



UFSM

Tese de Doutorado

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE AMINOÁLCOIS
QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

MÁRCIO WEBER PAIXÃO

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍNTESE E APLICAÇÃO DE AMINOÁLCOIS QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Por

MÁRCIO WEBER PAIXÃO

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE AMINOÁLCOIS QUIRAIS EM CATÁLISE
ASSIMÉTRICA**

ELABORADA POR:

Márcio Weber Paixão

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. João Valdir Comasseto – USP

Prof. Dr. Hugo A. Gallardo Olmedo – UFSC

Prof. Dr. Oscar Endrigo D. Rodrigues – UNIFRA

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade – UNB

Santa Maria, 27 de Fevereiro de 2007

*Aos meus pais, Sérgio e Neca, que jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade, o meu mais profundo reconhecimento e a minha admiração.
A vocês é dedicado este trabalho.*

*À Bruna, minha namorada, amiga,
conselheira, companhia de todas as horas, quer sejam
elas boas ou más. Palavras jamais serão suficientes para
expressar a minha gratidão por todo o amor, carinho, incentivo,
paciência e compreensão. Esta conquista, sem dúvida, também é tua.*

Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica. Fica aqui expressado o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos, pela liberdade para a execução dos trabalhos e acima de tudo pela grande amizade que se fortaleceu ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Luciano, Paulo, Helmoz, Miriam, Sandra, Leandro, Oscar, Tales, Diogo, Anuj Sharma, Elenilson, Cristiano, Josimar, Rodolpho, Rubim, Thiago Formentini, Diana, Jane e Daniel Tondo, e atuais:, Fabrício (Negão), Thiago, Eduardo, Galetto, Wolmar, Graciane, Jasquer, Priscila, Anna, Minéia, Letiére, Marcelo (Cabelo), Ricardo (Tongo), Vanessa, Anderson e Paulo colegas e amigos do Laboratório que por quase oito anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Joel, Ricardo, Marcelo, Eliseo, Dago e Cris, pela amizade e companheirismo.

Ao Fabrício (Negão) e ao Diogo pela grande parceria. A vocês também, meus sinceros agradecimentos pela amizade, discussões e trabalhos em colaboração; que esta trajetória não termine por aqui.

Ao Schumaker (Diego), Mão Gorda (Joel), Fabrício (Preto Boia), Gringo I (Alex Schneider) e Gringo II (Alex Gustsche) amigos do apartamento 207, obrigado pela parceria ao longo desses anos todos.

Aos meus fiéis escudeiros Pollo, Anna, Cabelo, Roberval, André, Juliano, um agradecimento especial pela grande amizade e dedicação sempre demonstrada ao longo no desenvolvimento deste trabalho bem como dos demais. Desejo a vocês muito sucesso tanto na sua vida pessoal quanto profissional.

À Graciane e ao Oscar, pela leitura desse trabalho e pelas inúmeras correções e sugestões realizadas.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. João.

Aos freqüentadores do Café da Manhã às 7 horas no Laboratório e aos amigos do futebol. Certamente esses momentos de descontração e conversa fiada farão falta...

Ao João, Gilson e a Cristina , pela amizade e incentivo em muitos momentos desse período.

Aos Profs. Ludger Wessjohann e Bernhard Westermann pelo apoio, amizade e orientação durante a minha estada em Halle (Alemanha).

Aos colegas e professores do NWC – Institut of Plant Biochemistry de Halle, pela colaboração e apoio.

Ao Cristiano (Tianinho), Dani, Marco Aurélio (Gordo), Daniel (Baby boy) e a Otilie (Baby girl) pela parceria forte, e cervejadas, durante a minha passagem pela Alemanha.

Ao Prof. Oscar Rodrigues vulgo Papito, por ter me apresentado a Química Orgânica Assimétrica e ter me incentivado os primeiros passos nessa direção.

À Tati, ao Larri e ao querido Matheus por fazerem parte da minha vida.

À minha tia ou melhor segunda mãe; Maria Helena Weber, que sempre esteve presente.

À minha família e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.

À família do Canto Machado, pela amizade e carinho com que sempre me recebeu em sua casa.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

À Tia Teresa (Tia da Faxina), pelo bom humor com que sempre agüentou todas as nossas brincadeiras.

Às agencias financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

RESUMO

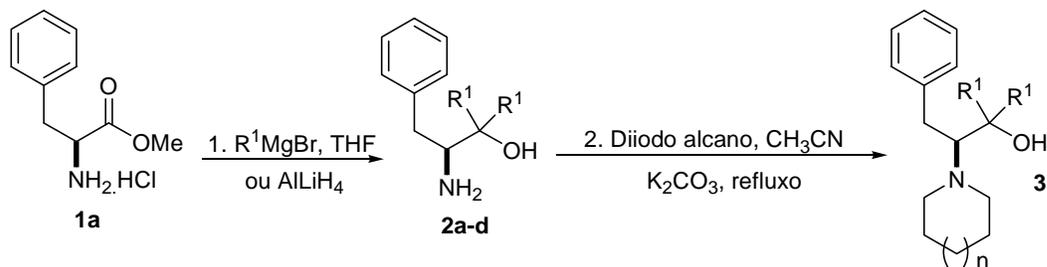
Título: SÍNTESE E APLICAÇÃO DE AMINOÁLCOOS QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Autor: Márcio Weber Paixão

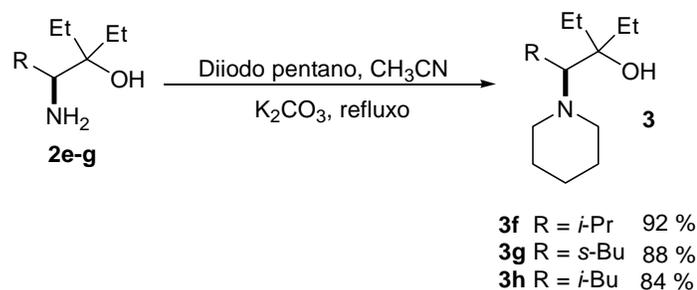
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho, desenvolveram-se rotas sintéticas para a síntese de diferentes classes de aminoálcoois quirais para serem empregados como ligantes assimétricos em diferentes classes de reações enantiosseletivas. Os aminoálcoois foram preparados a partir de aminoácidos, que são plataformas quirais facilmente acessíveis e de baixo custo. Na síntese desses compostos, utilizaram-se estratégias sintéticas flexíveis, conferindo aos mesmos um caráter modular, o que permitiu a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural.

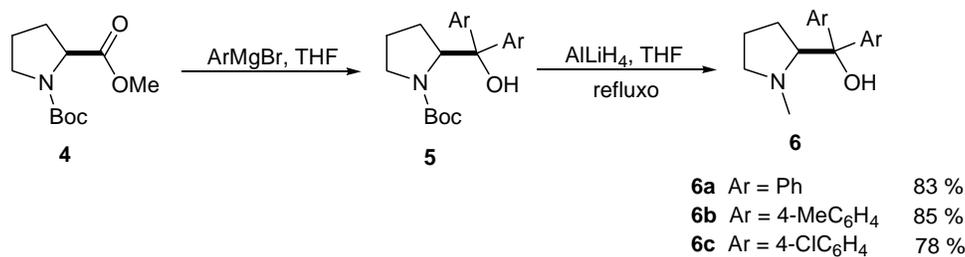
Efetivamente, a preparação desses aminoálcoois quirais envolveu três rotas sintéticas distintas. Na primeira delas, foram empregados como material de partida os aminoácidos *L*- fenilalanina, valina, leucina e isoleucina que foram inicialmente esterificados e após, por reação de redução com reagentes de Grignard ou hidretos, levaram aos aminoálcoois correspondentes **2**. A ciclização destes aminoálcoois com 1,5-di-iodopentano ou 1,4-di-iodobutano, em acetonitrila sob condições de refluxo, forneceu, respectivamente, os ligantes piperidino- ou pirrolidino-aminoálcoois **3**, com bons rendimentos.



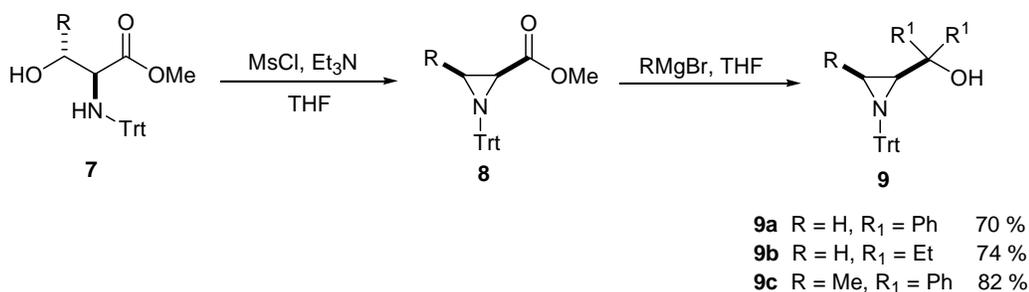
3a	R ¹ = Ph, n = 1	82 %
3b	R ¹ = Et, n = 1	92 %
3c	R ¹ = Me, n = 1	97 %
3d	R ¹ = H, n = 1	93 %
3e	R ¹ = Et, n = 0	78 %



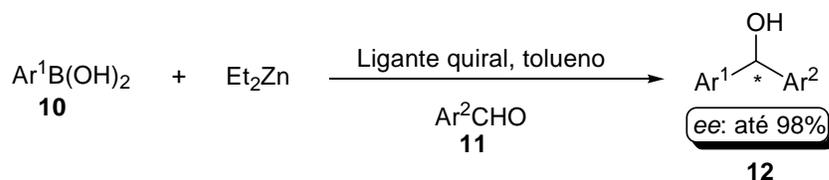
Na segunda rota sintética, empregou-se como matéria-prima quiral a *L*-prolina. A mesma foi submetida seqüencialmente a reações de esterificação, proteção do átomo de nitrogênio com Boc e redução do grupo éster com reagentes de Grignard, levando aos *N*-Boc aminoálcoois **5**, que mediante tratamento com hidreto de alumínio e lítio em THF forneceram os ligantes **6** em bons rendimentos.



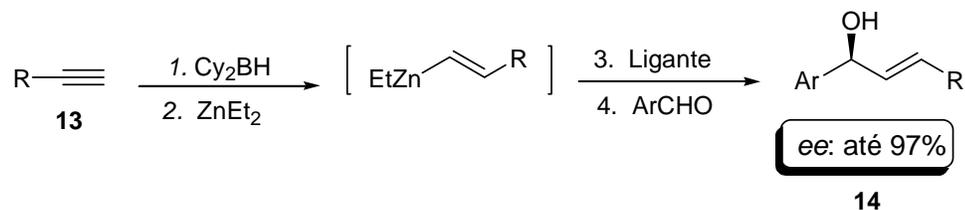
Na última rota, os aminoálcoois aziridínicos **9** foram preparados. Para a síntese desses compostos, inicialmente foram preparadas as *N*-Trt aziridinas **8**, a partir dos aminoácidos *L*-serina e *L*-treonina. Na seqüência, os ésteres aziridínicos foram reduzidos por reagentes de Grignard fornecendo os ligantes desejados em bons rendimentos.



Os aminoálcoois obtidos foram então empregados como ligantes quirais em reação de adição de arilzinco a aldeídos para a obtenção de diarilcarbinóis quirais, tanto em condições clássicas, quanto sob radiação de microondas. Diversas variações estruturais e também nas condições reacionais foram realizadas e excessos enantioméricos de até 98 % foram obtidos.



Outro tipo de reação, em que os ligantes preparados tiveram o seu potencial testado, foram as reações de adição enantiosseletivas de alquenilzinco a aldeídos. Observou-se que o aminoálcool **9a** foi o que apresentou melhor desempenho, levando aos álcoois alílicos desejados em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos



ABSTRACT

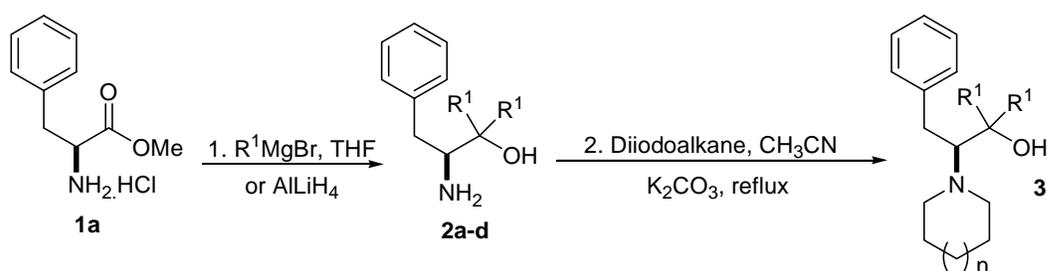
Title: **Synthesis and Applications of Chiral Aminoalcohols in Asymmetric Catalysis**

Author: Márcio Weber Paixão

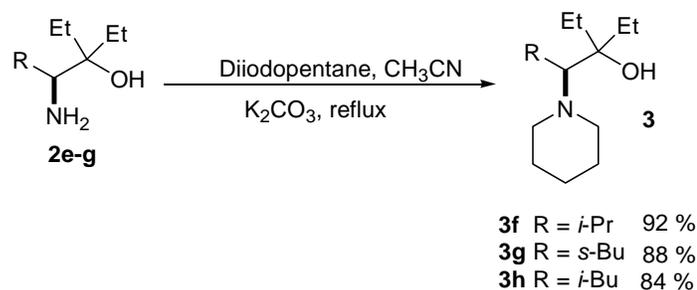
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In the work presented herein, we developed the synthesis of different classes of chiral amino alcohols and their applications in enantioselective reactions. A flexible, modular synthetic route for the preparation of these compounds was used. This modular approach allows the preparation of a series of chiral compounds with high structural diversity.

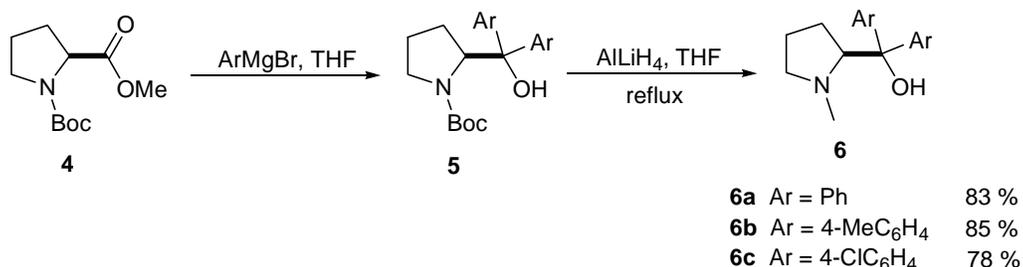
The preparation of chiral β -aminoalcohols was accomplished by three different approaches. The first one employed commercially available amino ester hydrochlorides which were subjected to a double Grignard addition or hydride reduction to produce the corresponding amino alcohols (**2a-g**), which were further converted to the aza-ring derivatives by treatment with diiodoalkane and potassium carbonate in boiling acetonitrile.



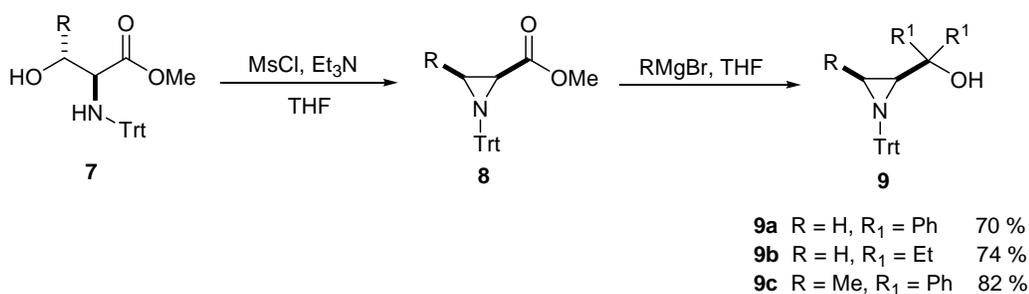
3a	$R^1 = Ph, n = 1$	82 %
3b	$R^1 = Et, n = 1$	92 %
3c	$R^1 = Me, n = 1$	97 %
3d	$R^1 = H, n = 1$	93 %
3e	$R^1 = Et, n = 0$	78 %



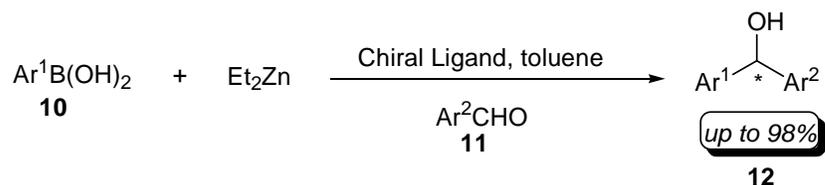
In the second approach, *L*-proline was used as the chiral pool. Esterification, followed by protection at the nitrogen furnished the proline methyl ester (**4**). Ligands **6a–c** were obtained in good yields from *N*-Boc proline methyl ester by reaction with ArMgBr and subsequent reduction with lithium aluminum hydride in THF under reflux to afford the corresponding *N*-methyl derivatives in 78–85% overall yields.



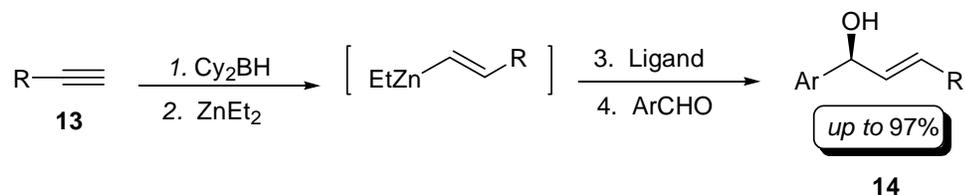
In the last approach, ligands **1-3** were prepared in high yields starting from (*L*)-serine and (*L*)-threonine. The starting materials were sequentially esterified and cyclized to the corresponding aziridine ester **8**. The aziridine ester was then reduced to the aziridine alcohol by Grignard addition.



The chiral β -amino alcohols were then employed in zinc-catalyzed addition of arylboronic acids to aromatic aldehydes under classical conditions, as well as under microwave-irradiation. Several reaction conditions have been screened and an enantiomeric excess of up to 98 % ee was achieved.



Another type of reaction where the catalysts had their potential tested was the asymmetric addition of alkenylzinc additions to aldehydes. It was observed that the ligand **9a** promoted conveniently this reaction, furnishing the desired products in excellent yields and stereoselectivities up to 97 %.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Ph.D. Thesis in Chemistry
 Santa Maria, February 2007

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	vii
<i>Resumo</i>	x
<i>Abstract</i>	xiii
<i>Lista de Tabelas</i>	xvi
<i>Lista de Figuras</i>	xviii
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xx
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	7
1.1. <i>Introdução</i>	8
1.2. <i>Arilações Catalíticas Enantiosseletivas de Aldeídos</i>	10
1.2.1. <i>Reações de Arilação Catalítica de Aldeídos Empregando Ph₂Zn como Fonte de Grupamento Arila</i>	10
1.2.2. <i>Reações de Arilação Catalítica de Aldeídos Empregando Ácidos Borônicos como Fonte de Grupamento Arila</i>	12
1.2.3. <i>Aspectos Mecanísticos</i>	13
1.2.4. <i>O Papel do Ligante em Reações de Arilação de Aldeídos Utilizando Reagentes de Boro</i>	14
1.3. <i>Reações Aceleradas Por Microondas</i>	24
1.4. <i>Obtenção de Álcoois Alílicos Quirais</i>	30
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	35
2.1. <i>Preparação dos Aminoálcoois Quirais</i>	35
2.2. <i>Primeira Geração de Ligantes Aminoálcoois</i>	36
2.3. <i>Segunda Geração de Ligantes Aminoálcoois</i>	49
2.4. <i>Terceira Geração de Ligantes Aminoálcoois</i>	59
2.5. <i>Aplicação dos Ligantes Quirais Obtidos em Catálise Assimétrica</i>	68
2.5.1. <i>Adição Enantiosseletiva de Grupamentos Alílicos a Aldeídos Via Ácidos Borônicos</i>	69

2.5.1.1. <i>Adição Enantiosseletiva de Arilzinco a Aldeídos na Presença da Primeira Geração de Ligantes: Aminoálcoois Quirais 3a-h</i>	70
2.5.1.2. <i>Adição Enantiosseletiva de Arilzinco a Aldeídos na Presença da Segunda Geração de Ligantes: Aminoálcoois Quirais 6a-c</i>	78
2.5.1.3. <i>Adição Enantiosseletiva de Arilzinco a Aldeídos na Presença da Terceira Geração de Ligantes: Condições Convencionais e Aceleradas por Microondas</i>	87
2.5.2. <i>Adição Enantiosseletiva de Alquenilzinco a Aldeídos</i>	95
Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas	105
Capítulo 3: Parte Experimental	107
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	108
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	108
3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	108
3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução	108
3.1.4. Ponto de Fusão	109
3.1.5. Rota-evaporadores	109
3.1.6. Destilador Horizontal	109
3.1.7. Polarímetro	109
3.1.8. Microondas.....	109
3.1.9. Solventes e Reagentes	110
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	110
3.2.1. Procedimento Geral Para a Síntese dos Piperidino e Pirrolidino-Aminoálcoois (3a-h).....	110
3.2.1.1. (S)-1,1,3-Trifenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3a).....	111
3.2.1.2. (S)-3-Etil-1-fenil-2-(piperidin-1-il)pentan-3-ol (3b).....	111
3.2.1.3. (S)-2-Metil-4-fenil-3-(piperidin-1-il)butan-2-ol (3c).	112
3.2.1.4. (S)-3-Etil-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)pentan-3-ol (3e).....	112
3.2.1.5. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)hexan-3-ol (3f).....	112
3.2.1.6. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3g).....	113
3.2.1.7. (S)-3-Etil-6-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3h).....	113

3.2.2. Procedimento Para a Síntese do (S)-3-Fenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3d)	113
.....3.2.3. (S)-2- Procedimento Geral Para a Síntese dos N-metil Pirrolidinil metanóis (6)	114
(S)-1-metilpirrolidin-2-il difenilmetanol (6a)	115
(S)-1-metilpirrolidin-2-il di- <i>p</i> -toluilmctanol (6b)	115
(S)-1-metilpirrolidin-2-il <i>p</i> -cloro-difenilmetanol (6c)	116
3.2.4 Preparação do (S)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato (7a)	116
3.2.5. Preparação do (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino)butanoato (7b)	117
3.2.6. Procedimento Geral Para Síntese dos Ésteres Metálicos N- tritolaziridinaFuncionalizadas (8)	117
(S)-metil 1-tritolaziridina-2-carboxilato (8a)	117
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-metil 3-metil-1-tritolaziridina-2-carboxilato (8b)	118
3.2.7. Procedimento Geral Para a Síntese dos N-Tritol aziridinometanóis (9)	118
Difenil (S)-1-tritolaziridin-2-il metanol (9a)	119
3-((S)-1-tritolaziridin-2-il)pentan-3-ol (9b)	119
((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-metil-1-tritolaziridin-2-il)difenilmetanol (9c)	119
3.2.8. Procedimento Geral Para Obtenção dos Ácidos Borônicos (10)	120
3.2.9. Procedimento Geral Para Adição Enantiosseletiva de Ácidos Borônicos a Aldeídos (12)	120
(±)- (4-metilfenil)fenilmetanol (12a)	121
(±)- (2-metilfenil)fenilmetanol (12b)	121
(±)- (4-metóxfenil)fenilmetanol (12c)	121
(±)- (2-metóxfenil)fenilmetanol (12d)	121
(±)- (4-clorofenil)fenilmetanol (12e)	122
(±)- (2-clorofenil)fenilmetanol (12f)	122
(±)- (2-bromofenil)fenilmetanol (12g)	122
3.2.10. Procedimento Geral para Adição Enantiosseletiva de Ácidos	

Borônicos a Aldeídos: Realizadas em Microondas	123
Método A.....	123
Método B.....	123
3.2.12. Procedimento Geral Para Adição Enantiosseletiva de Alquenilzinco a Aldeídos	124
(S,E)-1-Fenilhept-2-en-1-ol (14a).....	124
(S,E)-1-Fenilnon-2-en-1-ol (14b)	124
(S,E)-4,4-Dimetil-1-fenilpent-2-en-1-ol (14c).....	125
(S,E)-3-Ciclohexil-1-fenilprop-2-en-1-ol (14d).....	125
(S,E)-(4-toluil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14e).....	125
(S,E)-1-(4-Metoxilfenil)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol (14f).....	126
(S,E)-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14g).....	126
(S,E)-(4-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14h)	126
(S,E)-Metil 4-(1-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enil)benzoato (14i).....	127
(S,E)-(2-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14j).....	127
Referências Bibliográficas	129
Capítulo 4: Espectros Representativos	138
Anexos	186

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Reação de substituição alílica acelerada por microondas....	27
Tabela 2 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 3a-h ..	38
Tabela 3 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 3a-h	45
Tabela 4 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 3a-h	47
Tabela 5 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 6a-c ..	51
Tabela 6 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 6a-c	58
Tabela 7 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 6a-c	59
Tabela 8 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 9a-c ..	61
Tabela 9 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 9a-c	67
Tabela 10 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 9a-c	68
Tabela 11 -	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído empregando 20 mol% do ligante 3 na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.....	70
Tabela 12 -	Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral 3f	73
Tabela 13 -	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído empregando 20 mol% do ligante 6a-c na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.....	79
Tabela 14 -	Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral 6a	81
Tabela 15 -	Arilação assimétrica de aldeídos catalisada pelo ligante quiral 3f , 6a e 9a-c sob condições convencionais.....	89
Tabela 16 -	Otimização das condições reacionais para as arilações assimétricas aceleradas por microondas na presença dos β -aminoálcoois 3f , 6a e 9a-c	91
Tabela 17 -	Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral 9a sob radiação de microondas.....	94

Tabela 18 -	Determinação da melhor condição reacional para a adição enantiosseletiva de alquenilzinco ao benzaldeído.....	96
Tabela 19 -	Alquenições assimétricas de aldeídos catalisadas pelo ligante quiral 9a	98

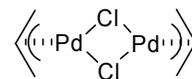
LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura geral dos β -aminoálcoois.....	5
Figura 2 -	Formas enantioméricas da Carvona.....	7
Figura 3 -	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> de aminoácidos.....	9
Figura 4 -	Enantiômeros (<i>S</i>) e (<i>R</i>) da Talidomida	9
Figura 5 -	Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.....	14
Figura 6 -	Catalisador sintetizado por Zhao.....	18
Figura 7 -	Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.....	20
Figura 8 -	Utilização de microondas na síntese de fármacos.....	26
Figura 9 -	Síntese de moléculas biologicamente ativas.....	31
Figura 10 -	Aminoálcoois quirais empregados como ligantes em reações de adição de alquenilzinco a aldeídos.....	32
Figura 11 -	Espectro de RMN ^1H do aminoálcool 3a em CDCl_3 a 400 MHz	40
Figura 12 -	Espectro de RMN ^{13}C do aminoálcool 3a em CDCl_3 a 100 MHz.....	41
Figura 13 -	Espectro de RMN-2D HSQC do aminoálcool 3a em CDCl_3 a 500 MHz.....	43
Figura 14 -	Espectro de RMN-2D COSY do aminoálcool 3a em CDCl_3 a 500 MHz.....	44
Figura 15 -	Espectro de RMN ^1H do aminoálcool 6a em CDCl_3 a 300 MHz.....	52
Figura 16 -	Espectro de RMN ^{13}C do aminoálcool 6a em CDCl_3 a 75 MHz	54
Figura 17 -	Espectro de RMN-2D HSQC do composto 6a em CDCl_3 a 500 MHz.....	55
Figura 18 -	Espectro de RMN-2D COSY do composto 6a em CDCl_3 a 500 MHz.....	57

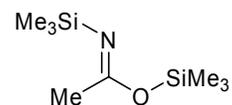
Figura 19 - Cromatograma do ligante 9a em sua forma racêmica.....	62
Figura 20 - Cromatograma do ligante (S)- 9a	62
Figura 21 - Espectro de RMN ¹ H do aminoálcool 9a em CDCl ₃ a 300 MHz.....	63
Figura 22 - Espectro de RMN ¹³ C do aminoálcool 9a em CDCl ₃ a 75 MHz.....	64
Figura 23 - Espectro de RMN ¹³ C APT do aminoálcool 9a em CDCl ₃ a 75 MHz	66
Figura 24 - Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante 3f	75
Figura 25 - Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.....	76
Figura 26 - Provável espécie ativa.....	77
Figura 27 - Estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se o ligante 3f	78
Figura 28 - (S)-Orfenadrina: Composto farmacologicamente ativo	83
Figura 29 - Síntese dos diarilmetanóis.....	84
Figura 30 - Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante 6a	85
Figura 31 - Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.....	85
Figura 32 - Mecanismo proposto para a arilação de aldeídos na presença do catalisador 6a	86
Figura 33 - (S)-Orfenadrina: Composto farmacologicamente ativo.....	93
Figura 34 - Cromatograma do produto de alquenação do benzaldeído com terbutilacetileno na presença do ligante 9a	100
Figura 35 - Cromatograma do produto de alquenação racêmico	101
Figura 35 - Mecanismo proposto para a alquenação de aldeídos na presença do catalisador 9a	102

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

[Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ Cloreto de alil paládio (II) - dímero



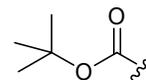
BSA *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida



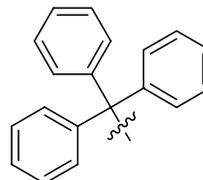
ee excesso enantiomérico

TFE trifluoroetanol

Boc *tert*-butiloxicarbonila



Trt tritila



MW Microondas

DFT Teoria da densidade funcional

DMPEG Dimetil-polietilenoglicol

Cy Ciclohexila

CLAE Cromatografia líquida de alta eficiência

α rotação óptica

J constante de acoplamento (Hz)

δ deslocamento químico

Introdução e Objetivos

A quiralidade é um dos maiores fenômenos da natureza, e a assimetria molecular, em particular, tem tomado um espaço crucial na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para todos os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade.

Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. A título de exemplo, as vendas mundiais de drogas enantiomericamente puras no ano de 2002 alcançaram a cifra de US\$ 159 bilhões e as estimativas são de que a produção de produtos farmacêuticos quirais continue aumentando nos próximos anos.¹ Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a catálise assimétrica utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, é uma ferramenta geral, altamente potente.²

Um fato que vem a reforçar a crescente importância da área de catálise assimétrica para a química como um todo é o reconhecimento da Academia Real de Ciências da Suécia, que recentemente agraciou com o Prêmio Nobel de Química de 2001 os pesquisadores William S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless pelas suas notáveis contribuições para o desenvolvimento de métodos catalíticos para a preparação de substâncias opticamente ativas.^{3,4}

Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.⁵ Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com altas seletividades. Nesse contexto, atualmente inúmeros compostos são produzidos, em nível industrial, na

¹ (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.

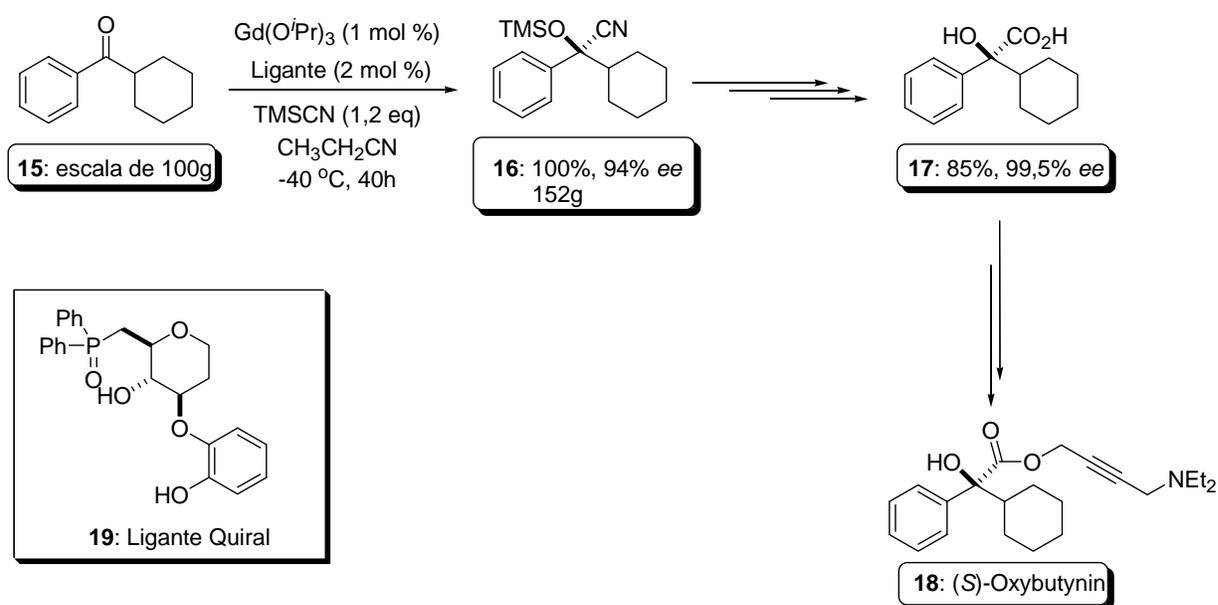
² Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.

³ Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001** (14), 16.

⁴ Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

⁵ *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions*, Blaser, H. –U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.

sua forma enantiomericamente pura e vários processos industriais já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Um exemplo pode ser observado na síntese do (S)-Oxybutynin (Ditropan 1), que é uma das mais eficientes drogas utilizadas como antagonistas de receptores muscarínicos, desenvolvida para o tratamento de incontinência, urgência, frequência urinária.⁶ A etapa chave na síntese deste fármaco é a reação de cianosilação assimétrica de cetonas catalisada por um complexo quiral de gadolínio, a qual fornece o produto em um alto excesso enantiomérico, conforme pode ser observado no Esquema 1.⁷



Esquema 1. Obtenção do (S)-Oxybutynin

Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica,⁸ um número crescente de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido e a

⁶ Tompson, I. M.; Lauvetz, R. *Urology* **1976**, *8*, 452.

⁷ (a) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647. (b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497 (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**; *106*, 1734.

⁸ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.

preparação e utilização de eficientes ligantes quirais é objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.⁹

Dentre as inúmeras classes de ligantes quirais que vêm sendo desenvolvidos, aminoálcoois quirais são empregados como uma importante ferramenta para a utilização em transformações estereosseletivas. Nesse contexto, diversos compostos quirais foram desenvolvidos e aplicados como ligantes ou catalisadores em diversas reações assimétricas.¹⁰

Partindo-se da idéia geral da obtenção de ligantes ou catalisadores quirais a partir de matérias primas de baixo custo e fácil obtenção, aminoácidos surgem como uma interessante plataforma quiral para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica. Nosso grupo de pesquisa vem atuando na área de catálise assimétrica empregando aminoácidos como fonte de quiralidade. Vários sistemas catalíticos já foram desenvolvidos e empregados com sucesso em reações assimétricas.^{11,12,13,14,15,16}

⁹ Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.

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

¹¹ Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588. (h) Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 2338. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

¹² Adição de alquilzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

¹³ Adição de ácidos borônicos a aldeídos: Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 7827. (c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A.; *Chem. Eur. J.* **2006**, submetido.

¹⁴ Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1635. (d) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (e) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Alberto, E.E.; Lüdtkke, D. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (f) Braga, A. L.; Alberto, E.E.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.

Inicialmente, planejou-se a síntese de aminoálcoois que contivessem em suas estruturas as unidades piperidina, pirrolidina e aziridina, como pode ser visto na Figura 1. Os aminoácidos são facilmente reduzidos até aminoálcoois, e estes, por sua vez, são compostos de elevado potencial sintético, sendo que, devido à sua capacidade de quelação com metais, possuem larga utilização catalítica.¹⁷ Com base neste fato, planejou-se a preparação de ligantes quirais, de fácil obtenção, a partir de *L*-aminoácidos. Além disso, a preparação desses ligantes deveria vir acompanhada de uma rota sintética flexível, de modo a permitir uma grande variedade estrutural, caracterizando assim a obtenção de pequenas bibliotecas de compostos quirais, o que posteriormente refletiria na sistemática de otimização da relação estrutura/atividade do ligante.

Como unidade quiral básica na estrutura dos ligantes a serem desenvolvidos, optou-se por sistemas rígidos, devido a sua fácil preparação e grande aplicação no desenvolvimento de catalisadores quirais.¹⁸ A estrutura geral dos aminoálcoois quirais a serem preparados está mostrada na Figura 1.

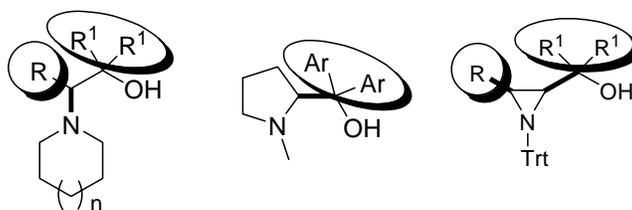


Figura 1

Objetivou-se, também, testar o potencial de indução assimétrica dos aminoálcoois quirais em reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzínco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, a aldeídos levando à formação de

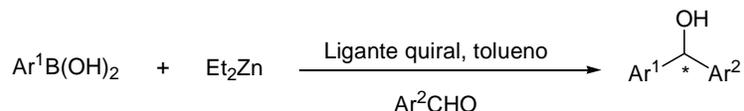
¹⁵ Adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas: Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekener, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

¹⁶ Adição de alquenzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Paixão, M. W. Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, 917.

¹⁷ (a) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757. (b) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.

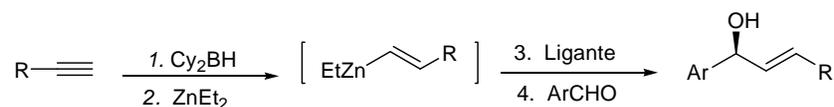
¹⁸ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

diarilmetanóis quirais,¹⁹ de acordo com o Esquema 2. Estes compostos são intermediários-chave na síntese de antihistamínicos e antidepressivos.²⁰ Esse tipo de reação seria realizada em condições clássicas, bem como sob microondas.



Esquema 2

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se testar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos ligantes em reações enantiosseletivas de adição de alquenilzinco a aldeídos,²¹ conforme o Esquema 3.



Esquema 3

De modo a situar o leitor, a presente tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1, será feita uma revisão da literatura; no Capítulo 2, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, serão apresentados alguns espectros representativos.

¹⁹ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (b) Dimitrovi, V.; Kostova, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *5*, 454.

²⁰ (a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. (b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. (c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.

²¹ (a) Soai, K.; Takahashi, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *10*, 1257. (b) Shibata, T.; Nakatsui, K.; Soai, K. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 33. (c) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119. (d) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C.-W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589. (e) Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225. (f) Tseng, S.-L.; Yang, T.-K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 773. (g) Sprout, C. M.; Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7408. (h) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835. (i) Lauterwasser, F.; Gall, J.; Hofener, S.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2068.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1. INTRODUÇÃO

A grande maioria dos compostos que ocorrem na natureza são opticamente ativos, uma vez que os organismos vivos tendem a produzir somente um dos isômeros de uma dada molécula. A assimetria destas moléculas surge da quiralidade inerente das enzimas que são responsáveis por sua produção.

Sítios receptores em sistemas biológicos, que são também opticamente ativos, têm a habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica. Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiômeros possam ser pequenas, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações sobre os organismos vivos.

Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.²²



Figura 2. Formas enantioméricas da Carvona.

Os α -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros *L* dos aminoácidos leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros *D* são doces (Figura 3).²³

²² (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9^o ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.

²³ Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.



Figura 3. Isômeros *L* e *D* de aminoácidos.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade. Tomemos, por exemplo, a talidomida (Figura 4). No início dos anos 60, ela foi usada terapêuticamente como sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar da droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e más-formações congênitas.²⁴ A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (*S*).²⁵

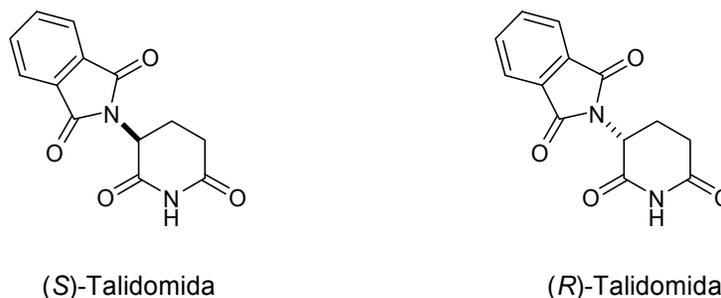


Figura 4. Enantiômeros (*S*) e (*R*) da Talidomida.

Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas como em animais ou insetos, interagem diferentemente à cada forma enantiomérica de uma certa molécula. É, portanto altamente desejável, senão mandatório, preparar moléculas em sua forma enantiomericamente pura para se estudar suas propriedades físicas e biológicas.

²⁴ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

²⁵ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

1.2.– ARILAÇÕES CATALÍTICAS ENANTIOSSELETIVAS DE ALDEÍDOS

A transmetalização entre os átomos de boro e zinco é de elevada importância em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre compostos organometálicos e eletrófilos.

Durante as décadas passadas, um enorme progresso na pesquisa envolvendo adição assimétrica de reagentes organozinco a aldeídos foi alcançado, principalmente empregando aminoálcoois como ligantes quirais, levando à formação dos álcoois quirais desejados com excelentes excessos enantioméricos, utilizando-se diferentes tipos de substratos.^{10,17a,26} Recentemente, a reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença de ligantes quirais vem recebendo atenção especial dos pesquisadores, pois através desta metodologia é possível preparar diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos farmacologicamente e biologicamente ativos.^{20,27}

1.2.1 – REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO Ph_2Zn COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Desde o trabalho pioneiro de Fu e colaboradores,²⁸ vários estudos a respeito da preparação de diarilmetanóis quirais através da reação de adição de arilzinco a aldeídos vêm sendo publicados.²⁹ Os primeiros ensaios reacionais foram centrados no uso de difenilzinco como fonte de grupamento arila, porém, esse reagente possui custo bastante elevado (Esquema 4). Além disso, a adição enantiosseletiva a aldeídos exige uma maior eficiência do catalisador/ligante, pois este reagente diorganozinco é mais reativo que dietilzinco, fazendo com que a velocidade da reação seja maior, havendo assim, competição com o caminho reacional que leva à formação do produto com enantiosseletividade. Dessa forma,

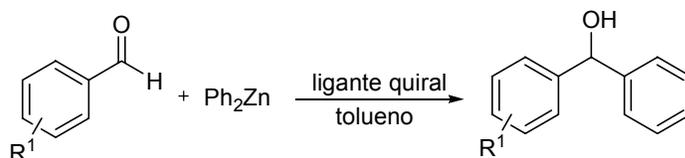
²⁶ (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5.

²⁷ Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Sntzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 183.

²⁸ Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.

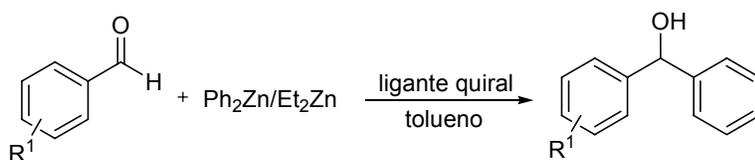
²⁹ (a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 62, 7940; (b) Bolm, C.; Muñoz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295; (c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3759.

a reação tende a formar produtos racêmicos ou com baixos excessos enantioméricos.



Esquema 4: Reação geral de adição de grupamento arila a aldeídos.

A fim de solucionar este problema, foi adicionado dietilzinco à reação, levando à formação de PhZnEt , que possui menor reatividade quando comparado ao reagente de difenilzinco. Essa estratégia melhora o desempenho da reação de transferência de grupamento arila, pois a mesma procede de maneira mais lenta quando comparada à reação que emprega somente difenilzinco. Assim, essa metodologia fornece maior seletividade na transferência do grupamento fenila e ainda reduz o custo da reação (Esquema 5).³⁰



Esquema 5: Reação geral empregando mistura $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$.

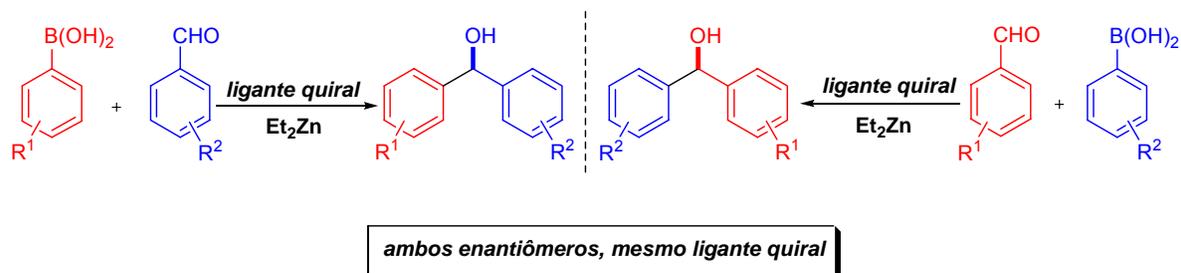
Porém, essas duas metodologias possuem uma grande limitação, pois a variedade de grupamentos arila que podem ser transferidos é única, uma vez que apenas difenilzinco é comercialmente disponível. Assim, se fez necessário o desenvolvimento de métodos que permitissem realizar a transferência assimétrica de uma ampla variedade de grupamentos arila e que empregasse reagentes de

³⁰ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. (c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

baixo custo e comercialmente acessíveis. Nesse contexto, um interessante protocolo reacional foi recentemente desenvolvido por Bolm e colaboradores.³¹

1.2.2 – REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO ÁCIDOS BORÔNICOS COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Como mencionado anteriormente, Bolm e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa bastante interessante ao emprego de difenilzinco, pois tem como vantagem o uso de ácidos aril borônicos como fonte de espécies nucleofílicas, geradas a partir da reação de transmetalização boro-zinco. Esse método permite a exploração de uma grande variedade de substituintes arílicos como grupos de transferência, devido a grande variedade de ácidos aril borônicos comercialmente disponíveis. Porém, a maior vantagem dessa metodologia é a possibilidade de formação de ambos enantiômeros, utilizando-se um mesmo ligante quiral, bastando somente escolher apropriadamente a combinação dos reagentes; conforme pode ser visto no Esquema 6.

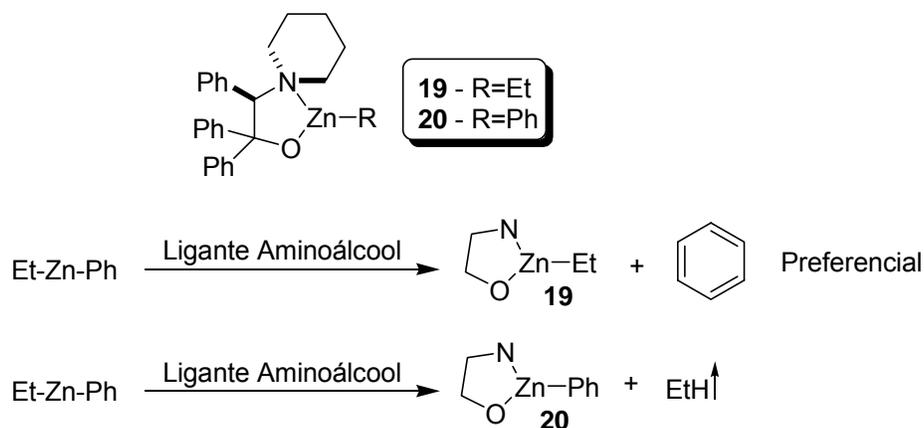


Esquema 6: Possibilidade de obtenção de ambos os enantiômeros empregando o mesmo ligante.

³¹ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

1.2.3 – ASPECTOS MECANÍSTICOS

Embora a natureza exata desta reação ainda não tenha sido estudada, acredita-se que ocorra uma troca de grupamento entre os átomos de boro e zinco conduzindo à formação de PhZnEt, como já investigado por Pericàs e Bolm/Norrby para a reação de adição de Ph₂Zn/Et₂Zn a aldeídos.³² Tendo como base cálculos DFT (density funcional theory), os autores propuseram independentemente que quando difenilzinco e dietilzinco são misturados em solução, ocorre uma redistribuição dos grupamentos e o equilíbrio é completamente deslocado para formação da espécie PhZnEt (monomérico). A mistura do reagentes de zinco na presença de um ligante quirais (por exemplo, um aminoálcool) forma primeiramente um anel de cinco membros, gerando preferencialmente o complexo de zinco **19**, conforme estudos práticos de medida de liberação de gás, realizados por Pericàs (Esquema 7).



Esquema 7: Obtenção de complexo resultante da mistura do ligante aminoálcool e EtZnPh.

Por sua vez, esse complexo reage com aldeídos através de estado de transição tricíclico (5/4/4 membros) do tipo *syn* ou *anti*, conforme mostrado na

³² (a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. (b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002. (c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

Figura 5, os quais foram propostos baseados em método de cálculo semi-empírico de energia, e como pode ser visto, os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os possíveis estados de transição. Dessa forma, deve haver a formação preferencial do produto de arilação.

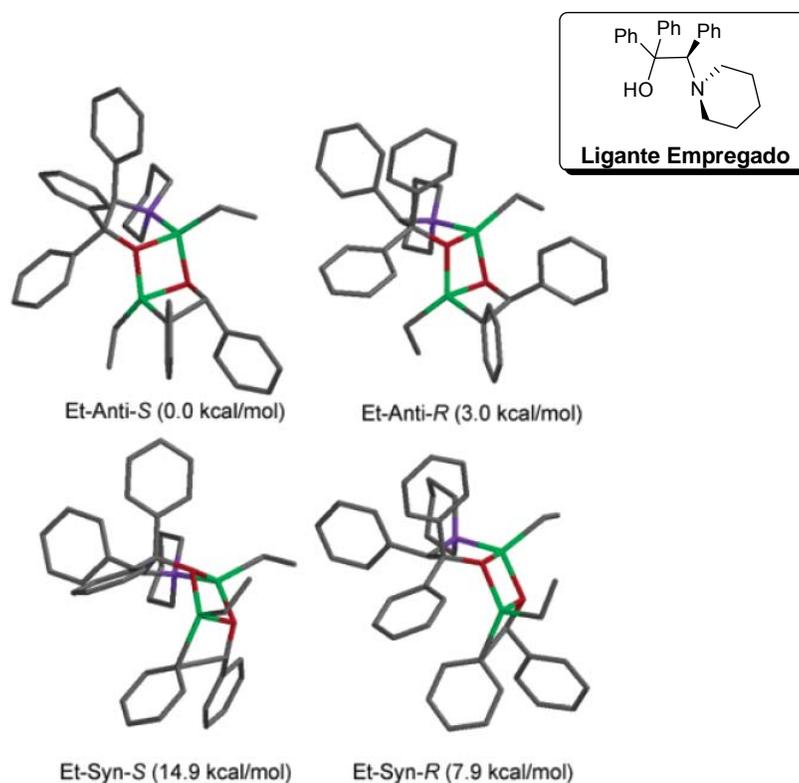
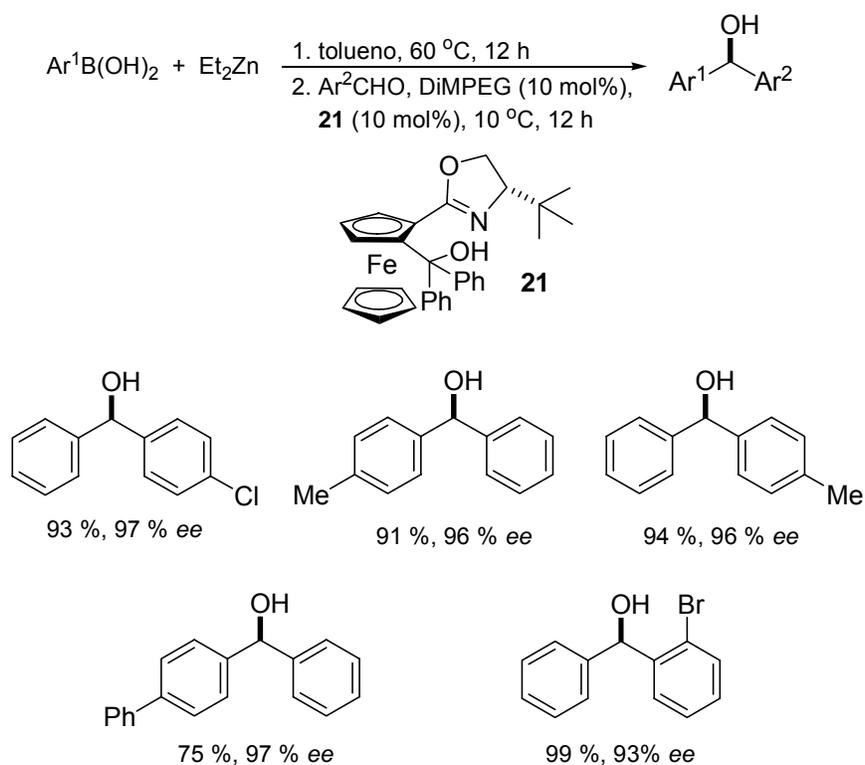


Figura 5: Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.

1.2.4 –O PAPEL DO LIGANTE EM REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE ALDEÍDOS UTILIZANDO REAGENTES DE BORO.

O primeiro ligante desenvolvido para esse processo foi a oxazolina quiral **21** derivada do ferroceno (Esquema 8).³¹ Esse composto foi testado como ligante na reação de arilação frente a uma série de ácidos borônicos e uma ampla variedade de aldeídos possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons, levando a formação dos diarilmetanóis com alto nível de enantiosseletividade. A

estrutura dos ácidos borônicos tolera algumas substituições, especialmente na posição *para* do anel aromático, os quais foram transferidos com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Substituintes na posição *orto* do anel aromático do ácido borônico são problemáticos e geralmente fornecem o produto da reação com baixos excessos enantioméricos. Os resultados podem ainda ser melhorados com a introdução de um aditivo poliéter no sistema reacional.³³ A adição de 10 mol% de DiMPEG (M = 2000 g.mol⁻¹) faz com que sejam alcançados maiores excessos enantioméricos. Deve-se ressaltar que esse tipo de sistema reacional também se adequa a diferentes escalas reacionais. Um mesmo nível de enantiosseletividade foi mantido mesmo quando se realizou a reação em larga escala.³⁴

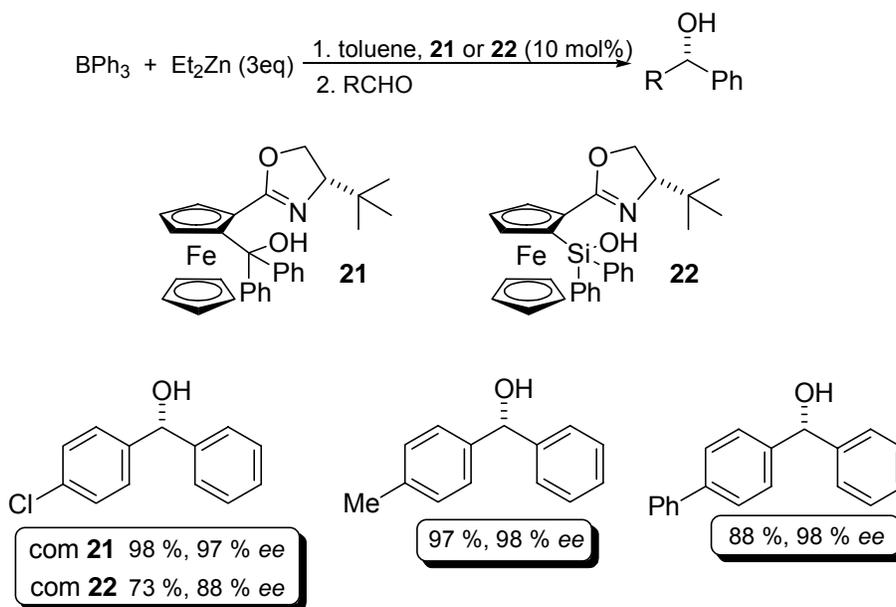


Esquema 8: Reação de arilação utilizando derivado ferroceno oxazolina **21** como ligante.

³³ (a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3997; (b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1361.

³⁴ Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.

Outra modificação realizada nessa metodologia foi o uso de trifetilborana como fonte de grupamentos arilas ao invés do uso de ácido borônico, utilizando o mesmo ligante quiral ferrocenil oxazolina **21**.³⁵ Esse protocolo reacional também está baseado na troca boro-zinco, contudo com o emprego de reagente mais simples, no caso BPh₃, porém utilizando dietilzinco em excesso para gerar a espécie reativa de arilzinco. Em comparação com a metodologia que utiliza ácido borônico como fonte de grupamento arila, as reações com trifetilborana mantiveram o mesmo nível de enantiosseleção, conforme pode ser visto no Esquema 9. Para essa mesma metodologia, também foi empregado para mediar a reação um ligante quiral contendo átomo de silício em sua estrutura. O ligante silanol **22** é um análogo do ligante quiral **21**. Esse organosilanol mostrou um decréscimo no desempenho da catálise da reação de arilação, pois o produto da reação com 4-clorobenzaldeído teve uma redução no rendimento e no excesso enantiomérico (Esquema 9).³⁶

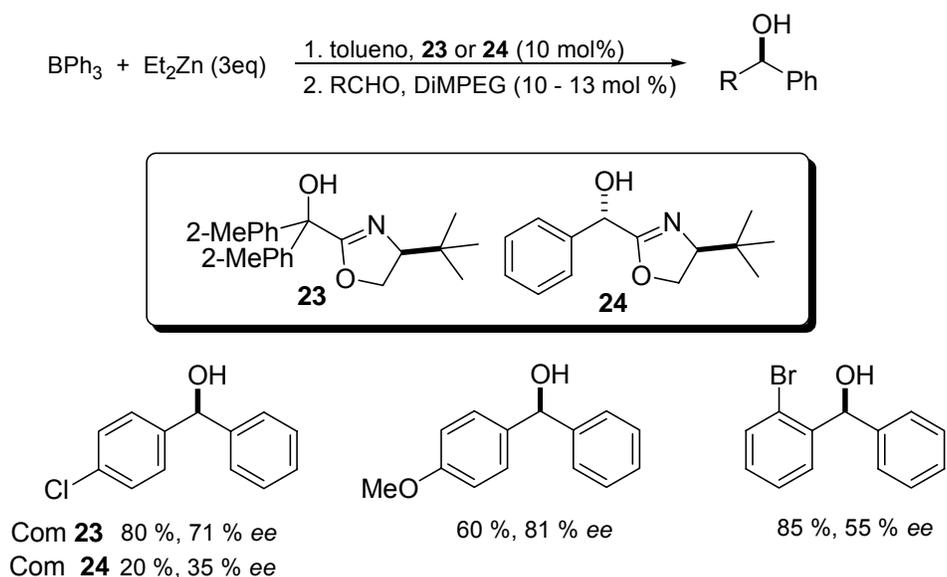


Esquema 9: Reação de arilação utilizando BPh₃.

³⁵ Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 867.

³⁶ Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407.

Outro sistema catalítico desenvolvido para arilação de aldeídos empregando BPh_3/Et_2Zn emprega oxazolinil álcoois como indutores de quiralidade. Esses, por sua vez, são facilmente acessíveis, pois podem tanto ser derivados de aminoálcoois (neste caso o ligante **23**)³⁷ como derivados do ácido mandélico (neste caso o ligante **24**).³⁸ Reação de arilação na presença de 10 mol% do ligante **24** levou à formação do produto com baixos rendimento e excesso enantiomérico. O melhor resultado desse estudo foi obtido quando 4-metóxi-benzaldeído foi utilizado e o produto correspondente foi isolado com 81% de excesso enantiomérico, embora com apenas 60% de rendimento (Esquema 10).



Esquema 10: Reação de arilação empregando ligantes de acessível obtenção.

Zhao,³⁹ em 2006, sintetizou a tiofeno-oxazolina quiral **25**, derivada da L-Cisteína (Figura 6). Essa oxazolina foi utilizada como catalisador em reações de adição de arilzinco a vários aldeídos, levando aos diarilmetanóis desejados de maneira satisfatória. Os resultados obtidos foram de 72 a 83% de ee, e os

³⁷ Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.

³⁸ Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.

³⁹ Chai, Z.; Liu, X-Y, Wu, X-Y, Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442.

rendimentos, de 87 a 94%. Os autores também observaram que a indução quiral para essa reação depende da natureza do aldeído. Utilizando-se aldeídos aromáticos, os excessos enantioméricos foram iguais ou superiores a 82 %; em contraste, com aldeídos alifáticos, os ees não ultrapassaram 74%.

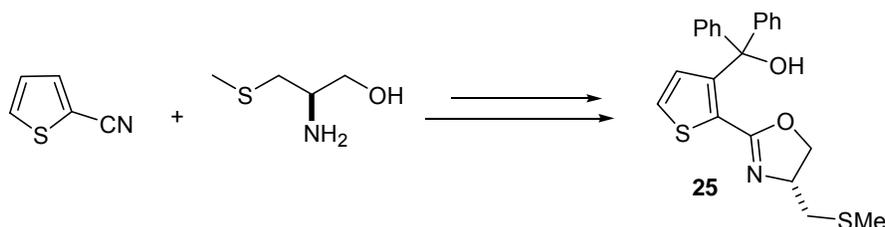
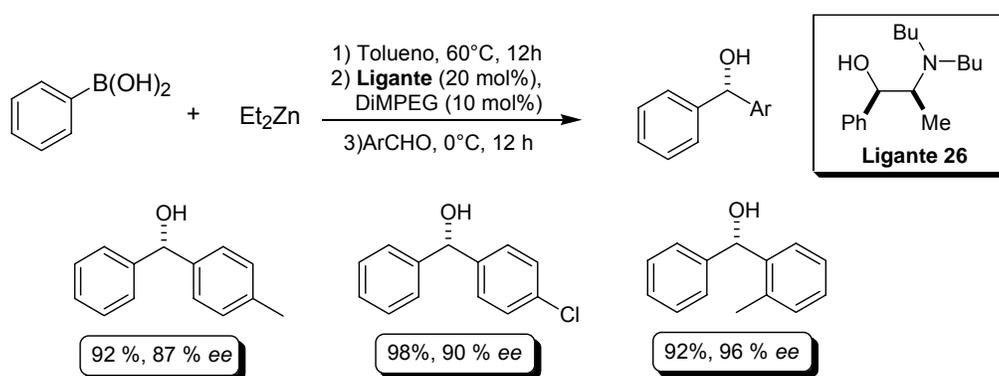


Figura 6: Catalisador sintetizado por Zhao.

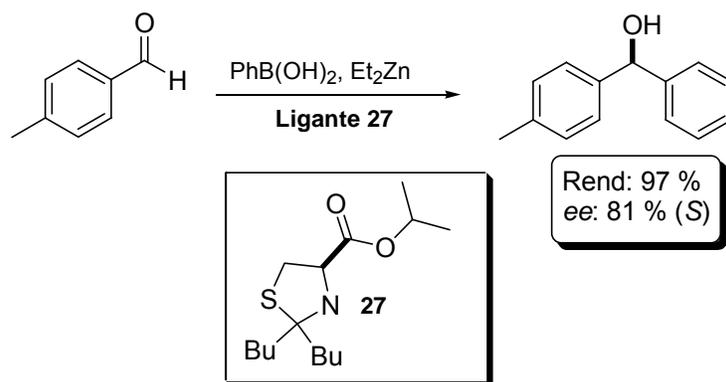
Um dos caminhos mais fáceis para aumentar a diversidade estrutural dos ligantes para um estudo mais detalhado do comportamento reacional é o uso de aminoálcoois, uma vez que estes são bastante estáveis e podem ser preparados por estratégias modulares. Em 2007, Paixão e Braga⁴⁰ descreveram o uso de β -aminoálcoois **26** como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fontes adequadas para transferência de grupos arila. Os produtos desejados foram obtidos com excelentes rendimentos e altos níveis de enantiosseleção, empregando uma gama de aldeídos e ácidos borônicos, conforme Esquema 11.



Esquema 11: Reação enantiosseletiva com o uso de ligante derivado da *Efedrina*.

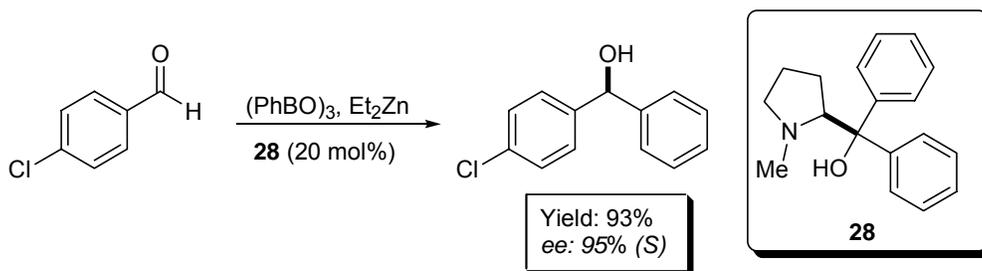
⁴⁰ Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohan, L. A.; Lüttke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chemical*. **2007**, 261,120.

Nosso grupo de pesquisa também tem dedicado particular atenção ao desenvolvimento de novos ligantes de enxofre com aplicação nesta reação. Para tanto, recentemente desenvolveu-se uma série de tiazolidinas, que apresentaram com uma alta atividade catalítica, fornecendo o produto de arilação em rendimento essencialmente quantitativo com predominância do enantiômero *S*. Em particular, o ligante **27** apresentou os melhores resultados, fornecendo o produto em um excesso enantiomérico de 81 % (Esquema 12).⁴¹



Esquema 12: Aplicação do éster tiazolidínico **27** em reações de adição de PhZnEt

Posteriormente, Zhao e colaboradores publicaram a aplicação de pirrolidinilmetanóis **28** em reações de adição enantiosseletiva de boroxinas a aldeídos.⁴²



Esquema 13: Diferentes metodologias com o emprego de pirrolidinilmetanol.

⁴¹ (a) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixao, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 27, 2793, (b) Wu, P. -Y.; Wu, H. -L.; Uang, B. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 833.

⁴² Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2299.

O pirrolidinimetanol ligado a suporte sólido **29** foi utilizado por Zhao, Zhu e seus colaboradores para mediar a reação de arilzínco com aldeídos.^{43,44} A enantiosseletividade obtida com o uso de polímeros foi bastante próxima do seu correspondente monômero **28**, sendo que os excessos enantioméricos obtidos com o uso do ligante **29** foram maiores quando empregaram aldeídos aromáticos (89-98%). Após recuperação do ligante, este foi reutilizado por no mínimo cinco vezes com pouca ou nenhuma perda de enantiosseletividade (Figura 7).

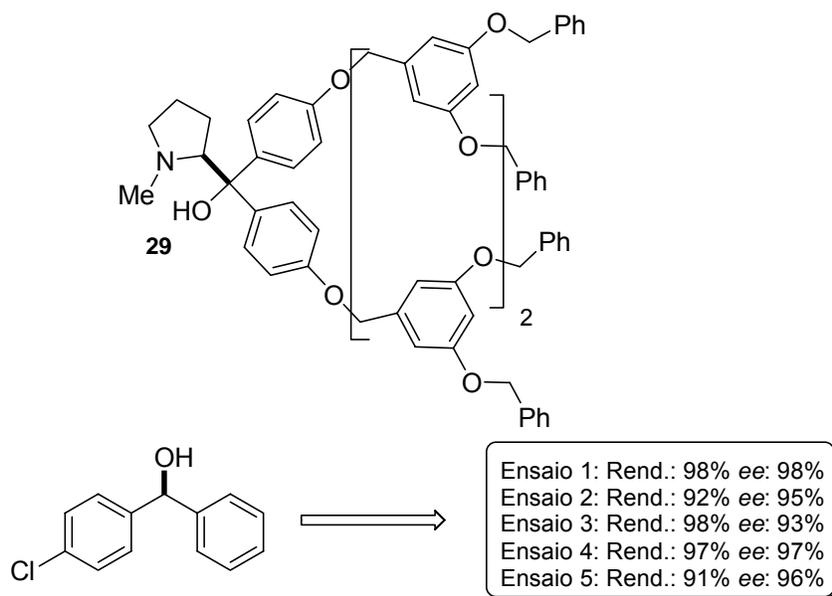


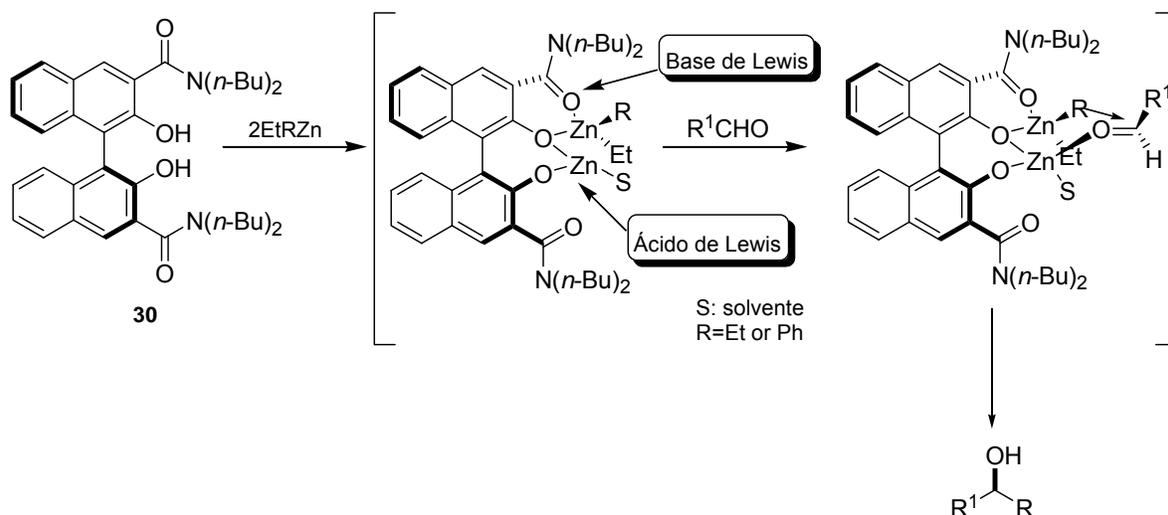
Figura 7: Pirrolidinimetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.

Alguns ligantes derivados do binaftol também têm sido estudados. Ito e Katsuki desenvolveram um ligante derivado do binaftol **30**, que tem mostrado excelente reatividade e enantiosseletividade em reações de adição assimétrica de ácidos borônicos a aldeídos (esquema 14).⁴⁵ Por exemplo, a reação do *p*-clorobenzaldeído com EtZnPh a 0°C na presença de 10 mol% de **30**, produz o (*S*)-4-clorofenil-fenilmetanol com 95% ee.

⁴³ Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

⁴⁴ Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.

⁴⁵ Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.

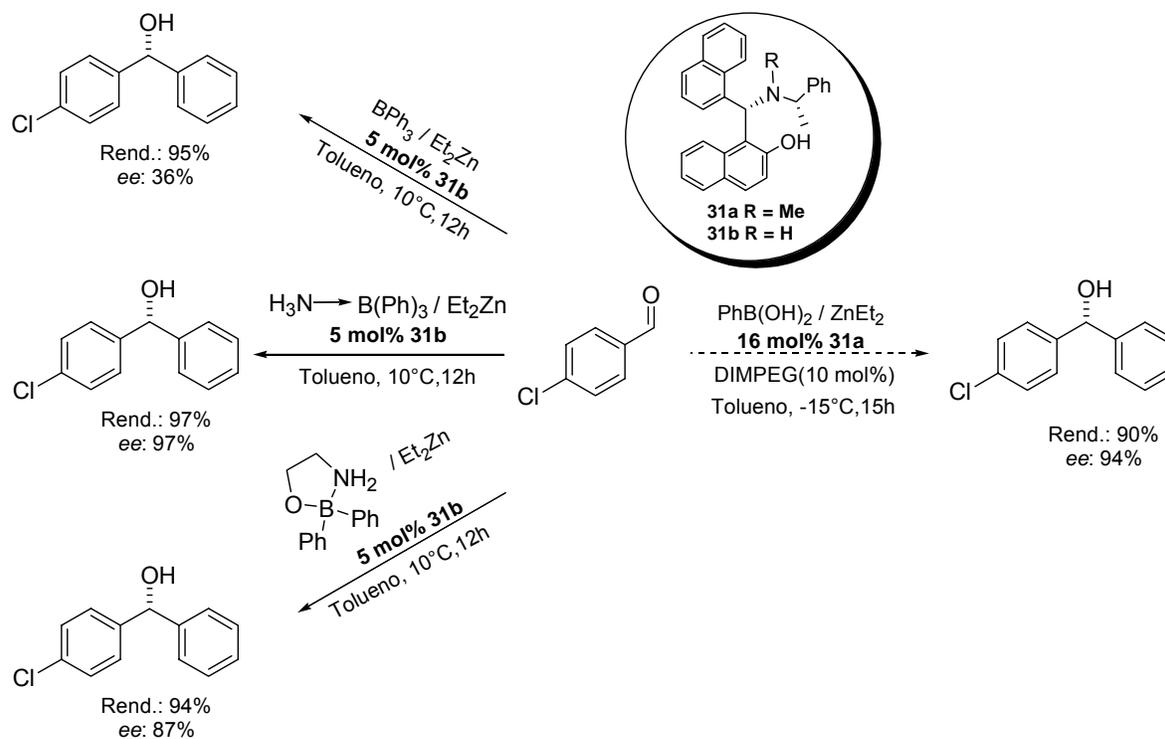


Esquema 14: Derivados do BINOL como ligantes na adição assimétrica.

Chan e colaboradores utilizaram o aminonaftol **31a** em reações de arilação assimétrica.⁴⁶ Embora a reação tenha sido conduzida nas mesmas condições anteriormente descritas para o ligante de Bolm **21**, o melhor nível de enantiocontrole foi obtido à temperatura de $-15\text{ }^\circ\text{C}$, fornecendo elevados rendimentos e excessos enantioméricos. O ligante quiral aminonaftol **31b**, sintetizado por Dahmen e colaboradores, foi utilizado em reações de arilação de aldeídos. Os autores empregaram diferentes fontes de grupamentos arila, sendo que o complexo de trifenilborana amônia, mostrou ser o melhor precursor para a síntese das espécies arílicas de zinco nesse sistema catalítico (Esquema 15).⁴⁷

⁴⁶ (a) Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093; (b) Lu, G.; Kwong, F. Y.; Ruan, J-W.; Li, Y-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115.

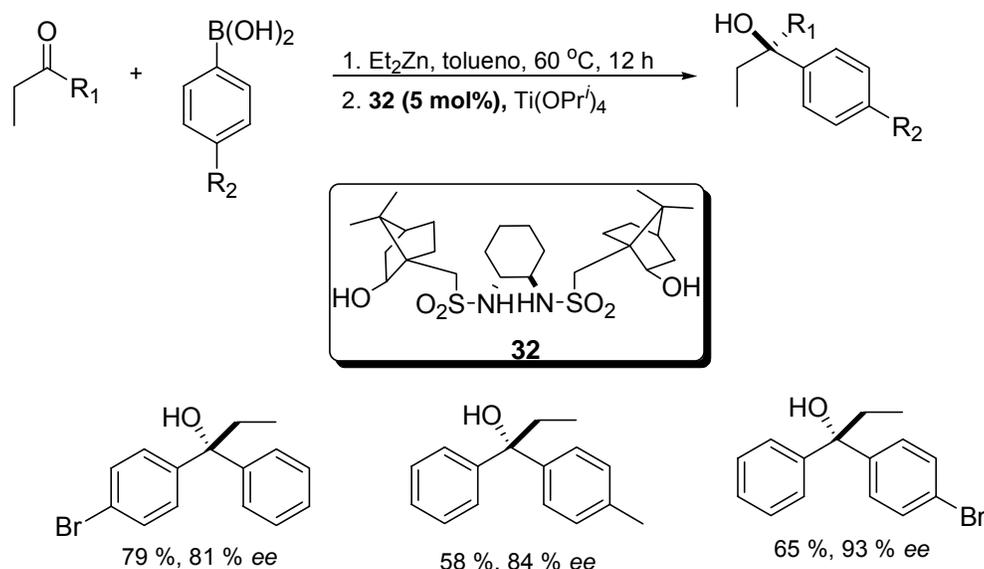
⁴⁷ Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *21*, 4597.



Esquema 15: Aminonaftol como ligante em reação enantiosseletiva.

Em 2003, Yus observou que aril zinco, gerado *in situ* através da troca boro-zinco, proveniente da reação de ácido fenilborônico com dietilzinco, na presença de derivados conforsulfonamida **32**, pode ser adicionado a cetonas para gerar álcoois terciários quirais (Esquema 16).⁴⁸ O resultado obtido não foi tão satisfatório quando comparado com aquele obtido com difenilzinco somente. Após 24h de reação, o rendimento foi de apenas 79%, sendo detectados produtos de adição do grupamento etila e também da autocondensação aldólica da cetona. A reduzida enantiosseleção, bem como o rendimento da reação, podem ser atribuídos à presença de sais de organoborato, que poderiam levar a reações paralelas promovidas por este reagente.

⁴⁸ Prietro, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1955.



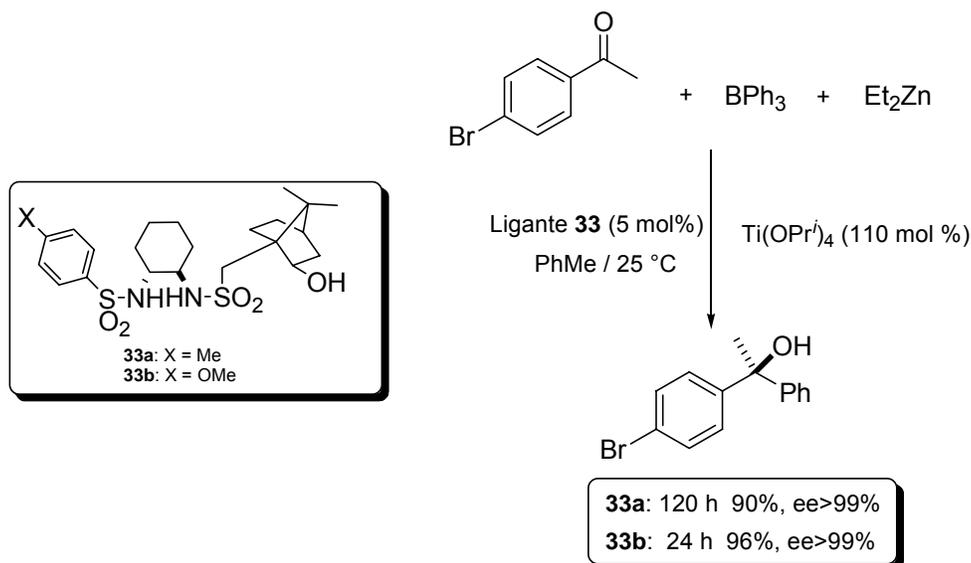
Esquema 16: Reações de obtenção de álcoois terciários.

Recentemente, os mesmos autores estudaram a reação de arilação catalítica de cetonas, usando outros derivados de sulfonamidas **32a** e **32b** como ligantes quirais. O intermediário PhZnEt foi obtido através da reação de transmetalização de dietilzinco com trifenilborana, que é comercialmente disponível. A esse intermediário gerado *in situ* foi adicionada *p*-bromoacetofenona, na presença de quantidades catalíticas dos ligantes **32a-b**, além de um pequeno excesso de tetraisopropóxido de titânio, resultando na formação de derivados de diarilmetanóis com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 17).⁴⁹ Embora o comportamento reacional para esses ligantes bis(sulfonamida) ainda não seja conhecido em detalhes, uma analogia com relação ao aspecto mecanístico das reações de adição de dietilzinco a aldeídos foi adotada.⁵⁰ Esses ligantes bis(sulfonamida) estariam unidos de forma multidentada ao átomo de titânio de forma a gerar a espécie catalítica. Essa, por sua vez, adotaria uma disposição C_2 -simétrica no estado de transição. Além disso, nesse sistema bimetálico, o papel do

⁴⁹ Forrat, V. J.; Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 20, 3341.

⁵⁰ (a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739; (b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.

reagente diorganozinco seria o de transferir os grupos orgânicos ao átomo de titânio, para que estes pudessem então ser adicionados ao aldeído.



Esquema 17: Reação enantiosseletiva na presença de $\text{Ti(OPr}^i\text{)}_4$.

1.3. REAÇÕES ACELERADAS POR MICROONDAS

A irradiação de microondas vem tendo um interesse crescente como modo de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. A aplicação de microondas, como fonte de energia eficiente em reações orgânicas,⁵¹ começou a ser utilizada somente por volta de 1985. Desde então, este método tem sido aplicado, com muito sucesso, em diversos tipos de reações, aumentando, consideravelmente na maioria das vezes, a velocidade das mesmas. Utilizando-se uma baixa quantidade de energia, vários autores vêm obtendo ótimos rendimentos e reações mais limpas, uma vez que se diminui a formação de subprodutos.⁵² Esta técnica possibilita, também, que muitas reações sejam realizadas sem a presença de solventes, o que pode ser uma grande vantagem, principalmente com a diminuição de resíduos e de toxicidade.

⁵¹ (a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (b) Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406 e referências citadas. (c) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.

⁵² Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.

Na última década, houve um avanço considerável na utilização de microondas em síntese orgânica, principalmente em reações de acoplamento catalisadas por paládio. Por exemplo, reações de Heck,⁵³ Suzuki,⁵⁴ Stille⁵⁵ e Sonogashira,⁵⁶ tanto em solução como em fase sólida, puderam ser realizadas em curtos tempos reacionais, fornecendo os produtos correspondentes em ótimos rendimentos.

A utilização de microondas para acelerar reações químicas tradicionais pode trazer grandes vantagens. Porém, a utilização desta técnica em química medicinal pode ter uma importância ainda maior, uma vez que, diminuindo-se os tempos reacionais, pode-se ter um acesso mais rápido a uma grande variedade de compostos com potencial farmacológico. Na Figura 8, podemos observar a obtenção de uma série de inibidores de proteases do HIV-1, utilizando-se um único precursor bromado **34**, através de reações catalisadas por paládio e aceleradas por microondas. Estes derivados foram sintetizados com o intuito de se avaliar o potencial desses inibidores com a modificação da cadeia lateral, bem como melhorar as suas propriedades farmacocinéticas. Vários substituintes, com propriedades físicas diferentes, foram acoplados na posição *para* dos grupamentos benziloxi P1/P1', através de acoplamentos de Suzuki, Stille, e Heck, acelerados por microondas.⁵⁷

⁵³ (a) Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 809. (b) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786.

⁵⁴ (a) Appukkuttan, P.; Orts, A. B.; Chandran, R. P.; Goeman, J. L.; der Eycken, J. V.; Dehaen, W.; der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3277-3285. (b) Song, Y. S.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5987-5990. (c) Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6329.

⁵⁵ (a) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583; (b) Maleczka, R. E., Jr.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3655.

⁵⁶ (a) Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6431; (b) Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9181.

⁵⁷ Alterman, M.; Andersson, H. O.; Garg, N.; Ahlsén, G.; Lövgren, S.; Classon, B.; Danielson, H.; Kvarnström, I.; Vrang, L.; Unge, T.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3835.

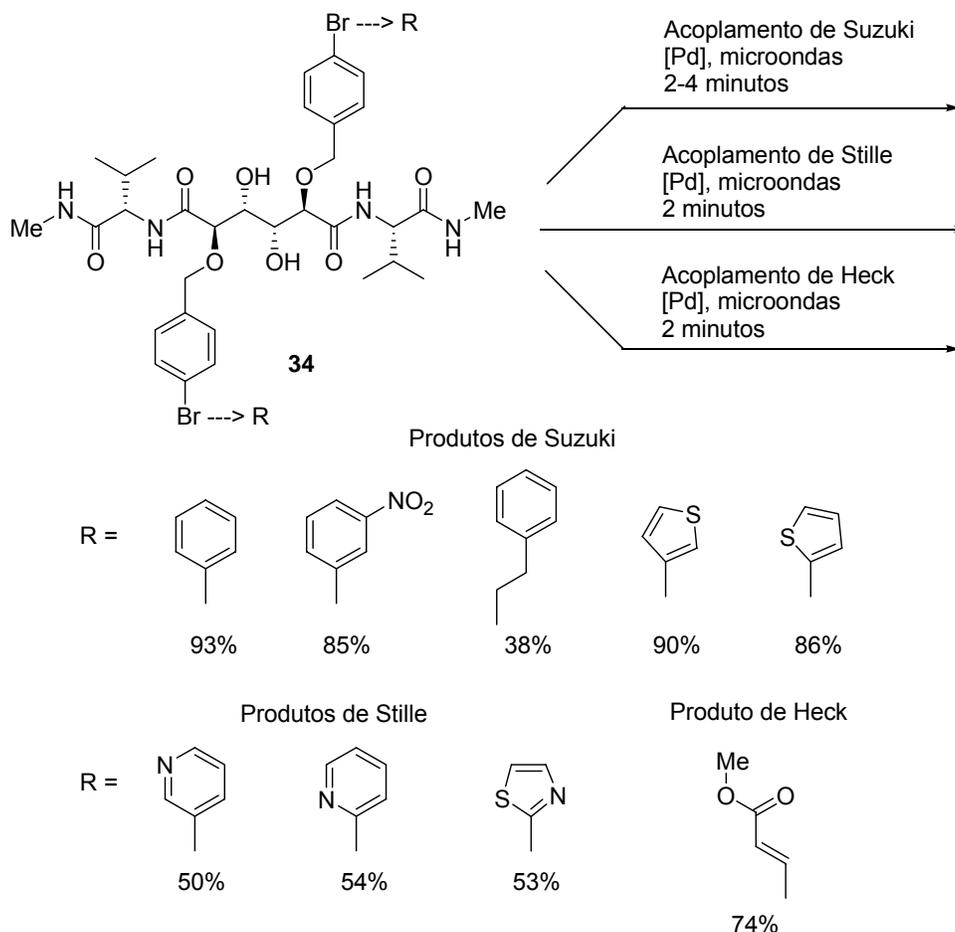
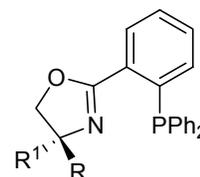
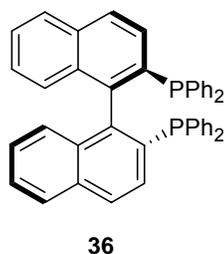
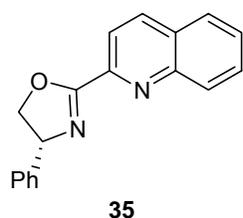
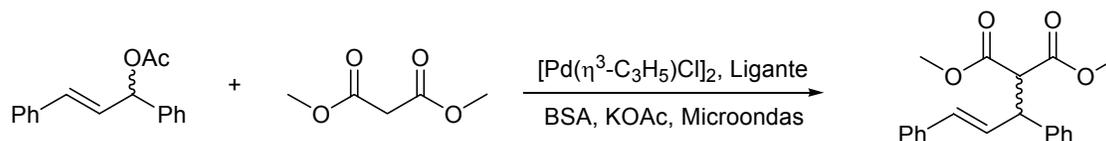


Figura 8. Utilização de microondas na síntese de fármacos

Como mencionado anteriormente, as reações de substituição alílica assimétricas catalisadas por paládio vêm atraindo um interesse muito grande, principalmente pelo seu grande potencial sintético. Este tipo de reação também pode ser acelerada por irradiação de microondas com uma alta enantiosseletividade. Desta maneira, vários autores realizaram este tipo de reação de maneira rápida e com um alto controle estereoquímico, utilizando catalisadores bidentados de fósforo e nitrogênio, que se mostraram termicamente estáveis (Tabela 1).⁵¹

Tabela 1. Reação de substituição alílica acelerada por microondas



37a R = H, R¹ = *t*-Bu

37b R = H, R¹ = *i*-Pr

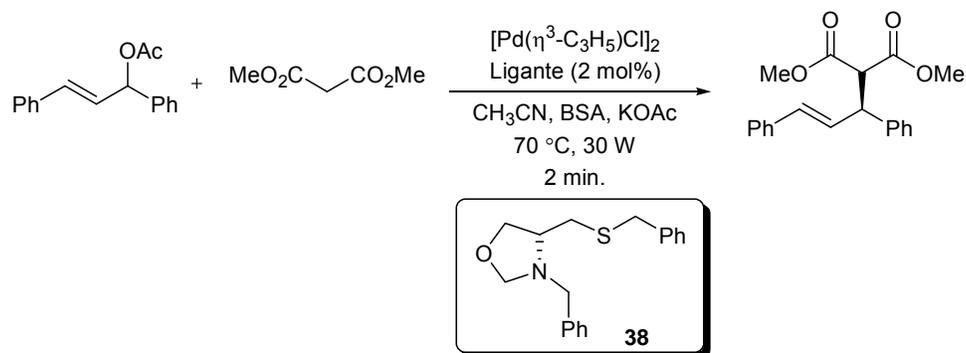
37c R = Ph, R¹ = H

Entrada	Ligante	Potência (w)	Tempo (min)	Rendimento (%)	ee (%)
1	35	500	2	99	65
2	36	40	1	95	83
3	37a	90	1	> 99	> 99
4	37b	90	1	> 99	> 99
5	37c	90	1	95	97

Como pode ser observado na Tabela 1, os ligantes contendo átomos de fósforo apresentaram um excelente desempenho catalítico na reação acelerada por microondas. Os produtos de alquilação foram obtidos em excelentes rendimentos e com excessos enantioméricos superiores a 99% (Tabela 1, entradas 3 e 4).

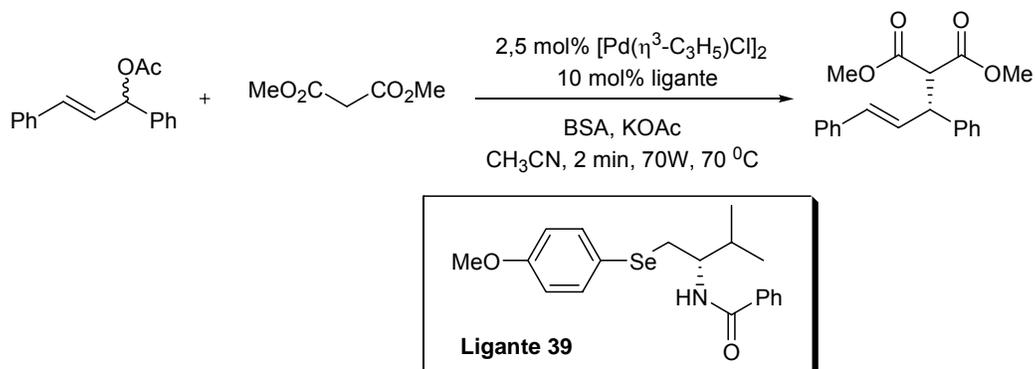
Nosso grupo de pesquisa também vem atuando na reação de alquilação alílica assimétrica, acelerada por microondas. Dessa forma, os ligantes contendo enxofre **38**, previamente avaliados sob o método convencional,^{14a} também foram testados neste tipo de metodologia.⁵⁸ Nestas reações, o ligante oxazolidínico em destaque forneceu o produto de alquilação correspondente em apenas 2 minutos, com excelente rendimento e em 71% de excesso enantiomérico (Esquema 18).

⁵⁸ Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, 239, 235.



Esquema 18: Reação de substituição alílica acelerada por microondas, catalisada pelo ligante **38**

Da mesma forma, uma ampla variedade de β -seleno amidas, derivadas de *L*-aminoácidos, também foram recentemente desenvolvidas em nosso laboratório e eficientemente empregadas como ligantes quirais em reações de substituição alílica assimétrica aceleradas por microondas. Nestas reações, o ligante em destaque forneceu o respectivo produto de alquilação (*R*) em 91% de rendimento e em 94% de excesso enantiomérico (Esquema 19).⁵⁹



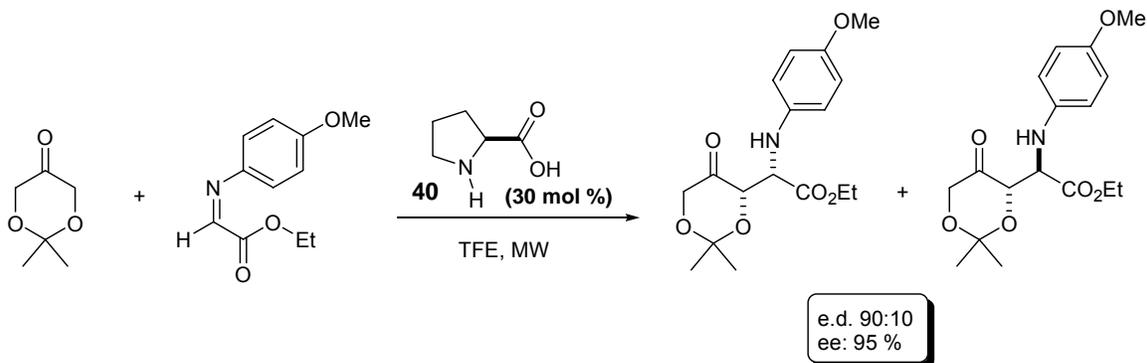
Esquema 19: Reação de substituição alílica acelerada por MW, na presença do ligante **39**

Em 2005, Westermann e colaboradores⁶⁰ publicaram a utilização de irradiação de microondas em reações de Mannich enantiosseletivas mediadas por um organocatalisador (Esquema 20). Neste trabalho, os autores conseguiram reduzir os tempos reacionais de até 20 horas, para no máximo, 10 minutos. As

⁵⁹ Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4993.

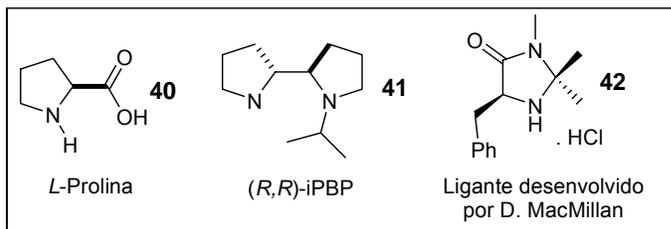
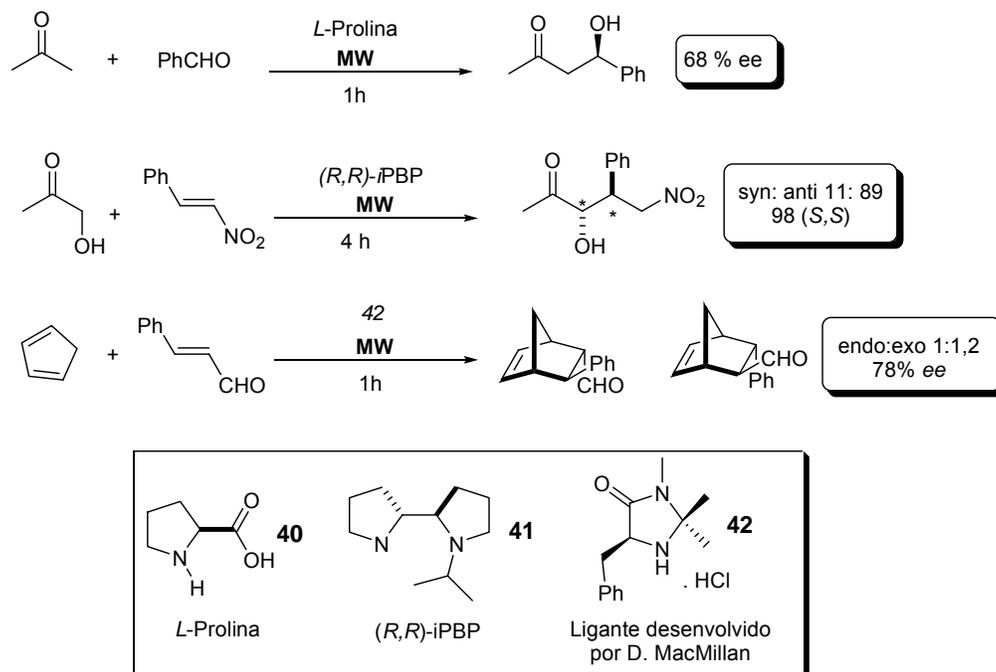
⁶⁰ Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077.

reações foram realizadas sem atmosfera inerte, e os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios com excelentes excessos enantioméricos. Esta mesma reação de organocatálise foi posteriormente estudada por Bolm⁶¹ e Kappe,⁶² utilizando outros substratos.



Esquema 20: Reação de Mannich catalisada por Prolina sob irradiação de MW

Alexakis e colaboradores⁶³ estudaram as reações enantiosseletivas de aldol, adição de Michael e Diels-Alder, na presença de organocatalisadores aceleradas por microondas, conforme pode ser visto no Esquema 21.



Esquema 21: Reações de organocatálise aceleradas por MW

⁶¹ Rodríguez, B.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888.

⁶² Hosseini, M.; Stiasni, N.; Barbieri, V.; Kappe, O. C.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1417.

⁶³ Mossé, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3577.

Até onde sabemos, não é descrito na literatura o emprego desta técnica para acelerar as reações enantiosseletivas de adição de espécies de zinco a compostos carbonílicos. Devido a esse fato, resolvemos explorar esta lacuna conforme foi comentado nos objetivos deste trabalho.

1.4. OBTENÇÃO DE ÁLCOOIS ALÍLICOS QUIRAIS

Os álcoois alílicos opticamente ativos constituem uma classe de blocos sintéticos versáteis e bastante úteis em síntese assimétrica, uma vez que eles podem ser utilizados em diversas áreas, incluindo a síntese de produtos naturais, fármacos e macromoléculas.⁶⁴ A presença desta unidade estrutural nesses compostos leva a uma variedade de opções para uma posterior elaboração sintética. Neste contexto, os álcoois alílicos podem ser transformados em ciclopropanos, epóxidos e aminoácidos, através de uma variedade de métodos.²¹ Além disso, a vasta química de compostos organometálicos, que pode ser aplicada a compostos contendo ligações duplas, comprova a versatilidade dos álcoois alílicos.⁶⁵

Por outro lado, também podemos encontrar compostos biologicamente ativos que possuem, em sua estrutura, o bloco sintético alílico quiral. A (+)-Haliclorigina (**43**), um potente inibidor de alergias inflamatórias,⁶⁶ e também a Lobatamida B e E, que mostraram atividade antitumoral em células com tumores cancerígenos,⁶⁷ são apenas alguns exemplos de compostos biologicamente ativos, que possuem em sua estrutura essa unidade estrutural (Figura 9).

⁶⁴ (a) Doi, T.; Iijima, Y.; Shin-ya, K.; Ganesan, A.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1177; (b) Shen R.; Lin, C. T.; Jr. J. A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650; (c) Oppozzer, W.; Radubiv, R. N.; Brabander, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607.

⁶⁵ Wiph, P.; Nunes, R. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1269.

⁶⁶ Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3542.

⁶⁷ Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Jr. J. A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889.

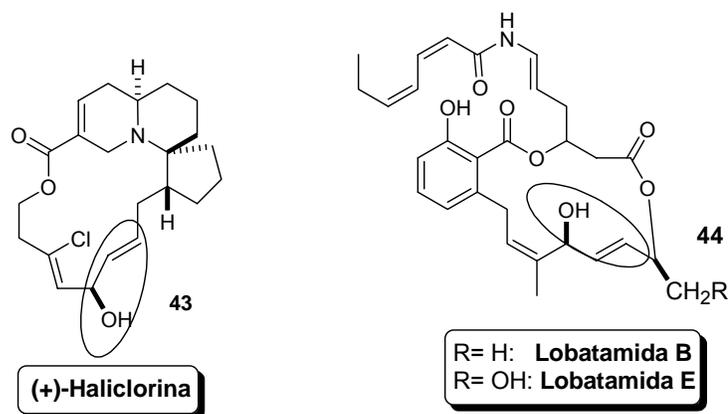
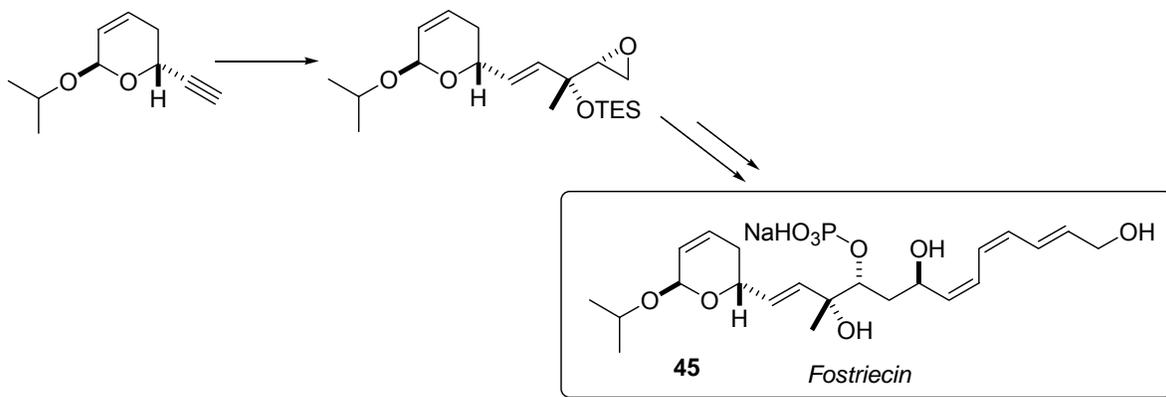


Figura 9: Moléculas Biologicamente Ativas Contendo Álcool Alílico Quiral como Unidade Estrutural

Os álcoois alílicos são também utilizados como materiais de partida para a síntese de diferentes compostos com atividade biológica comprovada. Jacobsen e colaboradores descreveram, em 2001,⁶⁸ a síntese estereosseletiva do Fostriecin que possui atividade antitumoral (Esquema 22).

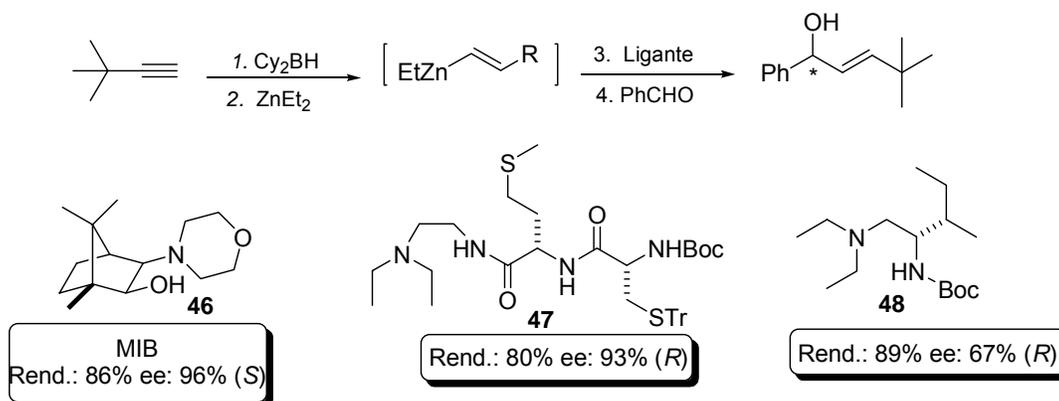


Esquema 22: Síntese do Fostriecin

Nos últimos anos, a alquenação enantiosseletiva de aldeídos por compostos organometálicos de zinco gerados a partir da troca B-Zn, em combinação com modificadores quirais, tem recebido uma considerável atenção. Dentre os ligantes quirais utilizados neste tipo de reação, podemos destacar,

⁶⁸ Chaves, D. E.; Jacobsen, E. N. *Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3667.

principalmente, os aminoálcoois.^{21a-b} Walsh e colaboradores⁶⁹ descreveram a utilização do MIB como ligante quiral nas reações de adição de alquenilzinco a aldeídos, levando aos álcoois alílicos quirais em bons rendimentos e excessos enantioméricos excelentes. Outros ligantes, muito empregados neste tipo de reação e que também se mostraram muito eficientes, são as amidas quirais derivadas de *L*-aminoácidos (Esquema 23).^{21g,21h}



Esquema 23: Ligantes quirais empregados em alquenação assimétrica

Na Figura 10 estão mostrados alguns ligantes selecionados contendo os átomos de oxigênio e nitrogênio que foram desenvolvidos e aplicados com sucesso em reações de adição assimétrica de espécies vinílicas de zinco a aldeídos.^{21c,21d,21i}

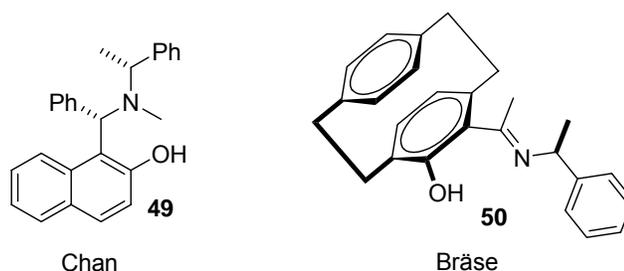
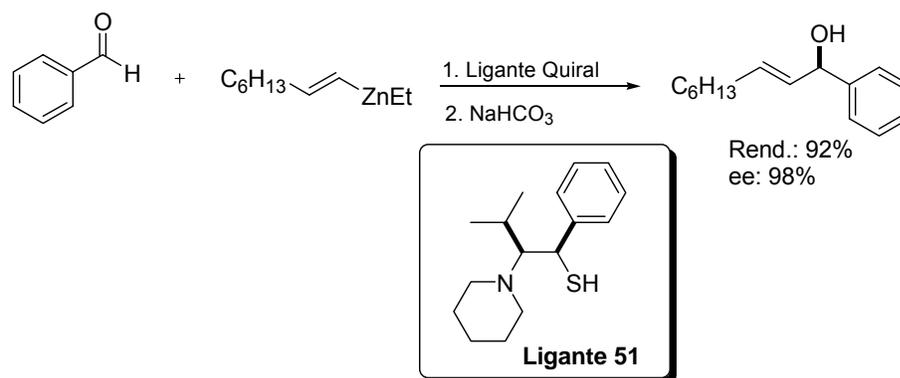


Figura 10: Aminofenóis quirais, empregados como ligantes em reações de adição de alquenilzinco a aldeídos

⁶⁹ Jeon, S-L.; Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1729.

O desenvolvimento e aplicação de ligantes quirais contendo enxofre em reações de alquenação tem recebido muito menos atenção do que aqueles contendo oxigênio. Apenas um exemplo utilizando tiol quiral foi descrito para realizar essa transformação em elevados excessos enantioméricos.^{21f}



Esquema 24: Reação de adição assimétrica de espécies vinílicas de zinco a aldeídos catalisada pelo ligante **51**.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a síntese dos ligantes aminoálcoois quirais e, em seguida, discutir-se-á a aplicação dos mesmos como ligantes nas reações de adição de arilzinco e vinilzinco a aldeídos, para a obtenção de diarilcarbinóis e álcoois alílicos opticamente ativos.

2.1 PREPARAÇÃO DOS AMINOÁLCOOIS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de catálise assimétrica. O foco dos trabalhos que vêm sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores desenvolvidos vêm sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,¹¹ alquilzinco¹² e arilzinco¹³ a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas e,¹⁵ também, em substituição alílica catalisada por paládio.¹⁴

De acordo com o nosso interesse no desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de aminoácidos e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de aminoálcoois, cujas estruturas estão mostradas na Figura 1.

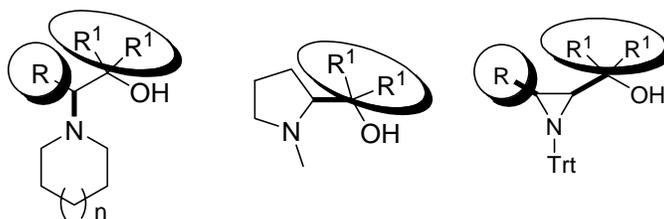


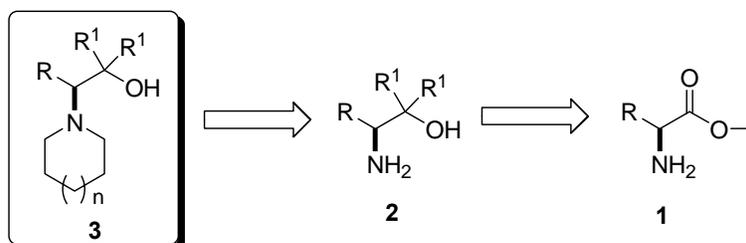
Figura 1

A principal característica que esses aminoálcoois apresentam é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes R

e R¹. Essas são características desejáveis para a síntese de novos aminoálcoois quirais. Isso leva a uma grande diversidade estrutural, o que é muito importante para a otimização sistemática da estrutura de ligantes ou catalisadores. Esta flexibilidade possibilita o estudo do efeito estérico e eletrônico nas reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos bem como em reações de adição enantiosseletiva de alquenilzinco a aldeídos. Outra peculiaridade desse sistema é a presença de átomos de nitrogênio e oxigênio (sítios ativos), que conferem a estes compostos a capacidade de complexação com uma série de metais. Além disso, esses ligantes podem ser facilmente preparados através de uma rota sintética curta, em poucas etapas e com bons rendimentos, partindo-se de *L*-aminoácidos, que são comercialmente acessíveis na sua forma enantiomericamente pura e são materiais de partida de baixo custo.

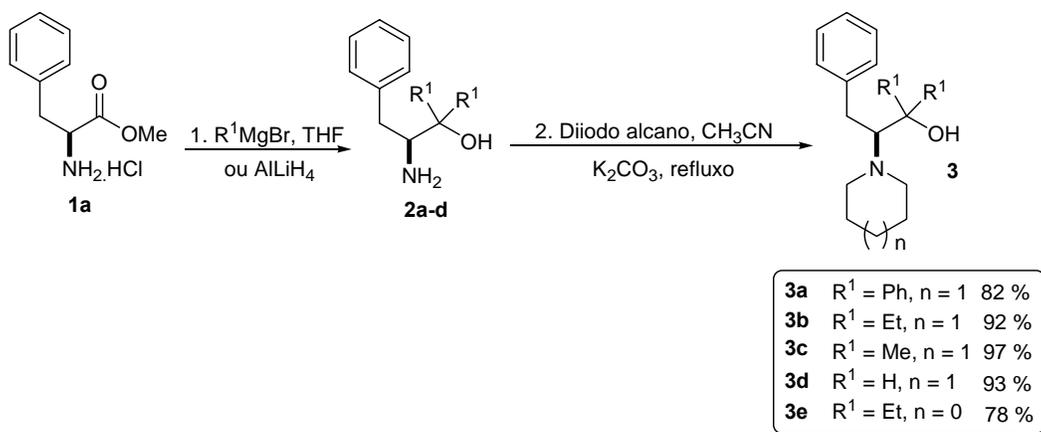
2.2 PRIMEIRA GERAÇÃO DE LIGANTES AMINOÁLCOOIS

Dessa forma, através de uma análise retrossintética dos aminoálcoois **3a-h**, pode-se supor que a ciclização do átomo de nitrogênio poderia ser realizada via reação de substituição nucleofílica de um nucleófilo de nitrogênio em um di-haleto de alquila. Os aminoálcoois **2a-h** seriam preparados através de uma reação de adição de reagentes de Grignard aos aminoésteres **1**. O material de partida para a obtenção dos ésteres **1a-d** seriam os *L*-aminoácidos correspondentes, que são facilmente encontrados comercialmente em suas formas enantiomericamente puras.



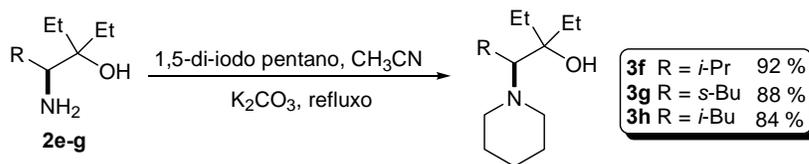
Esquema 25

Efetivamente, prepararam-se os ligantes desejados **3a-e**, conforme mostrado no Esquema 26.⁷⁰ Inicialmente, a *L*-fenilalanina foi convenientemente esterificada com metanol e cloreto de tionila. O éster **1a** foi convenientemente reduzido aos aminoálcoois correspondentes por reação com reagentes de Grignard ou hidretos metálicos em THF, levando aos β -aminoálcoois desejados em altos rendimentos. Os mesmos foram então imediatamente tratados, sem purificação prévia, com 1,5-di-iodopentano ou 1,4-di-iodobutano e 2 equivalentes de carbonato de potássio em acetonitrila sob temperatura de refluxo, de modo a fornecer os ligantes piperidino e pirrolidino-álcoois **3a-e** com bons rendimentos.



Esquema 26

Esta mesma estratégia sintética foi também empregada para os aminoésteres derivados da *L*-valina, leucina e isoleucina, usando o brometo de etil magnésio como agente de redução. A ciclização destes aminoálcoois com 1,5-di-iodopentano, em acetonitrila sob condições de refluxo, forneceu os piperidino-álcoois **3f-h**, em bons rendimentos (Esquema 27).



Esquema 27

⁷⁰ (a) Kawanami, Y.; Mitsui, T.; Miki, M.; Sakamoto, T.; Nishitani, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 175; (b) Ohga, T.; Umeda, S.; Kawanami, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4825.

Todos os rendimentos para a obtenção dos piperidino- e pirrolidino-aminoácóois **3a-h** foram bons e estão resumidos na Tabela 2, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica.

Tabela 2. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **3a-h**.

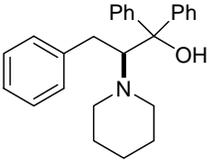
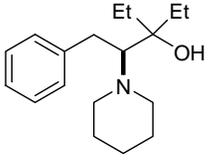
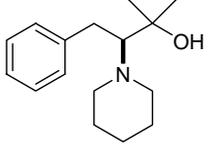
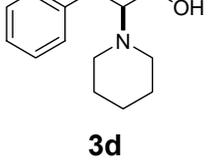
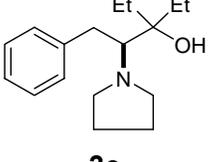
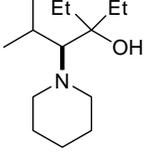
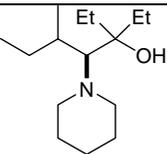
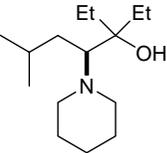
Entrada	Composto	Rendimento (%)	α_D^{20}
1	 3a	82	+ 39 (c=1,0, EtOAc)
2	 3b	92	-26 (c=1,0, EtOAc)
3	 3c	97	-49 (c=1,0, EtOAc)
4	 3d	93	-15 (c=1,0, EtOAc)
5	 3e	78	-35 (c=1,01, EtOAc)
6	 3f	92	+25 (c=1,0, EtOAc)

Tabela 2. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **3a-h** (continuação).

Entrada	Composto	Rendimento (%)	α_D^{20}
7	 <p>3g</p>	88	+21 ($c=1,0$, EtOAc)
8	 <p>3h</p>	84	-15 ($c=2,3$, EtOAc)

A título de exemplo, será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o ligante **3a** como representante desta classe de compostos. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN HSQC e RMN COSY ^1H - ^1H foram realizados.

No espectro de RMN ^1H (Figura 11), observa-se na região compreendida entre 7,57 e 7,50 ppm um multipeto referente a 5 hidrogênios aromáticos. Na região compreendida entre 7,33 e 7,23 ppm encontra-se o restante dos sinais referentes aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses dois sinais correspondem a 15 hidrogênios. Em 3,89 ppm, encontra-se um duplo-dubeto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J^1=11,8$, $J^2=1,8$), referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral C-4. Este desdobramento spin-spin aparece na forma de um duplo-dubeto devido ao acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos do carbono C-5. Em 3,22 ppm, encontra-se um duplo-dubeto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J^1=14,7$, $J^2=1,8$), referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-5. Em 2,74 ppm observa-se outro duplo-dubeto ($J^1=14,7$, $J^2=11,8$) referente ao outro hidrogênio ligado ao carbono C-5. Esse desdobramento dos sinais se deve à vizinhança com o centro quiral do aminoálcool, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Além disso, como veremos mais adiante, essa atribuição pode ser confirmada

levando-se em conta a técnica de RMN-2D HSQC ^1H - ^{13}C e COSY ^1H - ^1H . Na faixa de 2,39 a 2,35 ppm, encontram-se os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono C-3, vizinhos ao átomo de nitrogênio; estes se apresentam na forma de um multiplete, com integral relativa de 2H. Ainda, nas regiões compreendidas entre 2,06 a 2,01, encontra-se outro multiplete integrado para 2H, que são característicos de dois hidrogênios ligados ao C-3, também vizinhos ao átomo de nitrogênio. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da heterotopicidade dos hidrogênios ligados ao anel piperidínico, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Por último, na região compreendida entre 1,34 a 1,18 ppm encontram-se dois multipletos, integrados para 6H, referentes aos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-1.

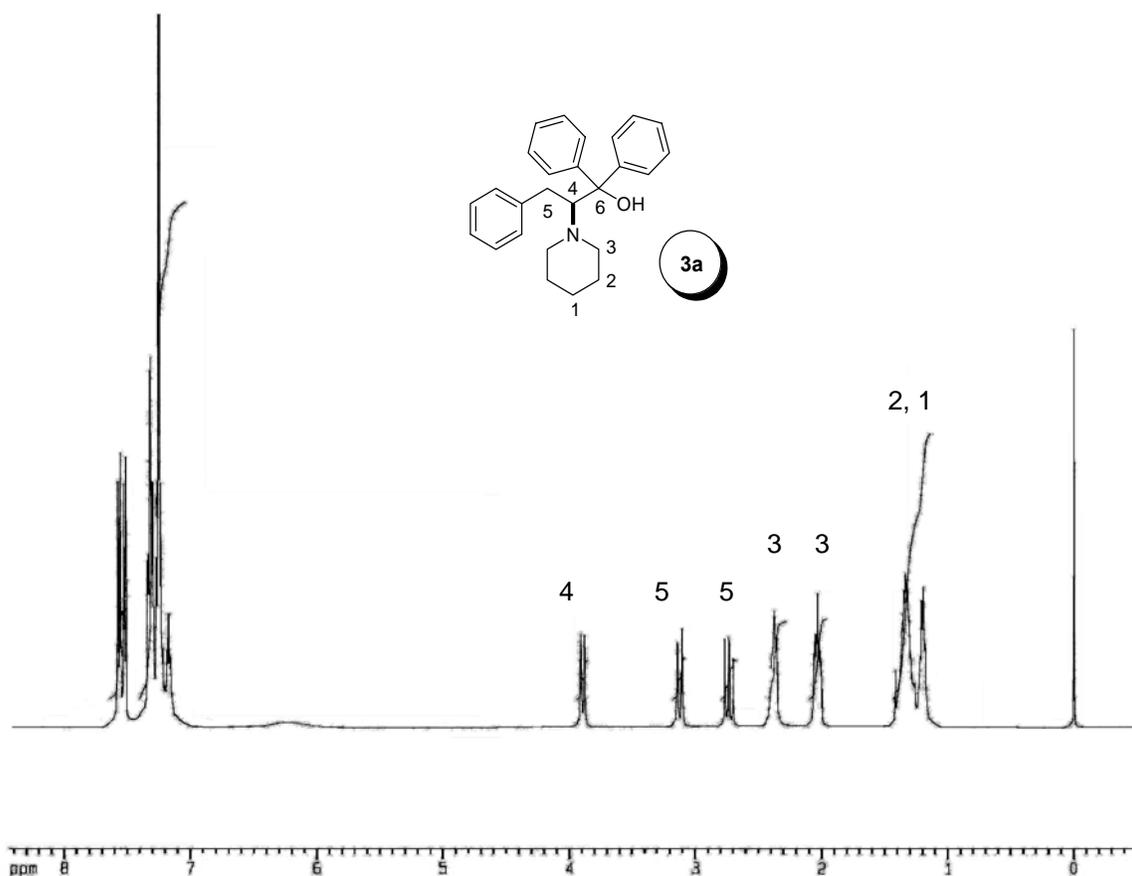


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do aminoálcool **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 12), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 21 sinais.

Em deslocamentos químicos de 145,60, 144,43 e 140,24 ppm, encontra-se os sinais correspondentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos. Na região compreendida entre 129,28 e 126,14 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Alguns dos carbonos aromáticos apresentam desdobramento dos seus sinais uma vez que os mesmos são carbonos anisocrônicos, em virtude de estarem situados em ambientes magnéticos não equivalentes. O carbono quaternário C-6, vizinho ao átomo de oxigênio, encontra-se em 77,50 ppm. O carbono C-4, por sua vez, encontra-se em 74,10 ppm.

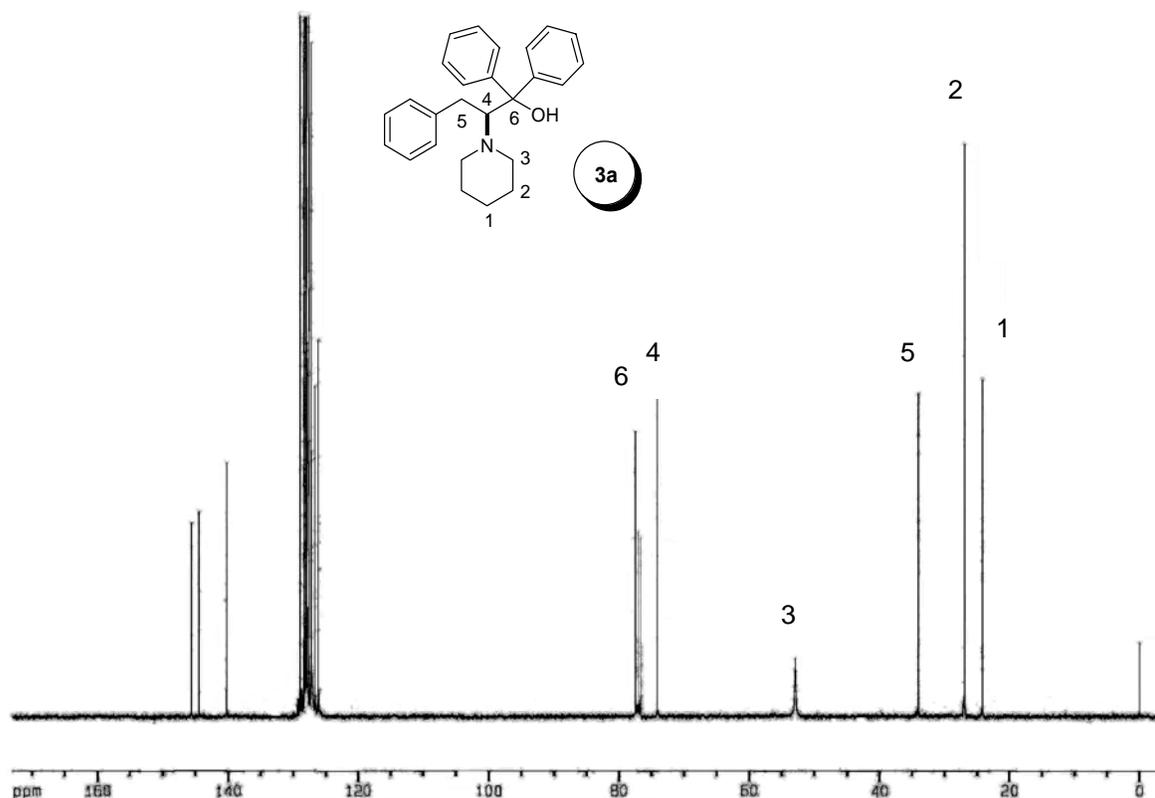


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do aminoálcool **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

O carbono C-3 apresenta um deslocamento químico de 52,91 ppm. Os outros dois carbonos do anel piperidínico, C-2 e C-1, encontram-se em 27,55 e 25,18 ppm, respectivamente.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Portanto, experimentos de RMN-2D HSQC e COSY foram efetuados.

No espectro de RMN-2D HSQC, um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pode-se evidenciar através da análise do espectro da Figura 13, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula.

Observa-se que o sinal apresentado no espectro de RMN ^1H com deslocamentos químicos entre 1,34-1,18 ppm apresenta correlação ortogonal com dois sinais no espectro de RMN ^{13}C , em 27,55 e 25,18 ppm, respectivamente. Da mesma forma é interessante observar o desdobramento dos sinais referentes ao C-3. Os multipletos observados em 2,39-2,35 e 2,06-2,01 ppm apresentam correlação com um sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 52,91 ppm. Evidencia-se também a correlação observada entre os hidrogênios da região compreendida entre 3,22 e 2,74 ppm do espectro de RMN ^1H com o sinal de RMN de ^{13}C em 34,56 ppm, referente ao átomo de carbono C-5. Isso vem a mostrar que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais destes hidrogênios diastereotópicos. Adicionalmente, observa-se a correlação do sinal do carbono C-4 com o duplo-dubleto em 3,89 ppm, confirmando a atribuição anterior. Essas correlações corroboram as atribuições realizadas anteriormente, com base nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

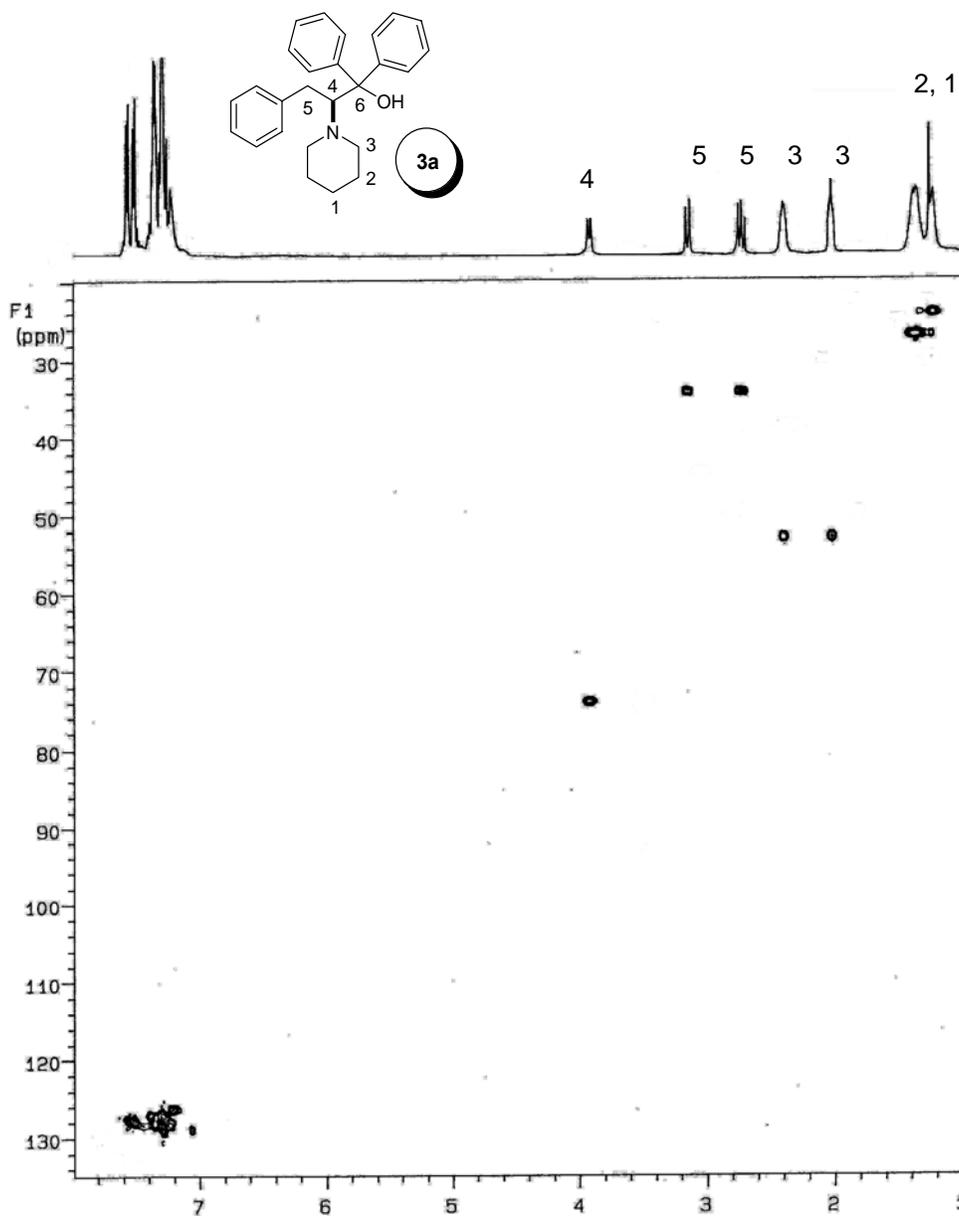


Figura 13. Espectro de RMN-2D HSQC do aminoálcool **3a** em CDCl_3 a 500 MHz

No experimento de RMN-2D COSY homonuclear ^1H - ^1H , por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.

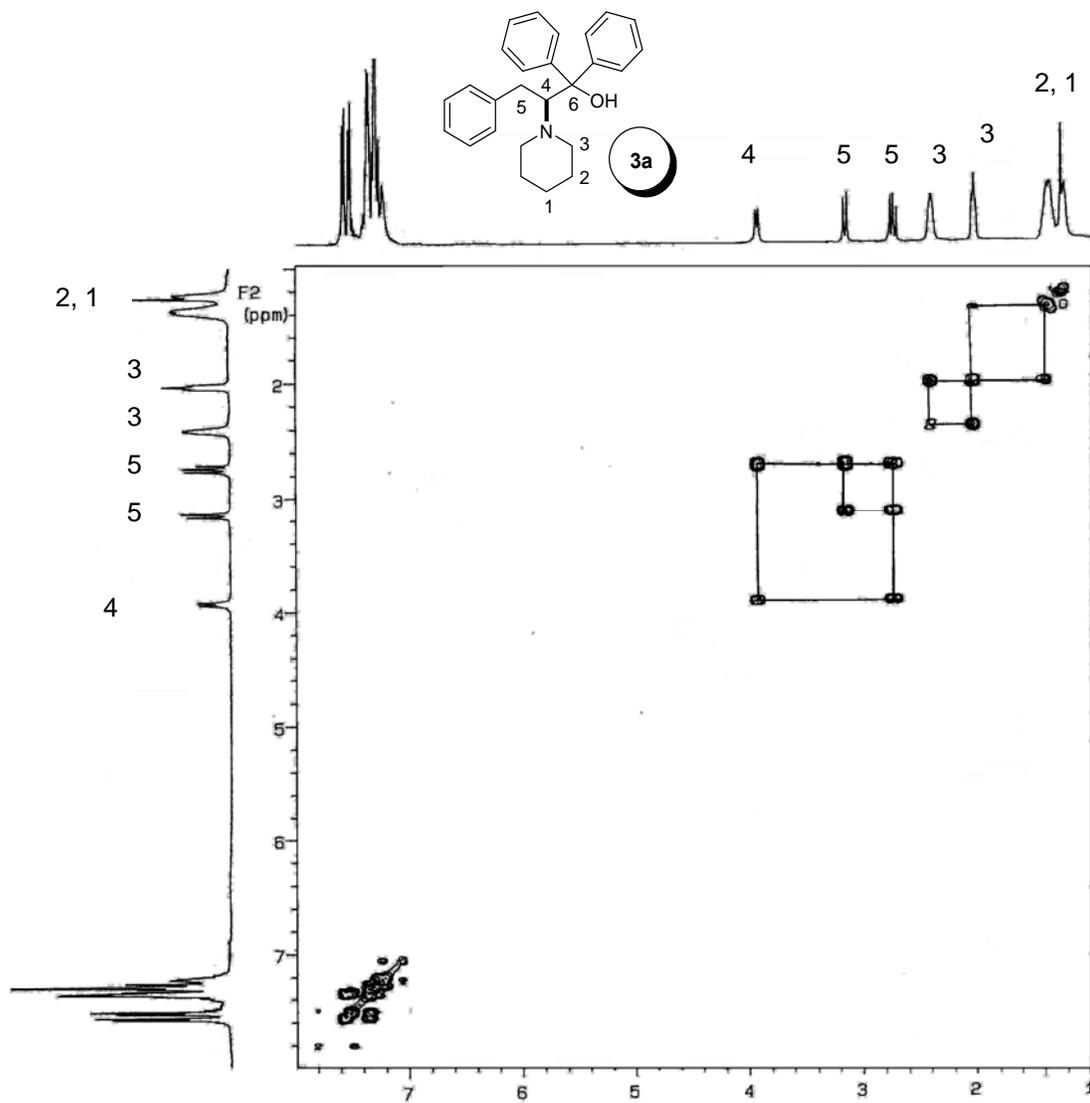


Figura 14. Espectro de RMN-2D COSY do aminoálcool **3a** em CDCl_3 a 500 MHz

No experimento COSY homonuclear ^1H - ^1H , em CDCl_3 (Figura 14), podemos observar, entre outras, uma correlação entre os sinais dos hidrogênios em 3,22 e 2,74 ppm. Isso mostra que os hidrogênios ligados ao carbono C-5 são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do estereocentro (3,89 ppm). Essa correlação comprova as atribuições anteriores dadas aos hidrogênios H-5 (3,22 e 2,74 ppm) e H-4 (3,89 ppm). Outra correlação importante observada no

espectro é aquela entre os hidrogênios ligados a C-3 (2,39-2,35 ppm e 2,06-2,01 ppm), reforçando a observação da diastereotopocidade desses hidrogênios.

Todos os demais compostos preparadas nesta primeira geração de ligantes tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN ^1H e ^{13}C , cujos dados encontram-se listados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **3a-h**.

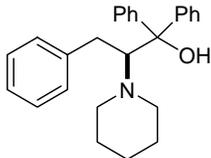
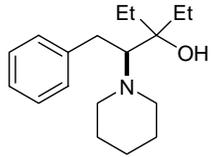
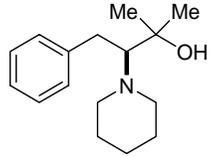
Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>3a</p>	7,57-7,50 (m, 5H); 7,33-7,23 (m, 10H); 3,89 (dd, 1H, $J^1=11,8$, $J^2=1,8$); 3,22 (dd, 1H, $J^1=14,7$, $J^2=1,8$); 2,74 (dd, 1H, $J^1=14,7$, $J^2=11,8$); 2,39-2,35 (m, 2H); 2,06-2,01 (m, 2H); 1,34-1,18 (m, 6H).	145,60; 144,43; 140,24; 129,28; 128,91; 128,88; 128,28; 128,19; 128,00; 127,84; 127,51; 127,29; 127,13; 126,65; 126,14; 77,50; 74,10; 52,91; 34,56; 27,55; 25,18.
 <p>3b</p>	7,28-7,16 (m, 5H); 4,32 (m, 1H); 2,98-2,96 (m, 1H); 2,96-2,86 (m, 1H); 2,75-2,74 (m, 1H); 2,50-2,49 (m, 4H); 1,78-1,76 (m, 1H); 1,48-1,41 (m, 6H); 1,31-1,25 (m, 3H); 0,96-0,91 (m, 6H).	141,05; 129,01; 128,17; 125,86; 74,12; 71,12; 53,45; 32,03; 29,07; 27,56; 27,04; 24,38; 7,85; 7,64.
 <p>3c</p>	7,31-7,18 (m, 5H); 2,94-2,85 (m, 2H); 2,76-2,72 (m, 1H); 2,54-2,52 (m, 4H); 1,56-1,53 (m, 2H); 1,48-1,45 (m, 2H); 1,32-1,31 (m, 2H); 1,22-1,18 (m, 6H).	140,56; 129,00; 128,30; 126,02; 75,49; 70,39; 53,04; 32,17; 29,03; 26,84; 25,25; 24,24.

Tabela 3. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 3a-h (continuação).

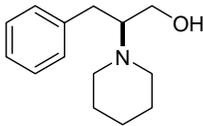
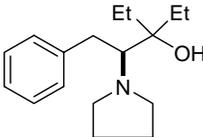
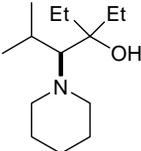
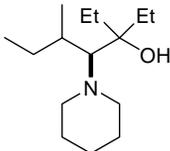
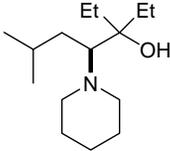
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm)
 <p>3d</p>	7,26-7,10 (m, 5H); 3,42 (s, 1H); 3,33-3,31 (m, 2H); 2,94-2,90 (m, 2H); 2,72-2,68 (m, 2H); 2,43-2,41 (m, 2H); 2,30-2,26 (m, 1H); 1,61-1,45 (m, 6H).	139,21; 128,44; 127,94; 125,54; 67,22; 59,32; 48,91; 31,48; 26,22; 24,35.
 <p>3e</p>	7,32-7,09 (m, 5H); 4,02-4,01 (m, 1H); 3,33-3,32 (m, 1H); 2,87-2,81 (m, 2H); 2,70-2,69 (m, 2H); 2,55-2,53 (m, 2H); 1,56-1,54 (m, 4H); 1,44-1,41 (m, 2H); 1,29-1,15 (m, 2H); 0,96-0,89 (m, 6H).	140,84; 129,04; 128,24; 125,86; 73,95; 65,34; 56,22; 31,39; 27,29; 24,02; 23,32; 7,78; 7,64.
 <p>3f</p>	5,28-5,15 (m, 1H); 2,92-2,91 (m, 2H); 2,67-2,65 (m, 2H); 2,21-2,19 (m, 1H); 2,02-1,99 (m, 2H); 1,88-1,69 (m, 2H); 1,57- 1,43 (m, 6H); 1,43-1,31 (m, 1H); 1,06-0,84 (m, 12H).	74,20; 73,15; 52,82; 29,25; 28,60; 28,27; 27,27; 24,72; 23,82; 22,32; 8,11; 7,80.
 <p>3g</p>	2,92-2,91 (m, 2H); 2,63-2,61 (m, 2H); 2,34-2,32 (m, 1H); 1,79-1,77 (m, 4H); 1,54-1,41 (m, 5H); 1,23-1,21 (m, 4H); 0,97-0,84 (m, 12H).	73,61; 71,82; 52,90; 34,41; 29,05; 28,38; 27,34; 26,79; 24,73; 17,73; 10,80; 8,14; 7,75.

Tabela 3. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **3a-h** (continuação).

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100		
	δ (ppm) J (Hz)	MHz δ (ppm)		
 <p>3h</p>	2,85-2,80 (m, 2H); 2,60-2,58 (m, 3H); 1,72-1,66 (m, 3H); 1,55-1,54 (m, 4H); 1,36-1,30 (m, 6H); 0,95-0,83 (m, 12H).	74,01;	66,76;	35,96;
		28,71;	27,47;	27,03;
		26,54;	26,13;	24,73;
		24,28;	21,21;	7,77; 7,46.

Todos os aminoálcoois obtidos são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos sob refrigeração.

Adicionalmente a esses dados, foram realizadas análises por espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 4) cujos dados comprovam as atribuições realizados até então.

Tabela 4. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **3a-h**.

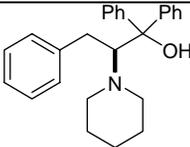
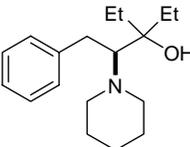
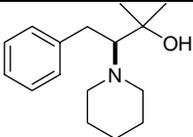
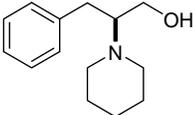
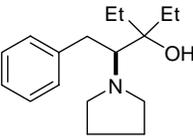
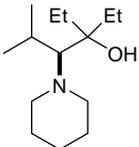
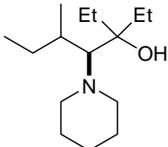
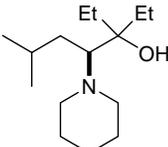
Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>3a</p>	C ₂₆ H ₂₉ ON + H ⁺	372,2321	372,2326
 <p>3b</p>	C ₁₈ H ₂₉ ON + H ⁺	276,2322	276,2319

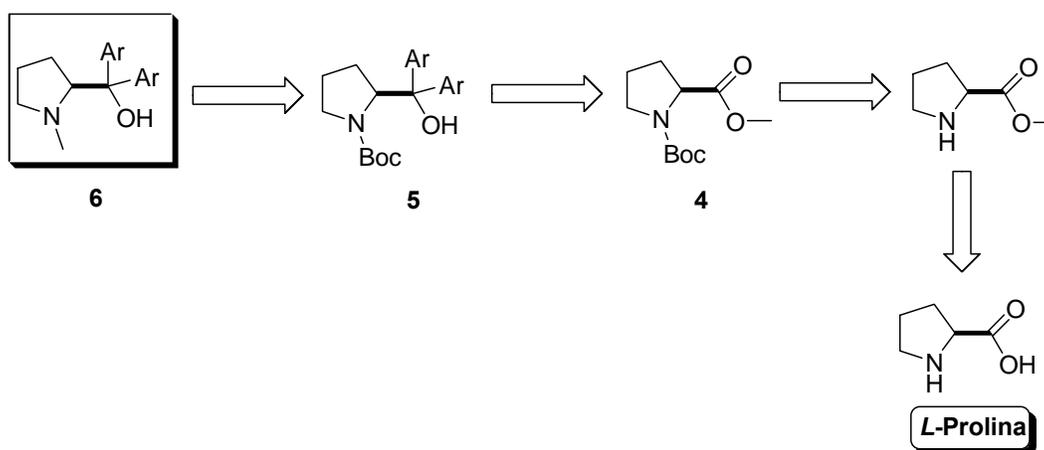
Tabela 4. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **3a-h** (continuação).

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>3c</p>	$C_{16}H_{25}ON + H^+$	248,2008	248,2005
 <p>3d</p>	$C_{14}H_{21}ON + H^+$	220,1695	220,1691
 <p>3e</p>	$C_{17}H_{27}ON + H^+$	262,2165	262,2161
 <p>3f</p>	$C_{14}H_{29}ON + H^+$	228,2321	228,2320
 <p>3g</p>	$C_{15}H_{31}ON + H^+$	242,2778	242,2777
 <p>3h</p>	$C_{15}H_{31}ON + H^+$	242,2778	242,2777

2.3 SEGUNDA GERAÇÃO DE LIGANTES AMINOÁLCOIS

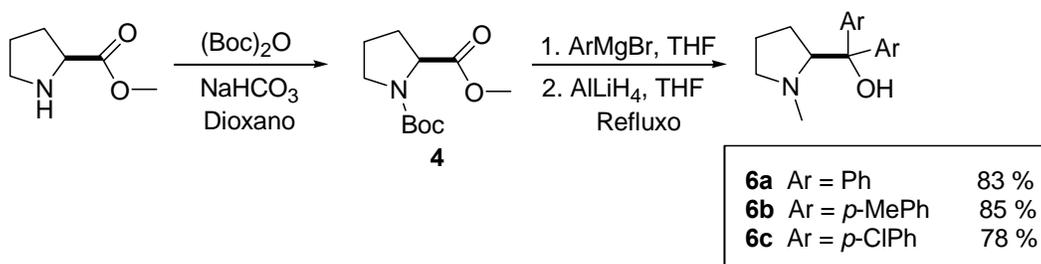
De posse dessa primeira geração de ligantes aminoálcoois com anéis nitrogenados de 5 e 6 membros, partiu-se para o desenvolvimento de uma segunda geração de ligantes onde o anel nitrogenado de 5 membros estaria em posição diferente à anterior. Como comentado anteriormente, as metodologias por nós escolhidas para a síntese dos aminoálcoois permitem uma grande variação estrutural. Isso possibilitaria uma avaliação sistemática mais adequada dos ligantes nas reações enantiosseletivas modelos a fim de indentificar aquele que apresenta desempenho superior.

Inicialmente, para a síntese desta segunda geração de ligantes, planejou-se que a introdução do grupamento hidroxila se daria de uma maneira similar à estratégia empregada na rota anterior (Esquema 26), que consistiu na adição nucleofílica de reagentes de Grignard a um aminoéster. Desta feita, entretanto, o aminoéster requerido para a obtenção do ligante aminoálcool **6a-c** seria obtido em uma abordagem um pouco diferente da anterior. Neste caso, o *N*-Boc éster **4** seria preparado através da reação do átomo de nitrogênio com Boc₂O. O éster, por sua vez, poderia ser preparado a partir do aminoácido *L*-prolina, através de uma simples reação de esterificação.



Esquema 28 Análise retróssintética para a obtenção dos aminoálcoois **6a-c**

A síntese dos compostos **6a-c** foi realizada partindo-se da *L*-prolina, em poucas etapas sintéticas, conforme mostrado no Esquema 29.⁷¹ Em um primeiro momento, tendo como material de partida o éster metílico derivado da *L*-prolina, foi preparado o éster metílico da *N*-Boc prolina, através da reação do átomo de nitrogênio com Boc₂O em dioxano, na presença de solução 1M de NaHCO₃.



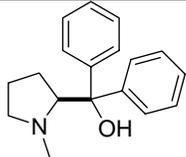
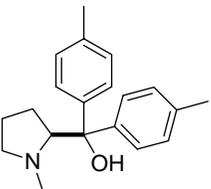
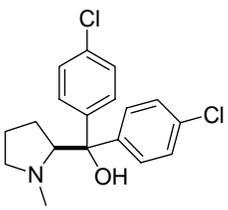
Esquema 29

O *N*-Boc éster **4** foi convenientemente reduzido aos aminoálcoois correspondentes por reação com reagentes de Grignard em THF, levando aos β -aminoálcoois desejados em bons rendimentos. Os mesmos foram então imediatamente tratados, sem purificação prévia, com AlLiH₄ sob temperatura de refluxo, para fornecer os ligantes aminoálcoois **6a-c** em bons rendimentos.

Todos os *N*-metil pirrolidinil álcoois são estáveis e podem ser armazenados por longos períodos sob refrigeração. Os rendimentos dos ligantes **6a-c** estão descritos na Tabela 5, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica.

⁷¹ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.

Tabela 5. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **6a-c**.

Entrada	Composto	Rendimento (%)	α_D^{20}
1	 <p>6a</p>	83	+ 19 ($c = 1,2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)
2	 <p>6b</p>	85	+ 19,7 ($c = 2,0, \text{CHCl}_3$)
3	 <p>6c</p>	78	+ 41 ($c = 1,05, \text{CHCl}_3$)

Todos os aminoálcoois foram indentificados por Ressonância Magnética Nuclear. A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o composto **6a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN HSQC e RMN COSY ^1H - ^1H foram realizados.

No espectro de RMN ^1H (Figura 15), observa-se, respectivamente, em 7,63-7,61; 7,53-7,51 e 7,25-7,21 ppm multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 10 hidrogênios. Com deslocamento químico de 4,84 ppm, encontra-se um sinal na forma de singlete largo que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio. Na região compreendida entre 3,61-3,59 ppm, observa-se um multiplete com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-4, o centro quiral da molécula. Na faixa de 3,09 a 3,07, ppm encontram-se os hidrogênios ligados ao carbono C-1, vizinhos ao átomo de nitrogênio; estes se apresentam na forma de um multiplete, com integral relativa de 1H. Ainda, nas regiões compreendidas entre

2,43 a 2,37 ppm, encontra-se outro multipletto, integrado para 1H, que é característico de um hidrogênio ligado ao C-3, também vizinho ao átomo de nitrogênio.

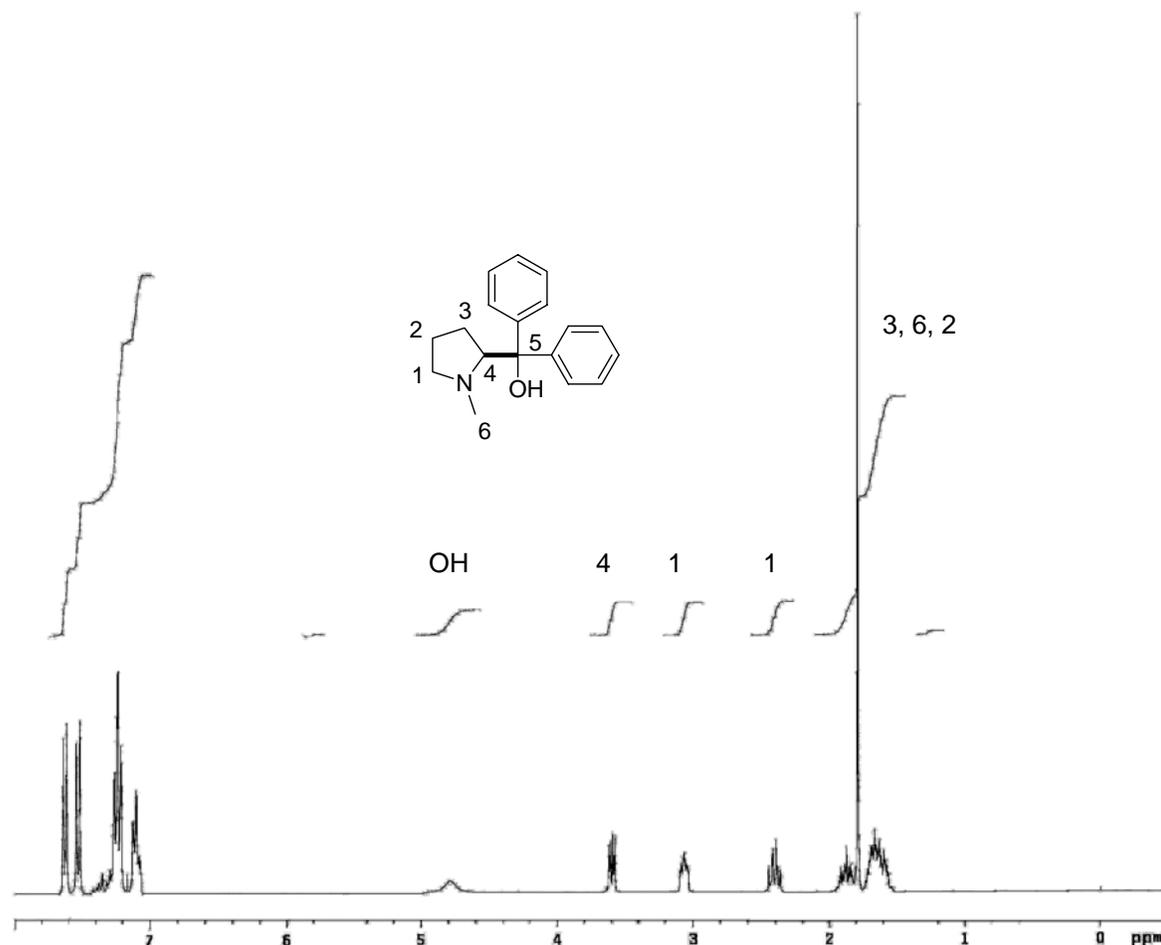


Figura 15: Espectro de RMN ¹H do aminoálcool **6a** em CDCl₃ a 300 MHz

Na faixa compreendida entre 1,87-1,79 ppm, pode-se observar um multipletto integrado para 1 hidrogênio. Esse sinal corresponderia a um dos hidrogênio ligados ao carbono C-3, vizinho ao centro quiral. É relevante ressaltar que esses hidrogênios, devido à sua vizinhança com o centro quiral da molécula, são diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Ainda nesta

região pode ser observado o singlete correspondente aos hidrogênios metílicos de C-6.

Pode-se ainda observar no espectro de RMN ^1H , na faixa de 1,68-1,57 ppm, um multiplete com integração de 3H, referente aos sinais do outro hidrogênio diastereotópico ligado a C-3, e também os dois hidrogênios do carbono C-2.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 16), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 11 sinais.

Em um deslocamento químico de 148,20 e 146,68 ppm, encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos. Na região compreendida entre 127,92 a 125,44 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos da molécula. Em 77,36 ppm, encontra-se o carbono C-5, correspondente ao carbono quaternário, condizente com sua proximidade ao átomo de oxigênio. O carbono relativo ao centro quiral da molécula, C-4, encontra-se em 71,99 ppm. Em 59,04 ppm, observa-se o sinal do carbono vizinho ao átomo de nitrogênio (C-1). O carbono C-6, por sua vez, encontra-se em 42,90 ppm. Por fim, o espectro ainda apresenta o sinal referente ao carbono C-2, com deslocamento químico de 23,94 ppm.

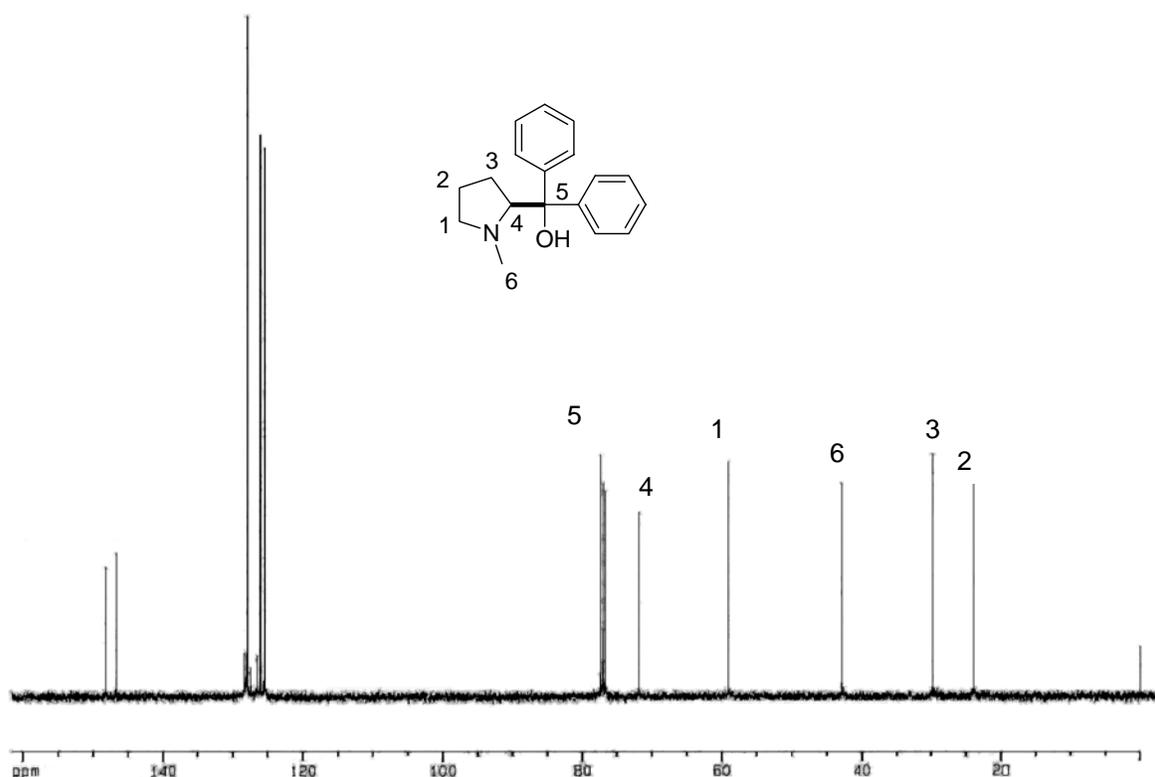


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do aminoálcool **6a** em CDCl_3 a 75 MHz

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Portanto, experimentos de RMN-2D HSQC e COSY foram efetuados.

No espectro de RMN-2D heteronuclear HSQC (Figura 17), foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. A atribuição do sinal em 77,36 ppm como sendo o do carbono C-5 é confirmada por esse experimento, uma vez que os sinais no espectro de carbono não encontram correlação com nenhum hidrogênio, evidenciando ser um carbono quaternário.

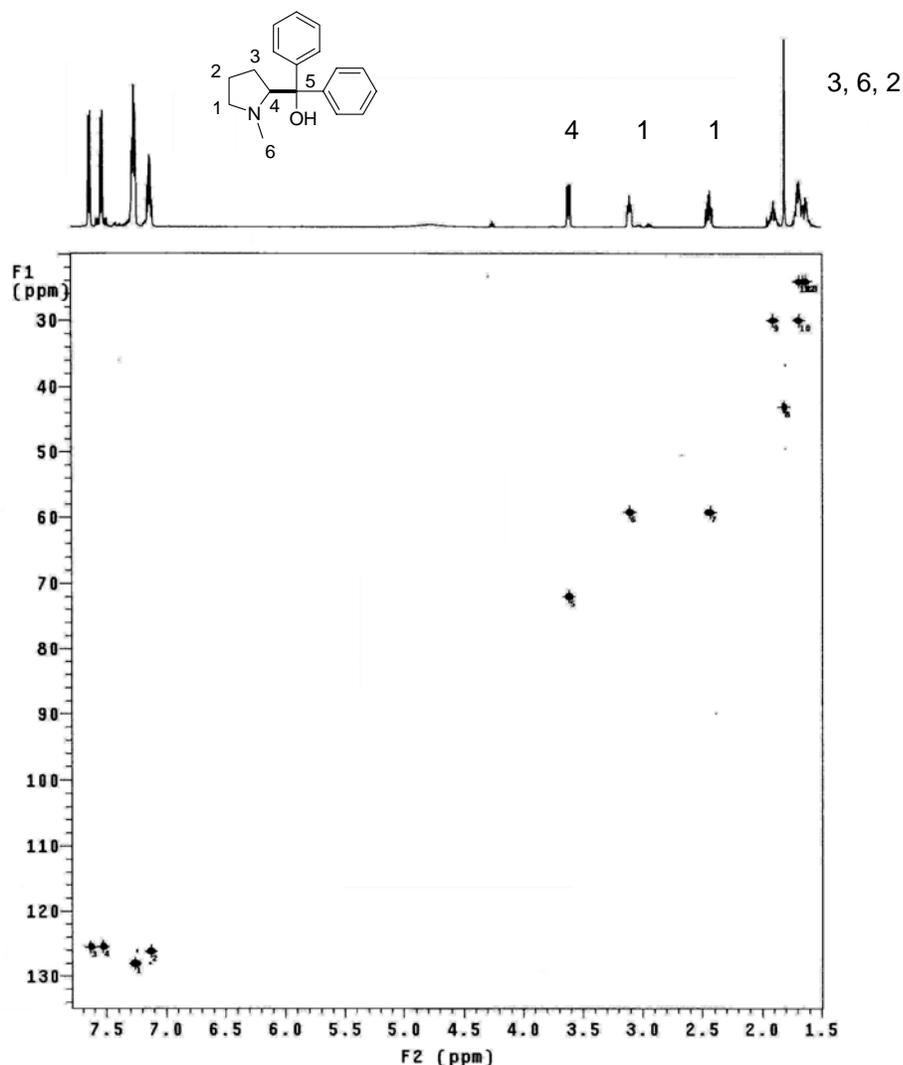


Figura 17. Espectro de RMN-2D HSQC do composto 6a em CDCl_3 a 500 MHz

Pode-se também observar nesse espectro, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. É interessante observar-se o desdobramento dos sinais referentes ao C-1. Os multipletos observados em 3,09-3,07 e 2,43-2,37 ppm apresentam correlação ortogonal com um sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 59,07 ppm. Evidencia-se, também, a correlação entre os hidrogênios da região compreendida entre 1,87-1,79 e 1,68-1,57 ppm do espectro de RMN ^1H com o sinal de RMN de ^{13}C em 29,81 ppm, referente ao átomo de carbono C-3. Isso mostra que esses

hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais destes hidrogênios diastereotópicos. Da mesma forma, é interessante observar os desdobramentos dos sinais referentes aos carbonos C-2 e C-3. O multiplete observado em 1,68-1,57 ppm, atribuído a um dos hidrogênios ligados a C-3 e aos hidrogênios ligados ao C-2, apresenta correlação com dois sinais no espectro de RMN ^{13}C , em 29,81 e 23,94 ppm, respectivamente, confirmando a atribuição anteriormente efetuada. Todas essas observações apresentadas no espectro de RMN-2D HSQC corroboram as atribuições mencionadas anteriormente para RMN ^1H e ^{13}C .

Na análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 18), podem ser observadas, dentre outras, uma correlação entre os sinais dos hidrogênios em 1,87-1,79 e 1,68-1,57 ppm. Isso mostra que os hidrogênios ligados ao carbono C-3 são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do estereocentro (3,61-3,58 ppm). Essa correlação comprova as atribuições anteriores dadas aos hidrogênios C-3 e C-4. Outro sistema de acoplamento que pode ser observado é o que envolve os hidrogênios em C-1 (3,09-3,07 ppm e 2,43-2,37 ppm). Esses sinais ainda mostram uma correlação com o sinal dos hidrogênios em C-2, os quais se apresentam em um deslocamento químico de 1,68-1,57 ppm.

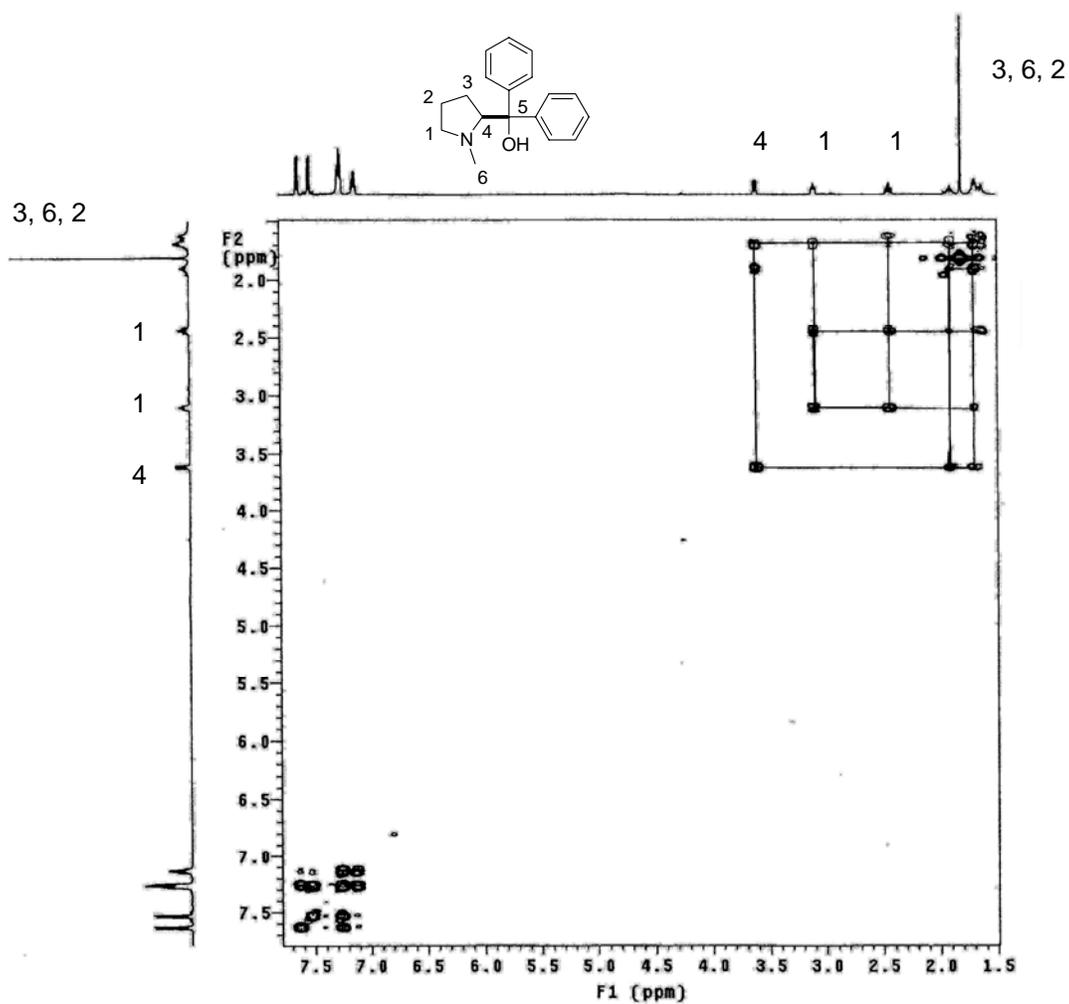
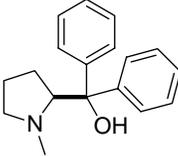
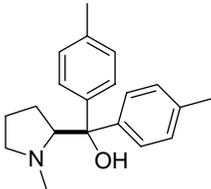
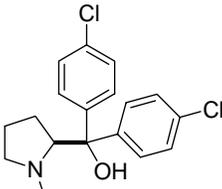


Figura 18. Espectro de RMN-2D COSY do composto **6a** em CDCl₃ a 500 MHz

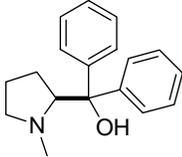
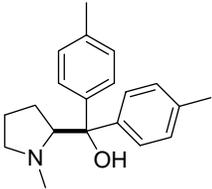
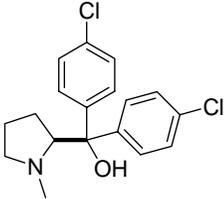
Todos os demais compostos preparados nesta segunda geração de ligantes tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados se encontram listados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 6a-c.

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz δ (ppm)
 <p>6a</p>	<p>7,63-7,61 (m, 2H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 4H); 7,10-7,09 (m, 2H); 4,84 (bs, 1H); 3,61-3,58 (m, 1H); 3,09-3,07 (m, 1H); 2,43-2,37 (m, 1H); 1,87-1,79 (m, 4H); 1,68-1,57 (m, 3H).</p>	<p>148,20; 146,68; 127,92; 126,05; 125,44; 77,36; 71,94; 59,07; 42,90; 29,81; 23,94.</p>
 <p>6b</p>	<p>7,49-7,47 (m, 2H); 7,39-7,36 (m, 2H); 7,11-7,06 (m, 4H); 3,58-3,53 (m, 1H); 3,11-3,08 (m, 1H); 2,46-2,39 (m, 1H); 2,28-2,24 (s, 6H); 1,90-1,82 (m, 4H); 1,72-1,66 (m, 3H).</p>	<p>145,39; 143,93; 135,31; 128,58; 125,15; 77,23; 71,86; 59,18; 43,14; 29,92; 24,08, 21,03.</p>
 <p>6c</p>	<p>7,65-7,60 (m, 2H); 7,58-7,55 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 4H); 5,28 (s, 1H); 3,63-3,59 (m, 1H); 3,12-3,08 (m, 1H); 2,48-2,40 (m, 1H); 1,92-1,81 (m, 4H); 1,71-1,61 (m, 3H).</p>	<p>148,07; 146,55; 127,90; 126,01; 125,36; 71,95; 59,16; 43,02; 29,96; 24,11</p>

Adicionalmente à essas técnicas de análises, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 7) cujos dados comprovam as atribuições realizadas até então.

Tabela 7. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **6a-c**.

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>6a</p>	$C_{18}H_{21}NO + H^+$	268,1701	268,1696
 <p>6b</p>	$C_{20}H_{25}NO + H^+$	296,2014	296,1944
 <p>6c</p>	$C_{18}H_{19}Cl_2NO + H^+$	336,0622	336,0618

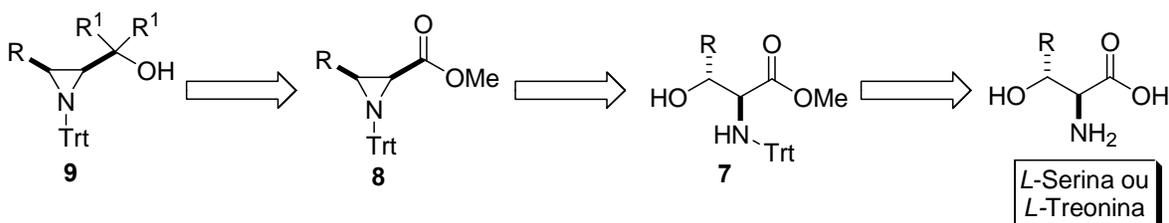
2.4 TERCEIRA GERAÇÃO DE LIGANTES AMINOÁLCOOIS

Procurando ainda disponibilizar uma maior diversidade estrutural de aminoálcoois a serem testados nas reações enantiosseletivas planejadas, partiu-se para a preparação de uma terceira geração de aminoálcoois com potencial catalítico.

Para essa geração de ligantes, planejou-se a síntese de aminoálcoois em que o átomo de nitrogênio fizesse parte de um anel aziridínico.

Assim, a hidroxila poderia ser incorporada à estrutura através de uma reação de adição nucleofílica de uma grande variedade de reagentes de Grignard ao éster aziridínico **8**. Os materiais de partida para a obtenção do éster **7** seriam os aminoácidos *L*-serina ou *L*-treonina, que são facilmente encontrados

nas suas formas enantiomericamente puras. Após esterificação do aminoácido, seguida de reação de ciclização com cloreto de mesila em meio básico, chegar-se-ia ao éster aziridínico **8**. Esta etapa seria a etapa chave no processo de preparação do β -amino álcool aziridínico.

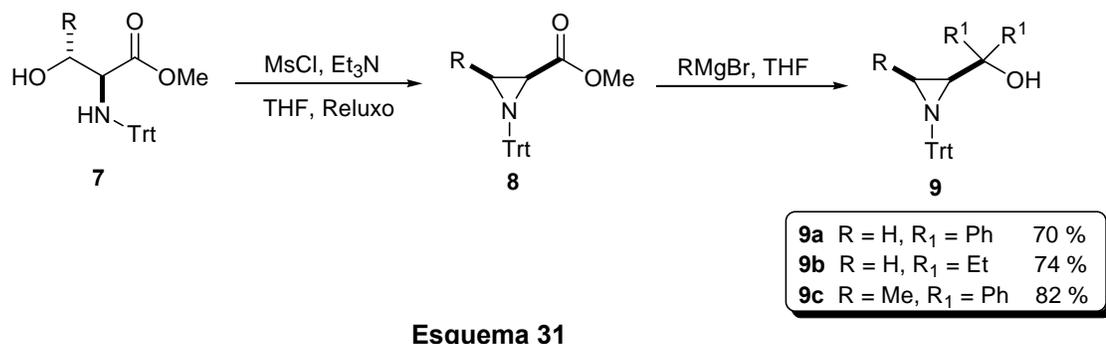


Esquema 30

Para a síntese das aziridinas *N*-funcionalizadas **8** (Esquema 31), realizou-se uma reação de esterificação dos *L*-aminoácidos utilizando MeOH e SOCl₂. Esta metodologia proporcionou rendimentos quantitativos dos ésteres metílicos da *L*-serina e *L*-treonina. Posteriormente, reagiram-se esses ésteres anteriormente preparados com cloreto de tritila e Et₃N em CH₂Cl₂, formando os ésteres *N*-Trt **7**, com rendimentos de 98 %. É importante ressaltar que este intermediário sintético é comercialmente disponível. A etapa chave para a síntese de **9** é a que envolve a formação do anel aziridínico. Para isso, realizou-se um estudo de obtenção das *N*-Trt aziridinas quirais **8**, utilizando um procedimento “one-pot”. Este procedimento foi realizado partindo do composto **7**, que em reação com MsCl e Et₃N em THF, após 48 horas sob refluxo, fornece as *N*-Trt aziridinas quirais **8**, com rendimentos de 98 % para ambos os casos. Tal procedimento mostrou-se muito interessante, pois forneceu o produto enantiomericamente puro em ótimos rendimentos.⁷²

⁷² (a). Willems, J. G. H. M.; Hersmis, C.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 22, 3351. (b) Willems, J. G. H.; Hersmis, M. C.; Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 963.

Os ésteres **8a-b** foram convenientemente reduzidos por reação com reagentes de Grignard, levando aos β -aminoálcoois desejados em bons rendimentos.



Todos os álcoois aziridínicos *N*-tritolados são estáveis e podem ser armazenados por longos períodos sob refrigeração. Os rendimentos dos ligantes **9a-c**, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica, estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **9a-c**.

Entrada	Composto	Rendimento (%)	α_D^{20}
1	 9a	70	-78,8 ($c=1,0$, CHCl ₃)
2	 9b	74	+ 82,8 ($c=1,0$, CHCl ₃)
3	 9c	82	+ 22 ($c=1,0$, CHCl ₃)

Uma das preocupações que sempre vem à tona quando se efetuam reações na presença de anéis contendo centros quirais é a de racemização do centro quiral. A fim de avaliar essa possibilidade, o éster aziridínico derivado da *D,L*-serina foi preparado e submetido à reação de adição nucleofílica para a obtenção do composto **9a** em sua forma racêmica. Assim, tanto a aziridina álcool, na forma de um racemato, quanto o composto **9a**, enantiomericamente puro, foram injetados em um cromatógrafo líquido de alta eficiência, utilizando uma coluna quiral (Daicel Chiralcel-AS-H), em uma mistura de hexano:isopropanol (95:05), em um fluxo de 0,5 mL por minuto (Figuras 19 e 20).

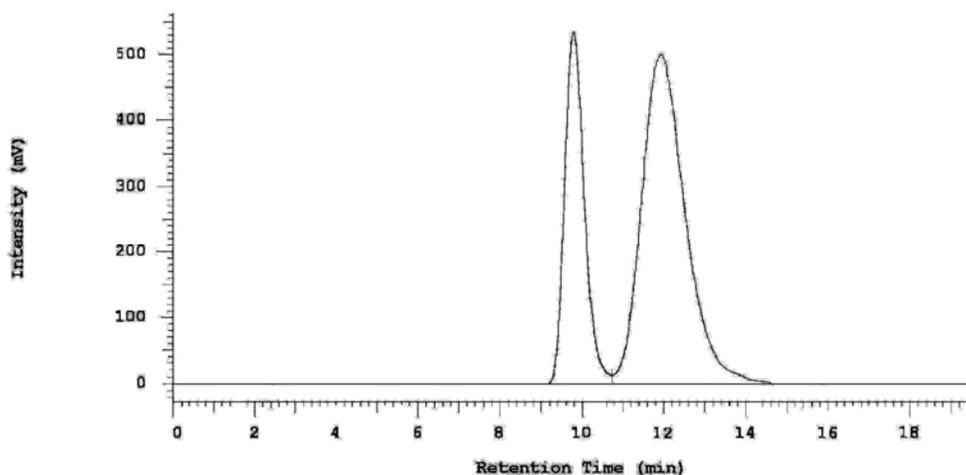


Figura 19. Cromatograma do ligante **9a** em sua forma racêmica

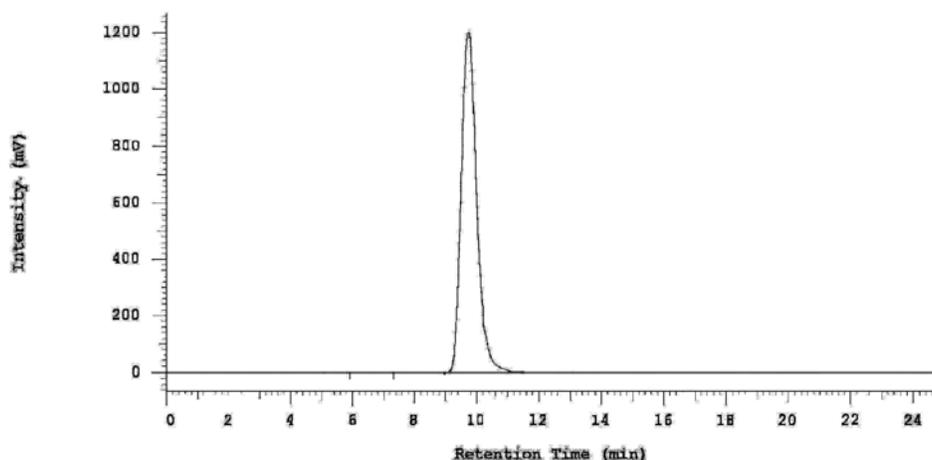


Figura 20. Cromatograma do ligante (*S*)-**9a**

Como pode ser observado nas Figuras 19 e 20, a reação de adição nucleofílica ao centro carbonílico não afetou o centro quiral, não ocorrendo perda da pureza óptica, fornecendo a *N*-trt aziridina álcool **9a** enantiomericamente pura.

Todos os ligantes desta terceira geração tiveram suas estruturas comprovadas por várias técnicas, principalmente por análise de RMN ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o composto **9a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{13}C APT foram realizados.

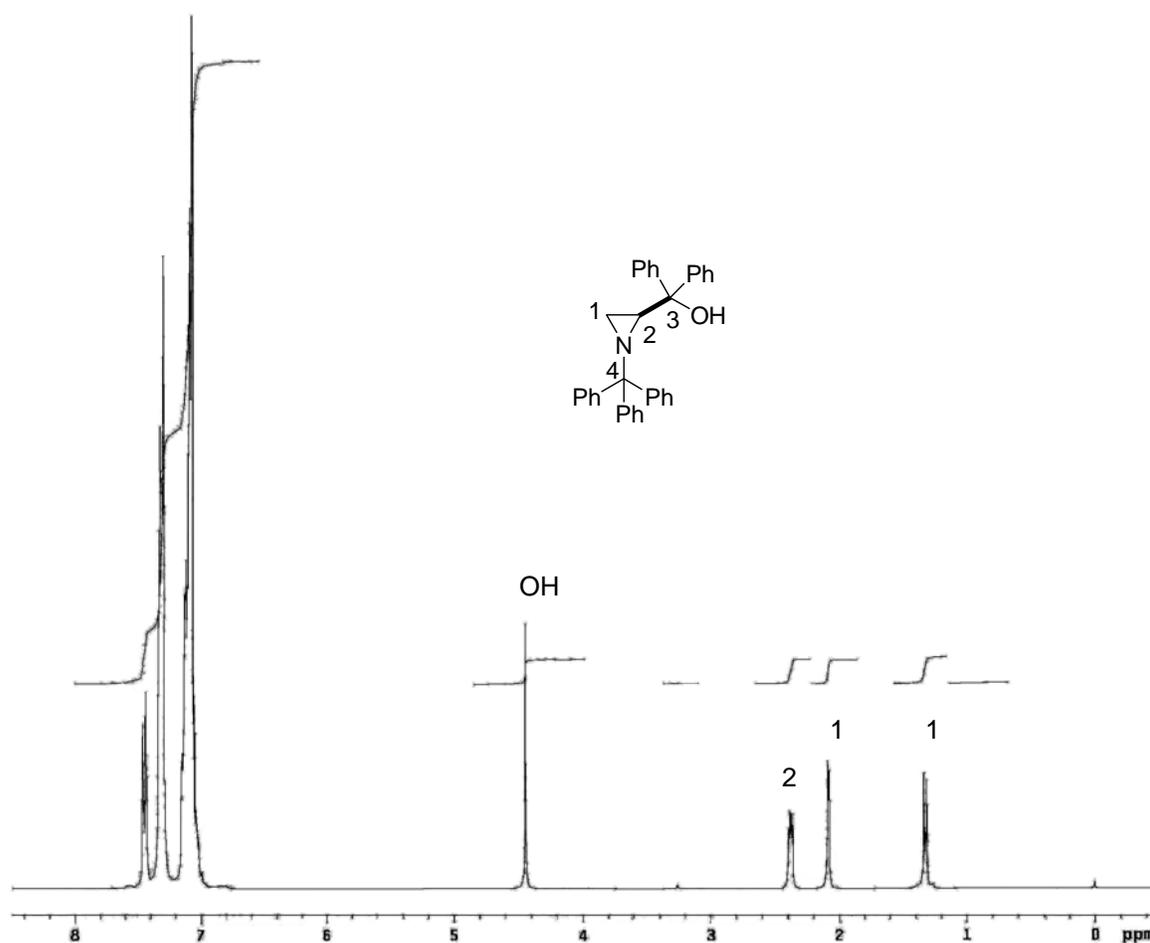


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do aminoálcool **9a** em CDCl_3 a 300 MHz

No espectro de RMN ^1H (Figura 21), observa-se um dubleto em 7,37 ppm com integral relativa a 2 hidrogênios e constante de acoplamento de $J = 7,3$ Hz, referente a 2 hidrogênios aromáticos. Adicionalmente, na região entre 7,32-7,12 e 7,09-7,04, encontram-se os sinais referentes aos demais hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 25 hidrogênios. Com deslocamento químico de 4,44 ppm, encontra-se um sinal na forma de singlete largo, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao oxigênio. Em 2,38 ppm, encontra-se um duplo-dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J^1 = 6,2$, $J^2 = 3,1$), referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral C-2. Na região de 2,08 ppm, encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J = 3,1$, $J = 0$), referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-1. Em 1,32 ppm, observa-se o outro dubleto ($J = 6,2$, $J = 0$) referente ao outro hidrogênio ligado ao carbono C-1.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 22), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 16 sinais.

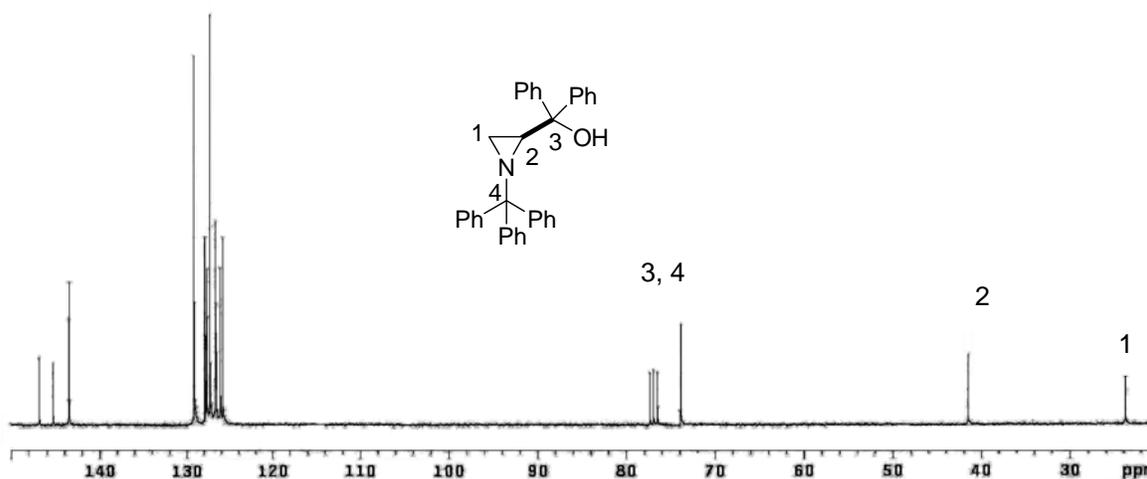


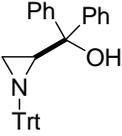
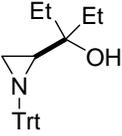
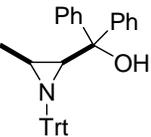
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do aminoalcoól **9a** em CDCl_3 a 75 MHz

Com deslocamentos químicos de: 146,69, 145,25 e 143,44 ppm, encontra-se os sinais correspondentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos. Na região compreendida entre 129,04 a 125,72 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos da molécula. Os

carbonos C-3 e C-4 apresentam seus sinais praticamente sobrepostos, em 73,95 e 73,89 ppm. Os outros dois carbonos do anel aziridínico, C-2 e C-1, apresentam os seus sinais com deslocamento de 41,46 e 23,80 ppm, respectivamente. Estes sinais somente foram relacionados aos seus respectivos carbonos após um experimento de RMN ^{13}C APT, o qual diferenciou os átomos de carbono quanto a sua hidrogenação.

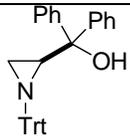
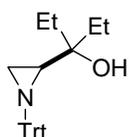
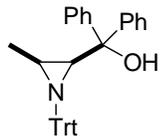
A fim de confirmar as atribuições de RMN ^{13}C , realizou-se um experimento de RMN ^{13}C APT (Figura 23). A partir deste experimento, comprovou-se que os sinais em 146,79, 145,25 e 143,44 ppm eram referentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos, uma vez que neste experimento tais carbonos não são suprimidos. Os carbonos com deslocamento químico em 73,95 e 73,89 foram confirmados como sendo C-3 e C-4, uma vez que os mesmos apresentam-se com a fase normal, característica atribuída a carbonos não-hidrogenados. As observações mais importantes neste experimento, entretanto, foram as atribuições dos carbonos C-2 e C-1. Assim, pode-se observar que o sinal de C-2, referente ao centro quiral, encontra-se em 41,46 ppm, uma vez que o mesmo apresenta-se com fase inversa, o que neste tipo de experimento é característico de carbonos mono-hidrogenados. Conseqüentemente, o sinal em 23,80 ppm foi atribuído ao C-1 di-hidrogenado, o qual apresenta-se com a fase normal.

Tabela 9. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 9a-c.

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 300 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 75 MHz δ (ppm)
 <p>9a</p>	7,37 (d, 2H, <i>J</i> = 7,3 Hz); 7,32-7,12 (m, 8H); 7,09-7,04 (m, 15H); 4,44 (bs, 1H); 2,38 (dd, 1H, <i>J</i> = 6,2, 3,1 Hz); 2,08 (d, 1H, <i>J</i> = 3,1 Hz); 1,32 (d, 1H, <i>J</i> = 6,2 Hz);	146,79; 145,25; 143,44; 129,04; 127,77; 127,59; 127,22; 126,62; 126,55; 126,50; 126,04; 125,72, 73,95, 73,89, 41,46, 23,80.
 <p>9b</p>	7,51-7,18 (m, 15H); 3,05 (bs, 1H); 1,94 (d, 1H, <i>J</i> = 3,3 Hz); 1,62-1,43 (m, 1H); 1,41-1,29 (m, 4H); 1,14 (d, 1H, <i>J</i> = 6,4 Hz); 0,73 (q, 6H, <i>J</i> = 7,5 Hz).	144,03; 129,37; 127,40; 126,68, 73,97, 70,82, 40,18, 31,93; 28,23; 23,51; 8,13; 7,73.
 <p>9c</p>	7,46-6,98 (m, 25H); 3,05 (s, 1H); 2,20 (d, 1H, <i>J</i> = 6,7 Hz); 1,66 (q, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz); 1,19 (d, 3H, <i>J</i> = 6,0 Hz).	148,39; 146,04; 143,80; 143,68, 129,34; 128,60; 127,80; 127,74; 127,29; 126,79; 126,64; 126,03; 125,52, 75,17, 73,50, 45,21, 31,99, 13,76.

Adicionalmente a essas técnicas de análises, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 10), cujos dados comprovam as atribuições realizadas até então.

Tabela 10. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **9a-c**.

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>9a</p>	$C_{34}H_{29}NO + Na^+$	490,2147	490,2141
 <p>9b</p>	$C_{26}H_{29}NO + Na^+$	394,2141	394,2147
 <p>9c</p>	$C_{26}H_{29}NO + Na^+$	394,2141	394,2147

Com essa grande coleção de β -aminoálcoois em mãos, passou-se a testá-los como ligantes nas reações enantiosseletivas inicialmente planejadas.

2.5 APLICAÇÃO DOS LIGANTES QUIRAIS OBTIDOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Como sabemos, a adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos apresenta-se como uma excelente forma de obtenção de álcoois quirais e, ao mesmo tempo, com a vantagem de formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição a aldeídos de grupamentos organozinco (arila e vinila), gerados a partir da troca B-Zn⁷³ presta-se perfeitamente a este fim, pois com a

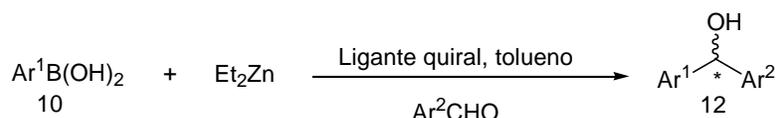
⁷³ Para uma excelente discussão sobre a reação de troca B-Zn, veja: (a) Srebnik, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449; (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, **75**, 170; (c) Oppolzer W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593; (d) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8229; (e)

utilização do ligante adequado, obtêm-se os álcoois quirais desejados com bons rendimentos e inclusive com possibilidades de elevados excessos enantioméricos.

2.5.1 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE GRUPAMENTOS ARÍLICOS A ALDEÍDOS VIA ÁCIDOS BORÔNICOS

Álcoois secundários quirais, mais precisamente diarilcarbinóis, são precursores e intermediários muito importantes em química orgânica sintética, principalmente por serem intermediários-chave na síntese de antihistamínicos e antidepressivos.²⁰

Com base, na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes e suas aplicações em reações de adição de organozinco a compostos carbonílicos, resolveu-se testar a indução de assimetria dos aminoálcoois quirais **3a-h**, **6a-c** e **9a-c** em adição de grupamentos arílicos a aldeídos, utilizando ácidos borônicos como fonte destes grupamentos (Esquema 32).



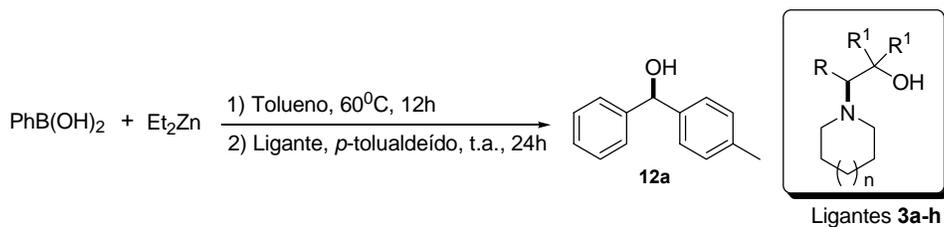
Esquema 32. Reação geral de arilação de aldeídos

Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414. (f)
Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4119.

2.5.1.1 ADIÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ARILZINCO A ALDEÍDOS NA PRESENÇA DA PRIMEIRA GERAÇÃO DE LIGANTES: AMINOÁLCOOIS QUIRAIS 3a-h

Inicialmente, elegeu-se a reação de arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos aminoálcoois **3a-h**. As reações foram realizadas à temperatura de 60^oC por um período de 12h, a fim de gerar a espécie de zinco,³¹ e à temperatura ambiente, nas 24h seguintes, utilizando-se 20 mol% dos ligantes quirais.

Tabela 11: Arilação do *p*-tolualdeído empregando 20 mol% do ligante **3** na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Entrada	Ligante	R	R ¹	n	Solvente	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
1	3a	Bn	Ph	1	Tolueno	93	70 (<i>R</i>)
2 ^c	3a	Bn	Ph	1	Tolueno	88	70 (<i>R</i>)
3	3b	Bn	Et	1	Tolueno	97	92 (<i>R</i>)
4	3c	Bn	Me	1	Tolueno	95	62 (<i>R</i>)
5	3d	Bn	H	1	Tolueno	88	07 (<i>R</i>)
6 ^d	3b	Bn	Et	1	Tolueno/hexano	95	70 (<i>R</i>)
7	3b	Bn	Et	1	Hexano	64	50 (<i>R</i>)
8	3e	Bn	Et	0	Tolueno	95	65 (<i>R</i>)
9	3f	<i>i</i> -Pr	Et	1	Tolueno	97	97 (<i>R</i>)
10	3g	<i>s</i> -Bu	Et	1	Tolueno	98	91 (<i>R</i>)
11	3h	<i>i</i> -Bu	Et	1	Tolueno	88	91 (<i>R</i>)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD. ^c Reação conduzida a 0 °C. ^d Reação realizada utilizando-se tolueno/hexano como solvente em uma mistura 1:1.

Nesses experimentos iniciais, todos os ligantes empregados com exceção do ligante **3d** apresentaram resultados satisfatórios, com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos, sendo que o aminoálcool **3f** destacou-se dos demais, pois levou à obtenção do álcool *R*-(4-metilfenil)fenilmetanol **12a**, com excesso enantiomérico de 97% e rendimento de 97 %. Os resultados desses estudos estão compilados na Tabela 11.

Em um primeiro momento, foi examinada a influência do grupamento R¹, fixando-se a fenilalanina como plataforma quiral. O ligante **3a**, quando testado sob estas condições, forneceu resultado bastante promissor, uma vez que o produto de arilação foi obtido com excesso enantiomérico de 70 %. Reduzindo-se a temperatura para 0°C, o produto foi obtido na mesma faixa de enantiosseletividade (Tabela 11, entradas 1 e 2).

Observou-se, também, que a natureza do grupamento R¹ teve um papel fundamental durante o processo de enantiosseleção. O ligante **3b** (R¹ = Et), quando testado, resultou em acréscimo no excesso enantiomérico do produto **12a**, sendo que o mesmo foi obtido em 92 % ee. Uma explicação plausível para essa grande diferença no nível de enantiosseleção pode ser a livre rotação, que em virtude disso, exerceria um efeito estérico mais pronunciado que no primeiro exemplo (entrada 1 Vs 3). Nos testes seguintes, percebeu-se que à medida que se diminuía o volume do grupamento R¹, como por exemplo, nos ligantes **3c** e **3d**, o excesso enantiomérico teve seu valor diminuído para 62 e 07 %, respectivamente (entradas 4 e 5).

A influência do solvente também foi avaliada. Quando uma mistura de tolueno/hexano na proporção de 1:1 foi empregada, o produto de arilação foi obtido com um decréscimo no excesso enantiomérico (entrada 6). O mesmo fenômeno pôde ser observado quando empregamos hexano como solvente. Podemos explicar estes resultados se considerarmos a menor solubilidade dos sais de boro formados no meio reacional (entrada 7).

A influência estérea na substituição do anel nitrogenado também foi avaliada. Quando o grupo piperidinila (**3b**) foi substituído por um grupo menos

volumoso, como por exemplo pirrolidinila (**3e**), uma diminuição no excesso enantiomérico foi observada, fornecendo o produto em apenas 65 % de ee.

Por ter se verificado que efeitos estéricos aparentam ser de crucial importância nesse sistema catalítico, o resíduo do aminoácido também foi avaliado. Quando a *L*-fenilalanina (R = Benzila) foi substituída por *L*-isoleucina (R = *sec*-butila) e *L*-leucina (R = *iso*-butila), não foram observadas variações nos excessos enantioméricos (entradas 10 e 11). Os ligantes **3g** e **3h** forneceram o produto em 91 % de ee. Entretanto, quando o ligante **3f**, derivado da *L*-valina (R = *iso*-propila), foi testado, um aumento considerável no excesso enantiomérico foi observado e o produto foi obtido em 97 % de ee (entrada 9)

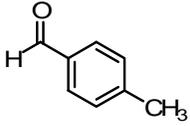
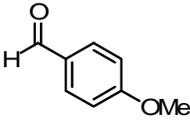
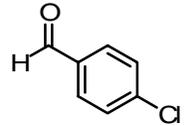
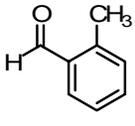
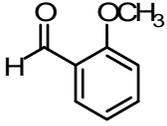
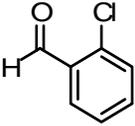
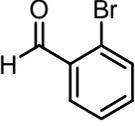
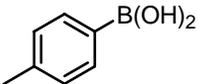
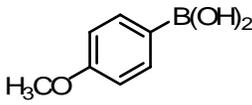
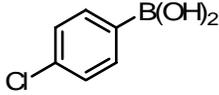
Cabe salientar que este tipo de reação de adição é bastante favorecida energeticamente, levando à formação dos álcoois desejados mesmo sem a presença de um ligante. Além disso, outros ligantes já estudados na literatura¹⁹ possuem alta complexidade estrutural, assim poucas modificações podem ser realizadas, enquanto que os empregados em nosso estudo possuem uma rota sintética flexível, podendo levar à obtenção de pequenas bibliotecas de ligantes, o que determina uma grande diferenciação em relação aos demais ligantes.

Observou-se também que nestes testes iniciais todos os ligantes levaram à formação do álcool (4-metilfenil)fenilmetanol **12a** com configuração *R*. A configuração absoluta dos álcoois quirais sintetizados foi determinada por análise do sinal da rotação óptica e comparação com dados da literatura.²⁶

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador (**3f**). Os resultados estão sumarizados na Tabela 12.

Tabela 12: Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **3f**.

$$\text{ArB(OH)}_2 + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{2) } \mathbf{3f} \text{ (20 mol\%), RCHO, t.a., 24h}]{\text{1) Tolueno, 60}^\circ\text{C, 12h}} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{Ar})$$

Entrada	Ácido Borônico	Aldeído	Rend.(%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	PhB(OH) ₂		97	97(R)
2	PhB(OH) ₂		97	81(R)
3	PhB(OH) ₂		87	89(R)
4	PhB(OH) ₂		93	97(R)
5	PhB(OH) ₂		98	81(R)
6	PhB(OH) ₂		85	88(R)
7	PhB(OH) ₂		91	89(R)
8		Benzaldeído	98	88(S)
9		Benzaldeído	98	94(S)
10		Benzaldeído	97	94(S)

^a Rendimento isolado. ^b Determinado por CLAE, ver parte experimental. ^c Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.³¹

Observou-se, a partir dos dados da Tabela 12, que o ligante **3f** possui boa eficiência em reações de adição de grupamentos arila a aldeídos, com rendimentos variando de 87-98% e excessos enantioméricos de 81-97%.

Quando se analisaram os resultados obtidos nas reações de arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos aromáticos possuindo substituintes na posição *orto*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados similares aos obtidos com o emprego de aldeídos aromáticos com substituintes na posição *para* (entradas 1-7).

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos, observou-se que o sistema reacional foi bastante suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores de elétrons quanto de grupamentos doadores de elétrons, uma vez que todos os excessos enantioméricos obtidos com esse tipo de aldeído variaram na faixa de 97-81 % de enantiosseleção (entradas 1-3). Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Cl-benzaldeído, resulta em um pequeno decréscimo no rendimento e no excesso enantiomérico, em comparação com a reação utilizando-se o *p*-tolualdeído (entradas 1 Vs 3). Quando se empregou *p*-anisaldeído como eletrófilo, um pequeno decréscimo foi novamente observado, sendo o produto de arilação obtido em 81 % de ee, com 97 % de rendimento (entrada 2).

No caso dos aldeídos com substituintes na posição *orto*, novamente observa-se um efeito de natureza eletrônica nos excessos enantioméricos obtidos (entradas 4-7).

Com o intuito de elucidar o desempenho da reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzinco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, variou-se o grupamento ligado ao átomo de boro do ácido borônico **12a-d**, adicionando ao anel aromático grupo retirador e doador de elétrons na posição *para*. Os resultados podem ser vistos na Tabela 12, entradas 8, 9 e 10, onde verifica-se que a reação que emprega ácido borônico contendo grupamento doador de elétrons (**12b**, *p*-MePh) apresenta uma pequena redução no excesso enantiomérico da reação com relação ao obtido com ácido fenilborônico. Porém,

quando o ácido borônico apresenta grupamento retirador de elétrons (**12c**, *p*-ClPh) ligado ao anel aromático, observa-se um acréscimo no excesso enantiomérico da reação. O mesmo resultado foi obtido quando se utilizou o ácido **12b** que possui um grupo *OMe* ligado na posição *para* do anel (entrada 9).

Com base nesses resultados, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos em ótimos excessos enantioméricos, utilizando-se um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído.

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD[®], CHIRALCEL OD-H[®] e CHIRALCEL AD[®]. Empregou-se como fase móvel uma mistura de hexano:*iso*-propanol e um detector de UV visível com um comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 24, podemos observar o cromatograma do produto de arilação obtido na reação de adição assimétrica de grupamentos arila ao tolualdeído, na presença do ligante **3f**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na Figura 25.

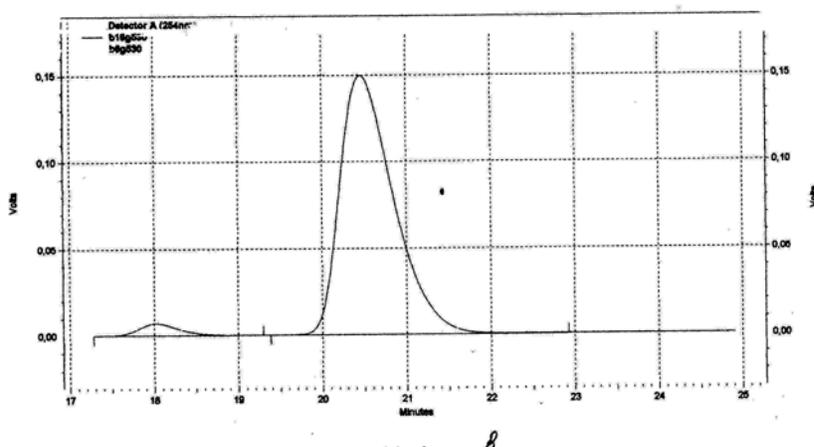


Figura 24: Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante **3f**

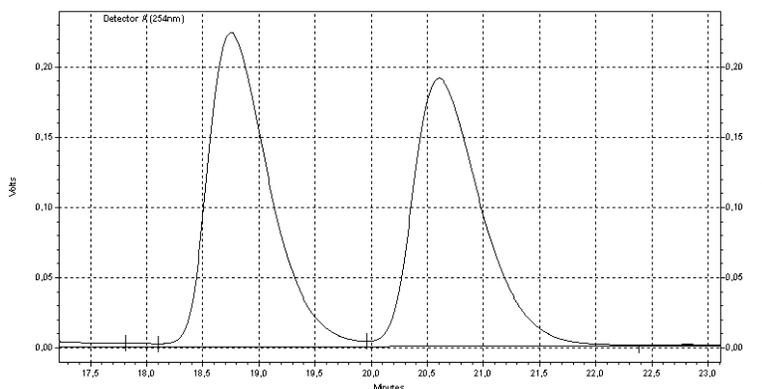
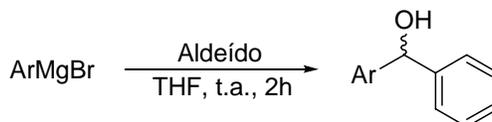


Figura 25: Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos

Estes padrões foram preparados via adição de brometos de arilmagnésio aos aldeídos correspondentes, conforme mostrado no Esquema 33.



Esquema 33: Reação de preparação dos padrões racêmicos

Apesar do mecanismo desta reação ainda não ser conhecido, propusemos uma provável espécie ativa, que poderia estar envolvida no estado de transição (Figura 26).

Estas proposições, estão baseadas em estudos desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Bolm e Pericàs, para a reação de adição enantiosseletiva da espécie mista de zinco (PhZnEt), gerada a partir da mistura de dietilzinco com difenilzinco.

Acredita-se que, no estado de transição, durante a reação de adição de grupamentos arila a aldeídos, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de ArZnEt com pares de elétrons livres do ligante, no caso, os átomos de nitrogênio e oxigênio (Figura 26).³⁰

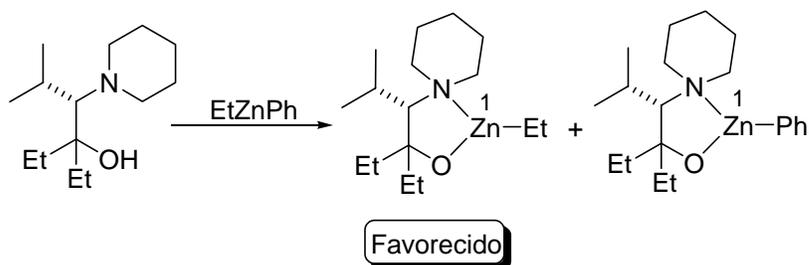


Figura 26: Provável Espécie Ativa

Em seguida, este átomo de zinco que está deficiente de elétrons se complexaria com o oxigênio da carbonila do aldeído. Assim, uma outra molécula de ArZnEt se complexaria com o oxigênio do ligante **3f**, aumentando a nucleofilicidade do grupamento arila (Figura 26).

Ocorreria, assim, a formação de um intermediário composto por três ciclos, envolvendo um anel de cinco membros e dois anéis de quatro membros, onde o anel de cinco membros seria formado pelo átomo de Zn-1, complexado com o nitrogênio e o oxigênio pertencente ao ligante. Um dos ciclos de quatro membros seria formado pelos átomos de Zn-1 e Zn-2 complexados com os oxigênios do aldeído e do ligante quiral. Já o outro anel de quatro membros seria formado pelo átomo de Zn-2, grupamento arila a ser transferido e molécula do aldeído. A interação entre os átomos de Zn-2 e o oxigênio da molécula do aldeído levaria a uma grande redução na energia do estado de transição (Figura 27).

Com isso, o átomo de Zn-1 atuaria como ácido de Lewis, aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído. Pode-se observar também, que a estrutura **A** é favorecida sobre a estrutura **B**, na qual há interações repulsivas 1,3-diaxiais entre o grupamento fenila do aldeído e o grupamento etila, ligado ao átomo de Zn-2. Dessa forma, o grupamento arila ligado ao átomo de Zn-2 migraria para o carbono carbonílico, formando os álcoois secundários, que de acordo com a estrutura **A** da Figura 18,³⁰ levaria à formação preferencial do álcool de configuração *R*.

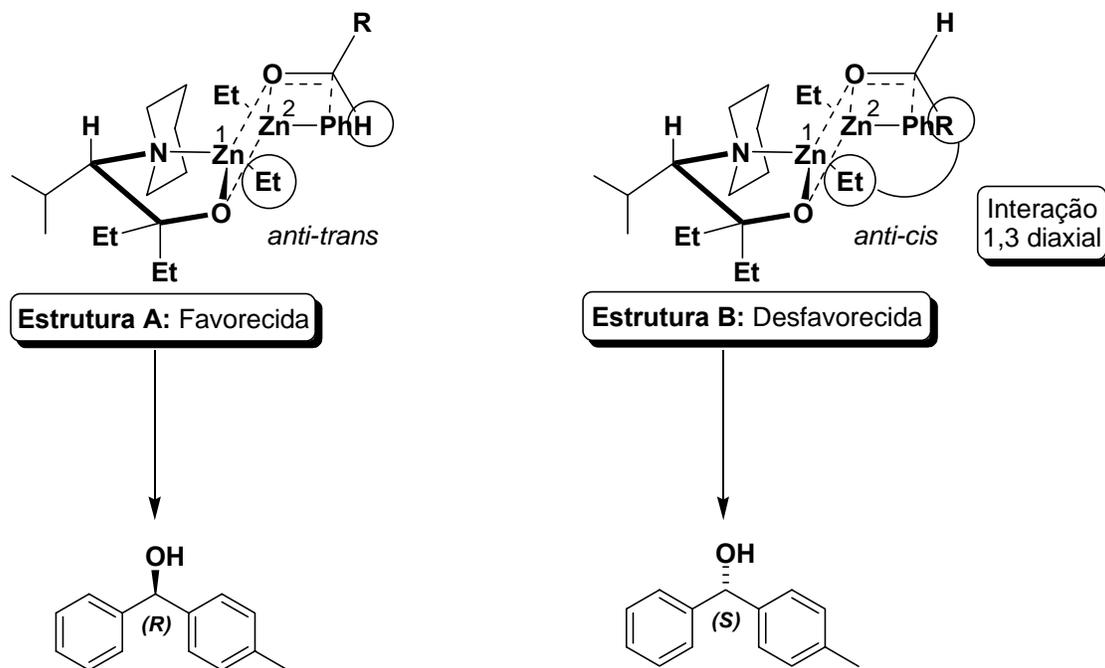


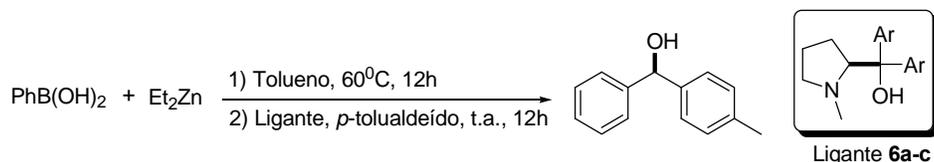
Figura 27. Proposta de estados de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se o ligante **3f**

2.5.1.2 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ARILZINCO A ALDEÍDOS NA PRESENÇA DA SEGUNDA GERAÇÃO DE LIGANTES: AMINOÁLCOIS QUIRAIS **6a-c**

Inicialmente, como foi realizado anteriormente, elegeu-se a reação de arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos aminoálcoois **6a-c**. As reações foram realizadas à temperatura de 60⁰C por um período de 12h a fim de gerar a espécie de zinco e a 0⁰C, nas 12h seguintes, utilizando-se 20 mol% dos ligantes quirais.

Nesses experimentos iniciais, todos os ligantes empregados apresentaram resultados satisfatórios, com excelentes rendimentos bem como excessos enantioméricos, sendo que o aminoálcool **6a** destacou-se dos demais, pois levou à obtenção do álcool *S*-(4-metilfenil)fenilmetanol **12^a**, com excesso enantiomérico de 94 % e rendimento de 91 %. Os resultados desses estudos estão compilados na Tabela 13.

Tabela 13: Arilação do *p*-tolualdeído empregando 20 mol% do ligante **6a-c** na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Entrada	Ligante (mol%)	Ar	<i>T</i> (°C)	Zn/B	Rend (%)	ee (%) ^{b,c}
1	6a (20 mol%)	Ph	t.a	3:1	96	87 (S)
2	6a (20 mol%)	Ph	0	3:1	95	94 (S)
3	6a (20 mol%)	Ph	-20	3:1	93	94 (S)
4	6a (15 mol%)	Ph	0	3:1	93	84 (S)
5	6a (10 mol%)	Ph	0	3:1	92	35 (S)
6	6a (5 mol%)	Ph	0	3:1	91	30 (S)
7	6a (20 mol%)	Ph	0	2:1	87	77 (S)
8	6a (20 mol%)	Ph	0	1:1	-	-
9	6b (20 mol%)	4-MePh	0	3:1	96	90 (S)
10	6c (20 mol%)	4-ClPh	0	3:1	98	91 (S)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD.

^c Reação realizada utilizando-se tolueno/hexano como solvente, em uma mistura 1:1.

Em um primeiro momento, os experimentos foram conduzidos com a finalidade de se determinar a melhor temperatura a ser utilizada nas reações, a quantidade de organozinco para a reação de troca B-Zn, bem como a quantidade de catalisador. Para estes experimentos, realizou-se a arilação do *p*-tolualdeído com o ácido fenilborônico.

A fim de estabelecer a melhor temperatura reacional, a reação de adição enantiosseletiva foi realizada à temperatura ambiente na presença do ligante **6a**. Nesta condição, o produto de arilação foi obtido com excelente rendimento e ee de 87 % (Tabela 13, entrada 1). Podemos notar, na entrada 2, que a diminuição da temperatura fornece o produto desejado com mesmo rendimento e com um significativo acréscimo em relação ao excesso enantiomérico. Ao conduzirmos esta reação à temperatura de -20°C (entrada 3), podemos observar que o

rendimento e o excesso enantiomérico permaneceram os mesmos, se compararmos aos resultados obtidos quando esta reação foi conduzida à 0°C.

Para determinar a quantidade de ligante ideal, foram realizadas reações em tolueno à 0°C, em um período de 12 horas, com 0,5 mmol de aldeído, sendo a única variante da reação a quantidade de ligante empregado (entradas 3-6). Como pode ser visto nas entradas 2 e 4-6 respectivamente, foram usadas quantidades de catalisador na ordem de 20, 10, 15 e 5 mol%. Analisando esses dados, podemos notar que a variação de rendimento nessa reação, em relação à quantidade de catalisador empregada (20 a 5 mol%) é praticamente desprezível. Com relação ao excesso enantiomérico, pode-se notar que ocorre uma grande variação nos níveis de indução de assimetria. Com base nestes dados, elegemos que 20 mol% de ligante seria a quantidade ideal a ser utilizada para elaborar o próximo estudo.

Esta reação também se mostrou muito sensível em relação à razão estequiométrica de Et₂Zn-PhB(OH)₂ empregada. Diminuindo a razão de 3:1 para 2:1, resultou em um decréscimo no excesso enantiomérico do produto de arilação (entrada 7). O produto de adição não foi observado quando a quantidade de dietilzinco foi diminuída para a razão de 1:1 (entrada 8).

Os ligantes **6b** e **6c** também apresentaram boa atividade catalítica, levando à formação do álcool desejado com ee similares aos obtidos utilizando o aminoálcool **6a** como ligante (entradas 1 Vs 9 e 10). Observou-se, também, que nestes testes os ligantes levaram ao álcool secundário quiral com configuração S, como observado por análise do sinal da rotação óptica e comparação com dados da literatura.³¹

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos, bem como do tempo reacional, do rendimento e do excesso enantiomérico, utilizando-se o ligante de melhor desempenho, **6a**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 14.

Tabela 14: Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **6a**.

$$\text{ArB(OH)}_2 + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{2) } \mathbf{6a} \text{ (20 mol\%), RCHO, } 0^\circ\text{C, 12h}]{\text{1) Tolueno, } 60^\circ\text{C, 12h}} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{Ar})$$

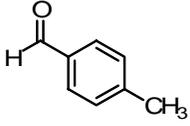
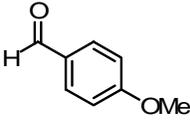
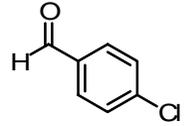
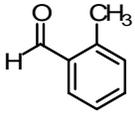
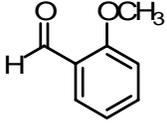
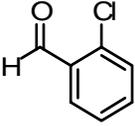
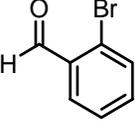
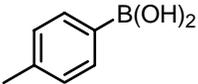
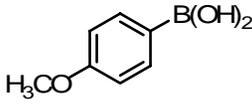
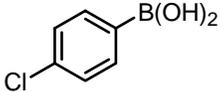
Entrada	Ácido Borônico	Aldeído	Rend.(%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	PhB(OH) ₂		95	94(S)
2	PhB(OH) ₂		97	93(S)
3	PhB(OH) ₂		90	98(S)
4	PhB(OH) ₂		98	98(S)
5	PhB(OH) ₂		92	84(S)
6	PhB(OH) ₂		88	90(S)
7	PhB(OH) ₂		91	80(S)
8		Benzaldeído	98	93(R)
9		Benzaldeído	98	86(R)

Tabela 14: Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **6a** (continuação).

Entrada	Ácido Borônico	Aldeído	Rend.(%) ^a	ee (%) ^{b,c}
10		Benzaldeído	91	86(<i>R</i>)

^a Rendimento isolado. ^b Determinado por CLAE, ver parte experimental. ^c Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.³¹

Nesse estudo complementar, os produtos obtidos se apresentaram com ótimos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos, quando se utilizou o catalisador **6a**.

Quando se efetuou a reação de adição de PhZnEt a benzaldeídos substituídos, constatou-se que a natureza eletrônica do substituinte no anel aromático do aldeído na posição *para*, exerceu um pequeno efeito sobre o rendimento e ee da reação.

Analisando-se os resultados obtidos na adição de PhZnEt a aldeídos aromáticos com substituintes doadores de elétrons, obtiveram bons rendimentos, e excelentes níveis de indução assimétrica (Tabela 14, entradas 1 e 2).

Utilizando-se aldeídos contendo em sua estrutura grupos retiradores de elétrons (entrada 3), obtiveram, também, bons rendimentos e excelentes níveis de enantiosseleção. A diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Cl-benzaldeído, resultou em um pequeno aumento no ee em comparação com a reação utilizando-se o *p*-anisaldeído (entradas 2 Vs 3). Esse fato já havia sido observado em vários estudos descritos na literatura.^{45a}

No caso dos aldeídos com substituintes na posição *orto*, observou-se um efeito que pode ser atribuído à natureza estérica e de quelação nos excessos enantioméricos (entradas 5-7). Quando *o*-Cl, *o*-Br e *o*-OMe-benzaldeído foram utilizados, obtiveram os produtos de arilação com decréscimo nos níveis de indução de assimetria. Supreendentemente, em contraste a esta tendência, o

uso de *orto*-tolualdeído forneceu o produto com ótimo rendimento e excelente excesso enantiomérico (entrada 4).

Uma possível aplicação desta classe de compostos na síntese de moléculas biologicamente ativas, pode ser vista na Figura 28. O (*S*)-fenil-*o*-toluil-metanol é o intermediário direto para síntese da (*S*)-orfenadrina, uma droga anticolinérgica de ação central, com propriedades antihistamínicas e de alívio da dor associada a contraturas musculares de origem traumática ou inflamatória. É também útil no tratamento das contraturas funcionais e discongênicas dos músculos voluntários.

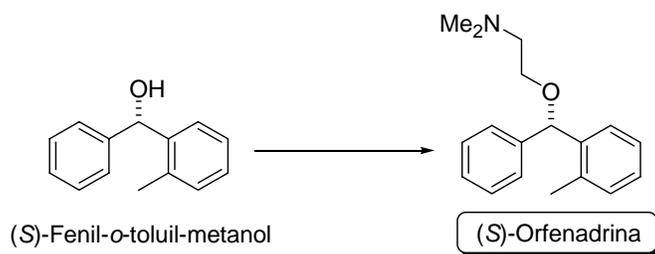


Figura 28. (*S*)-Orfenadrina: Composto farmacologicamente ativo

O desempenho da reação de adição enantiosseletiva de diferentes reagentes arilzínco, obtidos através da reação de troca boro-zínco, também foi estudada. Variou-se o grupamento ligado ao átomo de boro do ácido borônico **12a-d**, utilizando-se anéis aromáticos com grupamentos retiradores e doadores de elétrons na posição *para*. Os resultados podem ser vistos na Tabela 14, (entradas 8, 9 e 10). Verificou-se que a reação que emprega ácido borônico contendo grupamento doador de elétrons (**12b**, *p*-MePh), não apresenta variações no rendimento e no excesso enantiomérico. Porém, quando o ácido borônico apresenta grupamento retirador de elétrons (**12c**, *p*-ClPh) ligado ao anel aromático, observou-se um decréscimo no *ee*. O mesmo resultado foi obtido quando se utilizou o ácido **12b** que possui um grupo OMe ligado na posição *para* do anel (entrada 9).

Com base nos resultados, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos em ótimos excessos enantioméricos, utilizando-se

um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído (Figura 29).

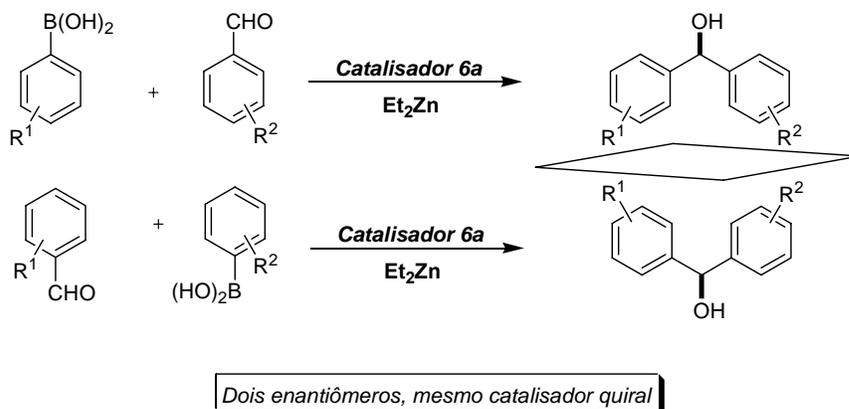


Figura 29: Síntese dos diarilmetanóis

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD[®], CHIRALCEL OD-H[®] e CHIRALCEL AD[®], empregando como fase móvel uma mistura de hexano:isopropanol e um detector de UV visível com comprimento de onda de 254 nm. A título de exemplo, na Figura 30 podemos observar o cromatograma do produto de arilação obtido na reação de adição assimétrica de grupamentos arila ao tolualdeído, na presença do ligante **6a**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na Figura 31.

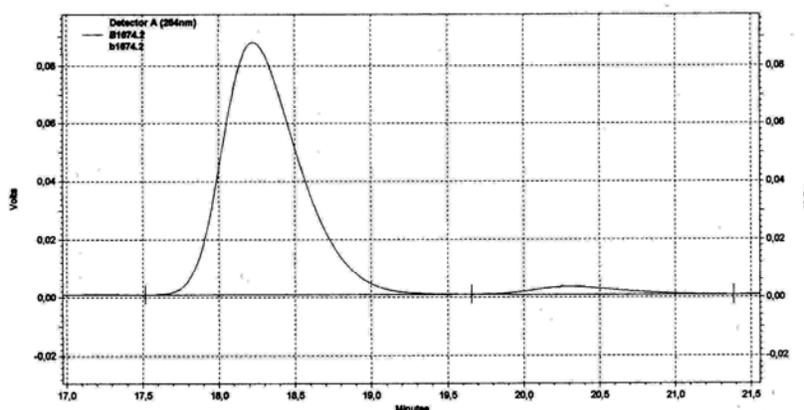


Figura 30: Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante **6a**

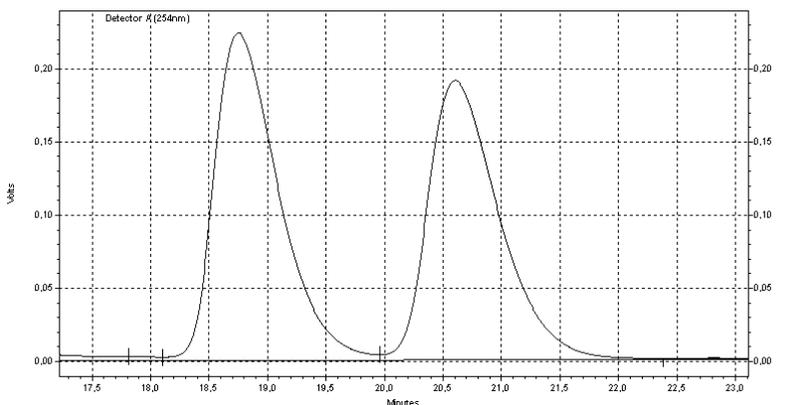
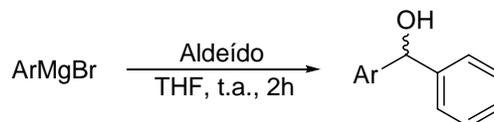


Figura 31: Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos

Estes padrões foram preparados como descrito anteriormente, via adição de brometos de arilmagnésio aos aldeídos correspondentes, conforme Esquema 34.



Esquema 34: Reação de preparação dos padrões racêmicos

Os resultados discutidos até então permitem propor um modelo para o estado de transição da reação de arilação do *para*-tolualdeído com o ácido fenilborônico, na presença do catalisador **6a** (Figura 32). Este modelo sugerido é uma analogia com os já largamente estudados para a alquilação de aldeídos com compostos diorganozínco, bem como os já discutidos anteriormente nesta tese.

Conforme os modelos dinucleares de zinco propostos por Noyori¹⁰ e Kellogg,⁷⁴ deve haver uma complexação inicial entre o átomo de oxigênio do ligante derivado da prolina **6a** com uma molécula do reagente arilzínco formado.

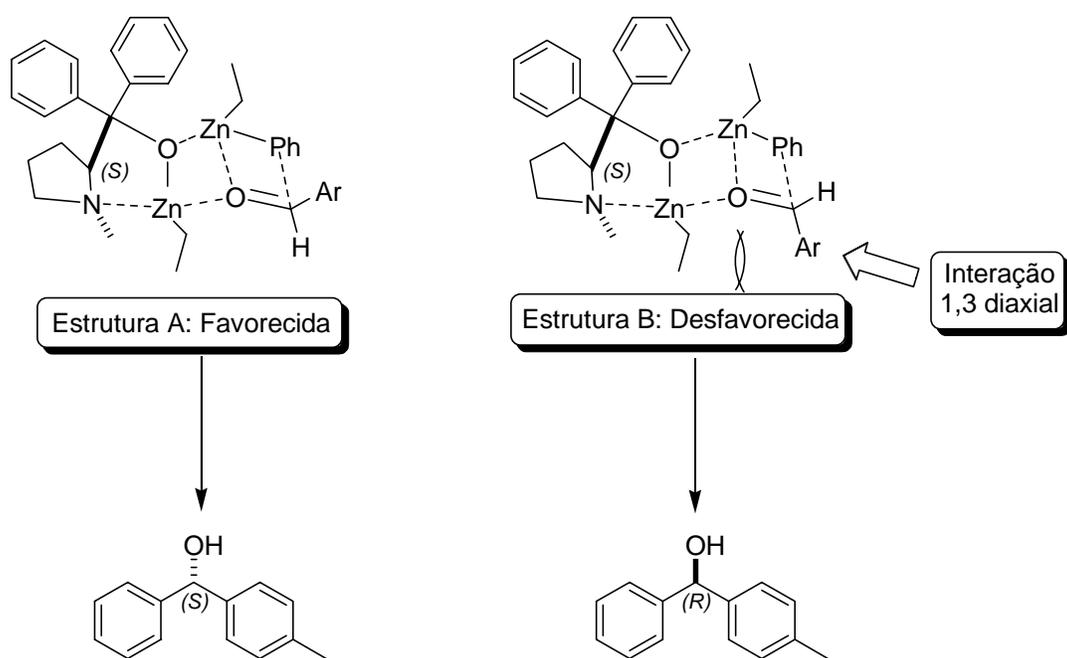


Figura 32. Estados de transição propostos para a arilação de aldeídos na presença do catalisador **6a**.

Em seguida, na presença do aldeído, ocorreria a formação de um estado de transição composto por três ciclos envolvendo um anel de cinco membros e dois anéis de quatro membros. Os arranjos espaciais possíveis para o complexo no estado de transição mostram que a estrutura **A** deve ser mais favorecida, em relação à estrutura **B** (Figura 32). Observando-se os dois complexos formadores do produto de arilação representados na Figura 32, podemos destacar a

⁷⁴ Fitzpatrick, K.; Hulst, R.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1861.

interação estérica entre o grupamento fenila do aldeído com a etila do átomo de zinco e ainda com o grupo ligado ao nitrogênio na estrutura **B**. Como consequência, o grupamento mais volumoso do aldeído se orientaria para fora do complexo, conforme já fora previamente proposto por Houk e colaboradores.⁷⁵ Assim, pode se concluir que o complexo que leva ao isômero (S) (Estrutura **A**) deve ser mais estável, e por isso favorecido. De fato, observou-se experimentalmente a formação preferencial do enantiômero (S).

2.5.1.3 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ARILZINCO A ALDEÍDOS NA PRESENÇA DA TERCEIRA GERAÇÃO DE LIGANTES: CONDIÇÕES CONVENCIONAIS E ACELERADAS POR MICROONDAS

Neste tópico, comentaremos sobre a aplicação da terceira geração de ligantes (álcoois aziridínicos) em reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos, tanto em condições convencionais quanto sob irradiação de microondas.

Tempo reacional é uma variável muito importante nos dias de hoje para o desenvolvimento de novos compostos e também em química combinatória.^{50b,76} Por exemplo, menores tempos reacionais podem acelerar o desenvolvimento de metodologias sintéticas bem como a síntese e a descoberta de novas drogas e fármacos.^{51,77} A substituição dos métodos tradicionais de aquecimento (banho de óleo, banho de areia, mantas e banho de água) pela radiação de microondas pode diminuir o tempo reacional de muitas reações orgânicas de horas ou dias para minutos e até mesmo segundos. Assim, esta técnica, bastante difundida nos últimos anos, vem atuando de uma maneira bastante conveniente para promover reações rápidas, uma vez que toda a energia é transferida diretamente para a mistura reacional.⁷⁸

⁷⁵ Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.

⁷⁶ (a) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.

⁷⁷ (a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.

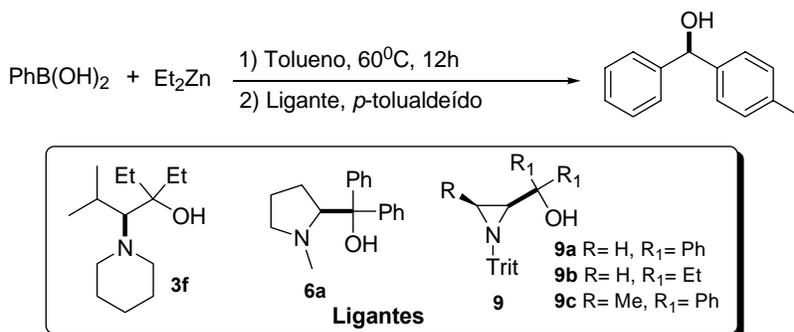
⁷⁸ (a). Leadbeater C. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881; (b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R.; *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653; (C) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.

Atualmente, uma série de reações vem sendo testadas sob condições de microondas, no entanto, suas versões assimétricas não são muito estudadas e se restringem apenas à reação de substituição alílica assimétrica catalisada por paládio.⁷⁹ Entretanto, apesar de uma variedade de reações, nenhum estudo havia sido realizado em adição enantiosseletiva de espécies de zinco a compostos carbonílicos bem como reações de transmetalção B-Zn. Assim, devido a um estudo bem sucedido utilizando-se os β -aminoálcoois quirais em reações de arilação assimétricas através do método convencional, resolvemos estender estes estudos e explorar a aplicabilidade destes compostos na reação assimétrica acelerada por microondas.

Em um primeiro momento, os experimentos foram conduzidos com a finalidade de se determinar a melhor condição reacional a ser utilizada nas reações de arilação enantiosseletivas, na presença da terceira geração de ligantes desenvolvidos neste trabalho. Para estes experimentos, realizou-se a arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico, cujos resultados estão resumidas na Tabela 15.

⁷⁹ (a) Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1082. (b) Kaiser, N.-F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 2. (c) Bremberg, U.; Lutsenko, S.; Kaiser, N.-F.; Larhed, M.; Hallberg, A.; Moberg, C. *Synthesis* **2000**, 1004.

Tabela 15. Arilação assimétrica de aldeído catalisada pelos ligantes quirais **3f**, **6a** e **9a-c**, sob condições convencionais^a.



Entrada	Ligante [mol %]	T [°C]	Rend. [%] ^b	ee. [%] ^{c,d}
1	3f (20)	20	97	97 (R)
2	6a (20)	0	95	94 (S)
3	9a (20)	20	96	96 (S)
4	9b (20)	20	97	98 (S)
5	9c (20)	20	96	17 (S)
6	9a (10)	20	97	96 (S)
7	9a (5)	20	95	91 (S)
8	9a (10)	0	94	96 (S)
9	9a (10)	60	96	80 (S)

^a Reação realizada na escala de 0,5 mmol com PhB(OH)_2 (2,4 eq), Et_2Zn (7,2 eq) em tolueno (agitado a 60 °C por 12 h [Tempo 1], após adição do ligante e do composto carbonílico agitado por 12 h [Tempo 2]). ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE, ver parte experimental. ^d Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.³¹

Inicialmente, os álcoois aziridínicos **9a** (R= H e R₁= Ph) e **9b** (R= H e R₁= Et) forneceram os produtos de arilação com excessos enantioméricos comparáveis aos obtidos quando se utilizaram os ligantes **3f** e **6a** (entradas 1 e 2 Vs 3 e 4). Quando o ligante **9c** (R = Me, R¹ = Ph) foi utilizado, obteve-se o produto em bom rendimento, porém com um drástico decréscimo no ee. Analisando este último resultado, podemos observar que efeitos estéreo na posição 2 da aziridina aparentam ser de crucial importância nesse sistema catalítico (entrada 5).

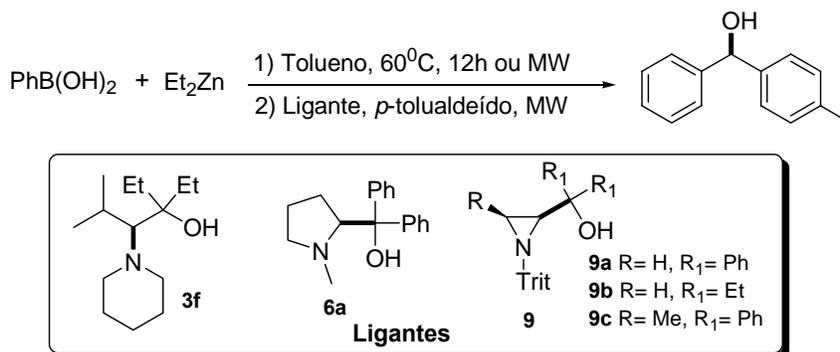
Em termos de eficiência, a quantidade do ligante **9a** pôde ser reduzida a 10 mol%, sem nenhuma perda no nível de enantioseleção (entrada 6). No entanto, quando a concentração do ligante foi reduzida para 5 mol%, um pequeno decréscimo no excesso enantiomérico da reação foi observado (entrada 7).

Com relação à temperatura da reação, podemos notar na entrada 8 que a diminuição da temperatura fornece o produto com mesmo rendimento e excesso enantiomérico. Ao conduzirmos esta reação à temperatura de 60°C (entrada 9), podemos observar que o rendimento permanece inalterado. No entanto, um decréscimo no excesso enantiomérico foi observado, se compararmos aos resultados obtidos quando esta reação foi conduzida à temperatura ambiente (entrada 6).

Após determinar a melhor condição reacional para o método convencional, estenderam-se estes estudos para as reações de arilação assimétrica aceleradas por microondas. Os experimentos foram realizados em um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2,45 GHz.

Inicialmente, foi estudado o tempo reacional necessário para realizar a adição da espécie arílica de zinco ao *p*-tolualdeído (T2 = tempo 2), utilizando-se 10 mol% do ligante **9a**, sob irradiação de microondas à potência de 300 W e temperatura de 60°C (**Método A**). Os resultados para estas reações assimétricas empregando-se diferentes combinações de tempo encontram-se descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Otimização das condições reacionais para as arilações assimétricas aceleradas por microondas na presença dos β -aminoálcoois **3f**, **6a** e **9a-c**^a



Entrada	L* [mol %]	T1	T2	Método ^b	Rend. [%] ^c	ee. [%] ^{d,e}
1	9a [10]	12h	10 min	A	94	96 (S)
2	9a [10]	12h	5 min	A	92	96 (S)
3	9a [10]	12h	2,5 min	A	86	95 (S)
4	9a [10]	12h	2 min	A	81	96 (S)
5	9a [10]	20 min	5 min	B	98	81 (S)
6	9a [10]	10 min	5 min	B	97	98 (S)
7	9a [10]	5 min	5 min	B	95	97 (S)
8	9a [10]	2,5 min	5 min	B	90	93 (S)
9	9b [10]	10 min	5 min	B	93	72 (S)
10	9c [10]	10 min	5 min	B	97	5 (S)
11	3f [20]	10 min	5 min	B	93	90 (R)
12	6a [20]	10 min	5 min	B	87	70 (S)

^a Todas as reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol. ^b **Método A:** As reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol com PhB(OH)₂ (2,4 equiv), Et₂Zn (7,2 equiv) em tolueno (primeiramente à 60 °C por 12 h [T1], após adição do ligante e do composto carbonílico com irradiação de mw a 300 W e 60°C [T 2]). **Método B:** As reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol com PhB(OH)₂ (2,4 equiv), Et₂Zn (7,2 equiv) em tolueno, com irradiação de mw a 300 W e 60°C [T 1], após adição do ligante e do composto carbonílico com irradiação de mw a 300 W e 60°C [T 2]). ^cRendimento isolado. ^d Determinado por CLAE, ver parte experimental. ^e Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.³¹

A partir do estudo realizado, pôde-se concluir que o tempo reacional (T2) não apresentou um papel determinante nas reações de adição aceleradas por microondas, uma vez que, sendo realizada em diferentes tempos reacionais, a reação mostrou-se pouco sensível, fornecendo os produtos em bons rendimentos e ee. Como pode ser visto na Tabela 16, foram usados tempos reacionais na ordem de 10 , 5 , 2,5 e 2 min (entradas 1-4 respectivamente). No primeiro exemplo da tabela, podemos observar o resultado da adição de PhZnEt ao tolualdeído, na presença do catalisador **9a**, levando à formação do respectivo álcool com 94% de rendimento e 96 % de ee. Quando o tempo reacional foi reduzido para 5 mim, observou-se que não ocorre variações no rendimento, bem como no ee (entradas 1 Vs 2). Porém, reduzindo novamente o tempo reacional para 2,5 ou 2 min, o produto de arilação é obtido com decréscimo no rendimento, mas sem nenhuma variação em relação ao ee. (entradas 3 e 4).

Como estudo posterior da presente metodologia, decidiu-se realizar a reação de troca B-Zn sob irradiação de microondas, utilizando 300 W de potência a 60^oC. Sob essas condições, os diarilcarbinóis puderam ser obtidos em altos rendimentos e excessos enantioméricos, em um procedimento *one pot* (**Método B**). Variações no tempo reacional para realizar a troca B-Zn (T1), também foram estudados. Como mostrado nas entradas 6-9, tempos reacionais de 20, 10, 5 e 2,5 mim foram empregados. O melhor tempo reacional estabelecido para a geração da espécie arílica de zinco foi 10 min (T1), com posterior adição do ligante **9a** e do composto carbonílico. A mistura reacional é irradiada a 300 W por 5 mim, sob uma temperatura de 60^oC, sendo o produto obtido em 97% de rendimento e 98% de excesso enantiomérico (entrada 6).

Com as condições reacionais otimizadas, estenderam-se os estudos aos outros ligantes aziridínicos e aos ligantes **3f** e **6a**. Como pode ser observado nas entradas 9 e 10, os β -aminoálcoois aziridínicos **9b** e **9c** catalisaram a reação, fornecendo o produto em ótimos rendimentos, porém com excessos enantioméricos muito inferiores se comparados à reação em que empregou-se o ligante **9a** (entrada 6 Vs 9 e 10). Quando o ligante **3f** foi utilizado, o diarilcarbinol foi obtido em 90 % de ee e com rendimento de 93 % (entrada 11). O ligante **6a**

não se mostrou eficiente nestas condições reacionais, uma vez que levou à formação do produto com baixa enantiosseletividade (entrada 12).

O curso estereoquímico desta reação deve seguir o mesmo caminho das reações realizadas em condições clássicas, uma vez que os produtos obtidos se apresentaram com a mesma estereoquímica.

Esses resultados nos motivaram a continuar os estudos com o catalisador **9a**. Assim, realizamos a adição enantiosseletiva de PhZnEt a outros aldeídos aromáticos (Tabela 17).

Observou-se, a partir dos dados da Tabela 17, que o ligante **9a** possui uma boa eficiência em reações de adição de arilzinco a benzaldeídos substituídos, com rendimentos variando de 88 a 98 % e os excessos enantioméricos de 70-98 %.

Quando se analisaram-se os resultados obtidos na adição de PhZnEt a aldeídos aromáticos com substituintes doadores de elétrons (Tabela 17, entradas 1 e 2), obtiveram ótimos rendimentos, bem como altos níveis de indução assimétrica. O *para*-tolualdeído forneceu o produto com ótimo rendimento e 98 % de ee em favor do enantiômero de configuração S (entrada 1). Uma possível aplicação desta classe de compostos na síntese de moléculas biologicamente ativas pode ser vista na Figura 33. O (*S*)-fenil-*p*-toluil-metanol é o intermediário direto para síntese da (*S*)-*p*-orfenadrina, uma droga anticolinérgica e antihistamínica.

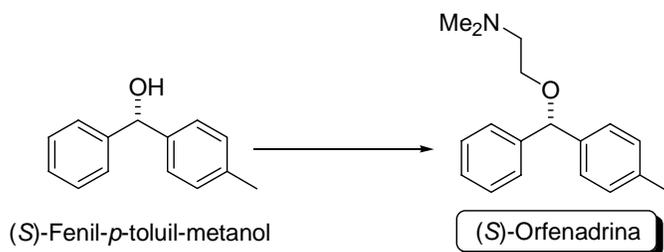


Figura 33. (*S*)-Orfenadrina: Composto farmacologicamente ativo

Utilizando-se aldeídos contendo em sua estrutura grupos retiradores de elétrons (Tabela 17, entradas 3 e 4), foram obtidos bons rendimentos e excelentes níveis de enantiosseleção.

Tabela 17: Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos, utilizando o ligante quiral **9a**, sob radiação de microondas

$$\text{Ar}^1\text{B(OH)}_2 + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Ar}^2\text{CHO}]{\text{tolueno, mw}, \text{ligante } \mathbf{9a} \text{ (10 mol\%)}} \text{Ar}^1\text{-CH(OH)-Ar}^2$$

Entrada	Ar ¹	Ar ²	Rend. [%] ^b	ee. [%] ^{c,d}
1	Ph	p-MePh	97	98 (S)
2	Ph	o-MePh	98	93 (S)
3	Ph	p-ClPh	93	93 (S)
4	Ph	o-ClPh	88	98 (S)
5	p-ClPh	Ph	90	89 (R)
6	p-MePh	Ph	96	70 (R)

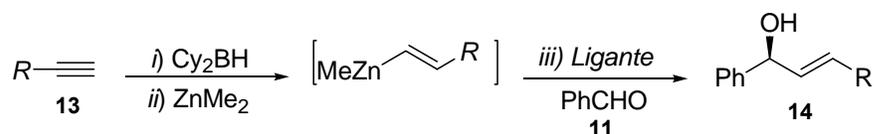
^a **Método B:** As reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol com PhB(OH)₂ (2,4 equiv), Et₂Zn (7,2 equiv) em tolueno com irradiação de mw a 300 W e 60°C [T 1], após adição do ligante e do composto carbonílico com irradiação de mw a 300 W e 60°C [T 2]). ^bRendimento isolado. ^c Determinado por CLAE, ver parte experimental. ^d Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura. ³¹

O desempenho da reação de adição enantiosseletiva de diferentes reagentes arilzinc, obtidos através da reação de troca boro-zinco sob irradiação de microondas, também foi estudado. Os resultados podem ser vistos na Tabela 17, entradas 5 e 6, na qual se verifica que na reação que emprega ácido borônico contendo grupamento doador de elétrons (*p*-MePh) sofre uma significativa redução no excesso enantiomérico com relação ao obtido com ácido fenilborônico. Porém, quando o ácido borônico apresenta grupamento retirador de elétrons (*p*-ClPh) ligado ao anel aromático, observa-se um pequeno decréscimo no excesso enantiomérico da reação.

2.5.2 - ADIÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALQUENILZINCO A ALDEÍDOS

Os álcoois alílicos opticamente ativos são importantes intermediários para a síntese de compostos que possuem atividades biológicas e farmacológicas.^{21a, 80} Isto deve-se ao fato da unidade alílica poder ser transformada em vários outros grupos funcionais.^{21d,21e,81}

Baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes quirais para reação de adição de espécies organozinco a compostos carbonílicos,^{11,12,13} e motivados pelos excelentes resultados obtidos com ligantes quirais **9a-c** em catálise assimétrica, nos propusemos a avaliar o potencial catalítico e de indução de assimetria desses ligantes em reações de adição enantiosseletivas de alquenilzinco a aldeídos (Esquema 35).



Esquema 35

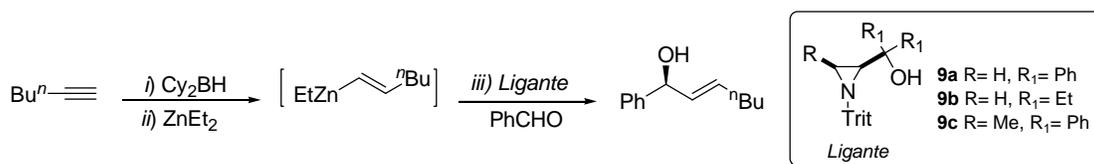
O reagente alquenilzinco foi preparado *in situ* pela reação de hidroboração de acetilenos terminais e posterior transmetalção com diorganozinco. Essa metodologia se mostrou muito vantajosa, uma vez que pôde ser realizada em um único balão reacional. Então, pelo tratamento de uma solução do acetileno em tolueno a $-78^{\circ}C$ com diciclohexil borana e posterior reação com diorganozinco, gerou-se a espécie de alquenilzinco desejada. Na seqüência, foi adicionado o catalisador quiral seguido da adição do aldeído, obtendo-se o produto de alquenição em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos.

⁸⁰ Wipf, P.; Kendall, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1779.

⁸¹ (a) Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677. (b) Garcia, C.; Libra, E. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3210. (c) Jeon, S.-J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544. (d) Lurain, A. E.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262. (e) Kin, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia, P. G.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (f) Lurain, A. E.; Maestri, A.; Kellz, A. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *126*, 3608.

Em um primeiro momento, os experimentos foram conduzidos com a finalidade de se determinar o melhor solvente, ou a melhor mistura de solventes, a ser utilizada nessas reações, a melhor temperatura reacional, bem como a quantidade de catalisador. Para esses testes iniciais, realizou-se a alqueniilação do benzaldeído com hexino. Os resultados estão resumidos na Tabela 18.

Tabela 18. Determinação da melhor condição reacional para a adição enantiosseletiva de alquenzinco ao benzaldeído.



Entrada	Ligante [mol%]	Temp. [°C]	Tempo [h]	Rend.(%) ^a	ee (%) ^b
1	9a (15)	-20	18	88	93 (S)
2	9a (10)	-20	18	87	92 (S)
3	9a (5)	-20	18	83	85 (S)
4	9a (2.5)	-20	18	72	79 (S)
5	9a (10)	-40	24	68	92 (S)
6	9a (10)	-78	36	36	94 (S)
7 ^c	9a (10)	-20	18	84	90 (S)
8	9b (10)	-20	18	82	91 (S)
9	9c (10)	-20	18	79	46 (S)
10 ^d	9a (10)	-20	18	93	95 (S)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD-H. ^c Reação realizada utilizando-se tolueno/hexano como solvente em uma mistura 1:1. ^d Me₂Zn foi utilizado como reagente de transmetalização.

Primeiramente, elegemos a aziridina aminoálcool **9a** como representante desta classe de compostos, para realizarmos os estudos referentes à quantidade ótima de catalisador a ser empregado nesta reação, assim como determinar a temperatura mais adequada. Para identificarmos a quantidade ideal de ligante, foram realizadas reações em tolueno à temperatura de -20^oC, em um período de 18 horas, com 1 mmol de aldeído, sendo a única variante da reação

a quantidade de ligante empregado. Como pode ser visto na Tabela 18, foram usadas quantidades de catalisador na ordem de 15 , 10 , 5 e 2,5 mol% (entradas 1-4). Analisando os dados referentes às entradas 1 e 2, podemos notar que a variação de rendimento, em relação à quantidade de ligante empregada (15 a 10 mol%) é praticamente desprezível, podendo ser considerada como invariável. Observamos, também, que um decréscimo na quantidade do catalisador, de 10 para 5 mol%, não teve influência no rendimento, o mesmo não ocorrendo com o excesso enantiomérico do produto, que sofreu uma significativa redução (entrada 3). Esse mesmo fenômeno foi observado quando empregamos 2,5 mol% do catalisador, sendo o produto obtido em 72 % de rendimento e 79 % de ee.

Com base nestes dados, elegemos que 10 mol% do ligante seria a quantidade ideal para podermos elaborar o estudo seguinte, que consistiu na determinação da temperatura ideal para realizar esta reação. Para este estudo, conduzimos as reações nas condições ideais determinadas (entrada 2). Quando a temperatura reacional foi reduzida de -20°C para -40 e -78°C , obteve-se o produto em um mesmo nível de enantiosseleção, porém com um drástico decréscimo no rendimento (entradas 5 e 6, respectivamente).

Esta reação se mostrou pouco sensível ao solvente, ou mistura de solventes utilizados. Quando a reação foi realizada em uma mistura de tolueno/hexano numa proporção de 1:1, obteve-se o produto de alquenação com 90 % de ee, em 84 % de rendimento (entrada 7).

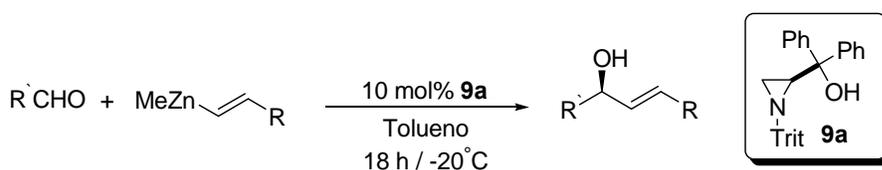
Na seqüência, foi examinada a influência dos grupamentos R e R¹. O ligante **9b** (R = H, R¹ = Et), quando testado, resultou no produto de adição em um mesmo nível de enantiosseleção, sendo que o mesmo foi obtido em 91 % ee (entrada 1 Vs entrada 8). Quando o ligante **9c** (R = Me, R¹ = Ph) foi utilizado, obteve-se o produto em bom rendimento, porém com um drástico decréscimo no ee (entrada 9).

A influência da espécie organozinco utilizada para a reação de formação da espécie de alquenzinco através da troca B-Zn também foi avaliada. Um acréscimo na enantiosseletividade foi observado quando-se empregou Me₂Zn

como reagente de transmetalização, fornecendo o produto com 95 % de ee, em 93 % de rendimento (entrada 10).

Em todos os casos estudados, não se observou a contaminação dos álcoois alílicos com o correspondente álcool alquílico, resultante da transferência direta do grupamento alquílico do dialquilzinco ao aldeído. Observou-se, também, que nestes testes iniciais todos os ligantes levaram à formação do álcool (*E*)-1-fenilhept-2-en-1-ol (**14a**) com configuração *S*. A configuração absoluta dos álcoois quirais sintetizados foi determinada por comparação com dados da literatura.^{21g}

Tabela 19. Alquenilações assimétricas de aldeídos catalisadas pelo ligante quiral **9a**



Entrada	Acetileno (R)	Aldeído (R')	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	<i>n</i> -hexila	Ph	94	94 (<i>S</i>)
2	<i>ter</i> -butila	Ph	96	97 (<i>S</i>)
3	ciclohexila	Ph	92	97 (<i>S</i>)
4	<i>ter</i> -butila	<i>p</i> -MePh	83	95 (<i>S</i>)
5	<i>ter</i> -butila	<i>p</i> -OMePh	86	88 (<i>S</i>)
6	<i>ter</i> -butila	<i>p</i> -ClPh	89	91 (<i>S</i>)
7	<i>ter</i> -butila	<i>p</i> -BrPh	88	95 (<i>S</i>)
8	<i>ter</i> -butila	<i>p</i> -CH ₃ CO ₂ Ph	97	90 (<i>S</i>)
9	<i>ter</i> -butila	<i>o</i> -BrPh	89	81 (<i>S</i>)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE, utilizando-se colunas Daicel Chiralcel.

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e acetilenos, no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor catalisador **9a**. Os resultados estão sumarizados na Tabela 19.

Observou-se a partir dos dados da Tabela 19, que o ligante **9a** possui boa eficiência em reações de adição de grupamentos alquenila a aldeídos, com rendimentos variando de 86-97% e excessos enantioméricos de 81-97%.

Nesse estudo complementar, verificou-se que o substituinte da posição propargílica possuía um pequeno efeito na enantiosseletividade da reação. Inicialmente, variou-se a estrutura do acetileno utilizado na geração da espécie vinílica de zinco (Tabela 19, entradas 1-3). Quando se utilizou *n*-hexilacetileno, o produto de alquenilação do benzaldeído foi obtido em 94% de excesso enantiomérico e 94% de rendimento (entrada 1). Acréscimos nos níveis de enantiosseleção foi observado quando se utilizaram acetilenos com uma maior demanda estérica. Quando se empregou *ter*butilacetileno e ciclohexilacetileno, obtiveram os álcoois alílicos correspondentes, em 97% de excesso enantiomérico, com ótimos rendimentos para ambos os exemplos (entradas 2 e 3).

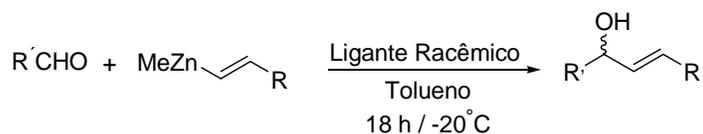
Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos, observou-se que a reação não aparenta ser suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores de elétrons quanto de grupamentos doadores de elétrons, uma vez que todos os excessos enantioméricos obtidos com esses aldeídos apresentaram-se com excelentes níveis de enantiosseleção (entradas 1-8).

Quando se analisaram os resultados obtidos na adição da espécie de vinilzinco gerada a partir do *ter*butilacetileno a aldeídos aromáticos com substituintes doadores de elétrons (entradas 4 e 5), foram obtidos bons rendimentos e excelentes níveis de indução assimétrica.

Utilizando-se aldeídos contendo em sua estrutura grupos retiradores de elétrons (entradas 6-8), bons rendimentos foram obtidos e excelentes níveis de enantiosseleção foram observados. Os ee variaram na faixa de 90 a 95%.

No caso dos aldeídos com substituinte na posição *orto*, observou-se um efeito de natureza estérica no excesso enantiomérico, uma vez que a presença desses substituintes levou a um decréscimo no excesso enantiomérico do produto obtido (entrada 9).

Os excessos enantioméricos dos álcoois quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD[®], CHIRALCEL OD-H[®] e CHIRALCEL AD[®], empregando como fase móvel uma mistura de hexano:iso-propanol e um detector de UV visível com comprimento de onda de 254 nm. Estes padrões foram preparados por adição das espécies de alquêniznco aos correspondentes aldeídos, na presença de um aminoálcool racêmico (Esquema 36).



Esquema 36: Reação de preparação dos padrões racêmicos

A título de exemplo, escolheu-se o cromatograma da reação de alquênicação do benzaldeído com terbutilacetileno (Tabela 19, entrada 5), na presença do catalisador **9a** (Figura 34). Os cromatogramas foram obtidos utilizando-se um cromatógrafo líquido equipado com uma coluna quiral CHIRALCEL OD-H[®] e na Figura 35 encontra-se o cromatograma do padrão racêmico.

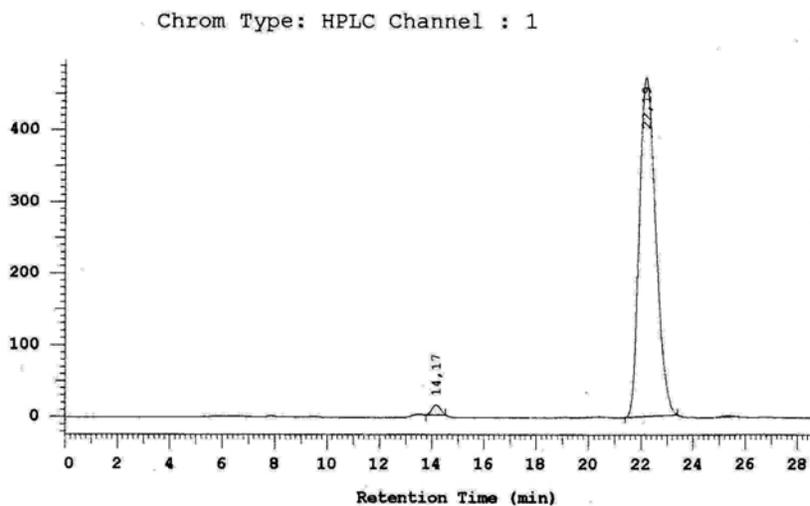


Figura 34: Cromatograma do produto de alquênicação do benzaldeído com terbutilacetileno na presença do ligante **9a**

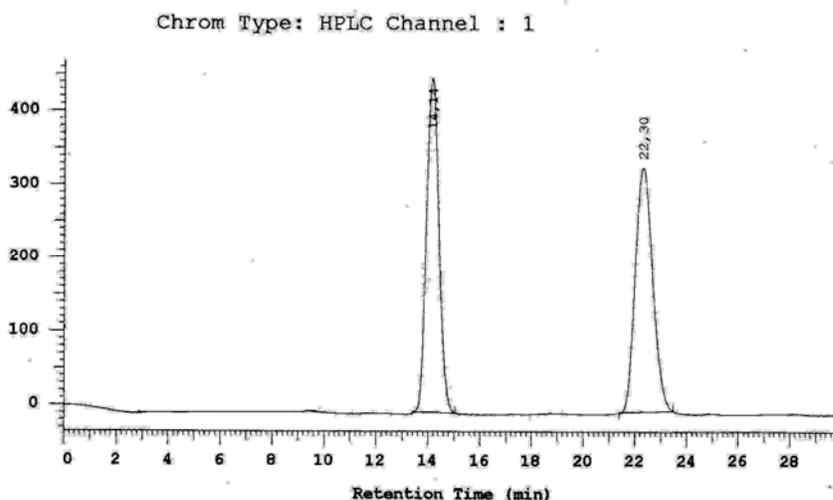
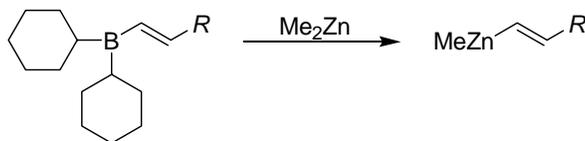


Figura 35: Cromatograma do produto de alquenação racêmico.

Os resultados discutidos até então nos permitem propor um modelo para o estado de transição da reação de alquenação do benzaldeído, na presença do catalisador **9a** (Figura 36). Este modelo sugerido é uma analogia com os já largamente estudados para a alquilação de aldeídos com compostos diorganozinco. Na primeira etapa, provavelmente ocorreria a formação do intermediário vinílico de zinco (Esquema 37). É conhecido que em reagentes do tipo metil(alquenil)zinco, o grupamento alquenila é mais reativo do que o grupamento metila,^{21a} podendo-se transferir mais facilmente. Em um segundo momento, ocorreria a complexação desta espécie de alquenilzinco, com o catalisador.



Esquema 37.

Conforme os modelos propostos por Noyori¹⁰, deve haver uma complexação inicial entre o átomo de oxigênio do álcool aziridínico **9a** e também do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio com uma molécula do reagente

aquenilzínco formado. Em seguida, na presença de benzaldeído, este átomo de zinco que está deficiente de elétrons complexaria com o oxigênio da carbonila. Assim, uma outra molécula da espécie de zinco complexaria com o átomo de oxigênio do catalisador, aumentando a nucleofilicidade do grupamento vinila.

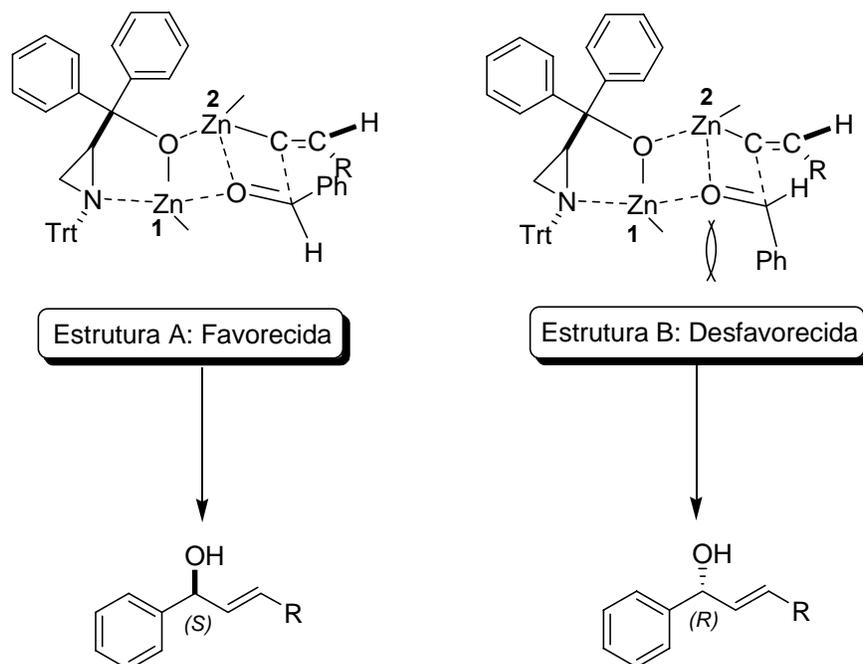


Figura 36: Estados de transição propostos para a alquenação de aldeídos na presença do catalisador **9a**.

Desta forma, ocorreria a formação de um estados de transição composto por três ciclos envolvendo um anel de cinco membros e dois anéis de quatro membros. O anel de cinco membros seria formado com o átomo de Zn-1 complexado entre o átomo de oxigênio e o nitrogênio do sistema aziridínico. Os anéis de quatro membros seriam formados pelo átomo de Zn-1, complexado com o oxigênio do aminoálcool e com o oxigênio do aldeído e também, com o átomo de Zn-2, pela complexação do grupamento vinila ligado ao mesmo e à molécula de aldeído.

Com isso, o zinco complexado com o oxigênio do aldeído, juntamente com o oxigênio e o nitrogênio, aumentaria a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído e desta forma, facilitaria a transferência do grupamento vinila

ligado ao átomo de Zn-2 para o aldeído, formando o álcool secundário (Estruturas **A** e **B**).

Os arranjos espaciais possíveis para o complexo no estado de transição mostram que a Estrutura **A** deve ser mais favorecida, em relação à Estrutura **B**, em virtude das interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial entre o grupamento metila axial ligado ao átomo de Zn-1 e o grupamento arila do composto carbonílico, como mostra a Figura 27. Neste estado de transição proposto, podemos observar, também, que o grupamento tritila ligado ao nitrogênio aziridínico estaria posicionado em *trans* ao anel aromático do composto carbonílico.

Levando em conta essas considerações, é de se supor que o complexo que leva ao isômero S (Estrutura **A**) deve ser mais estável, e por isso, favorecido em comparação com a Estrutura **B**, que forneceria o álcool com configuração *R*. Este fato foi observado experimentalmente com a formação preferencial do isômero S.

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

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

O aminoálcool **3f**, além de ser um excelente catalisador para a adição de dietilzinco a aldeídos, mostrou-se muito eficiente, também, catalisando as reações de arilação via ácido borônico a aldeídos, fornecendo os respectivos álcoois em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos. Cabe salientar que o método utilizado, neste caso, mostrou-se muito vantajoso, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos com um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes dos materiais de partida, ou seja, do ácido borônico e do aldeído.

Com a síntese da segunda e terceira gerações de ligantes, os ligantes **6a-c** e **9a-c**, pudemos fazer um estudo da influência do tamanho dos anéis nitrogenados complexantes, presentes na estrutura dos ligantes. O aminoálcool **6a** (derivado da prolina) levou ao produto de arilação em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. O mesmo pôde ser observado com o ligante **9a** (álcool aziridínico), que levou ao produto de arilação com ótimos rendimentos e excessos enantioméricos. Com esses ligantes nitrogenados de 5 e 3 membros, observou-se preferencialmente a formação do enantiômero do diarilmetanol de configuração *S*, divergindo assim do resultado quando se utilizou o ligante **3f** que fornece o enantiômero de configuração *R*.

Os ligantes **3f**, **6a**, **9a-c** também foram testados em reações de arilação de aldeídos aceleradas por microondas. Neste caso, os produtos de arilação foram obtidos em ótimos rendimentos, em apenas 15 minutos de reação. Os excessos enantioméricos sofreram pequenas variações quando os aminoálcoois **3f**, **6a**, **9a** e **9b** foram utilizados. O aminoálcool **9a**, que apresentou ótimo desempenho nas reações de adições arílicas clássicas, se mostrou também eficiente nessas

condições, levando à formação do produto desejado na faixa de 70-98 % de excesso enantiomérico.

O álcool aziridínico **9a**, além de ser um excelente catalisador para a adição de arilzinco a aldeídos, mostrou-se muito eficiente, também, catalisando as reações de adição direta de alquenilzinco a aldeídos, fornecendo os respectivos álcoois alílicos quirais em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos. É interessante salientar, também, que o método utilizado, neste caso, mostrou-se muito vantajoso, uma vez que o reagente de alquenilzinco foi gerado *in situ*.

Dado o sucesso obtido com esta classe de β -aminoálcoois nessas reações, é pertinente considerar-se que as mesmas possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, onde poderiam atuar como ligantes quirais em várias outras reações de adição de espécies de zinco geradas pela troca B-Zn a compostos carbonílicos. Além disso, esses compostos, ou derivados, apresentam potencial catalítico para atuarem em inúmeras outras reações enantiosseletivas, tais como adições conjugadas em enonas cíclicas e acíclicas, reações de organocatálise assimétricas e adições nucleofílicas de organozinco à iminas, dentre outras.

Por último, cabe ressaltar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultou na produção de quatro artigos, submetidos em periódicos de nível internacional de boa qualidade, sendo dois deles já aceitos para publicação e os demais se encontram em fase de reavaliação.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HSQC foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM) e Varian Mercury na frequência de 300, 400 e 500 MHz (Institut of Plant Biochemistry-Halle, Alemanha). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Para a determinação dos excessos enantioméricos dos álcoois secundários quirais, foram empregados dois cromatógrafos líquidos de alta performance (CLAE), modelos: Shimadzu, SCL – 10 Avp e HP 1100, utilizando-se em ambas colunas quirais Daicel Chiracel OD-H, OJ-H, AD-H e AJ-H, e detector de UV visível.

3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

3.1.4. Ponto de Fusão.

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301, não aferido.

3.1.5. Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

3.1.6. Destilador Horizontal.

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

3.1.7. Polarímetro.

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 1 cm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

3.1.8. Microondas.

As reações em microondas foram realizadas utilizando-se um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2450 MHz, com potência máxima de 300 W.

3.1.9. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁸² Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno e éter etílico foram destilados sob sódio metálico e metanol foi seco com óxido de cálcio.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

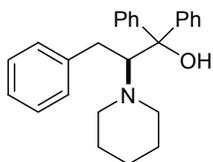
3.2.1. Procedimento geral para a síntese dos piperidino e pirrolidino-ácóis (3a-h).

Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se Et₂O seco (15 mL), Mg (0,360g, 15 mmol) e haleto apropriado (15 mmol). Reagiu-se a mistura até total consumo do magnésio e então adicionou-se o aminoéster correspondente (3 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 12 horas e então uma solução 2M de NaOH (20 mL) foi adicionada. Filtrou-se através de uma camada de celite lavando sucessivas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄,

⁸² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

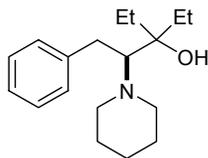
filtradas e os solventes removidos sob vácuo. Em um outro balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, solubilizou-se o produto bruto em CH₃CN (10 mL) e adicionou-se sob uma solução do correspondente diiodoalcano (3,2 mmol), K₂CO₃ (3,2 mmol) em CH₃CN (5 mL). O sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 24 horas. Após este período, filtrou-se a reação. Lavou-se a fase orgânica com água (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e os solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.1.1. (S)-1,1,3-Trifenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3a).



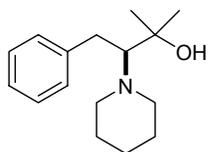
Rendimento: 82 %; $\alpha_D^{20} = +39$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,57-7,50$ (m, 5H); 7,33-7,23 (m, 10H); 3,89 (dd, 1H, $J^1 = 11,8$, $J^2 = 1,8$); 3,22 (dd, 1H, $J^1 = 14,7$, $J^2 = 1,8$), 2,74 (dd, 1H, $J^1 = 14,7$, $J^2 = 11,8$); 2,39-2,35 (m, 2H); 2,06-2,01 (m, 2H); 1,34-1,18 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 145,60$; 144,43; 140,24; 129,28; 128,91; 128,88; 128,28; 128,19; 128,00; 127,84; 127,51; 127,29; 127,13; 126,65; 126,14; 77,50; 74,10; 52,91; 34,56; 27,55; 25,18; HRMS m/z calcd para C₂₆H₂₉ON + H⁺ 372,2321, encontrado 372,2616.

3.2.1.2 (S)-3-Etil-1-fenil-2-(piperidin-1-il)pentan-3-ol (3b).



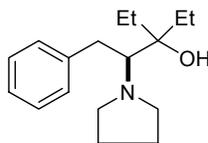
Rendimento: 92 %; $\alpha_D^{20} = -26$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,28-7,16$ (m, 5H); 4,32 (m, 1H); 2,98-2,96 (m, 1H); 2,96-2,86 (m, 1H); 2,75-2,74 (m, 1H); 2,50-2,49 (m, 4H); 1,78-1,76 (m, 1H); 1,48-1,41 (m, 6H); 1,31-1,25 (m, 3H); 0,96-0,91 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 141,05$; 129,01; 128,17; 125,86; 74,12; 71,12; 53,45; 32,03; 29,07; 27,56; 27,04; 24,38; 7,85; 7,64. HRMS m/z calcd para C₁₈H₂₉ON + H⁺ 276,2322, encontrado 276,2319.

3.2.1.3. (S)-2-Metil-4-fenil-3-(piperidin-1-il)butan-2-ol (3c).



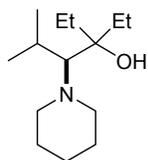
Rendimento: 97 %; $\alpha_D^{20} = -49$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,31-7,18$ (m, 5H); 2,94-2,85 (m, 2H); 2,76-2,72 (m, 1H); 2,54-2,52 (m, 4H); 1,56-1,53 (m, 2H); 1,48-1,45 (m, 2H); 1,32-1,31 (m, 2H); 1,22-1,18 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 140,56$; 129,00; 128,30; 126,02; 75,49; 70,39; 53,04; 32,17; 29,03; 26,84; 25,25; 24,24; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ON} + \text{H}^+$ 248,2008, encontrado 248,2005.

3.2.1.4. (S)-3-Etil-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)pentan-3-ol (3e).

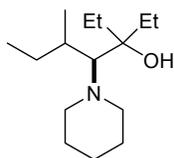


Rendimento: 78 %; $\alpha_D^{20} = -35$ ($c=1,01$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,32-7,09$ (m, 5H); 4,02-4,01 (m, 1H); 3,33-3,32 (m, 1H); 2,87-2,81 (m, 2H); 2,70-2,69 (m, 2H); 2,55-2,53 (m, 2H); 1,56-1,54 (m, 4H); 1,44-1,41 (m, 2H); 1,29-1,15 (m, 2H); 0,96-0,89 (m, 6H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 140,84$; 129,04; 128,24; 125,86; 73,95; 65,34; 56,22; 31,39; 27,29; 24,02; 23,32; 7,78; 7,64. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ON} + \text{H}^+$ 262,2165, encontrado 262,2161.

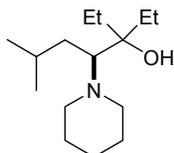
3.2.1.5. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)hexan-3-ol (3f).



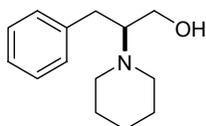
Rendimento: 92 %; $\alpha_D^{20} = -25$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,92-2,91$ (m, 2H); 2,67-2,65 (m, 2H); 2,21-2,19 (m, 1H); 2,02-1,99 (m, 2H); 1,88-1,69 (m, 2H); 1,57-1,43 (m, 6H); 1,43-1,31 (m, 1H); 1,06-0,84 (m, 12H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 74,20$; 73,15; 52,82; 29,25; 28,60; 28,27; 27,27; 24,72; 23,82; 22,32; 8,11; 7,80; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{ON} + \text{H}^+$ 228,2321, encontrado 228,2320.

3.2.1.6. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3g).

Rendimento: 88 %; $\alpha_D^{20} = +21$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,92-2,91$ (m, 2H); 2,63-2,61 (m, 2H); 2,34-2,32 (m, 1H); 1,79-1,77 (m, 4H); 1,54-1,41 (m, 5H); 1,23-1,21 (m, 4H); 0,97-0,84 (m, 12H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 73,61$; 71,82; 52,90; 34,41; 29,05; 28,38; 27,34; 26,79; 24,73; 17,73; 10,80; 8,14; 7,75; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ON} + \text{H}^+$ 242,2778, encontrado 242,2777.

3.2.1.7. (S)-3-Etil-6-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3h).

Rendimento: 84 %; $\alpha_D^{20} = +6,0$ ($c=2,3$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,85-2,80$ (m, 2H); 2,60-2,58 (m, 3H); 1,72-1,66 (m, 3H); 1,55-1,54 (m, 4H); 1,36-1,30 (m, 6H); 0,95-0,83 (m, 12H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 74,01$; 66,76; 35,96; 28,71; 27,47; 27,03; 26,54; 26,13; 24,73; 24,28; 21,21; 7,77; 7,46; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ON} + \text{H}^+$ 242,2778, encontrado 242,2777.

3.2.2. Procedimento para a síntese do (S)-3-Fenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3d).

Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se AlLiH_4 (3,802g, 10 mmol) e THF seco (20 mL). A esta suspensão adicionou-se, lentamente, (*L*)-fenilalanina (5 mmol) a 0°C . Após a adição, refluxou-se a mistura reacional por 12h. Em seguida, resfriou-se o sistema a 0°C e uma solução 2M de NaOH (20 mL) foi adicionada. Filtrou-se através de uma camada de celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em CH_3CN (10 mL) e adicionado à uma

solução do diiodopentano (3,2 mmol) em CH₃CN (5 mL) e K₂CO₃ (3,2 mmol). Refluxou-se por 24 horas e, posteriormente, filtrou-se a reação. Lavou-se a fase orgânica com água (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

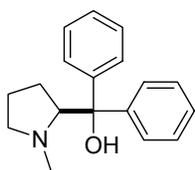
Rendimento: 93 %; $\alpha_D^{20} = -15$ (c=1,0, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,26-7,10$ (m, 5H); 3,42 (s, 1H); 3,33-3,31 (m, 2H); 2,94-2,90 (m, 2H); 2,72-2,68 (m, 2H); 2,43-2,41 (m, 2H); 2,30-2,26 (m, 2H); 1,61-1,45 (m, 6H).; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 139,21$; 128,44; 127,94; 125,54; 67,22; 59,32; 48,91; 31,48; 26,22; 24,35; HRMS *m/z* calcd para C₁₄H₂₁ON + H⁺ 220,1695, encontrado 220,1691.

3.2.3. Procedimento geral para a síntese dos *N*-metil pirrolidinil metanóis (6).

Em balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF seco (20 mL) e *N*-Boc Prolina metil éster (2,291g, 10 mmol). Em seguida, adicionou-se, lentamente, uma solução do reagente de Grignard, previamente preparado em outro balão, a partir do brometo apropriado (40 mmol), Mg (0,959g, 40 mmol) e por último, THF seco (40 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 4 horas. Após, adicionou-se uma solução 2M de NaOH (20 mL). Filtrou-se o sistema através de uma camada de celite e o filtro foi sucessivamente lavado com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido no rotaevaporador. Em um outro balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se o respectivo *N*-Boc aminoálcool solubilizado em THF (30 mL). Após, resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se lentamente LiAlH₄ (0,759g, 20 mmol). Em seguida, o balão reacional foi aquecido à temperatura de refluxo por 2h. Posteriormente, resfriou-se a

solução a 0°C e adicionou-se solução 2M de NaOH (20 mL). Em seguida, filtrou-se a solução através de uma camada de celite e lavou-se o filtro com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

(S)-1-metilpirrolidin-2-il difenilmetanol (6a).



Rendimento: 83%; p.f. 68,5 – 68,9 °C; $[\alpha]_D^{20} + 19$ ($c = 1,2$, CH₂Cl₂);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,63-7,61$ (m, 2H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 4H); 7,10-7,09 (m, 2H); 4,84 (bs, 1H); 3,61-3,58 (m, 1H);

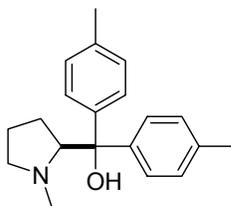
3,09-3,07 (m, 1H); 2,43-2,37 (m, 1H); 1,87-1,79 (m, 4H); 1,68-1,57 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 148,20$; 146,68; 127,92; 126,05; 125,44; 77,36;

71,94; 59,07; 42,90; 29,81; 23,94. HRMS m/z calcd para C₁₈H₂₁NO + H⁺ 268,1701,

encontrado 268,1696.

(S)-1-metilpirrolidin-2-il di-*p*-toluilmetanol (6b).



Rendimento: 85%; p.f. 94 - 96°C; $[\alpha]_D^{20} + 19,7$ ($c = 2,0$, CHCl₃);

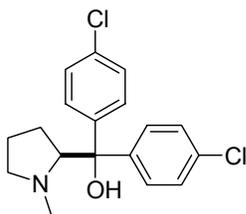
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,49-7,47$, (m, 2H); 7,39-7,36 (m, 2H); 7,11-7,06 (m, 4H); 3,58-3,53 (m, 1H); 3,11-3,08 (m, 1H);

2,46-2,39 (m, 1H); 2,28-2,24 (s, 6H); 1,90-1,82 (m, 4H); 1,72-

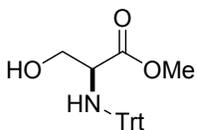
1,66 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 145,39$; 143,93; 135,31; 128,58;

125,15; 77,23; 71,86; 59,18; 43,14; 29,92; 24,08, 21,03. HRMS m/z calcd para

C₂₀H₂₅NO + H⁺ 296,2014, encontrado 296,1944.

(S)-1-metilpirrolidin-2-il p-cloro-difenilmetanol (6c).

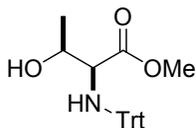
Rendimento: 78%; $[\alpha]_D^{20} + 41$ ($c=1,05$, CHCl_3).; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65-7,60$ (m, 2H); 7,58-7,55 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 4H); 5,28 (s, 1H); 3,63-3,59 (m, 1H); 3,12-3,08 (m, 1H); 2,48-2,40 (m, 1H); 1,92-1,81 (m, 4H); 1,71-1,61 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148,07$; 146,55; 127,90; 126,01; 125,36; 71,95; 59,16; 43,02; 29,96; 24,11. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO} + \text{H}^+$ 336,0622, encontrado 336,0618.

3.2.4. Preparação do propanoato de (S)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino) (7a).

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se cloridrato do éster metílico da *L*-serina (7,79 g, 50 mmol), diclorometano (150 mL) e trietilamina (13,9 mL, 100 mmol) à temperatura ambiente. Após a completa dissolução dos reagentes, resfriou-se a solução a 0°C e então, adicionou-se em pequenas porções por 10 minutos o cloreto de tritila (13,96 g, 50 mmol). A suspensão resultante foi aquecida à temperatura ambiente, agitada por 21 h e então lavada com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 30 mL) e água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 98 %; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,50 - 7,45$ (m, 6H); 7,29 - 7,15 (m, 9H); 3,75 - 3,66 (m, 1H); 3,60 - 3,59 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,97 (s l, 1H); 2,34 (s l, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 173,92$; 145,61; 128,74; 127,89; 126,58; 70,97; 64,93; 57,84; 51,90.

3.2.5. Preparação do butanoato de (2*S*,3*R*)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino) (7b).



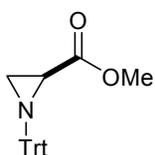
Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, porém utilizou-se o cloridrato do éster metílico da *L*-treonina (8,47 g, 50 mmol).

Rendimento: 98 %; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 7,54 - 7,12 (m, 6H); 7,36 - 7,11 (m, 9H); 3,89 - 3,70 (m, 1H); 3,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 3,14 (s, 3H); 3,05 (s, 1H); 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 173,36; 145,25; 128,62; 127,53; 126,25; 70,46; 69,43; 62,08; 51,21; 18,60.

3.2.6. Procedimento geral para síntese dos ésteres metílicos *N*-tritolaziridina funcionalizadas (8).

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente, por 10 minutos, trietilamina (9,7 mL, 70 mmol) a uma solução em agitação do respectivo éster *N*-tritol metílico **7** (31,80 mmol) em THF (85 mL) a 0°C. Após, a 0°C, adicionou-se, gota-a-gota, por 2 minutos, cloreto de mesila (2,5 mL, 32 mmol) e assim, deixou-se a mistura resultante em agitação por mais 30 minutos nesta temperatura e em seguida sob refluxo por 48 h. Após o tempo reacional, removeu-se o solvente à vácuo, dissolveu-se o resíduo com acetato de etila (60 mL) e lavou-se a mistura resultante com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 20 mL), seguido de solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL). A solução orgânica resultante foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo para levar às aziridinas **8** correspondentes que foram utilizadas sem posterior purificação.

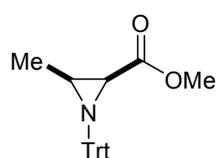
(*S*)-metil 1-tritolaziridina-2-carboxilato (8a).



Rendimento: 98 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 87 ($c=1$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3063, 2995, 1744, 1448, 1200; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 6H); 7,31 - 7,17 (m, 9H); 3,75 (s, 3H); 2,25 (dd, J = 2,4 e 1,6

Hz, 1H); 1,89 (dd, $J = 6,0$ e $2,8$ Hz, 1H); 1,41 (dd, $J = 6,4$ e $1,6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 171,90$; $143,62$; $129,33$; $127,64$; $126,93$; $74,42$; $52,05$; $31,72$; $28,66$.

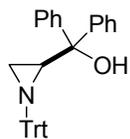
(2S,3S)-metil 3-metil-1-tritilaziridina-2-carboxilato (8b).


 Rendimento: 98 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ($c=1,3$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3060 , 2995 , 1734 , 1442 , 1198 ; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = $7,55 - 7,49$ (m, 6H); $7,32 - 7,16$ (m, 9H); $3,72$ (s, 3H); $1,89$ (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); $1,67 - 1,59$ (m, 1H); $1,36$ (d, $J = 5,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = $170,63$; $143,88$; $128,70$; $127,67$; $126,85$; $75,00$; $51,68$; $35,94$; $34,76$; $13,27$.

3.2.7. Procedimento geral para a síntese dos N-Tritil aziridino metanóis (9).

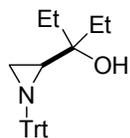
Em balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF seco (10 mL) e o correspondente éster aziridínico **8** desejado (5 mmol). Após, adicionou-se, lentamente, uma solução contendo o reagente de Grignard, previamente preparado em outro balão, a partir do brometo desejado (25 mmol), Mg (0,599g, 25 mmol) e THF seco (10 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se à reação, solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10:), na presença de uma gota de Et_3N . Recristalizou-se o produto com MeOH a quente.

Difenil (S)-1-tritilaziridin-2-il metanol (9a).



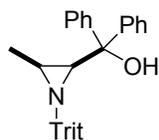
Rendimiento: 70%; p.f. 133,5 -134,5 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -78,8 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37$ (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,32-7,12 (m, 8H); 7,09-7,04 (m, 15H); 4,44 (br, 1H); 2,38 (dd, 1H, $J = 6,2, 3,1$ Hz); 2,08 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 1,32 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 146,79$; 145,25; 143,44; 129,04; 127,77; 127,59; 127,22; 126,62; 126,55; 126,50; 126,04; 125,72, 73,95, 73,89, 41,46, 23,80. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{NO} + \text{Na}^+$: 490,2147, encontrada 490,2141.

3-((S)-1-tritilaziridin-2-il)pentan-3-ol (9b).



Rendimiento: 74%; $[\alpha]_D^{22}$ -82,8 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ -7,18 (m, 15H); 3,05 (sl, 1H); 1,94 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 1,62-1,43 (m, 1H); 1,41-1,29 (m, 4H); 1,14 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 0,73 (q, 6H, $J = 7,5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144,03$; 129,37; 127,40; 126,68, 73,97, 70,82, 40,18, 31,93; 28,23; 23,51; 8,13; 7,73. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO} + \text{Na}^+$: 394,2141; encontrada 394,2147.

((2S,3S)-3-metil-1-tritilaziridin-2-il)difenilmetanol (9c).



Rendimiento: 82%; p.f. 174 -176 °C; $[\alpha]_D^{22}$ +22 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46$ -6,98 (m, 25H); 3,05 (s, 1H); 2,20 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz); 1,66 (q, 1H, $J = 6,0$ Hz); 1,19 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148,39$; 146,04; 143,80; 143,68, 129,34; 128,60; 127,80; 127,74; 127,29; 126,79; 126,64; 126,03; 125,52, 75,17, 73,50, 45,21, 31,99, 13,76. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{NO} + \text{Na}^+$: 504,2303; encontrado 504,2297.

3.2.8. - Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos (10).

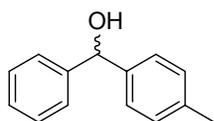
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se Mg^0 (1,20g, 50 mmol), THF (50 mL) e I_2 catalítico. Após, adicionou-se o haleto de arila desejado (50 mmol) e reagiu-se até total consumo do magnésio. Em outro balão de duas bocas sob Ar^0 e munido de agitação magnética, adicionou-se trimetil borato (50 mmol), THF (50 mL) e resfriou-se a solução resultante a $-78^{\circ}C$. Então, gotejou-se a solução contendo o reagente de Grignard sobre a solução de borato e em seguida permitiu-se que a mistura retornasse à temperatura ambiente. Na seqüência, refluxou-se o sistema reacional por 2h. Após, resfriou-se o sistema à $0^{\circ}C$ e adicionou-se solução aquosa de H_2SO_4 20%. Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O ácido borônico foi utilizado sem purificação posterior.

Rendimento: Quantitativo

3.2.9. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.

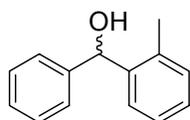
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte e munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (1,2 mmol), tolueno seco (2 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 3,6 mmol), respectivamente. Deixou-se agitando por 12h a $60^{\circ}C$. Arrefeceu-se à temperatura desejada, adicionou-se o ligante quirais e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, foi adicionado o aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 12h à temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

(±)- (4-metilfenil)fenilmetanol (12a).



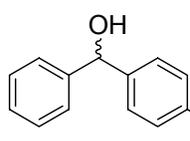
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,31-7,08 (m, 9H); 5,68 (s, 1H); 2,55 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143,89; 140,89; 137,09; 129,06; 128,32; 127,30; 126,46; 126,39; 75,90; 21,02. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min, (*R*): 19,1 min, (*S*): 21,1 min.

(±)- (2-metilfenil)fenilmetanol (12b).



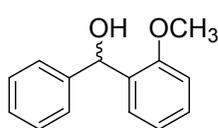
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,48-7,12 (m, 9H); 5,94 (s, 1H); 2,26 (s, 1H); 2,21 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,87; 141,42; 135,33; 130,49; 128,40; 127,46; 127,05; 126,28; 126,06; 73,31; 19,30. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 95/5, 1 mL/min, (*R*): 43,9 min, (*S*): 56,5 min.

(±)- (4-metoxifenil)fenilmetanol (12c).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,35-7,23 (m, 7H); 6,84-6,82 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,35 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 159,00; 144,01; 136,18; 128,36; 127,87; 127,34; 126,37; 113,84; 75,73; 55,23. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano/*i*-PrOH 90/10, 1 mL/min, (*R*): 24,5 min, (*S*): 26,7 min.

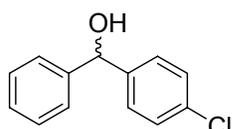
(±)- (2-metoxifenil)fenilmetanol (12d).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,33-7,18 (m, 7H); 6,87-6,79 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,27 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,41; 143,23; 131,86; 128,44; 127,93; 127,52;

126,89; 126,37; 120,57; 110,52; 71,65; 55,12. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, (*R*): 76,3 min, (*S*): 85,2 min.

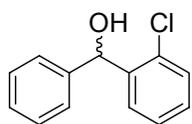
(±)- (4-clorofenil)fenilmetanol (12e)



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,32-7,22 (m, 9H); 5,74 (s, 1H); 2,39 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143,40; 142,20; 133,24; 128,59; 128,55; 127,85; 127,80; 126,50; 75,56. HPLC:

Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, (*R*): 13,7 min, (*S*):15,2 min.

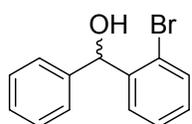
(±)- (2-clorofenil)fenilmetanol (12f).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,58-7,18 (m, 9H); 6,18 (s, 1H); 2,48 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,23; 140,98; 129,50; 128,70; 128,57; 128,43; 128,17; 128,02; 127,87; 127,71;

127,05; 126,88; 72,63. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, (*R*): 15,9 min, (*S*): 19,8 min.

(±)- (2-bromofenil)fenilmetanol (12g).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,53-7,10 (m, 9H); 6,12 (s, 1H); 2,88 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,43; 142,07;

132,72; 132,44; 128,99; 128,95; 128,69; 128,37; 127,65; 126,97; 122,68; 122,38; 74,84. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, (*R*): 11,6 min, (*S*): 14,9 min.

3.2.10. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos: realizadas em microondas.

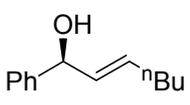
Método A: Em um tubo selado previamente purgado com argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (0,6 mmol), tolueno seco (1 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 1,8 mmol), respectivamente. Deixou-se agitando por 12h a 60^oC. Em seguida, resfriou-se o sistema à temperatura ambiente, adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, adicionou-se o aldeído apropriado (0,25 mmol). Posicionou-se o tubo no microondas, ajustando-se à potência em 300 W, à temperatura de 60^oC. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado na Tabela 15. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Método B: Em um tubo selado previamente purgado com argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (0,6 mmol), tolueno seco (1 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 1,8 mmol), respectivamente. Posicionou-se o tubo no microondas e ajustou-se o tempo conforme indicado nas Tabelas 15 e 16, utilizando-se 300 W de potência a 60^oC. Em seguida, resfriou-se à temperatura ambiente, adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, foi adicionado o aldeído apropriado (0,25 mmol) e posicionou-se o tubo no microondas, ajustando-se à potência em 300 W, à temperatura de 60^oC. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado nas Tabelas 15 e 16. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

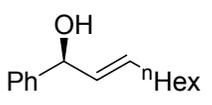
3.2.11. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de alquenilzinco a aldeídos.

Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se ciclohexeno (608 μL , 3,0 mmol) a uma solução de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (142 μL , 1,5 mmol) em tolueno (1 mL) a 0°C . Após 2 horas a esta temperatura, adicionou-se o acetileno (1,5 mmol). Resfriou-se a mistura à -78°C e adicionou-se o diorganozinco (3,0 mmol). Deixou-se o sistema agitando por 1 hora a esta temperatura e então adicionou-se o ligante quiral solubilizado em 1 mL de tolueno. Após, agitou-se por mais 15 min e então à -30°C e adicionou-se o aldeído correspondente (1 mmol). Manteve-se sob agitação durante o tempo e temperatura indicados na Tabela 17. Em seguida, adicionou-se H_2O (5mL). Separou-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 5 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 10:90.

(*S,E*)-1-Fenilhept-2-en-1-ol (14a)

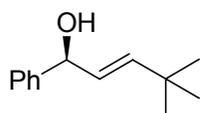
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,37-7,22 (m, 5H); 5,78-5,59 (m, 2H); 5,12 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 2,07-2,01 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 4H); 0,88 (t, 3H, J = 6,95). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,23; 132,63; 132,04; 128,28; 127,28; 126,00; 75,14; 31,91; 31,24; 22,30; 14,00. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, t_R = 22,0 min (*R*) e t_R = 32,3 min (*S*).

(*S,E*)-1-Fenilnon-2-en-1-ol (14b)

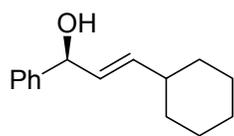
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,38-7,25 (m, 5H); 5,79-5,40 (m, 2H); 5,14 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 2,07-1,99 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 8H); 0,88 (t, 3H, J = 6,95). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,24; 132,71;

132,04; 128,30; 127,32; 126,02; 75,18; 32,24; 31,73; 29,08; 28,93, 22,68; 14,17.
HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 20,7$ min (*R*) e $t_R = 32,3$ min (*S*).

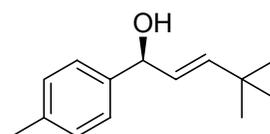
(*S,E*)-4,4-Dimetil-1-fenilpent-2-en-1-ol (14c).

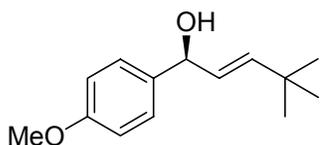
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,36\text{-}7,21$ (m, 5H); 5,77 (d, 1H, $J = 15,5$); 5,44 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,77$); 5,12 (d, 1H, $J = 6,77$); 2,08 (s, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,31$; 143,29; 128,26; 127,25; 126,98; 126,04; 75,37; 32,93; 29,48. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 14,1$ min (*R*) e $t_R = 22,3$ min (*S*).

(*S,E*)-3-Ciclohexil-1-fenilprop-2-en-1-ol (14d).

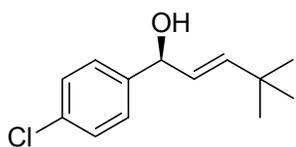
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,34\text{-}7,21$ (m, 5H); 5,70 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,22$); 5,59 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,44$); 5,12 (d, 1H, $J = 6,44$); 2,01-1,91 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,33-1,01 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,27$; 138,27; 129,59; 128,27; 127,27; 126,03; 75,24; 40,26; 32,76; 26,17, 26,03. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 21,9$ min (*R*) e $t_R = 33,2$ min (*S*).

(*S,E*)-(4-toluil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14e).

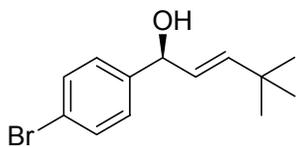
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,27$ (d, 2H, $J = 8,05$); 7,17 (d, 2H, $J = 8,19$); 5,80 (d, 1H, $J = 15,5$), 5,57 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,77$); 5,13 (d, 1H, $J = 6,77$); 2,36 (s, 3H); 2,04 (sl, 1H), 1,05 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,00$; 140,45; 136,90; 128,96; 127,09; 126,00; 75,13; 32,90; 29,50, 21,18. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (98:2), 0,5 mL/min, $t_R = 18,3$ min (*R*) e $t_R = 20,5$ min (*S*).

(S,E)-1-(4-Metoxifenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14f).

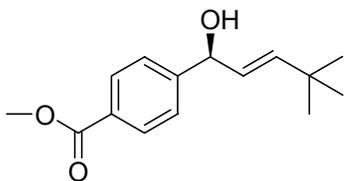
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,27 (d, 2H, J = 8,41); 6,87 (d, 2H, J = 8,71); 5,76 (d, 1H, J = 15,5); 5,54 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,09 (d, 1H, J = 6,77); 3,79 (s, 3H); 1,96 (sl, 1H), 1,02 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 158,74; 142,92; 135,63; 127,35; 127,09; 113,68; 74,84; 55,25; 32,91; 29,52. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, t_R = 25,5 min (*R*) e t_R = 32,5 min (*S*).

(S,E)-1-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14g).

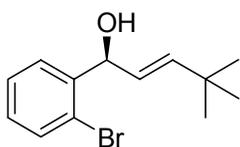
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,30-7,24 (m, 4H); 5,75 (d, 1H, J = 15,5); 5,47 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,08 (d, 1H, J = 6,77); 2,02 (bs, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,81; 141,63; 132,86; 128,35; 127,39; 126,73; 74,62; 32,94; 29,43. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano: 2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 7,15 min (*R*) e t_R = 8,14 min (*S*).

(S,E)-1-(4-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14h).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,50 (d, 2H, J = 8,42); 7,20 (d, 2H, J = 8,60); 5,75 (d, 1H, J = 15,5); 5,47 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,07 (d, 1H, J = 6,77); 2,19 (sl, 1H), 1,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,86; 142,24; 131,29; 127,74; 126,67; 121,03; 74,66; 32,96; 29,42. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano: 2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 7,64 min, (*R*) e t_R = 9,07 min (*S*).

(S,E)-Metil 4-(1-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enil)benzoato (14i).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,99 (d, 5H, J = 8,42); 7,41 (d, 5H, J = 8,42); 5,79 (d, 1H, J = 15,5); 5,50 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,18 (d, 1H, J = 6,77); 3,89 (s, 3H); 2,42 (sl, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166,82; 148,43; 144,09; 129,56; 128,85; 126,60; 125,86, 74,92; 52,07, 32,97; 29,38. HPLC: Chiralcel OD-H, Hexano:2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 13,7 min (S) e t_R = 14,8 min (R).

(S,E)-(2-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14j).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,50 (t, 2H, J = 8,41); 7,30 (t, 1H, J = 7,50); 7,09 (t, 1H, J = 7,84) 5,83 (d, 1H, J = 14,5); 5,49-5,41 (m, 2H); 2,41 (sl, 1H), 1,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 144,01; 142,11; 132,53; 128,62; 127,56; 127,53; 124,84; 122,34; 73,61; 32,97; 29,37. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (97:3), 1,0 mL/min, t_R = 13,2 min for (R) and t_R = 15,7 min for (S).

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HSQC foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM) e Varian Mercury na frequência de 300, 400 e 500 MHz (Institut of Plant Biochemistry-Halle, Alemanha). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Para a determinação dos excessos enantioméricos dos álcoois secundários quirais, foram empregados dois cromatógrafos líquidos de alta performance (CLAE), modelos: Shimadzu, SCL – 10 Avp e HP 1100, utilizando-se em ambas colunas quirais Daicel Chiracel OD-H, OJ-H, AD-H e AJ-H, e detector de UV visível.

3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

3.1.4. Ponto de Fusão.

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301, não aferido.

3.1.5. Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

3.1.6. Destilador Horizontal.

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

3.1.7. Polarímetro.

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 1 cm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

3.1.8. Microondas.

As reações em microondas foram realizadas utilizando-se um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2450 MHz, com potência máxima de 300 W.

3.1.9. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁸² Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno e éter etílico foram destilados sob sódio metálico e metanol foi seco com óxido de cálcio.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

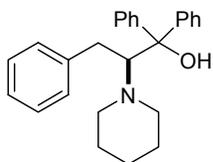
3.2.1. Procedimento geral para a síntese dos piperidino e pirrolidino-ácóis (3a-h).

Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se Et₂O seco (15 mL), Mg (0,360g, 15 mmol) e haleto apropriado (15 mmol). Reagiu-se a mistura até total consumo do magnésio e então adicionou-se o aminoéster correspondente (3 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 12 horas e então uma solução 2M de NaOH (20 mL) foi adicionada. Filtrou-se através de uma camada de celite lavando sucessivas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄,

⁸² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

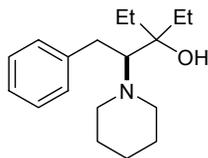
filtradas e os solventes removidos sob vácuo. Em um outro balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, solubilizou-se o produto bruto em CH₃CN (10 mL) e adicionou-se sob uma solução do correspondente diiodoalcano (3,2 mmol), K₂CO₃ (3,2 mmol) em CH₃CN (5 mL). O sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 24 horas. Após este período, filtrou-se a reação. Lavou-se a fase orgânica com água (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e os solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.1.1. (S)-1,1,3-Trifenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3a).



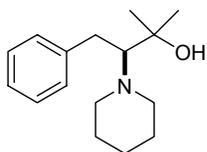
Rendimento: 82 %; $\alpha_D^{20} = +39$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,57-7,50$ (m, 5H); 7,33-7,23 (m, 10H); 3,89 (dd, 1H, $J^1 = 11,8$, $J^2 = 1,8$); 3,22 (dd, 1H, $J^1 = 14,7$, $J^2 = 1,8$), 2,74 (dd, 1H, $J^1 = 14,7$, $J^2 = 11,8$); 2,39-2,35 (m, 2H); 2,06-2,01 (m, 2H); 1,34-1,18 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 145,60$; 144,43; 140,24; 129,28; 128,91; 128,88; 128,28; 128,19; 128,00; 127,84; 127,51; 127,29; 127,13; 126,65; 126,14; 77,50; 74,10; 52,91; 34,56; 27,55; 25,18; HRMS m/z calcd para C₂₆H₂₉ON + H⁺ 372,2321, encontrado 372,2616.

3.2.1.2 (S)-3-Etil-1-fenil-2-(piperidin-1-il)pentan-3-ol (3b).



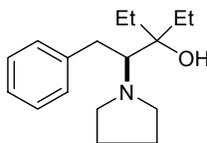
Rendimento: 92 %; $\alpha_D^{20} = -26$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,28-7,16$ (m, 5H); 4,32 (m, 1H); 2,98-2,96 (m, 1H); 2,96-2,86 (m, 1H); 2,75-2,74 (m, 1H); 2,50-2,49 (m, 4H); 1,78-1,76 (m, 1H); 1,48-1,41 (m, 6H); 1,31-1,25 (m, 3H); 0,96-0,91 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 141,05$; 129,01; 128,17; 125,86; 74,12; 71,12; 53,45; 32,03; 29,07; 27,56; 27,04; 24,38; 7,85; 7,64. HRMS m/z calcd para C₁₈H₂₉ON + H⁺ 276,2322, encontrado 276,2319.

3.2.1.3. (S)-2-Metil-4-fenil-3-(piperidin-1-il)butan-2-ol (3c).



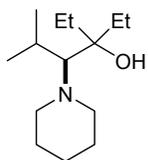
Rendimento: 97 %; $\alpha_D^{20} = -49$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,31-7,18$ (m, 5H); 2,94-2,85 (m, 2H); 2,76-2,72 (m, 1H); 2,54-2,52 (m, 4H); 1,56-1,53 (m, 2H); 1,48-1,45 (m, 2H); 1,32-1,31 (m, 2H); 1,22-1,18 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 140,56$; 129,00; 128,30; 126,02; 75,49; 70,39; 53,04; 32,17; 29,03; 26,84; 25,25; 24,24; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ON} + \text{H}^+$ 248,2008, encontrado 248,2005.

3.2.1.4. (S)-3-Etil-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)pentan-3-ol (3e).

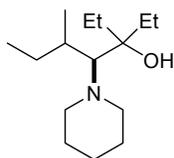


Rendimento: 78 %; $\alpha_D^{20} = -35$ ($c=1,01$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,32-7,09$ (m, 5H); 4,02-4,01 (m, 1H); 3,33-3,32 (m, 1H); 2,87-2,81 (m, 2H); 2,70-2,69 (m, 2H); 2,55-2,53 (m, 2H); 1,56-1,54 (m, 4H); 1,44-1,41 (m, 2H); 1,29-1,15 (m, 2H); 0,96-0,89 (m, 6H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 140,84$; 129,04; 128,24; 125,86; 73,95; 65,34; 56,22; 31,39; 27,29; 24,02; 23,32; 7,78; 7,64. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ON} + \text{H}^+$ 262,2165, encontrado 262,2161.

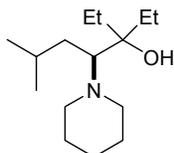
3.2.1.5. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)hexan-3-ol (3f).



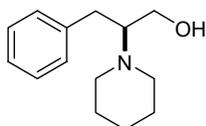
Rendimento: 92 %; $\alpha_D^{20} = -25$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,92-2,91$ (m, 2H); 2,67-2,65 (m, 2H); 2,21-2,19 (m, 1H); 2,02-1,99 (m, 2H); 1,88-1,69 (m, 2H); 1,57-1,43 (m, 6H); 1,43-1,31 (m, 1H); 1,06-0,84 (m, 12H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 74,20$; 73,15; 52,82; 29,25; 28,60; 28,27; 27,27; 24,72; 23,82; 22,32; 8,11; 7,80; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{ON} + \text{H}^+$ 228,2321, encontrado 228,2320.

3.2.1.6. (S)-3-Etil-5-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3g).

Rendimento: 88 %; $\alpha_D^{20} = +21$ ($c=1,0$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,92-2,91$ (m, 2H); 2,63-2,61 (m, 2H); 2,34-2,32 (m, 1H); 1,79-1,77 (m, 4H); 1,54-1,41 (m, 5H); 1,23-1,21 (m, 4H); 0,97-0,84 (m, 12H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 73,61$; 71,82; 52,90; 34,41; 29,05; 28,38; 27,34; 26,79; 24,73; 17,73; 10,80; 8,14; 7,75; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ON} + \text{H}^+$ 242,2778, encontrado 242,2777.

3.2.1.7. (S)-3-Etil-6-metil-4-(piperidin-1-il)heptan-3-ol (3h).

Rendimento: 84 %; $\alpha_D^{20} = +6,0$ ($c=2,3$, EtOAc); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,85-2,80$ (m, 2H); 2,60-2,58 (m, 3H); 1,72-1,66 (m, 3H); 1,55-1,54 (m, 4H); 1,36-1,30 (m, 6H); 0,95-0,83 (m, 12H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 74,01$; 66,76; 35,96; 28,71; 27,47; 27,03; 26,54; 26,13; 24,73; 24,28; 21,21; 7,77; 7,46; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ON} + \text{H}^+$ 242,2778, encontrado 242,2777.

3.2.2. Procedimento para a síntese do (S)-3-Fenil-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (3d).

Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se AlLiH_4 (3,802g, 10 mmol) e THF seco (20 mL). A esta suspensão adicionou-se, lentamente, (*L*)-fenilalanina (5 mmol) a 0°C . Após a adição, refluxou-se a mistura reacional por 12h. Em seguida, resfriou-se o sistema a 0°C e uma solução 2M de NaOH (20 mL) foi adicionada. Filtrou-se através de uma camada de celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em CH_3CN (10 mL) e adicionado à uma

solução do diiodopentano (3,2 mmol) em CH₃CN (5 mL) e K₂CO₃ (3,2 mmol). Refluxou-se por 24 horas e, posteriormente, filtrou-se a reação. Lavou-se a fase orgânica com água (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

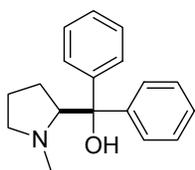
Rendimento: 93 %; $\alpha_D^{20} = -15$ (c=1,0, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,26-7,10$ (m, 5H); 3,42 (s, 1H); 3,33-3,31 (m, 2H); 2,94-2,90 (m, 2H); 2,72-2,68 (m, 2H); 2,43-2,41 (m, 2H); 2,30-2,26 (m, 2H); 1,61-1,45 (m, 6H).; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 139,21$; 128,44; 127,94; 125,54; 67,22; 59,32; 48,91; 31,48; 26,22; 24,35; HRMS *m/z* calcd para C₁₄H₂₁ON + H⁺ 220,1695, encontrado 220,1691.

3.2.3. Procedimento geral para a síntese dos *N*-metil pirrolidinil metanóis (6).

Em balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF seco (20 mL) e *N*-Boc Prolina metil éster (2,291g, 10 mmol). Em seguida, adicionou-se, lentamente, uma solução do reagente de Grignard, previamente preparado em outro balão, a partir do brometo apropriado (40 mmol), Mg (0,959g, 40 mmol) e por último, THF seco (40 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 4 horas. Após, adicionou-se uma solução 2M de NaOH (20 mL). Filtrou-se o sistema através de uma camada de celite e o filtro foi sucessivamente lavado com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido no rotaevaporador. Em um outro balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se o respectivo *N*-Boc aminoálcool solubilizado em THF (30 mL). Após, resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se lentamente LiAlH₄ (0,759g, 20 mmol). Em seguida, o balão reacional foi aquecido à temperatura de refluxo por 2h. Posteriormente, resfriou-se a

solução a 0°C e adicionou-se solução 2M de NaOH (20 mL). Em seguida, filtrou-se a solução através de uma camada de celite e lavou-se o filtro com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

(S)-1-metilpirrolidin-2-il difenilmetanol (6a).



Rendimento: 83%; p.f. 68,5 – 68,9 °C; $[\alpha]_D^{20} + 19$ ($c = 1,2$, CH₂Cl₂);

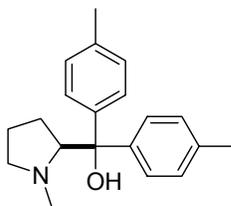
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,63-7,61$ (m, 2H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 4H); 7,10-7,09 (m, 2H); 4,84 (bs, 1H); 3,61-3,58 (m, 1H);

3,09-3,07 (m, 1H); 2,43-2,37 (m, 1H); 1,87-1,79 (m, 4H); 1,68-1,57 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 148,20$; 146,68; 127,92; 126,05; 125,44; 77,36;

71,94; 59,07; 42,90; 29,81; 23,94. HRMS m/z calcd para C₁₈H₂₁NO + H⁺ 268,1701, encontrado 268,1696.

(S)-1-metilpirrolidin-2-il di-*p*-toluilmctanol (6b).



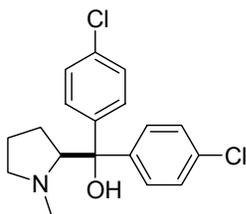
Rendimento: 85%; p.f. 94 - 96°C; $[\alpha]_D^{20} + 19,7$ ($c = 2,0$, CHCl₃);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,49-7,47$, (m, 2H); 7,39-7,36 (m, 2H); 7,11-7,06 (m, 4H); 3,58-3,53 (m, 1H); 3,11-3,08 (m, 1H);

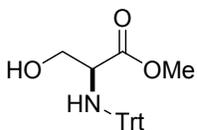
2,46-2,39 (m, 1H); 2,28-2,24 (s, 6H); 1,90-1,82 (m, 4H); 1,72-

1,66 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 145,39$; 143,93; 135,31; 128,58;

125,15; 77,23; 71,86; 59,18; 43,14; 29,92; 24,08, 21,03. HRMS m/z calcd para C₂₀H₂₅NO + H⁺ 296,2014, encontrado 296,1944.

(S)-1-metilpirrolidin-2-il p-cloro-difenilmetanol (6c).

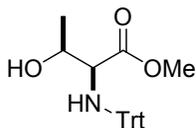
Rendimento: 78%; $[\alpha]_D^{20} + 41$ ($c=1,05$, CHCl_3).; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65-7,60$ (m, 2H); 7,58-7,55 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 4H); 5,28 (s, 1H); 3,63-3,59 (m, 1H); 3,12-3,08 (m, 1H); 2,48-2,40 (m, 1H); 1,92-1,81 (m, 4H); 1,71-1,61 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148,07$; 146,55; 127,90; 126,01; 125,36; 71,95; 59,16; 43,02; 29,96; 24,11. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO} + \text{H}^+$ 336,0622, encontrado 336,0618.

3.2.4. Preparação do propanoato de (S)-metil 3-hidroxi-2-(tritolamino) (7a).

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se cloridrato do éster metílico da *L*-serina (7,79 g, 50 mmol), diclorometano (150 mL) e trietilamina (13,9 mL, 100 mmol) à temperatura ambiente. Após a completa dissolução dos reagentes, resfriou-se a solução a 0°C e então, adicionou-se em pequenas porções por 10 minutos o cloreto de tritila (13,96 g, 50 mmol). A suspensão resultante foi aquecida à temperatura ambiente, agitada por 21 h e então lavada com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 30 mL) e água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 98 %; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,50 - 7,45$ (m, 6H); 7,29 - 7,15 (m, 9H); 3,75 - 3,66 (m, 1H); 3,60 - 3,59 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,97 (s l, 1H); 2,34 (s l, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 173,92$; 145,61; 128,74; 127,89; 126,58; 70,97; 64,93; 57,84; 51,90.

3.2.5. Preparação do butanoato de (2*S*,3*R*)-metil 3-hidroxi-2-(trítillamino) (7b).



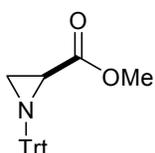
Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, porém utilizou-se o cloridrato do éster metílico da *L*-treonina (8,47 g, 50 mmol).

Rendimento: 98 %; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 7,54 - 7,12 (m, 6H); 7,36 - 7,11 (m, 9H); 3,89 - 3,70 (m, 1H); 3,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 3,14 (s, 3H); 3,05 (s l, 1H); 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 173,36; 145,25; 128,62; 127,53; 126,25; 70,46; 69,43; 62,08; 51,21; 18,60.

3.2.6. Procedimento geral para síntese dos ésteres metílicos *N*-trítillaziridina funcionalizadas (8).

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente, por 10 minutos, trietilamina (9,7 mL, 70 mmol) a uma solução em agitação do respectivo éster *N*-trítill metílico **7** (31,80 mmol) em THF (85 mL) a 0°C. Após, a 0°C, adicionou-se, gota-a-gota, por 2 minutos, cloreto de mesila (2,5 mL, 32 mmol) e assim, deixou-se a mistura resultante em agitação por mais 30 minutos nesta temperatura e em seguida sob refluxo por 48 h. Após o tempo reacional, removeu-se o solvente à vácuo, dissolveu-se o resíduo com acetato de etila (60 mL) e lavou-se a mistura resultante com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 20 mL), seguido de solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL). A solução orgânica resultante foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo para levar às aziridinas **8** correspondentes que foram utilizadas sem posterior purificação.

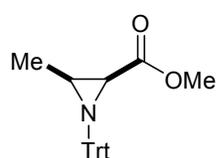
(*S*)-metil 1-trítillaziridina-2-carboxilato (8a).



Rendimento: 98 %; $[\alpha]_D^{20}$ = - 87 ($c=1$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3063, 2995, 1744, 1448, 1200; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 6H); 7,31 - 7,17 (m, 9H); 3,75 (s, 3H); 2,25 (dd, J = 2,4 e 1,6

Hz, 1H); 1,89 (dd, $J = 6,0$ e $2,8$ Hz, 1H); 1,41 (dd, $J = 6,4$ e $1,6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 171,90$; $143,62$; $129,33$; $127,64$; $126,93$; $74,42$; $52,05$; $31,72$; $28,66$.

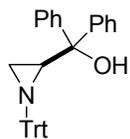
(2S,3S)-metil 3-metil-1-tritilaziridina-2-carboxilato (8b).


 Rendimento: 98 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ($c=1,3$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3060, 2995, 1734, 1442, 1198; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,55 - 7,49 (m, 6H); 7,32 - 7,16 (m, 9H); 3,72 (s, 3H); 1,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 1,67 - 1,59 (m, 1H); 1,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 170,63; 143,88; 128,70; 127,67; 126,85; 75,00; 51,68; 35,94; 34,76; 13,27.

3.2.7. Procedimento geral para a síntese dos N-Tritil aziridino metanóis (9).

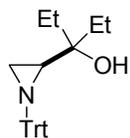
Em balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF seco (10 mL) e o correspondente éster aziridínico **8** desejado (5 mmol). Após, adicionou-se, lentamente, uma solução contendo o reagente de Grignard, previamente preparado em outro balão, a partir do brometo desejado (25 mmol), Mg (0,599g, 25 mmol) e THF seco (10 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se à reação, solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10:), na presença de uma gota de Et_3N . Recristalizou-se o produto com MeOH a quente.

Difenil (S)-1-tritilaziridin-2-il metanol (9a).



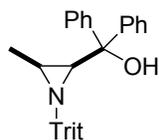
Rendimiento: 70%; p.f. 133,5 -134,5 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -78,8 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37$ (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,32-7,12 (m, 8H); 7,09-7,04 (m, 15H); 4,44 (br, 1H); 2,38 (dd, 1H, $J = 6,2, 3,1$ Hz); 2,08 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 1,32 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 146,79$; 145,25; 143,44; 129,04; 127,77; 127,59; 127,22; 126,62; 126,55; 126,50; 126,04; 125,72, 73,95, 73,89, 41,46, 23,80. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{NO} + \text{Na}^+$: 490,2147, encontrada 490,2141.

3-((S)-1-tritilaziridin-2-il)pentan-3-ol (9b).



Rendimiento: 74%; $[\alpha]_D^{22}$ -82,8 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ -7,18 (m, 15H); 3,05 (sl, 1H); 1,94 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 1,62-1,43 (m, 1H); 1,41-1,29 (m, 4H); 1,14 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 0,73 (q, 6H, $J = 7,5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144,03$; 129,37; 127,40; 126,68, 73,97, 70,82, 40,18, 31,93; 28,23; 23,51; 8,13; 7,73. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO} + \text{Na}^+$: 394,2141; encontrada 394,2147.

((2S,3S)-3-metil-1-tritilaziridin-2-il)difenilmetanol (9c).



Rendimiento: 82%; p.f. 174 -176 °C; $[\alpha]_D^{22}$ +22 ($c = 1$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46$ -6,98 (m, 25H); 3,05 (s, 1H); 2,20 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz); 1,66 (q, 1H, $J = 6,0$ Hz); 1,19 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148,39$; 146,04; 143,80; 143,68, 129,34; 128,60; 127,80; 127,74; 127,29; 126,79; 126,64; 126,03; 125,52, 75,17, 73,50, 45,21, 31,99, 13,76. HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{NO} + \text{Na}^+$: 504,2303; encontrado 504,2297.

3.2.8. - Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos (10).

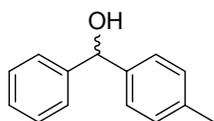
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se Mg^0 (1,20g, 50 mmol), THF (50 mL) e I_2 catalítico. Após, adicionou-se o haleto de arila desejado (50 mmol) e reagiu-se até total consumo do magnésio. Em outro balão de duas bocas sob Ar^0 e munido de agitação magnética, adicionou-se trimetil borato (50 mmol), THF (50 mL) e resfriou-se a solução resultante a $-78^{\circ}C$. Então, gotejou-se a solução contendo o reagente de Grignard sobre a solução de borato e em seguida permitiu-se que a mistura retornasse à temperatura ambiente. Na seqüência, refluxou-se o sistema reacional por 2h. Após, resfriou-se o sistema à $0^{\circ}C$ e adicionou-se solução aquosa de H_2SO_4 20%. Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O ácido borônico foi utilizado sem purificação posterior.

Rendimento: Quantitativo

3.2.9. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.

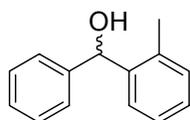
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte e munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (1,2 mmol), tolueno seco (2 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 3,6 mmol), respectivamente. Deixou-se agitando por 12h a $60^{\circ}C$. Arrefeceu-se à temperatura desejada, adicionou-se o ligante quirais e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, foi adicionado o aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 12h à temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

(±)- (4-metilfenil)fenilmetanol (12a).



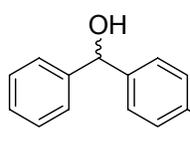
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,31-7,08 (m, 9H); 5,68 (s, 1H); 2,55 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143,89; 140,89; 137,09; 129,06; 128,32; 127,30; 126,46; 126,39; 75,90; 21,02. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min, (*R*): 19,1 min, (*S*): 21,1 min.

(±)- (2-metilfenil)fenilmetanol (12b).



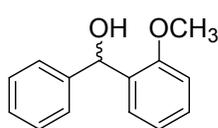
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,48-7,12 (m, 9H); 5,94 (s, 1H); 2,26 (s, 1H); 2,21 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,87; 141,42; 135,33; 130,49; 128,40; 127,46; 127,05; 126,28; 126,06; 73,31; 19,30. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 95/5, 1 mL/min, (*R*): 43,9 min, (*S*): 56,5 min.

(±)- (4-metoxifenil)fenilmetanol (12c).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,35-7,23 (m, 7H); 6,84-6,82 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,35 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 159,00; 144,01; 136,18; 128,36; 127,87; 127,34; 126,37; 113,84; 75,73; 55,23. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano/*i*-PrOH 90/10, 1 mL/min, (*R*): 24,5 min, (*S*): 26,7 min.

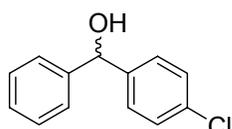
(±)- (2-metoxifenil)fenilmetanol (12d).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,33-7,18 (m, 7H); 6,87-6,79 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,27 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,41; 143,23; 131,86; 128,44; 127,93; 127,52;

126,89; 126,37; 120,57; 110,52; 71,65; 55,12. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, (*R*): 76,3 min, (*S*): 85,2 min.

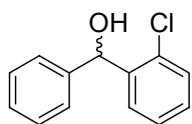
(±)- (4-clorofenil)fenilmetanol (12e)



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,32-7,22 (m, 9H); 5,74 (s, 1H); 2,39 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143,40; 142,20; 133,24; 128,59; 128,55; 127,85; 127,80; 126,50; 75,56. HPLC:

Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, (*R*): 13,7 min, (*S*):15,2 min.

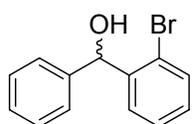
(±)- (2-clorofenil)fenilmetanol (12f).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,58-7,18 (m, 9H); 6,18 (s, 1H); 2,48 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,23; 140,98; 129,50; 128,70; 128,57; 128,43; 128,17; 128,02; 127,87; 127,71;

127,05; 126,88; 72,63. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, (*R*): 15,9 min, (*S*): 19,8 min.

(±)- (2-bromofenil)fenilmetanol (12g).



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,53-7,10 (m, 9H); 6,12 (s, 1H); 2,88 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 142,43; 142,07;

132,72; 132,44; 128,99; 128,95; 128,69; 128,37; 127,65; 126,97; 122,68; 122,38; 74,84. HPLC: Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, (*R*): 11,6 min, (*S*): 14,9 min.

3.2.10. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos: realizadas em microondas.

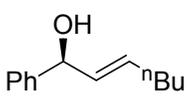
Método A: Em um tubo selado previamente purgado com argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (0,6 mmol), tolueno seco (1 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 1,8 mmol), respectivamente. Deixou-se agitando por 12h a 60^oC. Em seguida, resfriou-se o sistema à temperatura ambiente, adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, adicionou-se o aldeído apropriado (0,25 mmol). Posicionou-se o tubo no microondas, ajustando-se à potência em 300 W, à temperatura de 60^oC. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado na Tabela 15. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Método B: Em um tubo selado previamente purgado com argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (0,6 mmol), tolueno seco (1 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 1,8 mmol), respectivamente. Posicionou-se o tubo no microondas e ajustou-se o tempo conforme indicado nas Tabelas 15 e 16, utilizando-se 300 W de potência a 60^oC. Em seguida, resfriou-se à temperatura ambiente, adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após, foi adicionado o aldeído apropriado (0,25 mmol) e posicionou-se o tubo no microondas, ajustando-se à potência em 300 W, à temperatura de 60^oC. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado nas Tabelas 15 e 16. Por fim, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

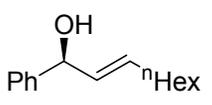
3.2.11. Procedimento geral para adição enantiosseletiva de alquenilzinco a aldeídos.

Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se ciclohexeno (608 μL , 3,0 mmol) a uma solução de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (142 μL , 1,5 mmol) em tolueno (1 mL) a 0°C . Após 2 horas a esta temperatura, adicionou-se o acetileno (1,5 mmol). Resfriou-se a mistura à -78°C e adicionou-se o diorganozinco (3,0 mmol). Deixou-se o sistema agitando por 1 hora a esta temperatura e então adicionou-se o ligante quiral solubilizado em 1 mL de tolueno. Após, agitou-se por mais 15 min e então à -30°C e adicionou-se o aldeído correspondente (1 mmol). Manteve-se sob agitação durante o tempo e temperatura indicados na Tabela 17. Em seguida, adicionou-se H_2O (5mL). Separou-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 5 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 10:90.

(*S,E*)-1-Fenilhept-2-en-1-ol (14a)

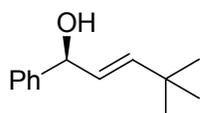
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,37\text{-}7,22$ (m, 5H); 5,78-5,59 (m, 2H); 5,12 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 2,07-2,01 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 4H); 0,88 (t, 3H, $J = 6,95$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,23$; 132,63; 132,04; 128,28; 127,28; 126,00; 75,14; 31,91; 31,24; 22,30; 14,00. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 22,0$ min (*R*) e $t_R = 32,3$ min (*S*).

(*S,E*)-1-Fenilnon-2-en-1-ol (14b)

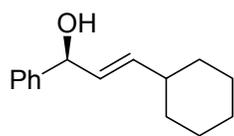
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,38\text{-}7,25$ (m, 5H); 5,79-5,40 (m, 2H); 5,14 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 2,07-1,99 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 8H); 0,88 (t, 3H, $J = 6,95$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,24$; 132,71;

132,04; 128,30; 127,32; 126,02; 75,18; 32,24; 31,73; 29,08; 28,93, 22,68; 14,17.
HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 20,7$ min (*R*) e $t_R = 32,3$ min (*S*).

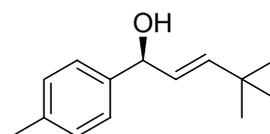
(*S,E*)-4,4-Dimetil-1-fenilpent-2-en-1-ol (14c).

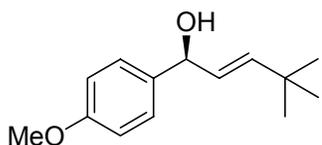
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,36-7,21$ (m, 5H); 5,77 (d, 1H, $J = 15,5$); 5,44 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,77$); 5,12 (d, 1H, $J = 6,77$); 2,08 (s, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,31$; 143,29; 128,26; 127,25; 126,98; 126,04; 75,37; 32,93; 29,48. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 14,1$ min (*R*) e $t_R = 22,3$ min (*S*).

(*S,E*)-3-Ciclohexil-1-fenilprop-2-en-1-ol (14d).

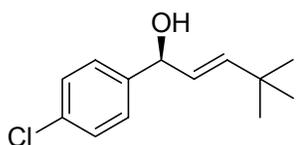
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,34-7,21$ (m, 5H); 5,70 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,22$); 5,59 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,44$); 5,12 (d, 1H, $J = 6,44$); 2,01-1,91 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,33-1,01 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,27$; 138,27; 129,59; 128,27; 127,27; 126,03; 75,24; 40,26; 32,76; 26,17, 26,03. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, $t_R = 21,9$ min (*R*) e $t_R = 33,2$ min (*S*).

(*S,E*)-(4-toluil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14e).

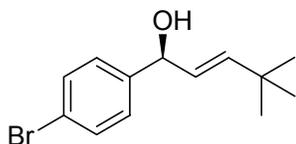
 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,27$ (d, 2H, $J = 8,05$); 7,17 (d, 2H, $J = 8,19$); 5,80 (d, 1H, $J = 15,5$), 5,57 (dd, 1H, $J^1 = 15,5$, $J^2 = 6,77$); 5,13 (d, 1H, $J = 6,77$); 2,36 (s, 3H); 2,04 (sl, 1H), 1,05 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 143,00$; 140,45; 136,90; 128,96; 127,09; 126,00; 75,13; 32,90; 29,50, 21,18. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (98:2), 0,5 mL/min, $t_R = 18,3$ min (*R*) e $t_R = 20,5$ min (*S*).

(S,E)-1-(4-Metoxifenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14f).

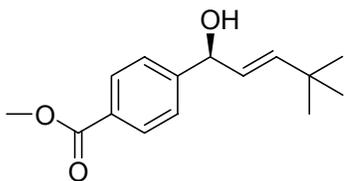
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,27 (d, 2H, J = 8,41); 6,87 (d, 2H, J = 8,71); 5,76 (d, 1H, J = 15,5); 5,54 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,09 (d, 1H, J = 6,77); 3,79 (s, 3H); 1,96 (sl, 1H), 1,02 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 158,74; 142,92; 135,63; 127,35; 127,09; 113,68; 74,84; 55,25; 32,91; 29,52. HPLC, Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (99:1), 1,0 mL/min, t_R = 25,5 min (*R*) e t_R = 32,5 min (*S*).

(S,E)-1-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14g).

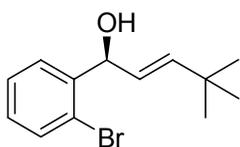
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,30-7,24 (m, 4H); 5,75 (d, 1H, J = 15,5); 5,47 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,08 (d, 1H, J = 6,77); 2,02 (bs, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,81; 141,63; 132,86; 128,35; 127,39; 126,73; 74,62; 32,94; 29,43. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano: 2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 7,15 min (*R*) e t_R = 8,14 min (*S*).

(S,E)-1-(4-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14h).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,50 (d, 2H, J = 8,42); 7,20 (d, 2H, J = 8,60); 5,75 (d, 1H, J = 15,5); 5,47 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,07 (d, 1H, J = 6,77); 2,19 (sl, 1H), 1,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143,86; 142,24; 131,29; 127,74; 126,67; 121,03; 74,66; 32,96; 29,42. HPLC: Chiralcel AD-H, hexano: 2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 7,64 min, (*R*) e t_R = 9,07 min (*S*).

(S,E)-Metil 4-(1-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enil)benzoato (14i).

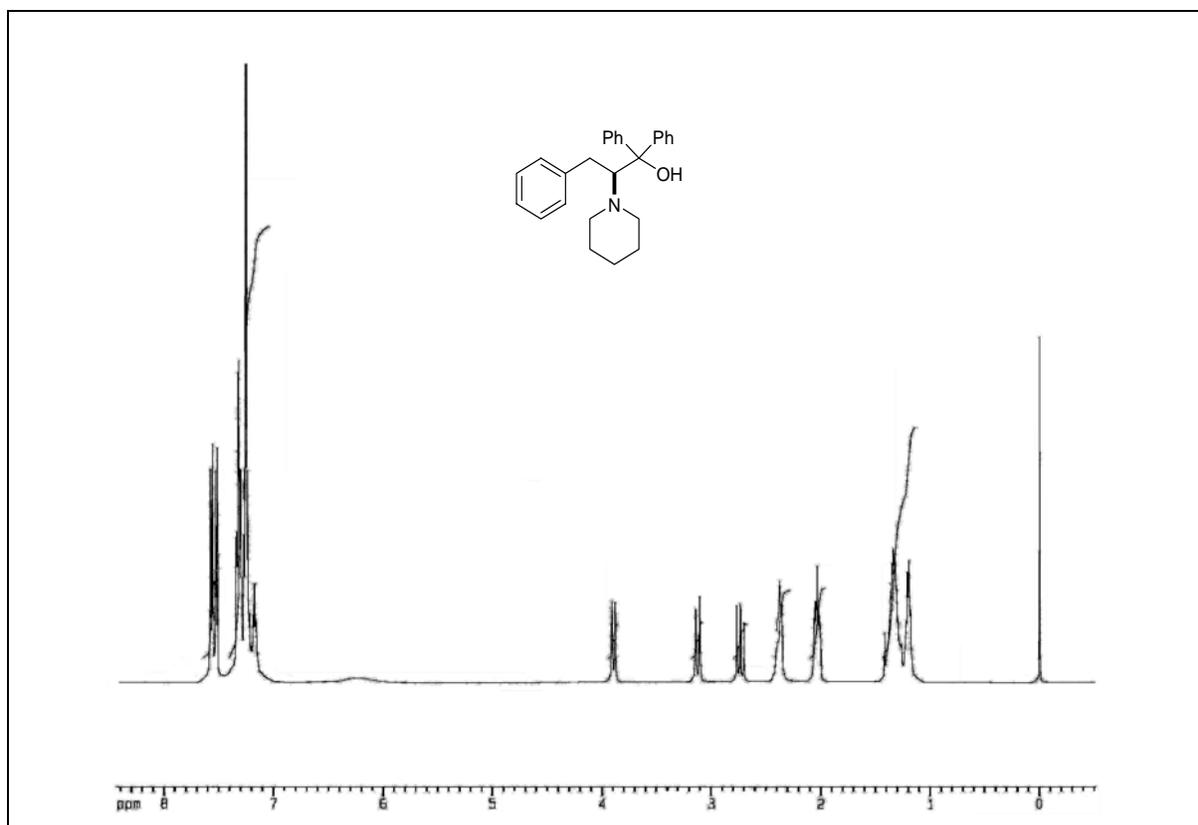
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,99 (d, 5H, J = 8,42); 7,41 (d, 5H, J = 8,42); 5,79 (d, 1H, J = 15,5); 5,50 (dd, 1H, J^1 = 15,5, J^2 = 6,77); 5,18 (d, 1H, J = 6,77); 3,89 (s, 3H); 2,42 (sl, 1H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166,82; 148,43; 144,09; 129,56; 128,85; 126,60; 125,86, 74,92; 52,07, 32,97; 29,38. HPLC: Chiralcel OD-H, Hexano:2-propanol (95:5), 1,0 mL/min, t_R = 13,7 min (S) e t_R = 14,8 min (R).

(S,E)-(2-Bromofenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ol (14j).

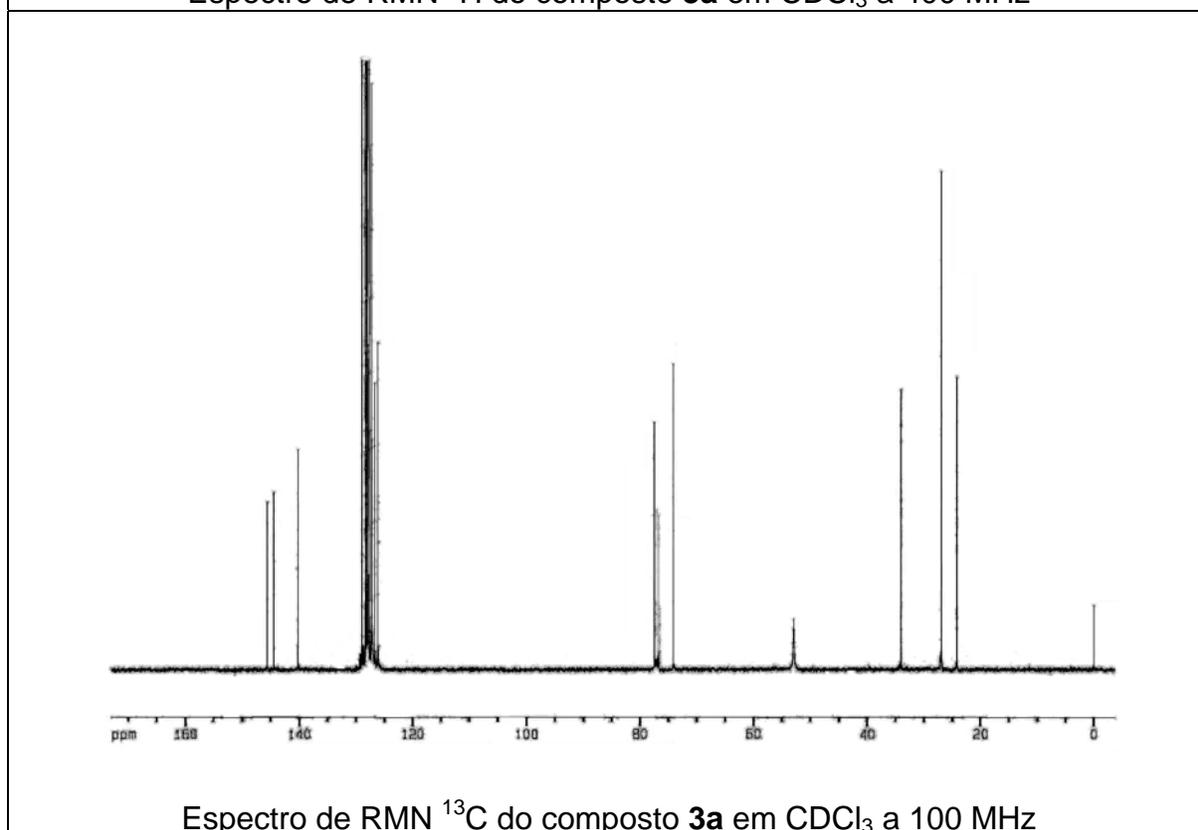
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,50 (t, 2H, J = 8,41); 7,30 (t, 1H, J = 7,50); 7,09 (t, 1H, J = 7,84) 5,83 (d, 1H, J = 14,5); 5,49-5,41 (m, 2H); 2,41 (sl, 1H), 1,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 144,01; 142,11; 132,53; 128,62; 127,56; 127,53; 124,84; 122,34; 73,61; 32,97; 29,37. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano:2-propanol (97:3), 1,0 mL/min, t_R = 13,2 min for (R) and t_R = 15,7 min for (S).

Capítulo 4

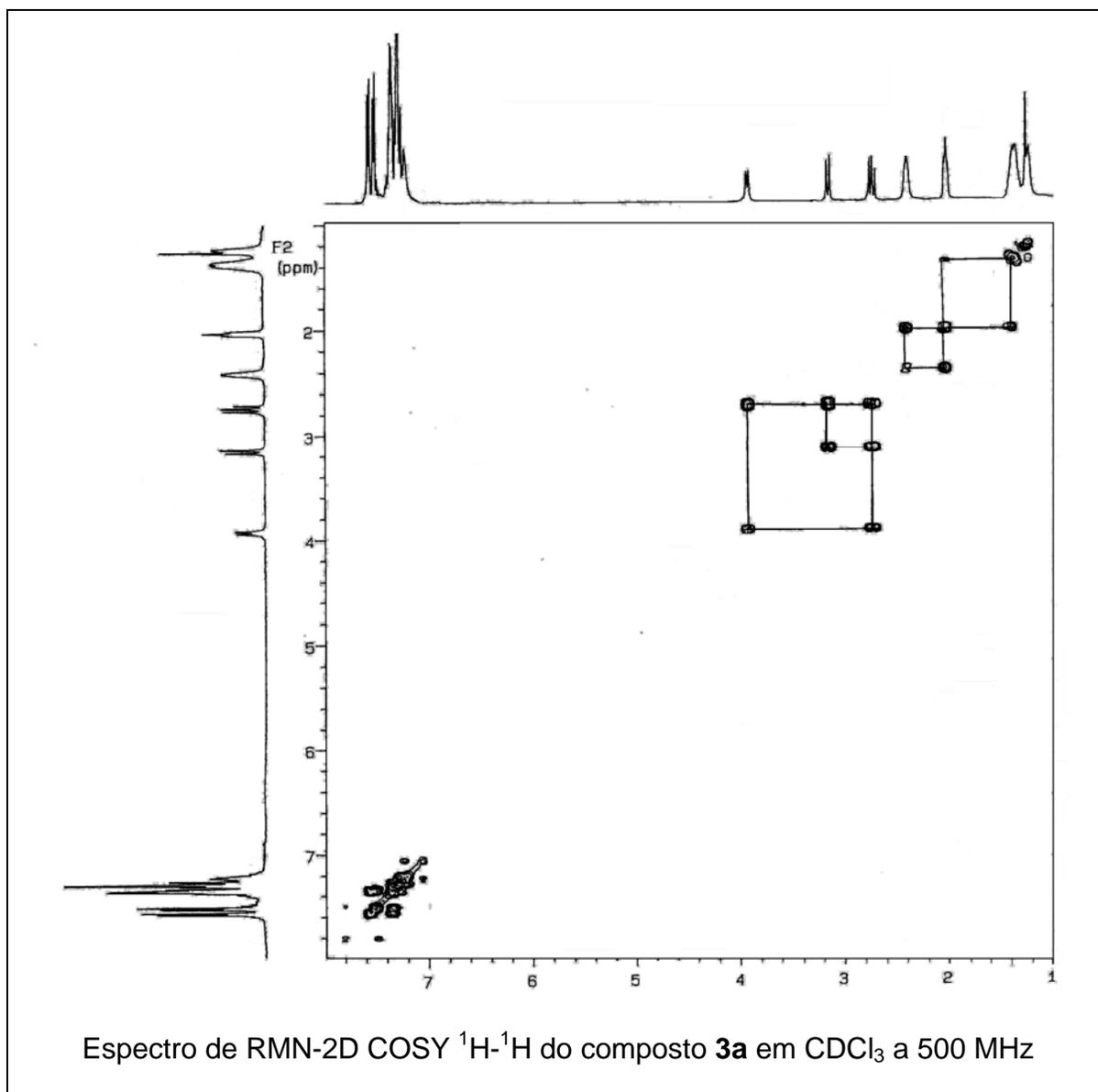
Espectros Representativos

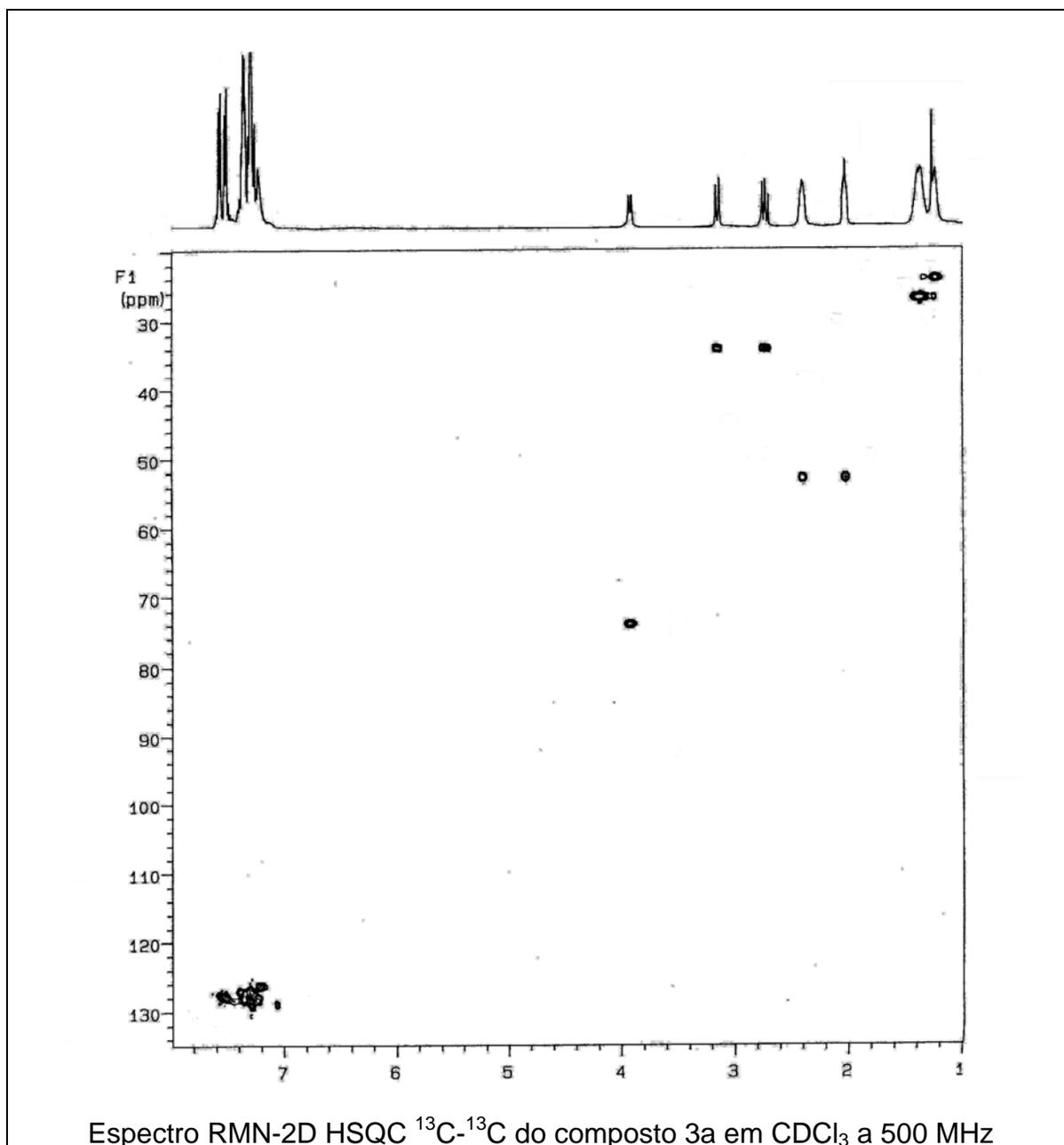


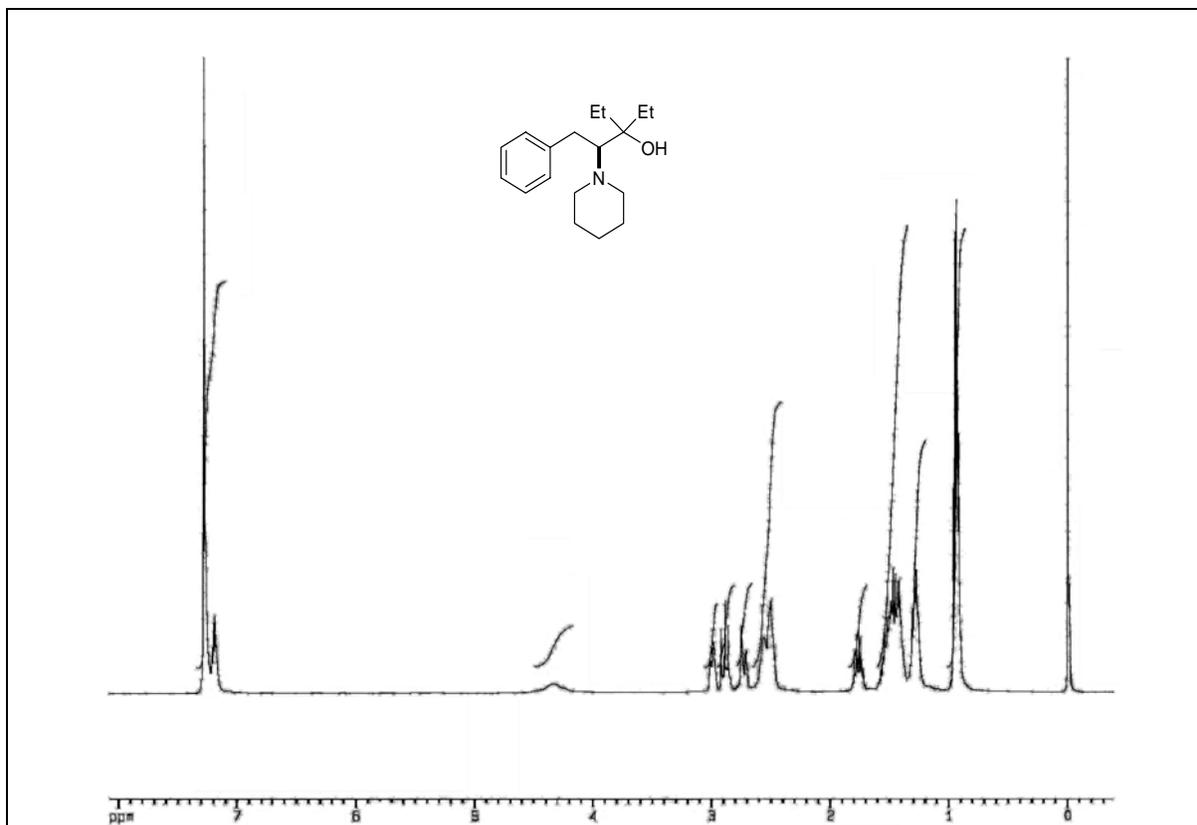
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz



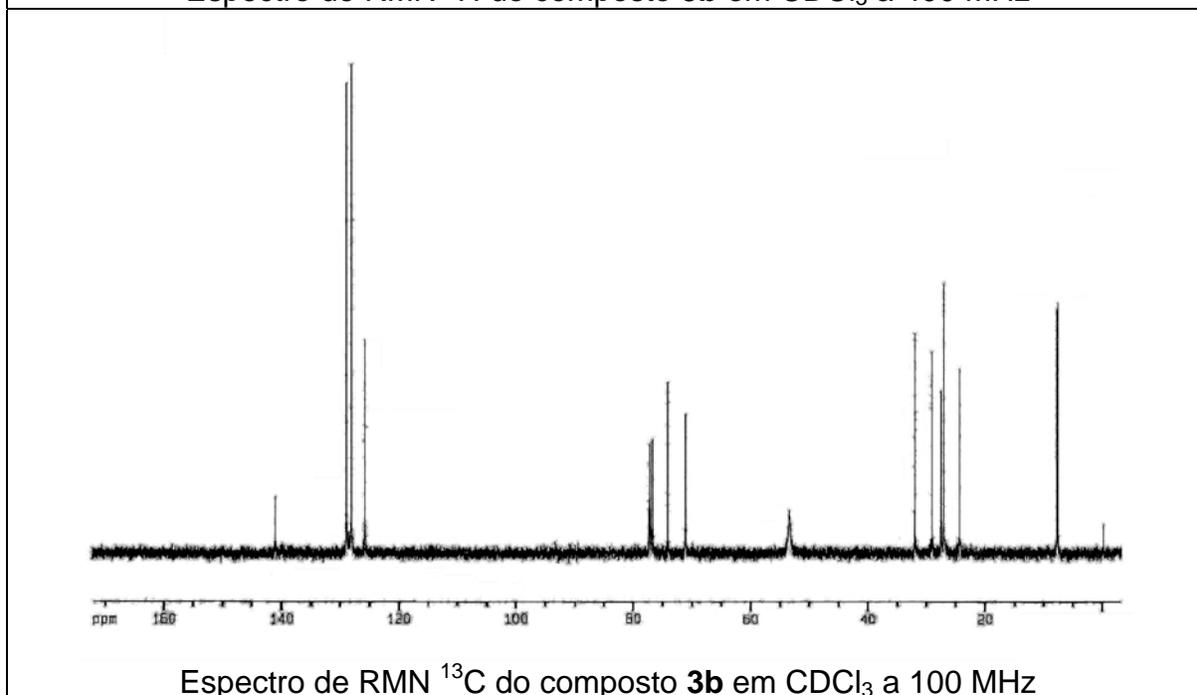
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz



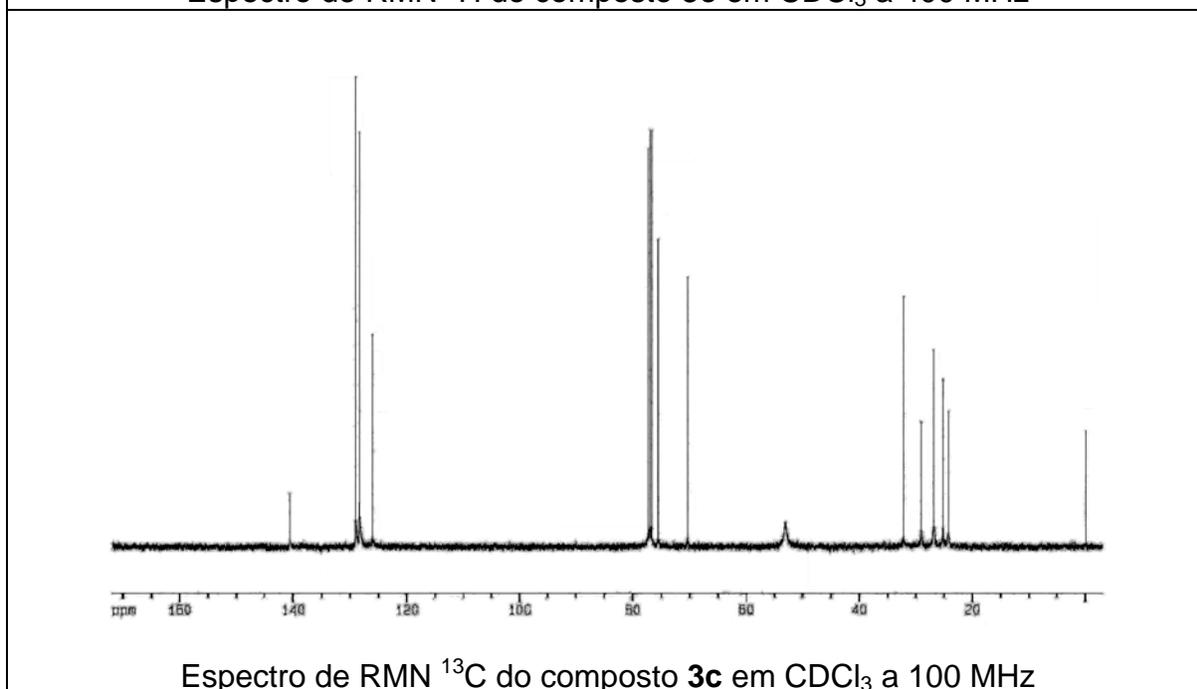
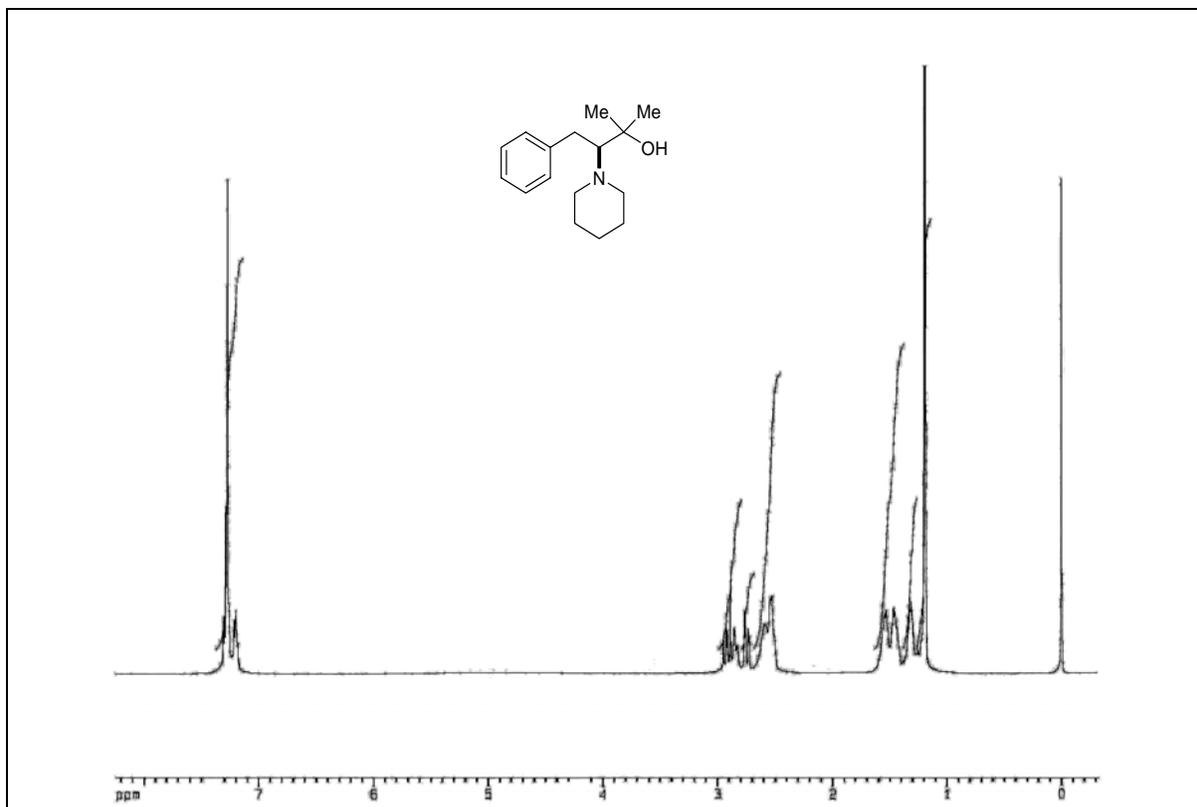


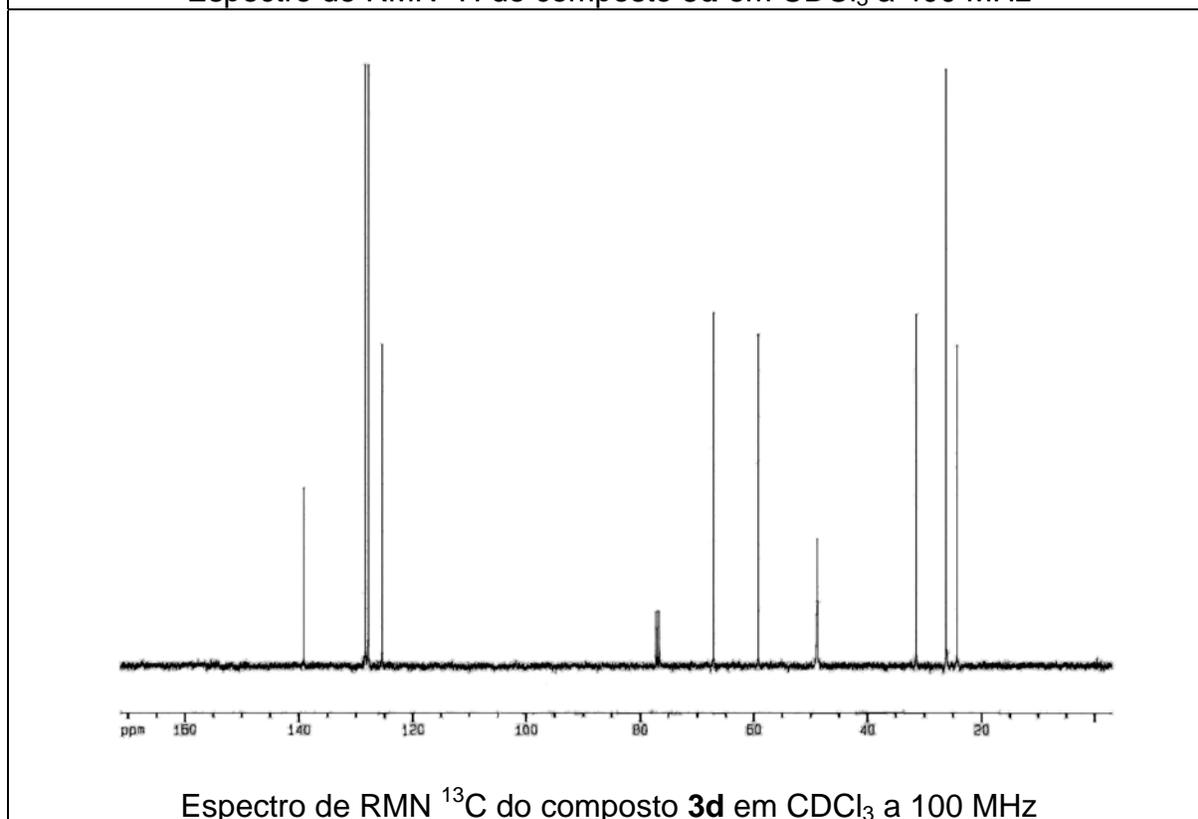
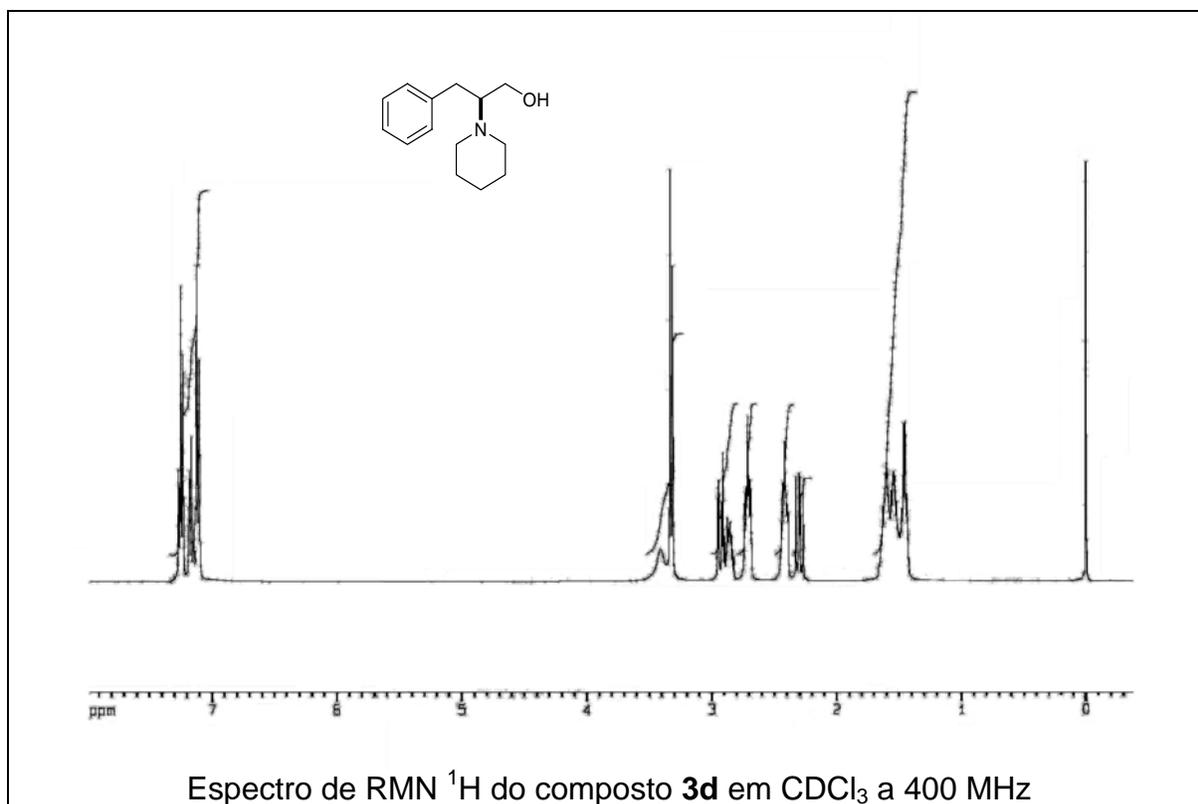


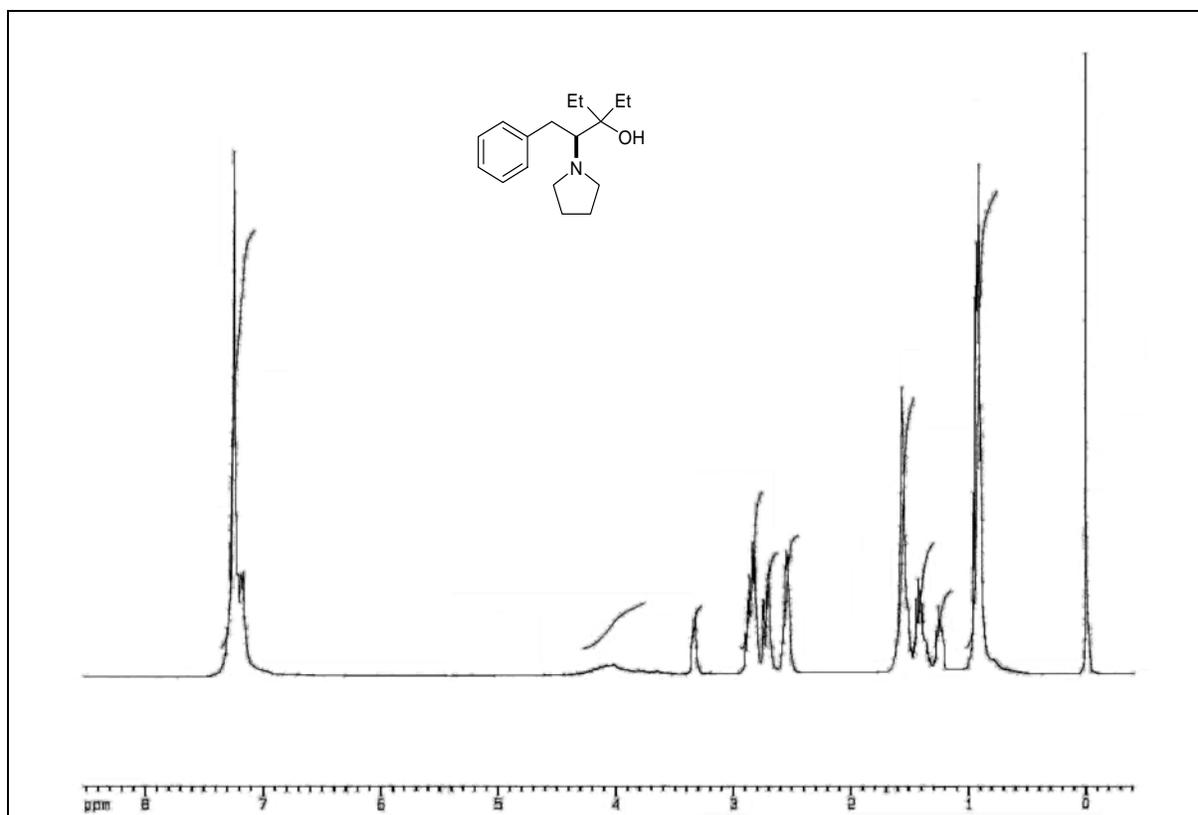
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz



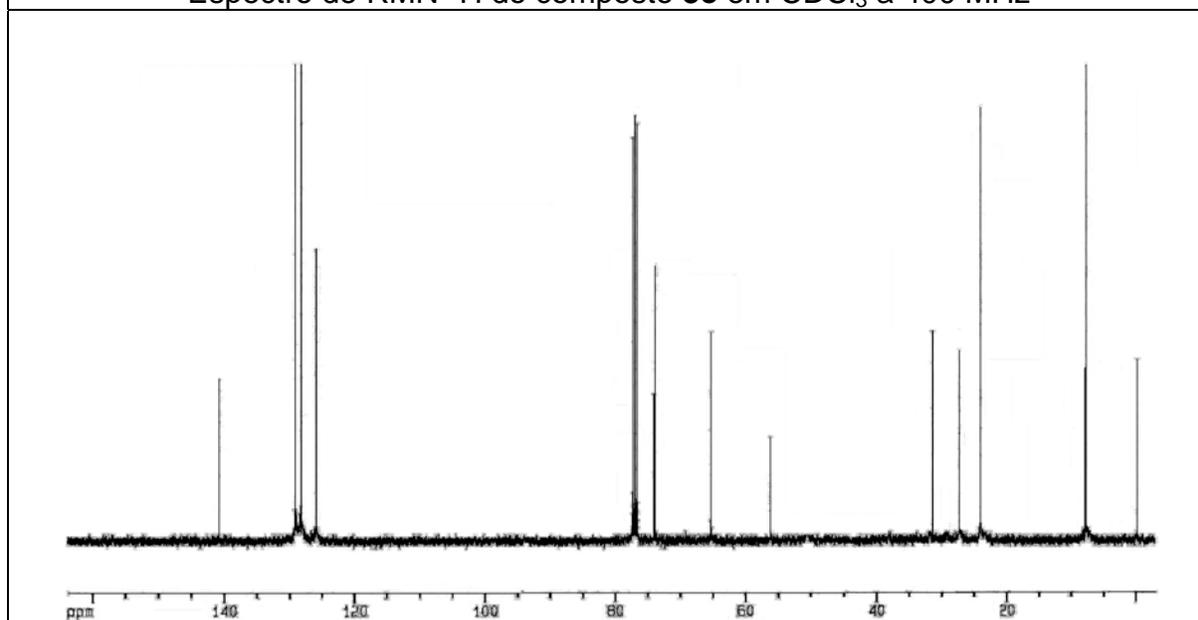
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz



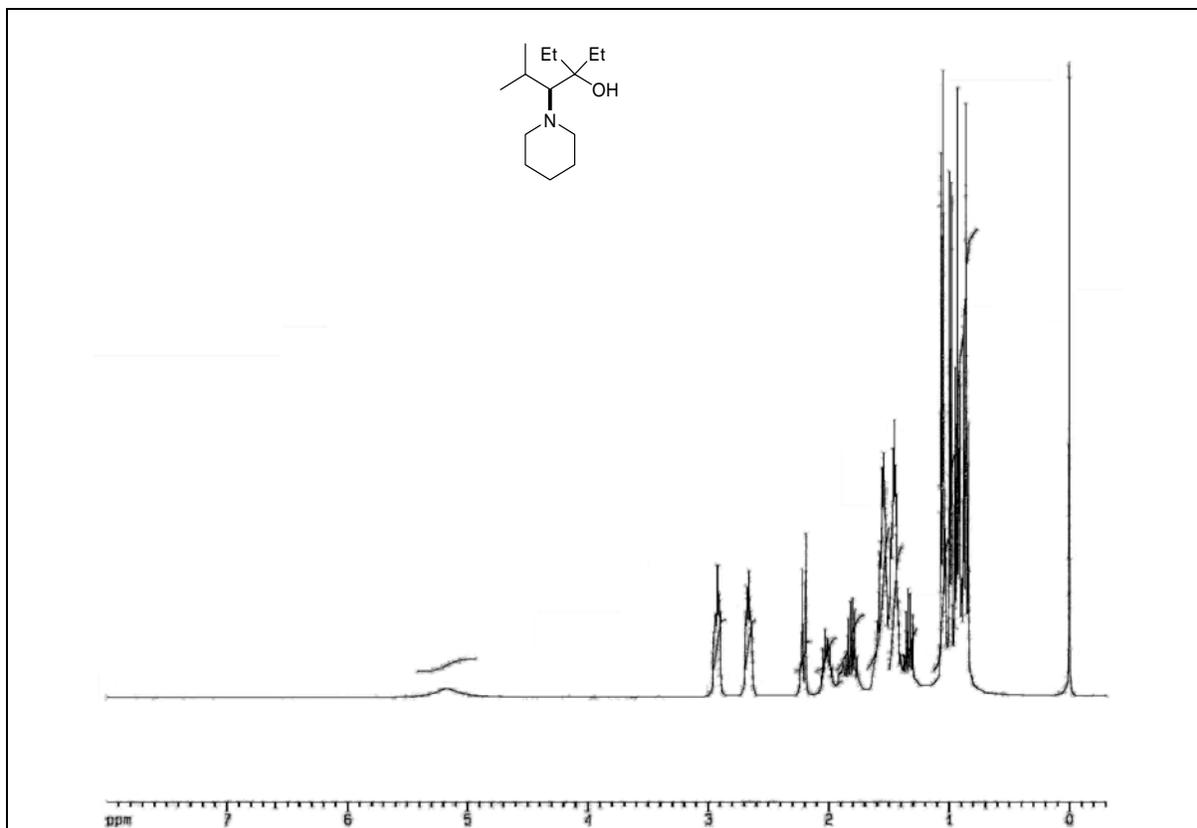




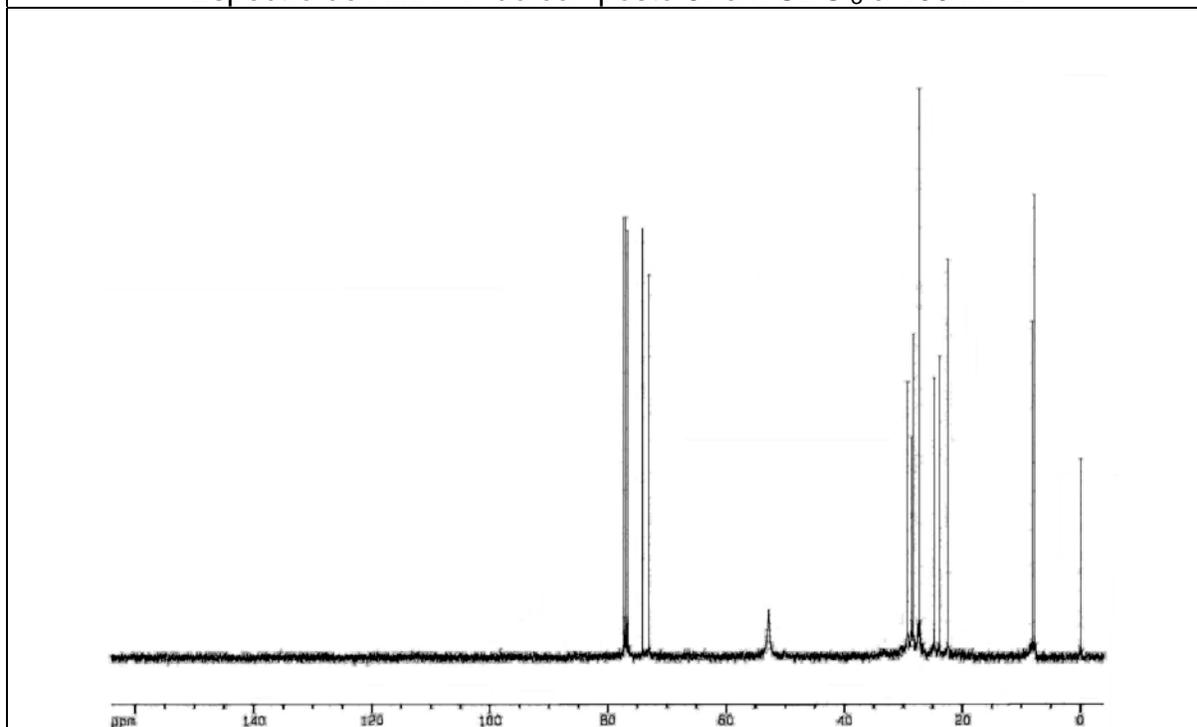
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz



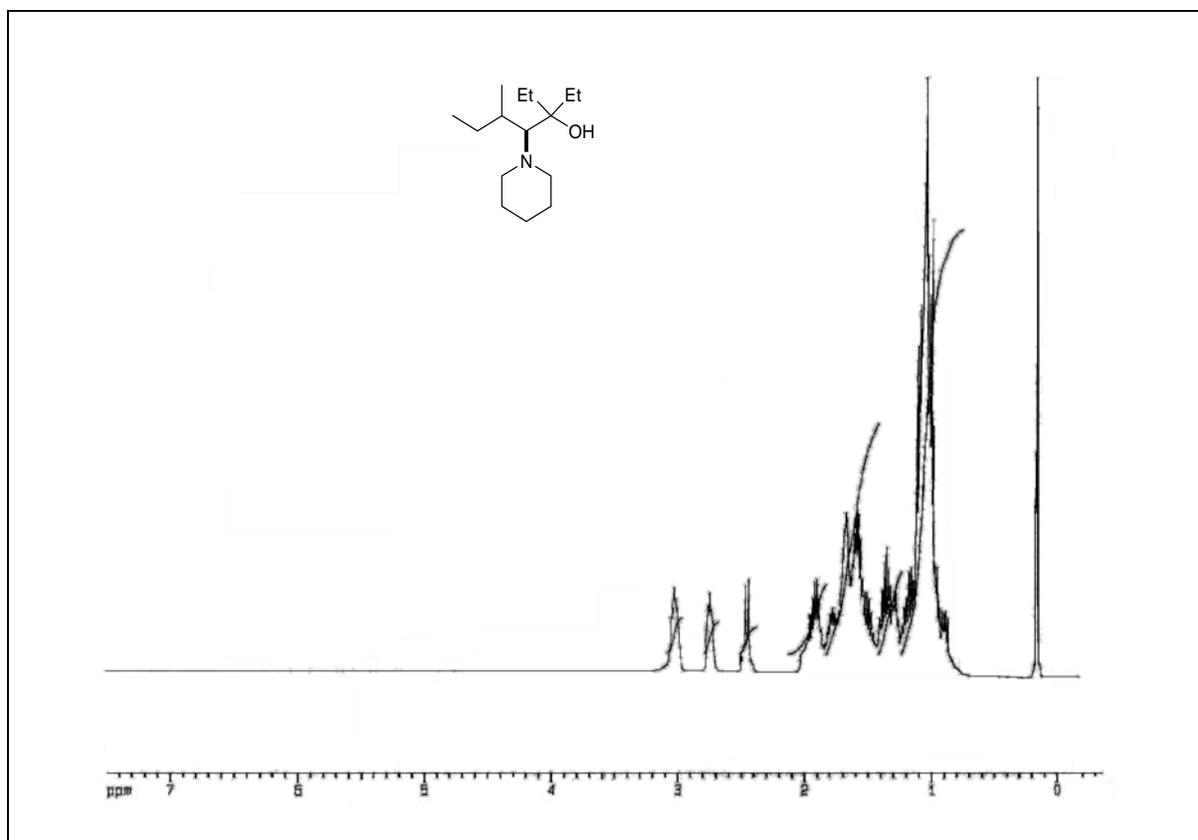
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz



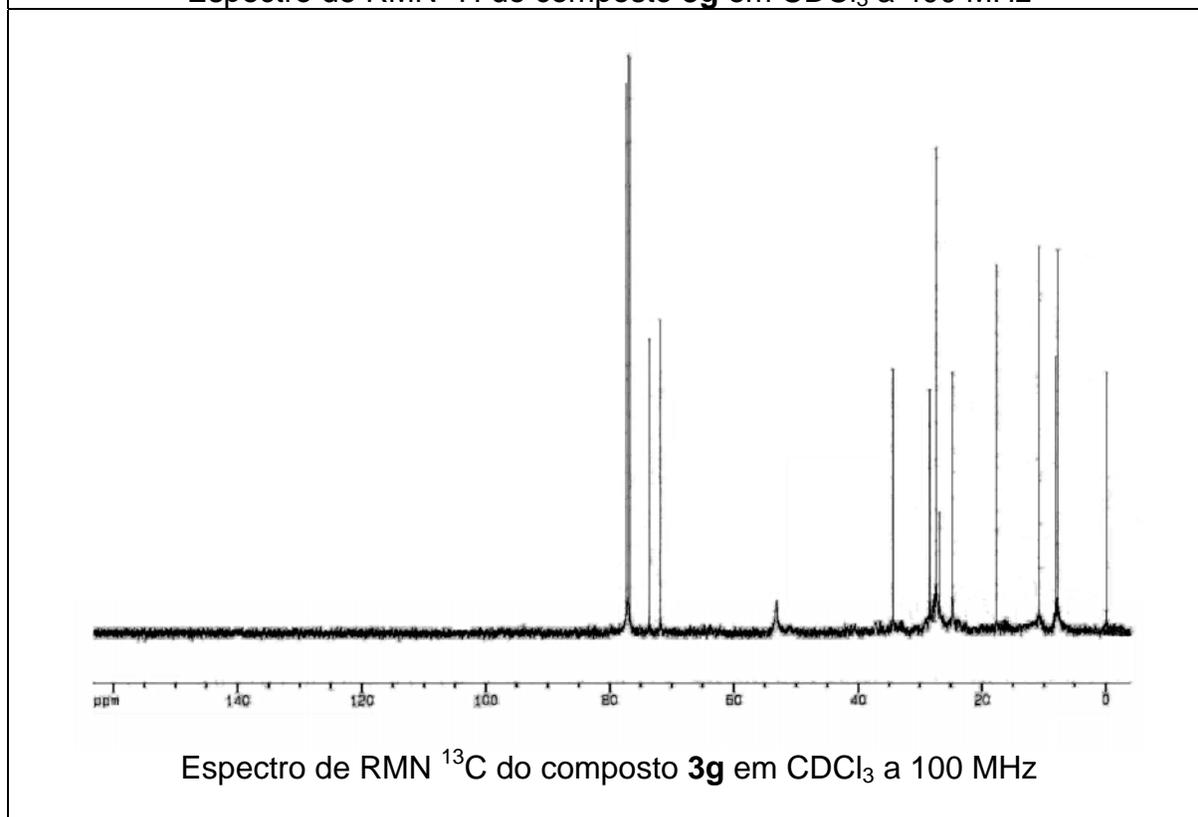
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz



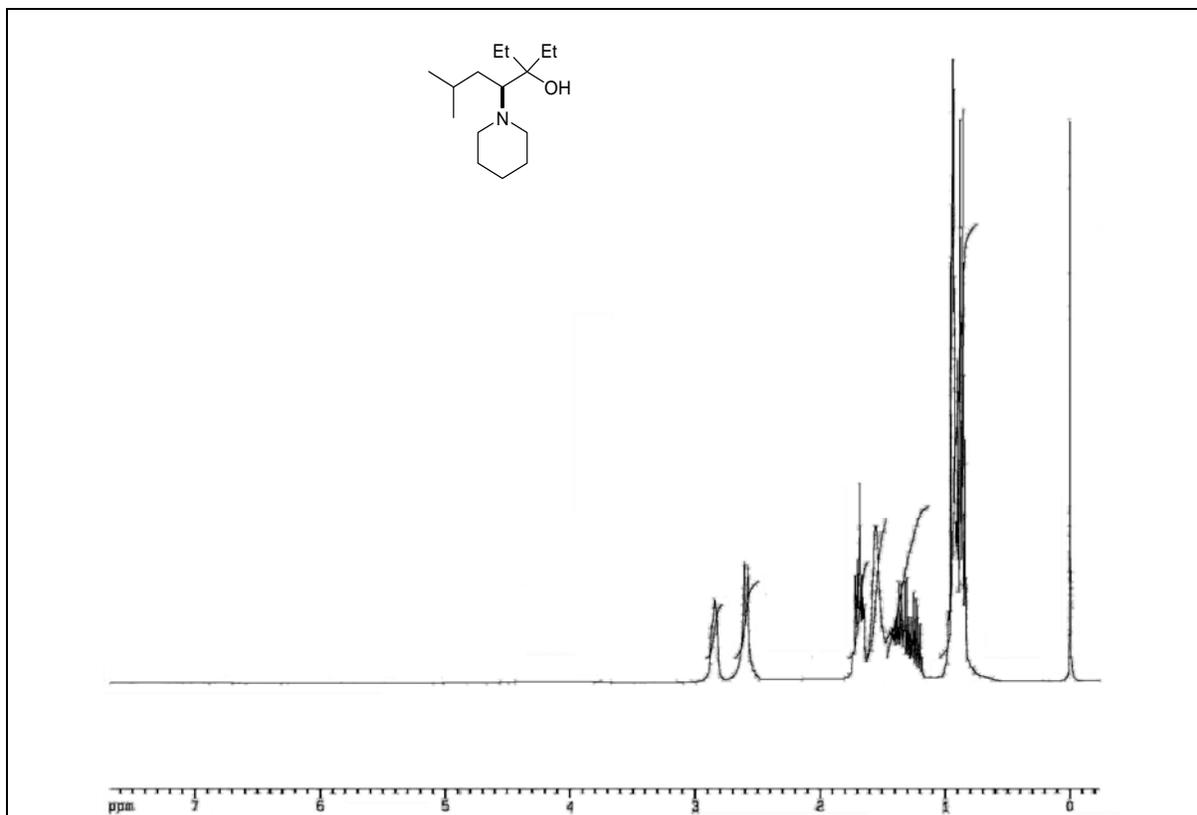
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz



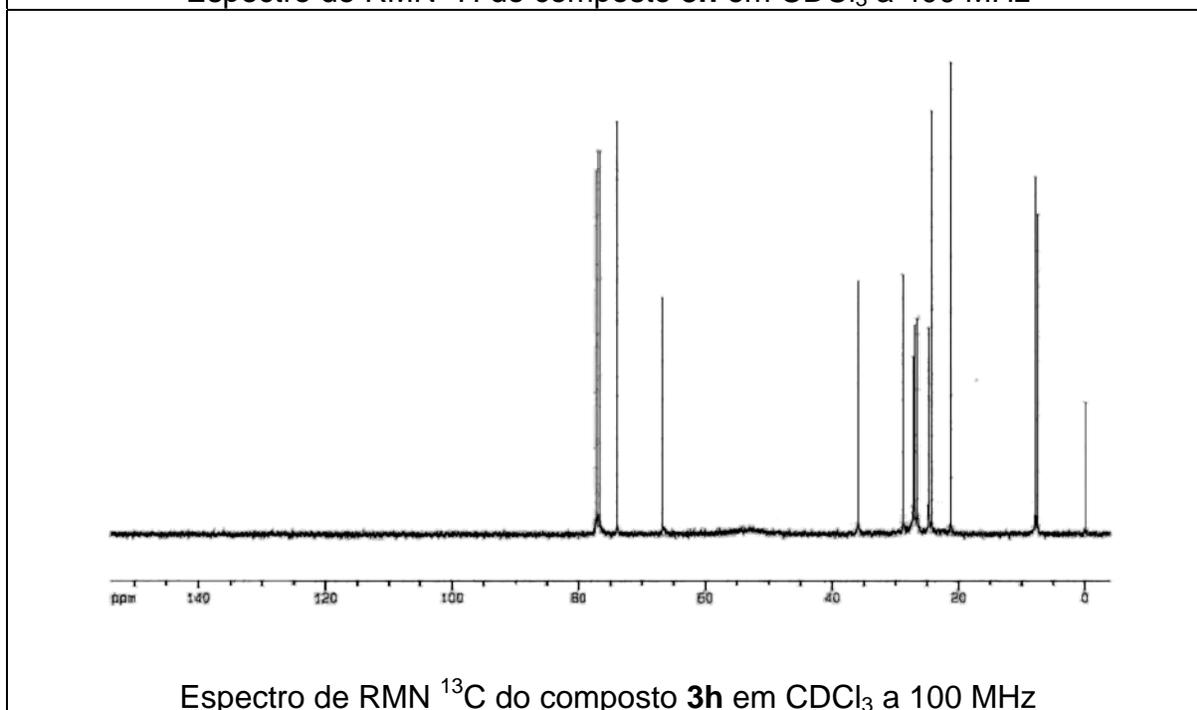
Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz



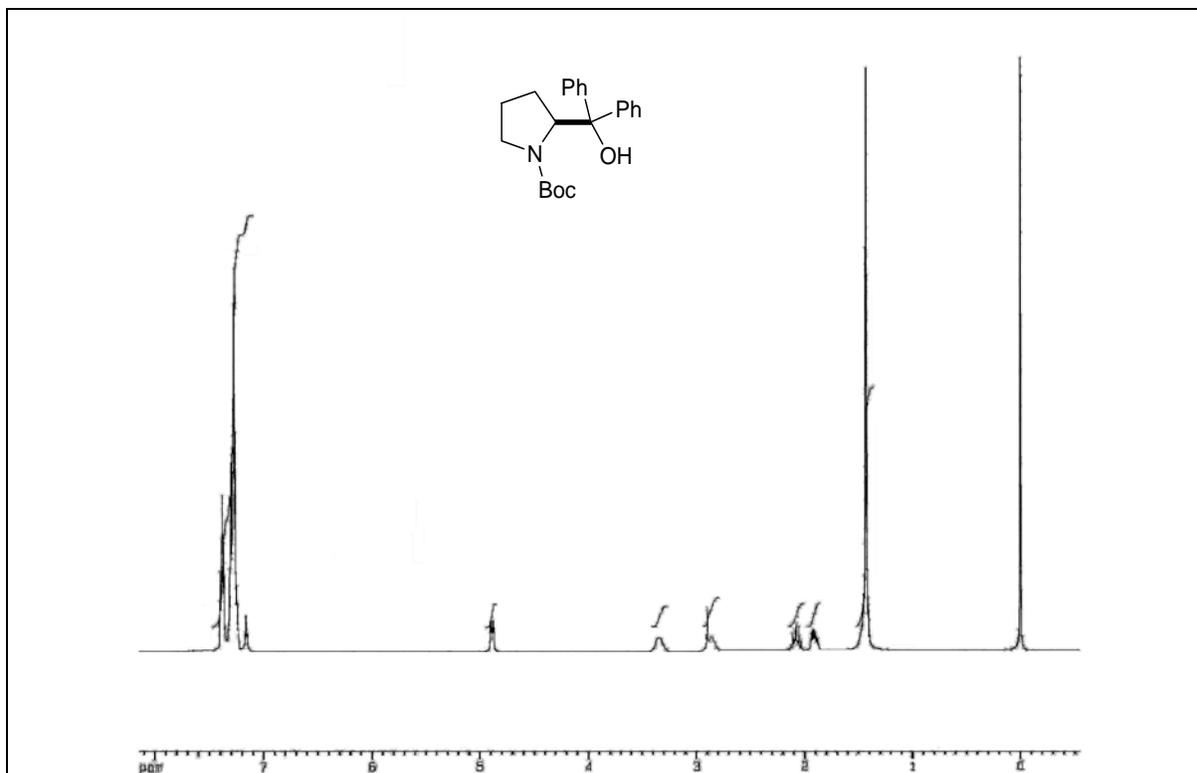
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz



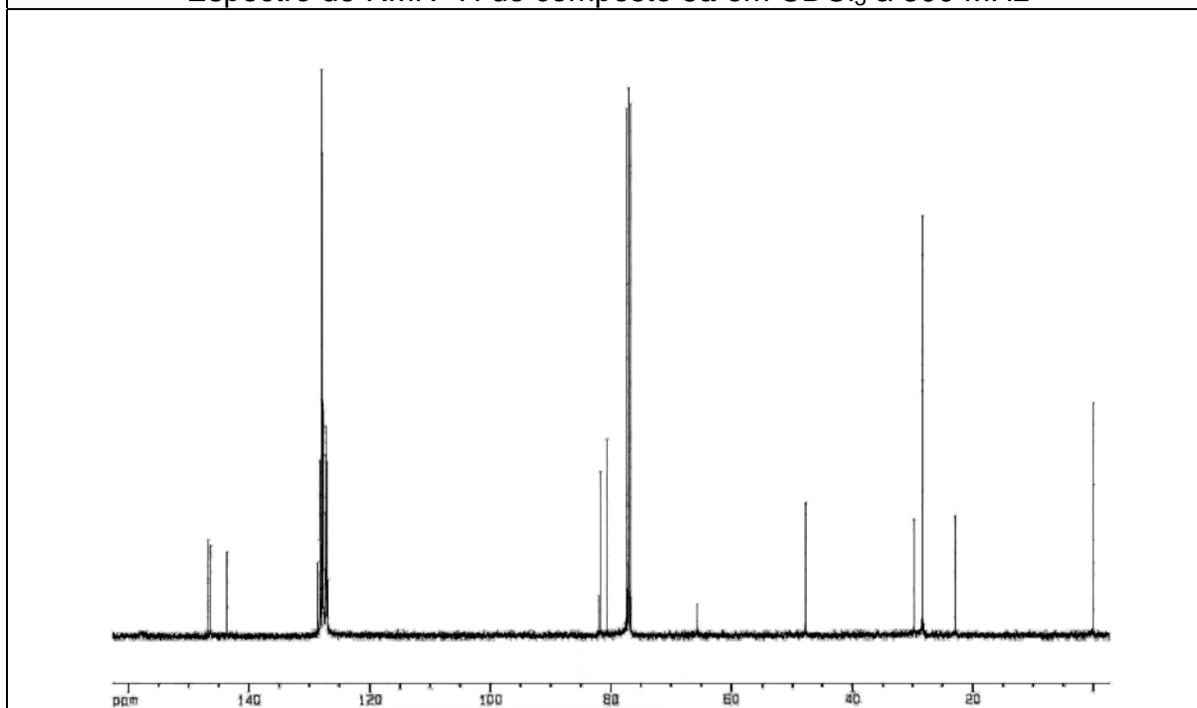
Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHz



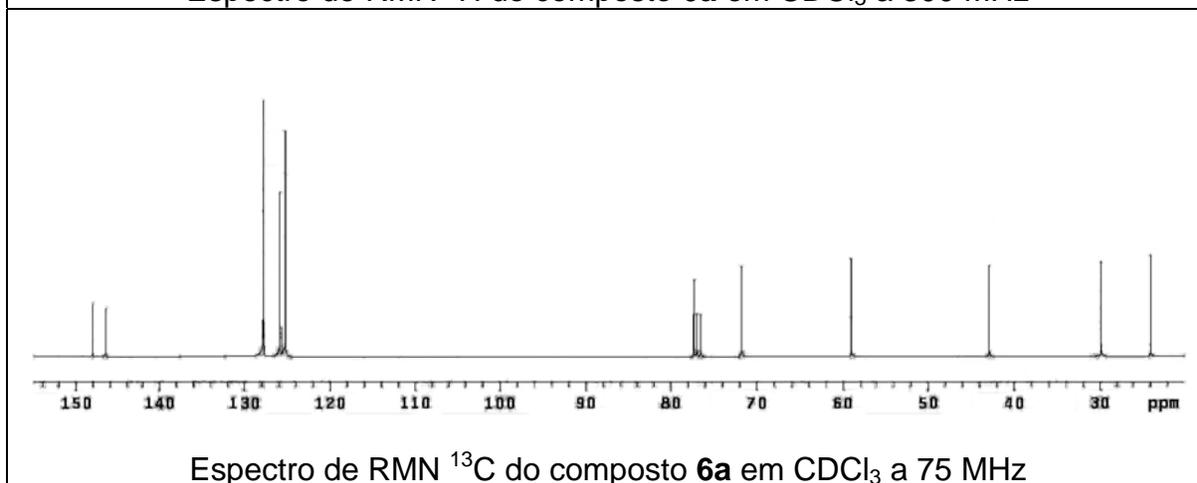
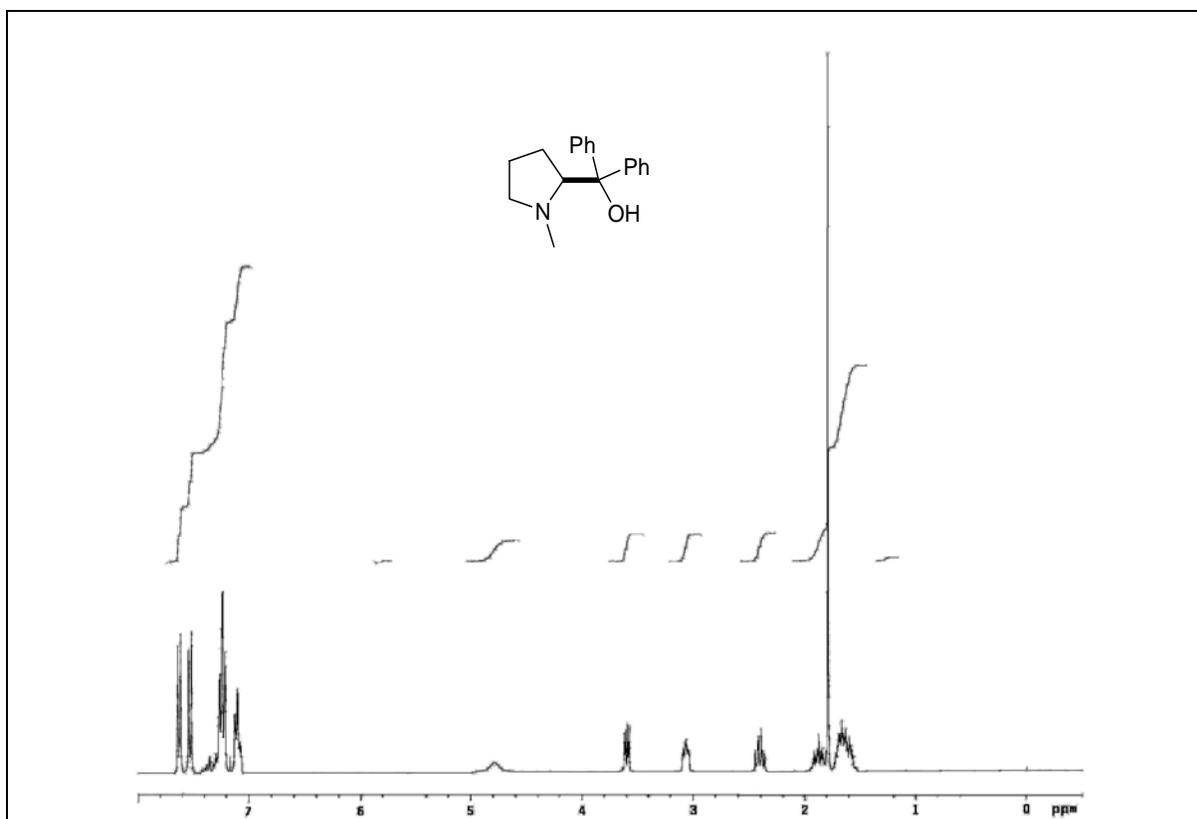
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

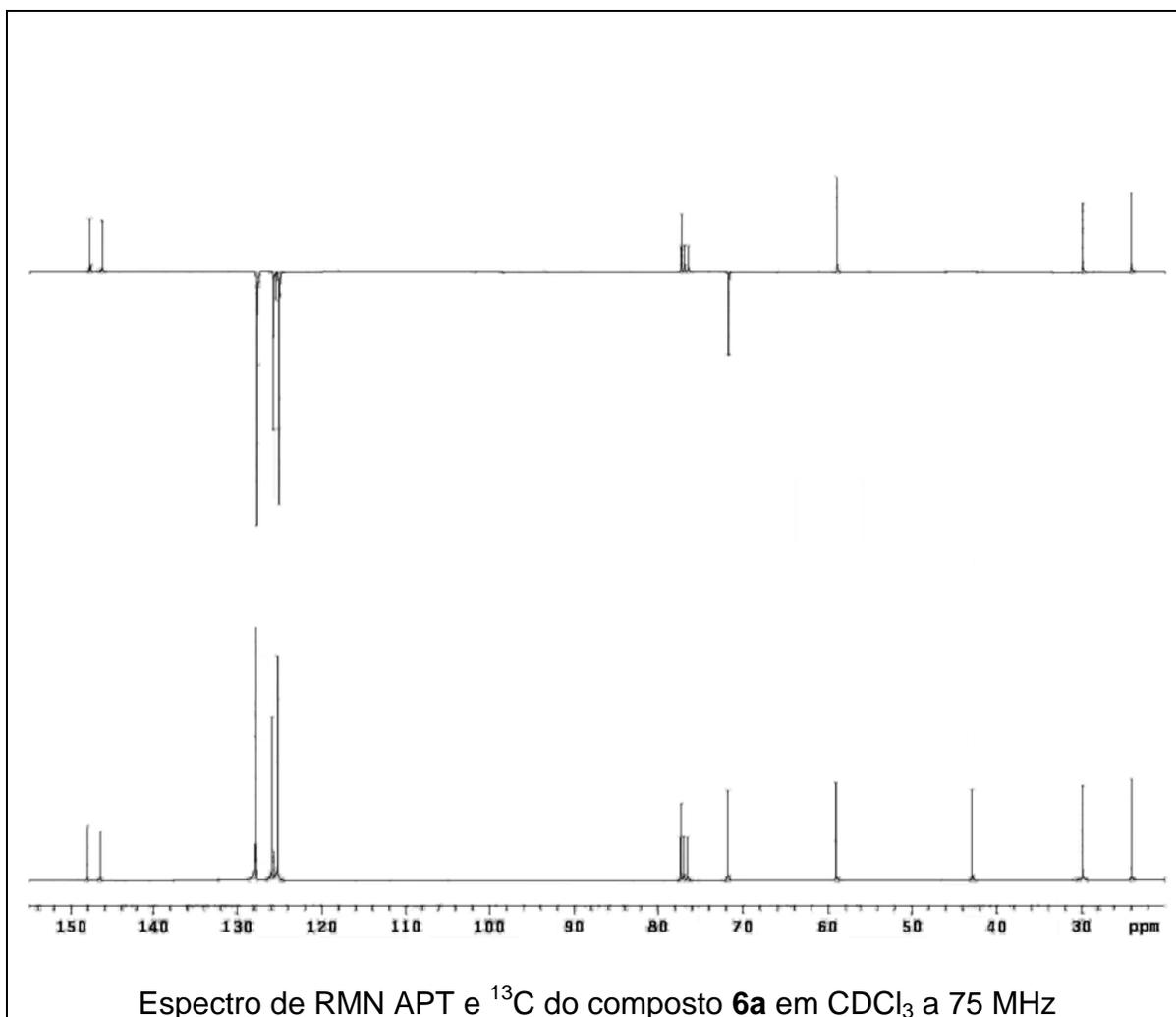


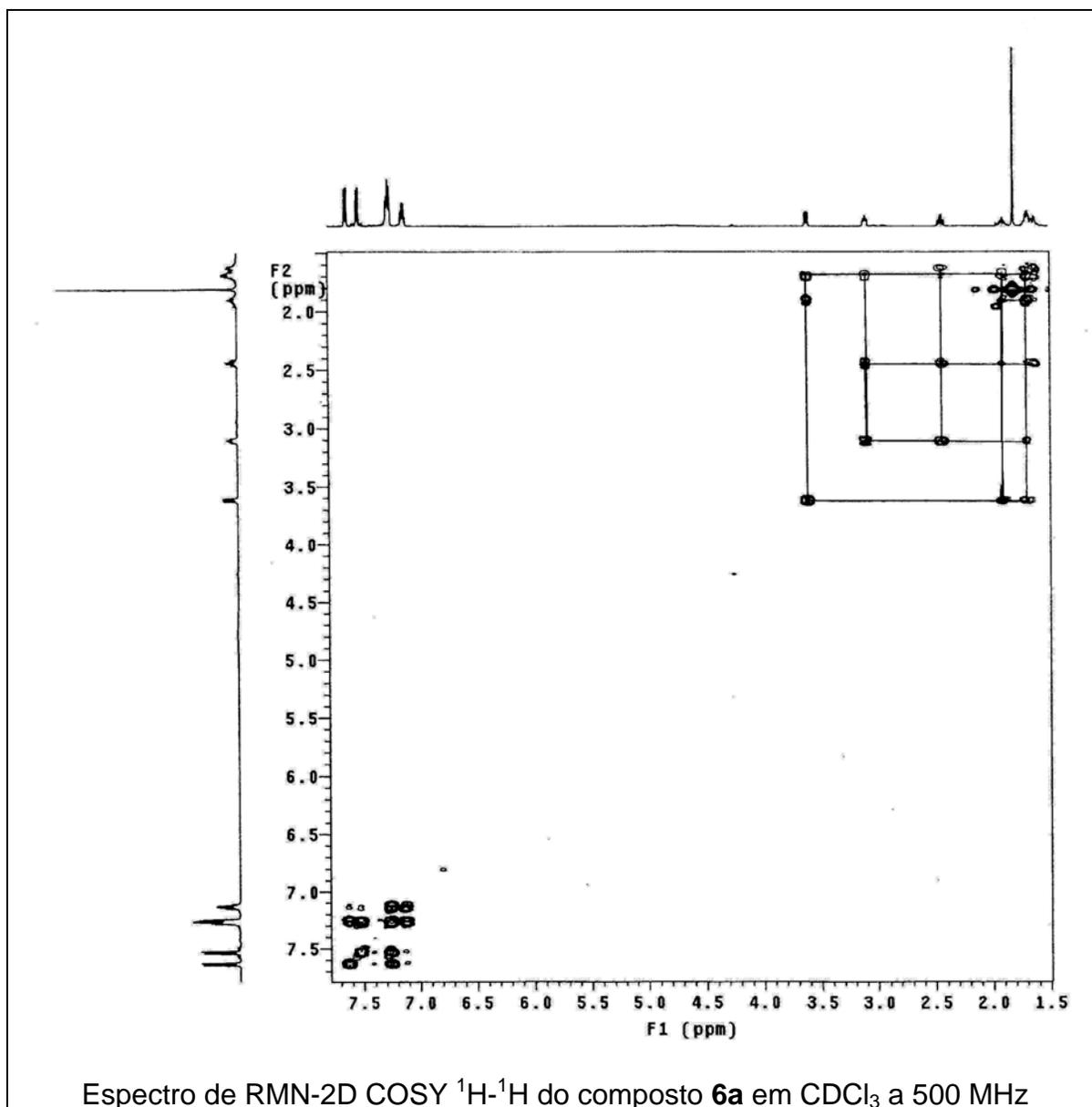
Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 300 MHz

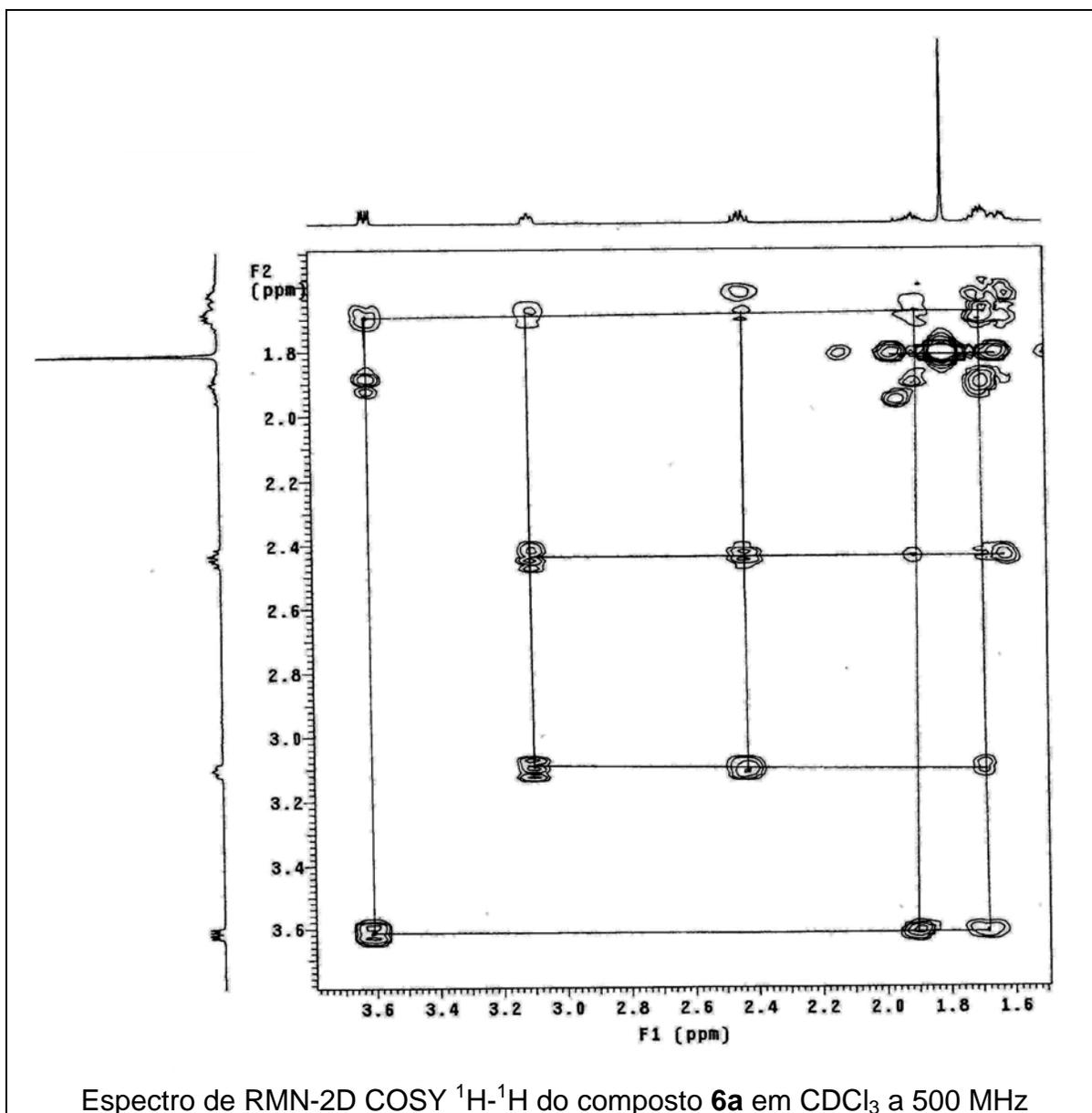


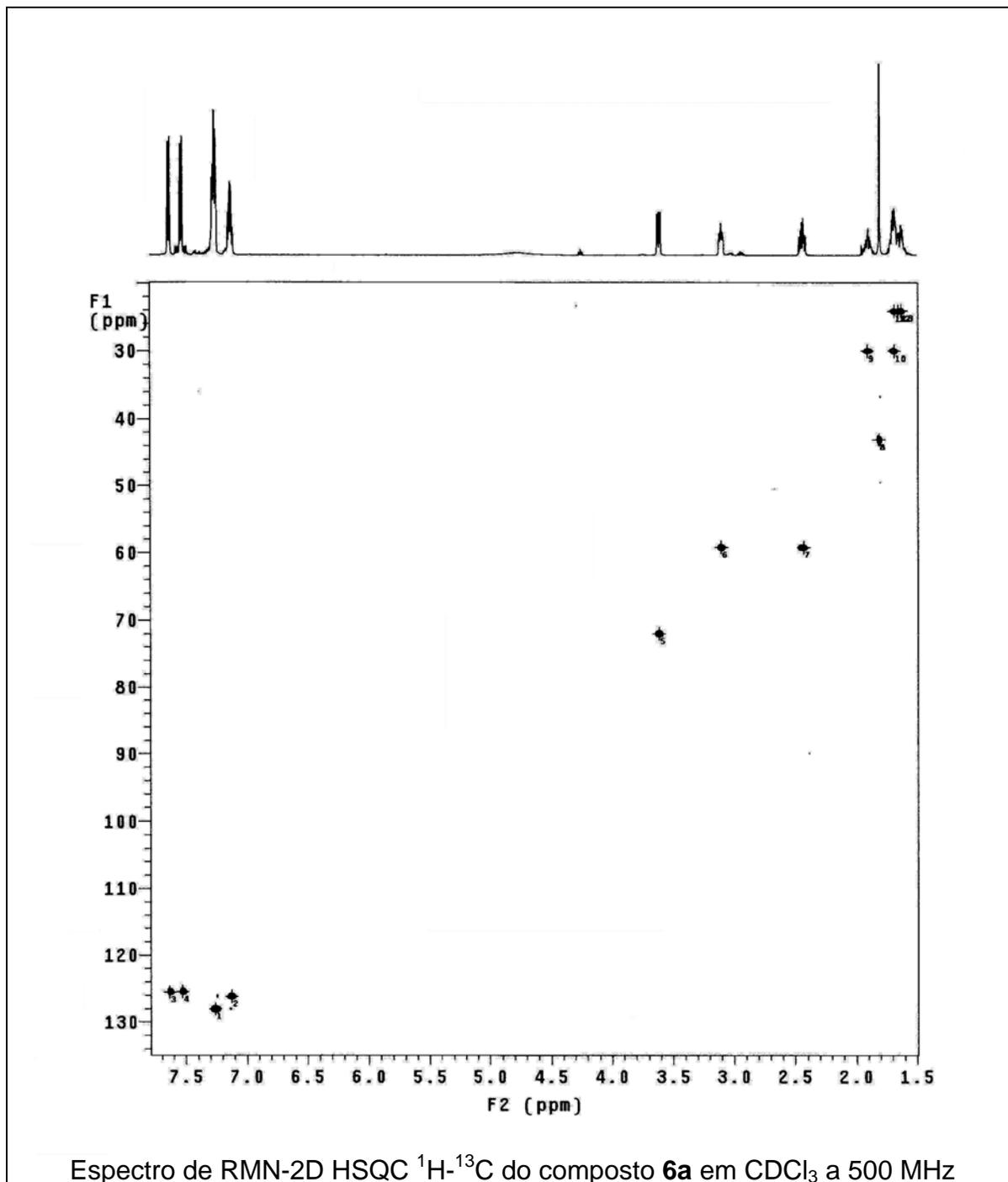
Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 75 MHz



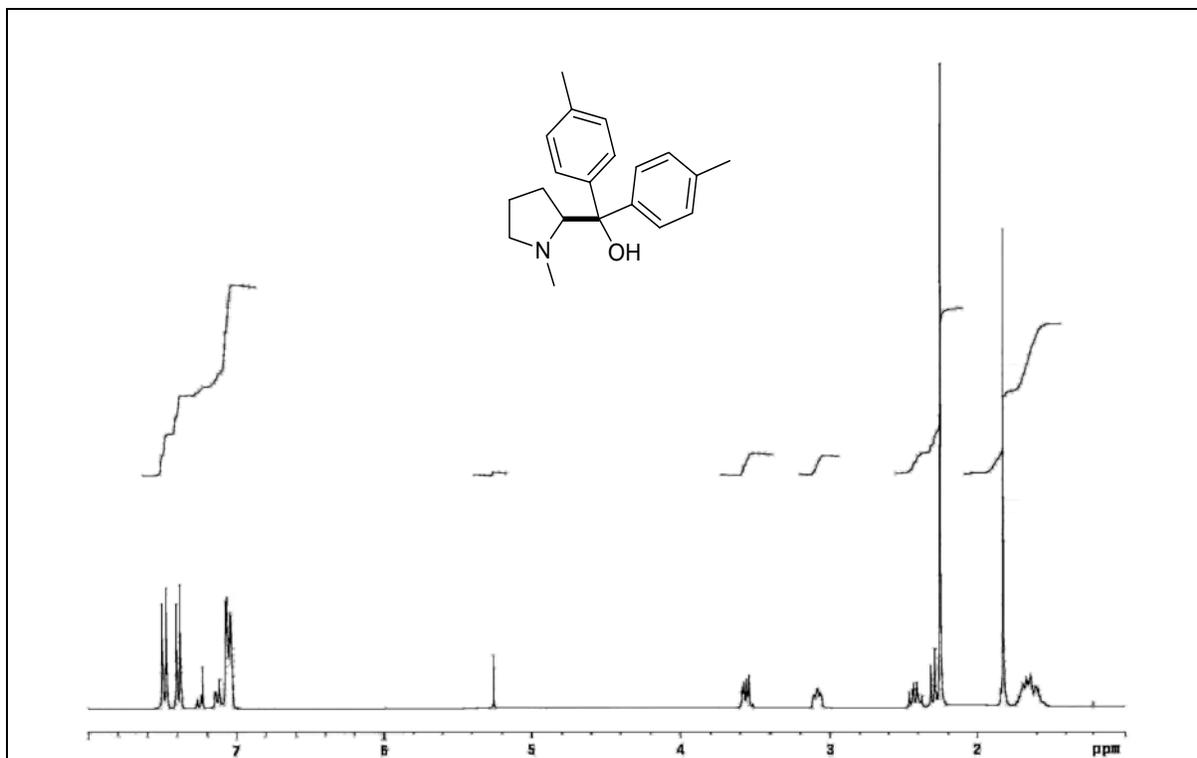




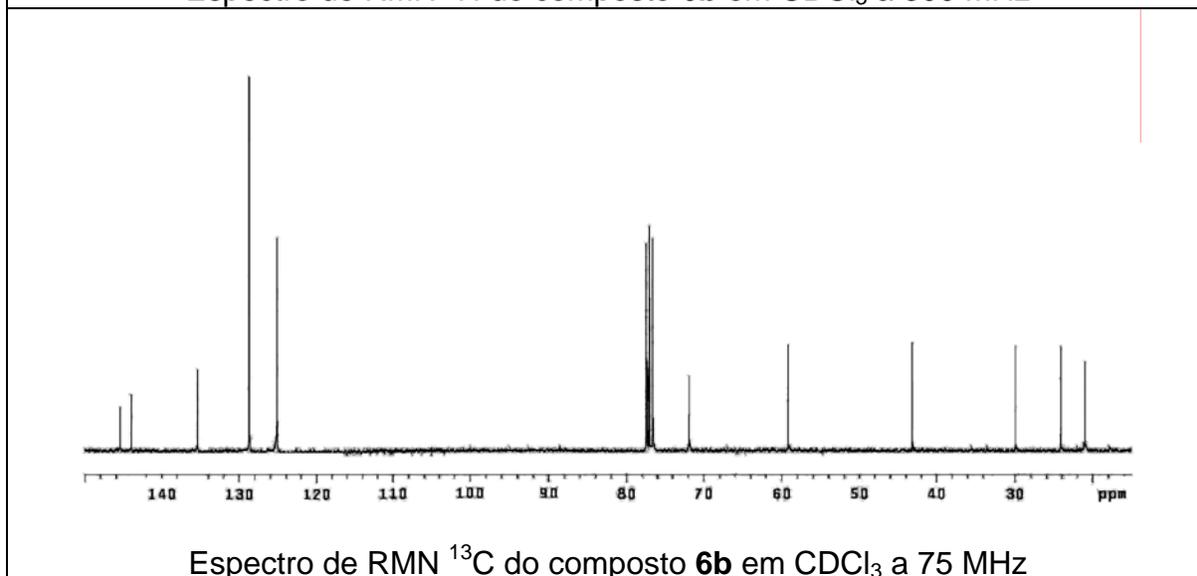




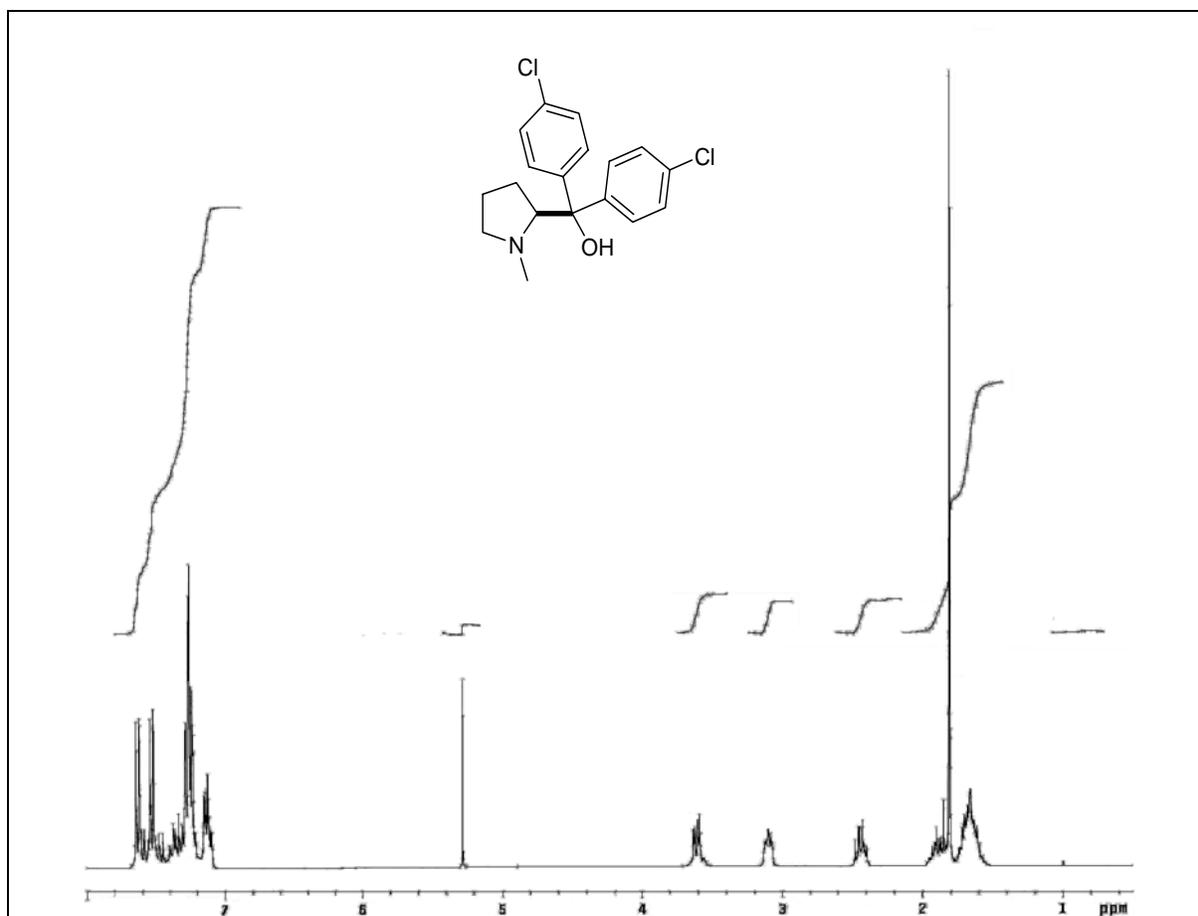
Espectro de RMN-2D HSQC ^1H - ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 500 MHz



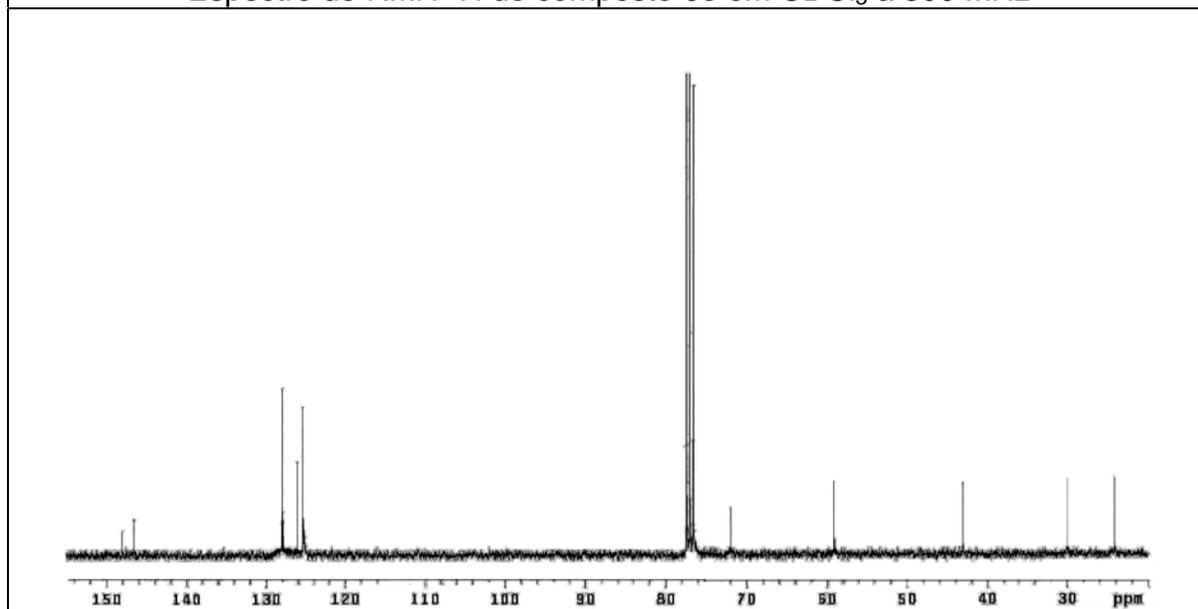
Espectro de RMN ¹H do composto **6b** em CDCl₃ a 300 MHz



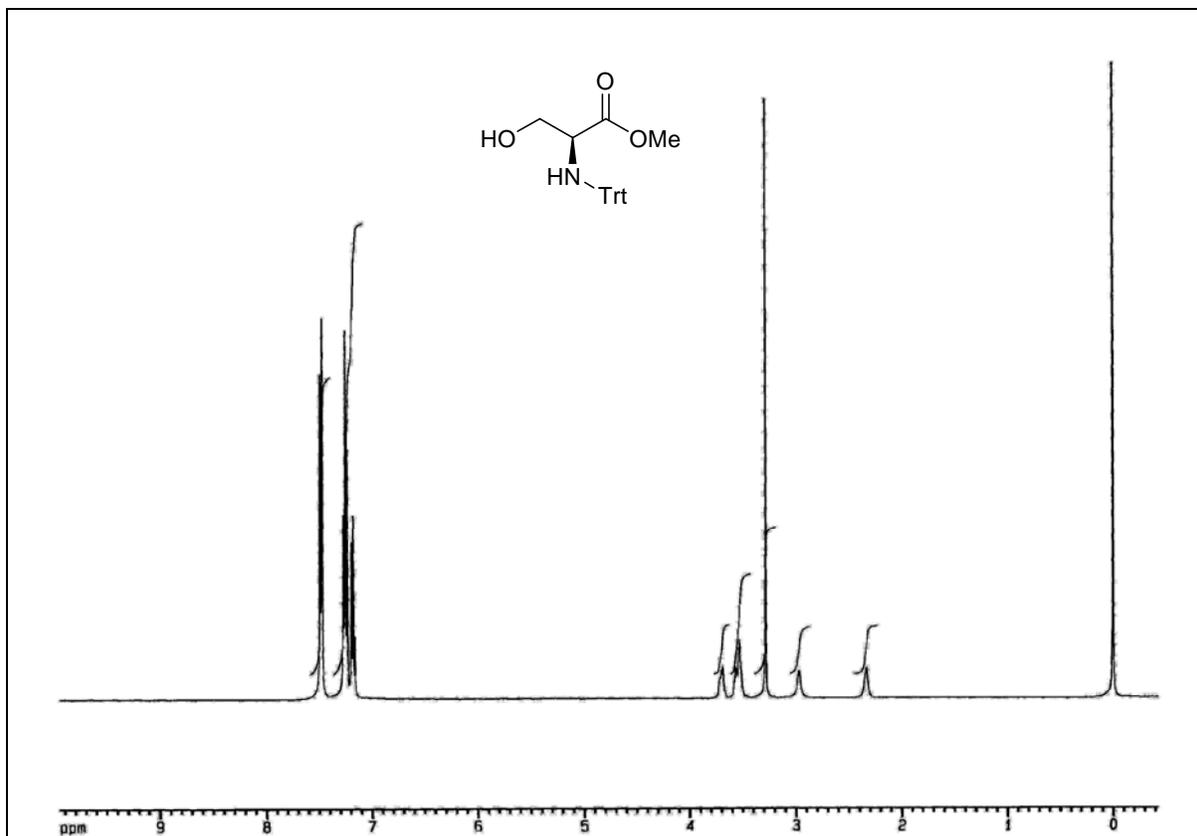
Espectro de RMN ¹³C do composto **6b** em CDCl₃ a 75 MHz



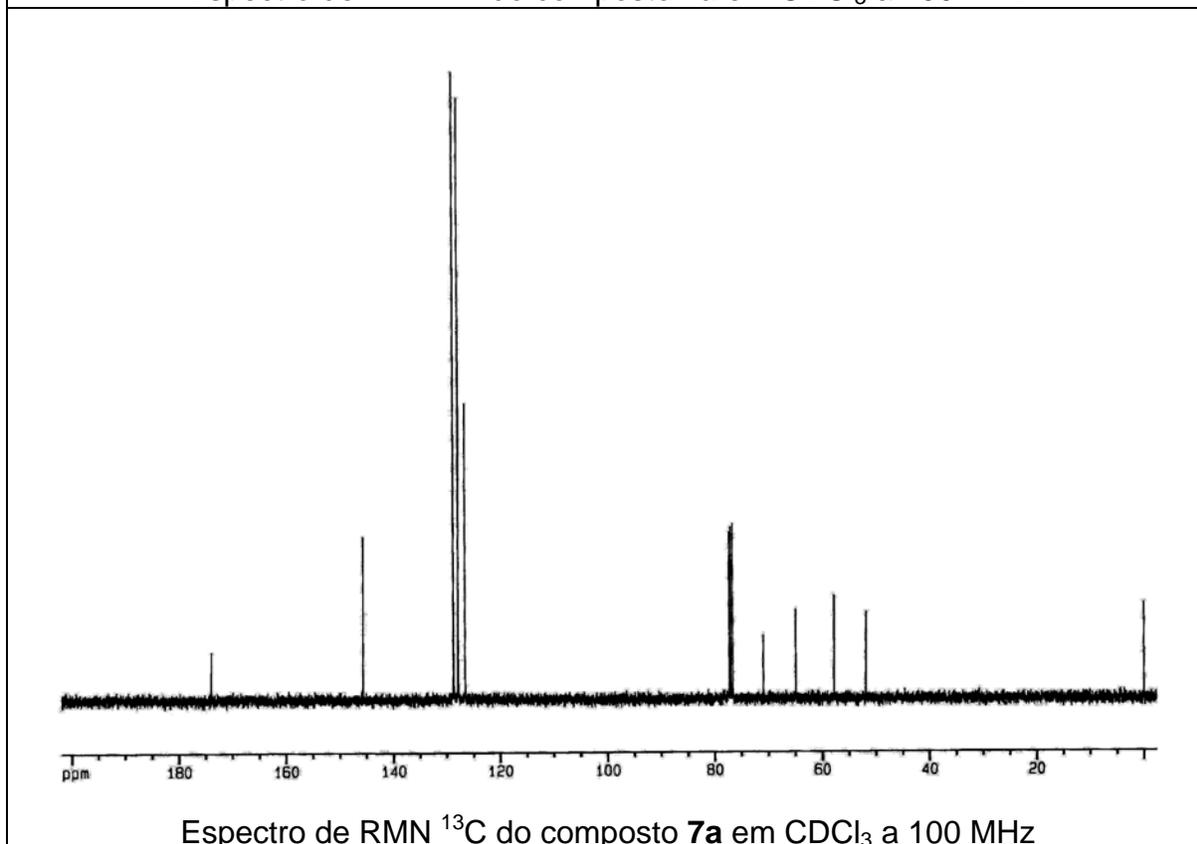
Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 300 MHz



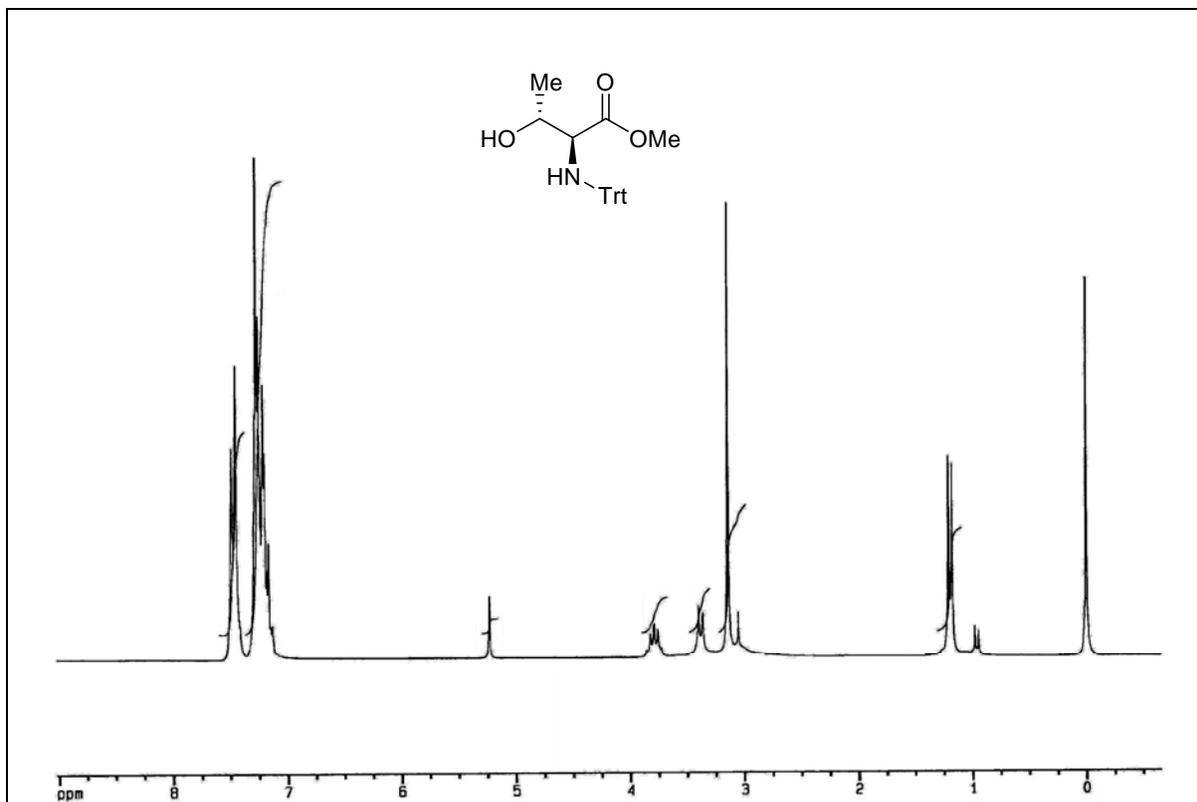
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 75 MHz



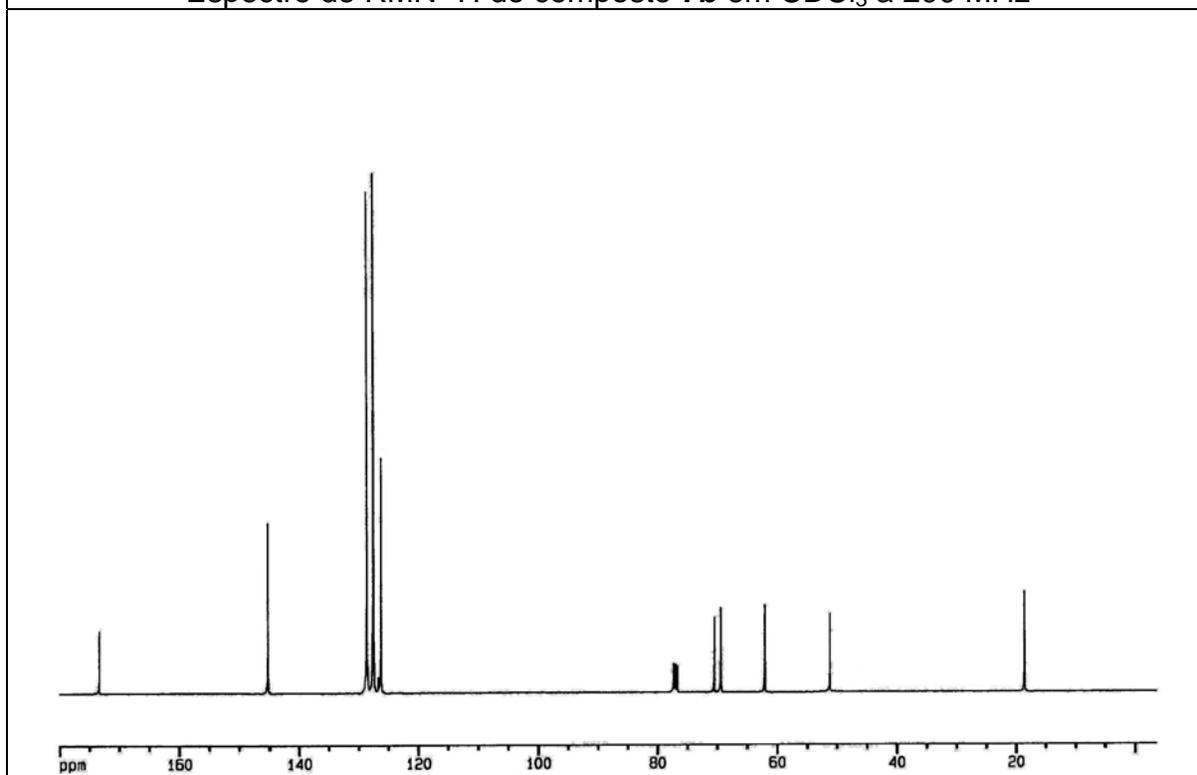
Espectro de RMN ¹H do composto **7a** em CDCl₃ a 400 MHz



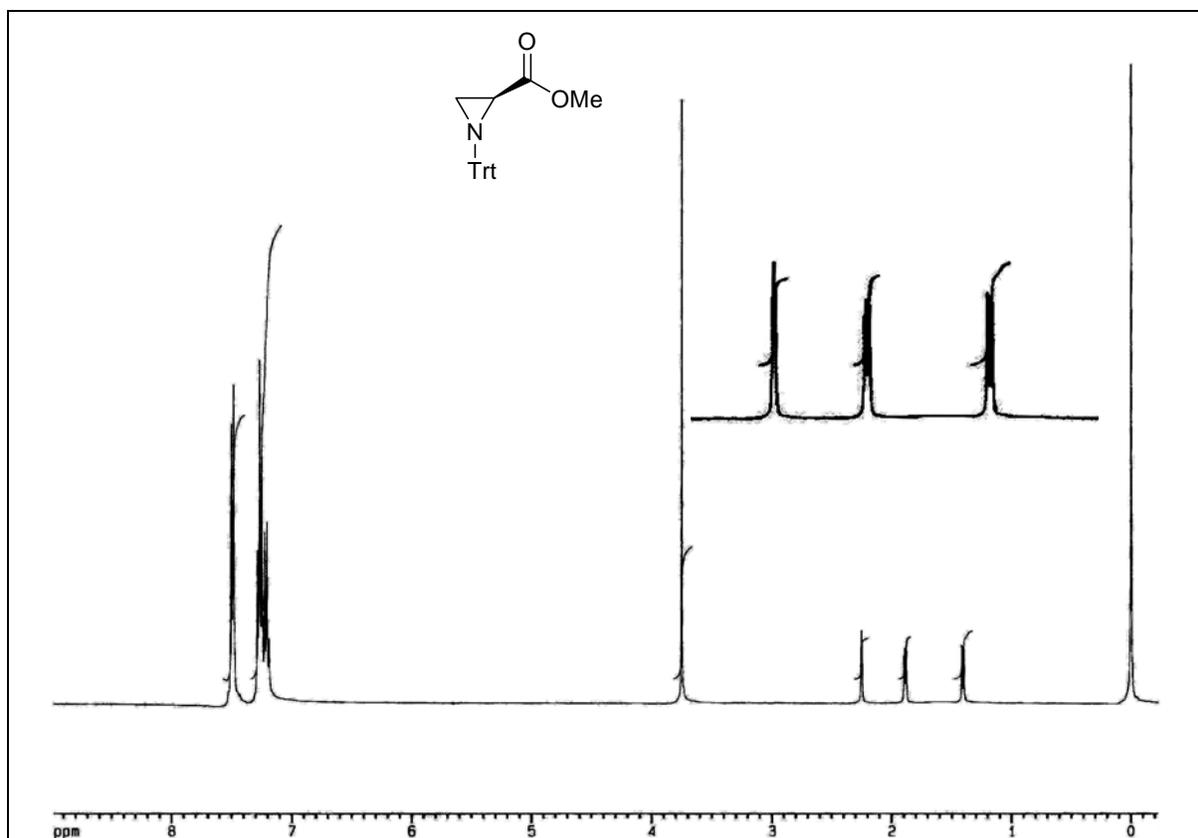
Espectro de RMN ¹³C do composto **7a** em CDCl₃ a 100 MHz



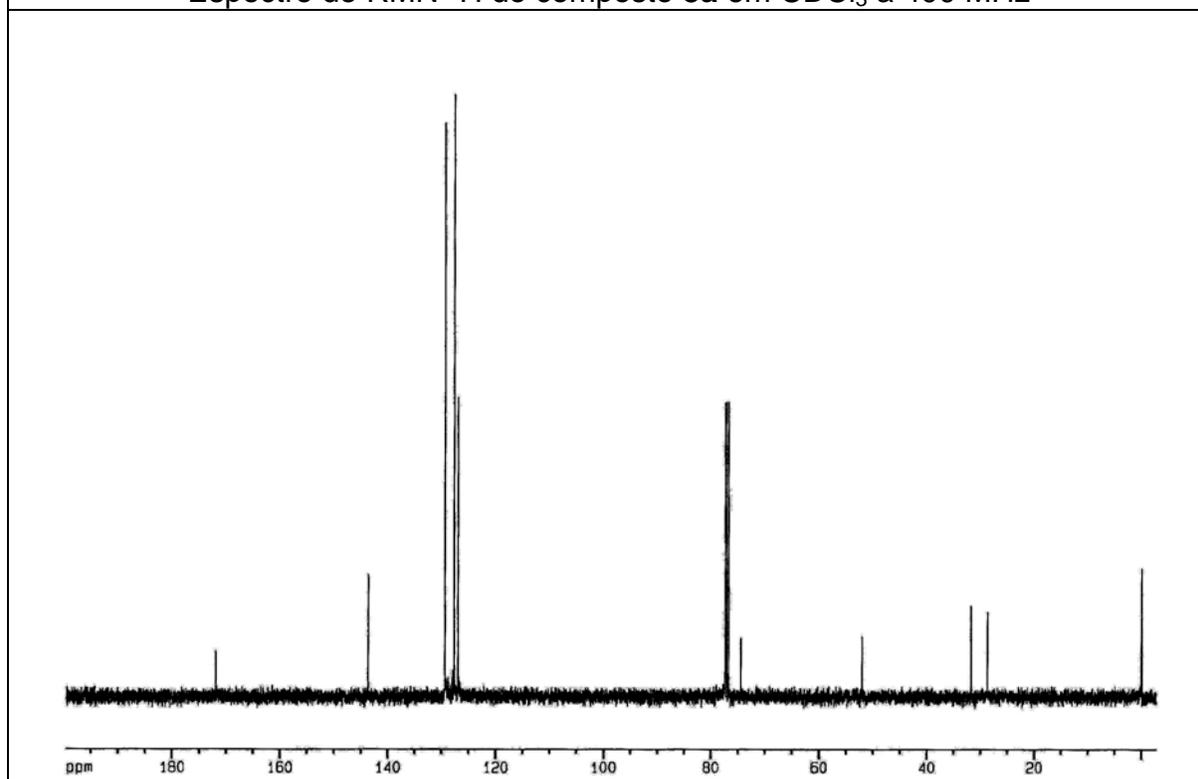
Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 200 MHz



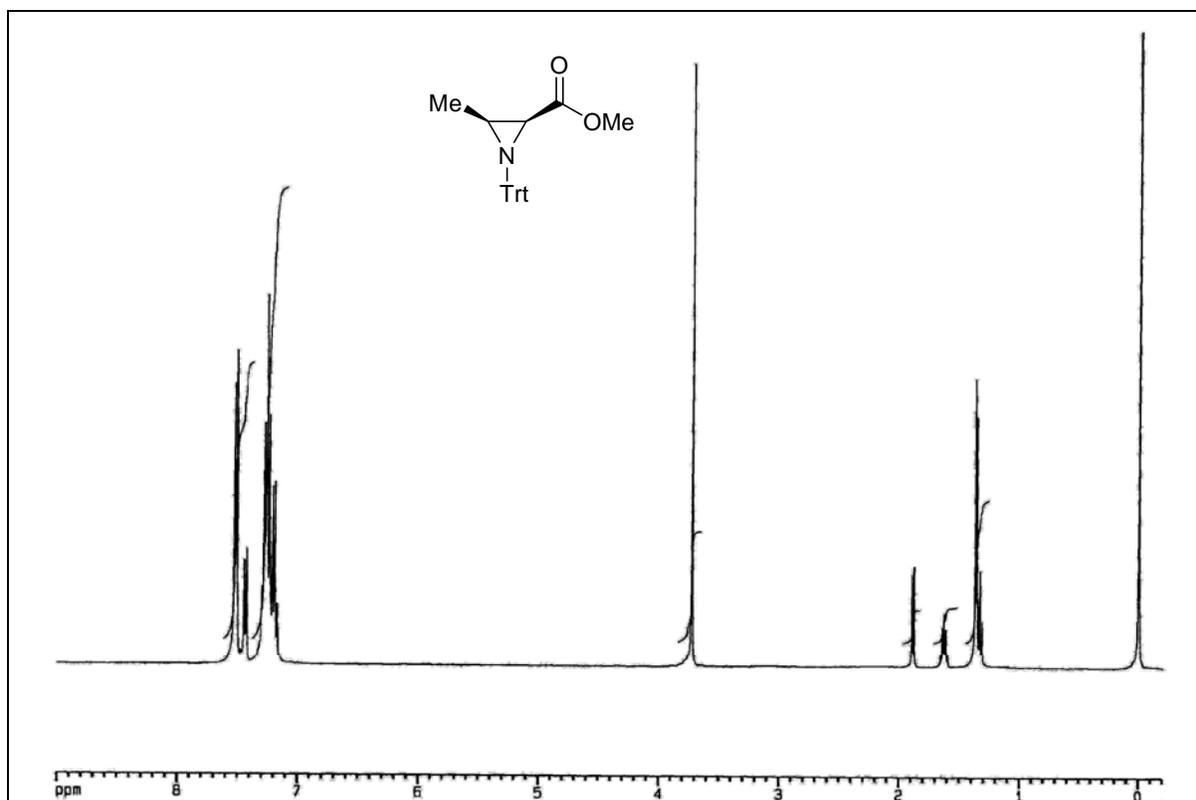
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz



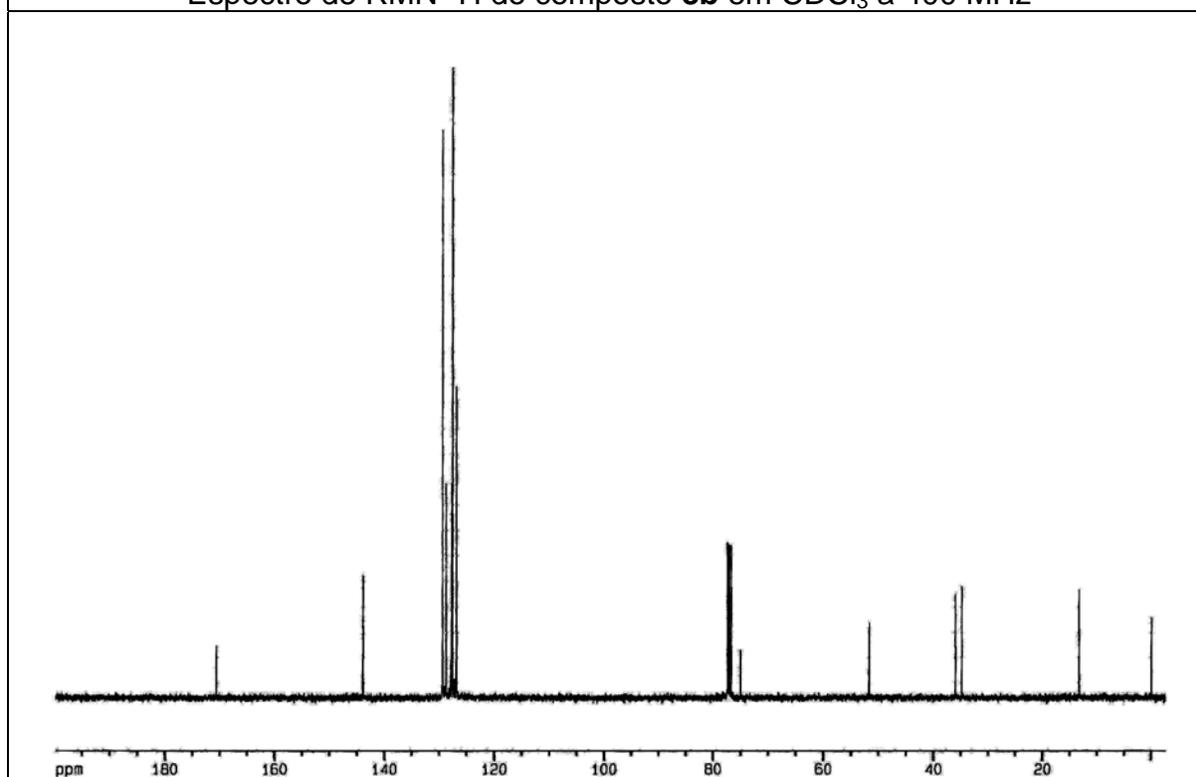
Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 400 MHz



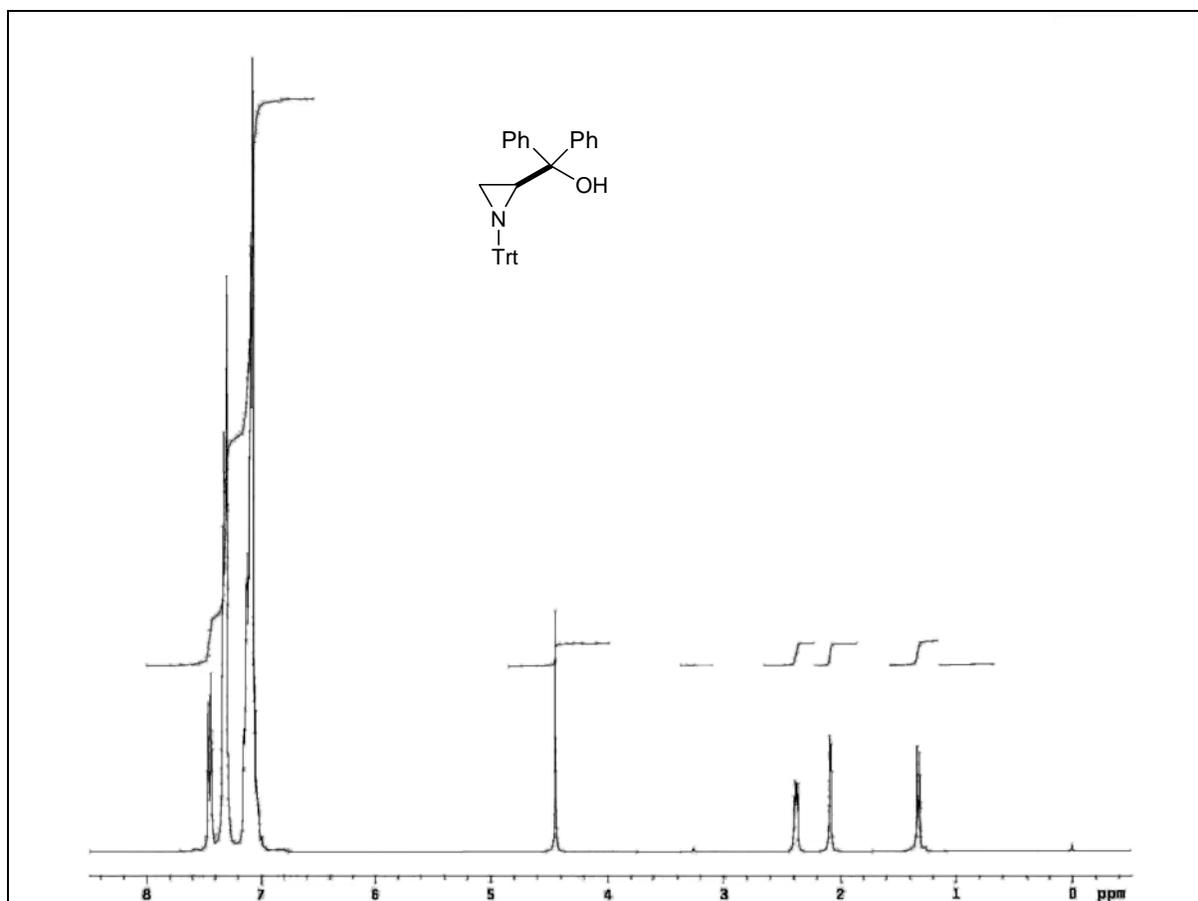
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em CDCl_3 a 100 MHz



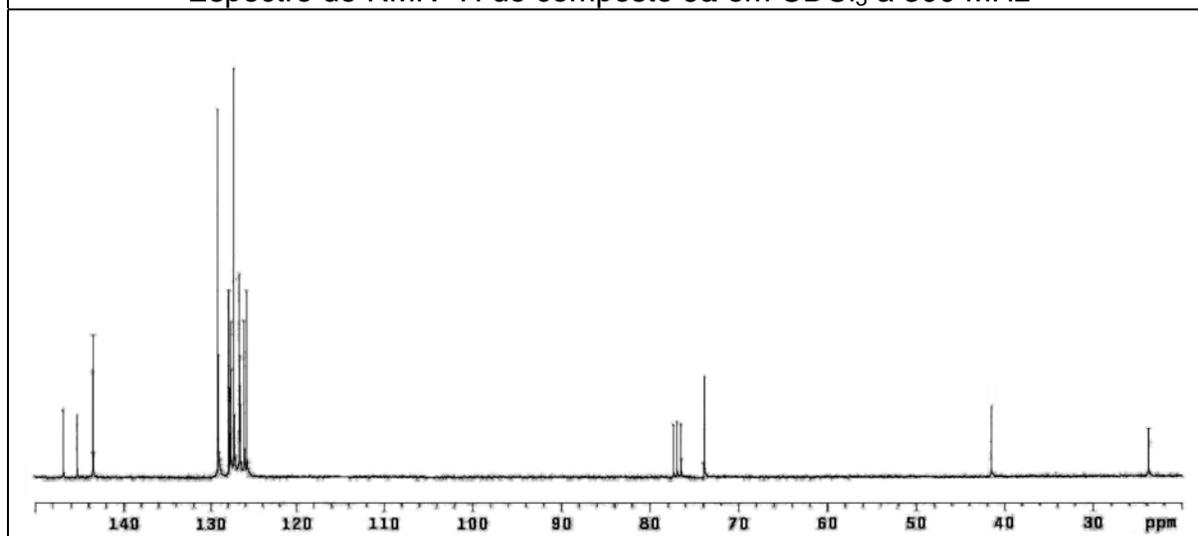
Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 400 MHz



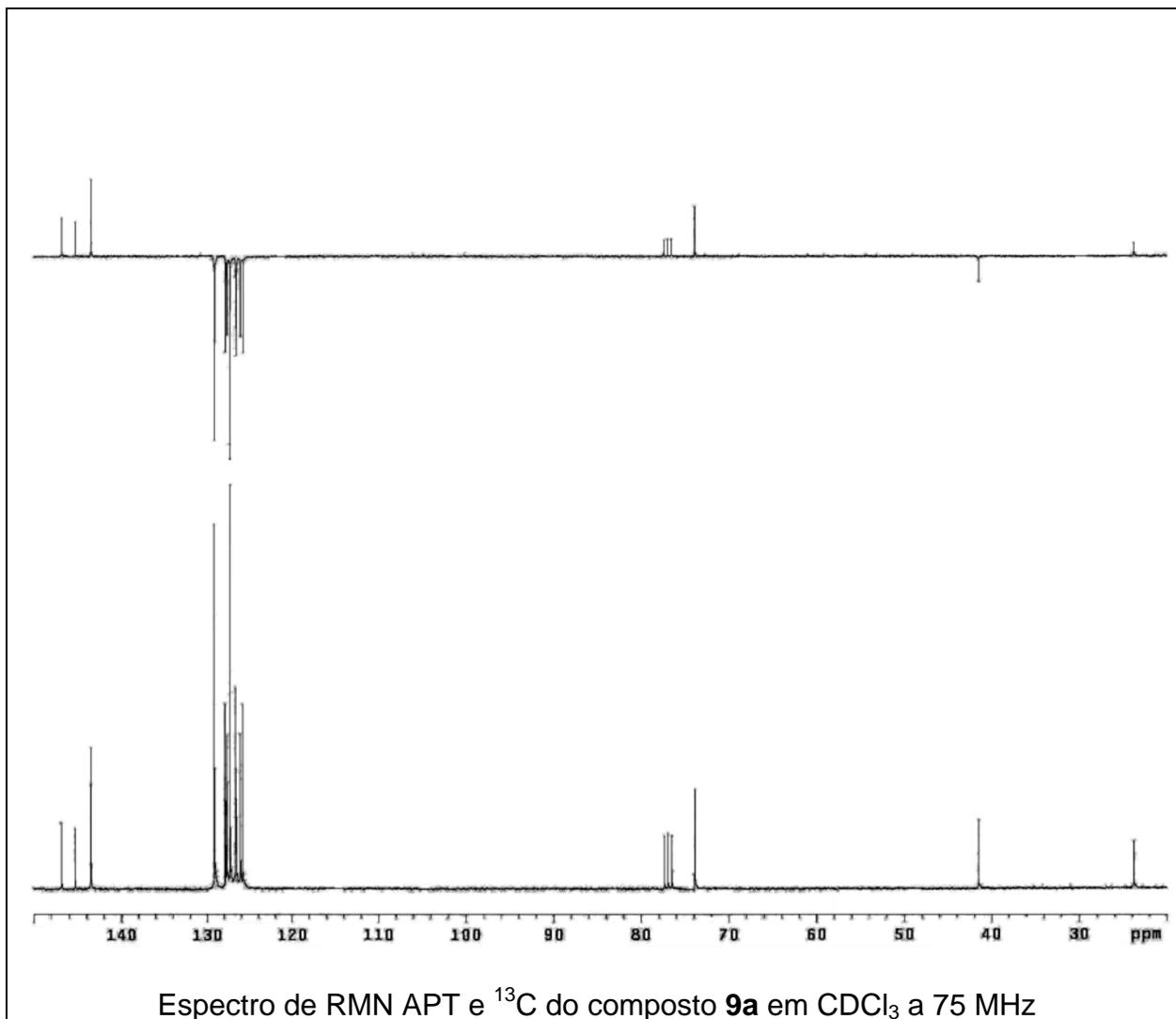
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 100 MHz

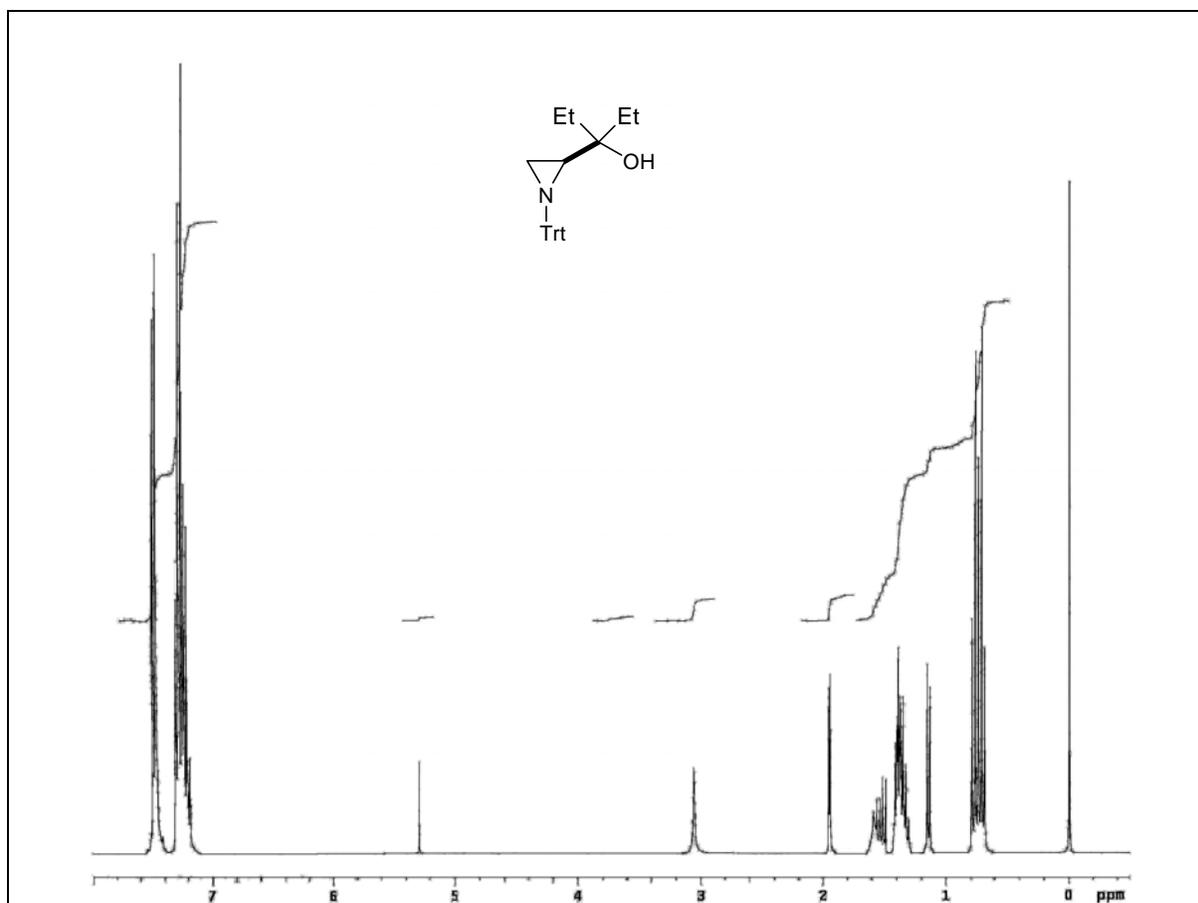


Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 300 MHz

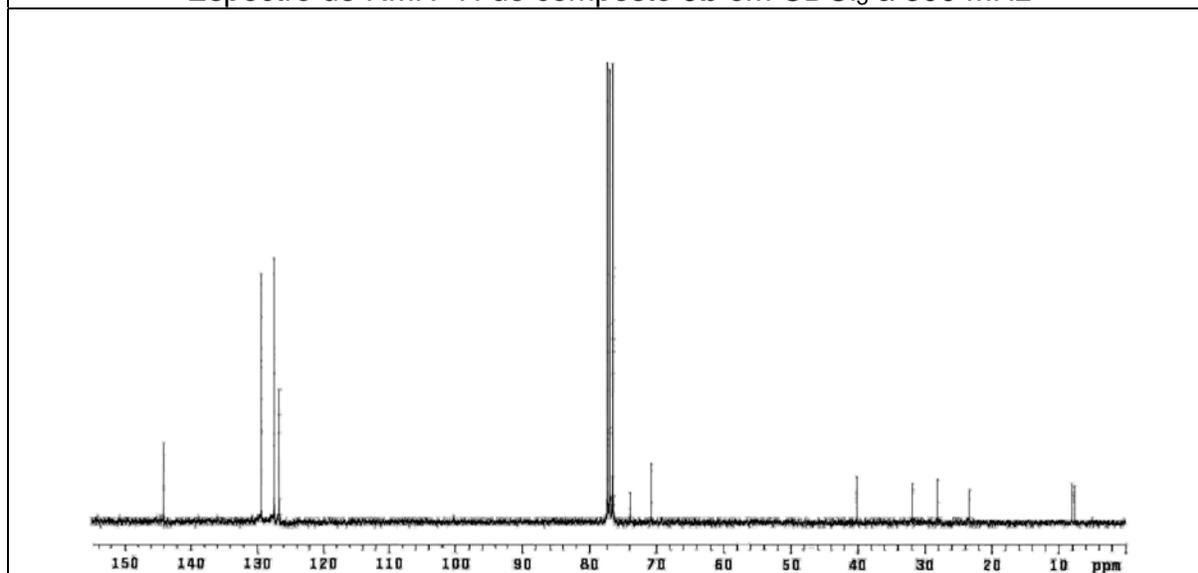


Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 75 MHz

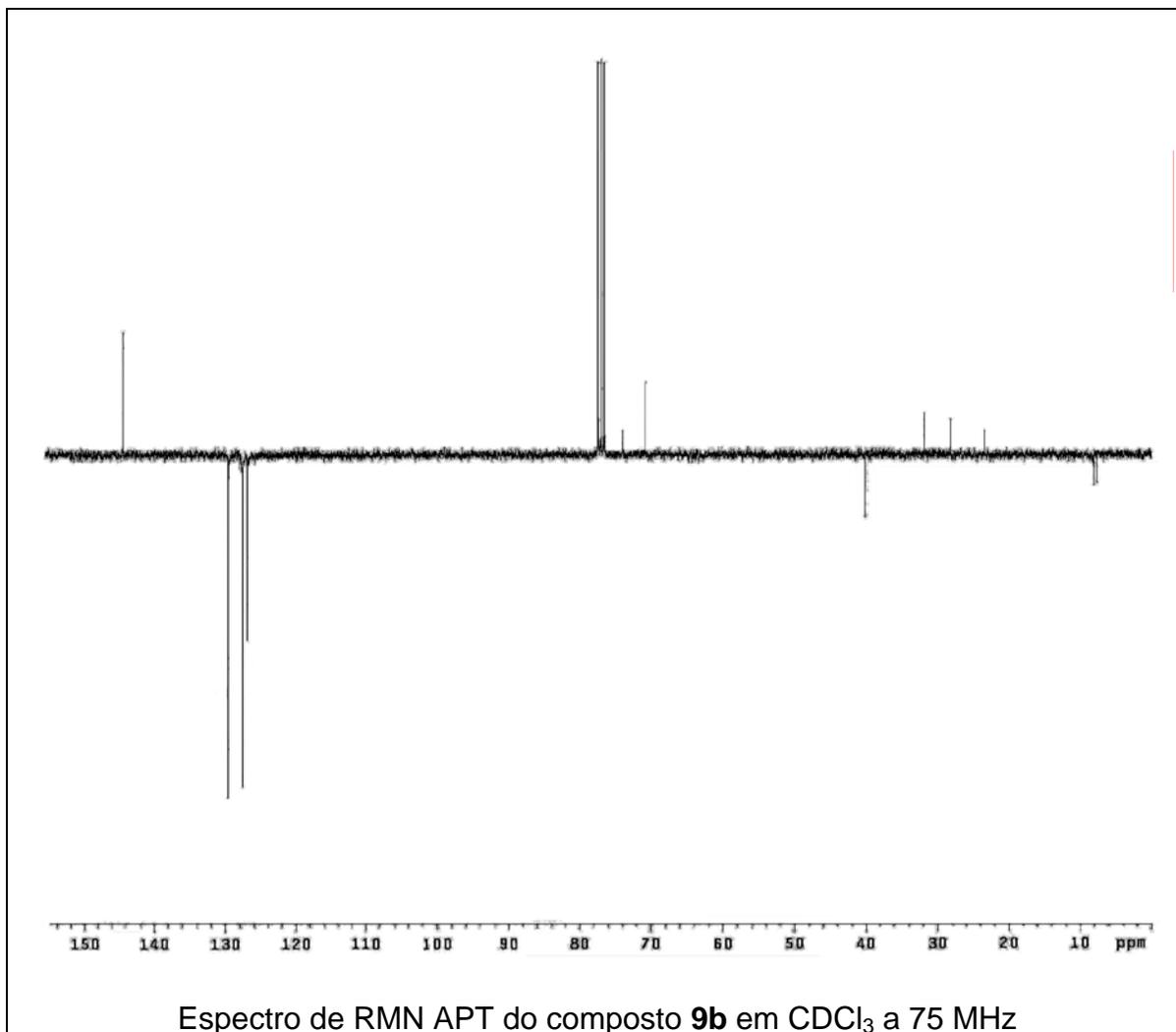


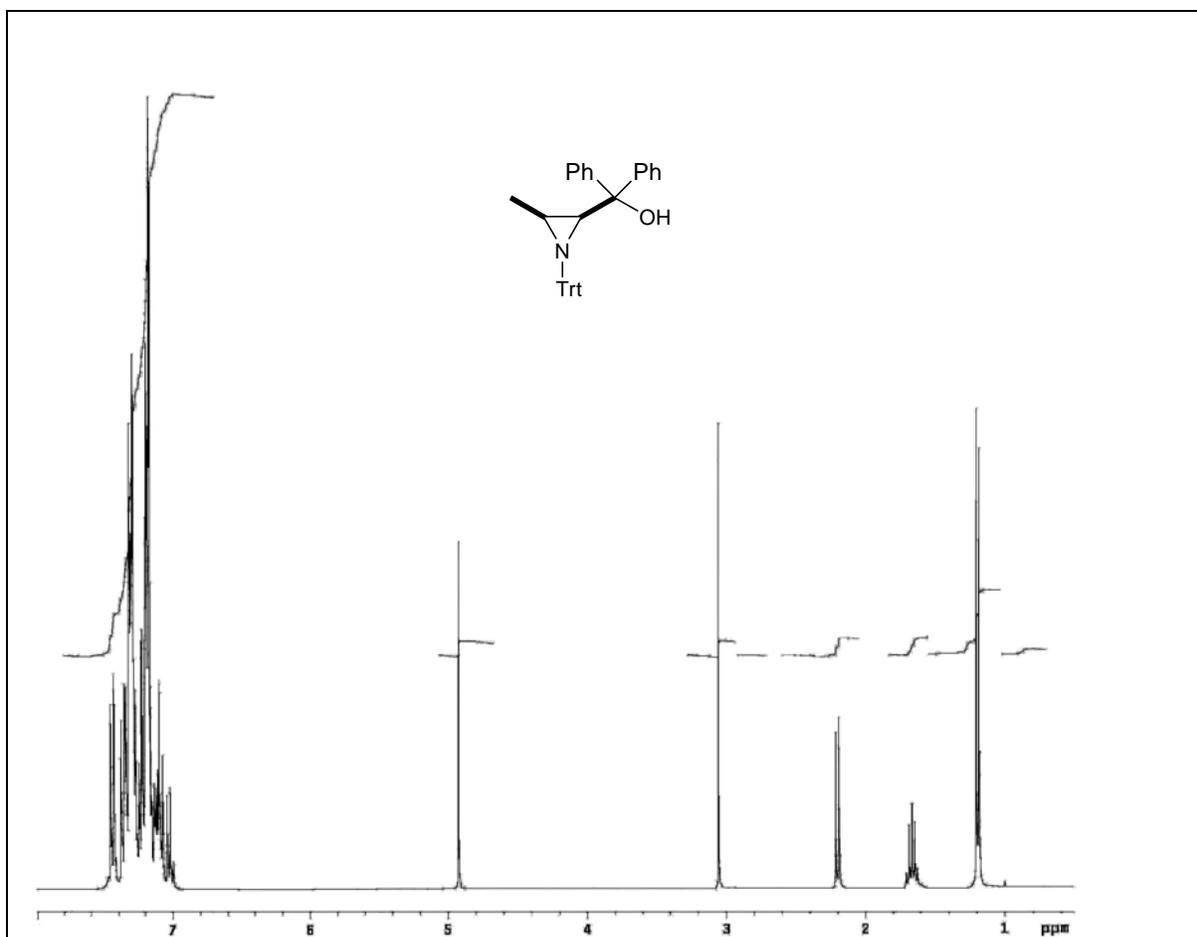


Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 300 MHz

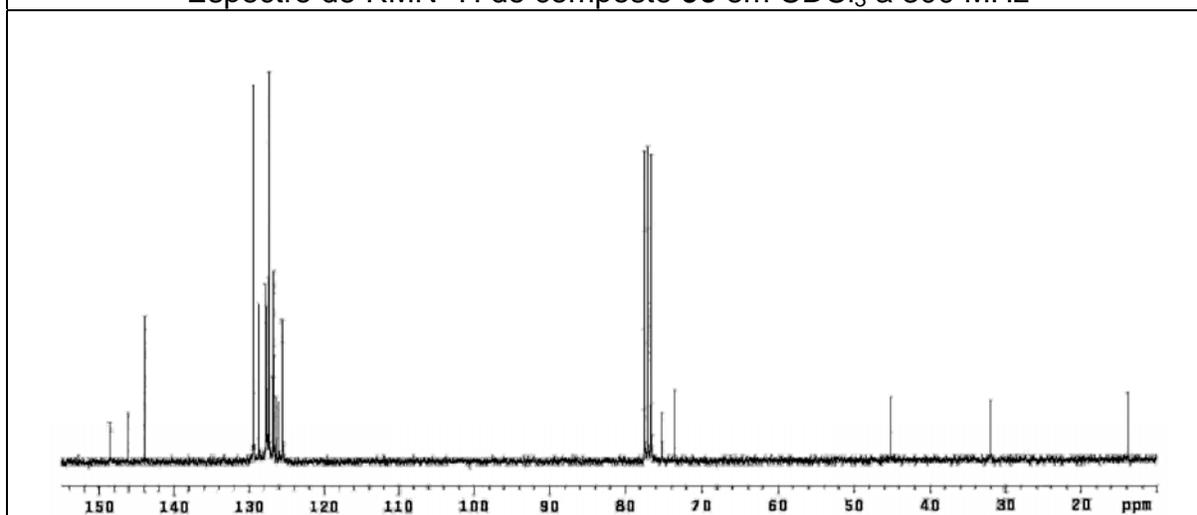


Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 75 MHz

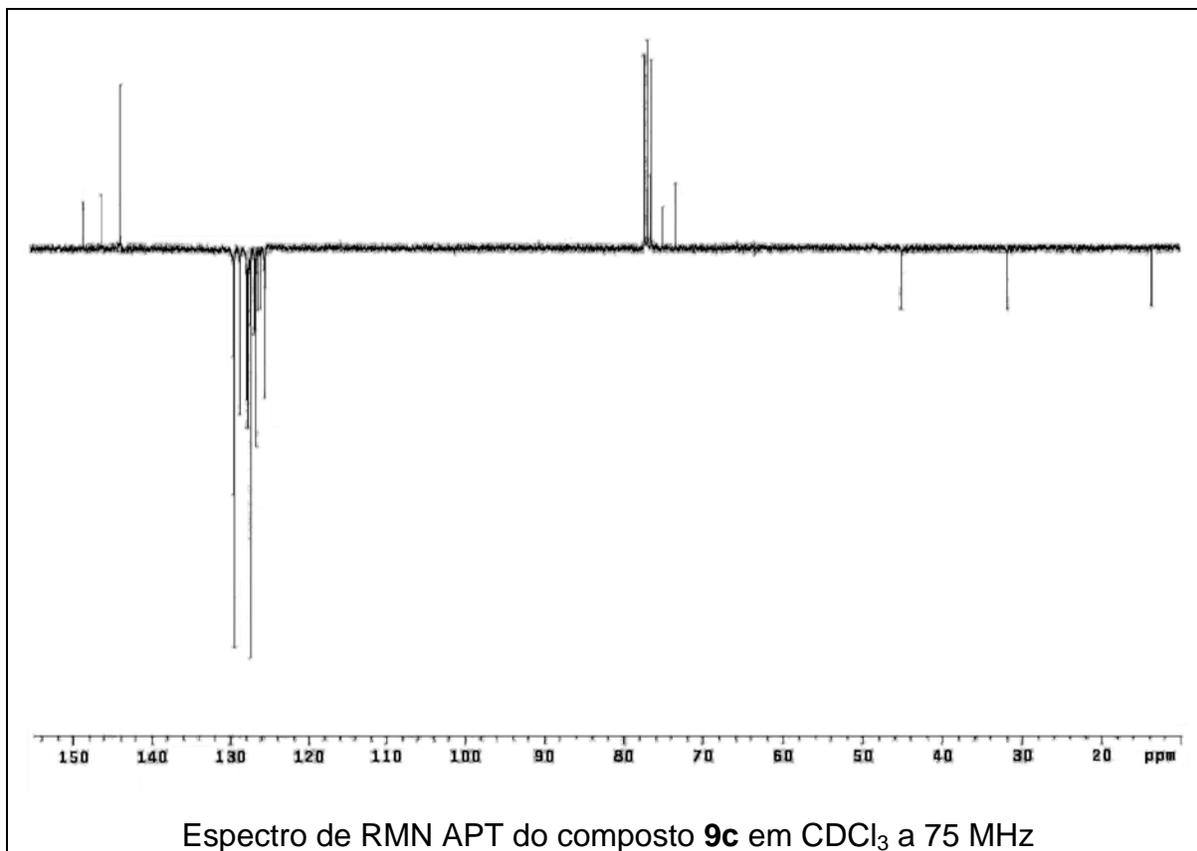


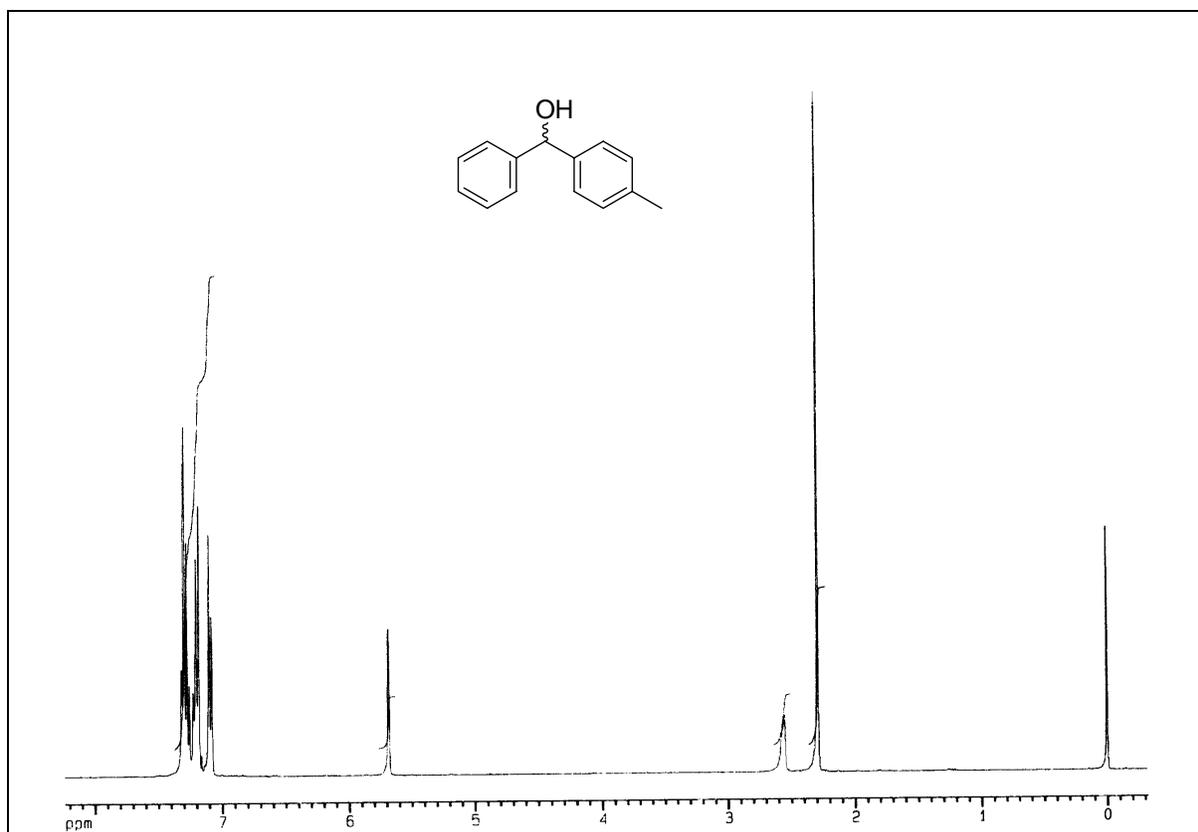


Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em CDCl_3 a 300 MHz

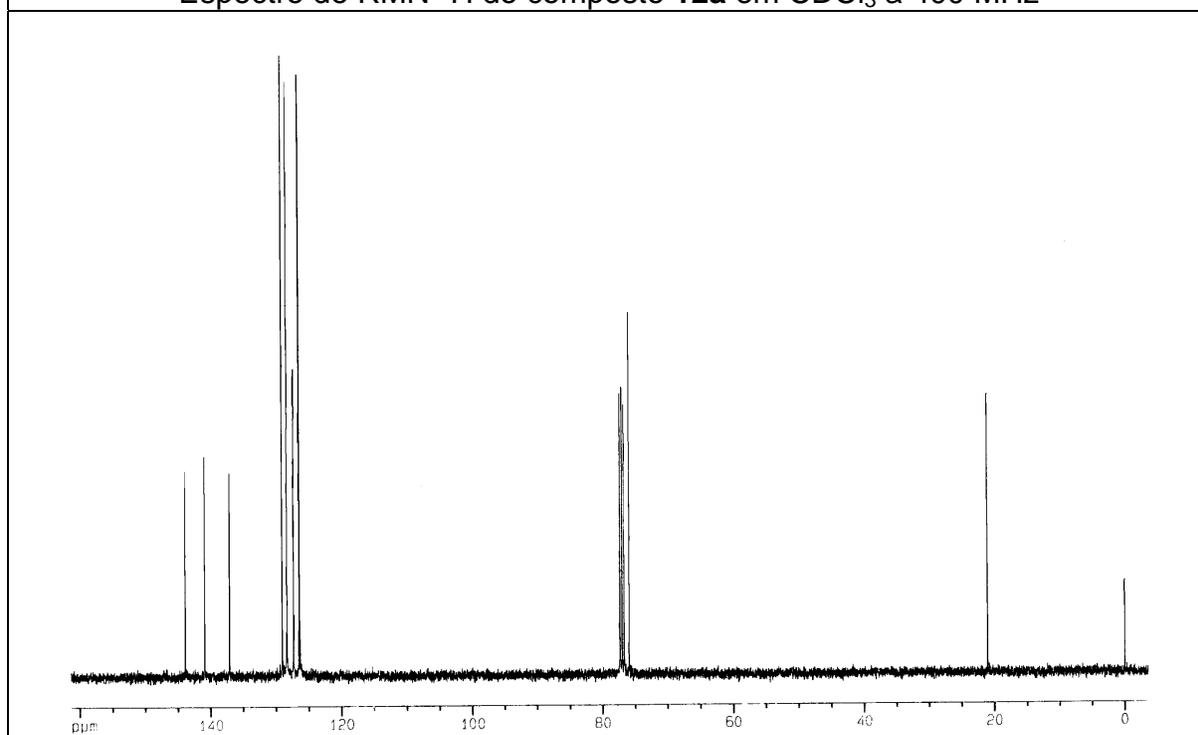


Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em CDCl_3 a 75 MHz

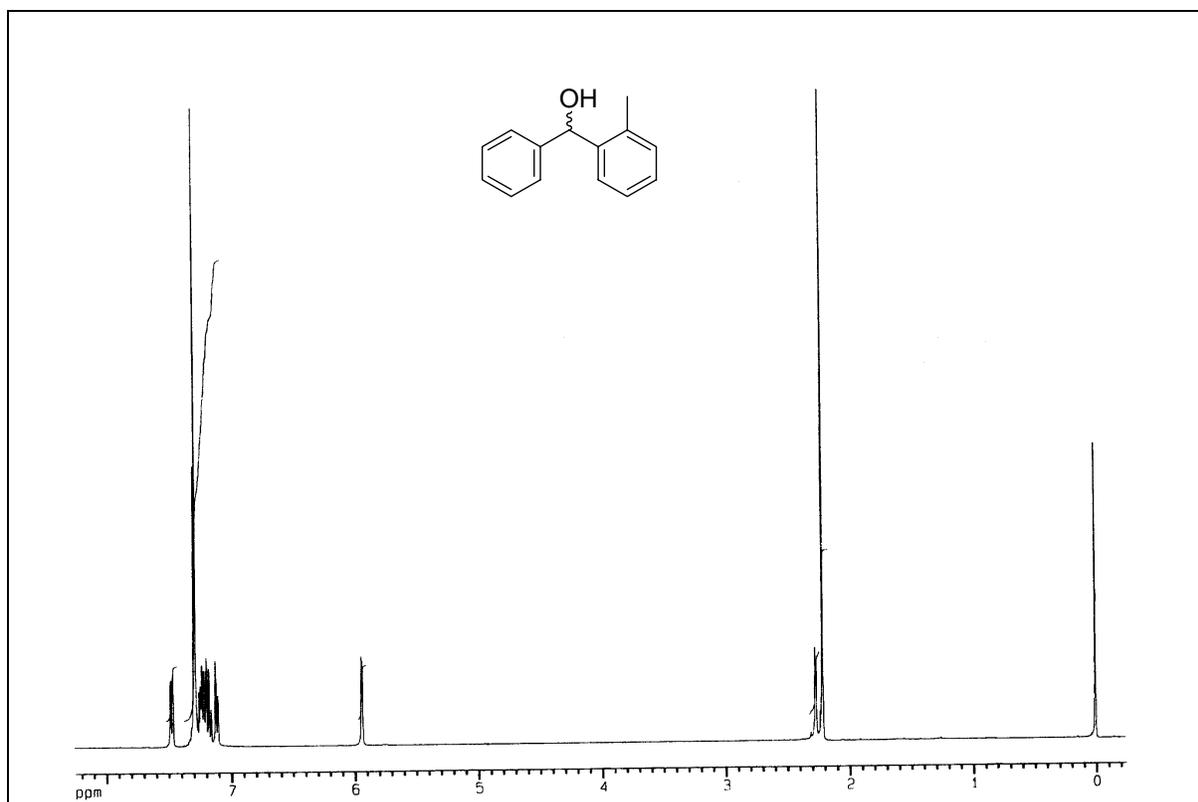




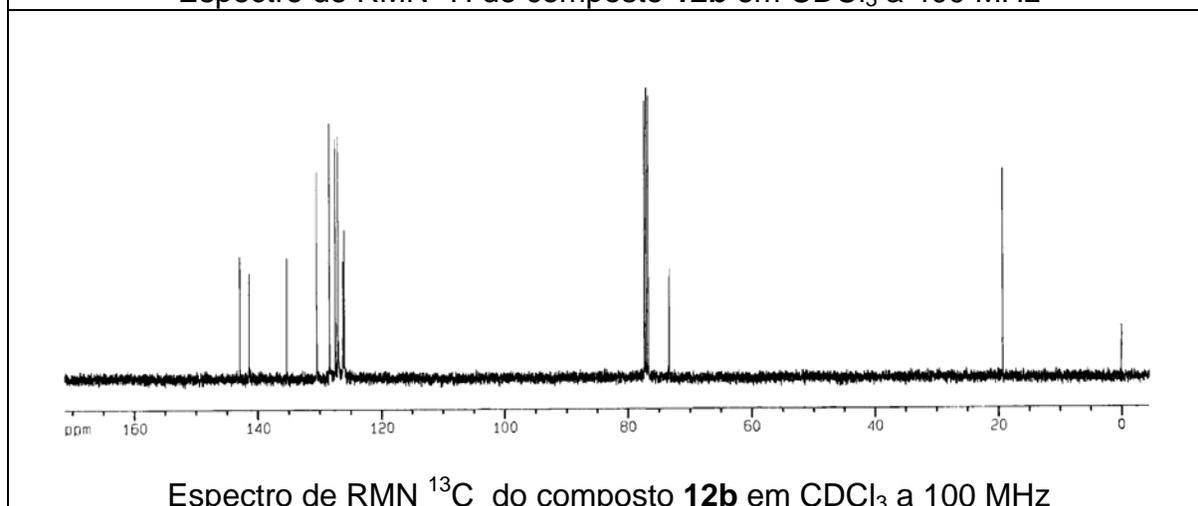
Espectro de RMN ^1H do composto **12a** em CDCl_3 a 400 MHz



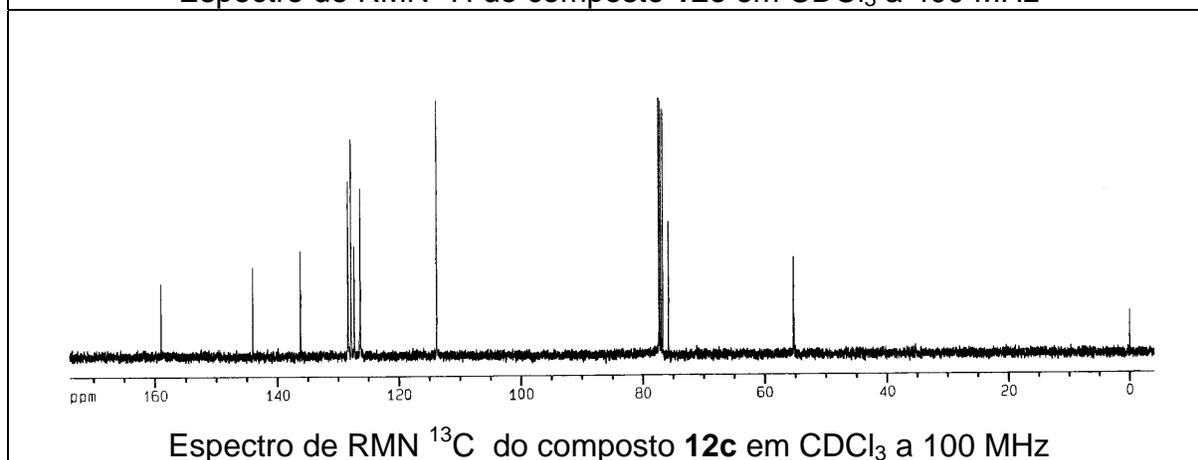
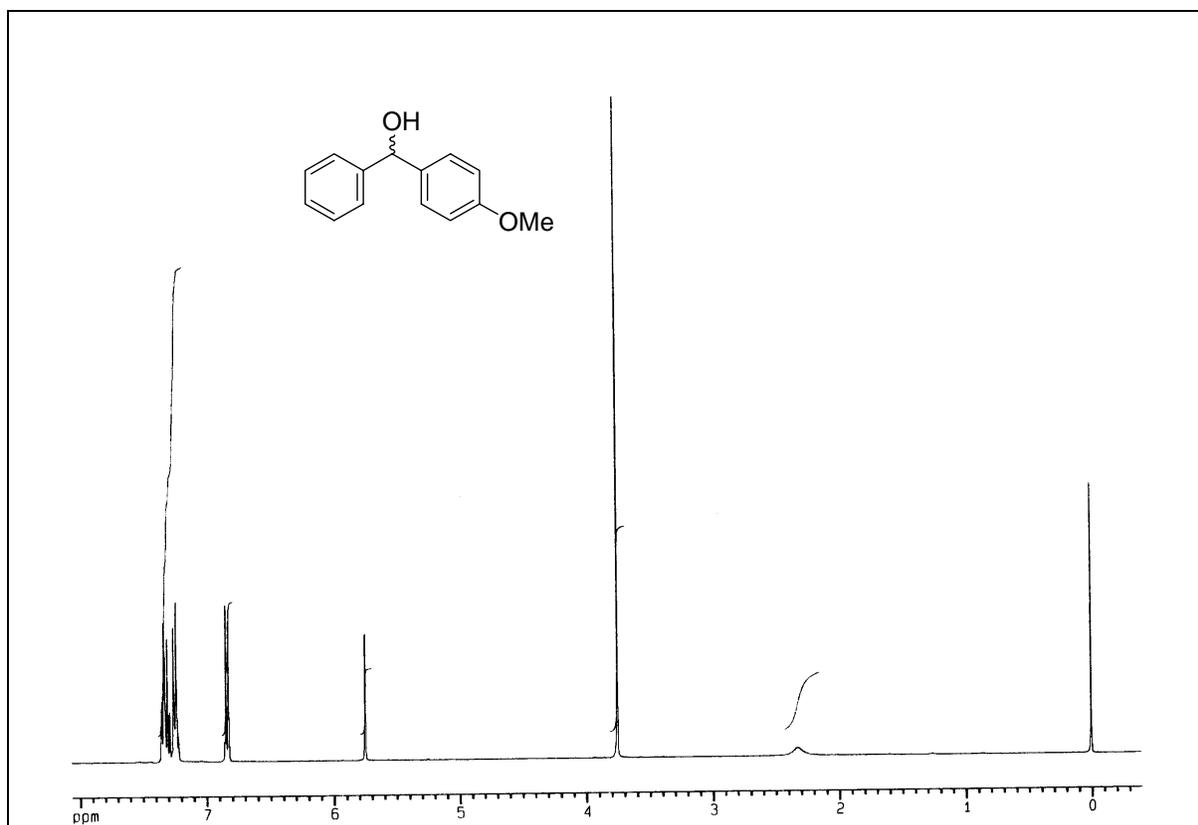
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12a** em CDCl_3 a 100 MHz

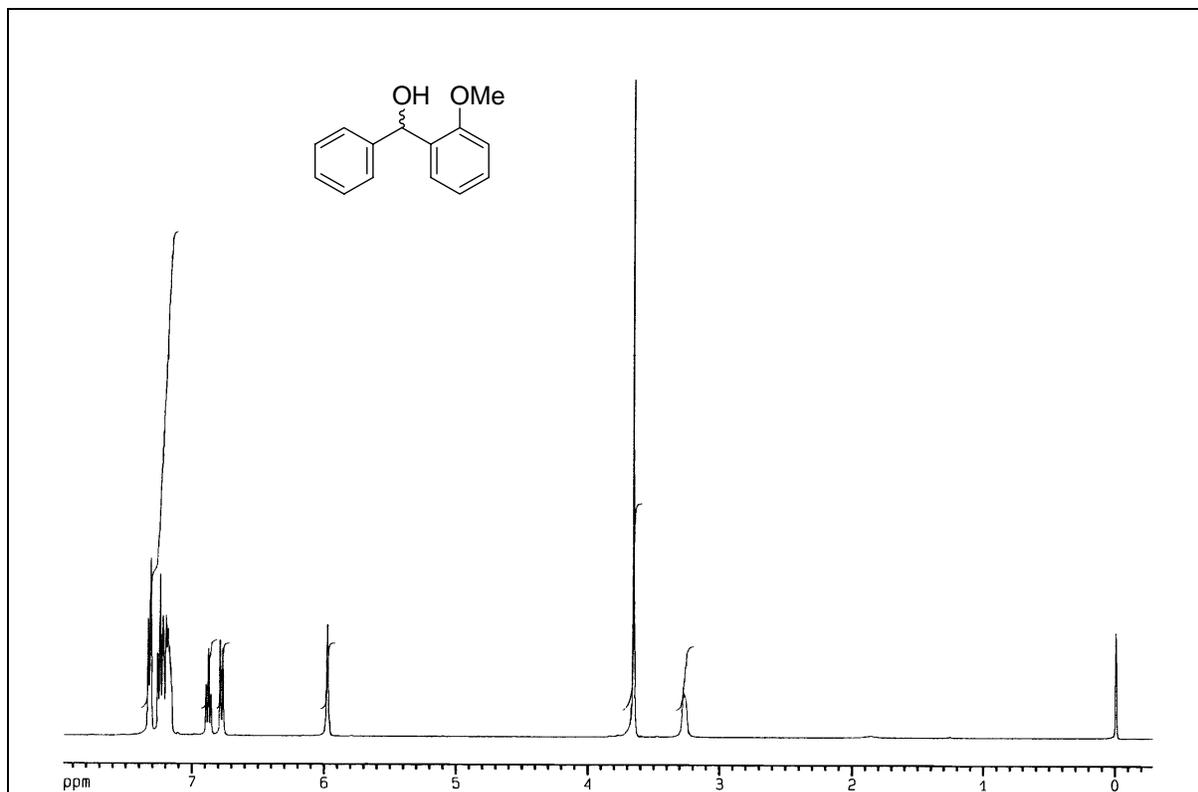


Espectro de RMN ¹H do composto **12b** em CDCl₃ a 400 MHz

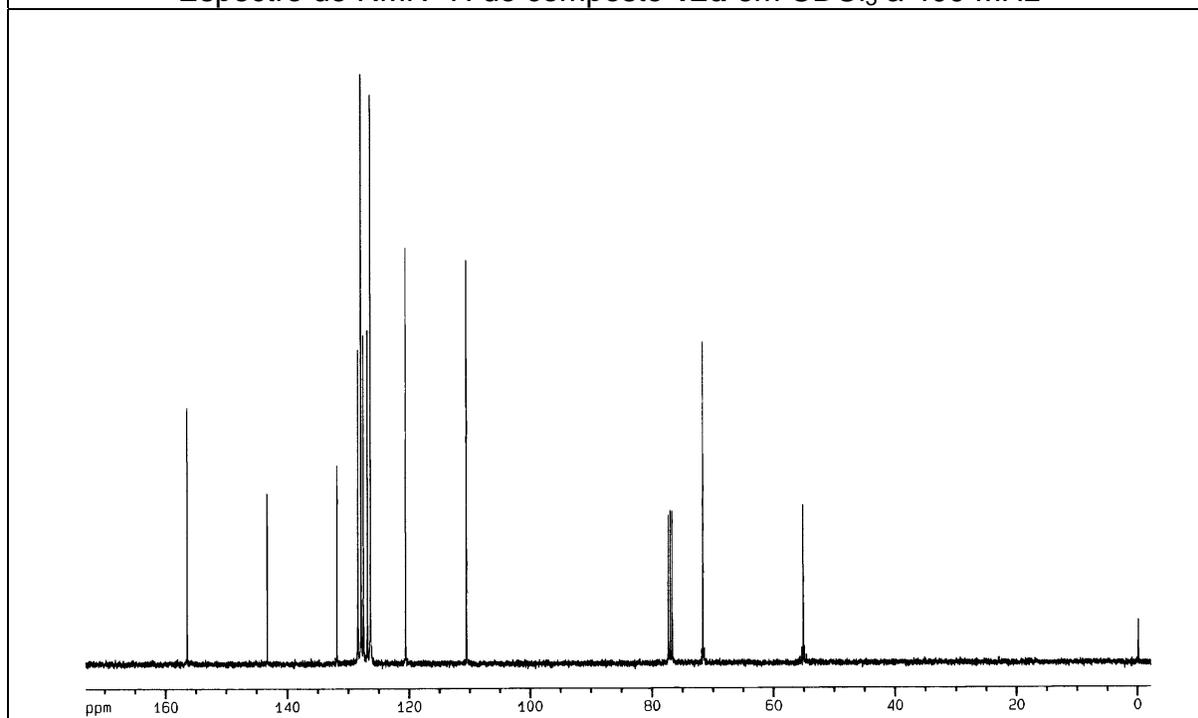


Espectro de RMN ¹³C do composto **12b** em CDCl₃ a 100 MHz

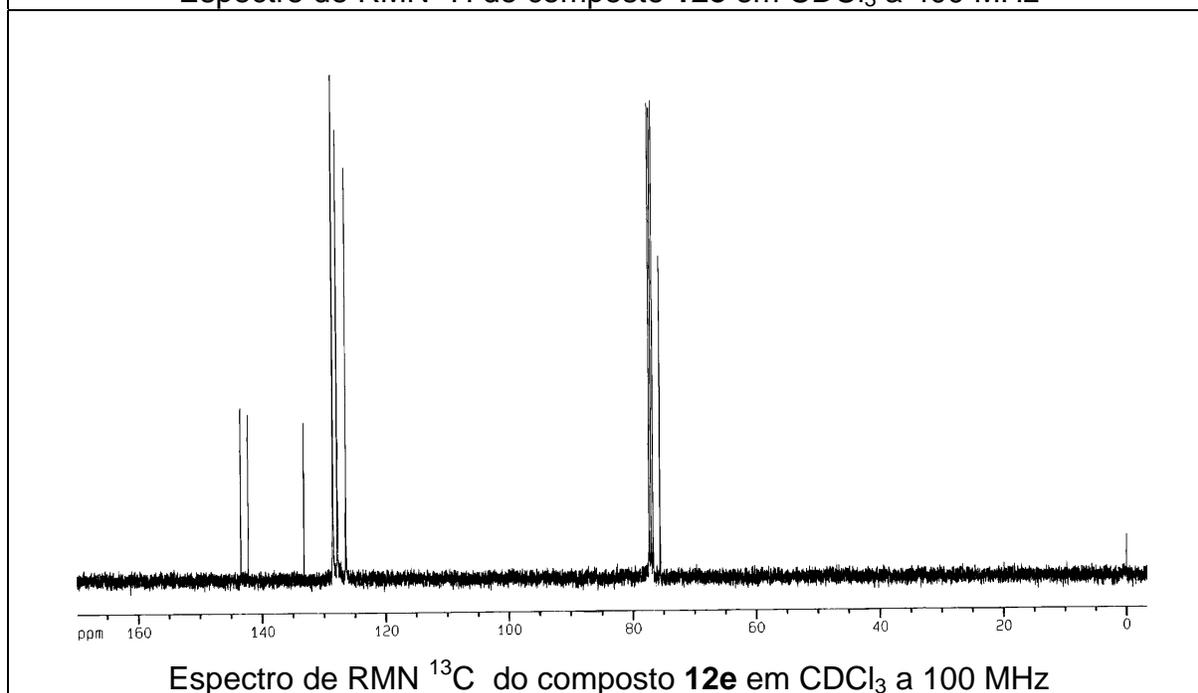
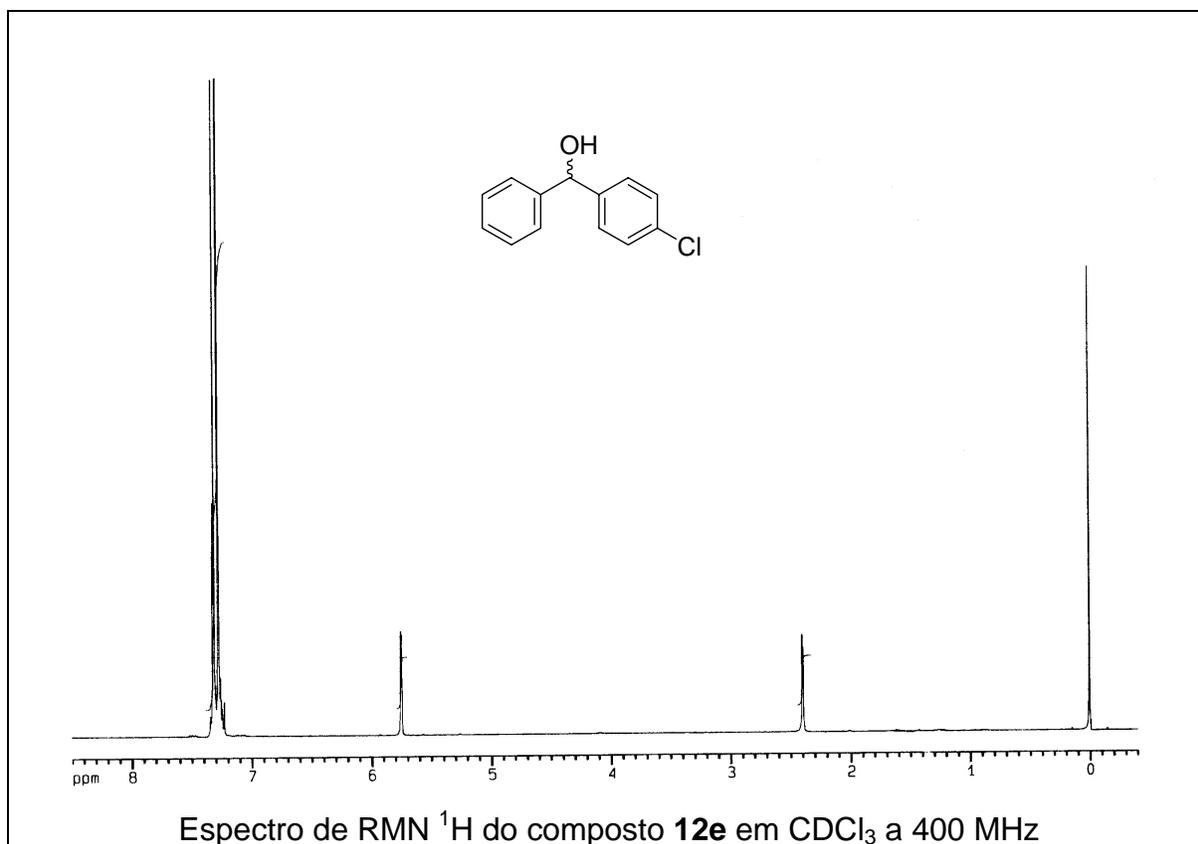


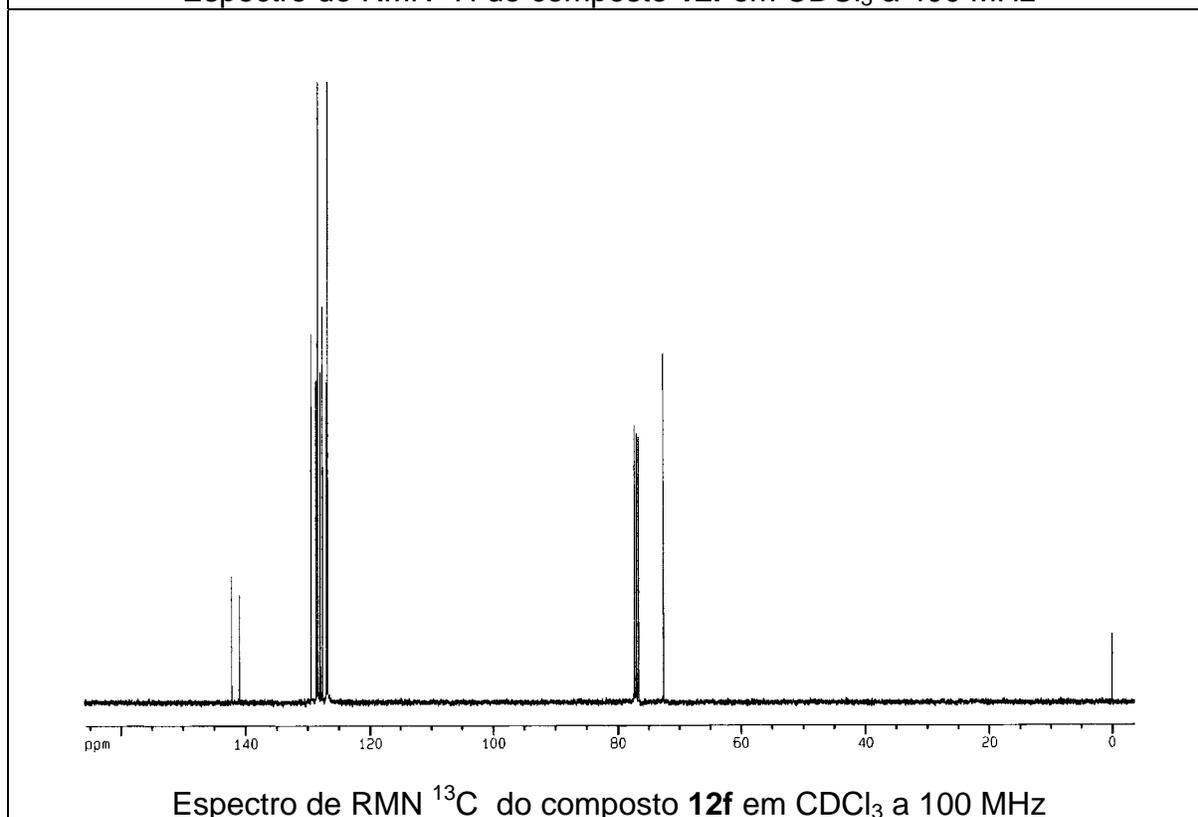
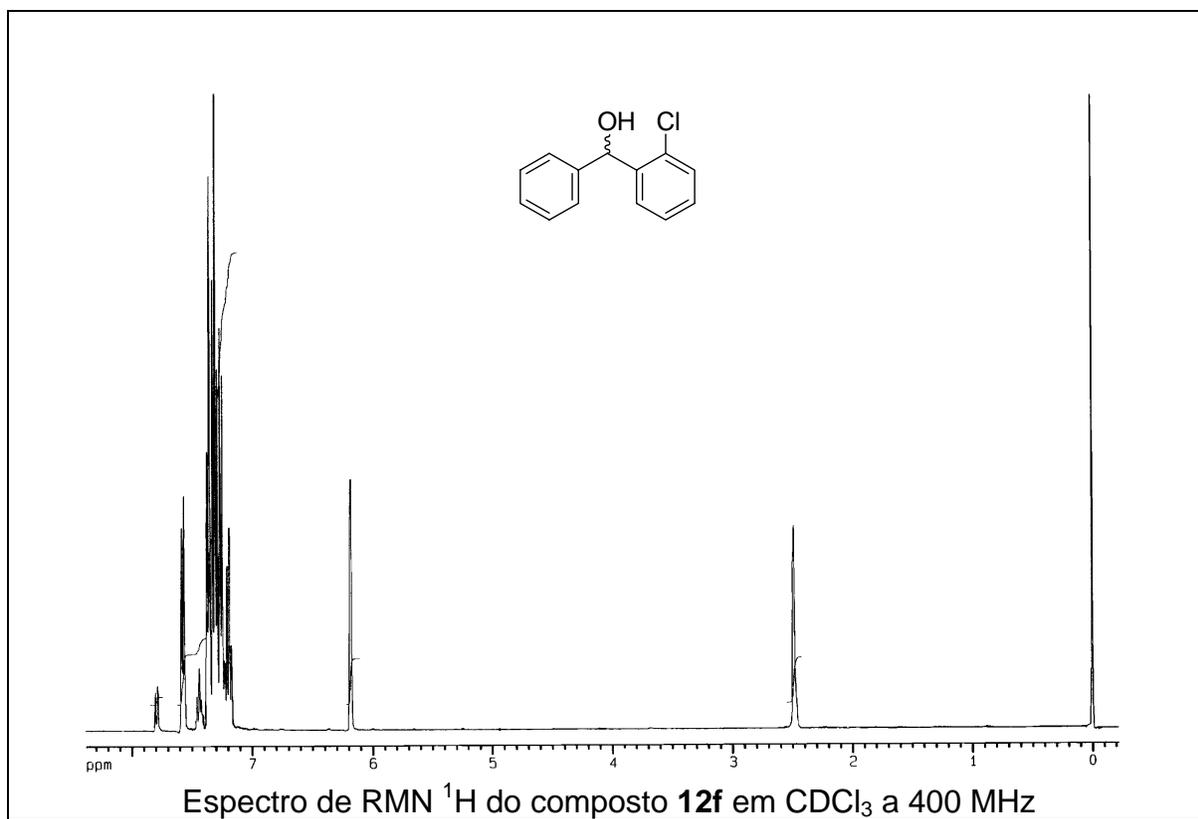


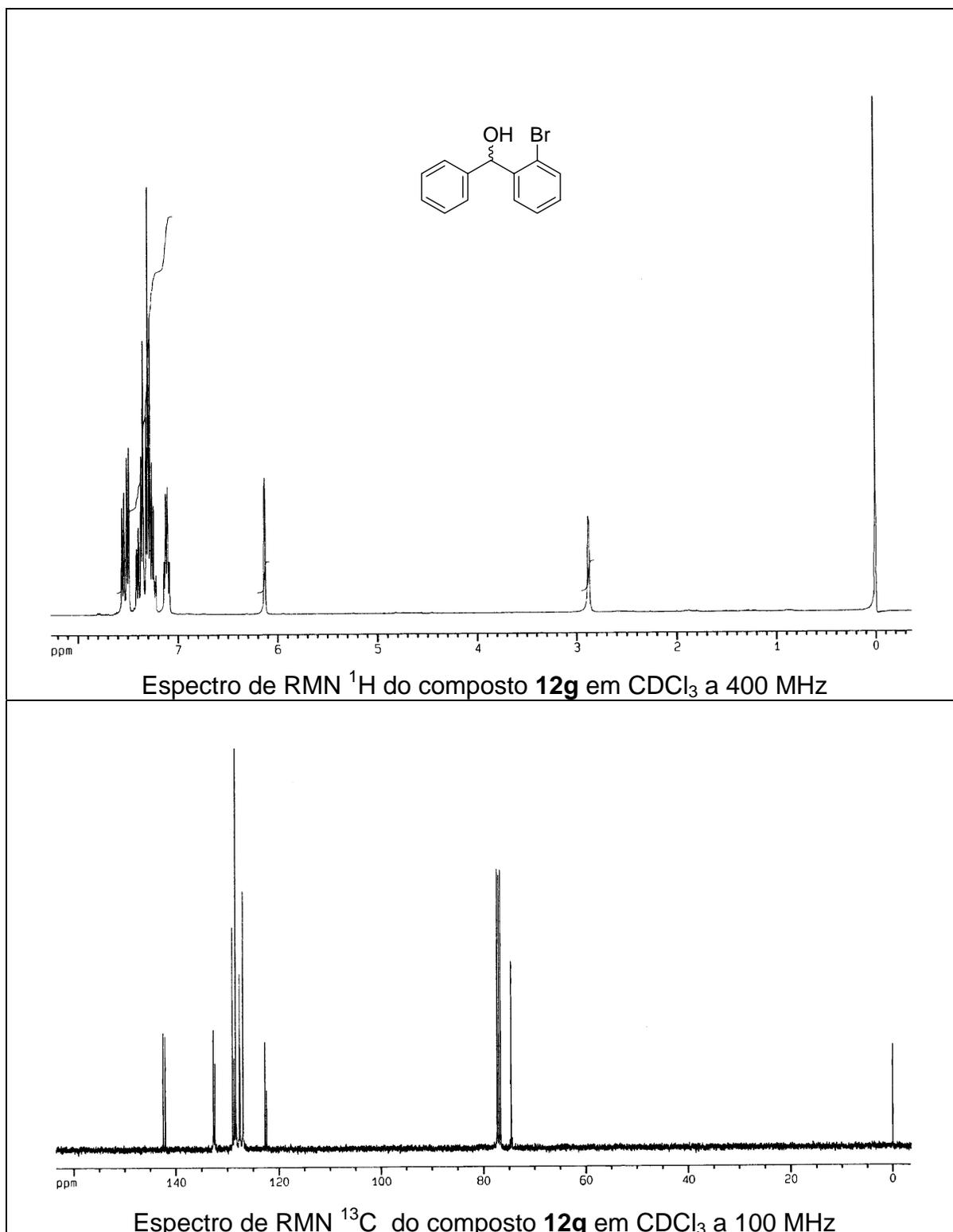
Espectro de RMN ^1H do composto **12d** em CDCl_3 a 400 MHz

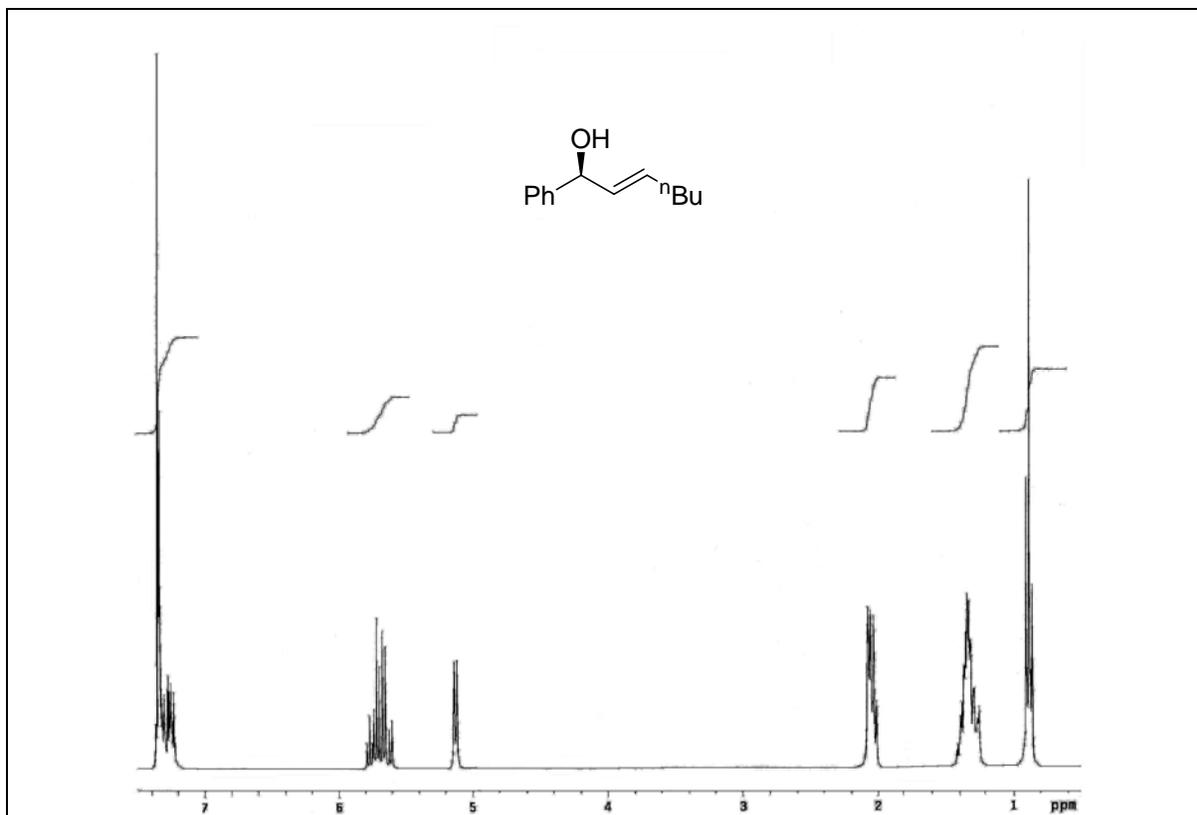


Espectro de RMN ^{13}C do composto **12d** em CDCl_3 a 100 MHz

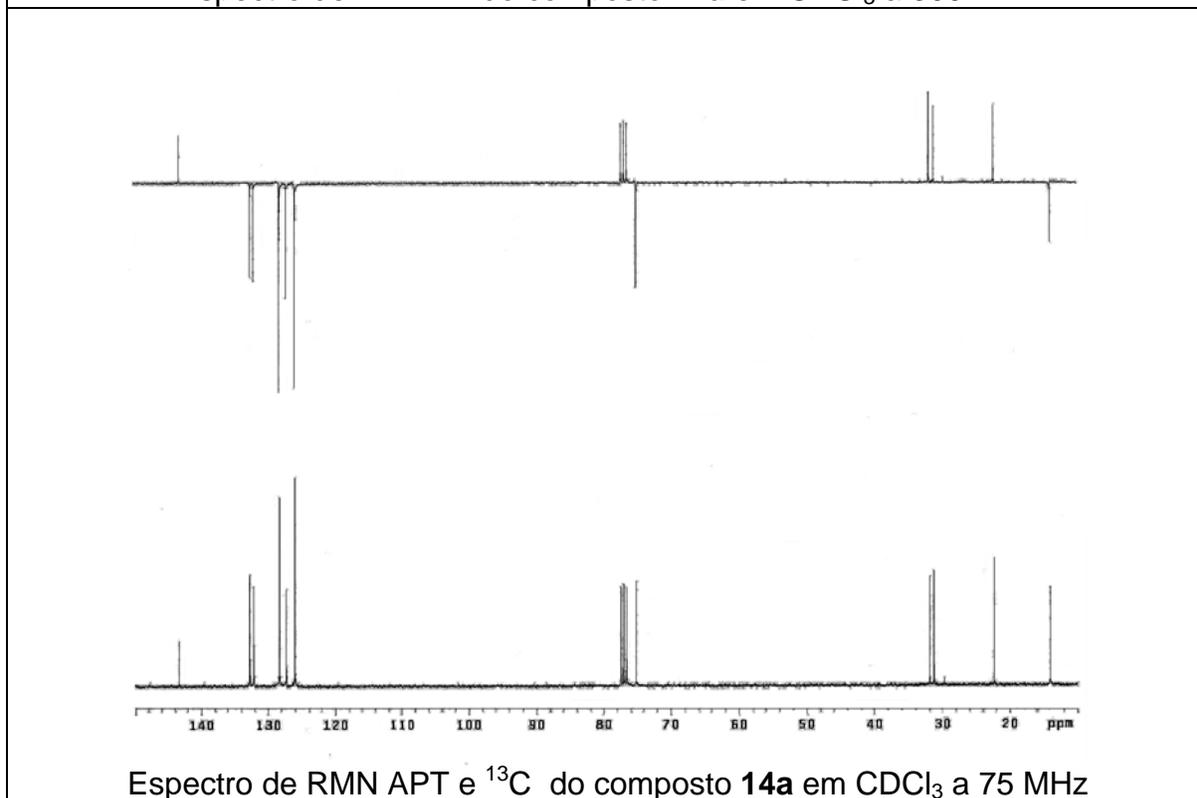




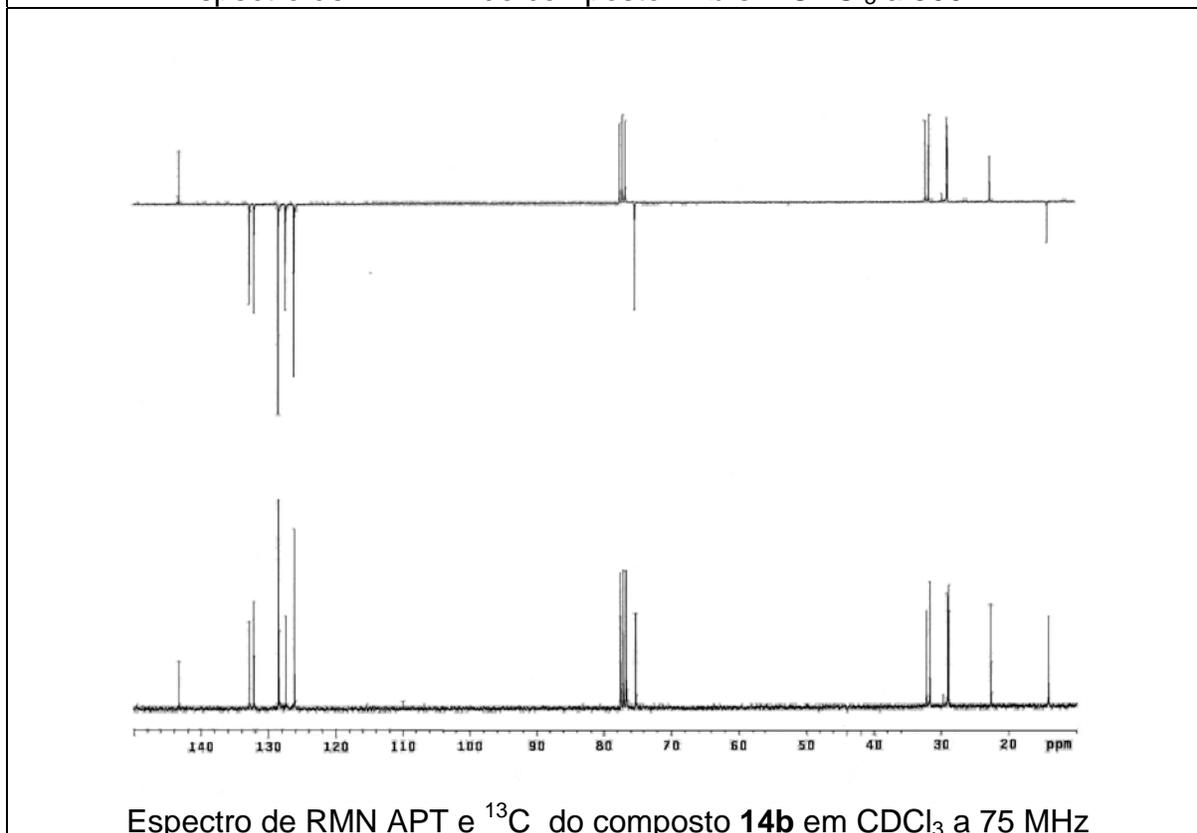
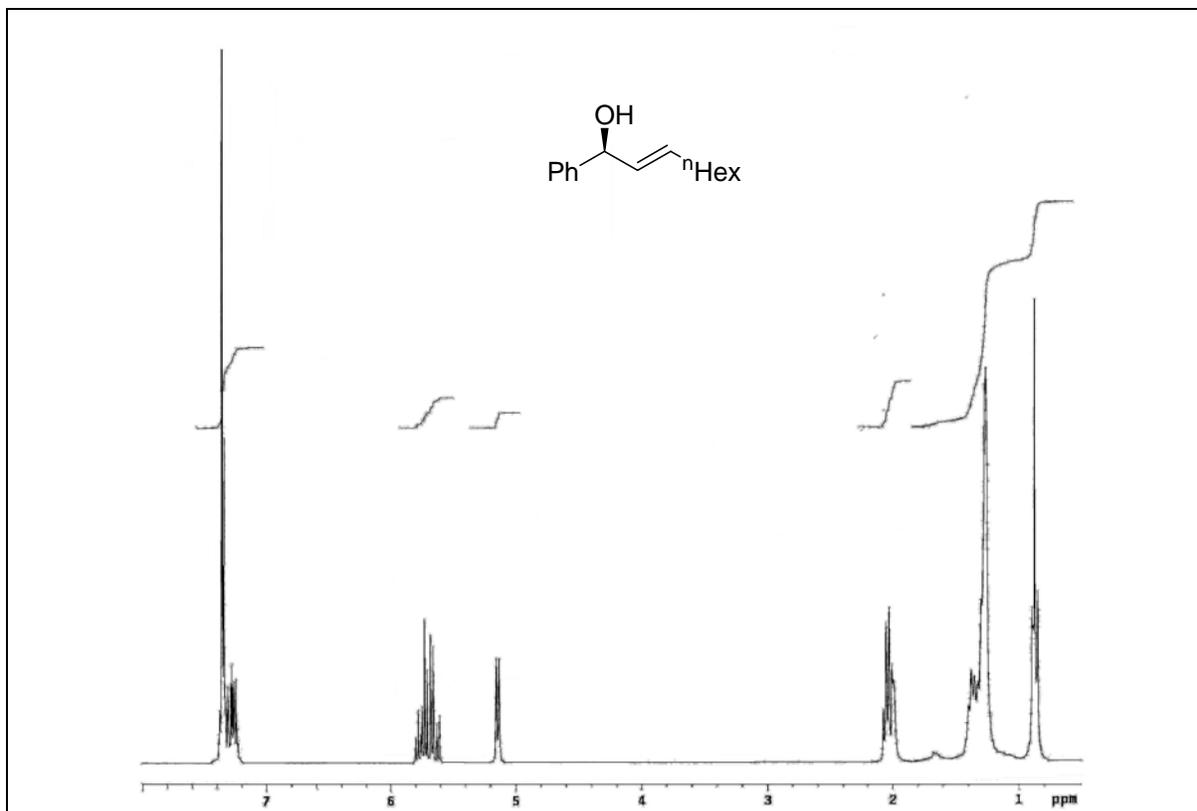


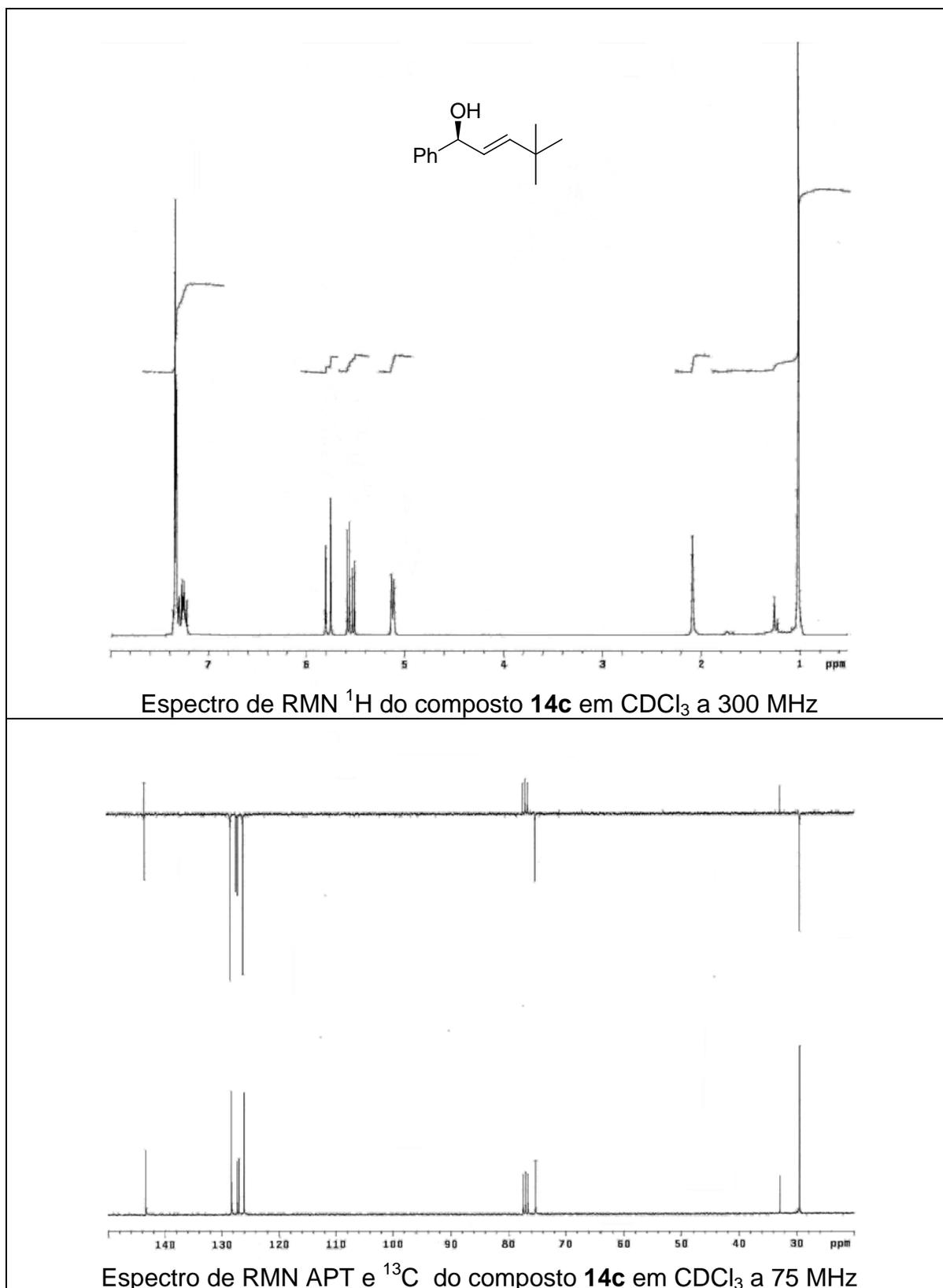


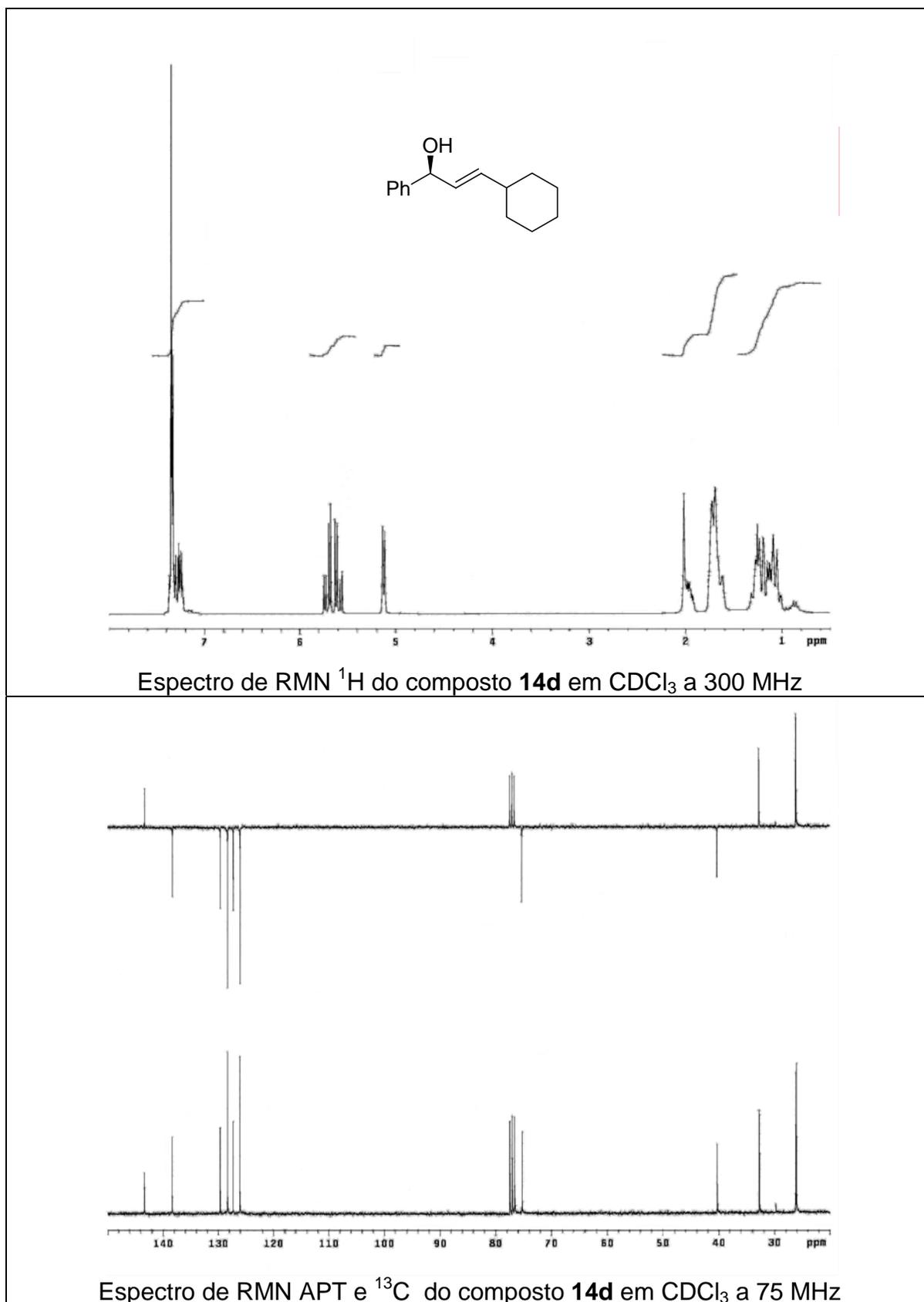
Espectro de RMN ¹H do composto **14a** em CDCl₃ a 300 MHz

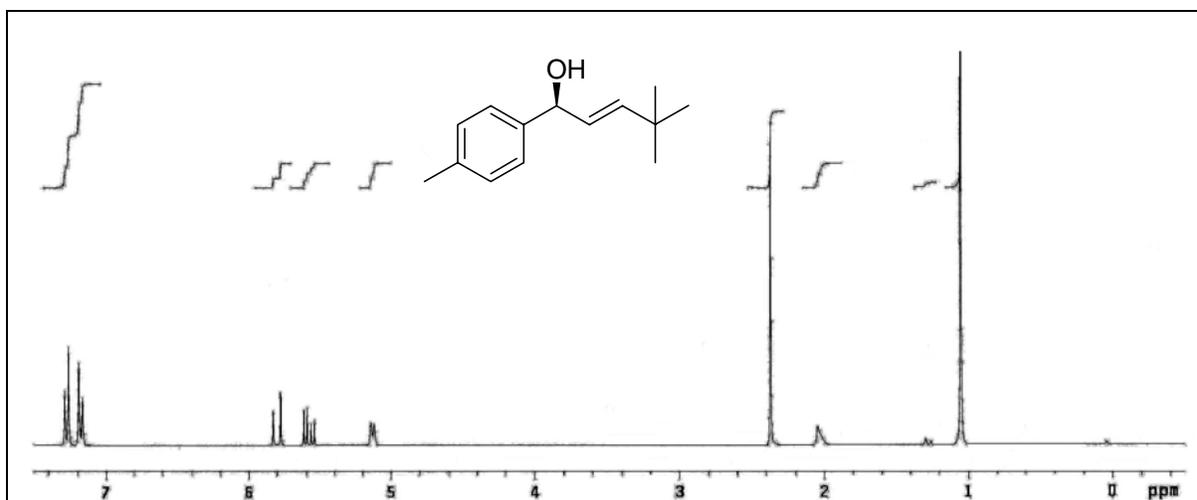


Espectro de RMN APT e ¹³C do composto **14a** em CDCl₃ a 75 MHz

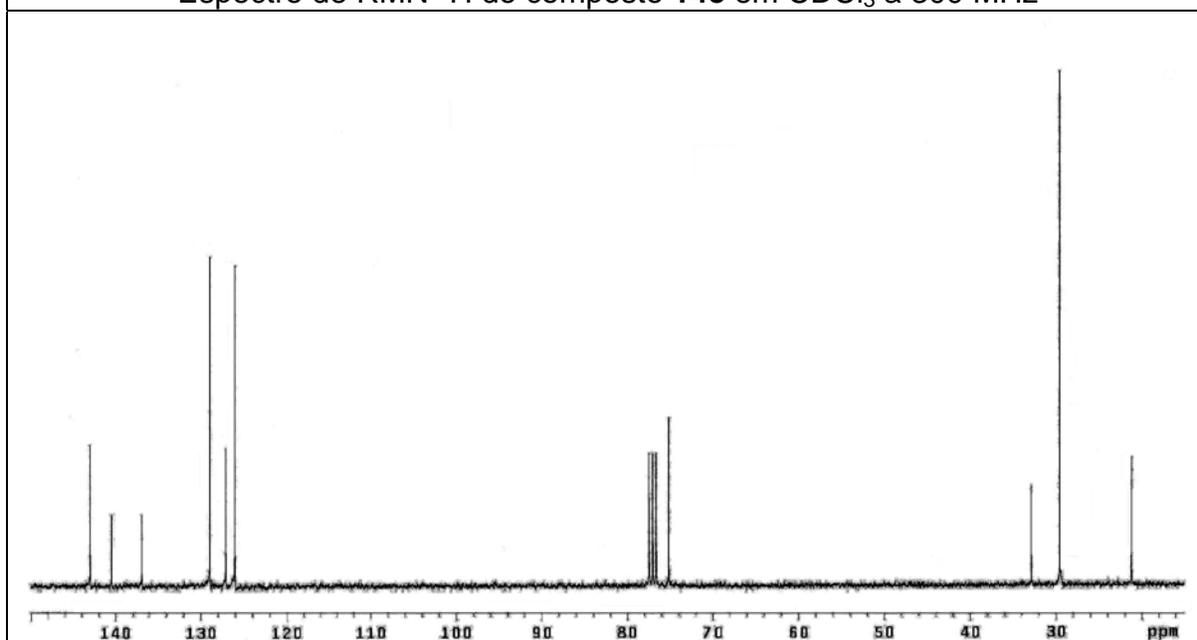




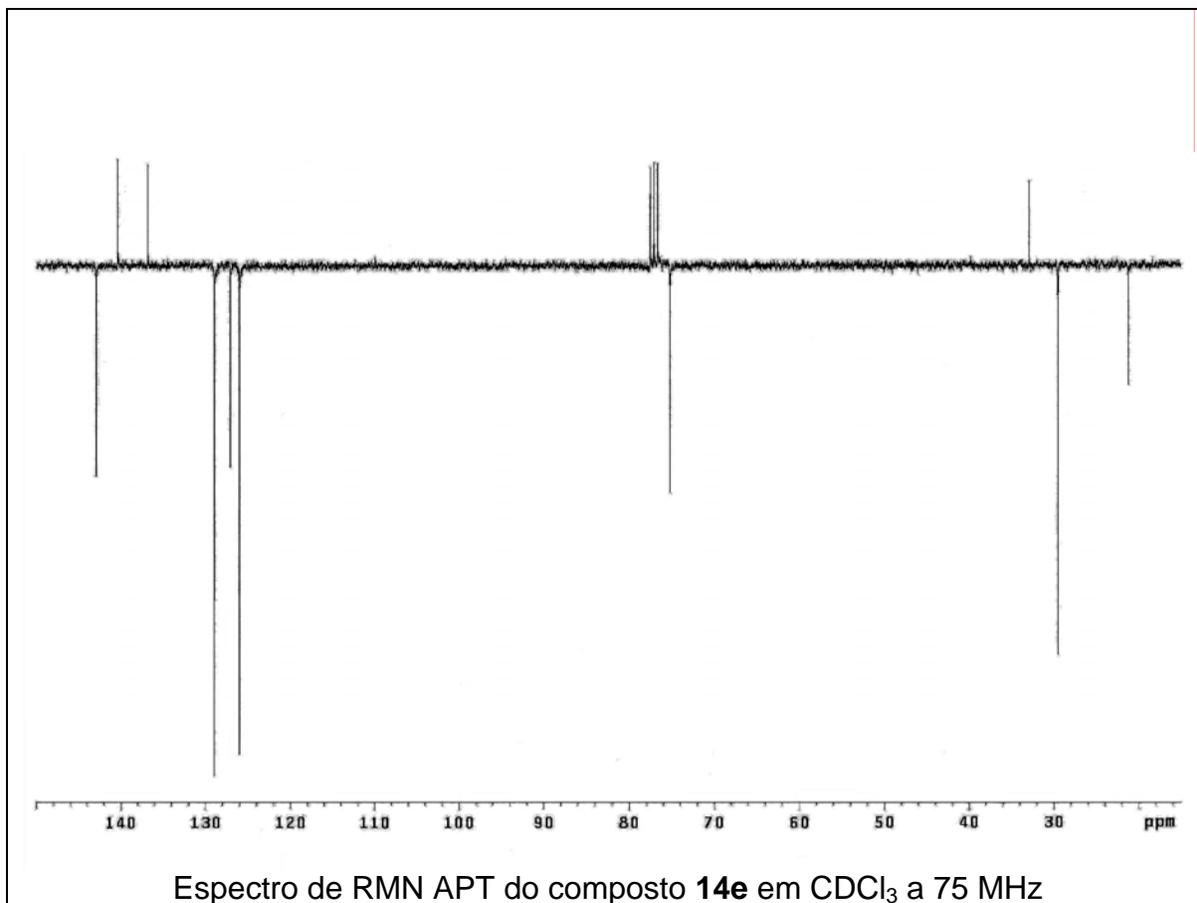


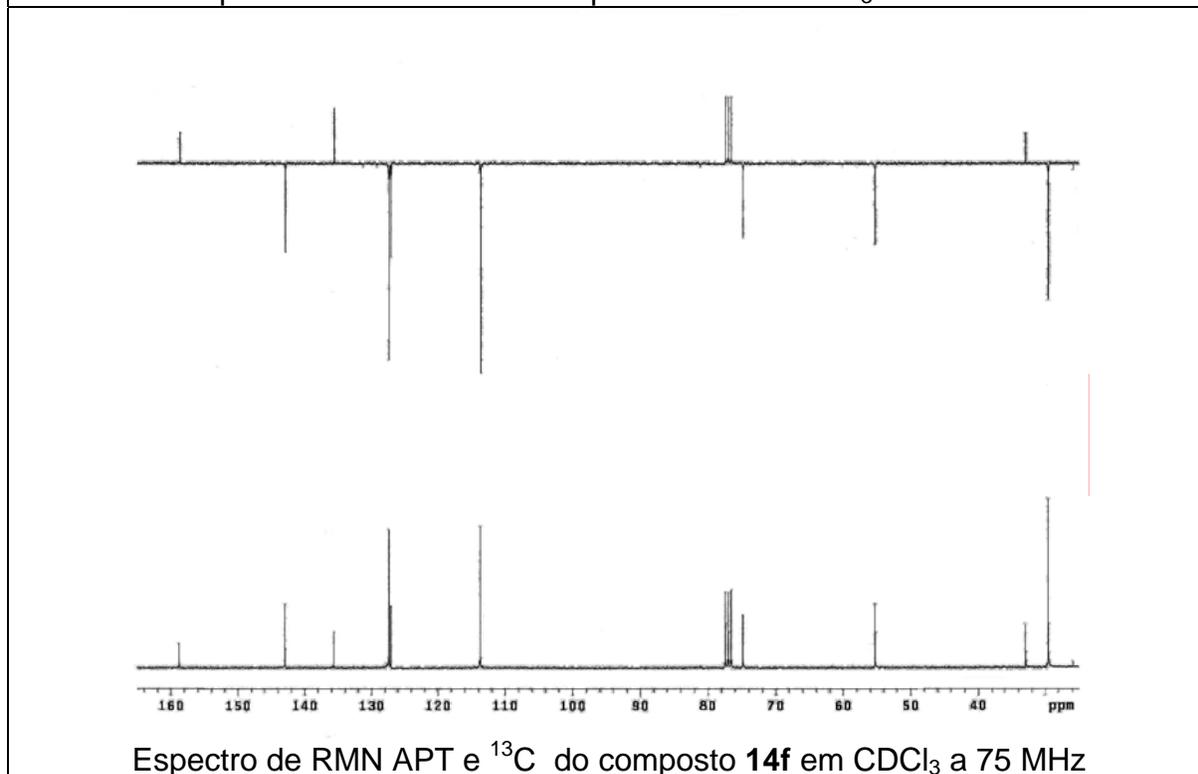
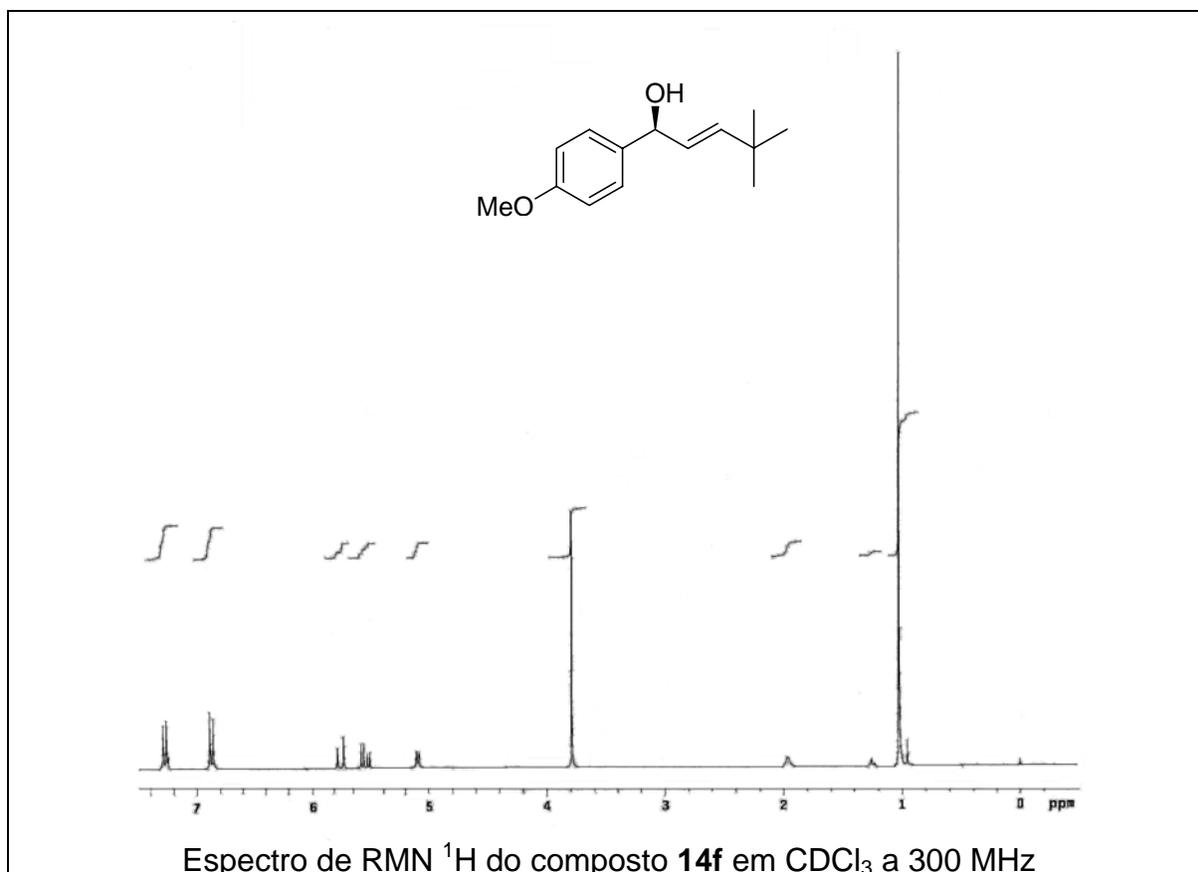


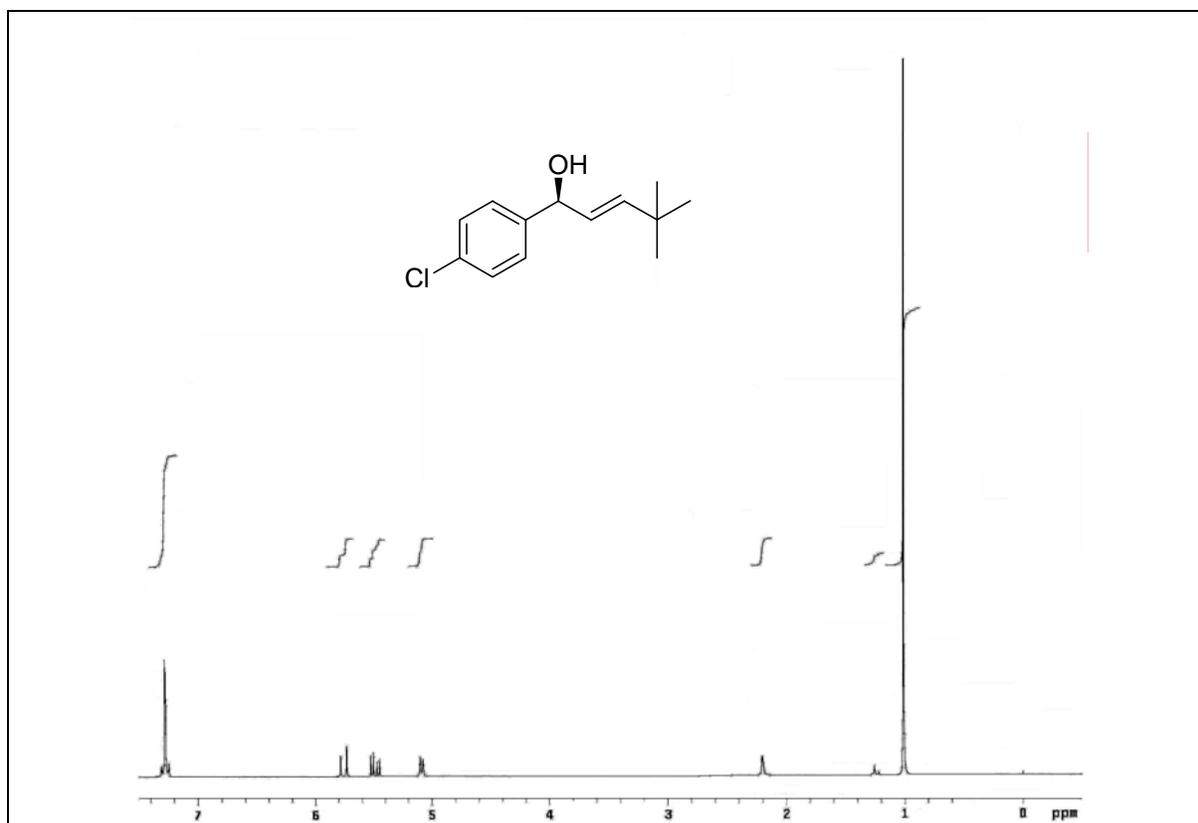
Espectro de RMN ^1H do composto **14e** em CDCl_3 a 300 MHz



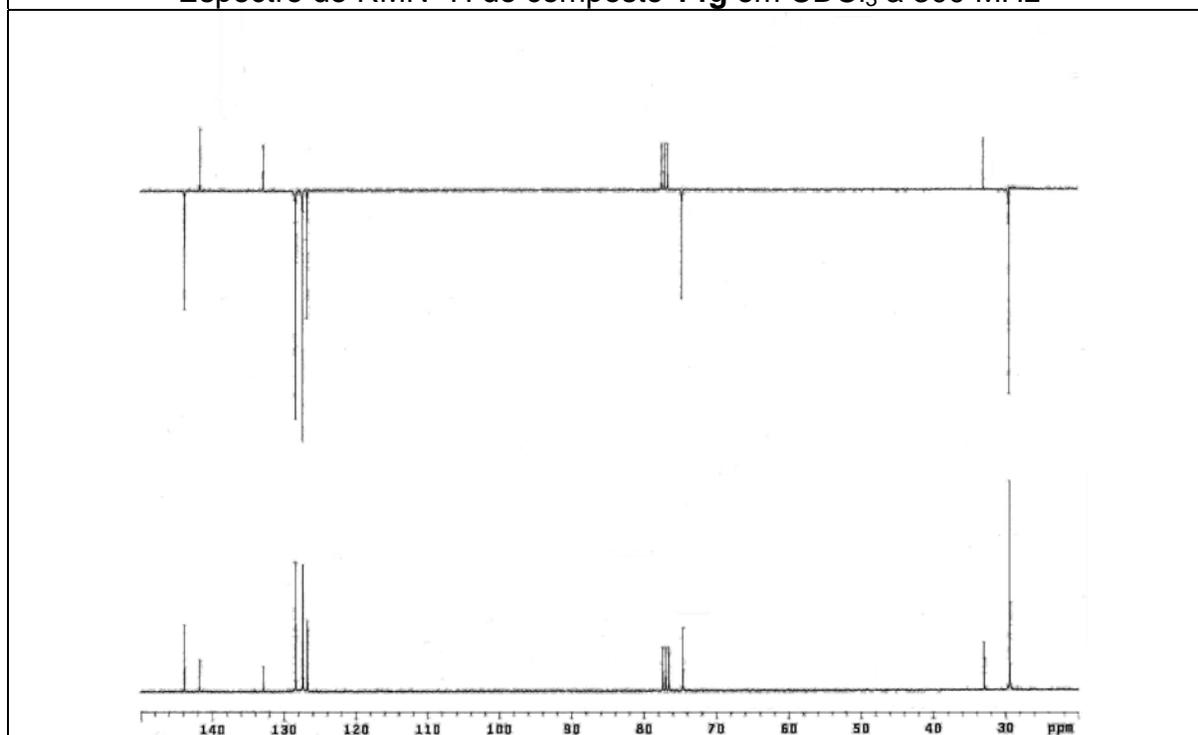
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14e** em CDCl_3 a 75 MHz



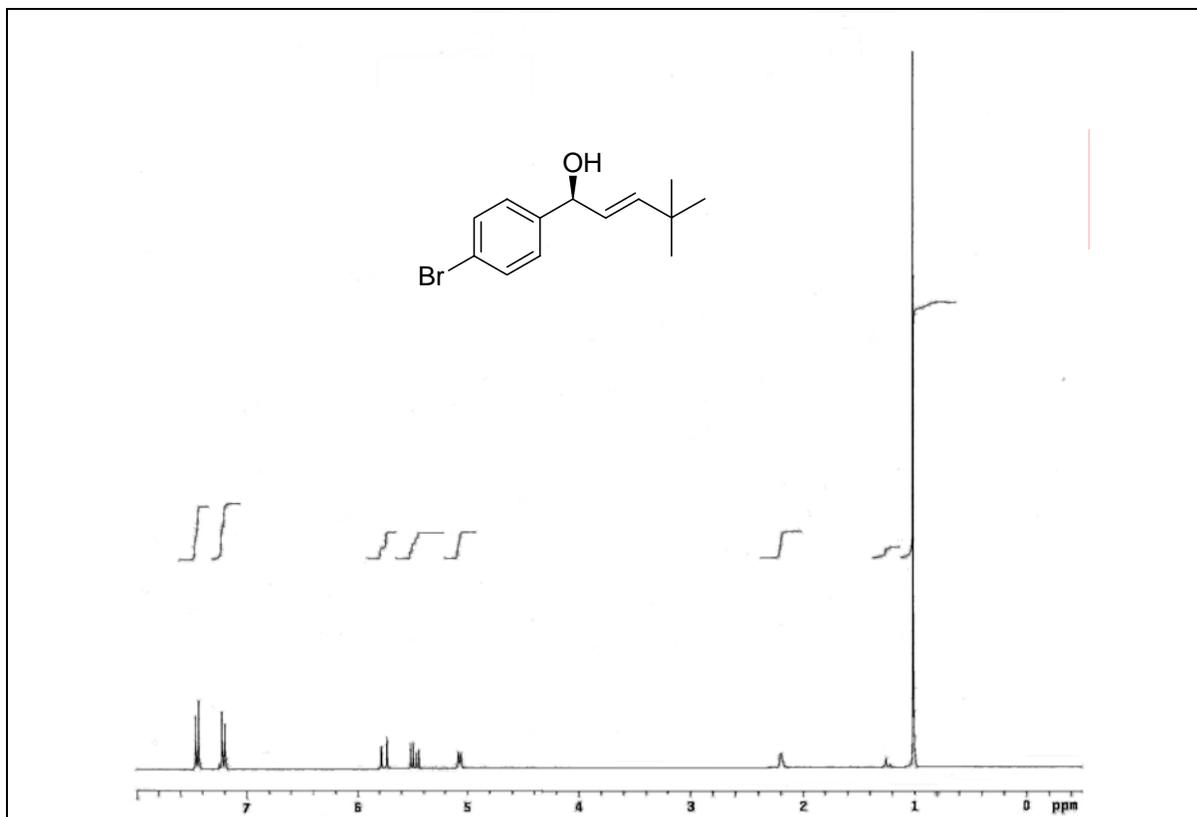




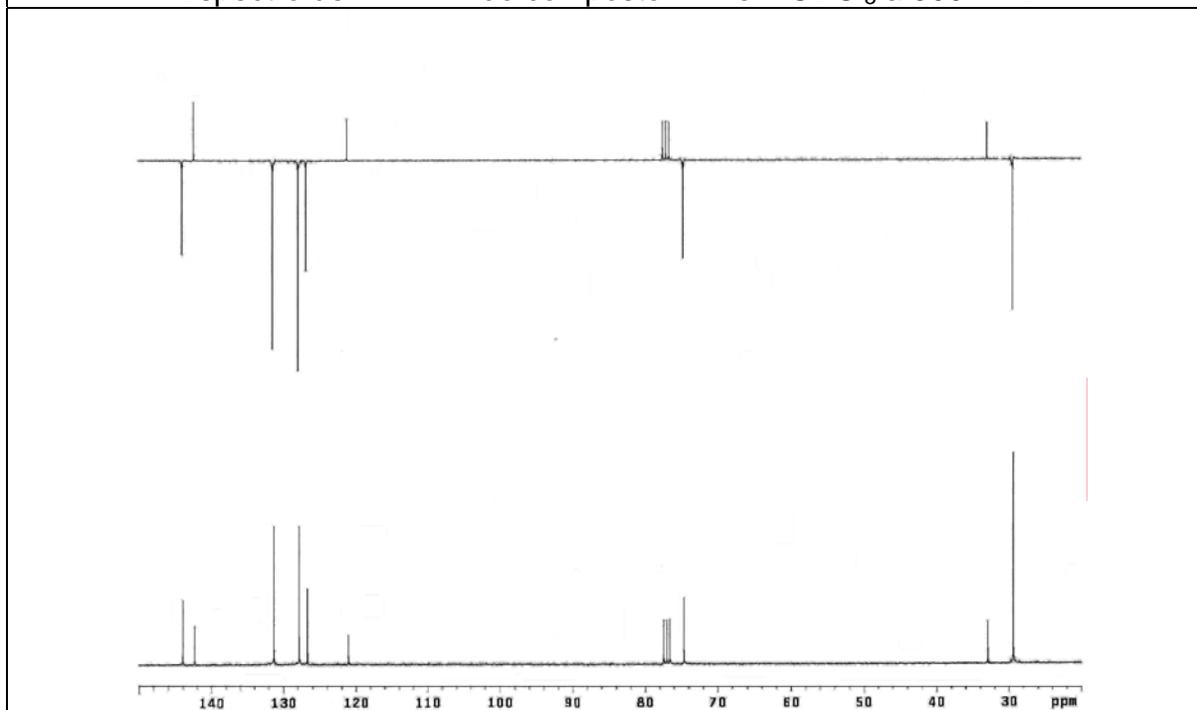
Espectro de RMN ^1H do composto **14g** em CDCl_3 a 300 MHz



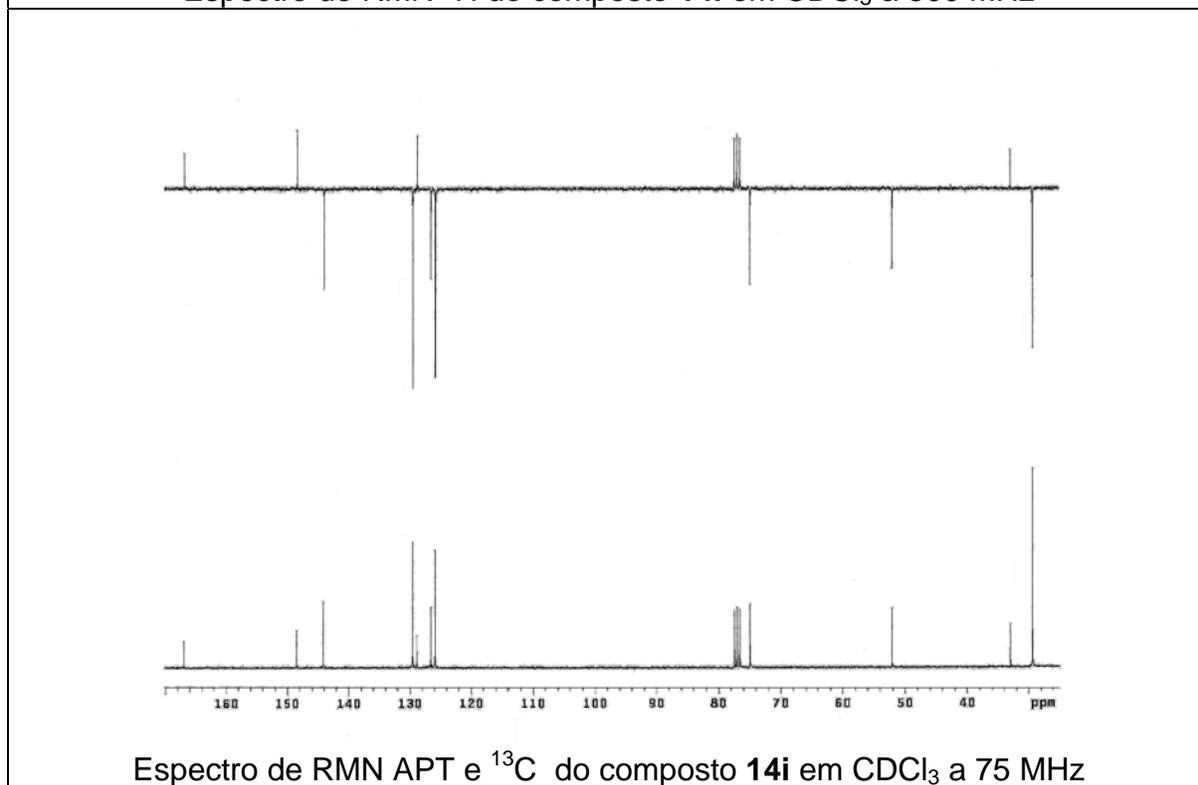
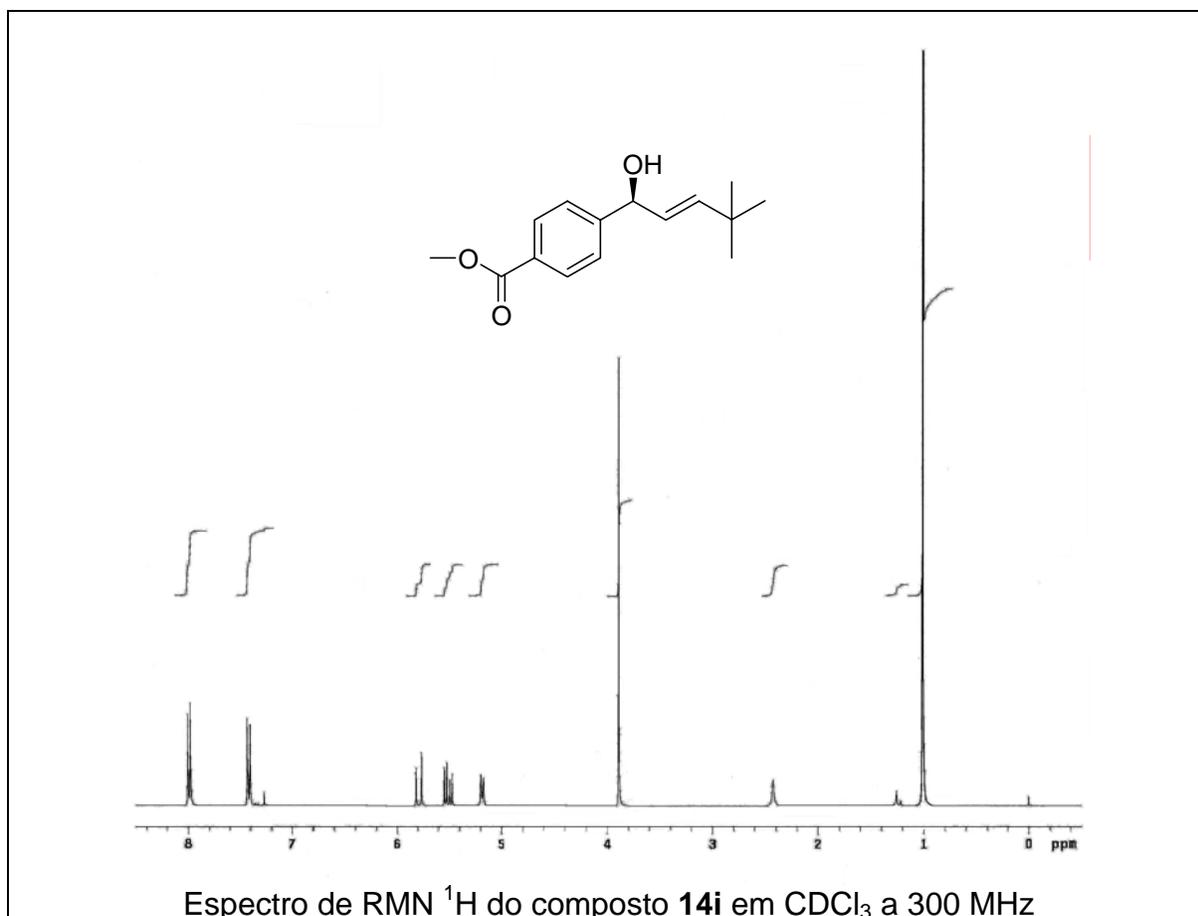
Espectro de RMN APT e ^{13}C do composto **14g** em CDCl_3 a 75 MHz

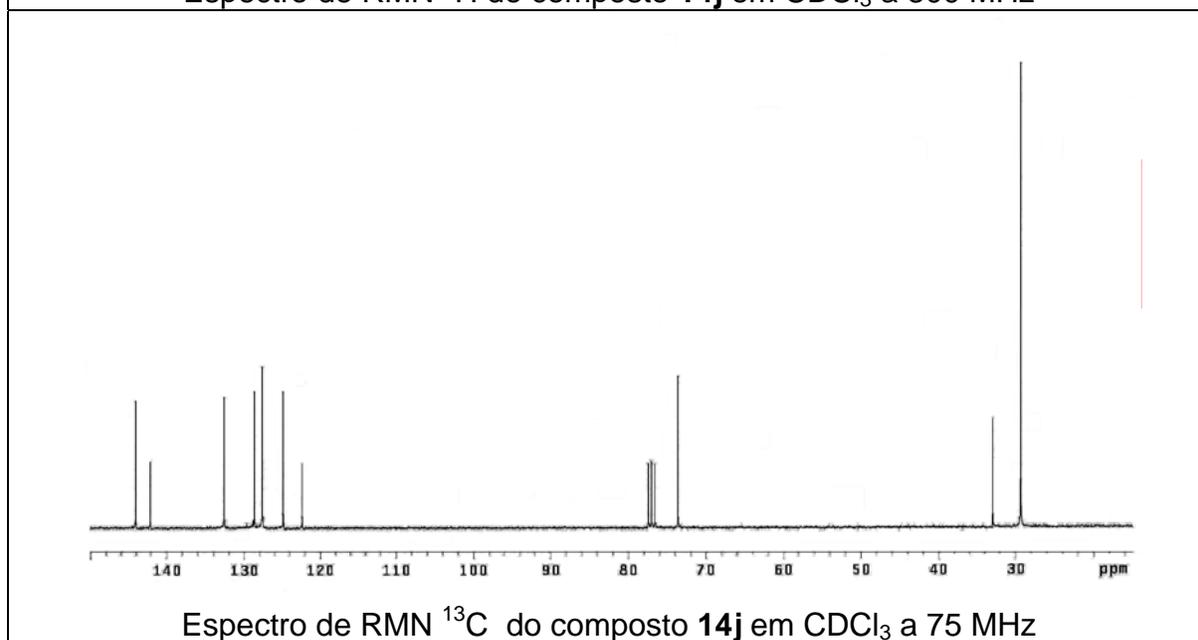
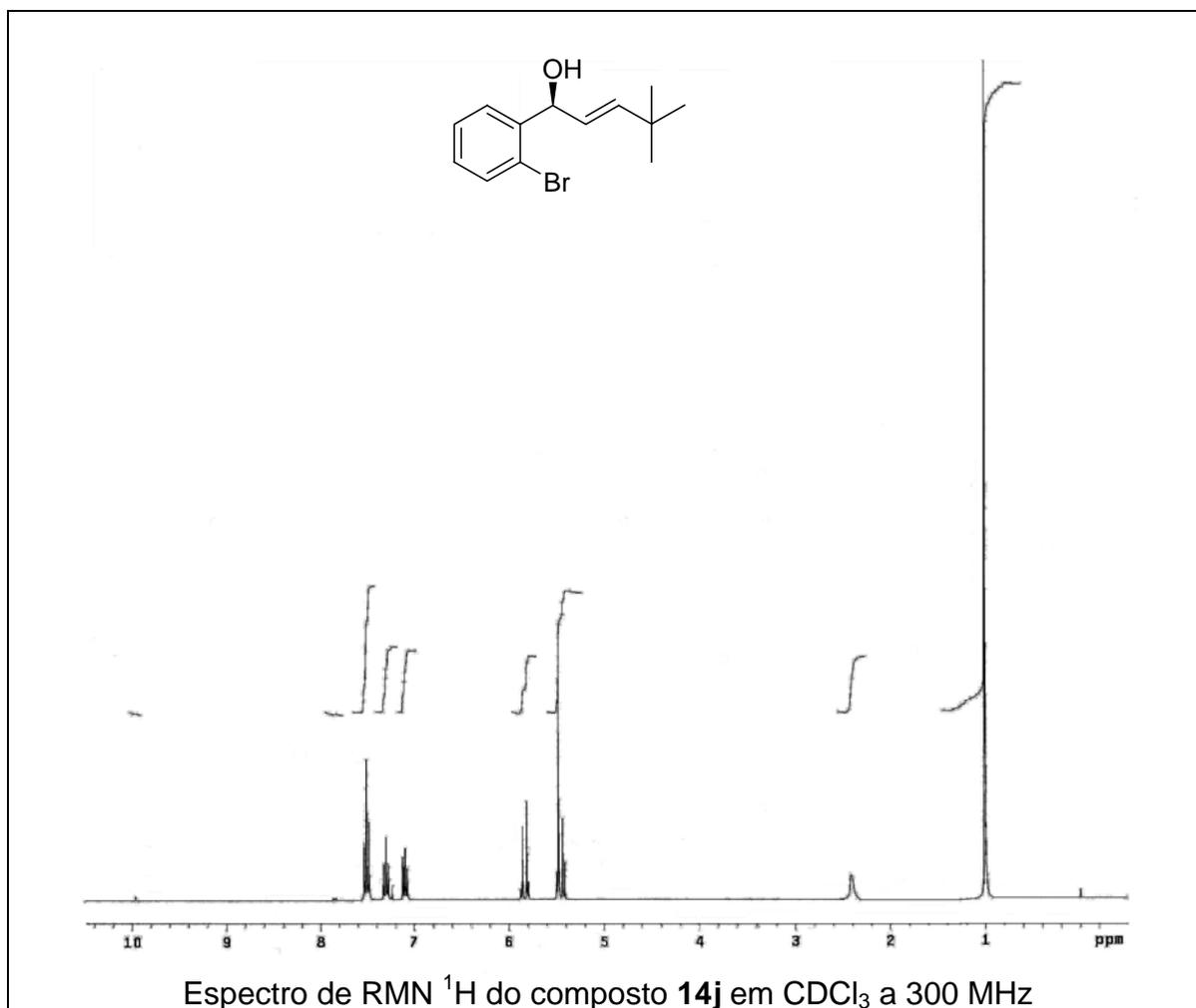


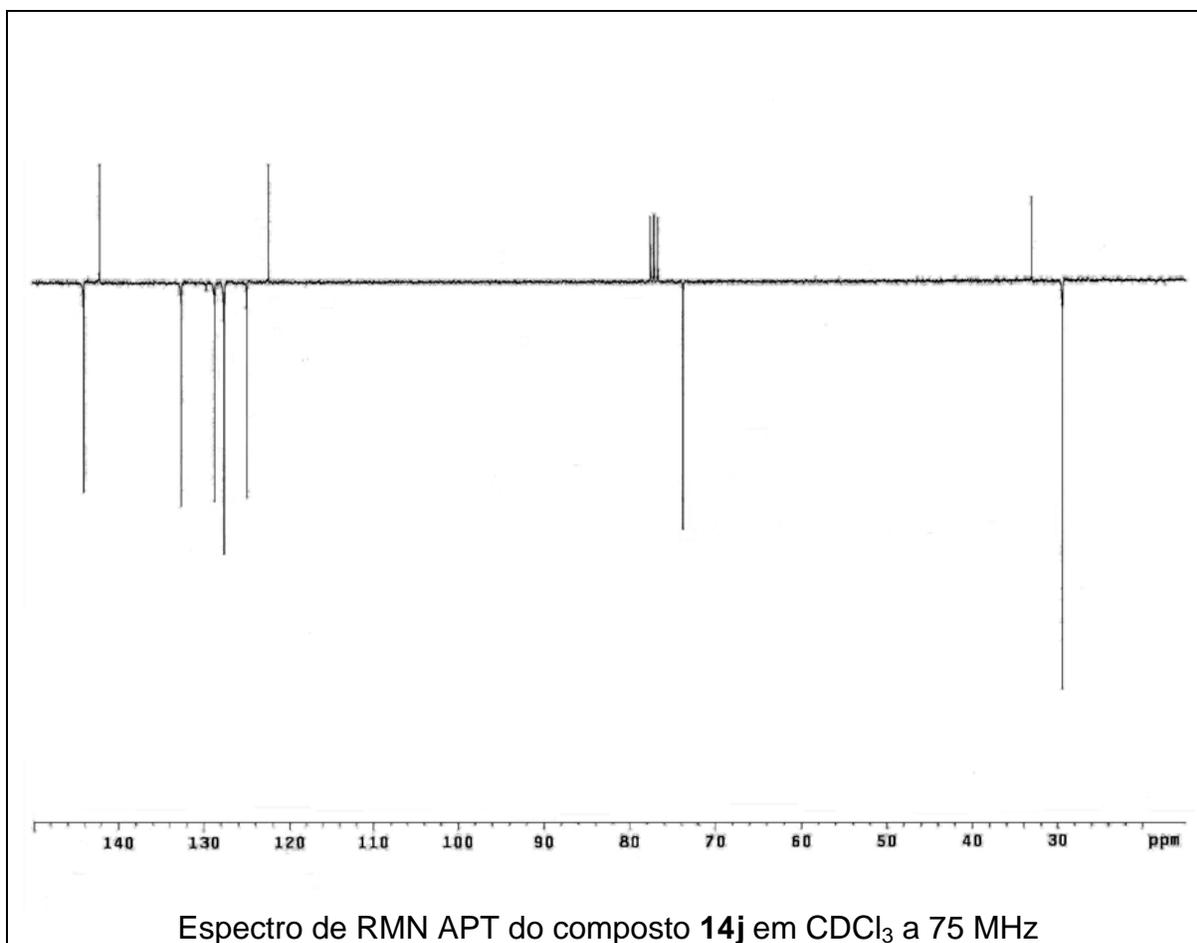
Espectro de RMN ^1H do composto **14h** em CDCl_3 a 300 MHz



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







Anexos

Márcio Weber Paixão

CURRICULUM VITAE

Sao Paulo
2007

CURRICULUM VITAE

Maio, 2007

1 DADOS PESSOAIS

Nome: Márcio Weber Paixão
Filiação: Sérgio Soares Paixão e Elenita Weber Paixão
Nascimento: 14/11/1979, Cachoeira do Sul/RS - Brasil
Carteira de identidade: 1053583199 / SSP / RS / 01/10/1996
CPF: 28335901805

Endereço profissional: Universidade de São Paulo.
Lineu Prestes, 748
Butantã
97105-900 Sao Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30911180
E-mail: marelloweber@gmail.com

Endereço residencial: Av. Engenheiro Heitor Antonio Eiras Garcia, 240 Ap: 83
Jd. Bonfiglioli
Sao Paulo, SP - Brasil
E-mail: marelloweber@gmail.com

2 FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2003 - 2007 Doutorado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
Título: Síntese de Aplicação de Aminoálcoois Quirais em Catálise Assimétrica. Ano de obtenção: 2007.
Orientador: Antonio Luiz Braga.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

1999 - 2003 Graduação em Química Industrial.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
Título: Sulfetos e Selenetos Derivados de Aminoácidos com Potencial de Utilização como Fármacos, Catalisadores e Auxiliares Quirais.
Orientador: Antonio Luiz Braga.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ, Brasil.

3 ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Vínculo institucional

2003 - 2007 Vínculo: Doutorado, Enquadramento funcional: Bolsista, Carga horária: 40.

Atividades

08/2006 - 2/2007

Disciplinas ministradas

1. Síntese Orgânica.

03/2005 - 07/2005

Disciplinas ministradas

1. Química Orgânica II.

Leibniz Institute of Plant Biochemistry - IPB

Vínculo institucional

2005 - 2006 Vínculo: Doutorado Sandwich, Enquadramento funcional: Bolsista, Carga horária: 40,
Regime: Dedicção exclusiva.

Atividades

09/2005 - 03/2006

Linhas de pesquisa

1. Síntese de Enantiosseletividade Moléculas Bioativas.

4 LINHAS DE PESQUISA

1 Síntese de Enantiosseletiva de Moléculas Bioativas.

5 ÁREAS DE ATUAÇÃO

1 Química Orgânica, Síntese Orgânica.
2 Química Orgânica, Estrutura, Conformação e Estereoquímica.
3 Ciências Biológicas, Bioquímica.

6 IDIOMAS

Compreende: Espanhol (Bem), Inglês (Bem).
Fala: Espanhol (Razoavelmente), Inglês (Razoavelmente).
Lê: Espanhol (Bem), Inglês (Bem).
Escreve: Espanhol (Razoavelmente), Inglês (Razoavelmente).

7 PRÊMIOS E TÍTULOS

2006 Aprovação em Concurso para Professor Substituto, UFSM.
2005 Bolsa de Doutorado Sanduiche, CAPES/DAAD.
2003 Bolsa, Modalidade Mestrado, CNPq.
2001 Bolsa de Iniciação Científica, CNPq.

8 PRODUÇÃO CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E ARTÍSTICA/CULTURAL

8.1 PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

8.1.1 Resumos simples em anais de eventos

- 1 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; BOTTEGA, Diana P; SCHNEIDER, Paulo H.; DEOBALD, Anna M; PEPPE, Clovis. An Efficient Regio- and Stereoselective Ring-Opening Reaction of Chiral Aziridines with Selenolates Mediated by Indium (I) Iodide. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synth.** 2005. p. 00-00.
- 2 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo S.; VARGAS, Fabrício; WESSJOHANN, Ludger A. Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric additon of boronic acids to aldehydes. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synthesis.** 2005. p. 00-00.
- 3 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo S.; VARGAS, Fabricio. Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela, RS.. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synthesis.** 2005. p. 00-00.
- 4 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio L; BOTTEGA, Diana P; SCHNEIDER, Paulo H.; PEPPE, Clovis. Regio- And Stereoselective Synthesis of Ortoagonally Protected Selenosysteine by Indium (I) Iodide-Mediated Aziridine-2-Carboxylates Ring Open With Diselenides. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synthesis.** 2005. p. 00-00.
- 5 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio L; MARIN, Graciane; DEOBALDE, Anna Maria. Seleno-Imine: A New Class of Versatile, Modular N,Se Ligands for Asymmetric Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela, RS.. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synthesis.** 2005. p. 00-00.
- 6 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio L; LÜDTKE, Diogo S.; ALBERTO, Eduardo Eliezer. Straightforward synthesis of non-natural selenium containing amino acids and peptides. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela, RS.. **Abstracts of the XI Brazilian Meeting in Organic Synthesis.** 2005. p. 00-00.
- 7 PAIXÃO, Márcio Weber; ROCHA, João Batista Teixeira da; ASSUNÇÃO, Daniele Borba de; VARGAS, Fabrício; FOMER, Vanderlei. ATIVIDADE TIOL-PEROXIDASE E TIOL-OXIDASE DE COMPOSTOS DE TELÚRIO E SELÊNIO: POTENCIAL TERAPÊUTICO E TOXICOLÓGICO. In: XIX REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL-FESBE, 2004, Aguas de Lindóia. 2004.
- 8 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; SILVEIRA, Claudio C.; ALVES, Elenilson F.; RODRIGUES, Oscar E. D.; MILANI, Priscila. Síntese de Sulfetos Aziridínicos Quirais e Aplicação em Reações de Substituição Alílica Catalisada por Paládio. In: XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA/ 27A REUNIÃO ANUAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2004, SALVADOR - XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA/ 27A REUNIÃO ANUAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2004, Salvador. 2004.
- 9 BRAGA, Antonio L.; SILVEIRA, Claudio C.; ALVES, Elenilson F.; MILANI, Priscila. Aziridine Disulfide as Catalyst for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. In: 10TH BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS, 2003, São Pedro. **10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** 2003. v. 10.

- 10 BRAGA, Antonio L.; RODRIGUES, Oscar E. D.; APPELT, Helmoz R; SILVEIRA, Claudio C.; GALETTO, Fabio Z. Preparation and Use of Chiral Beta-Amino Disulfides as Catalysts for the Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to Benzaldehyde. In: 10TH BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS, 2003, São Pedro. **10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**. 2003. v. 10.
- 11 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; SILVEIRA, Claudio C.; LÜDTKE, Diogo S.; RODRIGUES, Oscar E. D. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and their Application as Catalysts in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. In: NATIONAL ORGANIC SYMPOSIUM - AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2003, Bloomington - Indiana. **Proceedings of the 38th National Organic Symposium**. 2003. p. D74.
- 12 PAIXÃO, Márcio Weber. Novos Calcogenetos Derivados de L-Aminoácidos: Catalisadores Quirais na Adição Enantiosseletiva de Dietilzinc a Benzaldeído. In: XVII JORNADA ACADÊMICA INTEGRADA, 2002, Santa Maria. 2002.
- 13 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; RODRIGUES, Oscar E D; MARCHI, Mirian I. Preparação de Fosfinas e Calcogenetos quirais e sua Aplicação em Síntese Assimétrica. In: XVI JORNADA ACADÊMICA INTEGRADA, 2002, Santa Maria. 2002.
- 14 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; SILVEIRA, Claudio da Cruz; ALPPED, Helmoz R; RODRIGUES, Oscar E D. New Chalcogenides Derived from L-Aminoacids: Chiral Catalyst in the Addition of Diethylzinc to Aldehydes. In: 8° INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE CHEMISTRY OF SELENIUM AND TELLURIUM, 2000, Águas de São Pedro-SP. **Proceedings of Selenium and Tellurium**. 2000.
- 15 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; RODRIGUES, Oscar E D; SILVEIRA, Claudio da Cruz; ALPPED, Helmoz R. New Chalcogenides Derived From L-Aminoacids: Chiral Catalyst in The Addition Of Diethylzinc To Aldehydes. In: XXIV CONGRESO LATINOAMERICANO-CONGRESO PERUANO DE QUÍMICA, 2000, Lima. **Libro de Resúmenes**. 2000.
- 16 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; ALPPED, Helmoz R; RODRIGUES, Oscar E D; SILVEIRA, Claudio da Cruz. Novos Calcogenetos Derivados de L-Aminoácidos: Catalisadores quirais na Adição Enantiosseletiva de dietilzinc a Benzaldeído. In: VII ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 2000, Santa Cruz do Sul. **Anais da SBQ-Sul**. 2000.
- 17 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; SILVEIRA, Claudio da Cruz; VARGAS, Fabrício; ANDRADE, Leandro H de. Síntese de Beta-Diaminas Quirais Derivadas da L-Metionina e R-Cisteína. In: VII ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 2000, Santa Cruz do Sul. **Anais da SBQ-Sul**. 2000.

8.1.2 Artigos completos publicados em periódicos

- 1 PAIXÃO, Márcio Weber; WESSJOHANN, Ludger A.; BRAGA, Antonio L; WESTERMANN, Bernhard; SCHNEIDER, Paulo H. Aziridine-Modified Amino Alcohols as Efficient Modular Catalysts for Highly Enantioselective Alkenylzinc Additions to Aldehydes. **Synlett**, p. 917-920, 2007.
- 2 PAIXÃO, Márcio Weber; WESSJOHANN, Ludger A.; SCHNEIDER, Paulo H.; WESTERMANN, Bernhard; BRAGA, Antonio L. Microwave-Accelerated Catalytic Enantioselective Aryl Addition to Aromatic Aldehydes. **Chemistry-A European Journal**, 2007.

- 3 PAIXÃO, Márcio Weber; ROCHA, Joao Batista Teixeira da; BRAGA, Antonio Luiz; ZENI, Gilson; NOGUEIRA, Cristina W; PUNTEL, Robson Luiz; ROOS, Daniel Henrique. Oxalate modulates thiobarbituric acid reactive species (TBARS) production in supernatants of homogenates from rat brain, liver and kidney: Effect of diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. **Chemico-Biological Interactions**, v. 165, p. 87-98, 2007.
- 4 PAIXÃO, Márcio Weber; LÜDTKE, Diogo S.; WESSJOHANN, Ludger A.; RHODEN, Cristiano R. B.; GODOI, Marcelo de; WESTERMANN, Bernhard; BRAGA, Antonio L. The Application of Chiral N-Alkylephedrine and N,N- Dialkylnorephedrine as Ligands for the Enantioselective Aryl Transfer Reaction to Aldehydes. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 261, p. 120-124, 2007.
- 5 PAIXÃO, Márcio Weber; ZENI, Gilson; ROCHA, Joao Batista Teixeira da; PEROTTONI, Juliano; BEM, Andreza Fabro de; PORTELLA, Rafael de Lima; BECKER, Emilene; NOGUEIRA, Cristina Wayne; BOHRER, Denise. Changes in biochemical parameters in rabbits blood after oral exposure to diphenyl diselenide for long periods. **Chemico-Biological Interactions**, v. 162, p. 1-10, 2006.
- 6 PAIXÃO, Márcio Weber; BOTTEGA, Diana P; SCHNEIDER, Paulo H.; DEOBALD, Anna M; PEPPE, Clovis; BRAGA, Antonio L. Chiral Seleno-Amines from Indium Selenolates. A Straightforward Synthesis of Selenocysteine Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 4305-4307, 2006.
- 7 PAIXÃO, Márcio Weber; DEOBALD, Anna M; BRAGA, Antonio L; SCHNEIDER, Paulo H. Efficient Synthesis of Diorganyl Selenides via Cleavage of Se-Se Bond of Diselenides by Indium (III) Catalyst and Zinc. **Tetrahedron Letters**, www.sciencedirect.com, v. 47, n. 40, p. 7195-7198, 2006.
- 8 PAIXÃO, Márcio Weber; VARGAS, Fabrício; MILANI, Priscila; BRAGA, Antonio L; SEHNEM, Jasquer A. Modular Chiral Thiazolidine Catalysts in Asymmetric Aryl Transfer Reactions. **Tetrahedron-Asymmetry**, www.sciencedirect.com, v. 17, p. 2793-2797, 2006.
- 9 PAIXÃO, Márcio Weber; VARGAS, Fabrício; SCHIAR, Viviane Patrícia P; SANTOS, Danúbia B dos; LÜDTKE, Diogo S.; ROCHA, João Batista Teixeira da; ZENI, Gilson; NOGUEIRA, Cristina W. Screening of Potentially Toxic Chalcogens in Erythrocytes. **Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association With BIBRA**, www.sciencedirect.com, v. 21, p. 139-145, 2006.
- 10 PAIXÃO, Márcio Weber; SCHNEIDER, Alex; APPELT, Helmoz R; RODRIGUES, Oscar E. D.; WESSJOHANN, Ludger A.; BRAGA, Antonio L. Stereoselective synthesis of Boc-protected L-seleno- and tellurolanthionine, L-seleno- and tellurocystine and derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 1019-1021, 2006.
- 11 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo S.; VARGAS, Fabrício; WESSJOHANN, Ludger A.; SCHNEIDER, Paulo H.; SCHNEIDER, Alex. Catalytic Enantioselective Aryl Transfer: Asymmetric Addition of Boronic Acids to Aldehydes Using Pyrrolidinylmethanols as Ligands. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 7827-7830, 2005.
- 12 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; VARGAS, Fabrício; LÜDTKE, Diogo S. Catalytic Enantioselective Arylation of Aldehydes: Boronic Acids as a Suitable Source of Transferable Aryl Groups. **Chemical Communications**, p. 2512-2514, 2005.
- 13 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo S.; SCHNEIDER, Paulo H.; WESSJOHANN, Ludger A. Chiral disulfide derived from (R)-cysteine in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes: Loading effect and asymmetric amplification. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 229, p. 47-50, 2005.

- 14 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; ZENI, Gilson; ROCHA, Joao Batista Teixeira da; EMANUELLI, Tatiana; CENTURIÃO, Fernanda Bossemeyer; CORTE, Cristiane Lenz Dalla. Effect of ebselen and organochalcogenides on excitotoxicity induced by glutamate in isolated chick retina. **Brain Research**, p. 146-152, 2005.
- 15 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; MARIN, Graciane. Seleno-Imines: A New class of Versatile, Modular N,Se ligands for Asymmetric Palladium Catalyzed Allylic Alkylation. **Synlett**, v. 11, p. 1675-1678, 2005.
- 16 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio L; LÜDTKE, Diogo S.; ALBERTO, Eduardo Eliezer; STEFANI, Helio A; JULIANO, Luiz. Straightforward Synthesis of non-natural Selenium Containing Amino Acids and Peptides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 20, p. 4260-4264, 2005.
- 17 PAIXÃO, Márcio Weber; RODRIGUES, Oscar E. D.; MILANI, Priscila; ZENI, Gilson; ALVES, Elenilson F.; BRAGA, Antonio Luiz. Chiral Aziridine Sulfides and Disulfides as Catalysts for the Enantioselective Addition of Dialkylzinc to Aldehydes. **Chemical Communications**, v. 21, p. 2488-2489, 2004.
- 18 PAIXÃO, Márcio Weber; ROCHA, Joao Batista Teixeira da; BURGER, Marilise Escobar; FACHINETTO, Roselei; CALEGARI, Luciano; BRAGA, Antonio L. Effects of age on reserpine-induced orofacial dyskinesia and possible protection of Diphenyl-Diselenide. **Brain Research Bulletin**, USA, v. 60, p. 339-345, 2004.
- 19 PAIXÃO, Márcio Weber; SILVEIRA, Claudio C.; RODRIGUES, Oscar E. D.; MILANI, Priscila; ALVES, Elenilson F.; BRAGA, Antonio Luiz. New Aziridine Sulfide Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. **Synlett**, v. 7, p. 1297-1299, 2004.
- 20 PAIXÃO, Márcio Weber; RODRIGUES, Oscar E. D.; PEROTTONI, Juliano; EMANUELLI, Tatiana; ZENI, Gilson; LOBATO, L. P.; ROCHA, Joao Batista Teixeira da; BRAGA, Antonio Luiz. Renal and hepatic ALA-D activity and selected oxidative stress parameters of rats exposed to inorganic mercury and organoselenium compounds. **Food and Chemical Toxicology**, Internet, v. 42, p. 17-28, 2004.
- 21 BRAGA, Antonio L.; PAIXÃO, Marcio W.; LÜDTKE, Diogo S.; SILVEIRA, Claudio C.; RODRIGUES, Oscar E. D. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Organic Letters**, Estados Unidos, v. 5, n. 15, p. 2635-2638, 2003.
- 22 PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio L; RODRIGUES, Oscar E D; APPELT, Helmoz R; SILVEIRA, Claudio C; BOTTEGA, Diana P. One-Pot Synthesis of New Chiral Sulfides and Selenides Containing Oxazolidines: Catalyst in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde. **Synthesis-Stuttgart**, Stuttgart, v. 16, p. 2338-2340, 2002.

9 DADOS COMPLEMENTARES

9.1 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS

- 1 **11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** 2005. (Participação em eventos/Congresso).
- 2 **10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** 2003. (Participação em eventos/Congresso).
- 3 **Tópicos Avançados em Fármacos e Medicamentos.** 2003. (Participação em eventos/Seminário).

- 4 **Workshop - Biocatálise em química orgânica.** 2002. (Participação em eventos/Simpósio).
- 5 **CONGRESO LATINOAMERICANO-CONGRESO PERUANO DE QUÍMICA.** 2000. (Participação em eventos/Congresso).
- 6 **VII ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL.** 2000. (Participação em eventos/Congresso).

9.2 ORIENTAÇÕES EM ANDAMENTO

9.2.1 Iniciação científica

- 1 ROSA, Anderson da Silva. **Síntese de Selenoesteres via Reagentes de Índio.** Início:2006. Iniciação científica (Graduando em Química Licenciatura) - Universidade Federal de Santa Maria, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul. (Orientador).
- 2 GODOI, Marcelo de. **Síntese e Aplicação de Aminoálcoois Quirais em Catálise Assimétrica.** Início:2005. Iniciação científica (Graduando em Química Licenciatura) - Universidade Federal de Santa Maria, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Orientador).
- 3 DEOBALDE, Anna Maria. **Síntese Estereosseletiva de Seleno-Aminoácidos.** Início:2005. Iniciação científica (Graduando em Química Licenciatura) - Universidade Federal de Santa Maria, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Orientador).

10 INDICADORES DE PRODUÇÃO

Produção bibliográfica

Artigos publicados em periódicos - 22
Completos - 22

Trabalhos em eventos - 17
Resumos - 17

Dados complementares

Participação em eventos - 6

Orientações em andamento - 3

Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups†

Antonio L. Braga,* Diogo S. Lüttke, Fabrício Vargas and Marcio W. Paixão

Received (in Bloomington, IN, USA) 28th January 2005, Accepted 17th March 2005

First published as an Advance Article on the web 1st April 2005

DOI: 10.1039/b501485a

The catalytic enantioselective arylation of several aldehydes using boronic acids as the source of transferable aryl groups is described; the reaction is found to proceed in excellent yields and high enantioselectivities (up to 97% ee) in the presence of a chiral amino alcohol.

Over the past decades, great progress has been made in the catalytic asymmetric addition of organozinc reagents to aldehydes using chiral amino alcohols as ligands, and products with excellent enantiomeric excesses have been achieved with all types of substrates.¹ More recently, the enantioselective arylation of aldehydes in the presence of a chiral ligand has received special attention since it gives access to chiral diarylmethanols, important precursors for pharmacologically and biologically important compounds.² Since the pioneering work of Fu,³ several reports concerning the preparation of chiral diarylmethanols by arylzinc addition to aldehydes have been published.⁴ One interesting approach to the synthesis of such compounds has been recently introduced by Bolm and co-workers.⁵ It consists of using aryl boronic acids as the source of the transferable aryl group. This new methodology offers interesting advantages over the use of Ph_2Zn itself, or the most widely used Ph_2Zn – Et_2Zn mixture, because: (1) it allows the easy preparation of several substituted arylzinc reagents and therefore the synthesis of a wide range of substituted chiral diarylmethanols and (2) phenylboronic acids offer a cheaper alternative to the expensive diphenyl zinc.⁶

Since the catalytic asymmetric aryl transfer reaction to carbonyl compounds using boronic acids as the aryl source has not been extensively studied,^{5,7} the search for efficient chiral ligands to generate high enantioselectivities in such reactions still remains an important challenge in this area.

In connection with our current interests in the asymmetric addition of organozinc reagents to aldehydes,⁸ we describe herein our efforts toward the synthesis of optically active diarylmethanols, employing chiral β -amino alcohols as catalysts.⁹ The modular structure of this type of ligands has attracted our attention since they are easily available in a few synthetic steps with a very flexible strategy.

The chiral ligands were rapidly synthesized in a two step synthesis as described in Scheme 1. First, commercially available amino ester hydrochlorides were subjected to a double Grignard addition or hydride reduction to produce the corresponding amino alcohols, which were further converted to the aza-ring derivatives

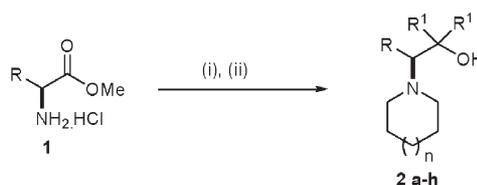
by treatment with diiodoalkane and potassium carbonate in boiling acetonitrile.

It is noteworthy that the structural features of amino alcohol **2** are easily changed at any step of the synthesis, since modifications can be introduced at several different positions of the molecule. For instance, these changes can be made in the R group, which corresponds to the amino acid residue, both R^1 groups, derived from the addition of the Grignard reagent, or the size of the nitrogen heterocycle.

With this sterically and electronically varied set of enantiopure amino alcohols in hand, we first examined the efficiency of these ligands as chiral catalysts in the enantioselective arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid. The results of this study are depicted in Table 1.

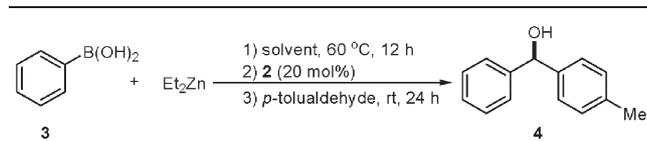
All ligands were employed in the enantioselective arylation reaction and furnished the desired product in high yields with different levels of enantiocontrol. Initially we decided to examine the influence of the R^1 group while the R position was held constant as the aromatic ring of the side chain of phenylalanine (Table 1, Entries 1–5). Variations in the R^1 group have shown that it plays an important role in the enantioselectivity of the reaction and the best result was achieved with the catalyst with $\text{R}^1 = \text{Et}$ (ee 92%, Entry 3). Steric factors appear to play the dominant role in determining enantioselectivity in this series of ligands. The size of the aza-ring is also important for the outcome of the reaction and a great decrease in the ee was observed when catalyst **2e**, with a smaller pyrrolidine ring was used instead of **2b** (compare Entries 3 and 8). Reaction temperature does not seem to have a significant impact on the enantioselectivity, which conveniently simplifies the experimental procedure. The influence of the solvent was also examined. The use of toluene is crucial for a high enantioselectivity, since lower ees were obtained by employing hexane and a mixture of toluene–hexane (Entries 3, 6 and 7). This fact is probably due to a poor solubility of the reactive zinc species resulting from the boron–zinc exchange reaction.

Extending our studies to other ligands with variations at the R position, we could gratifyingly observe that ligand **2f** (R = *i*-Pr,



Scheme 1 General synthesis of ligands **2**. Reagents and conditions: (i) 5 equiv. R^1MgBr , THF, rt; (ii) diiodoalkane, K_2CO_3 , CH_3CN , reflux.

† Electronic supplementary information (ESI) available: experimental section. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b5/b501485a/>
*albraga@quimica.ufsm.br

Table 1 Catalytic arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid^a

Entry	Ligand	R	R ¹	n	Solvent	Yield ^b (%)	ee ^{c,d} (%)
1	2a	Bn	Ph	1	Toluene	93	70 (<i>R</i>)
2 ^e	2a	Bn	Ph	1	Toluene	88	70 (<i>R</i>)
3	2b	Bn	Et	1	Toluene	97	92 (<i>R</i>)
4	2c	Bn	Me	1	Toluene	95	62 (<i>R</i>)
5	2d	Bn	H	1	Toluene	88	07 (<i>R</i>)
6 ^f	2b	Bn	Et	1	Toluene–hexane	95	70 (<i>R</i>)
7	2b	Bn	Et	1	Hexane	64	50 (<i>R</i>)
8	2e	Bn	Et	0	Toluene	95	65 (<i>R</i>)
9	2f	<i>i</i> -Pr	Et	1	Toluene	97	97 (<i>R</i>)
10	2g	<i>s</i> -Bu	Et	1	Toluene	98	91 (<i>R</i>)
11	2h	<i>i</i> -Bu	Et	1	Toluene	88	91 (<i>R</i>)

^a Reactions were performed on a 0.5 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 equiv.) and Et₂Zn (7.2 equiv.) in toluene (first at 60 °C for 12 h, then at room temperature for 24 h). ^b Isolated yield of the corresponding product. ^c Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC on a Chiralcel[®] OD column. ^d Configuration determined by comparison with literature data.^{4e,5} ^e Reaction was carried out at 0 °C. ^f A 1:1 mixture of toluene and hexane was used as solvent.

R¹ = Et, n = 1) had the best performance, delivering product **4** in a high yield and in an excellent ee of 97% (Table 1, Entry 9).

With ligand **2f** identified as the most effective, next we examined the scope of our system in reactions with several aromatic aldehydes with diverse electronic and steric properties. Reactions with *o*- and *p*-tolualdehyde underwent smooth aryl addition in very high enantiomeric excesses and with nearly quantitative yields (Table 2, Entries 1 and 2). When *o*- and *p*-methoxybenzaldehyde were employed, decreased enantiomeric excesses of the corresponding products were achieved (Entries 3 and 4). On the other hand, when electron-withdrawing groups were present in the aldehyde, the enantioselectivity was also lower than when *p*-tolualdehyde was used. With regard to steric effects, we observed

Table 2 Catalytic arylation of aldehydes with aryl boronic acids

Entry	Ar ¹	Ar ²	Yield ^a (%)	ee ^{b,c} (%)
1	Phenyl	4-Methylphenyl (4a)	97	97 (<i>R</i>)
2	Phenyl	2-Methylphenyl (4b)	93	97 (<i>R</i>)
3	Phenyl	4-Methoxyphenyl (4c)	97	81 (<i>R</i>)
4	Phenyl	2-Methoxyphenyl (4d)	98	81 (<i>R</i>)
5	Phenyl	4-Chlorophenyl (4e)	87	89 (<i>R</i>)
6	Phenyl	2-Chlorophenyl (4f)	85	88 (<i>R</i>)
7	Phenyl	2-Bromophenyl (4g)	91	89 (<i>R</i>)
8	4-Methylphenyl	Phenyl (4a)	98	88 (<i>S</i>)
9	4-Methoxyphenyl	Phenyl (4c)	98	94 (<i>S</i>)
10	4-Chlorophenyl	Phenyl (4d)	97	94 (<i>S</i>)

^a Isolated yield of the corresponding product. ^b Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC. ^c Configuration determined by comparison with literature data.^{4e,5}

that steric hindrance does not play an important role in determining the degree of enantioselection. For instance, *ortho*-substituted benzaldehydes underwent aryl transfer with the same level of enantioselectivity as their *para* analogues (compare Entries 1 vs. 2 and Entries 3 vs. 4).

In order to examine if different aryl groups could be transferred to aldehydes with the same stereoselectivity, giving access to a range of substituted diaryl carbinols, the aryl transfer reactions of some substituted aryl boronic acids with benzaldehyde were studied and, to our delight, excellent yields and enantiomeric excesses were obtained (Entries 8–10). For example, the aryl transfer reaction from 4-methoxyphenyl boronic acid to benzaldehyde occurred in 94% ee (Entry 9).

This is one of the most interesting features of the methodology employed herein since both enantiomers of a given product can be easily prepared in excellent yields and high enantiomeric excesses with the same catalyst, just by appropriate choice of both reaction partners; aryl boronic acid and aldehyde.

In summary, we have described the asymmetric arylation of aldehydes in the presence of a catalytic amount of chiral amino alcohol. The reactive arylzinc species is generated *in situ* from a boron–zinc exchange¹⁰ instead of employing the more expensive diphenylzinc and its reaction with aldehydes gives access to several chiral diaryl methanols in high yields and ees. The selectivities are comparable to the best ligand known for this reaction. Studies dealing with the mechanism of the reaction and application of this catalyst system in other asymmetric catalytic reactions are currently in progress in our laboratory.

The authors gratefully acknowledge CAPES, CNPq and FAPERGS for financial support. CAPES is also acknowledged for providing PhD fellowships to D.S.L. and M.W.P and CNPq for a PhD fellowship to F.V. We are also grateful to Prof. L. A. Wessjohann, Dr J. Schmidt, C. Neuhaus and A. Schneider (IPB, Germany) for HPLC and HRMS analysis.

Antonio L. Braga,* Diogo S. Lüttke, Fabricio Vargas and Marcio W. Paixão

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: albraga@quimica.ufsm.br; Fax: +55-55-220-8998; Tel: +55-55-220-8761

Notes and references

- For comprehensive reviews of organozinc additions to carbonyl compounds, see: (a) R. Noyori and M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 49–69; (b) K. Soai and S. Niwa, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 833–856; (c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994, ch. 5; (d) L. Pu and H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 757–824.
- (a) K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, Y. Kawamatsu and A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 3787–3797; (b) F. Toda, K. Tanaka and K. Koshiro, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 873–874; (c) S. Stanchev, R. Rakovska, N. Berova and G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 183–198; (d) M. Botta, V. Summa, F. Corelli, G. Di Pietro and P. Lombardi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 1263–1266; (e) for a recent review on catalyzed asymmetric arylation reactions, see: C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz and N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 3284–3308.
- P. I. Dosa, J. C. Ruble and G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 444–445.
- (a) W.-S. Huang, Q.-S. Hu and L. Pu, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7940–7956; (b) C. Bolm and K. Muñiz, *Chem. Commun.*, 1999, 1295–1296; (c) C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand and K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3465–3467; (d) J. Rudolph, N. Hermanns and C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3997–4000; (e)

-
- M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M. A. Pericàs and A. Riera, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2532–2543.
- 5 C. Bolm and J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 14850–14851.
- 6 Ph_2Zn costs US\$ 14.98 per mmol (5 g = US\$ 341.30) while $\text{PhB}(\text{OH})_2$ costs US\$ 0.38 per mmol (50 g = US\$ 155.30). Prices were taken from Aldrich catalogue, 2004.
- 7 O. Prieto, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1955–1957.
- 8 For some representative examples, see: (a) A. L. Braga, H. R. Appelt, P. H. Schneider, C. C. Silveira and L. A. Wessjohann, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 1733–1738; (b) A. L. Braga, M. W. Paixão, D. S. Lüdtke, C. C. Silveira and O. E. D. Rodrigues, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2635–2638; (c) A. L. Braga, R. M. Rubim, H. S. Schrekker, L. A. Wessjohann, M. W. G. de Bolster, G. Zeni and J. A. Sehnem, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 3291–3295; (d) A. L. Braga, P. Milani, M. W. Paixão, G. Zeni, O. E. D. Rodrigues and E. F. Alves, *Chem. Commun.*, 2004, 2488–2489.
- 9 (a) Y. Kawanami, T. Mitsue, M. Miki, T. Sakamoto and K. Nishitani, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 175–178; (b) T. Ohga, S. Umeda and Y. Kawanami, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4825–4829.
- 10 For B–Zn exchange reactions see: (a) M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2449–2452; (b) W. Oppolzer and R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 170–173; (c) W. Oppolzer and R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 1593–1594; (d) F. Langer, L. Schwink, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 8229–8243; (e) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz and P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 4414–4435; (f) S. Dahmen and S. Bräse, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 4119–4122.

Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of boronic acids to aldehydes using pyrrolidinylmethanols as ligands

Antonio L. Braga,^{a,*} Diogo S. Lüdtkke,^a Paulo H. Schneider,^a Fabricio Vargas,^a
Alex Schneider,^b Ludger A. Wessjohann^b and Márcio W. Paixão^a

^a*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil*

^b*Leibniz-Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D-06120 Halle (Saale), Germany*

Received 15 June 2005; revised 5 September 2005; accepted 6 September 2005

Abstract—Pyrrolidinylmethanols, easily accessible from readily available (*S*)-proline, were applied in zinc-catalyzed addition of arylboronic acids to aromatic aldehydes; the reaction was found to proceed in excellent yields and high enantioselectivities (up to 98% ee).

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Due to the high biological activity of various derivatives, enantiopure diarylmethanols are important compounds for the pharmaceutical industry. For example, neobenodine, orphenadrine, and carbinoxamine show strong antihistaminic properties.¹ More recently, enantiomerically pure diarylmethanols have been used as key intermediates for the synthesis of diarylalkylmethanes, which are antimuscarinics, antidepressants, and endothelin antagonists.²

Besides the reduction of appropriate diarylketones, where the achievement of high enantioselectivities can become problematic when the two aryl groups are similar in volume or electronic nature,³ the enantioselective arylation of aldehyde substrates appears to be the most promising alternative for the preparation of these molecular systems. Since the pioneering work of Fu,⁴ several reports concerning the preparation of chiral diarylmethanols by arylzinc addition to aldehydes have been published.⁵ In this context, the recently introduced procedure,⁶ which takes advantage of the readily available aryl boronic acids appears to be very promising for effecting this transformation, since it allows the easy preparation of several substituted arylzinc reagents and therefore the synthesis of a wide range of substituted chiral diaryl methanols. Unfortunately, ligands which

effectively catalyze the phenyl transfer reactions to aldehydes using boronic acids as the aryl source with high ee values are relatively rare.^{6,7} Thus, the development of easily prepared and effective chiral ligands is an important challenge for the practical applications of phenyl transfer using boronic acids.

In connection with our current interests in the asymmetric addition of organozinc reagents to aldehydes,⁸ we recently described the highly enantioselective addition of an arylzinc reagent to aldehydes, generated from readily accessible aryl boronic acids. The major advantage of this protocol is that almost any aryl group can be transferred to aromatic aldehydes with excellent enantioselectivities.⁹

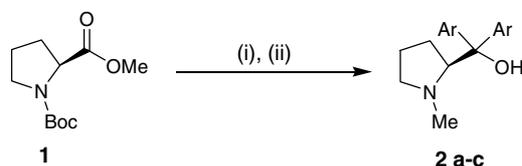
In this letter, we wish to report our successful endeavor in this area by using readily accessible chiral proline-based amino alcohols **2a–c** as ligands.

A series of chiral and modular pyrrolidinylmethanols were obtained starting from readily available (*S*)-proline as shown in **Scheme 1**. Ligands **2a–c** were obtained in good yields from *N*-Boc proline methyl ester **1** by reaction with ArMgBr and subsequent reduction with lithium aluminum hydride in THF under reflux to afford the corresponding *N*-methyl derivatives in 82–87% overall yields.^{10,11}

With the target ligands in hand, we focused our attention to investigating the enantioselective arylation of

Keywords: Diarylmethanols; Asymmetric catalysis; Zinc; Boronic acids; Proline.

* Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8761; fax: +55 55 3220 8998; e-mail: albraga@quimica.ufsm.br



Scheme 1. General synthesis of chiral ligands **2a–c**. Reagents and conditions: (i) 2.5 equiv ArMgBr, THF, rt; (ii) LiAlH₄, THF, reflux.

p-tolualdehyde with phenylboronic acid. The results of this study are depicted in Table 1.

In order to optimize the reaction conditions, effects of catalyst loading, temperature, and amount of Et₂Zn were first investigated in some detail for ligand **2a** (Table 1, entries 1–8). The arylation of *p*-tolualdehyde in the presence of 20 mol % of ligand **2a** gave the corresponding product in a high yield (96%) and an enantiomeric excess of 87% (entry 1). Carrying out reaction at 0 °C, the ee was increased to 94% (entry 2). No changes in ee values were observed when the temperature of the reaction was decreased from 0 to –20 °C (entry 3). Decrease in the catalyst loading resulted in the formation of products with slightly or significantly lower enantiomeric excesses (entries 4, 5, and 6). We then examined the effect of the Et₂Zn–PhB(OH)₂ ratio on the reaction, and we found that decreasing the ratio of Et₂Zn 3:1 to 2:1 resulted in a decrease in the enantioselectivity. Further decrease in the amount of Et₂Zn–PhB(OH)₂ ratio to 1:1 and no product of arylation was observed (compare entries 7 and 8).

Under the best conditions,¹² we evaluated the electronic effect based on the different structures of ligand **2**. The study of the electronic effects of substituents on ligands **2b** and **2c** showed that neither electron-donating nor electron-withdrawing group on the *para*-position of the phenyl group could decrease the enantiomeric excess (entries 9 and 10).

Table 2. Catalytic arylation of aldehydes with aryl boronic acids using ligand **2a**

Entry	Ar ¹	Ar ²	Yield ^a (%)	ee ^{b,c} (%)
1	Phenyl	4-Methylphenyl	95	94 (<i>S</i>)
2	Phenyl	2-Methylphenyl	98	98 (<i>S</i>)
3	Phenyl	4-Methoxyphenyl	97	93 (<i>S</i>)
4	Phenyl	2-Methoxyphenyl	92	84 (<i>S</i>)
5	Phenyl	4-Chlorophenyl	90	98 (<i>S</i>)
6	Phenyl	2-Chlorophenyl	88	90 (<i>S</i>)
7	Phenyl	2-Bromophenyl	91	80 (<i>S</i>)
8	4-Methylphenyl	Phenyl	90	93 (<i>R</i>)
9	4-Methoxyphenyl	Phenyl	98	86 (<i>R</i>)
10	4-Chlorophenyl	Phenyl	91	86 (<i>R</i>)

^a Isolated yield of the corresponding product.

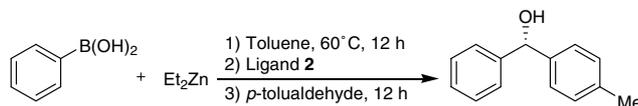
^b Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC.

^c Configuration determined by comparison with the literature data.^{5e,6}

With ligand **2a** identified as the most effective, next we examined the scope of our system in reactions with several aromatic aldehydes with diverse electronic and steric properties. The presence of electron-donating groups in the aldehyde, such as methyl and methoxy, furnished the corresponding products in high levels of stereoselectivity (see Table 2, entries 1–4).

The presence of groups at the *ortho*-position at the aldehyde shows some differences in the enantioselection event. For example, *p*-chlorobenzaldehyde undergoes smooth aryl addition, delivering the corresponding diarylmethanol in 98% ee, while the *o*-chloro derivative resulted in much lower enantioselectivity (entries 5 and 6). This fact can be explained by the influence of steric effects, since when the chlorine atom is replaced by the more encumbered bromine, even lower ee was achieved (compare entries 6 and 7).

Table 1. Catalytic arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid^a



Entry ^a	Ligand (mol %)	Ar	T (°C)	Et ₂ Zn/PhB(OH) ₂ ratio	Yield ^b (%)	ee ^{c,d} (%)
1	2a (20)	Phenyl	rt	3:1	96	87 (<i>S</i>)
2	2a (20)	Phenyl	0	3:1	95	94 (<i>S</i>)
3	2a (20)	Phenyl	–20	3:1	93	94 (<i>S</i>)
4	2a (15)	Phenyl	0	3:1	93	84 (<i>S</i>)
5	2a (10)	Phenyl	0	3:1	92	35 (<i>S</i>)
6	2a (5)	Phenyl	0	3:1	91	30 (<i>S</i>)
7	2a (20)	Phenyl	0	2:1	87	77 (<i>S</i>)
8	2a (20)	Phenyl	0	1:1	—	—
9	2b (20)	4-Methylphenyl	0	3:1	96	90 (<i>S</i>)
10	2c (20)	4-Chlorophenyl	0	3:1	98	91 (<i>S</i>)

^a Reactions were performed on a 0.5 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 equiv), Et₂Zn (7.2 equiv) in toluene (first at 60 °C for 12 h, then at room temperature for 12 h).

^b Isolated yield of the corresponding product.

^c Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC on a Chiralcel OD column.

^d Configuration determined by comparison with the literature data.^{5e,6}

In order to examine if different aryl groups could be transferred to aldehydes with the same stereoselectivity, the aryl transfer reaction of some substituted aryl boronic acids with benzaldehyde was studied, and to our delight, high yields and enantiomeric excesses were obtained (entries 8–10). For example, aryl transfer reaction from 4-methylphenyl boronic acid to benzaldehyde occurred with 93% ee (entry 8).

This is one of the most interesting features of this methodology, since both enantiomers of a given product can be easily prepared in excellent yields and high enantiomeric excesses with the same catalyst, just by appropriate choice of both reaction partners; aryl boronic acid and aldehyde.

In conclusion, we have described herein the catalytic asymmetric arylation of aldehydes in the presence of proline-based chiral ligands. The reactive arylzinc species are generated in situ from a boron–zinc exchange instead of employing the more expensive diphenylzinc.^{5dj} The reaction of these arylzinc species with aldehydes gives access to both enantiomers of the chiral diaryl methanols in high yields and enantiomeric excesses. These results are similar or even superior to those obtained by Bolm's or Chan's.^{6,7b} Further work is in progress in our laboratory with the aim of expanding applications of these inexpensive chiral ligands to other enantioselective catalytic processes.

Acknowledgements

We are grateful to the CAPES, CNPq, and FAPERGS, for financial support. CAPES is also acknowledged for providing Ph.D. fellowships for M.W.P. and D.S.L., and CNPq for a Ph.D. fellowship to F.V. We are also grateful to Dr. J. Schmidt and C. R. B. Rhoden (IPB, Germany), for HPLC and HRMS analyses.

References and notes

- (a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, A.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787; (b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873; (c) Stanev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183; (d) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263.
- For leading references, see: Bolshan, K.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111, and references cited therein.
- For asymmetric hydrogenation and oxazaborolidine reduction of benzophenones, see: (a) Ohkuma, T.; Koizume, M.; Ikehira, H.; Yokozawa, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659; (b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986; (c) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40; (d) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; (e) Chen, C.-Y.; Reamer, R. A.; Chilenski, J. R.; McWilliams, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039.
- Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
- (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940; (b) Bolm, C.; Muñoz, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1295; (c) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Nuñez, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465; (d) Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399; (e) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997; (f) Fontes, M.; Verdagner, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532; (g) Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367; (h) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867; (i) Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, 2173; (j) Park, J. K.; Lee, H. G.; Bolm, C.; Kim, B. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 945; (k) Huang, W.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145.
- Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
- (a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955; (b) Ji, J.-X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T.-L.; Yip, C. W.; Haynes, K. R.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093; (c) Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.
- For some representative examples, see: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733; (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635; (c) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488.
- Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
- For other applications, see: (a) Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111; (b) Liu, G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712; (c) Gibson, C. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1551.
- General procedure for the preparation of ligands (2a–c)*: ArMgBr (40 mmol) in THF (40 mL, 1 M solution) was added to a THF (20 mL) solution of *N*-Boc methyl ester (10 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for additional 4 h, before being quenched by pouring into 2 M NaOH. The heterogeneous mixture was filtered through a pad of Celite and washed with dichloromethane (3 × 50 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered, and the solvent removed under vacuum. The resulting product was used without further purification. The product was dissolved in THF (30 mL) and was cooled to 0 °C. Lithium aluminum hydride (0.759 g, 20 mmol) was added to the solution in several portions, and the mixture was refluxed for 2 h. After the mixture was cooled to 0 °C, water was added. The mixture was acidified to pH 3 with 1 M HCl, washed with dichloromethane, and made alkaline with concentrated aqueous NaOH. The precipitate was filtered off and washed with ethyl acetate. The organic layer was separated, and the filtrate was extracted with dichloromethane. The combined extract was dried under MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography in hexanes/ethyl acetate (90:10).
Selected spectral and analytical data for 2a: Yield: 83%; mp 68.5–68.9; $[\alpha]_D^{20}$ +19 (c 1.2, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63–7.61 (m, 2H); 7.53–7.51 (m, 2H); 7.25–7.21 (m, 4H); 7.10–7.09 (m, 2H); 4.54 (br s, 1H); 3.61–3.58 (m, 1H); 3.09–3.07 (m, 1H); 2.43–2.37 (m, 1H); 1.87–1.79 (m, 4H); 1.68–1.57 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.20; 146.68; 127.92; 126.05; 125.44; 125.38; 77.36; 71.94; 59.07; 42.90; 29.81; 23.94. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₁₈H₂₁NO + H⁺: 268.1701; found: C₁₈H₂₁NO + H⁺: 268.1696.

12. *General procedure for the asymmetric arylation of aldehydes:* Diethylzinc (3.6 mmol, toluene solution) was dropwise added to a solution of boronic acid (1.2 mmol) in toluene (2 mL) under an argon atmosphere. After stirring for 12 h at 60 °C, the mixture is cooled to 0 °C and a toluene solution of chiral amino alcohol (20 mol %) was introduced. The reaction is stirred for additional 15 min and the aldehyde (0.5 mmol) was subsequently added. After stirring for 12 h at 0 °C the reaction was quenched with water

and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and the solvents evaporated. Purification by flash chromatography eluting with a mixture of hexanes/ethyl acetate (90:10) afforded the pure diarylmethanols. *HPLC-analyses:* All measurements were performed at a 20 °C column temperature using a UV detector at 254 nm. Phenyl(*p*-tolyl)methanol (**4a**): Chiralcel OD, hexane/*i*-PrOH (90:10), 0.5 mL/min, (*S*): 19.1 min, (*R*): 21.1 min.

Microwave-Assisted Enantioselective Addition of Aryl-Zn Reagents to Aldehydes

Antonio L. Braga,^{a*} Marcio W. Paixao,^{a,b} Bernhard Westermann,^b Paulo H. Schneider^c and Ludger A. Wessjohann^{b*}

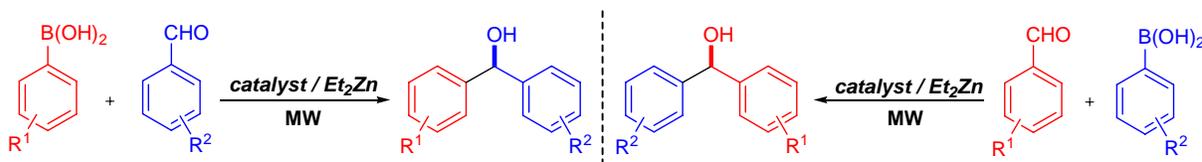
Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil.

Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Bioorganic Chemistry, Weinberg 3, 06120 Halle, Germany.

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

albarga@quimica.ufsm.br

ABSTRACT:



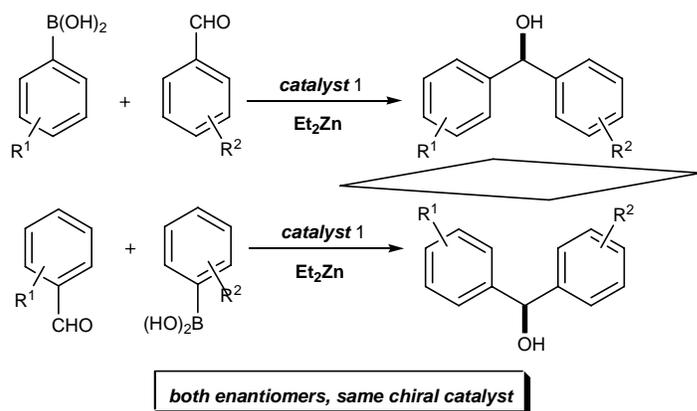
both enantiomers, same chiral catalyst and high speed

Arylzinc reagents obtained in situ from the corresponding boronic acids can be added to aromatic aldehydes catalyzed by conformationally restricted amino alcohols. The reaction time is drastically reduced under microwave-irradiation without loss of enantioselectivity (up to 98 % ee).

KEYWORDS: Asymmetric synthesis, diarylmethanols, zinc, boronic acids, microwave.

The enantioselective arylzinc-addition to aldehydes in the presence of chiral ligands has received special attention since it gives access to chiral diarylmethanols, important precursors for pharmacologically and biologically important compounds.^[1] Recently, an intriguing protocol was introduced by Bolm which takes advantage of boronic acids as source of the nucleophilic aryl species formed by a boron-zinc exchange reaction with diethylzinc.^[2] This method allows the exploitation of a broader range of substituted aryl transfer reagents, since numerous arylboronic acids are readily available. The most relevant feature of this method is the selective access to both enantiomers of a given product by using one enantiomer of a chiral ligand, just by interchanging the reactive groups of reaction partners; boronic acid and aldehyde (Scheme 1). As reported previously, the same outcome can be realized by utilizing piperidine- and pyrrolidine derived ligands **1** and **2**, which exhibit inverted induction preference.^[3]

Scheme 1. **Catalytic arylation of aldehydes with aryl boronic acids.**



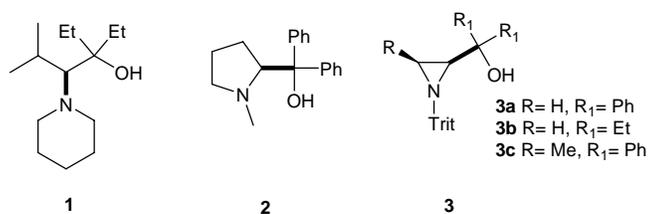
For the system *p*-tolualdehyde/phenyl boronic acid, ligand **1** gives the (*R*)-enantiomer in high selectivity. The reverse enantioselectivity can be observed with the five-membered ligand **2** (Table 1, entries 1 vs 2).

However, the procedure requires quite long reaction times, a serious drawback for automated parallel synthesis. Recent advances in microwave irradiation (mw) have greatly impacted many aspects of chemical synthesis, mainly transition metal catalyzed reactions such as asymmetric palladium-catalyzed allylic alkylations,^[4] and palladium-catalyzed cross-coupling reactions.^[5] It has been demonstrated that the use of mw-irradiation can dramatically cut reaction times often accompanied with increased product purities and yields.^[6]

In this communication, we present our recent results in the catalytic arylation of aromatic aldehydes with aromatic boronic acids using conformationally restricted amino alcohol ligands derived from amino acids. In addition, the impact using mw irradiation is discussed. To the best of our knowledge, this is first report where microwave irradiation is used as a convenient energy source in the catalytic enantioselective arylzinc addition to aldehydes.

In continuation of our studies concerning the utilization of easily obtainable amino alcohols as chiral, non-racemic ligands we synthesized the aziridine-containing ligands **3a-c** to evaluate their potential as catalyst for the asymmetric arylzinc addition to aldehydes.

FIGURE 1. Successful ligands for the enantioselective aryl addition to aldehyde. Trit = Trityl (triphenylmethyl).



The rigid compounds **3a-c** were prepared in high yields starting from L-serine and L-threonine following the procedure described by Zwanenburg et al.^[7]

With this set of ligands easily accessible in large quantities, our attention was turned towards the evaluation of the reaction conditions. As illustrated in Table 1, the reaction time to achieve the formation of the zinc reagent starting from boronic acid and diethyl zinc is 12 h [Time 1] at 60°C. After addition of the carbonyl component, the reaction mixture is stirred for an additional 12 h [Time 2] in different temperatures as depicted in Table 1, upon which TLC-monitoring revealed complete consumption of the starting materials. The reaction time reported here are in agreement to the ones reported by others.^[2,3,8]

Table 1. Catalytic arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid^a

Entry	Ligand [mol%]	T [°C]	Yield [%] ^b	ee [%] ^{c,d}
1	1 (20)	20	97	97 (R)
2	2 (20)	0	95	94 (S)
3	3a (20)	20	96	96 (S)
4	3b (20)	20	97	98 (S)
5	3c (20)	20	96	17 (S)
6	3a (10)	20	97	96 (S)
7	3a (5)	20	95	91 (S)
8	3a (10)	0	94	96 (S)
9	3a (10)	60	96	80 (S)

^a Reactions were performed on a 0.5 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 eq), Et₂Zn (7.2 eq) in toluene (stirring at 60 °C for 12 h [Time 1], then addition of catalyst and aldehyde, with stirring for 12 h [Time 2]). ^b Isolated yield. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC on a Chiralcel OD column. ^d Absolute configuration assigned by correlation to literature data.^[2]

TABLE 2. Microwave irradiation assisted arylations of p-tolualdehyde with phenylboronic acid^a

Entry	Ligand [mol%]	Time 1	Time 2	Method ^b	Yield[%] ^c	ee [%] ^{d,e}
1	3a [10]	12 h	10 min	A	94	96 (<i>S</i>)
2	3a [10]	12 h	5 min	A	92	96 (<i>S</i>)
3	3a [10]	12 h	2.5 min	A	86	95 (<i>S</i>)
4	3a [10]	12 h	2 min	A	81	96 (<i>S</i>)
5	2 [20]	12h	5 min	A	84	87 (<i>S</i>)
6	3a [10]	20 min	5 min	B	98	81 (<i>S</i>)
7	3a [10]	10 min	5 min	B	97	98 (<i>S</i>)
8	3a [10]	5 min	5 min	B	95	97 (<i>S</i>)
9	3a [10]	2.5 min	5 min	B	90	93 (<i>S</i>)
10	1 [20]	10 min	5 min	B	93	90 (<i>R</i>)
11	2 [20]	10 min	5 min	B	87	70 (<i>S</i>)
12	3b [10]	10 min	5 min	B	93	72 (<i>S</i>)
13	3c [10]	10 min	5 min	B	97	5 (<i>S</i>)

^a All reactions were run on a 0.25 mmol scale using chiral ligands. ^b Method A: Reactions were performed on a 0.25 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 equiv), Et₂Zn (7.2 equiv) in toluene (first at 60 °C for 12 h [Time 1], then after addition of ligand and carbonyl compound with mw irradiation of 300 W at 60°C [Time 2]). Method B: Reactions were performed on a 0.25 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 equiv), Et₂Zn (7.2 equiv) in toluene with mw irradiation of 300 W at 60°C [Time 1], subsequently addition of ligand and carbonyl compound under the same conditions [Time 2]. ^c Isolated yield of the corresponding product. ^d Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), see

supporting informations for details). ° Absolute configuration assigned by comparison with literature data.^[2]

Aziridines **3a** (R= H and R₁= Ph) and **3b** (R= H and R₁= Et) gives comparable selectivities to those obtained with ligands **1** and **2** (Table 1, entries 1, 2 vs. 3, 4). Further structural diversification of the aziridine ligands revealed, that **3c** (from threonine) gives almost no stereoselectivity (entry 5). The 2,3-disubstituted aziridine ring system obviously does not favor the formation of a productive transition state allowing stereodifferentiation. Therefore, no further optimization was done on 2,3-disubstituted aziridines. In terms of efficiency, the amount of the ligand **3a** can be reduced to 10 mol% without any relevant change of the enantiomeric excess (entry 6), while reduction to 5 mol% results in a slight decrease (entry 7). Lowering the reaction temperature from r.t. to 0° C was found to have only a small influence on the enantioselectivity (entry 8). However, the selectivity decreased to 80 % ee while employing higher reaction temperatures (60°C, entry 9), although the yield remained to be almost quantitative.

After defining improved conditions for the conventional reaction, we focused our efforts on the influence of microwave irradiation. Reactions were performed with a single-mode cavity in sealed, heavy-walled Pyrex tubes. In preliminary experiments, the reaction time [Time 2] required for the arylzinc addition to the aldehyde was varied using 10 mol% of the catalyst **3a**, microwave irradiation at 300W and temperatures up to 60°C (Method A). A reaction time of 10 min furnished the desired product in high yield and high enantioselectivity (Table 2, entry 1). Reduction of the reaction time from 10 min to 5 min did not alter the rate of enantioselectivity of the reaction (entry 2). Further shortening the reaction time [Time 2] to 2.5 or 2 min resulted in incomplete conversion, while the enantiomeric excess of the product remained unaffected (entries 3 and 4). By using the more flexible ligand **2**, the chiral diarylmethanol was obtained in lower yield and enantioselectivity (entry 5).

More interestingly, though, is the fact that the reactive arylzinc species also can be effectively generated under microwave irradiation. Consequently, the desired diarylmethanols can be obtained in high yields and *ees* in a one pot procedure (Method B). Thus, the best reaction conditions established

for this particular reaction consist of 10 min (Table 2, Time 1) for the generation of the arylzinc species. Following the addition of the catalyst and the appropriate aldehyde, an additional irradiation time of only 5 min (Table 2, Time 2) has to be employed to afford the chiral diarylmethanol in 98% *ee* (entry 7). This is a significant improvement over previously reported protocols. Increasing the reaction time (Time 1) to 20 min or decreasing it to 5 or 2.5 min led to a slight reduction of both *ee* and yield (Table 2, entries 6, 8 and 9).

While utilizing ligands **1** and **2**, the resulting diarylmethanols were obtained in lower yields and *ee*'s compared to ligand **3a** (entries 10, 11 vs entry 7). Aziridine ligand **3a** led to higher optical purity of the products. In comparison, catalysts **3b** and **3c** (entries 12, 13) promote the reaction less efficiently and with lower enantioselectivity than ligands **1** and **2**. Under the microwave optimized conditions no ethyl transfer was detected; since phenyl transfer is some orders of magnitude faster, as observed previously by others^{9,10} for the addition of Ph₂Zn/Et₂Zn in a conventional experiment.

Table 3. Microwave-assisted aryl transfer to aldehydes using ligand 3a^a

$$\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2 + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Ar}^2\text{CHO}]{\text{toluene, mw ligand (10 mol\%)}} \text{Ar}^1\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}^2$$

Entry	Ar ¹	Ar ²	Yield [%] ^b	<i>ee</i> [%] ^{c,d}
1	Ph	<i>p</i> -MePh	97	98 (<i>S</i>)
2	Ph	<i>o</i> -MePh	98	93 (<i>S</i>)
3	Ph	<i>p</i> -ClPh	93	93 (<i>S</i>)
4	Ph	<i>o</i> -ClPh	88	98 (<i>S</i>)
5	<i>p</i> -ClPh	Ph	90	89 (<i>R</i>)
6	<i>p</i> -MePh	Ph	96	70 (<i>R</i>)

^a Reactions were performed on a 0.25 mmol scale with PhB(OH)₂ (2.4 equiv), Et₂Zn (7.2 equiv) in toluene with mw irradiation of 300 W at 60°C for 10 min, subsequently addition of ligand and carbonyl

compound under the same conditions for 5 min. ^bIsolated yield. ^c Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H). ^d Absolute configuration assigned by comparison with literature data.^[2]

With reaction time, yield, *ee* and catalyst optimized, the scope of the reaction system with various aromatic boronic acids and aldehydes of diverse electronic and steric properties was examined.

Phenylboronate underwent smooth aryl addition to *o*- and *p*-tolaldehyde in almost quantitative yields and with very high *ee* (Table 3, entries 1, 2). Changing to electron withdrawing substituents in the carbonyl compound did not result in a different behaviour; the enantioselectivities remained high (entries 3, 4). In order to examine some substituent effects of the aryl groups to be transferred, substituted aryl boronic acids were studied. To our delight, high yields and good enantiomeric excesses were obtained (entries 5, 6). For example, aryl transfer reaction from *p*-chlorophenyl boronic acid to benzaldehyde occurred with 89% *ee* (Table 3, entry 5), however the tolyl derivative reacted less selectively (entry 6)

In summary, we have demonstrated an efficient and very fast catalytic enantioselective arylation of aromatic aldehydes under microwave “flash-heating” using rigid chiral ligands readily available from common amino acids. The major advantage of microwave irradiation is the considerable reduction in reaction time without loss of enantioselectivity. Whether the distinct temperature profile or a direct microwave effect is accountable is under evaluation.^[11]

Experimental Section.

General Procedures. All microwave assisted experiments were carried out in a dedicated Personal Chemistry microwave apparatus. The instrument consists of a continuous focused microwave power delivery system with operator selectable power output from 0-300 W. In all experiments the microwave power and the temperature were held constant to ensure reproducibility. Reactions were carried out in 10-mL glass tubes, sealed with aluminum/Teflon crimp tops, which can be exposed up to 250°C and 20 bar internal pressure. The specified reaction time corresponds to the total irradiation time. Temperature was measured with an IR sensor on the outer surface of the process vial. After the irradiation period, the

reaction vessel was cooled rapidly (60–120 s) to ambient temperature by air jet cooling. Melting points were determined on a Leica DM LS2 apparatus and are uncorrected. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 300 spectrometer at 300 MHz and 75 MHz and at a Bruker DPX-400 spectrometer at 400 and 100 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to the TMS (^1H NMR) and to the solvent (^{13}C NMR). High resolution ESI mass spectra were obtained from a Bruker Apex III Fourier transform ion cyclotron resonance (FT-ICR) mass spectrometer equipped with an InfinityTM cell, a 7.0 Tesla superconducting magnet, an RF-only hexapole ion guide and an external electrospray ion source (Agilent, off axis spray). Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (0.015-0.040 nm) and analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using Merck silica gel 60 F₂₅₄ aluminum sheets. All commercially available chemicals were used without further purification.

Preparation of ligand 1. Valine methyl ester hydrochloride (5 mmol) was added in small portions to freshly prepared EtMgBr reagent (25 mmol) in THF (25 mL, 1 M solution) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 12 h, before being quenched by pouring into 2 M NaOH. The heterogeneous mixture was filtered through a pad of Celite and washed with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The amino alcohol is dissolved in acetonitrile and diiodoalkane, and K₂CO₃ was added subsequently. The mixture was refluxed for 24 h, filtered, and the solvent evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane, dried over MgSO₄, filtered, and the solvent removed under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography on silica with hexanes/ethyl acetate (90:10) as eluent. Yield: 92 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +25.0 (*c* 1.0 EtOAc); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.92-2.91 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 12H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 74.20, 73.15, 52.82, 29.25, 28.60, 28.27, 27.27, 24.72, 23.82, 22.32, 8.11, 7.80; HRMS-ESI *m/z* calcd for C₁₄H₂₉NO + H⁺ 228.2321, found 229.2320.

Preparation of ligand 2. PhMgBr (20 mmol) in THF (20 mL, 1 M solution) was added to a THF (10 mL) solution of Proline *N*-Boc methyl ester (5 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for additional 4 h, before being poured into 2 M NaOH. The heterogeneous mixture was filtered through a pad of Celite and washed with dichloromethane (3 x 50mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed under vacuum. The resulting product was used without further

purification. The product was dissolved in THF (30 mL) and was cooled to 0 °C. Lithium aluminum hydride (0.759 g, 10 mmol) was added to the solution in several portions, and the mixture was refluxed for 2 h. After the mixture was cooled to 0 °C, water was added. The mixture was acidified to pH 3 with 1 M HCl, washed with dichloromethane, and made alkaline with concentrated aqueous NaOH. The precipitate was filtered off and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, and the filtrate was extracted again with dichloromethane. The combined extracts were dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography on silica with hexanes/ethyl acetate (90:10) as solvent. Yield: 83%; mp 68.5 - 68.9 °C; $[\alpha]_D^{20} + 19$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.61 (m, 2H); 7.53-7.51 (m, 2H); 7.25-7.21 (m, 4H); 7.10-7.09 (m, 2H); 4.54 (bs, 1H); 3.61-3.58 (m, 1H); 3.09-3.07 (m, 1H); 2.43-2.37 (m, 1H); 1.87-1.79 (m, 4H); 1.68-1.57 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.20; 146.68; 127.92; 126.05; 125.44; 125.38; 77.36; 71.94; 59.07; 42.90; 29.81; 23.94. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₁₈H₂₁NO + H⁺: 268.1701; found: C₁₈H₂₁NO + H⁺: 268.1696.

Preparation of ligands 3a-c. The Grignard reagent (25 mmol,) in THF (8.4 mL, 3 M solution) was added dropwise over a period of 10 min to a solution of the appropriate aziridine ester (5 mmol) in 10 mL of THF. After 1.5 h the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 ml) followed by the evaporation of the organic solvents. The residue was extracted with diethyl ether (3 × 50 ml) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated to give the product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica (hexanes–ethyl acetate, 12:1); NEt₃ was added to the eluent to prevent detritylation of the product during the purification procedure. Recrystallisation was achieved from MeOH–NEt₃ by a hot solution. **(3a)** Yield: 70%; mp 133.5 -134.5 °C; $[\alpha]_D^{22} -78.8$ (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.34 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz); 7.32-7.12 (m, 8H); 7.09-7.04 (m, 15H); 4.44 (bs, 1H); 2.38 (dd, 1H, *J* = 6.2, 3.1 Hz); 2.08 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz); 1.32 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.79; 145.25; 143.44; 129.04; 127.77; 127.59; 127.22; 126.62; 126.55; 126.50; 126.04; 125.72, 73.95, 73.89, 41.46, 23.80. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₃₄H₂₉NO + Na⁺: 490.2147; found: C₃₄H₂₉NO + Na⁺: 490.2141. **(3b)** Yield: 74%; Pale yellow oil; $[\alpha]_D^{22} -82.8$ (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.18 (m, 15H); 3.05 (bs, 1H); 1.94 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz); 1.62-1.43 (m, 1H); 1.41-1.29 (m, 4H); 1.14 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz); 0.73 (q, 6H, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.03; 129.37; 127.40; 126.68, 73.97, 70.82, 40.18, 31.93; 28.23; 23.51; 8.13; 7.73. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₂₆H₂₉NO + Na⁺: 394.2141; found: C₂₆H₂₉NO + Na⁺: 394.2147. **(3c)** Yield: 82%; mp 174 -176 °C; $[\alpha]_D^{22} +22$ (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-6.98 (m, 25H); 3.05 (s, 1H); 2.20 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz); 1.66 (q, 1H, *J* = 6.0 Hz); 1.19 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.39; 146.04; 143.80; 143.68, 129.34; 128.60; 127.80; 127.74; 127.29; 126.79;

126.64; 126.03; 125.52, 75.17, 73.50, 45.21, 31.99, 1376. HRMS-ESI: m/z calcd for $C_{35}H_{31}NO + Na^+$: 504.2303; found: $C_{35}H_{31}NO + Na^+$: 504.2297.

General procedure for the asymmetric arylation of aldehydes.

1) *For reactions performed without microwave irradiation.* (Table 1) Diethylzinc (3.6 mmol, toluene solution) was added dropwise to a solution of boronic acid (1.2 mmol) in toluene (2 mL) under an argon atmosphere. After stirring for 12 h (Time 1) at 60 °C, the mixture is cooled to room temperature and a solution of the chiral amino alcohol (10 mol%) in 1 mL of toluene was added. The reaction is stirred for 15 min and a solution of aldehyde (0.5 mmol) in toluene was subsequently added. After stirring overnight (Time 2) the reaction was quenched with water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica eluting with a mixture of hexane/ethyl acetate (90:10) afforded the pure diarylmethanols.

2) *For reactions performed under microwave irradiation.*

Method A. Diethylzinc (1.8 mmol, toluene solution) was dropwise added to a solution of phenyl boronic acid (0.6 mmol) in toluene (1 mL) under an argon atmosphere in a sealed vessel. After stirring for 12 h (Time 1) at 60 °C, the mixture was cooled to room temperature and a toluene solution of the chiral amino alcohol (10 mol%) in 1 mL of toluene was added. The reaction is stirred for additional 15 min and the aldehyde (0.5 mmol) solution was added subsequently. The reaction vessel was irradiated at 300 W and heated to 60 °C for a given time (Time 2, Table 2). After cooling, the reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica eluting with a mixture of hexanes/ethyl acetate (90:10) afforded the pure diarylmethanols.

Method B. Diethylzinc (1.8 mmol, toluene solution) was added dropwise to a solution of phenyl boronic acid (0.6 mmol) in toluene (1 mL) under an argon atmosphere in a sealed vessel. The mixture was irradiated for a given time (Time 1, Table 2) at 60 °C, with an irradiation power of 300 W. A toluene solution of the chiral amino alcohol (10 mol%) in 1 mL of toluene was added. The reaction is stirred for 15 min and the aldehyde (0.5 mmol) solution added subsequently. The reaction vessel was irradiated at 300 W and heated to 60 °C for 5 min (Time 2). After cooling, the reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents evaporated under reduced pressure.

Purification by flash chromatography on silica eluting with a mixture of hexanes/ethyl acetate (90:10) afforded the pure diarylmethanols.

Acknowledgment. We are grateful to CAPES and DAAD (German Academic Exchange Service) for travel grants as part of a PROBRAL-project, CNPq, and FAPERGS for financial support. We also acknowledge CAPES for providing a Ph.D. fellowship to M.W.P.

REFERENCES

[1] a) K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, A. Kawamatsu, A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787; b) F. Toda, K. Tanaka, K. Koshiro, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873; c) S. Stanev, R. Rakovska, N. Berova, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183; d) M. Botta, V. Summa, F. Corelli, G. Di Pietro, P. Lombardi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263; e) For leading references, see: K. Bolshan, C.-Y. Chen, J. R. Chilenski, F. Gosselin, D. J. Mathre, P. D. O'Shea, A. Roy, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111, and references cited therein; f) V. Dimitrovi, K. Kostova, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. g) F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *5*, 454.

[2] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850

[3] a) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, M. W. Paixao, *Chem. Commun.* **2005**, 2512. b) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, P. H. Schneider, F. Vargas, A. Schneider, L. A. Wessjohann, M. W. Paixao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.

[4] a) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 406; b) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717. c) A. L. Braga, C. C. Silveira, M. W. G. de Bolster, H. S. Schrekker, L. A. Wessjohann, P. H. Schneider, *J. Mol. Catal. A.* **2005**, *239*, 235

[5] a) R. E. Tundel, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 430; b) C. H. Oh, A. K. Gupta, D. I. Park, N. Kin, *Chem. Commun.* **2005**, 5670. c) G. Miao, P. Ye, L. Yu, C. M. Baldino, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2332; d) P. Walla, C. O. Kappe, *Chem. Commun.* **2004**, 564. e) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1943; f) K. Olofsson, S. -Y. Kin, M. Larhed, D. P. Curran, Hallberg, *A. J.*

Org. Chem. **1999**, *64*, 4539; g) J. -X. Wang, Y. Hu, Z. Liu, B. Wie, L. Bai, *J. Chem. Res.* **2000**, 484; h) M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582; i) K. S. A. Vallin, M. Larhed, K. Johansson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4537.

[6] For recently reviews see: a) C. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2005**, 2881; b) B. A. Roberts, C. R. Strauss, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653; d) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.

[7] J. G. H. Willems, M. C. Hersmis, R. de Gelder, J. M. M. Smits, J. B. Hammink, F. J. Dommerholt L. Thijs, B. Zwanenburg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *22*, 3351.

[8] a) O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955; b) J.-X. Ji, J. Wu, T. T.-L. Au-Yeung, C. W. Yip, K. R. Haynes, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093; c) J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Synthesis*, **2005**, 840. d) K. Ito, Y. Tomita, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083. e) P. -Y. Wu, H. -L. Wu, B. -J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833. f) G. Lu, F. Y. Kwons, J. W. Ruan, Y. M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 4115.

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

[10] a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. -O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. -O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002-3005.

[11] B. Rodriguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888.

Aziridine-Modified Amino Alcohols as Efficient Modular Catalysts for Highly Enantioselective Alkenylzinc Additions to Aldehydes.

Antonio L. Braga,^{*a} Marcio W. Paixao,^{a,b} Bernhard Westermann,^{*b} Paulo H. Schneider^c and Ludger A. Wessjohann^b

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa, Santa Maria, Brazil

^b Leibniz-Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D-06120 Halle (Saale), Germany

^c Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Fax: +55 55 3220 8998; Tel: +55 55 3220 8761.

E-mail: albraga@mail.ufsm.br.

Received: The date will be inserted once the manuscript is accepted.

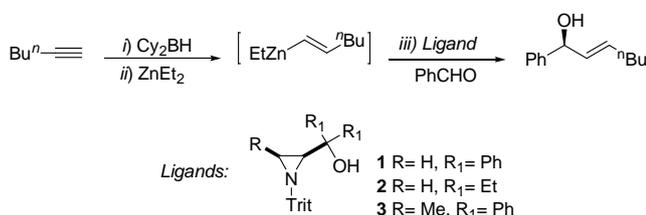
Abstract: *N*-tritylaziridino alcohols, have been easily synthesized in a straightforward synthetic route, from an inexpensive and easily available chiral pool. They were used in the enantioselective alkenylzinc additions to aldehydes furnishing the products in excellent yields and stereoselectivities up to 97 %.

Key words: asymmetric synthesis, allylic alcohols, vinyl addition, alkenylzinc, aziridino alcohols

The catalytic enantioselective construction of carbon-carbon bonds is still one of the most challenging goal in organic chemistry.¹ In this field, the enantioselective addition of organometallic reagents to aldehydes appears as an extremely attractive topic.²

Chiral, non-racemic allylic alcohols are important intermediates for the synthesis of biologically and pharmaceutically active compounds due to the vast possibilities for further stereoselective manipulations.³ The addition of alkenylzinc derivatives to aldehydes is probably one of the most efficient approach for this purpose. These organometallic reagents can be easily prepared *in situ* using transmetalation protocols.⁴ In this context, Oppolzer and Radinov introduced an elegant method where a vinylzinc reagent were prepared *in situ* by regioselective hydroboration of terminal alkynes with dicyclohexylborane followed by boron-zinc exchange.⁵

Since, ligands which effectively catalyze the vinyl transfer reactions to aldehydes have not been extensively studied.⁶ The search for efficient chiral ligands to generate high enantioselectivities in such reactions still remains a challenge in this area (Scheme 1).



Scheme 1: Enantioselective Synthesis of Allylic Alcohols

In connection with our current interests in the asymmetric addition of organozinc reagents to aldehydes⁷ and encouraged by the recent successful developments in the enantioselective arylzinc-addition to aldehydes under MW irradiation using aziridine-containing amino

alcohols as modular ligands,⁸ we demonstrated herein the utility of these easy accessible ligand systems for the enantioselective addition of vinylzinc reagents to aldehydes.

Ligands **1-3** can be prepared in high yields starting from the appropriate amino acids, (*L*)-serine and (*L*)-threonine, in a two procedures respectively.⁹ Due to the availability of the *D*-configured amino acids, the corresponding enantiomers of ligand **1-3** be can approached without any obstacles.

With the target ligands in hand, we focused our attention towards the optimization of the conditions of the C-C coupling reaction. At first, effects of catalyst loading and temperature were first investigated in detail for ligand **1** with 1-hexyne as the alkenylzinc precursor and benzaldehyde using toluene as solvent (Scheme 1, Table 1, entries 1-7).¹⁰

Table 1 Results for the addition of vinylzinc species to benzaldehyde under various conditions

Entry	Ligand [mol%]	T [°C]	Time [h]	Yield [%] ^a	ee [%] ^{b,c}
1	1 (15)	-20	18	88	93 (<i>S</i>)
2	1 (10)	-20	18	87	92 (<i>S</i>)
3	1 (5)	-20	18	83	85 (<i>S</i>)
4	1 (2.5)	-20	18	72	79 (<i>S</i>)
5	1 (10)	-40	24	68	92 (<i>S</i>)
6	1 (10)	-78	36	36	94 (<i>S</i>)
7 ^d	1 (10)	-20	18	84	90 (<i>S</i>)
8	2 (10)	-20	18	82	91 (<i>S</i>)
9	3 (10)	-20	18	79	46 (<i>S</i>)
10 ^e	1 (10)	-20	18	93	95 (<i>S</i>)

^aYield of isolated products. ^bThe enantiomeric excess *ee* of allylic alcohols was measured by HPLC (Chiralcel OD-H). ^cConfiguration determined by comparison with literature data.^{3d,6g} ^dA 1:1 mixture of toluene and hexane was used as solvent. ^eMe₂Zn was used in transmetalation instead Et₂Zn.

Our studies had started employing catalyst loadings of 15 mol % to achieve excellent levels of enantioselectivity (entry 1). Decreased ligand loading to 10 mol % gave similar results but reducing the catalyst loading to 5 mol % resulted in a decrease in the enantioselectivity and yield (entries 2 vs 3). Further decrease of the catalyst loading to 2.5 mol % caused a slight decrease in yield and in enantioselectivity (entry 4). Lowering the reaction temperature to -40 °C or -78 °C had a little effect on the selectivity instead the reactivity was significantly decreased (entries 5 and 6).

The influence of the solvent was also examined. The use of toluene is crucial for a high enantioselectivity, since a lower *ee* was obtained by employing a mixture of toluene–hexane (entry 7). This fact is probably due to a poor solubility of the reactive zinc species resulting from the boron–zinc exchange reaction.^{6c}

We decided to extend this study to other chiral aziridine ligands. For this reason, the electronic and steric properties of the R and R₁ groups have been briefly investigated. Decreasing the size of the chiral ligand by switching from **1** (R₁ = Ph) to **2** (R₁ = Et) gave comparable yield and *ee*'s (entries 2 vs 8). However, variations in the R group have shown that it plays a great impact on the enantioselectivity of the reaction. The best result was achieved with the catalyst **1** with R = H (entries 2 vs 9). Therefore, one can assume that steric factors appear to play a dominant role in the stereochemical outcome in this series of ligands. We next examined alternative methods to generate the vinylzinc reagent. An improvement of the enantioselectivity was observed, when dimethylzinc was used in the transmetalation step instead of diethylzinc (entry 10).

To study the generality of catalyst **1** we examined the scope of the reactions catalyzed by this ligand by first varying the structure of the vinylzinc reagent (Table 2). We found that the substituents on the propargylic position had a very little effect on the enantioselectivity of the reaction. For example, *n*-hexylacetylene gave the corresponding allylic alcohol in 94% *ee* and the bulky *tert*-butylacetylene gave the desired product in 97% *ee* (entries 1 vs 2). Using cyclohexylacetylene, a very high enantiomeric excess of the corresponding product was achieved (entry 3). In fact, all substrates tested gave %*ee*'s in general >90.

Table 2 Vinylzinc addition to various aldehydes catalyzed by ligand **1**

Entry	Terminal Alkynes (R'')	Aldehyde (R')	Yield [%] ^a	<i>ee</i> [%] ^{b,c}
1	<i>n</i> -hexyl	Ph	94	94 (<i>S</i>)
2	<i>tert</i> -butyl	Ph	96	97 (<i>S</i>)
3	cyclohexyl	Ph	92	97 (<i>S</i>)
4	<i>tert</i> -butyl	<i>p</i> -MePh	83	95 (<i>S</i>)
5	<i>tert</i> -butyl	<i>p</i> -OMePh	86	88 (<i>S</i>)
6	<i>tert</i> -butyl	<i>p</i> -ClPh	89	91 (<i>S</i>)
7	<i>tert</i> -butyl	<i>p</i> -BrPh	88	95 (<i>S</i>)
8	<i>tert</i> -butyl	<i>p</i> -CH ₃ CO ₂ Ph	97	90 (<i>S</i>)
9	<i>tert</i> -butyl	<i>o</i> -BrPh	89	81 (<i>S</i>)

^a Yield of isolated products. ^b Percent of *ee* of allylic alcohols as measured by HPLC. ^c Configuration determined by comparison with literature data.^{3d,6g}

Finally, we investigated the applicability of our ligand to the addition of (*E*)-(3,3-dimethylbut-1-enyl) zinc to several aromatic aldehydes with diverse electronic and steric properties (Table 2, entries 4–9). Reaction with *p*-tolualdehyde underwent smooth vinyl addition in very

high enantiomeric excess in good yield (entry 4). When *p*-methoxybenzaldehyde was employed, a decreased enantiomeric excess of the corresponding product was achieved (entry 5). On the other hand, when electron-withdrawing groups were present in the aldehyde, the enantioselectivity decreased in comparison while using benzaldehyde (entries 2 vs 6–8). The presence of substituents at the *ortho*-position of the aromatic aldehyde shows some difference in the stereodifferentiation event. For example, *p*-bromobenzaldehyde undergoes smooth vinyl addition, to achieve the corresponding product in 95 % *ee*, while the *o*-bromo derivative resulted in much lower enantioselectivity (entries 7 vs 9). This fact can be explained by the influence of steric effects.

In summary, we have demonstrated an efficient catalytic enantioselective vinylation of aromatic aldehydes using rigid chiral ligands readily available from common amino acids. The reactive alkenylzinc species is generated *in situ* via a boron–zinc exchange and its reaction with aldehydes gives access to several chiral allylic alcohols in high yields and *ee*'s. The selectivities are comparable to the best ligand known for this reaction.⁶ Studies dealing with the mechanism of the reaction and application of this catalyst system in other asymmetric catalytic reactions are currently in progress in our laboratories.

Acknowledgment

We are grateful to CAPES and DAAD (German Academic Exchange Service) for travel grants as part of a PROBRAL-project, CNPq, and FAPERGS for financial support. We also acknowledge CAPES for providing a Ph.D. fellowship to M.W.P

References

- (a) Evans, D. A. *Science* **1988**, *240*, 420. (b) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (c) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (d) Soai, K.; Shibata, T. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, ed. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Springer-Verlag, Berlin, **1999**, p. 911.
- (a) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757. (b) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
- (a) Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677. (b) Garcia, C.; Libra, E. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3210. (c) Jeon, S.-J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544. (d) Lurain, A. E.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262. (e) Kin, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia, P. G.; Carrol, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (f) Lurain, A. E.; Maestri, A.; Kellz, A. R.; Carrol, P. J.; Walsh, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *126*, 3608.
- (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777.
- (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 10. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766.
- (a) Soai, K.; Takahashi, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *10*, 1257. (b) Shibata, T.; Nakatsui, K.; Soai, K. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 33. (c) Dahmen, S.; Bräse, S.

- Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119. (d) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C.-W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589. (e) Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225. (f) Tseng, S.-L.; Yang, T.-K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 773. (g) Sprout, C. M.; Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7408. (h) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835.
- (7) For some representative examples, see: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (c) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (d) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (e) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 7827.
- (8) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A.; *Adv. Synth. Catal.* 2006, Submitted.
- (9) **General Procedure for the Synthesis of Ligands 1-3.** The Grignard reagent (25 mmol), in THF (10 mL, 2.5 M solution) was added dropwise over a period of 10 min to a solution of the appropriate aziridine ester (5 mmol) in 10 mL of THF. After 1.5 h the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) followed by the evaporation of the organic solvents. The residue was extracted with diethyl ether (3 × 50 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated to give the product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica (hexanes–ethyl acetate, 12:1); NEt₃ was added to the eluent to prevent detritylation of the product during the purification procedure. Recrystallisation was achieved from MeOH–NEt₃ by a hot solution.
- (10) **1:** Yield: 70%; mp 133.5–134.5 °C; [α]_D²² –78.8 (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.34 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz); 7.32–7.12 (m, 8H); 7.09–7.04 (m, 15H); 4.44 (bs, 1H); 2.38 (dd, 1H, *J* = 6.2, 3.1 Hz); 2.08 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz); 1.32 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.79; 145.25; 143.44; 129.04; 127.77; 127.59; 127.22; 126.62; 126.55; 126.50; 126.04; 125.72; 73.95; 73.89; 41.46; 23.80. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₃₄H₂₉NO + Na⁺: 490.2147; found: C₃₄H₂₉NO + Na⁺: 490.2141.
- 2:** Yield: 74%; Pale yellow oil; [α]_D²² –82.8 (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51–7.18 (m, 15H); 3.05 (bs, 1H); 1.94 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz); 1.62–1.43 (m, 1H); 1.41–1.29 (m, 4H); 1.14 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz); 0.73 (q, 6H, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.03; 129.37; 127.40; 126.68; 73.97; 70.82; 40.18; 31.93; 28.23; 23.51; 8.13; 7.73. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₂₆H₂₉NO + Na⁺: 394.2141; found: C₂₆H₂₉NO + Na⁺: 394.2147.
- 3:** Yield: 82%; mp 174–176 °C; [α]_D²² +22 (*c* 1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–6.98 (m, 25H); 3.05 (s, 1H); 2.20 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz); 1.66 (q, 1H, *J* = 6.0 Hz); 1.19 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.39; 146.04; 143.80; 143.68; 129.34; 128.60; 127.80; 127.74; 127.29; 126.79; 126.64; 126.03; 125.52; 75.17; 73.50; 45.21; 31.99; 1376. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C₃₅H₃₁NO + Na⁺: 504.2303; found: C₃₅H₃₁NO + Na⁺: 504.2297.
- (11) **General procedure for the alkenylzinc addition to aldehydes:** Cyclohexene (608 μL, 3.0 mmol) was added under argon at 0 °C to a magnetically stirred solution of borane dimethylsulfide complex (142 μL, 1.5 mmol) in toluene (1 mL). After 2 h at 0 °C the alkyne (1.5 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was cooled to –78 °C and a solution of diethylzinc (2 mL, 1 mmol, 1.0 M in toluene) or dimethylzinc solution (1.5 mL, 3 mmol, 2 M in toluene) was added slowly to this and after 1 h at –78 °C, a toluene solution of ligand (0.1 mL, 1 M in toluene, 0.1 mmol) was added. After warming from –78 to –30 °C over a period of 1 h, toluene (1 mL) and the aldehyde (1 mmol) were added and the mixture was stirred for 18 h at –20 °C. The reaction mixture was quenched with water, diethyl ether was added and the organic layer was subsequently extracted with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified through column chromatography on silica gel to provide the enantiomerically pure allyl alcohol. **Conditions for determining enantiomeric excess by HPLC-Analysis:** All measurements were performed at a 20 °C column temperature using a UV detector at 219 nm.
- (S,E)-1-Phenylhept-2-en-1-ol**, (Table 1, entries 1–10), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (99:1) at 1.0 mL/min), *t_R* = 22.0 min for (*R*) and *t_R* = 32.3 min for (*S*).
- (S,E)-1-Phenylnon-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 1) (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (99:1) at 1.0 mL/min), *t_R* = 20.7 min for (*R*) and *t_R* = 32.3 min for (*S*).
- (S,E)-4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 2), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (99:1) at 1.0 mL/min), *t_R* = 14.1 min for (*R*) and *t_R* = 22.3 min for (*S*).
- (S,E)-3-Cyclohexyl-1-phenylprop-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 3), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (99:1) at 1.0 mL/min), *t_R* = 21.9 min for (*R*) and *t_R* = 33.2 min for (*S*).
- (S,E)-(4-tolylphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 4), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (98:2) at 0.5 mL/min), *t_R* = 18.3 min for (*R*) and *t_R* = 20.5 min for (*S*).
- (S,E)-1-(4-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 5), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (99:1) at 1.0 mL/min), *t_R* = 25.5 min for (*R*) and *t_R* = 32.5 min for (*S*).
- (S,E)-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 6), (Chiralcel AD-H column eluted with hexanes:2-propanol (95:5) at 1.0 mL/min), *t_R* = 7.15 min for (*R*) and *t_R* = 8.14 min for (*S*).
- (S,E)-(4-Bromophenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 7), (Chiralcel AD-H column eluted with hexanes:2-propanol (95:5) at 1.0 mL/min), *t_R* = 7.64 min for (*R*) and *t_R* = 9.07 min for (*S*).
- (S,E)-Methyl 4-(1-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enyl)benzoate**, (Table 2, entry 8), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (95:5) at 1.0 mL/min), *t_R* = 13.7 min for (*S*) and *t_R* = 14.8 min for (*R*).
- (S,E)-(2-Bromophenyl)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol**, (Table 2, entry 9), (Chiralcel OD-H column eluted with hexanes:2-propanol (97:7) at 1.0 mL/min), *t_R* = 13.2 min for (*R*) and *t_R* = 15.7 min for (*S*).

Aziridine-Modified Amino Alcohols as Efficient Modular Catalysts for Highly Enantioselective Alkenylzinc Additions to Aldehydes.

Antonio L. Braga,^a Marcio W. Paixao,^{a,b} Bernhard Westermann,^b Paulo H. Schneider^c and Ludger A. Wessjohann^b

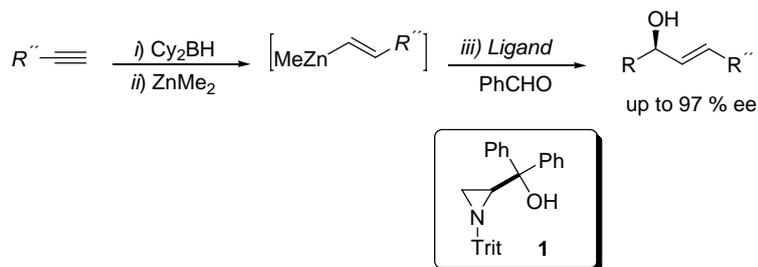
^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa, Santa Maria, Brazil

^b Leibniz-Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D-06120 Halle (Saale), Germany

^c Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Fax: +55 55 3220 8998; Tel: +55 55 3220 8761.

E-mail: albraga@mail.ufsm.br.



Abstract: *N*-tritylaziridino alcohols, have been easily synthesized in a straightforward synthetic route, from an inexpensive and easily available chiral pool. They were used in the enantioselective alkenylzinc additions to aldehydes furnishing the product in excellent yields and stereoselectivity up to 97 %.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)