

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

*Adição Nucleofílica em Alilaminas Promovida por Complexos
de Paládio (II)*

ROSSANA ANGELICA SCHENATO

Dissertação de Mestrado

Prof. Dr. JAIRTON DUPONT

Orientador


Porto Alegre

1994

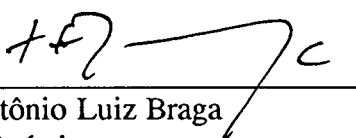
Adição Nucleofílica em Alilaminas Promovida por Complexos de Paládio (II)

Rossana Angélica Schenato

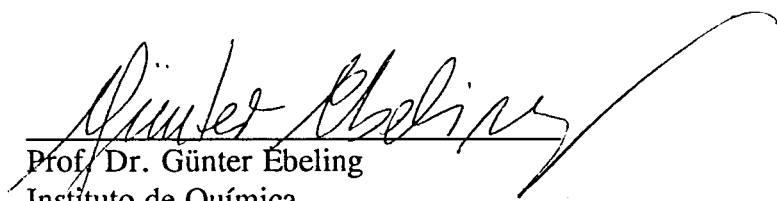
Dissertação de Mestrado, submetida ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre em Química, através banca examinadora composta pelos seguintes membros:



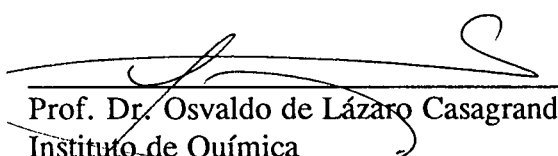
Prof. Dr. Jairton Dupont (orientador)
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Antônio Luiz Braga
Instituto de Química
Universidade Federal de Santa Maria



Prof. Dr. Günter Ebeling
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Osvaldo de Lázaro Casagrande Jr.
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre
julho 1994

Ao meu pai e ao Adir

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Dr. Jairton Dupont, pela orientação e auxílio.

- Aos colegas Fabiano K. Zinn, Viviane Fassina e Marcus Sefferin pela dedicação e amizade.

- Aos colegas Adriana Martins, Alexsandro Berger, Dione C. Silveira, Crestina S. Consorti, Evandro Bittarello, Mariângela de Camargo, Márcia Lacerda, Mario R. Meneghetti, Nara R. Basso, Paulo Dani, Renato Halfen, Renato Konrath e Rosângela Scipione, pelo companheirismo, amizade e colaboração durante estes anos de convívio.

- Aos colegas do laboratório K 110 e K 108, pelo coleguismo e apoio.

- Ao Adir, pelo incentivo e compreensão.

- Aos meus pais, por tantos exemplos positivos.

- A CAPES, pela bolsa concedida.

- A todos aqueles, que de uma forma ou outra, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

O presente trabalho relata o estudo das reações de carbo- e alcoxipaladação de olefinas funcionalizadas. Para tal propósito, foram sintetizadas as alilaminas 4,N,N-dibenzilamino-5-metilexeno-2-enoato de metila (138), 3,N,N-dibenzilaminoprop-1-eno (111) e 3,N,N-(R,R)- α,α -dimetildibenzilaminoprop-1-eno (114).

A alilamina (138), desativada pelo grupo carbóxi, e a alilamina (114), devido a presença dos grupos volumosos dimetildibenzil ligados ao nitrogênio, não sofrem adição nucleofílica, na presença de sais de paládio (II). Entretanto, a alilamina (111), na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ e carboxilatos, produz seletivamente complexos paladociclos de cinco membros.

ABSTRACT

We present the synthesis of chiral and achiral allylic amines derived from α -amino acids. The carbo- and alkoxy-palladation of these allylic amines have been investigated.

The allylic amine methyl 4,N,N-dibenzylamino-5-methylhexen-2-enoate (**138**), deactivated by carboxy groups, and the allylic amine 3,N,N-(R,R)- α,α -dimethyldibenzylaminoprop-1-ene (**114**), with the bulky group α,α -dimethyldibenzyl attached at amino group, did not undergo nucleophilic additions, in the presence of Pd(II) salts. However, the 3,N,N-dibenzylaminoprop-1-ene (**111**), in the presence of PdCl₂(PhCN)₂ and carboxilates, produces selectively five-membered palladocyclic complexes.

ÍNDICE

Resumo	iii
Abstract	iv

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síntese Assimétrica Usando Aminoácidos	1
1.2. Adição Nucleofílica a Substratos Olefínicos	
Coordenados à Metais de Transição	
1.2.1. Reatividade	16
1.2.2. Estereoquímica	22
1.2.3. Adição Nucleofílica à Monoolefinas Promovida por Paládio (II)	27
1.2.3.1. Adição Nucleofílica de RO ⁻ - Oxipaladação	28
1.2.3.2. Adição Nucleofílica de Aminas - Aminopaladação	30
1.2.3.3. Adição Nucleofílica de Carbânions - Carbopaladação	34

1.2.4. Adição Nucleofílica à Olefinas Quelantes	
Promovida por Paládio (II) e Platina (II)	36
1.2.4.1. Adição Nucleofílica em Dienos	36
1.2.4.2. Adição Nucleofílica em Olefinas com Heteroátomo	42

2. OBJETIVOS E PLANO GERAL

2.1. Objetivos	60
2.2. Retrossíntese	60
2.3. Proposta Inicial de Síntese	62

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Obtenção do Aminoálcool de Partida (97)	68
3.2. Preparação do Intermediário (98)	69
3.3. Investigação da Rota Sintética A	69
3.4. Investigação da Rota Sintética B	74
3.5. Investigação da Rota Sintética C	75
3.6. Investigação da Rota Sintética D	88
3.7. Investigação da Rota Sintética E	89
3.8. Adição Nucleofílica às Alilaminas Sintetizadas	91
3.9. Conclusão	99

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Introdução	101
4.2. Preparação dos Reagentes	
4.2.1. Preparação do periodano	102
4.2.2. Preparação do clorocromato de piridina	102
4.2.3. Preparação do dimetiltitanoceno	103
4.2.4. Preparação do dietilfosfonoacetato de metila	103
4.2.5. Preparação do dicloreto de dibenzonitrilapaládio (II)	104
4.3. Preparação dos Intermediários	
4.3.1. Preparação do 2-amino-3-metilbutan-1-ol (97)	104
4.3.2. Preparação do 2,N,N-dimetilamino-3- -metilbutan-1-ol (98)	105
4.3.3. Preparação do 2,N,N-dimetilamino-3-metil- -1-clorobutano (99)	106
4.3.4. Tentativa de Preparação do 3,N,N-dimetilamino- -4-metilpent-1-eno (104)	106
4.3.5. Tentativa de Preparação do 2,N,N-dimetilamino- -3-metilbutanal (103)	
4.3.5.1. Oxidação com periodano	107
4.3.5.2. Oxidação com clorocromato de piridina	107
4.3.6. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanoato de benzila (105)	108

4.3.7. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3- -metilbutan-1-ol (106)	108
4.3.8. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3- -metilbutanal (107)	109
4.3.9. Tentativas de Obtenção do 3,N,N-dibenzilamino-4- -metilpent-1-eno (108)	
4.3.9.1. Reação de Wittig Utilizando n-butillítio como Base	110
4.3.9.2. Reação de Wittig Utilizando metilsulfinilcarbânion como Base	110
4.3.9.3. Reação com o Reagente di-cromo geminal	111
4.3.9.4. Reação de Peterson	112
4.3.9.5. Reação com o dimetiltitanoceno	113
4.3.9.6. Reação com diclorozirconoceno/ $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$	113
4.3.10. Preparação do 4,N,N-dibenzilamino-5- -metilex-2-enoato de metila (138)	114
4.3.11. Preparação da dibenzilamina (110)	115
4.3.12. Preparação do 3,N,N-dibenzilaminoprop-1-eno (111)	115
4.3.13. Preparação da (R,R)- α,α -dimetildibenzilamina (113)	116
4.3.14. Preparação da 3,N,N-(R,R)- α,α - dimetildibenzilaminoprop-1-eno (114)	118
4.3.15. Tentativa de Preparação do di- μ - cloro-bis-(3- dicarboxietil-4-isopropil-4,N,N-dibenzilaminobutanoato de metila)dipaládio (II) (139)	119

4.3.16. Descoordenação do Produto Orgânico do Suposto Complexo (139)	119
4.3.17. Tentativa de Preparação do di- μ -cloro-bis-(2-metóxi- -3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (141)	119
4.3.18. Preparação do di- μ - cloro-bis-(2-dicarbometoximetil- -3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (118)	120
4.3.19. Preparação do di- μ - cloro-bis-(2- carbometoxiciclopentanona-3,N,N- dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (119)	121
4.3.20. Tentativa de Preparação do di- μ - cloro-bis-(2- metóxi-3,N,N-(R,R)- α,α - dimetildibenzilaminopropil)dipaládio (II) (120)	123

5. ESPECTROS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO I

Introdução

1. INTRODUÇÃO

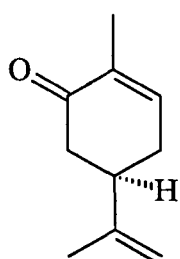
1.1. Síntese Assimétrica Usando Aminoácidos

Uma propriedade fundamental das moléculas é a habilidade de serem ou não superpostas nas suas imagens especulares. Moléculas que não são superponíveis em suas imagens especulares são ditas quirais. Essa propriedade, a quiralidade, é manifestada em todo o universo, em todas as escalas; da escala microscópica das partículas nucleares fundamentais e das moléculas à escala macroscópica da natureza viva (plantas e animais) e da natureza inanimada (cristais). As moléculas que naturalmente ocorrem na natureza são homoquirais (enantiomericamente puras). Existe uma variedade de modelos cinéticos, os quais descrevem e discutem a origem da homoquiralidade biomolecular, estabelecendo a síntese assimétrica espontânea como uma evidente propriedade da vida^{1a}.

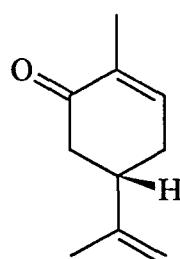
Os físicos, por um longo tempo, estavam convencidos de que as leis da natureza não distinguiam entre "esquerdo" e "direito" e, portanto, a paridade (simetria especular) era conservada em todas as interações. A descoberta, em 1956 por T. D. Lee e C. N. Yang, da violação da paridade em interações fracas, observada pelo decaimento β de um núcleo instável, como: $n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}_e$, onde o elétron saía com helicidade esquerda e o antineutrino com helicidade direita, veio a modificar este preceito^{1b}. A princípio, acreditava-se que a violação da paridade não influenciava os processos atômicos, e sim, somente, as interações fracas. Com a melhor compreensão das correlações existentes entre as várias interações, foi criada, no fim dos anos 60, pelos físicos S. Glashow, A. Salam e S. Weinberg, a Teoria Unificada das Forças Eletromagnéticas e Fracas. Existem boas razões para supor

que algumas, se não todas, interações são unificadas; isto é, aspectos diferentes de uma mesma interação. As interações fracas e eletromagnéticas possuem os mesmos constituintes férmions (elétrons, neutrinos, pósitrons e antineutrinos), os quais possuem pouca massa e apresentam quiralidade, ou seja, as partículas elétron e neutrino possuem helicidade esquerda e as antipartículas pósitron e antineutrino possuem helicidade direita. E, somente partículas com helicidade esquerda e antipartículas com helicidade direita participam de interações fracas. Como se vê a homoquiralidade das moléculas da vida tem origem na tendência homoquiral das partículas elementares¹.

Os sítios receptores em sistemas biológicos, os quais são opticamente ativos, possuem a habilidade de diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula quiral. Embora não existam diferenças entre as propriedades físicas de dois enantiômeros, com exceção do desvio da luz polarizada, a mudança na orientação espacial de um único substituinte da molécula afeta drasticamente o seu comportamento nos seres vivos². Por exemplo, o nosso senso de sabor e odor é altamente sensível às variações sutis na estereoquímica dos produtos que os estimulam. Assim, o terpeno (R)-carvona tem cheiro de hortelã, enquanto o enantiômero (S)-carvona tem cheiro de alcarávia (cominho).

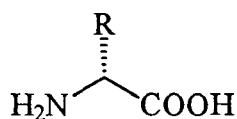


(R) - Carvona

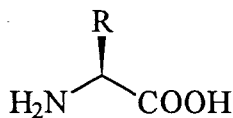


(S) - Carvona

Em termos de sabor, os α -aminoácidos exibem notáveis diferenças. Os enantiômeros-L de leucina, fenilalanina, tirosina e triptofan possuem sabor amargo, enquanto os seus enantiômeros-D correspondentes são doces.

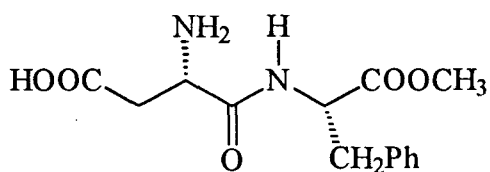


D - Aminoácido

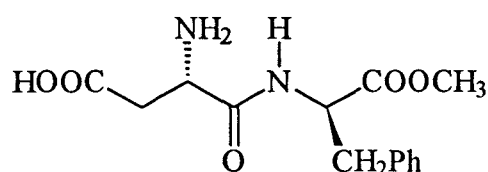


L - Aminoácido

Logicamente, podemos pensar no desenvolvimento de vários compostos orgânicos de sabor doce para serem usados como aditivos alimentares, pelas indústrias de alimentos. É o caso do éster dipeptídico aspartame, empregado como um adoçante de baixa caloria. O seu esqueleto é composto de dois aminoácidos: o ácido aspártico, o qual não tem sabor, e o L-fenilalanina, o qual é amargo. Juntos, eles formam uma molécula com sabor característico, intensamente doce (160 vezes mais doce que a sacarose). A substituição da porção L-fenilalanina da molécula pelo antípoda D-fenilalanina, o qual é doce, torna amargo o sabor do éster³.

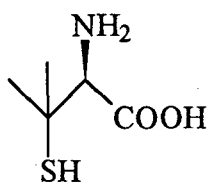


Aspartame, doce

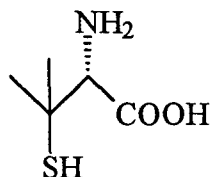


amargo

Quando um produto químico é introduzido no corpo, como aditivo alimentar ou medicamento, a questão da toxicidade sempre aparece. Com moléculas que possuem um ou mais centros assimétricos, a toxicidade pode, algumas vezes, ser atribuída a um enantiômero e não ao outro. O antípoda-D do aminoácido penicilamina é um agente quelante capaz de remover metais pesados do organismo. Conseqüentemente, ele é eficientemente usado como antídoto para o envenenamento com chumbo, ouro e mercúrio. Sua toxicidade é raramente severa e sendo também usado no tratamento da doença de Wilson e na cirrose biliar, onde as concentrações de linfa e cobre no fígado são excessivamente altas. Em contraste, o antípoda-L da penicilamina causa atrofia óptica podendo levar a cegueira⁴.



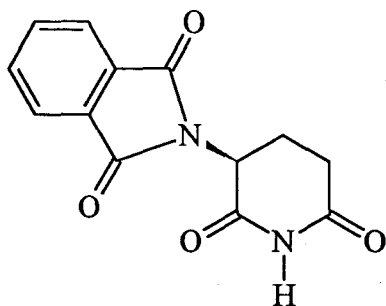
D - Penicilamina



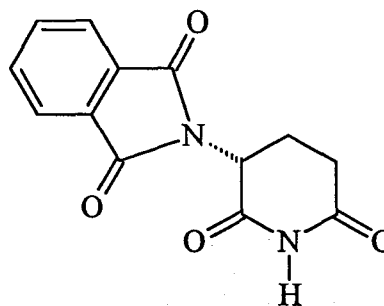
L - Penicilamin

Outro exemplo trágico da discrepância na propriedade toxicológica dos pares enantioméricos de uma molécula quiral é a droga talidomida, a qual foi terapêuticamente usada, no início dos anos sessenta, como sedativo e hipnótico. Mesmo a molécula contendo um centro assimétrico, a droga foi administrada na forma racêmica. E embora tenha se mostrado relativamente inócua, o seu uso em mulheres grávidas resultou em alta incidência

de morte fetal e neonatal e malformações congênitas. O efeito teratogênico é uma propriedade do (S)-(-)-enantiômero somente.



(S) - Talidomida



(R) - Talidomida

Existem centenas de exemplos onde sistemas biológicos de plantas, animais ou insetos reagem diferentemente à uma forma enantiomérica de uma certa molécula. Assim, é extremamente necessário, senão obrigatório, preparar moléculas enantiomericamente puras e estudar significativamente suas propriedades físicas e biológicas.

Para a preparação de moléculas homoquirais a química tem basicamente duas opções. As moléculas podem ser sintetizadas na forma racêmica e depois serem resolvidas em seus antípodas ópticos, ou a síntese pode ser feita de forma enantioselectiva (ou melhor enantioespecífica, empregando ou não enzimas) para produzir produtos opticamente ativos.

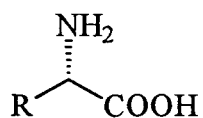
A resolução de pares enantioméricos é usada desde 1848, iniciada com Louis

Pasteur. Mas, todas as técnicas conhecidas de resolução [i) formação do sal do racemato usando um agente de resolução capaz de promover a cristalização seletiva dos enantiômeros; ii) transformação dos enantiômeros do racemato em diastereoisômeros por ligação química do racemato com uma molécula quiral; iii) separação do racemato por cromatografia usando coluna com adsorbante quiral⁵] sofrem a desvantagem de metade da mistura de isômeros ser o enantiômero indesejado, o que, em escala industrial, representaria toneladas de produtos orgânicos sendo descartados e, logicamente, um alto custo. Considerando moléculas com mais de um centro quiral, o número de isômeros ópticos aumenta na ordem de 2ⁿ. Conseqüentemente, a separação de um determinado isômero por técnicas de resolução seria praticamente inviável.

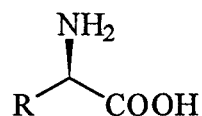
Portanto, uma solução viável para os problemas acima mencionados seria a síntese assimétrica, empregando-se dois caminhos: i) a síntese da molécula de interesse, cuja estereoquímica absoluta do fragmento quiral já tenha sido pré-determinada, usando membros do "chiral pool" (aminoácidos, terpenos, açúcares e carboidratos naturais estereoquimicamente puros); ii) indução da assimetria na molécula de interesse por meio de um reagente auxiliar quiral externo ou um catalisador organometálico quiral, que sob condições ideais é recuperável ou reciclável. Nesse caso, novamente, a natureza ("chiral pool") fornece a quiralidade a esses auxiliares ou aos ligantes do catalisador organometálico quiral.

Os aminoácidos podem ser usados em ambos caminhos. Eles ocorrem na natureza na forma enantiomérica L, os quais são os mais abundantes e menos dispendiosos dos dois enantiômeros, e possuem configuração S (com exceção da L-cisteína (R=CH₂S) a qual é R. De todos os membros do "chiral pool", eles são os mais versáteis. Quase todos (exceção

glicina) são comercialmente utilizáveis nas duas formas enantioméricas. Portanto, rotas sintéticas podem ser planejadas para produzir qualquer enantiômero da molécula de interesse.



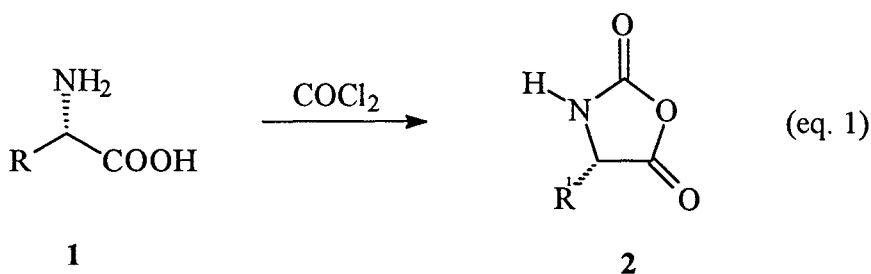
L - Aminoácido, configuração S



D - Aminoácido, configuração

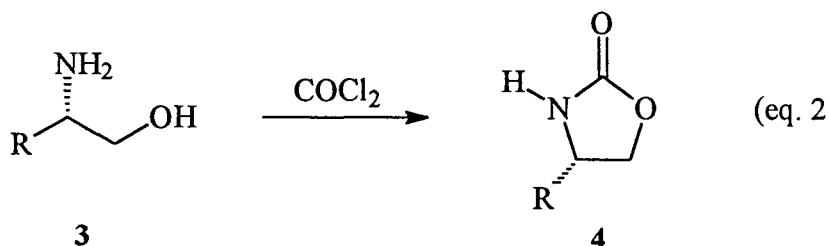
Para executar transformações químicas úteis usando aminoácidos, é frequentemente necessário proteger qualquer uma das duas funcionalidades da molécula (o grupo amino ou o ácido carboxílico). O grupo ácido carboxílico pode facilmente ser convertido ao éster por técnicas comuns de esterificação. A função amina deve ser protegida por um grupo que possa suportar uma larga escala de manipulações químicas e que possa ser facilmente removível sob condições suaves. Vários grupos tem emergido como protetores versáteis, os principais são: fenacil (-CH₂COPh), benziloximetil (-CH₂OCH₂Ph), benzil (-CH₂Ph), trifenilmetil (-CPh₃), t-butoxicarbonil (Boc:-COOC(CH₃)), benziloxicarbonil (Cbz: -COOCH₂Ph)⁶. Desses, o Boc e o Cbz são considerados os melhores.

Uma das transformações mais comuns feitas com aminoácidos é a formação de N-carboxianidridos, que pode ser uma forma de proteção interna dos dois grupos funcionais e, também, uma possibilidade de ativação do grupo carbonil do ácido para com o ataque nucleofílico. O N-carboxianidrido (2) do aminácido (1) é preparado, em alto rendimento pela reação de (1) com fosgênio⁷ (eq. 1).



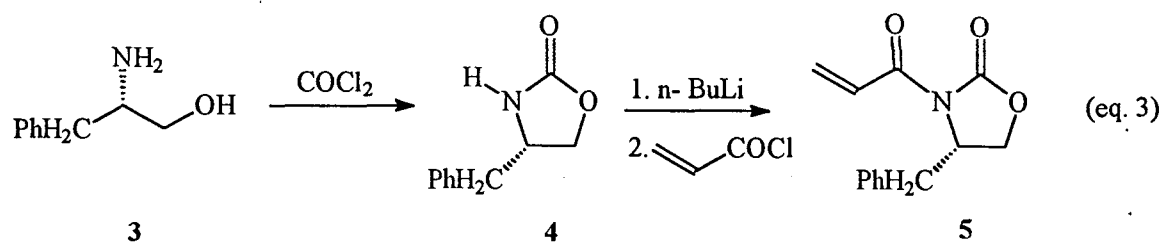
R = CH ₃	(alanina)
R = CH ₂ Ph	(fenilalanina)
R = CH ₂ Ph(OH) ₂	(dopa)
R = CH(CH ₃) ₂	(valina)
R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(leucina)
R = CH ₂ OH	(serina)

Os aminoálcoois (**3**) reagem com fosgênio para produzir oxazolidinonas quirais (**4**)^{8a}, as quais são empregadas como auxiliares quirais em reações de Diels Alder e Aldol.

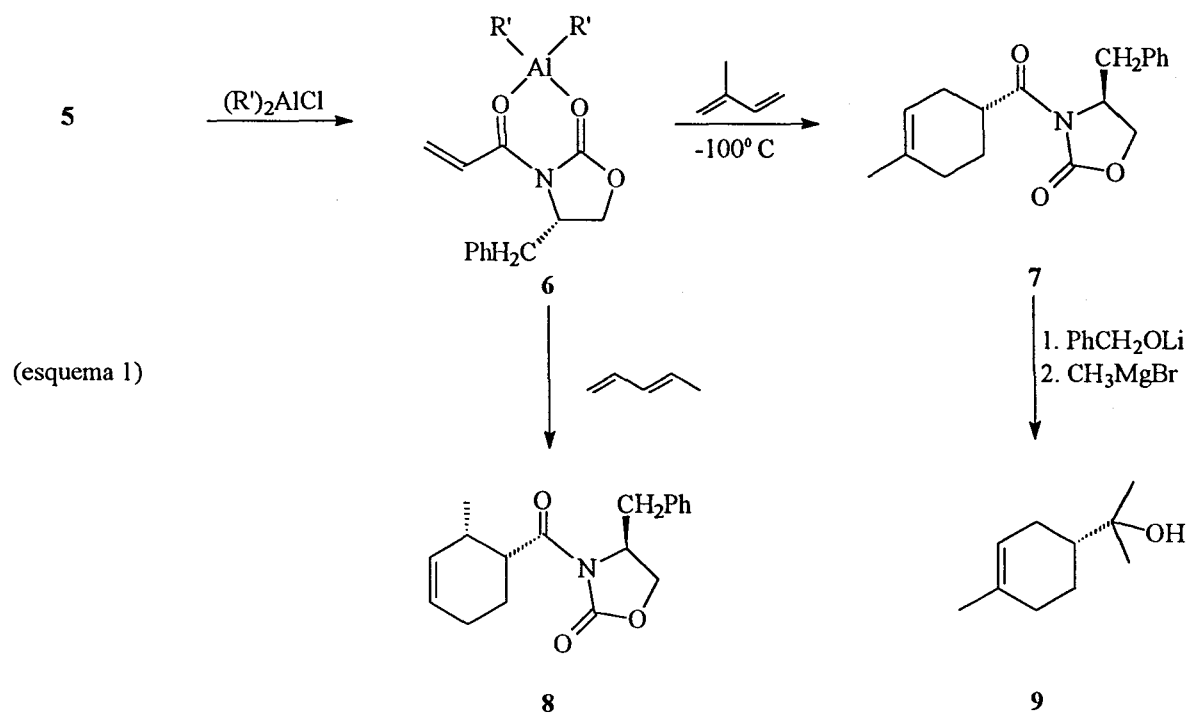


R = CH ₂ Ph
R = CH(CH ₃) ₂

Evans et al ^{8b} tem investigado o uso da oxazolidinona derivada do (S)-fenilalaninol como auxiliar quiral para controlar a diastereosseleção da cicloadição [4+2]. Esta (S)-oxazolidinona (**4**) é desprotonada com n-butilítio e acilada com cloreto de acrilóila, dando a α,β -carboximida insaturada (**5**), com bom rendimento (eq. 3).



A reação de (5) com um ácido de Lewis, como o cloreto de dialquilalumínio, produz um dienófilo quelado S-cis bidentado extremamente reativo (6), o qual sofre cicloadição à -100°C . O cloreto de dietilalumínio promove a reação de Diels-Alder entre (5) e o isopreno ou piperileno, produzindo os cicloadutos (7) (85% de rendimento) e (8) (84% de rendimento), com diastereosseletividades de 95:5 para o (7) e $> 100:1$ para o (8) (esquema 1).



O cicloaduto (7) é convertido ao (R)-(+)- α -terpineol (9) por transesterificação com 1,5 equivalentes de benzilóxido de lítio (93% de rendimento) seguido de tratamento com brometo de metilmagnésio^{8b}. Nesse passo da transesterificação, o auxiliar quiral (4) é regenerado.

As reações de condensação aldólica utilizando oxazolidinonas derivadas do (S)-valinol como indutores quirais, com enolato de boro como intermediário (tecnologia de Evans), dão ótimos resultados. Esses enolatos de boro são facilmente formados pelo tratamento do auxiliar (10) com di-n-butil-triflato de boro e diisopropiletilamina à 0°C. A enolização completa ocorre depois de 30 min, a reação de aldol é feita à -78°C⁹ (eq. 4).

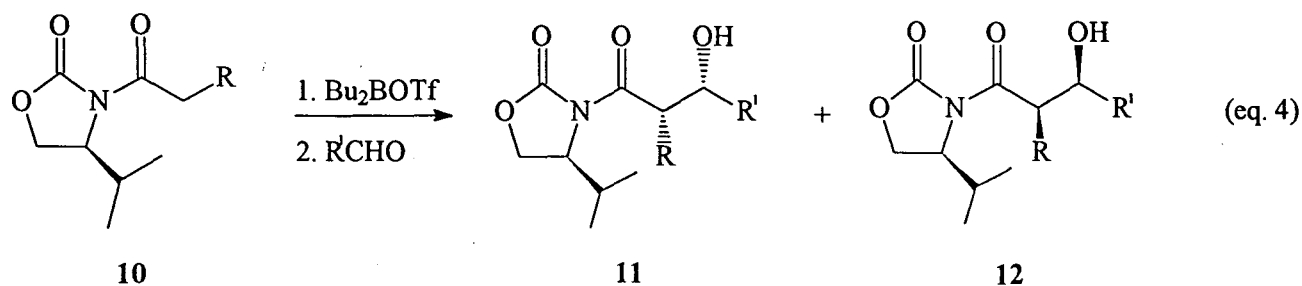
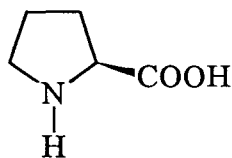


Tabela 1. Adutos obtidos da Condensação Aldólica de Boril Enolato de 10 com Aldeídos

R	R ¹	Razão 11:12
H	Me	72 : 28
H	i- Pr	52 : 48
Me	i- Pr	497 : 1
Me	n- Bu	141 : 1
Me	Ph	>500 : 1

Uma importante conclusão desse estudo refere-se ao papel crucial do substituinte **R** do enolato na indução assimétrica aldol. Boril enolatos metilcetônicos não substituídos exibem níveis de indução assimétrica muito mais baixos que os correspondentes (*Z*)-enolatos cetônicos mais substituídos, os quais conferem alta seleção diastereofacial.

Outro aminoácido cujos derivados são amplamente utilizados como auxiliares quirais é a L-prolina (**13**), a qual é uma pirrolidina quiral que contém dois grupos funcionais importantes. Em função disso, a prolina é um substrato empregado em muitas rotas sintéticas que conduzem a produtos quirais mais complicados.

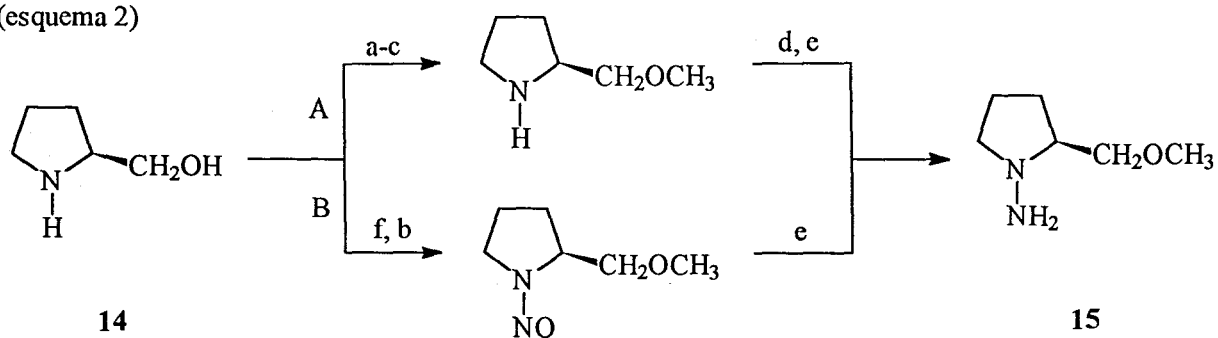


(13)

A L-prolina metil éster derivada, serve como auxiliar quiral recuperável na síntese assimétrica de L- α -aminoácidos e L-N-metil- α -aminoácidos¹⁰.

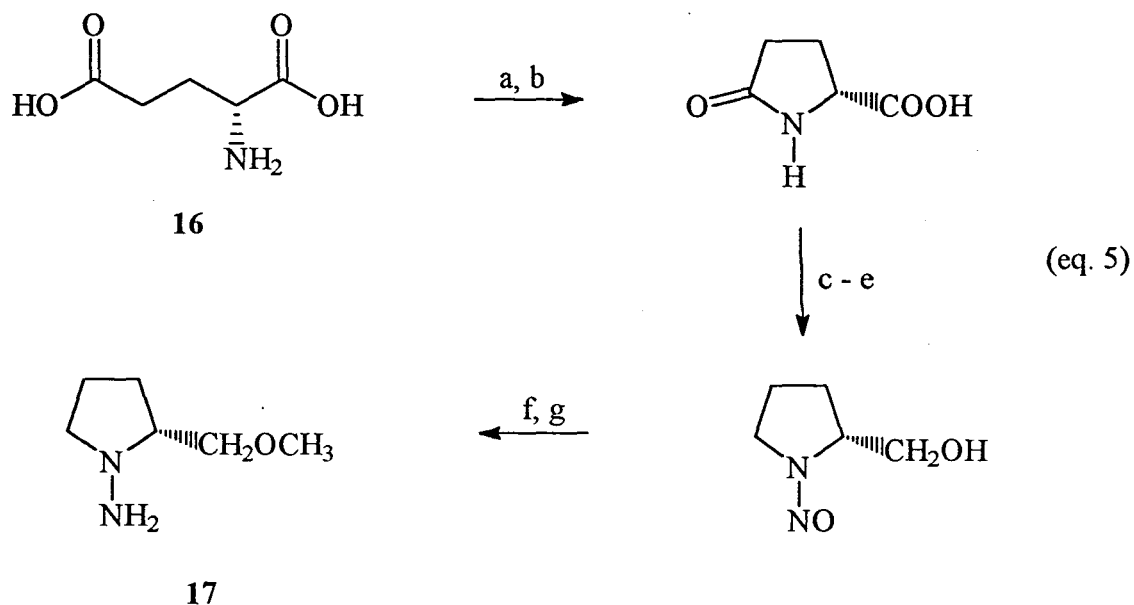
Enders e colaboradores¹¹ desenvolveram os auxiliares quirais (*S*) e (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (**15** e **17**, respectivamente), mais conhecidos como SAMP e RAMP. O SAMP é facilmente preparado a partir do (*S*)-prolinol (**14**) por duas rotas distintas com rendimento global de aproximadamente 50%¹² (esquema 2).

(esquema 2)



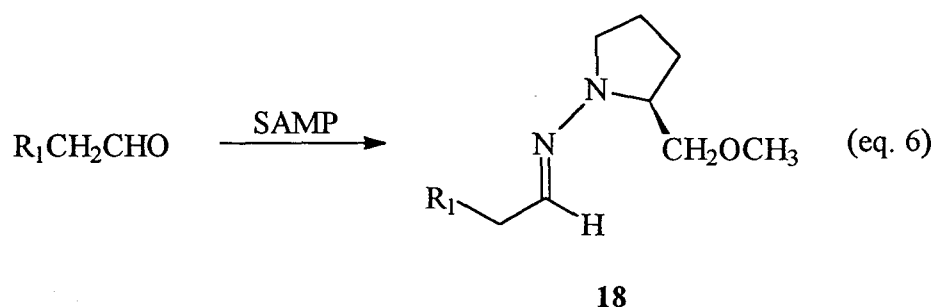
(a) HCOOCH_3 (100%); (b) NaH , CH_3I (100%); (c) KOH (10%), 130°C (88%);
(d) HNO_2 (86%); (e) LiAlH_4 (85%); (f) EtNO_2 (92%)

O RAMP, embora similarmente utilizável a partir do (R)-prolinol, é mais prático e econômico se preparado em seis passos a partir do ácido D-glutâmico (16), com rendimento global de 35%¹³ (eq. 5).



(a) H_2O , refluxo; (b) coluna trocadora de íons; (c) CH_2N_2 ; (d) LiAlH_4 ; (e) RNO_2 ; (f) NaH , CH_3I

SAMP e RAMP-hidrazonas quirais (**18**) são preparadas misturando um aldeído ou uma cetona com qualquer SAMP ou RAMP ^{11a,12, 14} (eq. 6).



Estas hidrazonas são empregadas como auxiliares quirais numa infinidade de rotas sintéticas para a obtenção de aldeídos ou aminas quirais a partir de aldeídos não quirais^{11a,13a,14}, antibióticos¹⁵, feromônios¹⁶ e outros produtos naturais.

Os derivados da L-prolina são utilizados, também, como fragmentos quirais do "chiral pool", na síntese de tiazepinadionas¹⁷ e tiazinadionas¹⁸, drogas antihipertensivas.

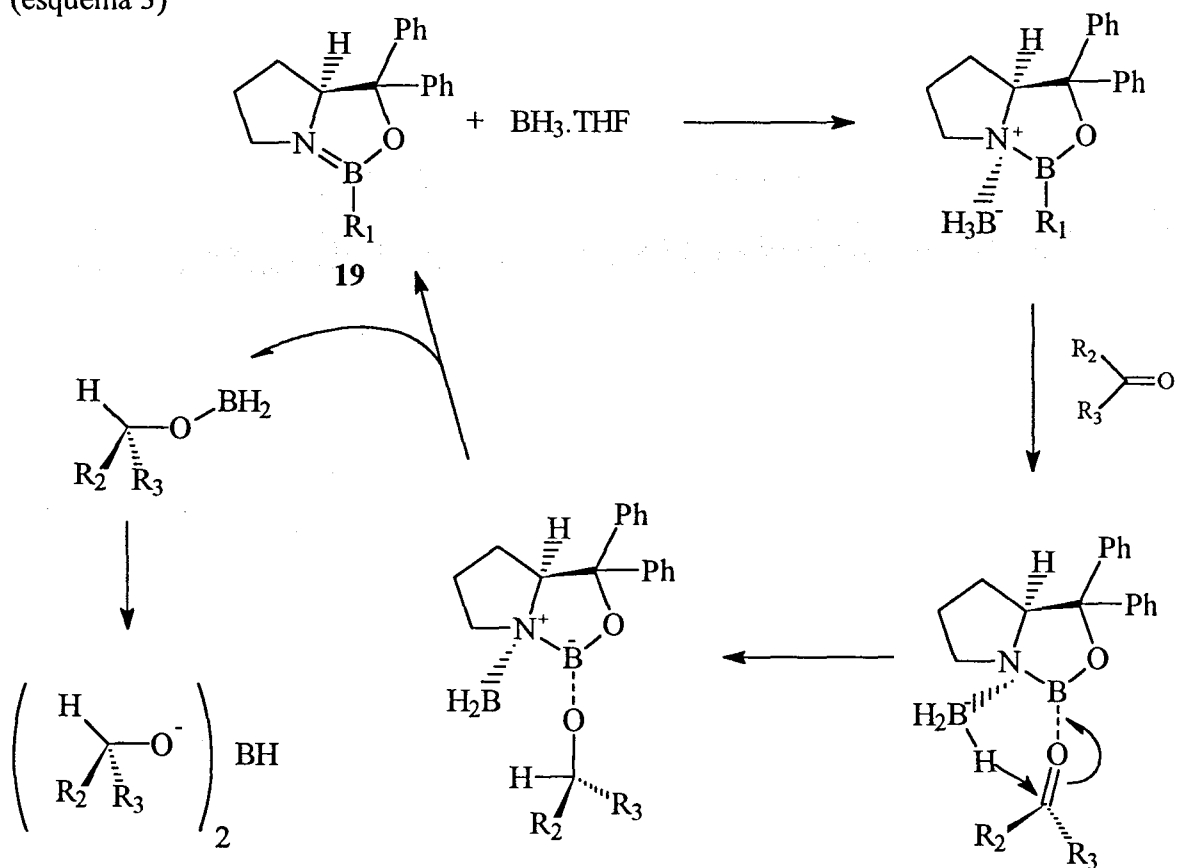
A halolactonização assimétrica de derivados prolínicos produz substratos extremamente úteis para a síntese de produtos naturais tal como camptotecina¹⁹ e antibióticos antraciclínicos.

Muitos aminoácidos são utilizados como fragmentos quirais na produção de β -lactamas: o (S)-ácido aspártico²⁰; o auxiliar quiral (R)-tiazolidinona, derivado da L-cisteína²¹; as bases de Schiff, derivadas dos ésteres da L-alanina²²; L-valina²³ e D-treonina²⁴.

Carbamatos derivados da L-alanina são intermediários na obtenção de α -aminoalquilcetonas opticamente ativas, as quais são reduzidas à uma imensidade de efedrinas e anfetaminas opticamente puras^{25,26}.

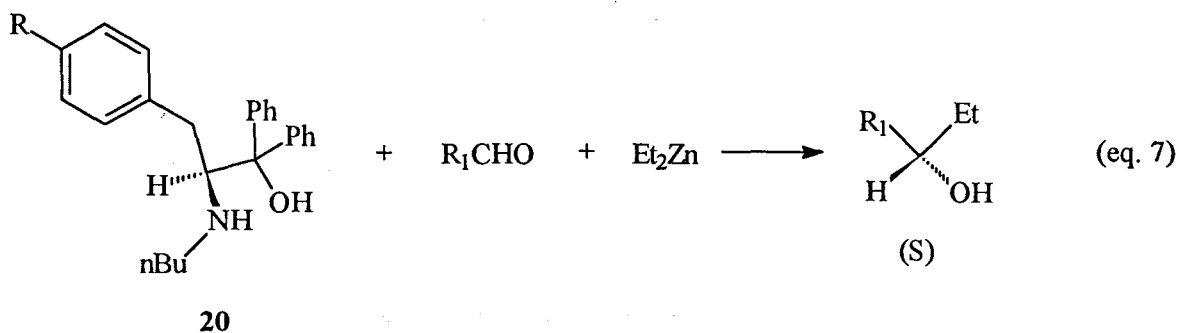
Existem muitos catalisadores organometálicos homogêneos derivados de aminoácidos²⁷. Oxaborolidinas (**19**), obtidas a partir da reação de $\text{RB}(\text{OH})_2$ e difenilprolinol, servem como excelentes catalisadores para a redução enantioselectiva de uma larga variedade de cetonas, com borano ou boranocatecol como redutor estequiométrico²⁸ (esquema 3).

(esquema 3)

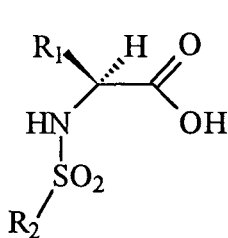


O emprego da amida derivada da L-prolina, como ligante para a hidrogenação de enamidas catalisada por Rh, representa o primeiro sistema organometálico não fosfínico eficiente para hidrogenação²⁹.

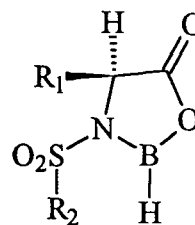
(S)-amino-t-álcoois quirais (**20** a,b), derivados dos aminoácidos (S)-fenilalanina e (S)-tirosina, respectivamente, são catalisadores eficientes na adição enantioselectiva de dietilzinco a aldeídos³⁰ (eq. 7).



N-sulfonilaminoácidos (**21**), pela reação com borano-THF, ET₂AlCl ou TiCl₄, formam uma classe de catalisadores ácidos de Lewis. Esses catalisadores boranos, presumidos para serem metalaciclos, foram os mais proveitosos nas reações de Diels-Alder de aldeídos α,β-insaturados com o ciclopentadieno³¹.



21



22

1.2. Adição Nucleofílica a Substratos Olefínicos Coordenados à Metais de Transição

1.2.1. Reatividade³²

Um nucleófilo não se adiciona com facilidade à uma ligação dupla não ativada, mas pode reagir com uma olefina coordenada a um metal de transição (figura 1).

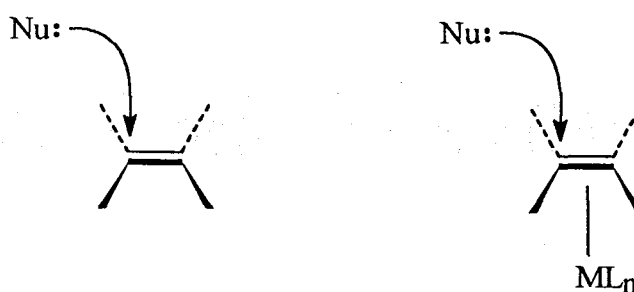


figura 1

Em complexos organometálicos catiônicos e neutros a origem da eletrofilia da ligação dupla coordenada está relacionada com a propriedade eletroatrativa do centro metálico, o qual priva a olefina de parte de sua densidade eletrônica. A direção e a extensão da transferência de carga na ligação metal-olefina é de difícil estimativa. Para o modelo Dewar-Chatt-Ducanson, a transferência de densidade eletrônica da olefina para o metal (doação σ) está acompanhada pela transferência inversa de carga do metal para a olefina (retrodoação π) (figura 2).

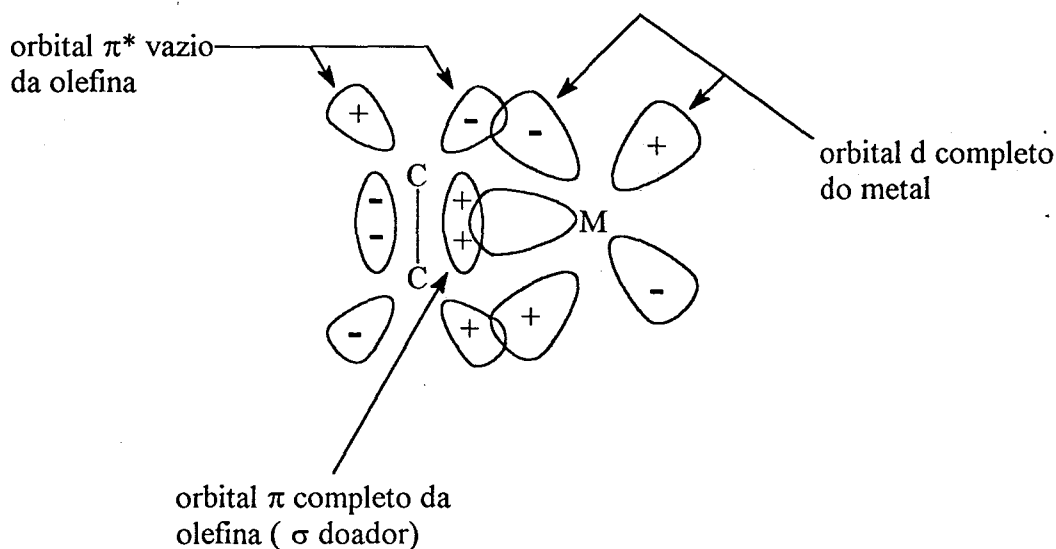


figura 2

Esta interação conduz a um enfraquecimento da ligação dupla C-C, mas isto não pode ser considerado um bom indicador de reatividade. Um exemplo são os complexos olefínicos de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2$, os quais apesar de apresentarem ligação C-C relativamente longa, nunca reagiram com um nucleófilo³³.

A transferência de carga não é a única força diretora para uma reação de adição nucleofílica. Do ponto de vista da teoria das perturbações, a reatividade eletrofílica de um substrato reside fundamentalmente na energia e localização dos seus orbitais vacantes. Para qualquer complexo metálico ML_n , o modelo Dewar-Chatt-Ducanson é aplicado. De acordo com o diagrama de energia dos orbitais moleculares do complexo π -olefinametal, o fragmento ML_n tem um orbital completo (b_2) que interage com o orbital π^* do eteno, e um orbital vacante (a_1) para interagir com o orbital π completo da olefina, conduzindo à uma estabilização energética do sistema (figura 3).

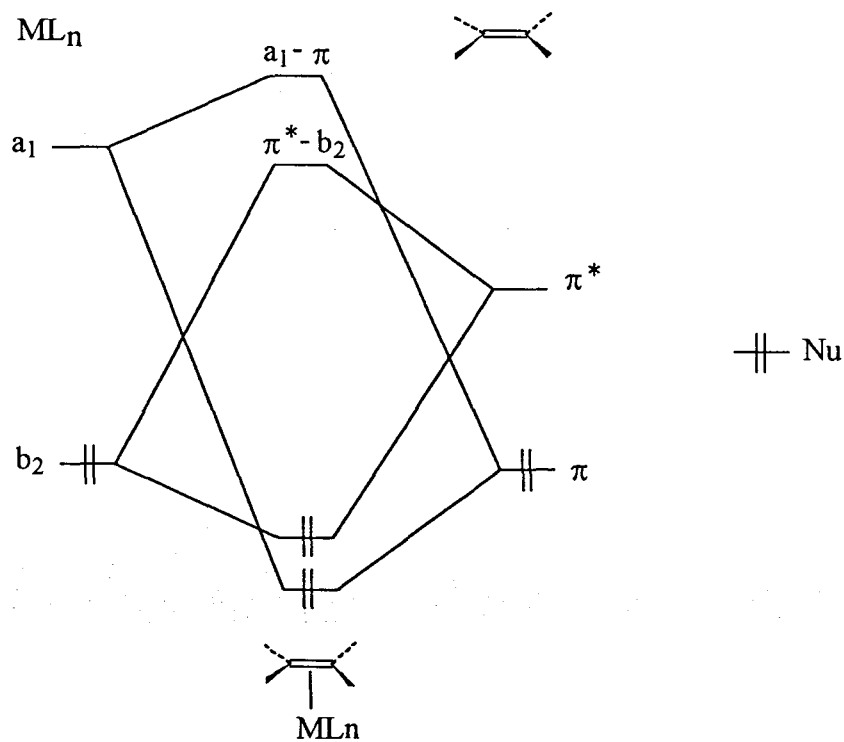


figura 3

Se a interação $b_2\pi^*$ (retrodoação) for relativamente grande, o orbital vazio π^*-b_2 , de acesso ao nucleófilo, estará energeticamente muito alto e inacessível ao mesmo. E por sua vez, o orbital vazio $a_1-\pi$ não poderia interagir com o nucleófilo porque este orbital é principalmente o a_1 do fragmento metálico, fracamente deslocalizado para o eteno. É assim, improvável que a interação $a_1\pi$ (doação σ) possa simplesmente promover a adição nucleofílica.

Segundo a tabela 2 abaixo, onde está representado o balanço de carga no eteno coordenado, este apresenta-se negativamente carregado nos complexos $\text{Fe}(\text{CO})_4$ e

Ni(PPh₃)₂(C₂H₄). Dois fatores causam essa grande carga negativa: a) grande retrodoação no orbital π* (0,48 e 0,44); b) ausência de qualquer orbital eletroatrator eficiente.

Tabela 2. Densidades eletrônicas dos orbitais π e π* do eteno e carga total no eteno coordenado

MLn	densidade eletrônica		carga total na olefina
	π	π*	
Fe(CO) ₅	1,53	0,32	0,20
CpFe(CO) ₂ ⁺	1,54	0,32	0,19
PtCl ₃ ⁻	1,63	0,24	0,11
PtCl ₂ NH ₃ (trans)	1,63	0,24	0,15
PtCl ₂ NH ₃ (cis)	1,64	0,24	0,10
PdCl ₃ ⁻	1,71	0,21	0,02
Cp ₂ WH ⁺	1,74	0,60	-0,36
Fe(CO) ₄	1,66	0,48	-0,15
Ni(PPh ₃) ₂	1,81	0,44	-0,28

No grupo formado pelos complexos (CO)₅Fe(olefina), CpFe(CO)₂(C₂H₄)⁺, Pd ou PtCl₂NH₃(C₂H₄) (*cis* e *trans*) a retrodoação é fraca, no grupo Cp₂WH(C₂H₄)⁺, Fe(CO)₄(C₂H₄) e Ni(PPh₃)₂(C₂H₄) a retrodoação é grande.

Considerando somente a carga líquida no eteno coordenado, conclui-se que o CpFe(CO)₂(C₂H₄)⁺ é um bom reagente e o Ni(PPh₃)₂(C₂H₄) ou Cp₂WH(C₂H₄)⁺ não o são.

Mas, na realidade, a olefina simetricamente coordenada ao (CO)₅Fe(C₂H₄)⁺² é menos reativa que isolada, apesar da sua carga positiva. O Cp₂WR(C₂H₄)⁺ sofre adição nucleofílica mesmo contendo a olefina negativamente carregada. Logo, a densidade

eletrônica na olefina coordenada também não é parâmetro suficiente como indicador da reatividade da mesma.

Para o composto $\text{Fe}(\text{CO})_5(\text{C}_2\text{H}_4)^{2+}$ em geometria η^2 de equilíbrio, o eteno assume geometria planar, e a olefina apresenta uma perda eletrônica, resultante de uma maior diminuição de densidade π (fig. 4)

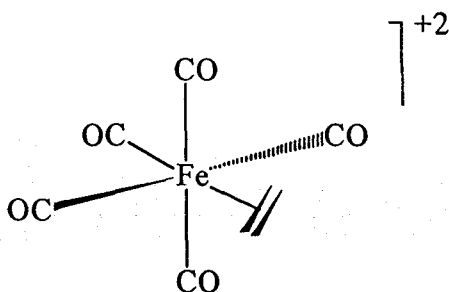


figura 4

Apesar dessa perda em densidade eletrônica, que diminui a repulsão entre os orbitais ocupados do ligante olefina e do nucleófilo, a olefina é desativada para com o nucleófilo sobre coordenação com $\text{Fe}(\text{CO})_5^{+2}$. Assim, no estado de transição para adição nucleofílica o complexo organometálico olefinico não pode estar próximo dessa estrutura η^2 de equilíbrio.

Uma certa deformação da olefina complexada fornece a ativação. Ou seja, um deslizamento dos orbitais do fragmento ML_n ao longo do eteno, representado por um simples deslocamento do centro Δ (figura 5).

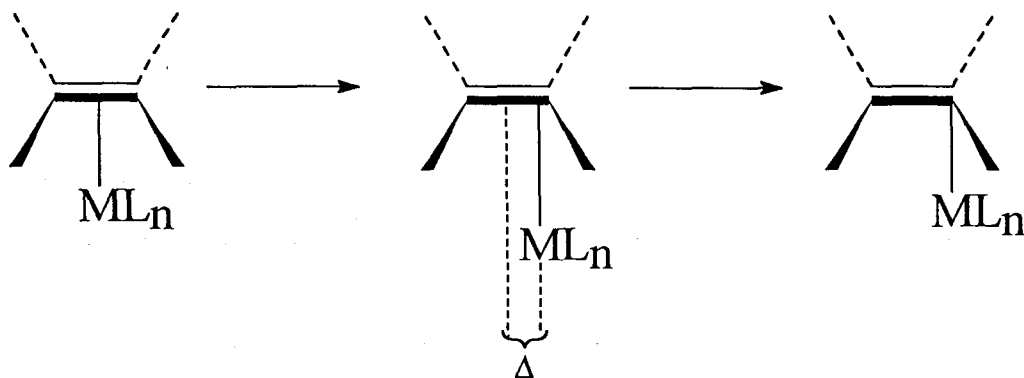


figura 5

O complexo η^2 simetricamente ligado, apresenta $\Delta=0$, enquanto que $\Delta > 0$ corresponde a geometria do complexo $\eta^1\sigma$.

No complexo η^2 olefinico, o orbital a_1 é usado para privar o eteno de parte da sua densidade eletrônica. Mas, no complexo η^2 o orbital a_1 não está exercendo completamente esse poder. Para a interação do metal com a olefina em geometria η^1 , a eficiência de a_1 é maximizada. Da geometria perpendicular à planar no complexo ML_n -olefina, há um aumento de carga positiva no eteno, devido a maior doação do orbital π_{CC} para o orbital vacante a_1 .

Na geometria η^2 , a olefina encontra-se desativada. Uma distorção para uma geometria η^1 ativa a ligação dupla. De acordo com os cálculos de Hoffmann, a passagem para a ativação ocorre quando o deslizamento é substancialmente mais próximo do complexo σ . Sem eventual deslizamento a reação não pode ser completada. A deformação $\eta^2 \rightarrow \eta^1$ é essencial para qualquer reação de adição nucleofílica.

O padrão geral de regioseletividade está em concordância com esta hipótese. Se a olefina é substituída não simetricamente, a adição ocorre preferencialmente no carbono mais substituído, se as interações estéricas não são importantes (figura 6).

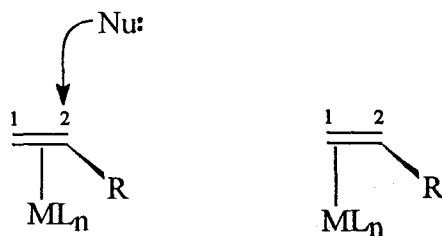
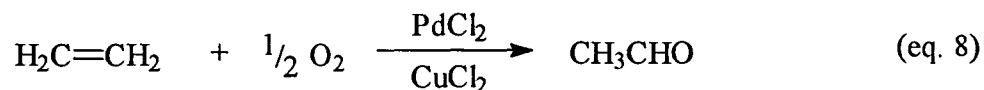


figura 6

Dados estruturais mostram comprimento de ligação mais curto entre o metal e o carbono não substituído (C_1), a interação entre o metal e o carbono distante (C_2) é mais fraca, ou seja, $M-C_2$ é ativada (fig. 6).

1.2.2. Estereoquímica

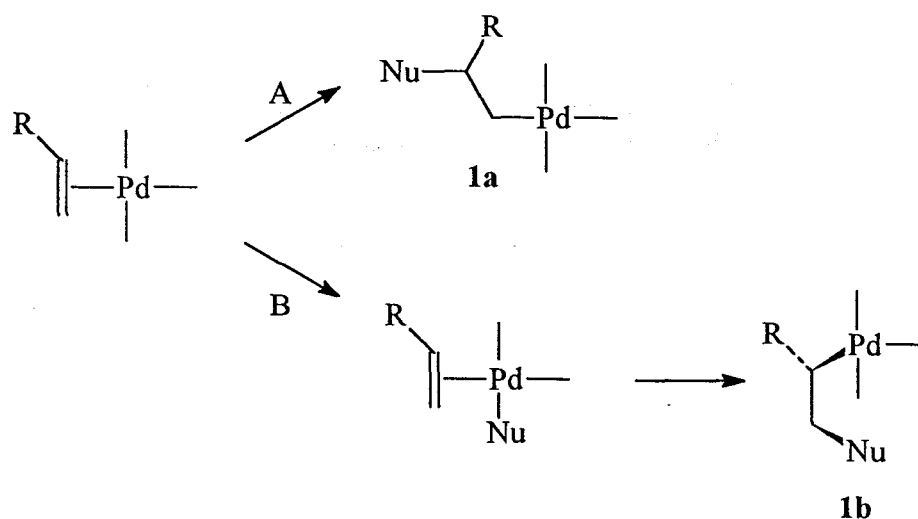
O sucesso do processo Wacker, como um eficiente método industrial para a oxidação do eteno à acetaldeído (eq. 8), tem incentivado intensos estudos em reações orgânicas catalisadas por paládio.



Interesse especial tem sido dedicado às reações onde sais de paládio (II) promovem a adição nucleofílica em olefinas e outros sistemas insaturados³⁴. Geralmente, em muitas reações desse tipo, o complexo σ (1), usualmente instável, é o intermediário.

Uma importante questão, relativa ao mecanismo de tais reações, é o curso estérico da adição do nucleófilo à ligação dupla coordenada ao metal (caminho A ou B, esquema 4).

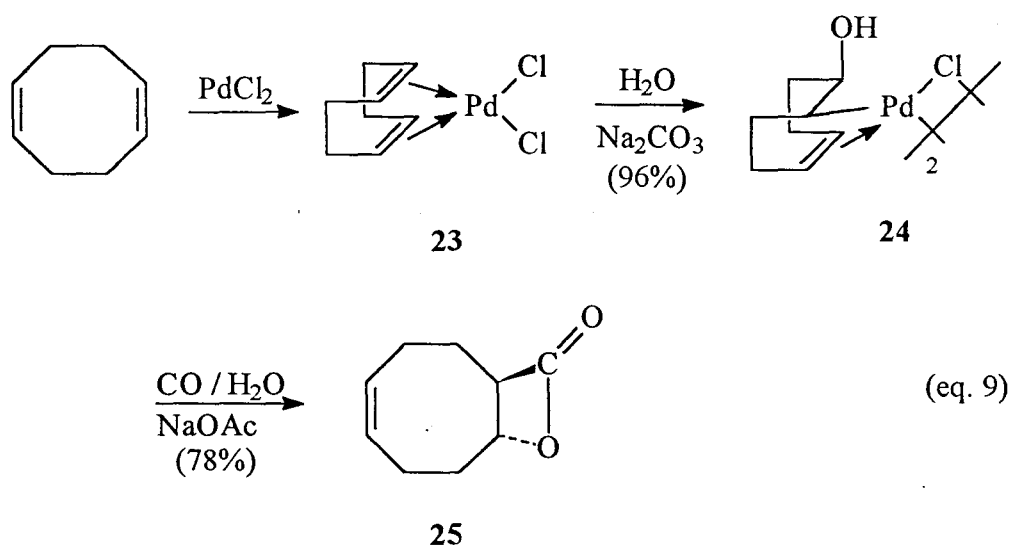
esquema 4



Reações nas quais o nucleófilo primeiramente coordena-se ao metal e depois transfere-se diretamente do metal para o carbono olefínico, procedem por adição *cis*, numa direção anti-Markovnikov (caminho B). Aquelas reações nas quais o nucleófilo é solvatado, e não coordenado, e forma uma ligação com o carbono olefínico por ataque nucleofílico externo, procedem por adição *trans*, numa direção Markovnikov (caminho A)³⁵.

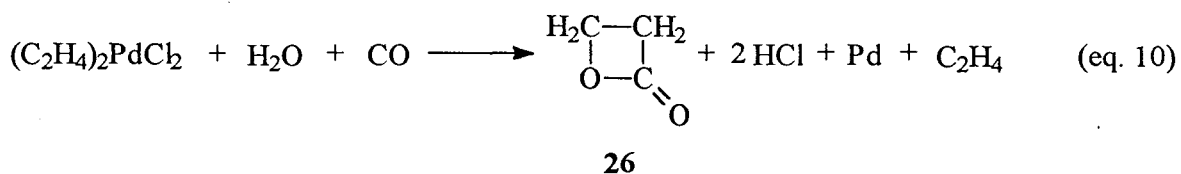
O mecanismo da oxidação Wacker de monoolefinas foi proposto, na base dos resultados cinéticos, como uma hidroxipaladação *cis* no passo determinante da velocidade³⁶. Mas, a estereoquímica da metoxipaladação de monoolefinas³⁷ e diolefinas quelantes³⁸ procede em todos os casos por um ataque direto do metanol, *trans* à ligação dupla coordenada, e isto foi considerado anômalo. Devido ao aparente conflito mecanístico entre as reações de hidroxipaladação e metoxipaladação, foram investigadas algumas reações de ataque nucleofílico às monoolefinas e diolefinas quelantes.

O ataque nucleofílico de água ao 1,5-ciclooctadieno coordenado forma o complexo σ -hidroxienil (24) (eq. 9)³⁹.



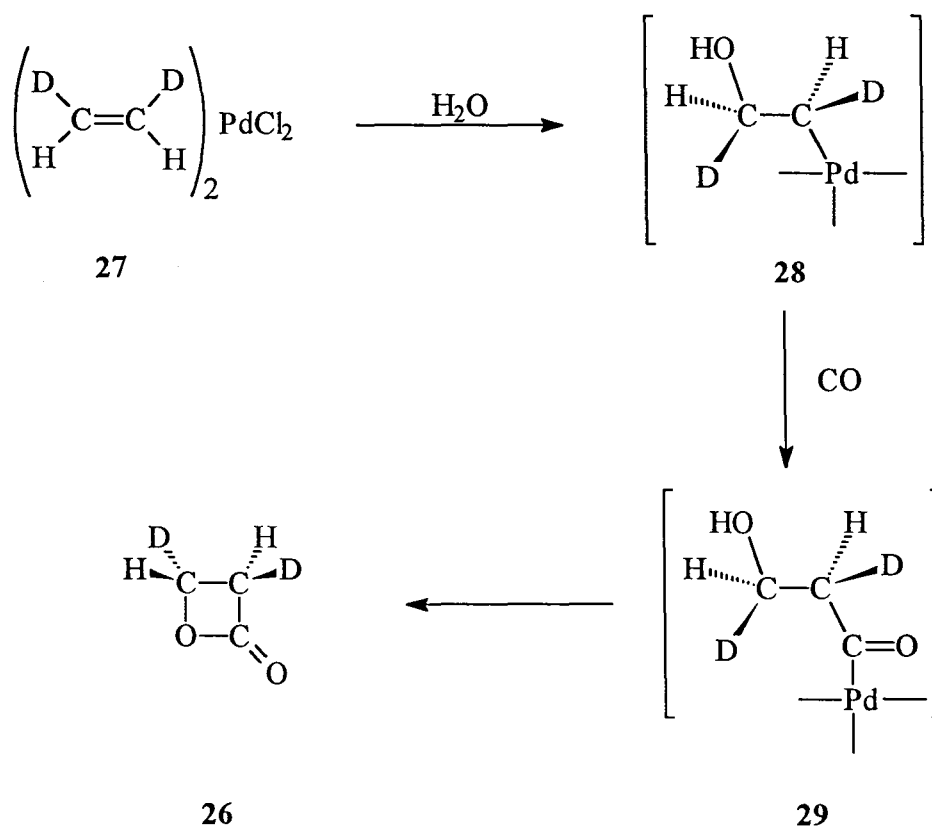
A estereoquímica da hidroxipaladação foi determinada pela inserção de monóxido de carbono, a qual procede com 100% de retenção. Carbonilação de **(24)** em água, na presença de acetato de sódio, produz paládio metálico e como único produto orgânico, a β -lactona **(25)**. A estereoquímica *trans* da lactona **(25)** indica que a hidroxipaladação procede exclusivamente pelo ataque do nucleófilo (água) do lado oposto da esfera de coordenação do paládio.

A hidroxipaladação de uma monoolefina, com posterior carbonilação do intermediário Wacker, confirma a estereoquímica *trans*. A reação do cloreto de bis(etileno)paládio(II) em água-acetonitrila (-20 a -25°C), em presença de monóxido de carbono dá a β -propiolactona **(26)** em 72% de rendimento (eq. 10)⁴⁰.



A estereoquímica da hidroxipaladação foi determinada utilizando o complexo cloreto de bis(dideuterioetileno)paládio(II) (27), obtido do *cis*-1,2-dideuterioetileno. Assim, a reação em água-acetonitrila na presença de monóxido de carbono conduz ao *trans*-2,3-dideuterio- β -propiolactona (26)(esquema 5), confirmado por espectroscopia de RMN de próton.

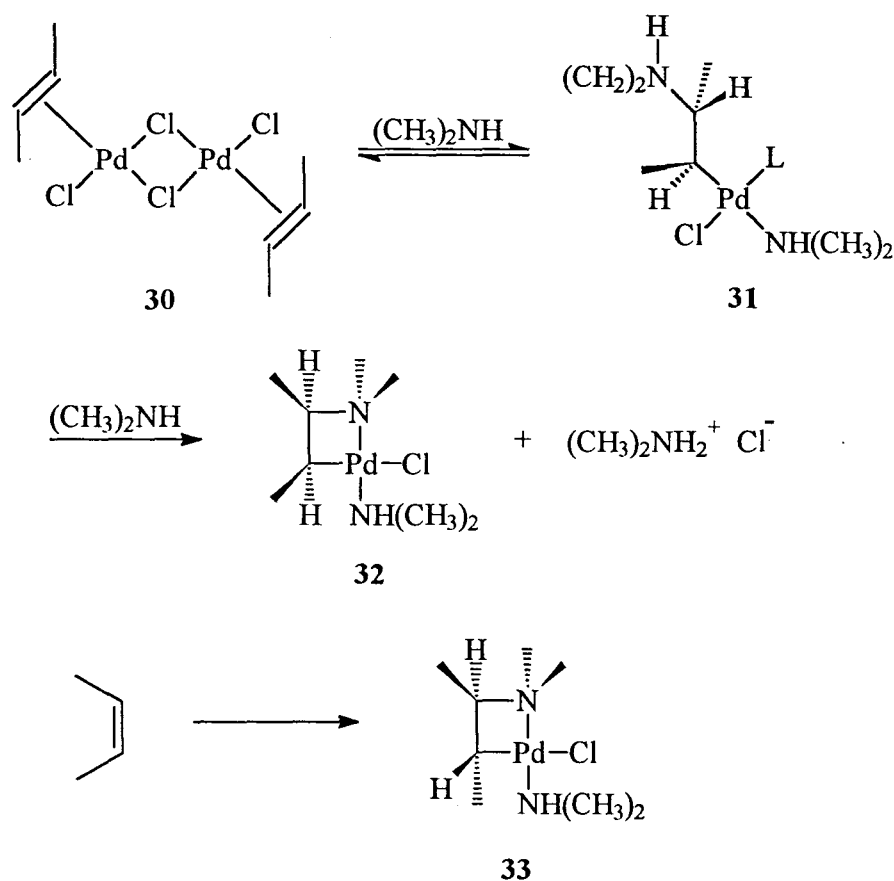
esquema 5



Assim, o processo Wacker, e outros processos envolvendo o ataque nucleofílico de água à monoolefinas e diolefinas, ocorre com estereoquímica *trans*.

A aminação das monoolefinas (E)- e (Z)-but-2-eno coordenadas ao paládio (II) foi realizada à -50°C , em tubo de RMN⁴¹. O complexo (E)-but-2-eno (**30**) foi primeiro preparado a partir do (E)-but-2-eno e cloreto de bis (benzonitrila)paládio(II) em THF-d₈, em tubo de RMN. A mistura foi resfriada à -78°C e cerca de 5 equivalentes de dimetilamina foram adicionados, via seringa. O complexo σ (**31**) foi primeiro formado numa reação muito rápida e, a seguir, ciclizado para fornecer (**32**), numa reação um pouco mais lenta (esquema 6). Similarmente, (Z)-but-2-eno produz o complexo cíclico σ (**33**), com menor rendimento.

esquema 6



Os dois complexos σ (32) e (33) foram caracterizados por seus espectros de RMN. de ^{13}C . Os sinais das metilas no complexo (32) aparecem em 11,95 e 15,94 ppm e no complexo (33) em 14,44 e 18,71 ppm. Grupos metilas em *cis* absorvem a campos mais altos que os correspondentes em *trans*, logo (32) é o composto *cis* e (33) o *trans*. Fica provado, então, que a aminação de olefinas promovida por paládio também é um processo *trans*.

1.2.3. Adição Nucleofílica à Monoolefinas Promovida por Paládio (II)⁴²

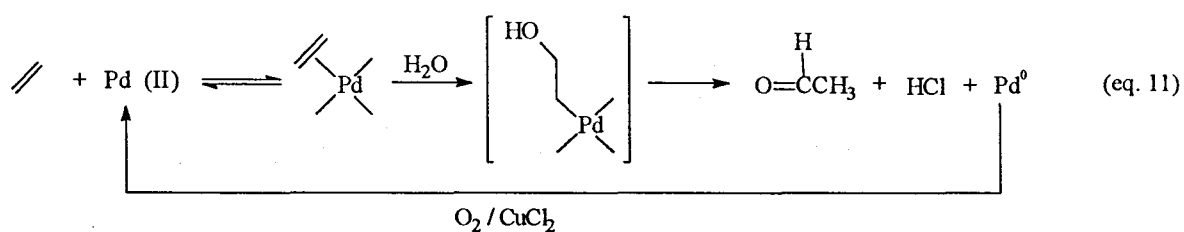
Dentre os metais de transição, o paládio é um dos mais utilizados em síntese orgânica, para química industrial e química fina, devido a versatilidade e utilidade dos complexos organopaládio. Particularmente úteis são as reações de adição nucleofílica em olefinas complexadas à Pd(II) e as reações de inserção de compostos insaturados em espécies σ -alquilpaládio(II).

O sal de paládio(II) mais comum é o PdCl₂, o qual é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. Entretanto, ele pode ser facilmente convertido nas espécies solúveis Na₂PdCl₄, PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂(MeCN)₂ e PdCl₂(SEt₂)₂. Em solventes orgânicos, os sais de paládio(II) rapidamente coordenam monoolefinas para formar haletos diméricos de π -olefinapaládio(II). Etileno e monoolefinas terminais coordenam-se mais efetivamente, seguido pelas olefinas dissustituídas *cis* e *trans*. Sob circunstâncias normais, olefinas geminalmente dissustituídas, trissustituídas e olefinas tetrasustituídas coordenam fracamente ao metal para permitir reações de adição nucleofílica. Quando coordenada ao paládio, a olefina geralmente sofre ataque nucleofílico, o qual ocorre rapidamente e predominantemente no carbono mais substituído da mesma, formando uma ligação carbono-nucleófilo e uma ligação carbono-paládio. Muitas vezes esse ataque se dá na face oposta do

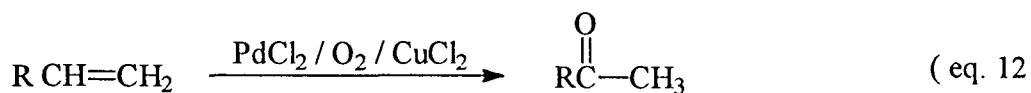
metal, sem prévia coordenação, embora isso dependa da natureza do nucleófilo. A espécie σ -alquilpaládio assim formada é completamente instável e sofre rápida β -eliminação para formar o produto da substituição e "PdHCl", o qual decompõe-se em Pd(0) e HCl.

1.2.3.1. Adição Nucleofílica de RO⁻-Oxipaladação^{42,43}

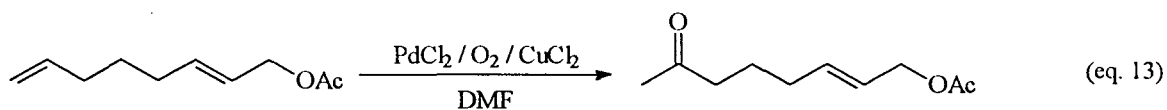
O processo Wacker para a produção do acetaldeído a partir do etileno, ocorre pelo ataque nucleofílico de OH⁻, *trans* à olefina coordenada (eq. 11).



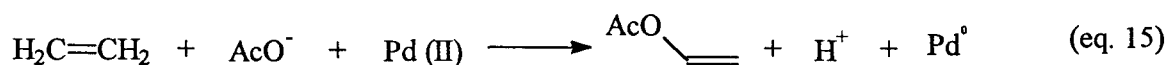
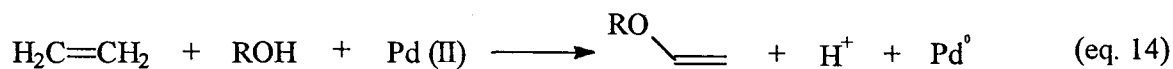
Com monoolefinas de cadeia mais longa, o ataque ocorre exclusivamente na posição mais substituída, produzindo cetonas (eq. 12). Essa reação é completamente regioespecífica e



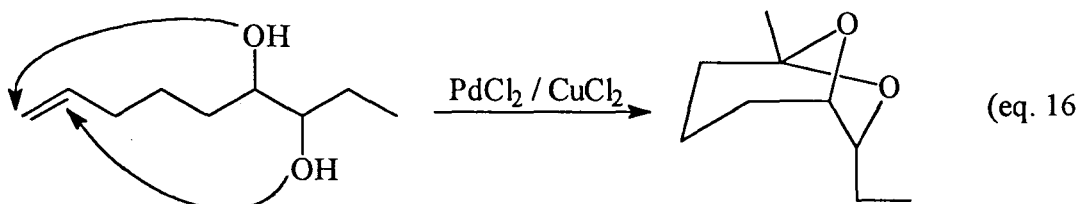
realmente distingue entre olefinas terminais e internas e, ainda tolera uma variedade de grupos funcionais (eq. 13).



Álcoois e acetato reagem similarmente para produzir enoléter e vinilacetato, respectivamente (eq. 14 e 15).

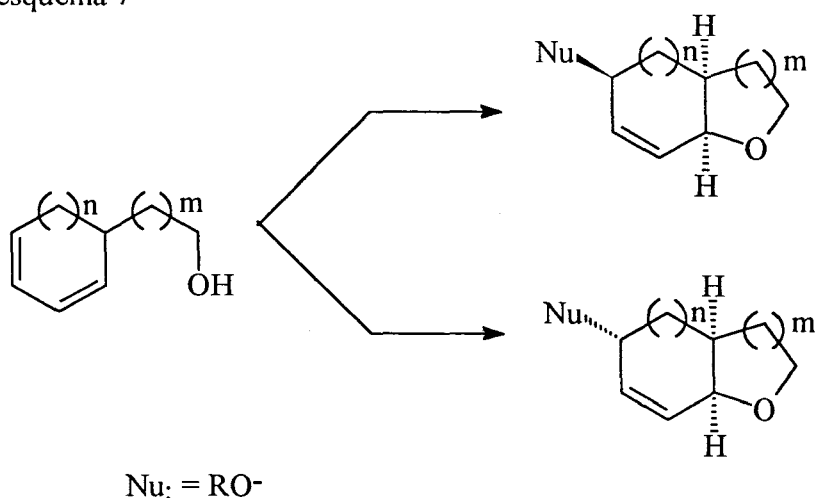


Versões intramoleculares desses processos tem provado serem particularmente úteis para a síntese de heterociclos com oxigênio. Uma variedade de álcoois ciclizam na presença de catalisadores de Pd(II). Interessante é a elegante síntese da brevicomina por este método, onde ocorre a oxidação da olefina à cetona, seguida pela formação do cetal (eq. 16).



Um grande número de tetraidrofuranos e tetraidropiranos pode ser obtido através de adições-1,4 estereocontroladas, catalisadas por complexos de paládio(II), as quais envolvem a oxipaladação intramolecular do dieno, no primeiro passo (esquema 7)⁴⁴.

esquema 7

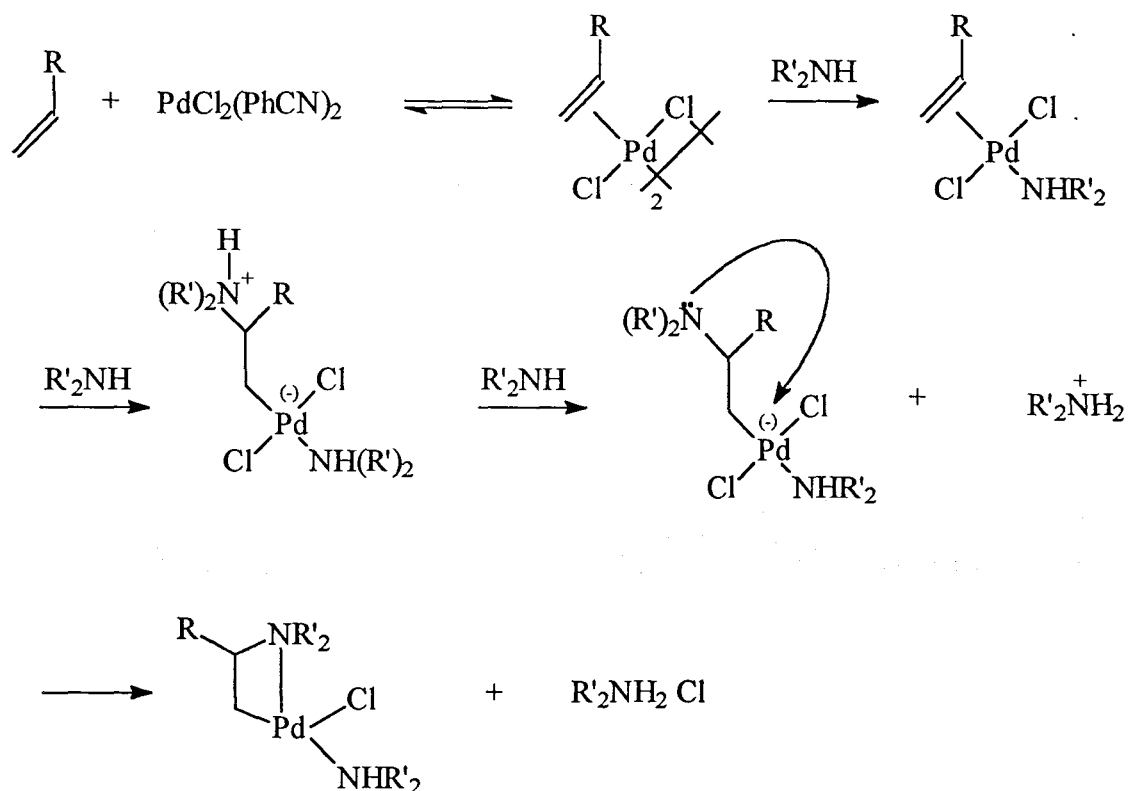


1.2.3.2. Adição Nucleofílica de Aminas - Aminopaladação^{42,45,46,47}

Ao contrário dos nucleófilos de oxigênio, os nucleófilos de nitrogênio, tais como as aminas, são excelentes ligantes para o paládio, podendo freqüentemente, deslocar a olefina coordenada, antes de atacá-la.

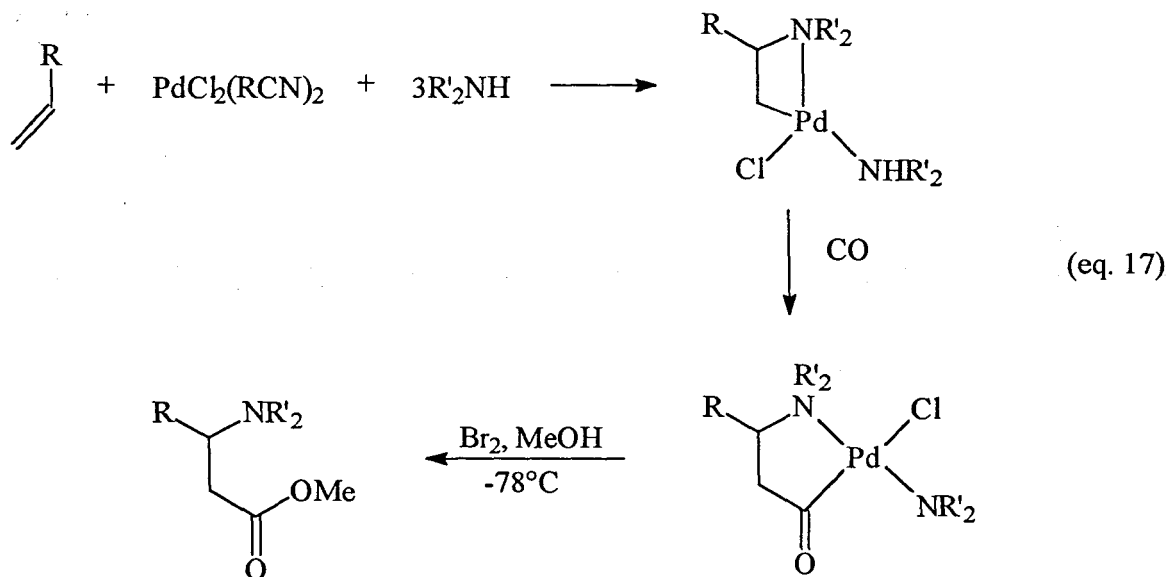
A aminação de olefinas deve ser realizada à baixa temperatura (aprox. -50°C), com lenta adição de amina para evitar que ocorra a descoordenação da olefina do metal. Três equivalentes de amina são necessários para completar a reação. Nenhuma formação de ligação carbono-nitrogênio é observada depois da adição de um equivalente de amina e nenhuma aminação completa ocorre depois da adição de dois equivalentes. A adição de um terceiro equivalente de amina resulta na aminação com rendimento maior de 90%. Isso sugere que o ataque nucleofílico ocorre no complexo olefina-paládio-amina e não no dímero olefina-paládio. Depois do terceiro equivalente de amina, o complexo β-aminoalquilpaládio, relativamente instável, é isolado e caracterizado por espectroscopia de RMN, como o único organopaládio presente (esquema 8).

esquema 8



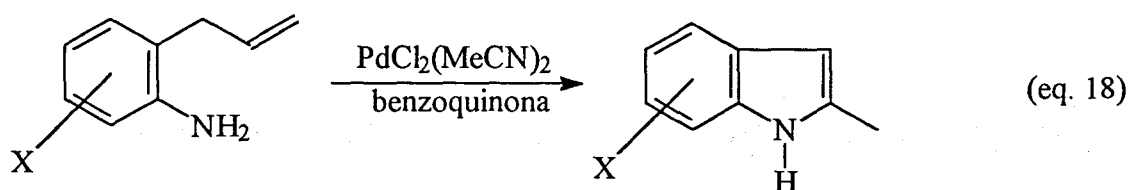
Essa reação de aminação procede melhor com aminas secundárias não impedidas e olefinas terminais. Aminas primárias e olefinas internas reagem com menor eficiência (aprox. 50% de rendimento), enquanto que olefinas trissubstituídas reagem com baixo rendimento, mesmo empregando-se amônia como nucleofílico. A estereoquímica da aminação é claramente *trans*, com o ataque ocorrendo na face oposta da olefina coordenada, sem prévia coordenação do nucleófilo ao metal. A regioquímica do ataque na posição mais substituída da olefina é consistente com o ataque nucleofílico externo.

Transformações úteis podem ser feitas com os intermediários β -aminoalquilpaládio, tais como uma variedade de inserções e clivagens oxidativas. β -aminoácidos podem ser obtidos, em bom rendimento, a partir da reação desses intermediários com monóxido de carbono e com posterior clivagem oxidativa^{48a} (eq. 17).

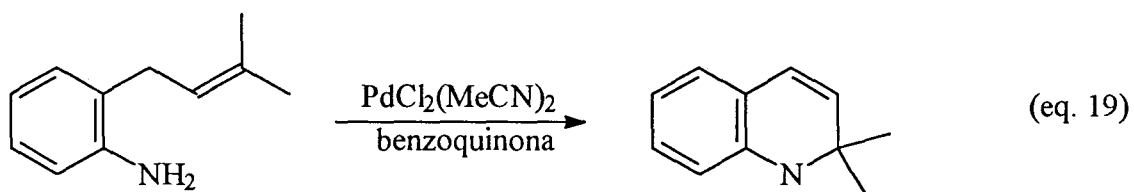


Existe a versão assimétrica da reação de oxiaminação, a qual produz aminoácidos opticamente ativos. A aminação assimétrica pode ser feita através de duas maneiras: i) utilizando uma amina opticamente ativa como nucleófilo, ou ii) utilizando um complexo de paládio com um ligante opticamente ativo^{48b}.

Contrastando com as dificuldades encontradas na aminação intermolecular de olefinas, a aminação intramolecular é consideravelmente mais fácil^{42,49}. Por exemplo, indóis são formados à partir da 2-alilanilina, usando Pd(II) como catalisador e benzoquinona como reoxidante do Pd (eq. 18).

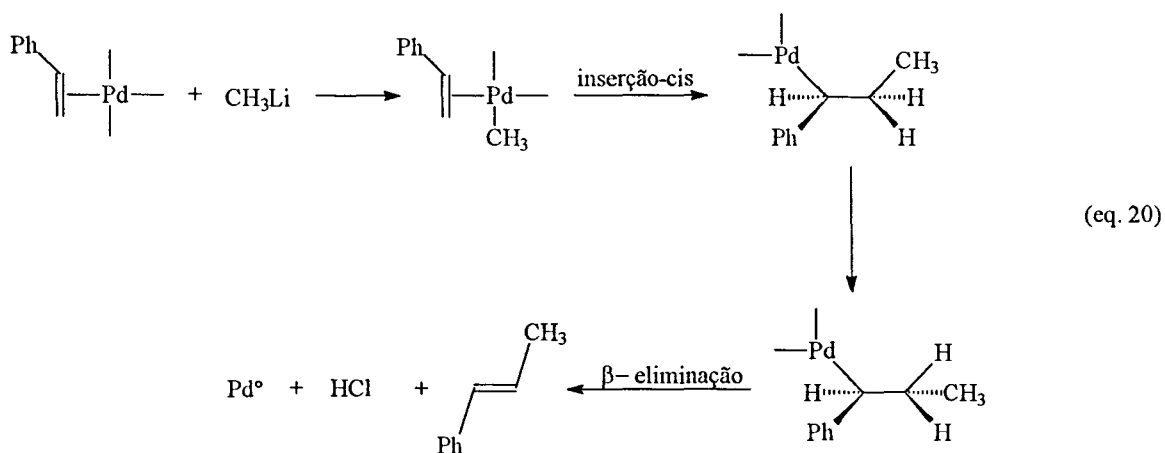


Com olefinas trissubstituídas, o ataque nucleofílico intramolecular ocorre no carbono mais substituído (eq. 19).

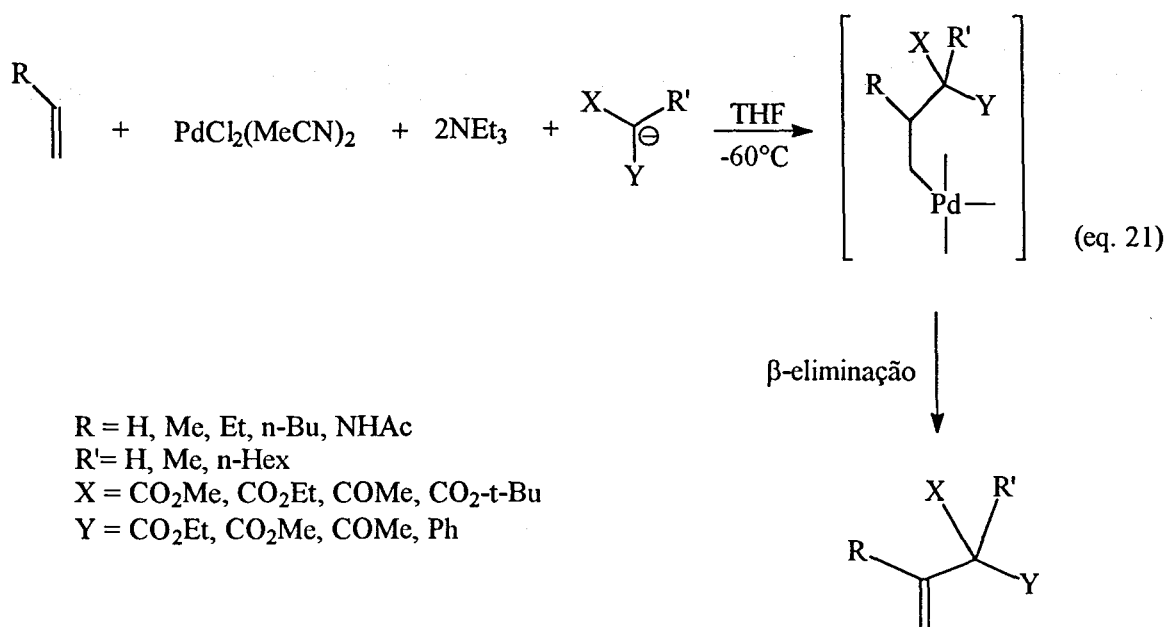


1.2.3.3. Adição Nucleofílica de Carbânions - Carbopalação^{42,50}

O uso de carbânions como nucleófilos possui alguns problemas, pois eles são facilmente oxidados pelo Pd(II), o qual é um agente oxidante razoavelmente forte. Assim, a principal reação de carbânions com complexos π -olefinapaládio(II) é a redução do paládio(II) à paládio metálico, com a concomitante oxidação do carbânion. Este fenômeno é visto nas reações de alquilação do estireno, por metil-lítio, na presença de sais de Pd(II). Com cloreto de paládio(II), somente 3% de rendimento de β -metilestireno é obtido, enquanto que com acetato de paládio(II) o rendimento é de 75% e com acetilacetonato de paládio é de 90%. O aumento do rendimento é paralelo ao aumento da resistência do sal de paládio(II) à redução e isto depende dos ligantes associados ao metal. Esta alquilação procede por um ataque nucleofílico no metal seguido por inserção *cis* da olefina na ligação metal-carbono, e posterior β -eliminação. A regioquímica dessa alquilação é dirigida pelo ataque do nucleófilo no carbono menos substituído, consistente com o mecanismo de migração/inserção (eq. 20).



Complexos monolefinicos de paládio(II), ao contrário dos complexos olefinicos quelantes, são muito mais difíceis de sofrer alquilação. A reação de complexos do tipo cloreto de olefinapaládio(II) com carbânions estabilizados resulta na não alquilação da olefina. Entretanto, a adição de 2 equivalentes de trietilamina ao complexo olefinapaládio(II), antes da adição do carbânion, leva a altos rendimentos de alquilação, com uma grande variedade de carbânions estabilizados e olefinas. Reações promovidas por metais de transição são completamente sensíveis à natureza do ligante (eq. 21).



Monoolefinas terminais são alquiladas, com bons rendimentos, predominantemente no carbono mais substituído. Esta regioquímica é consistente com o ataque nucleofílico

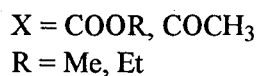
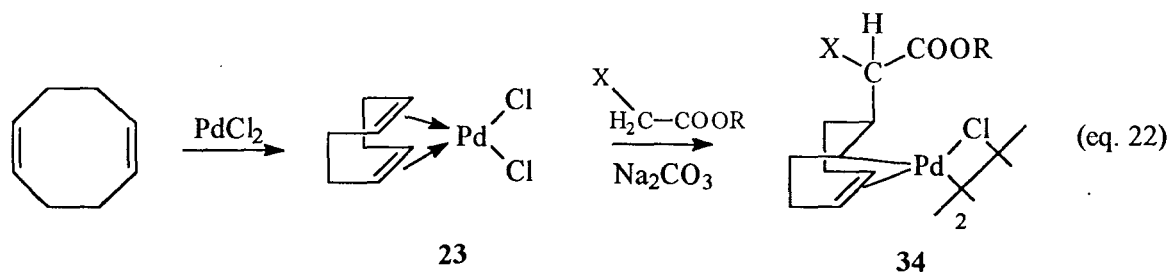
externo *trans*. Olefinas ricas em elétrons, como enamidas e N-vinilacetamida, reagem com alto rendimento. Mas olefinas pobres em elétrons, como acrilatos, não são reativas, pois não se complexam efetivamente ao paládio. Olefinas internas são alquiladas com 30-40% de rendimento, enquanto que o isobuteno e o ciclohexeno não reagem sob estas condições.

1.2.4. Adição Nucleofílica à Olefinas Quelantes Promovida por Paládio(II) e Platina(II)⁴²

A adição nucleofílica a complexos de paládio(II) e platina(II) de olefinas quelantes, como dienos, alilaminas, tioalilas, e outras, produz um intermediário quelado σ -alquilpaládio(II) estável, ao contrário das monoolefinas, que produzem complexos σ -alquilpaládio(II) instáveis e de fácil decomposição, devido a ausência de quelação.

1.2.4.1. Adição Nucleofílica em Dienos

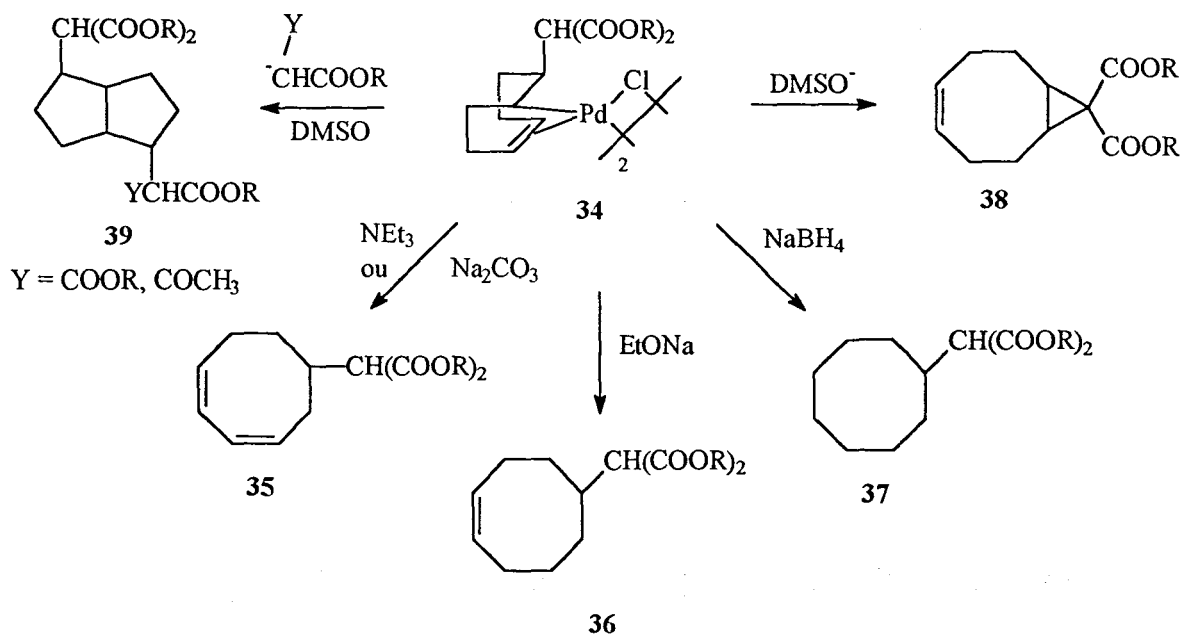
Quando o complexo cloreto de 1,5-ciclooctadienopaládio(II) (**23**) é tratado com um excesso de malonato de etila na presença de carbonato de sódio anidro, à temperatura ambiente^{51,52}, o complexo amarelo (**23**), gradualmente torna-se esbranquiçado, indicando a formação de um novo complexo (**34**), o μ,μ -diclorobis(8-dicarbetoimetil-4-ciclooctenil)dipaládio(II), similar ao complexo μ,μ -diclorobis(8-metóxi-4-ciclooctenil)dipaládio(II), da reação do 1,5-ciclooctadieno e Na_2PdCl_4 em metanol⁵³ (eq. 22).



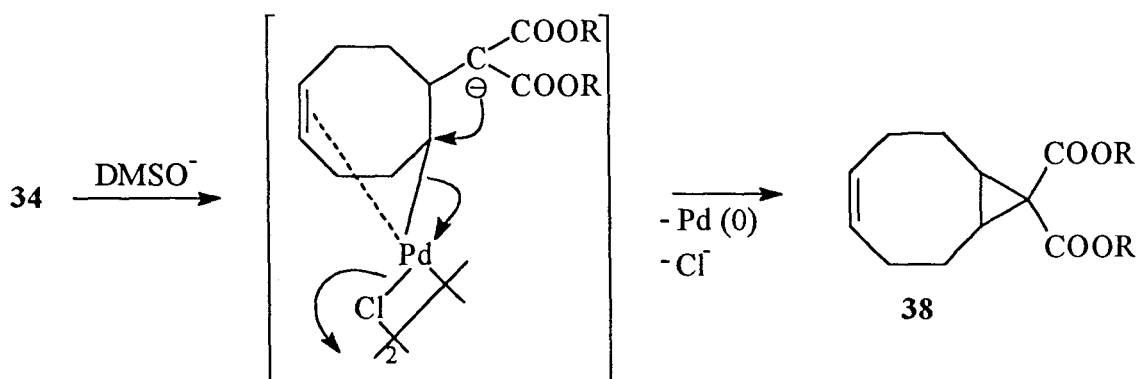
O espectro de RMN de próton do complexo (34, R= Et) apresenta um dubleto em δ 3,33ppm, relativo ao próton metínico do malonato ($J= 10\text{Hz}$), dois multipletos em 5,53 e 5,97ppm, relativos aos prótons olefínicos, um triplete em 1,24ppm e um quarteto em 4,17ppm relativos aos prótons metílicos e metilênicos do malonato. Esse complexo tem ambas ligações σ -carbonopaládio e π -carbonopaládio. Geralmente ligacões σ -carbonopaládio não são estáveis sem outros ligantes estabilizantes.

Quando $X = \text{COCH}_3$ e $R = \text{Et}$, o espectro de RMN de próton do correspondente complexo (34) mostra claramente dois singletos separados, em δ 2,22ppm atribuídos aos prótons metílicos do grupo acetil, e o próton metínico do malonato aparece como dois dubletos superpostos em 3,38ppm. Esse resultado indica que o grupo acetil, no complexo, possui duas orientações diferentes em relação ao anel ciclooctadienil. Estudos degradativos deste complexo (34) foram feitos empregando-se várias bases (esquema 9). Refluxando-se o complexo (34) com bases fracas, como trietilamina ou carbonato de sódio anidro, em benzeno, obtém-se gradualmente paládio metálico e malonato de 3,5-ciclooctadienila (35). Sua decomposição, com etóxido de sódio em etanol, forma o malonato de dietil-4-ciclooctenila (36), e sua redução, com borohidreto de sódio em éter, produz o malonato de dietilciclooctila (37).

esquema 9

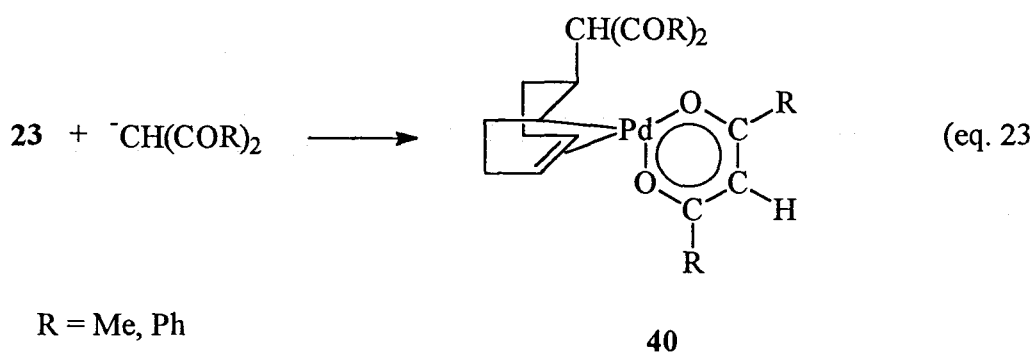


Empregando-se bases fortes, como metilsulfínilcarbânion a reação se processa à temperatura ambiente e, é completada com ligeiro aquecimento, conduzindo ao dietilbicyclo[6.1.0]non-4-eno-9,9-dicarboxilato (38). A base forte abstrai o hidrogênio do malonato formando o ânion, o qual ataca o carbono σ ligado ao paládio, originando o anel ciclopropano.

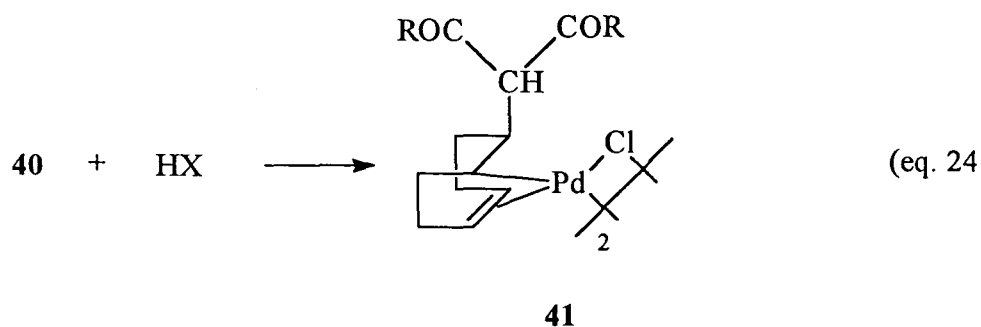


O complexo (34) pode reagir novamente com outro ânion malonato em dimetilsulfóxido, produzindo o biciclo[3.3.0]octano (39), por uma reação transanular.

O complexo dieno (23) reage também com os carbânions derivados de β -dicetonas $[\text{CH}(\text{COR})_2]^-$, onde $\text{R} = \text{Me, Ph}$ ⁵⁴. Nessas reações, o ataque nucleofílico pelo ânion β -dicetonato, pode ocorrer em dois sítios diferentes: i) no carbono da ligação dupla coordenada e ii) no metal. O cloreto de 1,5-ciclooctadienopaládio(II) (23) reage com 2 equivalentes de β -dicetonato, produzindo o complexo 8- β -dicetonil-4-ciclooctenilpaládio(β -dicetonato) (40) (eq. 23).

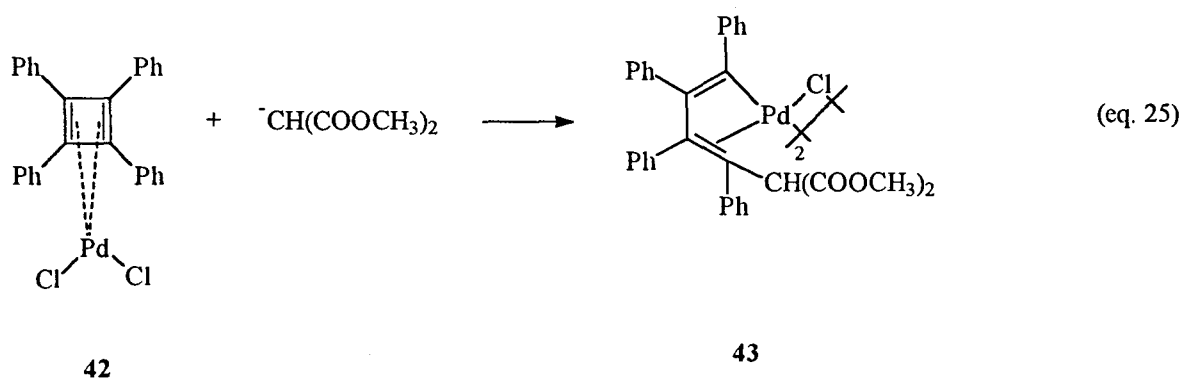


A reação de (40) com HX (X = Cl, Br, I) produz o dímero μ, μ -diclorobis(8- β -dicetonil-4-ciclooctenil)paládio(II) (41) (eq. 24).



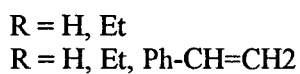
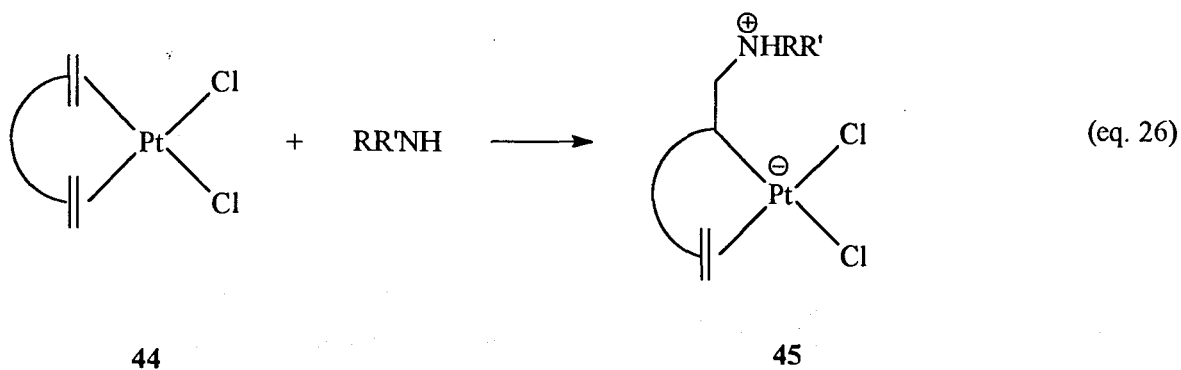
No espectro de RMN de próton do complexo solúvel ($C_8H_{12}acac$) Pt acac, os prótons vinílicos são observados em δ 5,15 e 5,20ppm e quatro sinais de metila são observados. Estes ocorrem em dois grupos de dois, o par 2,15 e 2,20ppm, os quais são atribuídos aos prótons metílicos do grupo acetilacetona, ligado ao carbono β do ciclooctenilplatina e os sinais 1,88 e 1,98ppm relativos aos prótons metílicos do grupo acetilacetonato ligado à platina. A não equivalência dos prótons metílicos do grupo acetilacetonato está associada com a simetria da molécula e a não equivalência dos prótons metílicos do grupo acetilacetona está associada com a sua restrita rotação em torno da ligação CH-C β .

O complexo cloreto de tetrafenilciclobutadienopaládio (**42**), também estável, reage com malonato de metila⁵² formando o dímero (**43**). No espectro de RMN de próton do dímero, ligeiramente solúvel em clorofórmio, são observados dois singletos superpostos relativos aos prótons metílicos do malonato, comprovando que o malonato foi adicionado ao dieno (eq. 25).

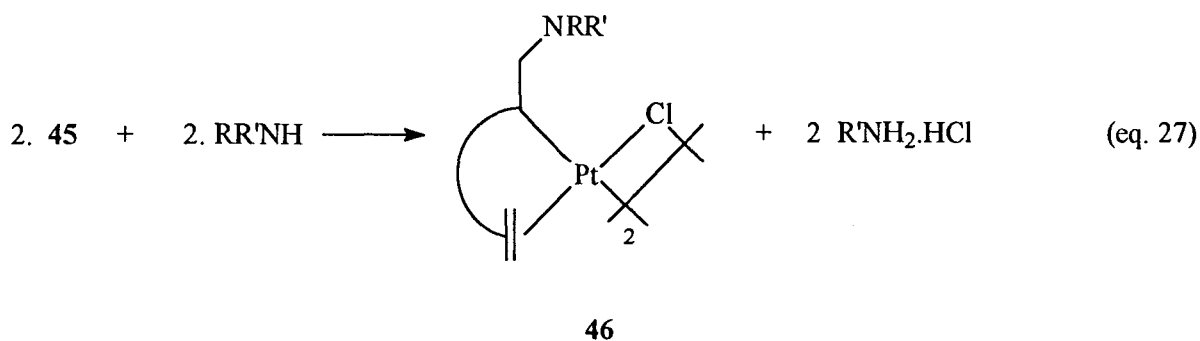


Em reações de complexos de platina(II) de 1,5-hexadieno e 4-vinilciclohexeno com 1 equivalente de amina primária ou secundária, o tipo de produto formado está relacionado com o tipo de dieno coordenado ao metal⁵⁵. O mesmo comportamento é exibido pelos

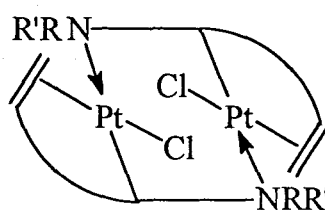
complexos dienos de cadeia aberta (1,5-hexadieno) e dieno contendo uma ligação dupla endocíclica (4-vinilciclohexeno). Em ambos os casos a reação conduziu a um produto contendo uma amina por unidade de metal (45) (eq. 26).



O complexo (45) reage com 1 equivalente de amina primária, ou secundária ou com uma base, como carbonato de sódio anidro, com perda de HCl, formando um complexo dimerico (46) (eq. 27).



Na realidade estrutura molecular dos dímeros (46) não apresenta cloro em ponte, como os dímeros de 1,5-ciclooctadieno e norbornadieno. Foi observado que os complexos (46) não reagem com p-toluidina, reação típica para complexos dimerico contendo cloro em ponte. E seus espectros de infra-vermelho mostram banda de estiramento NH em aproximadamente 3215cm^{-1} , típica de estiramento NH de amina secundária coordenada. O espectro eletrônico mostra picos intensos de absorção em 380 e 345nm , bandas típicas de transferência de carga, atribuídas à uma forte interação platina-platina. Logo, através destes dados, a estrutura só pode ser a (47).

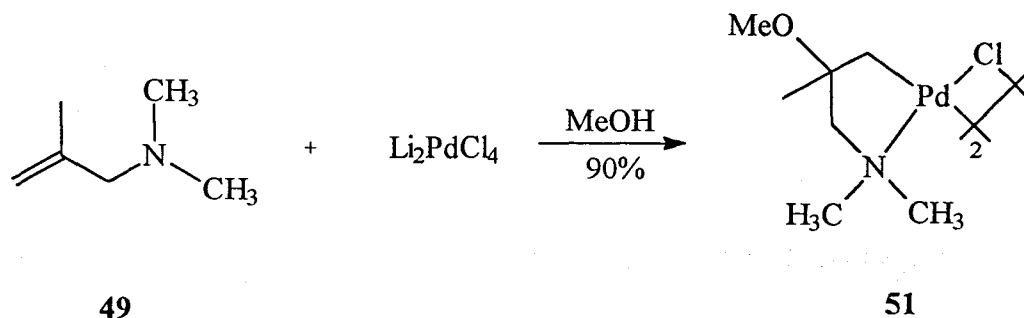
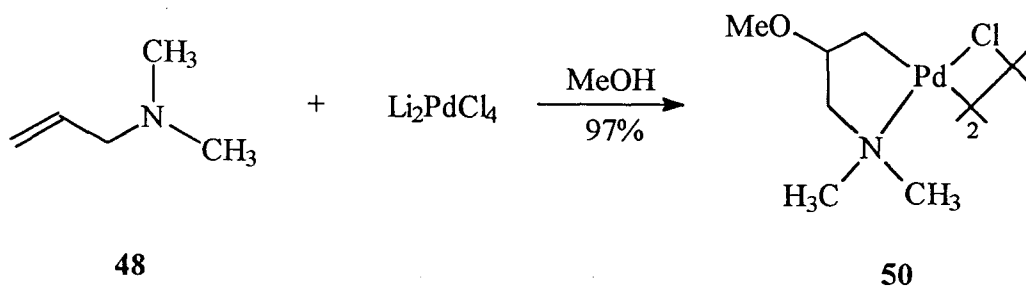


47

1.2.4.2. Adição Nucleofílica em Olefinas com Heteroátomo

As aminas alílicas terciárias N,N-dimetilalilamina (48) e N,N-dimetil-2-metilalilamina (49) reagem com tetracloropaladato(II) de lítio ou, mais lentamente, com cloreto de paládio(II) em metanol, à temperatura ambiente, produzindo os complexos diméricos di- μ -cloro-bis(2-metóxi-3-N,N-dimetilaminopropil)dipaládio(II) (50) e di- μ -cloro-bis(2-metóxi-2-metil-3-N,N-dimetilaminopropil)dipaládio(II) (51), respectivamente (esquema 10)⁵⁶.

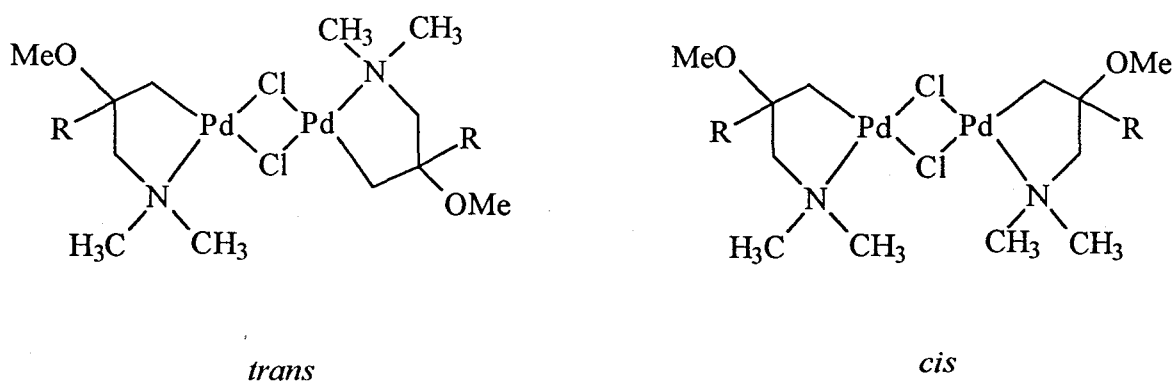
esquema 10



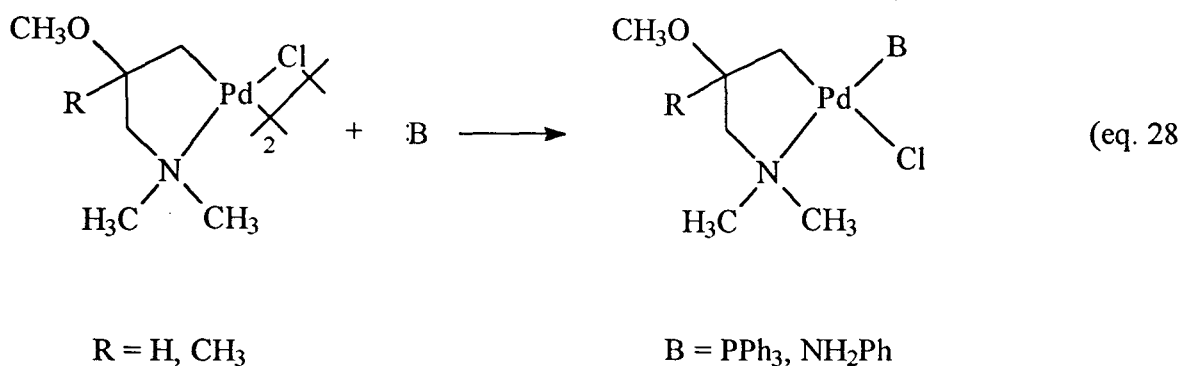
A estrutura dos complexos (50) e (51) foi estabelecida por espectroscopia de RMN. Um singlete em δ 2,75ppm corresponde aos seis prótons dos grupos metila ligados ao nitrogênio e outro singlete em 3,27ppm corresponde aos três prótons do grupo metóxi, outros picos mais complicados aparecem em 1,89 (multiplete), 2,29 (multiplete), 2,63 (dubleto) e 3,45ppm (multiplete), correspondente ao complexo (50).

Há evidência que com a adição nucleofílica de MeO^- à dupla ligação, há a formação da ligação σ entre o metal e grupo metileno terminal da espécie alil, mas não há, ainda, nenhuma indicação de coordenação do nitrogênio ao metal. O fato de que ambas ligações σ carbono-paládio e nitrogênio-paládio existem nos complexos (50) e (51), é claramente demonstrado pelo espectro de RMN de próton do complexo (51). Os singletos em δ 2,75 e 2,98ppm são atribuídos aos grupos metilas ligados ao nitrogênio e o singlete em 3,35 ppm corresponde aos três prótons do grupo metóxi. Os outros picos aparecem como singlete em

1,17ppm correspondente a três prótons, quarteto em 2,20ppm relativo a dois prótons ($J=10\text{Hz}$); duplete em 2,63ppm relativo a dois prótons ($J=2,5\text{Hz}$). A não equivalência desses grupos N-metil pode ser explicada pela existência dos isômeros *cis* e *trans* dos complexos diméricos (50) e (51). O complexo (50) também mostra picos de não equivalência dos prótons N-metil em solventes aromáticos, embora o mesmo não tenha sido verificado empregando-se clorofórmio.

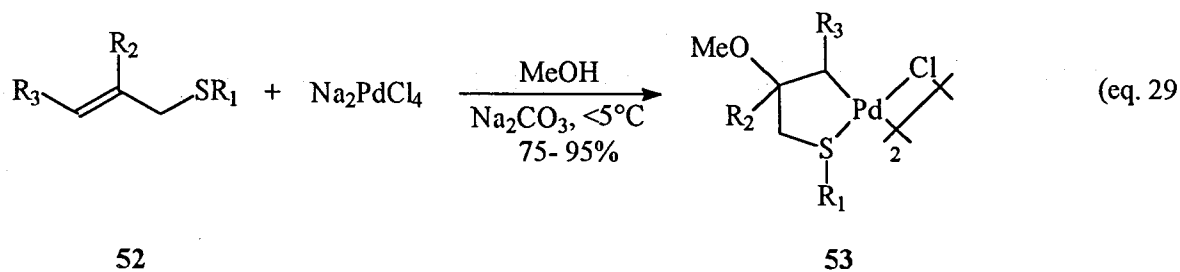


Os complexos (50) e (51) reagem com anilina ou trifenilfosfina em refluxo com benzeno-heptano, para produzir os complexos monoméricos, em bons rendimentos (eq. 28).



As tioalilas reagem com tetracloropaladato de sódio, em metanol e na presença de carbonato de sódio, à baixa temperatura, para dar os complexos diméricos di- μ -cloro-bis(2-metóxi-3-alkil ou fenilmercaptopropil)dipaládio(II), similares aos obtidos pelas reações de adição nucleofílica do ânion metóxi às alilaminas coordenadas^{57 a}. A habilidade de coordenação do átomo de enxofre ao paládio é maior do que a do nitrogênio.

A tert-butilmetiltioalila (**52a**) reage com quantidades equimolares de paladato de sódio, em metanol e carbonato de sódio, à 5°C, para formar o complexo identificado como bis{ μ -cloro-[3-(tert-butiltio)-2-metóxi-2-metilpropil]paládio(II)} (**53 a**) (eq. 29).



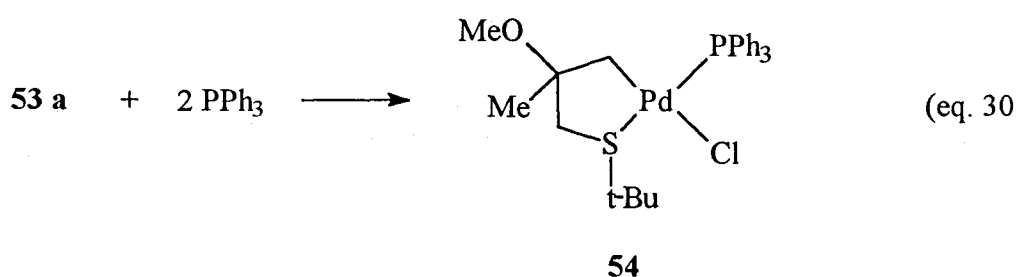
	a	b	c	d	e	f	g	h
R1	t-Bu	t-Bu	Ph	Ph	Et	Et	Et	Et
R2	Me	H	Me	H	Me	H	H	H
R3	H	H	H	H	H	H	Me	Ph

O espectro de RMN de próton do complexo (**53 a**) mostra três singletos em δ 3,31; 1,52 e 1,32ppm dos grupos metóxi, tert-butil e metil, respectivamente. Um amplo quarteto do tipo AB ($J=11\text{Hz}$) em 2,62ppm é atribuído ao grupo CH_2S e um largo singlete em 2,27ppm corresponde ao grupo metileno ligado ao paládio, consistente com a estrutura (**53 a**).

Similarmente, as outras tioalilas (**52 b-f**) produzem os correspondentes complexos (**53 b-f**). Crotil (**52-g**) e cinamiltioalilas (**52-h**) não conduzem aos complexos análogos (**53-g, h**),

sugerindo que ou a reação de oxipaladação de olefinas internas é mais difícil ou que a ligação σ carbono secundário-Pd nesses complexos é extremamente instável.

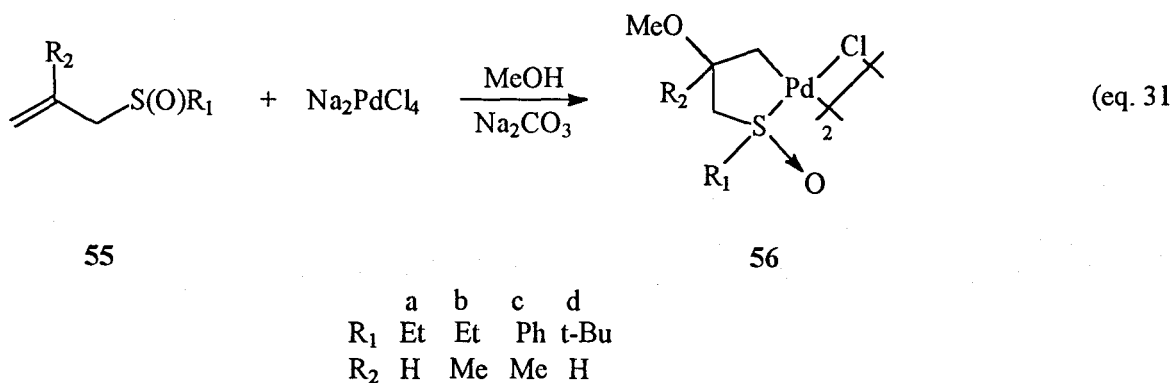
O complexo dimérico (**53 a**) reage com trifenilfosfina em benzeno para dar o complexo monomérico (**54**) (eq. 30).



O espectro de RMN de próton de (**54 a**) mostra três singletos em δ 2,95; 1,63; 1,17ppm atribuídos aos grupos metóxi, t-butil e metil, respectivamente, o quarteto do tipo AB ($J=11\text{Hz}$) em 2,66ppm é relativo ao $\text{CH}_2\text{-S}$, o dupletto em 1,4ppm é atribuído ao $\text{CH}_2\text{-Pd}$, o qual apresenta um deslocamento químico mais baixo que o (**53 a**) e o multipletto das fenilas da PPh₃. Estas atribuições e as variações nos deslocamentos químicos de alguns prótons de (**53 a**) e (**54**) permitem a elucidação da estrutura do complexo e mostram que a trifenilfosfina está situada *trans* ao átomo de enxofre.

A reação de sulfóxidos alílicos (**55 a-d**) e tetracloropaladato de sódio em metanol, na presença de carbonato de sódio, forma complexos organopaládios análogos ao (**53**). O sulfóxido é conhecido como um ligante ambidentado, e coordena-se ao paládio através do

átomo de enxofre ^{57b}. Tal reação com o sulfóxido (**55 a**) conduz ao complexo incolor identificado como bis{μ-cloro-[(3-etilsulfóxido)-2-metóxiopropil]}paládio(II)} (**56**), com 20% de rendimento (eq. 31).

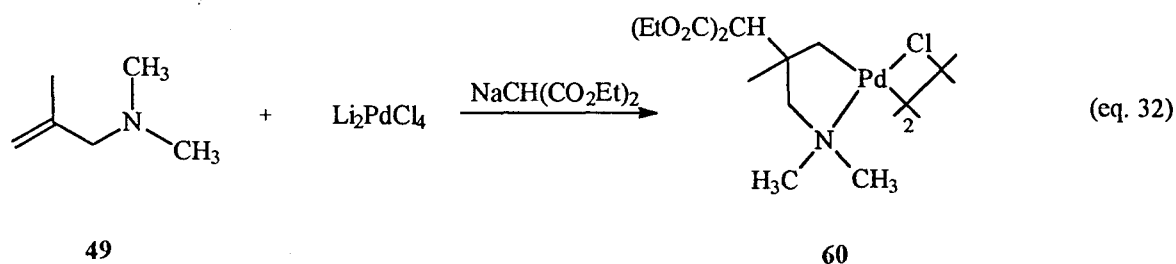


A reprodutibilidade dessa reação foi pobre e o rendimento foi baixo, podendo ser atribuído ao enfraquecimento da ligação entre o grupo -S(O)- e o átomo de Pd. Os outros sulfóxidos (**55 b-d**) não dão os correspondentes complexos.

A alilamina (**48**) e a tioalila (**57**) reagem, na presença de tetracloropaladato de lítio (LTP), com carbânions, em alto rendimento e completa regioseletividade⁵⁸. Assim, a adição de 1,0 equivalente de dietilmalonato de sódio à uma solução contendo uma quantidade equimolar de dimetilalilamina (**48**) e LTP em THF produz, depois de 6-8h em agitação à temperatura ambiente, o paladociclo (**58 a**) (esquema 11).

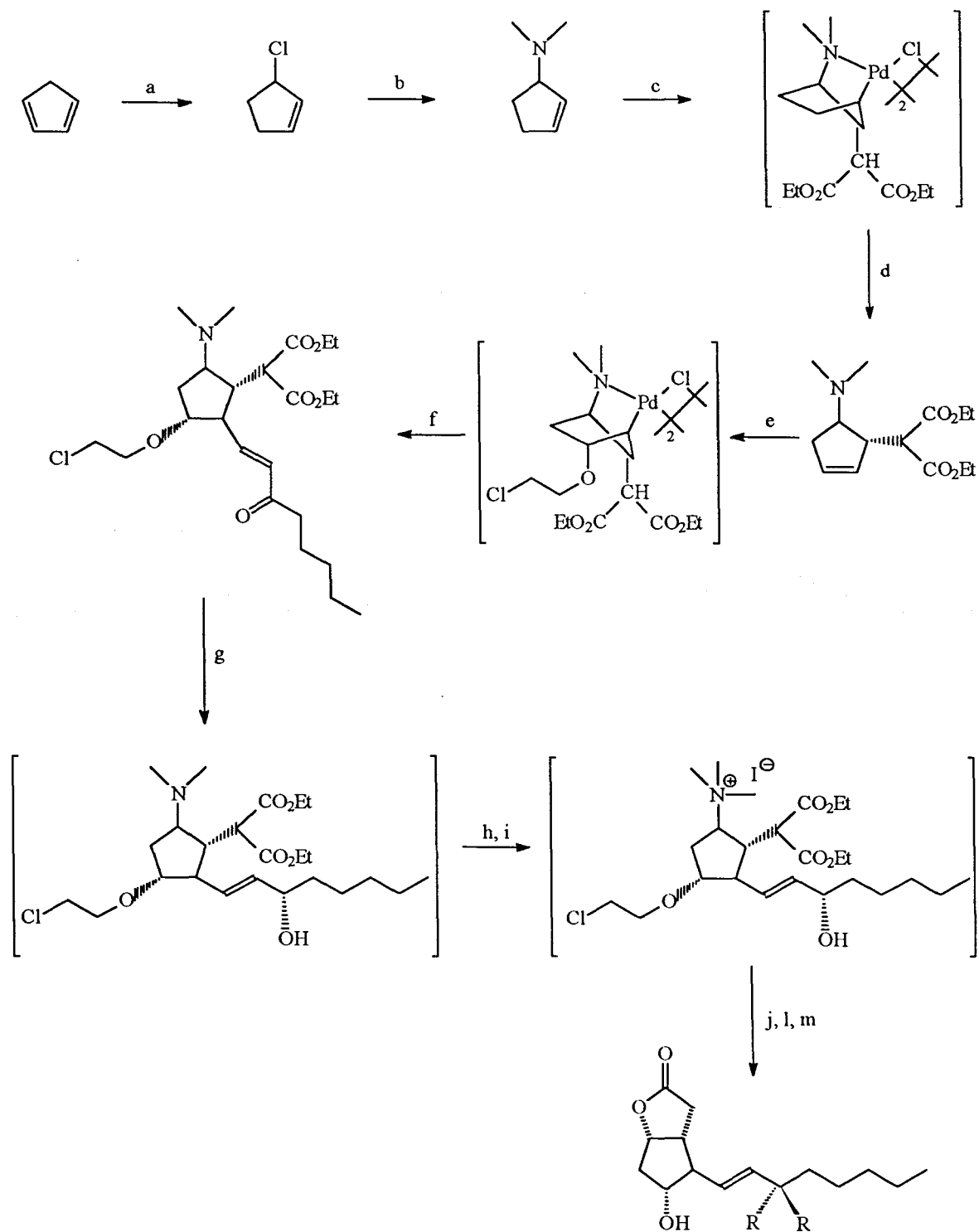
CDCl₃ apresenta δ 1,25(t,6H, J= 7Hz) do CH₃ do malonato; 1,48(d,3H, J= 7Hz) e 1,56(d,3H, J= 7Hz) dos (CH₃)₂-CH-S; 1,7-2,7(m,5H) dos grupos Pd-CH₂-CH-CH₂-S; 2,90(m,1H) S-CH(CH₃)₂, 3,30(d,1H, J= 7Hz) do CH do malonato e 4,16(q,4H, J= 7Hz) do CH₂ do malonato.

A natureza bidentada dos ligantes (48) e (57) é aparentemente necessária para ocorrer a reação de adição nucleofílica à olefinas. Álcoois alílicos, alilfeniléter, etilacrilato e 1-octeno não reagem com dietilmalonato de sódio e LTP em THF. A reação é relativamente não sensível volume do nucleófilo. Os nucleófilos mais volumosos (d,f) fornecem rendimentos de 91 e 89%, respectivamente. Efeitos estéricos nos substratos alílicos são mais importantes, embora toleráveis: o uso de 2-metil-3,N,N-dimetilaminoprop-1-eno (49) com dietilmalonato de sódio e LTP em THF, contendo 20% de HMPA forma o paladociclo (60), com 60% de rendimento (eq. 32).



Os complexos (58) e (59) podem ser convenientemente reduzidos aos correspondentes γ -amino ou γ -alquiltioésteres ou cetonas. Os paladociclos (59), podem ser reduzidos com borohidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio em THF, com altos rendimentos. Os complexos (58), também podem ser reduzidos com borohidreto de sódio ou borbulhando gás hidrogênio por 2min.

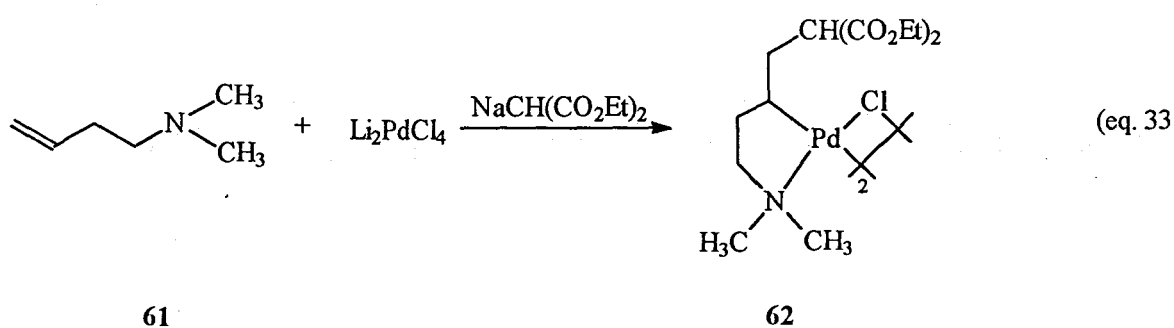
Uma interessante aplicação dessa reação de carbopalação é a elegante síntese do precursor da prostaglandina PGF_{2 α} , em quatro etapas a partir do ciclopentadieno e com 35% de rendimento global (esquema 12)⁵⁹.



(a) HCl(g); (b) HNMe₂, THF, -78°C 95%; (c) Li₂PdCl₄, NaCH(CO₂Et)₂, THF, 0°C; (d) EtN(i-Pr)₂, 92%; (e) Li₂PdCl₄, β-chloroetanol/DMSO, EtN(i-Pr)₂, 0-5°C; (f) n-pentylvinylcetona, DMF/benzeno, 50%; (g) L-selectride, THF, -115°C; (h) acetona, (NH₄)₂CO₃, NaCN, DMF, 75°C; (i) MeI; (j) KOH(aq.), DMF, 18h; (l) 120°C, 12h; (m) HCl, 80%

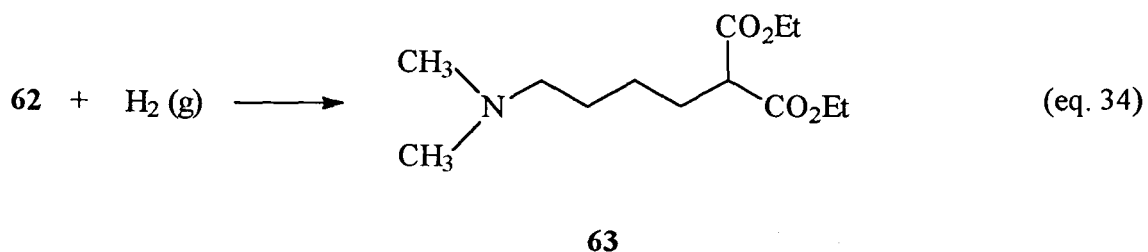
A reação de carbopaladação, representa um modo de formação de ligação carbono-carbono, no qual o nucleófilo adiciona-se regio e estereoespecificamente no carbono β de aminas alílicas e tioalilas.

A carbopaladação de homoalilaminas e tiohomoalilas ocorre também regioespecificamente, com ataque nucleofílico no carbono terminal da olefina⁶⁰. Assim o tratamento da homoalilamina 4-dimetilamino-1-buteno (**61**) com dietilmalonato de sódio em THF à temperatura ambiente, por 1h, leva ao paladociclo (**62**) (eq. 33).

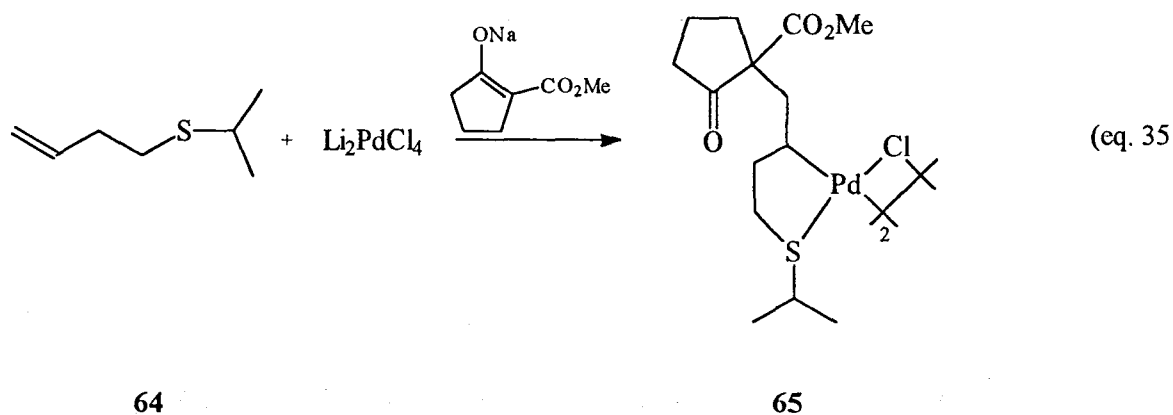


O espectro de RMN de próton do complexo (**62**) em CDCl_3 revela: δ 4,17(q,2H, $J=7\text{Hz}$) e 4,15(q,2H, $J=7\text{Hz}$) dos CH_2 do malonato; 3,60(t,1H, $J=8\text{Hz}$) do CH do malonato; 2,72(s,3H) e 2,70(s,3H) das metilas do nitrogênio; 1,6-2,7(m,7H); 1,26(t,3H, $J=7\text{Hz}$) e 1,24(t,3H, $J=7\text{Hz}$) das metilas do malonato.

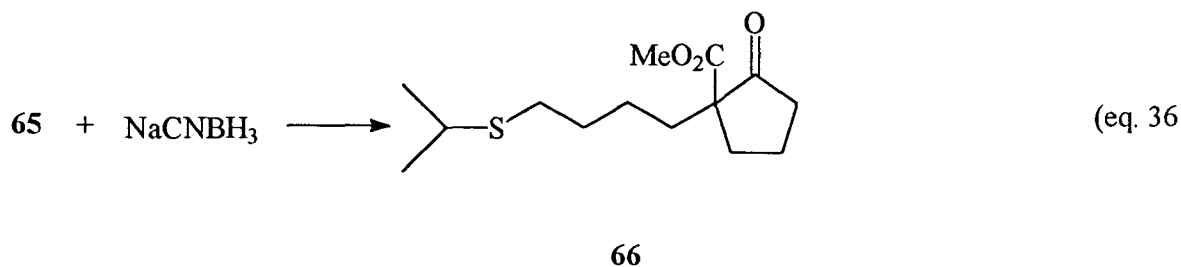
A hidrogenação de (**62**) em THF por 5min, leva ao aminodiéster (**63**) com 90% de rendimento (eq. 34).



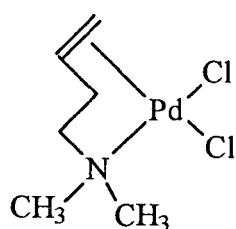
Similarmente, a tiohomoalila isopropil-3-tiobutenila (**64**) reage com 2-carbometóxiciclopentanona de sódio e LTP, em THF e à temperatura ambiente, para formar o paladociclo (**65**) com 96% de rendimento (eq. 35).



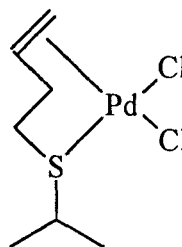
O complexo (**65**) é reduzido com cianoborohidreto de sódio em metanol para dar (**66**) com 93% de rendimento (eq. 36).



Acredita-se que essas reações envolvam os complexos intermediários π -olefinapaládio(II) (**67**) e (**68**). O ataque nucleofílico do enolato diretamente na olefina coordenada fornece como resultado os paladociclos isolados (**62**) e (**65**).

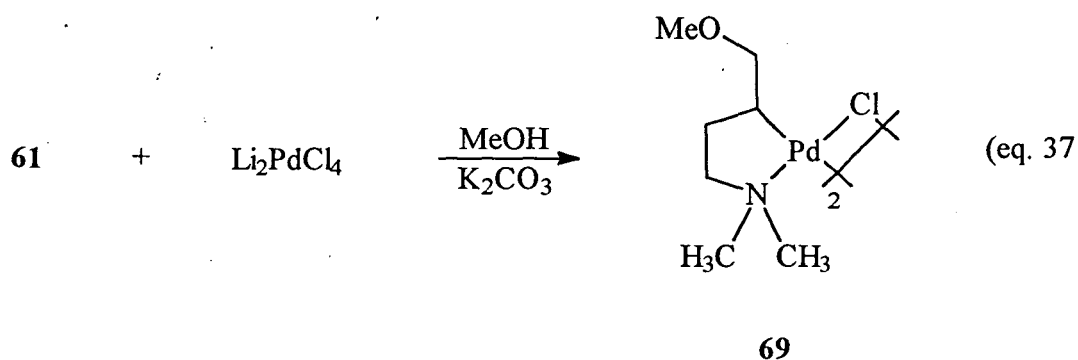


67



68

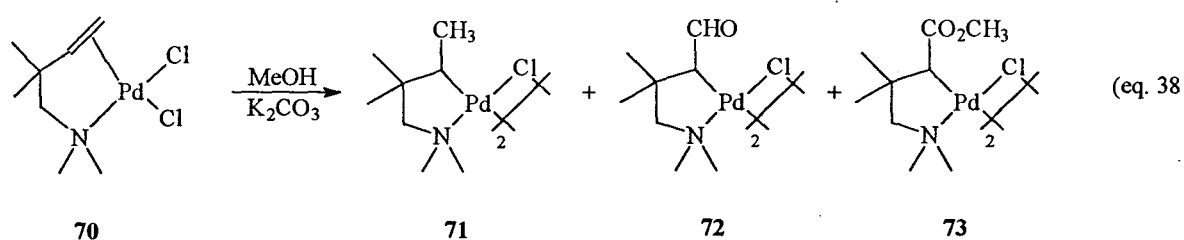
A metoxipaladação de tioromoalilas e homoalilsulfidas é similar a carbopaladação. Tratando (61) com LTP em metanol contendo um excesso de carbonato de potássio, à temperatura ambiente por 20min, produz o paladociclo (69) com 83% de rendimento (eq. 37).



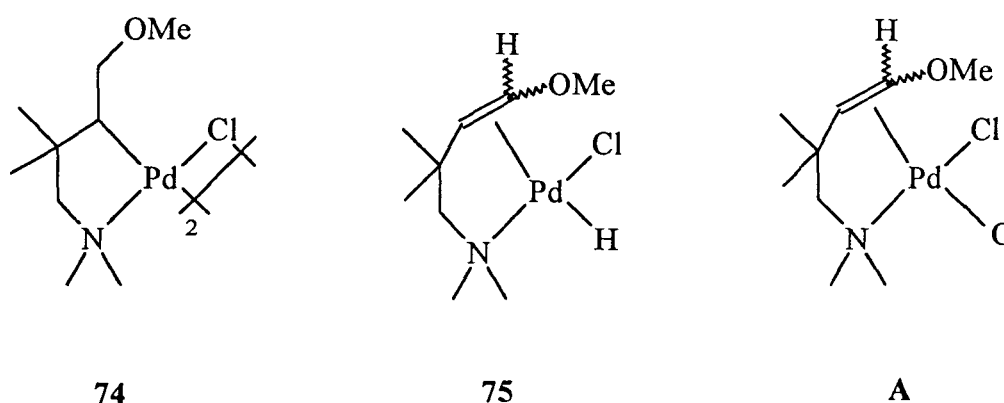
É possível, então, introduzir nucleófilos de oxigênio ou carbono regioespecificamente no carbono interno ou terminal de espécies alil ou homoalilaminas e tioalilas ou tioromoalilas com alto rendimento. A preferência do paládio por formar complexos σ de cinco membros, os quais são termodinamicamente mais estáveis, governa a regioquímica do ataque nucleofílico no carbono interno, para as espécies alílicas, ou no carbono terminal, para as espécies homoalílicas.

O complexo dicloro(2,2,N,N-tetrametil-3-buten-1-amina)paládio(II) (70), obtido a partir da coordenação da correspondente homoalilamina com cloreto de paládio(II), reage

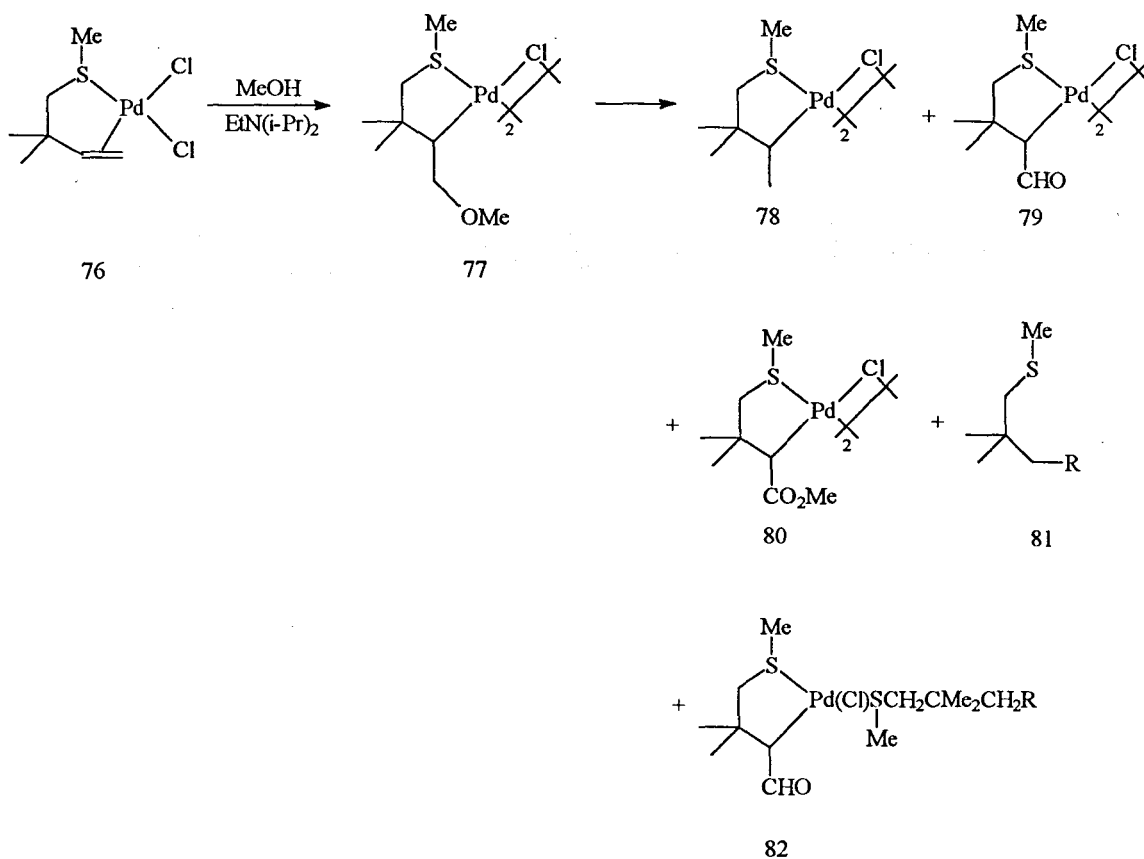
com metanol na presença de carbonato de potássio anidro, à temperatura ambiente, para dar uma mistura de complexos (71, 72 e 73), os quais resultam da redução e da oxidação do nucleófilo metóxi incorporado ao complexo (eq. 38)⁶¹.



Quando o complexo (70) reage com metóxido de sódio há, primeiramente, a formação do intermediário (74). Tal intermediário sofre uma transferência de hidrogênio do carbono α ligado ao paládio para dar o intermediário (75), o qual pode trocar o H ligado ao paládio pelo Cl do complexo (70), produzindo o dímero (71) e o respectivo complexo viniléter (A). A formação de (72) e (73) pode envolver o ataque nucleofílico, promovido por base, no átomo de carbono viniléter ⁶².

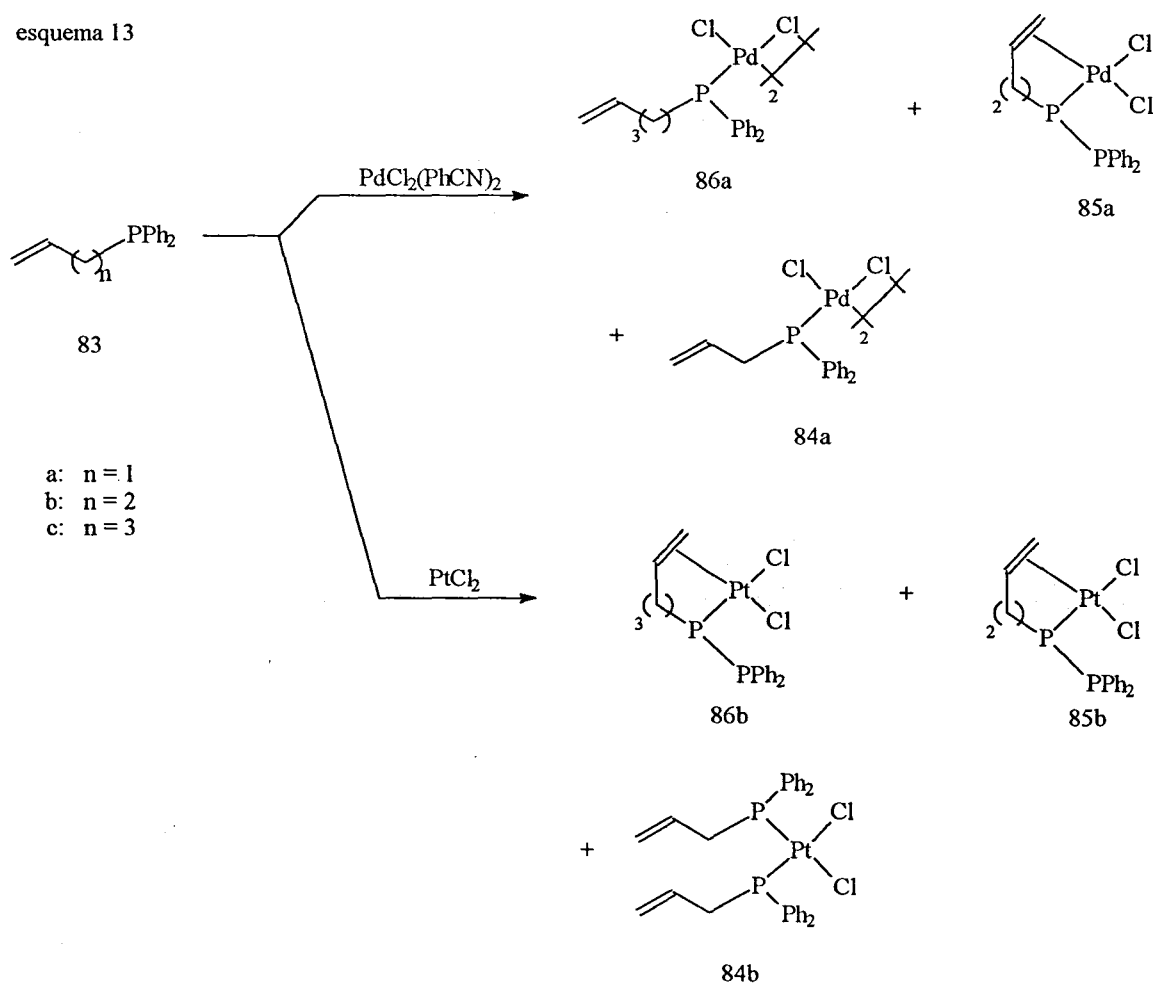


A metoxipaladação do análogo dicloro(2,2-dimetilbut-3-eniltiometil)paládio(II) (76) fornece o complexo (77), o qual sofre reações subseqüentes conduzindo aos produtos (78, 79, 80, 81 e 82) (eq. 39)⁶³.



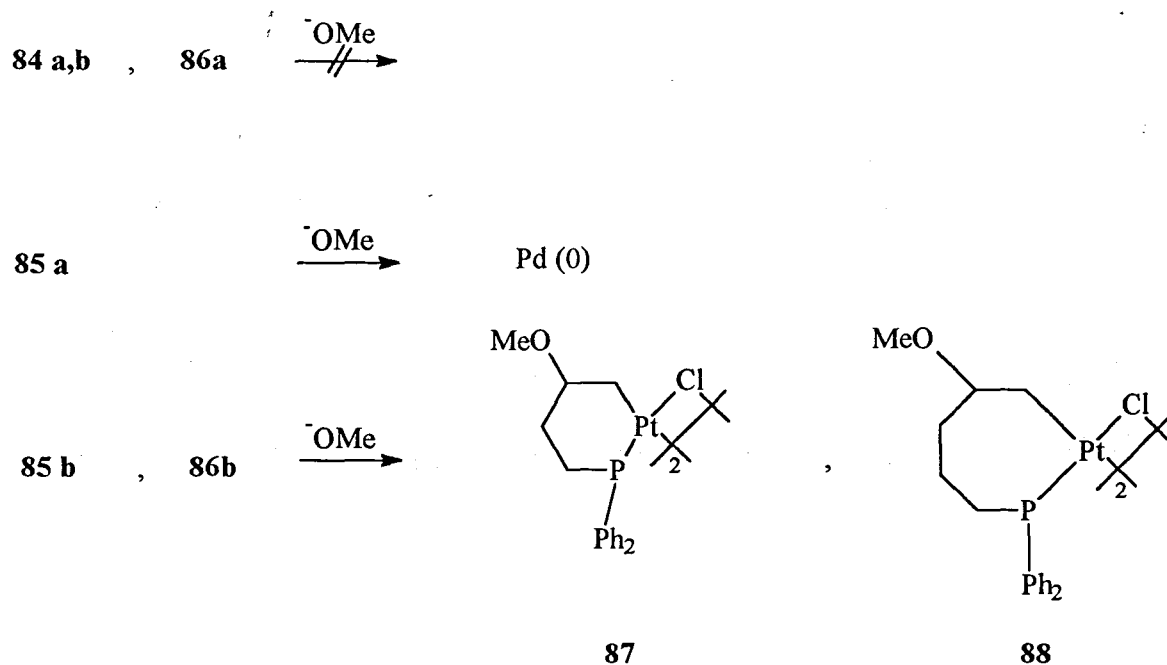
Fosfinas insaturadas, tais como alil (83 a), but-3-enil (83 b) e pent-4-enil-difenilfosfina (83 c), são adicionadas aos complexos $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ou PtCl_2 para formar os respectivos complexos (84 a,b), (85 a,b) e (86 a,b) (esquema 13)⁶⁴.

esquema 13



A reação dos complexos acima com ânion metóxi dá os seguintes resultados: i) (84 a,b,) e (86 a) não sofrem adição nucleofílica porque a ligação dupla não está coordenada; ii) (85 a) decompõe-se a paládio metálico e iii) (85 b) e (86 b) sofrem adição nucleofílica de metóxi produzindo os complexos (87) e (88), respectivamente (esquema 14).

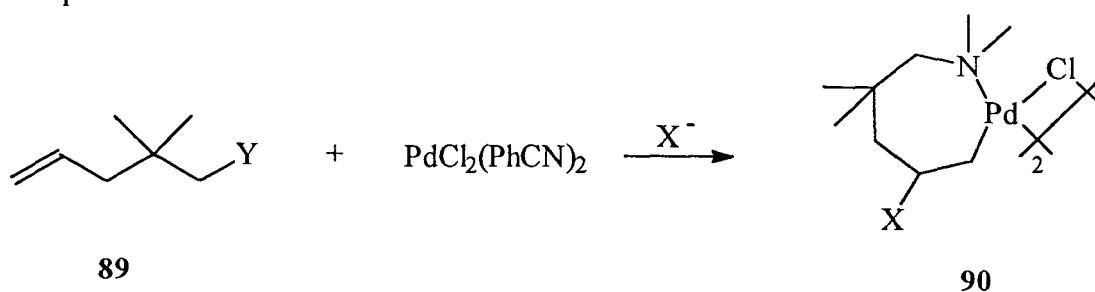
esquema 14



A formação dos complexos (87) e (88) não é conclusiva e é contrária à tendência normal de formação dos complexos de Pd(II) cíclicos estáveis de cinco e seis membros. Um melhor estudo faz-se necessário.

As olefinas potencialmente quelantes 2,2-N,N-tetrametilpent-4-enilamina (89 a) e 2,2-dimetilpent-4-metilenoila (89 b) quando adicionadas à uma solução de cloreto de (bis)benzonitrilapaládio(II) em diclorometano, resultam nos complexos (90) e (91) (esquema 15)⁶⁵.

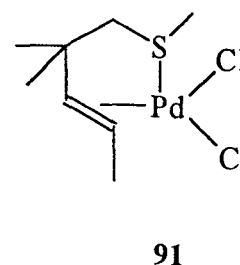
esquema 15



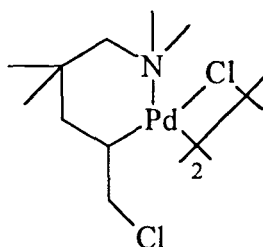
a : Y = NMe₂

X = Cl, Br

b : Y = SMe

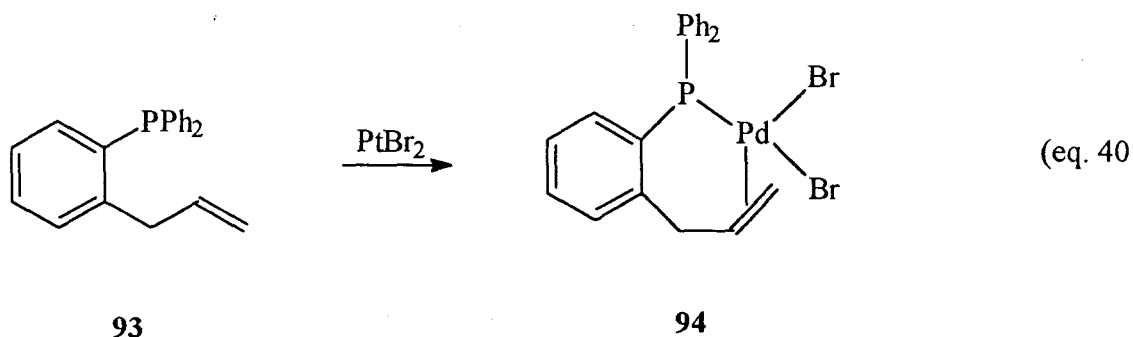


O espectro de RMN de próton em DMSO do produto da reação de (89 a) sugere uma estrutura com anel de sete membros (90). A presença de um único próton altamente acoplado em δ 3,99 permite assinalar a estrutura (90), melhor que a (92). A formação de um análogo anel de 7 membros no caso de platina, já foi registrado⁶⁴.

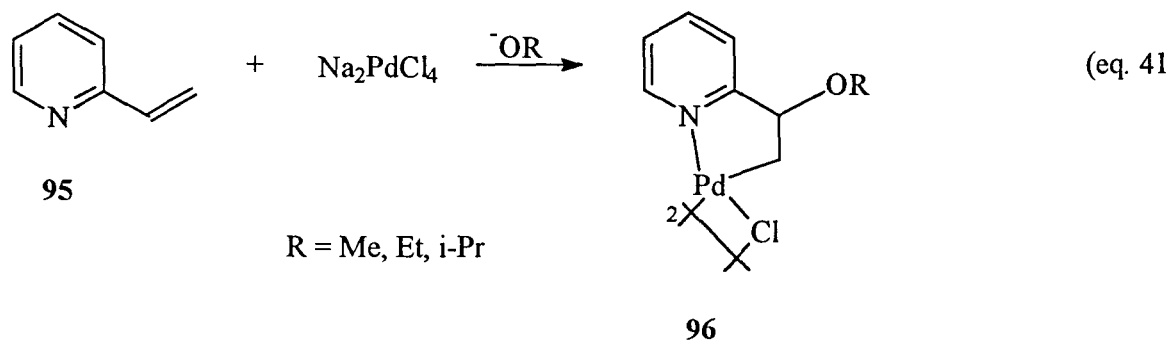


O espectro de RMN de próton do complexo (91) apresenta prótons olefinicos em δ 5,60(m,1H) e 5,70ppm (d,1H) e metílicos em 2,09ppm(d,3H).

A olefina 2-alildifenilfosfina (**93**) reage, por coordenação da ligação dupla (I.V.: banda de estiramento C-C em 1492cm^{-1}) e do ligante fosfina, com brometo de platina(II), em clorofórmio para dar o complexo monomérico (**94**), com formação de um anel quelato de 6 membros (eq. 40)⁶⁶.



A olefina 2-vinilpiridina (**95**) reage com tetracloropaladato de sódio em metanol, etanol ou isopropanol originando o complexo dimérico di- μ -cloro-bis[2-alcóxi-2-(α -piridil)etil]dipaládio(II) (**96**) (eq. 41)⁶⁷.



O espectro de RMN de próton do complexo (**96**) mostra um singlete em δ 3,42ppm dos prótons do grupo metóxi, um multipeto em 4,18ppm dos prótons metilênicos, um multipeto em 5,45ppm do próton metínico e um multipeto em 8,04-9,04ppm dos prótons piridínicos.

CAPÍTULO II

Objetivos e Plano Geral

2. OBJETIVOS E PLANO GERAL

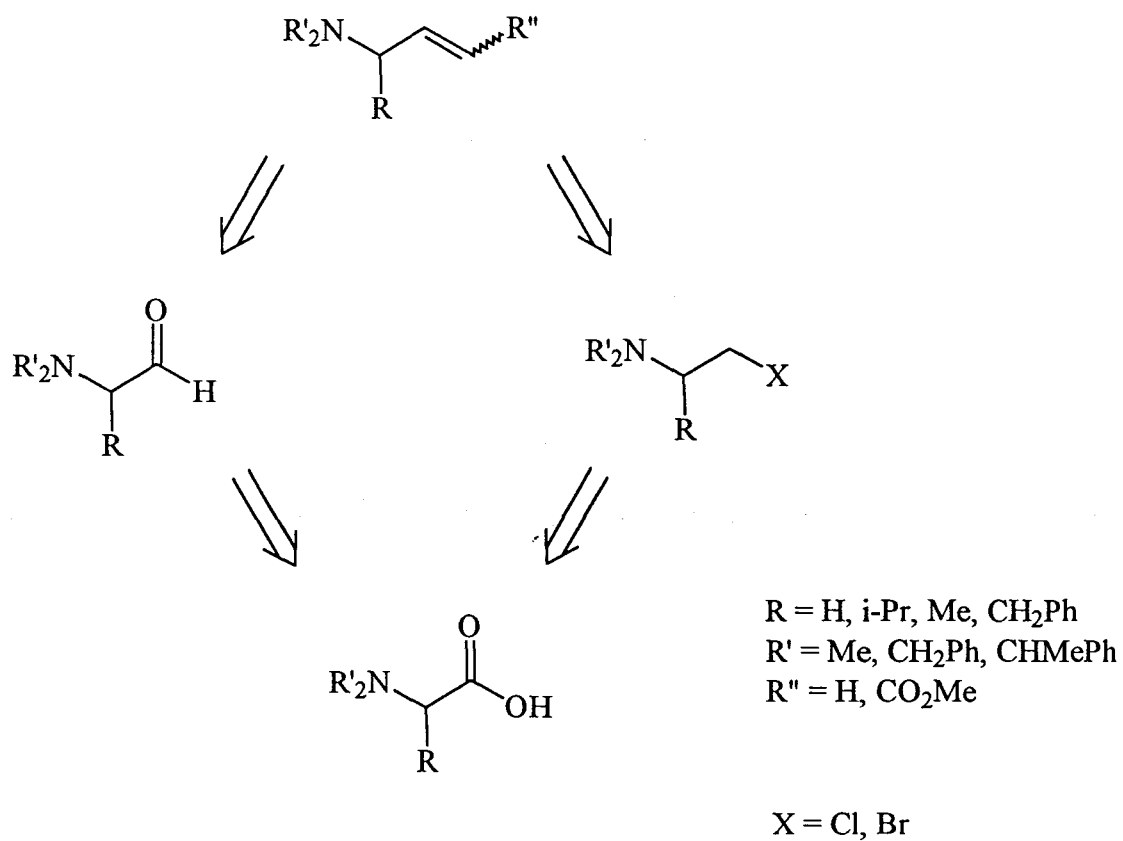
2.1. Objetivos

Sintetizar aminas alílicas quirais e não quirais e coordená-las aos complexos de paládio (II), estudando a suas reações de adição nucleofílica de ânions carboxilatos e metóxi. A presença de quiralidade na molécula substrato poderia representar uma possibilidade de indução assimétrica, uma vez que, nessas reações de adição nucleofílica, está envolvida a formação de um novo centro assimétrico.

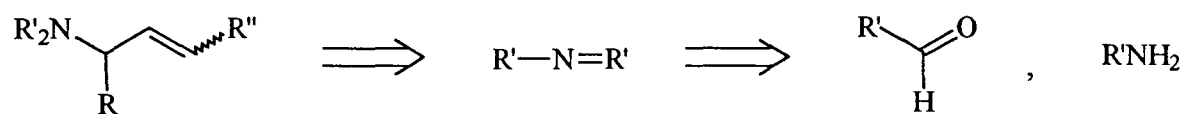
2.2. Retrossíntese

A análise retrossintética da alilamina abaixo foi feita considerando a reação de olefinação de um aminoaldeído com um reagente apropriado. E o aminoaldeído, por sua vez, poderia ser proveniente de um aminoácido. Ou, ainda, a olefinação de um intermediário aminohalogenado, o qual, pelo uso de reagentes adequados, poderia acrescentar um carbono à sua estrutura com a concomitante formação da alilamina desejada. E, novamente, o aminohalogenado poderia ser obtido de um aminoácido (esquema 17).

esquema 17



A alilamina também poderia ser obtida através de uma imina, e esta, através de um aldeído com uma amina (esquema 18).
esquema 18



R = R'' = H
 R' = CH₂Ph, CHMePh

2.3. Proposta Inicial de Síntese

Tendo em vista a análise retrossintética discutida anteriormente, cinco rotas sintéticas foram inicialmente elaboradas para a preparação das alilaminas (**104**, **108**, **111**, **114**). Três rotas sintéticas partem do α -aminoácido valina e as outras duas utilizam benzaldeído/benzilamina ou acetofenona/(R)-(+)- α -metilbenzilamina, como reagentes. As três primeiras rotas originariam alilaminas quirais, onde o centro assimétrico estaria localizado na cadeia alquílica do substrato; a quarta rota conduziria a um substrato sem quiralidade, e a quinta e última rota produziria um substrato quiral, onde o centro assimétrico estaria localizado no fragmento amínico da molécula.

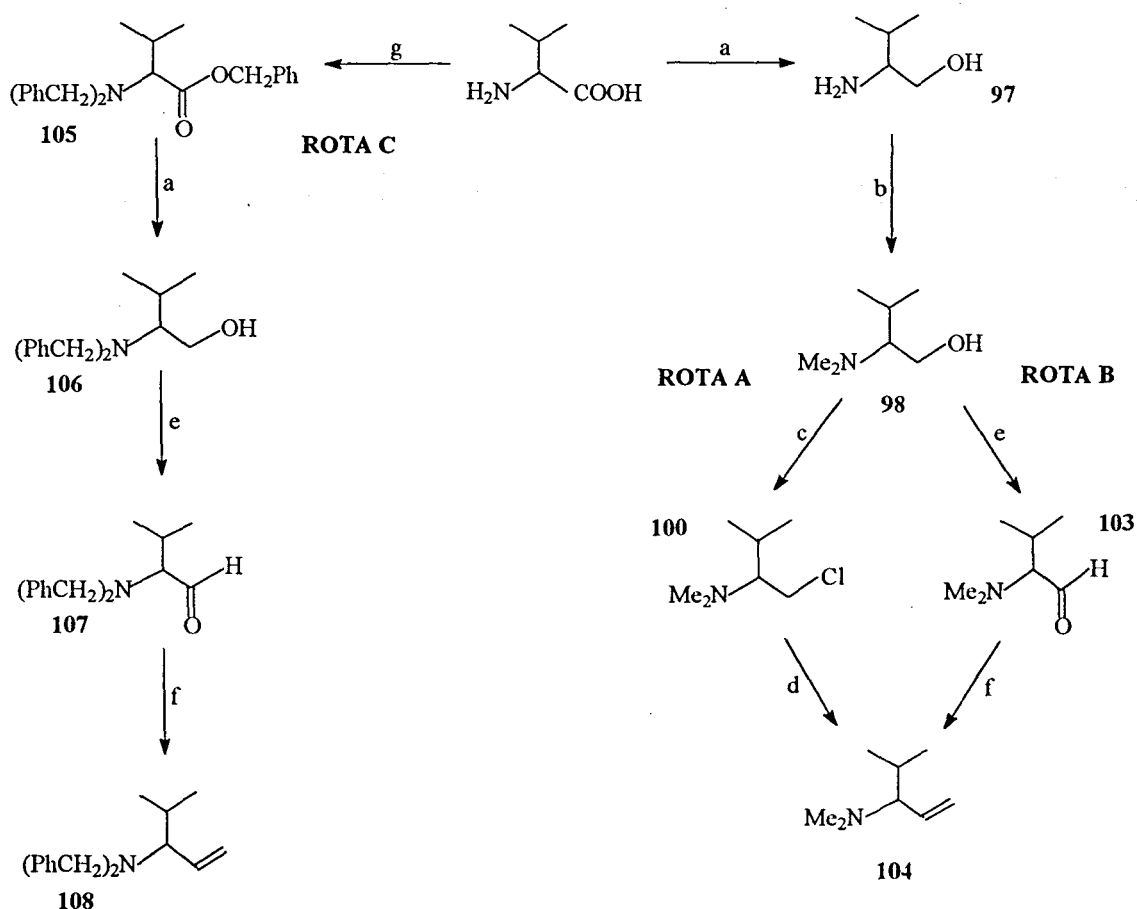
A redução do aminoácido, com hidreto de lítio e alumínio, descrita na literatura, leva ao aminoálcool (**97**), com rendimento de 83% para a valina⁶⁸. A proteção do grupo amino do aminoálcool com ácido fórmico e formaldeído leva ao aminoálcool protegido (**98**), com 82% de rendimento⁶⁹.

A rota **A** prevê a cloração do aminoálcool (**101**), com cloreto de tionila⁷⁰ seguida pela reação de (**100**) com trifenilfosfina e formaldeído na presença de NaOH (reação de Wittig), para resultar na alilamina (**104**)^{71a} (esquema 19). O sistema reacional em duas fases como NaOH(aq.) em solvente orgânico simplificaria o procedimento, devido a não necessidade de uso de gás inerte. O sal de fosfônio, solúvel na fase orgânica, atua como um catalisador de transferência de fase, trocando os seus íons brometo pelos íons OH⁻ da base, presente na fase aquosa, e o íon hidroxila em fase orgânica é uma base forte capaz de desprotonar o sal de fosfônio.

A rota **B** envolve a oxidação do aminoálcool protegido (**98**) com o reagente oxidante periodano^{72a} ou com clorocromato de piridina^{72b}, produzindo o aminoaldeído (**103**), o qual reagiria com o sal brometo de metiltrifenilfosfônio, em presença de butil-lítio, para resultar na alilamina (**104**)^{71b} (esquema 19).

A rota C parte da esterificação e concomitante N-alquilação do aminoácido, com brometo de benzila em meio básico⁷³, seguida da redução do aminoéster (105) com hidreto de lítio e alumínio para conduzir ao aminoálcool (106), com bom rendimento⁶⁸. A oxidação de (106) com periodano levaria ao seu aldeído correspondente^{72a}. E, finalmente, pela reação do aminoaldeído (107) com o sal de brometo de trifenilfosfônio, em presença de butil-lítio, produziria a aliamina (108)^{71b} (esquema 19).

esquema 19

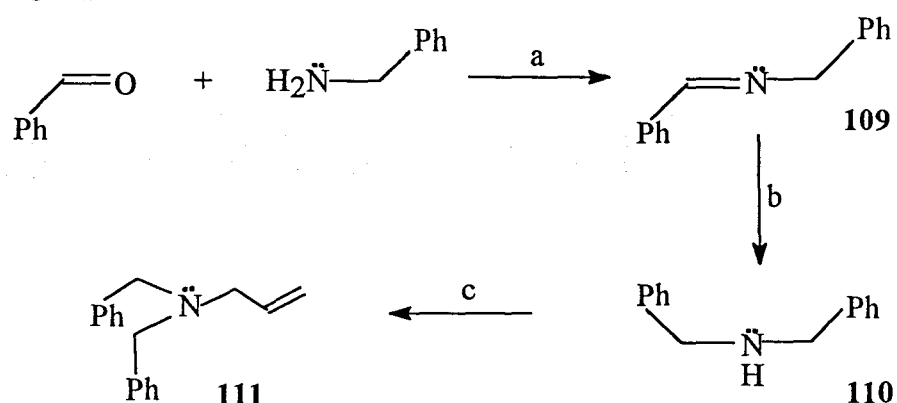


(a) LiAlH_4 , THF; (b) HCHO/HCOOH ; (c) SOCl_2 ; (d) PPh_3 , HCHO , H_2O ; (e) periodano, CH_2Cl_2 ou CrClPy ; (f) $[\text{CH}_3\text{-PPh}_3]^+\text{Br}^-$, $n\text{-BuLi}$; (g) PhCH_2Br , Na_2CO_3 , NaOH

A rota **D** prevê a condensação do grupo cetônico do benzaldeído com a amina primária benzilamina, com a conseqüente formação da imina (**109**)⁷⁴, a qual sofreria redução com borohidreto de sódio produzindo a respectiva amina (**110**)⁷⁵. Esta amina, reagindo com brometo de alila, levaria à alilamina (**111**)⁷⁶ (esquema 20).

esquema 20

ROTA D

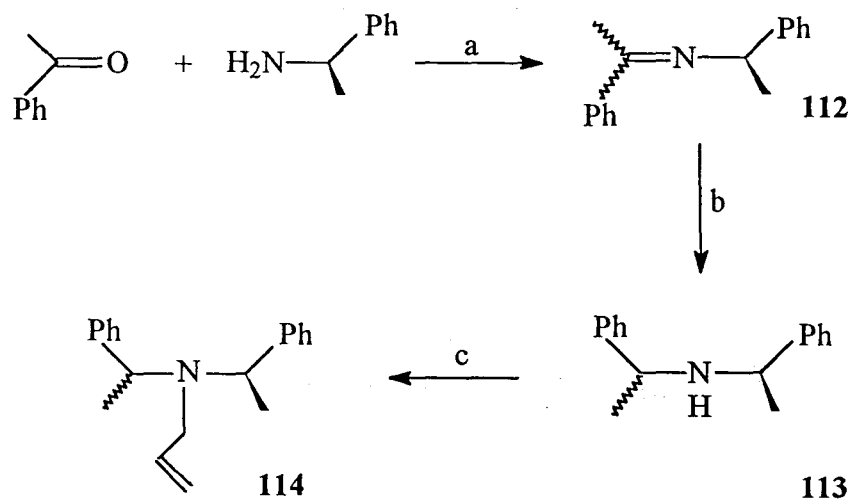


(a) EtOH, refluxo, 6h; (b) NaBH₄, EtOH, 16h; (c) CH₂=CH-CH₂-Br, Na₂CO₃ MeCN, refluxo, 7h

A rota **E** envolve a condensação da cetona pró-quiral acetofenona com a amina primária quiral (*R*)-(+)- α -metilbenzilamina, produzindo a imina quiral (**112**)⁷⁷ a qual reduziria à respectiva amina (**113**), por tratamento com borohidreto de sódio⁷⁵. A reação da amina quiral (**113**) com brometo de alila levaria à alilamina quiral (**114**)⁷⁶ (esquema 21).

esquema 21

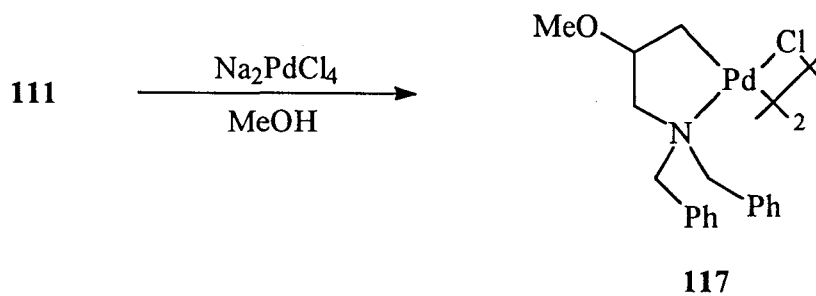
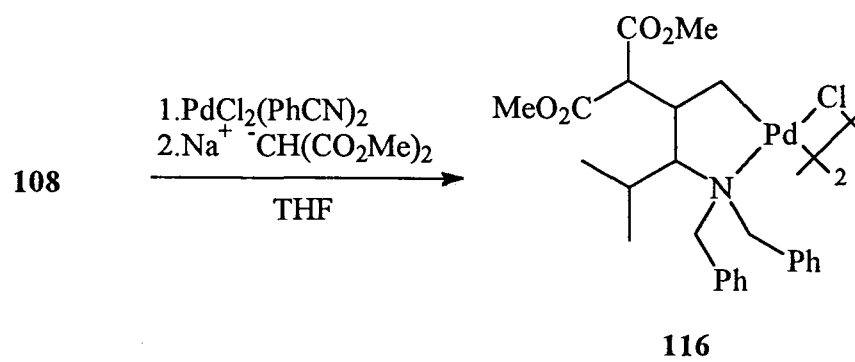
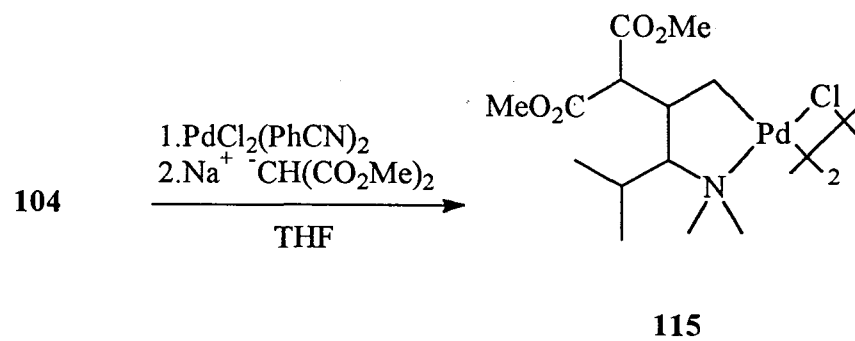
ROTA E

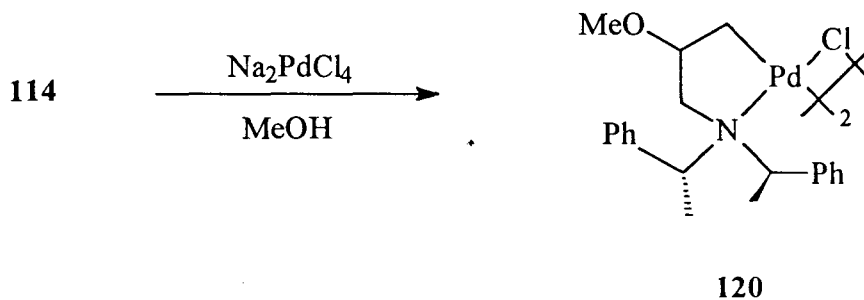
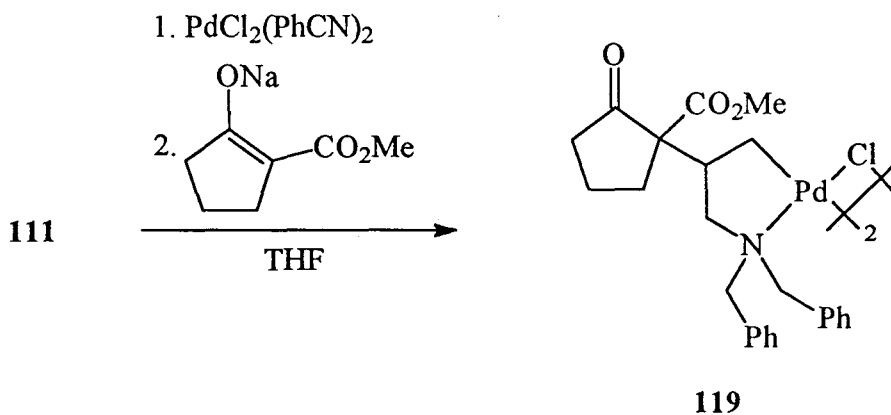
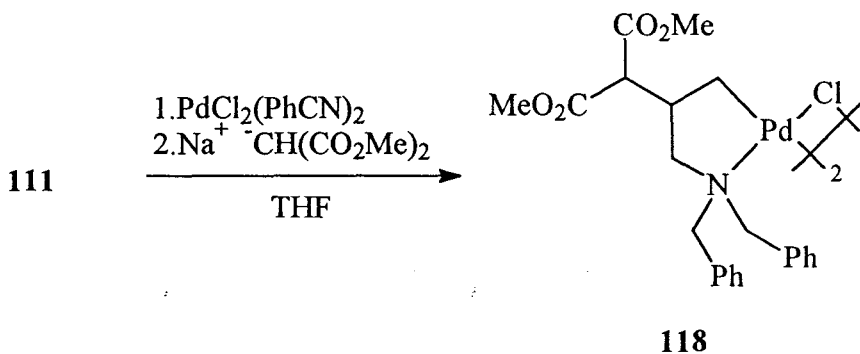


(a) ác. p-toluenosulfônico, benzeno, refluxo, 36h; (b) NaBH₄, THF,
(c) CH₂=CH-CH₂Br, MeCN, refluxo, 48h

Tendo em mãos alilaminas de interesse, o próximo passo seria a reação de coordenação das mesmas com os complexos cloreto de dibenzonitrila paládio(II) ou tetracloropaladato de sódio. E, uma vez coordenadas, elas poderiam sofrer o ataque nucleofílico dos carbânions dimetilmalonato de sódio^{58,60} e 2-carbometoxiciclopentanona de sódio^{58,60}, e do ânion metóxi⁵⁶ (esquema 22).

esquema 22





Cabe ressaltar que o estudo da adição nucleofílica de metóxi à alilamina (114) foi desenvolvido no Laboratório de Síntese Assimétrica pela Mariângela De Camargo, durante o seu curso de mestrado, sob a orientação do professor Dr. Jairton Dupont.

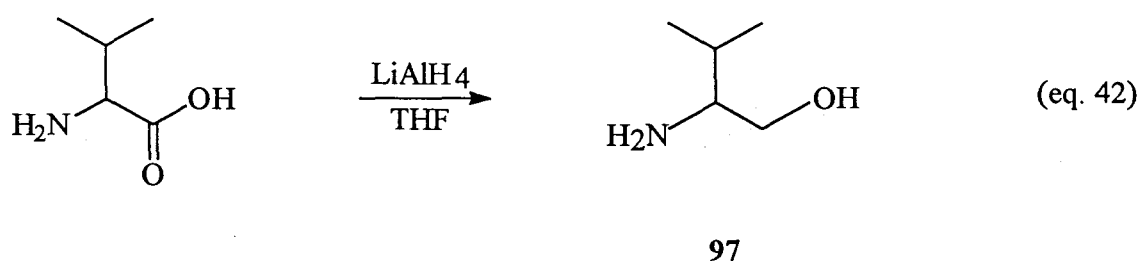
CAPÍTULO III

Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Obtenção do Aminoálcool de Partida (97)

O valinol, ou o 2-amino-3-metilbutan-1-ol (97), utilizado como material de partida para as rotas **A** e **B**, foi obtido a partir da valina, por redução com hidreto de lítio e alumínio, com rendimento de 83% após purificação por microdestilação (eq. 42).

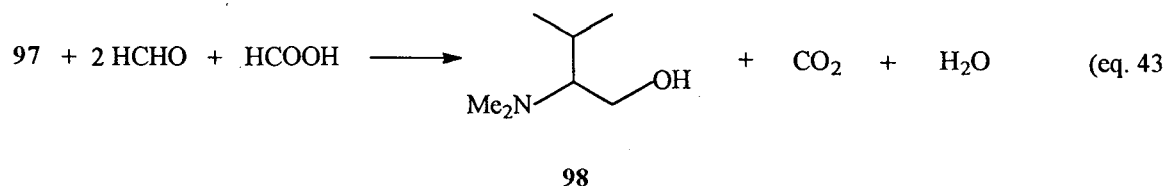


A preparação de aminoálcoois a partir de aminoácidos opticamente ativos usando hidreto de lítio e alumínio ou borohidreto de sódio como reagente redutor, é conhecida por ocorrer sem racemização do centro assimétrico⁷⁸.

No espectro de RMN de próton do intermediário (97), os prótons metílicos do substituinte isopropila são observados como dois dubletos superpostos com $J = 6,7\text{Hz}$ em 0,91 e 0,94ppm ; o próton metínico da isopropila é observado como um multipletto em 1,52ppm ; o próton metínico ligado ao carbono quiral apresenta-se como um multipletto em 2,51ppm e os prótons metilênicos apresentam-se como dois dubletos de dubleto em 3,28 e 3,61ppm, integrando um sistema AB, onde cada próton é desdobrado pelo outro ($J_{\text{gem.}} = 10,6\text{Hz}$) e desigualmente pelo próton vizinho ($J_{\text{vic.}} = 8,5$ e $3,7\text{Hz}$).

3.2. Preparação do Intermediário (98)

O 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol (98) foi preparado, com 82% de rendimento após purificação por microdestilação, a partir do valinol em refluxo com ácido fórmico e formaldeído (eq. 43).

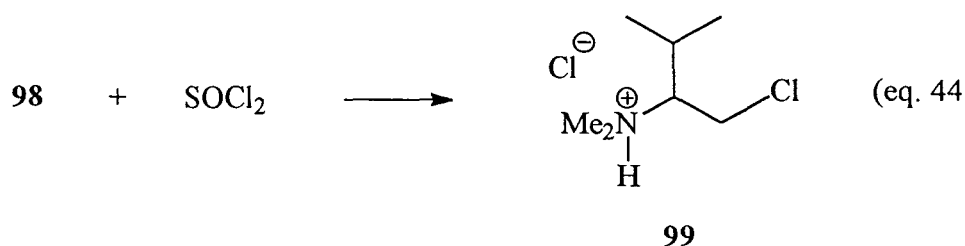


Na produção de aminas terciárias por este método, uma quantidade equimolar, ou ligeiramente maior, de formaldeído em relação à amina é suficiente para introduzir um grupo metila na molécula. E o ácido fórmico fornece os hidrogênios necessários à redução das espécies envolvidas durante a reação⁶⁹.

A análise por espectroscopia de RMN de próton do intermediário (98) apresenta: dois dubletos em 0,78 e 0,94ppm com $J = 6,7\text{Hz}$ e um multipletto em 1,75ppm, atribuídos aos prótons metílicos e metínico do grupo isopropila; um multipletto em 2,20ppm atribuído ao próton metínico ligado ao carbono quiral; um singletto em 2,39ppm relativo aos prótons metílicos do grupo amino e dois dubletos de dubletto em 3,12 e 3,44ppm relativos aos prótons AB metilênicos ($J_{\text{gem.}} = 10,5\text{Hz}$ e $J_{\text{vic.}} = 10,1$ e $4,9\text{Hz}$).

3.3. Investigação da Rota Sintética A

A cloração do intermediário (98) com o reagente cloreto de tionila foi efetuada a temperatura ambiente, conduzindo a um sólido de coloração bege, o qual foi identificado como o sal quaternário do 2,N,N-dimetilamino-3-metil-1-clorobutano (99) (eq. 44).



O espectro de RMN de próton do produto (99) apresenta-se deslocado para campo baixo, em relação ao produto de partida (98), e todos os sinais apresentam-se alargados. Dois dubletos em 1,09 e 1,22ppm com $J = 6,6\text{Hz}$ e um multipletto em 2,20ppm, são atribuídos aos prótons metílicos e metínico do grupo isopropila; o singletto em 2,96ppm corresponde aos prótons metílicos do grupo amino; os sistemas AB em 3,52 e 3,91ppm correspondem aos prótons metilênicos do produto de partida (98) e um multipletto em 4,48ppm corresponde aos prótons metilênicos ligados ao cloro.

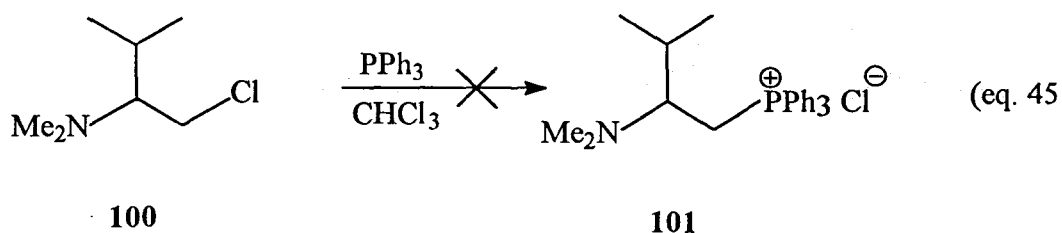
A desprotonação do produto (99) foi efetuada por sucessivas lavagens com uma solução aquosa de NaOH (20%), produzindo o clorado (100).

O espectro de RMN de próton do produto clorado (100) apresenta dois dubletos de pouca intensidade em 0,81 e 0,99ppm com $J = 6,7\text{Hz}$ relativos aos prótons metílicos do grupo isopropila do álcool de partida (98); dois dubletos bastante intensos em 0,94 e 1,03ppm com $J = 6,7\text{Hz}$ atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila do clorado (100); um multipletto pouco intenso em 1,75ppm relativo ao próton metínico do grupo isopropila do produto de partida (98); um multipletto mais intenso que o anterior em 2,03ppm relativo ao próton metínico do grupo isopropila do clorado (100); um singletto bastante intenso em 2,28ppm atribuído aos seis prótons metílicos do grupo amino do clorado (100); um singletto menos intenso em 2,43ppm relativo aos seis prótons metílicos do grupo amino do álcool de partida (98); um sistema AB em 3,15 e 3,51ppm relativo

aos prótons metilênicos do produto de partida (98) e um multiplete em 3,91ppm atribuído aos prótons metilênicos do produto clorado (100).

Não foi feito nenhum processo de purificação para a separação dos compostos (98) e (100).

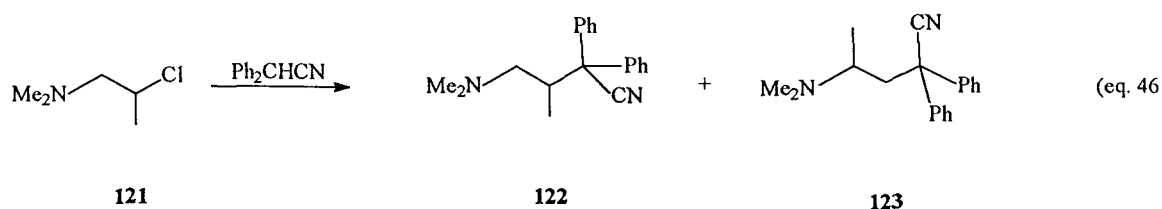
A próxima etapa, envolvendo a reação de (100) com trifetilfosfina em clorofórmio, sob refluxo durante 7h não conduziu ao esperado sal cloreto de 2,N,N-dimetilamino-3-metilfosfônio (101) (eq. 45).



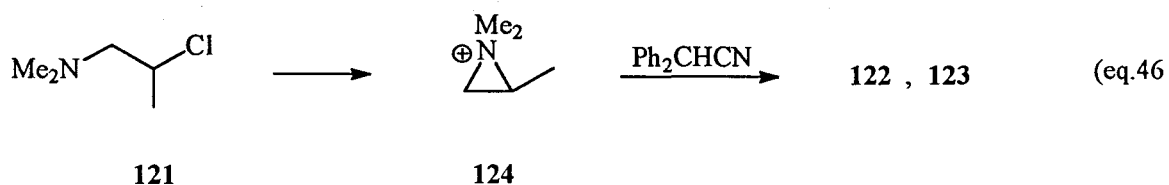
No espectro de RMN de próton do produto dessa reação não aparecem os sinais relativos às fenilas do grupo PPh_3 . Aparecem quatro dubletos em 0,97e 1,05ppm e em 1,05 e 1,15ppm (todos com $J = 6,8\text{Hz}$) e os demais sinais apresentam-se alargados: um multiplete em 2,18ppm; um singleto em 2,95ppm; um multiplete em 3,15ppm; um sistema AB em 3,51 e 3,96ppm e um multiplete em 4,38ppm.

Devido aos sinais, no espectro de RMN de próton, apresentarem-se alargados poderíamos propor a formação de um sal quaternário de amina.

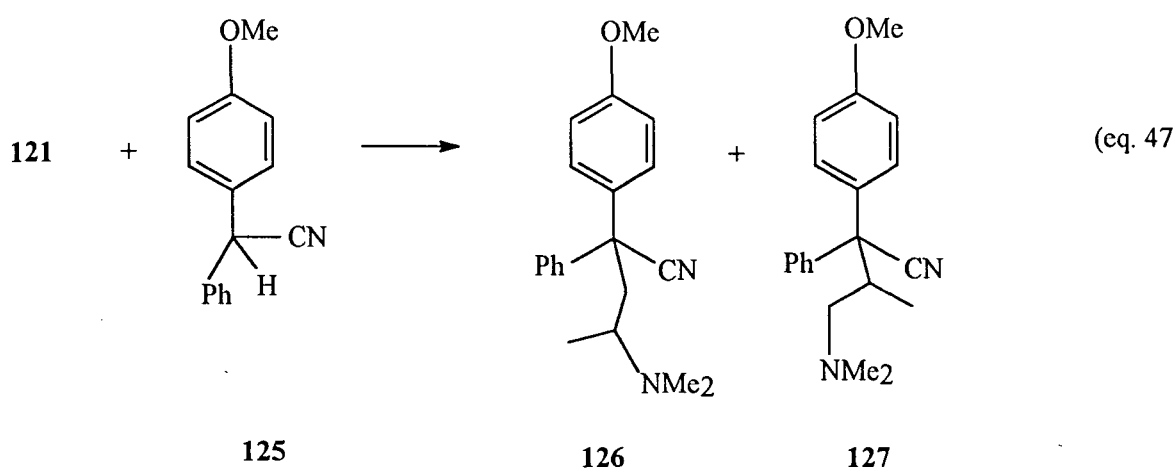
Foi observado que o 1,N,N-dimetilamino-2-cloropropano (121), reagindo com difenilacetoneitrila na presença de sodamida ou t-butóxido de potássio, conduz à mistura isomérica das nitrilas (122) e (123)⁷⁹ (eq.46).



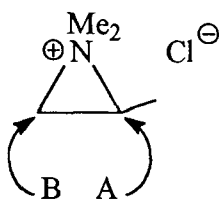
As estruturas das nitrilas indicam que durante a reação ocorreu rearranjo. Na presença de agentes condensadores fortemente alcalinos a cloramina (**121**) é transformada na aziridina (**124**), a qual, reagindo com difenilacetoneitrila, produz a mistura isomérica acima⁸⁰ (eq. 46).



A alquilação de (**121**) com o sal de lítio derivado do 2-(p-metoxifenil)-fenilacetoneitrila (**125**) produz a mistura p-metoximetadoneitrila (**126**) e p-metoxiisometadoneitrila (**127**)⁸¹ (eq. 47).



A formação de (126) e (127) é devida ao ataque aniônico no intermediário aziridina (124) através dos sítios A e B, respectivamente.



(124)

Considerando que as reações de substituição nucleofílica de cloro no produto (121), pelos ânions $^-C(CN)Ph_2$ e $^-C(CN)Ph(PhOMe)$, envolve a formação do intermediário aziridina (124), a tentativa de substituição de cloro por trifetilfosfina no produto (100), poderia, da mesma forma, resultar na formação de um anel aziridina (102), o qual, talvez por ser termodinamicamente estável, não sofreria a reação de abertura do anel pelo reagente trifetilfosfina.



(102)

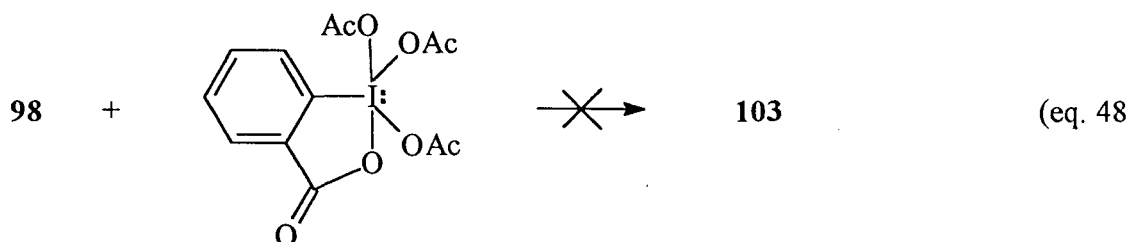
Devido ao insucesso dessa reação para a obtenção da alilamina (104), passamos à investigação da rota sintética B.

3.4. Investigação da Rota Sintética B

A rota **B** requer a preparação do aminoaldeído (**103**), por oxidação do aminoálcool (**98**), para posterior reação de Wittig. Com esta estratégia consegue-se evitar a formação de anel aziridina.

O periodano é um reagente oxidante eficiente e barato na oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas. O procedimento de "workup" é simples e as condições de reação são muito suaves, ao contrário dos outros métodos de oxidação, os quais apresentam um longo tempo de reação, um difícil "workup" ou a necessidade de um grande excesso do reagente oxidante^{72a}.

A tentativa de oxidação do aminoálcool (**98**) utilizando o reagente periodano, não conduziu ao aminoaldeído (**103**) (eq. 48).

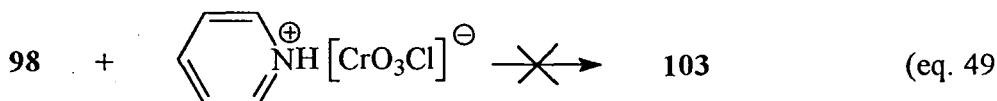


O espectro de infravermelho do produto da reação não apresenta banda em 1680 cm^{-1} , característica de deformação axial C=O de aldeído, mas apresenta uma banda larga entre 3000 e 3500 cm^{-1} , típica de deformação axial O-H.

Como não se obteve o aminoaldeído (**103**), através da oxidação de (**98**) pelo periodano, tentou-se a oxidação do mesmo utilizando o reagente clorocromato de piridina.

O reagente clorocromato de piridina é conhecido por apresentar uma grande capacidade de conversão de álcoois primários e secundários exclusivamente a aldeídos e cetonas, com alto rendimento^{72b}.

A tentativa de oxidação do aminoálcool (98), através do reagente oxidante clorocromato de piridina, também não logrou êxito (eq. 49).



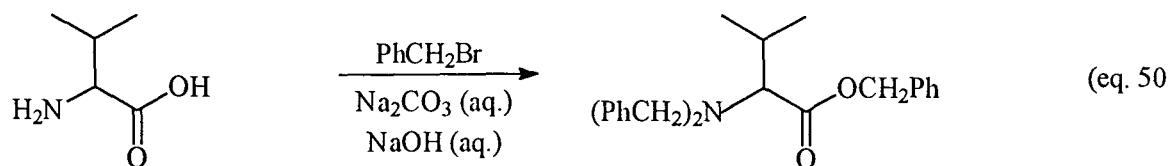
O espectro de RMN de próton do produto dessa reação não apresenta os sinais referentes ao aminoaldeído (103).

Tentativas de oxidação de (98) por outros métodos seriam inviáveis⁸², devido as dificuldades e complexidades apresentadas nos seus procedimentos de "workup" ou devido as condições não muito suaves de reação.

Como não foi possível obter o aminoaldeído (103), a rota B foi descartada e passamos a investigação da rota C.

3.5. Investigação da Rota Sintética C

A esterificação e a concomitante N-alquilação do aminoácido valina, descrita na literatura^{73,83}, com brometo de benzila, na presença de uma solução aquosa de carbonato de sódio e hidróxido de sódio, à temperatura de refluxo, conduziu ao aminoéster (105) com 95% de rendimento e boa pureza (eq. 50).

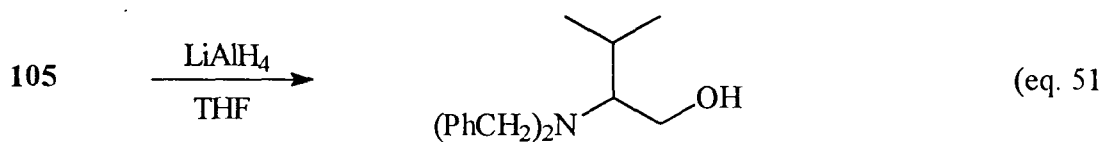


105

No espectro de RMN de próton do intermediário (105), os prótons metílicos do substituinte isopropila são observados como dois dubletos com $J = 6,5\text{Hz}$ em 0,70 e 0,94ppm; o próton metínico da isopropila é observado como um multipletto em 2,15ppm; o próton metínico ligado ao carbono quiral é visto como um dubleto com $J = 10,8\text{Hz}$ em 2,80ppm; os prótons metilênicos não equivalentes, correspondentes às benzilas ligadas ao nitrogênio e ao oxigênio, são observados como dois sistemas AB em 3,16 e 3,86ppm, com $J = 13,9\text{Hz}$ e em 5,05 e 5,21ppm, com $J = 12,1\text{Hz}$; e os prótons metínicos das fenilas são observados como um multipletto em 7,30ppm.

Nenhum processo de purificação foi realizado nesta etapa de reação, passando-se imediatamente a etapa seguinte.

A redução do aminoéster (105) com hidreto de lítio e alumínio, também descrita na literatura⁸³, conduziu ao 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutan-1-ol (106) com 48% de rendimento após purificação por microdestilação (eq. 51).

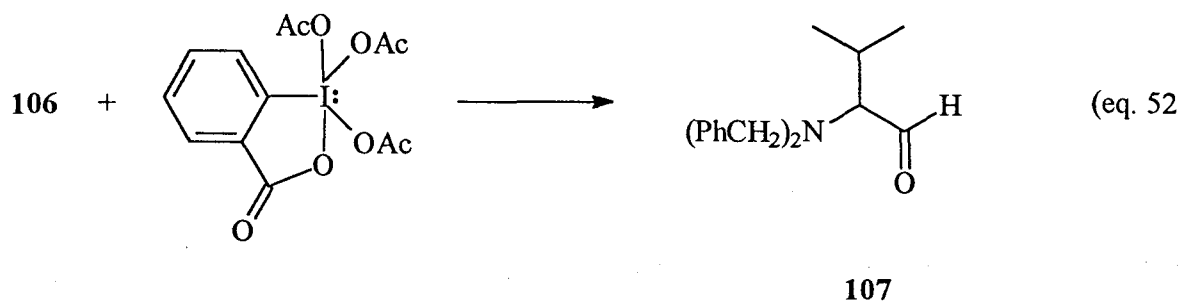


106

O espectro de RMN de próton do aminoálcool (106) apresenta dois dubletos em 0,88 e 1,13ppm com $J = 6,8\text{Hz}$ e um multipletto em 2,0ppm, relativos aos prótons metílicos e metínico do grupo isopropila; dois multiplettos em 2,49 e 3,39ppm

correspondentes aos prótons metínico e metilênicos ligados ao carbono quiral e ao OH, respectivamente. Um sistema AB em 3,65 e 3,86ppm com $J = 13,2\text{Hz}$, relativos aos prótons metilênicos do grupo benzila e um multiplete em 7,26ppm correspondentes aos prótons aromáticos.

A próxima etapa de reação envolve a oxidação do aminoálcool (**106**), utilizando o reagente oxidante periodano (eq. 52).



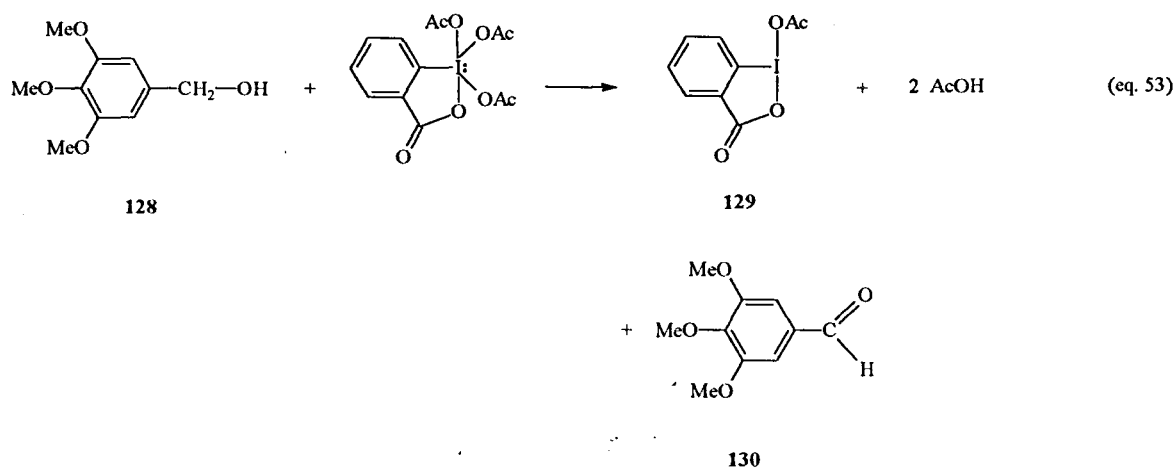
O aminoálcool (**106**), ao contrário do aminoálcool (**98**), foi completamente oxidado ao respectivo aminoaldeído (**107**). A reação foi efetuada à temperatura ambiente, durante 1h, utilizando quantidades equivalentes do álcool e do reagente oxidante, conduzindo ao 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal (**107**) puro e com bom rendimento (87%).

O espectro de RMN de próton de (**107**) apresenta dois dubletos com $J = 6,6\text{Hz}$ em 0,88 e 1,06ppm e um multiplete em 2,21ppm relativos aos prótons metílicos e metínico do grupo isopropila; um dubleto de dubleto em 2,68ppm com $J = 10$ e $3,4\text{Hz}$ referente ao próton metínico ligado ao carbono quiral; um sistema AB com $J = 13,7\text{Hz}$ em 3,66 e 3,99ppm relativo aos prótons metilênicos não equivalentes do grupo benzila; um multiplete em 7,25ppm relativo aos prótons aromáticos e um dubleto com $J = 3,4\text{Hz}$ em 9,84ppm atribuído ao próton do aldeído.

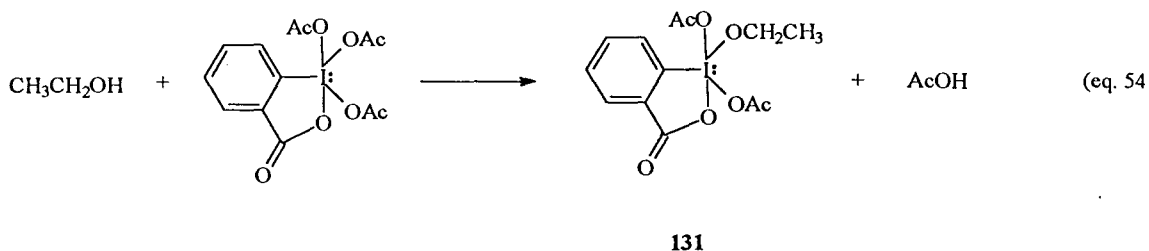
Uma solução do periodano em diclorometano é conhecida por rapidamente oxidar, à temperatura ambiente, um álcool primário ou secundário ao correspondente aldeído ou cetona, sem o risco de prosseguir a ácido carboxílico^{72a}.

Foi observado que o periodano reage muito mais rapidamente com álcoois benzílicos do que com álcoois saturados. A oxidação competitiva de 1,00 equivalente de periodano e 1,05 equivalentes de cada um dos álcoois benzílico e etílico, conduz a 78% de benzaldeído e 22% de acetaldeído. A causa dessa seletividade ainda não é conhecida^{72a}.

O álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (**128**) é oxidado pelo periodano em 20min, produzindo o iodano (**129**), ácido acético e o respectivo aldeído (**130**). O intermediário (**129**) é hidrolizado pela adição de NaOH(1,3M), conduzindo ao 2-iodobenzoato, solúvel em água (eq. 53).



A reação entre o álcool etílico e o periodano, em clorofórmio deuterado, é acompanhada por espectroscopia de RMN de próton. O espectro de RMN do composto formado é consistente com a estrutura (**131**) (eq. 54).

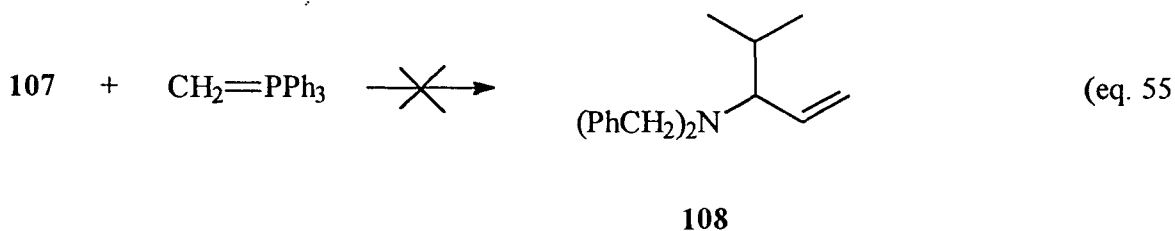


O periodano (131), após 1,5h, conduz ao iodano (129) e ao acetaldeído.

A mesma experiência foi realizada com o álcool benzílico, demonstrando que apenas 20min são necessários para ocorrer a completa conversão do mesmo em benzaldeído^{72a}.

É evidente que as interações estéricas entre o álcool e o periodano não influenciam a reação, mas os efeitos eletrônicos no álcool poderiam limitá-la. É o que parece ocorrer com os álcoois 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol (98) e 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutan-1-ol (106), onde o primeiro não é oxidado e o segundo sim.

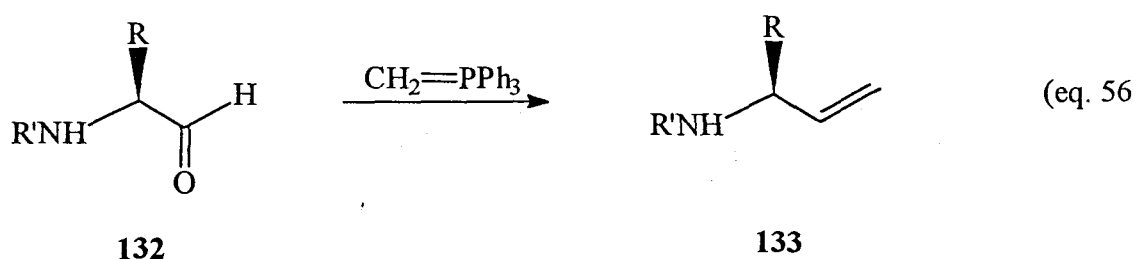
A próxima etapa de reação envolve a condensação do grupo carbonil do aminoaldeído (107) com o carbânion derivado do sal brometo de metiltrifenilfosfônio (reação de Wittig). O carbânion (o ílideo metilenofosforana) foi obtido através da desprotonação do respectivo sal de fosfônio com n-butillítio. A reação de Wittig propriamente dita não conduziu à olefina 3,N,N-dibenzilamino-4-metilpent-1-eno (108)^{71b} (eq. 55).



No espectro de RMN de próton não se observa qualquer sinal referente à alilamina (108).

A síntese de aminoaldeídos pela redução de aminoésteres N-protegidos⁸⁴ ou pela oxidação de aminoálcoois N-protegidos^{68b,85} já foi registrada. Mas exemplos de olefinação de Wittig de aminoaldeídos opticamente sensíveis^{84b,86} são poucos e a questão da racemização não é comentada⁸⁷.

A olefinação de Wittig do aminoaldeído protegido (**132**), utilizando os reagentes brometo de metiltrifenilfosfônio e n-butillítio, produz a alilamina (**133**) com excesso enantiomérico de 76-96% para (a) e nenhum para (b). Os rendimentos químicos dessa reação são de 15-60% para (a) e menor de 10% para (b)⁸⁸ (eq. 56).



- (a) R' = BOC, R = i-Bu
 (b) R' = BOC, R = Bz

Em função de não ter ocorrido a reação de olefinação de Wittig com o aminoaldeído (**107**) e dos baixos rendimentos de alilaminas apresentados na literatura⁸⁸, nós optamos pela substituição da base n-butillítio, empregada na desprotonação do sal de fosfônio e conseqüente formação do ídeo de fósforo, pela base metilsulfinilcarbânion.

O uso do reagente de Wittig, o metilidenofosforana, muito útil na preparação de olefinas terminais, freqüentemente, provoca problemas sintéticos como, a migração da ligação dupla para formar olefinas internas ou a eliminação do mesmo durante a reação^{71a}.

Uma base muito forte é necessária para gerar o metilidenofosforana. Bases como n-butillítio ou fenillítio são freqüentemente usadas, mas os procedimentos usualmente

requerem longos períodos de reação. O uso da base metilsulfinilcarbânion em dimetilsulfóxido, permite tempos de reação mais curtos e rendimentos freqüentemente superiores^{71a,89}. O metilsulfinilcarbânion é obtido a partir do dimetilsulfóxido e hidreto de sódio, a uma temperatura entre 75 e 80°C. O ílideo metilidenofosforana é quase instantaneamente formado pelo tratamento do brometo de metiltrifenilfosfônio com a base metilsulfinilcarbânion, em dimetilsulfóxido. A subsequente adição do aldeído e apropriados tempo e temperatura de reação completa o processo^{89b}.

A reação de Wittig do aminoaldeído (107), utilizando como base o metilsulfinilcarbânion, conduziu a alilamina (108) com péssima pureza. Tentativas de purificação da alilamina por coluna cromatográfica e posterior acidificação com ácido clorídrico gasoso, lavagens com água e hexano, basificação com uma solução de hidróxido de sódio (50%), não lograram êxito.

O espectro de RMN de próton que se obteve após as tentativas de purificação da alilamina (108) apresenta: dois dubletos com $J = 6,6\text{Hz}$ em 0,88 e 1,01ppm relativos aos prótons metílicos do grupo isopropila e com outros sinais entre eles; dois multipletos em 1,85 e 2,20ppm, um pouco mascarados com outros picos, correspondem aos prótons metínicos do grupo isopropila da alilamina e do aminoaldeído de partida, respectivamente; um tripleto com $J = 10\text{Hz}$ em 2,43ppm e um dubleto de dubleto com $J = 10$ e $3,4\text{Hz}$ em 2,72ppm, podem ser atribuídos ao próton metínico ligado ao carbono quiral da alilamina (108) e do aminoaldeído (107), respectivamente; dois sistemas AB com $J = 13,8\text{Hz}$ em 3,28 e 3,85ppm e em 3,70 e 4,02ppm são relativos aos prótons metilênicos não equivalentes dos grupos benzilas da alilamina (108) e do aminoaldeído (107); um dubleto de dubleto com $J = 17$ e $2,5\text{Hz}$ em 4,91ppm referente ao próton H_a do sistema ABX; um dubleto de dubleto com $J = 10,3$ e $2,5\text{Hz}$ em 5,31ppm relativo ao próton H_b do sistema ABX; um multipleto em 5,61ppm relativo ao próton H_x do sistema ABX (fig. 7) e um multipleto em 7,27ppm correspondente aos prótons aromáticos.

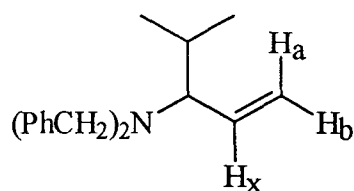
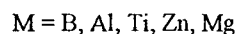
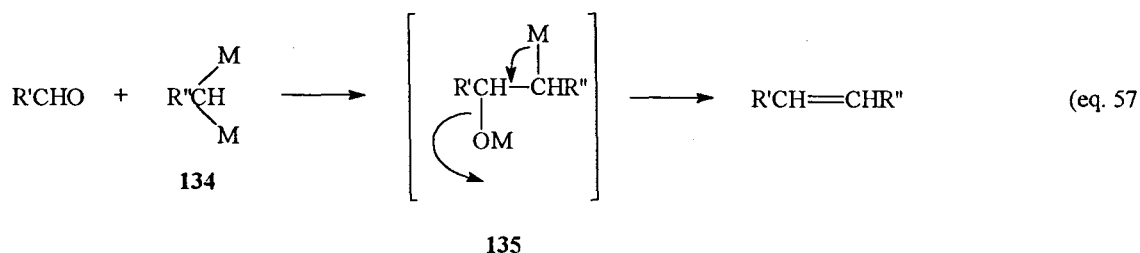


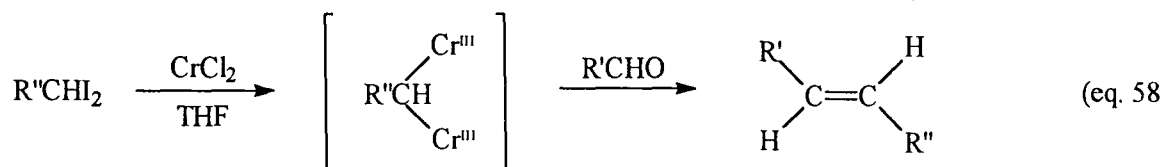
figura 7

Devido a não obtenção da alilamina (108) pura, nós decidimos substituir o método de olefinação do aminoaldeído (107).

É conhecido que reagentes dimetálicos geminais (134) adicionam ao grupo carbonil de um aldeído ou cetona, para formar um composto organometálico β-oximetal substituído (135), o qual pode sofrer eliminação e conduzir a uma olefina (eq. 57)⁹⁰.



Uma maneira de se obter uma olefina a partir de um aldeído por esse método, é através do reagente dicromo geminal, o qual é preparado por redução do reagente diiodoalcano geminal com o cloreto de cromo (II), em THF⁹¹ (eq. 58).



O aminoaldeído (107) foi tratado com di-iodometano e cloreto de cromo (II) em THF, por 72h à temperatura ambiente, resultando na alilamina (108)⁹¹.

De acordo com o espectro de RMN de próton, a conversão de (107) em (108) foi baixa. Dois dubletos de mesma intensidade com $J = 6,5\text{Hz}$ em 0,73 e 0,85ppm correspondem aos prótons metílicos do grupo isopropila; um dubleto de maior intensidade com $J = 6,6\text{Hz}$ em 1,06ppm; dois multipletos em 1,79 e 2,26ppm correspondem aos prótons metínicos do grupo isopropila da alilamina (108) e do aminoaldeído (107); um triplete com $J = 10\text{Hz}$ em 2,40ppm corresponde ao próton metínico ligado ao carbono quiral da alilamina (108); um dubleto de dubleto com $J = 10$ e $3,4\text{Hz}$ em 2,69ppm corresponde ao próton metínico ligado ao carbono quiral do aminoaldeído (107); dois sistemas AB com $J = 13,7\text{Hz}$, em 3,22 e 3,81ppm, e $J = 13,8\text{Hz}$, em 3,67 e 3,99ppm, correspondem aos prótons metilênicos não equivalentes dos grupos benzilas da alilamina (108) e do aminoaldeído (107), respectivamente; um dubleto de dubleto com $J = 17$ e $2,5\text{Hz}$ em 4,88ppm atribuído ao próton H_a do sistema ABX olefínico; um dubleto de dubleto com $J = 10,3$ e $2,5\text{Hz}$ em 5,30ppm relativo ao próton H_b do sistema ABX; um multipleto em 5,58ppm relativo ao próton H_x do sistema ABX (fig. 7); um multipleto em 7,26ppm referente aos prótons aromáticos e um dubleto com $J = 3,4\text{Hz}$ em 9,84ppm relativo ao próton aldeídico.

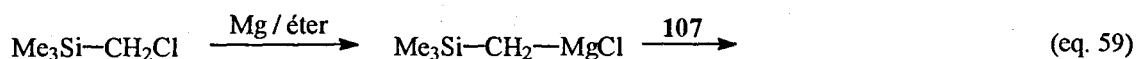
Através do espectro de RMN de próton do produto da reação, observa-se uma quantidade considerável do aldeído de partida em relação ao produto alilamina. A tentativa de separação dos dois compostos por coluna cromatográfica resultou na isolamento do aminoaldeído de partida na primeira fração, e as duas frações restantes não corresponderam à alilamina (108) e nem ao aminoaldeído (107).

Em função da baixa conversão desta reação e da dificuldade encontrada na obtenção da alilamina pura, nós optamos por outro tipo de reação de olefinação, a reação de Peterson. Tal reação permite a condensação do grupo carbonil de um aldeído (ou cetona) com um carbânion derivado de um grupo trimetilsilil, resultando em uma

olefina^{71a,92}. Nesse caso, o α -carbânion é estabilizado por um átomo de silício adjacente, o qual, da mesma forma que o fósforo, possui orbitais *d* incompletos e utilizáveis na aceitação de elétrons.

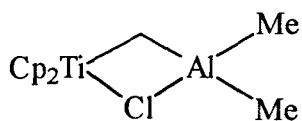
A reação de Peterson possui algumas vantagens sobre a reação de Wittig, como uma sensibilidade menor com relação ao volume estérico em torno do grupo carbonila e uma facilidade maior de remoção dos co-produtos da reação.

O aminoaldeído (107) foi tratado com uma solução do reagente de Grignard derivado do clorometiltrimetilsilano, em THF, por 3h à temperatura de refluxo, não conduzindo à alilamina (108) (eq. 59).

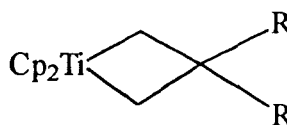


De acordo com o espectro de RMN de próton do produto da reação o que se observa é o próprio aldeído de partida.

Uma outra alternativa para a olefinação do aminoaldeído (107) seria através do uso do reagente livre de alumínio, o dimetiltitanoceno (Cp_2TiMe_2)⁹³, alternativo aos reagentes metilantes de Tebbe (136) e Grubbs (137).



(136)



(137)

O reagente Cp_2TiMe_2 , obtido a partir do dicloreotitanoceno e metilítio⁹⁴, eficiente na olefinação de vários aldeídos e cetonas, não foi capaz de transformar o aminoaldeído (107) na alilamina (108).

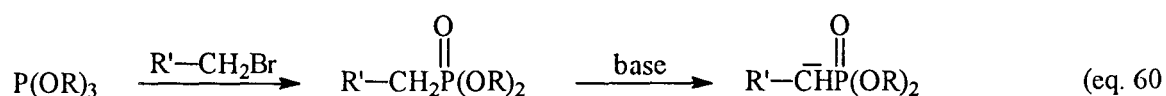
A análise, por espectroscopia de RMN de próton, do produto da reação não condiz com o aldeído de partida e nem com a olefina (108). Provavelmente, deve ter ocorrido a decomposição do aldeído durante a reação.

Uma outra alternativa para a olefinação de compostos carbonílicos, via complexos organometálicos de transição, é através dos reagentes diclorozirconoceno (Cp_2ZrCl_2), diiodometano e zinco, os quais, juntos, são conhecidos por rapidamente converter um aldeído ou uma cetona em uma olefina, com bom rendimento⁹⁵. Este método de olefinação é indicado para substratos sensíveis à ácidos, ou seja, quando o reagente metilante a base de titânio, o qual é um melhor ácido de Lewis que o zircônio, é inadequado.

O aminoaldeído (107) é tratado com a mistura reagente $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2 / \text{CH}_2\text{I}_2 / \text{Zn}$, em THF seco por 24h, não conduzindo à alilamina esperada.

Tendo em vista os insucessos obtidos na última etapa de reação da rota sintética C, para a obtenção da alilamina (108), nós propusemos a reação de olefinação de Wittig-Horner (ou Wadsworth-Emmons) para o aminoaldeído (107).

Na reação de Wadsworth-Emmons (variação da reação de Wittig) o nucleófilo é gerado através da desprotonação de um éster fosfonato⁹⁶, o qual é obtido, via reação de Michaelis-Arbusov, a partir de um trialquilfosfito e um haleto de alquila⁹⁷ (eq. 60).



Esta reação tem algumas vantagens sobre a reação de Wittig. Os ânions fosfonatos são mais reativos que os ilídeos fosforanos, devido ao fato que os primeiros são carbânions saturados que apresentam um alto grau de separação de carga por ressonância (fig. 8).

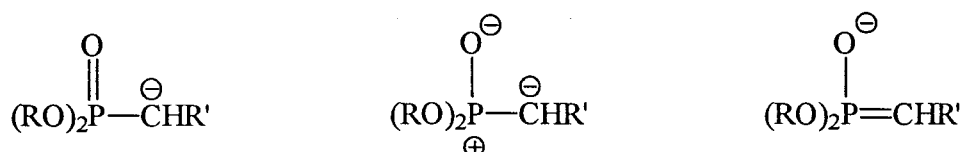
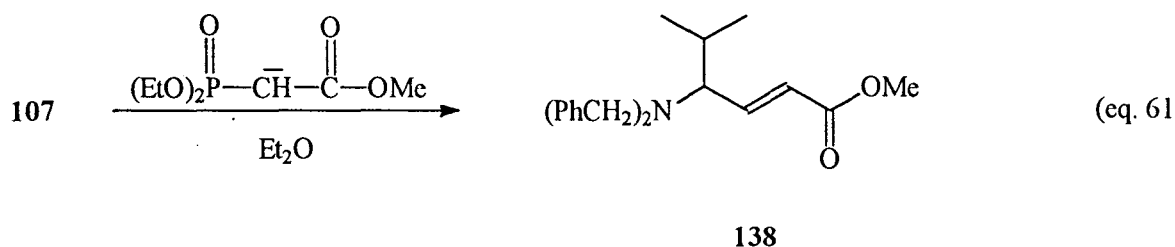


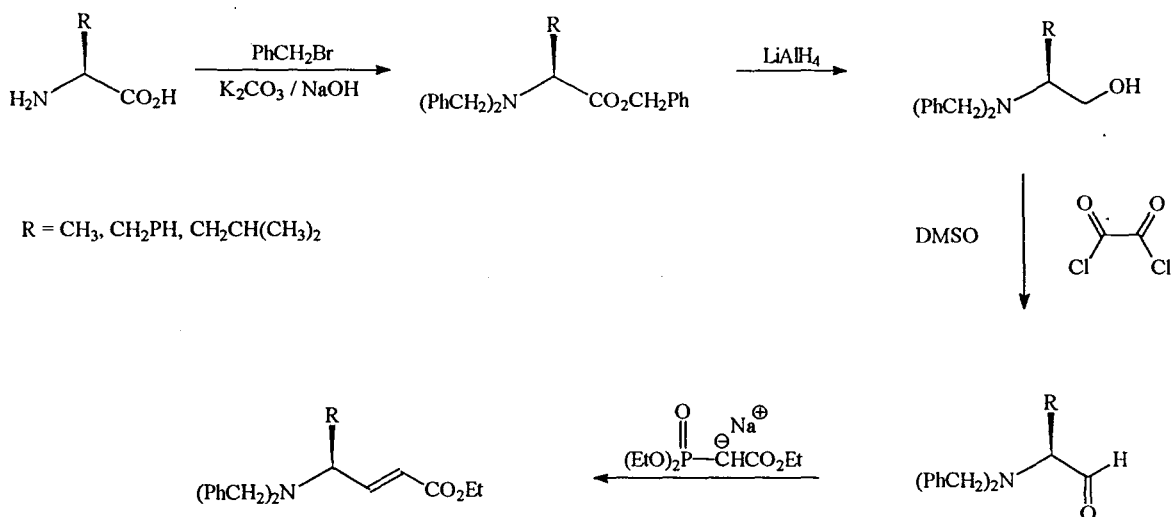
figura 8

Outra vantagem é que o co-produto da reação de Wadsworth-Emmons, o fosfonato ($^-OOP(RO)_2$), ao contrário do óxido de triarilfosfina (co-produto da reação de Wittig), é solúvel em água, facilitando assim o procedimento de "workup"⁹⁶.

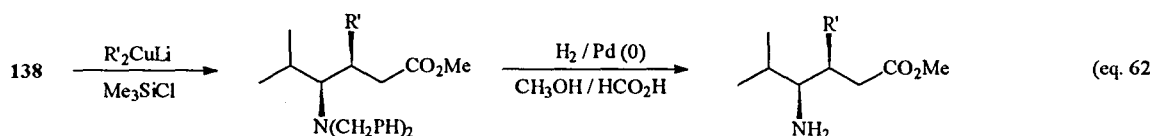
O 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal (**107**) foi então tratado com o carbânion derivado do dietilfosfonoacetato de metila, em éter etílico durante 16h, resultando na olefina 4,N,N-dibenzilamino-5-metilhex-2-enoato de metila (**138**) (eq. 61).



Olefinas similares foram obtidas sem racemização a partir dos (S)-aminoácidos alanina, fenilalanina e leucina através das reações de N-benzilação e esterificação dos mesmos, redução do éster resultante ao respectivo álcool, oxidação Swern à aldeído e olefinação de Wadsworth-Emmons do mesmo⁹⁸ (esquema 23).



Estas olefinas elétron-deficientes podem ser utilizadas como substratos para a adição-1,4 de alquilcupratos (reagente de Gilman), formando uma classe de precursores γ -aminoácidos de considerável importância biológica⁹⁹ (eq. 62).



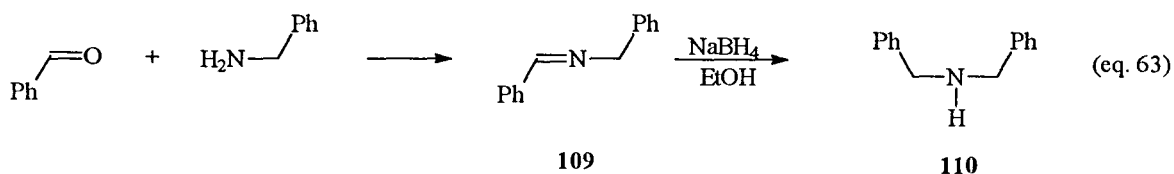
O espectro de RMN de próton da alilamina (138) apresenta dois dubletos com $J = 6,6\text{Hz}$ em 0,68 e 1,05ppm e um multipletto em 1,87ppm atribuídos aos prótons metílicos e metínico do grupo isopropila; um tripleto em 1,29ppm e um quarteto em 4,20ppm, ambos com $J = 7,1\text{Hz}$, atribuídos aos prótons metílicos e metilênicos do reagente de partida trietilfosfito; um tripleto com $J = 10,2\text{Hz}$ em 2,54ppm relativo ao próton metínico ligado ao carbono quiral; um sistema AB com $J = 13,7\text{Hz}$ em 3,21 e 3,86ppm relativos aos prótons metilênicos não equivalentes do grupo benzila; um singletto em 3,78ppm atribuído aos prótons metílicos do grupo éster; um dubletto com $J = 15,6\text{Hz}$ em 5,69ppm

atribuído ao próton olefínico mais próximo do grupo éster; um dubleto de dubleto com $J = 15,6; 10,4\text{Hz}$ em $6,79\text{ppm}$ correspondente ao outro próton olefínico e um multiplete em $7,23\text{ppm}$ relativo aos prótons aromáticos.

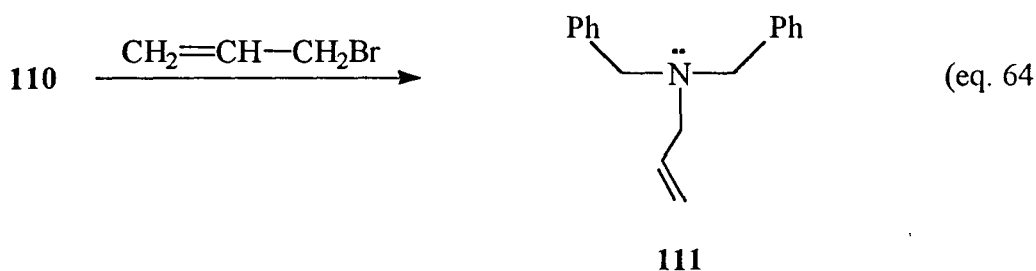
A presença dos sinais em $125,0\text{ppm}$, relativo ao metino olefínico ligado ao grupo CO_2Me ; em $147,0\text{ppm}$, referente ao metino olefínico interno e em $166,9\text{ppm}$, correspondente a carbonila, no espectro de RMN de ^{13}C , confirma a formação de (138).

3.6. Investigação da Rota Sintética D

Aminas primárias são facilmente adicionadas à aldeídos e cetonas, produzindo espécies iminas com altos rendimentos¹⁰⁰. A reação de condensação da benzilamina com o benzaldeído conduziu à imina (109), a qual foi reduzida com borohidreto de sódio "in situ", resultando na dibenzilamina (110), com rendimento de 98% e boa pureza (eq. 63).



E, finalmente, o tratamento de (110) com brometo de alila, em refluxo por 7h, resultou na alilamina (111), com boa pureza (eq. 64).

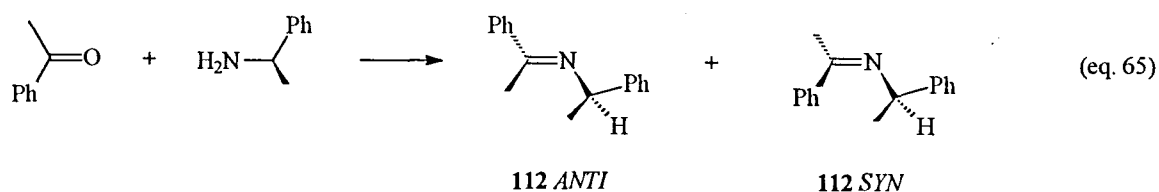


O espectro de RMN de próton da amina (**111**) apresenta um dubleto com $J=7,5\text{Hz}$ em $3,03\text{ppm}$ relativo aos prótons metilênicos do grupo alila; um singlete em $3,56\text{ppm}$ atribuído aos prótons metilênicos das benzilas; dois dubletos de dubleto em $5,10\text{ppm}$ com $J=9,1; 2,1\text{Hz}$ e em $5,16\text{ppm}$ com $J=15,2; 2,1\text{Hz}$ relativos aos prótons metilênicos olefínicos; um multiplete em $5,80\text{ppm}$ relativo ao próton metínico olefínico e um multiplete em $7,19\text{ppm}$ correspondente aos prótons aromáticos.

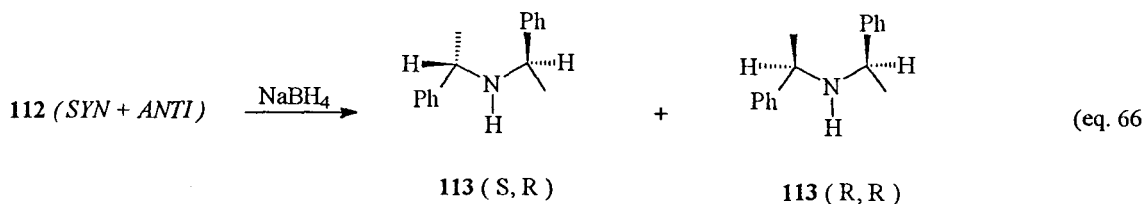
A presença dos sinais em $56,8\text{ppm}$, referente ao metileno do grupo alila; em $117,8\text{ppm}$, relativo ao metileno olefínico e em $136,3\text{ppm}$, correspondente ao metino olefínico, no espectro de RMN de ^{13}C (APT), comprova a formação de (**111**).

3.7. Investigação da Rota Sintética E

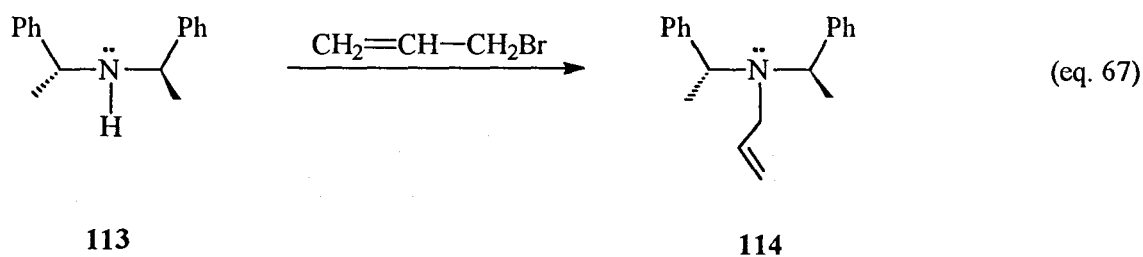
A condensação do grupo carbonílico da cetona pró-quiral acetofenona com a amina quiral (*R*)- α -metilbenzilamina conduziu à imina (**112**) com uma razão *anti/syn* de 8/1, determinada através da integração dos sinais apropriados do espectro de RMN de próton 77 (eq. 65). Os grupos CH e CH₃ na imina *syn* aparecem em campo mais alto que a correspondente *anti*⁰¹.



A hidrogenação da imina (**112**) com borohidreto de sódio conduziu à (*R,R*)- α,α -dimetildibenzilamina (**113**) em uma proporção de 2:1 em relação ao seu isômero meso (eq. 66).



A reação R,R-(113) com brometo de alila conduziu à respectiva alilamina (114), com rendimento de 81% e boa pureza, observada através de TLC em sílica, (eq. 67).



O espectro de RMN de próton da alilamina (114) apresenta um dubleto com $J=6,8\text{Hz}$ em $1,36\text{ppm}$ correspondente aos prótons metílicos; dois dubletos de dubleto em $3,01\text{ppm}$ com $J=15,6; 5,2\text{Hz}$ e em $3,22\text{ppm}$ com $J=15,6; 6,7\text{Hz}$, atribuídos aos prótons metilênicos do grupo alila; um quarteto com $J=6,8\text{Hz}$ em $3,97\text{ppm}$ relativo aos prótons metínicos; dois dubletos de dubleto em $4,88\text{ppm}$ com $J=10,2; 1,6\text{Hz}$, e em $4,99\text{ppm}$ com $J=17,1; 1,6\text{Hz}$, referentes aos prótons metilênicos olefínicos; um multiplete em $5,63\text{ppm}$ atribuído ao próton metínico olefínico e um multiplete em $7,24\text{ppm}$ atribuído aos prótons aromáticos.

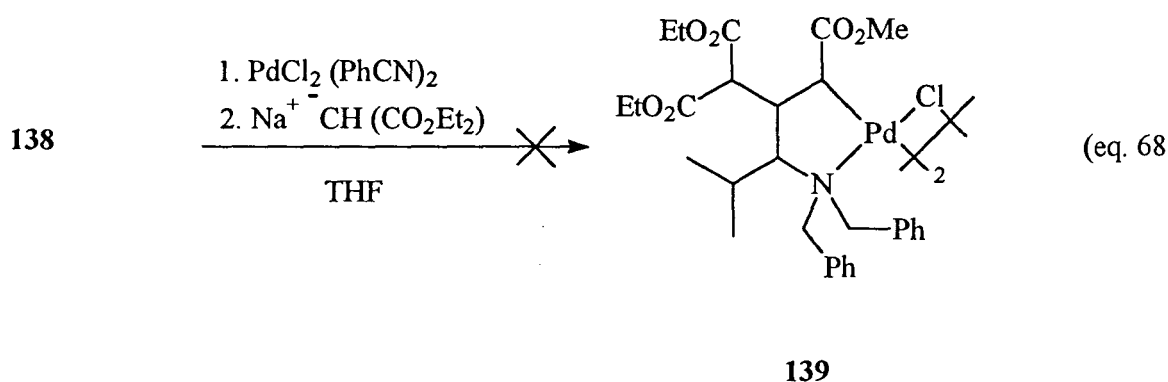
A presença dos sinais em $48,9\text{ppm}$, relativo ao metileno do grupo alila; em $57,1\text{ppm}$, relativo ao metino ligado ao nitrogênio; em $114,8\text{ppm}$, referente ao metileno olefínico; em $139,4\text{ppm}$, correspondente ao metino olefínico, no espectro de RMN de ^{13}C (APT), confirma a formação da alilamina (114).

3.8. Adição Nucleofílica às alilaminas Sintetizadas

De posse das alilaminas (138, 111 e 114), o próximo passo consistiu no estudo das reações de adição nucleofílica de metóxi e malonatos, promovidas pelos complexos $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ e $\text{Na}_2\text{PdCl}_4^{2-}$.

É conhecido que as alilaminas 3,N,N-dimetilaminoprop-1-eno (48) e 3,N,N-dimetilamino-2-metilprop-1-eno (49) sofrem reações de adição nucleofílica de metóxi e de diversos malonatos, quando coordenadas aos complexos de paládio (II)^{56,58}, conduzindo aos seus respectivos intermediários dímeros organometálicos (50, 51, 58 e 60) (esquemas 10 e 11 e eq. 32, capítulo 1). Mas, alilaminas com outros substituintes, que não metilas, ligados ao nitrogênio ainda não foram testadas e, assim, não são conhecidas até hoje as influências que estes podem exercer nestas reações.

A alilamina (138), na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, não sofreu a adição nucleofílica de dietilmalonato de sódio, não conduzindo então ao intermediário organometálico dimérico (139) (eq. 68).



É conhecido que olefinas ricas em elétrons, quando coordenadas a um complexo de paládio (II), sofrem adição nucleofílica, mas olefinas elétron-deficientes não são reativas, porque não coordenam efetivamente ao metal⁵⁰.

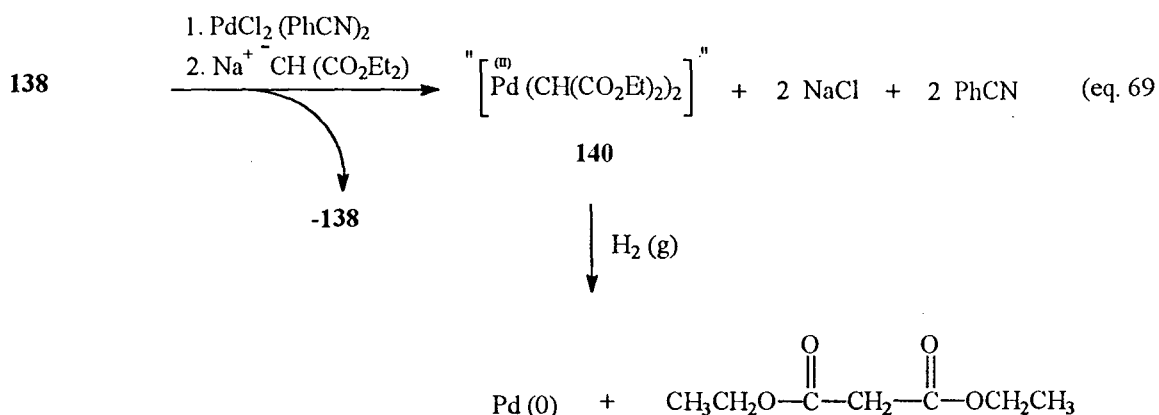
A olefina elétron-deficiente (**138**), devido a presença do grupo elétron-retirador CO₂Me, não coordenou ao complexo PdCl₂(PhCN)₂ e, logo, não pôde sofrer a adição nucleofílica do malonato.

Através do espectro de RMN de próton do produto intermediário organometálico da reação não se observou qualquer pico referente a estrutura da alilamina (**138**).

A redução do produto da reação, pela adição de gás hidrogênio durante 2min⁵⁸, conduziu à paládio metálico e ao produto orgânico, o qual foi identificado com o dietilmalonato.

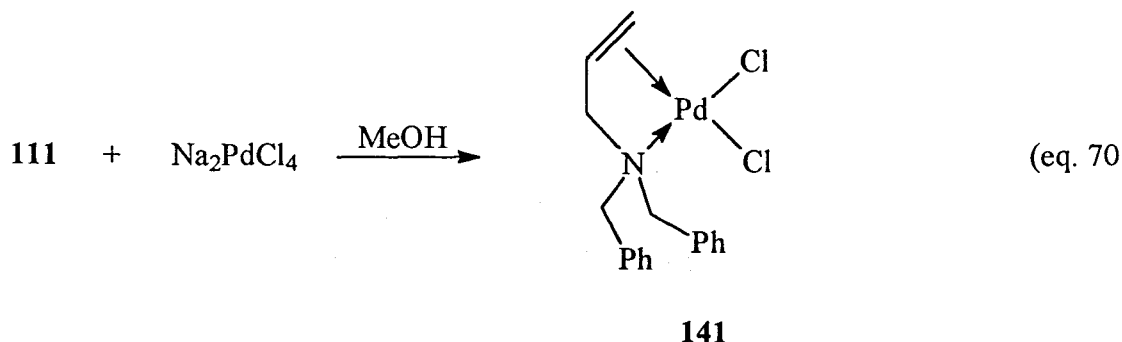
O espectro de RMN de próton do produto orgânico isolado apresenta um tripleto com $J = 7,1\text{Hz}$ em 1,26ppm correspondente aos seis prótons metílicos; um singlete em 3,78ppm relativo aos dois prótons metilênicos e um quarteto com $J = 7,1\text{Hz}$ em 4,17ppm correspondente aos outros quatro prótons metilênicos.

De acordo com os resultados acima, acreditamos que não ocorreu a coordenação da alilamina (**138**) através da ligação dupla e nem através do par de elétrons do nitrogênio, e o nucleófilo (o dietilmalonato de sódio) atacou o centro metálico formando um intermediário organometálico que nós sugerimos ser do tipo (**140**), o qual, por redução, produziu o dietilmalonato (eq. 69).



A alilamina 3,N,N-dibenzilaminoprop-1-eno (**111**), na presença de Na_2PdCl_4 , ao contrário das alilaminas (**48**) e (**49**), não sofreu a adição nucleofílica do ânion metóxi, não conduzindo então ao intermediário di- μ -cloro-bis-(2-metóxi-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) esperado (**117**, esquema 22, capítulo 2).

Na realidade o que se observou foi um intermediário instável π -olefinapaládio (II) (**141**), onde a ligação π -olefínica e o par de elétrons do nitrogênio estão coordenados ao paládio (eq. 70).



O espectro de RMN de próton do intermediário (**141**), contaminado com hexano de cristalização, apresenta um singlete alargado em 3,12ppm relativo aos prótons metilênicos do grupo alila da alilamina de partida (**111**); um sistema AB com $J= 13,7\text{Hz}$ em 3,30 e 3,50ppm referente aos prótons metilênicos não equivalentes dos grupos benzilas do intermediário (**141**); um singlete de pouca intensidade em 3,54ppm referente aos prótons metilênicos dos grupos benzilas da alilamina (**111**); dois multipletos em 4,08 e 4,46ppm integrando quatro e dois prótons, respectivamente; dois multipletos em 5,40 e 6,10ppm atribuídos aos prótons metilênicos e metínico da alilamina coordenada, no intermediário (**141**) e um multiplete em 7,30ppm atribuído aos prótons aromáticos.

O espectro de infra-vermelho de (**141**) apresentou: bandas entre 3010 e 3020 cm^{-1} e entre 2800 e 2900 cm^{-1} referentes à deformação axial de C-H aromático e alifático; banda em 1600 cm^{-1} corresponde à deformação axial C=C aromática; uma banda de média intensidade em aproximadamente 1500 cm^{-1} ; banda em 1465 cm^{-1} corresponde à

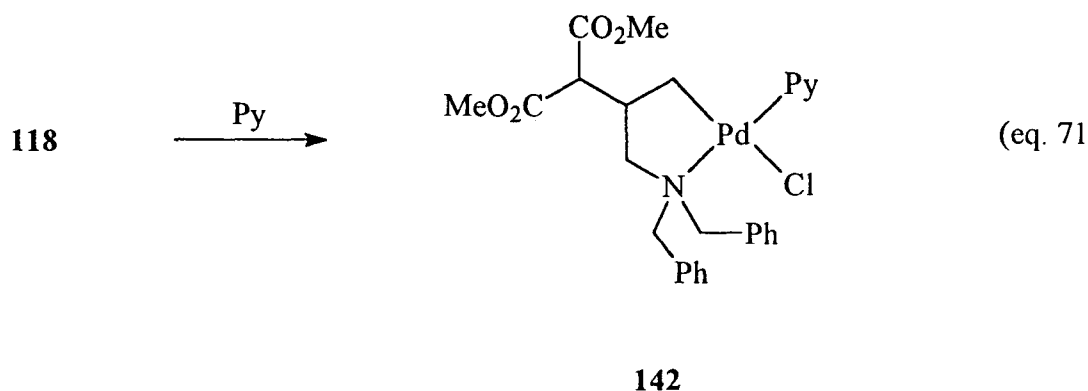
deformação angular C-H; bandas pouco intensas entre 1000 e 1200cm⁻¹ relativas à deformação angular C-H alifática e aromática e as bandas em 700 e 800cm⁻¹ referem-se à deformação angular aromática fora do plano.

O deslocamento dos prótons olefínicos para campo baixo e o desdobramento geminal dos prótons metilênicos dos grupos benzilas, confirmam a coordenação de (111) ao paládio através da dupla ligação e através do par de elétrons livres do nitrogênio.

A mesma alilamina (111), na presença de PdCl₂(PhCN)₂, sofre a adição nucleofílica do carbânion dimetilmalonato de sódio, conduzindo ao intermediário di-μ-cloro-bis(2-dicarbometoximetil-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) esperado (118, esquema 22, capítulo 2).

A presença de uma banda em 1740cm⁻¹, característica de deformação axial de C=O, indica claramente que ocorreu a adição nucleofílica do malonato à olefina.

Em função da complexidade dos sinais apresentados pelo espectro de RMN de próton do dímero (118) e da dificuldade encontrada na atribuição de cada um, ou de cada conjunto de prótons (comportamento característico de dímeros ciclopaladatos), nós decidimos transformá-lo no monômero (142), através da adição de uma gota de piridina deuterada sobre a solução de (118) em CDCl₃, no próprio tubo de RMN (ep. 71).



O espectro de RMN de próton do intermediário monomérico apresenta um multipeto em 1,09-1,4ppm relativo aos três prótons do grupo CH-CH₂-Pd; um multipeto em 2,50ppm relativo aos dois prótons do grupo CH₂-N-Pd; um dubleto em

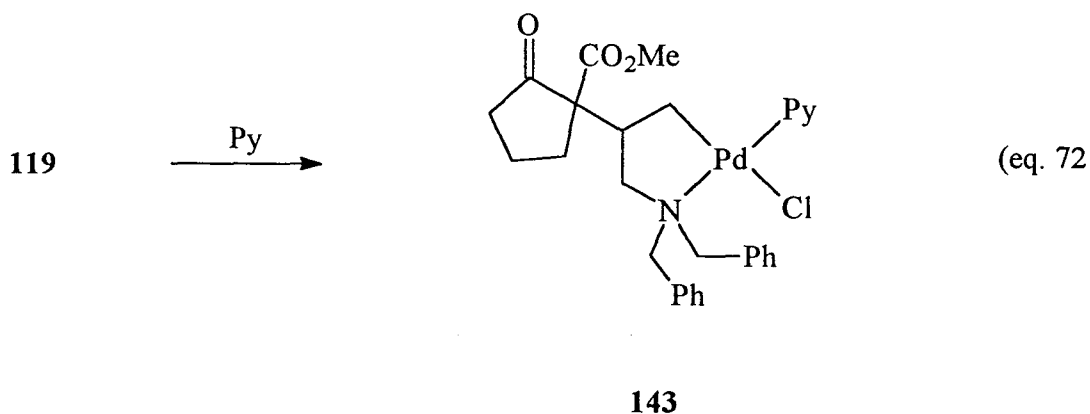
2,94ppm atribuído ao próton metínico do malonato; um dubleto em 3,15ppm; dois singletos em 3,62 e 3,66ppm atribuídos aos seis prótons metílicos do malonato; um sistema AB complexo em 4,62 e 4,74ppm correspondente aos prótons metilênicos dos grupos benzilas; um multipletto em 7,28ppm atribuído aos prótons fenílicos e dois multipletos em 7,80 e 8,06ppm relativos aos prótons piridínicos.

A presença dos sinais em 28,3ppm, referente ao metileno ligado ao paládio; em 52,4ppm das metilas do malonato e em 168,1ppm, relativo à carbonila, no espectro de RMN de ^{13}C (APT), confirma a adição nucleofílica do malonato.

A alilamina (111), na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, sofreu a adição nucleofílica do carbânion carbometoxiciclopentanona de sódio, produzindo o intermediário dimérico di- μ -cloro-bis-(2-carbometoxiciclopentanona-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (119, esquema 22, capítulo 2).

De acordo com o espectro de infra-vermelho do dímero (119), observou-se duas bandas de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ em 1748 e 1723 cm^{-1} , referentes às carbonilas do éster e da cetona, respectivamente; uma banda larga entre 3200 e 3600 cm^{-1} ; bandas de deformação axial de $\text{C}-\text{H}$ aromático entre 3000 e 3100 cm^{-1} ; bandas de deformação axial de $\text{C}-\text{H}$ alifático entre 2800 e 3000 cm^{-1} ; uma banda pouco intensa de deformação axial de $\text{C}=\text{C}$ aromática em 1600 cm^{-1} ; bandas de deformação angular $\text{C}-\text{H}$ alifática e aromática entre 1000 e 1500 cm^{-1} e duas bandas de deformação angular aromática de $\text{C}-\text{H}$ fora do plano em 700 e 800 cm^{-1} .

O dímero (119), da mesma forma que o (118), também apresentou um espectro de RMN de próton de difícil interpretação, então o mesmo foi transformado no monômero (143), com a adição de piridina- d_5 (eq. 72).



De acordo com o espectro de RMN de próton do monômero (**143**), observa-se: um multipletto em 0,90-1,30ppm relativo aos dois prótons do grupo CH₂-Pd; um multipletto em 1,50-2,50ppm referente aos seis prótons do anel carboxilato; um multipletto em 2,60-2,85ppm relativo aos dois prótons do grupo CH₂-N-Pd; um dubleto de dubleto em 3,17ppm relativo a um próton; dois singletos em 3,65 e 3,70ppm correspondente aos três prótons metílicos do grupo carboxilato; um multipletto em 4,40-5,05ppm relativo aos quatro prótons dos grupos benzilas; um multipletto em 7,35ppm relativo aos prótons fenílicos e os multiplettos em 7,60-8,40ppm relativo aos prótons piridínicos.

A presença dos sinais em 19,9ppm, referente ao metileno ligado ao paládio: em 44,2ppm, relativo à metila ligada ao grupo COO e em 165,2ppm, correspondente à carbonila, no espectro de RMN de ¹³C (APT), confirma a formação de (**143**).

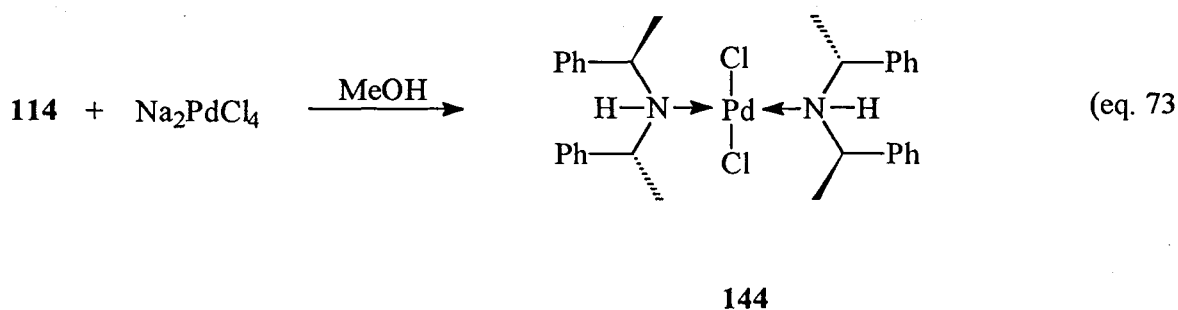
A alilamina (R,R)- α,α -dimetildibenzilalilamina (**114**), na presença de Na₂PdCl₄, não sofreu a adição nucleofílica do ânion metóxi, não conduzindo então ao intermediário di- μ -cloro-bis-(2-metóxi-3,N,N- α,α -dimetildibenzilaminopropil)dipaládio (II) esperado (**120**, esquema 22, capítulo 2).

Esta reação conduz a uma grande quantidade de paládio metálico, mas foi isolado, em pequena quantidade, um sólido amarelo, o qual foi analisado por espectroscopia de RMN de próton e de ¹³C.

Pelo espectro de RMN de próton nós observamos um dubleto com $J= 6,8\text{Hz}$ em $1,84\text{ppm}$ relativo a seis prótons; um quarteto com $J= 6,7\text{Hz}$ em $3,76\text{ppm}$ integrando dois prótons e um multipeto em $7,38\text{ppm}$ relativo a dez prótons.

E pelo espectro de RMN de ^{13}C (APT) temos os sinais em $21,5$; em $57,1\text{ppm}$; em $128,1\text{ppm}$; $128,9\text{ppm}$ e $129,0\text{ppm}$, todos inveridos e em $136,2\text{ppm}$, normal.

De acordo com a multiplicidade e a integração dos sinais, no espectro de RMN de próton, e da posição e fase dos sinais, no espectro de ^{13}C (APT), nós pudemos sugerir a presença do grupo (R,R)- α,α -dimetildibenzilamino coordenado ao paládio, formando um complexo organometálico do tipo (144) (eq. 73).



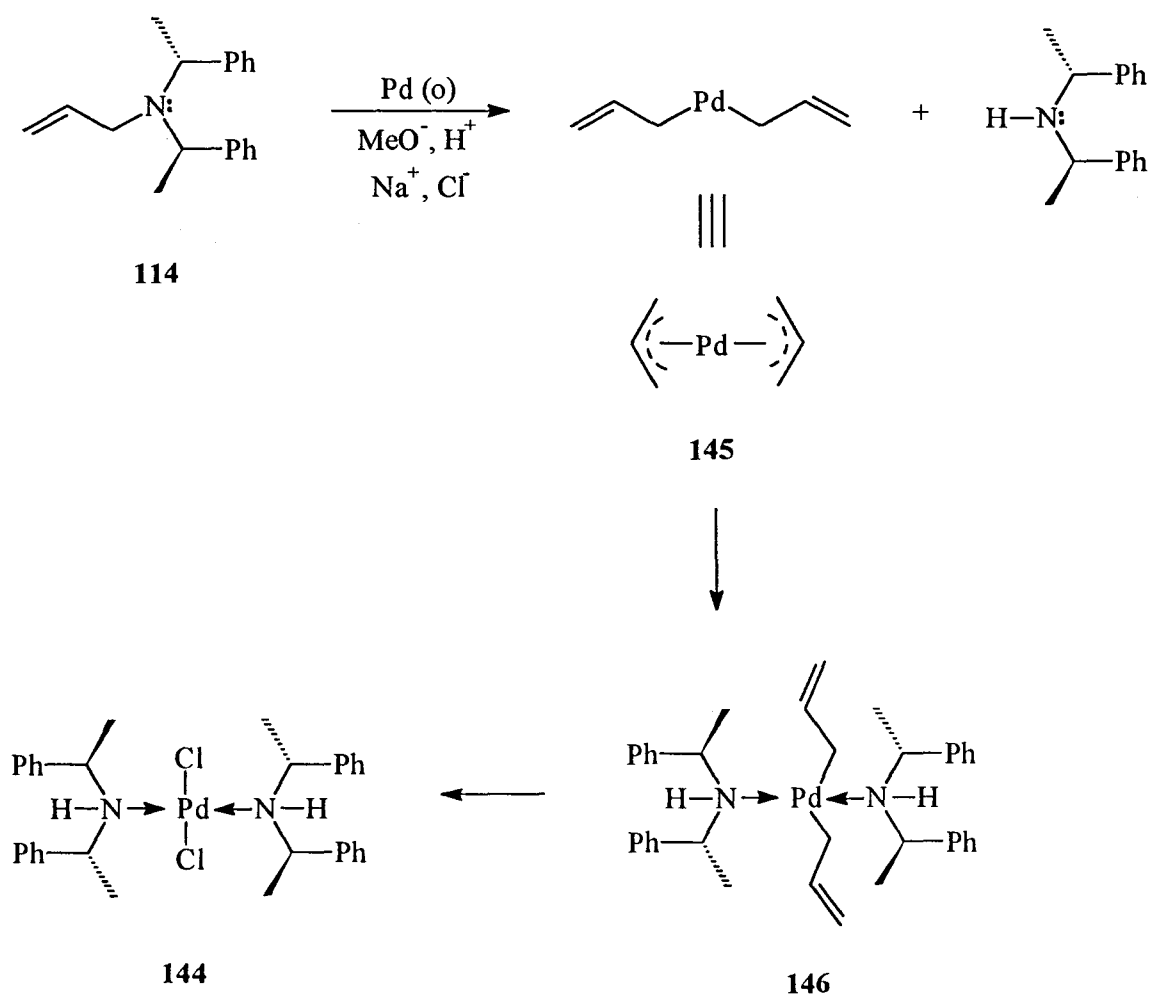
A coordenação dos grupos (R,R)- α,α -dimetildibenzilamino ao paládio, no intermediário (144), pode ser confirmada através do deslocamento dos prótons metínicos para campo alto, no espectro de RMN de próton.

A formação de (144) indica que a presença de substituintes volumosos, ligados ao nitrogênio de alilaminas, favorecem a reação de substituição do grupo alila.

No momento, a única explicação plausível que se tem, é que a substituição do grupo amino da alilamina (114) por paládio metálico, presente no meio reacional em grande quantidade, o qual comporta-se como um nucleófilo, conduz à espécie π -alilapaládio (II)

(145), a qual pode dissociar as olefinas e, logo em seguida, associar a amina presente no meio, resultando na estrutura (146) e, a seguir, dissociar os ligantes covalentemente ligados e, finalmente, associar os íons cloretos presentes em solução, formando o produto (144), isolado em pouca quantidade (esquema 24).

esquema 24



3.9. Conclusão

A partir dos resultados obtidos, nós podemos concluir que:

- a obtenção da alilamina 3,N,N-dimetilamino-4-metil-pent-1-eno (**104**), através da rota **A** (redução da valina, N-metilação do aminoálcool **97**, cloração do aminoálcool **98** e posterior reação de Wittig com a cloramina **100**) não foi possível, devido a provável formação de um anel aziridina, termodinamicamente estável, na última etapa de reação e, por meio da rota **B** (redução da valina, N-metilação de **97**, oxidação do aminoálcool **98** e reação de Wittig com o aminoaldeído **103**), também não foi possível, pois o aminoálcool (**98**) não é reativo frente aos reagentes oxidantes periodano e clorocromato de piridina, os quais são considerados os mais suaves para substratos sensíveis à epimerização;

- a obtenção da alilamina 3,N,N-dibenzilamino-4-metil-pent-1-eno (**108**), através da N-benzilação e esterificação da valina, redução ao aminoálcool (**106**), oxidação ao aminoaldeído (**107**) e posterior reação de Wittig (rota **C**), ou reação de Peterson, ou por meio dos reagentes organometálicos Cp_2TiMe_2 e Cp_2ZrCl_2 , não foi possível. Só foi possível obter (**108**) através da reação de Wittig, utilizando a base forte metilsulfínilcarbânion, ou por meio do reagente olefinante di-cromo geminal. Mas, nestes dois casos, a alilamina obtida não foi passível de purificação pelos processos usuais. Como uma extensão da rota **C**, foi facilmente obtida a alilamina 4,N,N-dibenzilamino-5-metilexen-2-enoato de metila (**138**), através da reação de Wittig-Horner, com o aminoaldeído (**107**);

- a alilamina 3,N,N-dibenzilaminoprop-1-eno (**111**) é facilmente obtida, a partir das reações de condensação entre o benzaldeído e a benzilamina, redução "in situ" da imina (**109**) formada e subsequente substituição nucleofílica com o brometo de alila;

- a alilamina 3,N,N-(R,R)- α,α -dibenzilaminoprop-1-eno (**114**) também é facilmente obtida, pelo mesmo processo;

- a alilamina elétron-deficiente (138), na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, não sofre a adição nucleofílica de dietilmalonato de sódio, pois ela não coordena ao paládio. E, neste caso, o nucleófilo prefere atacar o metal, porque o ataque à alilamina não é favorecido, conduzindo então a um intermediário do tipo (140), onde o malonato está ligado covalentemente ao metal. A redução deste intermediário leva à descoordenação do produto orgânico, o qual foi identificado com o malonato de dietila;

- a alilamina (111), na presença de Na_2PdCl_4 , não sofre a adição nucleofílica de metóxi, mas o que se observa é a própria alilamina coordenada ao metal, sem a incorporação do nucleófilo ao complexo;

- a mesma alilamina, na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, sofre a adição dos nucleófilos dimetilmalonato de sódio e ciclopentanona de sódio, produzindo os dímeros (118) e (119), instáveis em solução, mas estáveis na forma sólida;

- a alilamina (114), na presença de Na_2PdCl_4 , não sofre a adição do ânion metóxi, mas o que se observa é a substituição do grupo alila do substrato pelo fragmento PdCl_2 , formando um monômero identificado como o dicloreto de N,N-(R,R)- α,α -dimetildibenzilaminopaládio (II) (144);

- alilaminas com grupos benzilas ligados ao nitrogênio coordenam ao paládio, mas somente sofrem adição de nucleófilos mais fortes como os carboxilatos;

- alilaminas com os grupos dimetildibenzila, os quais são mais volumosos, ligados ao nitrogênio não sofrem a adição do nucleófilo metóxi, e sim, favorecem a substituição do grupo alila.

CAPÍTULO IV

Parte Experimental

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Introdução

Todas as substâncias dotadas de assimetria foram sintetizadas na forma racêmica, mas o prefixo (R,S) foi omitido, com exceção da (R,R)- α,α -dimetildibenzilamina, a qual foi sintetizada a partir de reagente quiral.

Os espectros de absorção no Infravermelho (I.V) foram registrados em espectrofotômetros Galaxy Series F.T.I.R. 3000.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram registrados em espectrofotômetros Varian VXR 200. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão em relação ao tetrametilsilano (TMS), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s-singlete, d-dublete, t-triplete, q-quarteto, m-multiplero), o número de prótons deduzidos a partir da integral relativa, a constante de acoplamento (J), em Hertz (Hz).

Os espectros de Infravermelho e os de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Para concentrar as soluções orgânicas foi utilizado um evaporador rotatório, operando à pressão reduzida (aprox. 30mmHg).

Os solventes foram convenientemente secados antes do uso, de acordo com as normas usuais¹⁰².

4.2. Preparação dos Reagentes

4.2.1. Preparação do periodano ^{72a}

8,9g (53 mmol) de KBrO_3 é lentamente adicionado sobre uma mistura de 10,0g (40 mmol) do ácido 2-iodobenzóico, em 86cm^3 de H_2SO_4 (0,73M), sob vigorosa agitação mantendo a temperatura reacional abaixo de 55°C . A seguir, a mistura reacional é aquecida a 65°C , por 3,6h e resfriada a 0°C , filtrada em funil sinterizado, lavada com 120cm^3 de água e duas porções de 6cm^3 de etanol. O sólido branco, intermediário do periodano, é secado à vácuo por 4h.

Rendimento: 9,5g (84%)

9,5g (23 mmol) desse intermediário é adicionado à mistura anidrido acético (21cm^3 , 220 mmol) e ácido acético (18cm^3), resultando em uma pasta branca, a qual é aquecida à 100°C , até que o sólido seja dissolvido (aprox. 40min). O solvente é removido à vácuo, à temperatura ambiente, até que ocorra a precipitação e a formação de uma pasta, a qual é transferida, sob argônio, para um filtro Schlenk e lavada com 180cm^3 de éter etílico. O produto sólido branco é secado à vácuo e armazenado em frasco selado.

Rendimento: 5,6g (40%)

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3) δ / ppm: 1,92 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{I}$); 2,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{I}$); 7,8 (m, 4H, C_6H_5).

4.2.2. Preparação do clorocromato de piridina^{72b}

5g (50 mmol) de óxido de cromo (VI) é rapidamente adicionado a $9,2\text{cm}^3$ (55 mmol) de HCl (6N). Depois de 5min, a mistura homogênea é resfriada a 0°C e $4,05\text{cm}^3$ (50 mmol) de piridina é cuidadosamente adicionada. A mistura reacional é resfriada a 0°C , obtendo-se um sólido amarelo-alaranjado, o qual é coletado em funil sinterizado e secado à vácuo por 3h.

Rendimento: 8,6g (80%).

4.2.3. Preparação do dimetiltitanoceno⁹³

Uma solução de 17,4cm³ de metilítio (0,68M) em éter etílico é lentamente adicionada, sob argônio, via seringa, por um período de 40min, à uma suspensão de 1,52g (6,13 mmol) de Cp₂TiCl₂ (Aldrich) em 25cm³ de éter etílico seco, em Schlenk, a -20°C e sob vigorosa agitação. A seguir, a temperatura reacional é permitida atingir 0°C, a qual é mantida por 30min. A mistura reacional, inicialmente vermelha, passando pelo marrom com a adição de MeLi e, finalmente, verde escura é guardada no freezer durante a noite, formando um precipitado verde e amarelo, com sobrenadante marrom. Qualquer agitação no Schlenk provoca a alteração na cor do precipitado, de verde para amarelo e no sobrenadante de marrom para laranja. O sobrenadante é removido através de cânula e o precipitado é lavado com 15cm³ de éter. O precipitado é secado à vácuo por 4h, resultando em um sólido de cor bege.

Rendimento: 0,66g (33,3%), de produto bruto(Cp₂TiMe₂ + 2LiCl).

4.2.4. Preparação do dietilfosfonoacetato de metila^{71a,97b}

Em balão monotubular, munido de condensador de refluxo e agitador magnético, são misturados 16,5g (10cm³; 0,11 mmol) de bromoacetato de metila e 23,3g (24cm³; 0,14 mmol) de trietilfosfito. A mistura reacional é aquecida a 50-55°C, por 2,5h. O produto é destilado à vácuo.

Rendimento: 20,5g (90,5%)

P.E.: 90-140°C / 10⁻¹mmHg

RMN ¹H: 200Mz (CDCl₃), δ / ppm: 1,33 (t, 6H, J= 7,08Hz, CH₃-CH₂O); 2,95 (d, 2H, J_{PH}= 21,6Hz, CH₂-PO); 3,77(s, 3H, CH₃-O); 4,12 (m, 4H, O-CH₂-CH₃).

4.2.5. Preparação do dicloreto de dibenzonitrilapaládio (II)¹⁰³

60cm³ de benzonitrila são adicionados sobre 2,0g (11,3 mmol) de cloreto de paládio anidro, em balão Schlenk equipado com agitador magnético. A mistura é aquecida a 100°C, durante 20min, ou até que o cloreto de paládio seja dissolvido resultando em uma solução marrom-avermelhada. A solução é filtrada à quente, o filtrado é recolhido e hexano (350cm³) é adicionado. Um precipitado amarelo é imediatamente formado e transferido para um filtro sinterizado, onde é lavado com algumas porções de hexano e, a seguir, é secado à vácuo por 3h.

4.3. Preparação dos Intermediários

4.3.1. Preparação do 2-amino-3-metilbutan-1-ol (97)⁶⁸

Uma suspensão de 10g (85,5 mmol) do aminoácido valina em 30cm³ de THF seco é lentamente adicionada, com o auxílio de um funil de adição de pressão equalizada, à uma suspensão de 9,7g (256,4 mmol) de LiAlH₄ em 50cm³ de THF seco; em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e conexão com torneira para permitir um fluxo suave e contínuo de argônio durante toda a adição, que deve ser realizada a 0°C. A mistura reacional é então refluxada por 16h e resfriada com banho de gelo. A neutralização do excesso de LiAlH₄ é feita com a adição lenta e intercalada de 40cm³ de água e 10cm³ de NaOH (15%). Diclorometano (100cm³) é adicionado e a mistura resultante é deixada em agitação por 3h. A seguir, esta mistura (pasta esbranquiçada correspondente aos hidróxidos de lítio e alumínio e fase orgânica) é filtrada através de um funil sinterizado. O filtrado é secado com sulfato de magnésio, o solvente é destilado e o resíduo, líquido amarelo, é destilado à vácuo.

Rendimento: 8,3g (83%)

P.E.: ~38°C / 10⁻¹mmHg

RMN ¹H: 200Mz (CDCl₃), δ / ppm: 0,91 (d, 3H, J= 6,7Hz, CH-CH₃) e 0,94(d, 3H, J= 6,7Hz, CH-CH₃); 1,52 (m, 1H, CH-CH₃); 2,51 (m, 1H, N-CH, parte X do sistema ABX); 3,28 e 3,61 (2 dd, 2H, CH₂OH, parte AB do sistema ABX).

4.3.2. Preparação do 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol (98)⁶⁹

8,0g (77,7 mmol) do 2-amino-3-metilbutan-1-ol são lentamente adicionados, sob resfriamento, a 5mmol de ácido fórmico (90%); 2,2mmol de formaldeído (35%) são adicionados. A mistura reacional é aquecida até o refluxo por 4h. 2,5cm³ de ácido clorídrico concentrado são lentamente adicionados, o ácido fórmico e qualquer excesso de formaldeído são evaporados. O resíduo é dissolvido em água e basificado até atingir pH 10, com uma solução aquosa de NaOH (25%). A seguir, são adicionados 50cm³ de diclorometano, procedendo-se as extrações com mais três porções de 15cm³ do mesmo. A fase orgânica é isolada, secada com sulfato de magnésio e destilada à pressão reduzida. O resíduo, líquido amarelo, obtido é destilado à vácuo.

Rendimento: 8,4g (82%)

P.E.: ~ 44°C / 10⁻¹mmHg

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 0,78 (d, 3H, J= 6,7Hz, CH-CH₃) e 0,94 (d, 3H, J= 6,7Hz, CH-CH₃); 1,75 (m, 1H, CH-CH₃); 2,20 (m, 1H, N-CH, parte X do sistema ABX); 2,39 (s, 6H, CH₃-N); 3,12 e 3,44 (2 dd, 2H, CH₂OH, parte AB do sistema ABX).

4.3.3. Preparação do 2,N,N-dimetilamino-3-metil-1-clorobutano (99)⁷⁰

2,5g (18,9 mmol) do 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol são lentamente adicionados, sob agitação, a 3,0cm³ (39,3 mmol) de cloreto de tionila, em balão a 0°C. Após a adição do álcool o resfriamento é retirado e o sistema reacional é deixado em agitação por 1h à temperatura ambiente. O conteúdo do balão reacional é transferido para um béquer e cerca de 15cm³ de etanol absoluto são adicionados. A solução resultante é aquecida até a ebulição, filtrada à quente e lavada com diclorometano. O filtrado é destilado à pressão reduzida e o resíduo é secado à vácuo, obtendo-se um produto sólido de cor bege.

Rendimento: 2,1g (60%), de produto bruto.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 1,09 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH-CH₃) e 1,22 (d, 3H, J= 6,8Hz, CH-CH₃); 2,01 (m, 1H, CH-CH₃); 3,0 (s, 3H, CH₃-N); 3,5 e 3,9 (2 dd, 2H, tipo AB alargado); 4,45 (m largo, 3H).

4.3.4. Tentativa de Preparação do 3,N,N-dimetilamino-4-metil-pent-1-eno (104)^{71a}

i) Tentativa de Preparação do cloreto de 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutilfosfônio: uma solução de 0,6g (4,01 mmol) do 2,N,N-dimetilamino-3-metil-1-clorobutano (100), em clorofórmio é adicionada sobre uma solução de 1,03g (4,01 mmol) de trifetilfosfina, em clorofórmio, em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 7h. O aquecimento é removido, o precipitado é filtrado e lavado com éter etílico.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 0,97 e 1,05 (2 d, 6H, J= 6,8Hz); 1,05 e 1,15 (2d, 6H, J= 6,8Hz); 2,18 (m largo, 1H); 2,95 (s largo, 6H); 3,15 (m largo, 1H); 3,51 e 3,96 (sistema AB alargado, 2H) e 4,38 (m largo, 1H).

4.3.5. Tentativa de Preparação do 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutanal (103)

4.3.5.1. Oxidação com o periodano^{72a}

Uma solução de 0,42g (3,2 mmol) do 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol em 12cm³ de diclorometano seco é adicionada, sob argônio, à uma solução de 1,51g (3,6 mmol) de periodano em 15cm³ de diclorometano seco, em balão Schlenk. O sistema reacional é deixado em agitação à temperatura ambiente, por 1h. A seguir, são adicionados 72cm³ de éter etílico e 29cm³ de uma solução de NaOH (1,3M). A mistura é deixada em agitação por 3min e são novamente adicionados 29cm³ de NaOH (1,3M) e 36cm³ de água. A mistura é transferida para um funil de separação, a fase orgânica é isolada, secada com MgSO₄, destilada à pressão reduzida e o resíduo resultante é secado à vácuo.

4.3.5.2. Oxidação com o clorocromato de piridina^{72b}

Uma solução de 0,54g (4,1 mmol) do 2,N,N-dimetilamino-3-metilbutan-1-ol em 10cm³ de diclorometano seco é adicionada, sob argônio, à uma suspensão em agitação de 1,32g (6,13 mmol) do clorocromato de piridina em 15cm³ de diclorometano seco, em balão Schlenk. Depois de 1,5h, 10cm³ de éter etílico seco são adicionados e o sistema é deixado decantar. O sobrenadante é removido e o resíduo é lavado com três porções adicionais de 10cm³ de éter etílico. O líquido é passado por uma pequena coluna de sílica-gel, em filtro Schlenk. O solvente é destilado à pressão reduzida e o resíduo é secado à vácuo.

4.3.6. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanoato de benzila (105)⁷³

7,02g (60 mmol) de valina são adicionados à uma solução em agitação de 12,72g (120 mmol) de Na₂CO₃ e 4,85g (120 mmol) de NaOH em 100cm³ de água, em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo. A mistura reacional é aquecida até o refluxo por 1h e 21,6cm³ de brometo de benzila são lentamente adicionados. O refluxo é mantido por mais 2h, a solução reacional é resfriada e extraída com éter etílico. A fase etérea é lavada com salmoura e secada com MgSO₄. O solvente é destilado à pressão reduzida e o resíduo, óleo amarelo, é secado à vácuo.

Rendimento: 25,7g (95%), de produto bruto.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 0,70 (d, 3H, J= 6,5Hz, CH₃-CH); 0,94 (d, 3H, J= 6,5Hz, CH₃-CH); 2,15 (m, 1H, CH-CH₃); 2,80 (d, 1H, J= 10,8Hz, N-CH); 3,16 e 3,86 (sistema AB, 4H, J= 13,9Hz, N-CH₂); 5,05 e 5,21 (sistema AB, 2H, J= 12,1Hz, O-CH₂-C₆H₅) e 7,30 (m, 15H, C₆H₅).

4.3.7. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutan-1-ol (106)^{68,73}

Uma solução de 25,7g (66,5 mmol) do éster 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanoato de benzila, em 30cm³ de éter etílico seco, é lentamente adicionada à uma suspensão de 3,04g (79,3 mmol) de LiAlH₄ em 130cm³ de éter etílico seco, em balão Schlenk, a 0°C. O sistema reacional é deixado em agitação, por 7h à temperatura ambiente. O excesso de LiAlH₄ é neutralizado com a adição de 3,04cm³ de água, 3,04cm³ de NaOH (15%) e novamente com 9,12cm³ de água. Éter etílico é adicionado à mistura reacional em agitação e os hidróxidos de lítio e alumínio são filtrados e lavados com éter, em funil sinterizado. O filtrado é secado com MgSO₄, o solvente é destilado à pressão reduzida e o resíduo, óleo amarelo, é destilado à vácuo.

Rendimento: 9,0g (48%)

P.E.: ~ 150°C / 10⁻¹mmHg

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 0,88 (d, 3H, J= 6,8Hz, CH₃-CH); 1,14 (d, 3H, J= 6,8Hz, CH₃-CH); 2,00 (m, 1H, CH-CH₃); 2,49 (m, 1H, N-CH-CH); 3,39 (m, 2H, CH₂-OH); 3,65 e 3,86 (sistema AB, 4H, J= 13,2Hz, N-CH₂-C₆H₅) e 7,26 (m, 10H, C₆H₅).

4.3.8. Preparação do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal (107)72a

Uma solução de 1,5g (5,3 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutan-1-ol, em 20cm³ de diclorometano seco, é adicionada à uma solução de 2,5g (5,9 mmol) de periodano em 24cm³ de diclorometano seco. Imediatamente é observada uma mudança de coloração da mistura reacional para amarelo claro. A mistura é deixada 1h em agitação à temperatura ambiente. A seguir, são adicionados 120cm³ de éter etílico e 48cm³ de NaOH (1,3M), o sistema é deixado em agitação por 2min e mais 48cm³ de NaOH (1,3M) e 60cm³ são adicionados. São feitas extrações com éter etílico, a fase etérea é secada com MgSO₄. O solvente é destilado à pressão reduzida e o resíduo, líquido amarelo, é secado à vácuo.

Rendimento: 1,3g (87%)

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 0,85 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH) e 1,06 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH); 2,21 (m, 1H, CH-CH₃); 2,68 (dd, 1H, J= 3,4; 10Hz, CH-CHO); 3,66 e 3,99 (sistema AB, 4H, J= 13,7Hz, N-CH₂-C₆H₅); 7,25 (m, 10H, C₆H₅) e 9,84 (d, 1H, J= 3,4Hz, CH-CHO).

4.3.9. Tentativas de Obtenção do 3,N,N-dibenzilamino-4-metilpent-1-eno (108)

4.3.9.1. Reação de Wittig Utilizando n-butillítio como Base^{71b}

1,4g (3,9 mmol) do sal brometo de metiltrifenilfosfônio são lentamente adicionados à uma solução de 2,5cm³ de n-BuLi (1,59M), em 20cm³ de éter etílico seco, em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e conexão com torneira, para a entrada de um fluxo suave de argônio. A mistura reacional, inicialmente de cor branca e, amarela, após a adição do sal, é deixada em agitação por 4h, à temperatura ambiente. A seguir, é adicionada uma solução de 1,10g (3,9 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal em 10cm³ de éter etílico seco, modificando a cor da mistura reacional de amarelo para bege. O sistema é aquecido até o refluxo por 20h, resfriado e são adicionados água e éter etílico para as extrações. A fase etérea é separada com MgSO₄. O solvente é destilado e o resíduo, óleo amarelo, é secado à vácuo.

4.3.9.2. Reação de Wittig Utilizando metilsulfinilcarbânion como Base⁸⁸

3cm³ de dimetilsulfóxido (DMSO) anidro são lentamente adicionados, via seringa, sobre 0,1426g (5,9 mmol) de NaH (livre de óleo mineral, por lavagens com hexano e secagem à vácuo), em um balão Schlenk, ao qual está conectado um borbulhador. Um fluxo suave de argônio é mantido durante o processo, através de uma agulha conectada à linha de argônio e ao balão, pelo septo. Ocorre liberação de H₂(g), observada através do borbulhador. Um condensador de refluxo é conectado ao balão e a mistura reacional é aquecida a 75-80°C, por aproximadamente 45min, ou seja, quando cessa a evolução de hidrogênio. A solução vermelha escura resultante, do metilsulfinilcarbânion, é resfriada em banho de gelo e 2,13g (6,0 mmol) do brometo de metiltrifenilfosfônio, em 4cm³ de DMSO, quente são adicionados via cânula. A mistura reacional é deixada 10min em agitação, à temperatura ambiente, e 1,84g (6,5 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal em 4cm³ de DMSO são adicionados. O aquecimento é recolocado e a mistura

é refluxada por 8h. A seguir, o sistema é resfriado e 40cm³ de água, juntamente com três porções de 50cm³ de hexano, são adicionados, procedendo-se às extrações. A fase orgânica é lavada com salmoura e secada com MgSO₄. O solvente é evaporado à pressão reduzida e o resíduo resultante, ainda contaminado com DMSO, é analisado por cromatografia em camada delgada (TLC: hexano-acetato de etila, 8:1 v/v, em sílica-gel), a qual apresenta seis manchas, com valores de R_f de aproximadamente 0,1 entre elas. A coluna cromatográfica com hexano-acetato de etila (10:1 v/v), como eluente e sílica-gel, como pacote, dá o 3,N,N-dibenzilamino-4-metilpent-1-eno ainda bastante impuro. Mais uma tentativa de purificação do produto foi realizada, pela adição de HCl(g), filtração e lavagem do sal resultante, com posterior basificação através de uma solução de NaOH (50%) e extrações com hexano, evaporação do solvente e secagem à vácuo do produto, resultando na não purificação do mesmo.

4.3.9.3. Reação com o Reagente di-cromo geminal⁹¹

Uma solução de 1,91g (6,8 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal e 1,2cm³ (15,1 mmol) de diiodometano, previamente destilado, em 25cm³ de THF seco é adicionada, sob argônio, via cânula, a uma suspensão de 6,84g (55,8 mmol) de CrCl₂ em 140cm³ de THF seco, em balão Schlenk. A mistura reacional, inicialmente verde (devido à espécie Cr (II)), é deixada em agitação a temperatura ambiente, por 72h. A mistura, finalmente marrom (devido à espécie Cr (III)), é diluída com 100cm³ de hexano, 280cm³ de água e extraída com hexano (3 X 100cm³). A fase orgânica é lavada com salmoura, secada com MgSO₄ e destilada. O produto é secado à vácuo e analisado por espectroscopia de RMN de próton. É feita TLC (hexano - acetato de etila 1%) em placa de sílica, apresentando três manchas, com R_f de aproximadamente 0,3 entre elas. A coluna cromatográfica, com hexano - acetato de etila (1% v/v), como eluente e sílica-gel, como suporte, resulta em três frações, as quais foram analisadas por espectroscopia de RMN de próton.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: do produto bruto: 0,73 (d, 3H, J= 6,5Hz, CH₃-CH); 0,85 (d, 3H, J= 6,5Hz, CH₃-CH); 1,06 (d, 6H, J= 6,6Hz); 1,79 (m, 1H, CH-CH₃); 2,26 (m, 1H, CH-CH₃); 2,40 (t, 1H, J= 10Hz, CH-CHCH₂); 2,69 (dd, 1H, J= 10; 3,4Hz, CH-CHO); 3,22 e 3,81 (sistema AB, 4H, J= 13,7Hz, CH₂-C₆H₅); 3,67 e 3,99 (sistema AB, 4H, J= 13,8Hz, CH₂-C₆H₅); 4,88 (dd, 1H, J= 17; 2,5Hz, parte A do sistema ABX); 5,30 (dd, 1H, J= 10,3; 2,5Hz, parte B do sistema ABX); 5,58 (m, 1H, parte X do sistema ABX); 7,26 (m, 10H, C₆H₅); 9,84 (d, 1H, J= 3,4Hz, CH-CHO).

da primeira fração: 0,86 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH); 1,07 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH); 2,20 (m, 1H, CH-CH₃); 2,70 (dd, 1H, J= 3,4; 10Hz, CH-CHO); 3,67 e 3,99 (sistema AB, 4H, J= 13,6Hz, CH₂-C₆H₅); 7,25 (m, 10H, C₆H₅) e 9,85 (d, 1H, J= 3,4Hz, CH-CHO).

4.3.9.4. Reação de Peterson^{71a,92}

0,178g (7,12 mmol) de magnésio (ativado) em tiras, é colocado em um balão tritubular, munido de condensador de refluxo e conexão com torneira, para a entrada de um fluxo suave e contínuo de argônio. Éter etílico seco (3cm³) e seis gotas de uma solução de 1,03cm³ (7,15 mmol) do clorometiltrimetilsilano, em 4cm³ de éter etílico, seco são adicionadas nesta ordem, via seringa. A mistura reacional é aquecida, através de um banho de ultra-som, observando-se uma forte evolução de bolhas vindo da superfície do magnésio. O aquecimento é removido e o restante da solução do clorometiltrimetilsilano é lentamente adicionada. O banho é recolocado e a mistura reacional é aquecida até o refluxo, por 24h. Boa parte do magnésio não foi consumida e o sobrenadante, turvo esbranquiçado, é removido sob argônio, via seringa, do balão reacional para outro e uma solução de 1,0g (3,56 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal, em 10cm³ de éter etílico seco, é adicionada. A solução reacional é aquecida e refluxada por 3h. O aquecimento é removido, o sistema reacional é resfriado com gelo e água e 0,3cm³ de

cloreto de tionila é lentamente adicionado, sob agitação, observando-se uma mudança progressiva de coloração da mistura reacional, de amarelo-fosco para laranja-pardo formando, após alguns minutos, um precipitado de cor marrom. Esta mistura é deixada em agitação, à temperatura ambiente, por 24h. A seguir, é lentamente adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio até a formação de um sólido coagulado. Éter etílico é adicionado e são feitas várias extrações. A fase orgânica é separada, secada com MgSO_4 . O solvente é evaporado à pressão reduzida e o produto é secado à vácuo.

4.3.9.5. Reação com o dimetiltitanoceno⁹³

Sob argônio, 0,47g (1,5 mmol) do reagente bruto $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2 + 2\text{LiCl}$, anteriormente preparado (item 4.2.3.), são colocados em um Schlenk, totalmente coberto por papel alumínio, e 10cm^3 de THF seco é adicionado. Sobre esta suspensão, em agitação, é adicionada, via cânula, uma solução de 0,25g (0,9 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal em 5cm^3 de THF seco. Um condensador de refluxo é conectado ao Schlenk e a mistura reacional é aquecida a 65°C , por 26h. O aquecimento é retirado e 30cm^3 de éter de petróleo é adicionado, resultando em um precipitado rosa-alaranjado, o qual é removido por filtração sobre celite. O filtrado é destilado e o resíduo é secado à vácuo.

4.3.9.6. Reação com o diclorozirconoceno/ $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$ ⁹⁵

Em Schlenk, sob argônio, são colocados 0,58g (8,9 mmol) de zinco metálico, previamente ativado, 0,37g (1,3 mmol) de Cp_2ZrCl_2 (Aldrich), 0,28g (1,0 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal, 4cm^3 de THF seco e $0,18\text{cm}^3$ (2,2 mmol) de diiodometano. A solução reacional é deixada em agitação, à temperatura ambiente, por 24h. A seguir, são adicionados 5cm^3 de água e (3 X 30cm^3) de hexano para as extrações. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada com MgSO_4 e evaporada à pressão reduzida e o resíduo é secado à vácuo.

4.3.10. Preparação da 4,N,N-dibenzilamino-5-metilhex-2-enoato de metila (138)^{71a}

Uma solução de 2,28g (10,9 mmol) do dietilfosfonoacetato de metila em 10cm³ de éter etílico seco é lentamente adicionada, via seringa, à uma suspensão em agitação de 0,240g (10,0 mmol) de NaH livre de óleo mineral em 8cm³ de éter etílico seco, em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e conexão com torneira, para a entrada de um fluxo suave de argônio. Quando metade desta solução é adicionada, três gotas de etanol seco são transferidas para o balão e a mistura reacional é aquecida até a evolução de hidrogênio se tornar vigorosa. Neste ponto o aquecimento é removido e o restante da solução do éster fosfonato é adicionada. A mistura reacional é deixada em agitação a temperatura ambiente, por 40min. A seguir, é lentamente adicionada a solução de 2,86g (10,2 mmol) do 2,N,N-dibenzilamino-3-metilbutanal, em 25cm³ de éter etílico seco. O aquecimento é recolocado e a mistura reacional é refluxada por 16,5h. Após este tempo de reação são adicionados 1,0cm³ de etanol, 35cm³ de água e (4 X 30cm³) de éter etílico para as extrações. A fase orgânica é separada, secada com MgSO₄ e evaporada à pressão reduzida. É feita TLC (hexano-acetato de etila, 10:1 v/v) em placa de sílica, apresentando quatro manchas. A coluna cromatográfica, com hexano-acetato de etila (10:1) como eluente e sílica-gel como pacote, separa três frações. A segunda fração é isolada, concentrada e hexano é adicionado, precipitando um sólido branco, o qual é secado à vácuo por 3h.

Rendimento: 3,23g (94,2%), de produto bruto.

RMN¹H: 200MHz (CDCl₃), δ/ ppm: 0,68 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH) e 1,05 (d, 3H, J= 6,6Hz, CH₃-CH); 1,29 (t, 9H, J= 7,1Hz, P(OCH₂CH₃)₃); 1,87 (m, 1H, CH-CH₃); 2,54 (t, 1H, J= 10,2Hz, CH-CH=CH); 3,21 e 3,86 (sistema AB, 4H, J= 13,7Hz, CH₂-C₆H₅); 3,78 (s, 3H, CH₃-O), 4,20 (q, 6H, J= 7,1Hz, P(OCH₂CH₃)₃); 5,69 (d, 1H, J= 15,6Hz, CH=CH-CO₂Me); 6,79 (dd, 1H, J= 15,6; 10,4Hz, CH-CH=CHCO₂Me) e 7,27 (m, 10H, C₆H₅).

RMN ^{13}C : 50MHz (CDCl_3), δ / ppm: 20,7; 21,2; 29,4; 52,2; 54,2; 66,7; 125,0; 125,4; 127,4; 128,8; 129,2; 140,2; 147,0 e 166,9.

4.3.11. Preparação da dibenzilamina (110)⁷⁴

Em balão tritubulado, munido com condensador de refluxo e conexão com torneira, para a entrada de argônio, são adicionados 5,0g (4,8cm³; 47 mmol) de benzaldeído, 5,5g (5,6cm³; 47,0 mmol) de benzilamina e 50cm³ de etanol seco. A mistura reacional é aquecida e refluxada durante 6h. O sistema reacional é resfriado a 0°C e 2,0g (52,2 mmol) de NaBH_4 é lentamente adicionado, sob argônio. O sistema é deixado em agitação à temperatura ambiente, por 16h. O excesso de NaBH_4 é destruído com água e uma solução de NaOH (20%). Diclorometano (3 X 80cm³) é adicionado para as extrações. A fase orgânica é secada com MgSO_4 e evaporada à pressão reduzida. O resíduo, óleo amarelo, é secado à vácuo.

Rendimento: 9,1g (98%), de produto bruto.

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3), δ / ppm: 1,99 (s, 1H, N-H); 3,76 (s, 4H, N-CH₂); 7,26 (m, 10H, C₆H₅).

4.3.12. Preparação do N,N-dibenzilaminoprop-1-eno (111)⁷⁶

2,0g (10,2 mmol) da dibenzilamina é lentamente adicionada à uma solução em agitação de 1,2cm³ (13,88 mmol) de brometo de alila, em 20cm³ de acetonitrila em balão, munido de condensador de refluxo. Carbonato de sódio anidro (1,1g; 10,2 mmol) é adicionado e a mistura reacional é aquecida até o refluxo, por 7h. O sistema reacional é resfriado e a acetonitrila é completamente evaporada à pressão reduzida. São adicionados água (20cm³) e diclorometano (3 X 40cm³) para as extrações. A fase orgânica é secada com MgSO_4 , evaporada e o produto é secado à vácuo.

Rendimento: 2,27g (94%), de produto bruto.

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3), δ / ppm: 3,03 (d, 2H, $J= 7,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3,56 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 5,11 e 5,15 (2 dd, 2H, parte AB do sistema ABX); 5,8 (m, 1H, parte X do sistema ABX) e 7,19 (m, 10H, C_6H_5).

RMN ^{13}C (APT): 50MHz (CDCl_3), δ / ppm: 56,8; 58,1; 117,8; 127,2; 128,6; 129,2; 136,3 e 140,0.

I.V.: 3000-3100 cm^{-1} bandas de deformação axial de C-H aromático; 2740-3000 cm^{-1} bandas de deformação axial de C-H alifático; 1700 cm^{-1} ; 1643 cm^{-1} banda de deformação axial de C=C olefínica; 1602 cm^{-1} banda de deformação axial de C=C aromática; 900-1500 cm^{-1} bandas de deformação angular de C-H alifático e aromático; 700 e 800 cm^{-1} bandas de deformação angular de C-H aromático fora do plano.

4.3.13. Preparação da (R,R)- α,α -dimetildibenzilamina (113)⁷⁷

i) Uma solução de 8,0g (8,5 cm^3 ; 66 mmol) de (R)-(+)- α -metilbenzilamina, 8,1g (7,8 cm^3 ; 66 mmol) de acetofenona e uma quantidade catalítica do ácido p-toluenosulfônico, em 200 cm^3 de benzeno seco é refluxada, sob atmosfera de argônio, com contínua remoção de água, por meio de um aparelho de Dean-Stark, durante 36h. A mistura reacional é resfriada à 0°C e lavada com 25 cm^3 de uma solução aquosa de NaHCO_3 e com outra saturada de NaCl . A fase orgânica é separada, secada com MgSO_4 e evaporada. O produto (a imina 112) resultante é secado à vácuo.

Rendimento: 13g (96,2%), de produto puro.

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3), δ / ppm: *syn* 1,32 (d, 3H, $J= 6,6\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$); 2,52 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-C=N}}$); 4,00 (q, 1H, $J= 6,6\text{Hz}$, $\underline{\text{CH-CH}_3}$); 7,00-8,00 (m, C_6H_5) e *anti* 1,51 (d, 3H, $J= 6,5\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$); 2,20 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-C=N}}$); 4,79 (q, 1H, $J= 6,6\text{Hz}$, $\underline{\text{CH-CH}_3}$); 7,0-8,0(m, C_6H_5).

ii) Uma solução de 13g (58,0 mmol) da imina obtida, em 40cm^3 de THF seco é lentamente adicionada à uma suspensão de 2,5g (65,8 mmol) de NaBH_4 em 60cm^3 de THF seco, em balão Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente por 21h. O excesso de NaBH_4 é neutralizado com 10cm^3 de água, e diclorometano é usado para as extrações. A fase orgânica é separada, secada com MgSO_4 e evaporada à pressão reduzida. O resíduo é tratado com 100cm^3 de uma solução aquosa de HCl (1N). O produto sólido resultante é transferido para um funil sinterizado e é lavado com 20cm^3 de éter etílico. O sólido é parcialmente dissolvido em 50cm^3 de água e 50cm^3 de éter etílico e, após, são adicionados 10g de NaOH. A mistura é agitada por 2h e as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 50cm^3 de éter etílico, a fase orgânica é secada com MgSO_4 e evaporada à pressão reduzida. O resíduo resultante é destilado à vácuo.

Rendimento: 9,2g (71%), de produto bruto.

P.E.: $\sim 160^\circ\text{C} / 10^{-1}$ mmHg

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3), δ / ppm: 1,27 (d, 6H, $J= 6,7\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$); 1,64 (s, 1H, N-H); 3,46 (q, 2H, $J= 6,7\text{Hz}$, $\underline{\text{CH-CH}_3}$); 7,26 (m, 10H, C_6H_5).

4.3.14. Preparação da N,N-(R,R)- α,α -dimetildibenzilaminoprop-1-eno (114)⁷⁶

2,5g (11,1 mmol) da (R,R)- α,α -dimetildibenzilamina é lentamente adicionada à uma solução em agitação de 2,0g (1,4cm³; 16,5 mmol) de brometo de alila, em 30cm³ de acetonitrila, em balão munido de condensador de refluxo. Carbonato de sódio anidro (1,2g; 11,1 mmol) é adicionado e a mistura reacional é refluxada durante 48h. O sistema reacional é resfriado e a acetonitrila é completamente evaporada à pressão reduzida. São adicionados água (20cm³) e diclorometano (3 X 40cm³) para as extrações. A fase orgânica é secada com MgSO₄, evaporada e o produto é secado à vácuo.

Rendimento: 2,4g (81%), de produto bruto.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 1,36 (d, 6H, J= 6,8Hz, CH₃-CH); 3,01 (dd, 1H, J= 15,6; 5,2Hz, CH₂-CH); 3,22 (dd, 1H, J= 15,6; 6,7Hz, CH₂-CH); 3,97 (q, 2H, J= 6,8Hz, CH-CH₃); 4,88 e 4,99 (2 dd, 2H, parte AB do sistema ABX); 5,63 (m, 1H, parte X do sistema ABX) e 7,24 (m, 10H, C₆H₅).

RMN ¹³C (APT): 50MHz (CDCl₃), δ / ppm: 18,4; 48,9; 57,1; 114,8; 126,4; 127,6; 127,9; 139,4 e 144,9.

4.3.15. Tentativa de Preparação do di- μ -cloro-bis-(3-dicarbetoetil-4-isopropil-4,N,N-dibenzilaminobutanoato de metila)dipaládio (II) (139)^{58,60}

i) Preparação do Nucleófilo dietilmalonato de sódio

Uma solução de 0,114g (0,71 mmol) do dietilmalonato em 4cm³ de THF seco é lentamente adicionada, sob argônio, via seringa, à uma suspensão de 0,0171g (0,71 mmol) de NaH em 5cm³ de THF seco, em Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 30min.

ii) Uma solução de 0,24g (0,71 mmol) do 4,N,N-dibenzilamino-5-metilex-2-enoato de metila, em 10cm³ de THF seco, é adicionada, sob argônio, via seringa, à uma solução em

agitação de 0,27g (0,71 mmol) do $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ em 20cm^3 de THF seco, em Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 10min. A seguir, a solução do nucleófilo produzida anteriormente, é adicionada, via cânula, e a mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente durante a noite. O THF é evaporado à vácuo, o resíduo é solubilizado em diclorometano e filtrado sobre celite. O filtrado é concentrado até 2cm^3 e é adicionado hexano (10cm^3) para precipitar um sólido amarelo, o qual é secado à vácuo durante 3h.

4.3.16. Descoordenação do Produto Orgânico do Suposto Complexo (139)⁵⁸

Gás hidrogênio é borbulhado, durante 2min, sobre a solução do suposto intermediário (139) em diclorometano, em Schlenk, à temperatura ambiente. A mistura reacional, preta resultante, é filtrada sobre celite para a remoção do paládio metálico, o filtrado é destilado à pressão reduzida e o resíduo é secado à vácuo.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl_3), δ / ppm: 1,26 (t, 6H, $J=7,1\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CH}_2$); 3,38 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{-(C}_0_2\text{Et)}$); 4,17 (q, 4H, $J=7,1\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$).

4.3.17. Tentativa de Preparação do di- μ -cloro-bis-(2-metóxi-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (141)⁵⁶

0,2g (1,13 mmol) de PdCl_2 são dissolvidos em 40cm^3 de metanol. Esta solução é deixada em agitação, por 1,5h à temperatura ambiente, e 0,2g (3,42 mmol) de NaCl, em 20cm^3 de metanol são adicionados. A mistura reacional é aquecida a 60°C , por 50min, até tornar-se homogênea. O sistema reacional é resfriado, à temperatura ambiente, e a solução marrom avermelhada é filtrada. O filtrado, correspondente ao Na_2PdCl_4 em solução metanólica, é recolhido em balão e uma solução de 0,53g (2,24 mmol) da N,N-dibenzililamina, em 10cm^3 de metanol, é lentamente adicionada, via seringa. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 2h. O metanol é

evaporado à vácuo, o resíduo é dissolvido em diclorometano e filtrado sobre celite para a remoção do paládio metálico. O filtrado amarelo é concentrado até 2cm³ e hexano (10cm³) é adicionado, precipitando um sólido amarelo, o qual é lavado com mais três porções de 15cm³ de hexano. O sólido é secado à vácuo por 3h.

RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 3,12 (s largo, 2H, CH₂-CH); 3,30 e 3,50 (sistema AB, 4H, J= 13,7Hz, CH₂-C₆H₅); 4,08 (m, 2H,); 4,46 (m, 1H,); 5,40 (m, 2H, parte AB do sistema ABX); 6,10 (m, 1H, parte X do sistema ABX) e 7,30 (m, 10H, C₆H₅).

4.3.18. Preparação do di-μ-cloro-bis-(2-dicarbometoximetil-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (118)^{58,60}

i) Preparação do Nucleófilo dimetilmalonato de sódio

Uma solução de 0,355g (2,69 mmol) do dimetilmalonato em 5cm³ de THF seco é lentamente adicionada, sob argônio, via seringa, à uma suspensão de 0,0645g (2,69 mmol) de NaH, em 4cm³ de THF seco, em Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 30min.

ii) Uma solução de 0,637g (2,68 mmol) da N,N-dibenzilalilamina, em 10cm³ de THF seco é adicionada, sob argônio, via seringa, à uma solução em agitação de 1,03g (2,69 mmol) do PdCl₂(PhCN)₂ em 30cm³ de THF seco, em balão Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 10min. A seguir, a solução do nucleófilo anteriormente produzida é adicionada, via seringa, e a mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 3h. O THF é evaporado à vácuo, o resíduo é solubilizado em diclorometano e filtrado sobre celite. O filtrado é concentrado até 2cm³ e é adicionado hexano (10cm³), precipitando um sólido amarelo, o qual é lavado com mais três porções de 15cm³ de hexano. O sólido é secado à vácuo por 3h e enviado para análise de espectroscopia de infra-vermelho e de RMN de ¹H e de ¹³C, em piridina-d₅.

Rendimento: 0,7g (25,6%)

I.V.dímero: 3150-3650 cm^{-1} ; 3000-3100 cm^{-1} bandas de deformação axial de C-H aromático; 2960 cm^{-1} banda de deformação axial de C-H alifático; 1740 cm^{-1} banda de deformação axial de C=O; 1200-1500 cm^{-1} bandas de deformação angular alifática; 1000-1300 cm^{-1} bandas de deformação angular de C-H aromática; 700 e 800 cm^{-1} bandas de deformação angular aromática de C-H fora do plano.

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3 , Py-d5), δ / ppm: 1,09-1,40 (m, 3H, $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_2}\text{Pd}$); 2,50 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{-N}$); 3,15 (d, 1H, $\underline{\text{CH}}-(\text{CO}_2\text{Me})_2$); 3,62 e 3,66 (2s, 6H, $\text{CH}(\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3})_2$); 4,62 e 4,74 (sistema AB, 4H, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}_6\text{H}_5$); 7,28 (m, 10H, C_6H_5); 7,80 e 8,06 (m, 5H, NC_5H_5).

RMN ^{13}C (APT): 50MHz (CDCl_3 , Py-d5), δ / ppm: 28,3; 41,1; 52,4; 53,5; 57,8; 63,2; 68,2; 124,9; 127,8; 127,9; 128,0; 128,1; 128,2; 128,3; 128,4; 128,6; 128,7; 128,8; 132,3; 132,6; 132,8; 132,9; 133,0; 135,4; 137,2; 152,0; 168,1.

4.3.19. Preparação do di- μ -cloro-bis-(2-carbometoxiciclopentanona-3,N,N-dibenzilaminopropil)dipaládio (II) (119)^{58,60}

i) Preparação do Nucleófilo ciclopentanona de sódio

Uma solução de 0,408 (2,90 mmol) da 2-oxociclopentanocarboxilato de metila, em 5 cm^3 de THF seco, é lentamente adicionada à uma suspensão de 0,069g (2,90 mmol) de NaH, em 4 cm^3 de THf seco, em Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 30min.

ii) Uma solução de 0,683g (2,90 mmol) da N,N-dibenzilalilamina em 10 cm^3 de THF seco é adicionada, sob argônio, via seringa, à uma solução em agitação de 1,102g (2,90 mmol)

de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ em 30cm^3 de THF seco, em balão Schlenk. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente por 10min e, a seguir, é resfriada a -6°C , em banho de gelo e acetona. A solução do nucleófilo, anteriormente produzida, é rapidamente adicionada à mistura acima. A temperatura do sistema é mantida a -6°C , até o final da reação e durante a evaporação do solvente. Esta mistura reacional é deixada 10min em agitação, ou até iniciar o escurecimento da solução reacional e, a seguir, é iniciada a evaporação do THF à vácuo. O resíduo resultante é solubilizado em diclorometano e filtrado sobre celite. O filtrado é concentrado até 2cm^3 e hexano (10cm^3) é adicionado, precipitando um sólido amarelo, o qual é lavado com três porções de 20cm^3 de hexano. O sólido é secado à vácuo por 3h e enviado para a análise de espectroscopia de infravermelho, e de RMN de ^1H e de ^{13}C em piridina- d_5 .

Rendimento: 0,5g (18,1%) do dímero

I.V.: $3300\text{-}3600\text{cm}^{-1}$; $3000\text{-}3100\text{cm}^{-1}$, bandas de deformação axial de C-H aromático; $2800\text{-}3000\text{cm}^{-1}$ bandas de deformação axial de C-H alifático; 1748 e 1723cm^{-1} bandas de deformação axial de C=O de éster e cetona; 1600cm^{-1} banda de deformação axial de C=C aromática; $900\text{-}1500\text{cm}^{-1}$ bandas deformação angular de C-H aromático e alifático; 700 e 800cm^{-1} bandas de deformação angular de C-H aromático fora do plano.

RMN ^1H : 200MHz (CDCl_3 , Py- d_5), δ / ppm: 0,90-1,30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Pd}$); 1,50-2,50 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{C=O}$); 2,60-2,85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-Pd}$); 3,17 (dd, 1H, $J= 12,5$; 5,0Hz); 3,65 e 3,70 (2s, 6H, CO_2CH_3); 4,40-5,05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,35 (m, 10H, C_6H_5) e 7,60-8,40 (m, 5H, Py).

RMN ^{13}C (APT): 50MHz (CDCl_3 , Py- d_5), δ / ppm: 19,9; 25,0; 28,4; 29,0; 38,1; 44,2; 53,1; 56,2; 61,0; 63,4; 65,4; 72,4; 124,9; 127,7; 127,8; 128,0; 128,1; 128,2;

128,4; 128,5; 128,6; 132,5; 132,6; 132,7; 132,8; 132,9; 135,5; 135,6; 137,1;
152,3;165,0;165,2.

4.3.20. Tentativa de Preparação do di- μ -cloro-bis-(2-metóxi-3,N,N-(R,R)- α,α -dimetildibenzilaminopropil)dipaládio (II) (120) ⁵⁶

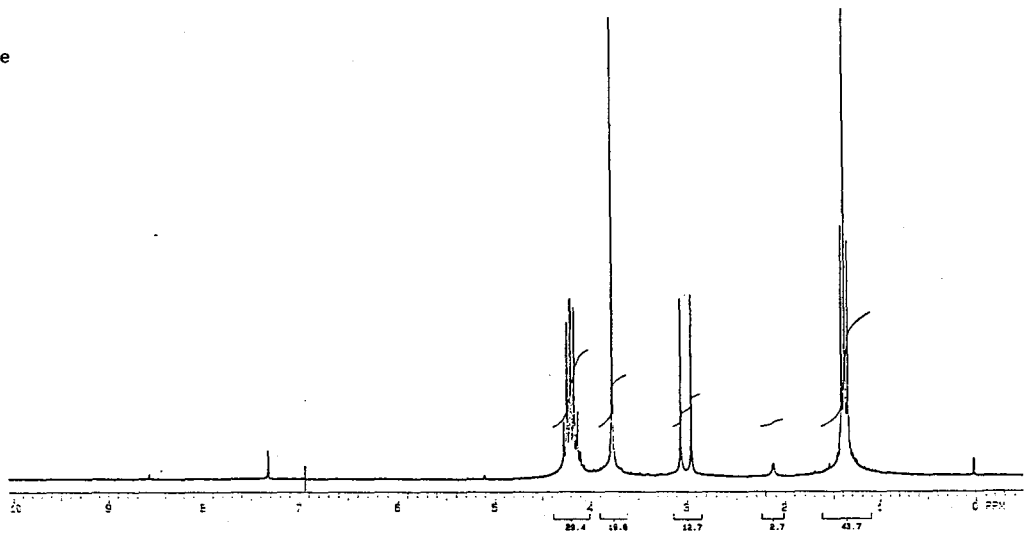
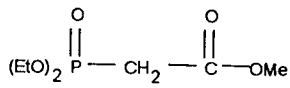
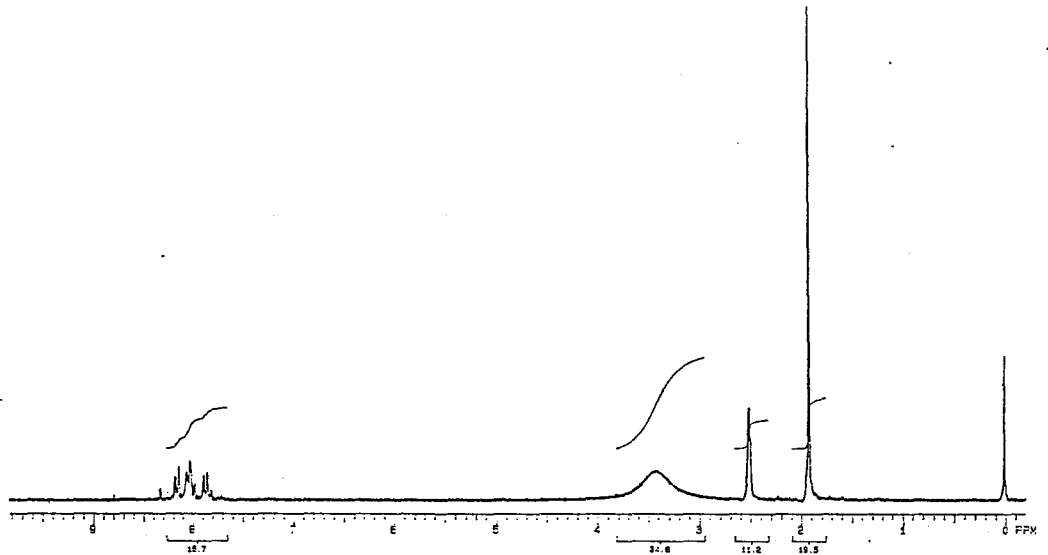
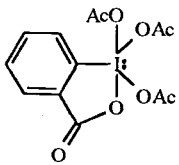
0,2g (1,13 mmol) de PdCl₂ são dissolvidos em 40ml de metanol. Esta solução é deixada em agitação por 1,5h à temperatura ambiente e 0,2g (3,42 mmol) de NaCl em 20 cm³ de metanol são adicionados. A mistura reacional é aquecida a 60°C, por 50min, até tornar-se homogênea. O sistema reacional é resfriado, à temperatura ambiente, e a solução marrom avermelhada é filtrada. O filtrado, correspondente ao Na₂PdCl₄ em solução metanólica, é recolhido em balão e uma solução de 0,594g (2,24 mmol) da N,N- α,α -dimetildibenzililamina, em 10cm³ de metanol, é lentamente adicionada, via seringa. A mistura reacional, preta resultante, é deixada em agitação à temperatura ambiente, por 30min. O metanol é evaporado à vácuo, o resíduo é dissolvido em diclorometano e filtrado sobre celite para a remoção do paládio metálico. O filtrado amarelo é concentrado até 2cm³ e hexano (10cm³) é adicionado, precipitando um sólido amarelo, o qual é lavado com mais três porções de 15cm³ de hexano. O sólido é secado à vácuo por 3h e analisado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C.

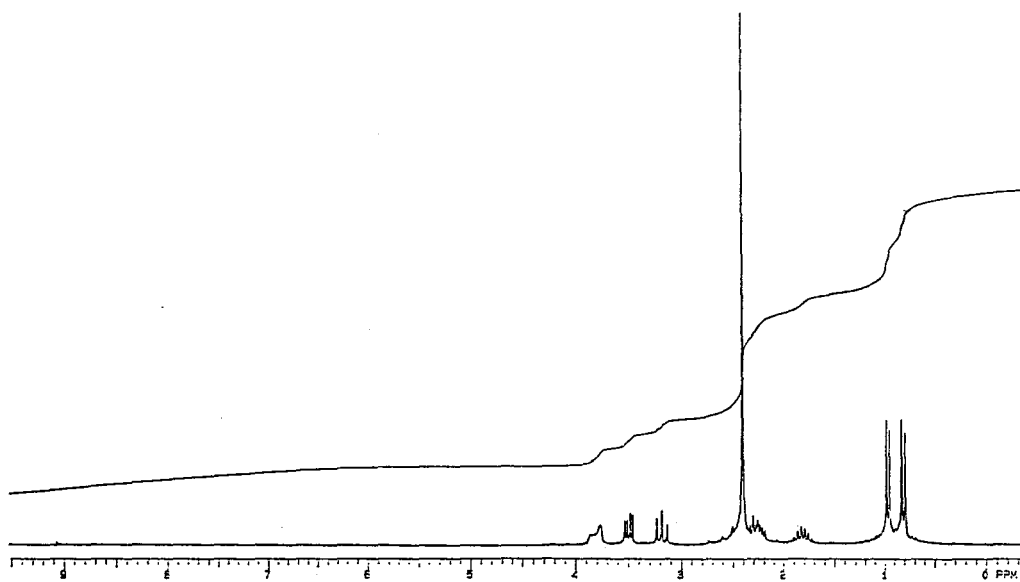
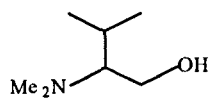
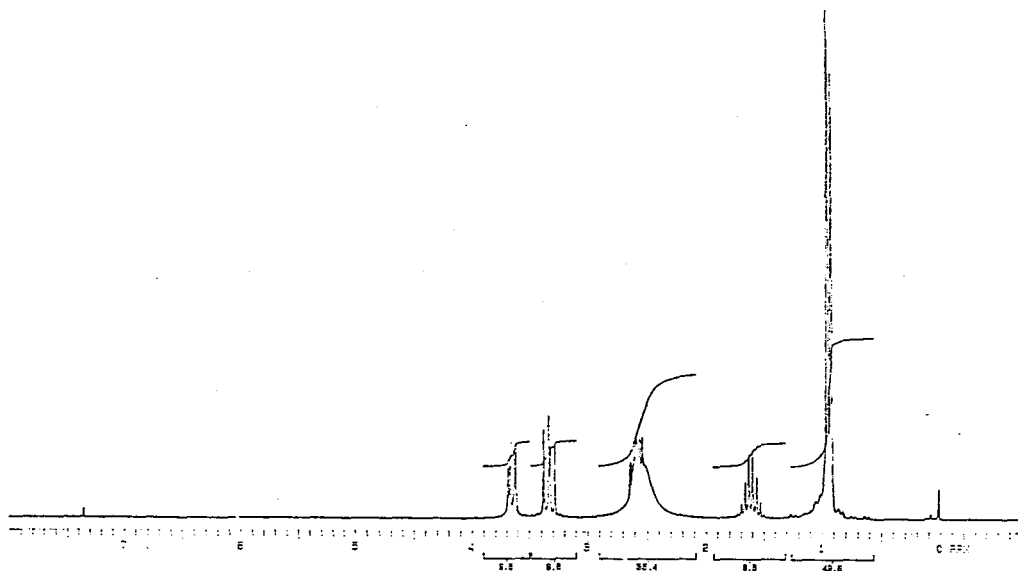
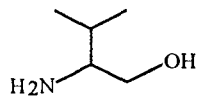
RMN ¹H: 200MHz (CDCl₃), δ / ppm: 1,84 (d, 6H, J= 6,8Hz, CH₃-CH); 3,76 (q, 2H, J= 6,6Hz, CH-CH₃); 7,34 (m, 10H, C₆H₅).

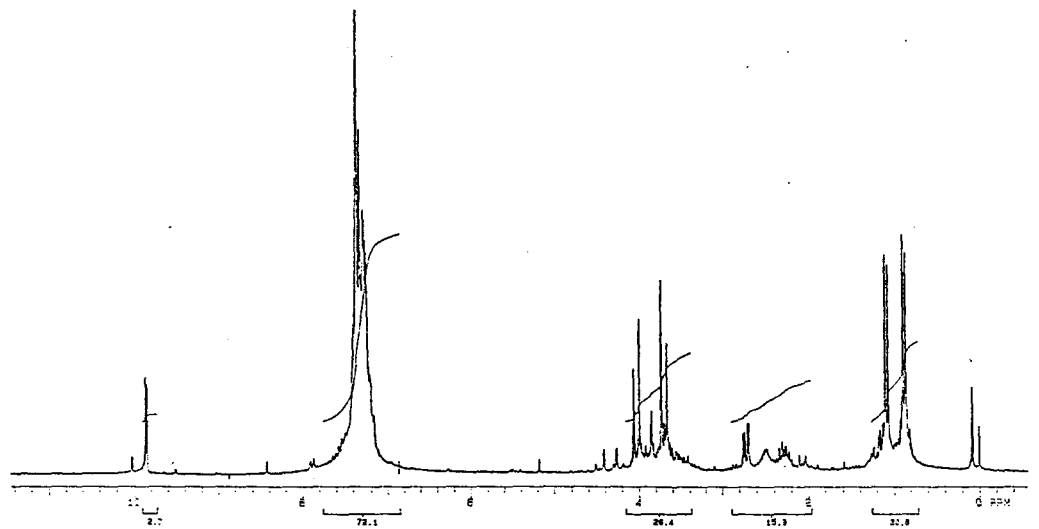
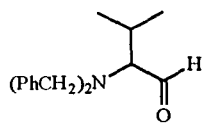
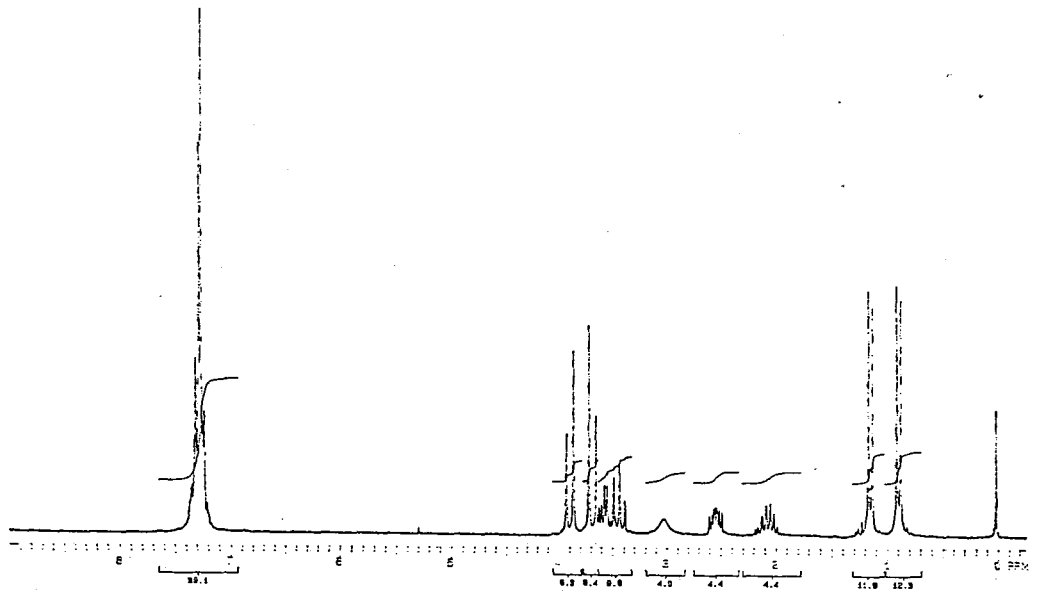
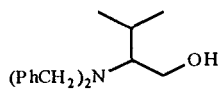
RMN ¹³C (APT): 50MHz (CDCl₃), δ / ppm: 21,5; 57,1; 128,1; 129,0; 129,1;
136,2.

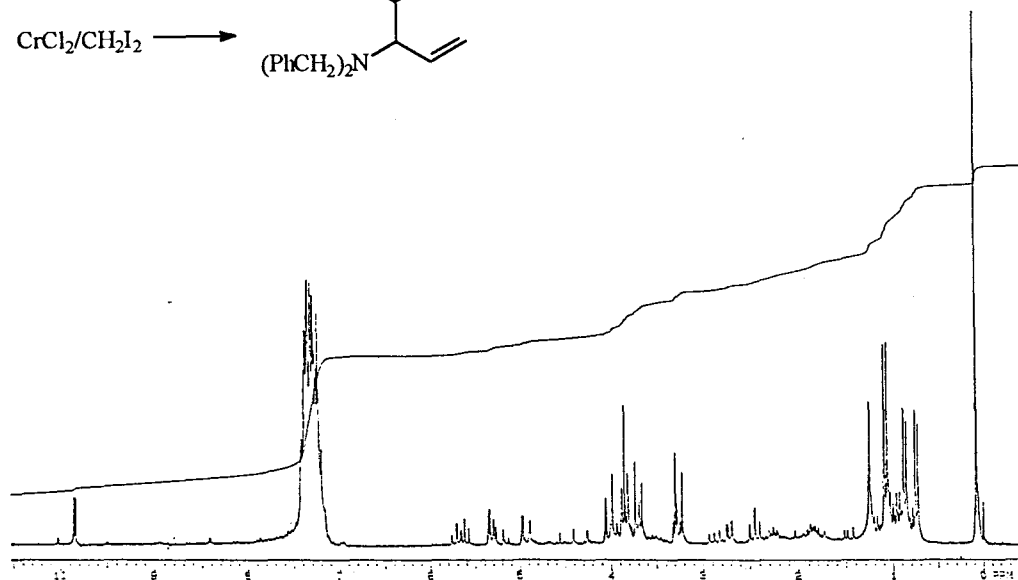
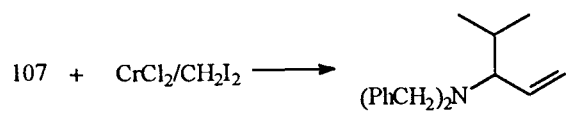
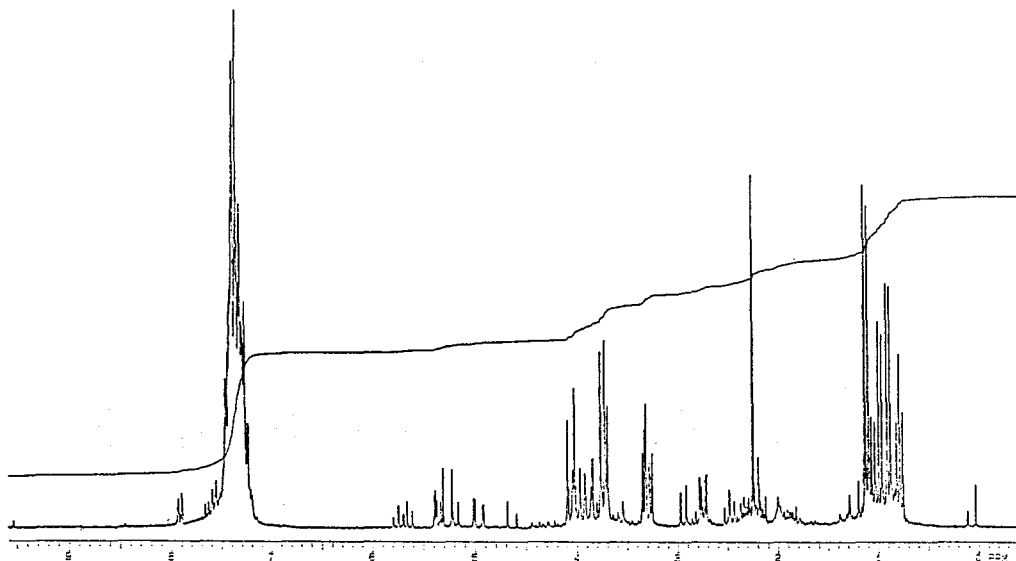
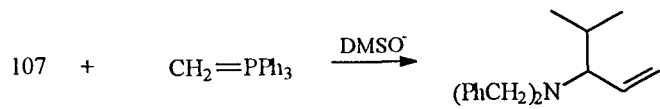
CAPÍTULO V

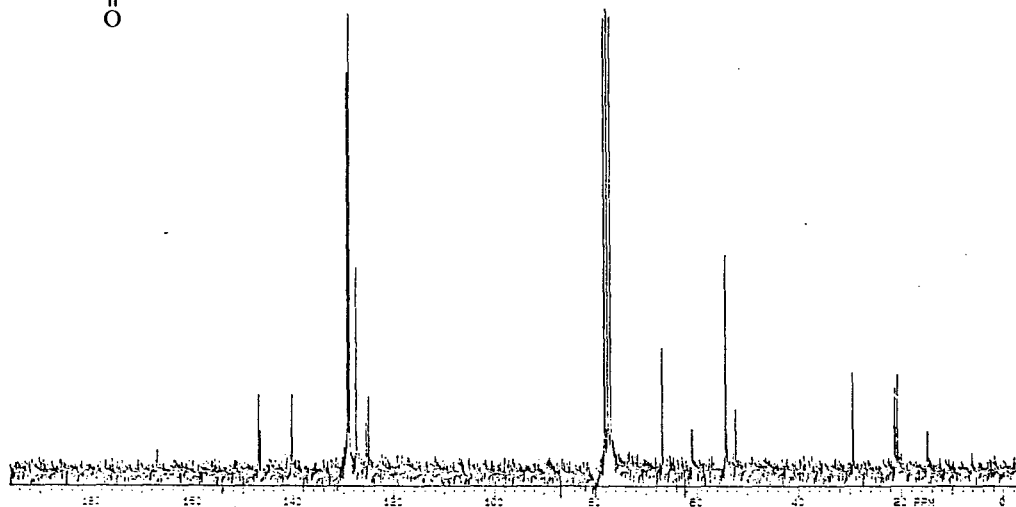
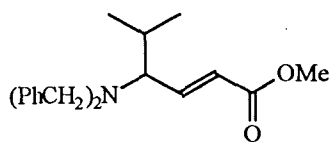
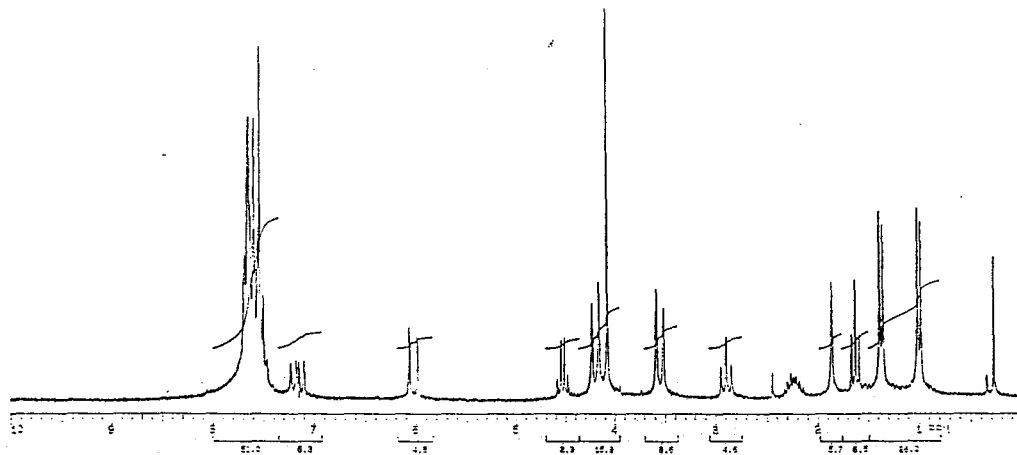
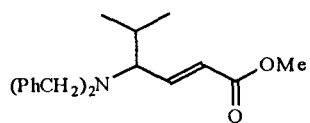
Espectros

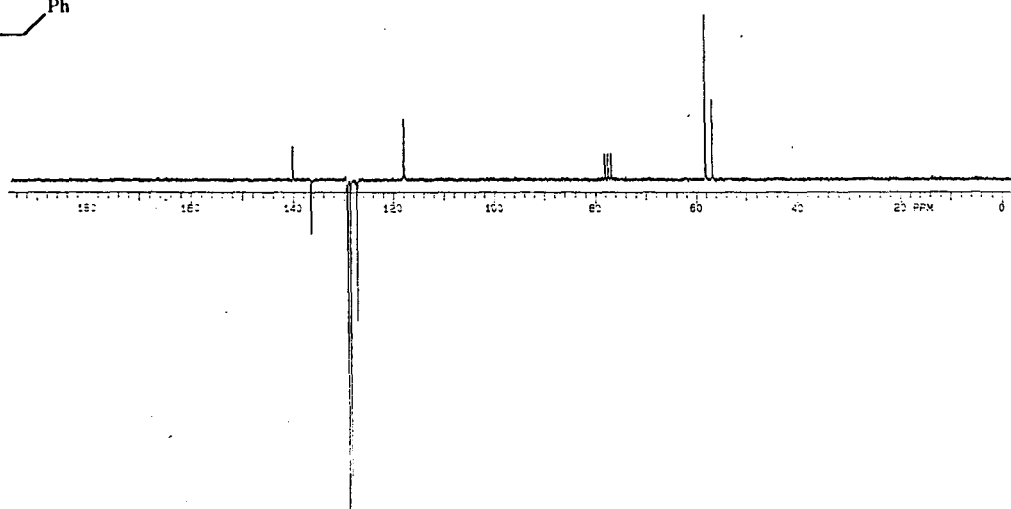
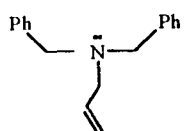
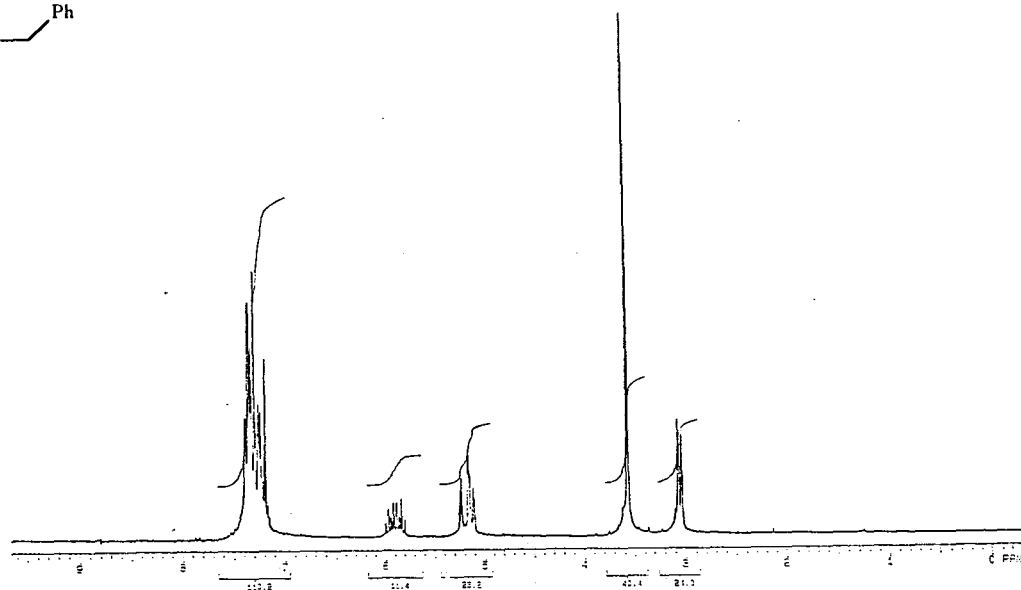
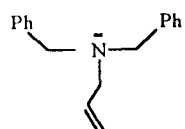


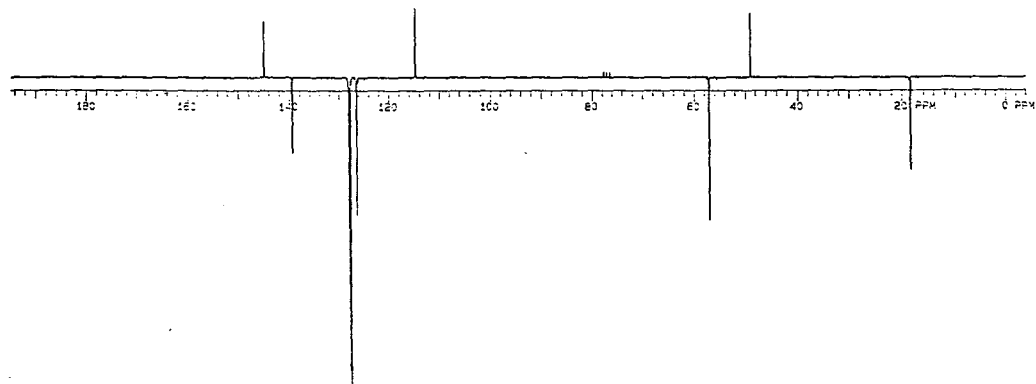
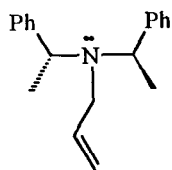
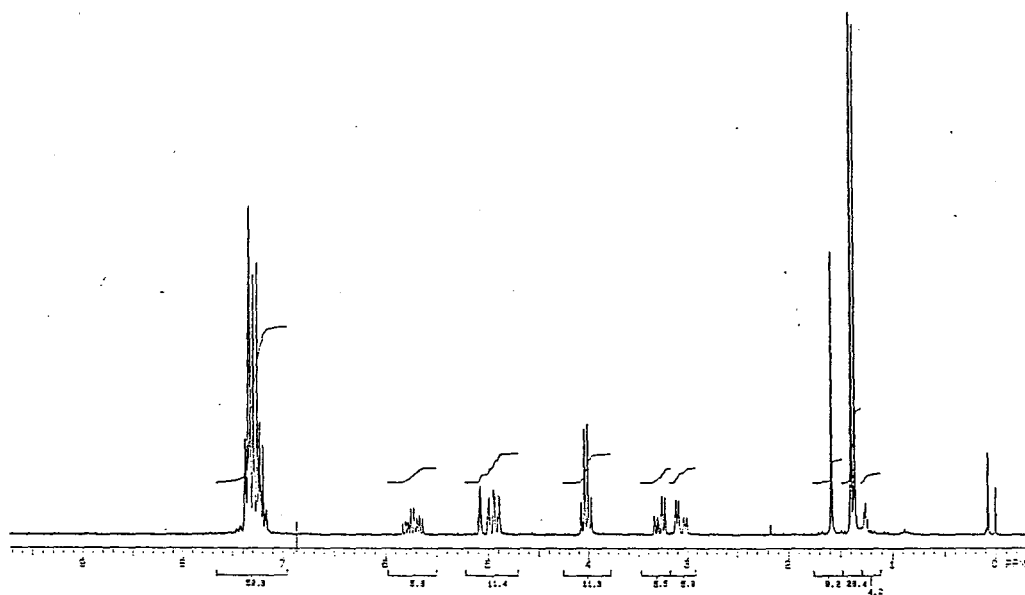
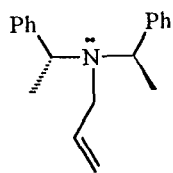


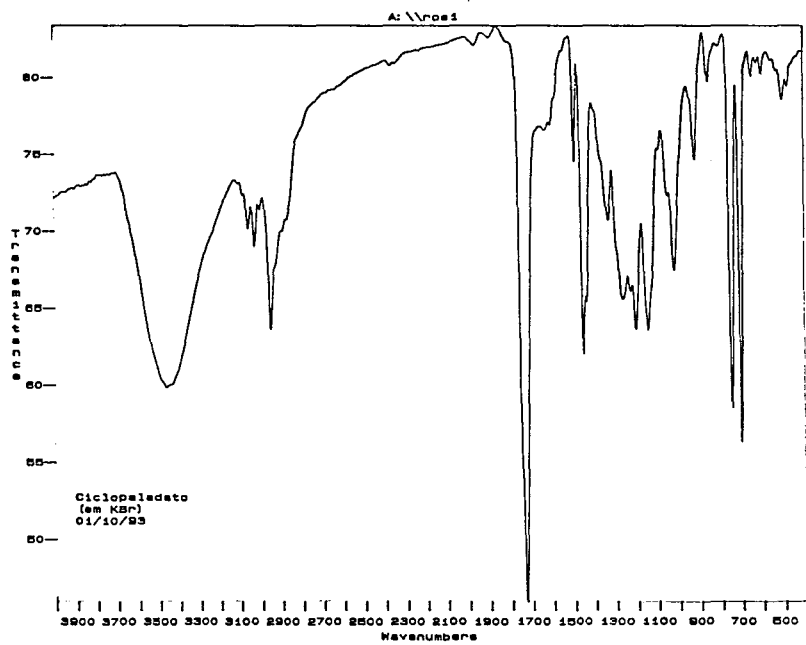
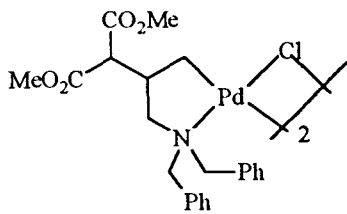
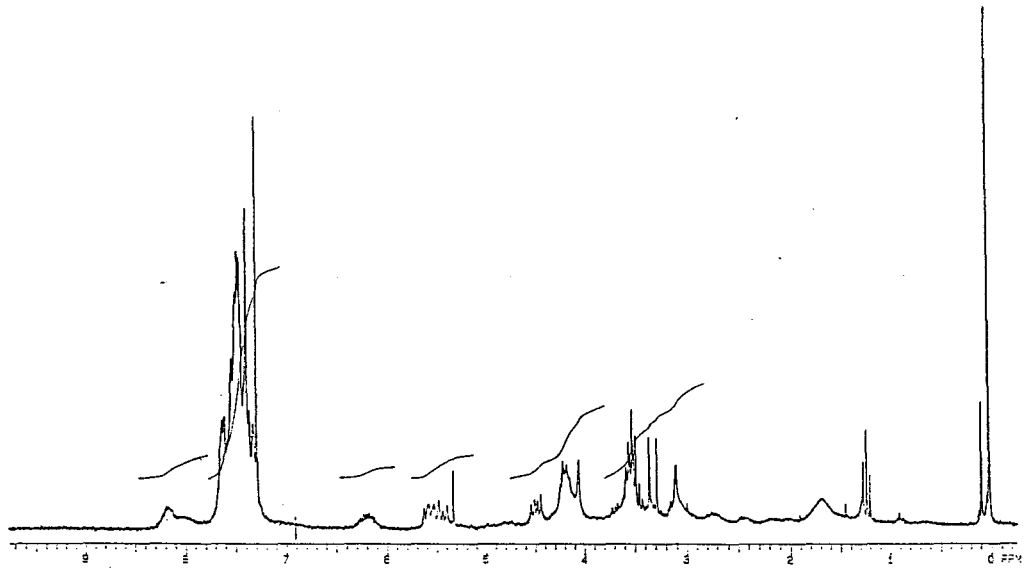
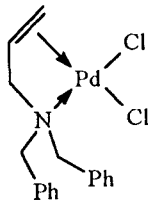


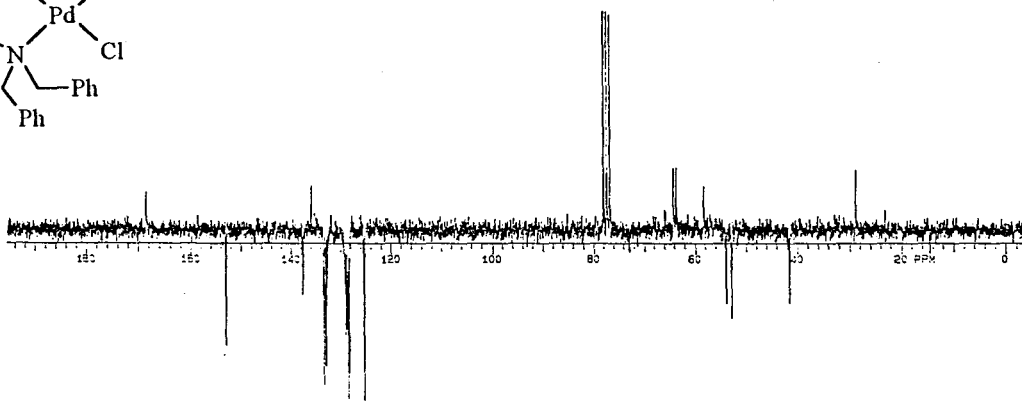
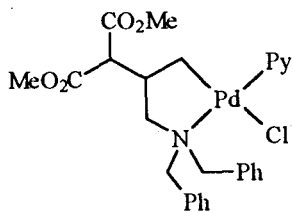
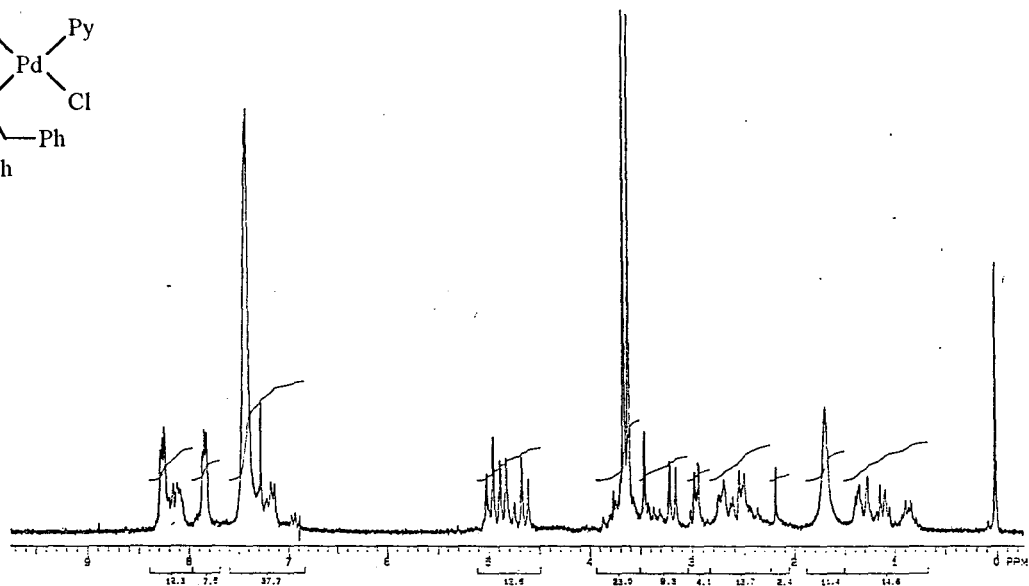
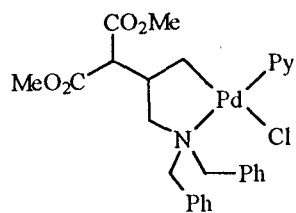


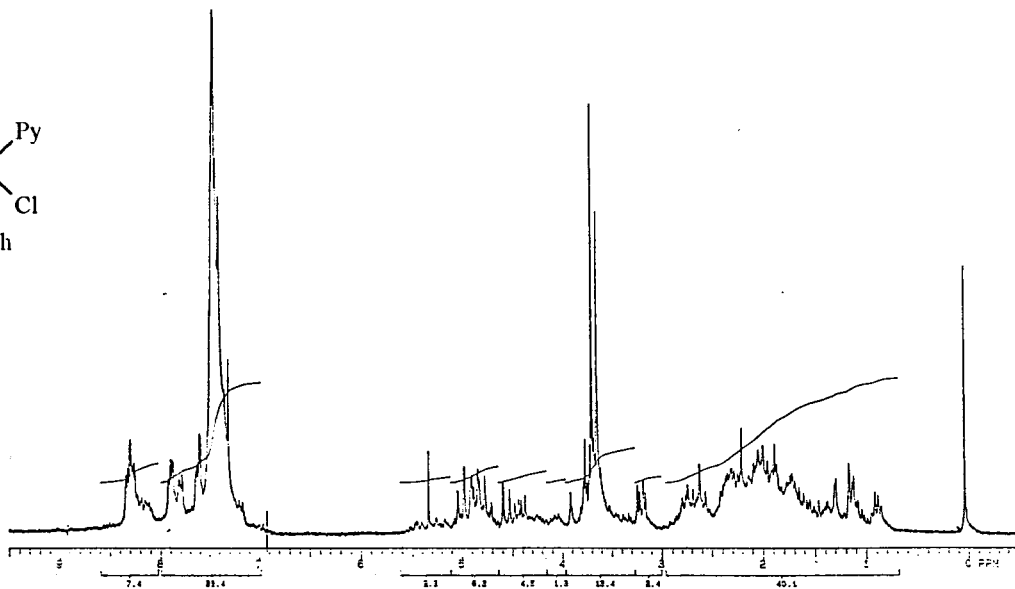
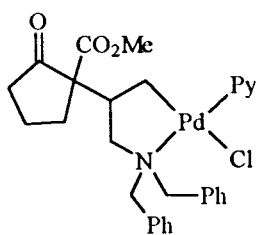
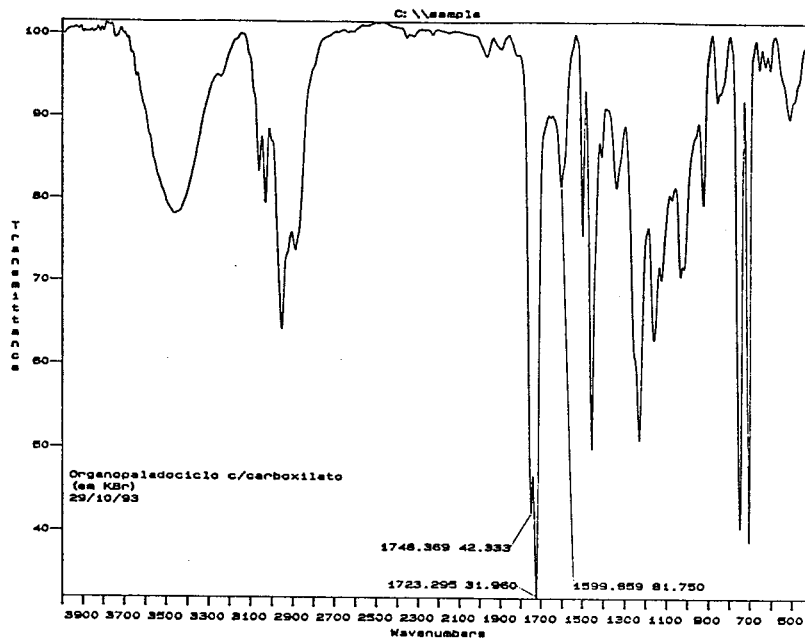
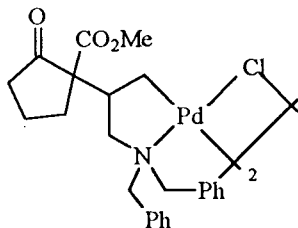


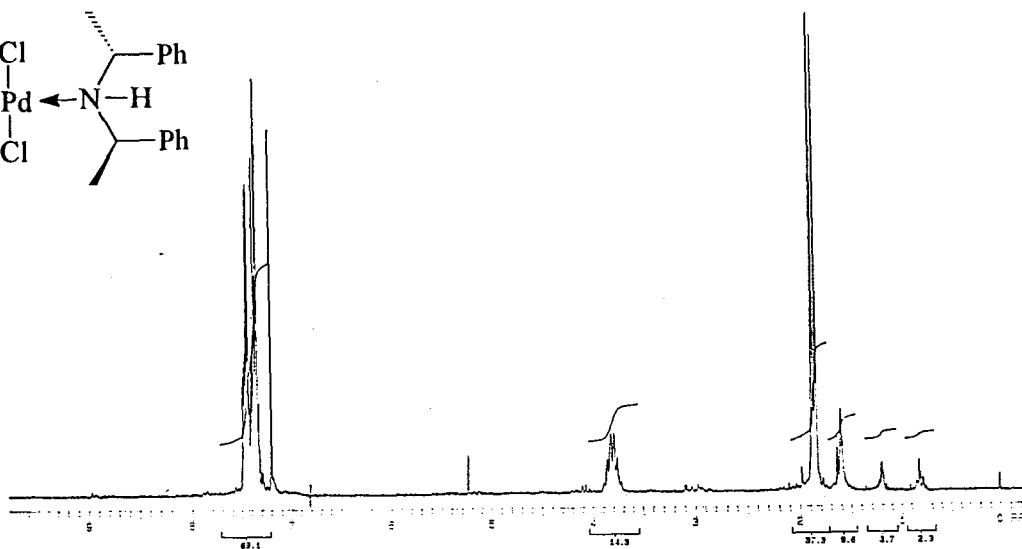
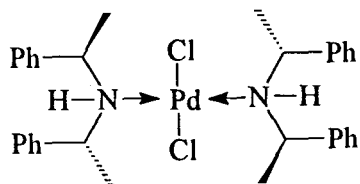
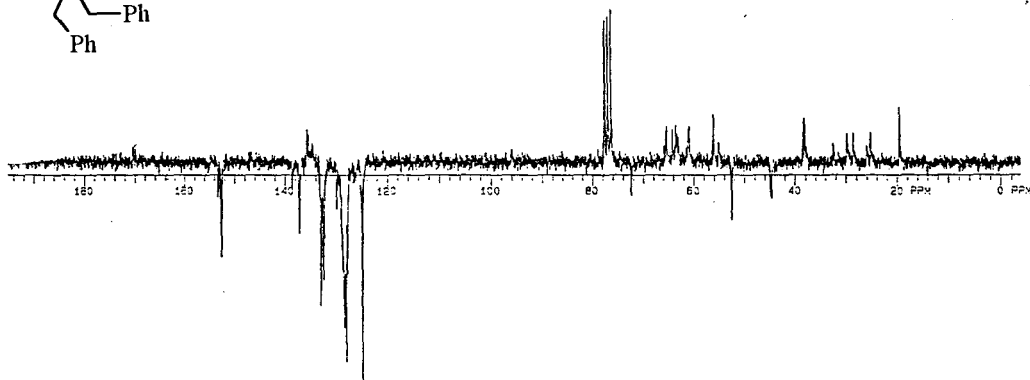
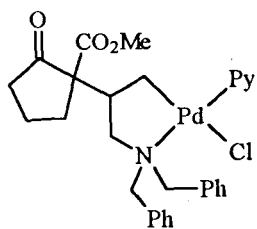


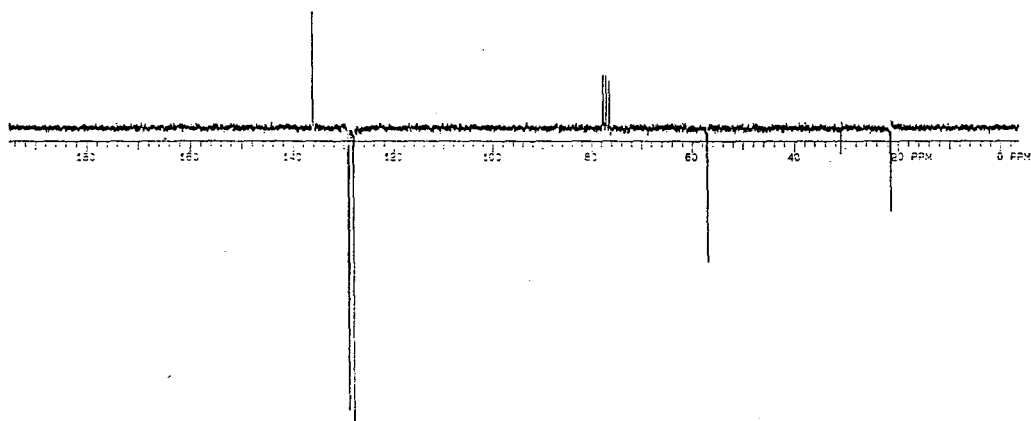
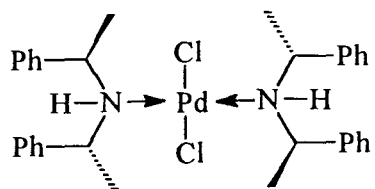












CAPÍTULO VI

Referências Bibliográficas

-
- ¹ (a) Janoschek, R. *Chirality - From Weak BoTetrahedron sons to the α -Helix* ; Springer-Verlag; Berlin, 1991; (b) Commins, E. D.; Bucksbaum, P. H. *Ann. Rev. Nucl. Sci.*, **30**, 1 (1980); (c) Bouchiat, M. A.; Pottier, L. *Sci. Am.*, **250**, 76 (1984).
- ² Coppola, G.M.; Schuster,H.F. *Asymmetric Synthesis. Construction of Chiral Molecules Usyng Amino Acids* ; Wiley Interscience; New York, 1987.
- ³ Mazur, R.H.; Schlatter, J.M.; Goldkamp, A.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2684 (1969).
- ⁴ Csaky, T. Z. *Cutting's Handbook of Pharmacology*, 6th ed., Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, pg. 161.
- ⁵ (a) Pirkle, W.H.; Finn, J.M.; Schreiner, J.L.; Hamper, B.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3964 (1981). (b) Pirkle, W.H.; Finn, J.M. *J. Org. Chem.*, **47**, 4037 (1982).
- ⁶ Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis* ; Wiley Interscience: New York, 1981.
- ⁷ Bailey, J.L. *J. Chem. Soc.*, 3461 (1950).
- ⁸ (a) Evans, D. A. *Aldrichchimica Acta*, **15**, 23 (1982); (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4261 (1984).
- ⁹ Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2127 (1981).
- ¹⁰ (a) Bycroft, B.W.; Lee, G.R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 988 (1975). (b) Poisel, H.; Schmidt, U. *Chem. Ber.*, **106**, 3408 (1973).
- ¹¹ (a) Morrison, J.D.(Ed) *Asymmetric Synthesis*, vol.3, Academic, 1984, p.275. (b) Enders, D. *Chem. Technol.*, 504 (1981).
- ¹² Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **15**, 549 (1976).
- ¹³ (a) Enders, D.; Eichenauer, H.; Pieter, R. *Chem. Ber.*, **112**, 3703 (1979). (b) Hardy, P.M. *Synthesis*, 290 (1978).
- ¹⁴ Enders, D.; Eichenauer, H. *Tetrahedron Lett.*, 191 (1977).

-
- ¹⁵. (a) Nicolau, K.C.; Claremon, D.A.; Papahatjis, D.P.; Magolda, R.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6969 (1981). (b) Nicolau, K.C.; Papahatjis, D.P.; Claremon, D.A.; Magolda, R.L.; Dolle, R.E. *J. Org. Chem.* **50**, 1440 (1985).
- ¹⁶. (a) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K.A.M. *Tetrahedron*, **40**, 1345 (1984); (b) Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **18**, 397 (1979); (c) Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M. *Tetrahedron*, **24**, 3705 (1982).
- ¹⁷. Kim, D.H. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1647 (1980).
- ¹⁸. *Chem. Abstr.*, **94**, 15753n (1981).
- ¹⁹. Schultz, A.G. *Chem. Rev.*, **73**, 385 (1973).
- ²⁰. (a) Salzmann, T.N.; Ratcliffe, R.W.; Christensen *Tetrahedron Lett.*, 1193 (1980); (b) Ikota, N.; Shibata, H.; Koga, K. *Heterocycles*, **14**, 1077 (1980).
- ²¹. Hsiao, C.N.; Ashburn, S.P.; Miller, M.J. *Tetrahedron Lett.*, 4855 (1985).
- ²². Hatanaka, N.; Ojima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 344 (1981).
- ²³. Ojima, I.; Inaba, S. *Tetrahedron Lett.*, 2081 (1980).
- ²⁴. (a) Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Vicent, J.E.; Gala, K.; Fernandez, I.F. *J. Org. Chem.*, **47**, 4075 (1982); (b) Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Van der Veen, J.M.; Barri, S.S.; wagle, D.R.; Hedge, V.R.; Krishnan, L. *Tetrahedron Lett.*, 33 (1985).
- ²⁵. Buckley, T.F.; Rapoport, H. *J. Am Chem. Soc.*, **103**, 6157 (1981).
- ²⁶. Mc Clure, D.E.; Arison, B.H.; Jones, J.H.; Baldwin, J.J. *J. Org. Chem.*, **46**, 2431 (1981).
- ²⁷. Blaser, H.U. *Chem. Rev.*, **92**, 935 (1992).
- ²⁸. Corey, E.J. *Pure Appl Chem.*, **62**, 1209 (1990).
- ²⁹. Corna, A.; Iglesias, M.; del Pino, C.; Sanchez, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1253 (1991).

-
- ³⁰ Soai, K.; Watanabe, M.; Yamamoto, A.; Yamashita, T. *J. Mol. Catal.*, **64**, L27 (1991).
- ³¹ Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G.; Christopher, J.R.; Lambert, H. *Tetrahedron Asymm.*, **2**, 639 (1991).
- ³² Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4308 (1981).
- ³³ Albright, T. A.; Hoffmann, R.; Thibeault, J. C.; Thorn, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3801 (1979).
- ³⁴ Backvall, J. E.; Akermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2411 (1979).
- ³⁵ James, D. E.; Hines, L. F.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1806 (1976).
- ³⁶ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1**, 80 (1962).
- ³⁷ Stille, J. K.; James, D. E.; Hines, L. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5062 (1973).
- ³⁸ Stille, J. K.; Morgan, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5135 (1966).
- ³⁹ Stille, J. K.; James, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 674 (1975).
- ⁴⁰ Stille, J. K.; Divakaruni, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1303 (1978).
- ⁴¹ Akermark, B.; Zetterberg, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5560 (1984).
- ⁴² Hegedus, L. *Tetrahedron*, **40**, 2415 (1984).
- ⁴³ Tsuji, J. *Synthesis*, 369 (1984).
- ⁴⁴ Backvall, J. E.; Anderson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6374 (1992).
- ⁴⁵ Panuzi, A.; Renzi De, A.; Palumbo, R.; Paiaro, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3879 (1969).
- ⁴⁶ Akermark, B.; Backvall, J. E.; Hegedus, L. S. *J. Organomet. Chem.*, **72**, 127 (1974).
- ⁴⁷ Hegedus, L.S.; Akermark, B.; Zetterberg, K.; Olsson, L.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7122 (1984).
- ⁴⁸ (a) Hegedus, L. S.; Siirala-Hansen, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1184 (1975); (b) Backvall, J. E.; Bjorkman, E. E.; Bystrom, S. E. *Tetrahedron Letters*, **9**, 943 (1982).
- ⁴⁹ Saito, S.; Hara, T.; Takahashi, N.; Hirai, M.; Moriwake, T. *Synlett*, 237 (1992).

-
- ⁵⁰ Hegedus, L. S.; Williams, R. E.; Mc Guire, M. A.; Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4973 (1980).
- ⁵¹ Tsuji, J.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3275 (1965).
- ⁵² Takahashi, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2387 (1968).
- ⁵³ Chatt, J.; Vallarino, L.M.; Venanzi, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2496, 3413 (1957).
- ⁵⁴ Johnson, B. F. G.; Lewis, J.; Subramanian, M. S. *J. Chem. Soc. (A), Inorg. Phys. Theor.*, 1996 (1968).
- ⁵⁵ Palumbo, R.; De Renzi, A.; Paiaro, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3874 (1969).
- ⁵⁶ Cope, A. C.; Jonathan, M. K.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 287 (1967).
- ⁵⁷ (a) Takahashi, Y.; Tokuda, A.; Sakai, S.; Ishi, Y. *J. Organometal. Chem.*, **35**, 415 (1972); (b) Norbury, A. H.; Sinha, A. I. P. *Quart. Rev.*, **24**, 69 (1970).
- ⁵⁸ Holton, R. A.; Kjonaas, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4177 (1977).
- ⁵⁹ Holton, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8083 (1977).
- ⁶⁰ Holton, R. A.; Kjonaas, R. A. *J. Organomet. Chem.*, **142**, c15 (1977).
- ⁶¹ Alyea, E. C.; Dias, S. A.; Ferguson, G.; Mc Alees, A. J.; Mc Crindle, R.; Roberts, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4985 (1977).
- ⁶² Mc Crindle, R.; Ferguson, G.; Khan, M. A.; Mc Alees, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans. Inorg. Chem.*, **4**, 986 (1981).
- ⁶³ Mc Crindle, R.; Mc Alees, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 127 (1983).
- ⁶⁴ Haszeldine, R. N.; Lunt, R. J.; Parish, R. V. *J. Chem. Soc. (A), Inorg. Phys. Theor.*, **23**, 3705 (1971).
- ⁶⁵ Mc Crindle, R.; Alyea, E. C.; Ferguson, G.; Dias, S. A.; Mc Alees, A. J.; Parvez, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans. Inorg. Chem.*, **1**, 137 (1980).
- ⁶⁶ Interrante, L. V.; Bennett, M. A.; Nyholm, R. S. *Inorg. Chem.*, **12**, 2212 (1966).
- ⁶⁷ Kasahara, A.; Tanaka, K.; Izumi, T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 1702 (1969).

-
- ⁶⁸ (a) Correa, A.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *Synthetic Commun.*, **21**, 1 (1991); (b) Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.*, **46**, 4799 (1981); (c) Nystron, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 610 (1959).
- ⁶⁹ Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weisshaus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).
- ⁷⁰ Hall, L. A. R.; Stephens, V. C.; Burckhalter, J. H. *Org. Synt. Coll.*, v. 4, 333 (1963).
- ⁷¹ (a) Harwood, L. M.; Moody, C. J. *Experimental Organic Chemistry - Principles and Practice*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.; (b) Wittig, G.; Schoellkopf, U. *Org. Synt. Coll.*, v. 5, 751 (1973).
- ⁷² (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **48**, 4156 (1983); (b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis*, 245 (1982).
- ⁷³ Velluz, L.; Amiard, G.; Heymes, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1012 (1954).
- ⁷⁴ (a) Harada, K.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.*, **32**, 1794 (1967); (b) Rogalska, E.; Belzecki, C. *J. Org. Chem.*, **49**, 1397 (1984).
- ⁷⁵ Hutchins, R. O.; Su, W. Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.*, **48**, 3412 (1983).
- ⁷⁶ Allen, C. F. H.; Gates, J. W. *Org. Synt. Coll.*, v. 3, 418 (1955).
- ⁷⁷ Eleveld, M. B.; Hogeveen, H.; Schudde, E. P. *J. Org. Chem.*, **51**, 3635 (1986).

-
- ⁷⁸ Poindexter, G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.*, 3527 (1977).
- ⁷⁹ Schultz, E. M.; Robb, C. M.; Sprague, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2454 (1947).
- ⁸⁰ Schultz, E. M.; Sprague, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 48 (1948).
- ⁸¹ Brine, G. A.; Boldt, K. G.; Prakash, D.; Kotchmar, D. J.; Bondeson, V. C.; Bradley, D. J.; Singh, P.; Carroll, F. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1809 (1991).
- ⁸² (a) Guziac, F. S.; Luzzio, F. A. *J. Org. Chem.*, **47**, 1787 (1982); (b) Corey, E. J.; Suggs, W. J. *Tetrahedron Lett.*, 2647 (1975); (c) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis*, 165 (1981); (d) Corey, E. J.; Schimidt, G. *Tetrahedron Lett.*, 399 (1979); (e) Scharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5927 (1975).
- ⁸³ Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schimitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 1141 (1987).
- ⁸⁴ (a) Adams, E. *J. Biol. Chem.*, 217,317 (1955); (b) Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3081 (1975).
- ⁸⁵ Hamada, Y.; Shiori, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1921 (1982).
- ⁸⁶ (a) Khatri, H.; Stammer, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **79** (1979); (b) Rittle, K. E.; Homnick, C. F.; Ponticello, G. S.; Evans, B. E. *J. Org. Chem.*, **47**, 3016 (1982).
- ⁸⁷ (a) Kabayashi, S.; Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5079 (1984); (b) Hann, M. M.; Sammes, P. G.; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 307 (1982).
- ⁸⁸ Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.*, **52**, 1487 (1987).
- ⁸⁹ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 866 (1962); (b) Greenwald, R.; Chaykovsky, M.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, **28**, 1128 (1963).

-
- ⁹⁰ (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K. Nozaki, H. *Tetrahedron*, **26**, 1281 (1970); (b) Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5579, 5581 (1985); (c) Brown, H. C.; Zweifer, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3834 (1961).
- ⁹¹ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 951 (1987).
- ⁹² (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.*, **33**, 780 (1968); (b) Ager, D. J. *Synthesis*, 384 (1984).
- ⁹³ Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6392 (1990).
- ⁹⁴ Samuel, E.; Rausch, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6263 (1973).
- ⁹⁵ Tour, J. M.; Bedworth, P. V.; Wu, R. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3927 (1989).
- ⁹⁶ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733 (1961).
- ⁹⁷ (a) Arbusow, B. A. *Pure Appl. Chem.*, **9**, 307 (1964); (b) Green, M. J. *J. Chem. Soc.*, 1324 (1963).
- ⁹⁸ (a) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schimitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 1141 (1987); (b) Reetz, M. T.; Röhrig, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 1706 (1989).
- ⁹⁹ Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 1531 (1991).
- ¹⁰⁰ Layer, R. W. *Chem. Rev.*, **63**, 489 (1963).
- ¹⁰¹ Staab, H. A.; Vöghe, F.; Mannschreck, A. *Tetrahedron Lett.*, 697 (1965).

¹⁰² Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press, OXFORD< 1988.

¹⁰³ Angelici, R. J. *Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Synthesis - Inorganic Synthesis*, vol. 28, pg. 61; Wiley-Interscience; New York, 1990.