ligantes, através do uso de substratos naturais opticamente puros, desenvolvemos duas vias distintas, uma usando a L-serina como substrato quiral, conforme demonstrado no esquema 5, para os fosfinitos oxazolidínicos. A outra metodologia utilizada foi aquela demonstrada no esquema 6 utilizando a L-cisteína na síntese das tiazolidinas contendo selênio.

⁷ (a) Vargas, F. Sehnem, J. A. Galetto, F. Z. Braga, A. L. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 392; (b) Wojaczynska, E. Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2252.



Esquema 5: Proposta sintética para a síntese dos fosfinitos oxazolidínicos.



Esquema 6: Proposta sintética para a síntese das tiazolidinas contendo selênio.

De modo a situar o leitor esta dissertação está organizada da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura abordando a importância da reação de arilação assimétrica de aldeídos bem como apresentação de alguns exemplos. Finalizando este capítulo apresentaremos uma visão geral sobre as reações de substituição alílica assimétrica e a utilização de ligantes do tipo fosfinito. No capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução deste trabalho; no capítulo 3 serão descritos os procedimentos experimentais utilizados. Nos materiais anexos apresentamos alguns espectros de RMN selecionados.

2. Introdução

Desde a descoberta de que os enantiômeros de uma mesma molécula poderiam ter atividades completamente diferentes no organismo humano, a química orgânica voltou-se ao estudo da separação destes isômeros e, posteriormente, à síntese estereosseletiva dos mesmos.

Sabe-se que isômeros diferentes de um mesmo fármaco quiral podem apresentar diferenças significativas quanto à eficácia, toxicidade, absorção e metabolismo. Dessa forma, as agências mundiais regulamentadoras de saúde exigem o estudo dos enantiômeros isolados preconizando a comercialização de fármacos quirais na forma de enantiômeros puros.⁸

Esta diferença de propriedades não se faz presente apenas na indústria farmacêutica, mas também na indústria alimentícia e de perfumaria onde pequenas diferenças produzem efeitos contraditórios. A indústria de agroquímicos atualmente é uma das maiores consumidoras de tecnologia de síntese assimétrica na tentativa de cada vez mais usar substâncias de ação mais específicas e menos nocivas ao meio ambiente.

Dentre as abordagens em síntese assimétrica destacam-se: (1) O uso de substratos quirais, neste método forma-se novos centros estereogênicos a partir de reações diastereosseletivas; ele é muito interessante economicamente, porém tem como desvantagem o fato de que nem sempre a demanda pelos substratos é suprida; (2) o uso de auxiliares quirais, neste método há a incorporação de um auxiliar quiral não racêmico à molécula que sofrerá reação diastereosseletiva e após procede-se à remoção desta, é um método muito interessante e versátil, porém tem a desvantagem de serem necessárias quantidades estequiométricas do auxiliar; e (3) o uso de catalisadores quirais, que consiste no uso de pequenas quantidades de moléculas quirais não racêmicas no meio reacional de forma que esta induza um caminho reacional estereosseletivo.⁹

⁸ Orlando, R. M. Filho, N. C. Gil, E. S. Stringhetta, J. P. S. *Revista Eletrônica de Farmácia*, **2007**, 4, 8.

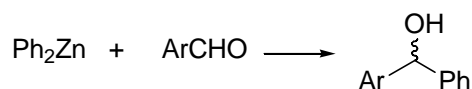
⁹ Pinheiro, S; Ferreira V. F. *Química Nova*, **1998**, 21, 312.

2.1 Arilação Enantiosseletiva de Aldeídos

Nas últimas décadas grandes progressos foram feitos na adição assimétrica catalítica de reagentes de organozinco a aldeídos utilizando aminoálcoois quirais como ligantes, produzindo excelentes resultados.^{6a,10} Recentemente a arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença de ligantes quirais, tem recebido atenção especial pois permite o acesso a diarilmetanóis os quais são importantes precursores de produtos farmacêuticos e de interesse biológico tais como anti-histamínicos, antidepressivos, diuréticos e analgésicos.¹¹

2.1.1 As primeiras tentativas

A pouco mais de dez anos Fu e colaboradores realizaram um trabalho pioneiro a respeito do uso de catalisadores em reações de adição assimétrica de diarilzinco a aldeídos para formação de diarilmetanóis não racêmicos.¹² Os primeiros estudos foram realizados utilizando difenilzinco como fonte de grupamento arila, (Esquema 7).



Esquema 7: Reação de arilação de aldeídos utilizando difenilzinco.

No entanto devido à elevada reatividade deste reagente fazem-se necessários catalisadores muito eficientes, pois caso contrário ocorre uma competição entre os caminhos reacionais catalisado (Et 2) – que leva a um único enantiomero – e o não catalisado (Et 1) – que leva a mistura racêmica (Figura 2). Como consequência disto os resultados obtidos levavam a excessos

¹⁰ Pu, L. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9873.

¹¹ Paixão, M. W., Braga, A. L., Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, 5, 813.

¹² Dosa, P. I., Ruble, J. C., Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 444.

enantioméricos baixos que poderiam ser melhorados em temperaturas muito baixas.¹³

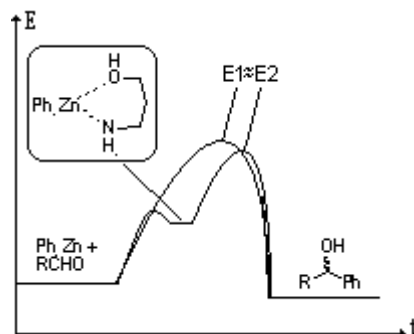
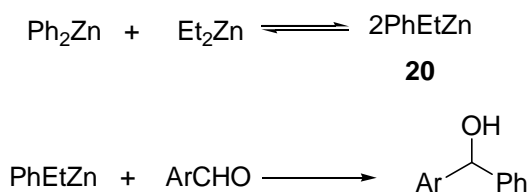


Figura 2: Caminhos reacionais competitivos; E¹: energia de ativação para a reação não catalisada; E²: energia de ativação para a reação catalisada.

Na tentativa de contornar este problema alguns grupos testaram a adição de dietilzinco à reação para formar *in situ* o reagente feniletilzinco (Esquema 8) que possui menor reatividade que o difenilzinco, logo proporciona condições reacionais mais favoráveis para a catálise assimétrica.¹⁴



Esquema 8: Reação de formação do organozinco **20** seguida da arilação do aldeído.

Esta estratégia foi mais bem sucedida quanto à produção dos diarilmetanóis com elevados excessos enantioméricos como podemos observar no estudo comparativo realizado por Pu e colaboradores¹⁵ (Tabela 1) onde utilizando como ligante a molécula **21** (Figura 3) comprovando a melhor eficiência do catalisador na reação em presença de dietilzinco.

¹³ Bolm, C., Muñiz, K. *Chem. Commun.*, **1999**, 1295–1296.

¹⁴ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3465; (b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1488.

¹⁵ Huang, W. S., Hu, Q. S., Pu, L.. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940.

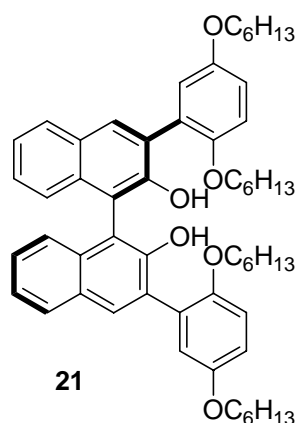


Figura 3: Ligante utilizado no estudo comparativo realizado por Pu e colaboradores.

Tabela 1: Estudo comparativo das condições reacionais para a arilação enantiosseletiva de aldeídos.

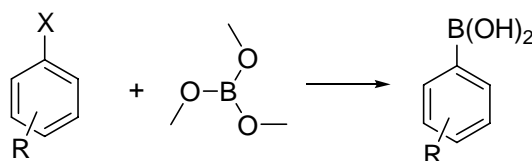
Aldeído	% mol 21	%mol Et ₂ Zn	Temperatura °C	Tempo h	Rendimento %	% e.e
<p>22</p>	0	0	0	10	61	0
	5	0	0	10	76	54
	5	10	0	10	87	77
	20	40	-30	24	84	93
<p>23</p>	5	40	0	4	88	15
	20	40	-35	10	83	41
	20	40	t.a.	10	75	50

Observa-se uma significativa influência relativa ao percentual de Et₂Zn adicionado à reação, isso se explica pelo fato de ocorrer a troca de substituintes entre os diferentes reagentes de zinco levando à formação do EtPhZn que será a espécie reativa no caminho reacional catalisado. É notável também a influência do aumento da quantidade de ligante no incremento do excesso enantiomérico, no entanto a redução da temperatura de reação não mostrou influência significativa.

Apesar dos bons resultados obtidos por vários grupos utilizando esta estratégia¹⁶ ela apresenta desvantagens: o único reagente do tipo arilzinco disponível comercialmente é o difenilzinco, o que torna a técnica bastante restrita; além disto este reagente é bastante caro, o que torna o processo economicamente desinteressante. No entanto Bolm e colaboradores¹⁷ desenvolveram uma nova metodologia.

2.1.2. O uso da Transmetalção de Substituintes entre Boro e Zinco

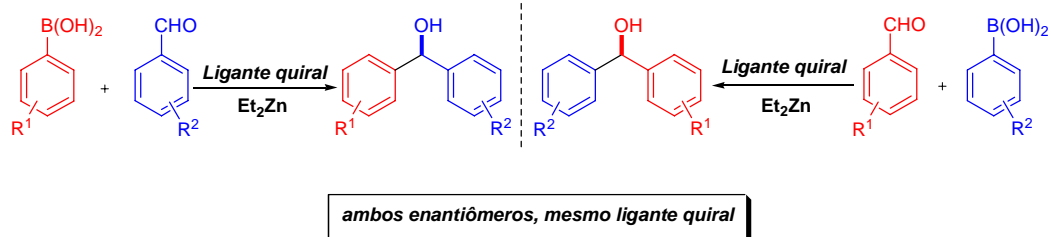
Há pouco mais de cinco anos a utilização de ácidos borônicos como fonte de espécie nucleofílica, via transmetalção desta entre boro e zinco, foi descrita como sendo uma via alternativa para a produção de diarilmetanóis opticamente puros extremamente vantajosa, pois dispensa o uso do difenilzinco e utiliza ácidos borônicos em seu lugar, o que reduz significativamente o custo do processo visto que estes ácidos são bem mais baratos que os reagentes de zinco, além de ser possível sintetizá-lo facilmente em laboratório através de reação de Grignard entre trimetilborato e haletos de arila (Esquema 9); outra vantagem é a possibilidade de sintetizar ambos os enantiômeros do diarilmetanol utilizando-se o mesmo ligante através da escolha adequada dos reagentes (Esquema 10).



Esquema 9: Reação entre trimetilborato e haleto de arila.

¹⁶ Fontes, M. Verdaguer, X. Solá, L. Pericás, M. A. Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2532.

¹⁷ Bolm, C. Rudolph, *J. J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 14850.



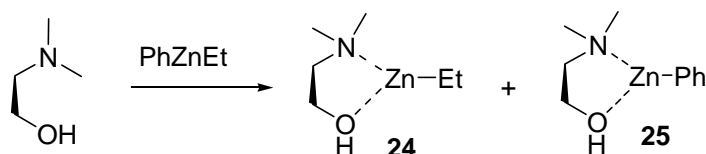
Esquema 10: possibilidade de obtenção de ambos enantiômeros empregando o mesmo ligante.

2.1.2.1 Aspecto Mecanístico

Apesar de haverem poucos estudos relacionados a aspectos mecanísticos para esta reação alguns estudos baseados em cálculos teóricos apontam para a transferência do grupamento arílico entre boro e zinco levando a formação do feniletilzinco em equilíbrio com as outras espécies.^{16,18} A adição de um ligante quiral (por exemplo um aminoálcool) a este meio reacional, de acordo com estudos experimentais, leva a formação preferencial do complexo **24** (Esquema 10), gerando primeiramente um anel de cinco membros gerando onde temos o zinco quelado aos heteroátomos do ligante. Em seguida há a coordenação do aldeído a este complexo seguida da coordenação de uma segunda molécula de PhEtZn, formando um estado de transição contendo três ciclos (5,4,4 membros) o qual pode estar na forma *anti-cis* ou *anti-trans* (Figura 4). O estado de transição **26** *anti-trans* é favorecido, visto que a posição axial do aldeído é evitada, minimizando interações espaciais com a etila ligada ao zinco no anel central do sistema. Através de estudos teóricos e experimentais foi constatado que a transferência da fenila é favorecida em relação à da etila, pois o sistema π da fenila permite uma sobreposição simultânea com o átomo de zinco e o C da carbonila, fato que reduz significativamente a energia do estado de transição quando comparamos com o de uma transferência de um grupamento alquila.^{16, 19}

¹⁸ Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.

¹⁹ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800; (c) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.



Esquema 10: Formação dos complexos resultantes da mistura de um ligante aminoálcool e PhEtZn.

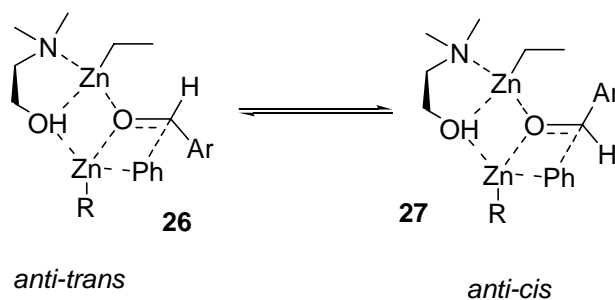


Figura 4: Estado de transição tricíclico.

2.1.3. O Uso de Ligantes na Reação de Arilação Enantiosseletiva Utilizando Ácido Borônico

O primeiro estudo sobre ligantes para o processo de arilação de aldeídos foi com o ferroceno **28**, sendo este testado frente a uma série de aldeídos e ácidos borônicos com diferentes substituintes, tanto doadores quanto retiradores de elétrons, levando a altos excessos enantioméricos quando o aldeído ou o ácido borônico foram substituídos na posição *para*; substituintes na posição *orto* geram excessos enantioméricos menores (Figura 5). Melhores resultados foram obtidos quando da adição de 10 mol% de DiMPEG (M = 2000 g.mol⁻¹), devido a formação de complexo entre este e o reagente de zinco o que torna a reação mais lenta e, portanto, mais controlável.

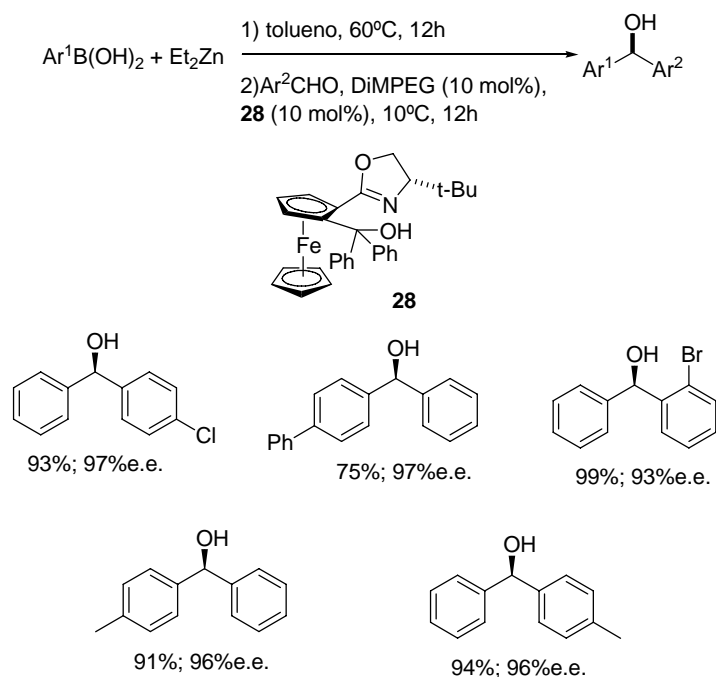


Figura 5: Reação de arilação utilizando o ligante **28** frente a diversos aldeídos e ácidos borônicos.

Por fim os autores comprovaram a eficiência do sistema em diferentes escalas reacionais. Dando seqüência a este estudo Bolm e colaboradores produziram um ligante do tipo silanol (Figura 6) análogo ao anterior, porém este produziu resultados apenas satisfatórios, obtendo-se rendimento de 73% e pureza ótica de 88% quanto empregados tolualdeído e ácido fenilborônico na reação.²⁰

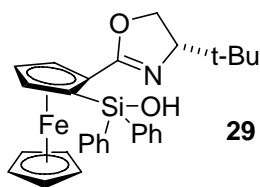


Figura 6: Ligante do tipo silanol análogo ao ferroceno **29**.

²⁰ (a) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867; (b) Rudolph, J. Hermanns, N. Bolm, C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3997; (c) Zubuku, S. Schmidt, F. Bolm, C. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1407.

A partir deste estudo, diversos outros foram realizados aplicando-se diferentes tipos de ligantes, que podem ser divididos em quatro principais classes: aminoálcoois, aminotióis, binóis e sulfanamidas, sendo os dois últimos ainda pouco estudados.

2.1.3.1 Ligantes do tipo Aminoálcool

Outro sistema estudado por Bolm e colaboradores em testes com ligantes aminoálcoois (Figura 7) foi o uso de trifenilborana. Porém neste caso, alguns sistemas não foram bem sucedidos, levando a formação de álcoois racêmicos. Dentre os que promoveram a reação induzindo excessos enantioéricos, aquele que apresentou melhores resultados na síntese (S)-feniltoluilmetanol foi o ligante **30d** quando na presença de 13 mol % de DiMPEG com rendimento de 80% e excesso enantiomérico de 71%.²¹

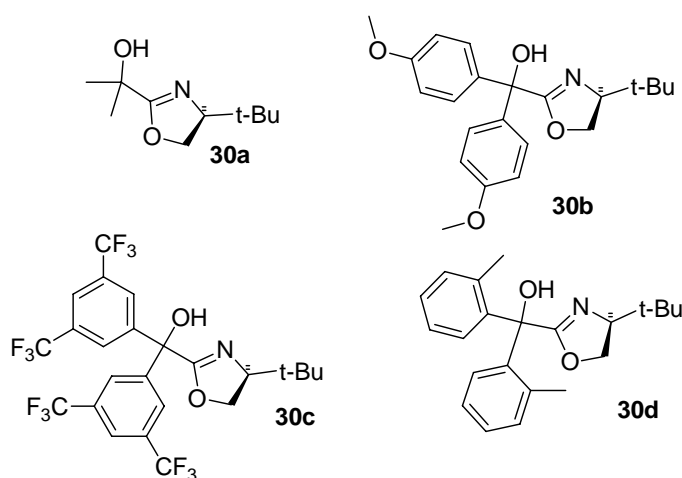


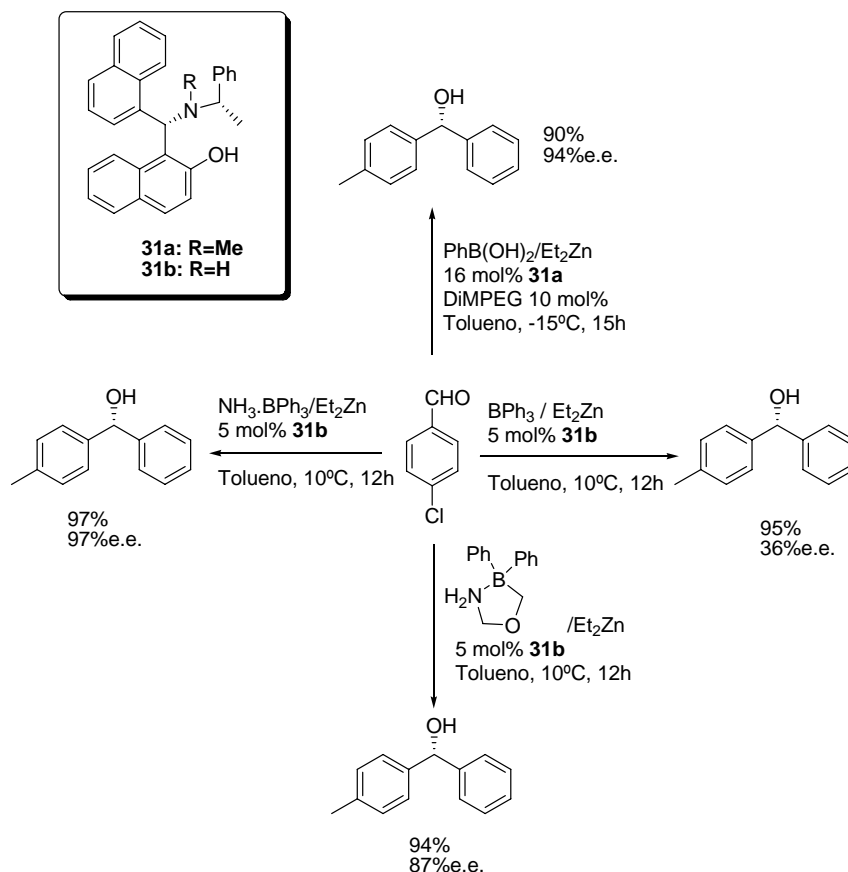
Figura 7: Ligantes desenvolvidos por Bolm e colaboradores.

Podemos também destacar o trabalho realizado por Chan e colaboradores²² onde, utilizando como catalisador o aminonaftol **31** foi feito um estudo comparativo entre diferentes reagentes de boro como fontes de

²¹ Bolm, C. Schmidt, F. Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1367.

²² 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.

grupamento arila, nas mesmas condições descritas anteriormente por Bolm,^{19c} porém na temperatura de -15°C, sendo que a trifenilborana demonstrou ser mais eficiente para reações com este catalisador (Esquema 12).



Esquema 12: Comparação entre diferentes metodologias utilizando os ligantes aminonaftol **31a-b**.

Certamente uma maneira bastante simples de se obter uma grande variedade de ligantes desta classe é o uso de aminoácidos, uma vez que são extremamente estáveis e permitem uma vasta gama de variações estruturais. Esta foi a estratégia usada por Braga e colaboradores²³ quando realizaram a investigação do potencial de indução quiral dos ligantes **32a-d** para a reação de arilação de aldeídos com aminoálcoois derivados de aminoácidos. Foi observada certa relação entre o volume dos substituintes na posição α e o aumento a enantiosseleção (Figura 8), após a escolha das melhores estruturas dos ligantes estes geraram diarilmetanóis com altos rendimentos e excelentes

²³ Braga, A. L. Lüdtké, D.S. Vargas, F. Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2005**, 2512.

níveis de enantiocontrole, através do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos, como exemplificado na figura 8 com o ligante **32d**.

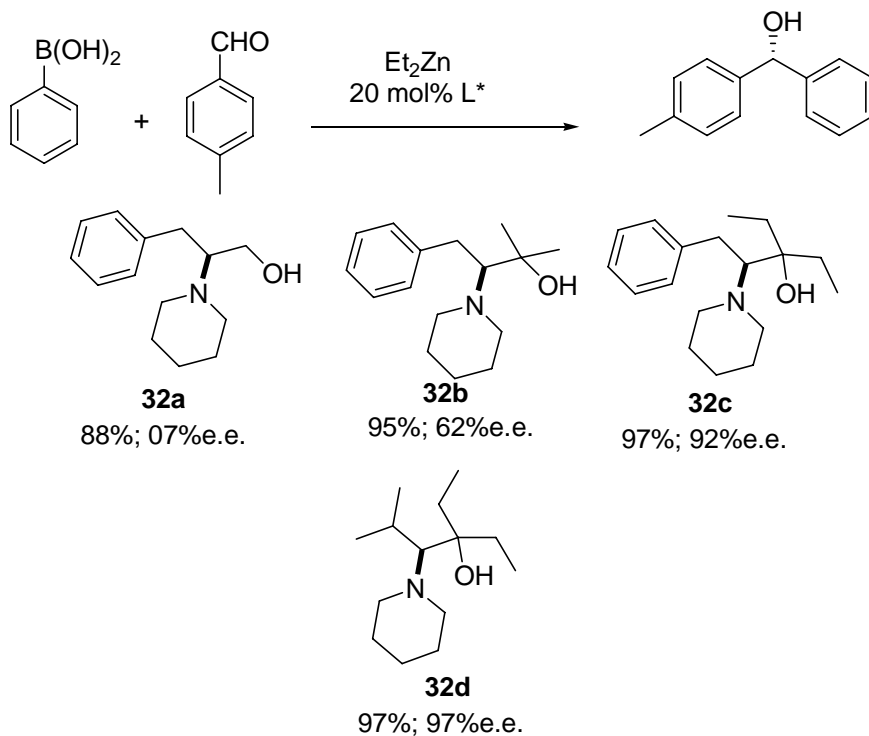
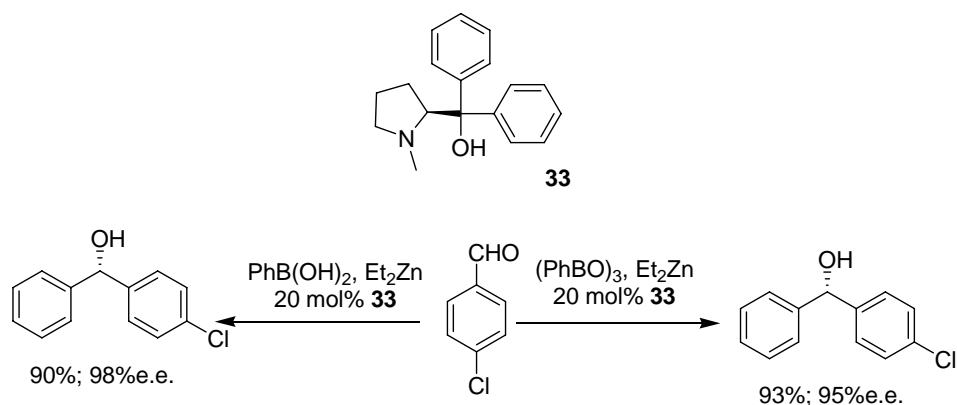


Figura 8: Aminoálcoois **32a-d** e os respectivos rendimentos e purezas óticas obtidas na reação em o ácido fenilborônico e o *p*-tolualdeído.

Outro trabalho desenvolvido por este grupo de pesquisa foi no estudo dos pirrolidinilmetanóis como ligantes em arilação enantiosseletiva de aldeídos usando ácido borônico.²⁴ Pirrolidinilmetanóis também foram descritos como bons ligantes na transferência enantiosseletiva de grupamento arila a aldeídos através de boroxinas (Esquema 13).²⁵

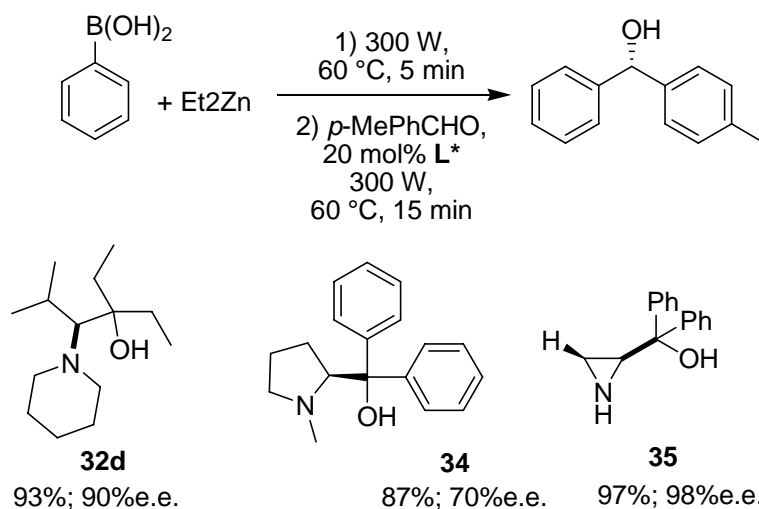
²⁴ Braga, A. L. Lüdtkke, D. S. Schneider, P. H. Vargas, F. Schneider, A. Wessjohann, L. A. Paixão, M. W. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7827.

²⁵ Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2299.



Esquema 13: Diferentes metodologias estudadas para o uso de pirrolidinilmetanóis.

Recentemente Braga e colaboradores relataram o uso de microondas em reações de adição de ácido borônico a aldeídos. Utilizando os ligantes **32d**, **34** e **35** obtendo resultados comparáveis aos das reações realizadas sob as condições usuais (Esquema 14).²⁶



Esquema 14: Reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos realizada em microondas.

Zhu e colaboradores relataram a utilização de pirrolidinilmetanóis suportados na forma de dendrímeros como ligantes na reação de arilação assimétrica de aldeídos.²⁷ Em seus estudos utilizou vários aldeídos obtendo

²⁶ Braga, A. L. Paixão, M. W. Westermann, B. Schneider, P. H. Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 2879.

²⁷ Liu, X. Y. Wu, X. Y. Chai, Z. Wu, Y. Y. Zhao, G. Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.*, **2005**, 7432.

excessos enantioméricos acima de 90% para os aromáticos. Os aldeídos não aromáticos formaram o produto com excessos entre 60 e 90%. Merece destaque o fato de que com o ligante suportado **36** foram obtidos resultados melhores que com o ligante **34**. Após a recuperação do ligante e sua reutilização não houve perdas de seletividade (Figura 9).

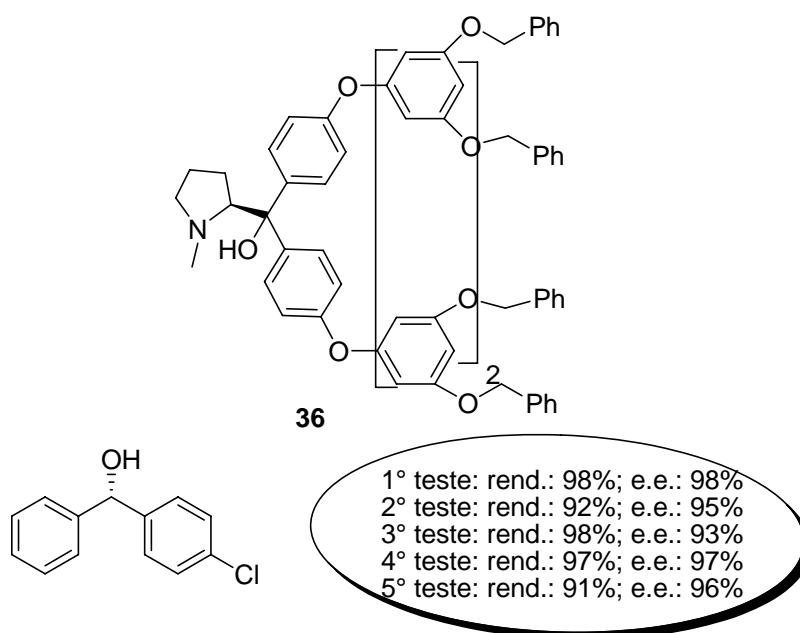


Figura 9: Resultados obtidos na reutilização do dendrímero **36**.

2.1.3.2 Ligantes do tipo Aminotiol

Em 2006 Wu e colaboradores sintetizaram o γ -aminotiol **37** derivado da cânfora, este foi o primeiro ligante deste tipo a ser descrito.²⁸ No estudo da reação de arilação enantiosseletiva foram utilizados diversos aldeídos, obtendo-se excessos enantioméricos acima de 95% para a reação realizada a -35°C . Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente foi obtido rendimento de 90% e excesso enantiomérico de 92% para o p-tolualdeído (Figura 10).

²⁸ Wu, P. Y. Wu, H. L. Uang, B. J. J. *Org. Chem.*, **2006**, 833.

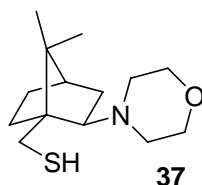


Figura 10: Primeiro γ -aminotiol estudado em reações de arilação assimétrica de aldeídos.

No mesmo ano de 2006 Braga e colaboradores relataram interessantes resultados relativos ao uso de ésteres tiazolidínicos na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos. Baseado na estrutura geral **38** (Figura 11) foi realizado um estudo do efeito da variação dos grupamentos R^1 e R^2 (Tabela 2) na enantioseleção obtida através da reação de ácido fenilborônico com tolualdeído na presença de Et_2Zn . Observou-se que o aumento do volume em R^1 e R^2 favoreceu a seletividade da reação, em R^2 , no entanto, este efeito foi mais significativo.²⁹

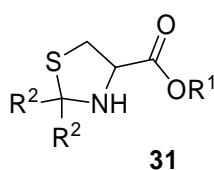


Figura 11: Estrutural geral dos Ligantes tiazolidínicos estudados por Braga.

Tabela 2: Variações estruturais realizadas na molécula **38** e respectivo efeito produzido na enantioseleção da arilação do tolualdeído.

Ligante	R^1	R^2	Rendimento (%)	e.e. (%)
38a	Me	H	88	15
38b	Me	Me	93	<i>Rac.</i>
38c	Me	Et	94	56
38d	Me	<i>n</i> -Pentil	91	21
38e	Et	<i>n</i> -Bu	91	65

²⁹ Braga, A. L. Milani, P. Vargas, F. Paixão, M. W. Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2793.

Ligante	R ¹	R ²	Rendimento (%)	e.e. (%)
38f	<i>i</i> -Pr	Et	93	75
38g	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	97	81

2.1.3.2 Ligantes do tipo Binol e Sulfonamida

O grupo de pesquisa de Katsuki³⁰ dedicou-se ao estudo de ligantes do tipo binol atropoisoméricos com estruturas semelhantes à do BINAP obtendo excelentes resultados de enantiosseleção em reação de arilação de aldeídos chegando a um excesso enantiomérico de 95% e rendimento de 93% na reação do ácido fenilborônico com o *p*-clorobenzaldeído na presença de 10 mol% de **39**. Na Figura 12 observamos o estado de transição proposto para esta reação com o ligante **39**.

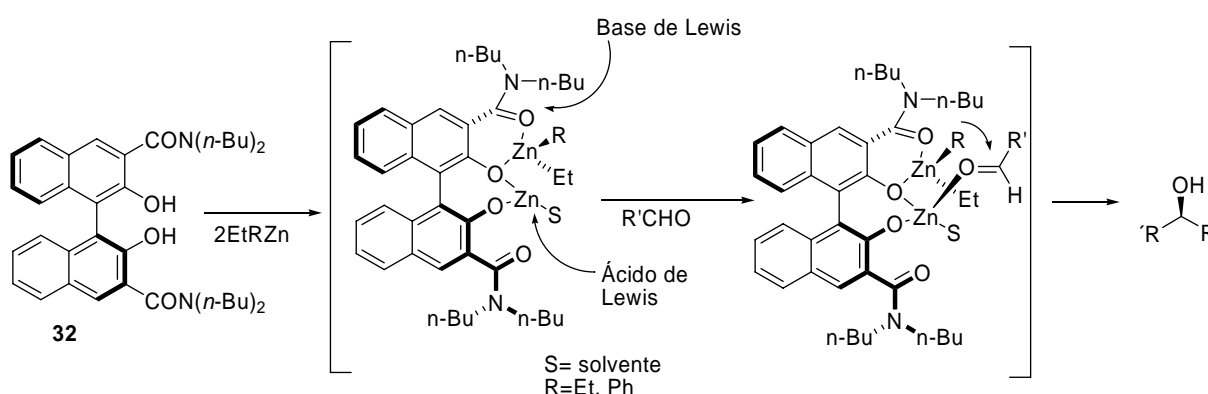
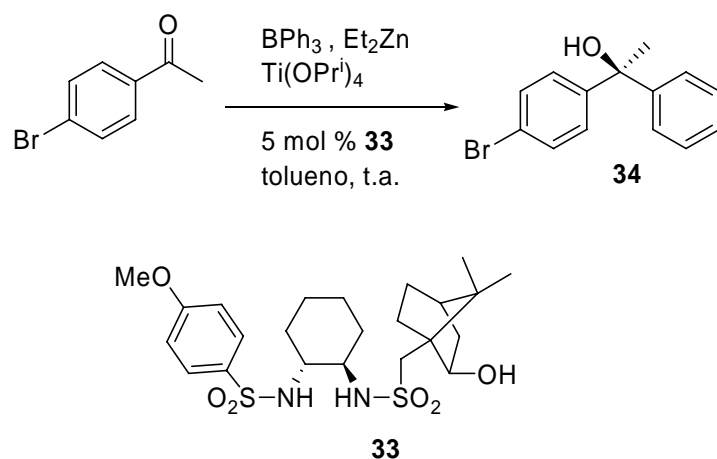


Figura 12: Estado de transição proposto por Katsuki e colaboradores.

Yus e colaboradores desenvolveram ligantes do tipo sulfonamida e realizaram a investigação do potencial destes como ligantes em reação de arilação enantiosseletiva de cetonas para produção de diarilmetanóis terciários, utilizando tetraisopropóxido de titânio como aditivo.³¹ O ligante **41** levou a produção do álcool **40** com rendimento de 96% e excesso enantiomérico de 99% em 24 horas de reação (Esquema 15).

³⁰ Ito, K. Tomita, Y. Katsuki, T. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 6083.

³¹ Forrat, V. J. Ramon, D. J. Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 3341.



Esquema 15: produção de diarilmetanol terciário catalisada por ligante do tipo sulfonamida.

2.2 Substituição Alílica Assimétrica

Dentre os avanços ocorridos em estudos sobre síntese assimétrica nas últimas décadas, uma reação de destaque é a de substituição alílica catalisada por complexos de paládio, pois possibilita a formação de ligações $\text{C}_{(\text{sp}^3)}-\text{C}_{(\text{sp}^3)}$ bem como carbono-heteroátomo, utilizando centros reacionais do tipo sp^3 . Esta reação possui ainda a vantagem de transformar materiais aquirais, pró-quirais, ou racematos em materiais enantiopuros.

O primeiro exemplo de reação de substituição alílica enantiosseletiva catalisada por complexos de paládio empregando nucleófilos estabilizados foi descrito por Trost e colaboradores.³² Deste então muitos pesquisadores voltaram-se ao estudo desta reação gerando assim uma vasta bibliografia.³³

Uma das primeiras classes de ligantes estudada para reações de substituição alílica assimétrica, e que apresentou resultados de destaque, foi a das oxazolinas.³⁴ Na figura 13 temos alguns exemplos bem sucedidos de ligantes oxazolidínicos.^{4a}

³² Trost, B. M. *In Advances in Natural Product Chemistry; Acta-Ur-Rahman, Ed.*; Harwood Academic publishers:Chur, **1992**, 19.

³³ (a) Trost, B. M. Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. (b) Helmchen, G. Kudis, S. Sennhenn, P. Steihagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513 (c) Johannsen, M. Jorgensen, K. A. *Chem. Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. (d) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195. (e) Helmcheng. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. (f) Trost, B. M. Crawley, m. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

³⁴ Gómez, M. Muller, G. Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–195, 769.

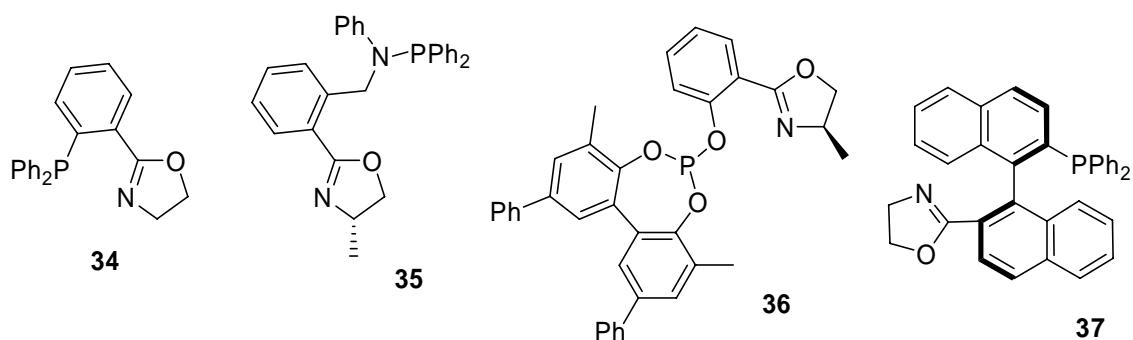
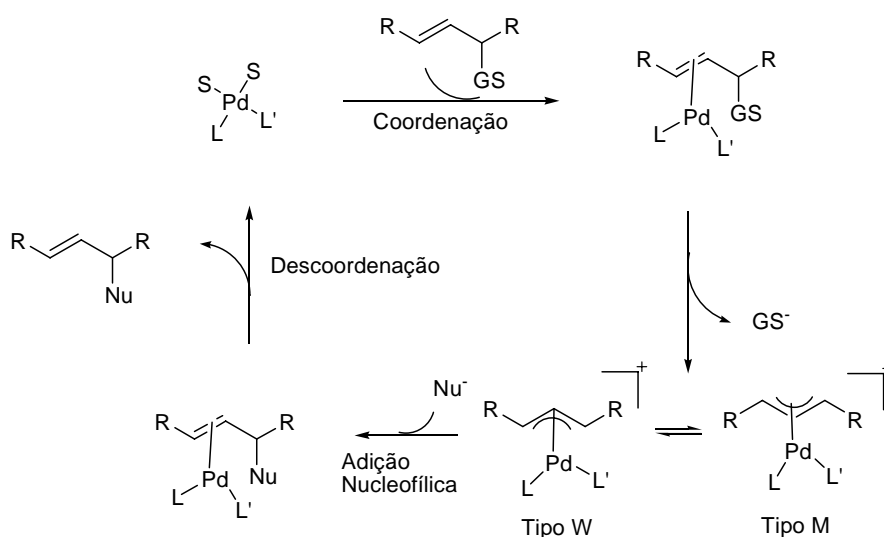


Figura 13: Exemplos de ligantes oxazolidínicos.

2.2.1 Aspectos Mecanísticos

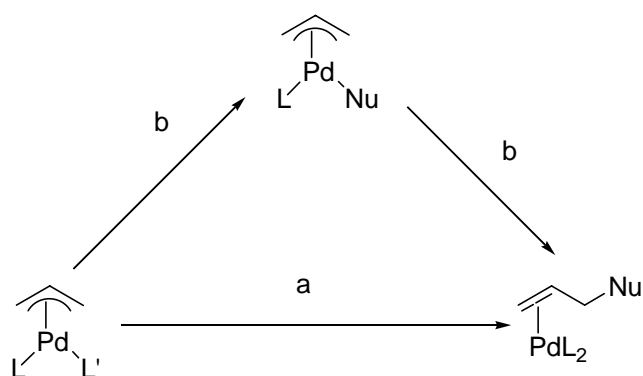
Nesta reação temos primeiramente a coordenação do substrato alílico ao paládio (0) elevando seu nox para +2; em seguida há a saída do substituinte da posição alílica do substrato e a adição oxidativa intramolecular nesta posição produzindo um complexo η^3 alílico. Nesta etapa ocorre inversão de configuração. Este intermediário sofre então um ataque nucleofílico seguido da descoordenação do produto de substituição, fechando o ciclo catalítico (Esquema 16).³⁵



Esquema 16: Esquema catalítico da reação de substituição alílica catalisada por paládio. L, L'= ligante mono/bidentado; S= solvente; GS= grupo de saída; Nu= nucleófilo.

³⁵ Martin, E.; Diéguez, M. C. R. *Chimie*. **2007**, *10*, 188.

A etapa de adição nucleofílica pode ocorrer de duas maneiras distintas, dependendo do tipo de nucleófilo seguindo a classificação de Pearson. Quando usamos nucleófilos moles ocorre o ataque externo diretamente no carbono alílico, ocorrendo assim nova inversão de configuração, o que leva ao produto com retenção de configuração. No caso de nucleófilos duros há primeiramente a coordenação deste ao paládio para consecutivo ataque ao carbono alílico, sem necessidade de uma nova inversão, levando assim ao produto com inversão de configuração (Esquema 17).



Esquema 17: Vias de adição nucleofílica: a=nucleófilo mole; b= nucleófilo duro.

Certamente um fator determinante para se obter bons rendimentos e estereoquímica definida é a natureza do ligante utilizado. Levado em consideração a natureza dos átomos doadores de elétrons deste que é um fator decisivo para o bom andamento da reação, uma vez que as diferentes propriedades destes átomos são transmitidas ao substrato alílico através do metal.

2.2.2 O uso de Ligantes

Muitos autores investiram no estudo de fosfinas como catalisadores desta reação baseados na eficiência destas como catalisadores em hidrogenação assimétrica.²² O sucesso destes ligantes certamente se deve às

suas propriedades estabilizadoras em metais de transição bem como ao controle estereo-eletrônico que estas conferem ao sistema.

Dentre as fosfinas mais utilizadas, aquelas que contém P e N ocupam a posição de grande destaque no estudo de ligantes para reações de substituição alílica assimétrica, uma vez que os átomos de N e P não possuem mesma energia e comprimentos de ligação, bem como propriedades eletrônicas distintas, ocorre que um destes planos de densidade eletrônica será mais favorável ao ataque nucleofílico, este fenômeno é conhecido como efeito trans. Na figura 14 temos alguns exemplos de ligantes utilizados na reação de substituição alílica assimétrica.

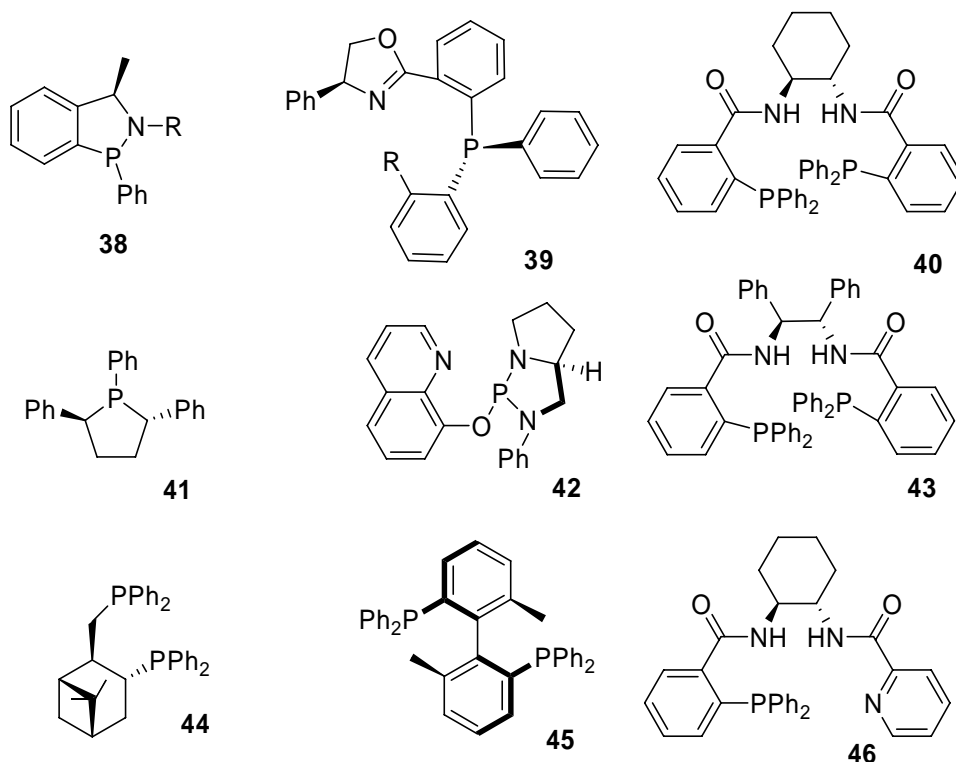


Figura 14: Ligantes usados em reação de substituição alílica.

Dentre os Ligantes contendo fósforo também tem recebido grande atenção os fosfinitos devido sua grande versatilidade. Na figura 15 são apresentados alguns fosfinitos usados como ligantes na reação de substituição alílica assimétrica.

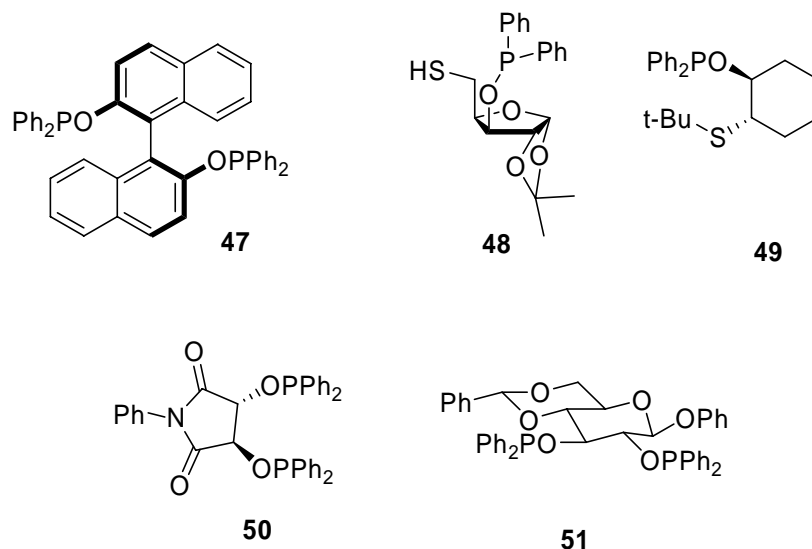


Figura 15: Fosfinitos usados como ligantes na substituição alílica enantiosseletiva.

A busca de ligantes contendo selênio, em contraponto aos anteriormente citados, tem recebido pouca atenção no estudo das reações de alquilação alílica catalisada por paládio. Apesar disso excelentes resultados já foram descritos sobre esta classe de ligantes.⁵

Pode-se destacar dentre eles o trabalho de Braga e colaboradores na síntese de diversos ligantes contendo selênio. Em 8 combinações diferentes de substituintes foram obtidos rendimentos próximos a 90% e excessos enantioméricos acima de 90%. Sendo o melhor resultado, do ligante apresentado na figura 16, com o qual obteve-se rendimento de 97% e excesso enantiomérico de 98%.^{7a}

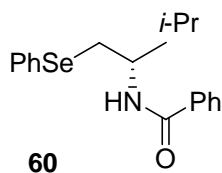
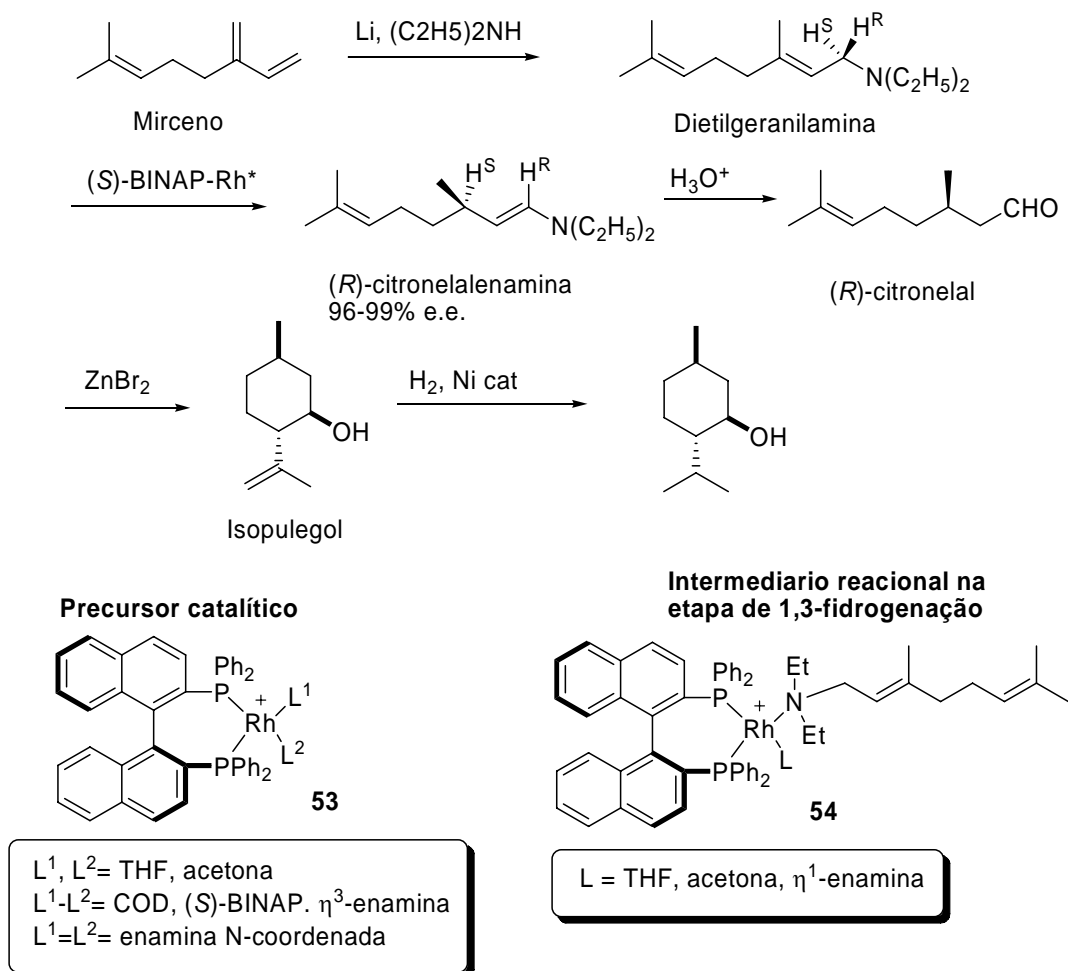


Figura 16: Estrutura do ligante estudado por Braga e colaboradores.

2.3 O Uso de Ligantes do Tipo Fosfinito em Catálise Assimétrica

A busca por novos ligantes quirais para as mais diversas reações de catálise assimétrica é atualmente um dos aspectos mais importantes em catálise homogênea. Certamente uma das classes de compostos mais estudada para uso como ligante em catálise homogênea é a dos compostos organofosforados.

As fosfinas por muito tempo ocuparam lugar de grande destaque nestes estudos. Podemos usar como exemplo o ligante BINAP que rendeu o prêmio Nobel de química em 2001 ao professor Ryoji Noyori. Atualmente este ligante é utilizado em diversos processos industriais, tais como o processo de obtenção do mentol da Takasago International Co. (Esquema 18).³⁶



Esquema 18: Síntese do mentol utilizada pela Takasago Int. Co.

³⁶ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities, Nobel Lecture*, 8 December 2001.

Fosfinas são tradicionalmente bons ligantes para catálise assimétrica e por isso extensamente estudados, uma alternativa ao seu uso é o estudo de ligantes lábeis contendo átomos com diferentes capacidades de coordenação.

Durante os últimos anos o estudo de ligantes contendo o grupamento fosfinito ($R_2P(OR)$) tem ganhado destaque na química de coordenação devido a sua capacidade de modular tanto propriedades estereais quanto eletrônicas. Graças a estas propriedades muitos trabalhos relatam o sucesso deste tipo de molécula em catálise assimétrica. Neste capítulo vamos exemplificar alguns estudos de utilização de fosfinitos em diferentes reações em catálise assimétrica, bem como a racionalização utilizada para o desenvolvimento destes ligantes.

A hidrogenação enantiosseletiva certamente é uma das reações mais estudadas em catálise assimétrica. Muitos ligantes do tipo N,P têm sido utilizados com sucesso em hidrogenação assimétrica. Pode-se resumir em três as características fundamentais que uma molécula deve ter para ser um possível ligante do tipo N,P de sucesso em hidrogenação catalítica assimétrica:

1^a: conter um átomo de nitrogênio e um fósforo de forma promover um efeito trans significativo e discriminação do sítio reativo;

2^a habilidade de formar um anel de seis membros quando da formação do complexo;

3^a conter um esqueleto rígido fundido ao heterociclo aromático para reduzir a flexibilidade conformacional.³⁷

Baseado nisto Zhou e colaboradores³⁸ desenvolveram uma nova classe de ligantes N, P modulares derivados da piridina (Figura 17). Os ligantes desenvolvidos por Zhou possuem flexibilidade modular nos substituinte aromático do fosfinito, no grupamento R da piridina e no tamanho do anel fundido a ela.

Os fosfinito obtidos não apresentaram estabilidade ao ar, sendo necessária sua imediata incorporação ao complexo de irídio, o qual é estável ao ar, para utilização na reação de hidrogenação do (E)1,2-difenilpropeno com

³⁷ Källström, K.; Hedberg, C.; Brandt, P.; Bayer, A.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14308.

³⁸ Liu, Q. B. Yu, C. B. Zhou, Y. G. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 4733–4736.

catalisador de irídio na qual foram obtidos excelentes conversões e excessos enantioméricos (Tabela 3).

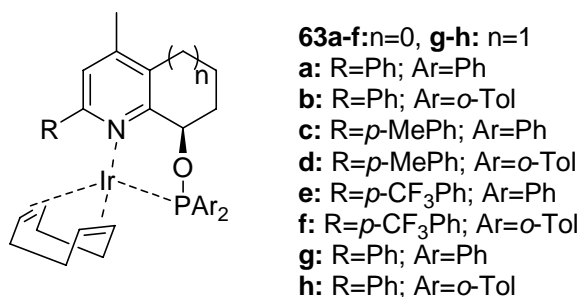
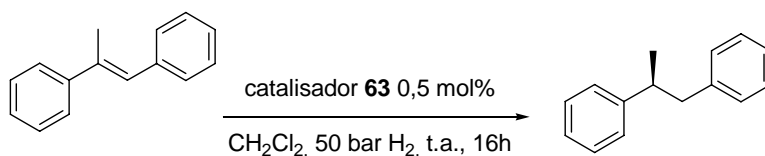


Figura 17: Complexo de irídio com o ligante desenvolvido por Zhou.

Tabela 3: Hidrogenação assimétrica da (E)-1,2-difenil propeno.

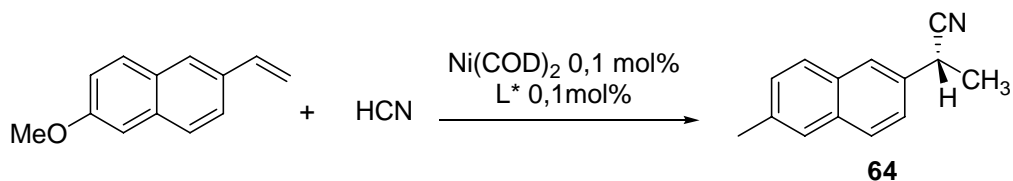


Catalisador	Conversão (%)	e.e. (%)
63a	>99	98
63b	>99	98
63c	>99	98
63d	>99	99
63e	>99	98
63f	>99	97
63g	32	86
63h	85	89

A utilização de ligantes do tipo fosfinito derivados de açúcares foi reportada por Rajan Babu³⁹ na adição catalítica assimétrica de HCN a vinilarenos, utilizando-se como substrato o 6-metóxi-2-vinilnaftaleno, precursor

³⁹ (a) Flanagan, S. P. Guiry P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2125; (b) RajanBabu, T. V. Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6265; (c) RajanBabu, T. V. Casalnuovo, A. L. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1535.

do anti-inflamatório Naproxen **64** (Esquema 19). Os derivados de β -fenilglicosídeos foram sintetizados com variações nas propriedades eletrônicas e estéricas dos substituintes fosfinitos visando otimização da enantiosseletividade da reação. A transformação ocorreu com 100% de conversão, com total regioseletividade em favor do produto ramificado, obtendo-se excessos enantioméricos de até 91% a 0°C (Figura 18).



Esquema 19: Síntese do (S)-Naproxen.

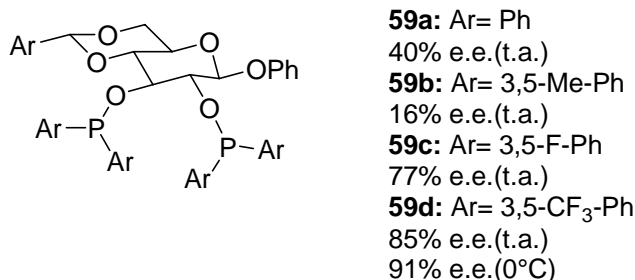
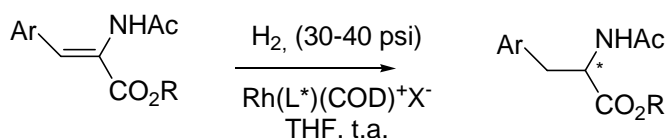


Figura 18: Ligantes derivados de açúcares e correspondente e.e. obtido quando usado como ligante na síntese de **64**.

As variações do ligante **65** também foram estudadas como ligantes na síntese de L-aminoácidos a partir de dehidroaminoácidos (Esquema 20) onde novamente uma grande dependência da natureza do ligante foi observada, no entanto, ao contrário do que ocorre na hidrocianação catalisada por Ni, fosfinas ricas em elétrons levam a altas enantiosseletividades.⁴⁰



Esquema 20: Síntese estereosseletiva de L-aminoácidos.

⁴⁰ RajanBabu, T. V. Ayers, T. A. Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4101.

Realizando-se algumas mudanças estruturais no esqueleto do ligante chegaram ao ligante **65** que foi estudado em reações de hidrogenação da fenilalanina catalisada por ródio. Na figura 19 são apresentados os ligantes **65a-b**, as duas variações estruturais que levaram aos maiores excessos enantioméricos.

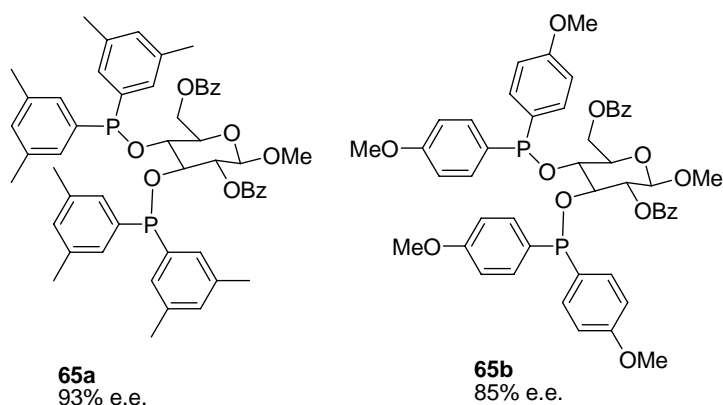
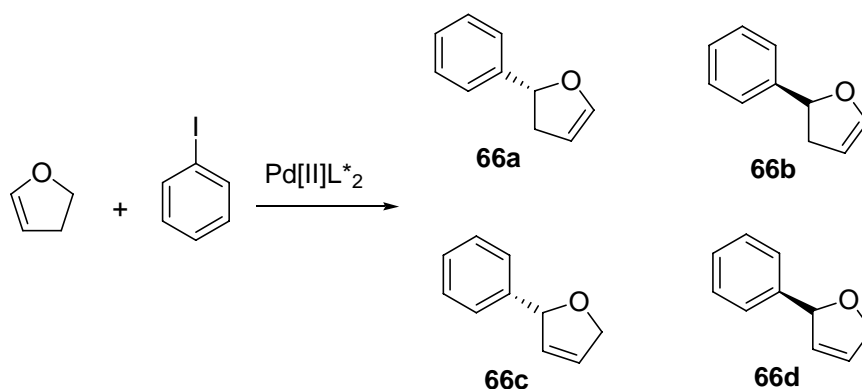


Figura 19: Ligantes derivados da D-glicose usados na obtenção de D-aminoácidos.

Kraatz e colaboradores, baseados no fato de que excelentes ligantes derivados de aminoácidos tem sido descritos em estudos em catálise assimétrica, desenvolveram ligantes do tipo fosfinito derivados de dipeptídeos e estudaram sua enantioindução na reação de Heck.⁴¹ Em sua pesquisa foi avaliada a influência do efeito eletrônico e de volume no desempenho do sistema catalítico de fenilação assimétrica do 2,3-dihidrofurano (Esquema 21). Foram utilizados ligantes do tipo fosfinito monodentados nos quais era esperado que o esqueleto peptídico formasse ligações de H entre ligantes resultando em um ligante “pseudo-bidentado” com maior rigidez .

⁴¹ Jayasinghe, D. Kraatz, H. B. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 3054.



Esquema 21: Reação fenilação assimétrica do 2,3-dihidrofurano.

Na figura 20 temos os três ligantes peptídicos estudados por Kraatz. A brusca variação da conversão é debitada a variação do efeito estéreo-eletrônico dos fosfinitos empregados. O grupamento fenil no ligante **67a** permite a deslocalização eletrônica no anel, adicionalmente à propriedade elétron retiradora da ligação P-O aumenta a acidez- π característica de ligantes do tipo fosfinito. Pode-se considerar que a pré-ativação do Pd(II) até a espécie ativa Pd(0) é um processo pouco energético pois esta acidez π estabiliza o menor estado de oxidação (maior densidade eletrônica) do metal. Uma densidade eletrônica reduzida sobre o Pd(0) evita o retorno a forma oxidada. Os resultados não satisfatórios obtidos com o ligante **67b** podem ser explicados pela estabilização do estado oxidado do Pd(II) tornando a formação do complexo ativo de Pd(0) difícil. A inatividade catalítica do ligante **67c** pode ser explicada, em termos de estabilização, pela formação de um complexo estável com reatividade reduzida tanto pela elevada acidez π (ligação P-O) quanto pela capacidade de doação π (devida ao substituinte Cy).

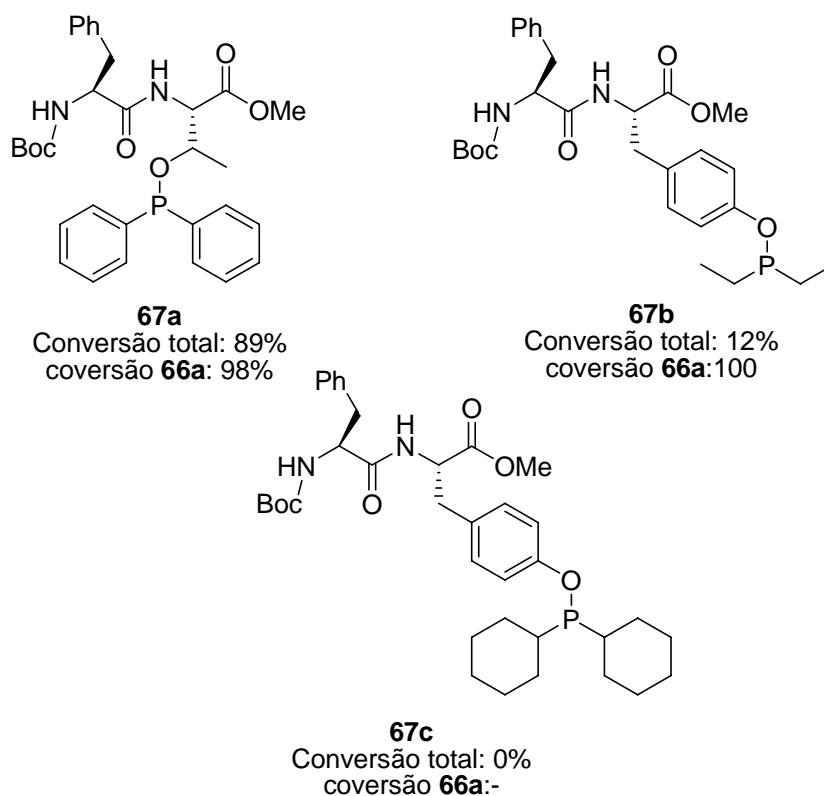
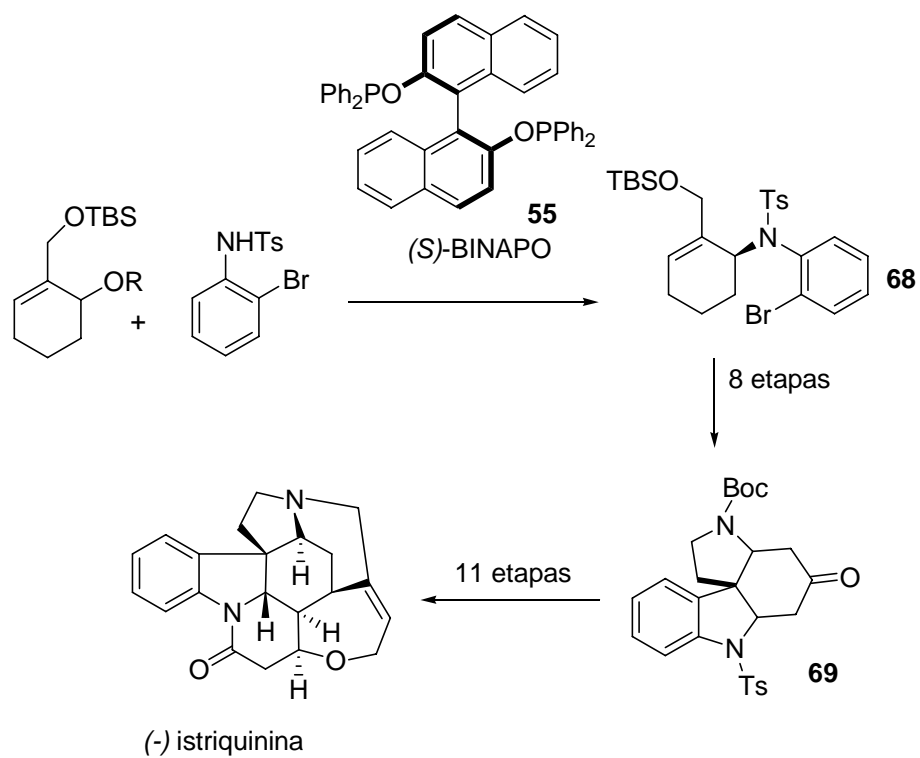


Figura 20: Ligantes dipeptídicos estudados por Kraatz.

Ligantes do tipo P,N tem sido extensivamente estudados em reações de alquilação alílica assimétrica devido a grande eficiência deste tipo de ligantes “*hard-soft*” heterodoador. Um fato que vem a comprovar a importância destes sistemas catalíticos é a sua utilização em diversas rotas de síntese total de produtos naturais nas últimas décadas; um exemplo é a síntese do alcalóide (-)-istriquinina (Esquema 22), o uso de substratos como o ciclohexenil tem como melhor ligante na reação assimétrica o (S)-BINAPO **55** produzindo o intermediário **68** com rendimento de 80% e excesso enantiomérico de 84%. Outra aplicação bem sucedida deste ligante é a síntese total da (+)-tubifolina (Figura 21) a partir do intermediário **69** mais 6 etapas reacionais são necessárias para sua obtenção.



Esquema 22: Síntese total da (-)-istriquina.

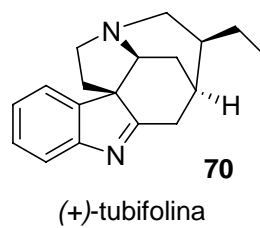


Figura 21: (+)- tubifolina.

3 Resultados e Discussões

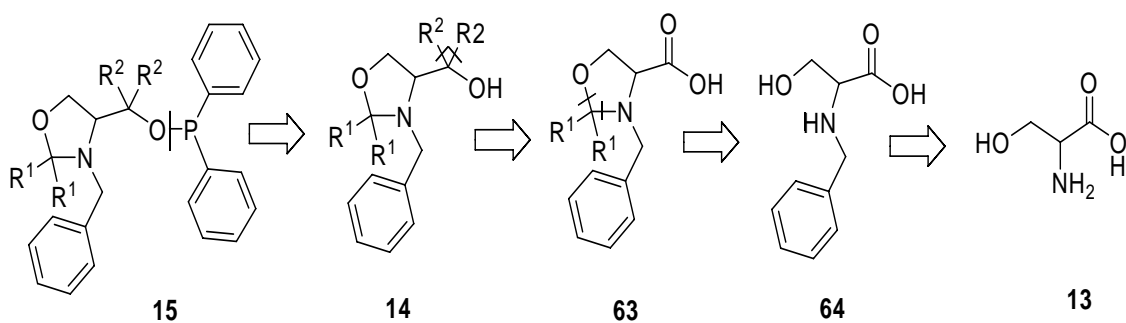
Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no decorrer deste trabalho. Inicialmente será apresentada e discutida a síntese dos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos quirais por nós estudados. Dando seqüência aos resultados obtidos será discutida a aplicação destes em reações de catálise assimétrica de substituição alílica catalisada por paládio e adição de organozinco a aldeídos.

3.1. Síntese dos Ligantes

De acordo com o nosso interesse no desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de aminoácidos e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se as rotas sintéticas apresentadas na seqüência para a síntese dos ligantes oxazolidínicos e tiazolidínicos respectivamente. Em ambos os casos optamos por utilizar como material de partida *L*-aminoácidos por serem matérias primas opticamente puras, baratas e com grande potencial sintético.

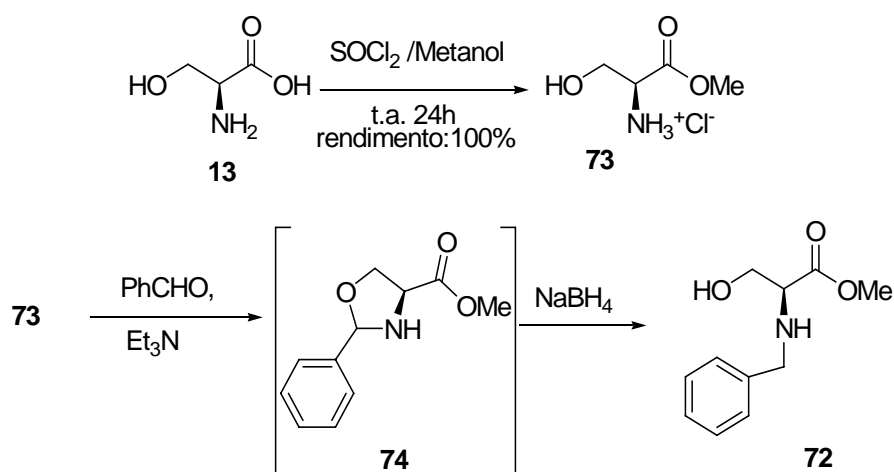
3.1.1 Ligantes Oxazolidínicos

Para a síntese dos ligantes oxazolidínicos do tipo fosfinito utilizamos a *L*-serina como matéria prima seguindo o esquema retrosintético proposto no esquema 23.



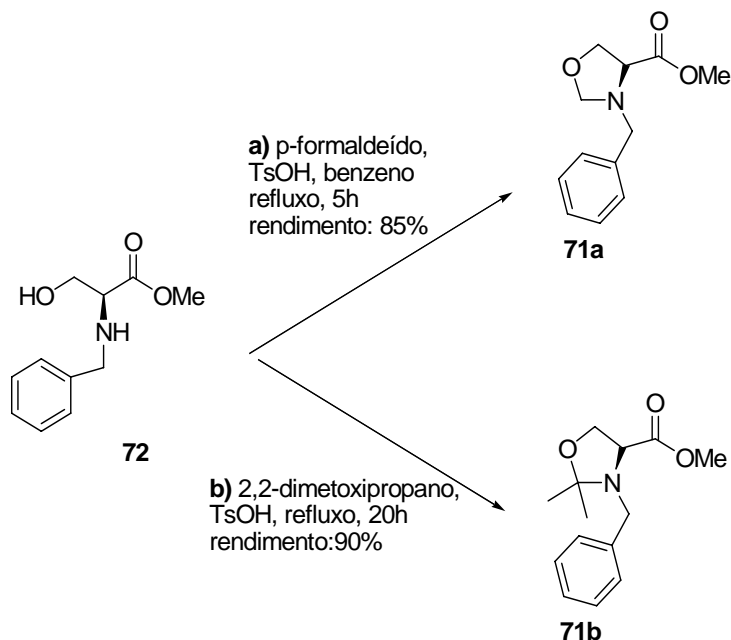
Esquema 23: Retrossíntese utilizada para desenvolvimento da síntese das oxazolidinas contendo fósforo.

O éster metílico da *L*-serina foi preparado a partir da reação da *L*-serina com metanol e cloreto de tionila obtendo-se o produto **73** com rendimento quantitativo. A etapa seguinte foi a incorporação de um grupamento benzílico ao nitrogênio, para tanto foi utilizada a estratégia de adição de benzaldeído e posterior redução com NaBH₄ para obtenção do produto **72** com 90% de rendimento. Acredita-se que esta reação ocorra através da formação da fenilozaxolidina **74** a qual é reduzida até **72** (Esquema 24). Outra possibilidade seria via aminação reductiva do produto **73**, porém, apesar deste produto não ter sido isolado, acredita-se que a proposta demonstrada no esquema 24 seja a mais coerente, pois iminas normalmente não são reduzidas por borohidreto de sódio



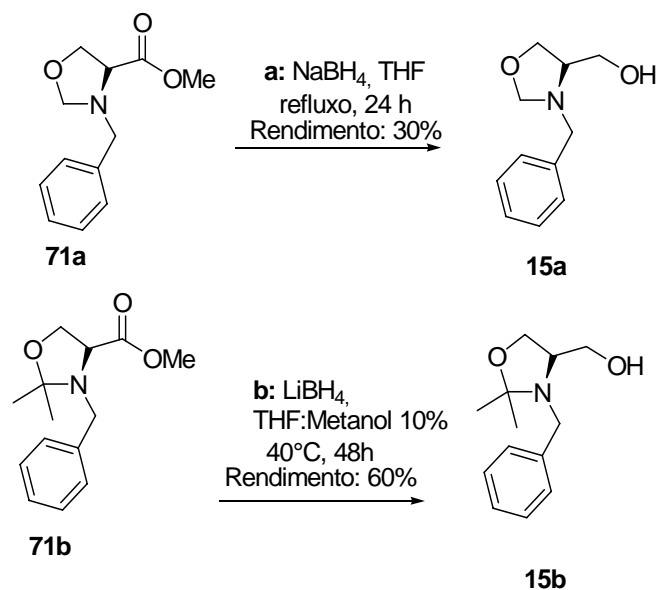
Esquema 24: Síntese do 2-benzilamino-3-hidroxiopropanoato de metila **72**.

A próxima etapa foi a ciclização do éster **72** para obtenção dos produtos **71a-b**. Ambas ciclizações foram realizadas em refluxo utilizando como catalisador o ácido p-toluenosulfônico sendo variados apenas o tempo de reação e o reagente adequado (Esquema 25).



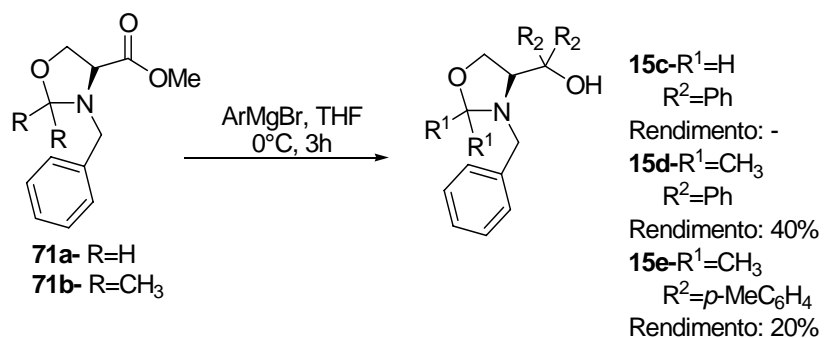
Esquema 25: Formação do anel oxazolidínico.

Para a produção dos aminoálcoois **15a-b** foram testadas diferentes metodologias de redução como a utilização de NaBH_4 , LiBH_4 e LiAlH_4 em diferentes condições reacionais variando principalmente a temperatura deste 0°C até o refluxo a 90°C . As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Para a produção do álcool **15a** a metodologia que gerou melhores resultados foi a utilização de NaBH_4 como redutor sob condições de refluxo por 24 horas. O álcool **15b** só foi obtido através da redução com LiBH_4 na mistura de solventes THF/metanol 9:1 sob aquecimento brando ($40\text{-}50^\circ\text{C}$) por 30 horas. (Esquema 26).



Esquema 26: Redução dos ésteres **71a-b** para formação dos alcoóis **15a-b**.

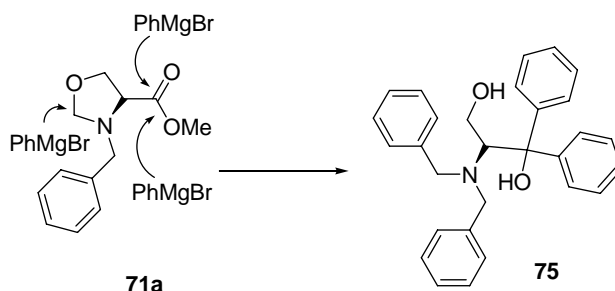
A reação de obtenção dos álcoois **15c-e** foi otimizada quanto ao tempo e à temperatura de reação concluindo-se que a 0°C por 3 horas obtém-se os melhores resultados em termos de rendimento (Esquema 27).



Esquema 27: Síntese dos alcoóis **15c-e**.

Na tentativa de sintetizar o álcool **15c** não se obteve o produto desejado em nenhuma das condições de temperatura e tempo testadas. Através de análise de RMN de ¹H e ¹³C constatou-se que o material purificado era o

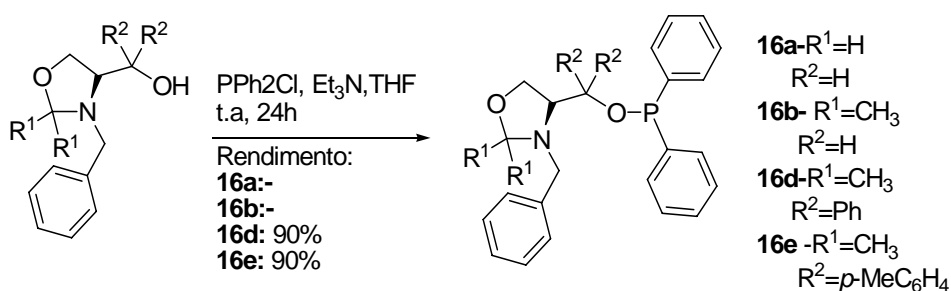
produto da abertura do anel oxazolidínico através da adição de uma fenila ao carbono 2 do anel oxazolidínico (Esquema 28). Os demais álcoois foram obtidos de maneira simples, os produtos **15d-e** foram purificados por cromatografia em coluna, sendo eluídos em solução de hexano/ acetato de etila 98:2 seguida de recristalização em hexano.



Esquema 28: Formação do subproduto de abertura do anel oxazolidínico **75**.

Para a incorporação do grupamento contendo fósforo foi realizada a reação entre o álcool e o cloreto de difenilfosfina na presença de Et_3N sob atmosfera inerte (Esquema 29). Os produtos **16a-b** não foram isolados, devido sua instabilidade ao ar. Este resultado não é totalmente inesperado visto que grande parte dos fosfinitos descritos na literatura são instáveis ao ar sendo, portanto isolados na forma dos complexos organometálicos precursores dos catalisadores de interesse, no entanto como nosso objetivo é o estudo dos ligantes em diferentes reações catalíticas optamos por não persistir na tentativa de isolá-los.

Os fosfinitos **16d-e** foram sintetizados com sucesso através da mesma metodologia descrita acima com rendimentos em torno de 90%, sendo estes estáveis ao ar e, conseqüentemente, de fácil isolamento e manipulação.



Esquema 29: Síntese dos fosfinitos **16a-e**.

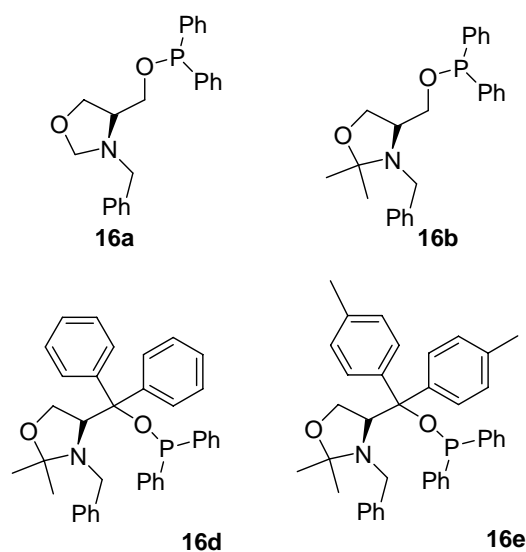


Figura 22: Estrutura dos fosfinito **16a-e**.

Uma vez que os alcoóis **15a-e** são intermediários chaves na obtenção dos novos ligantes, discutiremos aqui, de forma a exemplificar, a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o álcool **15d**. Foram realizados experimentos de ^1H RMN, ^{13}C RMN, HMQC ^1H - ^{13}C , COSY ^1H - ^1H .

No espectro de ^1H RMN (Figura 23) observa-se na região de 0,9 –1,2 ppm dois sigletos referentes aos hidrogênios de C-1, este desdobramento de sinais de hidrogênios deve-se à quiralidade da molécula que faz com que cada CH_3 tenha um ambiente químico diferente. Em 3,3 e 3,4 ppm temos dois dubletos os quais são integrados para 1 H cada um, referentes os hidrogênios ligados ao carbono benzílico C-6 em um sistema do tipo AB.

Os átomos de hidrogênio ligados ao carbono C-3, vizinho ao centro estereogênico aparecem na forma de dois duplos dubletos em 3,73 e 3,97 ppm. Este desdobramento deve-se novamente a assimetria da molécula que faz com que dois átomos de hidrogênio ligados ao mesmo carbono sejam magnéticamente distintos. Em 4,33 ppm temos outro duplo dubleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-4, no centro estereogênico da molécula. Seus acoplamentos se devem aos hidrogênios diastereotópicos em C-3. O hidrogênio da hidroxila aparece em 4,91 ppm. Por fim entre 7,17 e 7,69 ppm

observamos um multipletto seguido de dois dubletos referentes aos hidrogênios aromáticos.

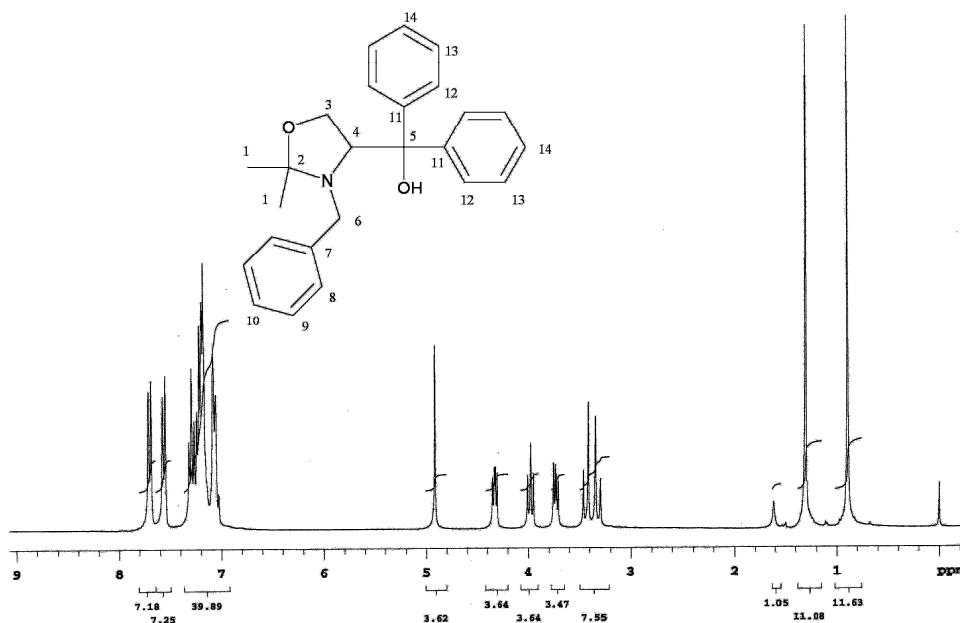


Figura 23: Espectro de ^1H RMN do composto **15d** em CDCl_3 a 300MHz.

No espectro de ^{13}C RMN (Figura 24), por sua vez, observou-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme esperado.

Observamos em 146,7 146,0 e 139,1 ppm os sinais correspondentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos. Na região que vai de 128,5 a 125,0 temos os sinais referentes aos demais carbonos aromáticos. O carbono quaternário C-5 aparece em 96,8 ppm, o que condiz com a sua proximidade ao átomo de oxigênio bem como com o fato de ser vizinho a dois anéis aromáticos. Em 69,7 ppm encontramos o sinal correspondente ao outro carbono quaternário C-2, o fato de este sinal aparecer em campo baixo é explicada por ele ser vizinho a um átomo de nitrogênio e um de oxigênio. Em 66,1 e 53,5 ppm há o sinal de C-3 e aquele referente a C-4, respectivamente. Em 28,8 e 20,4 ppm encontramos os sinais referentes às duas metilas diastereotópicas C-1.

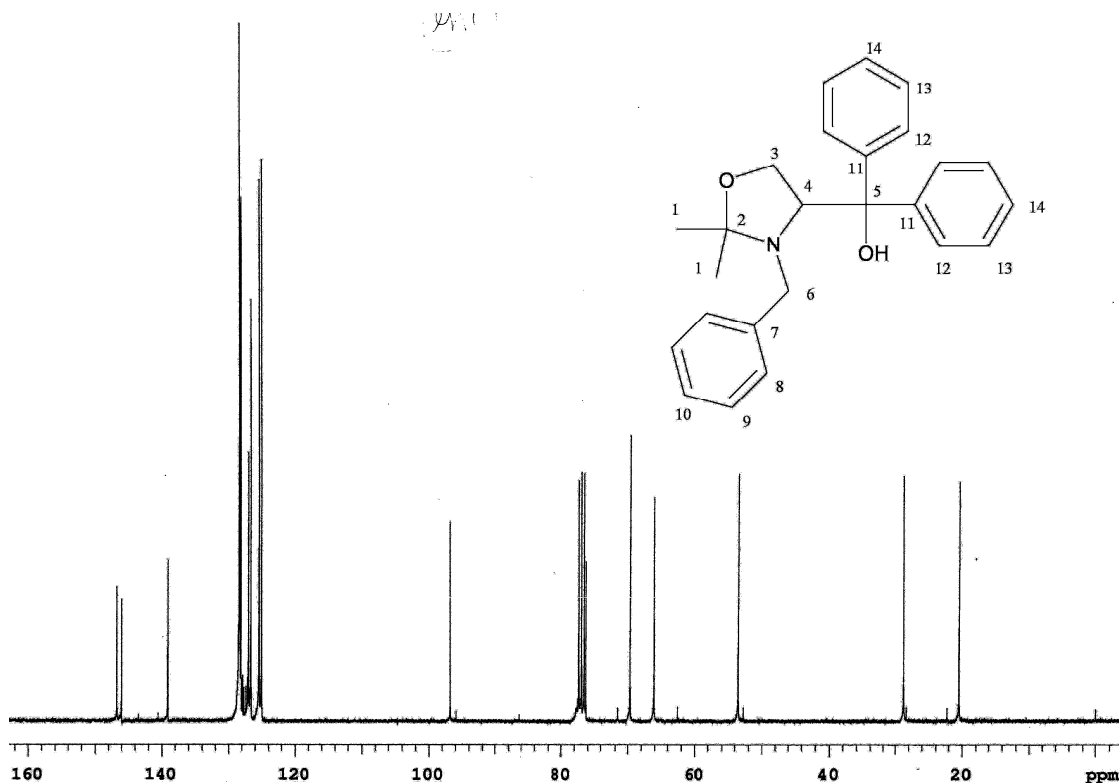


Figura 24: Espectro de ^{13}C RMN do composto **15d** em CDCl_3 a 75 MHz.

Adicionalmente foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, com o intuito de confirmar e facilitar as atribuições feitas a partir dos espectros de ^1H e ^{13}C . Sendo assim análises de RMN 2D HMQC e COSY foram realizadas.

No espectro de RMN-2D heteronuclear HMQC (Figura 25) foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. A atribuição dos sinais em 96,8 e 69,7 ppm como sendo os do carbonos C-5 e C-2 foi confirmada por esse experimento, uma vez que os sinais no espectro de carbono não encontram correlação com nenhum hidrogênio, evidenciando ser um carbono quaternário.

Pode-se também observar nesse espectro, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. É interessante observar-se o desdobramento dos sinais referentes ao C-3. Os duplos dubletos observados em 3,73 e 3,97 ppm apresentam correlação ortogonal com um sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 66,1 ppm. Isso mostra que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais destes hidrogênios diastereotópicos.

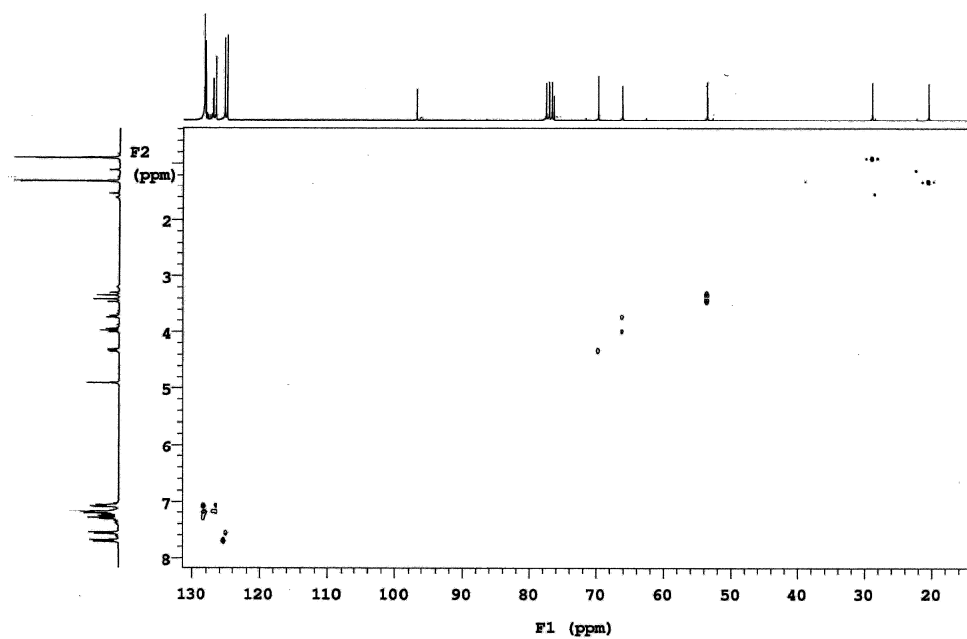


Figura 25: Espectro de HMQC ^1H - ^{13}C RMN do composto **15d**.

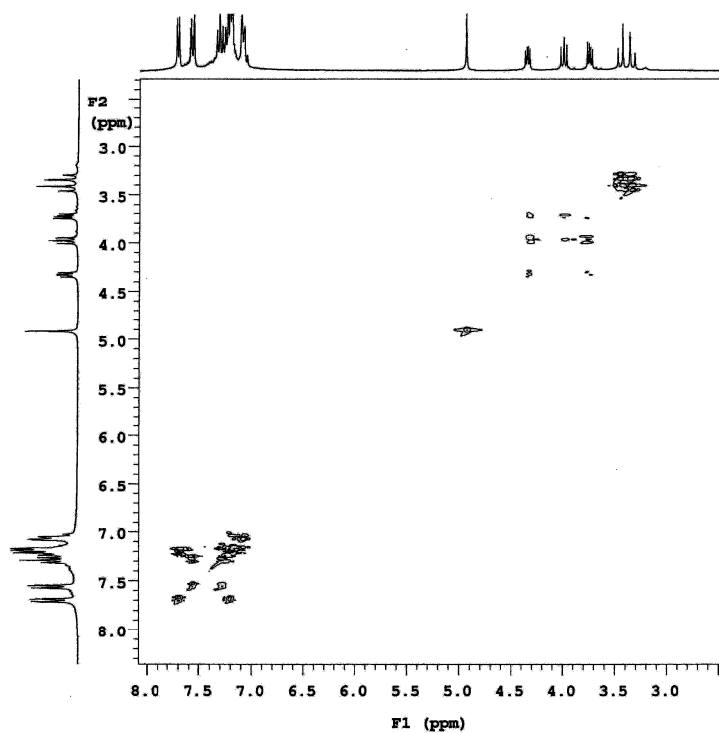


Figura 26: Espectro de COSY ^1H - ^1H RMN do composto **15d**.

Na análise do espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (Figura 26), podem ser observadas, dentre outras, uma correlação entre os sinais dos hidrogênios em

3,73 e 3,97 ppm. Isso mostra que os hidrogênios ligados ao carbono C-3 são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do centro estereogênico (4,33 ppm). Essa correlação comprova as atribuições anteriores dadas aos hidrogênios C-3 e C-4. As atribuições dadas aos hidrogênios em C-6 e ao hidrogênio da hidroxila também foram confirmadas através da análise do espectro de COSY.

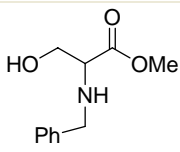
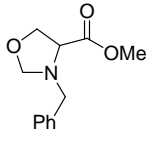
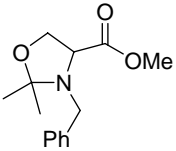
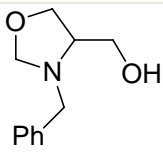
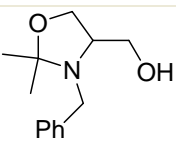
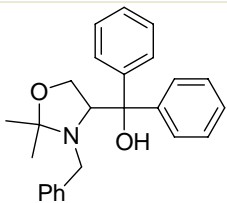
Nas tabelas 4 e 5 estão apresentados dados de rendimento, rotação ótica e RMN de ^1H e ^{13}C referentes os ligantes obtidos, bem como dos intermediários isolados na rota de síntese.

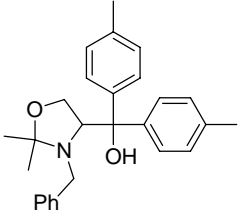
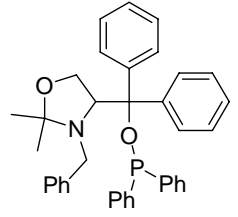
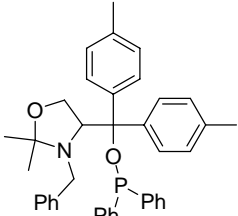
Tabela 4: Rendimentos e rotação ótica específica dos produtos isolados na síntese dos ligantes **15a-e**.

Molécula	Rendimento	α_D^1
72	90%	+3,4
71a	85%	-4,0
71b	90%	-3,1
15a	30%	-2,0
15b	60%	-8,0
15d	40%	+13,4
15e	20%	+27,0
16d	90%	-
16e	90%	-

1- Medidas realizadas de solução 1% em diclorometano, em cela de 10cm.

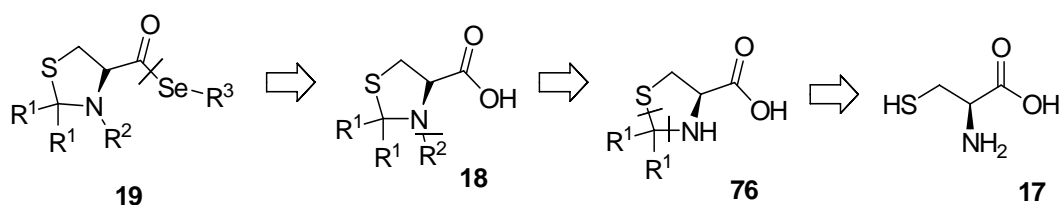
Tabela 5: Dados de RMN dos produtos isolados na síntese dos ligantes

Molécula	¹ H RMN	¹³ C RMN
 <p>72</p>	$\delta = 7,32$ (s, 5H); $3,87$ (d, 2H); $3,80$ - $3,67$ (m, 2H); $3,74$ (s, 3H) $3,43$ (t, 1H)	$\delta = 173,4$; $139,1$; $128,5$; $128,2$; $127,3$; $126,9$; $62,4$; $61,8$; $52,2$; $52,0$.
 <p>71a</p>	$\delta = 7,39$ - $7,26$ (m, 5H); $4,44$ (s, 2H); $4,17$ (t, 1H) $3,87$ (s, 2H); $3,77$ - $3,70$ (m, 2H); $3,70$ (s, 3H).	$\delta = 172,3$; $137,9$; $128,8$; $128,6$; $128,3$; $86,8$; $67,0$; $64,1$; $58,5$; $52,1$.
 <p>71b</p>	$\delta = 7,37$ - $7,24$ (m, 5H); $4,12$ (t, 1H, $J=8$); $4,15$ - $3,94$ (m, 2H) $3,67$ - $3,62$ (m, 2H); $3,41$ (s, 3H); $1,38$ (s, 3H); $1,30$ (s, 3H).	$\delta = 173,0$; $138,9$; $128,7$; $128,5$; $128,2$; $128,1$; $96,2$; $66,6$; $63,8$; $52,5$; $51,6$; $26,6$; $22,2$.
 <p>15a</p>	$\delta = 7,36$ - $7,27$ (m, 5H); $4,26$ (dd, 2H, $J^1=6,0$, $J^2=12,5$); $3,96$ (dd, 1H, $J^1=7,3$, $J^2=8,3$); $3,72$, (s, 2H) $3,35$ - $3,22$ (m, 4H).	$\delta = 138,1$; $128,8$; $128,4$; $127,5$; $70,0$; $58,6$; $58,3$; $45,0$; $32,8$.
 <p>15b</p>	$\delta = 7,36$ - $7,26$ (m, 5H); $4,02$ (t, 1H, $J=8$); $3,88$ - $3,57$ (m, 2H); $3,53$ (d, 1H, $J=13,8$); $3,13$ - $3,09$ (m, 3H); $1,33$ (s, 3H); $1,29$ (s, 3H).	$\delta = 139,7$; $128,5$; $128,1$; $127,4$; $96,1$; $66,2$; $63,8$; $61,0$; $53,5$; $27,5$; $19,9$.
 <p>15d</p>	$\delta = 7,69$ (d, 2H, $J=7,6$); $7,56$ (d, 2H, $J=7,6$); $7,38$ - $7,00$ (m, 11H); $4,91$ (s, 1H); $4,33$ (dd, 1H, $J^1=7,5$, $J^2=4,9$); $3,97$ (dd, 1H, $J^1=8,1$; $J^2=9,1$); $3,73$ (dd, 1H, $J^1=9,1$ $J^2=4,9$); $3,43$ (d, 1H, $J=14,2$); $3,31$ (d, 1H, $J=14,2$); $1,30$ (s, 3H); $0,90$ (s, 3H).	$\delta = 146,7$; $146,0$; $139,1$; $128,5$; $128,3$; $126,9$; $126,6$; $125,4$; $125,0$; $96,8$; $69,7$; $66,1$; $53,5$; $28,8$; $20,4$.

Molécula	^1H RMN	^{13}C RMN
 <p style="text-align: center;">15e</p>	<p>$\delta = 7,54$ (d, 2h, $J=8,2$); $7,42$ (d, 2H, $J= 8,2$); $7,30$-$6,95$ (m, 9H); $4,87$ (s, 1H); $4,29$ (dd, 1H, $J^1=8,0$, $J^2=5,1$); $3,96$ (dd, 1H, $J^1=9,1$, $J^2=8,0$); $3,72$ (dd, 1H, $J^1=9,1$, $J^2=5,1$); $3,41$ (s, 2H); $2,27$ (s, 3H); $2,18$ (s, 3H); $1,30$ (s, 3H); $0,88$ (s, 3H).</p>	<p>$\delta = 144,0$; $143,4$; $139,3$; $136,0$; $135,9$; $129,0$; $128,5$; $128,0$; $126,9$; $125,2$; $124,8$; $96,8$; $76,0$; $69,6$; $66,1$; $53,5$; $28,8$; $20,9$; $20,8$; $20,5$.</p>
 <p style="text-align: center;">16d</p>	<p>$\delta = 7,80$-$6,89$ (m, 25H); $4,40$-$4,23$ (m, 1H); $4,05$-$3,87$ (m, 1H); $3,70$-$3,65$ (m, 1H); $3,50$-$3,20$ (m, 2H); $1,19$ (s, 3H); $0,81$ (s, 3H).</p>	<p>$\delta = 146,6$; $145,9$; $138,9$; $128,3$; $128,19$; $129,17$; $128,12$; $127,95$; $127,90$; $127,73$; $127,69$; $127,44$; $126,88$; $126,83$; $126,47$; $125,25$; $124,90$; $96,6$; $76,2$; $69,5$; $65,9$; $53,4$; $28,7$; $20,3$.</p>
 <p style="text-align: center;">16e</p>	<p>$\delta = 7,86$-$6,88$ (m, 23H); $4,38$-$4,20$ (m, 1H); $3,86$ (t, 1H); $3,70$-$3,63$ (m, 1H); $3,31$ (s, 2H); $2,14$ (s, 3H); $2,05$ (s, 3H); $1,19$ (s, 3H); $0,78$ (s, 3H).</p>	<p>$\delta = 143,8$; $143,2$; $139,0$; $135,7$; $135,6$; $131,5$; $131,1$; $128,8$; $128,6$; $128,4$; $1288,3$; $128,2$; $128,1$; $128,0$; $127,8$; $127,7$; $127,5$; $127,3$; $126,7$; $125,0$; $124,6$; $96,5$; $75,9$; $53,3$; $28,6$; $20,7$; $20,6$; $20,2$.</p>

3.1.2 Ligantes Tiazolidínicos

Para a síntese dos ligantes tiazolidínicos contendo selênio utilizamos a *L*-cisteína como matéria prima conforme o esquema retrosintético proposto no esquema 30.



Esquema 30: Esquema retrosintético das tiazolidinas contendo selênio.

Primeiramente foi realizada a ciclização da *L*-cisteína levando ao produto **76**, na seqüência foi realizada uma etapa de proteção do grupamento amino do anel com Boc, para por fim ser realizada a reação de formação dos selenoésteres **19a-b** (Figura 27) conforme representado no esquema 31.

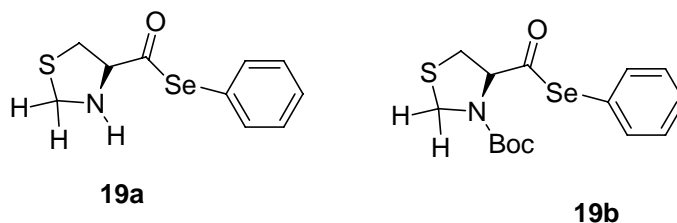
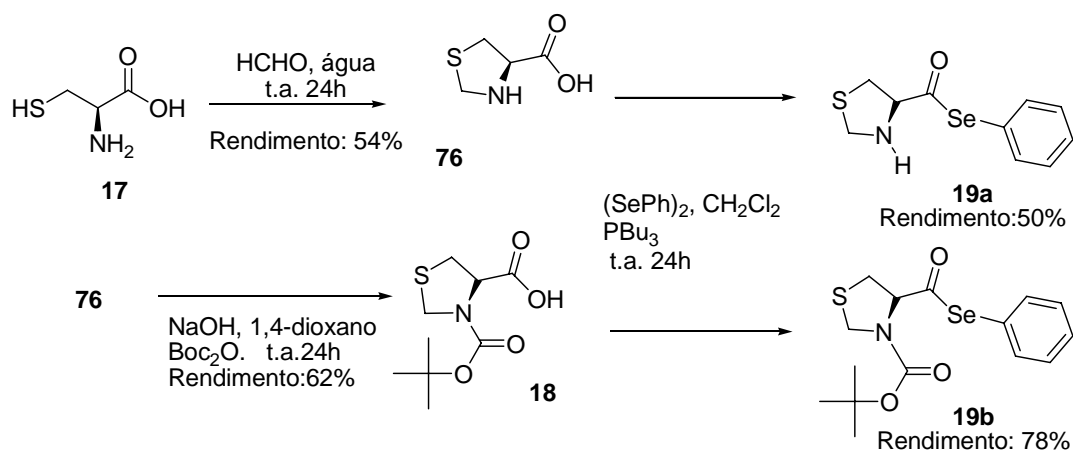


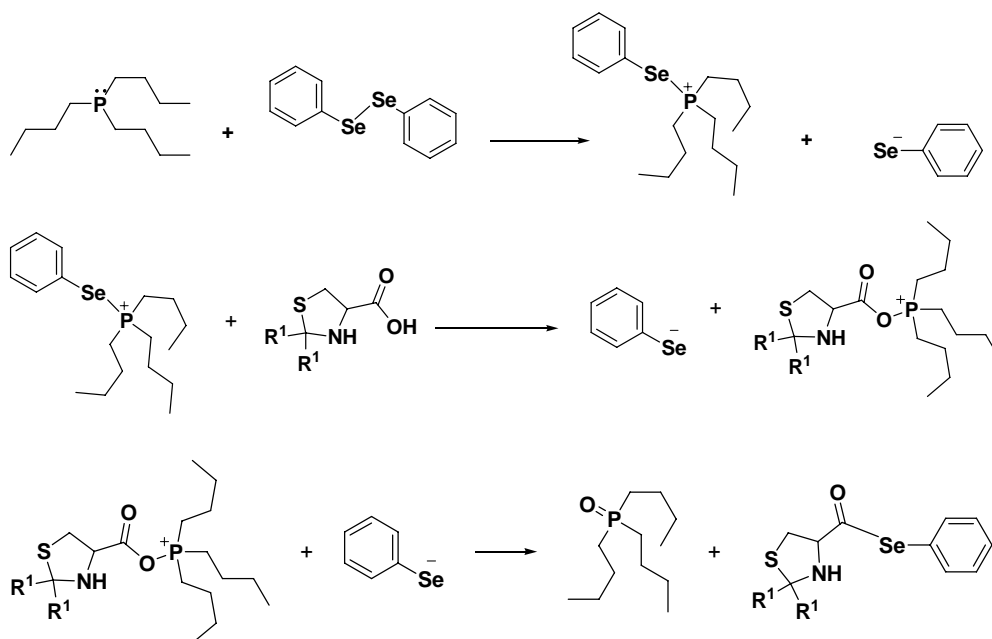
Figura 27: Selenoésteres **19a-b**.



Esquema 31: Síntese dos selenoésteres **19a-b**.

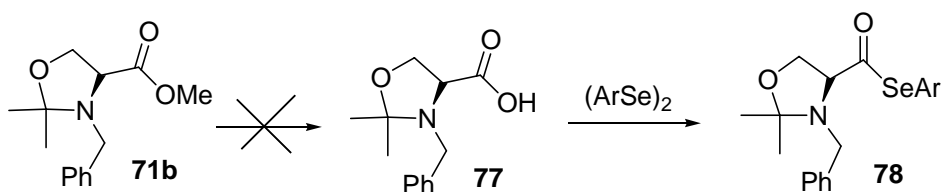
Diversas metodologias foram testadas na tentativa de incorporar o átomo de selênio às moléculas até então sintetizadas, porém só houve sucesso na formação dos selenoésteres a partir dos ácidos carboxílicos tiazolidínicos na presença de tributílfosfina, metodologia esta que foi adaptada de outros processos os quais utilizam a tributílfosfina em reações com dissulfetos orgânicos⁴² (Esquema 32). Esta metodologia é muito vantajosa por não necessitar proteção de outros sítios reacionais, ter fácil manipulação e levar aos produtos com bons rendimentos além de ter purificação simples. A reação de formação do composto **19b**, fornece o produto com 78% de rendimento, já o produto **19a** foi obtido com rendimento de 50%, apesar de neste caso a reação se processar em meio heterogêneo, pois o ácido **76** não é solúvel em solventes compatíveis com esta reação.

⁴² (a) Grieco, P. A., Jaw, J. *J. Org. Chem.* **1981** *46*, 1215; (b) Haynes, K. R. Indorato, C. *Aust. J. Chem.*, **1984**, *37*, 1183.



Esquema 32: Mecanismo reacional para formação dos selenoésteres **19a-b**.

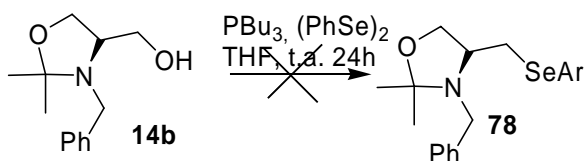
Diante do sucesso obtido na síntese dos selenoésteres derivados da *L*-cisteína partimos na tentativa de sintetizar análogos derivados da *L*-serina, obtidos na fase anterior do projeto, para tanto foi necessária a hidrólise dos ésteres metílicos **71a-b**. Nesta reação realizamos a hidrólise alcalina na presença de LiOH, NaOH e KOH, porém todas as tentativas levaram à decomposição do éster oxazolidínico **71b**.(Esquema 33)



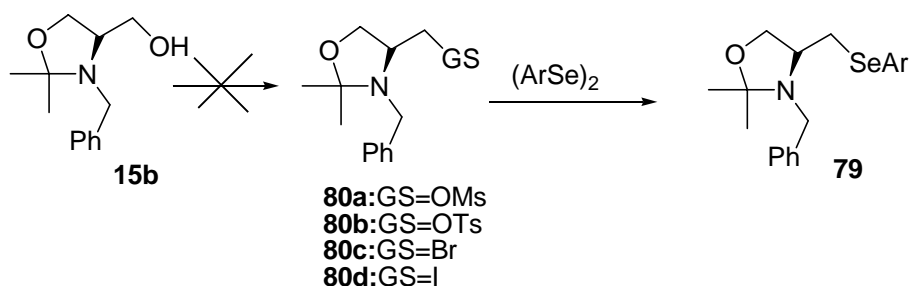
Esquema 33: Estratégia para síntese dos selenoésteres derivados da *L*-serina.

Investigamos ainda o uso dos álcoois oxazolidínicos **15a-d** para formação de selenoésteres. Primeiramente testamos a reatividade destes álcoois frente o diseleneto de fenila na presença de tributílfosfina (Esquema 34). Não alcançando o sucesso esperado nesta reação partimos para transformação do grupamento álcool em melhores grupos de saída, tais como

mesilato, tosilado através do uso de cloreto de mesila/tosila, ou substituído por halogênios como bromo utilizando-se PBr_3 e iodo proveniente de iodo elementar na presença de imidazol e PPh_3 . No entanto nenhuma destas tentativas foi bem sucedida (Esquema 35).

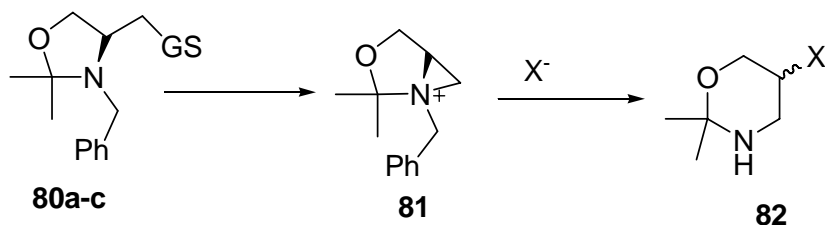


Esquema 34: Método utilizado para formação dos selenoéteres de oxazolidinas partindo-se do álcool **15b**.



Esquema 35: Métodos utilizados para formação dos selenoéteres de oxazolidinas.

Na tentativa de formar os intermediários **80a-d** acreditamos que ocorra um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio ao carbono com GS, levando a saída do grupo abandonador, havendo então, a formação do intermediário **81**, o qual ao sofrer ataque do haleto presente no meio reacional pode levar a formação de um anel de seis membros **82** (Esquema 36).



Esquema 36: Formação do subproduto **82**.

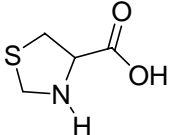
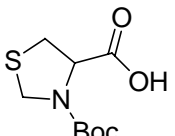
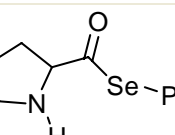
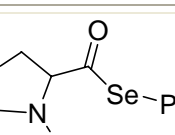
Nas tabelas 6 e 7 estão apresentados dados de rendimento, rotação óptica e RMN de ^1H e ^{13}C referentes os ligantes obtidos, bem como dos intermediários isolados na rota de síntese.

Tabela 6: Valores de rendimento e rotação óptica das tiazolidinas.

Molécula	Rendimento	α_D^1
76	54%	-19,0
18	62%	-4,0
19a	50%	-
19b	78%	-18,0

1- medidas realizadas de solução 1% em diclorometano, em cela de 10cm.

Tabela 7: dados de RMN referentes às tiazolidinas.

Molécula	^1H RMN	^{13}C RMN
 76	$\delta = 4,45$ (d, 2H, $J = 2,5$); $4,34$ (d, 1H, $J = 2,5$); $3,46$ - $3,32$ (m, 2H).	$\delta = 171,9$; $63,9$; $48,6$; $33,0$.
 18	$\delta = 8,02$ (s, 1H); $4,88$ - $4,41$ (m, 3H); $3,30$ (s, 2H); $1,49$ (s, 9H).	$\delta = 176,1$; $174,8$; $61,4$; $48,9$; $34,4$; $32,9$; $28,2$.
 19a	$\delta = 7,42$ - $7,17$ (m, 5H); $4,32$ - $4,23$ (m, 3H); $3,29$ - $3,24$ (m, 1H); $3,06$ - $3,02$ (m, 1H).	$\delta = 205,3$; $135,8$; $129,2$; $128,8$; $126,9$; $74,5$; $54,3$; $35,4$.
 19b	$\delta = 7,49$ - $7,37$ (m, 5H); $4,76$ - $4,53$ (m, 3H); $3,27$ (s, 2H); $1,53$ (s, 9H).	$\delta = 203,2$; $153,2$; $135,8$; $129,2$; $128,9$; $125,6$; $124,5$; $82,2$; $70,6$; $28,8$.

3.2. Aplicação dos Ligantes Sintetizados como Catalisadores em Reações Assimétricas

Como dito anteriormente a síntese assimétrica tem se mostrado a cada dia que passa, mais interessante e necessária. A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos bem como a substituição alílica catalítica mostram ser vias de obtenção de materiais com alto potencial sintético e grande valor agregado através da formação de ligação C-C. Estas reações apresentam-se muito interessantes, pois com a utilização de ligantes adequados pode-se obter os álcoois desejados com excelentes rendimentos e algumas vezes elevados excessos enantioméricos.

3.2.1 Substituição Alílica Assimétrica

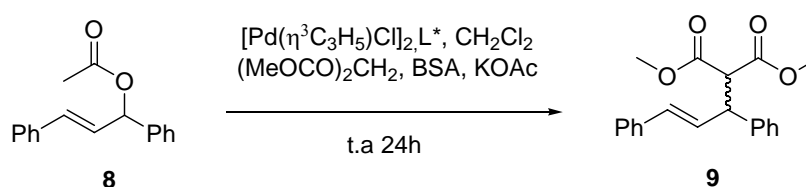
A reação de substituição alílica assimétrica é uma importante ferramenta na formação de ligações entre carbonos sp^3 e carbono heteroátomo, sendo que uma importante aplicação é na síntese de barbitúricos enantiomericamente puros.⁴³

Com base nos estudos realizados sobre os ligantes já descritos na literatura escolhemos testar a atividade catalítica de ligantes do tipo fosfinito, pois esta é uma classe de compostos vastamente estudada como ligante nesta reação e que costuma levar a resultados bastante satisfatórios; testamos também os selenoéster como possíveis ligantes quirais para esta reação

⁴³ Trost, B. M. Schroeder, G. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1569-1573.

impulsionados por interessantes resultados obtidos quando da utilização de selenóis e selenoéteres como ligantes neste tipo de reação.⁴⁴

Para tanto foram testados primeiramente os fosfinito **16d** e os selenoésteres **19a** e **19c** frente a reação de substituição do grupamento acetato da posição alílica do acetato de 1,3-difenilalila por um grupamento malonato catalisada pelo complexo Pd-L* como demonstrado no esquema 37.



Esquema 37: Reação de substituição alílica

Quando utilizamos o composto **16d** como ligante nesta reação obtivemos rendimento de apenas 10% e não houve indução assimétrica. Através da análise do ciclo catalítico envolvido bem como de exemplos da literatura cremos que a reação não é bem sucedida devido ao grande impedimento estéreo no carbono vizinho ao fosfinito. Com base neste resultado não prosseguimos nos testes dos demais fosfinitos sintetizados, visto que também apresentam grande impedimento espacial na dita posição.

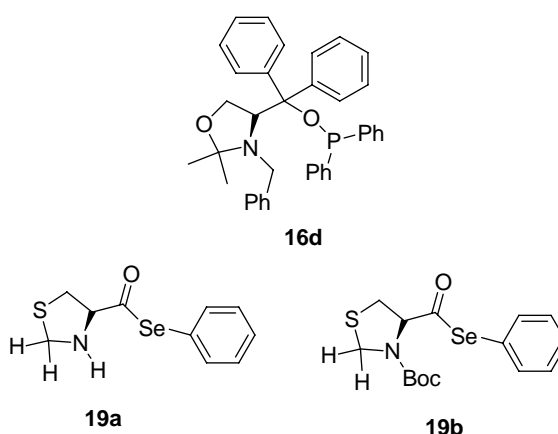
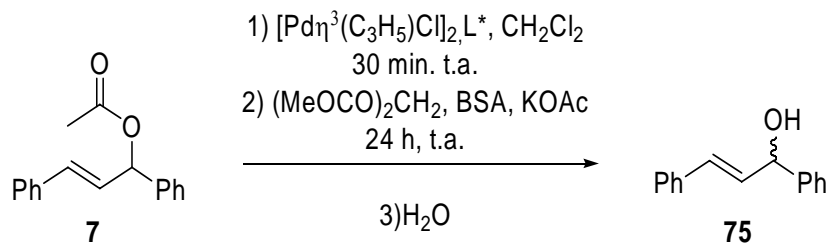


Figura 28: Ligantes testados frente à reação de substituição alílica assimétrica.

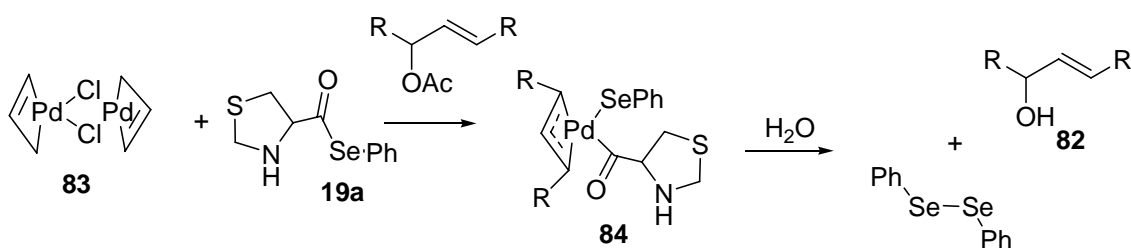
⁴⁴ Wojaczynska, E. Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 593.

A reação catalisada pelo complexo formado entre o paládio e os ligantes **19a** e **19c** não levou a formação do produto de substituição e sim ao álcool 1,3- difenilalílico (Esquema 38).



Esquema 38: Formação do álcool 1,3- difenilalílico.

Na busca de uma explicação para este fato foram isolados todos os subprodutos da reação e estes analisados por RMN de ^1H e ^{13}C o que levou-nos a detecção da presença de diseleneto de fenila na amostra, provavelmente oriundo da quebra da ligação C-Se da carbonila do éster e subsequente dimerização. Acreditamos que esta quebra ocorra já na etapa inicial da reação na qual ocorre a formação do complexo ativo entre o precursor catalítico de paládio e o ligante, formando um catalisador ineficiente que leva a formação do álcool **82** quando da adição de água no meio reacional (Esquema 39).



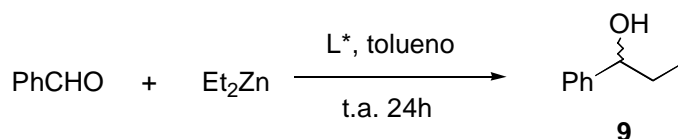
Esquema 39: Proposta reacional para a hidrólise do Ligante **19a** na presença de complexo de paládio.

3.2.2 Adição Assimétrica de Dietilzinco a Aldeídos

A reação entre dietilzinco e aldeídos leva a formação de álcoois secundários opticamente ativos. Esta reação é uma das mais importantes e fundamentais em síntese assimétrica. Álcoois secundários estão presentes em

diversos produtos naturais, compostos biologicamente ativos e até mesmo na estrutura de cristais líquidos, além de serem importantes intermediários sintéticos para diversos grupos funcionais como éteres, ésteres e aminas. Os dois principais métodos para síntese assimétrica de álcoois secundários são a alquilação de aldeídos (através da adição de compostos organometálicos) e a redução enantiosseletiva de cetonas, tendo a primeira metodologia a vantagem de além de gerar um centro quiral de maneira estereosseletiva ser um método de formação do esqueleto carbônico da molécula.

A vasta maioria dos ligantes desenvolvidos para uso nesta reação são aminoálcoois, normalmente derivados de aminoácidos. Um dos primeiros estudos baseava-se em β -aminoálcoois derivados da *L*-prolina.⁴⁵ Com base nisto nos propusemos a avaliar o potencial de indução assimétrica em reações de alquilação de aldeídos dos β -aminoálcoois desenvolvidos neste trabalho (Esquema 38).



Esquema 40: Reação de adição de dietilzinco a aldeídos.

Dando início a este estudo selecionamos os aminoálcoois **15b** e **15d** (Figura 29) como ligantes quirais. Também foi testada a adição de 1,4 equivalentes de tetrakisopropóxido de titânio ($\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$) como aditivo no meio reacional.

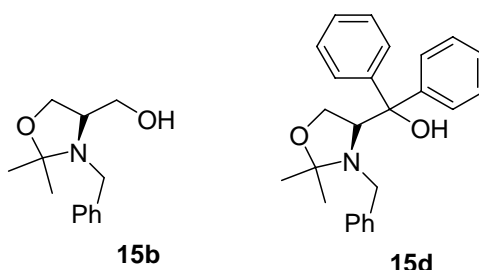


Figura 29: Ligantes utilizados nos testes de indução assimétrica em reação de alquilação de aldeídos.

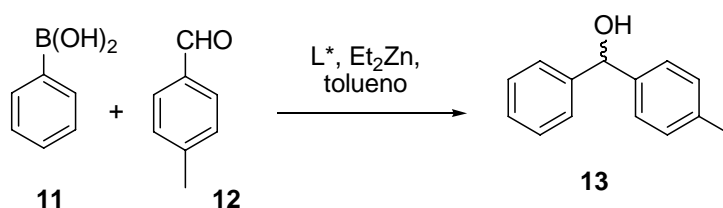
⁴⁵ Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.

Ao contrário do esperado nenhuma das reações realizadas com os diferentes ligantes forneceu o 1-fenil-1-propanol com excesso enantiomérico. Quando na ausência do reagente de titânio a reação com o ligante **15b** gerou o produto com rendimento de 14%, enquanto a realizada com o ligante **15d** gerou rendimento de 57%. Na presença do $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ ambos ligantes forneceram o produto com melhores rendimentos, sendo estes de 99% e 65% respectivamente para os ligantes **15b** e **15d**.

3.2.3 Arilação Enantiosseletiva de Tolualdeído

Álcoois secundários quirais, principalmente os diarilcarbinóis, são precursores e intermediários muito importantes em química orgânica sintética. Somado a isto estes alcoóis são importantes precursores de produtos farmacêuticos tais como diuréticos, anti-histamínicos, antidepressivos, laxantes e analgésicos.

Com base nas propriedades eletrônicas e estruturais observadas em ligantes anteriormente desenvolvidos por diversos grupos de pesquisa resolveu-se testar a indução assimétrica de alguns dos ligantes desenvolvidos neste trabalho em reações de adição de grupamento aril a aldeídos utilizando ácidos borônicos como fonte destes grupamentos (Esquema 41).



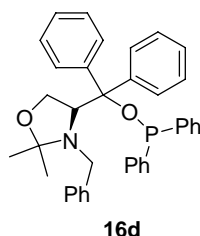
Esquema 41: Reação geral de arilação de aldeídos.

Inicialmente realizamos as reações utilizando ácido fenilborônico e tolualdeído a temperatura ambiente na presença de 10 mol% do ligante **16d**. A reação levou a formação do produto com rendimento de 98% e e.e. de 39%. A partir dos bons resultados obtidos neste teste inicial realizamos a reação na

temperatura de 0°C com a mesma quantidade de ligante de modo a comparar sua eficiência nas diferentes temperaturas. Nesta nova condição obtivemos rendimento de 75% e e.e. de 67%. Em posse destes resultados testamos a influência do aumento da proporção de ligante na reação. Usamos a razão de 20 mol %, com a qual obtivemos rendimento de 83% e e.e. de 66%. Testamos ainda o efeito do abaixamento da temperatura até -15°C. Nesta nova condição reacional obtivemos rendimento de 63% e e.e. de 53%. Os resultados obtidos, que podem ser visto da tabela 8, levam-nos a estabelecer a temperatura de 0°C como a ideal. É notável também que o aumento da quantidade de ligante não influencia no incremento de excesso enantiomérico.

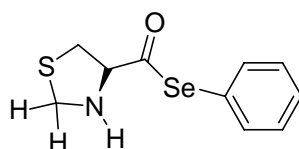
Estes resultados mostram-se bastante inovadores, visto que ligantes do tipo fosfinito não haviam sido descritos como catalisadores para a reação de arilação de aldeídos, até o presente momento. Baseados nestes resultados também surge a possibilidade do estudo de outras variações na estrutura básica do ligante sintetizado no intuito de melhor entender a influência de diferentes substituintes volumosos próximos ao nitrogênio e vizinhos ao fósforo bem como a influência do efeito eletrônico destes.

Tabela 8: Arilação do *p*-tolualdeído na presença do ligante **16d**.



Entrada	Temperatura	mol% 16d	Rendimento (%) ^a	e.e. (%) ^b
1	t.a.	10	98	39 (<i>R</i>)
2	0°C	10	75	67 (<i>R</i>)
3	0°C	20	83	66 (<i>R</i>)
4	-15°C	20	65	53 (<i>R</i>)

^a rendimento isolado. ^bdeterminado por CLAE com coluna quiral Daicel Chiracel OD-H, e detector de UV visível.



19a

Figura 30: Ligante **19a**.

Foi também testado o selenoéster **19a** nesta reação à temperatura ambiente com uma proporção de 20 mol% do ligante. Nesta reação obteve-se rendimento de 84% com excesso enantiomérico de 4%. Apesar da baixa indução apresentada neste teste estudos de moléculas semelhantes são encontrados na literatura levando-nos a crer que através de alterações estruturais poderemos alcançar melhores excessos enantioméricos.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

A estratégia sintética utilizada para a síntese dos fosfinitos **15d-e** mostrou-se bastante eficiente levando ao produto final com rendimento global de 28%, valor este que pode ser considerado bom visto que se trata de uma síntese linear em cinco etapas. Duas importantes características destes ligantes que deve ser ressaltada são a possibilidade de modular sua estrutura e sua estabilidade ao ar, característica rara em fosfinitos.

Na síntese dos selenoésteres obtivemos rendimentos globais em torno de 27%, valor este considerado baixo em uma síntese linear de duas ou três etapas, porém é importante ressaltar que na síntese do selenoéster **19a** é realizada uma reação em meio heterogêneo, visto que o ácido tiazolidínico em questão é insolúvel em solventes orgânicos.

Os resultados obtidos nos testes de indução assimétrica em reação de substituição alílica, catalisada por complexo de paládio, na presença do fosfinito **16d** levam-nos a crer que o fator determinante para a eficiência desta classe de moléculas como ligantes seria o volume estérico na posição α ao fosfinito, gerando assim possibilidades para estudos futuros a este respeito.

A quebra dos ligantes do tipo selenoésteres quando na presença de complexo de paládio veio demonstrar o quão lábil é esta ligação o que torna uma barreira o uso destes ligantes como catalisadores em reações de substituição alílica. Talvez o uso de selenoésteres análogos aos ésteres estudados neste trabalho fossem mais eficientes frente esta reação, possibilidade esta que não pôde ser testada no decorrer deste trabalho devido a dificuldade de acesso a estas moléculas, porém não exclui a possibilidade de estudos futuros.

Apesar de se apresentarem bastante frágeis quando em presença de complexo de paládio o selenoéster **19a** demonstrou ter potencial para indução assimétrica em reações de arilação de aldeídos na presença de dietilzinco com

ácidos borônicos como fonte de grupamento arila. Esta classe de moléculas mostra-se promissora, fornecendo uma interessante proposta para estudos futuros com a variação de substituintes na posição 2 do anel tiazolidínico e a incorporação de grupamentos com diferentes volumes e propriedades eletrônicas ao nitrogênio.

Por fim obtivemos interessantes resultados com o uso do ligante **16d** nas reações de arilação de aldeídos, com o qual obteve-se bons resultados de rendimento e enantiosseleção independentemente da quantidade de ligante, o que nos leva a crer que através de pequenas variações das propriedades eletrônicas e espaciais do ligante, tais como variação do substituinte do N do anel oxazolidínico e a incorporação de substituintes com propriedades eletrônicas distintas em diferentes posições dos anéis aromáticos ligados ao carbono α ao fosfinito, como no caso do ligante **16e**.

5. METODOLOGIA

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD, Merck) e a coloração desta foi feita através de luz ultra-violeta, deposição de iodo ou solução ácida de vanilina. A separação e purificação dos produtos, quando necessária, foi realizada por recristalização, por cromatografia em coluna com sílica gel Fluka (100-200 mesh) e por destilação em equipamento de destilação horizontal (Kugelror- BÜCHI). Os solventes e reagentes comerciais foram utilizados sem prévia purificação, quando esta se fez necessária foram utilizadas as técnicas descritas na literatura. Tetrahidrofurano, tolueno e hexano foram destilados sob sódio e benzofenona, diclorometano e trietilamina foram secos sob hidreto de cálcio, os álcoois foram secos com magnésio/iodo e mantidos sob peneiras moleculares.

As reações sensíveis à umidade ou ao ar foram realizadas em sistema previamente flambado sob atmosfera inerte.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em equipamento Varian VNMRs 7,05 T. As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro e foram utilizados clorofórmio deuterado e oxido de deutério como solventes, tendo como padrão interno tetrametilsilano para ^1H RMN e clorofórmio deuterado ou metanol para ^{13}C RMN. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz.

As medidas de desvio óptico foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, utilizando cela de 1cm e temperatura de 25°C.

Para a determinação dos excessos enantioméricos dos produtos de testes catalíticos, foram empregados um cromatógrafo líquido de alta performance (CLAE), modelos: Shimadzu, SCL – 10 Avp, utilizando-se coluna quiral Daicel Chiracel OD-H, e detector de UV visível.

5.1. Síntese do 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (73)

Em um balão de 100 mL adiciona-se 71 mL de metanol, resfria-se o sistema a 10°C e adiciona-se lentamente 3,15 mL de cloreto de tionila, em seguida retira-se o resfriamento e adiciona-se, de uma única vez, 4,51g de serina (43mmol). Após a adição o sistema foi mantido sob agitação por 12 ho0a *

A reação foi interrompida pela remoção do metanol em evaporador rotatório. Obtêm-se o produto com rendimento quantitativo.

5.2. Síntese do 2-bezilamino-3-hidroxiopropanoato de metila (72)

Em um balão bitubulado de 50 mL sob atmosfera inerte adiciona-se 14,7 mmol de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (2,27g) e 25 mL de metanol, resfria-se a mistura a 0°C e adiciona-se lentamente 14,7 mmol de benzaldeído (1,8 mL) e 14,7 mmol de trietilamina (2,2 mL), retira-se o resfriamento e mantêm-se sob agitação por 2 horas. Após transcorrido o tempo de agitação o sistema é novamente resfriado e é feita a adição lenta de 29,3 mmol de NaBH₄, após 15 minutos de agitação adiciona-se 20 mL de HCl 3mol/L.

A mistura reacional é então separada e a fase aquosa é extraída 2x com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são tratadas com 15 mL de HCl 2mol/L e a fase orgânica descartada. As fases aquosas combinadas são neutralizadas com NaHCO₃ e posteriormente o produto é extraído desta, 5x com acetato de etila. O extrato orgânico é então seco com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório.

O produto é obtido na forma de um óleo incolor com 90% de rendimento.

¹H RMN: δ= 7,32 (s, 5H); 3,87 (d, 2H); 3,75 (m, 2H); 3,74 (s, 3H) 3,43 (t, 1H)

¹³C RMN: δ=173,4; 139,1; 128,5; 128,2; 127,3; 126,9; 62,4; 61,8; 52,2; 52,0.

5.3. Síntese do 3-benzil-1,3-oxazolidina-4-carboxilado de metila (71a)

Em um balão de 50 mL munido de “*deam stark*” e condensador de refluxo adiciona-se 12 mmol de 2-benzilamino-3-hidroxiopropanoato de metila (2,48g), 150mL de benzeno, 0,6 mmol de ácido p-toluenosulfônico e 10,6 mmol de paraformaldeído (0,957g), esta mistura é mantida sob agitação em refluxo por 6 horas. Após transcorrido o tempo o solvente é removido sob vácuo e o resíduo redissolvido em CH₂Cl₂ e procede-se a lavagem com NaOH 0,5 mol/L (5x). A fase orgânica é seca com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório.

O produto é obtido na forma de um óleo amarelado com rendimento de 85%. ¹H RMN: δ= 7,36 (m, 5H); 4,44 (s, 2H); 4,17 (t, 1H) 3,87 (s, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,70 (s, 3H). ¹³C RMN: δ= 172,3; 137,9; 128,8; 128,6; 128,3; 86,8; 67,0; 64,1; 58,5; 52,1.

5.4. Síntese do 3-benzil-2,2-dimetil -1,3-oxazolidina-4-carboxilado de metila (71b)

Em um balão de 50 mL adiciona-se 5mmol de 2-benzilamino-3-hidroxiopropanoato de metila (1,074g); 0,7 mmol de ácido p-toluenosulfônico (0,121g) e 100 mmol de 2,2-dimetoxipropano (9,7 mL), deixa-se esta mistura sob agitação em refluxo por 24 horas. Depois de transcorrido o tempo o solvente resultante da reação é removido sob vácuo e o resíduo é redissolvido em CH₂Cl₂. Faz-se a lavagem da solução 5x com NaOH 0,5 mol/L. As fases orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório.

O produto é obtido na forma de um óleo marrom com rendimento de 90%. ¹H RMN: δ= 7,34 (m, 5H); 4,12 (t, 1H, J=8); 3,99 (m, 2H) 3,67 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). ¹³C RMN: δ= 173,0; 138,9; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 96,2; 66,6; 63,8; 52,5; 51,6; 26,6; 22,2.

5.5. Síntese dos álcoois 15a-b

Em um balão bitubulado sob atmosfera inerte adiciona-se 7,4 mmol do respectivo carboxilato em 1,5 mL de metanol, 31 mL de THF e 21 mmol de NaBH₄ (**15a**)/ LiBH₄ (**15b**) lentamente. Deixa-se a mistura sob agitação por 24 horas. Após este tempo evapora-se o solvente. A purificação é feita por destilação horizontal a pressão reduzida.

15a: Rendimento: 30% ¹H RMN: δ= 7,26 (m, 5H); 4,26 (dd, 2H, *J*¹=6,0, *J*²=12,5); 3,96 (dd, 1H, *J*¹=7,3, *J*²=8,3); 3,72, (s, 2H) 3,3 (m, 4H). ¹³C RMN: δ= 138,1; 128,8; 128,4; 127,5; 70,0; 58,6; 58,3; 45,0; 32,8.

15b: Rendimento: 60% ¹H RMN: δ= 7,34 (m, 5H); 4,02 (t, 1H, *J*=8); 3,84 (m, 2H); 3,53 (d, 1H, *J*=13,8); 3,12 (m, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). ¹³C RMN: δ= 139,7; 128,5; 128,1; 127,4; 96,1; 66,2; 63,8; 61,0; 53,5; 27,5; 19,9.

5.6. Síntese dos álcoois 15c-e

Em um balão bitubulado sob atmosfera inerte adiciona-se 12 mmol do respectivo carboxilato 10 ml de THF e 85 ml de solução 1 mol/L de PhMgBr lentamente sob agitação a 0°C. A mistura é mantida sob agitação a 0°C por 5 horas. A reação é interrompida com a adição de solução saturada de NH₄Cl. Após realiza-se a extração da fase aquosa com éter etílico (3x), as fases orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório.

A purificação é feita por cromatografia em coluna onde o produto é eluído com solução de acetato de etila em hexano 2:98, esta etapa é seguida de recristalização em hexano.

15d: Rendimento: 40% ¹H RMN: δ= 7,69 (d, 2H, *J*=7,6,); 7,56 (d, 2H, *J*=7,6); 7,17 (m, 11H); 4,91 (s, 1H); 4,33 (dd, 1H, *J*¹=7,5, *J*²=4,9); 3,97 (dd, 1H, *J*¹=8,1; *J*²=9,1); 3,73 (dd, 1H, *J*¹=9,1 *J*²=4,9); 3,43 (d, 1H, *J*=14,2); 3,31 (d, 1H, *J*=14,2); 1,30 (s, 3H); 0,90 (s, 3H). ¹³C RMN¹H: δ=146,7; 146,0; 139,1; 128,5; 128,3; 126,9; 126,6; 125,4; 125,0; 96,8; 69,7; 66,1; 53,5; 28,8; 20,4.

15e: Rendimento: 20% RMN: δ = 7,54 (d, 2h, $J=8,2$); 7,42 (d, 2H, $J= 8,2$); 7,1 (m, 9H); 4,87 (s, 1H); 4,29 (dd, 1H, $J^1=8,0$, $J^2=5,1$); 3,96 (dd, 1H, $J^1=9,1$, $J^2=8,0$); 3,72 (dd, 1H, $J^1=9,1$, $J^2=5,1$); 3,41 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,88 (s, 3H). ^{13}C RMN: δ = 144,0; 143,4; 139,3; 136,0; 135,9; 129,0; 128,5; 128,0; 126,9; 125,2; 124,8; 96,8; 76,0; 69,6; 66,1; 53,5; 28,8; 20,9; 20,8; 20,5.

5.7. Síntese dos fosfinitos 16a-e

Em um balão tipo Schlenk sob atmosfera inerte adiciona-se 1 mmol de (3-benzil-1,3-oxazolidin-4-il) metanol (0,193 g) 30mL de THF, 37 mmol de trietilamina (2,86 mL) e 1 mmol de cloreto de diphenilfosfina (0,18 mL) sob agitação a 0°C. A mistura é mantida sob agitação por 24 horas a t.a. Após transcorrido o tempo de reação o material é filtrado em alumina básica sob atmosfera inerte, eluido com éter etílico e o solvente evaporado em evaporador rotatório.

16d: Rendimento: 90% ^1H RMN: δ = 7,80-6,89 (m, 25H); 4,23 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 1,19 (s, 3H); 0,81 (s, 3H). ^{13}C RMN: δ = 146,6; 145,9; 138,9; 128,3; 128,19; 129,17; 128,12; 127,95; 127,90; 127,73; 127,69; 127,44; 126,88; 126,83; 126,47; 125,25; 124,90; 96,6; 76,2; 69,5; 65,9; 53,4; 28,7; 20,3.

16e: Rendimento: 90% ^1H RMN: δ = 7,86-6,88 (m, 23H); 4,20 (m, 1H); 3,86 (t, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,31 (s, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 0,78 (s, 3H). ^{13}C RMN: δ = 143,8; 143,2; 139,0; 135,7; 135,6; 131,5; 131,1; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 128,0; 127,8; 127,7; 127,5; 127,3; 126,7; 125,0; 124,6; 96,5; 75,9; 53,3; 28,6; 20,7; 20,6; 20,2.

5.8. Síntese do ácido tiazolidin-4-carboxílico (76)

Em um balão mistura-se 95 mmol de L-cisteína (15g), 11 ml de formaldeído em solução 30% e 50 ml de água e deixa-se em agitação por 24 horas. Depois de transcorrido o tempo adiciona-se 12 ml de piridina e precipita-se o produto mediante adição de etanol. O material é filtrado e seco sob vácuo obtendo-se o produto com rendimento de 54%. ^1H RMN: δ = 4,45 (d, 2H, J= 2,5); 4,34 (d, 1H, J= 2,5); 3,37 (m, 2H). ^{13}C RMN: δ = 171,9; 63,9; 48,6; 33,0.

5.9. Síntese do ácido 3-(terc-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico (18)

Em um balão adicionam-se 5 mmol da tiazolidina em 10 ml de NaOH 1M e 5 ml de 1,4-dioxano resfria-se o sistema a 0°C e adiciona-se 6 mmol de Boc_2O , esta mistura é mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente.

Após o tempo reacional o 1,4-dioxano é removido sob vácuo e o resíduo é dissolvido em acetato de etila e resfriado. Adiciona-se solução 1M de KHSO_4 até pH entre 2 e 3. As fases são então separadas, a fase aquosa é saturada com NaCl e procede-se a extração desta com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secas e o solvente é evaporado sob vácuo obtendo-se rendimento de 62%. ^1H RMN: δ = 8,02 (s, 1H); 4,56 (m, 3H); 3,30 (s, 2H); 1,49 (s, 9H). ^{13}C RMN: δ = 176,1; 174,8; 61,4; 48,9; 34,4; 32,9; 28,2.

5.10. Síntese dos Selenoésteres 19a-b

Em um balão bitubulado sob atmosfera inerte adiciona-se 1 mmol de disseleneto de difenila (312 mg), 15 ml de diclorometano e 1,5 mmol de tributílfosfina (0,3 ml), mantem-se esta mistura sob agitação por 30 minutos e em seguida adiciona-se 1 mmol do ácido carboxílico e agita-se o sistema por

20 horas. Decorrido o tempo a solução é lavada com água e a fase orgânica é seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob vácuo.

A purificação é feita por cromatografia em coluna onde o produto é eluído com solução de acetato de etila em hexano 10%.

19b: Rendimento: 78% ^1H RMN: $\delta=7,43$ (m, 5H); 4,76-4,53 (m, 3H); 3,27 (s, 2H); 1,53 (s, 9H). ^{13}C RMN: $\delta= 203,2$; 153,2; 135,8; 129,2; 128,9; 125,6; 124,5; 82,2; 70,6; 28,8.

5.11. Procedimento geral para obtenção de ácidos borônicos

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se 5 mmol de Magnésio, 50 mL de THF e I_2 catalítico. Após, adicionou-se 50 mmol do haleto de arila desejado e reagiu-se até total consumo do magnésio. Em outro balão de duas bocas sob atmosfera inerte e munido de agitação magnética, adicionou-se 50 mmol de trimetil borato, 5 mL de THF e resfriou-se a solução resultante a -78°C . Então, gotejou-se a solução contendo o reagente de Grignard sobre a solução de borato e em seguida permitiu-se que a mistura retornasse à temperatura ambiente. Na seqüência, refluxou-se o sistema reacional por 2h. Após, resfriou-se o sistema à 0°C e adicionou-se solução aquosa de H_2SO_4 20%. Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O ácido borônico foi utilizado sem purificação posterior. Obteve-se rendimento quantitativo.

5.12. Preparação do álcool alílico racêmico

Em um balão de 3 bocas, sob atmosfera inerte, munido de condensador de refluxo e funil de adição adicionou-se uma solução de 5,5 mmol de bromobenzeno em 3 mL de THF a uma suspensão formada por 10

mL de THF e 5,5 mmol de magnésio, sob forte agitação. Deixou-se reagir até total consumo do magnésio e, então, adicionou-se lentamente 5,0 mmol de cinamaldeído em 10 mL de THF. Deixou-se reagir a temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido sob vácuo e o produto recristalizado em hexano.

5.13. Preparação do acetato alílico (8)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte e munido de funil de adição adicionou-se 4 mL de CH_2Cl_2 , 2 mmol do álcool alílico, 4 mmol de trietilamina e DMAP (3,3 mol%). Resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se lentamente uma solução de anidrido acético em CH_2Cl_2 . Deixou-se agitando a temperatura ambiente por 3 horas. Após este tempo adicionou-se solução saturada de NH_4Cl . Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 X 10 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl e NaHCO_3 . Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e removeu-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por destilação horizontal a pressão reduzida.

5.14. Procedimento para arilação enantiosseletiva de tolualdeído.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte e munido de agitação magnética, adicionou-se o 1,2 mmol do ácido borônico, 4 mL de tolueno seco e 3,6 mmol de dietilzinco (solução 1 mol/L em tolueno;), respectivamente. Deixou-se agitando por 30 min a 60°C . Resfriou-se à temperatura desejada, adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 1 hora. Após, foi adicionado 1 mmol do aldeído apropriado e reagiu-se por 12h à temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se 2 mL de solução aquosa de NH_4Cl e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com

MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, e eluído com uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

¹H RMN: 7,42- 7,05 (m, 9H); 6,92 (s, 1H); 2,38 (s, 3H)

5.15. Procedimento geral para substituição alílica assimétrica.

Uma solução de [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (5 mol%) e ligante (10 mol%) em 1,5 mL de CH₂Cl₂ foi agitada por 30 min sob atmosfera inerte. Adicionou-se, então, 1,0 mmol do acetato de 1,3-difenil-2-propenila em 0,8 mL de CH₂Cl₂ seguido de 3,0 mmol de malonado de dimetila, 3,0 mmol de N,O-bis(trimetilsili)-acetamida (BSA) e KOAc em quantidade catalítica. A mistura reacional foi agitada por 24 horas. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH₄Cl, extraiu-se com diclorometano (3 X 15 mL).e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto por cromatografia em coluna utilizando como eluente solução de acetato de etila em hexano 2%.

¹H RMN: 7,50-7,2 (m, 10H); 6,66-6,25 (m, 2H); 4,3 (t, 1H); 3,95 (d,1H); 3,70 (s, 3H); 3,50 (s, 3H).

5.16. Procedimento geral para adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos a benzaldeído.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte resfriado a 0°C, adicionou-se 7 mL de tolueno seco, 3 mmol do aldeído e o ligante (5 mol%). A seguir adicionaram-se lentamente 3 mmol de dietilzinco (solução 1 mol/L em hexano) sob constante agitação. A agitação foi continuada por 24 horas a temperatura ambiente. Ao término deste tempo resfriou-se o sistema a 0°C e 5 mL de uma solução de HCl 1 mol/L foram adicionados lentamente. Separou-se as fases e a fase orgânica foi lavada com a mesma solução de HCl (2 X 8 mL).

Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por destilação horizontal a pressão reduzida.

^1H RMN: 7,35 (s, 5H); 4,6-4,55 (m, 1H); 2,80 (s, 1H); 1,81 (m, 2H); 0,95 (m, 3H)

6. Referências Bibliográficas

- 1 (a) Barreiro, E. J. Ferreira, V.F. Costa, P. R. R. *Química Nova*, **1997**, 20; (b) Blaser, H. U. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935.
- 2 (a) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647. (b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10497 (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *J. Chem. Rev.* **2006**; 106, 1734.
- 3 Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2761.
- 4 a) Bronger, R. P. J. Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1094; (b) Bronger, R. P. J. Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1094. (c) Glegola, K. Framery, E. Henry, C. G. Pietrusiewicz, K. M. Sinou, D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7133.
- 5 (a) Hiroi, K. Suzuki, Y. Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1173; (b) Hou, X. L. Wu, X. W. Dai, L. X. Cao, B. X. Sun, J. *Chem. Commun.*, **2000**, 1195; (c) Hiroi, K. Suzuki, Y. Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1173.
- 6 (a) Soai, K. Niwa, S. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 833; (b) Zhang, Y. J. Wei, H. Zhang, W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1281; (c) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1297.
- 7 (a) Vargas, F. Sehnem, J. A. Galetto, F. Z. Braga, A. L. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 392; (b) Wojaczynska, E. Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2252.
- 8 Orlando, R. M. Filho, N. C. Gil, E. S. Stringhetta, J. P. S. *Revista Eletrônica de Farmácia*, **2007**, 4, 8.
- 9 Pinheiro, S; Ferreira V. F. *Química Nova*, **1998**, 21, 312.
- 10 Pu, L. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9873.
- 11 Paixão, M. W. , Braga, A. L., Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, 5, 813.
- 12 Dosa, P. I., Ruble, J. C., Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 444.
- 13 Bolm, C., Muñiz, K. *Chem. Commun.*, **1999**, 1295–1296.

- 14 (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3465; (b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1488.
- 15 Huang, W. S., Hu, Q. S., Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940.
- 16 Fontes, M. Verdaguer, x. Solá, L. Pericás, M. A. Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
- 17 Bolm, C. Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 14850.
- 18 Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.
- 19 (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800; (c) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.
- 20 (a) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867; (b) Rudolph, J. Hermanns, N. Bolm, C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3997; (c) Zubuku, S. Schmidt, F. Bolm, C. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1407.
- 21 Bolm, C. Schmidt, F. Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1367.
- 22 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.
- 23 Braga, A. L. Lüdtke, D.S. Vargas, F. Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2005**, 2512.
- 24 Braga, A. L. Lüdtke, D. S. Schneider, P. H. Vargas, F. Schneider, A. Wessjohann, L. A. Paixão, M. W. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7827.
- 25 Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2299.
- 26 Braga, A. L. Paixão, M. W. Westermann, B. Schneider, P. H. Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 2879.
- 27 Liu, X. Y. Wu, X. Y. Chai, Z. Wu, Y. Y. Zhao, G. Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.*, **2005**, 7432.
- 28 Wu, P. Y. Wu, H. L. Uang, B. J. *J. Org. Chem.*, **2006**, 833.
- 29 Braga, A. L. Milani, P. Vargas, F. Paixão, M. W. Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2793.
- 30 Ito, K. Tomita, Y. Katsuki, T. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 6083.
- 31 Forrat, V. J. Ramon, D. J. Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 3341.

32 Trost, B. M. In *Advances in Natural Product Chemistry*; Acta-Ur-Rahman, Ed.; Harwood Academic publishers:Chur, **1992**, 19.

33 (a) Trost, B. M. Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. (b) Helmchen, G. Kudis, S. Sennhenn, P. Steihagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513 (c) Johannsen, M. Jorgensen, K. A. *Chem. Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. (d) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195. (e) Helmcheng. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. (f) Trost, B. M. Crawley, m. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

34 Gómez, M. Muller, G. Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–195, 769.

35 Martin, E.; Diéguez, M. C. R. *Chimie.* **2007**, 10, 188.

36 R. Noyori, *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities, Nobel Lecture*, December **2001**, 8.

37 Källström, K.; Hedberg, C.; Brandt, P.; Bayer, A.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14308.

38 Liu, Q. B. Yu, C. B. Zhou, Y. G. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 4733–4736.

39 (a) Flanagan, S. P. Guiry P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2125; (b) RajanBabu, T. V. Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6265; (c) RajanBabu, T. V. Casalnuovo, A. L. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1535.

40 RajanBabu, T. V. Ayers, T. A. Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4101.

41 Jayasinghe, D. Kraatz, H. B. *Inorg. Chimi. Acta*, **2006**, 359, 3054.

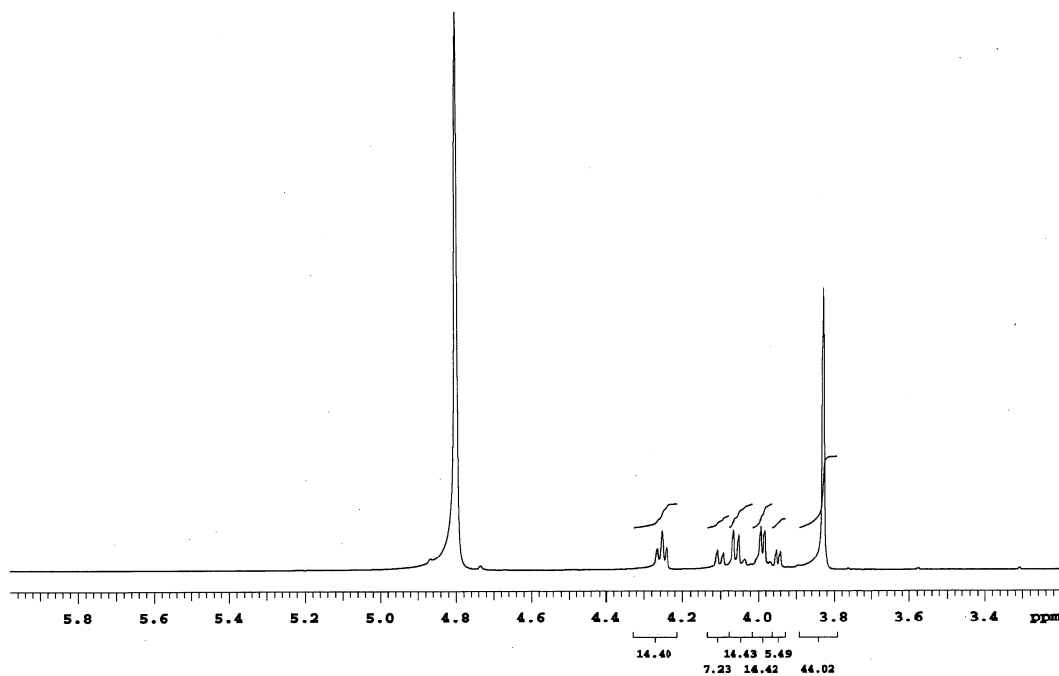
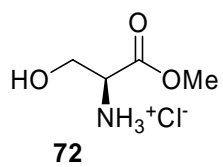
42 (a) Grieco, P. A., Jaw, J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1215; (b) Haynes, K. R. Indorato, C. *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 1183.

43 Trost, B. M. Schroeder, G. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1569-1573.

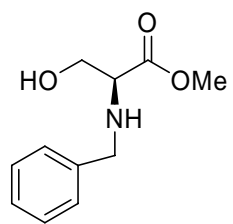
44 Wojaczynska, E. Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 593.

45 Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455.

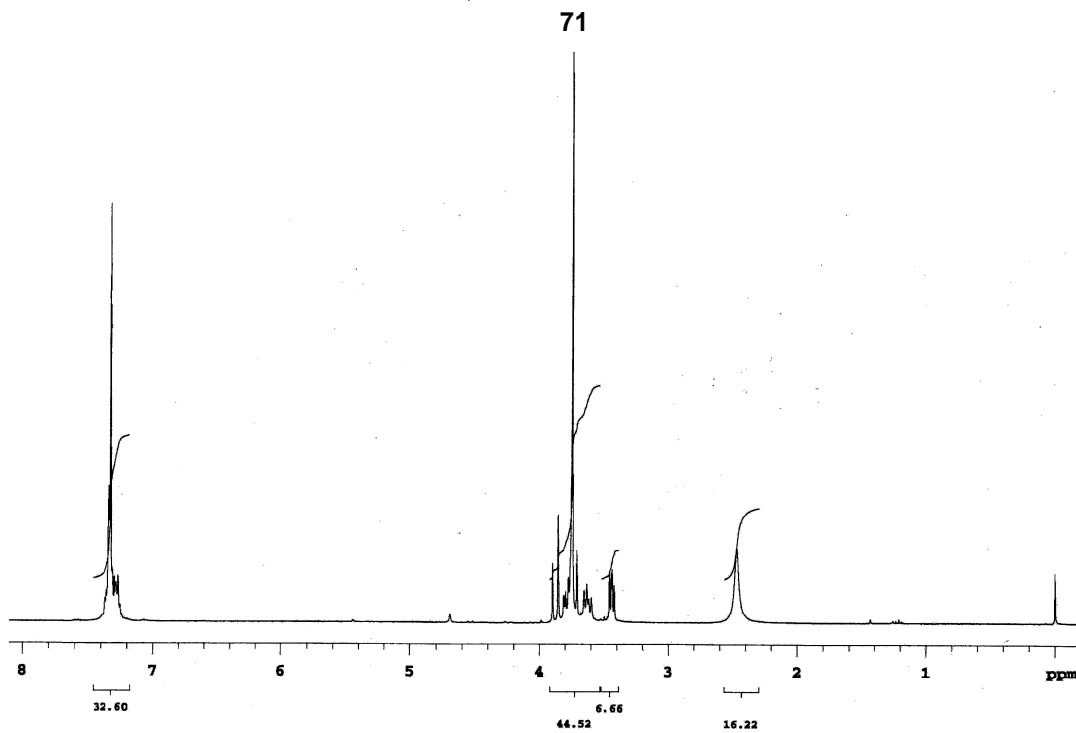
Anexos



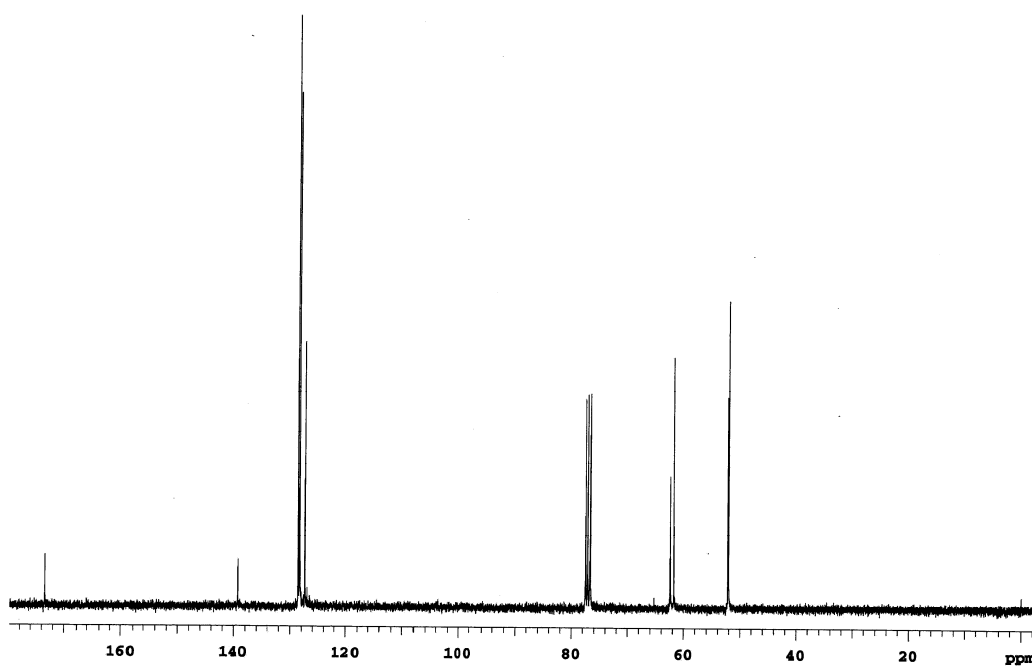
Espectro de RMN ^1H do composto **72** em CDCl_3 a 300 MHz.



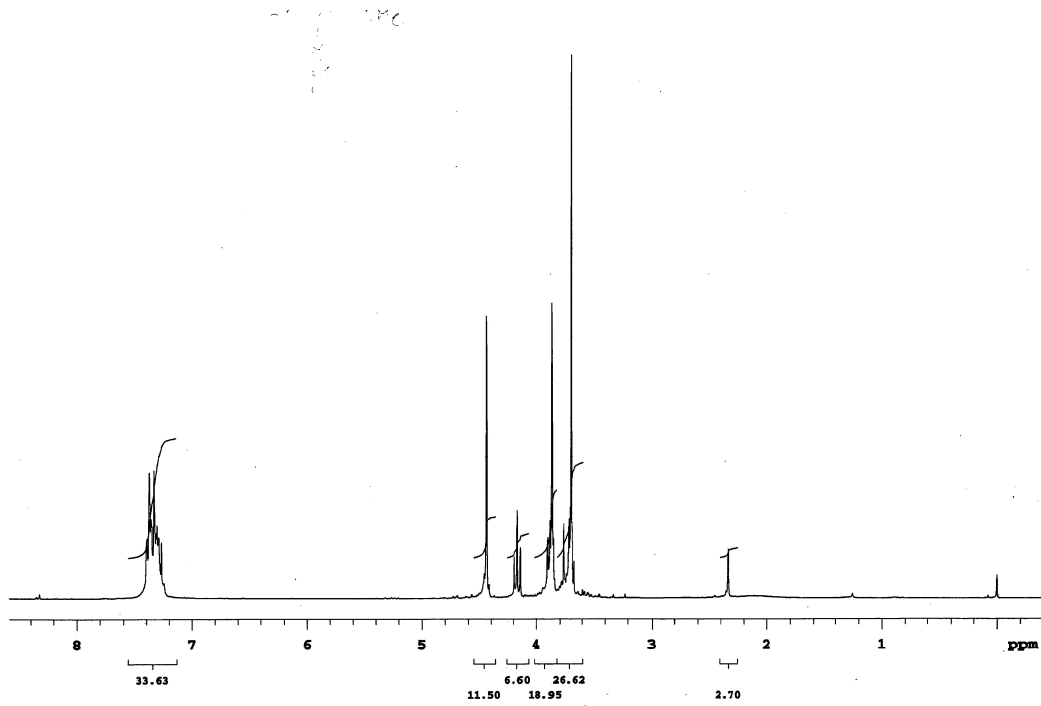
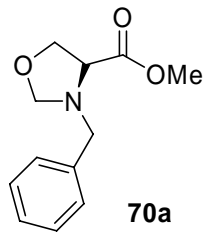
71



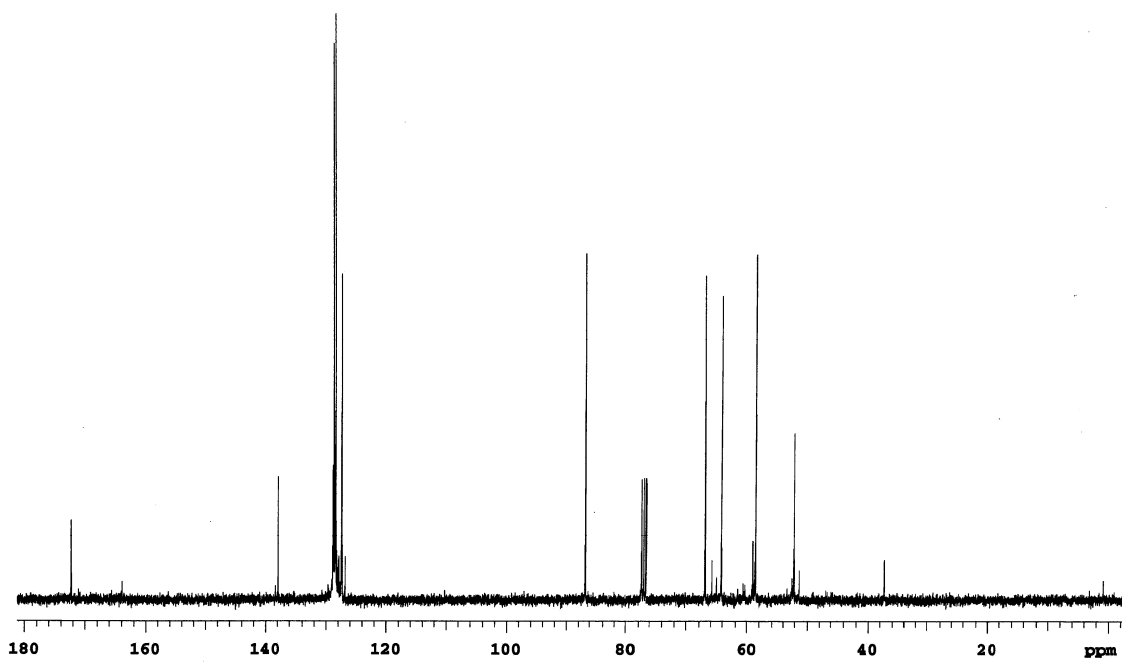
Espectro de RMN ^1H do composto **71** em CDCl_3 a 300 MHz.



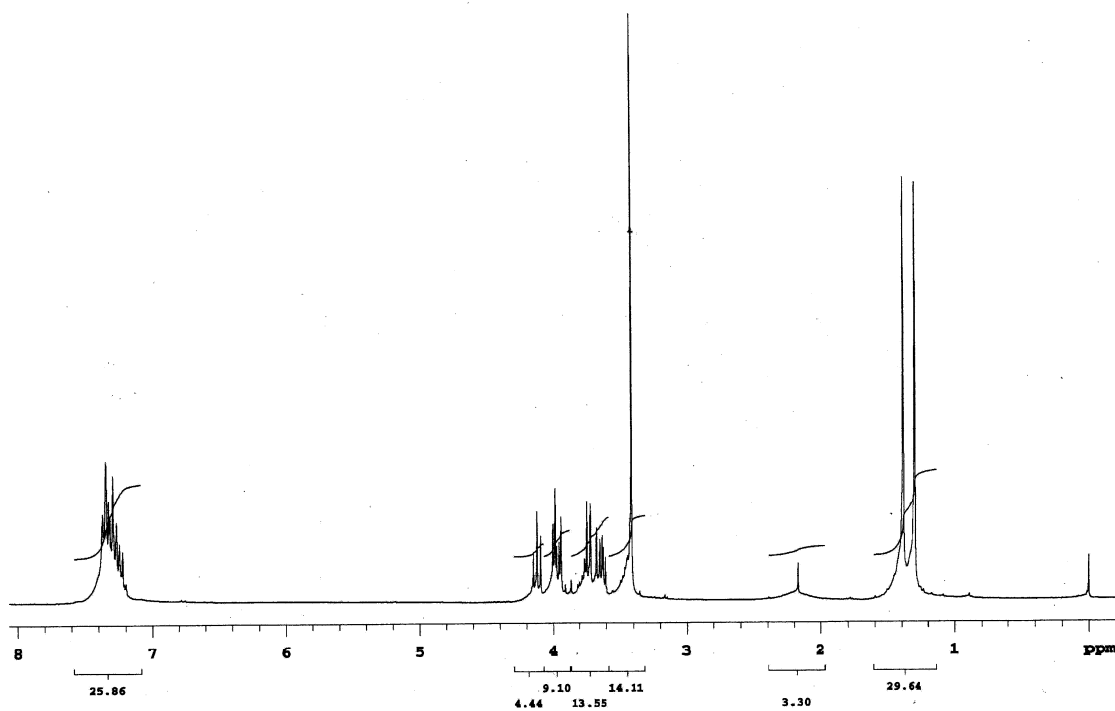
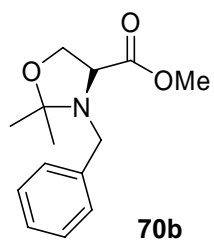
Espectro de RMN ^{13}C do composto **71** em CDCl_3 a 75 MHz.



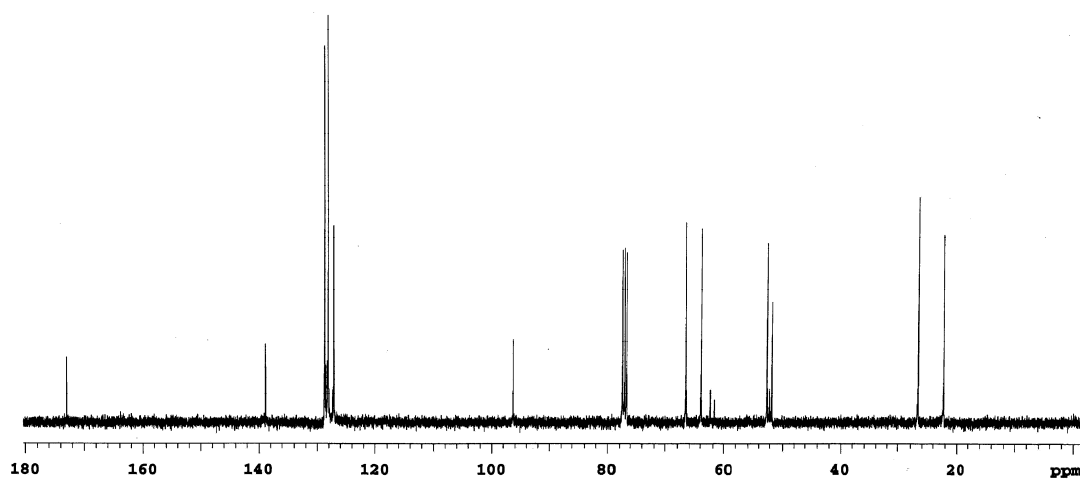
Espectro de RMN ^1H do composto **70a** em CDCl_3 a 300 MHz.



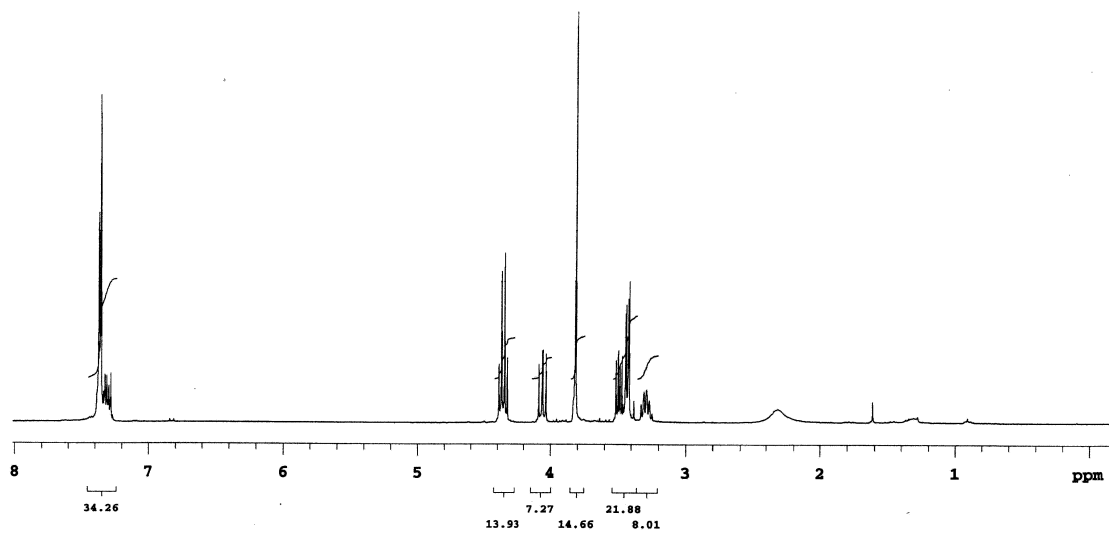
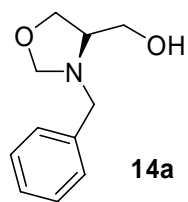
Espectro de RMN ^{13}C do composto **70a** em CDCl_3 a 75 MHz.



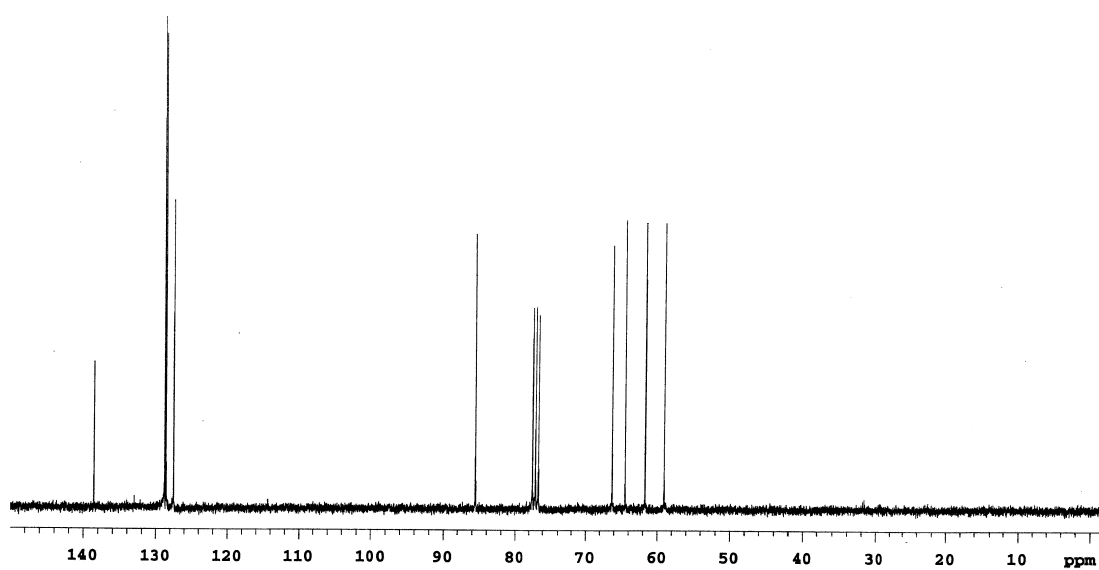
Espectro de RMN ^1H do composto **70b** em CDCl_3 a 300 MHz.



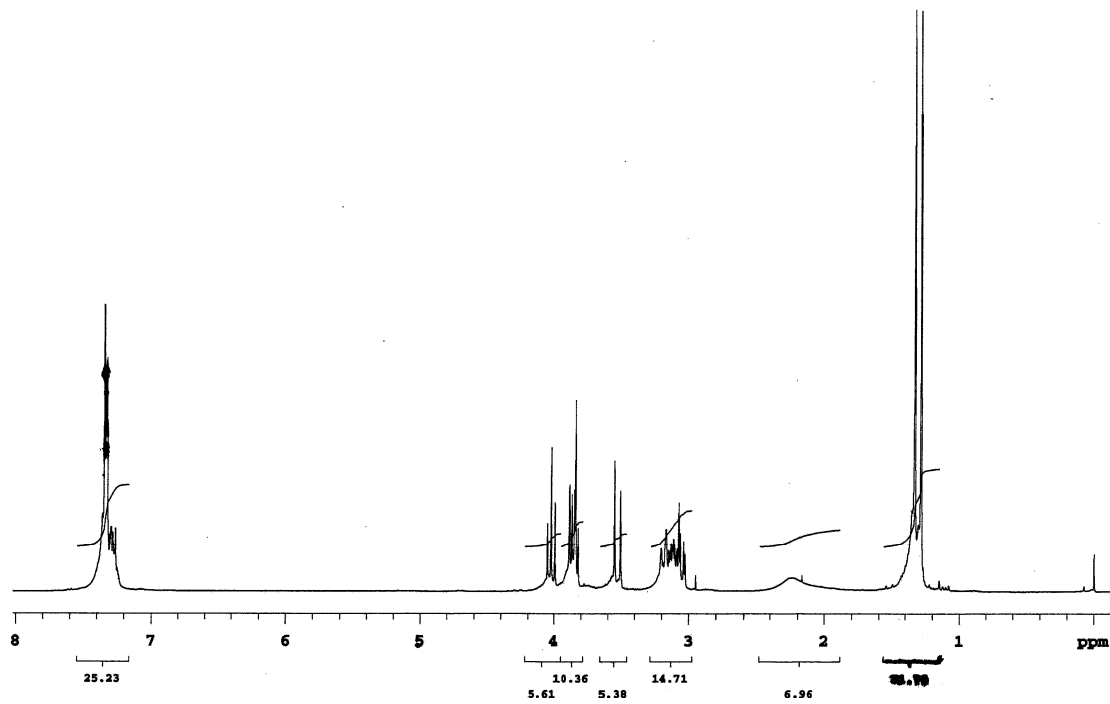
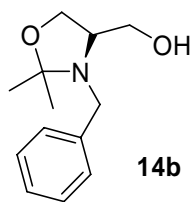
Espectro de RMN ^{13}C do composto **70b** em CDCl_3 a 75 MHz.



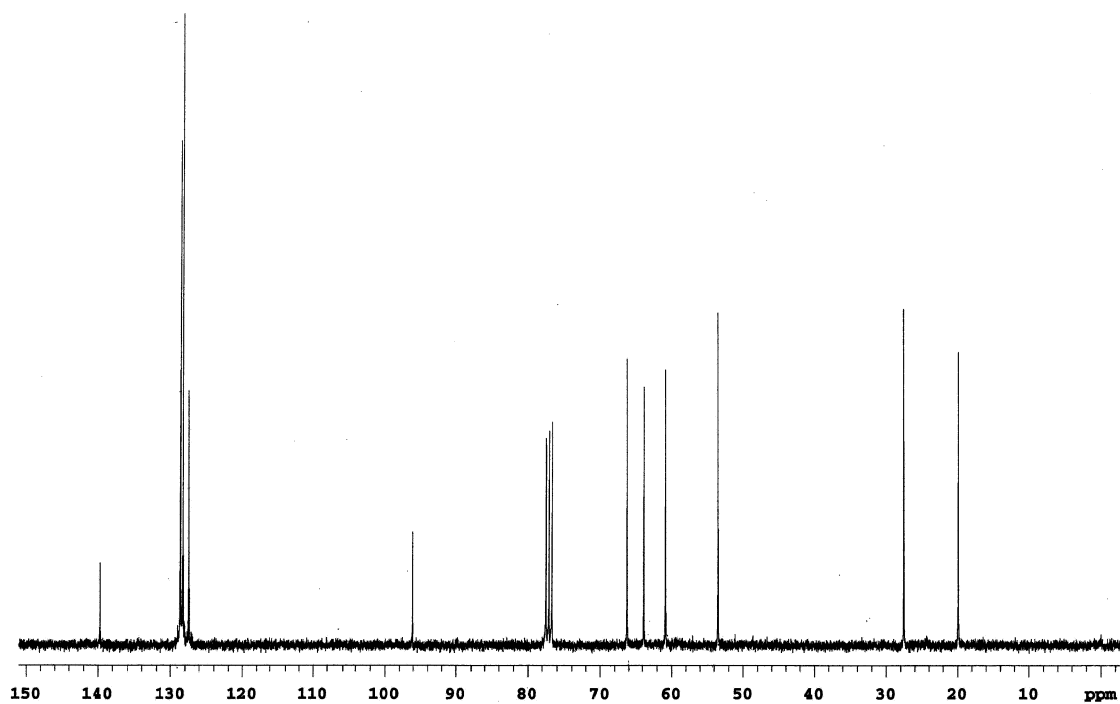
Espectro de RMN ^1H do composto **14a** em CDCl_3 a 300 MHz.



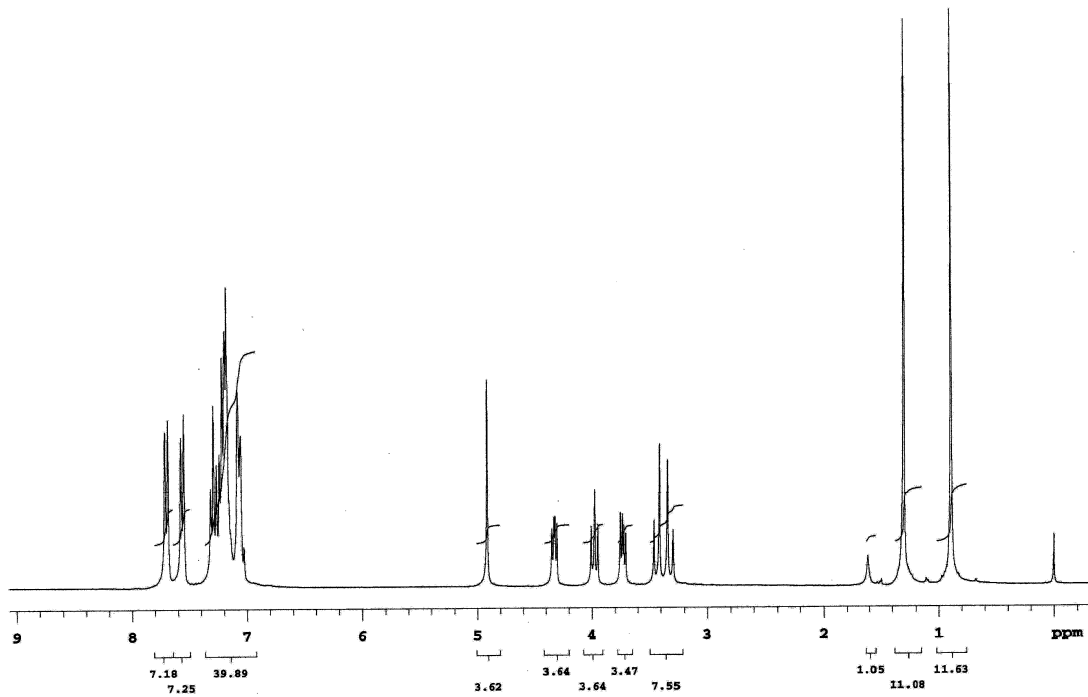
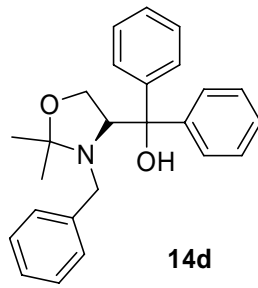
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** em CDCl_3 a 75 MHz.



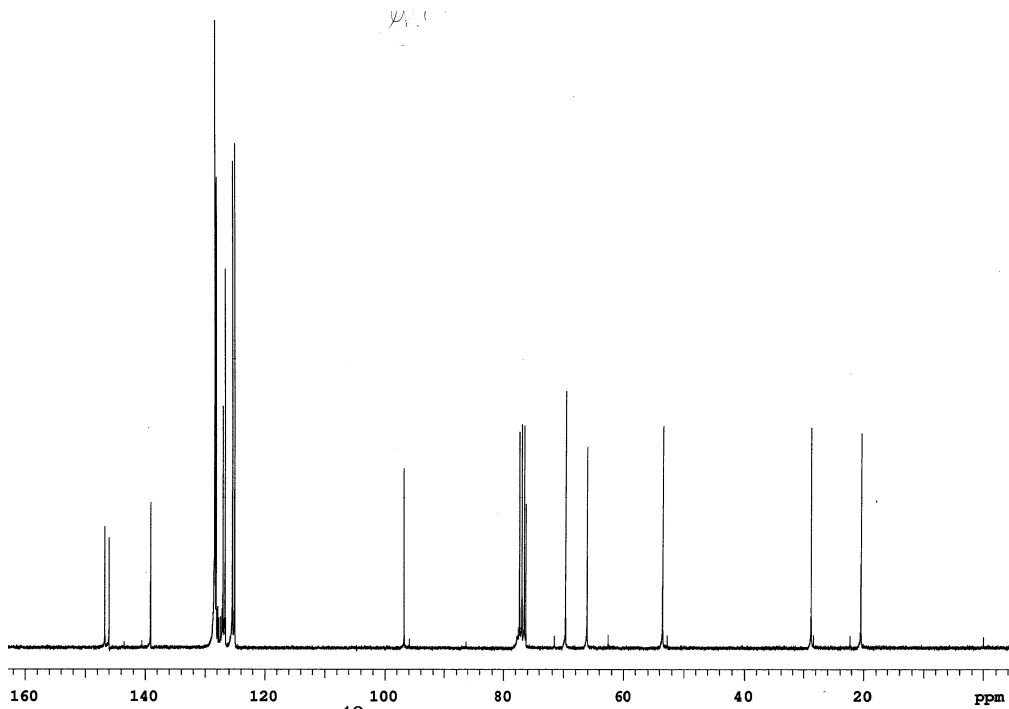
Espectro de RMN ^1H do composto **14b** em CDCl_3 a 300 MHz.



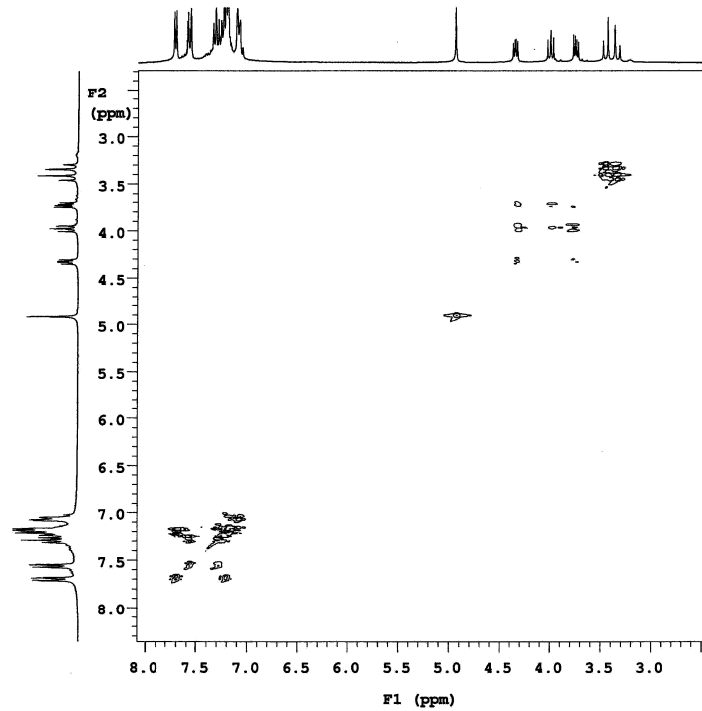
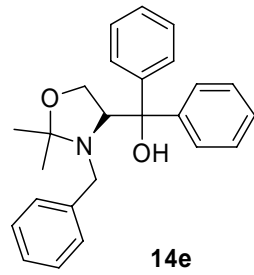
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14b** em CDCl_3 a 75 MHz.



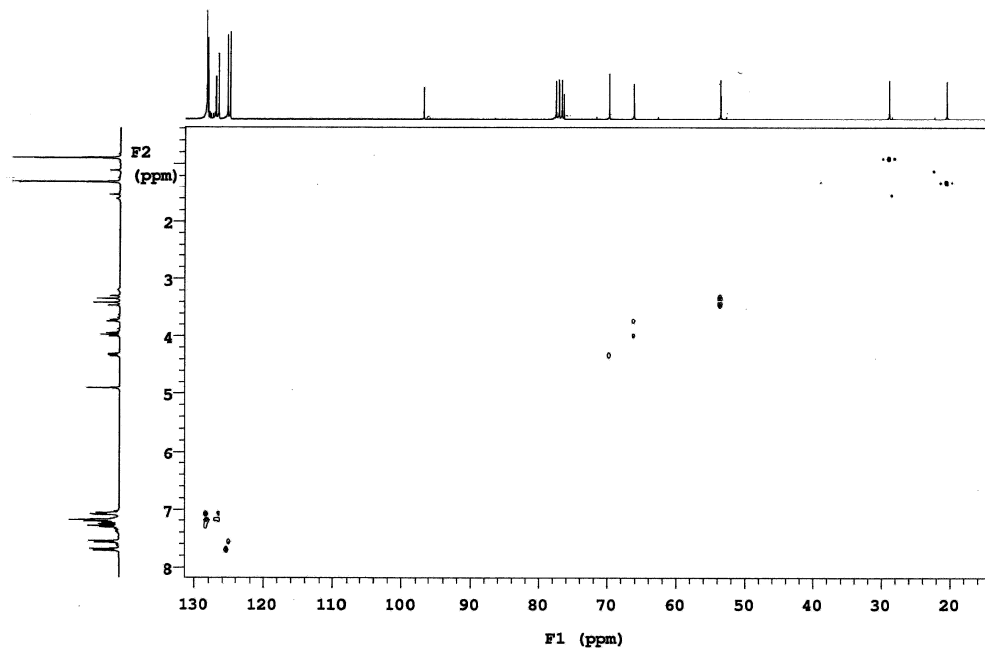
Espectro de RMN ^1H do composto **14d** em CDCl_3 a 300 MHz.



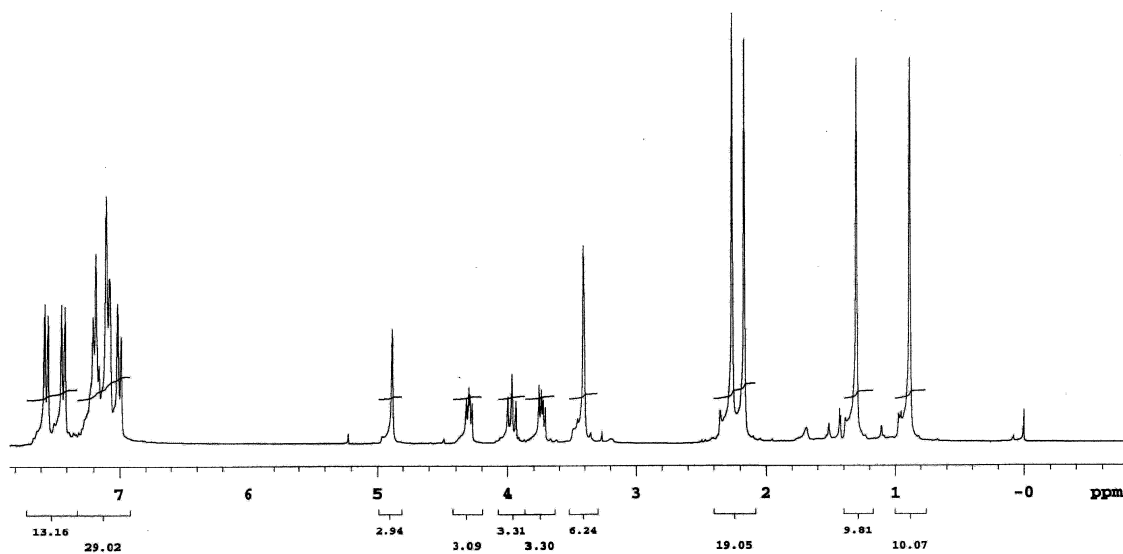
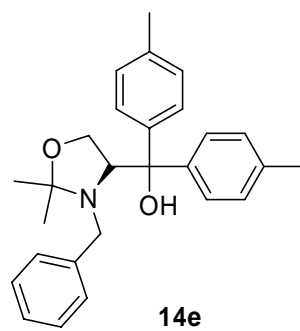
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14d** em CDCl_3 a 75 MHz.



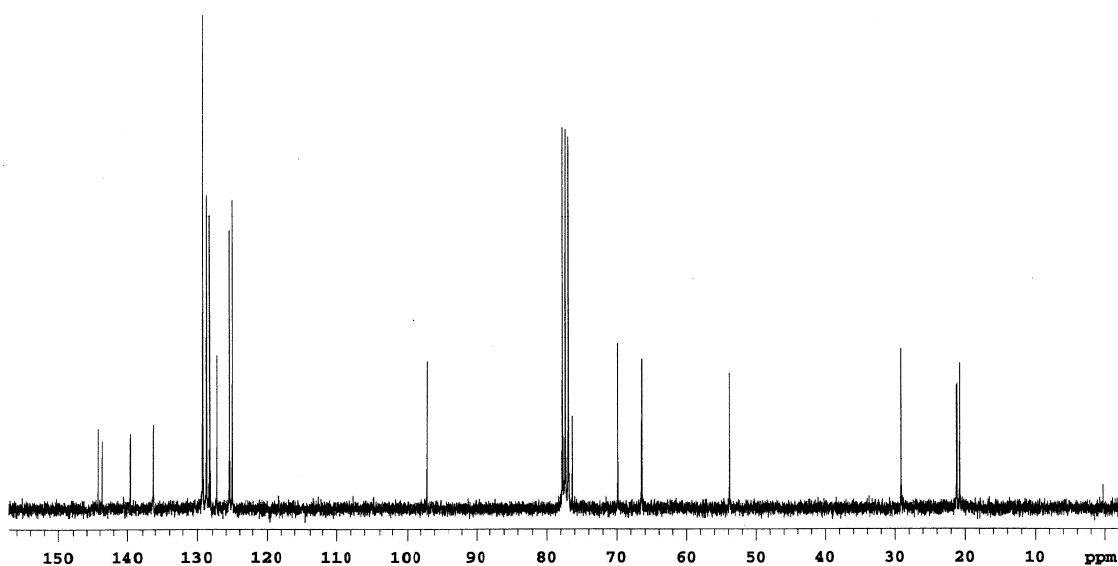
Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do composto **14d** em CDCl_3 a 300 MHz.



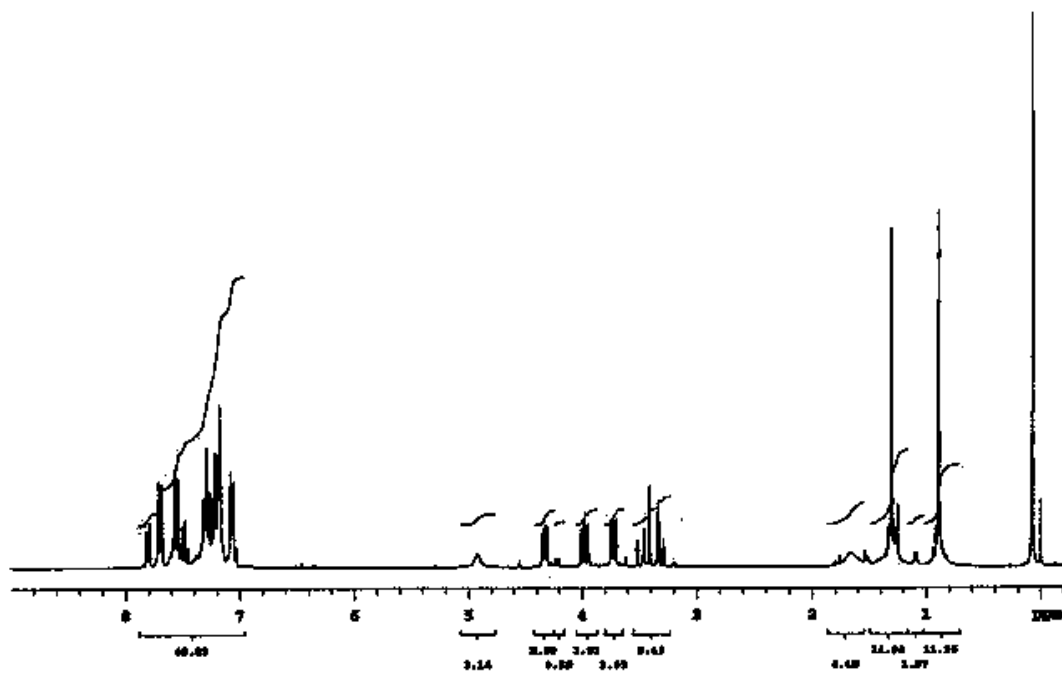
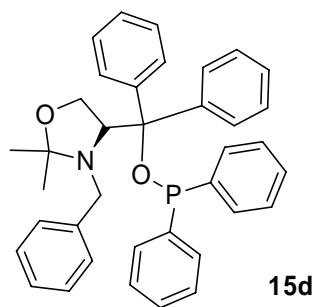
Espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto **14d** em CDCl_3 a 75 MHz.



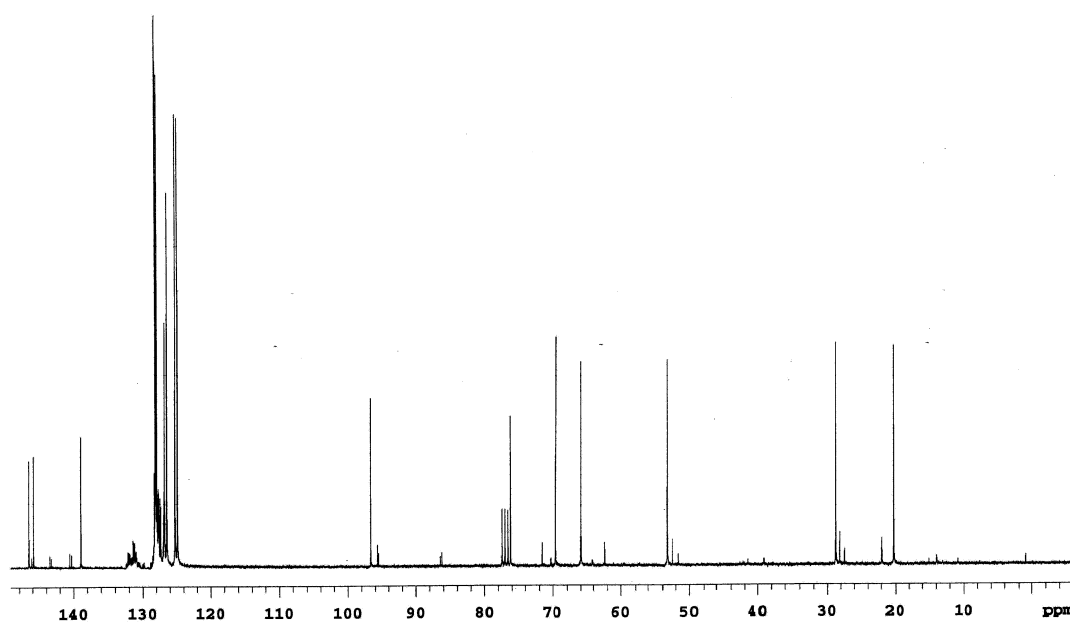
Espectro de RMN ^1H do composto **14e** em CDCl_3 a 300 MHz.



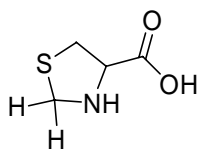
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14e** em CDCl_3 a 75 MHz.



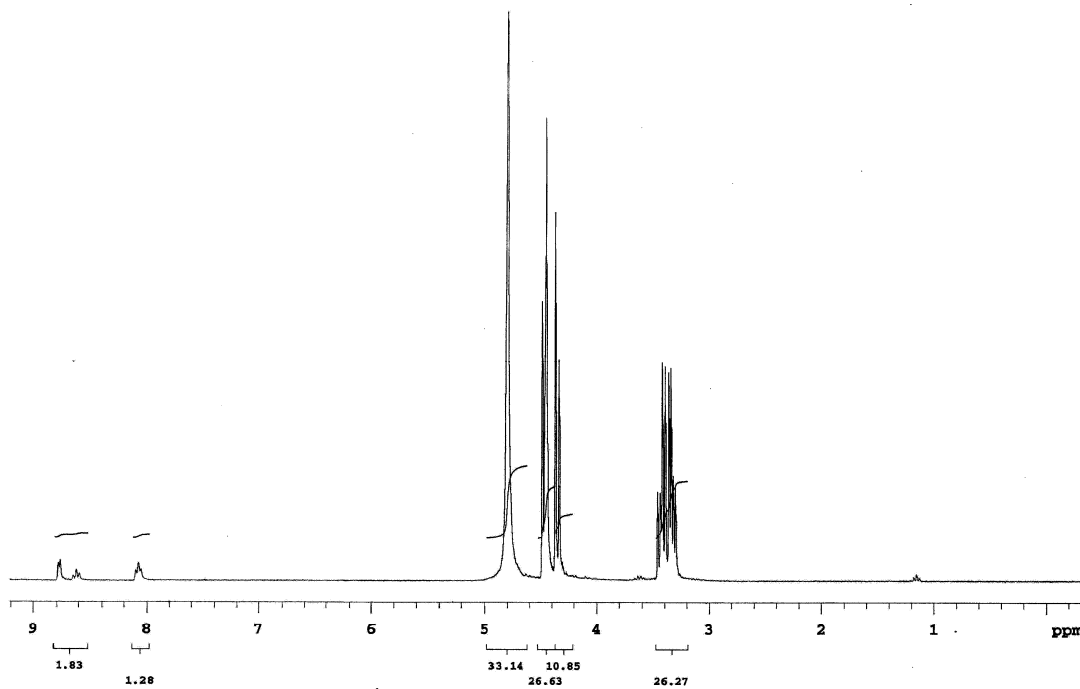
Espectro de RMN ¹H do composto **15d** em CDCl₃ a 300 MHz.



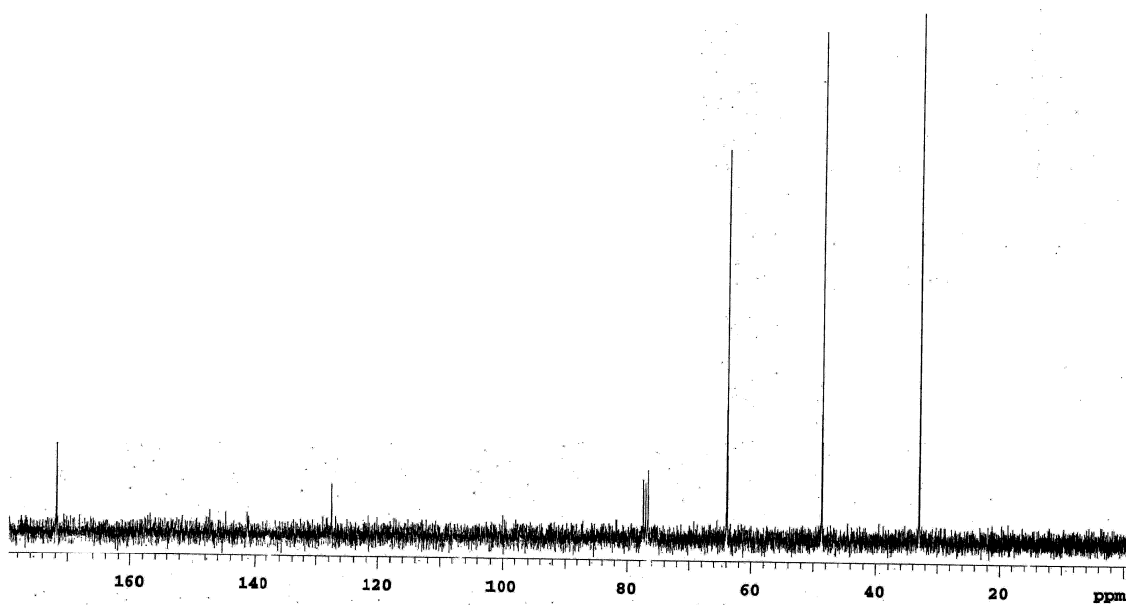
Espectro de RMN ¹³C do composto **15d** em CDCl₃ a 75 MHz.



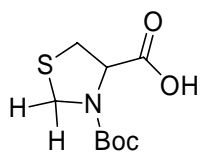
75



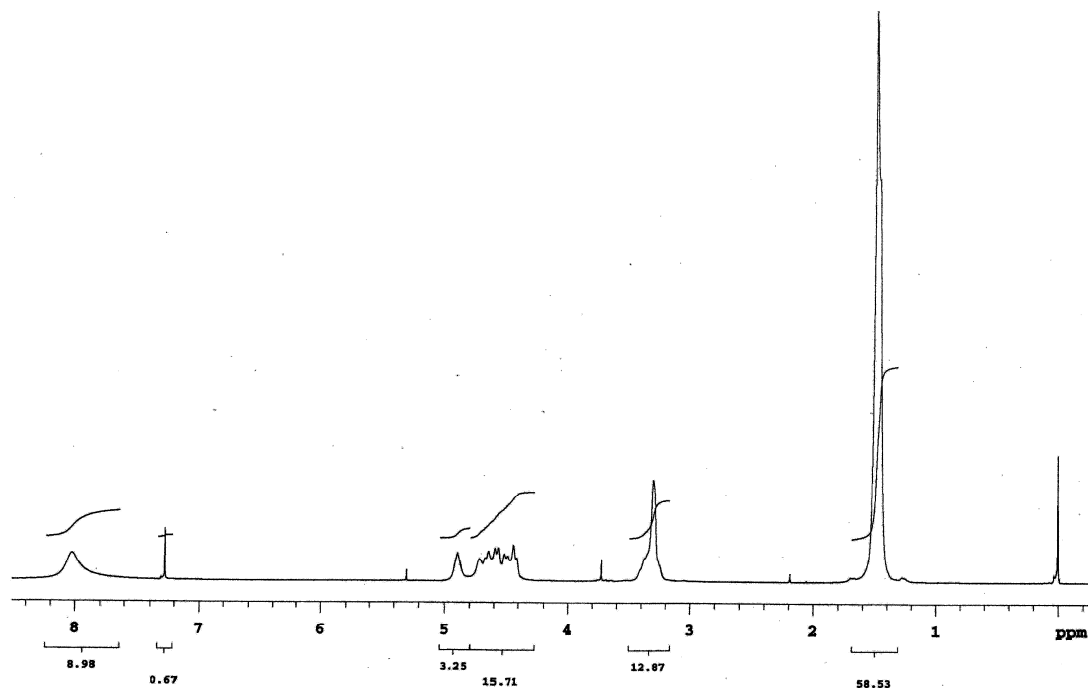
Espectro de RMN ¹H do composto 75 em CDCl₃ a 300 MHz.



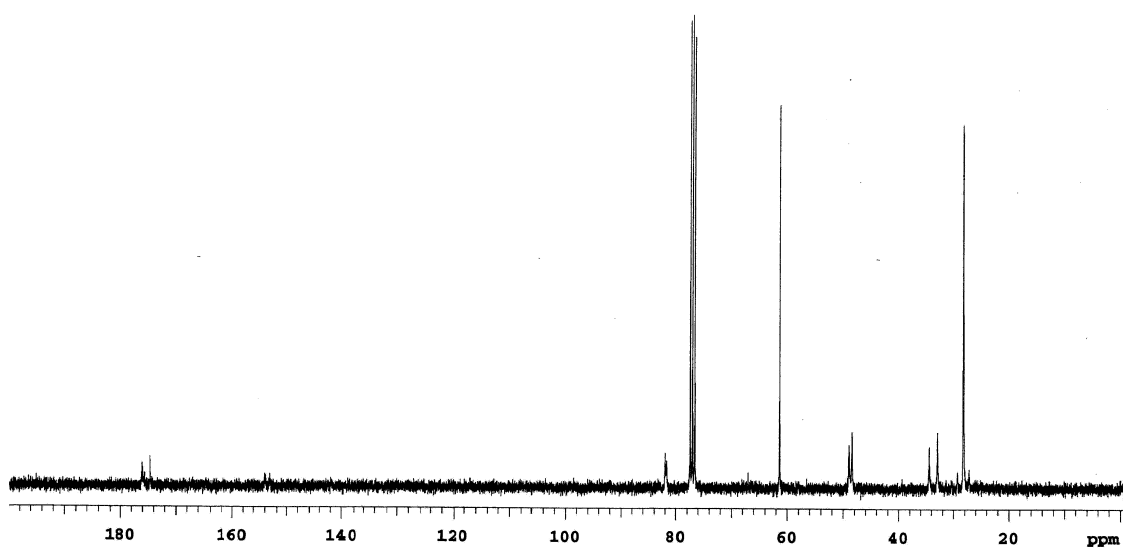
Espectro de RMN ¹³C do composto 75 em CDCl₃ a 75 MHz.



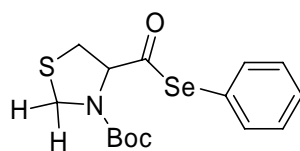
17



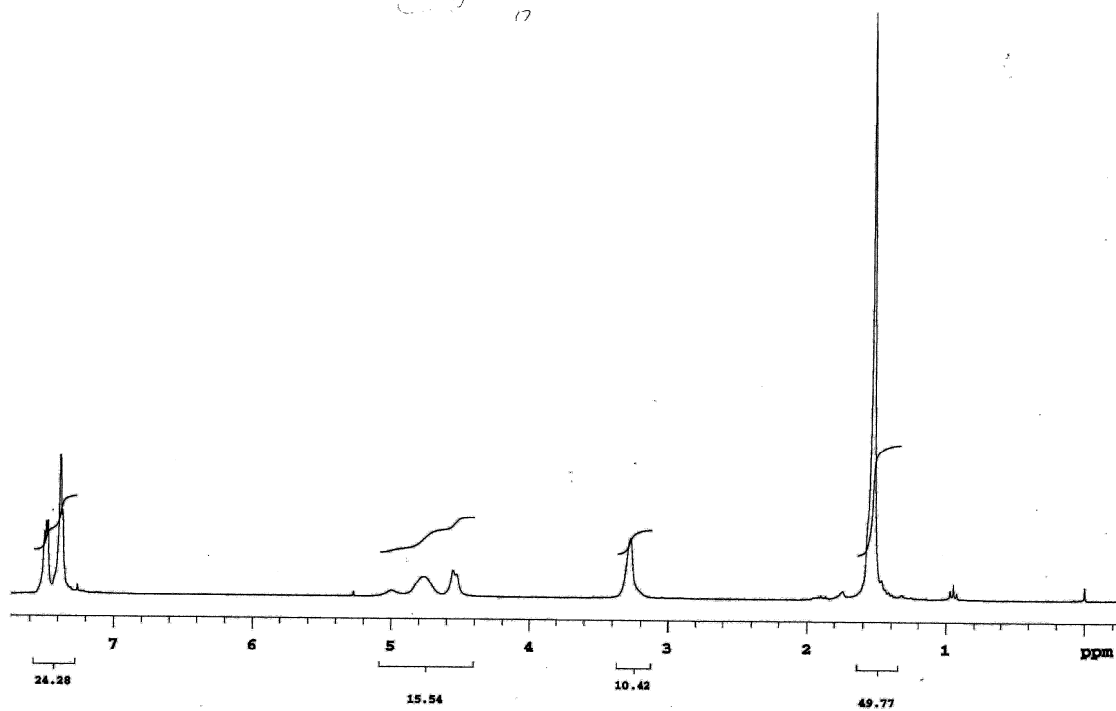
Espectro de RMN ¹H do composto **17** em CDCl₃ a 300 MHz.



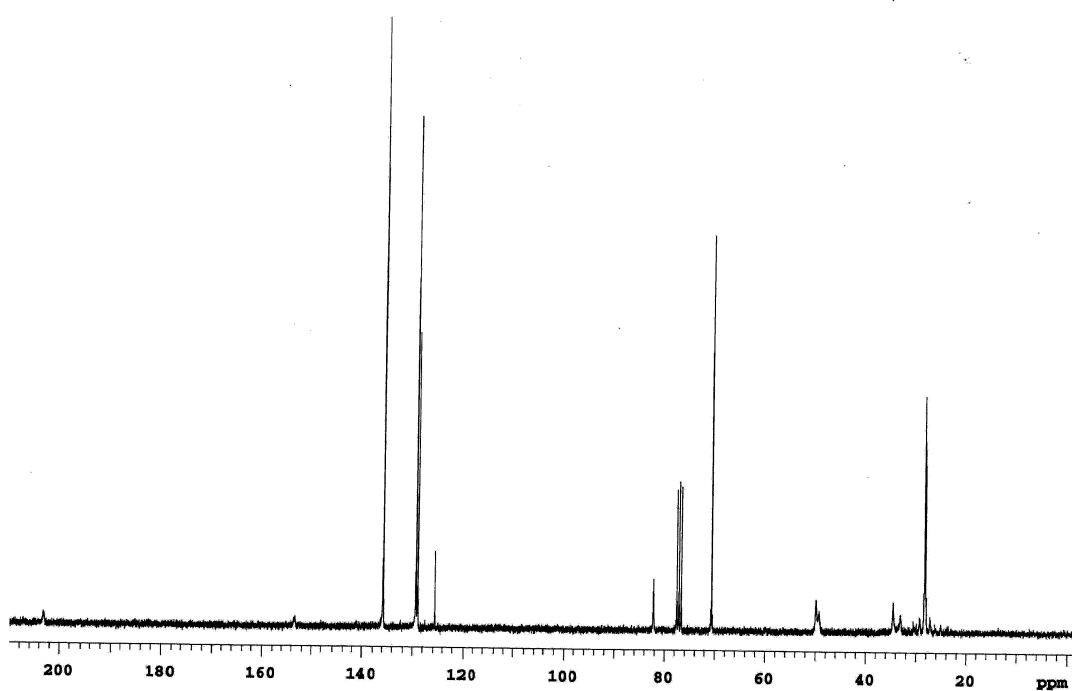
Espectro de RMN ¹³C do composto **17** em CDCl₃ a 75 MHz.



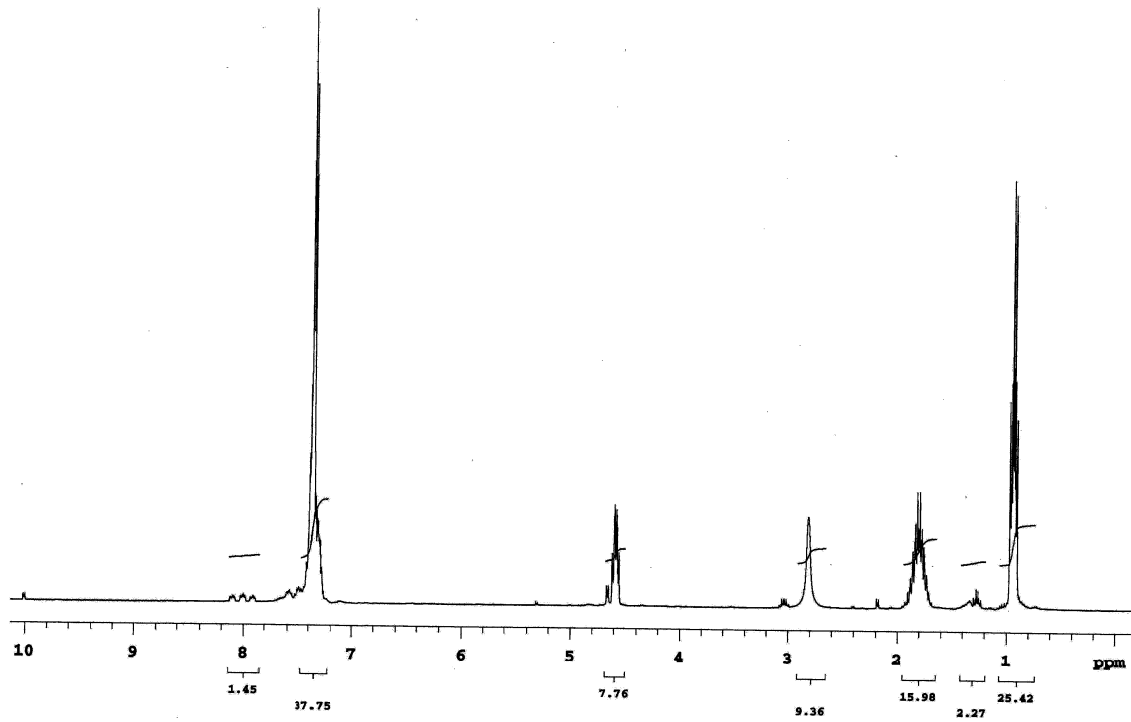
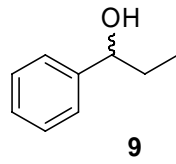
18c



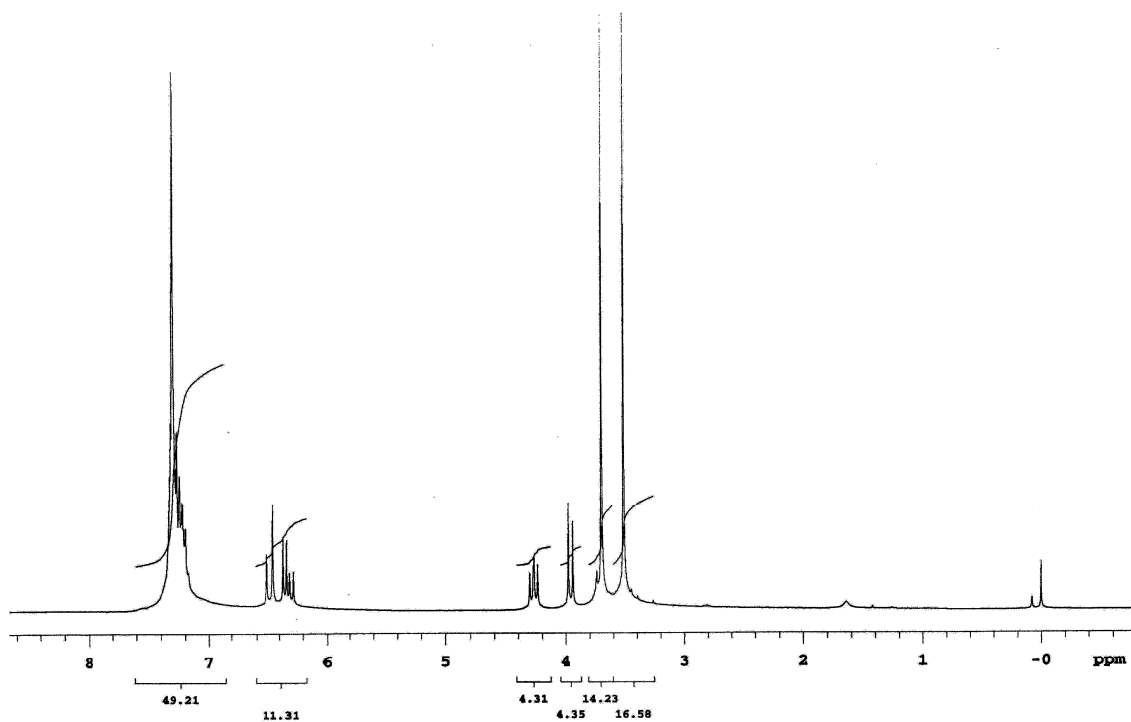
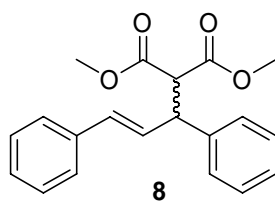
Espectro de RMN ¹H do composto **18c** em CDCl₃ a 300 MHz.



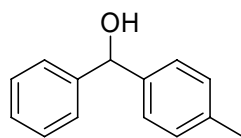
Espectro de RMN ¹³C do composto **18c** em CDCl₃ a 75 MHz.



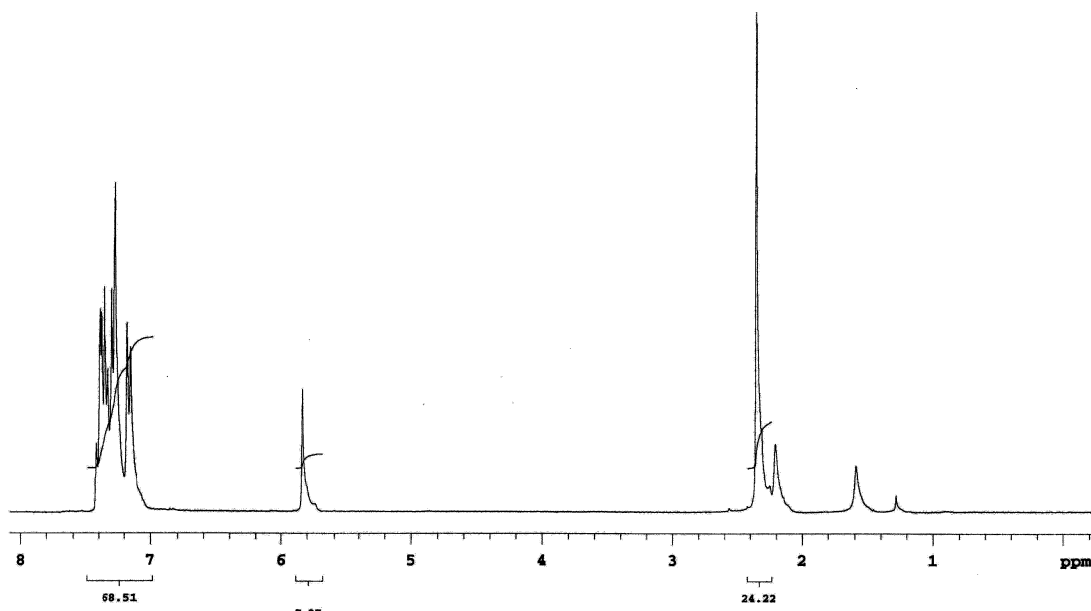
Espectro de RMN ^1H do composto **9** em CDCl_3 a 300 MHz.



Espectro de RMN ¹H do composto **8** em CDCl₃ a 300 MHz.



12



Espectro de RMN ^1H do composto **12** em CDCl_3 a 300 MHz.