



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**“ESTUDO DA INDUÇÃO ASSIMÉTRICA NA SÍNTESE DE  
PRECURSORES DE AMINOÁCIDOS NÃO-NATURAIS VIA  
ADIÇÃO DE MICHAEL SOB CONDIÇÕES DE CATÁLISE  
DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF).”**

*Francisco Furtado Tavares Lins*

Tese de Doutorado

*Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos*

Orientador

**FORTALEZA**

**2005**

Este trabalho foi orientado pelo **Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos** do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Esta Tese foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

---

Francisco Furtado Tavares Lins

TESE APROVADA EM: 08/04/2005

EXAMINADORES:

---

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dra. Mary Anne Sousa Lima  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dra. Maria da Conceição Ferreira de Oliveira  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dra. Antônia Maria das Graças Lopes Citó  
Universidade Federal do Piauí - UFPI

---

Prof. Dra. Liliama Marzorati  
Universidade Federal de São Paulo-USP

*Dedico essa tese aos meus pais  
Francisco Rodrigues Tavares (in memoriam) e  
Maria Ivanilda Lins Tavares, ao meu irmão  
José Gomes Tavares Neto, a minha esposa  
Tereza Galgany Gomes Tavares e ao meu filho  
Francisco Valdir Gomes Tavares pelo amor e  
apoio desprendidos pra chegar até aqui.*

*Ao Sr. Antônio Rodrigues de Sousa,  
meu grande amigo, faço meus  
agradecimentos pela amizade sincera,  
conselhos e incentivos desprendidos.*

*Ao Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos, quem espelharei como profissional, serei eternamente grato pela amizade, conselhos, incentivos, conhecimentos transmitidos e orientação segura no desenvolvimento deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Fiquei muito agradecido àqueles que me ajudaram de forma direta e indireta nesta tese de doutorado, dando junto comigo um grande passo para meu futuro profissional e pessoal. Gostaria de agradecer:

A todos os meus familiares e amigos pelas alegrias, incentivos e apoio desprendidos.

A todos os meus professores pelas amizades e por me transmitirem conhecimentos, os quais se acumulam a cada dia.

Aos funcionários do DQOI da UFC, pelos auxílios laboratoriais e burocráticos.

Aos companheiros do CENAUREM pelas elaborações dos espectros de RMN.

A Profa. Dra. Liliana Marzorati do Instituto de Química da USP, pelas análises dos excessos enantioméricos.

Ao Rodrigues, pelos momentos de alegria plena e por sua disponibilidade quanto as fotocópias.

Aos colegas do laboratório, pelo companheirismo e as horas de convívio no laboratório.

Ao pessoal da biblioteca pela disponibilidade dos livros e artigos usados nesta tese.

À CAPES pela bolsa concedida.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	I
<b>LISTA DE TABELAS</b>	VII
<b>ABREVIATURAS</b>	IX
<b>RESUMO</b>	XI
<b>ABSTRACT</b>	XIV
Introdução	01
1 – Revisão bibliográfica.	03
1.1 – Sínteses orgânicas assimétricas.	03
1.1.1 – Considerações energéticas: estados de transição das sínteses assimétricas.	05
1.1.2 – Importância da síntese assimétrica.	07
1.2 – Catálise de Transferência de Fase (CTF) assimétrica.	08
1.2.1 – Catalisadores de transferência de fase assimétricos.	09
1.2.1.1 – Éteres coroa.	09
1.2.1.2 – TADDOL, NOBIN e complexos de metais-salen.	24
1.2.1.3 – Sais de amônio quirais.	29
1.2.2 - Síntese de aminoácidos não-naturais derivados da glicina sob condições de CTF assimétrica.	34
1.2.3.- Empregos de catalisadores quirais de transferência de fase nas adições de Michael.	57
2 – Resultados e discussão	82
2.1 – Adição de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila <b>116</b> e a chalcona <b>83</b> .	84
2.2 – Adição de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila <b>116</b> e a benzalacetona <b>80c</b> .	86
2.3 – Adições de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila e os flocinamatos.	92

3 - Conclusão.	101
4 – Parte experimental e determinação estrutural.	102
4.1 - Instrumentos.	102
4.2 – Solventes e reagentes.	102
4.2.1 --Solventes utilizados.	102
4.2.2 – Reagentes utilizados.	103
4.2.3 – Catalisadores utilizados.	104
4.2.4 – Sílicas utilizadas.	104
4.3 – Preparação dos reagentes.	104
4.3.1 – Preparação da benzalacetofenona ou chalcona.	104
4.3.2 – Preparação do cloreto de crotonila.	105
4.3.3 – Preparação do fenilpropenilcetona.	106
4.3.4 – Preparação do cloreto de cinamoila.	107
4.3.5 – Preparação do tiocinamato de fenila.	108
4.4 – Preparação dos catalisadores.	125
4.4.1 – Preparação do brometo de N-(benzilmetil)- O-alil-efedrínio <b>120</b> .	125
4.4.2 – Preparação do cloreto de (8S,9R)-N-(9-metilantraceniil)cinchonidínio.	126
4.4.3 – Preparação do cloreto de (8R,9S)-N-(9-metilantraceniil)cinchonínio.	128
4.4.4 – Preparação do cloreto de (8S,9R)-N-(9-metilantraceniil)quinínio.	129
4.4.5 – Preparação do cloreto de (8S,9R)-N-(9-metilantraceniil)-O-alil-cinchonidínio.	131
4.5 – Preparação dos adutos de Michael.	164
4.5.1 – Procedimento geral da adição do acetamidomalonato de dietila a $\alpha$ -enonas	164
4.5.1.1 – Adição do acetamidomalonato de dietila a chalcona, usando <b>31g</b> como catalisador.	164
4.5.1.2 – Adição do acetamidomalonato de dietila a fenilpropenilcetona usando <b>31a</b> como catalisador.	165

4.5.2 – Procedimento geral da adição do acetamidocianoacetato de etila a $\alpha$ -enonas.	177
4.5.2.1 – Adição do acetamidocianoacetato de etila a chalcona.	177
4.5.2.2 – Adição do acetamidocianoacetato de etila a benzalacetona.	179
4.5.3 – Procedimento geral da adição do acetamidocianoacetato de etila aos tiocinamatos.	180
4.5.3.1 – Adição do acetamidocianoacetato de etila aos tiocinamatos.	181
5 – Referências bibliográficas.	202

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Gráfico da energia versus coordenadas de reação dos estados de transições enantioméricos R <sup>‡</sup> e S <sup>‡</sup> .	6
<b>FIGURA 2</b> – Gráfico da energia versus coordenadas de reação dos estados de transições diastereoisoméricos sob controle cinético.	6
<b>FIGURA 3</b> – Gráfico da energia versus coordenada de reação dos estados de transições diastereoisoméricos sob controle termodinâmico.	7
<b>FIGURA 4</b> – Formação do complexo de íon potássio com o éter 18-coroa-6.	9
<b>FIGURA 5</b> – Conformação do complexo entre o éter de coroa <b>23</b> e o fenilacetato <b>7</b> .	14
<b>FIGURA 6</b> – Conformação do complexo entre o éter de coroa <b>24</b> e o fenilacetato <b>7</b> .	14
<b>FIGURA 7</b> – Estruturas do taddol, nobin e do complexo de cobre-salen.	24
<b>FIGURA 8a</b> – Primeira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da efedrina e cinchona.	30
<b>FIGURA 8b</b> - Segunda geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona.	31
<b>FIGURA 8c</b> - Terceira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona com substituinte 9-metilantracênica (catalisadores de Corey).	31
<b>FIGURA 8d</b> - Quarta geração dos catalisadores quirais de CTF: Catalisadores com simetria C <sub>2</sub> (catalisadores de Maruoka).	32
<b>FIGURA 9</b> – Esquema mecanístico da alquilação assimétrica de um composto metilênico ativo sob CTF.	36
<b>FIGURA 10</b> – Estrutura ORTEP do brometo de O-(9)-alil-N-(9-metilantracênica)cinchonidínio <b>34e</b> .	37
<b>FIGURA 11</b> – Representação tridimensional do arranjo preferido do par iônico formado por <b>34e</b> e o enolato da base de Schiff <b>44</b>	38
<b>FIGURA 12</b> – Modelo “Space-filling” do estado de transição entre o enolato-E de <b>44</b> e o catalisador <b>35a</b> .	46

<b>FIGURA 13</b> – Sais de amônio diméricos da cinchona $\alpha,\alpha'$ -dibromo- <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> -xileno.	50
<b>FIGURA 14</b> – Estrutura do tribrometo de $\alpha,\alpha',\alpha''$ -tris[O-(9)-alilcinchonidínio]mesitileno.	51
<b>FIGURA 15</b> – Direções da aproximação do enolato E de <b>44</b> com o catalisador <b>37</b> para formação do par iônico.	52
<b>FIGURA 16</b> – Geometria PM3-otimizada do catalisador <b>38a</b> .	54
<b>FIGURA 17</b> – Estrutura do catalisador de transferência de fase <b>42</b> com simetria $C_2$ (à esquerda), e o resultado da simulação do mecanismo molecular (à direita).	56
<b>FIGURA 18</b> – Proposta do par iônico <b>78</b> formado entre o catalisador <b>76</b> e o enolato da indanona <b>74</b> .	58
<b>FIGURA 19</b> - Formação do intermediário imínio.	59
<b>FIGURA 20</b> – Estrutura dos catalisadores quirais derivados da cinchona <b>32b</b> e <b>33b</b> e os derivados da efedra <b>31</b> .	61
<b>FIGURA 21</b> – Estruturas dos sais de efedrínio <b>31h-m</b> .	63
<b>FIGURA 22</b> – Modelo proposto para interações entre catalisador e acceptor de Michael.	64
<b>FIGURA 23</b> – Proposta de um modelo de estado de transição de menor energia da associação tripla entre catalisador, doador e acceptor.	66
<b>FIGURA 24</b> – Proposta de um modelo de estado de transição de maior energia da associação tripla catalisador, doador e acceptor.	66
<b>FIGURA 25a</b> - Estruturas dos regioisômeros 2,2-.	70
<b>FIGURA 25b</b> - Estruturas dos regioisômeros 2,6-.	71
<b>FIGURA 26</b> - Estado de transição preferencial para formação do regioisômero 2,6- ( <b>94a</b> ).	72
<b>FIGURA 27</b> – Possíveis estados de transição da aproximação do acceptor <b>83</b> e o enolato de <b>93</b> .	74
<b>FIGURA 28</b> – Estrutura de catalisadores derivados da cinchona.	76

<b>FIGURA 29</b> – Modelo da indução assimétrica na reação entre a enona <b>105</b> e o malonato de metila <b>104</b> na presença do catalisador quiral de CTF <b>34a</b> .	77
<b>FIGURA 30</b> – Estado de transição envolvendo catalisador doador e acceptor de Michael.	77
<b>FIGURA 31</b> – Estrutura dos catalisadores quirais de CTF contendo o grupo (3,5-di-tert-butil-4-metóxi)benzila.	78
<b>FIGURA 32</b> - Estrutura dos catalisadores <b>108</b> e <b>111</b> derivados do álcool de cinchona.	79
<b>FIGURA 33</b> - Estruturas dos catalisadores quirais.	83
<b>FIGURA 34</b> – Estruturas das $\alpha$ -enonas.	88
<b>FIGURA 35</b> – Proposta de modelos de estado de transição com associação do catalisador/enolato/acceptor para as reações entre <b>116</b> e <b>83</b> em sistemas CTF.	91
<b>FIGURA 36a</b> – Espectros de RMN $^1\text{H}$ dos diastereoisômeros majoritário da pirrolidinona <b>118</b> de valor de $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -17,8$ (e.e.=20%), Tabela 17- entrada 6, usando reagente quiral de deslocamento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	95
<b>FIGURA 36b</b> – Espectros de RMN $^1\text{H}$ dos diastereoisômeros majoritário da pirrolidinona <b>118</b> de valor de $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +10,9$ (e.e.=9%), Tabela 17 – entrada 7, usando reagente quiral de deslocamento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	96
<b>FIGURA 36c</b> – Espectros de RMN $^1\text{H}$ do diastereoisômero minoritário da pirrolidinona <b>118</b> de valor de $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -12$ (e.e.=12%), Tabela 17 – entrada 8, usando reagente quiral de deslocamento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	97
<b>FIGURA 37</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona	109
<b>FIGURA 37a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 7,2 – 8,0ppm.	110
<b>FIGURA 38</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona.	111
<b>FIGURA 39</b> - Espectro de RMN DEPT $135^\circ$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona.	112
<b>FIGURA 40</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do cloreto de crotonila.	113
<b>FIGURA 40a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 6,0 – 7,5ppm.	114
<b>FIGURA 41</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fenilpropenilcetona.	115
<b>FIGURA 41a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 6,7 – 8,2ppm.	116

<b>FIGURA 42</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fenilpropenilcetona.	117
<b>FIGURA 43</b> - Espectro de RMN DEPT $135^\circ$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fenilpropenil cetona.	118
<b>FIGURA 44</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do cloreto de cinamofla.	119
<b>FIGURA 44a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 6,3 – 8,0ppm.	120
<b>FIGURA 45</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tiocinamato de fenila.	121
<b>FIGURA 45a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 6,7 – 7,8ppm.	122
<b>FIGURA 46</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tiocinamato de fenila.	123
<b>FIGURA 47</b> - Espectro de RMN DEPT $135^\circ$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tiocinamato de fenila.	124
<b>FIGURA 48</b> - Espectro de I.V. (filme de NaCl) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ). de <b>120</b> .	133
<b>FIGURA 49</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>120</b> .	134
<b>FIGURA 49a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 1,0 – 4,4ppm.	135
<b>FIGURA 49b</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 4,7 – 7,8ppm.	136
<b>FIGURA 50</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>120</b> .	137
<b>FIGURA 51</b> - Espectro de RMN DEPT $135^\circ$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>120</b> .	138
<b>FIGURA 52</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34b</b> .	139
<b>FIGURA 52a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 0,5 – 2,9ppm.	140
<b>FIGURA 52b</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 3,4 – 5,5ppm.	141
<b>FIGURA 52c</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 6,5 – 9,2ppm.	142
<b>FIGURA 53</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34b</b> .	143
<b>FIGURA 54</b> - Espectro de RMN DEPT $135^\circ$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34b</b> .	144
<b>FIGURA 55</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34d</b> .	145
<b>FIGURA 55a</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 0,8 – 1,7ppm.	146
<b>FIGURA 55b</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 1,8 – 3,5ppm.	147
<b>FIGURA 55c</b> - Expansão da região $\delta_{\text{H}}$ 4,0 – 6,5ppm.	148

<b>FIGURA 55d</b> – Expansão da região $\delta_H$ 7,2 – 9,0ppm.	149
<b>FIGURA 56</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>34d</b> .	150
<b>FIGURA 57</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>34d</b> .	151
<b>FIGURA 58</b> – Espectro de RMN $^1H$ (500MHz, $CDCl_3$ ) de <b>34a</b> .	152
<b>FIGURA 58a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 1,0 – 5,4ppm.	153
<b>FIGURA 58b</b> – Expansão da região $\delta_H$ 5,6 – 9,3ppm.	154
<b>FIGURA 59</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>34a</b> .	155
<b>FIGURA 60</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>34a</b> .	156
<b>FIGURA 61</b> – Espectro de RMN $^1H$ (500MHz, $CDCl_3$ ) de <b>108</b> .	157
<b>FIGURA 61a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 1,0 – 3,5ppm.	158
<b>FIGURA 61b</b> – Expansão da região $\delta_H$ 4,3 – 7,0ppm.	159
<b>FIGURA 61c</b> – Expansão da região $\delta_H$ 7,4 – 8,3ppm.	160
<b>FIGURA 61d</b> – Expansão da região $\delta_H$ 6,7 – 10,0ppm.	161
<b>FIGURA 62</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>108</b> .	162
<b>FIGURA 63</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, $CDCl_3$ ) de <b>108</b> .	163
<b>FIGURA 64</b> – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - cm^{-1}$ ) do aduto <b>86a</b> .	167
<b>FIGURA 65</b> – Espectro de RMN $^1H$ (500MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>86a</b> .	168
<b>FIGURA 65a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 1,1 – 4,8ppm.	169
<b>FIGURA 66</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>86a</b> .	170
<b>FIGURA 67</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>86a</b> .	171
<b>FIGURA 68</b> – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - cm^{-1}$ ) do aduto <b>121</b> .	172
<b>FIGURA 69</b> – Espectro de RMN $^1H$ (500MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>121</b> .	173
<b>FIGURA 69a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 3,2 – 4,4ppm.	174
<b>FIGURA 70</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>121</b> .	175
<b>FIGURA 71</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>121</b> .	176
<b>FIGURA 72</b> – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - cm^{-1}$ ) do aduto <b>117a</b> .	183
<b>FIGURA 73</b> – Espectro de RMN $^1H$ (500MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>117a</b> .	184
<b>FIGURA 73a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 3,6 – 4,4ppm.	185
<b>FIGURA 74</b> – Espectro de RMN $^{13}C$ (125MHz, $CDCl_3$ ) do aduto <b>117a</b> .	186

<b>FIGURA 75</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 117a.	187
<b>FIGURA 76</b> – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu$ - cm <sup>-1</sup> ) do aduto 117b.	188
<b>FIGURA 77</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 117b.	189
<b>FIGURA 77a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 3,1 – 4,4ppm.	190
<b>FIGURA 78</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 117b.	191
<b>FIGURA 79</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 117b.	192
<b>FIGURA 80</b> – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu$ - cm <sup>-1</sup> ) do aduto 118.	193
<b>FIGURA 81</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero majoritário).	194
<b>FIGURA 81a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 2,8 – 4,4ppm.	195
<b>FIGURA 82</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero majoritário).	196
<b>FIGURA 83</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero majoritário).	197
<b>FIGURA 84</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero minoritário).	198
<b>FIGURA 84a</b> – Expansão da região $\delta_H$ 2,8 – 4,5ppm.	199
<b>FIGURA 85</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero minoritário).	200
<b>FIGURA 86</b> – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto 118 (diastereoisômero minoritário).	201

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Resultados das adições do fenilacetato de metila a acrilato de metila.	11
TABELA 2 – Resultados das adições do feniltioacetato de metila a 2-ciclopentenona.	11
TABELA 3 – Resultados das adições do 2-nitropropano as chalconas.	12
TABELA 4 – Resultados da adição de Michael do fenilacetato de metila ao acrilato de metila catalisada pelos éteres de coroa <b>25</b> e <b>26</b> .	15
TABELA 5 – Adição assimétrica de Michael entre <b>7</b> e <b>8</b> na presença dos catalisadores <b>14</b> em tolueno por 8 minutos.	18
TABELA 6 – Adição assimétrica de Michael entre <b>7</b> e <b>8</b> na presença do catalisador <b>14b</b> em tolueno variando o tempo de reação.	19
TABELA 7 – Resultados obtidos por Lygo et al. <sup>37</sup> na investigação preliminar da alquilação da base de Schiff <b>44</b> sob condições de CTF assimétrica, utilizando <b>34d</b> como catalisador.	40
TABELA 8 – Resultados obtidos por Lygo et al. <sup>37</sup> na reação de alquilação usando vários catalisadores quirais derivados da cinchona.	41
TABELA 9 – Resultados obtidos na alquilação enantiosseletiva (Esquema <b>33</b> ) sob CTF.	54
TABELA 10– Resultados da reação entre N-acetamidomalonato de dietila <b>85e</b> chalcona <b>83</b> , sem solvente na presença dos catalisadores <b>31h-m</b> .	64
TABELA 11 - Resultados das reações entre <b>93</b> e <b>83</b> . Efeito do catalisador de transferência de fase.	70
TABELA 12 – Efeito do cátion da base na adição da 2-fenilciclohexanona <b>93</b> à chalcona <b>83</b> .	71
TABELA 13 – Resultados obtidos nas adições de Michael assimétrica do malonato de dibenzila <b>82g</b> à $\alpha$ -enonas <b>112</b> na presença do catalisador <b>109b</b> .	80
TABELA 14 – Determinação do tempo reacional da adição entre <b>116</b> e <b>83</b> .	84

<b>TABELA 15</b>	<b>- Resultados obtidos na reação entre o acetamidocianoacetato 116 e <math>\alpha</math>-enona 83. Influência dos catalisadores.</b>	<b>85</b>
<b>TABELA 16</b>	<b>- Reação entre 116 e 80c. Influência dos catalisadores</b>	<b>87</b>
<b>TABELA 17</b>	<b>- Resultados obtidos na reação entre o acetamidocianoacetato 116 aos tiocinamatos 90.</b>	<b>93</b>

## ABREVIATURAS

Bu – Butila

Cat. - Catalisador

CTF – Catálise de Transferência de Fase

DEPT – Distortion Enhancement by Polarization Transfer

DME – 1,2-Dimetoxietano

DMF – Dimetilformamida

e.e. - excesso enantiomérico

e.d. – excesso diastereomérico

Et – Etila

(+)-[Eu(hfc)<sub>3</sub>] – Tris[3-heptafluoropropilhidroximetileno]-(+)-canforato de európio.

HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol

I.V. - Infravermelho

L-DOPA – L-3,4-diidroxifenilalanina

Me – Metila

NOBIN – 2-hidróxi-2'-amino-1,1'-binaftila

p.f. – Ponto de fusão

Ph – fenila

ppm – parte por milhão

RMN <sup>13</sup>C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

RMN <sup>1</sup>H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. – temperatura ambiente

TADDOL- 2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol

TEBA – Cloreto de N-benziltriethylamônio

TBAB – Brometo de N-benziltributilamônio

THF – Tetraidrofurano

Ts – *p*-Toluenosulfonila

TfOH – Ácido triflico

TFA – Ácido trifluoroacético

$\eta$  - Rendimento

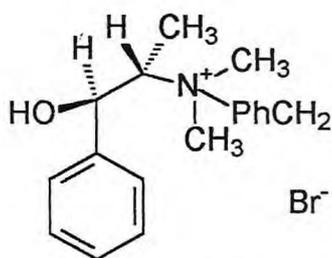
$\delta$  - Deslocamento químico

$J$  - Constante de acoplamento

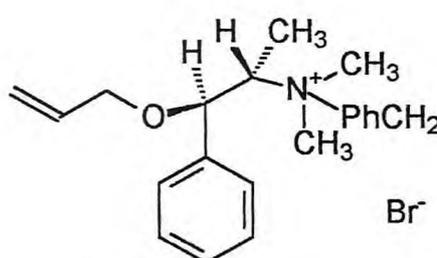
$[\alpha]_D^{25}$  - rotação óptica específica

## RESUMO

A adição de Michael realizada entre o acetamido **Ia** e a  $\alpha$ -enona **IIa** (esquema I), sob condições de catálise de transferência de fase (CTF) assimétrica, utilizando o brometo de N-benzilmetilefedrínio **31a**, descrita na literatura,<sup>57</sup> levou ao aduto de Michael com 56% de rendimento e 60% de excesso enantiomérico (e.e.). Porém, quando a mesma reação foi por nós realizada, na presença do referido catalisador com a hidroxila alilada (brometo de N-benzil-O-alil-N-metilefedrínio **120**), o aduto de Michael foi obtido com rendimento de 52%, e baixa indução assimétrica. As reações entre **Ia** e a  $\alpha$ -enona **IIb** e **IIc**, na presença de **31a** produziram os adutos de Michael com rendimentos de 30% e 71%, respectivamente, porém com baixa indução assimétrica.



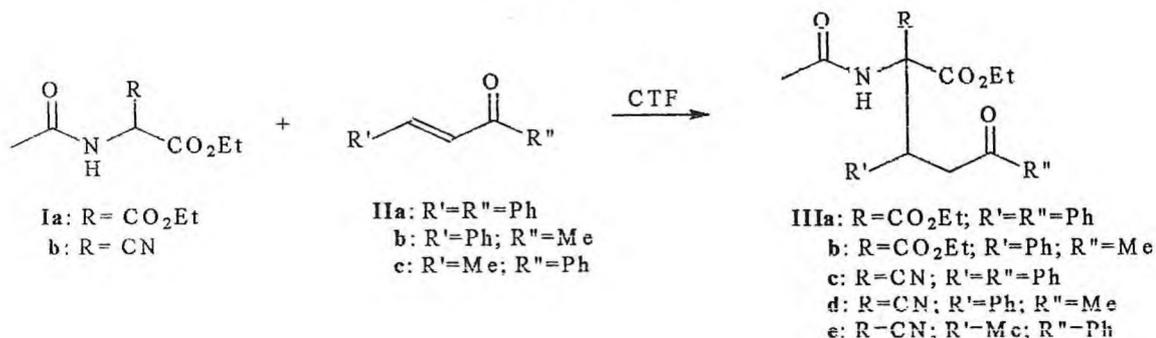
-31a - Brometo de N-benzil-N-metilefedrínio



-120 - Brometo de N-benzil-O-alil-N-metilefedrínio

As adições de Michael realizadas entre o acetamido **Ib** e as  $\alpha$ -enonas **IIa-b** (Esquema I) sob condições de catálise de transferência de fase (CTF) assimétrica, usando catalisadores quirais de primeira, segunda e terceira geração derivados dos alcalóides efedra e cinchona, produziram os adutos de Michael **IIIc-d** em bons rendimentos (de até 74%) e altos valores de excesso diastereoisomérico (de até 95%). Cabe ressaltar que não foi possível realizar a separação dos diastereoisômeros. Contudo, devido a predominância de um dos diastereoisômeros (e.d. ~90%), foi possível através da obtenção dos baixos valores de rotação óptica específica ( $[\alpha]_D^{25}$ ), atribuir uma baixa indução assimétrica para tais sistemas reacionais.

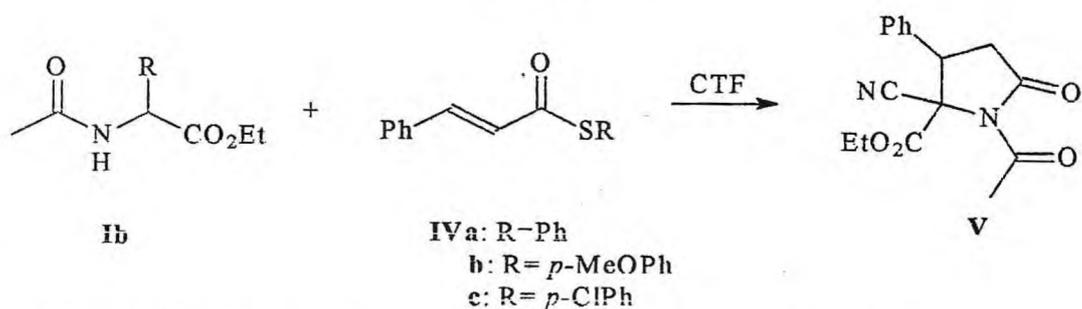
### ESQUEMA I



**Reagentes e condições:** KOH – 10% em mol, catalisadores – 10% em mol, sem solvente, 1h, 60°C.

Além das  $\alpha$ -enonas, foram realizadas adições de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila **Ib** e tiocinamatos **IV** (Esquema II) sob CTF assimétrica, nas mesmas condições reacionais das adições entre os acetamidos e as  $\alpha$ -enonas (Esquema I). Tais reações produziram a pirrolidinona **V** via ciclização intramolecular do aduto de Michael em moderados rendimentos (de até 57%) e baixos valores de e.d. (de até 18%). Com relação a indução assimétrica, os catalisadores de terceira geração, derivados da cinchona contendo o grupo 9-metilantracênila, levaram a pirrolidinona **V** com e.e. de até 20%.

### ESQUEMA II

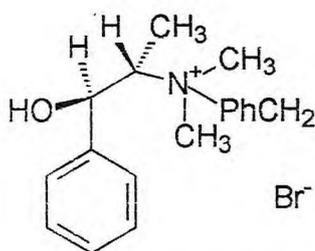


**Reagentes e condições:** KOH – 10% em mol, catalisadores – 10% em mol, sem solvente, 1h, 60°C.

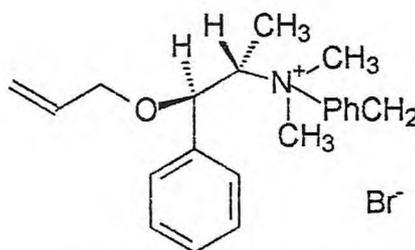
Com base nos resultados obtidos, foi possível propor um modelo de estado de transição (ET) envolvendo a participação do catalisador quiral/enolato/acceptor para explicar o grau de indução assimétrica nos sistemas reacionais estudados.

## ABSTRACT

The addition reaction under asymmetric phase transfer catalysis (PTC) of acetylamine **Ia** to  $\alpha$ -enone **IIa** (Scheme I), using N-benzylmethylephedrinium bromide **31a**, reported in the literature,<sup>57</sup> afforded the Michael adduct with 56% yield and 60% of enantiomeric excess (e.e.). However, when the same reaction was performed, by us, in the presence of a derivative of catalyst **31a**, which a hydroxyl group was protected *via* O-allylation (catalyst **120**), the Michael adduct was obtained with 52% yield, but with low asymmetric induction. The reactions of **Ia** and  $\alpha$ -enone **IIb** and **IIc**, using **31a** as catalyst, afforded Michael adducts with 30% and 71% yield, respectively, but with low asymmetric induction.



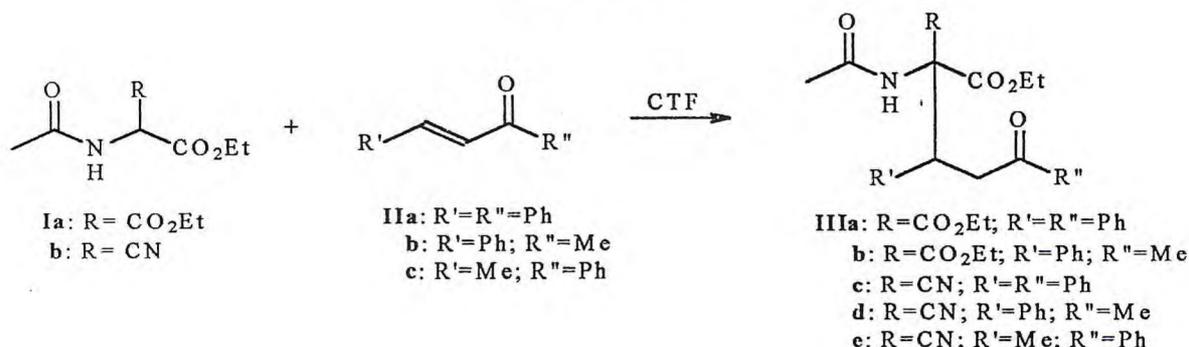
-**31a** - N-benzyl-N-methylephedrinium bromide



-**120** - N-benzyl-O-allyl-N-methylephedrinium bromide

The Michael additions between acetylamine **Ib** to  $\alpha$ -enone **IIa-b** (Scheme I), under asymmetric phase transfer catalysis (PTC), using chiral catalysts of first, second and third generation, obtained from ephedra and cinchona alkaloids, afforded the Michael adducts **IIIc-d** with good yields (until 74%) and high excess diastereomeric values (until 95%). It is noteworthy that diastereoisomers could not be separated. However, due to the preponderance of the one of the diastereoisomers (d.e. ~90%), was possible, *via* determination of low values of specific rotation ( $[\alpha]_D^{25}$ ), to attribute a low asymmetric induction to these reaction systems.

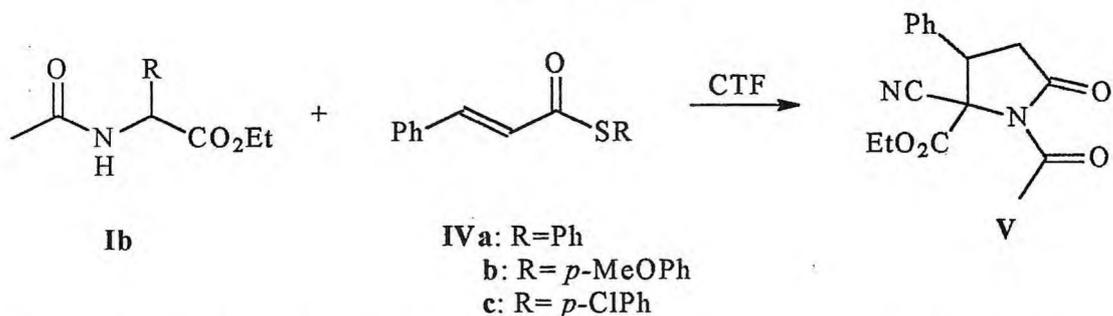
### SCHEME I



**Reagents and conditions:** KOH – 10% mol, catalyst – 10% mol, absence of solvent, 1h, 60°C.

The Michael additions of ethyl acetylaminocanoacetate **Ib** and thiocinamates **IV** (Scheme II), under asymmetric PTC, using the same conditions applied to additions between acetylaminos and  $\alpha$ -enones (Scheme I), afforded the pyrrolidinone **V** *via* intramolecular cyclization of the parent Michael adduct with moderate yields (until 57%) and low values of d.e. (until 18%). Relating to asymmetric induction, the third generation catalysts, derivatives of cinchona, with the 9-methylantracetyl group, lead to the pyrrolidinone **V** with e.e. until 20%.

### SCHEME II



**Reagents and conditions:** KOH – 10% em mol, catalyst – 10% em mol, absence of solvent, 1h, 60°C.

Based on the results obtained by us, was possible to suggest a transition state model involving the participation of chiral catalyst/enolate/acceptor in order to explain the level of asymmetric induction for the investigated systems reactions.

## INTRODUÇÃO

O grande interesse em síntese de compostos enantioméricos puros tem alcançado novos ímpetus como resultado de um avanço conciso da importância dessas substâncias, que quase sempre apresentam atividades biológicas. Um dos métodos mais utilizados para sintetizar compostos enantiomericamente puros é a síntese catalítica assimétrica onde faz-se uso de um catalisador quiral para promover a indução assimétrica.

A Catálise de Transferência de Fase (CTF) é um método que consiste em reagir substâncias que se encontram em fases diferentes através de um agente transferidor, o catalisador de transferência de fase. Esta metodologia vem sendo muito empregada nas sínteses assimétricas por oferecer vantagens em relação aos métodos convencionais, tais como: i) utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos para torná-los anidros, ii) aumento na velocidade de reação, iii) emprego de temperaturas brandas, iv) emprego de bases mais comuns como hidróxidos e carbonatos no lugar de alcóxidos e hidretos e v) facilidade operacional.

O presente trabalho tem como objetivo central o estudo da indução assimétrica das adições de Michael entre acetamidos a  $\alpha$ -enonas e tiocinamatos. Dessa forma foram realizadas adições de Michael entre o acetamidomalonato de dietila a  $\alpha$ -enonas e adições entre o acetamicianoacetato de etila a  $\alpha$ -enonas e tiocinamatos sob condições de CTF assimétrica utilizando-se de uma variedade de catalisadores quirais derivados da efedra e cinchona com objetivo de obter os adutos de Michael em altos valores de excessos enantioméricos (e.e.).

Essa tese divide-se em três partes:

1. Revisão bibliográfica abrangendo os aspectos gerais das sínteses orgânicas assimétricas, evolução dos catalisadores quirais de transferência de fase, emprego de catalisadores quirais de CTF nas sínteses de aminoácidos não-naturais derivados da glicina e um estudo sobre as adições de Michael assimétrica sob condições de catálise de transferência de fase.
2. Apresentação e discussão dos nossos resultados obtidos nas adições de

*Michael* sob condições de CTF assimétrica dos acetamidos as  $\alpha$ -enonas e tiocinamatos.

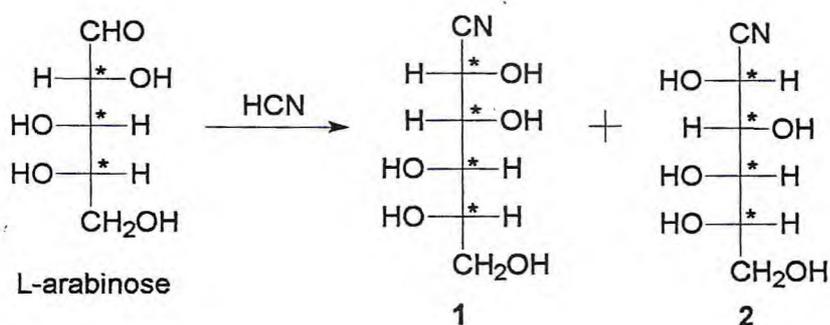
3. Parte experimental e determinação estrutural dos adutos de Michael com apresentação dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho (I.V.).

## 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

### 1.1 – SÍNTESE ORGÂNICA ASSIMÉTRICA.

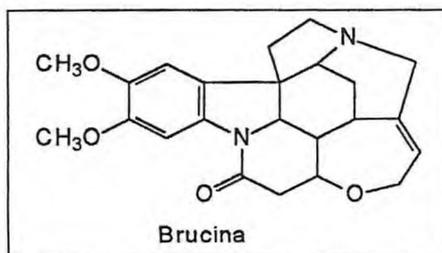
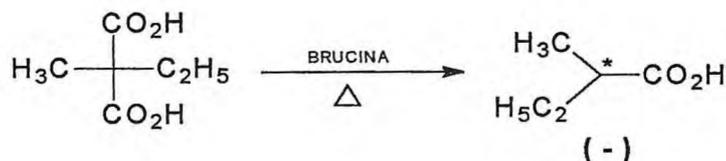
O conceito de síntese assimétrica é conhecido desde do século XIX. Em 1890, Emil Fisher tratando a L-arabinose com cianeto de hidrogênio produziu as cianoidrinas **1** e **2** numa razão 2:1 (Esquema 1). Com este experimento, encontrando uma razão diferente de 1:1 das cianoidrinas **1** e **2**, Fisher, em 1894, relatou que suas observações eram evidências definitivas que reações assimétricas ocorrem por caminhos assimétricos.<sup>1,2</sup>

#### ESQUEMA 1



No início do século XX, Marckwald realizou a descarboxilação do diácido  $\alpha$ -carbóxi- $\alpha$ -metilbutanóico na presença da brucina, um composto quiral, isolando um produto opticamente ativo (Esquema 2).<sup>1</sup>

#### ESQUEMA 2

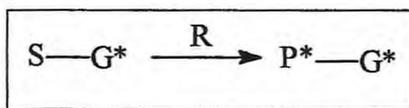


Com base em tais observações, Marckwald definiu síntese assimétrica como sendo uma "reação que produz substâncias opticamente ativas partindo de materiais opticamente inativos".<sup>1</sup> Tal definição exclui a reação de Fisher (Esquema 1) onde o material de partida, L-arabinose, é opticamente ativo.

Porém, a definição mais apropriada para síntese assimétrica foi proposta por Morrison e Mosher<sup>3</sup>, nos meados da década de 1970. Estes autores definiram síntese assimétrica como uma "reação em que um fragmento aquiral no substrato é convertido por um reagente quiral numa unidade quiral, contanto que os produtos estereoisoméricos sejam formados em quantidades diferentes". Esses reagentes quirais podem ser materiais de partida, solventes ou um catalisador.

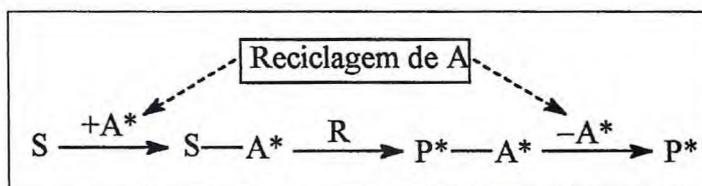
A síntese assimétrica supõe a formação de um novo centro estereogênico sob uma influência quiral, segundo quatro métodos fundamentais:<sup>4</sup>

- De primeira geração, em que a reação é direcionada por uma unidade estereogênica já presente no substrato quiral:



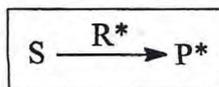
S = substrato; G\* = grupo quiral; R = reagente; P\* = produto quiral

- De segunda geração, que supõe a utilização de um auxiliar quiral, temporariamente incorporado ao substrato:

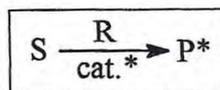


A\* = auxiliar quiral

- De terceira geração, que utilizam reagentes quirais:



- De quarta geração, que fazem uso de catalisadores quirais:

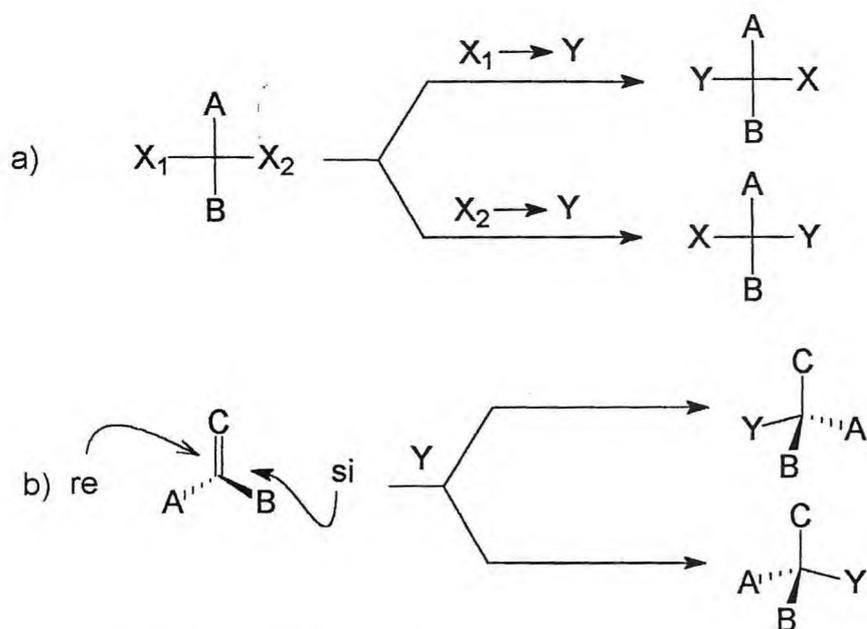


Este quarto método apresenta vantagens inerentes a métodos catalíticos, como: aceleração cinética, altos rendimentos e condições brandas.

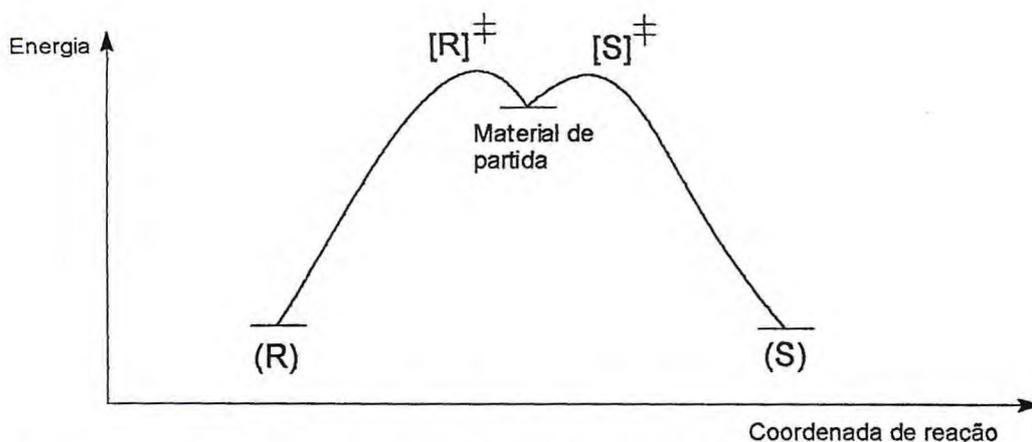
### 1.1.1 – Considerações Energéticas: Estados de Transições das Sínteses Assimétricas.

Em sínteses assimétricas, substratos e reagentes se combinam para formar estados de transições enantioméricos ou diastereoisoméricos. Reações assimétricas sem influência quiral, como por exemplo a substituição seletiva de um ligante enantiotópico (Esquema 3a), ou a adição seletiva de um reagente a uma face  $\pi$  (Esquema 3b), podem levar a racematos devido aos estados de transições  $R^\ddagger$  e  $S^\ddagger$  serem enantioméricos e portanto isoenergéticos (Figura 1).<sup>1</sup>

ESQUEMA 3

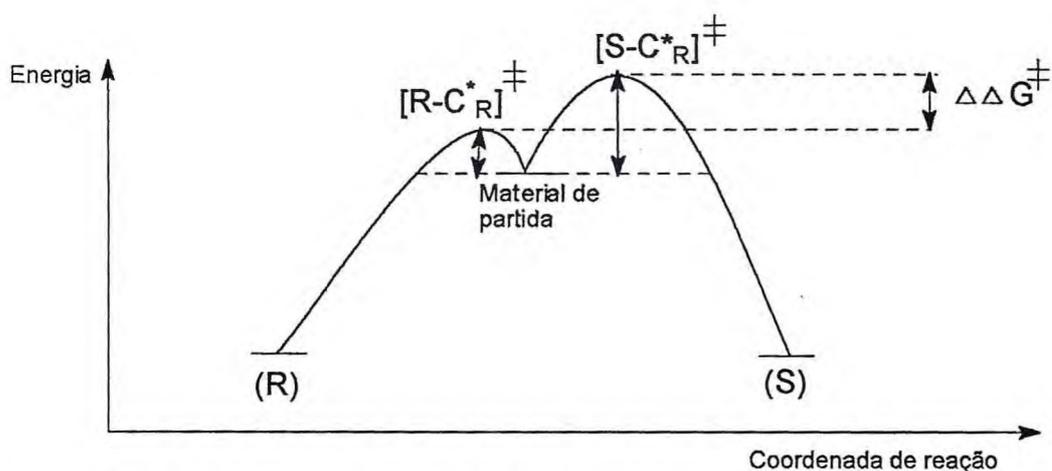


Obs.: ordem de prioridade  $C > B > A$ .

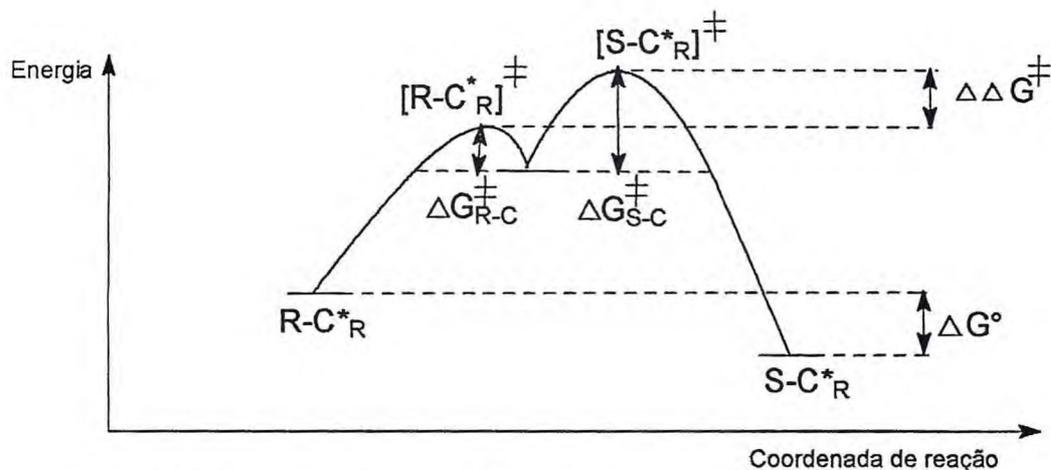


**Figura 1** – Gráfico da energia versus coordenadas de reação dos estados de transições enantioméricos  $R^\ddagger$  e  $S^\ddagger$ .

Para que uma síntese assimétrica forme produtos em razões diferentes, os estados de transições devem ser diastereoisoméricos, o que significa uma diferença nas energias de ativações. Quando a seletividade nas sínteses assimétricas for ditada pelas diferenças das energias de ativações ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) diz-se que a reação ocorreu sob o controle cinético (Figura 2), mas quando a reação for reversível, a seletividade no equilíbrio dependerá da diferença da energia livre ( $\Delta G^\circ$ ) do produto, ocorrendo assim um controle termodinâmico (Figura 3).<sup>1</sup>



**Figura 2-** Gráfico da energia versus coordenada de reação dos estados de transições diastereoisoméricos sob controle cinético.



**Figura 3-** Gráfico da energia versus coordenada de reação dos estados de transição diastereoméricos sob controle termodinâmico.

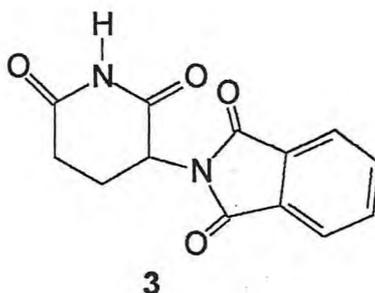
Observando a situação descrita na Figura 3, percebe-se que inicialmente, sob condições de controle cinético o produto de configuração R é predominante. Em contraste, sob condições de controle termodinâmico o produto predominante é de configuração S, pois é o produto mais estável. A razão dos produtos depende diretamente da magnitude de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  (controle cinético) ou  $\Delta G^\circ$  (controle termodinâmico). Uma síntese assimétrica é considerada eficiente, se sua seletividade for pelo menos igual a 85:15, para isto requer  $\Delta G^\circ$  ou  $\Delta\Delta G^\ddagger \geq 1,0$  Kcal/mol. Em uma diferença energética de 1,5 Kcal/mol o isômero predominante se formará em 92%, e uma seletividade maior que 85% será garantida. Geralmente, a diferença energética é proveniente de interações estéricas ou eletrostáticas que podem não favorecer um dos estados de transição ou um dos produtos no equilíbrio.<sup>1</sup>

### 1.1.2 – Importância da Síntese Assimétrica.

O grande interesse pela síntese orgânica assimétrica é devido à importância de compostos enantiomericamente puros possuírem atividades biológicas. Muitas drogas quirais possuem dois ou mais estereoisômeros, que do ponto de vista da atividade biológica são consideradas como substâncias distintas. Por exemplo, apenas o estereoisômero dextrorrotatório do ácido tartárico é metabolizado pela

*penicillium glaucum*; a (+)-acetil- $\beta$ -metilcolina apresenta 230 vezes mais atividade muscular que seu enantiômero; o (+)-ácido ascórbico tem propriedades escorbútica, mas seu enantiômero levorotatório é inativo; a atividade herbicida do ácido  $\alpha$ -fenóxi-propriônico reside predominantemente no enantiômero R.<sup>1</sup>

Um exemplo clássico da diferença de atividades biológicas de estereoisômeros ocorreu na década de 1960 quando implantaram no mercado a droga talidomida **3** como um poderoso tranqüilizante. O enantiômero S age realmente como tranqüilizante, mas seu enantiômero R causa distúrbios fetais. Como nessa droga estavam presentes os dois enantiômeros em proporções iguais, ocorreram vários transtornos com conseqüências catastróficas nessa época.<sup>5</sup>



Diante das diferentes atividades de estereoisômeros, os químicos procuraram sintetizar compostos com alta pureza enantiomérica, para só assim testarem suas atividades biológicas.

## 1.2 – CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF) ASSIMÉTRICA.

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método reacional que consiste reagir um substrato dissolvido em uma fase orgânica com um reagente presente numa outra fase (aquosa ou sólida) por intermédio de um agente transferidor denominado catalisador de transferência de fase.<sup>6-8</sup> Quando estes catalisadores são opticamente ativos, deparamos com uma catálise de transferência de fase assimétrica, pertencendo ao método de quarta geração da síntese assimétrica (p. 5).

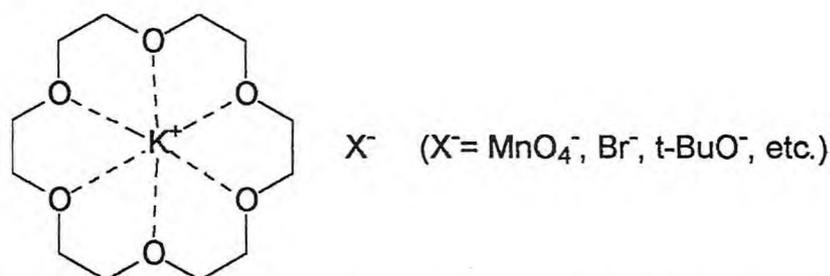
Reações catalíticas assimétricas apresentam vantagens em relação a processos catalíticos normais, tais como: aceleração cinética, altos rendimentos, condições brandas e possibilidades de processos contínuos, bem como a utilização de quantidade catalítica do meio quiral, geralmente de alto custo. Além das

vantagens supracitadas, a CTF assimétrica apresenta vantagens adicionais devido à facilidade de preparação dos catalisadores, sais de amônio quaternário quirais, que são, geralmente, bons catalisadores enantiosseletivos<sup>8</sup>. Nos próximos tópicos apresentaremos uma revisão sobre o emprego de alguns catalisadores quirais de transferência de fase nas sínteses orgânicas assimétricas de quarta geração.

## 1.2.1 – Catalisadores de Transferência de Fase Assimétrica.

### 1.2.1.1 – Éteres Coroa.

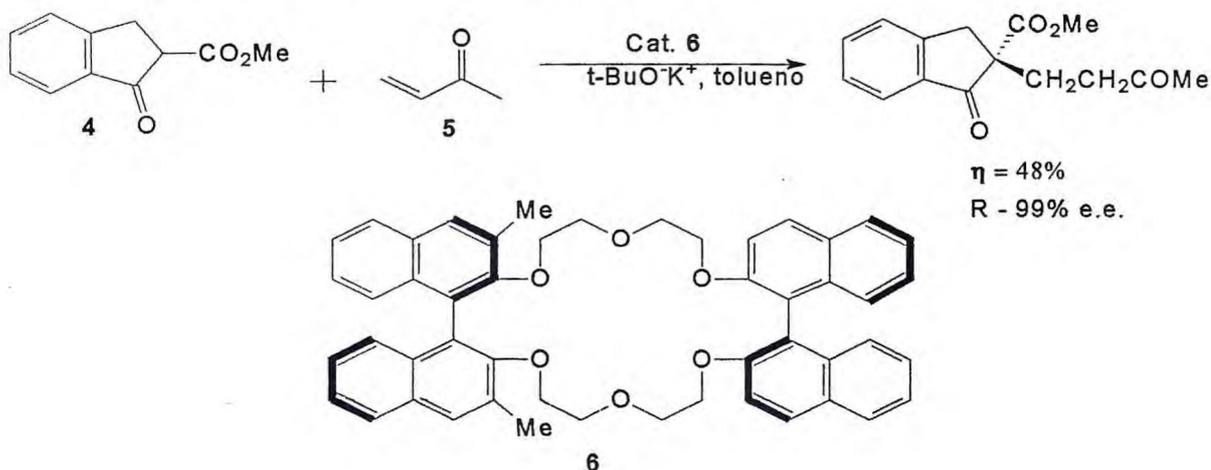
O uso de poliéteres coroa como catalisadores de CTF está baseado na sua capacidade de complexação específica com cátions (Figura 4), facilitando a solubilidade de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes de baixa polaridade e fornecendo um nucleófilo reativo, menos associado e menos solvatado.<sup>9</sup>



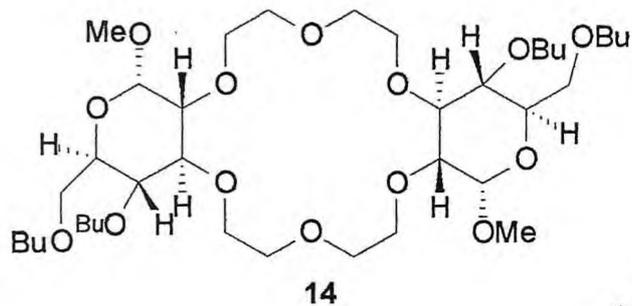
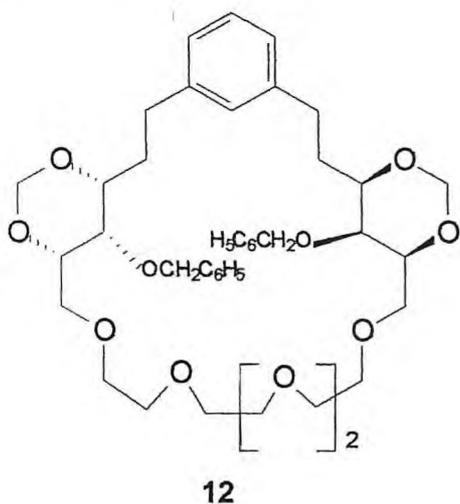
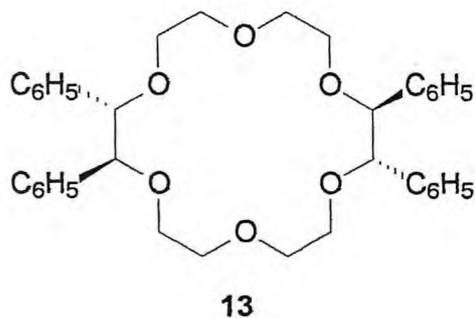
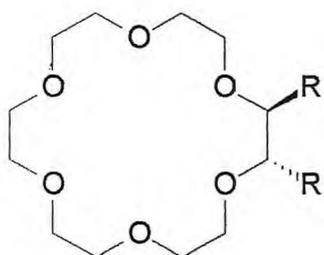
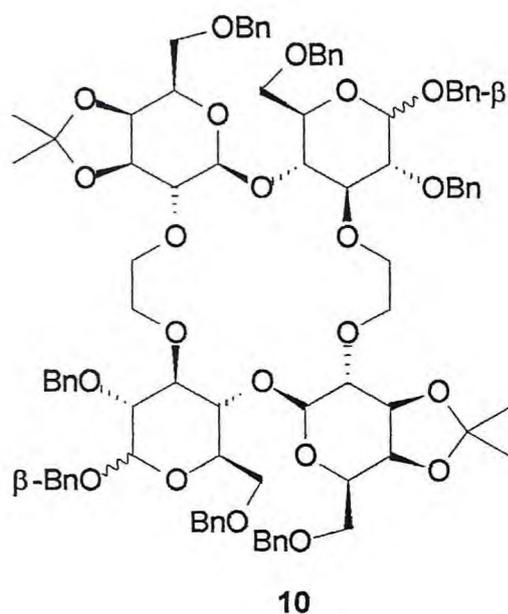
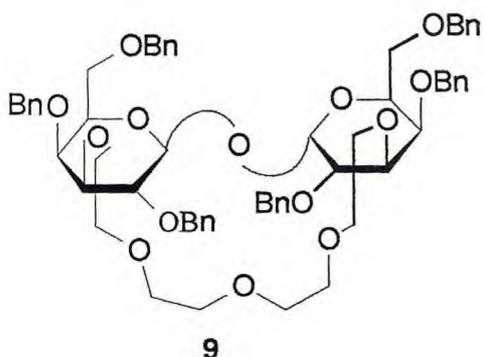
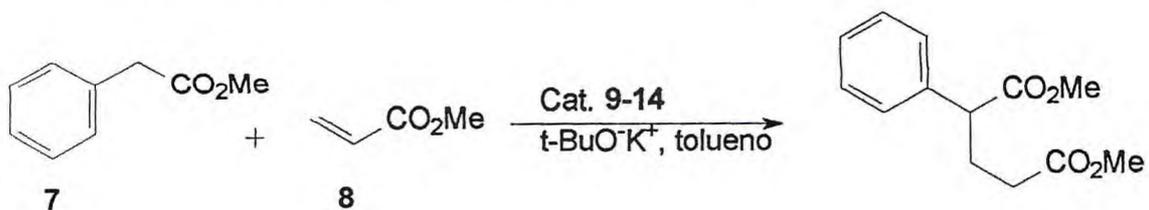
**Figura 4:** Formação do complexo de íon potássio com o éter 18-coroa-6.

Abaixo encontram-se relacionadas algumas adições de Michael assimétricas catalisadas por éteres coroa quirais em sistemas de CTF sólido-líquido.

- Adição do  $\beta$ -cetoéster **4** a metil vinil cetona **5**.<sup>10</sup>



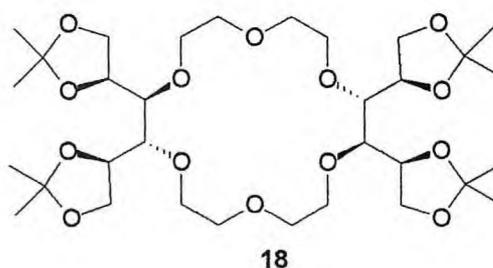
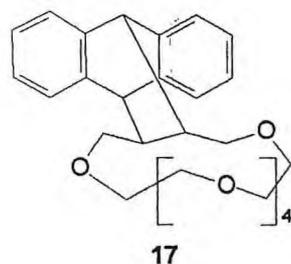
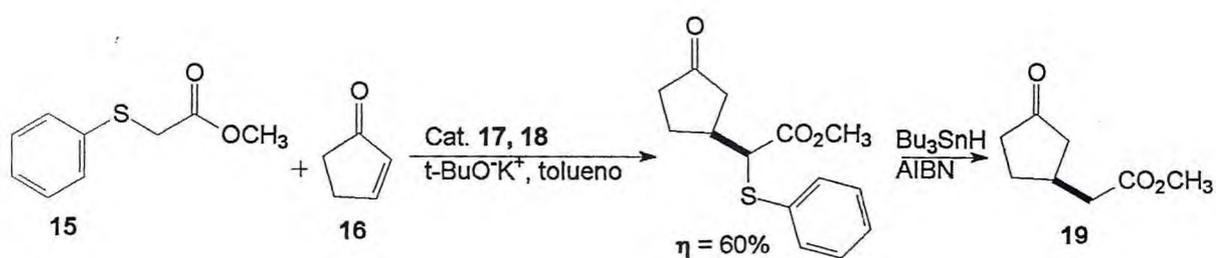
- Adição do fenilacetato de metila 7 a acrilato de metila 8.<sup>11-17</sup> Os resultados obtidos encontram-se sumariados na Tabela 1.



**Tabela 1:** Resultados das adições do fenilacetato de metila a acrilato de metila.

Entradas	Cat.	$\eta$ . (%)	e.e. (%)	Ref.
1	<b>9</b>	73	70(S)	11
2	<b>10</b>	86	45(R)	12
3	<b>11a</b>	95	79(S)	13
4	<b>11b</b>	70	71(R)	14
5	<b>12</b>	90	58(S)	15
6	<b>13</b>	96	41(S)	16
7	<b>14</b>	82	84(S)	17

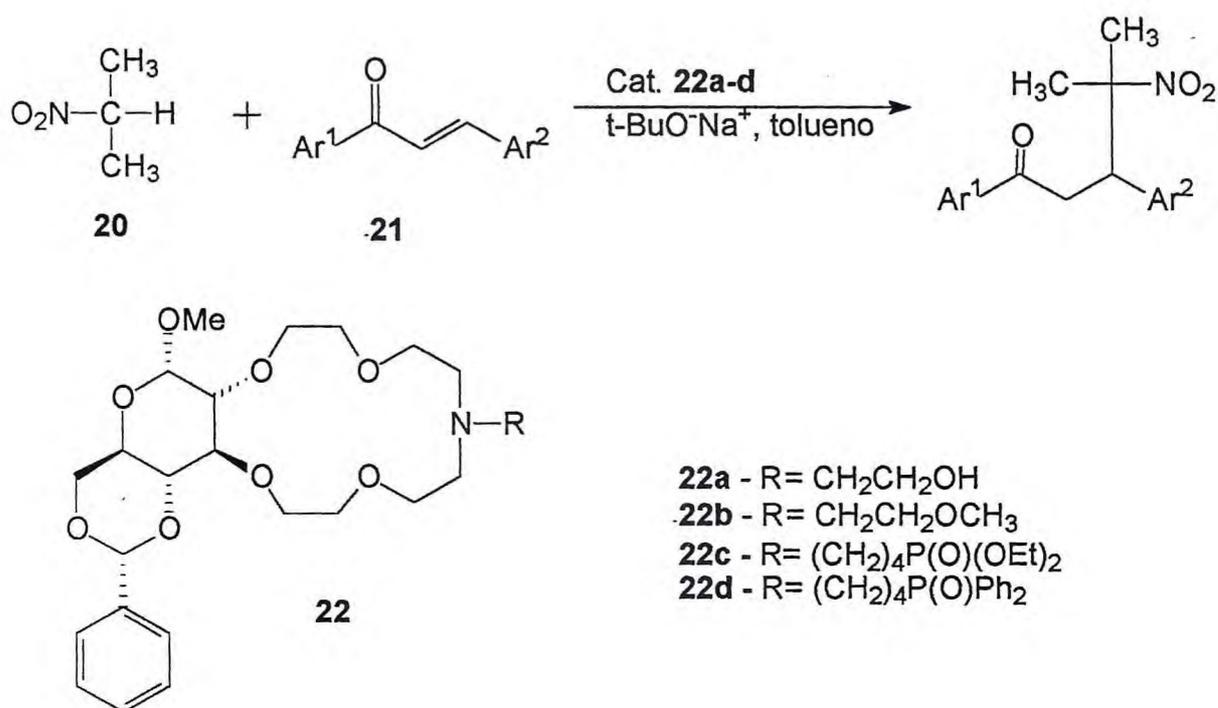
- Adição do feniltioacetato de metila **15** a 2-ciclopentenona **16**.<sup>18,19</sup> Os resultados estão sumariados na Tabela 2.



**Tabela 2:** Resultados das adições do feniltioacetato de metila a 2-ciclopentenona.

Entradas	Cat.	$\eta$ de <b>19</b> (%)	e.e. de <b>19</b> (%)	Ref.
1	<b>17</b>	86	41(S)	18
2	<b>18</b>	98	71(S)	19

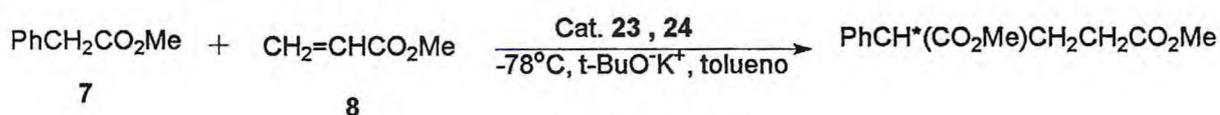
- Adição do 2-nitropropano **20** a chalcona **21**.<sup>20-22</sup> Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3.



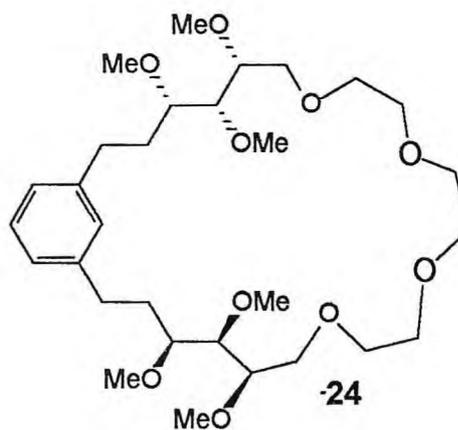
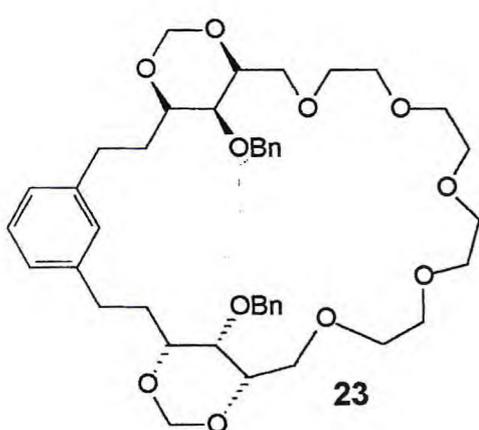
**Tabela 3:** Resultados das adições do 2-nitropropano as chalconas.

Entradas	Chalconas		Cat.	$\eta$ . (%)	e.e. (%)	Ref.
	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>				
1	Ph	Ph	<b>22a</b>	75	60(S)	20
2	Ph	Ph	<b>22b</b>	39	83(S)	21
3	Ph	Ph	<b>22c</b>	45	87(R)	22
4	4-CH <sub>3</sub> Ph	Ph	<b>22d</b>	45	64	22
5	Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	<b>22d</b>	67	78	22
6	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	<b>22d</b>	52	67	22

Maarschalkerwaard et al.<sup>15</sup> propuseram um mecanismo de ação dos éteres coroa como indutores quirais na adição de Michael do fenilacetato de metila **7** ao acrilato de metila **8** na presença de tert-butóxido de potássio.



Cat.	Tempo	$\eta$ (%)	e.e. (%)
<b>23</b>	1h	90	58(S)
<b>24</b>	1h	83	53(S)



Tal mecanismo baseia-se em uma coordenação entre o íon potássio da base (t-BuOK) com os oxigênios etéricos da parte polar dos macrocíclicos e uma interação eletrostática entre o nucleófilo derivado do fenilacetato **7** com o íon potássio, proporcionando uma conformação relativa para com os catalisadores que

será determinada pelos efeitos estéricos dos substituintes e pelas regiões micro-ambientais do anel, a saber: a região hidrofóbica aromática contendo o grupo fenila e a região polar consistindo na cadeia etérica polietilênica (Figuras 5 e 6).

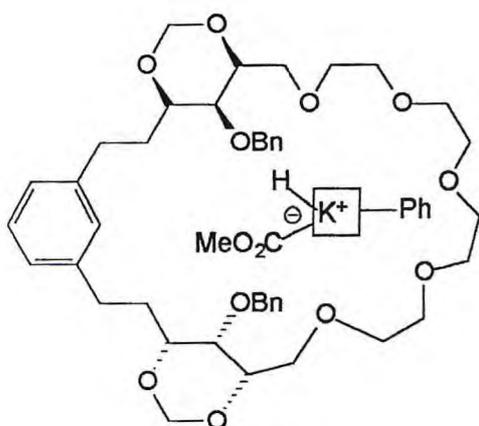


Figura 5

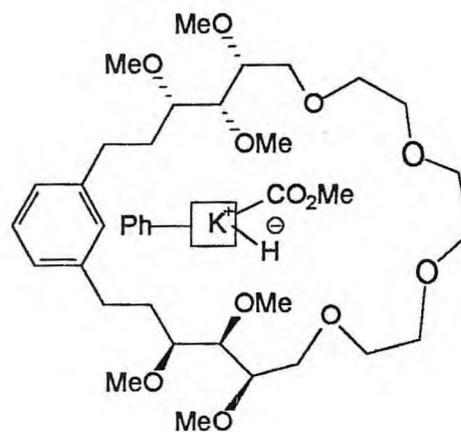


Figura 6

Estas conformações no estado de transição determinará a configuração do centro estereogênico gerado na ligação C-C nas adições de Michael. Quando o ânion de **7** se aproxima pela face- $\beta$  (face em que os substituintes etéricos localizam-se acima do plano do macrocíclico) da região polar do catalisador **23** (Figura 5) a orientação mais favorável será alcançada quando: i) o grupo fenila de **7** ficar distante da porção aromática do macrocíclico, devido o impedimento estérico com o grupo  $\beta$ -benzila, e ii) o substituinte éster ficar na posição menos impedida, que é, a porção  $\alpha$ -benzila.

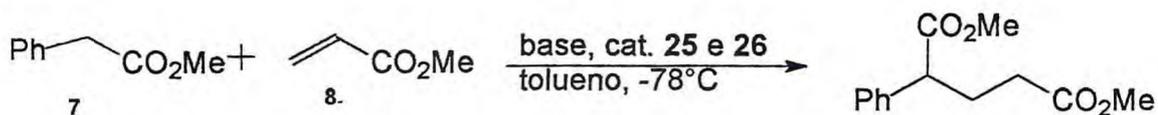
Em contraste, a face- $\beta$  do catalisador **24** é livre de impedimento estérico e conseqüentemente, a conformação do ânion de **7** com o catalisador será controlada pela região micro-ambiental do catalisador. Isto resulta na localização do grupo fenila de **7** na região hidrofóbica da face- $\beta$  e a porção éster acima na face  $\alpha$  do metil éter (Figura 6).

Os estados de transições do complexo catalisador-ânion (Figuras 5 e 6) com o éster acrilato **8**, deve resultar na formação do aduto de Michael com a configuração S, como observado experimentalmente.<sup>15</sup>

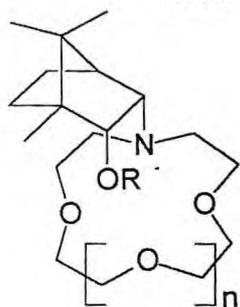
Brunet et al.<sup>23</sup> estudaram a adição de Michael do fenilacetato de metila **7** ao acrilato de metila **8**, na presença de ter-butóxido (de potássio ou sódio), ou hidreto

(de potássio ou sódio) e de catalisadores derivados da (1R)-(+)-cânfora (Esquema 4). Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 4.

#### ESQUEMA 4

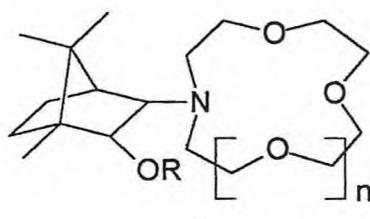


Base= t-BuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>; t-BuO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>; Na<sup>+</sup>H<sup>-</sup>; K<sup>+</sup>H<sup>-</sup>



**25**

(endo)



**26**

(exo)

n	R	exo	endo
1	H	1x	1n
2	H	2x	2n
2	Me	2x-OMe	2n-OMe
3	H	3x	3n
3	Me	3x-OMe	

**Tabela 4:** Resultados da adição de Michael do fenilacetato de metila ao acrilato de metila catalisada pelos éteres de coroa **25** e **26**.

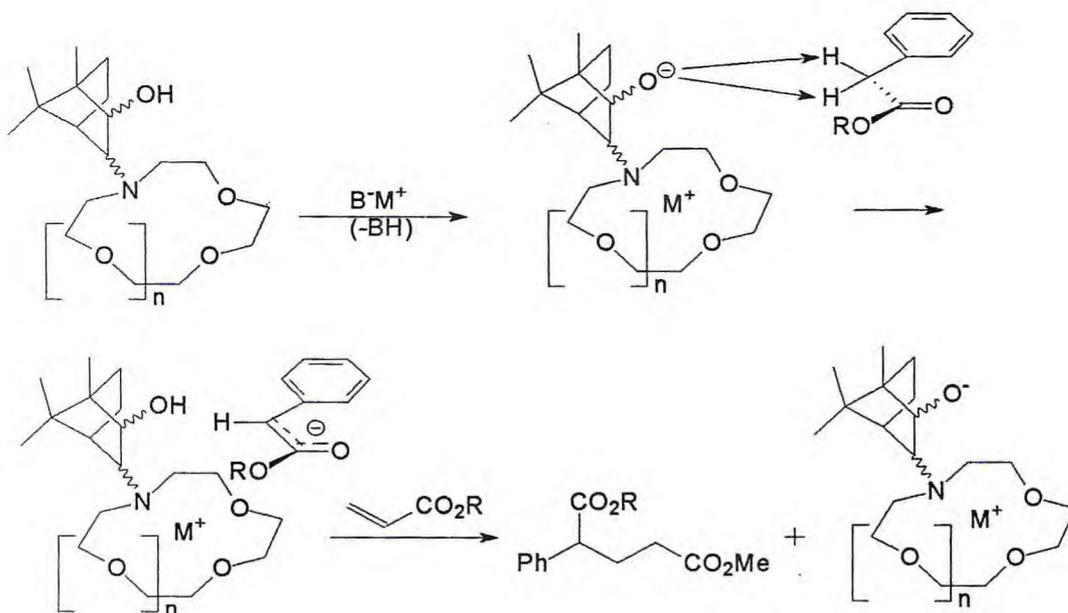
Entradas	Cat.	M <sup>+</sup> a	η (%)	e.e. (%)	Config.
1	1x	Na <sup>+</sup>	70	6	S
2	1n	Na <sup>+</sup>	63	34	S
3	2x	Na <sup>+</sup>	46	20	S
4	2x	K <sup>+</sup>	85	42	R
5	2x-OMe	K <sup>+</sup>	82	17	R
6	2n	Na <sup>+</sup>	65	83	S
7	2n-OMe	Na <sup>+</sup>	22	14	S
8	2n	K <sup>+</sup>	72	43	S
9	3x	K <sup>+</sup>	85	38	R
10	3x-OMe	K <sup>+</sup>	40	45	R
11	3n	Na <sup>+</sup>	15	19	S
12	3n	K <sup>+</sup>	75	35	S

<sup>a</sup> Cátion da base: ter-butóxido ou hidreto.

Através da análise dos resultados apresentados na Tabela 4, foi possível obter informações que auxiliaram na proposta do mecanismo reacional, a saber: i) no estudo dos éteres coroa **25** e **26** com o grupo hidroxila foram obtidos valores similares valores de e.e. quando empregaram-se tanto os ter-butóxidos ou hidretos metálicos; ii) a metilação da hidroxila dos catalisadores **25** e **26** (2n-OMe) diminuiu a enantiosseletividade e o rendimento (entradas 6 e 7); o valor de e.e. diminuiu quando utilizou-se 2x-OMe (entradas 4 e 5) e não afetou significativamente o e.e quando 3x-OMe foi usado (entradas 9 e 10); iii) a mudança de  $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  no caso de 2x (entradas 3 e 4) resultou na reversão da estereoquímica do aduto de S para R. A mudança do cátion também diminuiu a seletividade do aduto S no caso de 2n (entradas 6 e 8) mas aumentou quando empregou-se 3n (entradas 11 e 12).

Para explicar os resultados estereoquímicos da reação, os autores propuseram um mecanismo de ação dos catalisadores explicitado no Esquema 5.

#### ESQUEMA 5

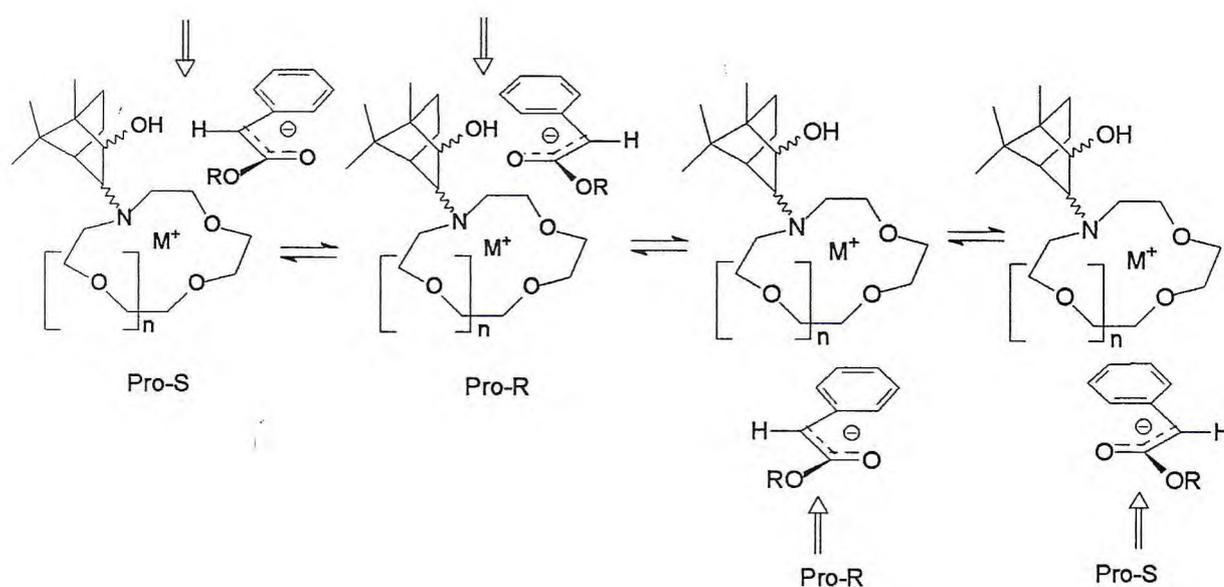


Inicialmente, deve ocorrer a desprotonação do grupo hidroxila do catalisador gerando um complexo entre o éter coroa e o metal alcalino, favorecido pela forte interação entre a carga negativa do grupo alcóxido e o cátion metálico. Em seguida, o fenilacetato se aproxima da face do éter coroa onde se encontra o átomo de

oxigênio negativo. Assim, ocorreria uma influência quiral da metade da porção borneol do catalisador favorecendo a abstração de um dos prótons do fenilacetato pelo grupo alcóxido formando um par iônico quiral (Esquema 5). Se o ataque ao acrilato ocorresse antes de qualquer equilibração, a enantiosseletividade observada seria resultado de um controle cinético e portanto diretamente proporcional à habilidade da metade da porção borneol em discriminar entre os hidrogênios benzílicos na abstração protônica.

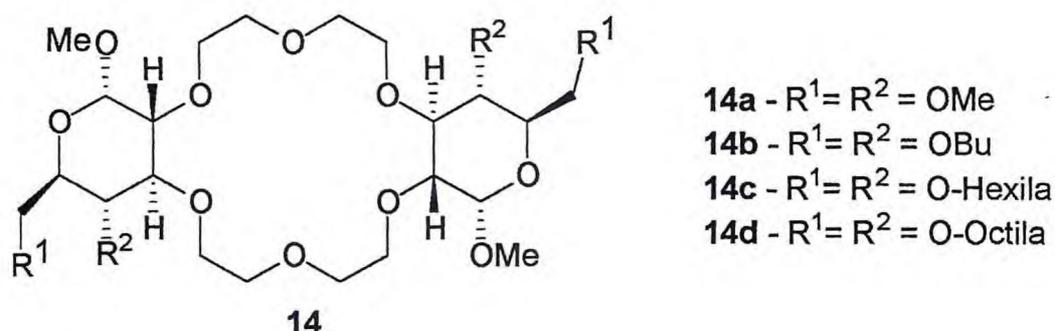
Ocorrendo a equilibração, a estereoquímica da reação seria controlada pela estabilidade relativa dos pares iônicos formados entre enolatos pro-R ou pro-S, o íon metálico alcalino e o éter coroa (Esquema 6).

**ESQUEMA 6**



O complexo entre o éter coroa e o íon metálico alcalino gera uma estabilização extra por quelação deste último com o oxigênio do grupo hidroxila, e o par iônico com o enolato pode, em princípio, ser estabilizado por cada uma das duas faces do éter coroa (Esquema 6). Do ponto de vista estérico, a face menos impedida e também a que não favorece assimetria é aquela abaixo do grupo borneol. Por este ponto de vista, um controle cinético é em princípio esperado resultando em altos valores de e.e., de até 83%.

Tõke et al.<sup>24</sup> selecionaram a reação modelo de adição do fenilacetato de metila **7** ao acrilato de metila **8** (Esquema 4) utilizando KOt-Bu como base para testar a indução assimétrica catalítica dos éteres de coroa **14**. Os resultados de seus experimentos encontram-se sumariados na Tabela 5.

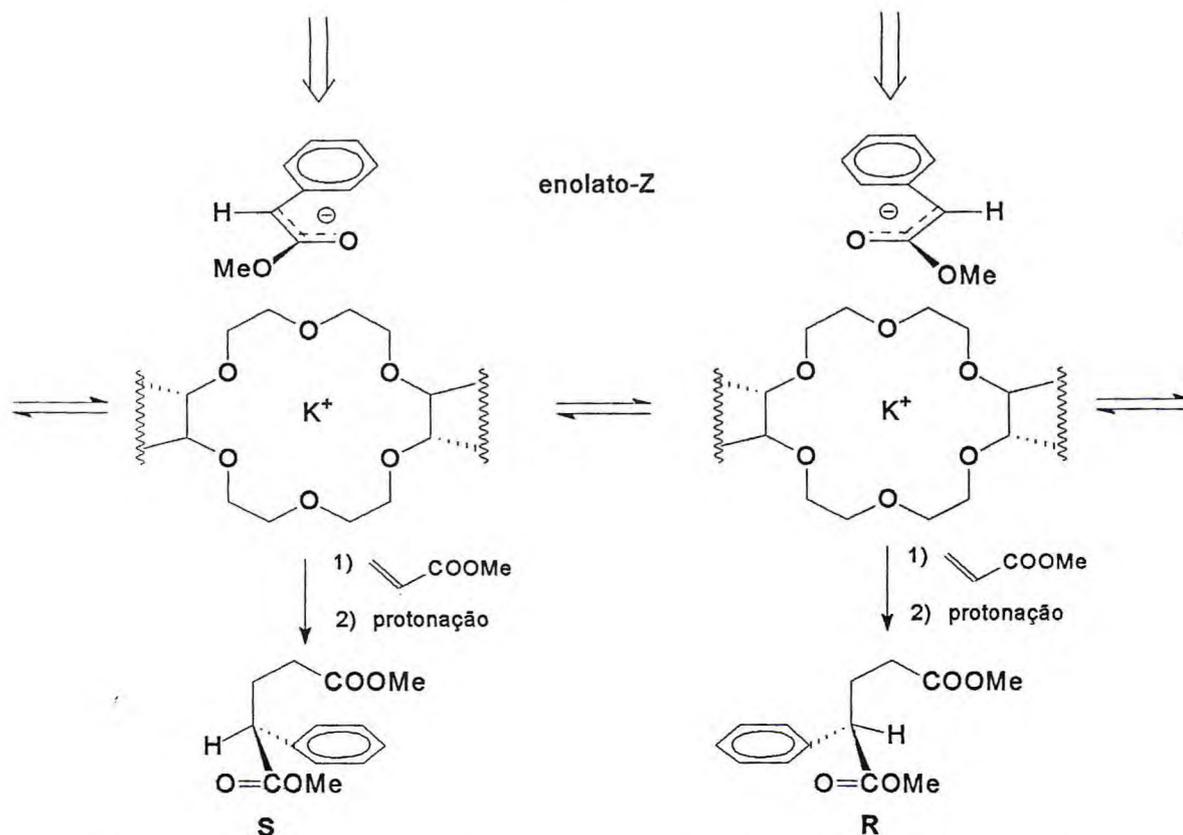


**Tabela 5:** Adição assimétrica de Michael entre **7** e **8** na presença dos catalisadores **14** em tolueno por 8 minutos.

Entradas	Cat.	$\eta$ do aduto (%)	e.e. (%)	Config.
1	<b>14a</b>	100	76,4	S
2	<b>14b</b>	100	80,0	S
3	<b>14c</b>	69,3	46,0	S
4	<b>14d</b>	69,2	29,0	S

Os autores verificaram que todos catalisadores utilizados causaram indução assimétrica levando ao produto com mesma configuração S. Os rendimentos e os excessos enantioméricos dependem dos substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> do catalisador, sendo **14b** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBu) o catalisador que produziu maior valor de e.e. de 80% (Tabela 5, entrada 2). Para explicar a estereoquímica da reação, tais autores propuseram a existência de um equilíbrio entre os pares iônicos formado pelo enolato-Z, o íon metálico alcalino e o éter coroa (Esquema 7). Tal proposta é semelhante a relatada por Brunet et al.<sup>23</sup> para explicar a estereoquímica da mesma reação utilizando catalisadores derivados (1R)-(+)-cânfora (Esquema 6).

## ESQUEMA 7



Töke et al.<sup>24</sup> sugeriram que a configuração S do aduto de Michael é favorecida pela estabilidade relativa do complexo (enolato-Z / íon metálico / éter coroa) no equilíbrio, em que o enolato-Z interage com a face *si* e após protonação resulta no aduto de configuração S.

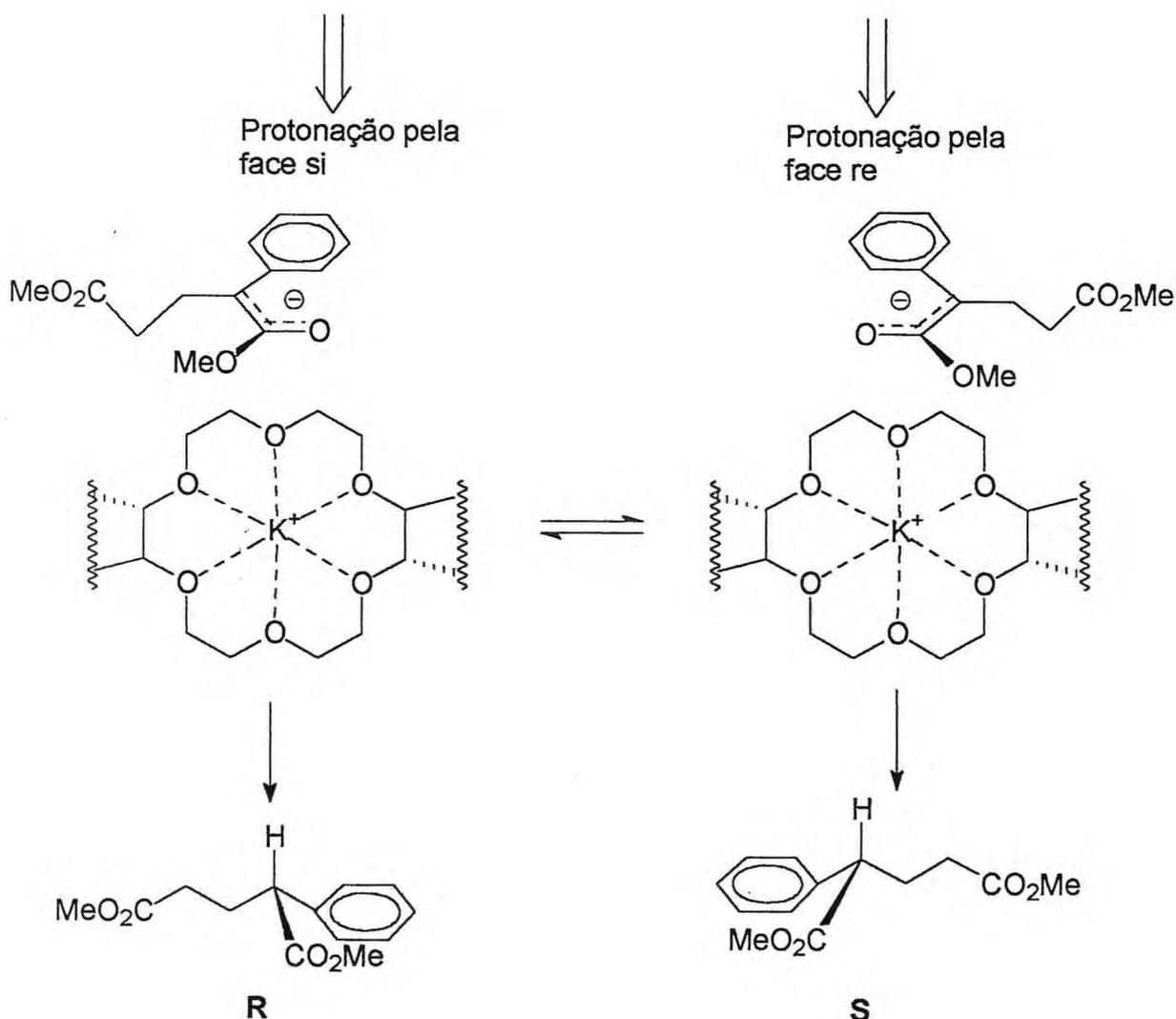
Estes autores,<sup>24</sup> também observaram que os valores de e.e. dependem do tempo de reação (Tabela 6). Os valores de e.e. diminuem de 84,4 para 80,0 e 76,4% a medida que o tempo de reação aumenta de 1 para 8 e 16 minutos, respectivamente.

**Tabela 6:** Adição assimétrica de Michael entre 7 e 8 na presença do catalisador 14b em tolueno variando o tempo de reação.

Entradas	Tempo (min.)	$\eta$ do aduto (%)	e.e. (%)
1	1	82	84,4
2	8	100	80,0
3	16	100	76,4

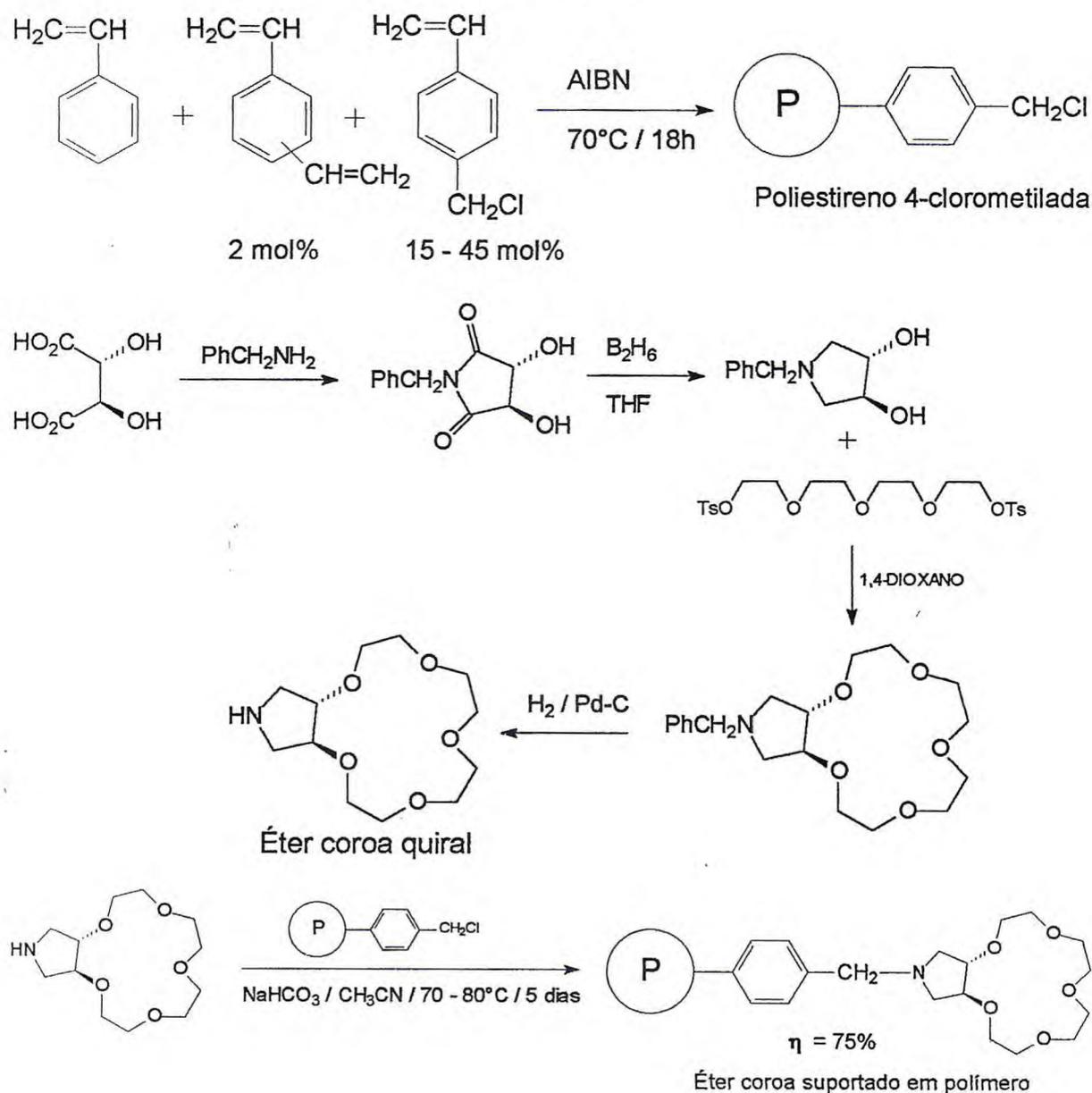
Através destes resultados, os autores deduziram que os valores de e.e. são determinados por dois fatores, a saber: formação da ligação C-C assimétrica resultante de um controle cinético continuamente modificado por outro processo, a desprotonação do aduto de Michael pelo complexo éter coroa-potássio e reprotonação do ânion resultando em racemização, como apresentado no Esquema 8. Logo, tempos curtos de reação desfavorece o processo de desprotonação-protonação do aduto, resultando assim em boa indução assimétrica.

### ESQUEMA 8

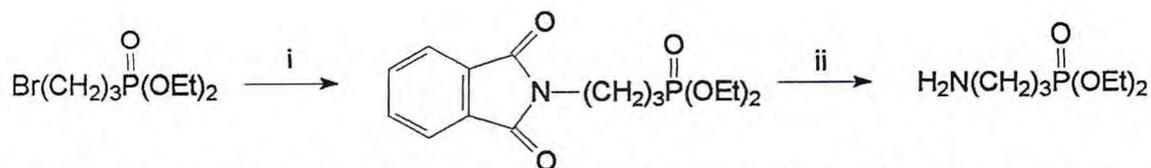


Estudos recentes, com a finalidade de melhorar a atividade catalítica e indução assimétrica na catálise de transferência de fase, demonstraram um grande interesse nas sínteses de novos éteres de coroa quirais, como exemplo citaremos: i) síntese de éter coroa quiral derivado do ácido L-(+)-tartárico imobilizado em resina de poliestireno 4-clorometilada<sup>25</sup> (Esquema 9); ii) síntese de éter azacoroa com cadeia lateral fosfonoalquila<sup>21</sup> (Esquema 10); iii) síntese de éter coroa engaiolado em binaftóis quirais<sup>26</sup> (Esquema 11) e iv) síntese de éter coroa complexado com metais, por exemplo o catalisador heterobimetálico aminodiol lantanídeo-sódio<sup>27</sup> (Esquema 12).

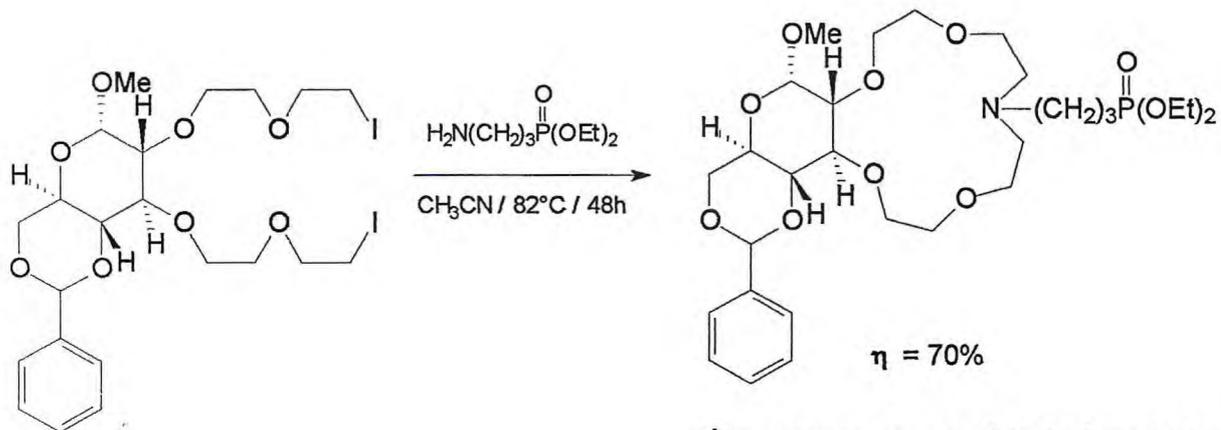
### ESQUEMA 9



### ESQUEMA 10

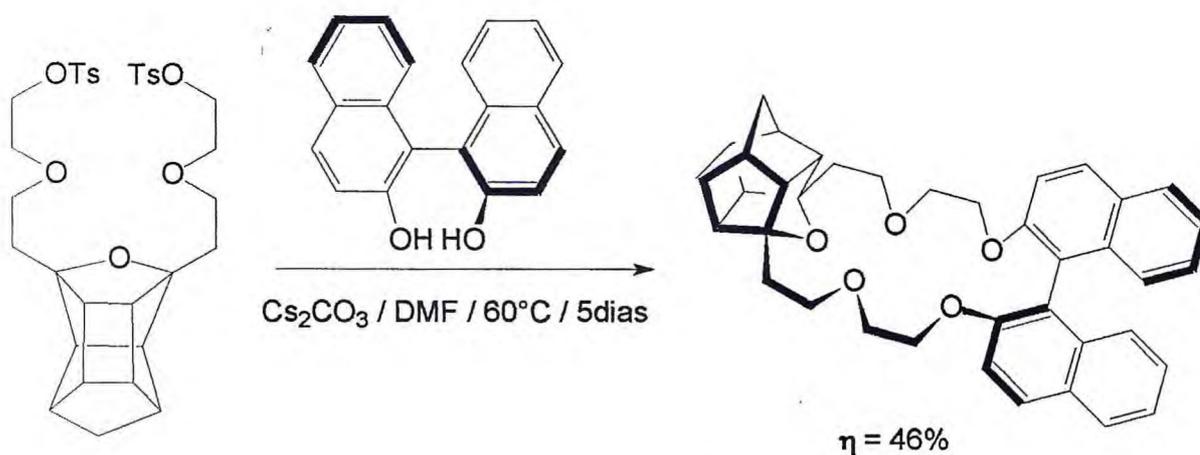


Reagentes e condições: i) ftalamida de potássio, DMF, 100°C, 8h; ii)  $(\text{H}_2\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 78°C, 1h



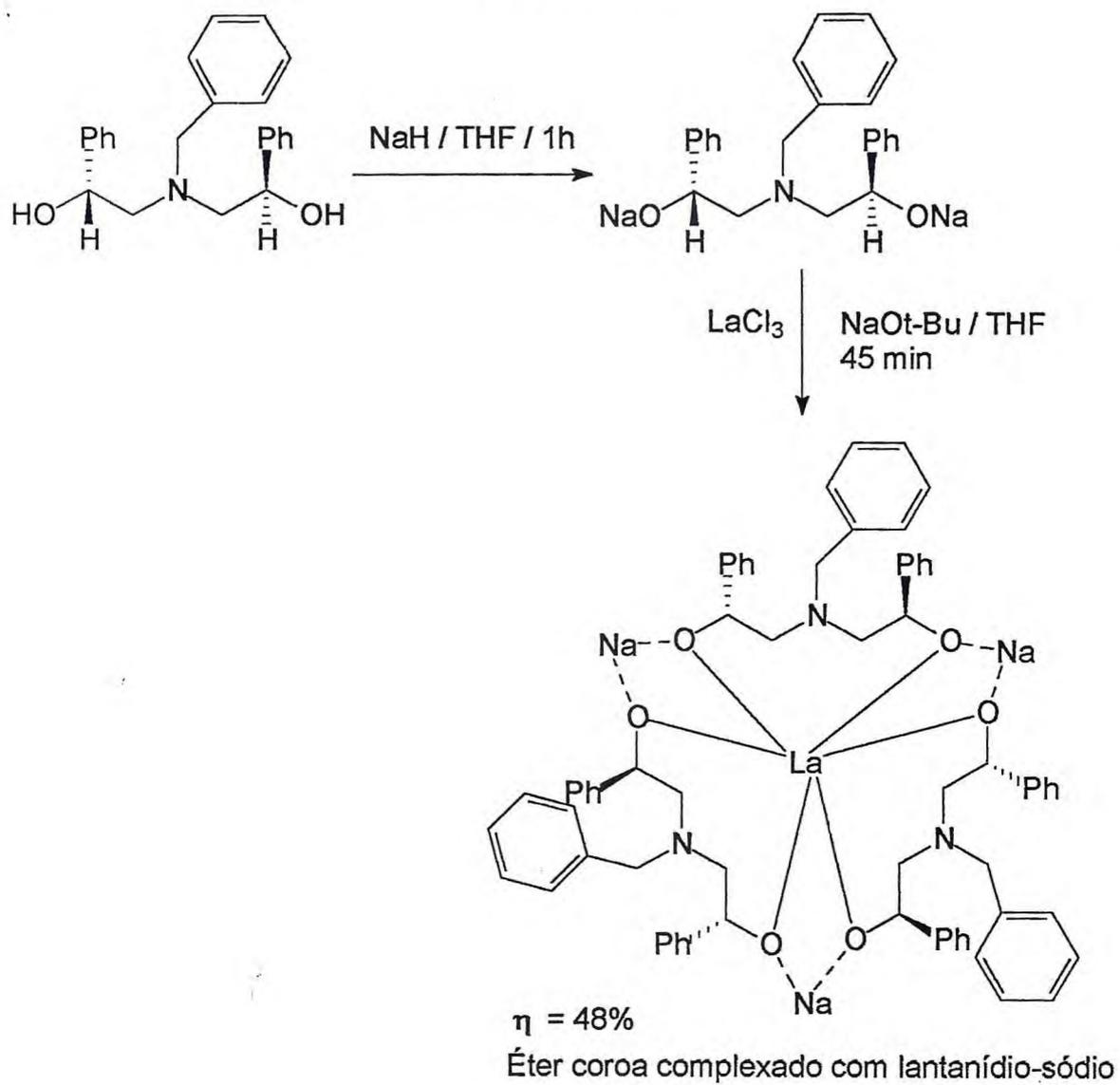
Éter azacoroa com cadeia fosfonoalquila

### ESQUEMA 11



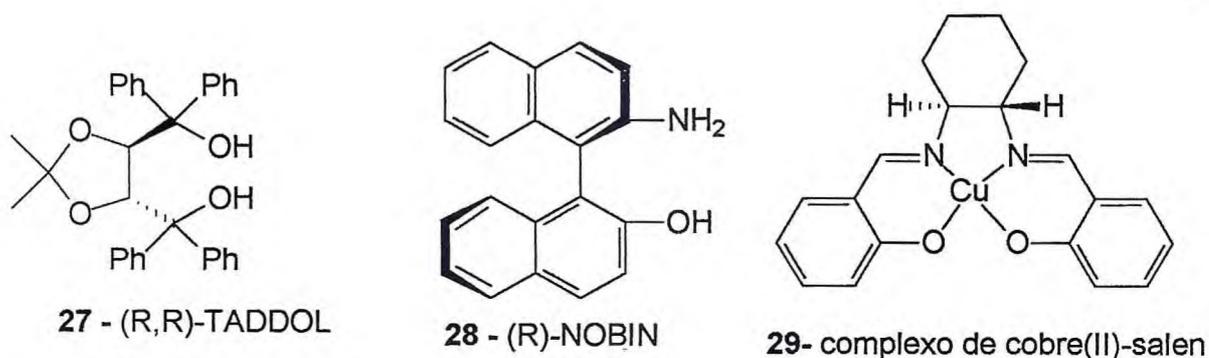
Éter coroa com sistema binaftol quiral

ESQUEMA 12



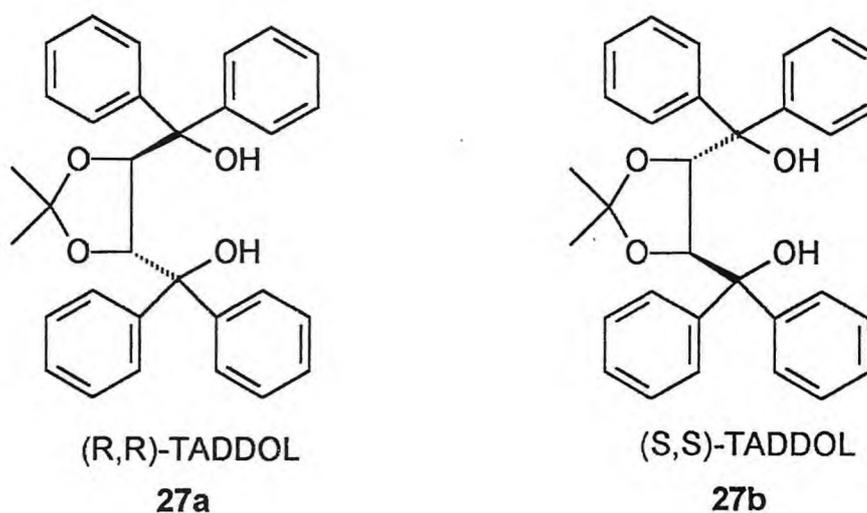
### 1.2.1.2 – Taddol , Nobin e Complexos de Metais-Salen.

Os compostos **27**, **28** e **29**, foram testados como catalisadores de transferência de fase pela primeira vez por Belokon et al.<sup>28-31</sup> e mostraram-se bons indutores assimétricos na síntese de  $\alpha$ -aminoácidos. As suas estruturas encontram-se representadas na Figura 7.

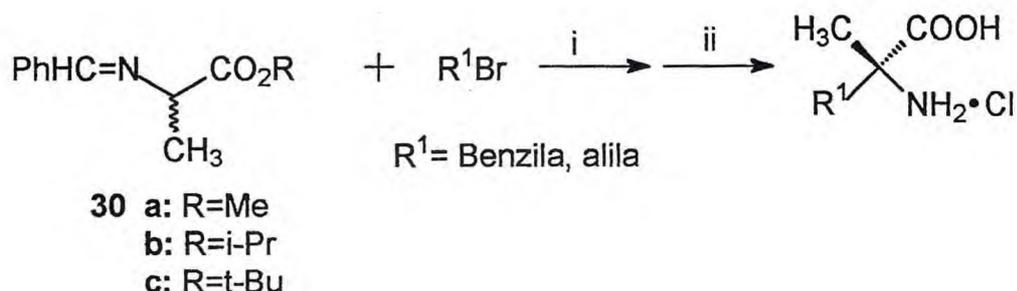


**Figura 7** – Estruturas do taddol, nobin e do complexo de cobre-salen

Belokon et al.,<sup>28</sup> buscando encontrar uma nova classe de catalisadores quirais de transferência de fase, utilizaram o (4R, 5R)- e o (4S, 5S)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) **27a,b** como indutor quiral na síntese assimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos não-proteínogênicos do tipo  $\alpha$ -metil-substituídos, partindo da base de Schiff derivada do benzaldeído com os ésteres racêmicos da alanina **30a-c**, Esquema 13.



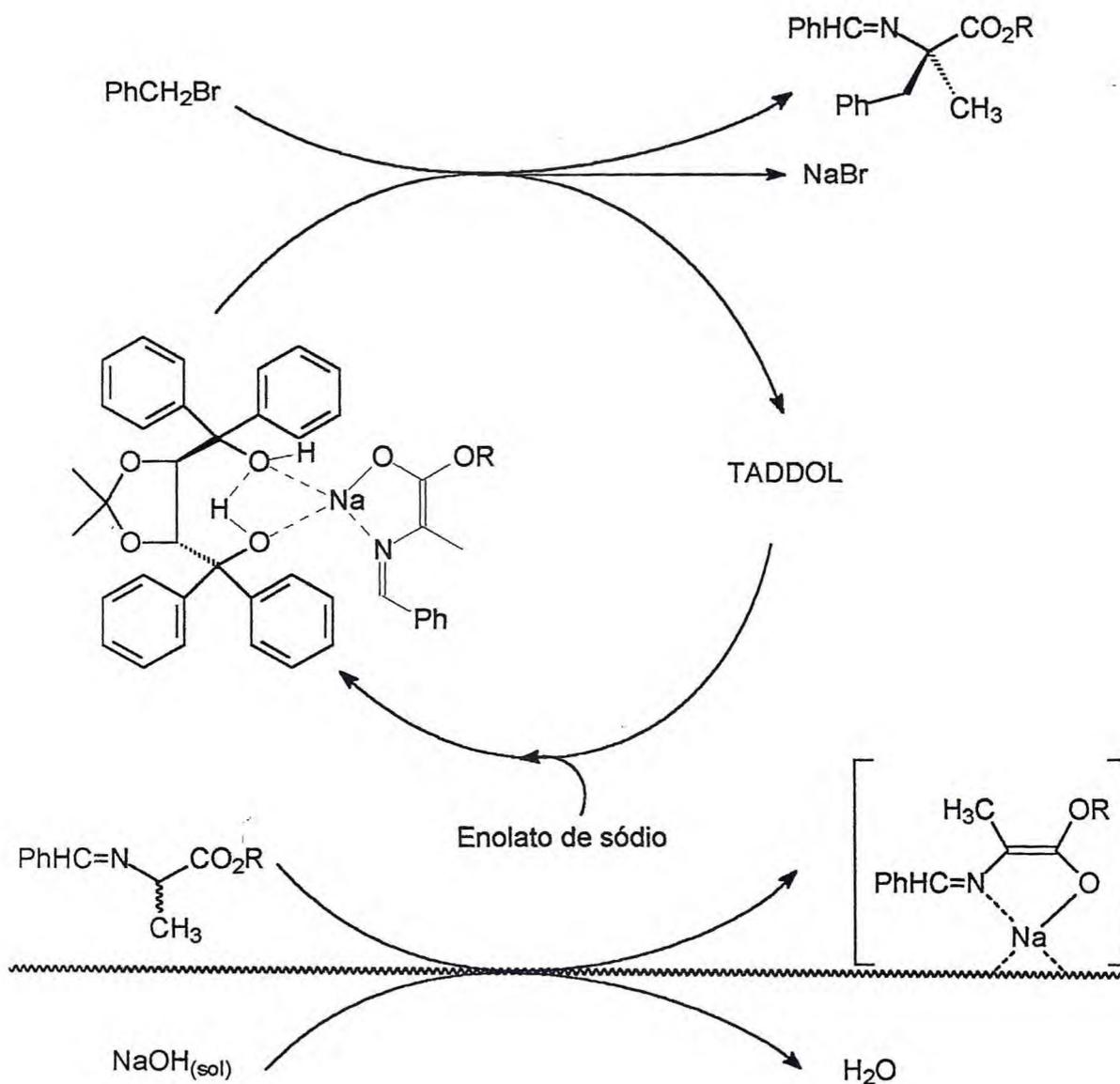
### ESQUEMA13



reagentes e condições: i) NaOH<sub>sol.</sub> (4-5 equiv.) ou NaH (2-4equiv.), (R,R)-TADDOL (0,1-1,0 equiv.), tolueno, argônio, t. a., 15-24h; ii) HCl-6N, t. a., 1h, extração do TADDOL, refluxo, 5h.

Tanto o (R,R)- como o (S,S)-TADDOL foram eficientes indutores assimétricos nas reações de alquilações (Esquema 13) com ambos tipos de base (NaOH ou NaH) e agentes alquilantes (brometo de benzila e alila), promovendo e.e. de até 82%. Belokon et al.<sup>28</sup> propuseram que sob as condições empregadas, o TADDOL não atue como base. Sabendo-se que o pKa dos substratos **30a-c** é cerca de 20 e os valores de pKa de álcoois terciários são de aproximadamente 30 (pKas determinados em DMSO), seria improvável que o TADDOL fosse ionizado primeiro para agir como base. Além do mais, após a reação, o TADDOL é recuperado da mistura sem detecção de produtos O-alkilados. Estas observações, segundo os autores, prova indiretamente que não ocorreu nenhuma ionização do TADDOL sob as condições experimentais. Por outro lado, a estrutura rígida do TADDOL estabelece necessariamente a formação de um complexo hidrofóbico do cátion, como indicado no Esquema 14. Finalmente, uma ligação de hidrogênio intermolecular entre o substrato e o TADDOL estabiliza o complexo entre o par iônico enolato-TADDOL.

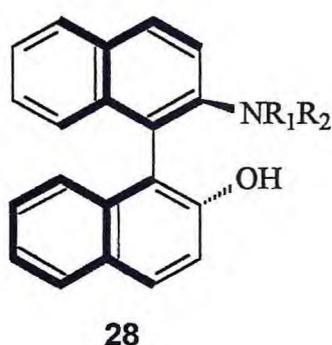
### ESQUEMA 14



A estrutura dos substratos **30a-c** influenciaram nos valores de e.e. da alquilação. Um aumento no volume do grupo R (Me, i-Pr e t-Bu) foi acompanhado com o decréscimo nos valores de e.e. dos produtos alquilados (70, 60 e 40%, respectivamente) devido a dificuldade de formação do complexo entre o enolato e o TADDOL.

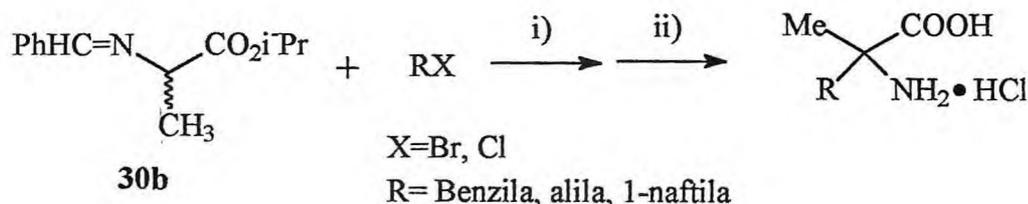
Apesar das condições das alquilações não terem sido otimizadas para altos valores de e.e., os resultados obtidos por estes autores podem ser comparados, favoravelmente, com outros métodos de alquilações sob CTF assimétricas. Portanto os autores propuseram assim, a criação de um novo catalisador quiral de transferência de fase, o TADDOL.

Belokon et al.<sup>29</sup> testaram a aplicação do 2-hidróxi-2'-amino-1,1'-binaftila (NOBIN) **28a** e seus derivados **28b-h** como catalisadores na síntese assimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos não naturais (Esquema 15).



(*R<sub>a</sub>*)- ou (*S<sub>a</sub>*)-**28a**; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>H (NOBIN)  
 (*S<sub>a</sub>*)-**28b**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= Me  
 (*S<sub>a</sub>*)-**28c**; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= Me  
 (*R<sub>a</sub>*)-**28d**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= i-Pr  
 (*R<sub>a</sub>*)-**28e**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 (*R<sub>a</sub>*)-**28f**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= Ad (adamantila)  
 (*S<sub>a</sub>*)-**28g**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= Ph  
 (*R<sub>a</sub>*)-**28h**; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

#### ESQUEMA 15

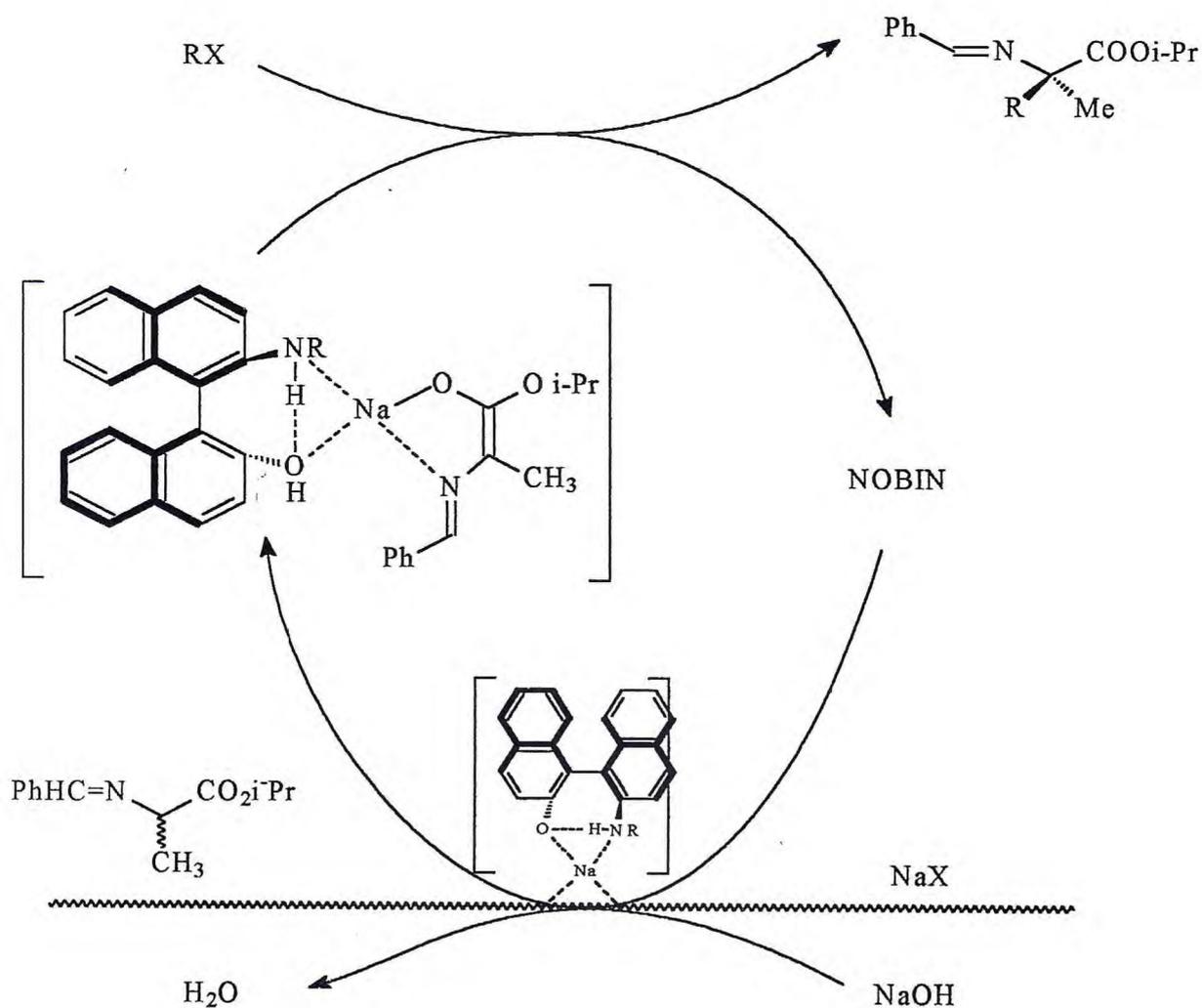


reagentes e condições: i) NaOH<sub>sol.</sub> (4 equiv.) ou NaH (2 equiv.), NOBIN ou derivados (0,1-1,0 equiv.), tolueno, argônio, 20°C., 4 h; ii) HCl-6N, 20°C., 1h, extração do NOBIN ou derivados, refluxo.

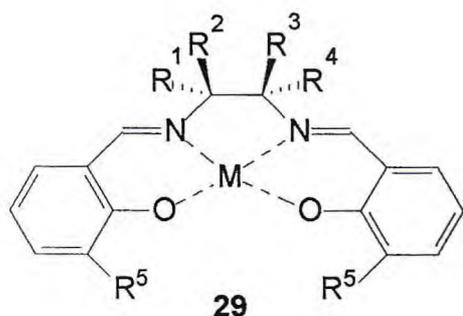
O (*R<sub>a</sub>*) e o (*S<sub>a</sub>*)-NOBIN foram indutores assimétricos eficientes na reação de alquilação (Esquema 15) levando a e.e. de até 68%, com ambos tipos de bases e agentes alquilantes. A introdução de grupos alquilas no nitrogênio do NOBIN (derivados **28b-h**) resultou em diminuição nos valores de e.e. do produto alquilado. Esses autores acreditam que diferentemente do TADDOL, o NOBIN e seus

derivados agem como bases quirais, ionizando o substrato **30b** devido ter pKa 18 inferior ao pKa 20 do substrato. Portanto, hidroxila fenólica do NOBIN é ionizada em solventes apróticos e passa a agir como base. Por outro lado, a estrutura neutra do NOBIN promove a formação de um complexo hidrofóbico com os metais alcalinos dos sólidos NaOH e NaH estabilizado por uma ligação de hidrogênio com o substrato ionizado (Esquema 16). Segundo os autores, o agregado não reativo dos enolatos de sódio gerado por **30b** pode ser ativado para uma C-alkilação devido a complexação com o NOBIN na forma neutra agindo como um catalisador quiral para C-alkilação assimétrica de C-H ácidos sob condições de CTF.

ESQUEMA 16



Posteriormente, os mesmos autores<sup>30,31</sup> utilizaram os complexos quirais Salen-Metais **29a-h** como catalisadores de transferência de fase. Tais catalisadores foram testados na reação modelo, atrativa para teste de catalisadores quirais, que é a alquilação da base de Schiff **30b** com o brometo de benzila sob condições de CTF (Esquema 13), p.25.



- 29a:  $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Ni(II)$   
 29b:  $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Cu(II)$   
 29c:  $R^1=(CH_2)_2S^+Me_2$ ;  $R^2=R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Ni(II)$   
 29d:  $R^1=(CH_2)_2SMe$ ;  $R^2=R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Ni(II)$   
 29e:  $R^1=R^2=(CH_2)_4$ ;  $R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Ni(II)$   
 29f:  $R^1=R^2=(CH_2)_4$ ;  $R^3=R^4=R^5=H$ ;  $M=Cu(II)$   
 29g:  $R^1=R^2=(CH_2)_4$ ;  $R^3=R^4=H$ ;  $R^5=t-Bu$ ;  $M=Ni(II)$   
 29h:  $R^1=R^2=H$ ;  $R^3=R^4=(CH_2)_4$ ;  $R^5=H$ ;  $M=Cu(II)$

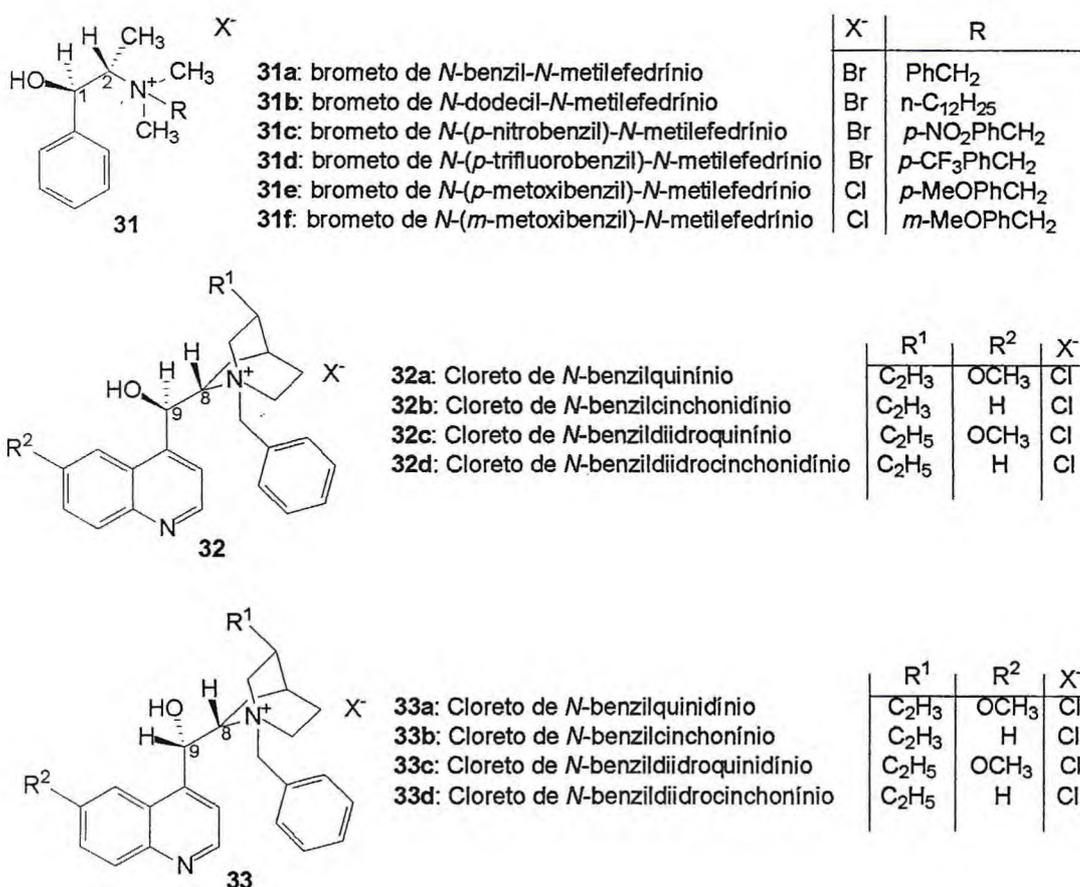
Através dos elevados valores de excessos enantioméricos obtidos (> 90%), os autores acreditam que os complexos de Salen **29** de níquel ou cobre atuem como catalisadores de transferência de fase, mas o mecanismo reacional e a origem da indução assimétrica ainda são desconhecidos.

### 1.2.1.3 – Sais de Amônio Quirais.

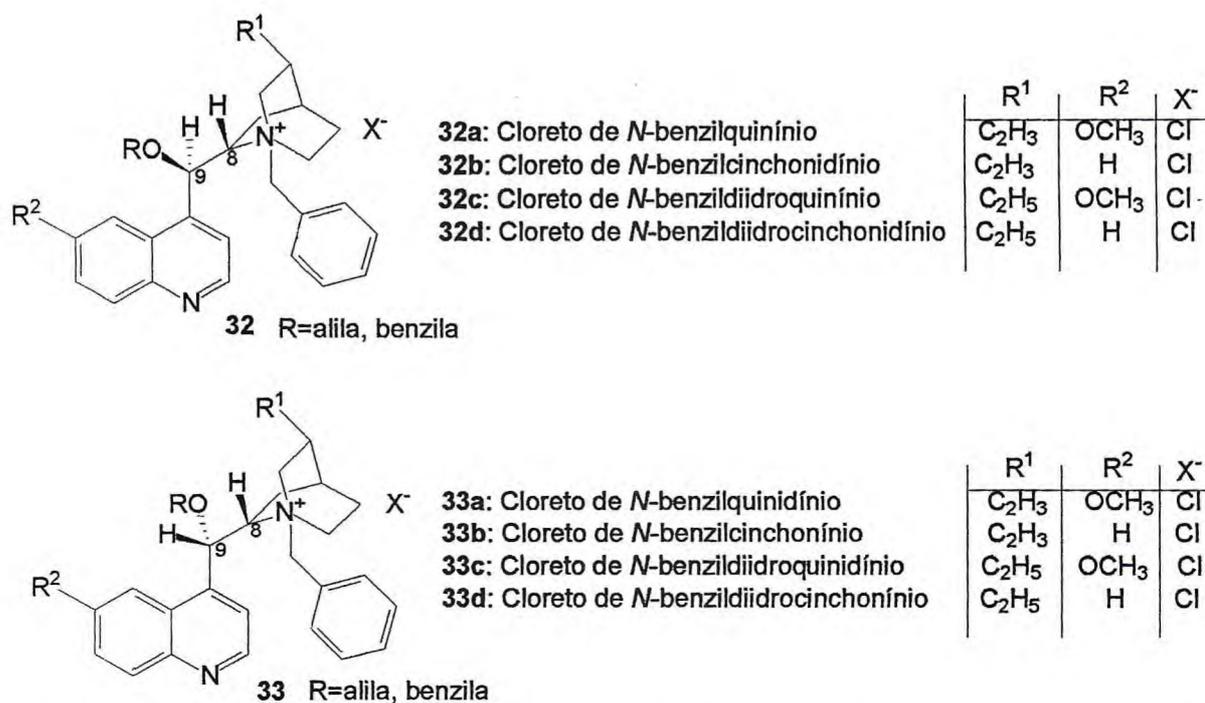
O uso de sais de amônio quirais como catalisadores de transferência de fase assimétrica teve início a partir da década de 1970, e desde então vem aumentando de forma progressiva os estudos sobre a indução assimétrica promovidos por esses tipos de catalisadores, como também a síntese de novos catalisadores.

Cabe resaltar que apenas a demanda estérica, ou seja a presença de um centro estereogênico não garante a enantiosseletividade de uma reação. Por exemplo, o brometo de (+)-tri-*n*-butil(2-metilbutil)-amônio e o brometo de (+)-dibenziletil(isopropilcanfilmetil)-amônio catalisaram a reação entre  $C_6H_5CH(OH)Me$  e  $Me_2SO_4$ , produzindo  $C_6H_5CH(OMe)Me$ , porém na forma racêmica.<sup>9</sup> Um pré-requisito para uma boa indução assimétrica é também a existência de um arranjo conformacional compacto e rígido entre catalisador quiral e substrato.<sup>7,8</sup>

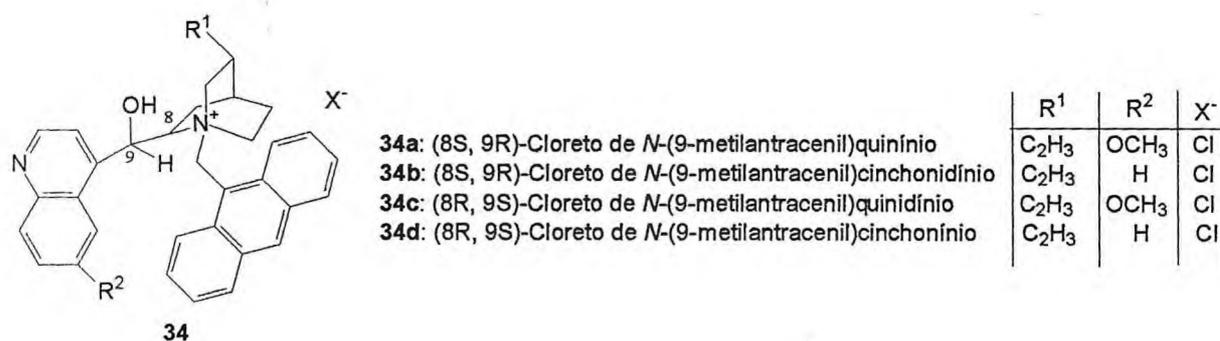
Crick e Halpen<sup>32a</sup> publicaram uma breve revisão do desenvolvimento e recentes avanços dos sais de amônio quirais como catalisadores de transferência de fase. Nesta revisão eles citam a classificação dos catalisadores de transferência de fase segundo O'Donnel<sup>32b</sup> (Figura 8a-d), a saber: i) catalisadores derivados da efedrina **31** e cinchona **32** e **33** com a hidroxila livre, foram classificados como catalisadores de primeira geração; ii) catalisadores derivados de alcalóides cinchona **32** e **33** com a hidroxila protegida, foram classificados como catalisadores de segunda geração; iii) catalisadores derivados de alcalóides da cinchona contendo um grupo metilantracênico **34**, conhecidos como catalisadores de Corey, foram classificados como de terceira geração e iv) catalisadores de amônio quaternário com simetria  $C_2$  **35**, também conhecidos como catalisadores de Maruoka, foram classificados como o de quarta geração.



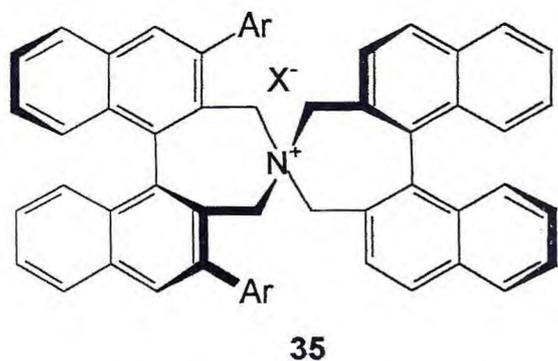
**Figura 8a** - Primeira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da efedrina e cinchona.



**Figura 8b** - Segunda geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona.



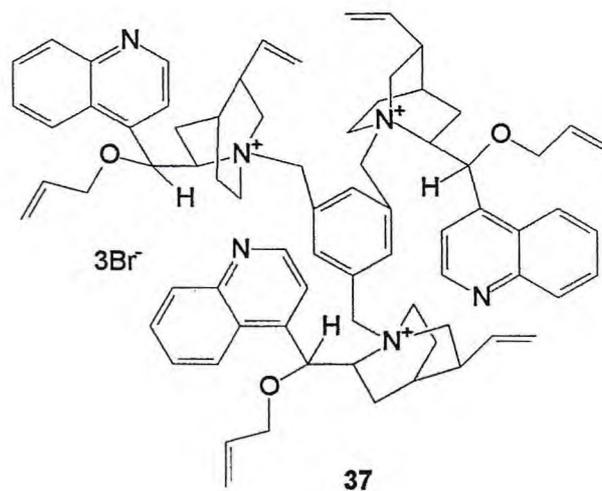
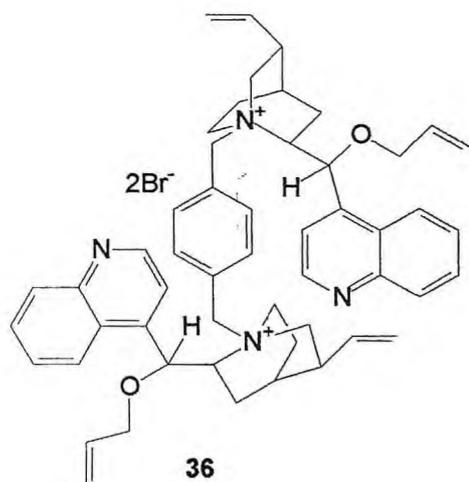
**Figura 8c** - Terceira geração dos catalisadores quirais de CTF: Derivados da cinchona com substituinte 9-metilantracênica (catalisadores de Corey).



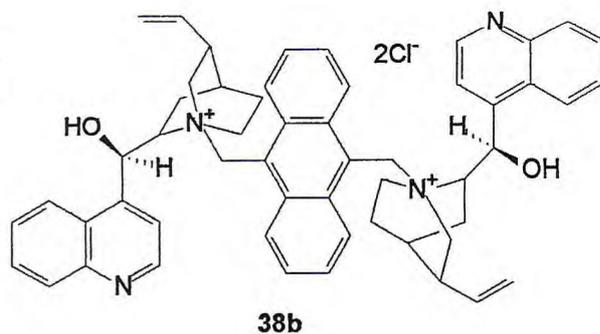
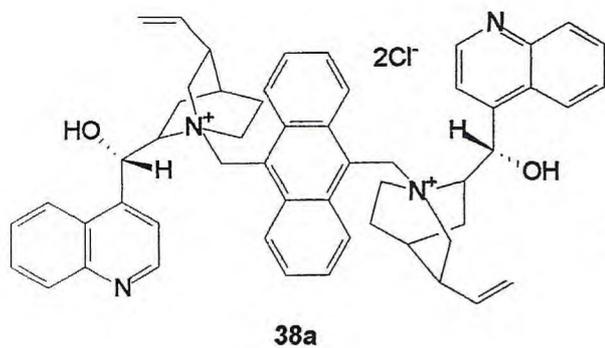
**35a:** Ar =  $\beta$ -Naftil;  
**35b:** Ar = 3,4,5-trifluorofenil

**Figura 8d** - Quarta geração dos catalisadores quirais de CTF: Catalisadores com simetria  $C_2$  (catalisadores de Maruoka).

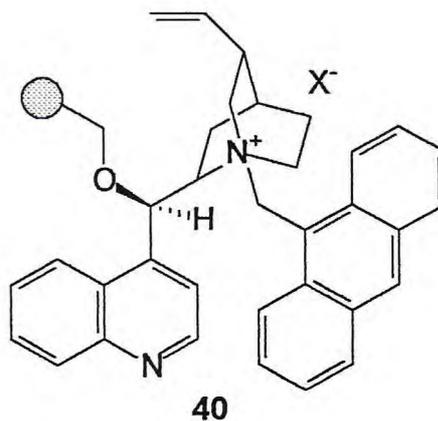
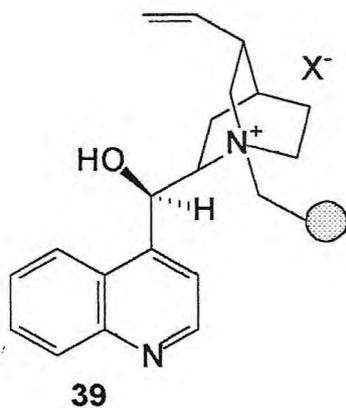
O grande interesse na síntese assimétrica aumentou a busca de novos catalisadores quirais de transferência de fase. A seguir estão relacionados alguns destes novos catalisadores, cujas aplicações em sínteses serão apresentadas no tópico 1.2.2 (p. 34).



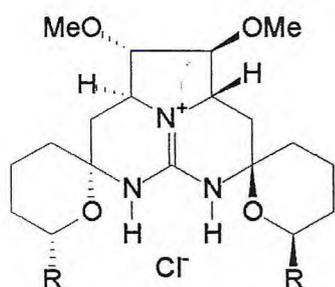
Sais de amônio quaternário dimérico e trimérico da cinchona, derivados do dibrometo *o*-, *m*- ou *p*-xileno **36**, e tribrometo mesitileno **37**



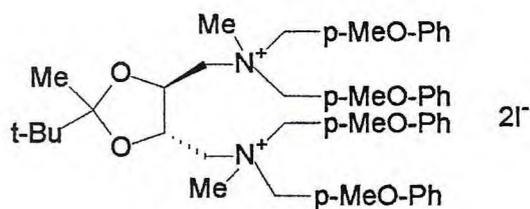
Sais de amônio diméricos derivados da cinchonina e cinchonidina **38a** e **38b**, respectivamente.



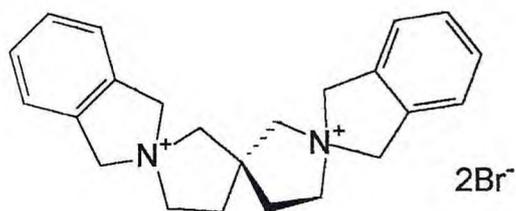
Sais de amônio derivado do alcalóide cinchona suportado em polímero **39** e **40**.



**41** - Guanidina cíclica C<sub>2</sub>-simétrica quiral



**42** - Sal de bis-amônio derivado do L-tartrato de etila



**43** - Sal de bis-amônio tipo spiro

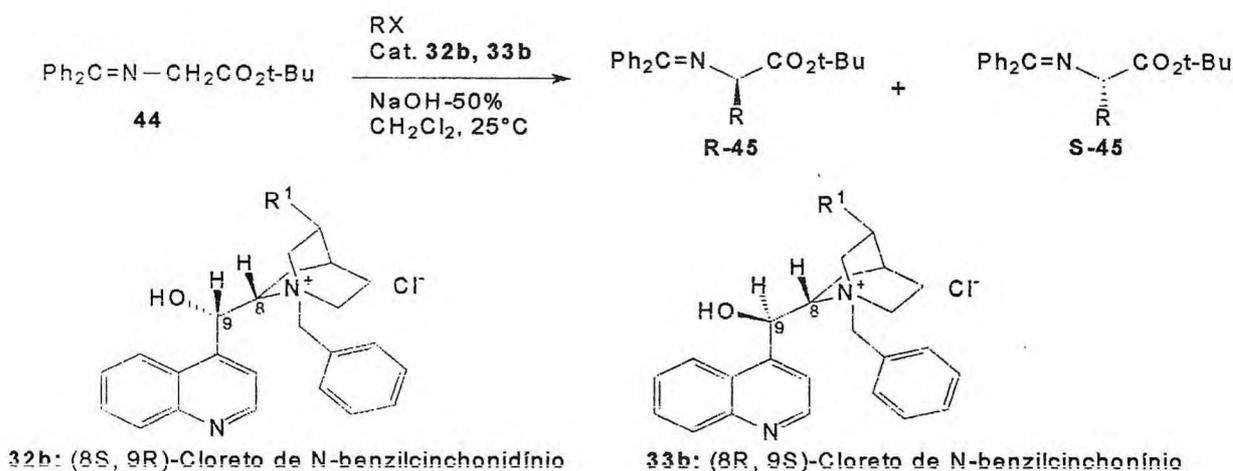
## 1.2.2 – Síntese de Aminoácidos Não-Naturais Derivados da Glicina Sob Condições de Catálise de Transferência de Fase Assimétrica.

O grande interesse sintético nos aminoácidos não-naturais vem aumentando devido à sua grande importância em diferentes áreas. Existem relatos da utilização de tais compostos como: inibidores enzimáticos, material de partida para fármacos, compostos neuroativos, agentes bactericidas, produção de antibióticos como ativadores anti-tumorífico e anti-hipertensivo, suplemento alimentar, cremes protetores e hidratantes de pele, desodorantes e anti-transpirantes, shampoos, herbicidas, pesticidas, fungicidas e reguladores de crescimentos de plantas.<sup>33</sup> Dentro da classe dos aminoácidos não-naturais temos os aminoácidos  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -substituídos como os mais conhecidos. Destes os  $\alpha$ -substituídos são mais abundantes.

Nesta seção, além de apresentarmos uma revisão das sínteses de  $\alpha$ -aminoácidos derivados da glicina, acompanharemos a evolução dos catalisadores quirais de transferência de fase na busca de melhor indução assimétrica nas sínteses de  $\alpha$ -aminoácidos não-naturais sob condições de CTF.

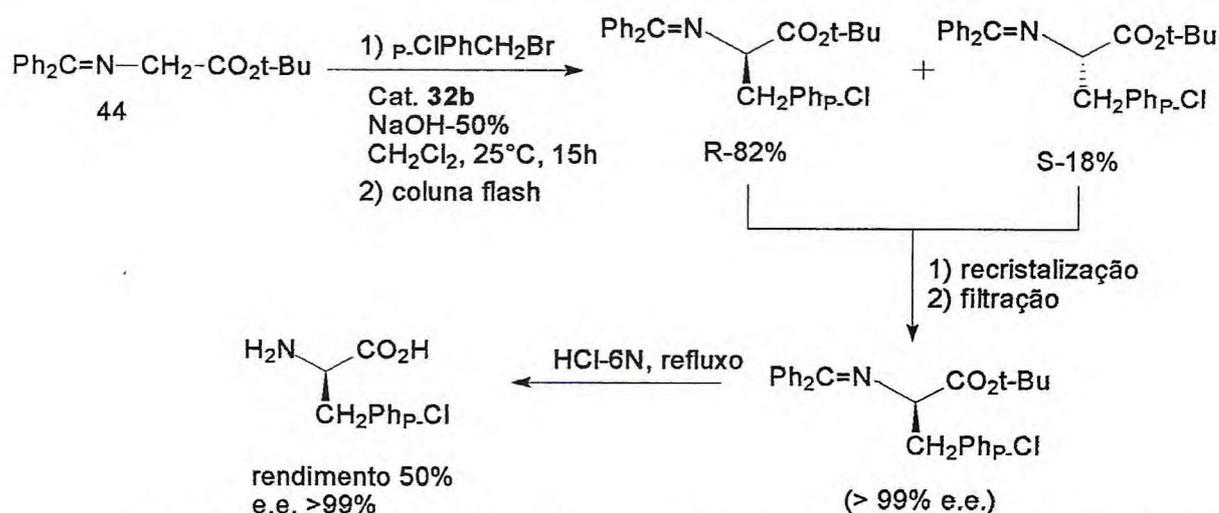
O'Donnell et al.<sup>34</sup> foram pioneiros na síntese de aminoácidos não-naturais sob condições de CTF assimétrica. Estes autores realizaram as monoalquilações do derivado protegido da glicina **44** com uma variedade de haletos de alquilas RX utilizando um catalisador quiral de transferência de fase **32b** ou **33b**. Os produtos **45** foram formados em e.e. de até 66% e.e., (Esquema 17).

ESQUEMA 17



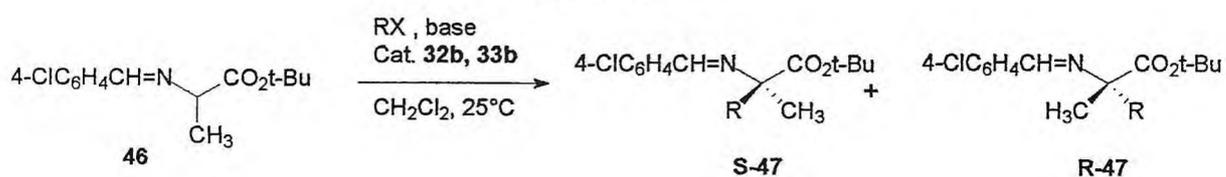
Na presença do cloreto de N-benzilcinchonínio **33b** o enantiômero R é gerado com moderado enantiosseletividade (e.e. 56%). Com a mudança do catalisador **33b** para o cloreto de N-benzilcinchonidínio **32b**, o enantiômero S é formado com similar enantiosseletividade (e.e. 56%). A separação de produtos enantioméricos nas sínteses assimétricas em que a estereosseletividade é inferior a 100% é de suma importância. Desta forma, os autores<sup>34</sup> fizeram uma simples recristalização para separar um dos enantiômeros e depois uma desproteção, produzindo o subsequente  $\alpha$ -aminoácido com e.e. > 99%, como exemplificado no Esquema 18.

### ESQUEMA 18



Seguindo a mesma linha de pesquisa com relação à síntese de  $\alpha$ -aminoácidos não-naturais, O'Donnell et al.<sup>34</sup> estudaram o efeito da base em sistemas de alquilações sob CTF assimétrica de uma base de Schiff derivada de ésteres ter-butílica da alanina e aldeídos aromáticos **46** usando catalisadores quirais de transferência de fase derivados da cinchona **32b** e **33b** (Esquema 19). O melhor resultado, rendimento químico de 87% e excesso enantiomérico de 48%, foi obtido quando utilizou-se KOH:K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1:1) como base. Quando o LiOH foi empregado nas mesmas condições, não observou-se o produto alquilado.

### ESQUEMA 19

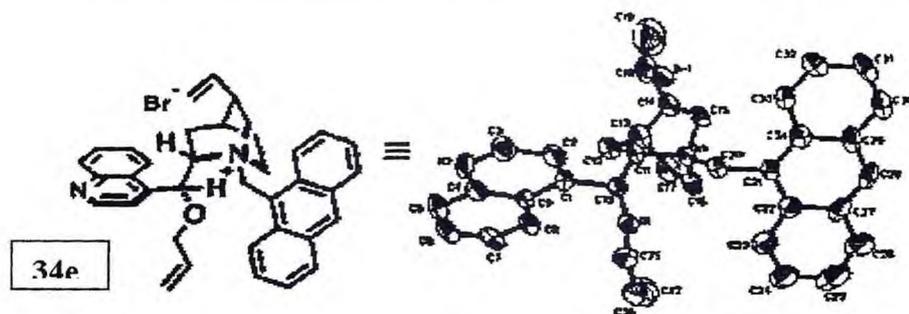




Os processos indesejáveis que podem ocorrer em competição com a formação do produto opticamente ativo ( $P^*$ ), podem ser apresentados como se segue: i) alquilação desfavorável do par iônico produzindo o enantiômero do produto desejável (etapa c); ii) reações secundárias do substrato inicial (saponificação ou hidrólise) ou reação de dialquilação do produto (etapa g); iii) alquilação interfacial (etapa e) do ânion substrato ( $A^-$ ), na ausência do cátion quaternário quiral (B), formando necessariamente produto racêmico; iv) reação do sal quaternário quiral (B) formando um novo composto orgânico, que pode funcionar como espécie catalítica reativa ( $Q^*X_{\text{favorável}}$ ) ou um composto que age como uma espécie catalítica ineficiente ( $Q^*X_{\text{desfavorável}}$ ) ou como um catalisador que leva a produtos racêmicos (etapas a ou b).

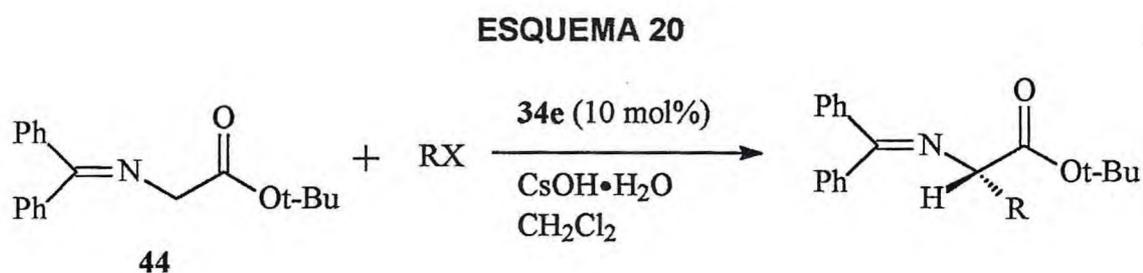
Tal mecanismo pode ser generalizado para as demais reações processadas sob condições de catálise de transferência de fase.

Corey et al.<sup>36</sup>, em 1997, apresentaram resultados iniciais de uma pesquisa que relaciona fatores geométricos do catalisador responsáveis pela enantiosseletividade em CTF. Dessa forma, sais de amônio quaternário derivados da cinchona são ideais por terem uma das faces do tetraedro centrado no nitrogênio  $N^+$ , totalmente bloqueada pelo seu próprio sistema de anéis. Estes autores descobriram que a ligação do grupo 9-metilantracenila com o nitrogênio do alcalóide cinchona, leva a um sal de amônio quaternário de geometria bem definida em que uma segunda face do tetraedro em torno do  $N^+$  é impedida pela sub unidade 9-antracênica. A terceira face do tetraedro pode ser efetivamente protegida simplesmente por ligação de um grupo alila ou benzila ao grupo hidroxila secundário (Figura 10). A quarta face do tetraedro fica suficientemente livre para permitir o contato entre o substrato e o catalisador através de interações de van der Waals.

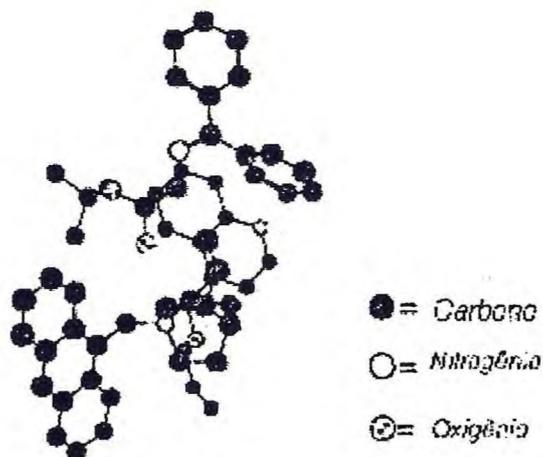


**Figura 10** – Estrutura ORTEP do brometo de O-(9)-alil-N-(9-metilantracenil)cinchonidínio **34e**.

Para uma investigação inicial da eficiência do catalisador **34e**, os autores<sup>36</sup> realizaram alquilações do enolato derivado da base de Schiff benzofenona-glicinato de ter-butila **44** com vários agentes alquilantes (Esquema 20). Utilizou-se o hidróxido de cério monohidratado como base para minimizar a quantidade de água na fase orgânica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e permitir o uso de baixas temperaturas (-60° a -78°C).



Os resultados de e.e. foram de até 99,5% e a enantiosseletividade extremamente alta de 400:1, e em média de 65:1, o que é uma indicação da eficiência do catalisador **34e**. A alta enantiosseletividade de tais reações é justificada pela ocorrência de um par iônico altamente organizado, como ilustrado na Figura 11.



**Figura 11** - Representação tridimensional do arranjo preferido do par iônico formado por **34e** e o enolato da base de Schiff **44**.

Esta alquilação procede via um estado de transição onde o caminho da reação ocorre através da interação compactada do par iônico (cátion do catalisador e o enolato) (Figura 11) com geometria estável, favorecendo um ataque do eletrófilo pela face *Si* do enolato no par iônico.

A razão do favorecimento do arranjo tridimensional do par iônico apresentado na Figura 11 inclui: i) a orientação fixa do grupo *N*-9-metilantracenila em **34e** provido de impedimento estérico; ii) a direção específica de aproximação do enolato para a formação do par iônico conduzida pela proximidade do oxigênio do enolato com a face menos impedida estericamente do  $N^+$  cabeça-ponte; e iii) máxima atração eletrostática (van der Waals) enolato/catalisador.

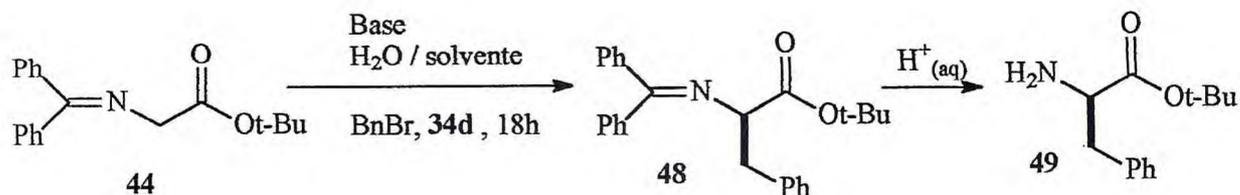
Estudos relacionados com geometrias alternativas para o par iônico com o mesmo arranjo de  $O^-$  e  $N^+$  apresentado na Figura 11, levaram sempre ao produto alquilado com configuração *R*, mas não tinham ainda revelado interações de van der Waals na estrutura.

Lygo e Wainwright<sup>37</sup> empregaram os catalisadores do tipo **34**, contendo a hidroxila livre, derivados do alcalóide cinchona por quaternização com 9-clorometilantracênila.



Para determinar as condições reacionais da alquilação sob condições de catálise de transferência de fase assimétrica, os autores<sup>37</sup> utilizaram a imina **44**, 10% em mol do catalisador **34d** e brometo de benzila como agente alquilante (Esquema 21). A reação foi realizada utilizando uma variedade de solventes imiscíveis em água, hidróxido de potássio ou sódio como base, produzindo resultados similares aos encontrado por Corey et al.<sup>36</sup> (e.e. de até 99,5%). Como esperado, ocorreu uma leve variação na enantiosseletividade com a mudança de temperatura, com melhores resultados para temperatura de 3°C (tabela 7, entrada 1) e 25°C (tabela 7, entrada 2). A velocidade de agitação, aparentemente não influenciou na enantiosseletividade desta reação. Os resultados obtidos nestas investigações encontra-se sumariados na Tabela 7.

## ESQUEMA 21



**Tabela 7** – Resultados obtidos por Lygo et al.<sup>37</sup> na investigação preliminar da alquilação da base de Schiff **44** sob condições de CTF assimétrica, utilizando **34d** como catalisador.

Entradas	Solvente	Base	Temp. (°C)	e.e. de <b>48</b> (%)	$\eta$ de <b>49</b> (%)
1	PhMe	KOH	3	90	85
2	PhMe	KOH	25	89	63
3	PhMe	KOH	40	85	80
4	PhMe	NaOH	25	85	75
5	t-BuOMe	KOH	25	88	67
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KOH	25	86	73
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOH	25	86	77

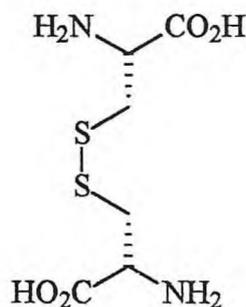
Após determinarem a melhor condição reacional da alquilação, os autores examinaram os efeitos dos catalisadores frente a enantiosseletividade. Foram comparados os catalisadores derivados da cinchonina **34d**, cinchonidina **34b**, diidrocinchonina **34f**, diidrocinchonidina **34g**, quinidina **34c** e quinina **34a** (p. 39). Os pares de catalisadores pseudo-enantioméricos de **34** deram resultados semelhantes, mas com enantiosseletividades opostas nas reações de alquilações. Os catalisadores derivados da quinidina **34c** e quinina **34a** foram menos efetivos produzindo baixa seletividade e rendimento químico (Tabela 8, entrada 3 e 6). O melhor catalisador foi o derivado da diidrocinchonidina **34g** produzindo o intermediário **48** em e.e. de 94% (Tabela 8, entrada 5). Resultado semelhante foi obtido com o catalisador derivado da cinchonidina **34b** (Tabela 8, entrada 4), que é facilmente encontrado no comércio.

**Tabela 8** – Resultados obtidos pro Lygo et al.<sup>37</sup> na reação de alquilação usando vários catalisadores quirais derivados da cinchona.

Entradas	Catalisadores	e.e. de <b>48</b> (%) <sup>a</sup>	$\eta$ de <b>42</b> (%)
1	<b>34d</b>	89 (R)	63
2	<b>34f</b>	86 (R)	77
3	<b>34c</b>	78 (R)	56
4	<b>34b</b>	91 (S)	68
5	<b>34g</b>	94 (S)	85
6	<b>34a</b>	83 (S)	58

<sup>a</sup> excessos enantioméricos do isômero majoritário.

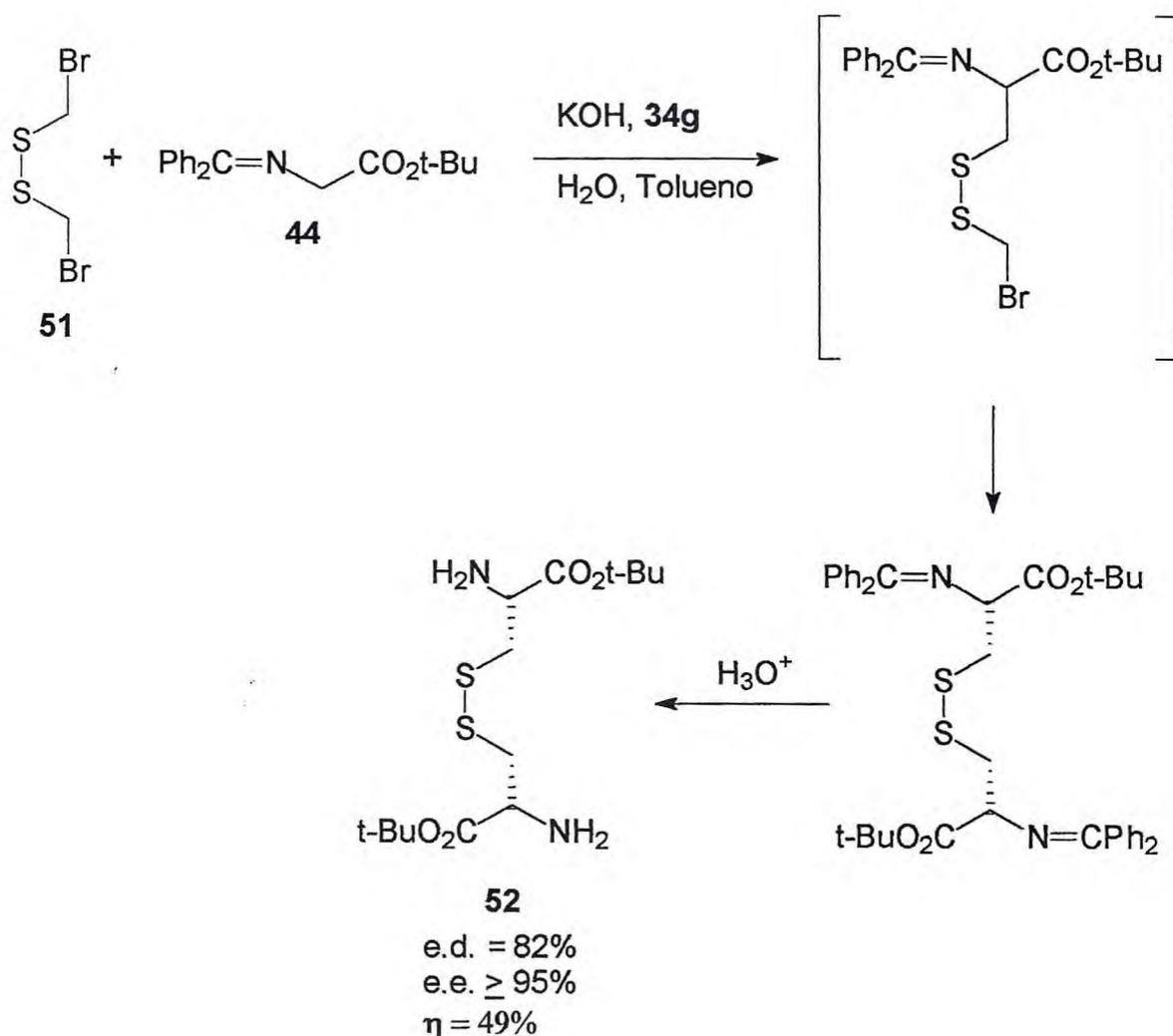
Os resultados obtidos foram similares, em torno de 90% de e.e., aos resultados quando empregou-se catalisadores com substituintes O-alkila, sugerindo que esta é a forma ativa dos catalisadores nestas reações e que os catalisadores com grupos N-metilantracenila **34** produzem aparentemente uma alta enantiosseletividade independente da natureza do substituinte O-alkila. Como o emprego destes catalisadores derivados de alcalóides da cinchona como elemento de controle de quiralidade para síntese de  $\alpha$ -aminoácidos, via alquilação, sob CTF assimétrica de iminas da glicina foram bem sucedidos, Lygo et al.<sup>38</sup> utilizaram os mesmos catalisadores para síntese enantiosseletiva dos bis- $\alpha$ -aminoácidos **50** (esquema 22). Essa classe de composto age como ligante cruzado, estabilizando elementos estruturais poliméricos de plantas e bactérias, e também são de grande interesse como componentes para síntese de novos análogos de peptídeos com atividades biológicas.<sup>39</sup>



**50**

Em princípio, a síntese do éster bis- $\alpha$ -aminoácido **52** teve como objetivo a obtenção da configuração natural L dos aminoácidos em ambos centros estereogênicos. Tal objetivo pode ser alcançado em uma etapa via alquilação, sob condições de catálise de transferência de fase assimétrica, usando um di-haleto **51** apropriado, com dois mol da base de Schiff **44** (Esquema 22).

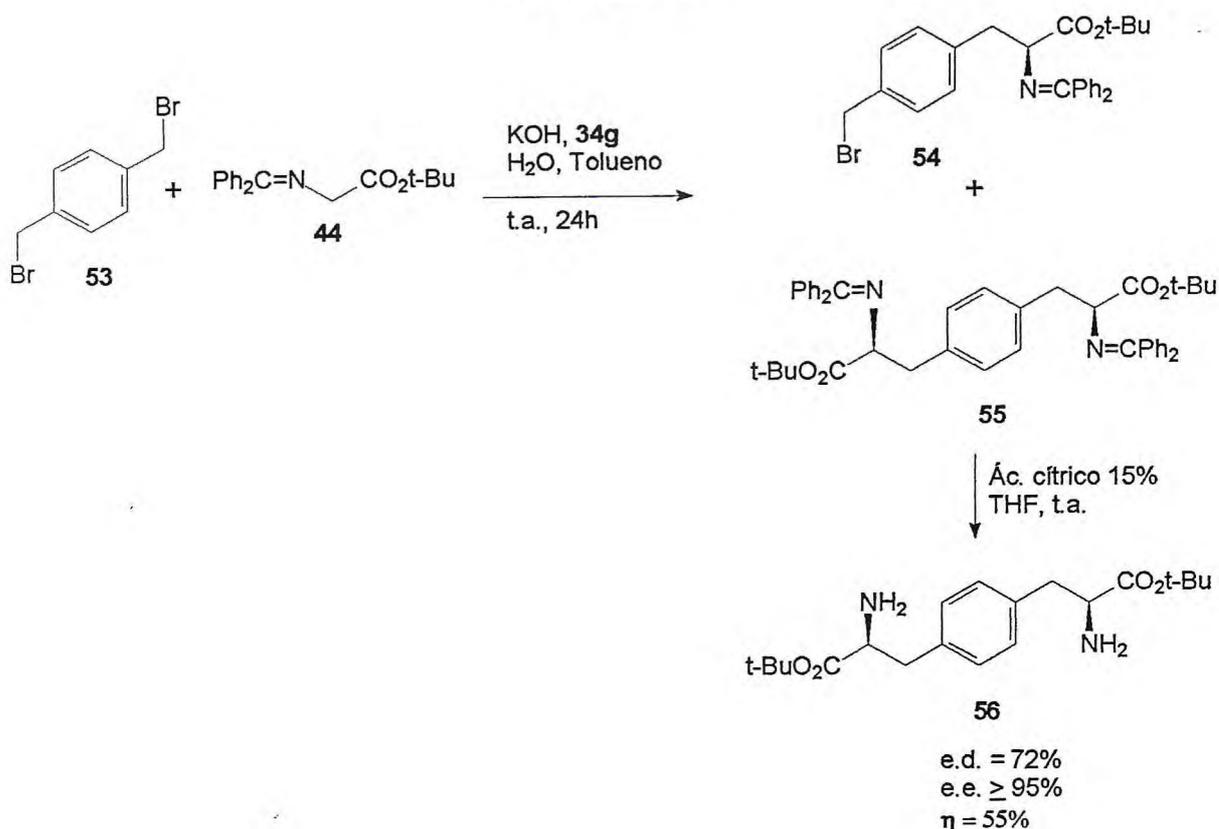
### ESQUEMA 22



Lygo et al.<sup>38</sup> também sintetizaram o precursor da ditirosina **56**. As reações realizadas na presença do dibrometo **53** levaram, dependendo das condições utilizadas, a produção do composto mono-alquilado **54** ou o di-alquilado **55**, Esquema 23. Com excesso do dibrometo **53**, o produto di-alquilado desejado foi obtido em bons rendimentos, enquanto que na presença de quantidades

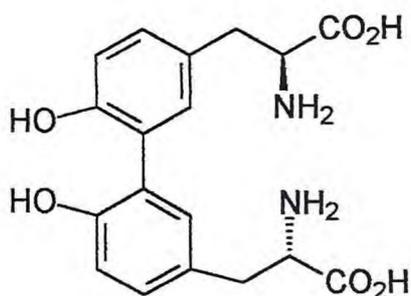
estequiométricas do dibrometo **53** obteve-se o produto mono-alquilado. Hidrólise da função imina de **55** produziu o éster bis- $\alpha$ -aminoácido **56** em rendimento moderado (55%), bom excesso diastereoisomérico (72%) e alto excesso enantiomérico ( $\geq 95\%$ ).

### ESQUEMA 23

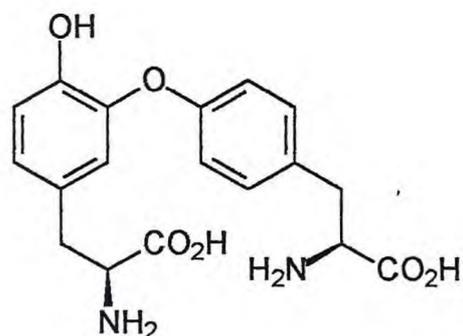


Outros ésteres bis- $\alpha$ -aminoácidos foram preparados por esta metodologia, empregando uma série de di-haletos. Em todos os casos, os ésteres bis- $\alpha$ -aminoácidos foram obtidos em moderados rendimentos (48-52%) e com altos excessos enantioméricos ( $\geq 95\%$ ), demonstrando que esta abordagem é compatível para uma variedade de di-haletos<sup>38</sup>. Pode-se concluir que a alquilação de transferência de fase assimétrica é uma eficiente metodologia para se obter os ésteres bis- $\alpha$ -aminoácidos com elevada enantiosseletividade.

Cabe ressaltar que a ditirosina **57** e isoditirosina **57a** pertencem a um grupo de  $\alpha$ -aminoácidos acoplados a núcleos aromáticos. Nos últimos anos, tais moléculas vem sendo alvo sintético de considerável interesse, devido a atividade anti-tumoral, com o desenvolvimento de uma variedade de abordagens sintéticas<sup>40</sup>.



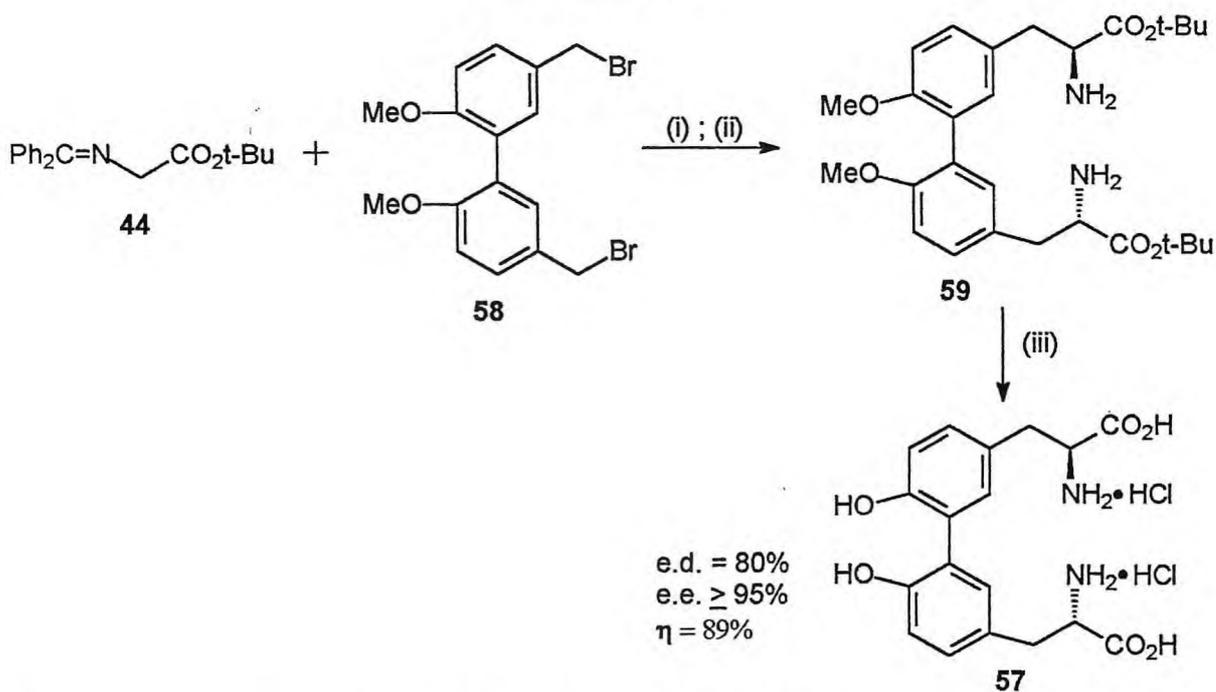
**57**



**57a**

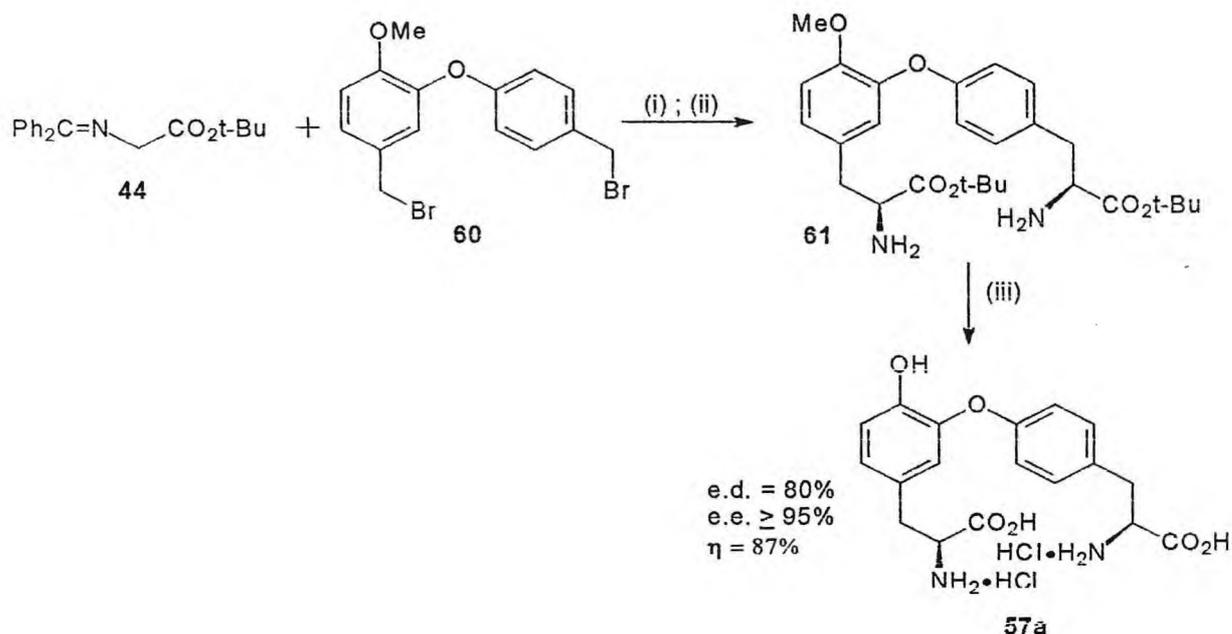
Lygo<sup>41</sup> estudou o uso de catalisadores de transferência de fase derivados do alcalóide cinchona nas sínteses dos compostos **57** e **57a**. As sínteses destes compostos foram realizadas na presença dos dibrometos **58** e **60** com introdução de dois grupos aminoácidos via alquilação, catalisada pelo derivado da cinchonidina **34g** (p. 39), sob condições de CTF (Esquema 24 e 25). As reações ocorreram entre os dibrometos e a imina **44**, seguida de hidrólise dos intermediários **59** e **61** para a obtenção da dityrosina **57** e da isodityrosina **57a**, respectivamente.

**ESQUEMA 24**



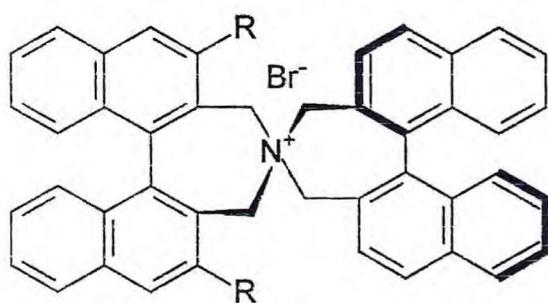
Reagentes e condições: (i) cat. **34g** (0,1 mol), KOH-50%, tolueno, t. a., 18h; (ii) ác. cítrico-15%, THF, t. a., 3h; (iii) TfOH, TFA, PhSMe, -5°C, 30 min., HCl<sub>(aq)</sub>.

### ESQUEMA 25

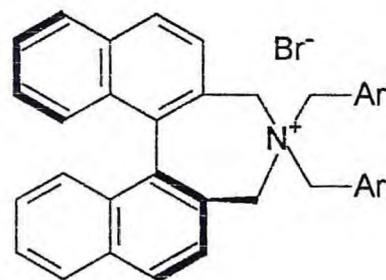


Reagentes e condições: (i) cat. **34g** (0,2 mol), KOH-50%, tolueno, t. a., 18h; (ii) ác. cítrico-15%, THF, t. a., 3h; (iii) TfOH, TFA, PhSMe,  $-5^\circ\text{C}$ , 30 min.,  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ .

Ooi et al.<sup>42</sup> apresentaram uma nova classe de catalisadores de transferência de fase (denominados de quarta geração<sup>32</sup>). Tais catalisadores, do tipo **35** e **62**, foram sintetizados após um planejamento racional baseado na estrutura molecular dos sais quaternários de amônio quirais contendo um elemento de simetria  $\text{C}_2$ .



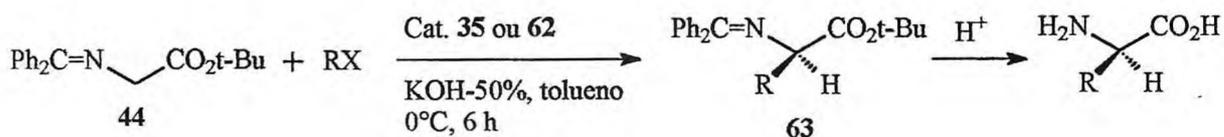
**35a:** R =  $\beta$ -Naftila  
**35c:** R = H  
**35d:** R = Ph



**62a:** Ar = Ph  
**62b:** Ar =  $\alpha$ -Naftila

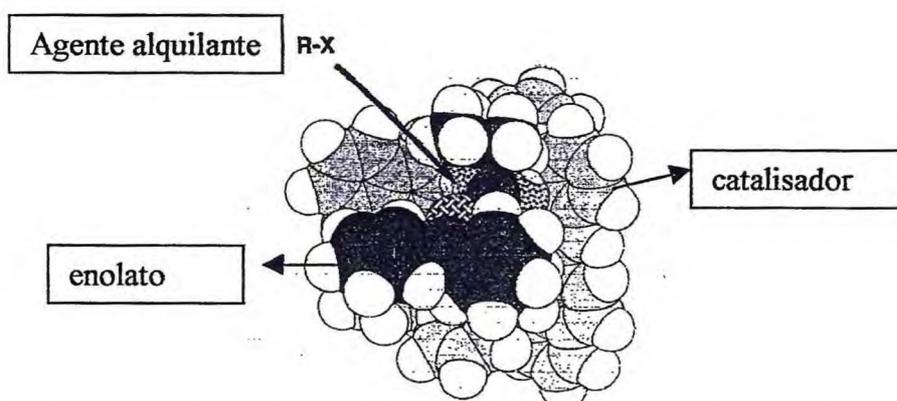
Os catalisadores foram testados na alquilação da base de Schif **44** sob condições de CTF (Esquema 26).

### ESQUEMA 26



Quando o catalisador **62a** foi empregado, obteve-se o produto **63** (R=CH<sub>2</sub>Ph) com 34% de rendimento e baixo valor de e.e. (21%). A troca do grupo arila do catalisador para  $\alpha$ -naftila **62b** levou, somente, a um leve aumento do excesso enantiomérico (29%). Estes resultados sugeriram um planejamento estrutural mais rígido, tais como os sais de amônio quirais espiro do tipo **35** (p. 45). Na presença do catalisador **35c**, nas mesmas condições reacionais, a benzilação de **44** levou ao produto **63** (R=CH<sub>2</sub>Ph) com 73% de rendimento e 79% de e.e. Na presença do catalisador **35d** o rendimento foi de 81% com 89% de e.e. O uso do catalisador **35a** além de aumentar o rendimento (95%) melhorou a enantiosseletividade (96% de e.e.).

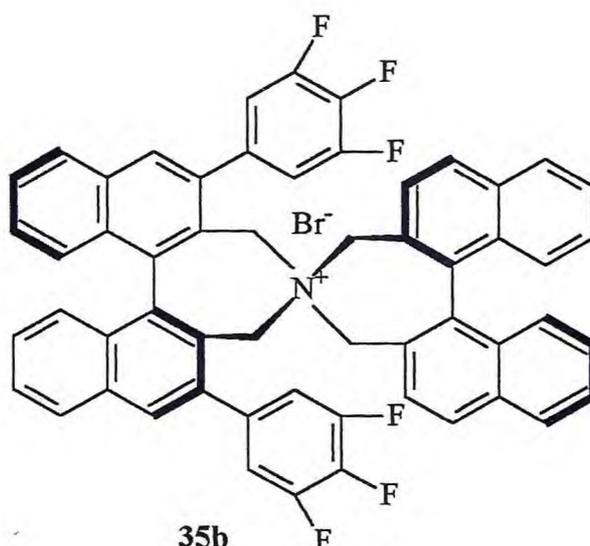
Com base em experimentos de difração de raios-x realizados com a estrutura do catalisador **35a**, os autores propuseram um estado de transição para reação de alquilação enantiosseletiva. Tal proposta pode ser visualizado na Figura 12.



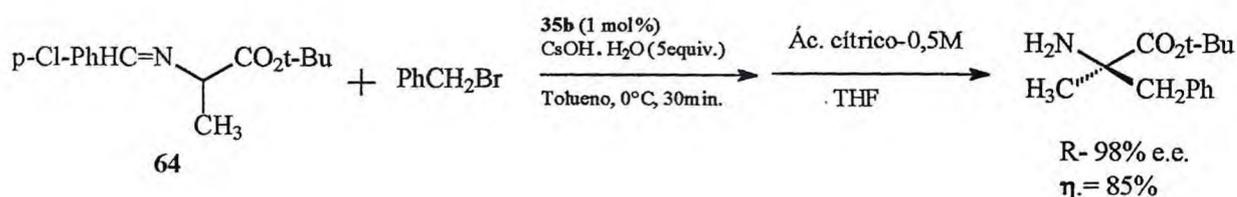
**Figura 12** – Modelo “Space-filling” do estado de transição entre o enolato-E de **44** e o catalisador **35a**.

A configuração do enolato-E da base de Schiff **44** leva a um bom entrosamento com o "bolso" molecular do catalisador **35a**, e a face *Si* do enolato pode ser efetivamente bloqueada pelo grupo binaftila bem como por parte das estruturas dos substituintes  $\beta$ -naftila do catalisador (Figura 12). Conseqüentemente, os haletos de alquila aproximam-se somente pela face *Re* do enolato produzindo, preferencialmente, o isômero R de **63**, de acordo com o encontrado experimentalmente.

Com a finalidade de aprimorar a natureza eletrônica do catalisador **35**, Ooi et al.<sup>43</sup> introduziram substituintes 3.4.5-trifluorofenila nas posições 3 e 3' na estrutura binaftila de **35**. O novo catalisador **35b** foi testado na reação de alquilação da base de Schiff aldimina **64**, levando ao aminoéster com alto valor de e.e. (Esquema 27).



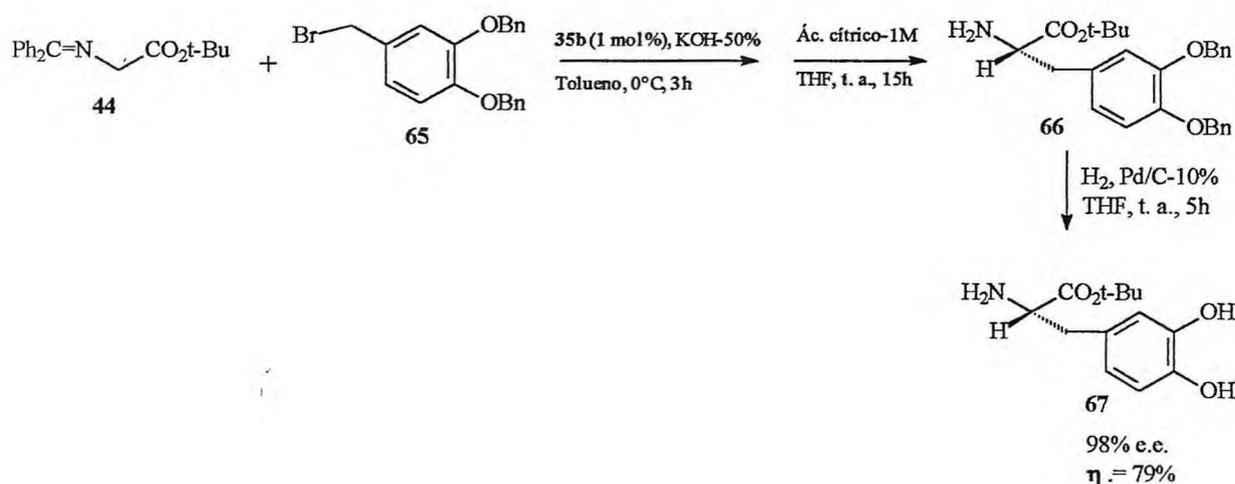
### ESQUEMA 27



Visto que esses sais de amônio do tipo espiro **35** são eficientes catalisadores quirais de transferência de fase, uma larga variedade de  $\alpha$ -aminoácidos naturais e não-naturais puderam ser sintetizados com bons valores de e.e. via alquilações de inúmeras bases de Schiff, sob condições de CTF<sup>43</sup>. Diante de tais vantagens, Ooi et al.<sup>44</sup> utilizaram-se desta técnica para sintetizar o éster da L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), uma potente droga utilizada no tratamento da doença de Parkinson, produzida usualmente, por sínteses enzimáticas.

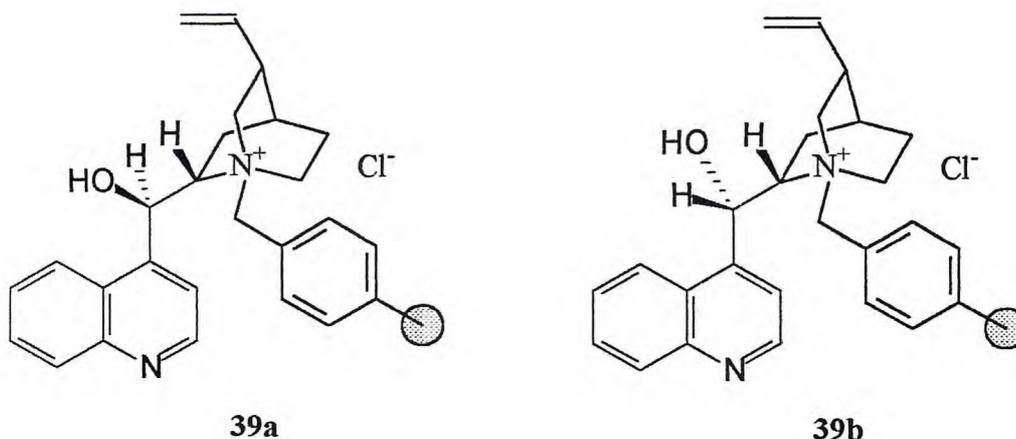
A rota sintética enantiosseletiva para o éster da L-dopa **67** é apresentada no Esquema 28. Ooi et al.<sup>44</sup> realizaram uma alquilação sob CTF da base de Schiff derivada da glicina **44** com o derivado do brometo de benzila **65**, utilizando o sal de amônio quiral **35b** como catalisador.

### ESQUEMA 28



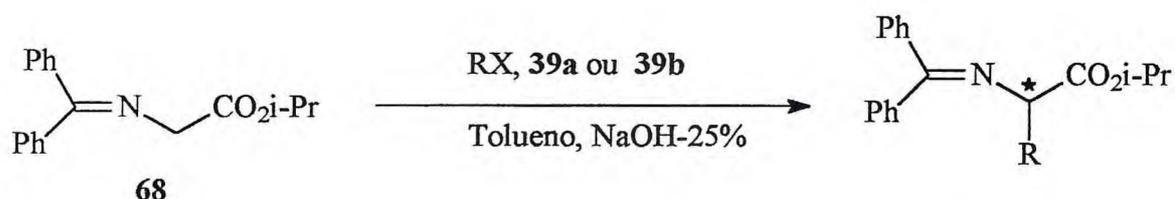
Além da simplicidade da síntese enantiosseletiva, outra característica atrativa deste método é a recuperação e o reuso do catalisador. A recuperação do catalisador se faz através da neutralização do resíduo reacional com HBr-1N, purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com diclorometano/metanol 30:1 a 10:1 como eluente e hidrólise ácida. O catalisador recuperado pode ser reutilizado várias vezes sem perda da capacidade de indução assimétrica.

Chinchilla et al.<sup>45</sup> empregaram sais de amônio derivados da cinchonidina **39a** e cinchonina **39b**, suportados em poliestireno, como catalisadores quirais de transferência de fase em sínteses assimétricas de precursores de  $\alpha$ -aminoácidos.



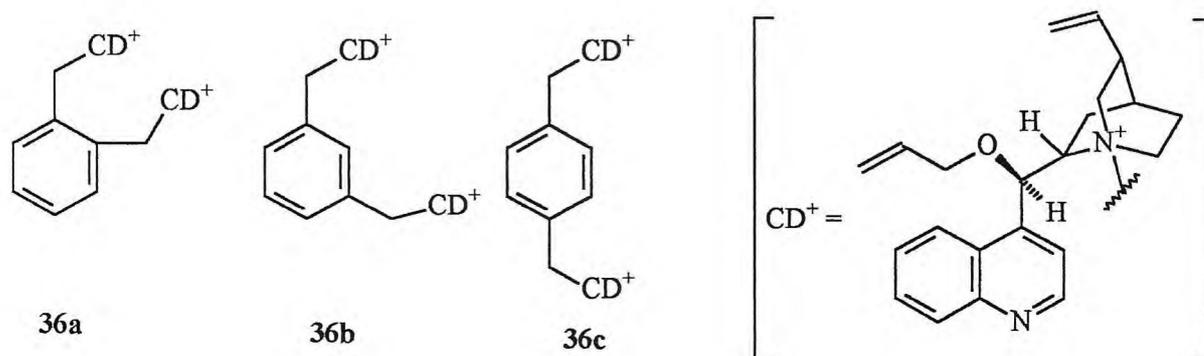
Os catalisadores **39a** e **39b** foram preparados por reações com a resina Merrifield e excesso de cinchonidina e cinchonina, respectivamente, em tolueno, sob refluxo. Os cloretos de amônio quaternário suportados em poliestireno foram obtidos após filtração e lavagem com éter. Os polímeros **39a** e **39b** foram utilizados como catalisadores de CTF, insolúveis na reação de alquilação, num sistema trifásico na reação, do éster isopropílico derivado da glicina **68** com vários haletos de alquilas (Esquema 29).

#### ESQUEMA 29



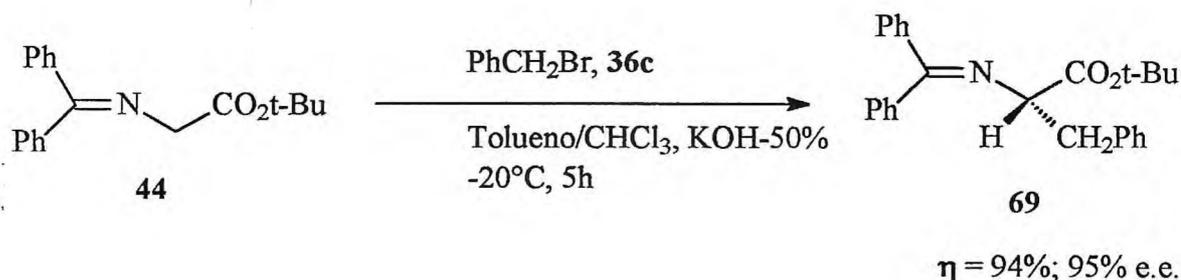
Quando o brometo de benzila (BnBr) foi empregado como eletrófilo, foram obtidos e.e. de até 90% e 40%, respectivamente. Ao utilizar-se do catalisador derivado da cinchonidina **39a** o produto alquilado com configuração S foi obtido em maior proporção e quando se fez uso do catalisador derivado da cinchonina **39b** o produto de maior proporção foi o com a configuração R.

Jew et al.<sup>46</sup> prepararam vários sais de amônio diméricos **36a-c** derivados da cinchonidina e  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno,  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno e  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno (Figura 13), respectivamente. A eficiência enantiosseletiva destes catalisadores foi confirmada através da alquilação, sob condições de CTF assimétrica, da base de Schiff **44**, usando 5% em mol dos catalisadores **36a-c**. Dentre estes catalisadores empregados o **36c** foi o mais eficiente, favorecendo a obtenção do produto alquilado com rendimento de 94% e excesso enantiomérico de 95% (Esquema 30).

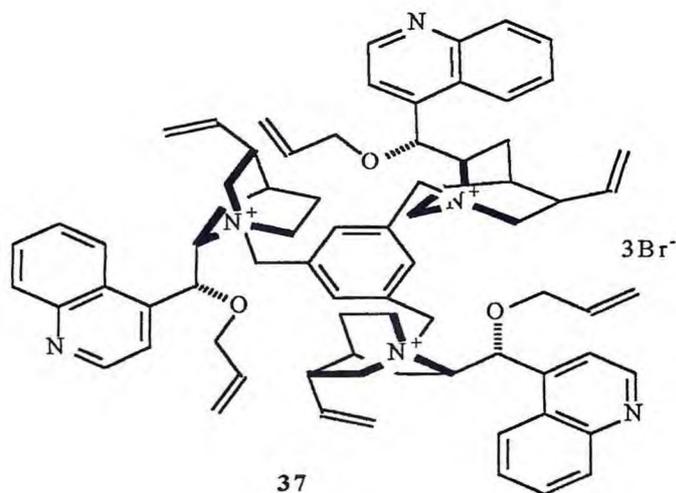


**Figura 13** – Sais de amônio diméricos da cinchona  $\alpha,\alpha'$ -dibromo- *orto*, *meta* e *para*-xileno.

### ESQUEMA 30



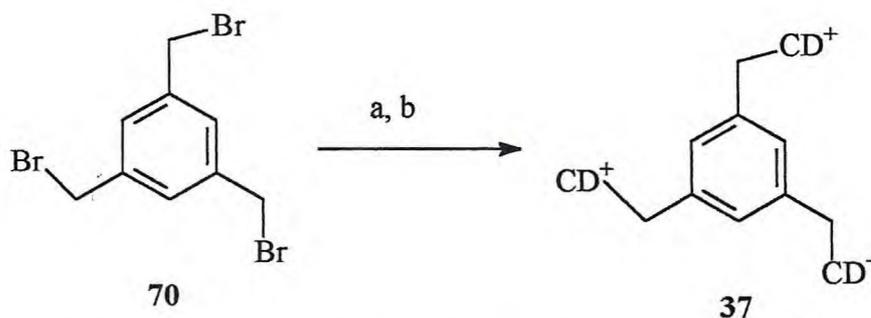
Como parte de um projeto objetivando o desenvolvimento de catalisadores de transferência de fase mais eficientes, Park et al.<sup>47</sup> prepararam um catalisador com três unidades cinchonidínicas, o tribrometo de  $\alpha,\alpha',\alpha''$ -tris[O-(9)-alilcinchonidínia]mesitileno **37** (Figura 14).



**Figura 14** – Estrutura do tribrometo de  $\alpha,\alpha',\alpha''$ -tris[O-(9)-alilcinchonidínio]mesitileno

O catalisador **37** foi preparado através da reação entre o  $\alpha,\alpha',\alpha''$ -tribromomesitileno **70** e 3,3 equivalentes do alcalóide (-)-cinchonidina seguida de uma O-(9)-alilação com brometo de alila (Esquema 31).

#### ESQUEMA 31

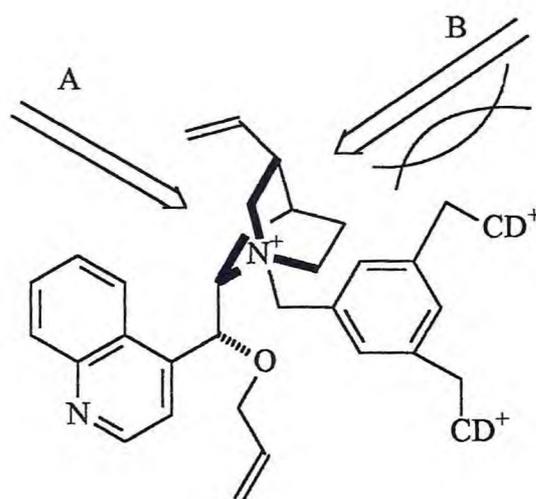


Reagentes e condições: a) (-)-cinchonidina (3,3 equiv.), EtOH/DMF/ $\text{CHCl}_3$  (5:6:2),  $100^\circ\text{C}$ , (97%); b) brometo de alila, KOH-50%,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. a., (95%).

Os autores empregaram o novo catalisador **37** na alquilação enantiosseletiva do éster derivado da glicina **44**, sob condições de CTF, na presença de uma série de agentes alquilantes (Esquema 30). Os altos valores de e.e., entre 90-97%, confirmaram a eficiência deste catalisador como indutor quiral. Cabe ressaltar que os produtos alquilados foram obtidos em bons rendimentos (88-95%).

A eficiência do catalisador **37** na indução assimétrica foi atribuída ao impedimento estérico provocado pelas proximidades das unidades cinchonidínicas

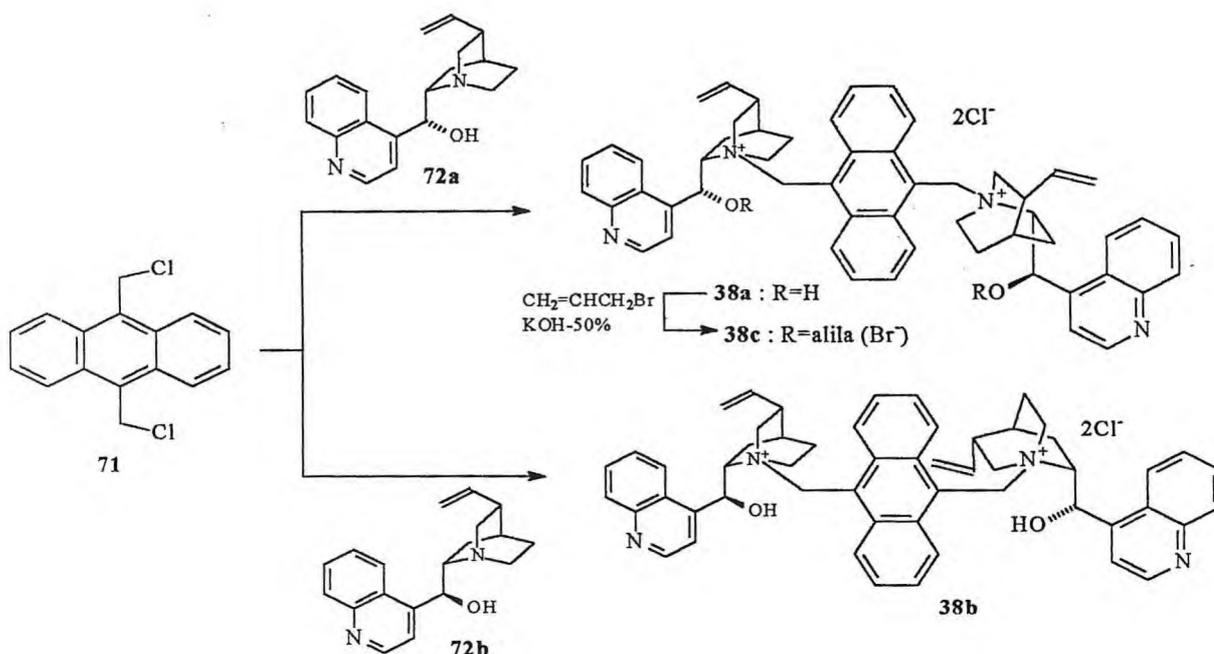
( $CD^+$ ), direção B, como ilustrado na Figura 15. O fato da direção B ser bloqueada por duas unidades cinchonidínicas em **37**, faz com que o enolato-E do éster N-(difenilmetileno)glicinato de ter-butila **44** forme um par iônico com o catalisador pela face menos impedida, direção A (Figura 15). Dessa forma, como a face *Re* do enolato fica efetivamente bloqueada com a formação do par iônico, o haleto de alquila se aproxima somente pela face *Si*, formando o enantiômero de configuração S do produto alquilado **69** (Esquema 30). Os altos valores de e.e. obtidos com o uso do catalisador trimérico **37**, indicam ser este um eficiente catalisador de transferência de fase do tipo cinchona para sínteses de  $\alpha$ -aminoácidos naturais e não-naturais.



**Figura 15** – Direções da aproximação do enolato E de **44** com o catalisador **37** para formação do par iônico.

Com base nos excelentes resultados de enantiosseletividade obtidos com o emprego dos catalisadores diméricos e triméricos derivados da cinchona<sup>46,47</sup>, e os bons resultados obtidos por Corey<sup>36</sup> e Lygo<sup>37,38 e 41</sup> quando utilizaram catalisadores quirais derivados da cinchona possuindo um grupo 9-metilantracenila, Chinchilla et al.<sup>48</sup> prepararam sais de amônio derivados da cinchonina **38a**, em 85% de rendimento, através da reação do 9,10-di(clorometil)antraceno **71** com 2 equivalentes da cinchonina **72a** em EtOH/DMF/ $CHCl_3$  a 100°C. Posterior O-(9)-alilação com brometo de alila levou ao sal de amônio **38c** com 95% de rendimento (Esquema 32). A mesma metodologia foi utilizada para sintetizar o sal de amônio derivado da cinchonidina **38b** em 80% de rendimento.

### ESQUEMA 32



A geometria PM3-otimizada de **38a** (Figura 16) apresenta o grupo antracênico bloqueando uma das faces do tetraedro formado pelo íon amônio e outras duas faces sendo bloqueada pelo grupo OH e o sistema quinuclidínico. Portanto, somente uma das faces é livre para coordenar com enolatos, sugerindo ser este um bom catalisador para ser empregado em catálise de transferência de fase assimétrica.

Esses autores<sup>48</sup> utilizaram os sais de amônio **38a-c** como catalisadores na reação de alquilação de **44** com diferentes haletos de alquila em um sistema bifásico tolueno/clorofórmio e solução aquosa de KOH (Esquema 33). Uma boa enantiosseletividade foi indicada através dos valores de e.e. de até 90% (Tabela 9).

Em conclusão, pode-se dizer que os sais de amônio diméricos **38a-c** derivados da cinchona-antracênica são também eficientes catalisadores para alquilações enantiosseletivas dos ésteres da glicina.

### ESQUEMA 33

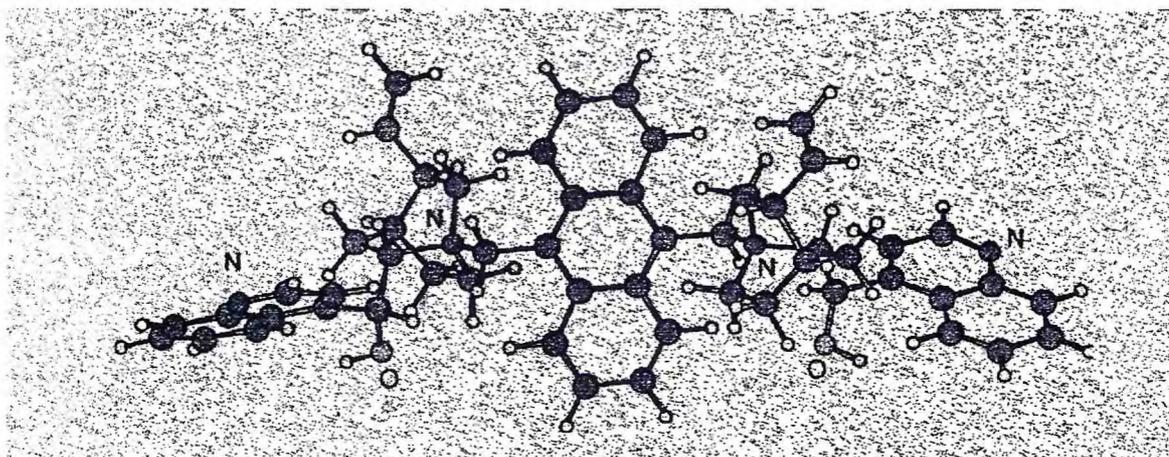
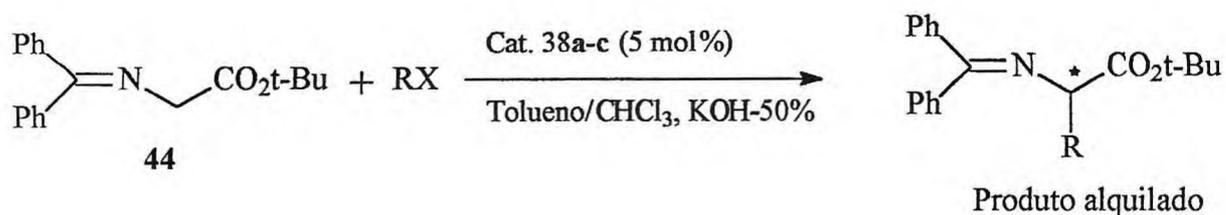
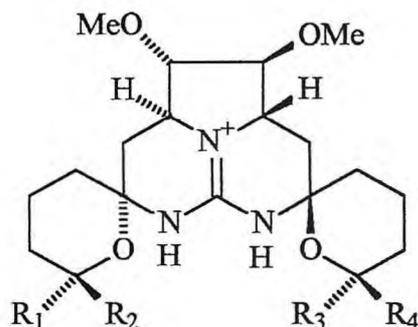


Figura 16 – Geometria PM3-otimizada do catalisador 38a.

Tabela 9 – Resultados obtidos na alquilação enantiosseletiva (Esquema 33) sob CTF.

Entradas	RX	Cat.	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produto alquilado		
					$\eta$ (%)	e.e. (%)	Config.
1	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>38a</b>	25	3	95	75	(S)
2	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>38b</b>	25	0,5	98	60	(S)
3	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>38c</b>	25	1	90	73	(R)
4	2-NafCH <sub>2</sub> Br	<b>38a</b>	-20	15	76	86	(S)
5	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>38a</b>	-20	18	90	90	(S)
6	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>38b</b>	-20	2	97	85	(S)
7	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>38c</b>	-20	9	90	84	(R)
8	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	<b>38a</b>	-20	10	60	68	(S)
9	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>38a</b>	-20	11	76	70	(S)

Nagasawa et al.<sup>49</sup> e Kita et al.<sup>50</sup> sintetizaram novos catalisadores do tipo guanidinas pentacíclicas simétricas **41a-c** para serem usados em reações sob condições de CTF.



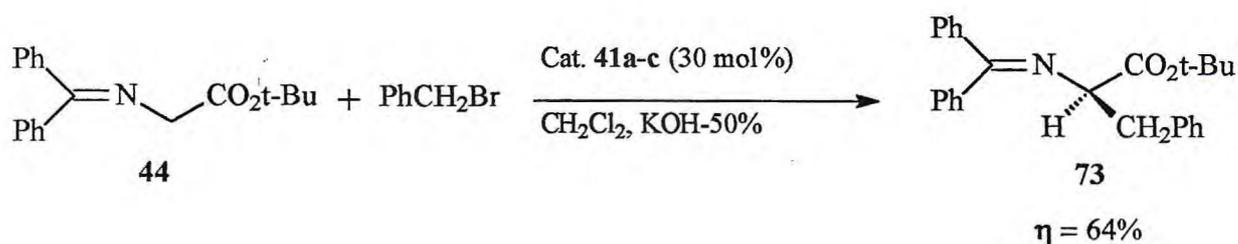
**41a** : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=Me

**41b** : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=Me, R<sub>4</sub>=H

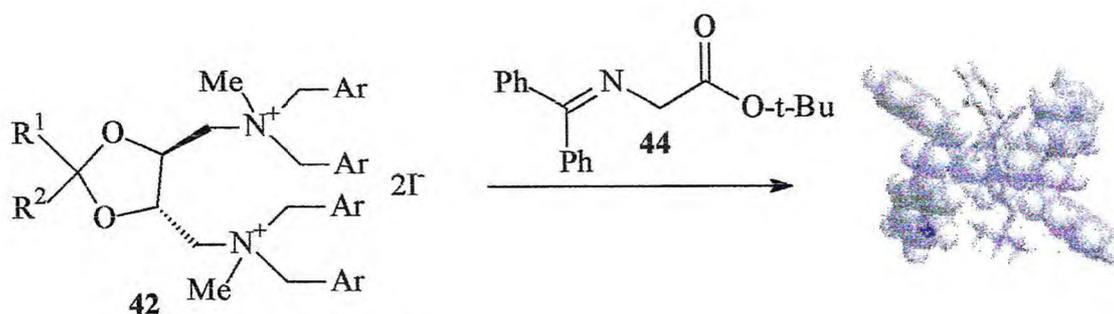
**41c** : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Me, R<sub>4</sub>=H

Esses novos compostos quirais com elemento de simetria C<sub>2</sub> da guanidina cíclica foram usados como catalisadores de transferência de fase na benzilação assimétrica do éster N-(difenilmetileno)glicinato de ter-butila **44** (Esquema 34), com obtenção de boa indução assimétrica, e.e. de até 90%. Cabe ressaltar que altos valores de e.e. (de até 87%) foram obtidos com outros haletos de alquilas.

#### ESQUEMA 34



Shibuguchi et al.<sup>51</sup> desenvolveram um novo catalisador quiral de transferência de fase **42**, com dois centros estereogênicos, em que o substrato pode ser ativado e fixado num ambiente quiral entre dois cátions de amônio (Figura 17). Essa interação foi observada numa simulação de mecanismo molecular usando o método Monte Carlo.

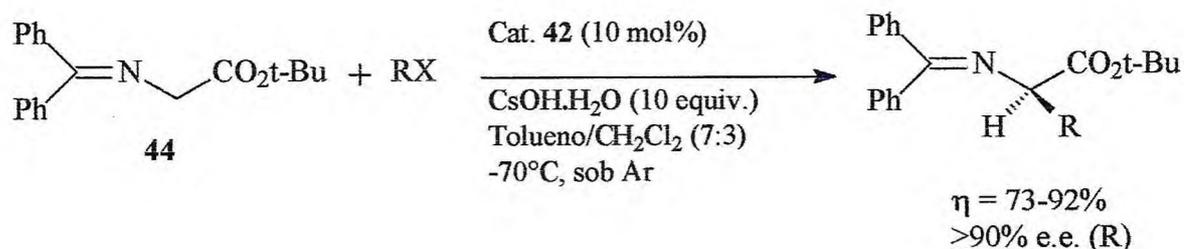


$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{t-Bu}$ ,  $\text{Ar} = \text{p-MeO-Ph}$

**Figura 17** – Estrutura do catalisador de transferência de fase **42** com simetria  $C_2$  (à esquerda), e o resultado da simulação do mecanismo molecular (à direita).

Estes autores<sup>51</sup> sintetizaram uma variedade de catalisadores do tipo **42** e aplicaram em alquilações de transferência de fase entre a base de Schiff **44** e vários haletos de alquilas (Esquema 35), obtendo altos valores de excesso enantiomérico ( $\geq 90\%$ ).

### ESQUEMA 35

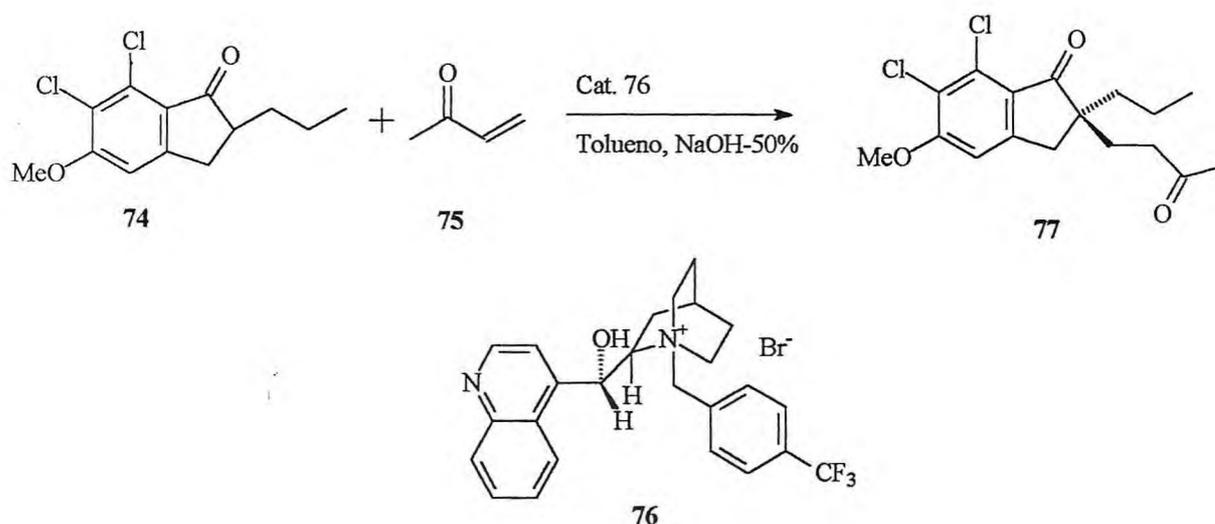


As sínteses enantiosseletivas de  $\alpha$ -aminoácidos naturais e não-naturais tiveram um grande avanço devido a criação de novos catalisadores de transferência de fase.<sup>52</sup> As reações enantiosseletivas descritas nesta revisão demonstram, claramente, a alta habilidade e o grande potencial dos catalisadores quirais de transferência de fase para sintetizar vários tipos de derivados quirais de  $\alpha$ -aminoácidos.

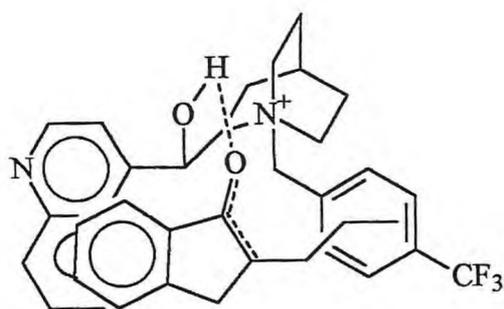
### 1.2.3.- Empregos de Catalisadores Quirais de Transferência de Fase nas Adições de Michael.

O início da utilização de catalisadores quirais de CTF nas adições de Michael se deu no final da década de 70, mas apenas em 1986 foi obtido por Conn et al.<sup>53</sup> um bom resultado na reação de Michael entre a indanona **74** e metilvinilcetona **75**, catalisada por um sal quaternário da cinchona (Esquema 36). Quando a reação foi realizada na presença do catalisador quiral brometo de N-[(p-trifluorometil)benzil]cinchonínio **76**, obteve-se aduto de Michael **77** com 95% de rendimento e 80% de e.e. do enantiômero S.

ESQUEMA 36



Segundo os autores, a enantiosseletividade da reação foi favorecida pela formação do par iônico íntimo **78** entre o enolato da indanona **74** e o catalisador **76** via uma ligação de hidrogênio, uma interação  $\pi$ - $\pi$  (grupo aromático da indanona-anel quinolínico do catalisador) e uma interação  $\pi$ -alquila (grupo benzila do catalisador-grupo propila do doador) (Figura 18). Tais associações conferem ao par iônico **78** uma compactação rígida que bloquearia uma das faces do enolato da indanona **74** para a aproximação do eletrófilo, explicando o alto valor de excesso enantiomérico.

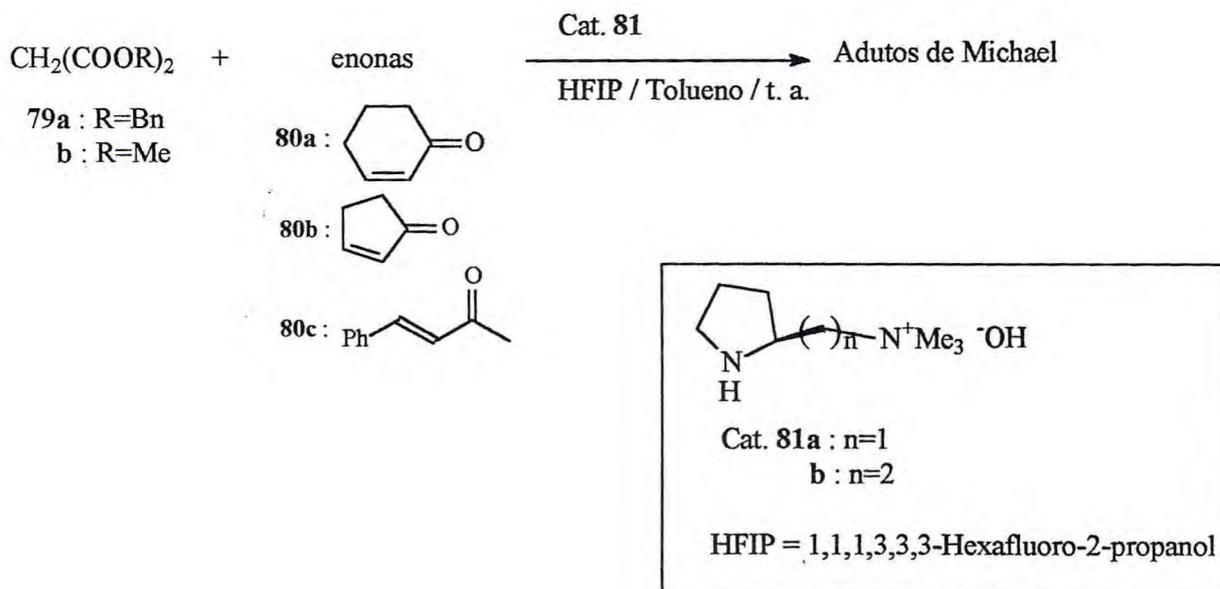


78

**Figura 18**-Proposta do par iônico **78** formado entre o catalisador **76** e o enolato da indanona **74**.

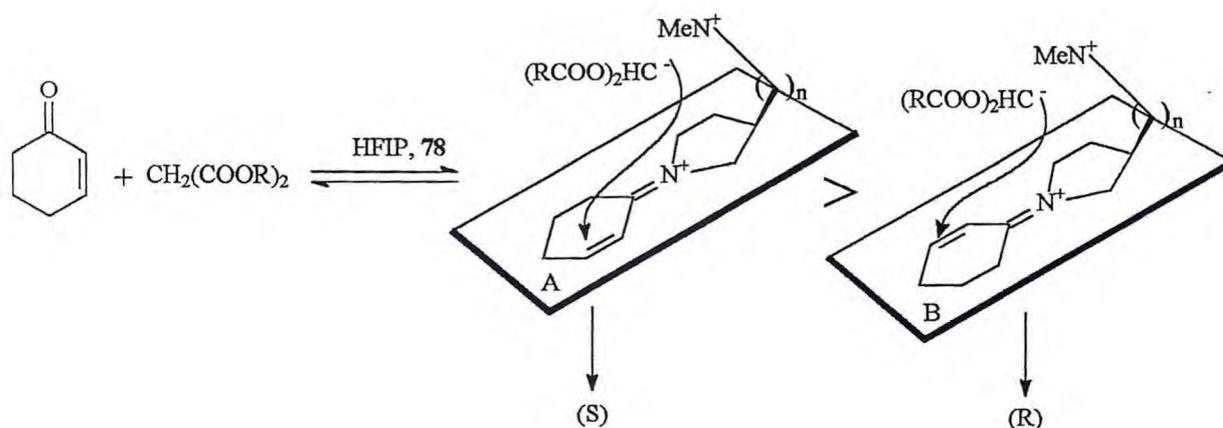
Com a finalidade de investigar catalisadores alternativos derivados da (S) – prolina, Kawara e Taguchi<sup>54</sup> realizaram adições de Michael assimétrica entre malonatos **79** e enonas proquirais **80**, sob condições de CTF (Esquema 37).

### ESQUEMA 37



A reação entre o malonato de dibenzila **79a** e a enona **80a**, na presença do catalisador **81a**, produziu o aduto de Michael com 88% de rendimento e apenas 3,5% de e.e.. Esse baixo valor de excesso enantiomérico foi atribuído ao ataque direto do enolato do malonato à enona sem que ocorresse a formação de um

intermediário imínio (Figura 19), provavelmente devido à forte basicidade do catalisador na forma hidróxido. Para contornar esse problema, foi adicionado ao sistema reacional um aditivo ácido, o HFIP. Dessa forma o aduto de Michael foi obtido com 61% de rendimento e 71% de e.e.

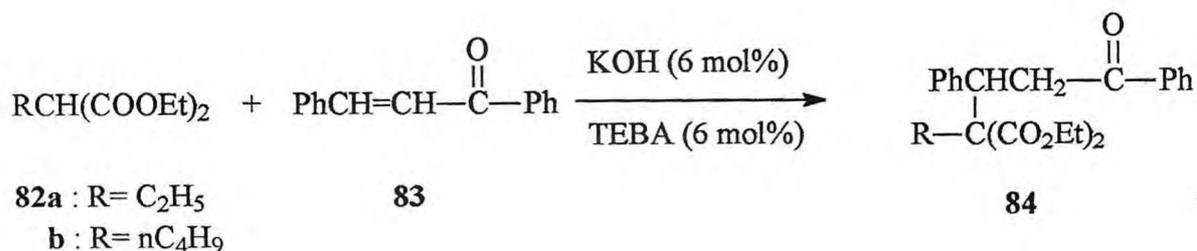


**Figura 19-** Formação do intermediário imínio.

As reações realizadas com o catalisador **81a** levaram ao aduto de Michael com maiores excessos enantioméricos (58-71%) em comparação com as realizadas com o catalisador **81b** (22-67%). As enonas cíclicas **80a** e **80b** produziram os adutos com excesso dos enantiômeros S, enquanto que a enona acíclica **80c** produziram em excesso o enantiômero R. Com base nesses resultados, pode-se sugerir que no intermediário imínio A, o enolato do malonato está posicionado de maneira adequada para se aproximar do carbono  $\beta$  da enona, levando à produção do enantiômero S. No intermediário B é possível verificar que o enolato do malonato está relativamente mais afastado do carbono  $\beta$  da enona, sendo que essa aproximação levaria ao enantiômero R.

Nos meados da década de 80, mais precisamente em 1986, Bram et al.<sup>55</sup> realizaram adições de Michael dos ânions da acetilacetona, acetoacetato de metila e fluoreno a aceptores impedidos sob condições de CTF sólido-líquido na ausência de solventes. Segundo os autores não utilizar solventes é uma forma de ativar o agente nucleofílico. Dois anos depois, os mesmos autores<sup>56</sup> utilizando-se da mesma metodologia, CTF sólido-líquido sem solvente, realizaram adições dos ésteres alquilmalonatos **82** à chalcona **83** (Esquema 38).

### ESQUEMA 38

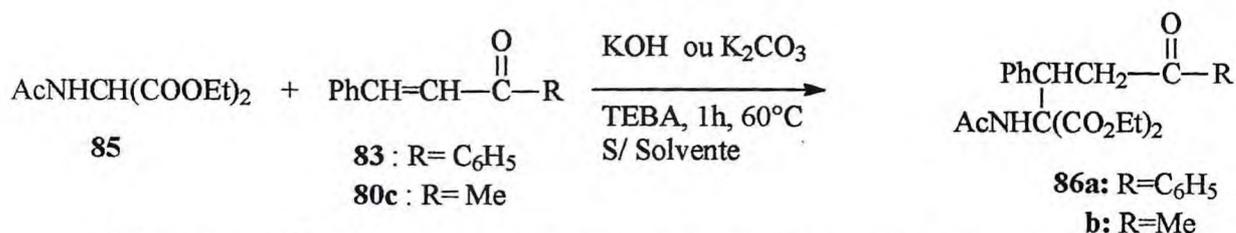


TEBA: Cloreto de N-benziltrietilamônio

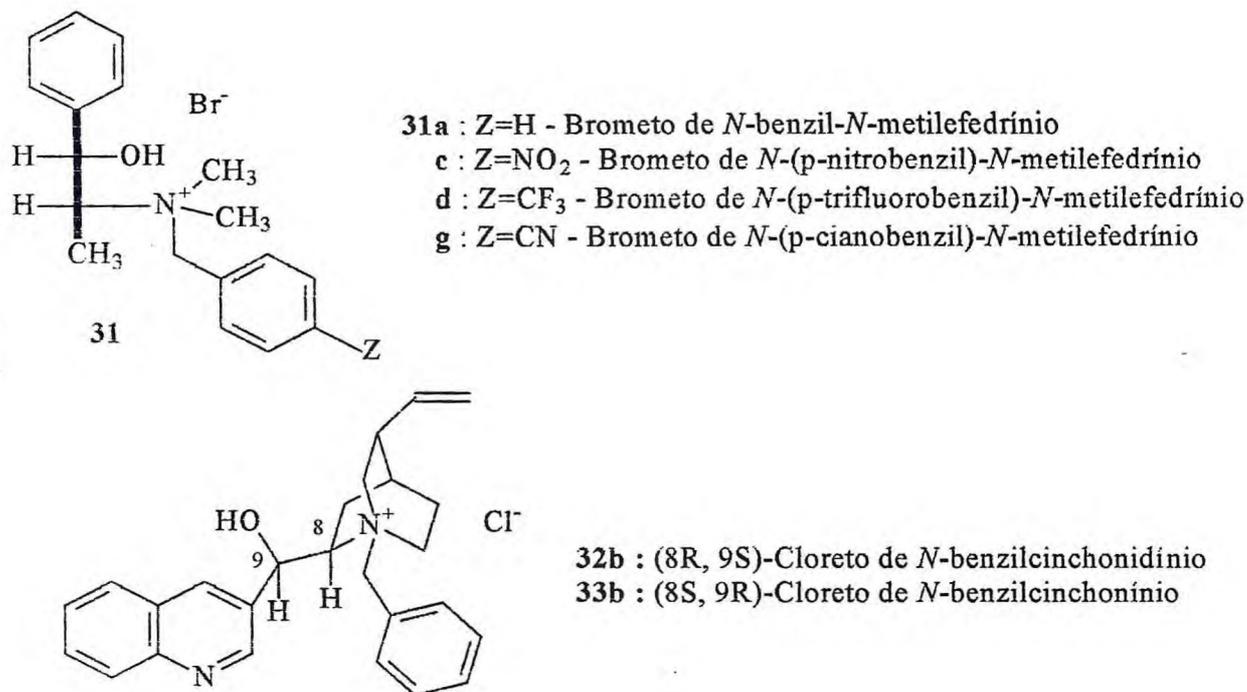
As reações foram realizadas em diferentes proporções molares (doador:ceptor; 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1 e 3:1), com temperatura ambiente ou 60°C e tempo reacional variando de 2-48h. Dessa forma, pode-se obter o aduto **84** com rendimento otimizado (81%) empregando a relação molar 2:1 (doador:ceptor), temperatura ambiente e 2h de reação. Na presença de THF e quantidade estequiométrica de  $\text{N}^+\text{Bu}_4\text{F}^-$ , como catalisador, as reações de Michael dos ésteres alquilmalonatos **82** à chalcona **83** levaram aos respectivos adutos com rendimento moderados. Não ocorreu reação quando utilizou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na presença de  $\text{NEt}_3$ .

Foram, também, realizadas as reações entre o N-acetamidomalonato de dietila **85** e as enonas **83** e **80c**, obtendo-se os adutos de Michael **86** com bons rendimentos, de até 86%. (Esquema 39). Cabe ressaltar que estas reações, inéditas até então, levaram a compostos precursores de aminoácidos não naturais, inibidores enzimáticos em potencial.

### ESQUEMA 39



Delee et al.<sup>57</sup> realizaram as mesmas reações, nas mesmas condições estabelecidas por Bram et al.<sup>56</sup> (Esquema 39), trocando apenas o catalisador de transferência de fase. Foram utilizados os sais de amônio quirais derivados da cinchona e da efedra (Figura 20).



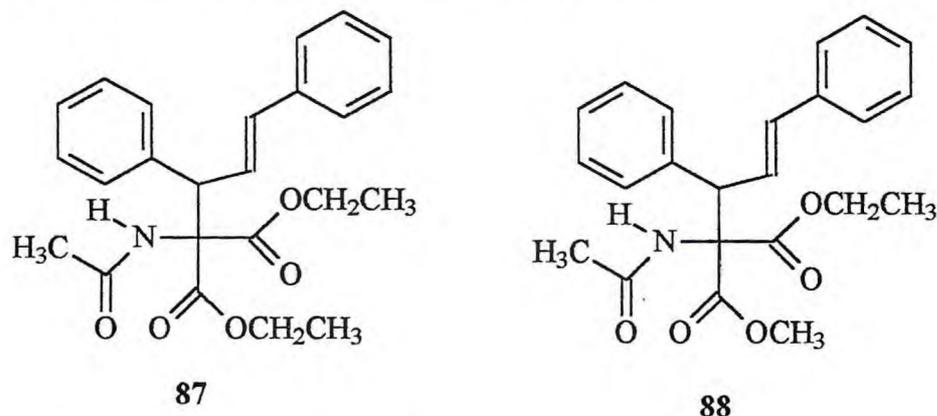
**Figura 20** - Estrutura dos catalisadores quirais derivados da cinchona **32b** e **33b** e os derivados da efedra **31**.

Para as adições do *N*-acetamidomalonato de dietila **85** à chalcona **83** os rendimentos químicos foram moderados, entre 40-60%, provavelmente devido a uma possível reversibilidade da adição de Michael, mas os excessos enantioméricos para o produto **86a** foram razoáveis. O catalisador mais eficiente, em relação a indução assimétrica, foi o brometo de (-)-*N*-benzil-*N*-metilefedrínio **31a** que produziu o aduto de Michael **86a** com 60% de e.e. em comparação com os catalisadores derivados da cinchona **32b** e **33b** onde o referido aduto foi obtido com 30% de e.e.. As reações realizadas na presença dos sais de efedrínio contendo grupos retiradores de elétrons posicionados no grupo benzila (catalisadores **31c,d** e **31g**, Figura 20), levaram ao aduto **86a** com baixos valores de e.e., de 20%, 34% e 46% para *p*-NO<sub>2</sub>, *p*-CN e *p*-CF<sub>3</sub>, respectivamente. Surpreendentemente, quando utilizou-se a benzalacetona **80c** como acceptor de Michael, catalisada pelo brometo de (-)-*N*-benzil-*N*-metilefedrínio **31a**, observou-se uma brusca queda no e.e. para o aduto **86b** (14%), com uma ligeira queda no rendimento químico (48%) (Esquema 39 (p. 60)). Com base nestes resultados, os autores concluíram que para a reação entre *N*-acetamidomalonato de dietila **85** e chalcona **83**, os sais de amônio derivados da efedra **31** são catalisadores mais eficientes que os derivados da cinchona **32b** e

**33b.** Além disso, comparando os e.e. dos adutos obtidos nas reações com a chalcona **83** e benzalacetona **80c**, foi possível sugerir que a presença de um grupo fenila  $\alpha$  a função carbonila nas  $\alpha$ -enonas é de fundamental importância para uma boa indução assimétrica.

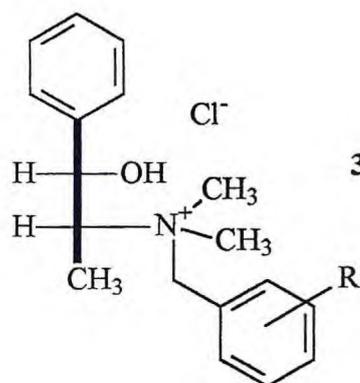
Loupy et al.<sup>58</sup> investigaram os efeitos do solvente na indução assimétrica da reação entre N-acetamidomalonato de dietila **85** e chalcona **83** (Esquema 39), na presença do brometo de (-)-N-benzil-N-metilefedrínio **31a** como catalisador. Foram testados os seguintes solventes apolares: tolueno, tetracloreto de carbono, mesitileno e n-hexilbenzeno, os quais levaram a valores de e.e. entre 8 e 28%, inferiores quando comparados com a reação realizada na ausência de solvente (60%). O aumento na indução assimétrica sob condições de CTF sólido-líquido, na ausência de solvente, pode ser atribuído a uma considerada rigidez do sistema devido a ausência de um diluente. Nestas condições, as espécies reativas estão, provavelmente, muito agregadas e conseqüentemente ocorre uma grande organização do sistema levando assim um aumento na seletividade.

Loupy e Zaparucha<sup>59</sup> atribuíram a configuração S para o enantiômero majoritário obtido na reação entre o N-acetamidomalonato **85** e a chalcona **83** (esquema 39 (p. 60)), sem solvente, na presença do catalisador **31a**. A configuração absoluta foi determinada correlacionando o composto **87** (obtido do aduto **86a** através de uma redução com NaBH<sub>4</sub> em metanol, seguido da desidratação por aquecimento com ácido oxálico anidro) com o já conhecido composto **88** 2-acetamido-2-carboximetil-4,5-difenil-pent-4-enoato de etila.

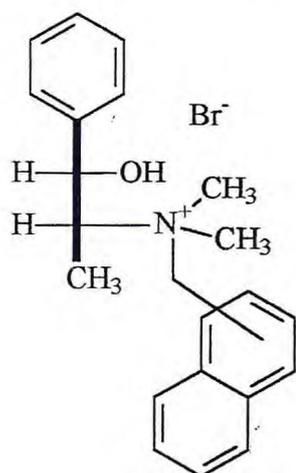


Com a finalidade de otimizar os valores dos excessos enantioméricos para o aduto de Michael **86a**, os autores<sup>59</sup> ampliaram seus estudos utilizando novos catalisadores derivados da efedrina contendo um grupo doador de elétrons (OCH<sub>3</sub>) e

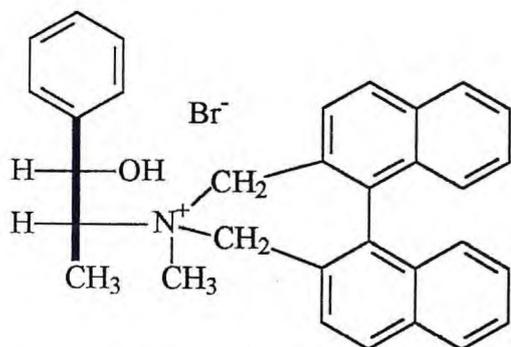
grupos arílicos tais como  $\alpha$ -metilnaftila,  $\beta$ -metilnaftila e metilbinaftila (Figura 21). Os resultados obtidos com os catalisadores **31h-m** estão resumidos na Tabela 10.



**31h** : R=OCH<sub>3</sub> - Cloreto de *N*-(*p*-metoxibenzil)-*N*-metilefedrínio  
**i** : R=OCH<sub>3</sub> - Cloreto de *N*-(*m*-metoxibenzil)-*N*-metilefedrínio



**31j** - Brometo de *N*- $\alpha$ -naftil-*N*-metilefedrínio  
**k** - Brometo de *N*- $\beta$ -naftil-*N*-metilefedrínio



**31l** - Brometo de *N*-R<sub>a</sub>-binaftil-*N*-metilefedrínio  
**m** - Brometo de *N*-S<sub>a</sub>-binaftil-*N*-metilefedrínio

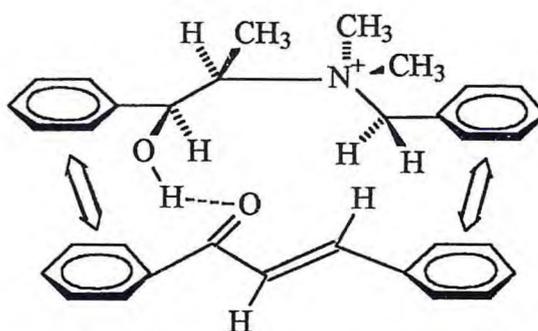
Figura 21-Estruturas dos sais de efedrínio **31h-m**.

**Tabela 10-** Resultados da reação entre N-acetamidomalonato de dietila **85e** chalcona **83**, sem solvente na presença dos catalisadores **31h-m**.

Entradas	Cat.	$\eta$ (%)	e.e. (%)
1	<b>31h</b>	51	76
2	<b>31i</b>	52	66
3	<b>31j</b>	52	72
4	<b>31k</b>	48	56
5	<b>31l</b>	52	66
6	<b>31m</b>	51	82

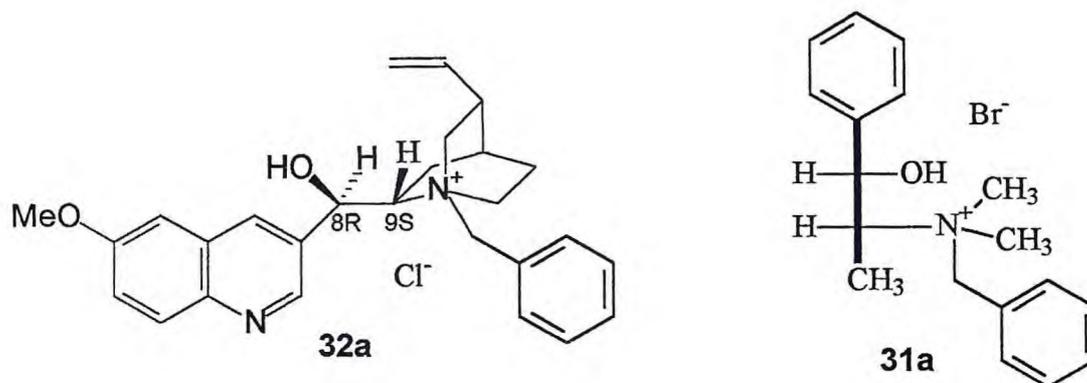
Assim, foi possível concluir que grupos benzilas p-substituídos por grupos doadores de elétrons melhoram a seletividade da reação. Por outro lado, o melhor resultado de e.e. (82%) foi obtido com catalisador contendo um grupo S-binaftila (Tabela 10, entrada 6).

Para explicar a enantiosseletividade da reação, os autores propuseram um modelo de associações através das interações atrativas  $\pi$ - $\pi$  entre os grupos arilas do catalisador e fenilas do substrato (chalcona **83**). Foi também proposta uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio hidroxílico do catalisador e a carbonila do aceptor (Figura 22). Dessa forma apenas uma das faces da dupla ligação estaria disponível para o ataque nucleofílico.

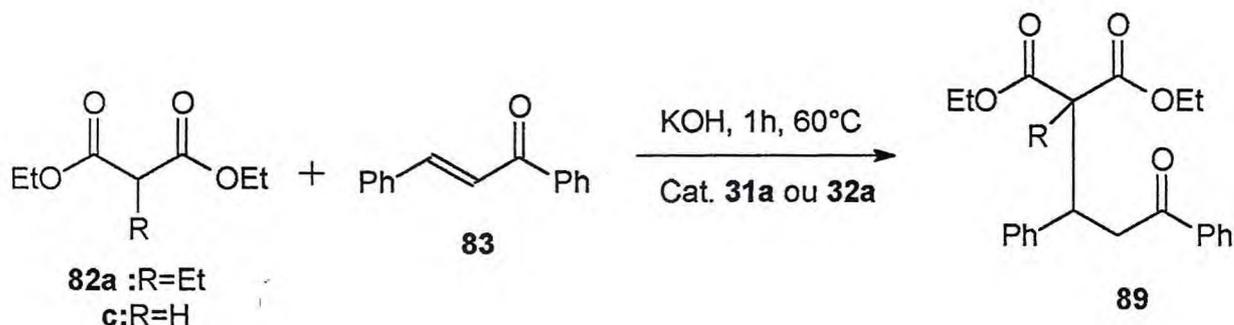


**Figura 22-**Modelo proposto para interações entre catalisador e aceptor de Michael.

Com base nos trabalhos realizados por Loupy et al.,<sup>58, 59</sup> Mattos et al.<sup>60a,b</sup> realizaram reações de Michael entre etilmalonato de dietila **82a**, malonato de dietila **82c** à chalcona **83**, sem solvente, na presença dos catalisadores quirais QUIBEC **32a** e brometo de N-benzil-N-metilefedrínio **31a** (Esquema 40).

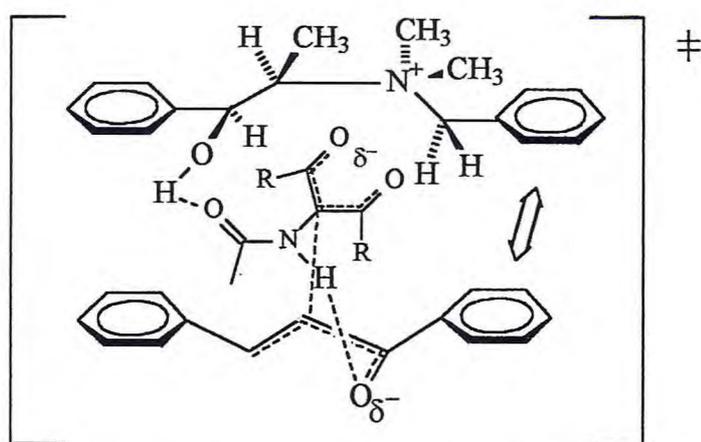


ESQUEMA 40

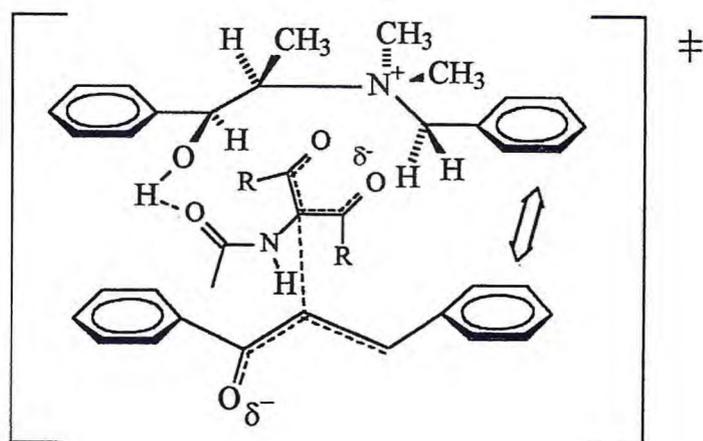


Surpreendentemente, os valores de e.e. obtidos nas reações com **82a** e **82c** foram praticamente nulos, de 3% quando o QUIBEC **32a** foi empregado e 0% com o brometo de N-benzil-N-metilefedrínio **31a**, sugerindo uma inconsistência do modelo proposto por Loupy e Zarapucha<sup>59</sup> (Figura 22). Segundo tal modelo, a associação entre catalisador e acceptor deveria conduzir a altos valores de e.e., independente do doador de Michael. Assim, Mattos et al.<sup>60a</sup> propuseram um modelo considerando um estado de transição em que estariam interagindo o catalisador, o doador e o acceptor de Michael. Segundo esse modelo, ocorre interação de natureza eletrostática entre o enolato do doador e o nitrogênio positivado do catalisador quiral, uma ligação de hidrogênio envolvendo o grupo hidroxila do catalisador e a carbonila de maior

basicidade dentre aquelas disponíveis nas moléculas dos reagentes. Com base em estudos de basicidade relativa de compostos carbonílicos realizados por RMN<sup>1</sup>H, determinou-se que a carbonila amídica do N-acetamidomalonato de dietila **85** é mais básica que a carbonila da chalcona **83**. Logo, a ligação de hidrogênio deve se estabelecer, preferencialmente, entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do grupo acetamido do doador de Michael **85**. Por fim, para completar a associação das três espécies no estado de transição, sugere-se uma associação do complexo quiral nucleófilo/catalisador com o aceptor. Esta última interação consistiria de uma ligação de hidrogênio entre o grupo NH amídico de **85** e o grupo carbonílico da chalcona **83** (Figura 23 e 24).



**Figura 23**-Proposta de um modelo de estado de transição de menor energia da associação tripla entre catalisador, doador e aceptor.

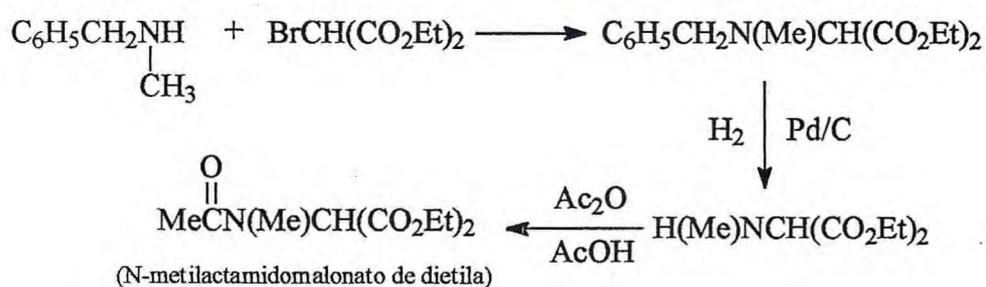


**Figura 24**-Proposta de um modelo de estado de transição de maior energia da associação tripla catalisador, doador e aceptor.

Cabe ressaltar que o estado de transição representado na Figura 24 é de maior energia, devido possuir um menor número de interações estabilizantes, não sendo possível o estabelecimento de uma ligação de hidrogênio NH/CO com a outra face enantiotópica da chalcona.

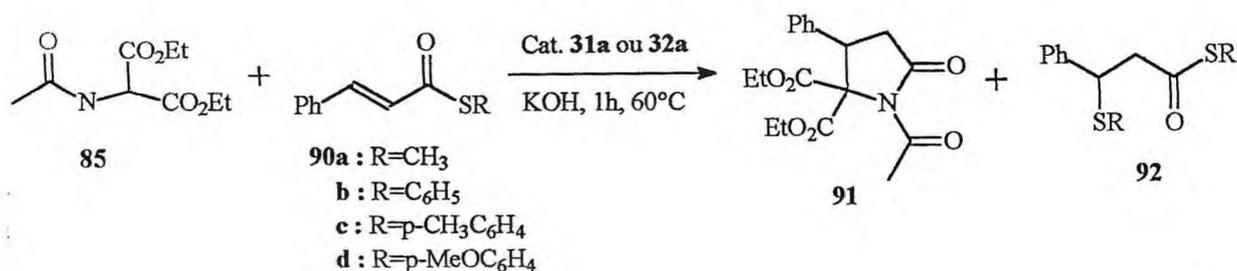
Assim, de acordo com o modelo proposto por Mattos et al.<sup>60a</sup> os enolatos do etilmalonato de dietila **82a** e do malonato de dietila **82c** associam-se eletrostaticamente ao catalisador **31a**, porém diferentemente do N-acetamidomalonato de dietila **85**, não possuem um grupo capaz de se associar à chalcona. Conseqüentemente, não deve ocorrer uma diferenciação de faces na dupla ligação C=C, o que explica a falta de seletividade na reação entre esses doadores e a chalcona. Portanto, é possível sugerir que o grupo N-H do N-acetamidomalonato de dietila **85** exerce um papel fundamental na estereosseletividade, pois é capaz de se associar ao aceptor via ligação de hidrogênio causando uma diferenciação de faces. Tais autores, com o objetivo de verificar a consistência do modelo proposto, substituíram o átomo de hidrogênio do grupo N-H por um grupo metila (Esquema 41). Após a realização de vários experimentos, nas mais variadas condições, os autores observaram que não ocorreu reação entre o N-metilacetamidomalonato de dietila e chalcona, demonstrando, assim a importância da porção N-H amídica na estrutura do doador.

#### ESQUEMA 41



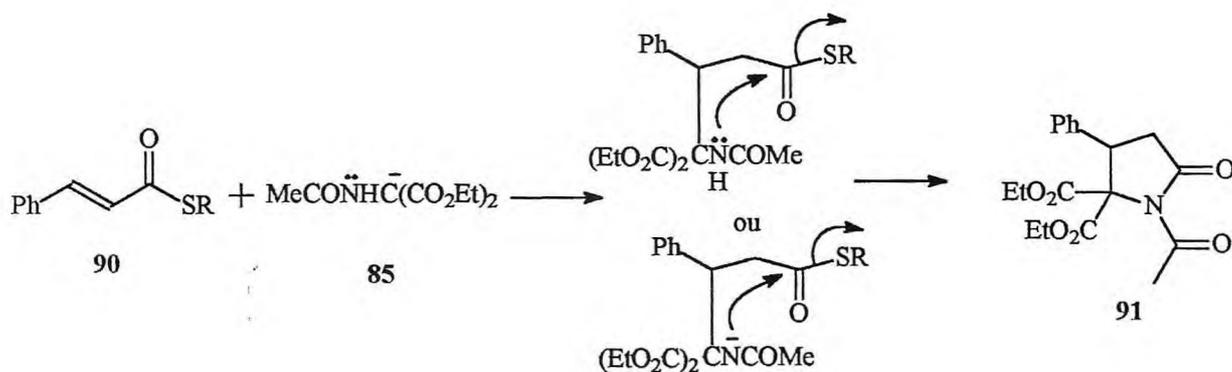
Mattos et al.<sup>60a,61</sup> realizaram adições de N-acetamidomalonato de dietila **85** aos tiocinamatos **90** sob condições de CTF sólido-líquido (Esquema 42), sem solvente, na presença dos catalisadores quirais **31a** e **32a**.

## ESQUEMA 42



Fato interessante foi que no lugar do aduto de Michael esperado, os autores obtiveram a N-acetil-4-fenil-5-dicarbetoxi-2-pirrolidinona **91**, juntamente com os compostos **92**. A formação da 2-pirrolidinona **91** pode ser explicada através de uma ciclização intramolecular do aduto inicialmente formado na forma neutra ou na forma desprotonada (Esquema 43).

## ESQUEMA 43



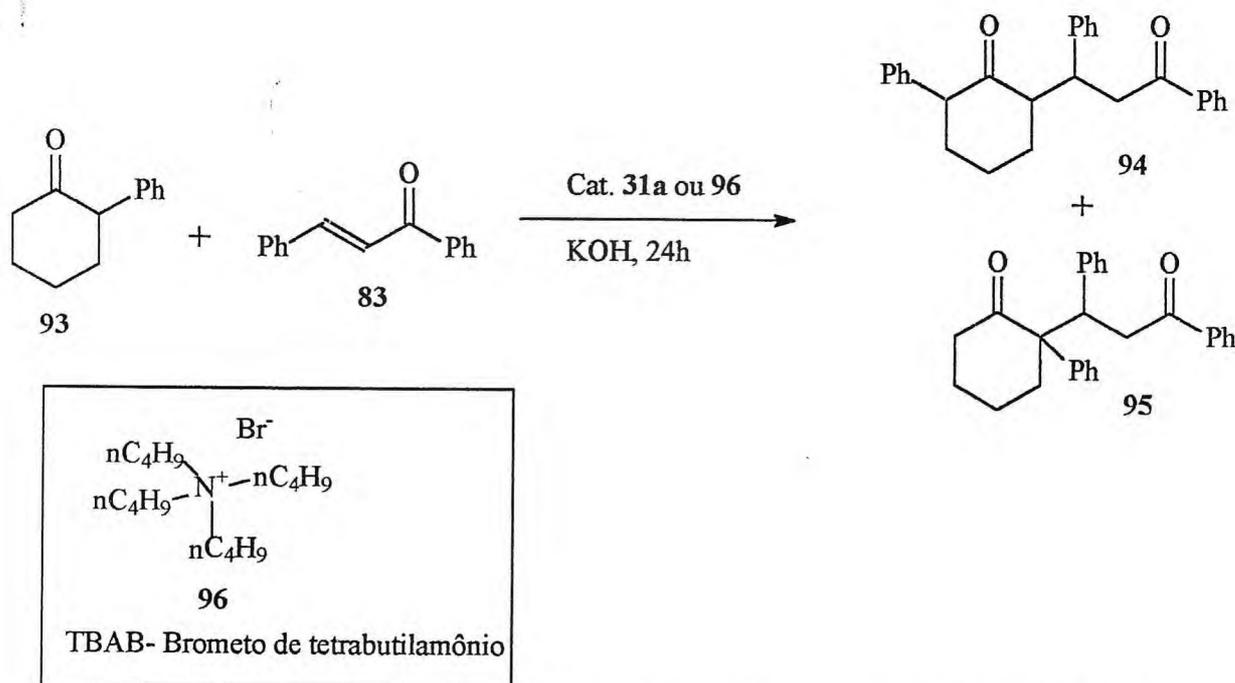
Uma análise dos resultados obtidos revelou que as reações para a produção da 2-pirrolidinona **91** ocorreram com bons rendimentos, de até 66% e baixos valores de e. e. (4-13%). Foi possível verificar que o catalisador **31a** derivado da efedra foi mais eficiente (11-13% de e.e.) em relação ao catalisador **32a** derivado da cinchona (4-6% de e.e.). Segundo os autores,<sup>60a</sup> os baixos níveis de indução assimétrica nas adições do acetamidomalonato de dietila **85** aos tiocinamatos **90a-d** se devem, muito provavelmente, a uma fraca associação entre o catalisador **31a** e os tiocinamatos. A Figura 22 (p. 64) sugere uma interação catalisador-aceptor via três pontos de associação, a saber: i) ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do catalisador e

o grupo carbonila do aceptor, ii) associação  $\pi$ - $\pi$  entre o grupo benzila do catalisador e o grupo fenila ligado ao carbono  $\beta$  do aceptor e iii) associação  $\pi$ - $\pi$  entre o grupo fenila do catalisador e o grupo fenila adjacente à carbonila do aceptor.

Enquanto a chalcona, aceptor modelo da Figura 22, possui um grupo fenila adjacente à carbonila, os tiocinamatos em investigação possuem um átomo de enxofre intercalado entre o grupo fenila e a carbonila, sendo essa a principal diferença estrutural entre esses compostos. Assim, uma segunda hipótese para explicar os baixos valores de e.e. seria a de que qualquer grupo ou átomo, intercalado entre o grupo fenila e a carbonila de um aceptor, poderia estar enfraquecendo ou anulando uma das interações  $\pi$ - $\pi$  entre catalisador e substrato, com conseqüente diminuição da seletividade da reação.

Diez-Barra et al.<sup>62</sup> investigaram a adição de Michael da 2-fenilciclohexanona **93** à chalcona **83** sob condições de CTF que inesperadamente levou a uma mistura dos regioisômeros 2,6- e 2,2-substituídos **94** e **95**, respectivamente (Esquema 44).

#### ESQUEMA 44



Os resultados obtidos pelos autores encontram-se sumariados na Tabela 11.

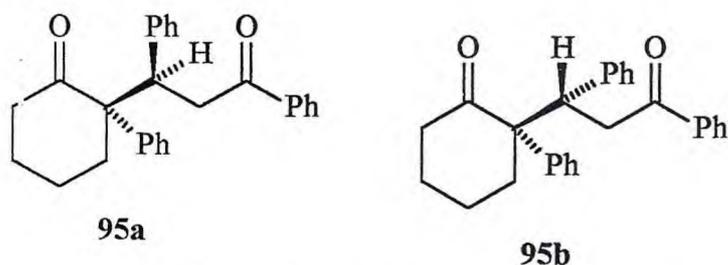
**Tabela 11** – Resultados das reações entre **93** e **83**. Efeito do catalisador de transferência de fase.

Entradas	Cat.	Temp.. (°C)	$\eta$ (%)	2,2-	2,6-	Razão 2,2-/2,6-
1	<b>96</b>	20	42	25	17	60/40
2	<b>31a</b>	20	48	35	17	73/20
3	<b>96</b>	60	49	8	41	16/84
4	<b>31a</b>	60	42	16	26	40/60

A análise dos resultados apresentados na Tabela 11 revelou que o regioisômero 2,2- foi favorecido quando o sal de efedrínio **31a** foi usado em lugar do TBAB **96**. O regioisômero 2,2- forma-se através do enolato termodinâmico passando por um estado de transição estável do tipo coroa, enquanto o regioisômero 2,6- é formado pelo enolato cinético através de um estado de transição do tipo coroa menos favorável. Portanto, provavelmente, a preferência do enolato termodinâmico é resultado da estabilização do enolato através de uma interação  $\pi$ - $\pi$  entre o catalisador e o enolato que predomina sobre as interações catalisador-aceptor de Michael, e estas interações são responsáveis pela regioseletividade obtida.

A figura 25 apresenta as estruturas de dois estereoisômeros do regioisômero 2,2- e quatro estereoisômeros do regioisômeros 2,6- obtidos na adição de Michael apresentados no Esquema 44.

regioisômeros 2,2-



**Figura 25a** – Estruturas dos regioisômeros 2,2-.

regioisômeros 2,6-

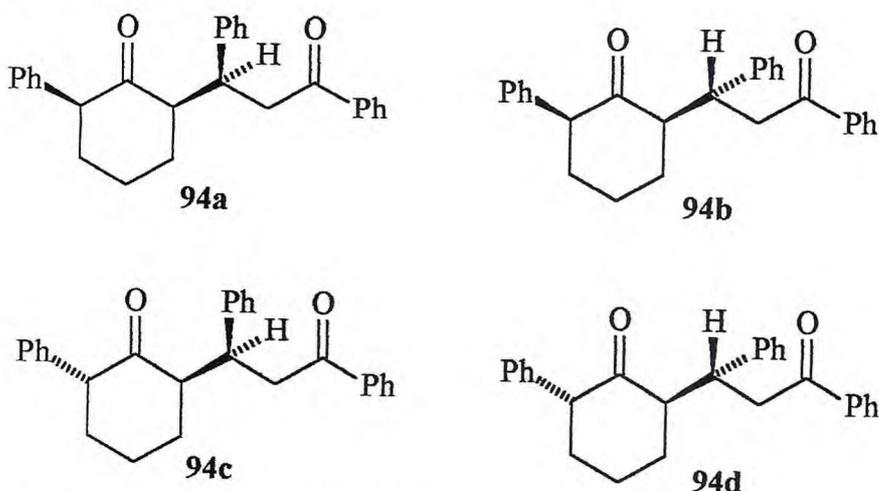


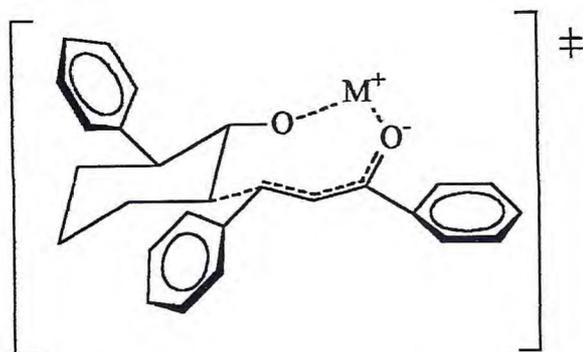
Figura 25b – Estruturas dos regioisômeros 2,6-.

Estes autores<sup>62</sup> estudaram o efeito do cátion da base nas adições de Michael (Esquema 44). Os resultados obtidos, empregando o catalisador **31a** e temperatura de 60°C, estão sumariados na tabela 12.

TABELA 12 - Efeito do cátion da base na adição da 2-fenilcicloexanona **93** à chalcona **83**.

Entradas	Base	$\eta$ . (%)	Razão 2,2- /2,6-	e.d. (%) <b>94a</b>
1	LiOt-Bu	49	8/92	74
2	NaOH	47	11/89	48
3	KOH	42	40/60	22

Através da análise dos resultados apresentados na tabela 12, verifica-se a formação preferencial do regioisômero 2,6-, predominantemente o diastereoisômero **94a**. A variação crescente da diastereosseletividade no sentido potássio/ lítio, sugere um estado de transição com a participação do íon metálico (Figura 26).



**Figura 26-** Estado de transição preferencial para formação do regioisômero 2,6- **94a**

A principal feição deste estado de transição proposto é que todos os grupos fenilas estão arranjados em posição equatorial. Para os outros diastereoisômeros **94b-d** necessariamente, um ou dois grupos fenilas teriam que estar em posição axial. Uma maior coordenação com o cátion menos volumoso, como o  $\text{Li}^+$ , acentuaria a diferença de energia entre os estados de transição, explicando assim a diastereosseletividade observada.

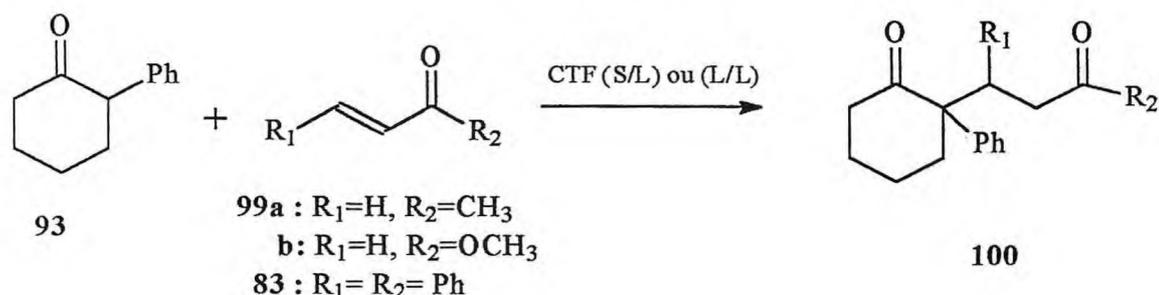
Os autores concluíram que a adição de Michael da 2-fenilcicloexanona **93** à chalcona **83** leva preferencialmente ao regioisômero 2,6- **94a**. Estes resultados indicam que a reação é controlada cineticamente e o enolato termodinâmico é desfavorável devido ao alto impedimento estérico. Além disso, verificou-se a predominância das interações enolato-catalisador sobre as interações catalisador-aceptor de Michael.

Posteriormente, os mesmos autores<sup>63</sup> estudaram a enantiosseletividade da adição de Michael dos enolatos da 2-fenilcicloexanona **93**, 2-oxociclohexanocarboxilato **97a,b** e as 6,7-dicloro-5-metóxi-1-indanonas **98a,b** com aceptores  $\alpha,\beta$ -insaturados **99a-b** e a chalcona **83**.

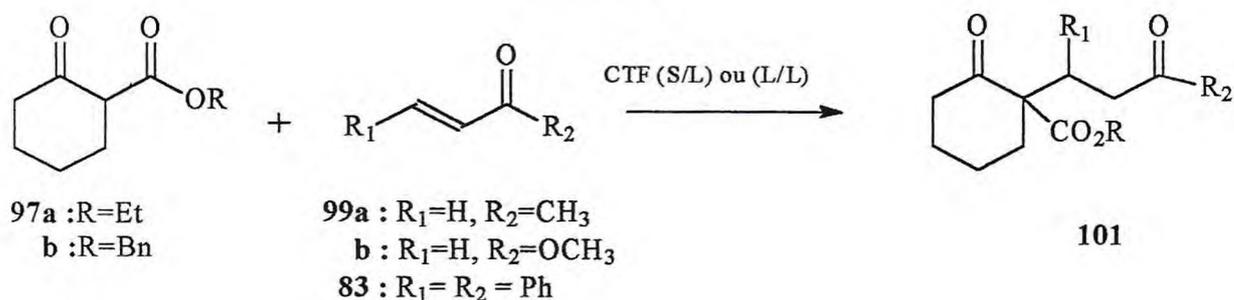
Foram realizadas reações sob CTF líquido-líquido (L/L) e sólido-líquido (S/L), sem solvente, com os enolatos de **93** e **97a,b** e os aceptores **99a-b** e **83** utilizando como catalisador o brometo de N-benzil-N-metilefedrínio **31a** (Esquema 45 e 46, respectivamente). Cabe ressaltar que também foram realizadas as reações, sob condições de CTF líquido-líquido (L/L), dos enolatos **98a,b** com os aceptores **99a** e **83** utilizando o brometo de N-(4-trifluorometilbenzil)cinchonínio **76** (p. 57) como catalisador (Esquema 47).

Cabe ressaltar que as reações em sistema de CTF-L/L foram realizadas em tolueno como solvente, solução aquosa de NaOH 50% como base, à 20°C. Os sistemas CTF-S/L foram realizados na ausência de solvente, KOH sólido como base, à 20°C e agitação por 24 horas.

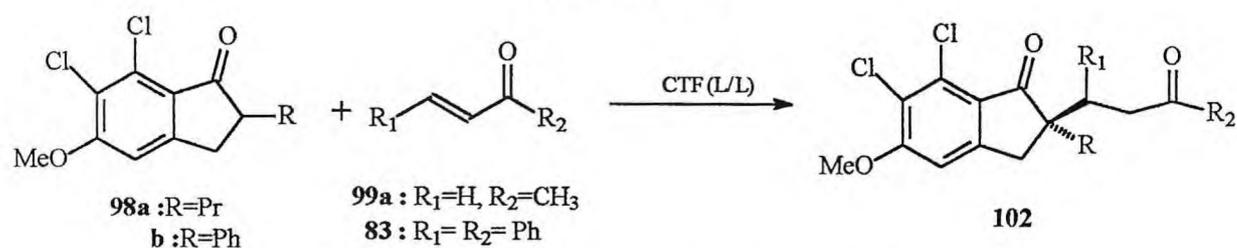
#### ESQUEMA 45



#### ESQUEMA 46



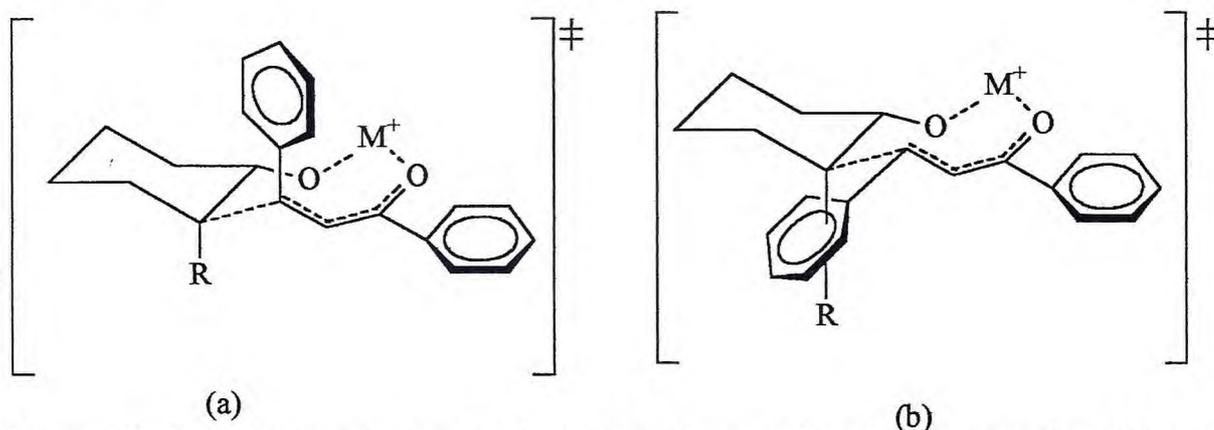
#### ESQUEMA 47



As reações realizadas na ausência de solventes (CTF-S/L) deram excelentes rendimentos, de até 97%, porém produziram os adutos de Michael como misturas racêmicas. Tais resultados indicam a ineficiência das interações enolato-catalisador, como também por exemplo a inexistência de uma ligação de hidrogênio entre o enolato e o grupo hidroxila do catalisador o que levaria a obtenção da enantiosseletividade. No caso das reações com o enolato da 2-fenilciclohexanona **93**, a interação enolato-catalisador foi previamente relatada como um controle

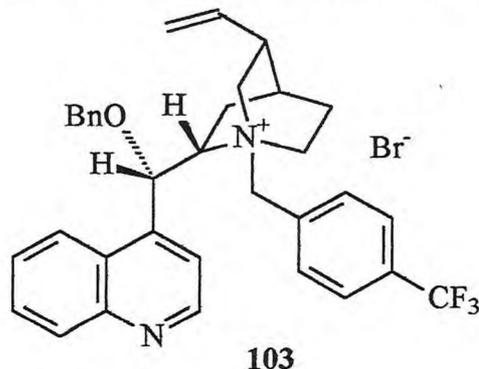
regiosseletivo.<sup>62</sup> Nos sistemas de CTF-L/L (NaOHaq/Tolueno) os adutos de Michael foram obtidos em baixos rendimentos, mas com excessos enantioméricos de até 70%.

Comparando a série completa dos doadores de Michael com um aspecto em particular, fica evidente que uma relação pode ser estabelecida entre a existência de um sistema  $\pi$  no enolato e o excesso enantiomérico. A distância entre o sistema  $\pi$  e o centro com alta densidade de carga também é um fator significativo. Os resultados obtidos nas reações com o acceptor **83** podem ser racionalizados considerando a aproximação acceptor-enolato pelo lado menos impedido (Figura 27a e b) que é aquele em que o grupo fenila do acceptor está próximo ao grupo 2-substituínte. Uma explicação similar tem sido usada para justificar a diastereosseletividade na reação de **93** e **83**.<sup>62</sup>



**Figura 27-** Possíveis estados de transição da aproximação do acceptor **83** e o enolato de **93**.

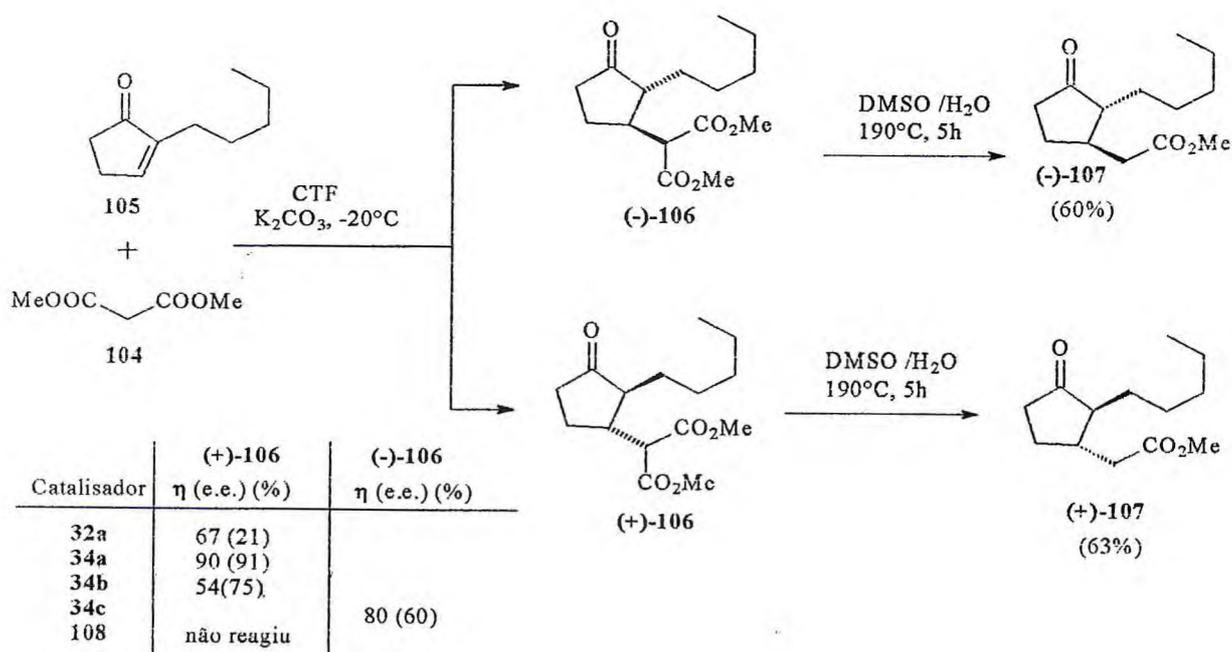
Posteriormente, Diez-Barra et al.<sup>63</sup> objetivando adquirir mais informações em relação a indução assimétrica, realizaram reações entre a 2-fenilcicloexanona **93** e a metilvinilcetona **99a** (Esquema 45) na presença dos catalisadores brometo de N-(4-trifluorometilbenzil)cinchonínio **76** (p. 58) e seu derivado O-benzilado **103**.

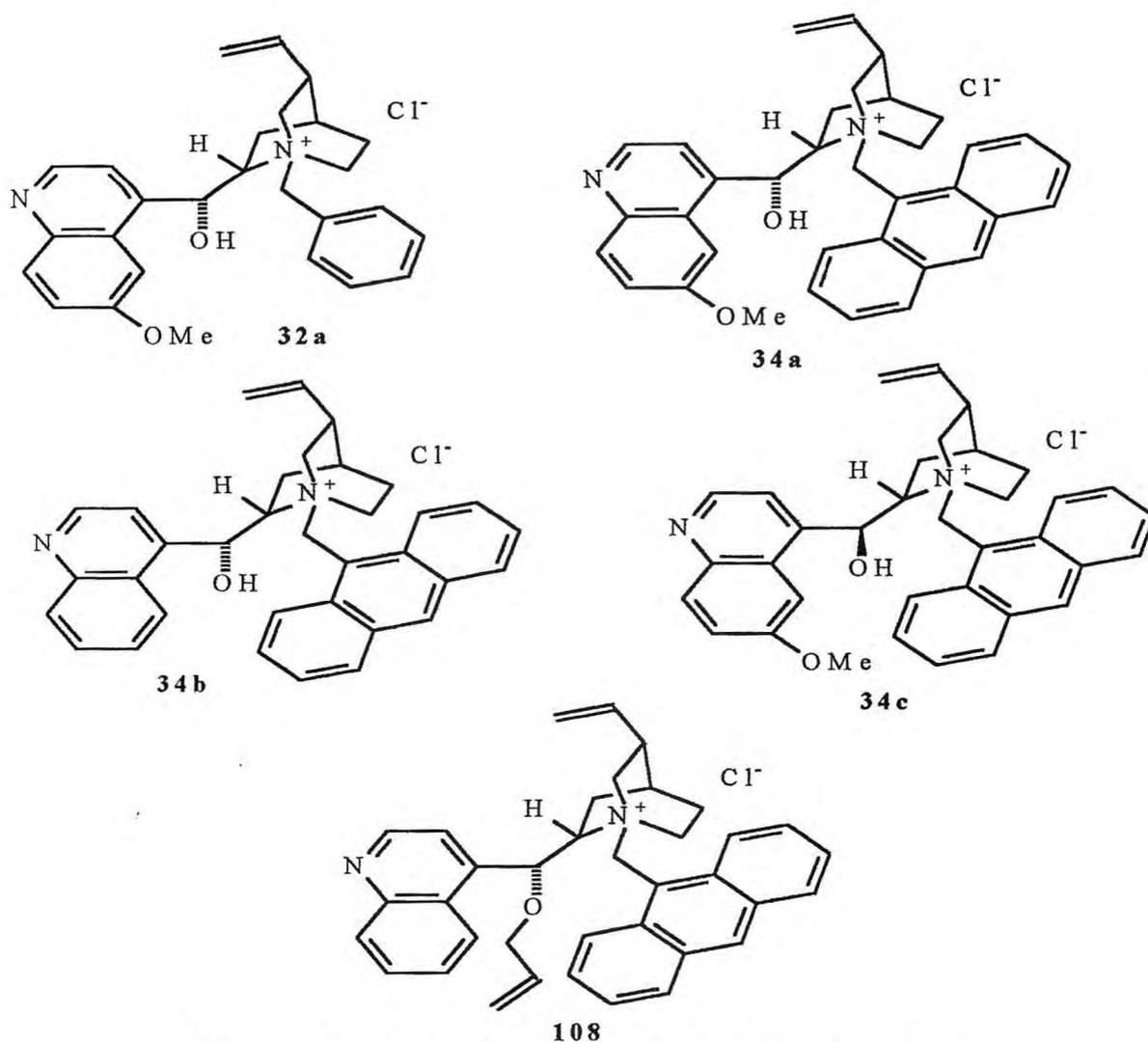


Quando a reação foi realizada na presença do catalisador **76** obteve-se 46% de e.e., e quando utilizou-se o catalisador brometo de O-benzil-N-(4-trifluorometilbenzil)cinchonínio **103** ocorreu um decréscimo no valor de e.e. para 20%. Os autores concluíram que as reações sob CTF-S/L sem solvente são uma eficiente ferramenta para realizar adições de Michael com uma variedade de doadores e aceptores de Michael. Porém, a ocorrência de indução assimétrica nas reações supracitadas requer condições de CTF-L/L.

Penard et al.<sup>64</sup> sintetizaram o diidrojaçmonato de metila **107** através da adição de Michael entre o malonato de dimetila **104** e a enona **105**, sob condições de CTF assimétrica (Esquema 48), utilizando catalisadores derivados do alcalóide cinchona (Figura 28). A otimização das condições experimentais levaram ao uso de carbonato de potássio como base, excesso de malonato de metila e ausência de solvente.

#### ESQUEMA 48





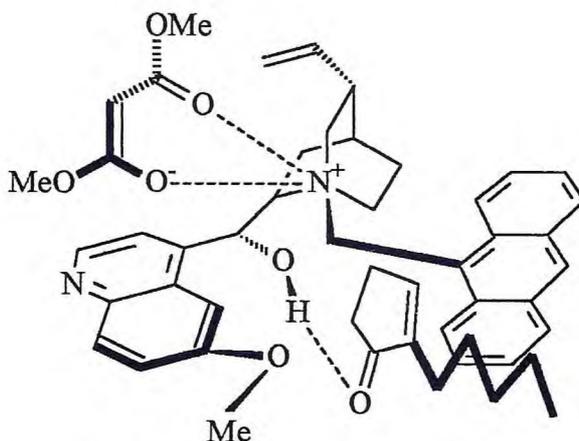
Brometo de N-(9-metilantracenil)-O-alil-cinchonidínio

**Figura 28**-Estrutura de catalisadores derivados da cinchona.

Os resultados obtidos demonstraram, claramente, que o grupo benzila (catalisador **32a**) é menos eficiente que o grupo N-9-metilantracenila e que os catalisadores derivados da cinchonidina (**34b** e **108**) são menos seletivos que os derivados da quinina (**34a** e **34c**). Observou-se também o efeito pseudoenantiomérico quando empregou-se o catalisador N-alquilado quinidínio **34c** na reação, comparado a estereosseletividade obtida com o catalisador N- alquilado quinínio **34a**. Quando o átomo de oxigênio foi protegido com um grupo alila (catalisador **108**), não ocorreu reação. Dessa forma, acredita-se que a função hidroxila no catalisador está envolvida diretamente na reatividade.

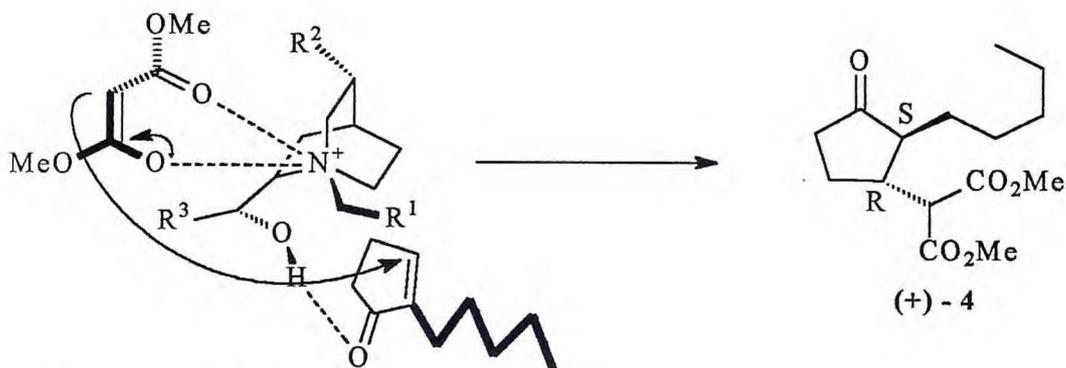
Os autores acreditam que o arranjo tridimensional dos catalisadores é semelhante a conformação descrita por Corey et al.<sup>36</sup> De acordo com esta hipótese,

os substituintes volumosos (*N*-9-antracênica e 6-metoxiquinolona) bloqueiam duas das faces acessíveis do íon amônio e limita a área de aproximação do ânion malonato de dimetila. Assim, a aproximação do aceptor **105** pode ser direcionada por três critérios: i) ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e carbonila do aceptor; ii) interações de van der Waals entre a metoxila do catalisador e carbono deficiente de elétrons da enona polarizada; iii) impedimento estérico entre os grupos 6-metoxiquinolona e *N*-9-antracênica do catalisador com a cadeia pentila do aceptor **105**. Por estas razões, a enona **105** tem poucas alternativas de orientações (Figura 29).



**Figura 29-** Modelo da indução assimétrica na reação entre a enona **105** e o malonato de metila **104** na presença do catalisador quiral de CTF **34a**.

O estado de transição apresentado na Figura 30 explica a adição enantiosseletiva do malonato de metila **104**. Neste caso, a face *re* da enona proquiral **105** é mais acessível para o ataque nucleofílico do malonato **104**, levando ao intermediário (+)-**106** de configuração absoluta (1*R*,2*S*).



$R^1$  = antracênica,  $R^2$  = vinila,  $R^3$  = 6-metoxiquinolona

**Figura 30-**Estado de transição envolvendo catalisador doador e aceptor de Michael.



Em todas as reações realizadas os produtos foram obtidos com bons rendimentos, 64-92%. A enantiosseletividade foi aumentada (27, 46, 55 e 70% de e.e.) com o respectivo aumento no volume do grupo R dos malonatos (Me, Et, i-Pr e Bn). Catalisadores derivados da cinchona já conhecidos, como o brometo de N-(benzil)-O-alilcinchonidínio **111** e o brometo de N-(9-metilantracênil)-O-alilcinchonidínio **108** (Figura 32) foram menos eficientes em relação catalisador **109b** (p. 78) levando a valores de e.e. na faixa entre 6 e 35%.

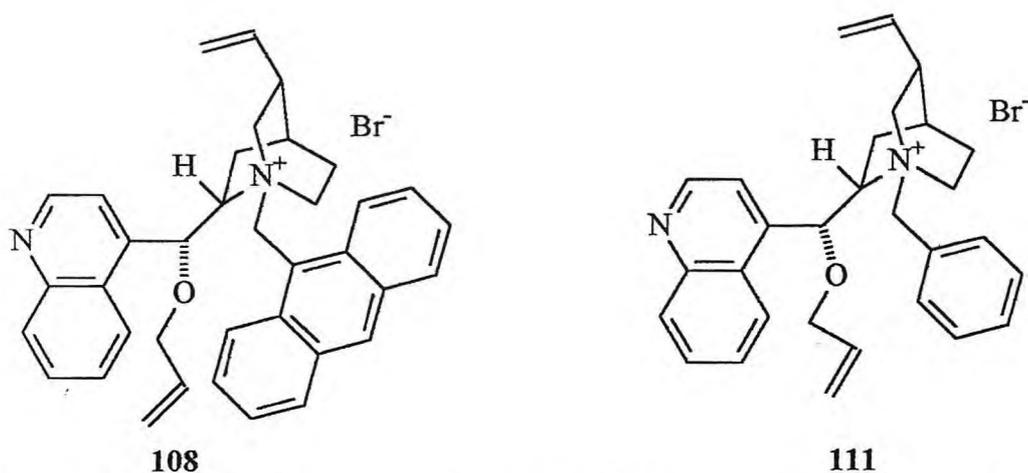
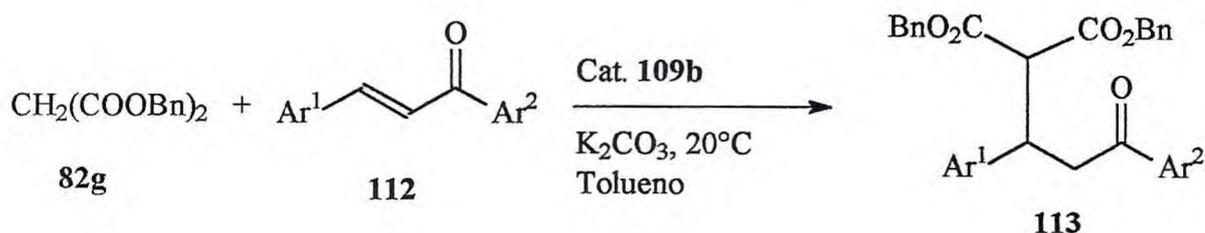


Figura 32- Estrutura dos catalisadores **108** e **111** derivados do álcool de cinchona.

O melhor resultado (91% de rendimento e 70% de e.e.) foi obtido quando o malonato de dibenzila **82g** foi utilizado na presença do catalisador **109b**. Diante disto, os autores, investigaram algumas adições de Michael entre malonato de dibenzila **82g** e várias  $\alpha$ -enonas **112** (Esquema 50). Os adutos **113** foram obtidos em bons rendimentos (58-94%) e moderados excessos enantioméricos (45-67%), como sumariado na Tabela 13.

#### ESQUEMA 50





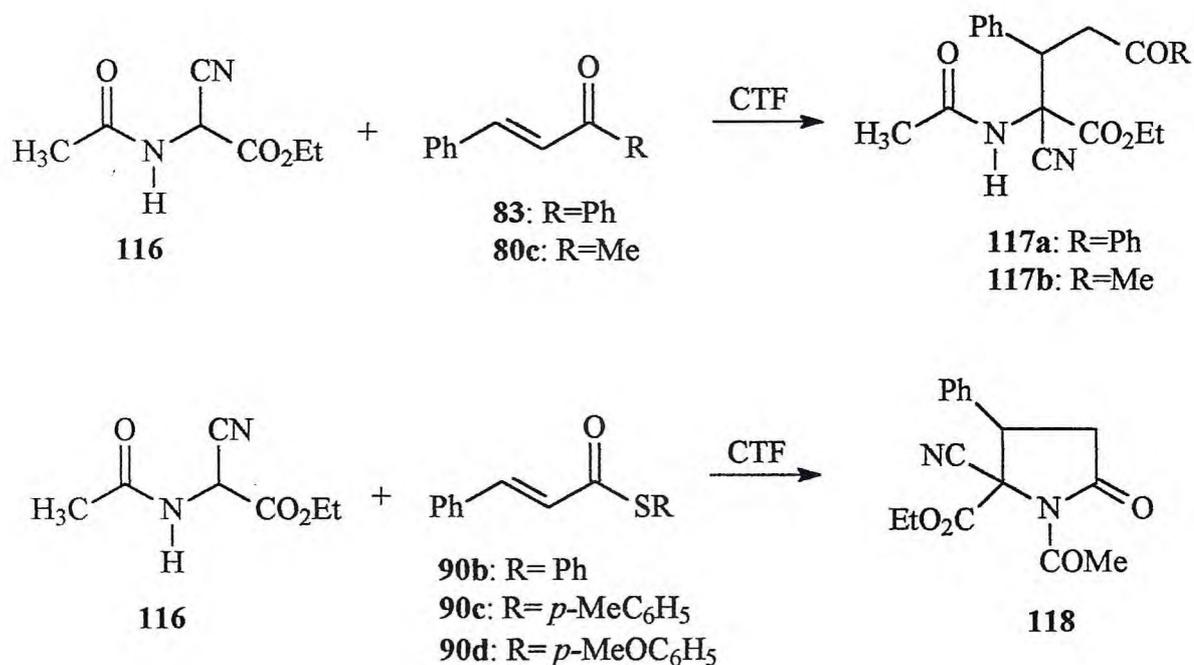
Nas reações com o 2-nitropropano, o aduto de Michael foi obtido com rendimentos variando de 61-94% e e.e. de 31-71%. Os autores concluíram que a nova classe de catalisadores de transferência de fase assimétrica são eficientes, na promoção de indução assimétrica nas adições de Michael estudadas.

A adição de Michael assimétrica é uma ferramenta muito utilizada na síntese orgânica para formação de um centro estereogênico. A aplicação da catálise de transferência de fase, devido suas vantagens em relação aos métodos convencionais e produção de novos catalisadores quirais de CTF, está se tornando uma alternativa cada vez mais promissora na síntese assimétrica.

## 2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

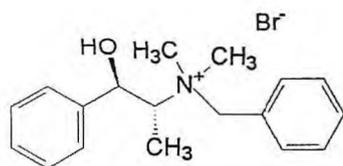
Líns et al.<sup>67</sup> utilizaram o N-acetamidocianoacetato de etila **116** como doador e  $\alpha$ -enonas e tiocinamatos como aceptores de Michael (Esquema 51) na produção de precursores de aminoácidos não naturais. A estratégia sintética utilizada baseou-se no emprego de um doador de Michael que já possuía em sua estrutura grupos característicos de aminoácidos. Cabe ressaltar que as adições de Michael foram realizadas sob condições de CTF empregando sais de amônio não quirais como catalisadores.

### ESQUEMA 51

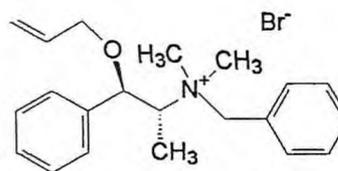


No presente trabalho realizamos as reações apresentadas no Esquema 51, sob condições de CTF, utilizando-se de sais de amônio quirais como catalisadores, com o objetivo de realizar um estudo da indução assimétrica na síntese dos precursores de aminoácidos **117** e **118**.

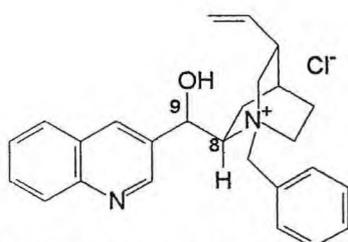
Dentre os os catalisadores utilizados encontram-se sais de amônio quirais de primeira, segunda e terceira geração derivados dos alcalóides efedrínicos e cinchonínicos, Figura 33.



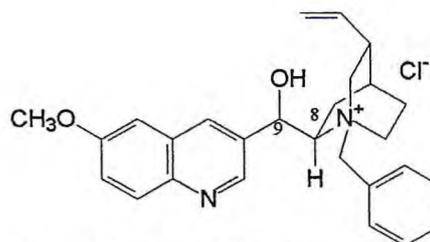
Brometo de *N*-benzilmetilefedrínio (31a)



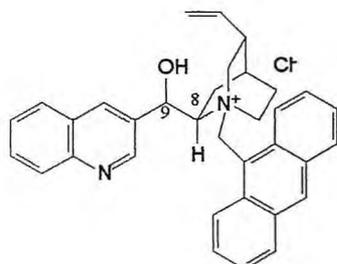
Brometo de *N*-(benzilmetil)-*O*-alil-efedrínio (120)



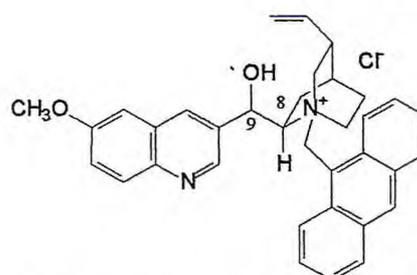
(8*R*, 9*S*)-Cloreto de *N*-benzilmetilcinchonidínio (32b)  
(8*S*, 9*R*)-Cloreto de *N*-benzilmetilcinchonínio (33b)



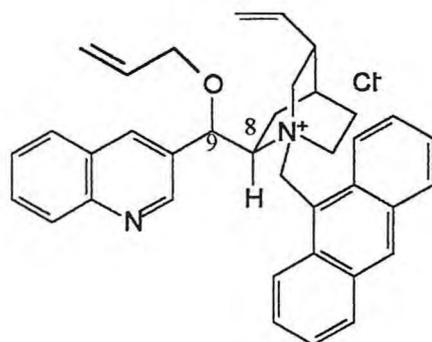
(8*R*, 9*S*)-Cloreto de *N*-benzilquinínio (32c)



(8*R*, 9*S*)-Cloreto de *N*-9-metilantracencilcinchonidínio (34b)  
(8*S*, 9*R*)-Cloreto de *N*-9-metilantracencilcinchonínio (34d)



(8*R*, 9*S*)-Cloreto de *N*-9-metilantracencilquinínio (34a)

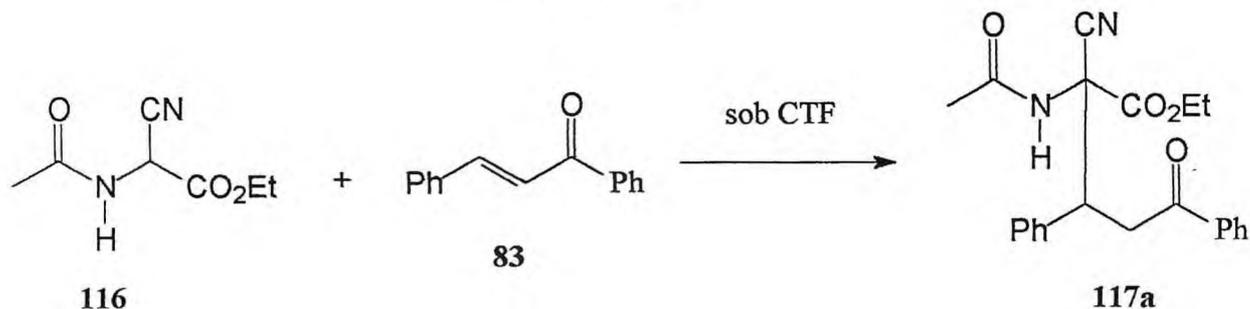


(8*R*, 9*S*)-Brometo de *N*-(9-metilantracencil)-*O*-alil-cinchonidínio (108)

**Figura 33** – Estruturas dos catalisadores quírais.

2.1 – Adição de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila **116** e a chalcona **83**.

ESQUEMA 52



Inicialmente, com objetivo de estabelecer o tempo reacional, foram realizadas uma série de reações entre **116** e **83** (Esquema 52) usando brometo de N-benzilmetilefedrínio **31a** como catalisador quiral (de 1ª geração) de transferência de fase, quantidades catalíticas de KOH como base, temperatura de 60°C, variando o tempo de reação entre 15 minutos a 6 horas na presença ou não de solvente. Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 14. Cabe ressaltar que após 1h de reação, a mistura reacional apresentou-se impossibilitada de agitação. Dessa forma, foi necessário adicionar um solvente no meio reacional. Optamos pela adição de tolueno, um solvente que por ser apolar não deveria interferir nas possíveis interações entre catalisador/enolato/aceptor.

Tabela 14 – Determinação do tempo reacional da adição entre **116** e **83**.

Entrada	Tempo	Solvente	Mist. Diastereoism.	
			$\eta$ (%)	e.d.(%)
1	15min.	---	64	75
2	30min.	---	69	92
3	1h	---	69	95
4	2h	Tolueno	70	87
5	3h	Tolueno	71	85
6	4h	Tolueno	74	84
7	5h	Tolueno	73	89
8	6h	Tolueno	70	89

Através da análise dos resultados apresentados na Tabela 14 é possível verificar que o rendimento do aduto **117a** é maximizado em torno de 70% e o excesso diastereoisômérico (e.d.) de 95%, correspondendo a um tempo de reação de 1h (Tabela 14, entrada 3). Cabe ressaltar que quando a reação foi realizada em 15 minutos, na ausência de solvente, obteve-se valores inferiores de rendimento e excesso diastereoisomérico (Tabela 14, entrada 1).

Em seguida, com estabelecimento das condições reacionais ( 1 hora, KOH como base, 60 °C e ausência de solvente), foram realizadas outras adições entre **116** e **83** (Esquema 52) variando os catalisadores quirais para um estudo comparativo sobre a influência de suas estruturas no rendimento e nos e.d.. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15** – Resultados obtidos na reação entre o acetamidocianoacetato **116** e  $\alpha$ -enona **83**. Influência dos catalisadores.

Entrada	Cat.	$\eta$ (%)	e.d. (%)	$[\alpha]^{25}_D$
1	-----	26	43	----
2	<b>31a</b>	74	90	-1,9
3	<b>33b</b>	74	86	-1,6
4	<b>32b</b>	73	89	-1,8
5	<b>34b</b>	61	88	-1,5
6	<b>34d</b>	63	91	-1,2
7	<b>34a</b>	65	90	-1,3

Analisando os valores de rendimentos, na Tabela 15, verifica-se que os catalisadores de estruturas menos volumosas foram os mais eficientes, levando ao aduto com rendimentos em torno de 74% (entradas 2-4). Quando utilizou-se catalisadores de terceira geração, mais volumosos, contendo o grupo 9-metilantracenila, obteve-se rendimentos ligeiramente inferiores, em torno de 63% (entradas 5-7). Pode-se atribuir esses resultados a formação de um par iônico mais efetivo entre o enolato e o catalisador de estrutura menos volumosa, contribuindo para uma melhor transferência do enolato da fase sólida para fase líquida. Quanto aos valores de excessos diastereoisoméricos, todos os catalisadores atuaram de

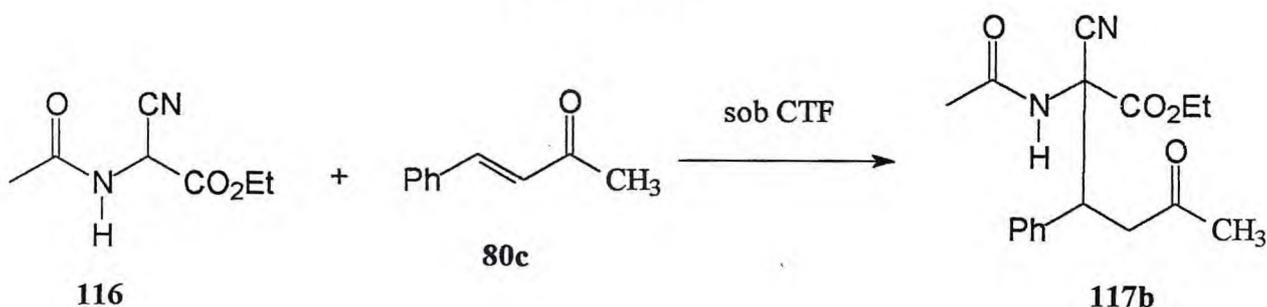
forma semelhante levando a valores próximo de 90%. Cabe ressaltar que reação realizada na ausência do catalisador levou a baixos valores de rendimento e e.d., demonstrando a importância dos catalisadores de transferência de fase em tais reações.

Os valores de excesso diastereoisomérico das reações realizadas na presença de catalisadores quirais (Tabela 15) foram ligeiramente superiores ao valor de e.d. obtido por Líns et al.<sup>67</sup> na reação realizada na presença de um catalisador não quiral (cloreto de *N*-benziltriethylamônio – TEBA), e.d.=81%.

Ainda que tenhamos realizado várias tentativas de separar os diastereoisômeros do aduto **117a**, por cromatografia em coluna de gel de sílica (70-230mesh, 60A), em cromatografia em coluna de gel de sílica “flash” (230-400mesh, 60-(0,040-0,063mm) e radial (cromatroton), não obtivemos sucesso. Cabe lembrar que o isômero majoritário encontra-se presente com um e.d. em torno de 90%. Portanto, decidimos obter os valores de rotação óptica específica ( $[\alpha]_D^{25}$ ), para verificar a possibilidade da ocorrência de indução assimétrica em tais reações. Os baixos valores de ( $[\alpha]_D^{25}$ ) apresentados na Tabela 15, sugerem a inexistência ou uma baixa indução assimétrica nos sistemas reacionais, por nós estudados.

## 2.2 – Adição de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila **116** a benzalacetona **80c**.

ESQUEMA 53



Utilizando-se das mesmas condições reacionais pré-estabelecidas para reação entre **116** e **83** (Esquema 52), realizamos algumas adições entre o acetamidocianoacetato de etila **116** e benzalacetona **80c** (Esquema 53). Os resultados destas reações encontram-se sumariados na Tabela 16.

**Tabela 16** – Reação entre **116** e **80c**. Influência dos catalisadores

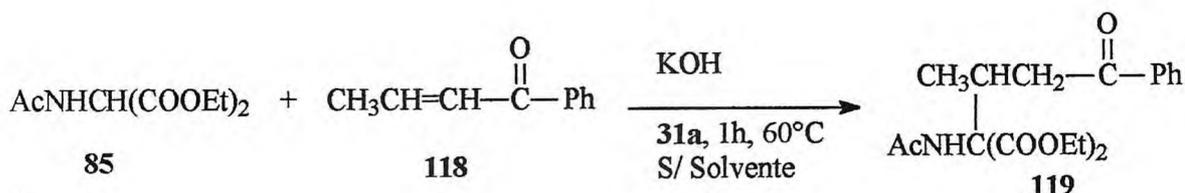
Entrada	Cat.	$\eta$ (%)	e.d. (%)	$[\alpha]^{25}_D$
1	<b>31a</b>	70	97	-0,6
2	<b>34a</b>	69	91	-1,8
3	<b>34d</b>	69	92	-1,9

Através da análise dos resultados apresentados na Tabela 16, é possível verificar que na presença dos catalisadores (**31a**, **34a** e **34d**) o aduto **117b** é obtido com rendimento próximo a 70% e e.d. acima de 90%. Por outro lado, quando a mesma reação é realizada na presença de um catalisador não quiral (TEBA) o rendimento é ligeiramente superior (80%), enquanto que o valor de e.d. é muito mais baixo, 30%.<sup>67</sup>

Como os valores de e.d. foram altos (>90%), decidimos obter os valores de  $[\alpha]^{25}_D$  com o objetivo de verificar a possibilidade de indução assimétrica. Com base nos baixos valores apresentados na Tabela 16, podemos verificar que praticamente não ocorreu indução assimétrica nas reações apresentadas no Esquema 53. Tal resultado corrobora o modelo apresentado por Loupy et al.<sup>59</sup> (Figura 22, p. 64). Neste modelo, os autores sugerem que a presença da fenila adjacente à carbonila do acceptor é de fundamental importância para uma eficiente interação do tipo  $\pi$ - $\pi$  entre acceptor e catalisador, levando a uma estereodiferenciação das faces do acceptor. Tais autores<sup>59</sup> provaram esta hipótese ao realizarem a reação entre a benzalacetona **80c** e o N-acetamidomalonato de dietila **85** (Esquema 39, p. 60), na presença de um sal de efedrínio. A benzalacetona não possui uma fenila adjacente à carbonila o que implica na diminuição da interação acceptor/catalisador. Neste caso, o excesso enantiomérico foi de 14%.

Na proposta do modelo de interação acceptor/catalisador (Figura 22, p. 64), tais autores<sup>59</sup> ressaltaram a importância, também, de um grupo fenila ligado ao carbono  $\beta$  do acceptor na obtenção da indução assimétrica no sistema reacional em questão. Com o objetivo de verificarmos esta hipótese, realizamos a reação entre o N-acetamidomalonato de dietila **85** e a fenilpropenilcetona **118** (Esquema 54).

### ESQUEMA 54



Neste caso, substituímos um grupo fenila ligado ao carbono  $\beta$  (chalcona **83**) por um grupo metila (fenilpropenilcetona **118**). A reação foi realizada nas mesmas condições utilizadas por Loupy et al.<sup>59</sup> (Esquema 39, p. 60).

O aduto **119** foi obtido com rendimento de 71% e  $[\alpha]_D^{25} = -1,2$ . Devido ao baixo valor de  $[\alpha]_D^{25}$ , podemos sugerir uma baixa indução assimétrica. Dessa forma, podemos constatar que a presença de um grupo fenila na posição  $\beta$  do aceptor de Michael é de fundamental importância para a ocorrência de indução assimétrica na reação.

Comparando os valores de rendimentos químicos dos adutos de Michael obtidos com os aceptores de Michael (chalcona **83**, benzalacetona **80c** e fenilpropenilcetona **118**) com suas respectivas estruturas (Figura 34), é possível verificar que o rendimento foi maior para estrutura com menor impedimento no carbono  $\beta$ , a saber: fenilpropenilcetona **118** (71%), enquanto que nos aceptores mais impedidos os rendimentos foram menores, chalcona **83** (58%)<sup>59</sup> e benzalacetona **80c** (30%)<sup>59</sup>.

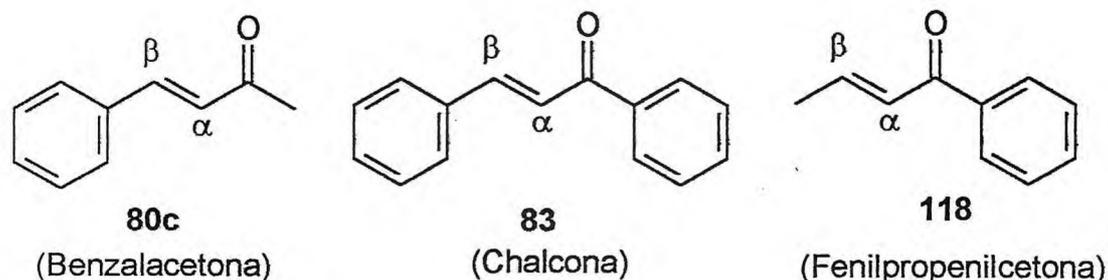
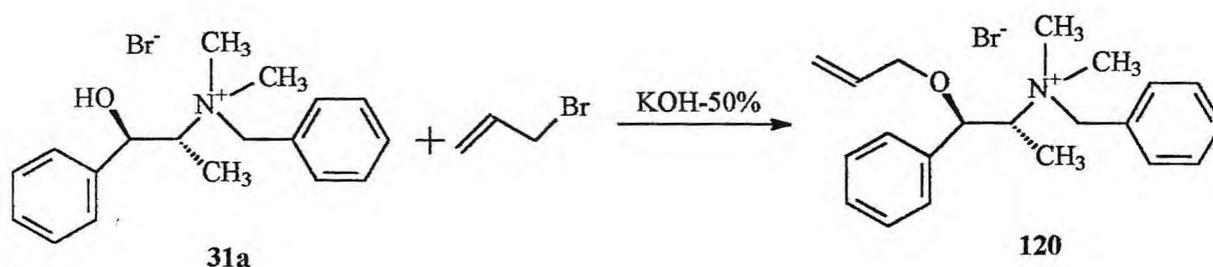


Figura 34 – Estruturas das  $\alpha$ -enonas.

Loupy et al.,<sup>59</sup> também, enfatizaram a importância da presença do grupo hidroxila (OH) no catalisador (sal de amônio quiral), formando uma ligação de hidrogênio com a carbonila do aceptor (Figura 22, p. 64), para ocorrência de uma boa indução assimétrica em tais reações.

Para verificar a importância do grupo hidroxila do catalisador alilamos a hidroxila do catalisador **31a** que foi empregado por Loupy et al.,<sup>59</sup> e obtivemos o catalisador **120** (Esquema 55), até então não relatado na literatura.

#### ESQUEMA 55



Quando substituímos o catalisador **31a** pelo catalisador alilado **120** na adição do N-acetamidomalonato de dietila **85** e a chalcona **83** (Esquema 39, p.60) nas mesmas condições reacionais estabelecidas pelos autores<sup>59</sup> supracitados, obtivemos um baixo valor de  $[\alpha]_D^{25}$  (de apenas -1,9), sugerindo uma baixa indução assimétrica da reação. Dessa forma, fica evidente a importância do grupo hidroxila do catalisador **31a** na formação de uma das interações responsáveis pela indução assimétrica na adição de Michael em questão através de ligação de hidrogênio com a carbonila do aceptor como apresentada na Figura 22 (p. 64).

Os resultados, por nós obtidos, com as reações realizadas com a benzalacetona **80c** e fenilpropenilcetona **118**, corroboram o modelo proposto por Loupy et al.<sup>59</sup> (Figura 22, p. 64). Cabe lembrar que tal modelo sugere interações no estado fundamental entre o aceptor de Michael e catalisador quiral. Tais interações incluem: i) uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador com a carbonila do aceptor e ii) interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  entre os anéis aromáticos localizados nas extremidades do aceptor com o catalisador quiral. Assim, a ausência da hidroxila no catalisador quiral ou a ausência de um dos grupos fenila no aceptor (adjacente à

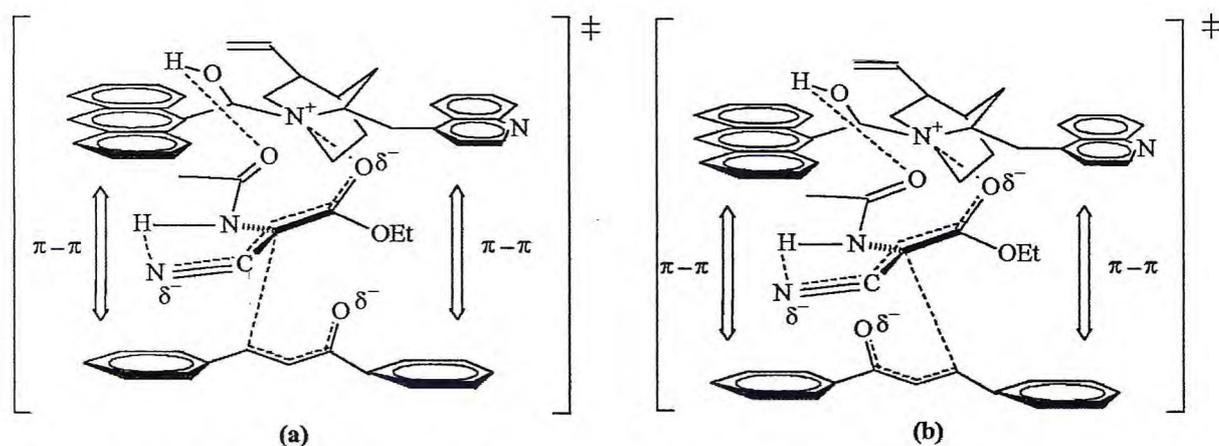
carbonila ou ligado ao carbono  $\beta$  do acceptor), impediria a formação de uma interação eficaz acceptor/catalisador, levando a uma baixa indução assimétrica. Por outro lado, as reações entre o N-acetamidocianoacetato de etila **116** a chalcona **83**, na presença de sais de amônio quirais (Esquema 52, p. 84) deveria ter levado a uma boa indução assimétrica, já que neste caso, o acceptor possui uma fenila adjacente à carbonila e outra ligada ao carbono  $\beta$ . Ainda, os sais de amônio quirais possuem uma hidroxila capaz de formar ligação de hidrogênio com a carbonila do acceptor. Porém, ao analisarmos os baixos valores de  $[\alpha]_D^{25}$  apresentados na Tabela 15 (p. 85), pudemos verificar que em tais reações a indução assimétrica foi praticamente nula. Tal resultado não corrobora ao modelo proposto por Loupy et al.<sup>59</sup> (Figura 22, p. 64). Segundo tal modelo quaisquer doador de Michael deveria atacar preferencialmente a face do acceptor menos impedida, levando a uma boa indução assimétrica na reação.

A inconsistência do referido modelo (proposto por Loupy et al.<sup>59</sup>) também, foi sugerida por Mattos,<sup>60a</sup> ao constatar que a utilização do malonato de dietila **82a** ou o etilmalonato de dietila **82b** como doadores, na reação com a chalcona **83** (Esquema 40, p. 65), nas mesmas condições empregadas por Loupy et al.,<sup>59</sup> levou aos adutos de Michael **89** com e.e. praticamente nulos. Dessa forma, o referido autor<sup>60a</sup> propôs um modelo mais consistente em que estariam associados o catalisador, doador e o acceptor de Michael em um estado de transição (Figura 23 e 24, p. 66). Neste modelo deve ocorrer uma interação eletrostática entre o enolato do doador e o nitrogênio positivado do catalisador quiral. Uma outra interação importante, seria a ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do catalisador e o grupo carbonílico do doador (carbonila amídica mais básica em relação à carbonila cetônica). Cabe lembrar que a interação catalisador/enolato com o acceptor deve ocorrer através de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico com a carbonila do acceptor de Michael, produzindo um estado de transição que envolve interações entre as três espécies catalisador/enolato/acceptor.

Cabe lembrar também que, Mattos<sup>60a</sup> constatou a importância da presença da porção NH amídica no doador de Michael para que ocorra uma interação eficiente catalisador/enolato/acceptor (p. 67). Portanto, doadores que não possuam a porção NH amídica em sua estrutura, não produzirão adutos com bons excessos enantioméricos em sistemas reacionais semelhantes aos supracitados. Dessa forma,

considerando tal modelo (p. 66), esperaríamos que o N-acetamidocianoacetato de etila **116** (doador de Michael) contendo a porção NH amídica, ao reagir com a chalcona **83** (presença de dois grupos fenilas, um adjacente à carbonila e outro ligado ao carbono  $\beta$ ), na presença do brometo de N-benzilmetilefedrínio **31a** (contendo uma hidroxila capaz de formar ligação de hidrogênio com a carbonila amídica do N-acetamidocianoacetato de etila **116**), em um sistema CTF sólido-líquido, sem solvente, levaria a produção do aduto de Michael **117a** com uma boa indução assimétrica. Surpreendentemente, as reações, na presença de uma série de catalisadores quirais contendo também grupo hidroxila, levaram ao aduto **117a** com baixos valores de  $[\alpha]_D^{25}$  (Tabela 16, p. 87).

Uma possível explicação para tal resultado, seria o comprometimento da porção NH amídica do doador de Michael. Dessa forma, propusemos a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amídico com o nitrogênio do grupo nitrila com carga parcial negativa no estado de transição (Figura 35).



**Figura 35** – Proposta de modelos de estado de transição com associação do catalisador/ enolato/aceptor para as reações entre **116** e **83** em sistemas CTF.

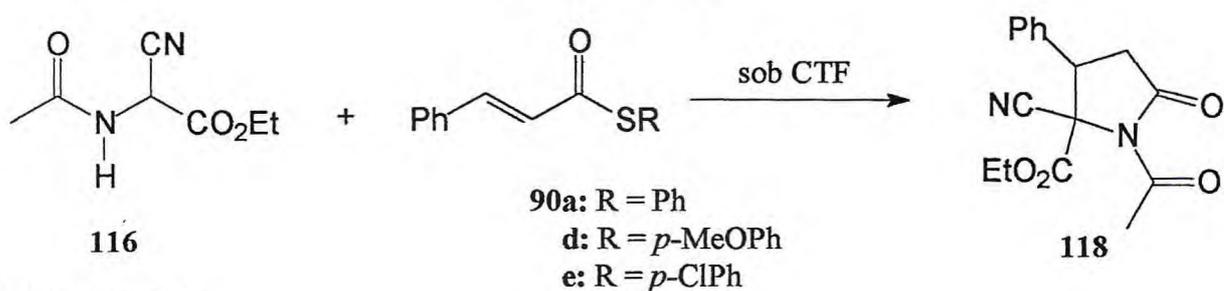
Portanto, neste modelo de estado de transição, a única interação entre o complexo enolato/catalisador com o aceptor de Michael seria através de interações do tipo  $\pi$ - $\pi$ , consideradas fracas, justificando a baixa indução assimétrica em tais reações.

Além das  $\alpha$ -enonas, utilizamos alguns tiocinamatos como aceptores de Michael.

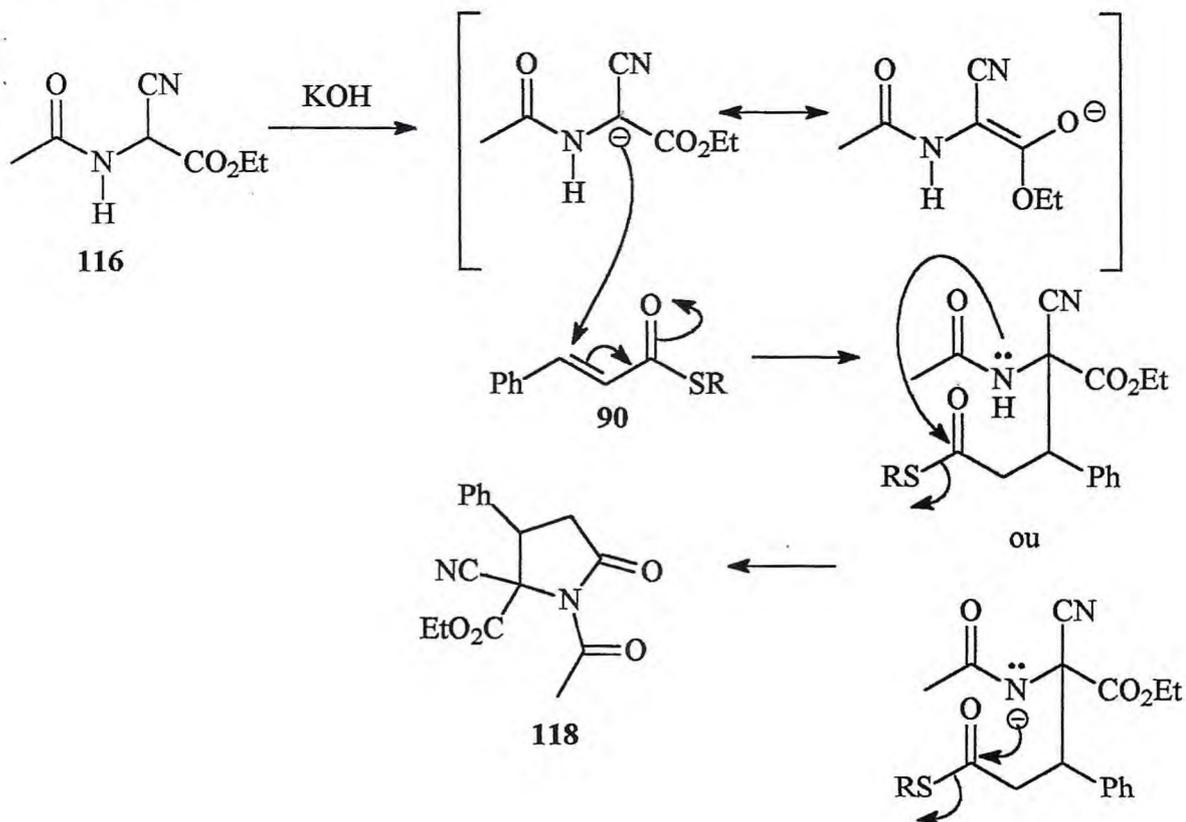
## 2.3 – Adições de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila aos tiocinamatos.

Aplicando as mesmas condições das reações entre o acetamidocianoacetato de etila **116** e as  $\alpha$ -enonas, realizamos adições de Michael entre o composto **116** e os tiocinamatos **90** (de fenila **90a**, de *p*-metoxifenila **90d** e de *p*-clorofenila **90e**) e obtivemos, em todos os casos, uma mistura diastereoisomérica da pirrolidinona **118**, através de uma ciclização intramolecular do aduto de Michael, como mostrado no Esquema 56.

ESQUEMA 56



### MECANISMO:



Com a finalidade de verificar a influência dos catalisadores quirais de transferência de fase na reatividade de **116** com os tiocinamatos **90**, bem como na indução assimétrica, realizamos várias reações na presença dos catalisadores listados na Tabela 17, onde encontram-se apresentados os valores de rendimentos, excessos diastereoisoméricos (e.d.), rotação óptica específica ( $[\alpha]_D^{25}$ ) e excessos enantioméricos (e.e.).

**Tabela 17** – Resultados obtidos na reação entre o acetamidocianoacetato **116** aos tiocinamatos **90**.

Entradas	Aceptores	Cat.	$\eta$ (%)	e.d. (%)	Diast. Major.		Diast. minor.	
					$[\alpha]_D^{25}$	e.e.(%)	$[\alpha]_D^{25}$	e.e.(%)
1	R= Ph	—	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>
2	R= Ph	<b>31a</b>	54	5	-4,3	—	-5,1	—
3	R= Ph	<b>33b</b>	50	4	-2,9	—	+4,5	—
4	R= Ph	<b>32b</b>	51	7	-3,0	—	-3,3	—
5	R= Ph	<b>32a</b>	53	5	-3,2	—	-2,2	—
6	R= Ph	<b>34b</b>	49	7	-17,8	20	-2,7	—
7	R= Ph	<b>34d</b>	47	18	+10,9	9	-5,8	—
8	R= Ph	<b>34a</b>	47	7	-7,6	—	-12,0	12
9	R= Ph	<b>108</b>	51	6	-2,9	—	-3,1	—
10	R= <i>p</i> -MeOPh	<b>34b</b>	50	5	-4,8	—	-3,6	—
11	R= <i>p</i> -ClPh	<b>34b</b>	49	6	-5,1	—	-4,2	—

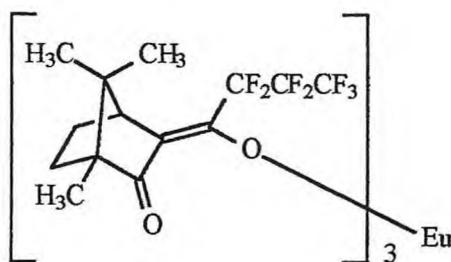
a = reagentes recuperados inalterados.

Os baixos valores de e.d. obtidos para a pirrolidinona **118** foram, também, observado por Lins et al.<sup>67</sup> Estes autores propuseram que a natureza da reversibilidade da adição de Michael proporciona a ocorrência de uma retro-Michael do diastereoisômero termodinamicamente menos estável do aduto de Michael, levando aos reagentes de partida que, por sua vez, reagem novamente, produzindo o diastereoisômero termodinamicamente mais estável. Neste caso, tais reações devem apresentar a formação do aduto de Michael como um diastereoisômero majoritário (altos valores de e.d.). Por outro lado, a pirrolidinona **118** é proveniente da ciclização do aduto de Michael correspondente, de tal forma que tais adutos de

Michael devem sofrer ciclização intramolecular (Esquema 56, p. 92) imediatamente após se formarem, sem que ocorra a possibilidade de uma retro-Michael para a produção de um diastereoisômero majoritário. Portanto, a pirrolidinona **118** deve ser produzida como uma mistura de diastereoisômeros com baixos valores de e.d..

Ainda que os valores de e.d. tenham sido baixos, foi possível separar os diastereoisômeros através de coluna cromatográfica de gel de sílica "flash" e em seguida obter os valores de  $[\alpha]_D^{25}$ . Após análise dos valores de  $[\alpha]_D^{25}$  apresentados na Tabela 17 podemos verificar que alguns se apresentavam como promissores em termos de indução assimétrica. Dessa forma, selecionamos algumas amostras para determinarmos o excesso enantiomérico (e.e.), entradas 6, 7 e 8 da Tabela 17.

Os e.e. foram determinados através de RMN  $^1\text{H}$  utilizando o tris[3-heptafluoropropilhidroximetileno]-(+)-canforato de európio ((+)-[Eu(hfc)<sub>3</sub>]) como reagente quiral de deslocamento, utilizando-se da seguinte fórmula, e.e. =  $(X-Y/X+Y) \times 100$ , onde X é a integral (área) do sinal majoritário e Y a integral (área) do sinal minoritário. O sinal utilizado para a obtenção das integrais foi o singlete referente a metila ligada a carbonila amídica da pirrolidinona **118**. Cabe ressaltar que a concentração apropriada para um eficiente desdobramento de sinais foi de 25% do referido reagente quiral de deslocamento. As Figuras 36a-c apresentam os espectros referentes à determinação dos e.e. para as reações que produziram a pirrolidinona **118** com valores de  $[\alpha]_D^{25}$  promissores.



Reagente quiral de deslocamento ((+)-[Eu(hfc)<sub>3</sub>]).

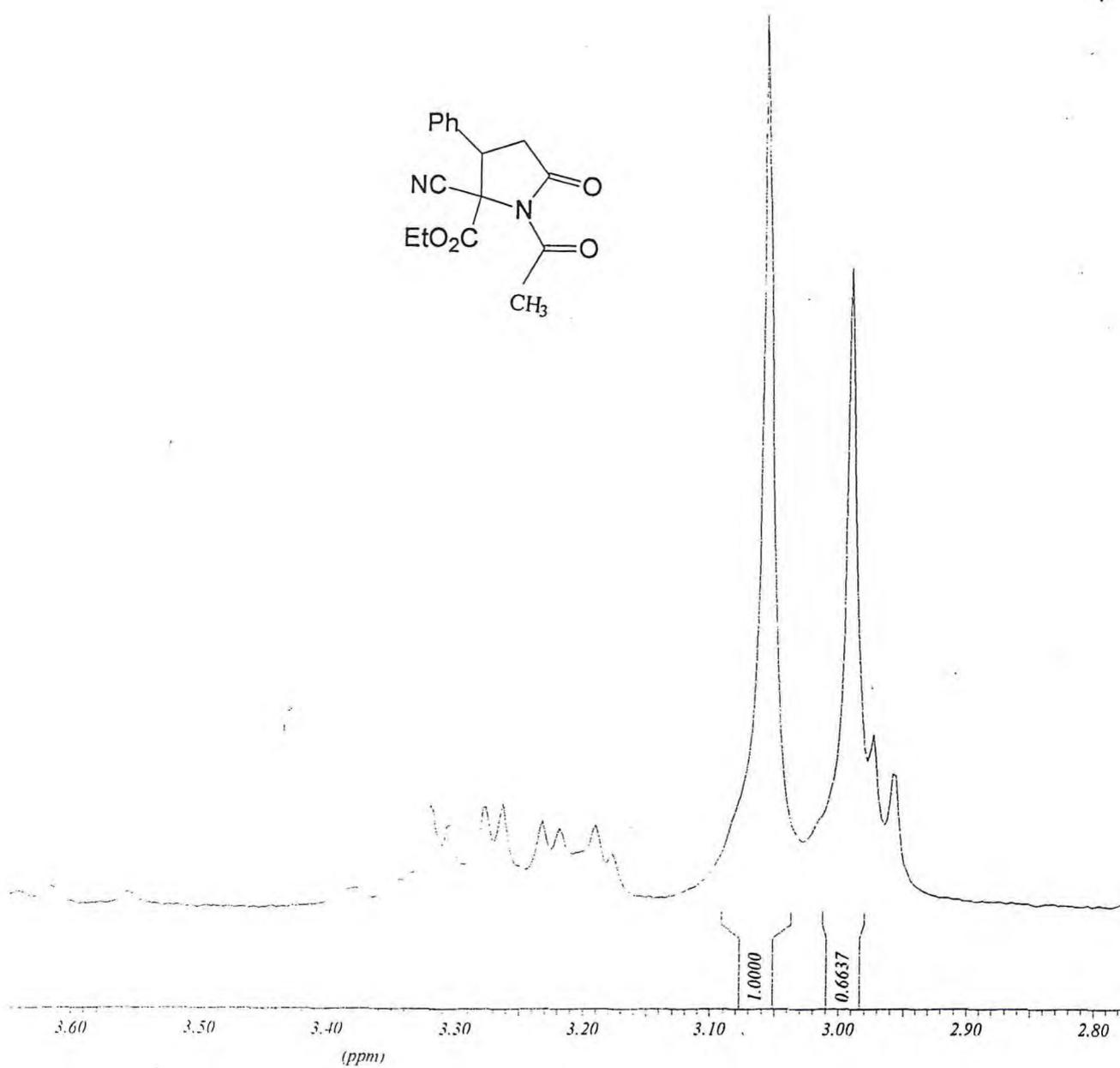


Figura 36a - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do diastereoisômero majoritário da pirrolidinona 118 de valor de  $[\alpha]_D^{25} = -17,8$  (e.e.=20%), Tabela 17-entrada 6, usando reagente quiral de deslocamento  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ .

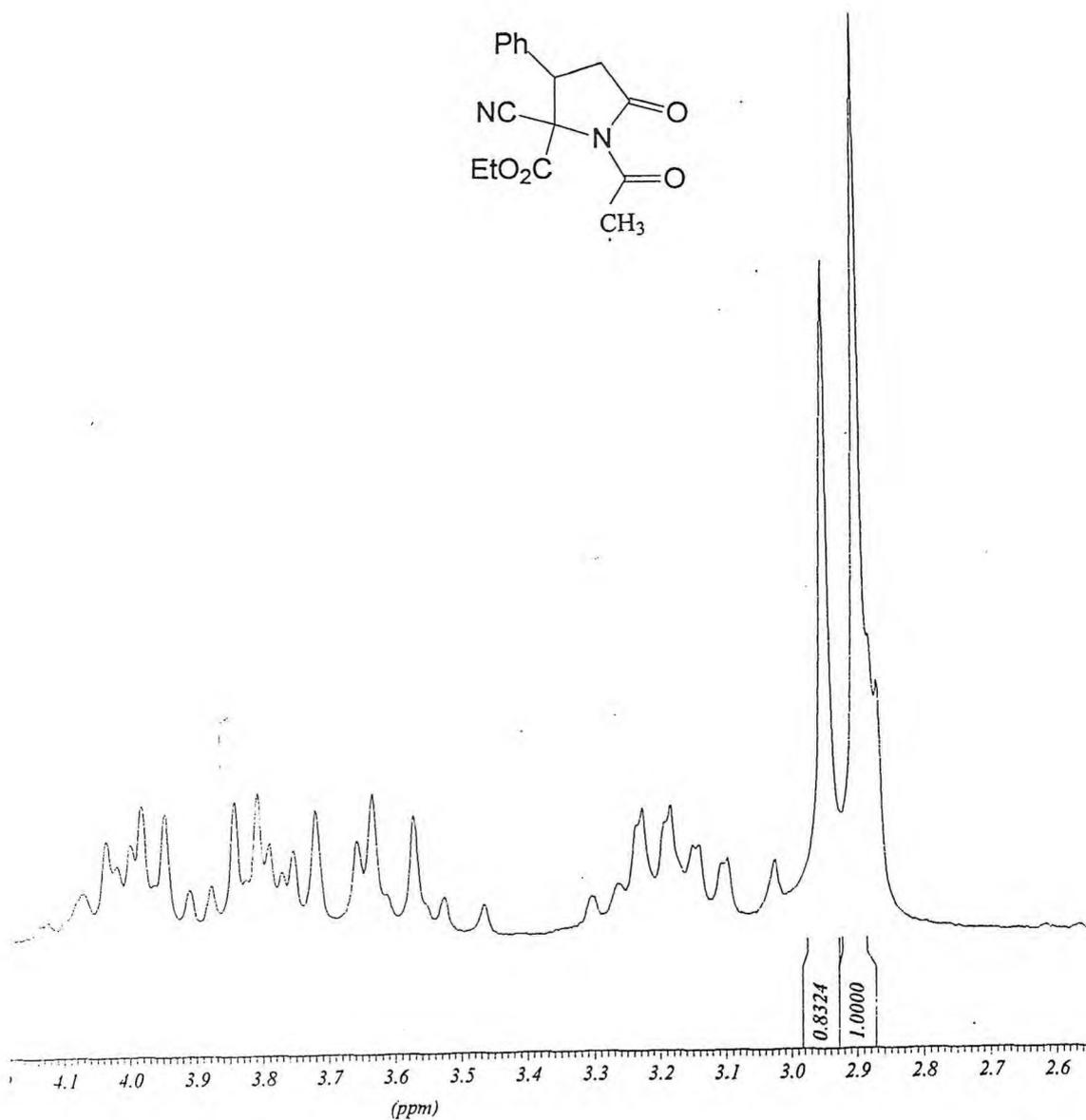


Figura 36b - Espectros de RMN <sup>1</sup>H do diastereoisômero majoritário da pirrolidinona 118 de valor de  $[\alpha]_D^{25} = +10,9$  (e.e.=9%), Tabela 17-entrada 7, usando reagente quiral de deslocamento Eu(hfc)<sub>3</sub>.

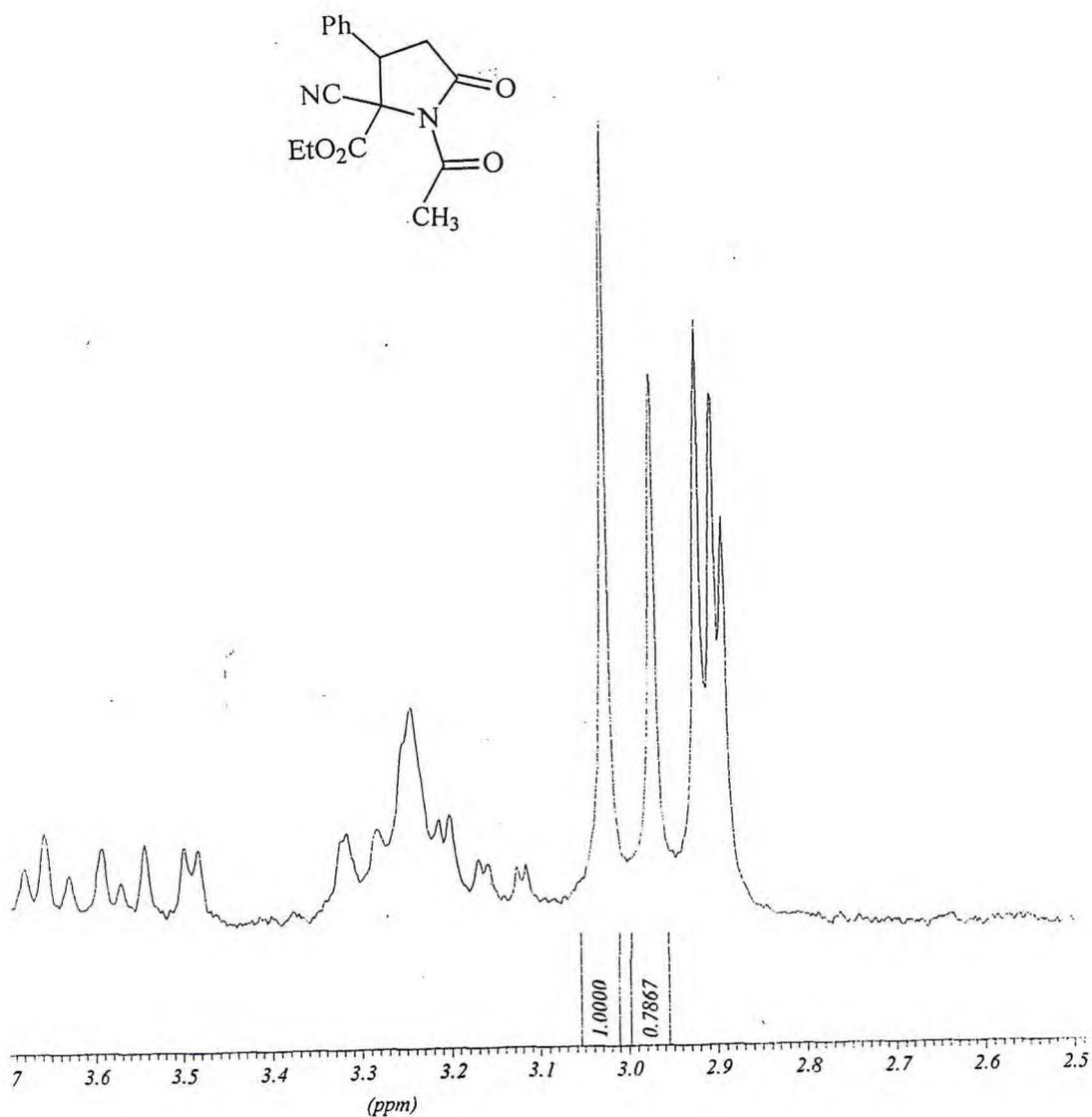


Figura 36c - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do diastereoisômero minoritário da pirrolidinona 118 de valor de  $[\alpha]_D^{25} = -12$  (e.e.=12%), Tabela 17-entrada 8, usando reagente quiral de deslocamento  $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ .

Ao analisarmos os resultados de  $[\alpha]_{D}^{25}$  e e.e. apresentados na Tabela 17, é possível verificar que os catalisadores de primeira geração **31a** e segunda geração **32b** e **33b** foram menos eficientes na indução assimétrica quando comparados com os catalisadores de terceira geração **34a,b,d**. Para este último caso, a pirrolidinona **116** foi obtida com e.e. de 12% (diastereoisômero minoritário, tabela 17, entrada 8), 20% (diastereoisômero majoritário, tabela 17, entrada 6) e 9% (diastereoisômero majoritário, tabela 17, entrada 7).

Cabe lembrar que Lygo et al.<sup>37</sup> obtiveram maiores valores de e.e. para os produtos de alquilação da base de Schiff **44** (Esquema 21, p. 40) quando empregaram catalisadores derivados da cinchona contendo o grupo 9-metilantracênica em comparação aos catalisadores de segunda geração **32b** e **33b**. Outro fato interessante, foi que os mesmos autores obtiveram maiores valores de e.e. dos produtos alquilados quando empregaram o cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonidínio **34b** em comparação com outros catalisadores de terceira geração derivados da cinchona. O mesmo ocorreu na adição de Michael entre o doador **116** e o aceptor **90a** por nós realizada, porém obtivemos valores de e.e. bem inferiores em relação aos obtidos por estes autores.

Objetivando confirmar a importância do grupo hidroxila no catalisador, sintetizamos e empregamos o brometo de N-(9-metilantracênil)-O-alil-cinchonidínio **108** (p. 84) como catalisador na adição entre **116** e **90a** (Tabela 17, entrada 9). Analisando os resultados obtidos ( $[\alpha]_{D}^{25} = -2,9$  e  $-3,1$  para os diastereoisômeros majoritário e minoritário, respectivamente) verificamos que a indução assimétrica na formação do produto **118** foi inferior em relação à obtida com o catalisador contendo o grupo hidroxila **34b** (Tabela 17, entrada 6). Este resultado nos leva a reforçar a hipótese que o grupo hidroxila nos catalisadores quirais tem um papel importante, influenciando diretamente na indução assimétrica. Resultados similares foram obtidos com catalisadores derivado da cinchona com a hidroxila protegida por grupos alila ou benzila em reações de alquilações<sup>35</sup> e em adições de Michael.<sup>64-66</sup>

Na tentativa de verificar a influência de grupos substituintes localizados em um dos anéis aromáticos do aceptor sobre a indução assimétrica, nas adições entre o acetamidocianoacetato e os tiocinamatos, realizamos reações entre **116** e os tiocinamatos **90b** com grupo doador de elétrons (*p*-OMe) e **90c** com grupo retirador de elétrons (*p*-Cl) no anel aromático ligado ao enxofre. Através da análise dos baixos

valores de rotação óptica específica que variaram entre -3,6 a -5,1 (Tabela 17, entradas 10 e 11), pode-se concluir que tais grupos causaram um decréscimo na indução assimétrica nas adições de Michael em questão.

Cabe lembrar que Corey et al.,<sup>36</sup> quando realizaram reações de alquilações da base de Schiff **44** com vários agentes alquilantes (Esquema 20, p. 38), obtiveram bons valores de e.e., de até 91%. Segundo esses autores, os catalisadores derivados da cinchona com grupo 9-metilantracênica (terceira geração) apresentam uma geometria bem definida onde três das quatro faces do tetraedro do N<sup>+</sup> estão bloqueadas permitindo a aproximação do enolato apenas pela face menos impedida, formando um estado de transição rígido onde apenas uma das faces do enolato da base de Schiff **44** poderia ser atacado pelos agentes alquilantes (Figura 11, p. 38). Cabe ressaltar que o enolato da base de Schiff **44** é onde ocorre a presença do centro pró-estereogênico.

Nas adições de Michael, por nós estudadas, o centro pró-estereogênico encontra-se no acceptor de Michael e portanto, para que ocorra indução assimétrica é necessário que tenhamos uma diferenciação de faces na ligação dupla C=C no referido substrato. Portanto, sugerimos que a presença do grupo antracênica no catalisador quiral deve atuar no sentido de aumentar a interação  $\pi$ - $\pi$  com o acceptor. Por outro lado, a formação do estado de transição catalisador/enolato/acceptor não contempla uma interação suficientemente forte (ligação de hidrogênio) para causar um alto grau de diferenciação de face no centro pró-estereogênico do acceptor, conduzindo a baixas induções assimétricas nos sistemas reacionais por nós estudados. Com relação as reações de Michael entre o N-acetamidocianoacetato de etila **116** e tiocinamatos **90** na presença de catalisadores quirais (Esquema 56), propusemos a ocorrência de um estado de transição semelhante ao representado na Figura 35 (p. 91)

O modelo do estado de transição proposto por nós, que explica a baixa indução assimétrica nas adições de Michael entre o acetamidocianoacetato de etila **116** e  $\alpha$ -enonas **80c**, **83** e os tiocinamatos **90a-c** (Figura 35, p. 91), consiste em: i) aproximação do enolato pela face menos impedida do catalisador via uma interação eletrostática entre o oxigênio do grupo etoxicarbonila do enolato com o nitrogênio com carga positiva do catalisador; ii) uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador com a carbonila amídica do enolato; iii) interações do tipo  $\pi$ - $\pi$

(fracas) entre os anéis aromáticos do catalisador com os anéis aromáticos dos aceptores; e iv) a não ocorrência de interações entre o enolato do acetamidocianoacetato com o acceptor devido a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo N-H com o nitrogênio do grupo CN.

### 3 – CONCLUSÕES

1) Com relação as condições reacionais para a obtenção dos adutos de Michael:

- Após a realização da reação entre o N-acetamidocianoacetato de etila **116** e chalcona **83**, foi possível concluir que o aduto de Michael **117a** pode ser obtido em rendimentos maximizados (~70%) e excesso diastereoisomérico de 95%, utilizando as seguintes condições reacionais: temperatura de 60°C, ausência de solvente, quantidade catalítica de KOH como base, catalisador quiral **31a**, agitação mecânica e 1 hora de reação.

2) Com relação aos excessos diastereoisoméricos concluímos que:

- Os adutos de Michael **117a** e **117b** foram obtidos com altos valores de e.d., pois são capazes de sofrer retro-Michael.
- A pirrolidinona **118** foi obtida com baixos valores de e.d., devido, provavelmente a imediata ciclização do correspondente aduto de Michael, impedindo a ocorrência de retro-Michael.

3) Com relação a indução assimétrica nas adições de Michael, por nós realizadas podemos concluir que:

- Para uma boa indução assimétrica é necessário a presença do grupo fenila no acceptor de Michael, tanto na posição adjacente à carbonila como ligado ao carbono  $\beta$ .
- É necessário a presença do grupo hidroxila no catalisador quiral como fonte de interação via ligação de hidrogênio.
- A presença do grupo NH amídico do doador exerce um papel importante na indução assimétrica e deve estar disponível para interagir via ligação de hidrogênio com o acceptor de Michael.
- Apenas interações  $\pi$ - $\pi$  entre o acceptor e o par iônico enolato/catalisador não são suficientes para produzir uma eficiente indução assimétrica nas adições de Michael.
- Os catalisadores de terceira geração foram mais eficientes em relação aos de primeira e segunda geração em relação a indução assimétrica nas reações de Michael.

## 4 - PARTE EXPERIMENTAL E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

### 4.1 – INSTRUMENTOS

- As determinações das massas foram realizadas numa balança Ohaus Analytical Plus.
- As análises elementares de CHN foram realizadas em um aparelho de microanálise Perkin Elmer 2400 B, pertencente ao Instituto de Química (IQ) da USP-SP.
- Os espectros de absorção na região infravermelho (I.V.) foram registrados em Espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 1000, utilizando-se pastilhas de KBr.
- Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) unidimensionais (1D) foram registrados em um espectrômetro Bruker, modelos DPX-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e Avance DRX 500 MHz, (500 MHz  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) com pulso de frequência e transformada de Fourier (FT).
- Os valores e.e. foram realizados em um aparelho de RMN  $^1\text{H}$  (100MHz) utilizando o [(+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>] como reagente quiral de deslocamento no IQ – USP-SP.
- Os dados de pontos de fusão (p.f.), não corrigidos, foram obtidos no aparelho de micro-determinação Mettler Toledo, modelo FP90, com placa aquecedora e controle de umidade FP82HT.
- Os valores de rotações específicas foram obtidos em um polarímetro digital Perkin Elmer modelo 341.

### 4.2 - SOLVENTES E REAGENTES

#### 4.2.1 - Solventes utilizados

- Os solventes utilizados nas recristalizações e como eluentes cromatográficos são de procedência comercial.
- Benzeno foi secado com  $\text{CaCl}_2$  por uma noite. Em seguida, destilou-se (p.e.  $80^\circ\text{C}$ ) e adicionou-se pequenos pedaços de sódio metálico.<sup>68</sup>
- Tolueno comercial, de procedência Synth.

PÁGINA 103 AUSENTE  
DO TCC ORIGINAL

#### 4.2.3 - Catalisadores utilizados

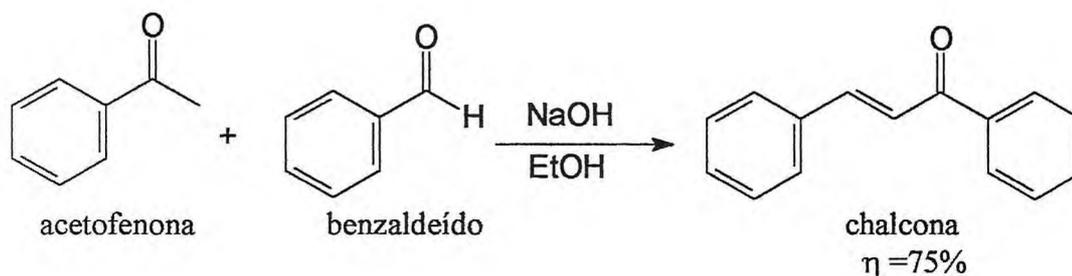
- Brometo de N-benzilmetilefedrínio comercial, de procedência Fluka.
- Brometo de N-(benzil)-O-alil-metilefedrínio preparado através da alilação do brometo de N-benzilmetilefedrínio com brometo de alila.<sup>74</sup>
- Cloreto de N-benzilquinínio comercial, de procedência Aldrich.
- Cloreto de N-benzilmetilcinchonidínio comercial, de procedência Fluka.
- Cloreto de N-benzilmetilcinchonínio comercial, de procedência Fluka.
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonínio preparado por alquilação da cinchonina com 9-(clorometil)antraceno.<sup>74</sup>
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonidínio preparado por alquilação da cinchonidina com 9-(clorometil)antraceno.<sup>74</sup>
- Cloreto de N-(9-metilantracênil)quinínio preparado por alquilação da quinina com 9-(clorometil)antraceno.<sup>64</sup>
- Brometo de N-(9-metilantracênil)-O-alilcinchonidínio preparado por alilação do cloreto de N-(9-metilantracênil)cinchonidínio.<sup>74</sup>

#### 4.2.4 - Sílicas utilizadas

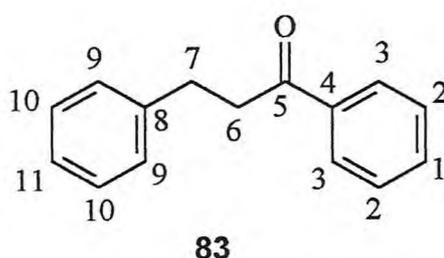
- As cromatografias em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica gel 70-230 mesh, 60A, comercial, de procedência Aldrich e sílica gel Flash 230-400 mesh, 60-(0,040-0,063mm), comercial de procedência Merck.
- As cromatografias de camada delgada foram efetuadas utilizando-se sílica gel 60G 5-40 $\mu$ m comercial, de procedência Vetec.

### 4.3 - PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

#### 4.3.1 - Preparação da benzalacetofenona ou chalcona.



A um balão de fundo redondo tritubulado de 250 mL, equipado com um agitador mecânico e funil de adição com equalizador, adicionou-se 100 mL de solução de NaOH 10% e 61 mL de álcool etílico retificado. Mergulhou-se o balão em um banho de gelo e água, adicionou-se lentamente 25 mL de acetofenona recentemente destilada. Em seguida, adicionou-se lentamente, sob agitação, 22 mL de benzaldeído, também, recentemente destilado. Mantendo-se a mistura a cerca de 25 °C, agitou-se vigorosamente por 4h e deixou-se a mistura reacional num refrigerador durante uma noite. Filtrou-se o produto num funil de Büchner, lavou-se com água gelada, até que as águas de lavagens apresentassem pH neutro. Lavou-se o produto com álcool retificado gelado e recristalizou-se de etanol a 50 °C (5 mL/g) obtendo-se 31,91g ( $\eta=73\%$ ) da chalcona como um sólido amarelo de p.f.: 53,2-54 °C. (lit.<sup>69</sup>  $\eta=65-75\%$ ; p.f.: 56-57°C).

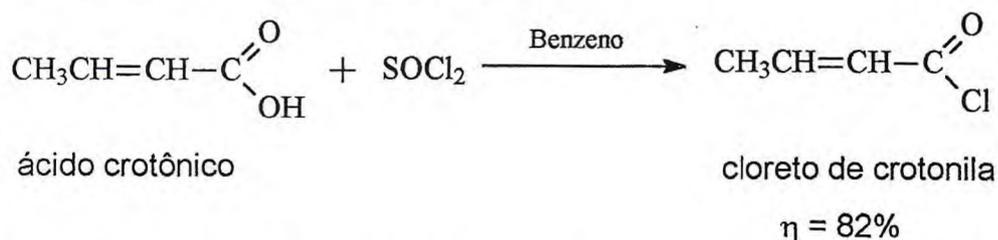


RMN <sup>1</sup>H (500MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,52(d, 1H,  $J=15$ Hz, 6); 7,80(d, 1H,  $J=15$ Hz, 7); 7,24 - 8,02(m, 10H, 1, 2, 3, 9, 10, 11). Figura 37 e 37a.

RMN <sup>13</sup>C (125MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): 122,24(6); 128,48(11); 128,55(10); 128,66(9); 129,00(2 ou 3); 130,56(2 ou 3); 132,80(1); 134,99(4); 138,32(8); 144,87(7); 190,60(5). Figura 38.

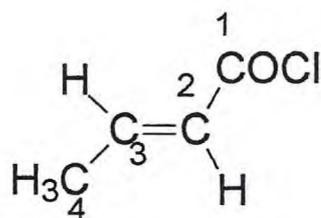
DEPT 135° (125MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): 122,20(6); 128,48(11); 128,54(10); 128,66(9); 128,99(2 ou 3); 130,56(2 ou 3); 132,80(1); 144,87(7). Figura 39.

#### 4.3.2 - Preparação do cloreto de crotonila



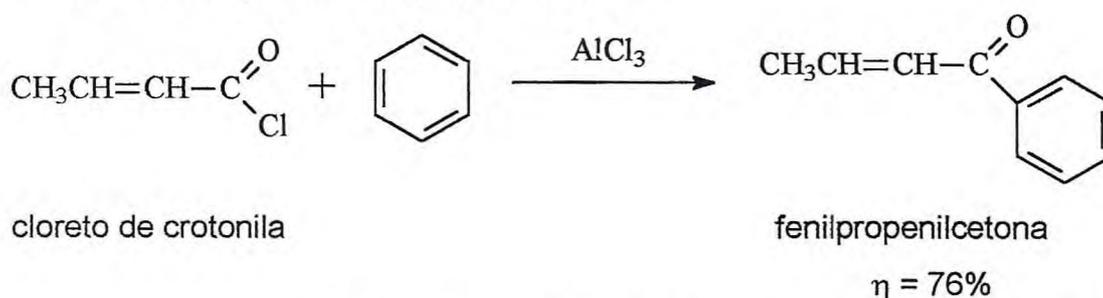
A um balão de 250 mL dotado de um condensador de refluxo e tubo secante com CaCl<sub>2</sub>, adicionaram-se 20,0g (0,23 mol) de ácido crotônico, 42,0g (0,35 mol)

de cloreto de tionila recém destilado e 100 mL de benzeno seco. A mistura foi agitada sob refluxo por 6 horas, até cessar a liberação de HCl. Removeu-se o excesso do cloreto de tionila adicionando-se benzeno (3 x 20 mL) seguida da evaporação do solvente sob pressão reduzida, utilizando-se de um rotoevaporador. Em seguida, destilou-se a mistura reacional, à pressão ambiente, e obteve-se 19,6g (82%) do cloreto de crotonila como um líquido incolor de p.e. 120-122°C. (lit.<sup>70</sup>  $\eta$ =87%; p.e.: 117-120°C).

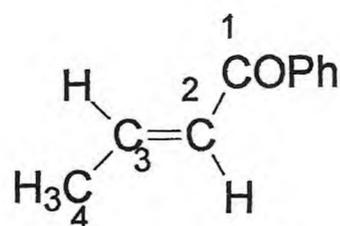


RMN <sup>1</sup>H (500MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2,02(dd, 3H,  $J$ =7Hz e 0,7Hz, 4); 6,13(dd, 1H,  $J$ =15Hz e 0,7Hz, 2); 7,23-7,30 (dq,  $J$ =15Hz e 7Hz, 1H, 3). Figura 40 e 40a.

#### 4.3.3 - Preparação da fenilpropenilcetona



A uma suspensão de AlCl<sub>3</sub> (20,0g; 0,15 mol), em benzeno seco (75 mL), foi adicionado cloreto de crotonila (12,9g; 0,14 mol) a 0°C. A mistura foi agitada por 15 minutos à temperatura ambiente e vertida sobre 200 mL de uma solução aquosa de HCl-2N fria. A solução resultante foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 70 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 mL) e com solução saturada de NaCl (50 mL), secada com sulfato de sódio anidro e concentrada através de um rotoevaporador a pressão reduzida. Em seguida, o produto bruto foi purificado utilizando-se de uma coluna cromatográfica em gel de sílica e como eluente hexano/acetato de etila 95:5. Obteve-se 15,6g ( $\eta$ =76%) da fenilpropenilcetona como uma massa viscosa amarela de p.e 96-97°C/10mmHg. (lit<sup>72</sup>  $\eta$ =61%; p.e.: 90-92°C/2mmHg).

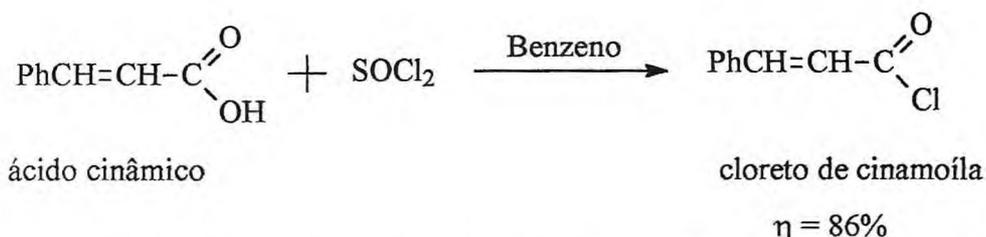


RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,98(dd, 3H,  $J=7\text{Hz}$  e  $0,7\text{Hz}$ , 4); 6,90(d, 1H,  $J=15\text{Hz}$ , 2); 7,03-7,10(m, 1H, 3); 7,43-7,92(m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ). Figura 41 e 41a.

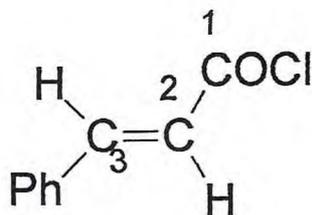
RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 19,4(4);127,90-128,92( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 133,05(2); 138,23( $\text{C}_{\text{aromático}}$  não hidrogenado); 145,65(3); 191,30(1). Figura 42.

DEPT 135° (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 19,4(4);127,90-128,92( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 133,05(3); 145,65(2). Figura 43.

#### 4.3.4 - Preparação do cloreto de cinamoíla

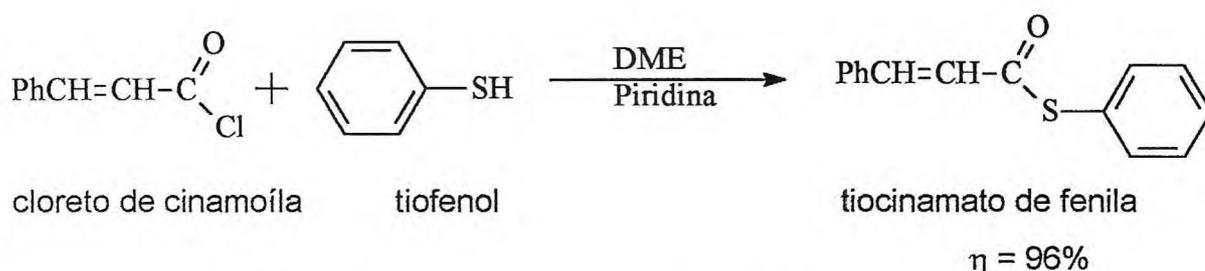


A um balão de fundo redondo tritubulado de 125 mL equipado com um condensador de refluxo e tubo secante com  $\text{CaCl}_2$ , adicionou-se 14,80g (0,1 mol) de ácido cinâmico, 24,30 mL (0,34 mol) de cloreto de tionila e 50 mL de benzeno seco. Em seguida, a mistura reacional foi agitada sob refluxo por 4 horas até cessar o desprendimento de  $\text{HCl}$ ; removeu-se o excesso de  $\text{SOCl}_2$  adicionando-se duas porções de 20 mL de benzeno, seguida da evaporação do solvente, sob pressão reduzida, utilizando-se de um rotoevaporador. Destilou-se o produto bruto e obteve-se 14,38g (86%) do cloreto cinamoíla como um sólido amarelo de p.f. 33-35°C e p.e. de 133 - 135°C/10mmHg. (lit.<sup>71</sup>  $\eta=94\%$ ; p.e.: 131°C/12mmHg).

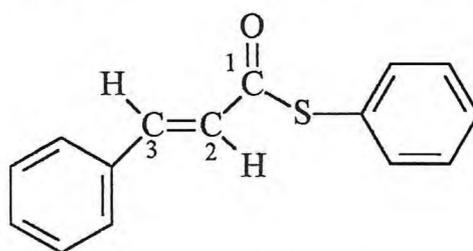


RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,48(d, 1H, J=16Hz, 2); 7,27-7,60(m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ); 7,82(d, 1H, J=16Hz, 3). Figura 44 e 44a.

#### 4.3.5 - Preparação do tiocinamato de fenila



Em um balão de fundo redondo de 250 mL, adicionou-se 14,0g de cloreto de cinamoíla, 9,1g de tiofenol, 30 mL de DME e 90 mL de piridina. Agitou-se a mistura reacional a uma temperatura inferior a 20° C por 1 hora. Verteu-se a mistura em 1000 mL de água gelada; filtrou-se o sólido a vácuo, secou-se ao ar e recristalizou-se de etanol. Obteve-se 19,02g (96%) de tiocinamato de fenila como um sólido branco amorfo de p.f. : 93-94° C. (lit.<sup>73</sup>  $\eta$ =84%; p.f.: 90-93°C).



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,77(d, 1H, J=16Hz, 2); 7,26-7,60(m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ); 7,71(d, 1H, J=16Hz, 3). Figura 45 e 45a.

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 124,47-134,32( $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ); 134,86(2); 141,79(3); 188,09(1). Figura 46.

DEPT 135° (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 124,44-130,98( $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ); 134,85(2); 141,76(3).  
Figura 47.

Figura 37 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) da chalcona.

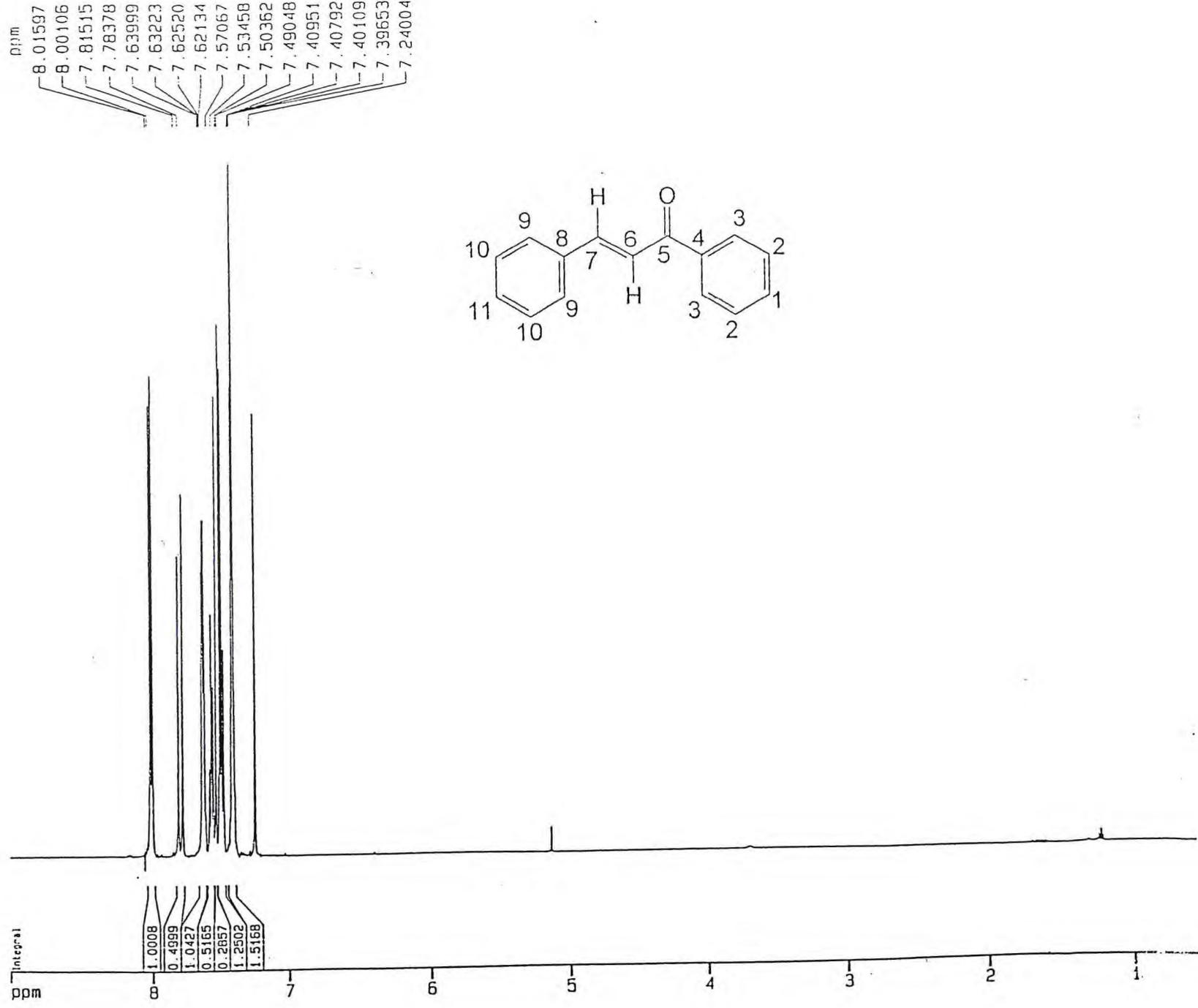
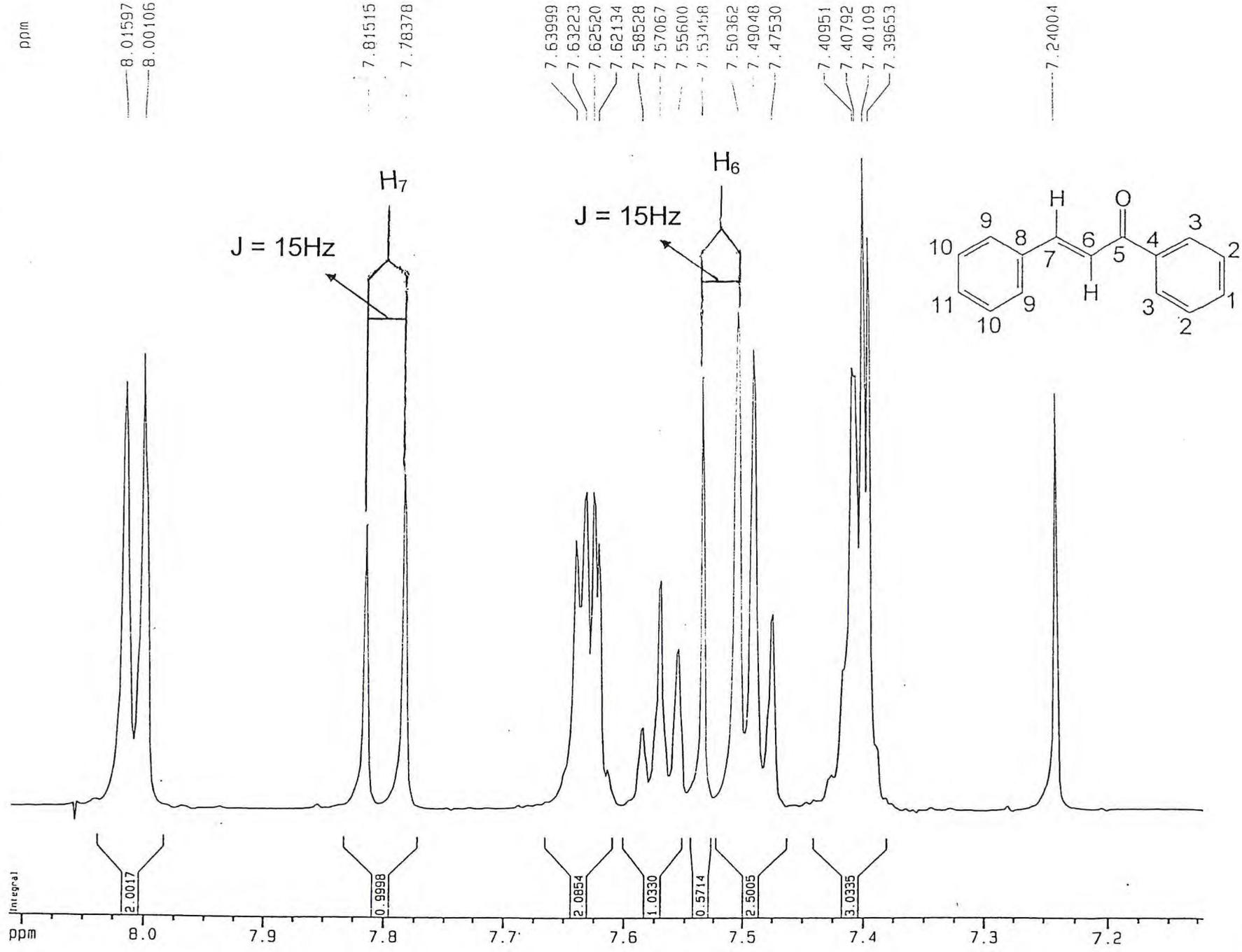


Figura 37a – Expansão da região  $\delta_H$  7,2 – 8,0ppm.

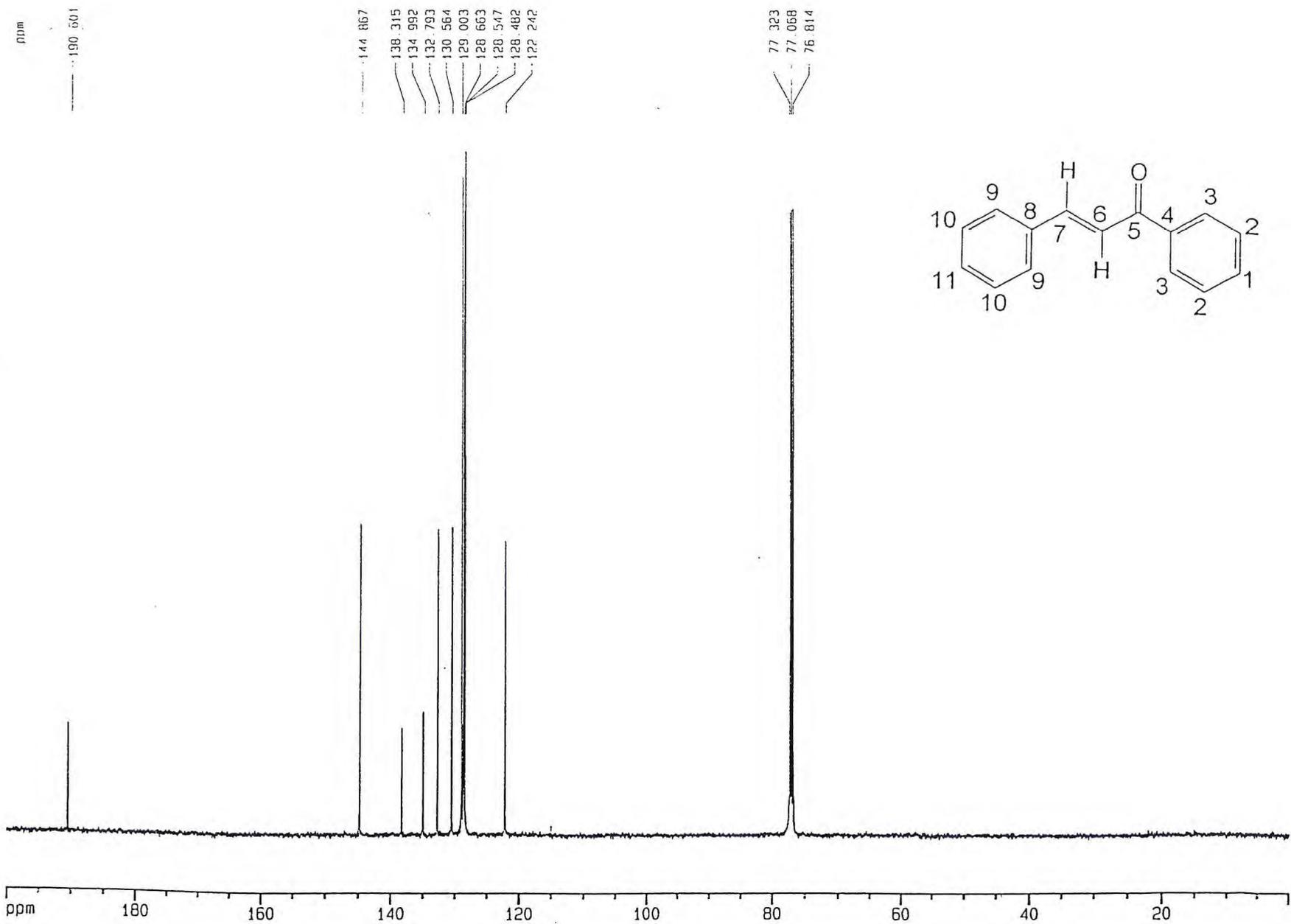
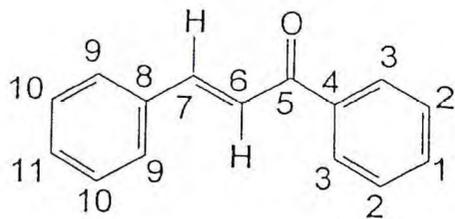


Figura 38 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona.

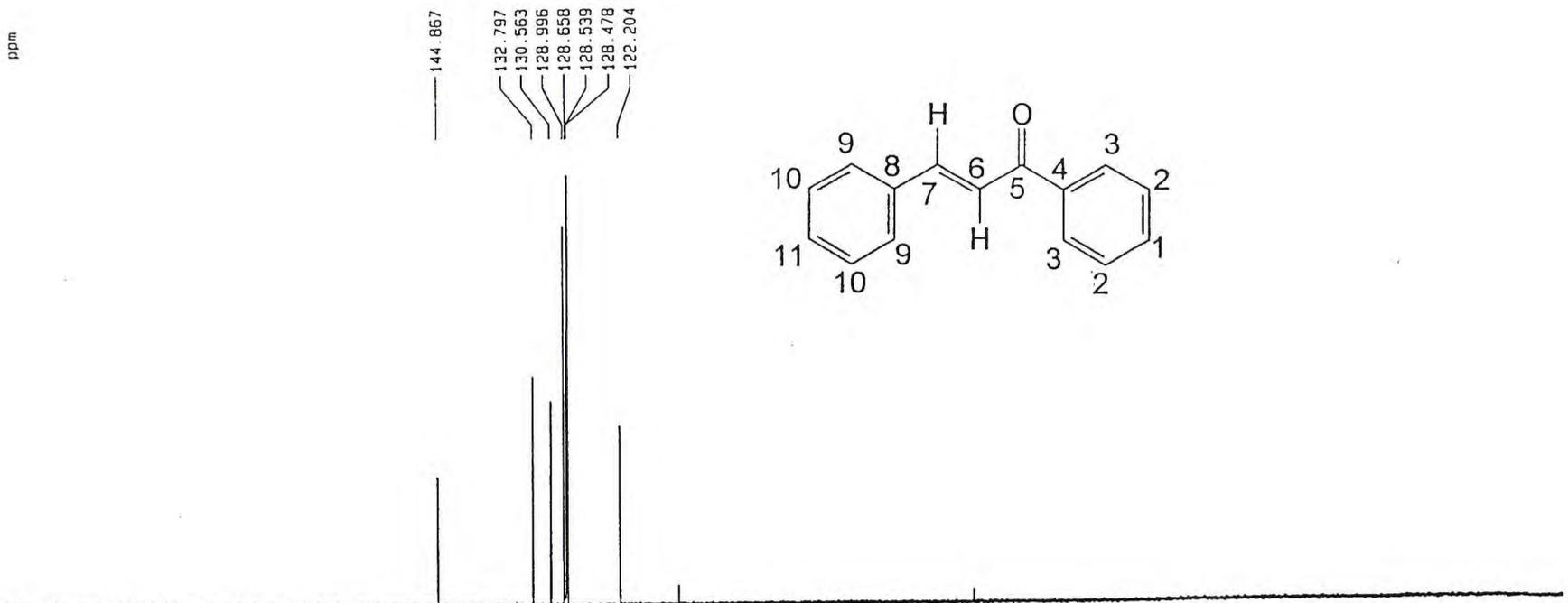
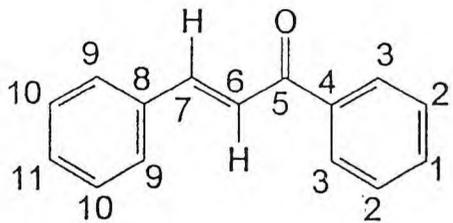


Figura 39 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) da chalcona.

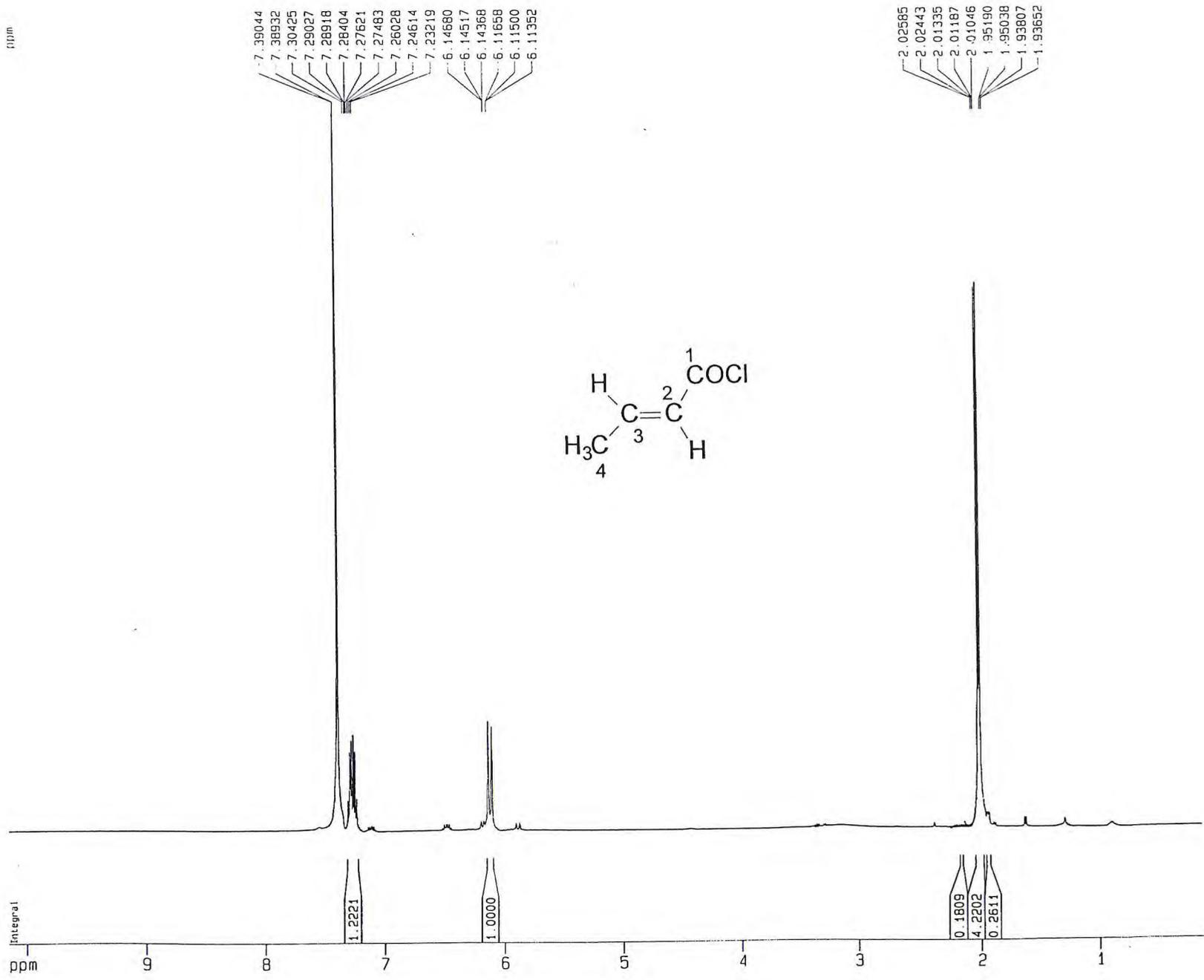


Figura 40 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do cloreto de crotonila.

Figura 40a – Expansão da região  $\delta_H$  6,0 – 7,5 ppm.

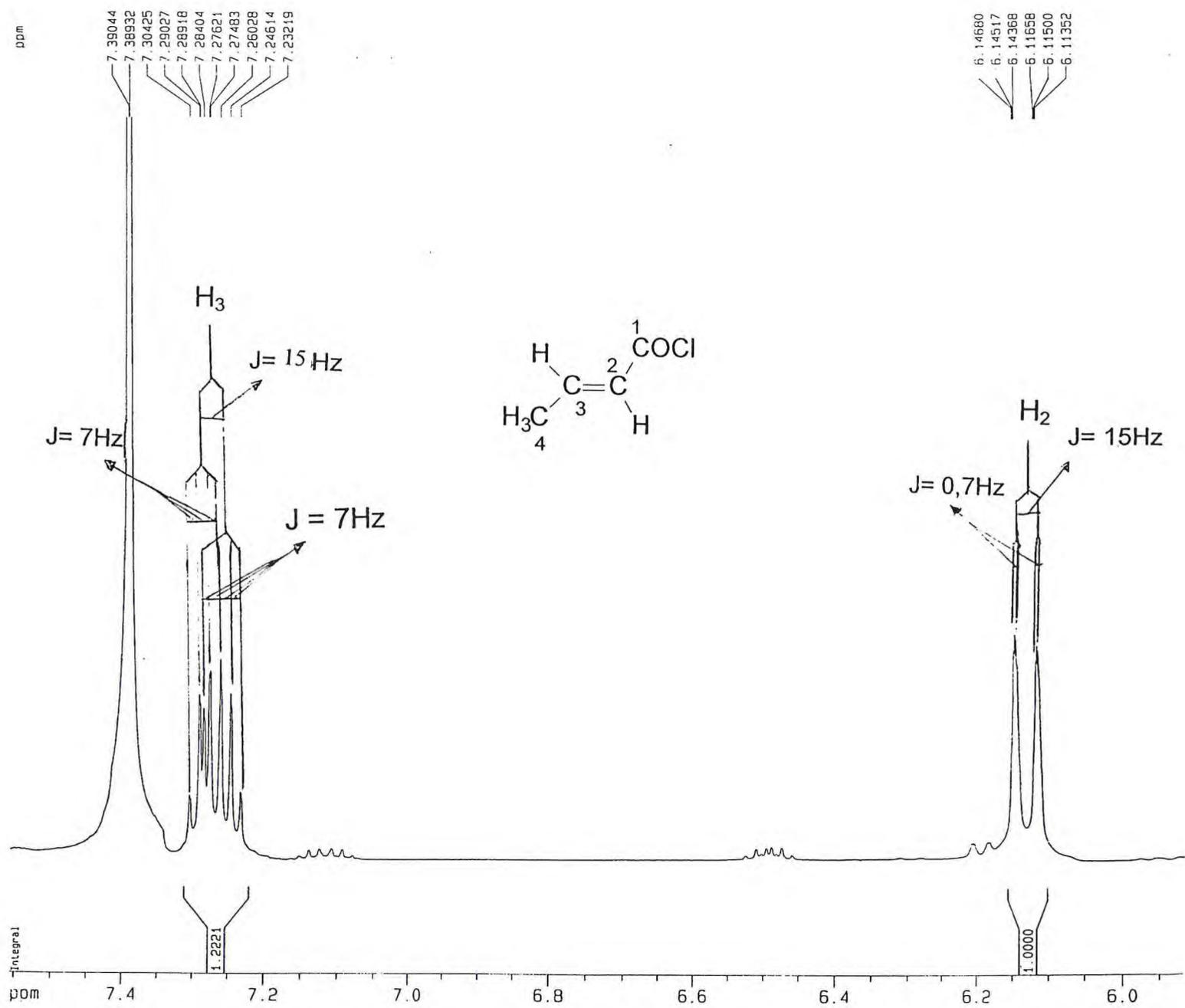


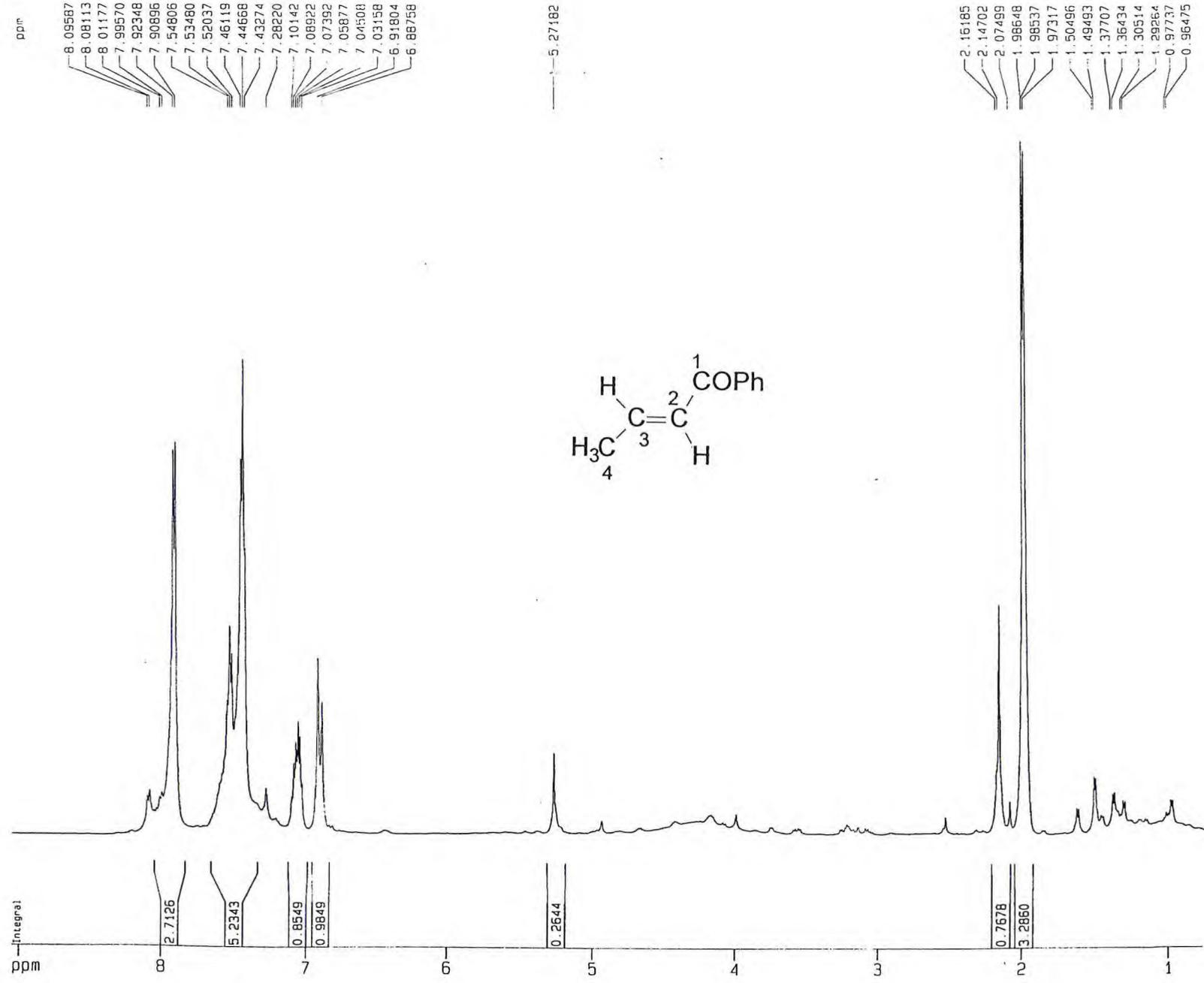
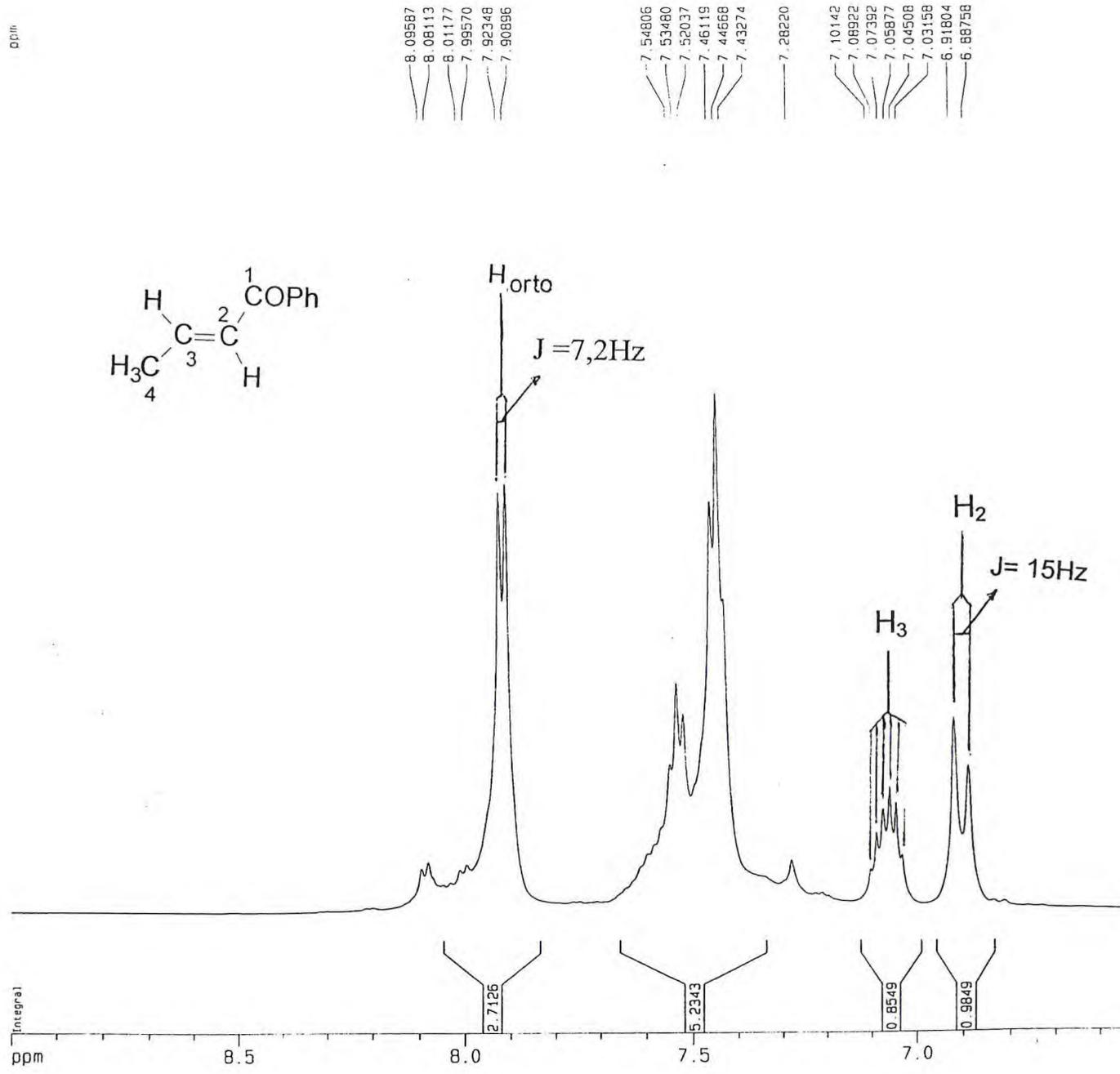
Figura 41 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da fenilpropenilcetona.

Figura 41a – Expansão da região  $\delta_H$  6,7 – 8,2ppm.



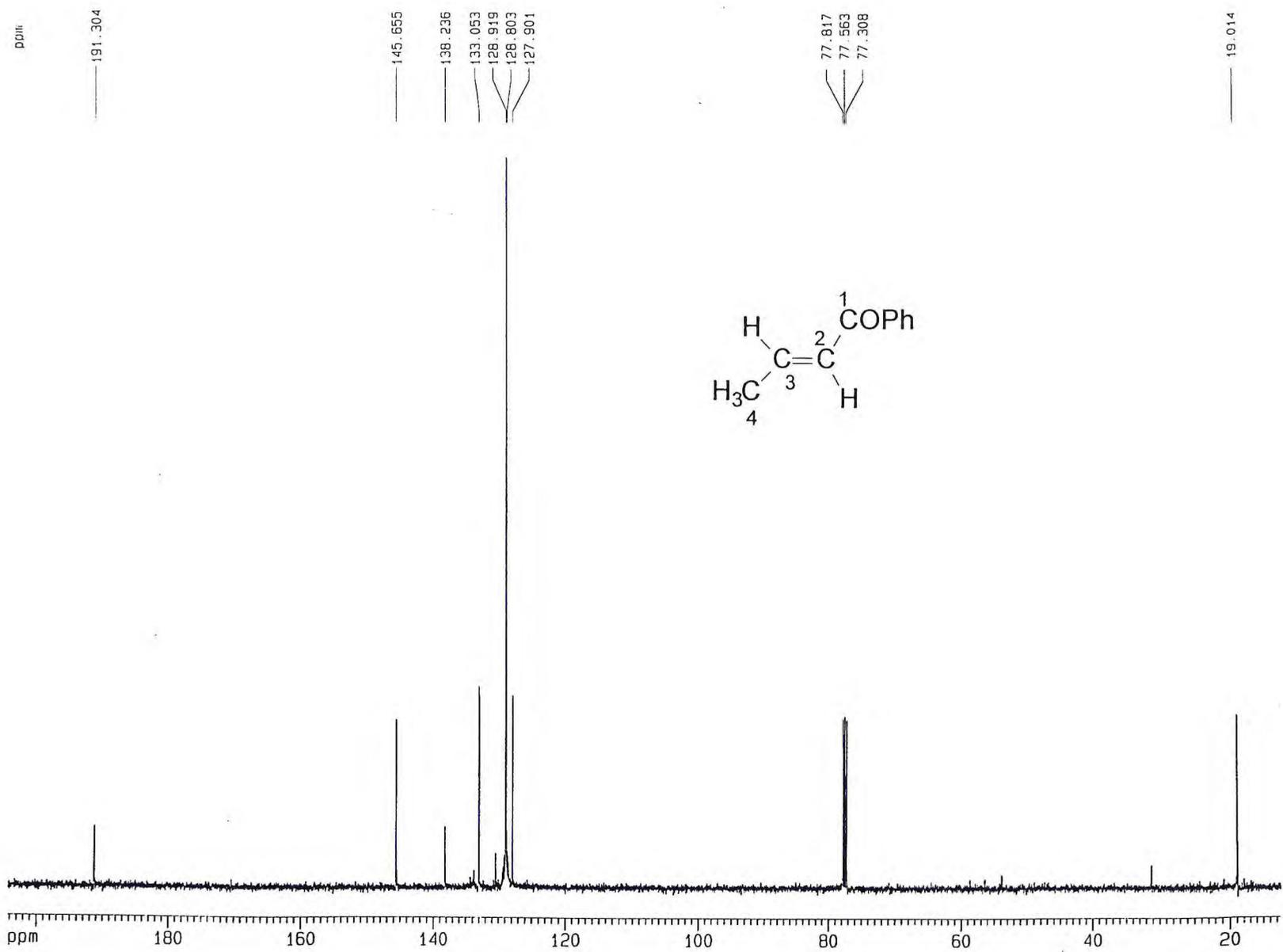


Figura 42 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da fenilpropenilcetona.

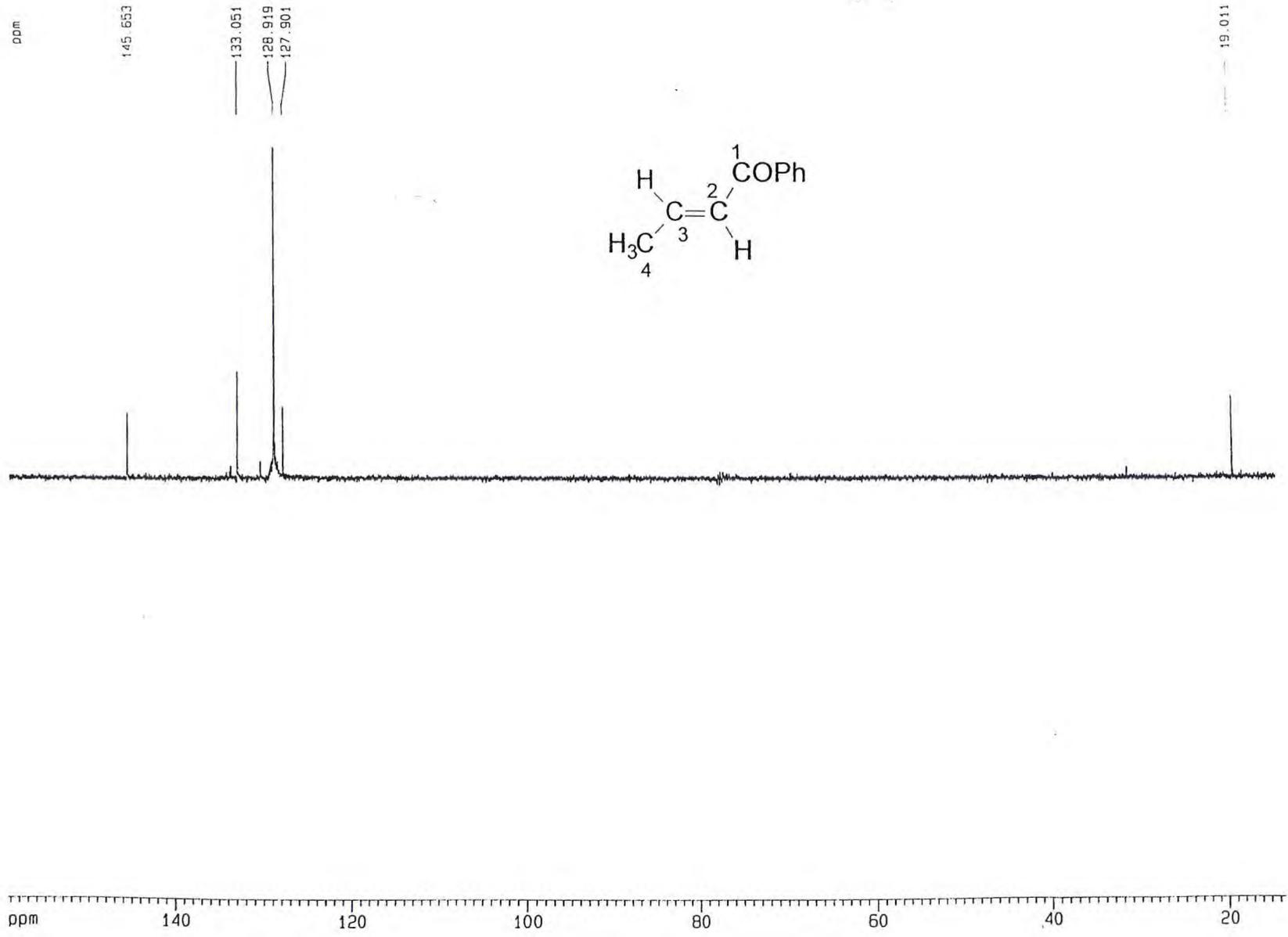


Figura 43 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) da fenilpropenilcetona.

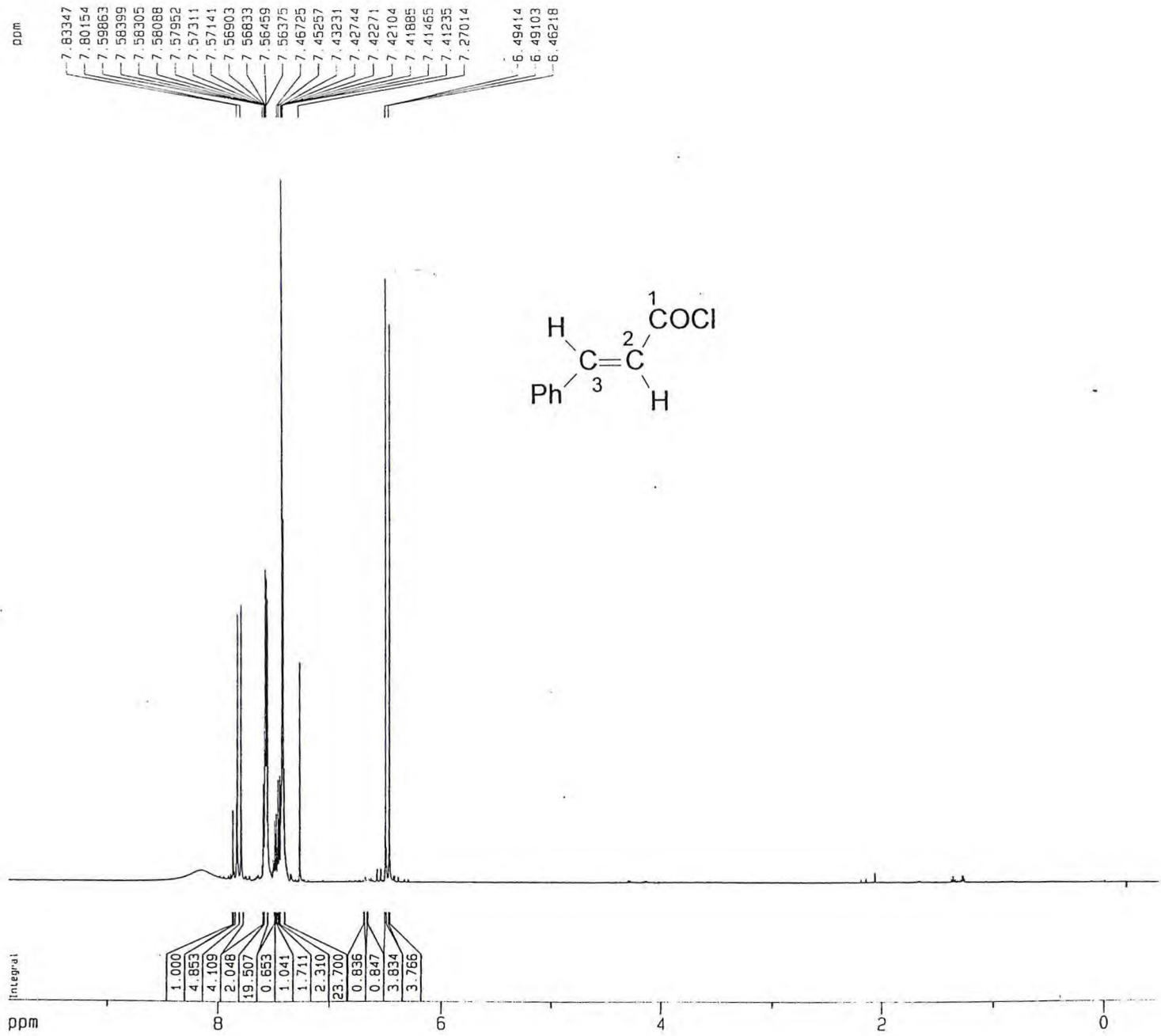


Figura 44 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do cloreto de cinamóila.

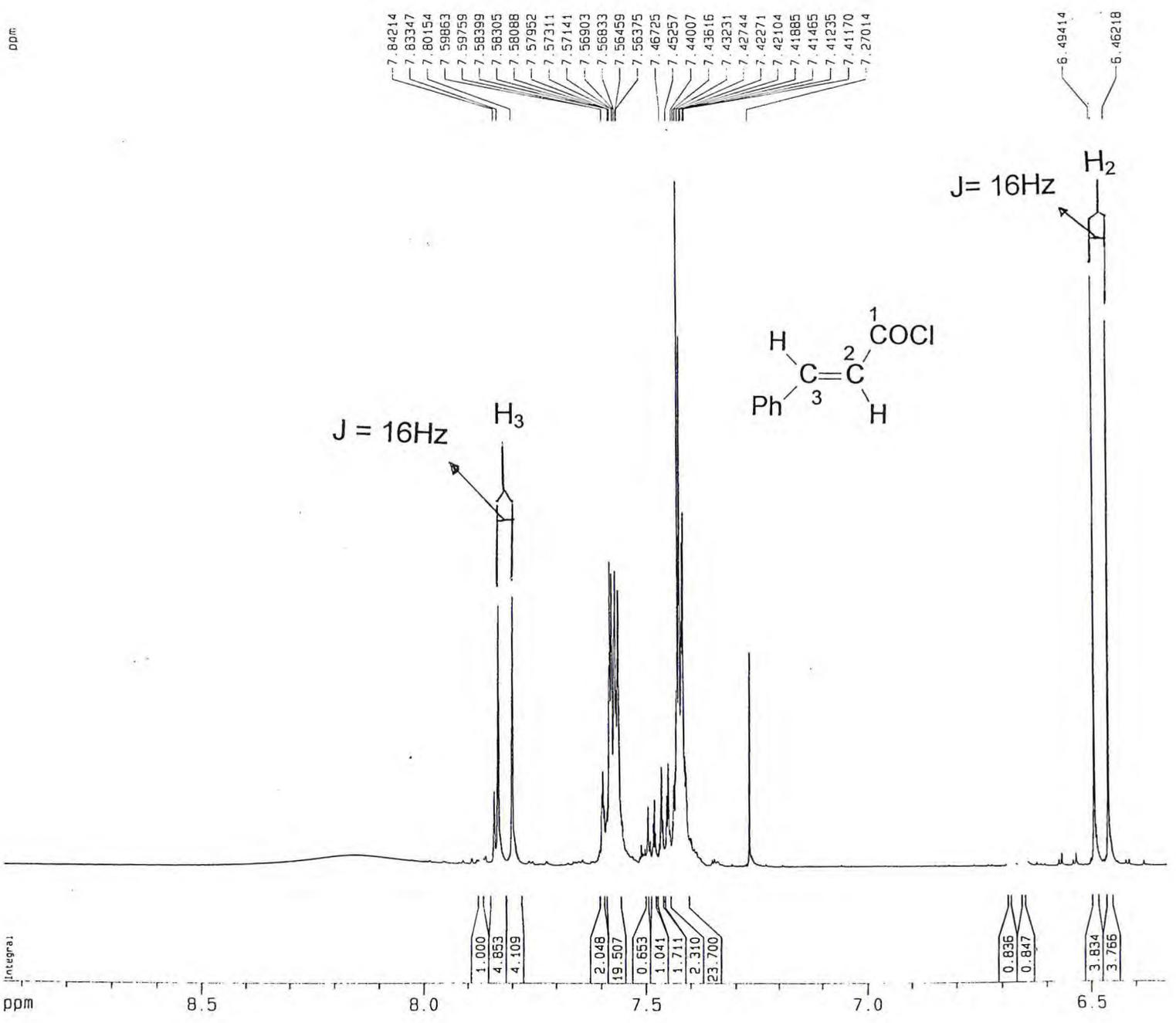


Figura 44a – Expansão da região δ<sub>H</sub> 6,3 – 8,0ppm.

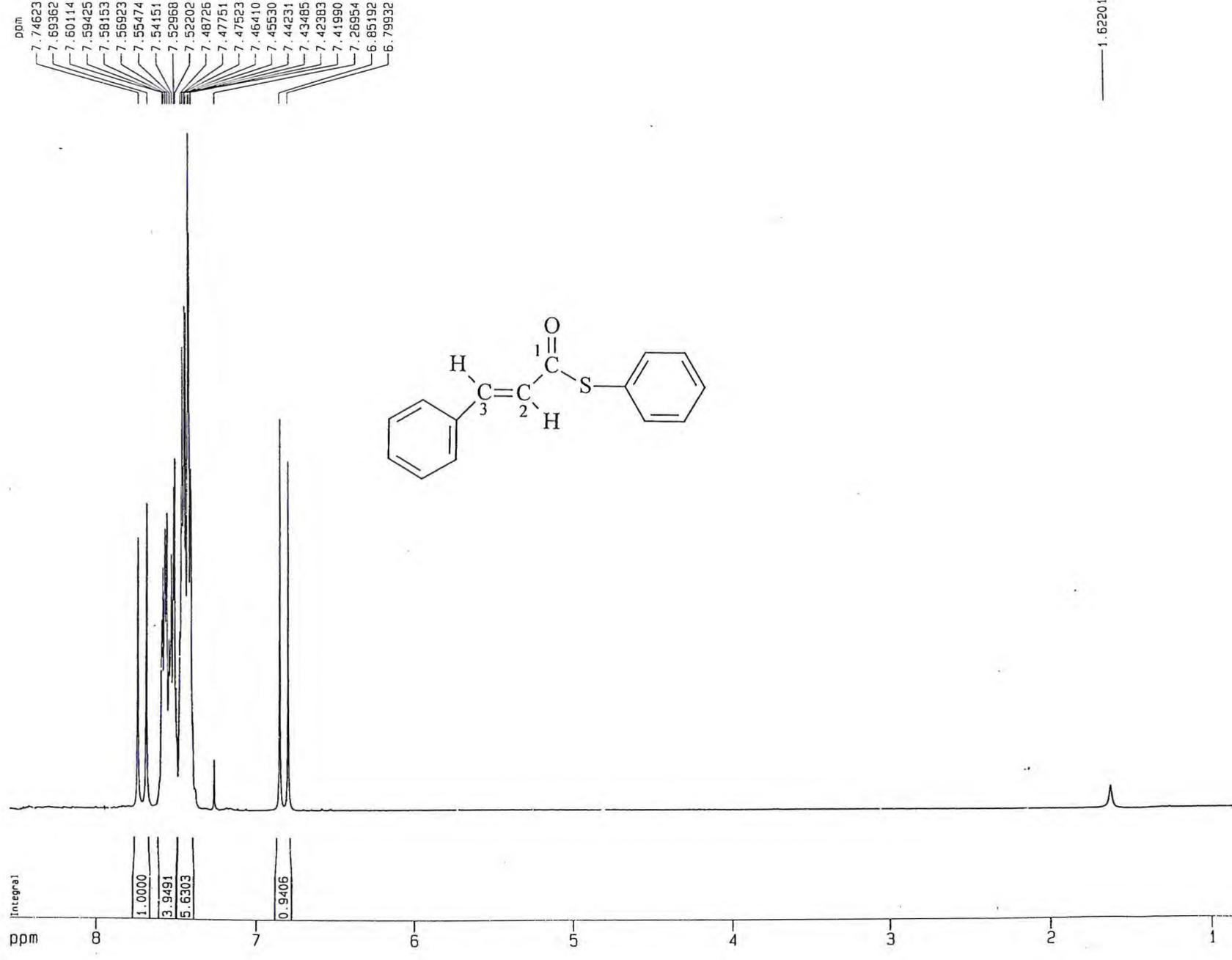


Figura 45 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tiocinamato de fenila.

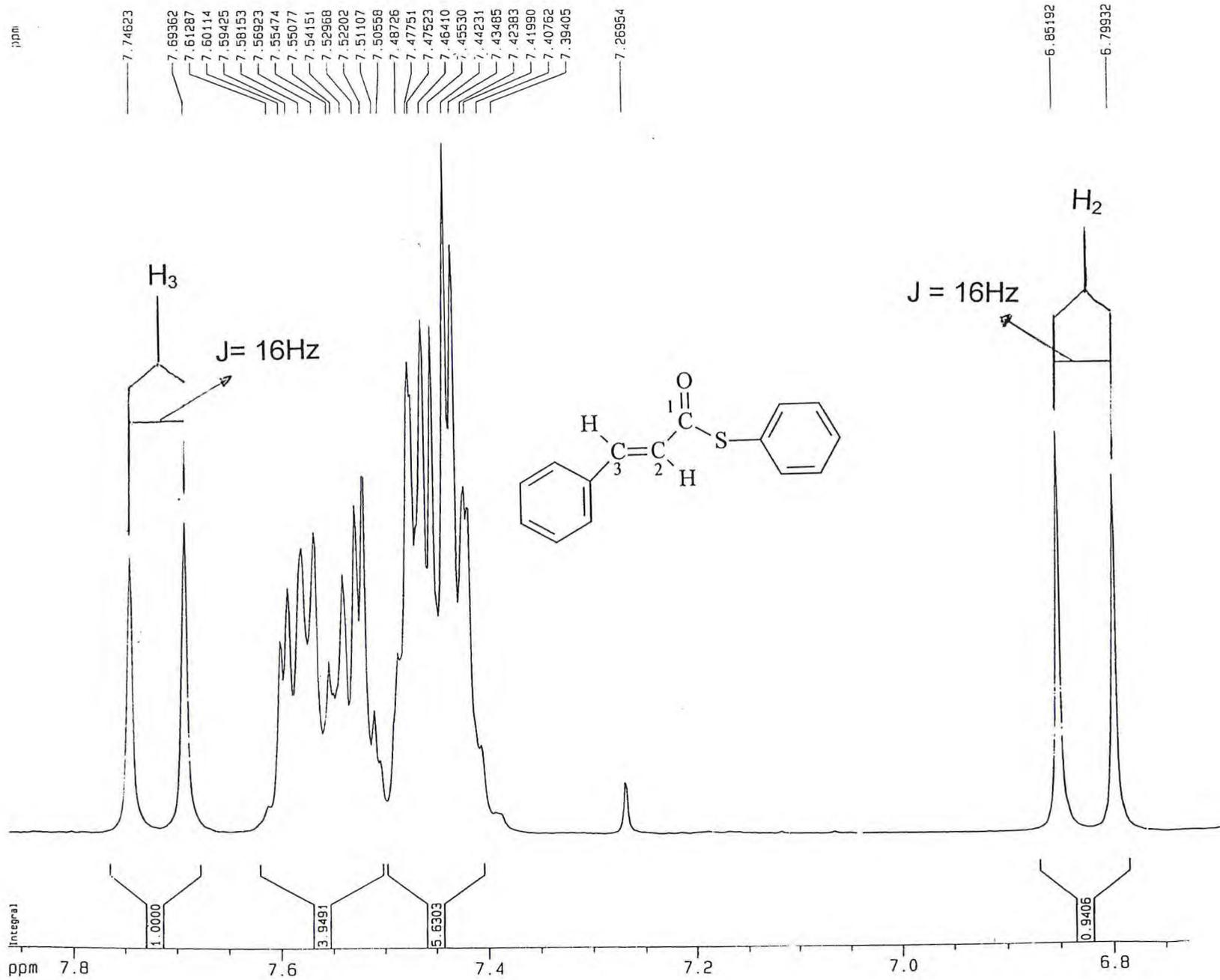


Figura 45a – Expansão da região  $\delta_H$  6,7 – 7,8ppm.

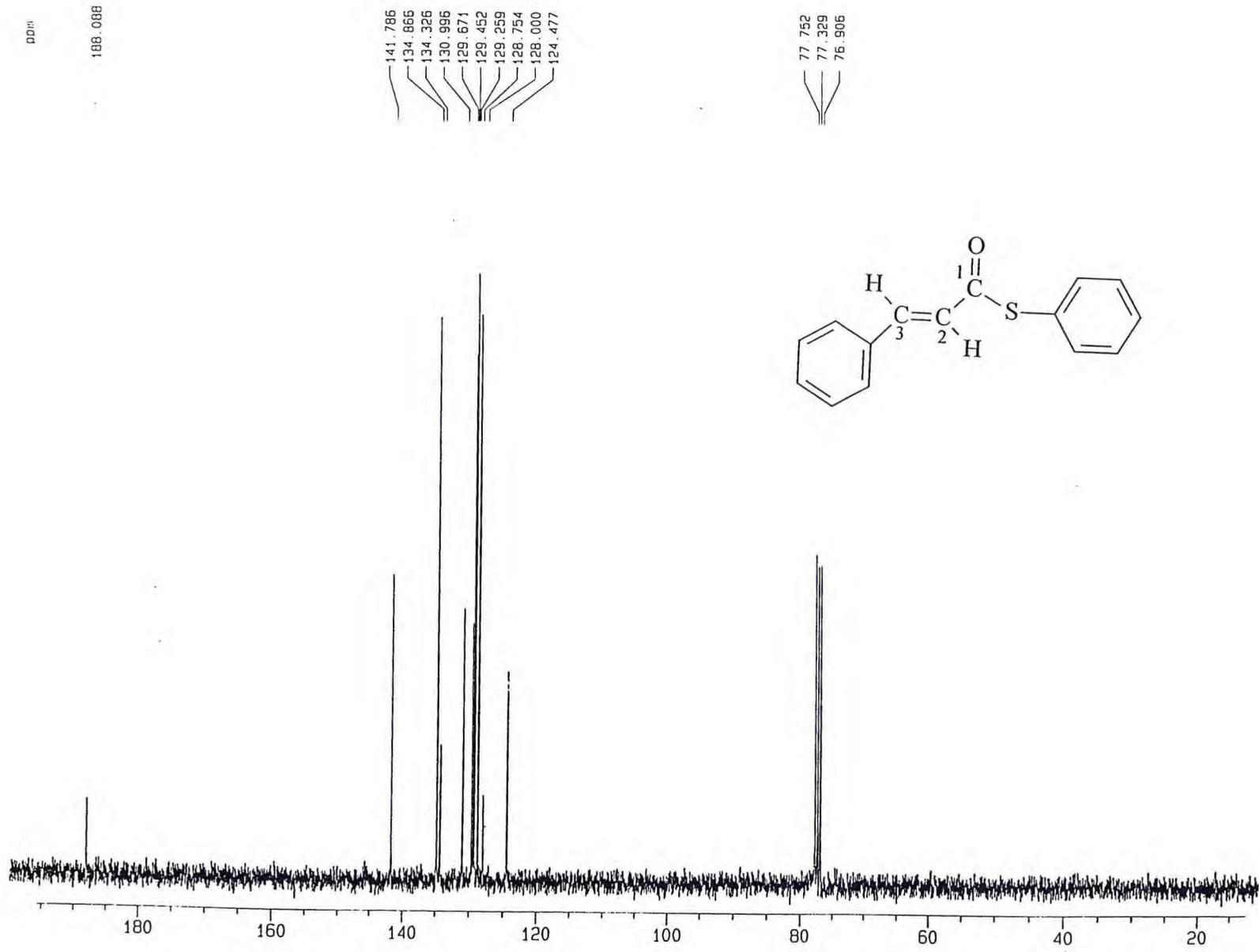


Figura 46 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tiocinamato de fenila.

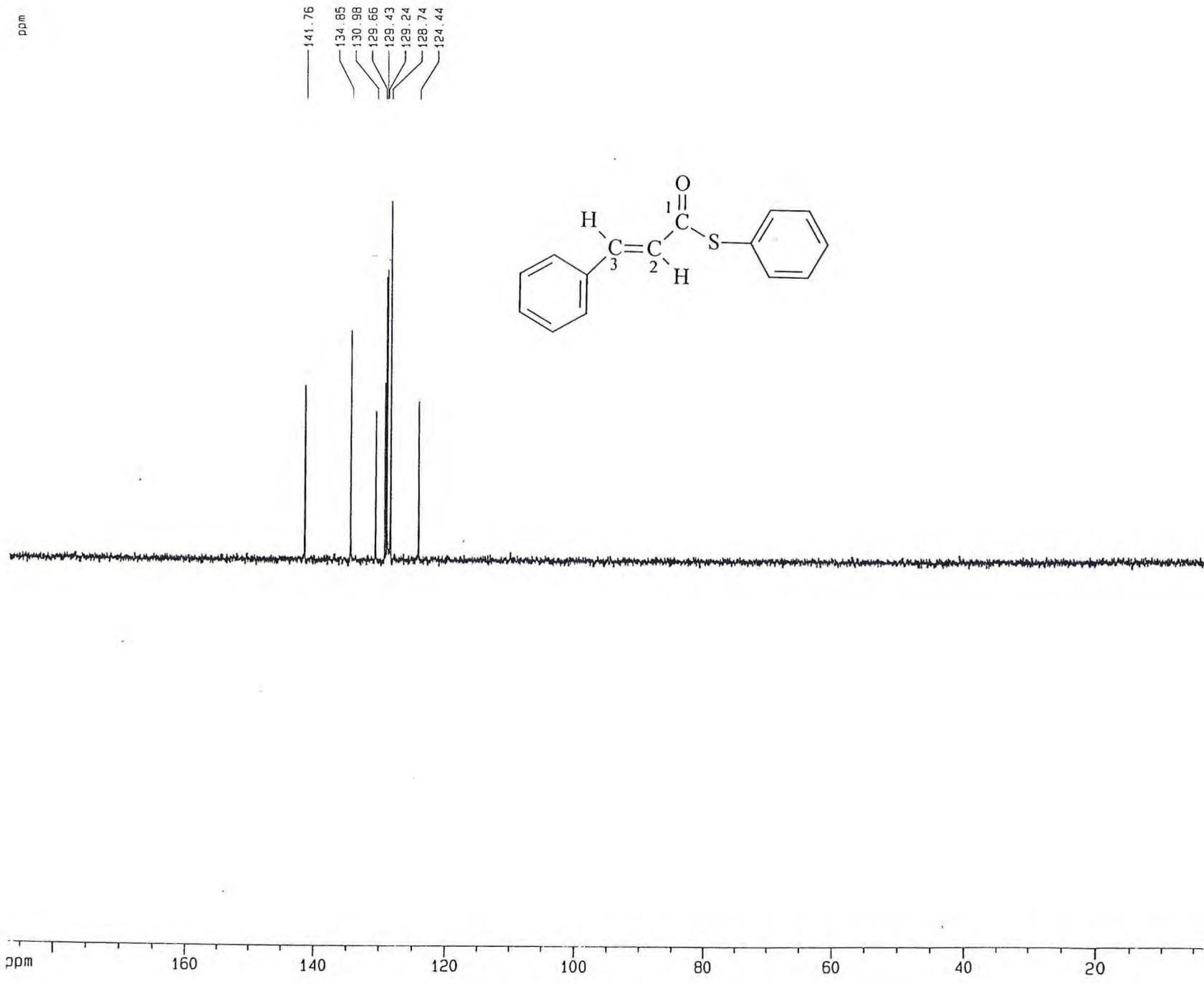
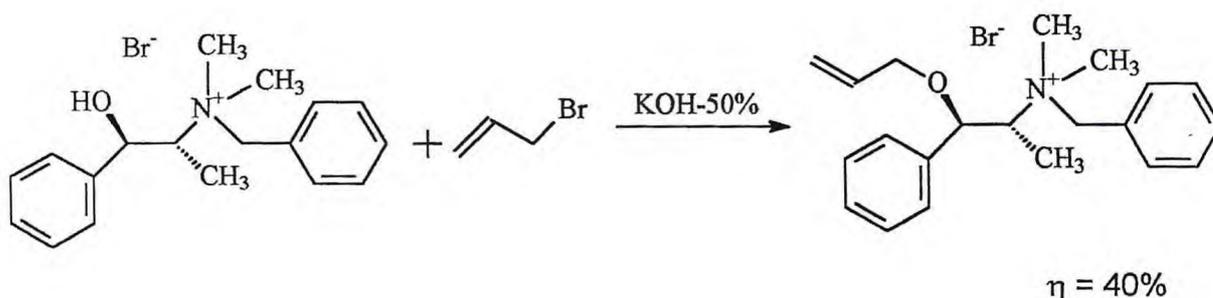


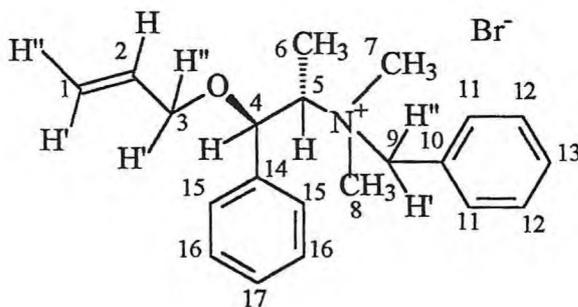
Figura 47 – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tiocinamato de fenila.

## 4.4 - PREPARAÇÃO DOS CATALISADORES

### 4.4.1 - Preparação do Brometo de N-(benzil)-O-alil-metilefedrínio (120).



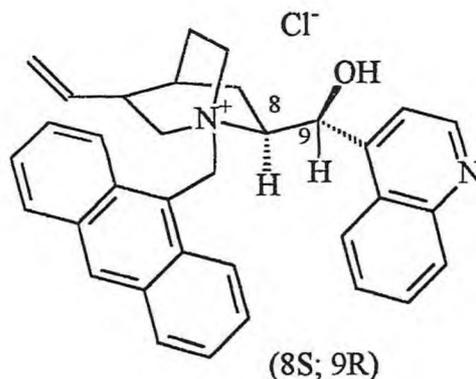
A uma suspensão de brometo de N-benzilmetilefedrínio (1,0g; 2,85 mmol) em diclorometano (13 mL) foi adicionado brometo de alila (0,37 mL; 4,28 mmol) e 1,59 mL de uma solução aquosa de KOH-50%. A mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente, diluída com 13 mL de água e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 13 mL). O extrato orgânico foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado a vácuo. Purificou-se o resíduo em coluna cromatográfica de gel de sílica (7,5:2,0 diclorometano/metanol) obtendo-se 0,42g (40%) do Brometo de N-(benzil)-O-alil-metilefedrínio (**120**) como uma massa viscosa de p.f. 40,3 – 40,6°C e  $[\alpha]_D^{20} = -31,7$  (C=1,06,  $\text{CHCl}_3$ ).



I.V. (filme de NaCl) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ): 3021 e 2922( $\nu_{\text{C-H}}$ , def. axial); 1645( $\nu_{\text{C=C}}$ , def. axial); 1068( $\nu_{\text{C-O}}$ , def. axial); 750 e 707( $\nu_{\text{C-H}}$ , def. angular, aromático monosubstituído).  
Figura 48.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,28(d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ , 6); 3,17(s, 3H, 7 ou 8); 3,30(s, 3H, 7 ou 8); 3,82 – 3,88(m, 1H, 3' ou 3''); 4,01 – 4,08(m, 1H, 3' ou 3''); 4,27 – 4,31(m, 1H, 5); 4,88(d,  $J = 12\text{Hz}$ , 1H, 9' ou 9''); 5,14(d,  $J = 12\text{Hz}$ , 1H, 9' ou 9'');

PÁGINA 126 AUSENTE  
NO TCC ORIGINAL



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,94 – 0,98(m, 1H); 1,04 -1,11(m, 1H); 1,15 – 1,25(m, 2H); 1,64(s, 1H); 1,66 – 1,75(m, 2H); 2,09(sl, 1H); 2,31(t,  $J = 11,1\text{Hz}$ , 1H); 2,57(t,  $J = 12\text{Hz}$ , 1H); 2,76(sl, 1H); 3,42 – 3,49(m, 1H); 3,71(q,  $J = 14\text{Hz}$ , 1H); 4,10(dl,  $J = 12,5\text{Hz}$ , 1H); 4,56 – 4,78(m, 2H); 4,85(d,  $J = 10,4\text{Hz}$ , 1H); 5,22(d,  $J = 17,3\text{Hz}$ , 1H); 5,35 – 5,46(m, 1H); 6,54(d,  $J = 13,4\text{Hz}$ , 1H); 6,65(d,  $J = 14,5\text{Hz}$ , 1H); 6,98 – 7,34(m, 7H); 7,46 – 7,66(m, 3H); 7,92(s, 1H); 8,01(d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 1H); 8,15(d,  $J = 5,0\text{Hz}$ , 1H); 8,58(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H); 8,77(d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 1H); 8,84(d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H); 9,06(d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 1H). Figura 52, 52a, 52b e 52c.

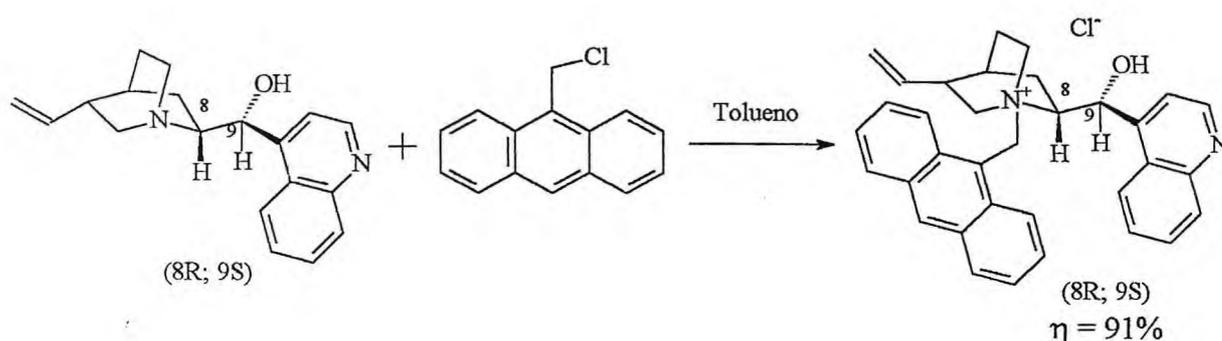
RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,60; 25,83; 26,01; 38,61; 50,56; 54,89; 61,52; 66,96; 67,55; 117,82; 118,25; 120,24; 124,37; 124,41; 124,83; 124,98; 125,58; 126,48; 127,10; 127,54; 127,75; 128,43; 128,77; 129,01; 130,33; 130,52; 131,23; 132,88; 133,30; 136,58; 146,32; 146,84; 149,19. Figura 53.

DEPT  $135^\circ$  (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,60; 25,84; 26,01; 38,61; 50,56; 54,88; 61,52; 66,95; 67,55; 117,84; 120,25; 124,38; 124,84; 124,99; 125,58; 126,50; 127,11; 127,55; 127,76; 128,43; 128,78; 129,01; 131,24; 136,59. Figura 54.

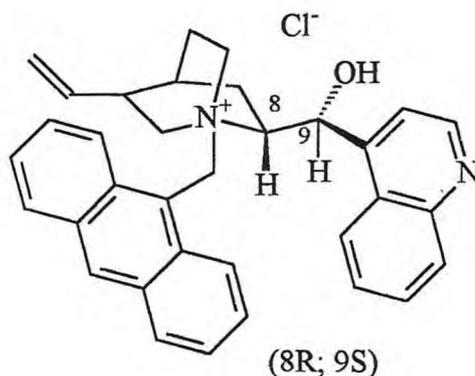
A determinação estrutural do catalisador **34b** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de RMN com os apresentados na literatura<sup>74</sup>, a saber: RMN  $^1\text{H}$  (400MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,99(m, 1H); 1,09(m, 1H); 1,68(sl, 1H); 1,80(m, 2H); 2,12(sl, 1H); 2,40(t,  $J = 11,1\text{Hz}$ , 1H); 2,56(dd,  $J = 12,8\text{Hz}$  e  $10,7\text{Hz}$ , 1H); 4,07(dl,  $J = 12,9\text{Hz}$ , 1H); 4,71(m, 2H); 4,89(dd,  $J = 10,5\text{Hz}$  e  $1,3\text{Hz}$ , 1H); 5,25(dd,  $J = 17,3\text{Hz}$  e  $1,0\text{Hz}$ , 1H); 5,42(m, 1H); 6,67(d,  $J = 13,6\text{Hz}$ , 1H); 6,83(d,  $J = 13,5\text{Hz}$ , 1H); 7,20(m, 2H); 7,24(m, 4H); 7,38(m, 1H); 7,56(d,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 1H); 7,60(m, 1H); 7,63(d,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 1H); 7,96(s, 1H);

8,02(d,  $J = 4,4\text{Hz}$ , 1H); 8,21(d,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H); 8,71(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H); 8,85(m, 2H); 9,06(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,4; 25,7; 25,9; 38,5; 50,4; 54,8; 61,3; 67,0; 67,3; 117,7; 118,3; 120,1; 124,1; 124,2; 124,7; 124,8; 125,6; 126,3; 126,9; 127,4; 127,6; 128,3; 128,5; 128,6; 129,2; 130,2; 130,4; 131,1; 132,7; 133,2; 136,4; 145,7; 147,1; 149,4.

#### 4.4.3 - Preparação do cloreto de (8R, 9S)-N-(9-metilantracenil)cinchonínio (34d).



A uma suspensão de cinchonina (1,95g, 6.63 mmol) em tolueno (20mL) adicionou-se 9-(clorometil)antraceno (1,57g, 6,93 mmol) e agitou-se a mistura sob refluxo por 2h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C, vertida em 200mL de éter e filtrada a vácuo produzindo 2,95g (91%) do Cloreto de N-(9-metilantracenil)cinchonínio (**34d**) como um sólido levemente amarelo de p.f. = 255,3-256°C e  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +242,7(\text{C}=0,81, \text{CHCl}_3)$ .

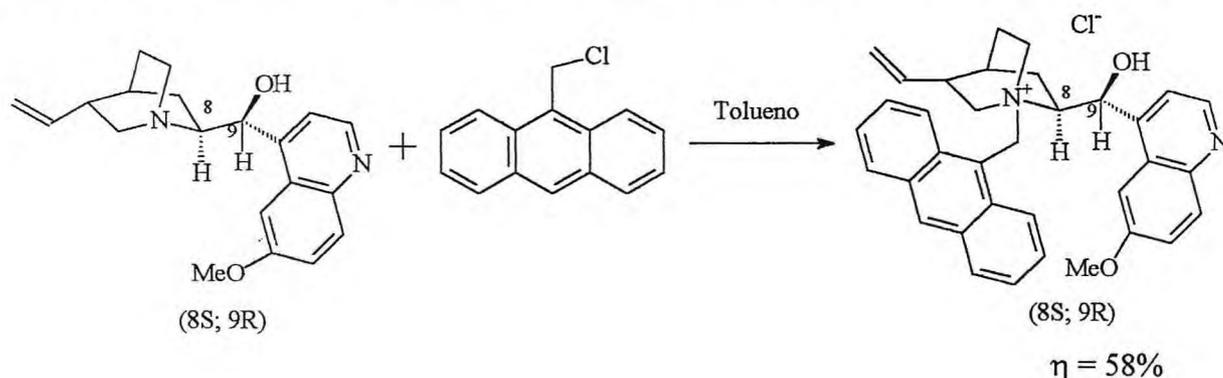


RMN <sup>1</sup>H (500MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): 0,91(t, *J* = 7,3Hz, 1H); 1,11-1,16(m, 1H); 1,26(dt, *J* = 7Hz, 4H); 1,52-1,58(m, 2H); 1,60-1,64(m, 2H); 1,81(sl, 1H); 2,01-2,14(m, 4H); 2,04(s, 1H), 2,31(q, *J* = 17Hz, 1H); 2,81-2,87(m, 1H); 2,97-3,03(m, 2H); 3,11-3,15(m, 1H); 3,57(q, *J* = 12,5Hz, 1H); 4,12(q, *J* = 14,3Hz, 1H); 5,07(d, *J* = 5,9Hz, 1H); 5,10(s, 1H); 5,96(d, *J* = 3,2Hz, 1H); 5,99-6,10(m, 1H); 7,32(t, *J* = 7,8Hz, 1H); 7,61(t, *J* = 7,7Hz, 1H); 7,65(d, *J* = 4,4Hz, 1H); 7,91(d, *J* = 8,4Hz, 1H); 8,06(d, *J* = 8,4Hz, 1H); 8,87(d, *J* = 4,5Hz, 1H). Figura 55, 55a, 55b, 55c e 55d.

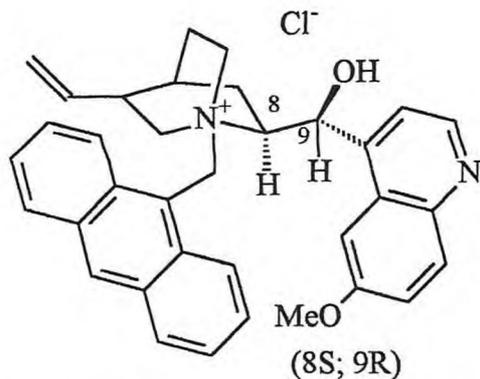
RMN <sup>13</sup>C (125MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): 20,66; 21,27; 25,87; 28,29; 39,64; 49,51; 50,10; 60,33; 60,62; 70,80; 115,55; 118,61; 123,01; 125,61; 126,92; 129,20; 130,46; 139,73; 148,28; 148,43; 150,30. Figura 56.

DEPT 135° (1255MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): 20,47; 21,10; 24,69; 28,12; 39,47; 49,34; 49,93; 60,15; 60,45; 70,63; 115,38; 118,40; 122,84; 126,76; 129,03; 130,28; 139,73; 150,13. Figura 57.

#### 4.4.4 - Preparação do cloreto de (8S, 9R)-N-(9-metilantracenil)quinínio (34a).



A uma suspensão de quinina (1,99g, 6,14 mmol) em tolueno (20mL) adicionou-se 9-(clorometil)antraceno (1,42g, 6,26 mmol) e agitou-se a mistura sob refluxo por 2h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C, vertida em 200mL de éter e filtrada a vácuo produzindo 1,91 (58%) do Cloreto de N-(9-metilantracenil)quinínio (34a) como um sólido levemente amarelo de p.f. = 195,3-195,6°C e  $[\alpha]_D^{20} = -438,6$  (C=0,81, CHCl<sub>3</sub>). (lit.<sup>64</sup>  $\eta = 49\%$ , p.f. = 190°C,  $[\alpha]_D^{20} = -415$  (C=0,81, CHCl<sub>3</sub>)).



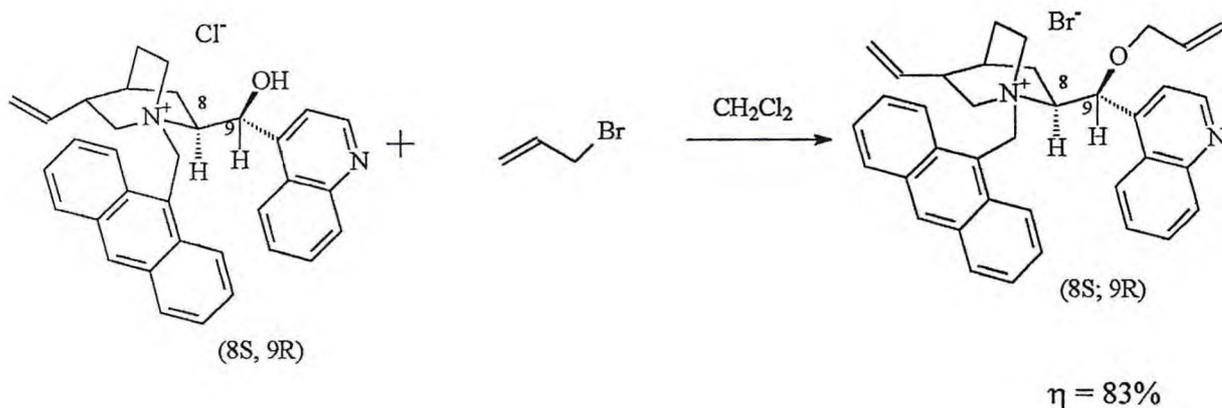
RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,59 – 1,68(m, 2H); 2,04(sl, 1H); 2,33 – 2,40(m, 3H); 2,87(t,  $J = 11,7\text{Hz}$ , 1H); 2,95 – 2,99(m, 1H); 3,23(sl, 1H); 3,84 – 3,91(m, 1H); 4,17(s, 3H); 4,77(t,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H); 5,15 – 5,22(m, 3H); 5,74 – 5,81(m, 1H); 6,48(d,  $J = 13,7\text{Hz}$ , 1H); 6,96(d,  $J = 13,8\text{Hz}$ , 1H); 7,27(sl, 1H); 7,43 – 7,80(m, 6H); 8,01(d,  $J = 8,3\text{Hz}$ , 1H); 8,12 – 8,18(m, 4H); 8,55(s, 1H); 8,72(d,  $J = 4,4\text{Hz}$ , 1H); 8,88(d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 1H); 9,16(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H). Figura 58, 58a e 58b.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 22,89; 25,83; 26,32; 38,79; 52,54; 56,84; 56,85; 61,38; 66,93; 70,49; 102,91; 117,99; 118,35; 121,33; 121,49; 124,86; 125,46; 125,78; 125,86; 126,99; 128,26; 128,72; 129,31; 130,00; 131,19; 131,31; 131,87; 132,22; 133,27; 133,53; 137,05; 144,30; 144,33; 147,50; 158,41. Figura 59.

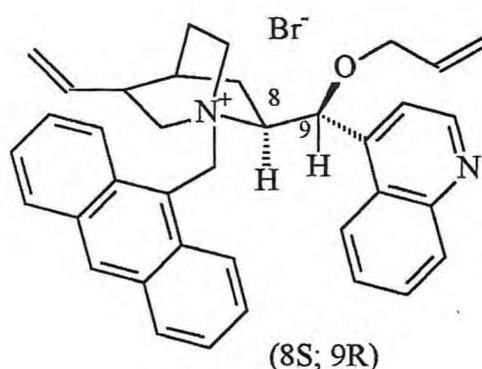
DEPT  $135^\circ$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 24,05; 26,99; 27,48; 39,95; 53,69; 58,01; 58,06; 62,53; 68,08; 71,64; 104,07; 119,15; 122,49; 122,65; 126,02; 126,62; 126,93; 127,01; 129,42; 129,88; 130,47; 131,16; 133,03; 133,37; 138,21; 148,65. Figura 60.

A determinação estrutural do catalisador **34a** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de RMN com os apresentados na literatura<sup>64</sup>, a saber: RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,40(m, 2H); 1,84(m, 1H); 2,16(m, 3H); 2,62(t,  $J = 10,5$ , 1H); 2,83(m, 1H); 3,44(m, 1H); 3,92(s, 3H); 4,35(t,  $J = 7,4\text{Hz}$ , 1H); 4,91(d,  $J = 3,8\text{Hz}$ , 1H); 4,98(d,  $J = 2,0\text{Hz}$ , 1H); 5,12(m, 1H); 5,50(m, 1H); 6,24(d,  $J = 13,6\text{Hz}$ , 1H); 6,95(d,  $J = 13,6\text{Hz}$ , 1H); 7,05(d,  $J = 5,1\text{Hz}$ , 1H); 7,24-7,65(m, 5H); 7,71(d,  $J = 2,5\text{Hz}$ , 1H); 7,83(d,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 1H); 7,90-8,05(m, 4H); 8,37(s, 1H); 8,52(d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 1H); 8,58(d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 1H); 9,08(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 22,6; 25,4; 25,8; 38,3; 52,4; 56,3; 56,9; 61,0; 65,9; 70,8; 112,0; 117,6; 118,0; 120,9; 120,95; 123,9; 124,9; 125,6; 125,8; 126,3; 127,8; 128,5; 128,8; 129,8; 130,8; 131,1; 131,8; 132,0; 132,8; 133,2; 136,5; 143,5; 144,3; 147,5; 158,0.

#### 4.4.5 Preparação do brometo de (8S, 9R)-N-(9-metilantracenil)-O-alilcinchonidínio (108).



A uma suspensão de cloreto de N-(9-metilantracenil)cinchonidíneo (1,5g; 2,88 mmol) em diclorometano (40mL) adicionou-se brometo de alila (0,76g; 8,76 mmol) e 5mL de uma solução de KOH-50%. A mistura foi agitada a aproximadamente 23°C por 4h. A mistura reacional foi diluída com 50mL de água destilada e extraída com diclorometano (3 x 50mL). A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo produzindo 1,35g (83%) do brometo de N-(9-metilantracenil)-O-alilcinchonidíneo (**108**) como um sólido levemente amarelo de p.f. = 191,1-191,8°C e  $[\alpha]_D^{20} = -322,3$  (C=0,45,CHCl<sub>3</sub>). (lit.<sup>74</sup>  $\eta=97\%$ ; p.f.: 194-196°C;  $[\alpha]_D^{20} = -320$  (C=0,45,CHCl<sub>3</sub>)).



RMN <sup>1</sup>H (300MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1,36-1,46(m, 2H); 1,89(s, 1H); 1,96-2,04(m, 1H); 2,15-2,22(m, 1H); 2,57(sl, 1H); 2,67(t, J = 11,8Hz, 2H); 2,97(t, J = 11,4Hz, 1H); 4,35(dd, J = 4,4Hz e 4,3Hz, 2H); 4,51-4,57(m, 1H); 4,98(d, J = 13,3Hz, 1H); 5,17(d, J

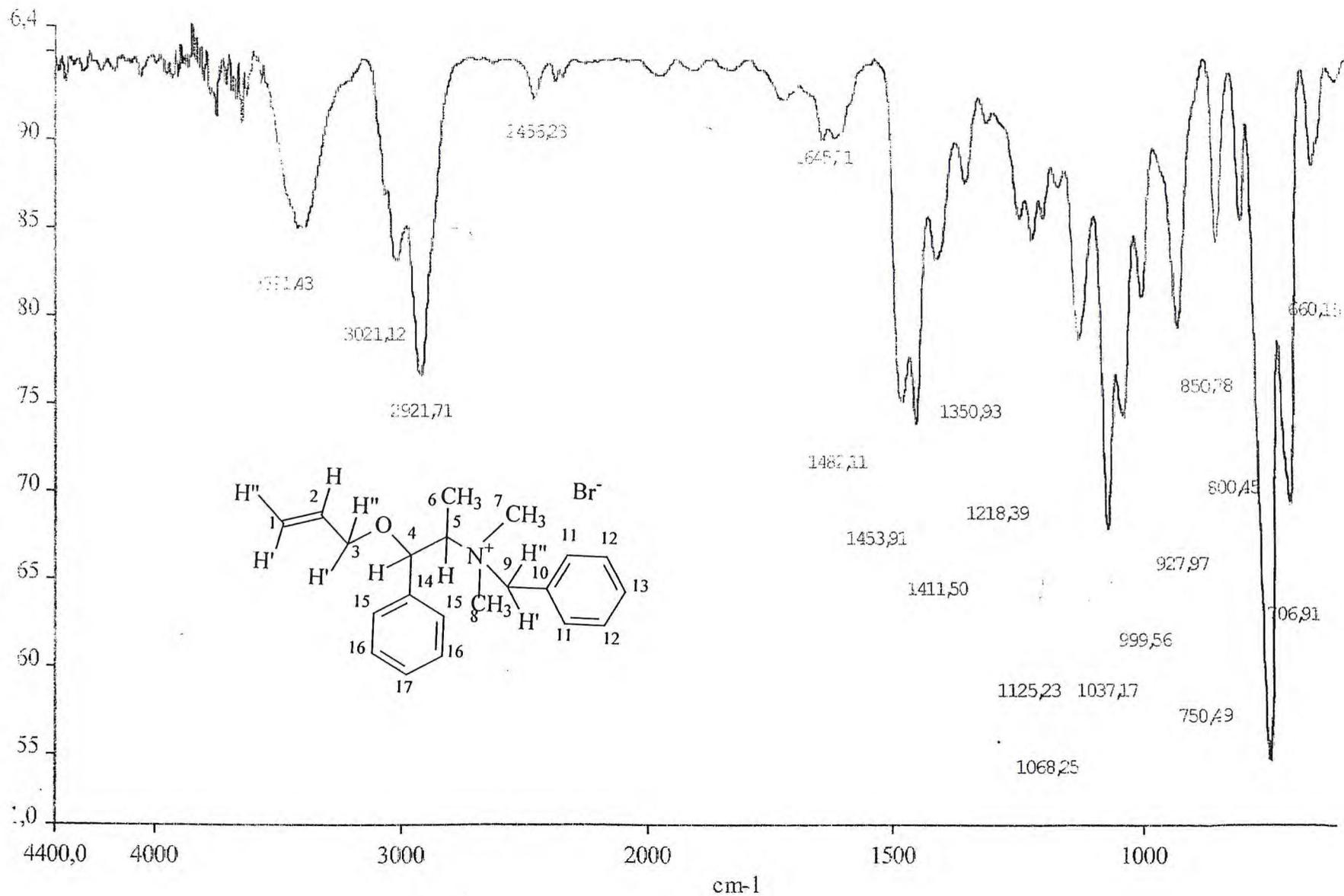
= 17,1Hz, 1H); 5,57(dd,  $J = 16,5\text{Hz}$  e  $10,3\text{Hz}$ , 1H); 5,83-5,97(m, 2H); 6,24-6,37(m, 1H); 6,76(sl, 1H); 7,12(d,  $J = 13,5\text{Hz}$ , 1H); 7,45-7,61(m, 3H); 7,74-7,82(m, 2H); 7,97(d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H); 8,09(d,  $J = 7,9\text{Hz}$ , 1H); 8,23(t,  $J = 9,6\text{Hz}$ , 2H); 8,59(s, 1H); 9,04(d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 1H); 9,70(d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 1H). Figuras 61a, 61b, 61c e 61d.

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,8; 26,1; 26,7; 38,9; 51,4; 55,5; 61,6; 67,1; 70,7; 118,6; 123,8; 125,2; 125,7; 126,2; 127,3; 127,9; 129,1; 129,5; 130,1; 130,4; 131,3; 131,8; 132,5; 133,0; 133,7; 134,3; 136,9; 149,6. Figura 62.

DEPT  $135^\circ$  (75MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,8; 26,1; 26,7; 38,9; 51,3; 55,4; 61,6; 70,7; 118,6; 123,7; 125,2; 126,2; 127,3; 127,9; 129,1; 130,4; 132,5; 133,0; 136,9. Figura 63.

A determinação estrutural do catalisador **108** foi atribuída comparando os deslocamentos de hidrogênio e carbono nos espectro de RMN com os apresentados na literatura<sup>74</sup>, a saber: RMN  $^1\text{H}$  (400MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,60(m, 1H); 1,96(d,  $J = 2,9\text{Hz}$ , 1H); 2,17(m, 1H); 2,48(m, 2H); 2,90(dt,  $J = 10,8\text{Hz}$  e  $5,9\text{Hz}$ , 1H); 3,24(t,  $J = 12,2\text{Hz}$ , 1H); 3,78(m, 1H); 4,56-4,39(m, 4H); 4,96(d,  $J = 6,9\text{Hz}$ , 1H); 5,00(d,  $J = 13,5\text{Hz}$ , 1H); 5,54(dd,  $J = 10,5\text{Hz}$  e  $1,2\text{Hz}$ , 1H); 5,60-5,64(m, 2H); 5,88(d,  $J = 13,9\text{Hz}$ , 1H); 6,42-6,37(m, 2H); 6,95(sl, 1H); 7,65-7,61(m, 2H); 7,79-7,77(m, 2H); 7,95-7,92(m, 3H); 8,25-8,19(m, 3H); 8,44(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H); 8,57(m, 1H); 8,76(d,  $J = 9,0\text{Hz}$ , 1H); 8,89(s, 1H); 9,02(d,  $J = 4,6\text{Hz}$ , 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,4; 26,2; 27,3; 39,5; 49,9; 53,6; 57,4; 63,4; 69,9; 71,4; 117,8; 119,0; 121,8; 125,0(2C); 125,7(2C); 126,5; 126,6; 127,1; 129,2; 129,5; 130,5; 131,1; 131,3; 131,5; 133,0; 133,1; 133,8; 133,9; 134,6; 134,7; 134,8; 138,6; 143,0; 149,3; 151,1.

Figura 48 – Espectro de I.V. (filme de NaCl) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ), do 120.



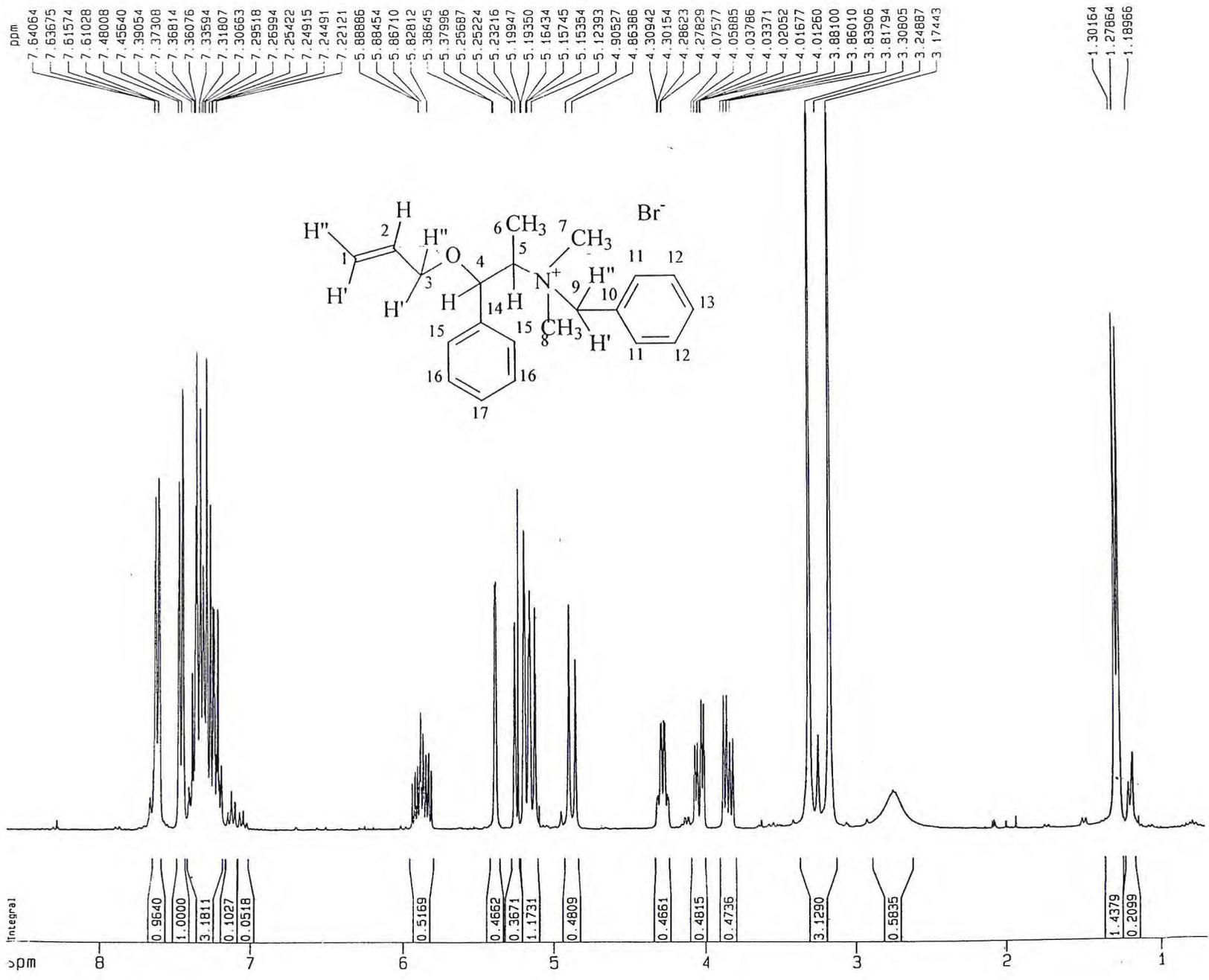


Figura 49 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 120.

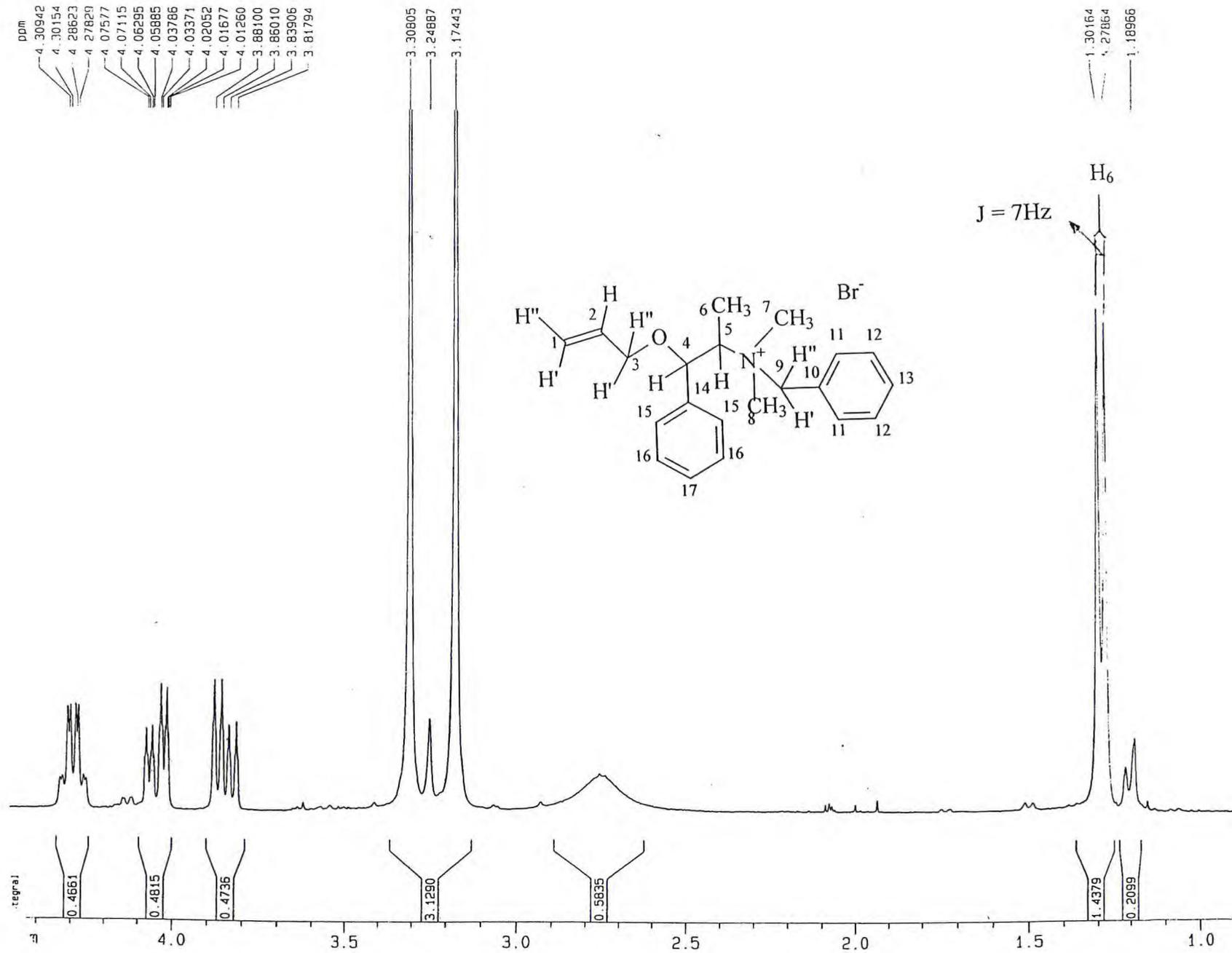
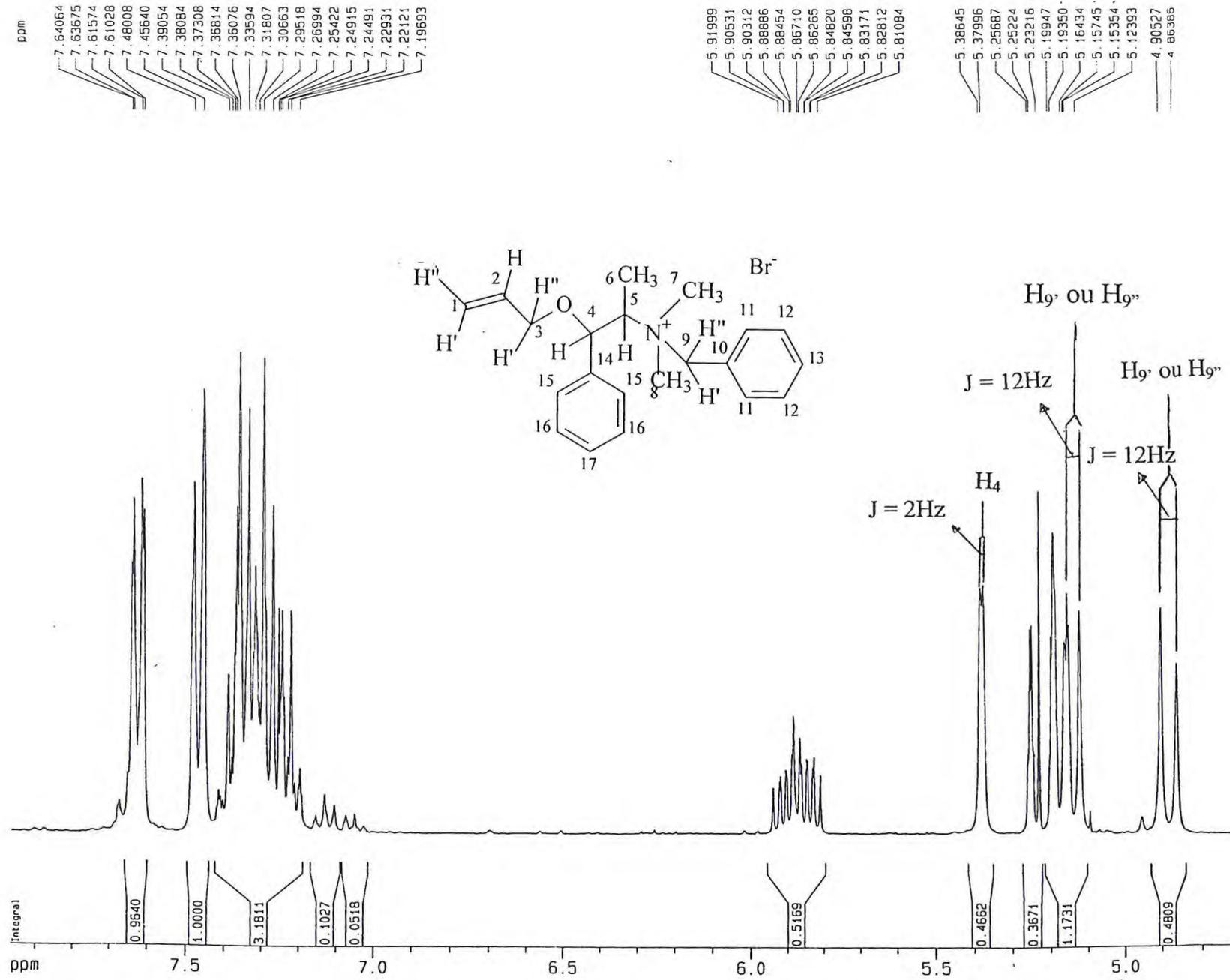


Figura 49a – Expansão da região δH 1,0 – 4,4ppm.

Figura 49b – Expansão da região  $\delta_H$  4,7 – 7,8ppm

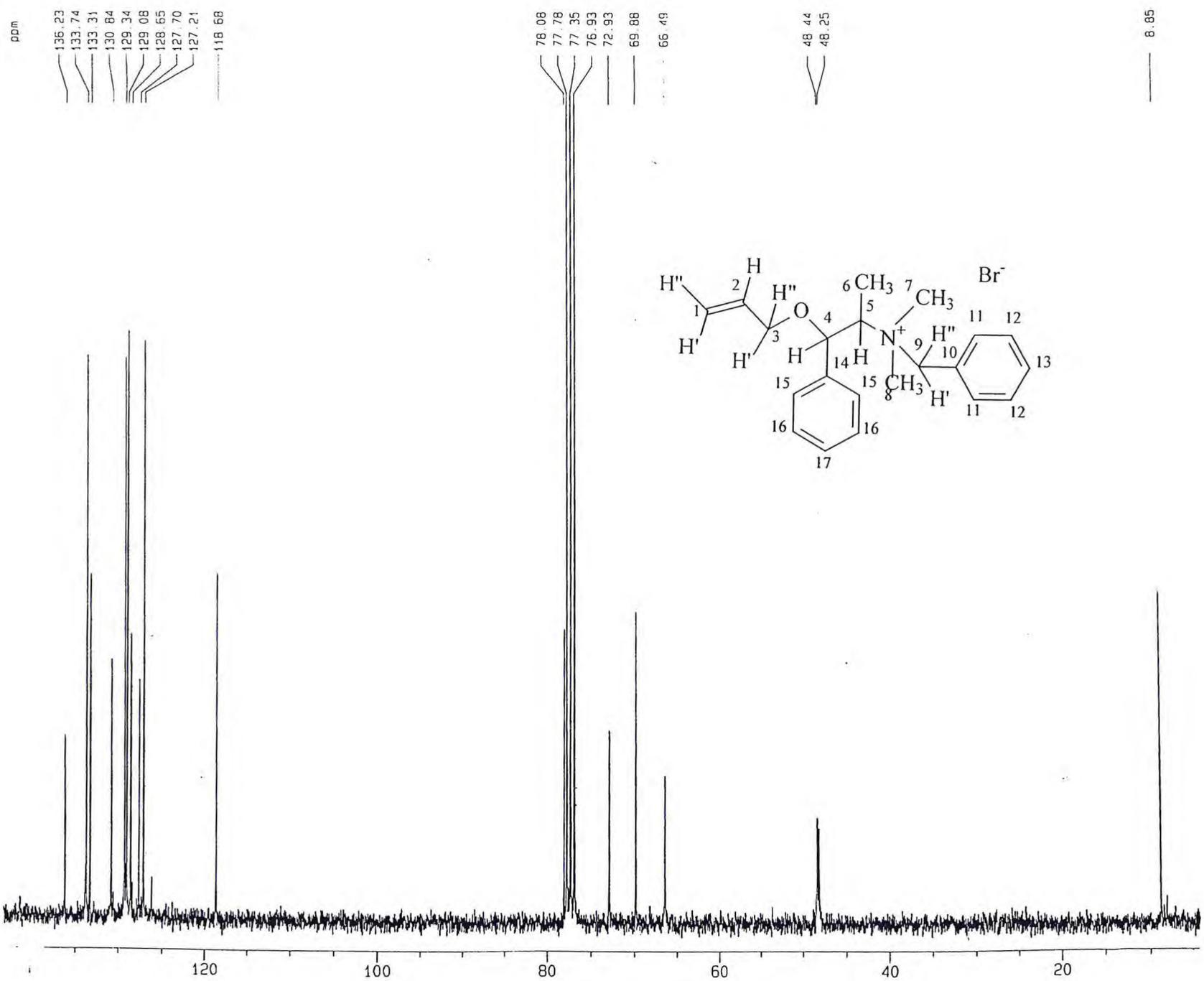
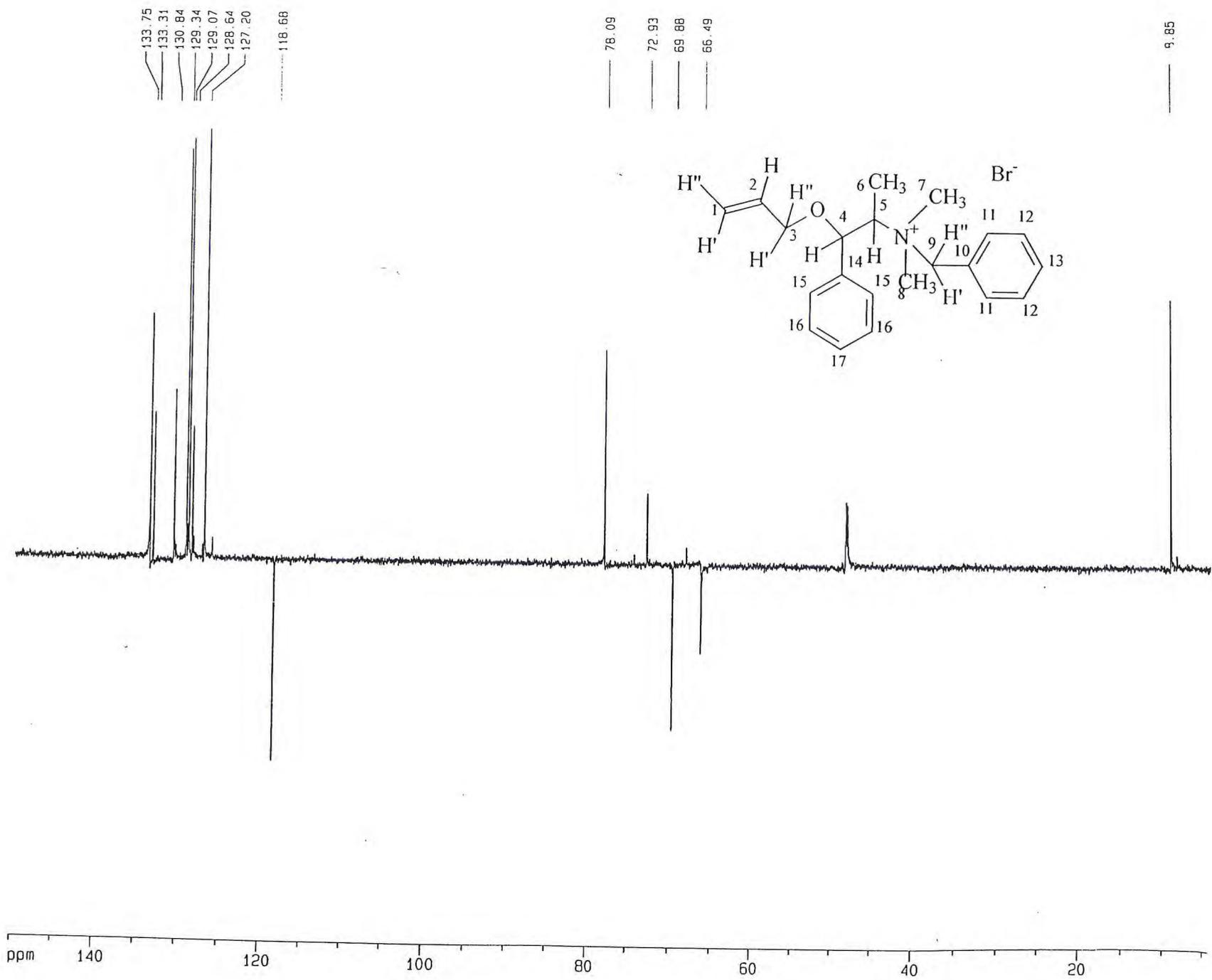


Figura 50 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 120.

Figura 51 – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 120



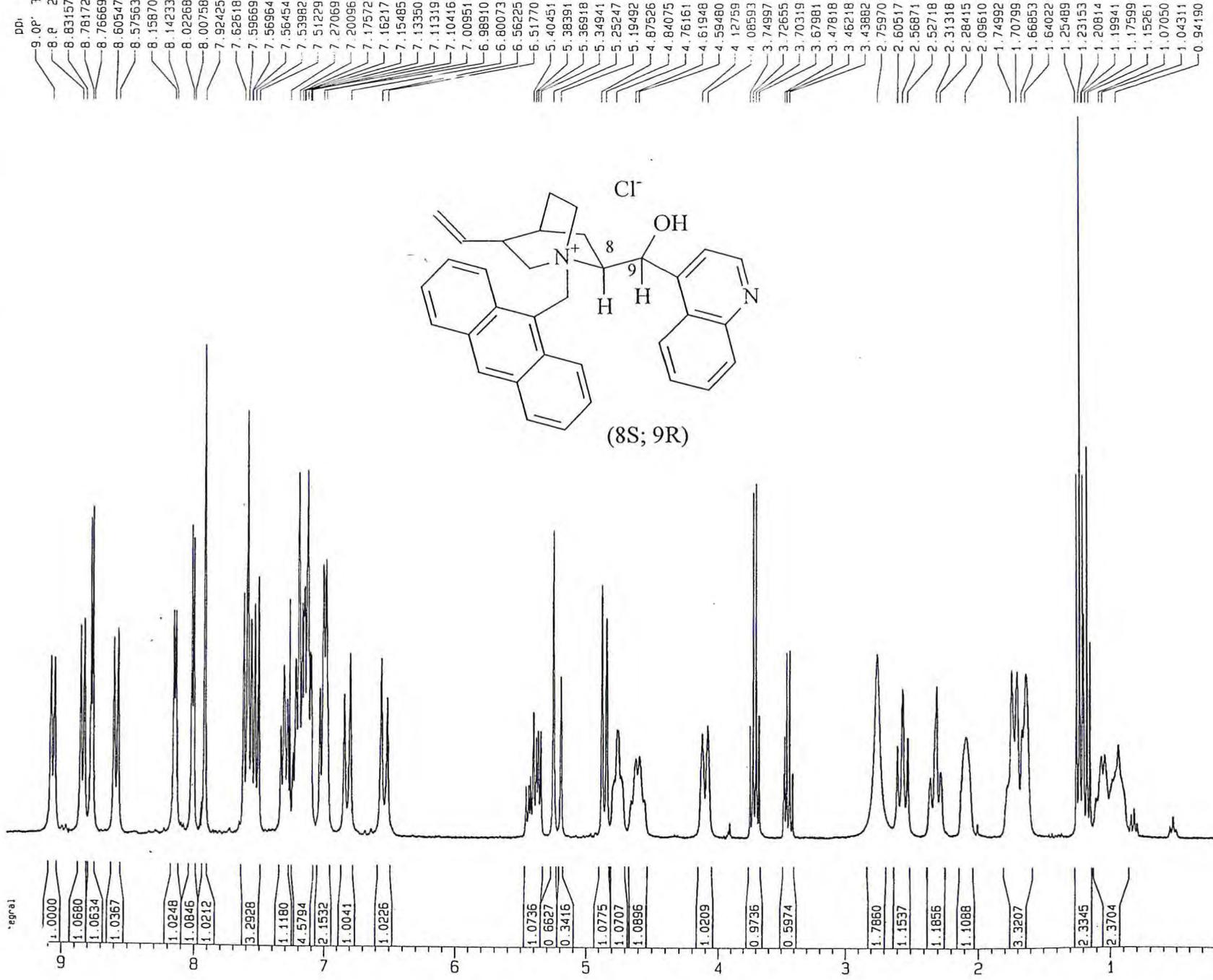


Figura 52 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34b.

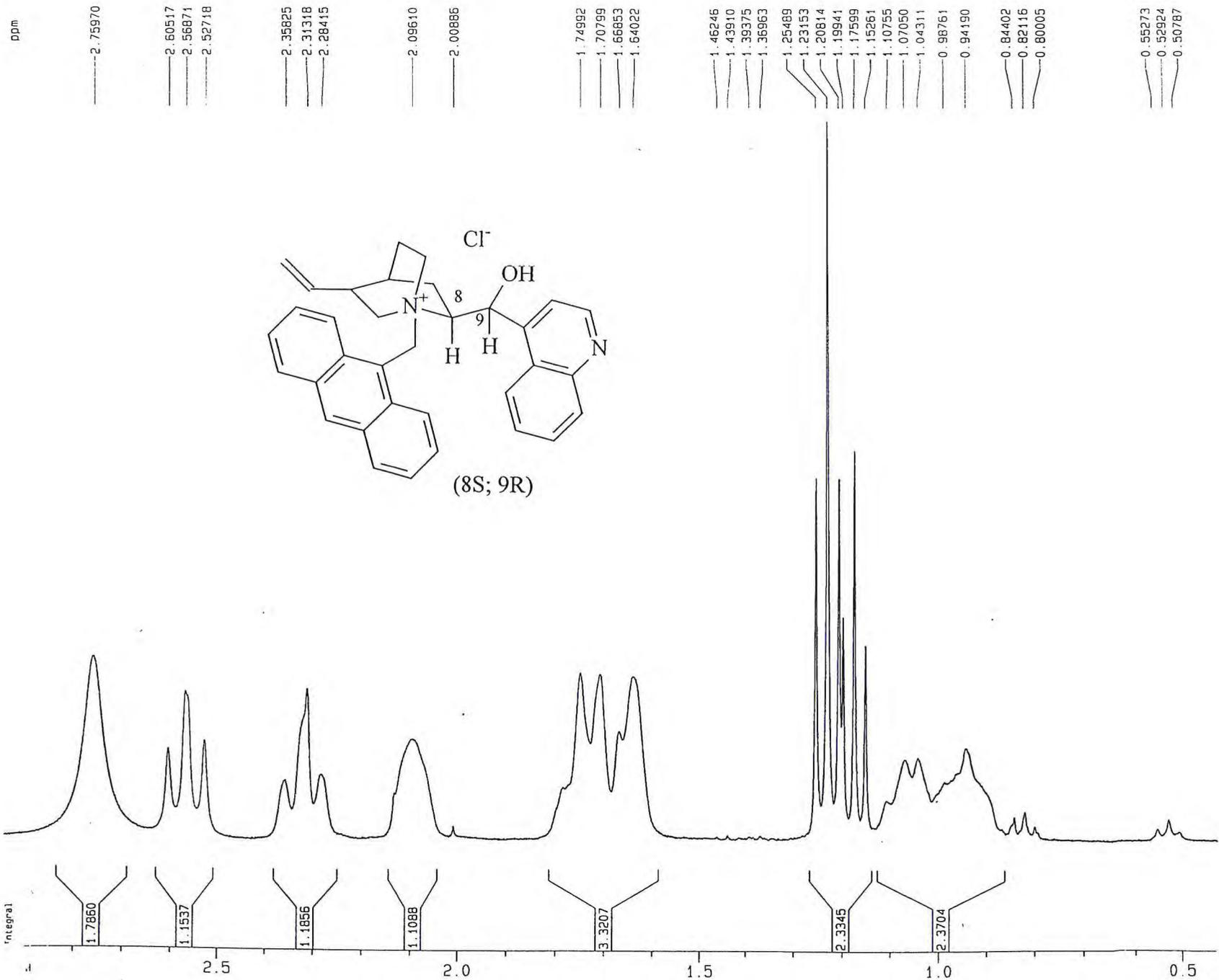


Figura 52a – Expansão da região  $\delta_H$  0,5 – 2,9ppm.

Figura 52b – Expansão da região  $\delta_H$  3,4 – 5,5ppm.

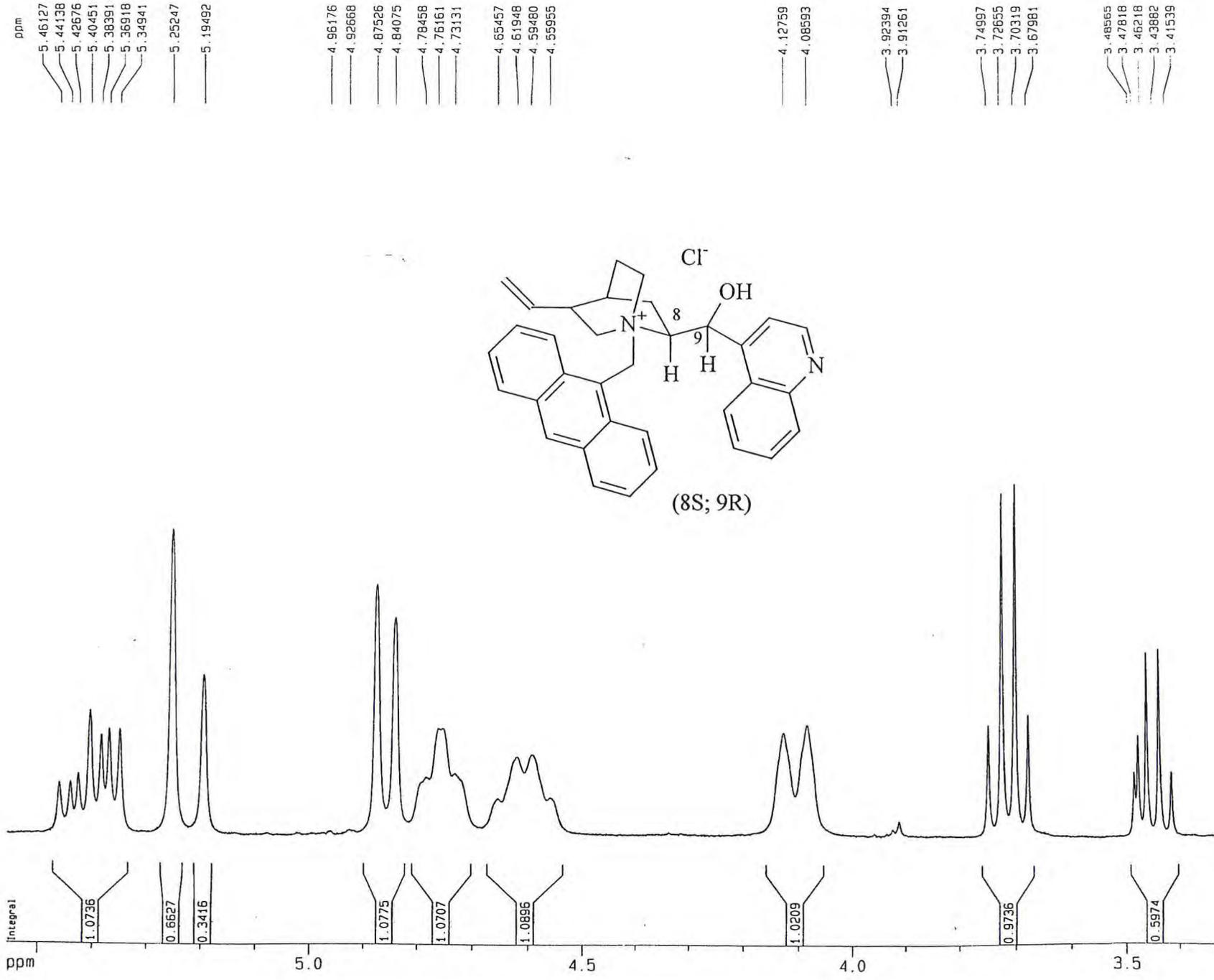
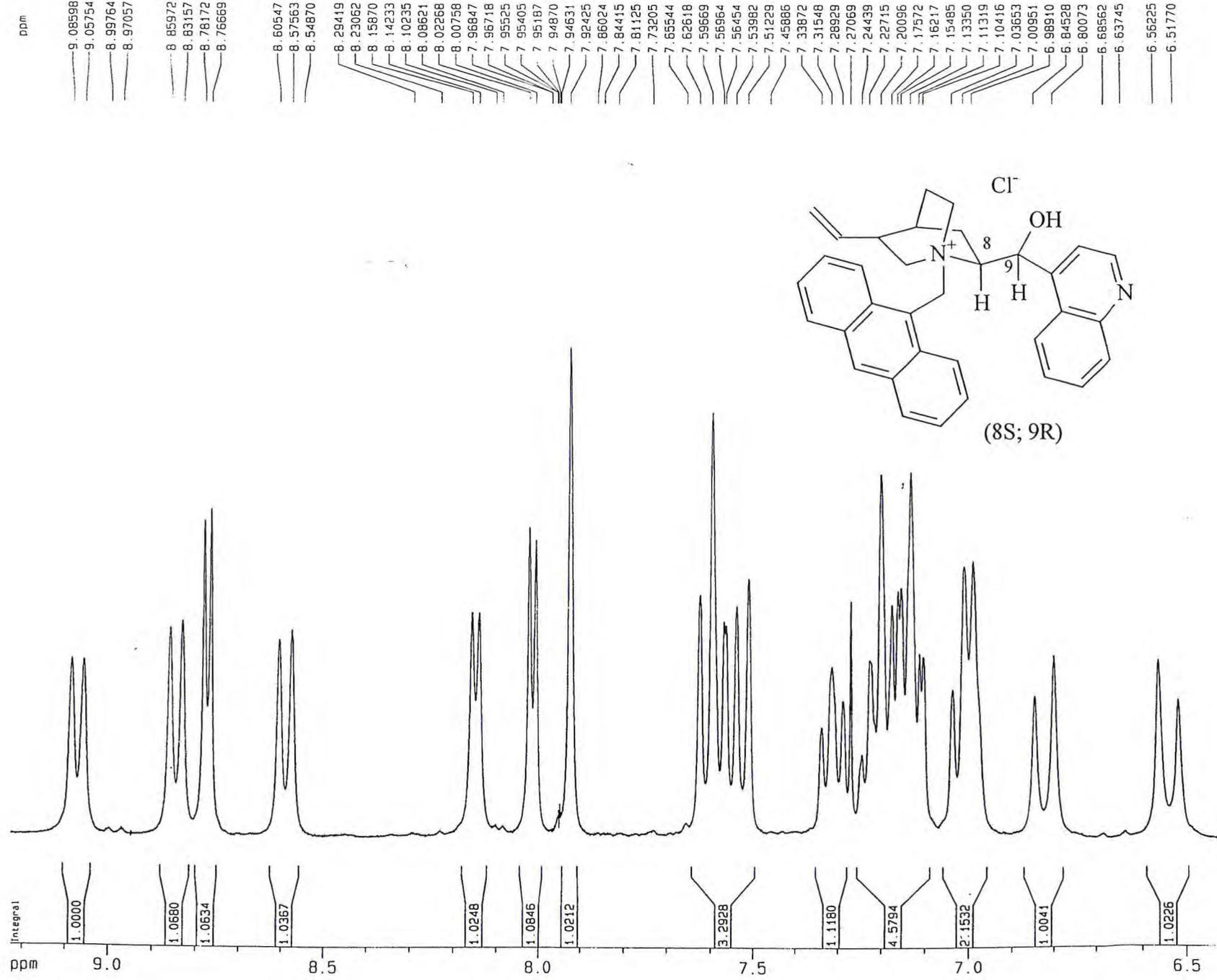


Figura 52c – Expansão da região  $\delta_{\text{H}}$  6,5 – 9,2ppm.

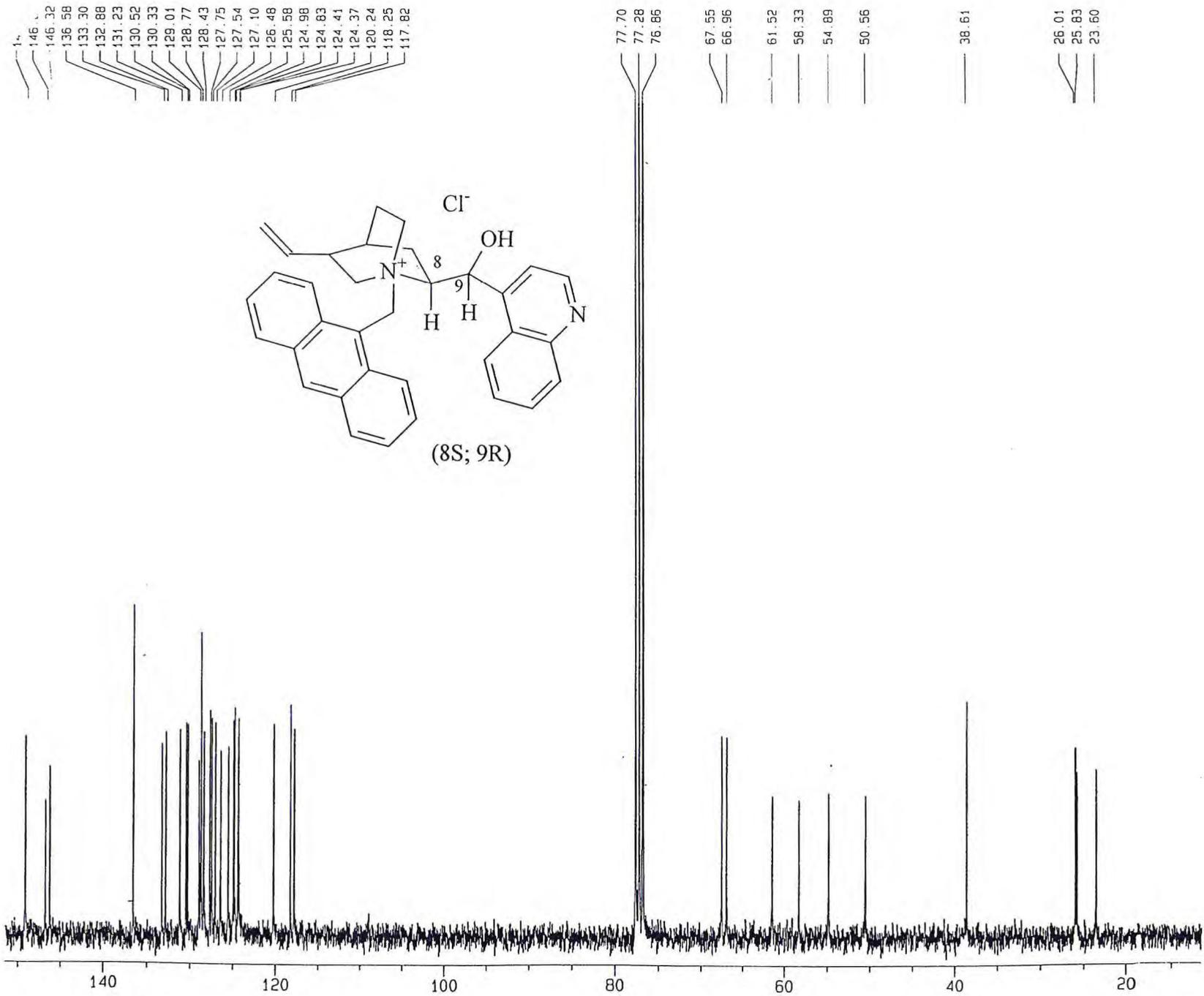


Figura 53 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 34b.

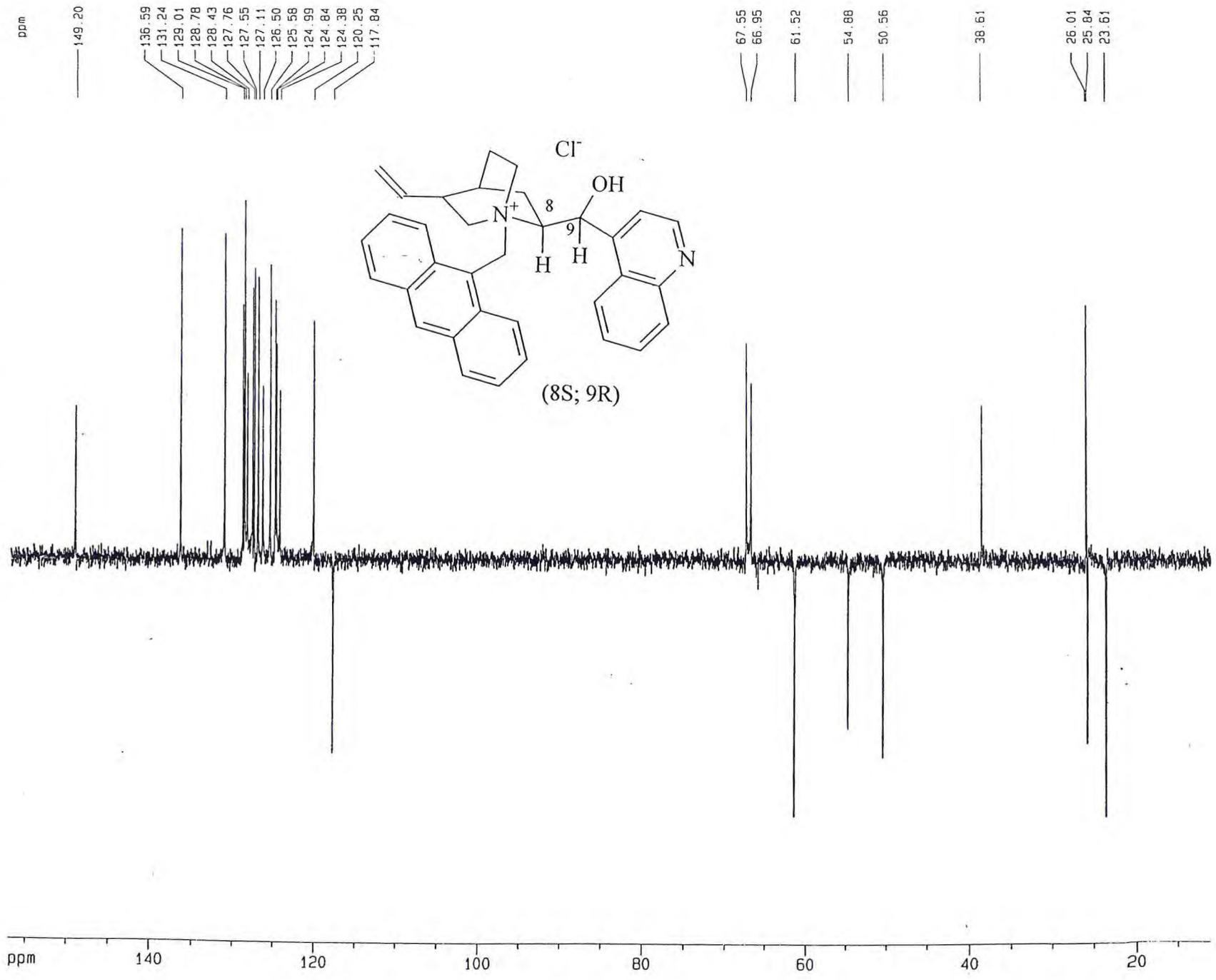


Figura 54 – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34b.

Figura 55 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34d.

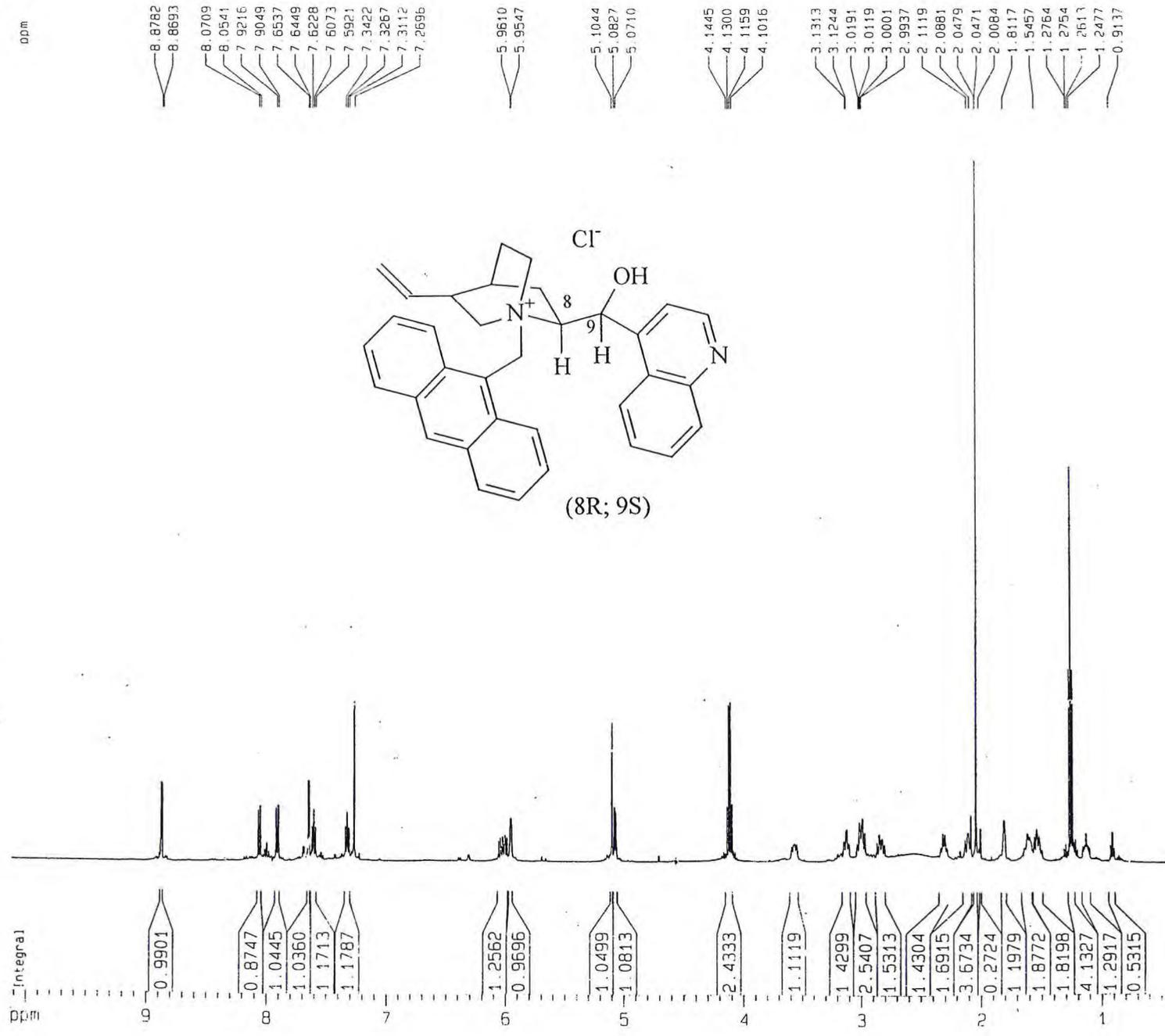
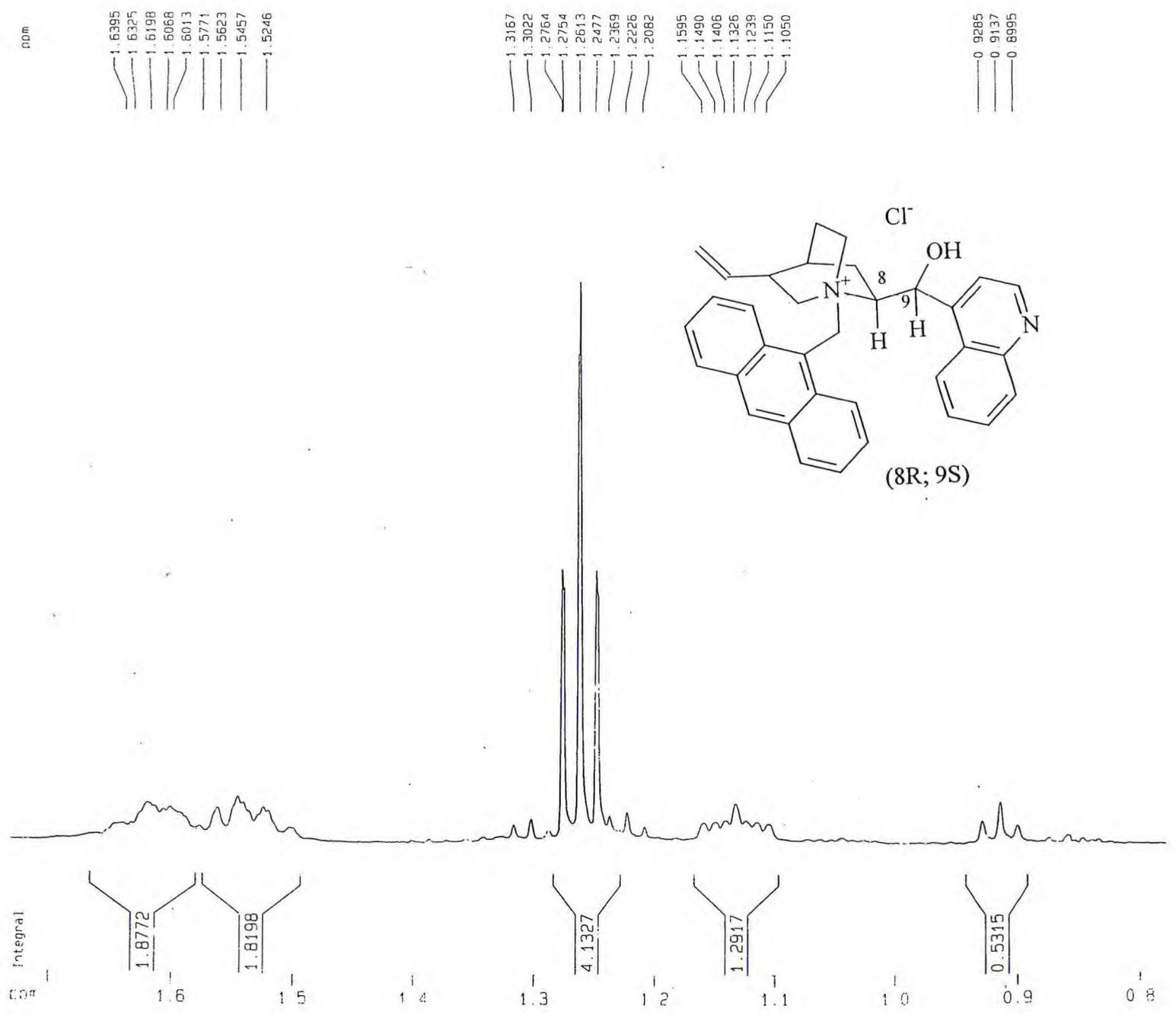


Figura 55a – Expansão da região  $\delta_H$  0,8 – 1,7 ppm.



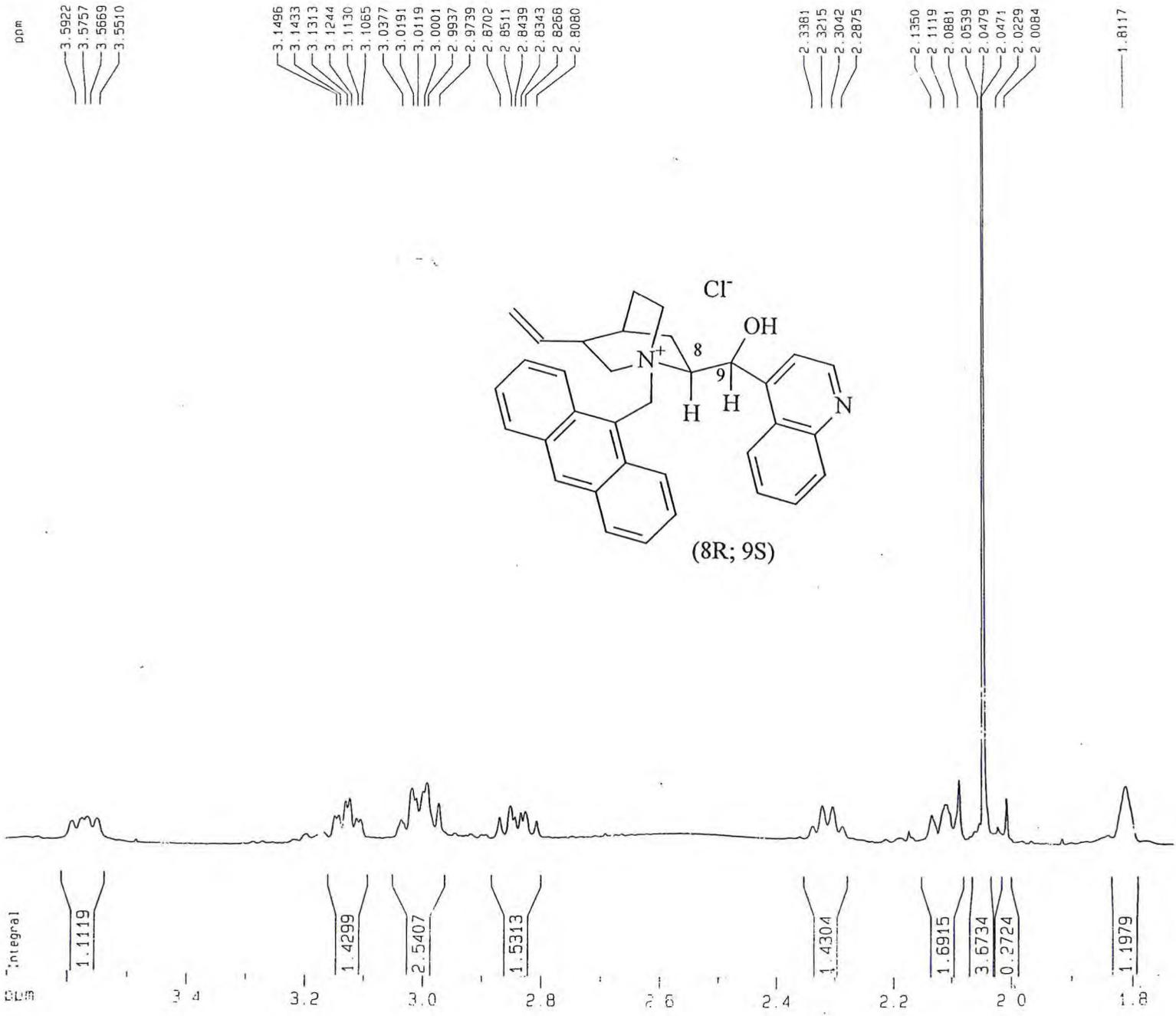
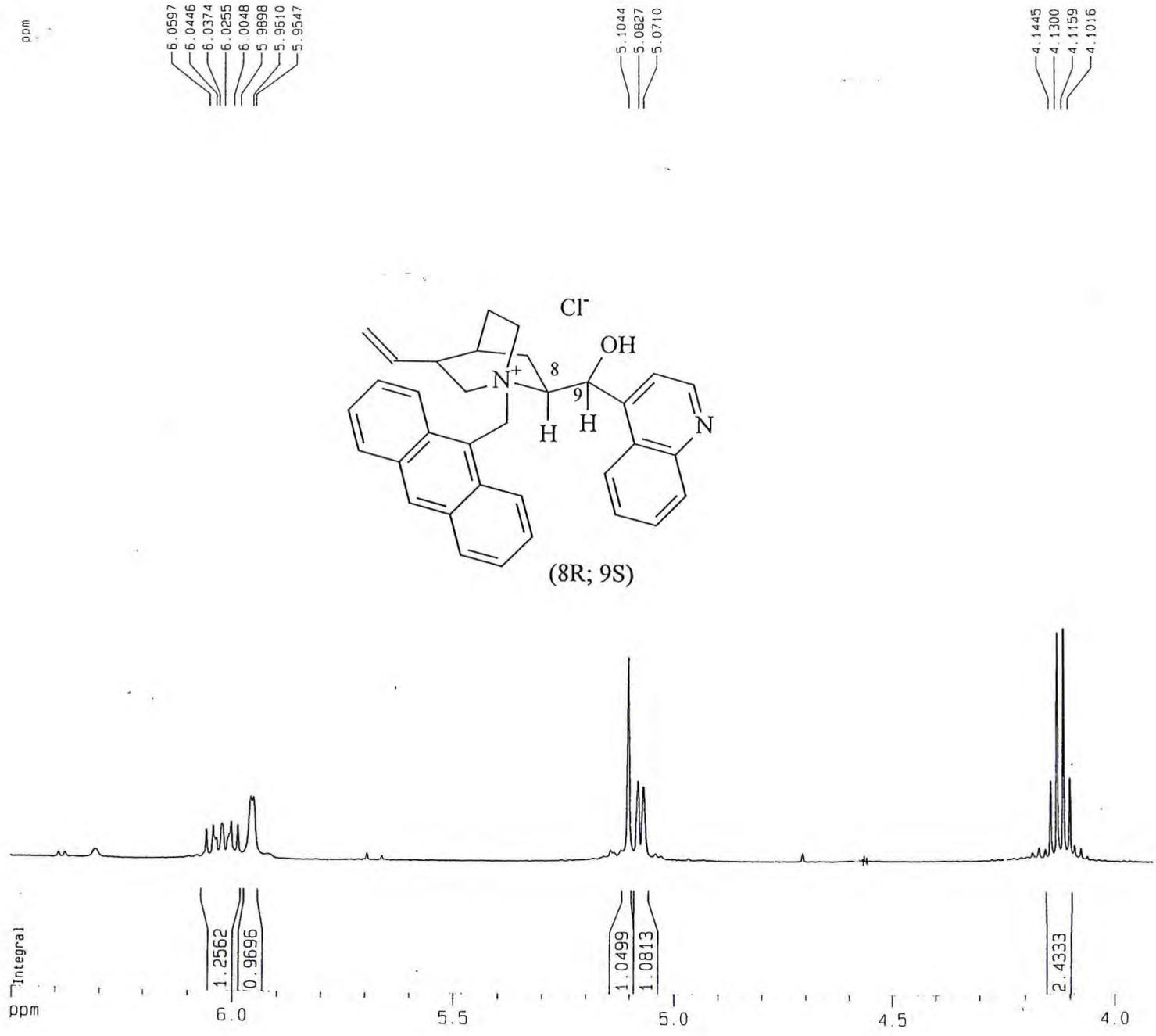
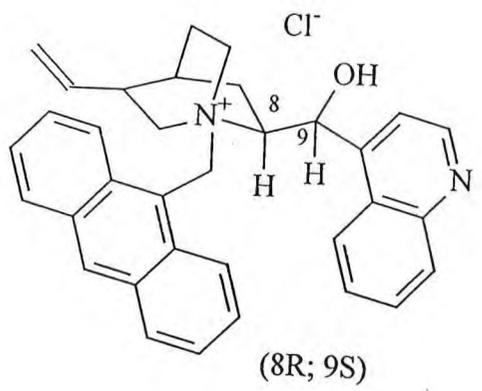
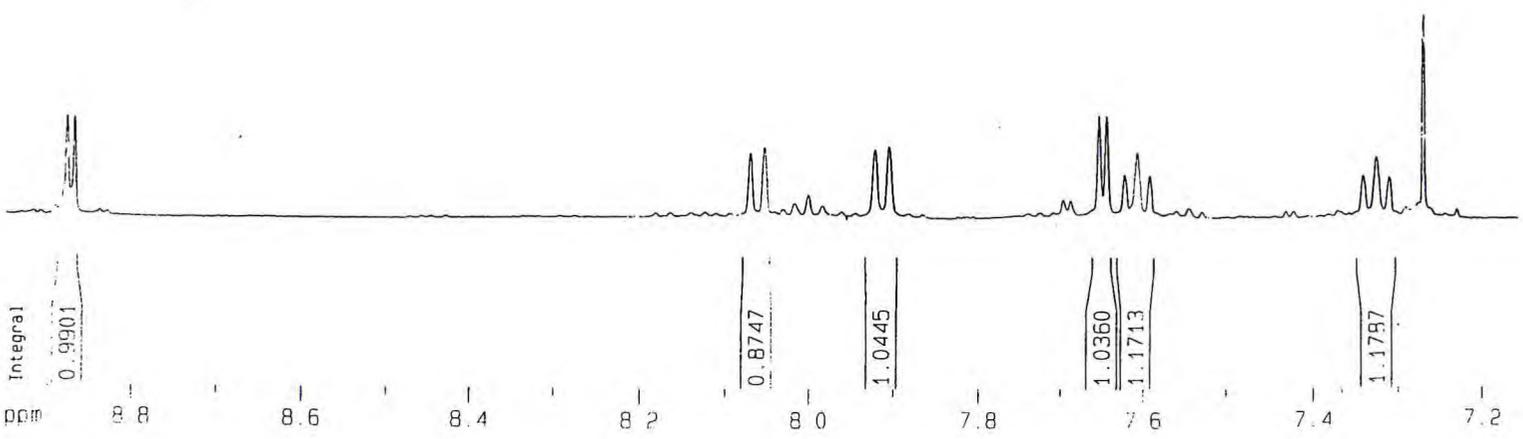


Figura 55b – Expansão da região δ<sub>H</sub> 1,8 – 3,5ppm.

Figura 55c – Expansão da região  $\delta_H$  4,0 – 6,5ppm.





7.3422  
7.3267  
7.3112  
7.2696

7.6537  
7.6449  
7.6278  
7.6073  
7.5921

7.9216  
7.9049

8.0709  
8.0541

8.9988  
8.9778  
8.9600

Figura 55d – Expansão da região  $\delta_H$  7,2 – 9,0ppm.

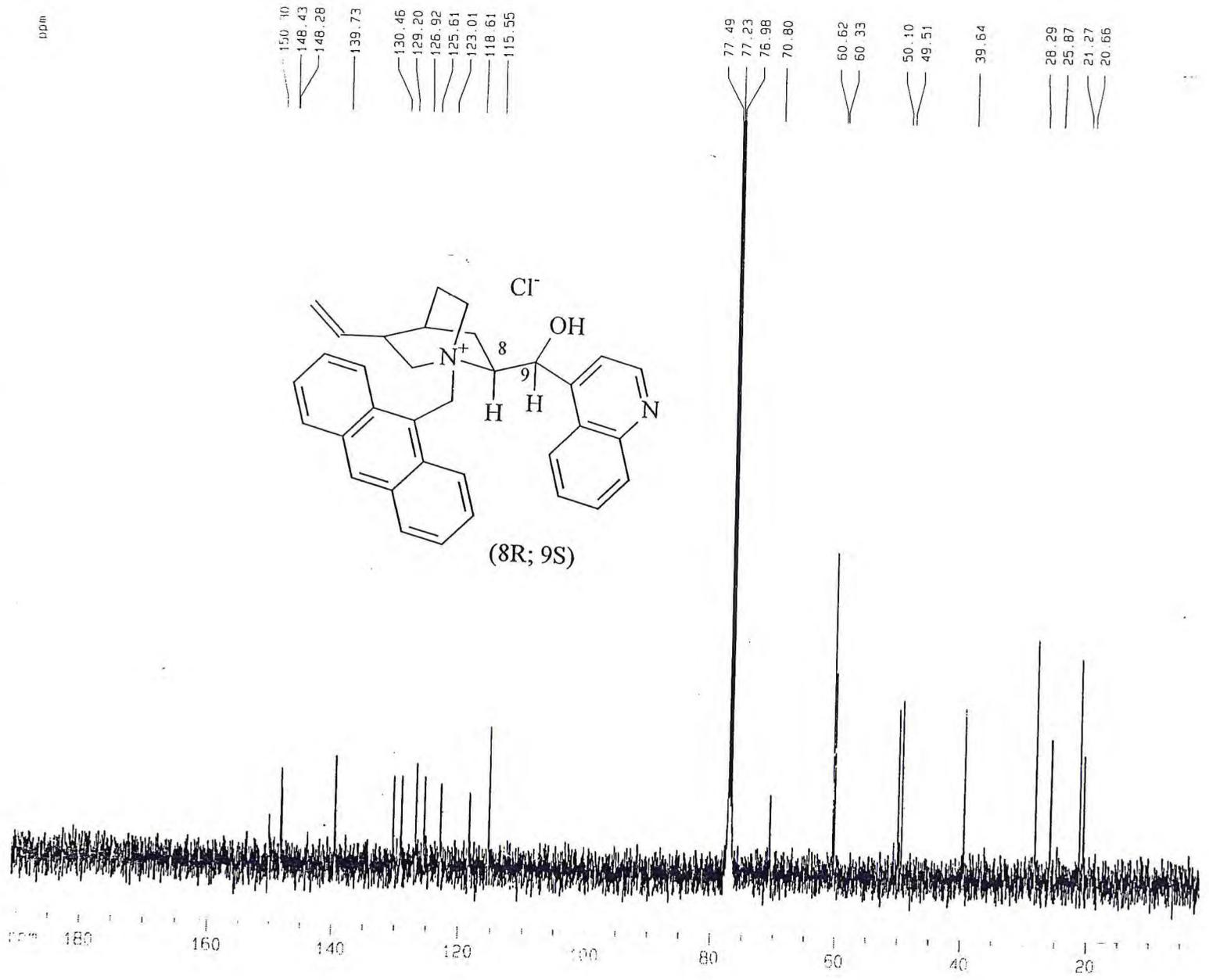


Figura 56 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34d.

Figura 57 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34d.

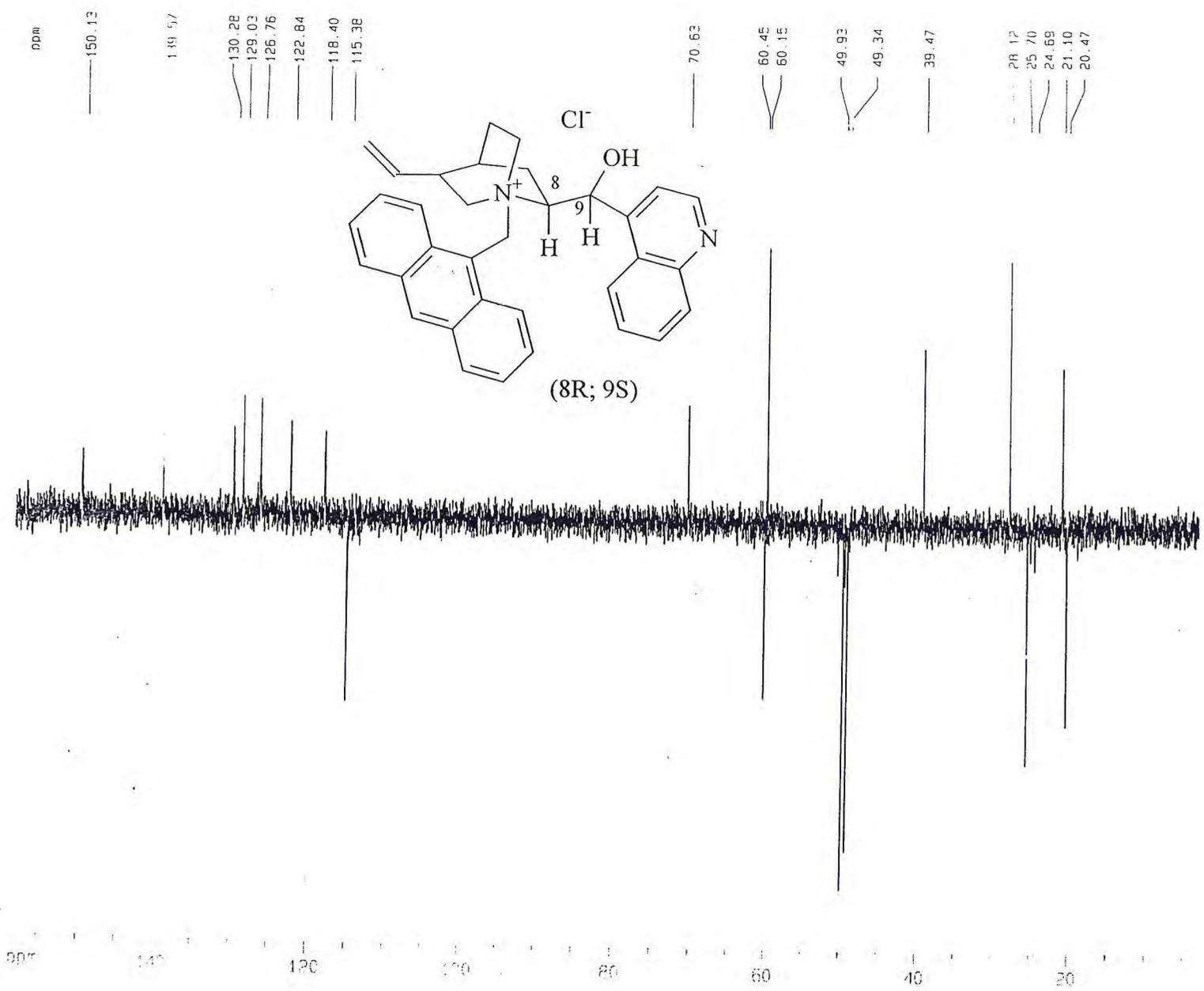
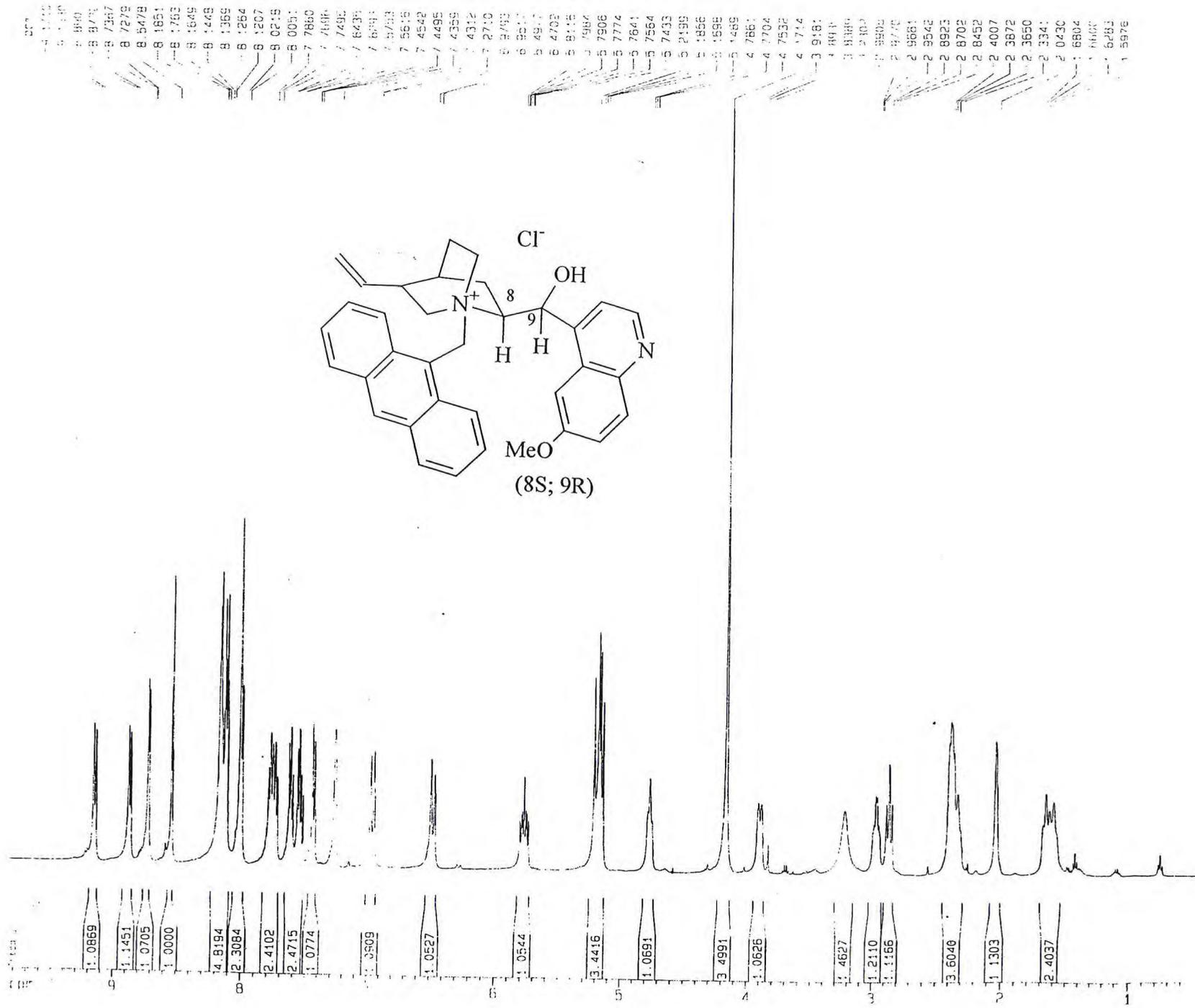


Figura 58 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 34a.





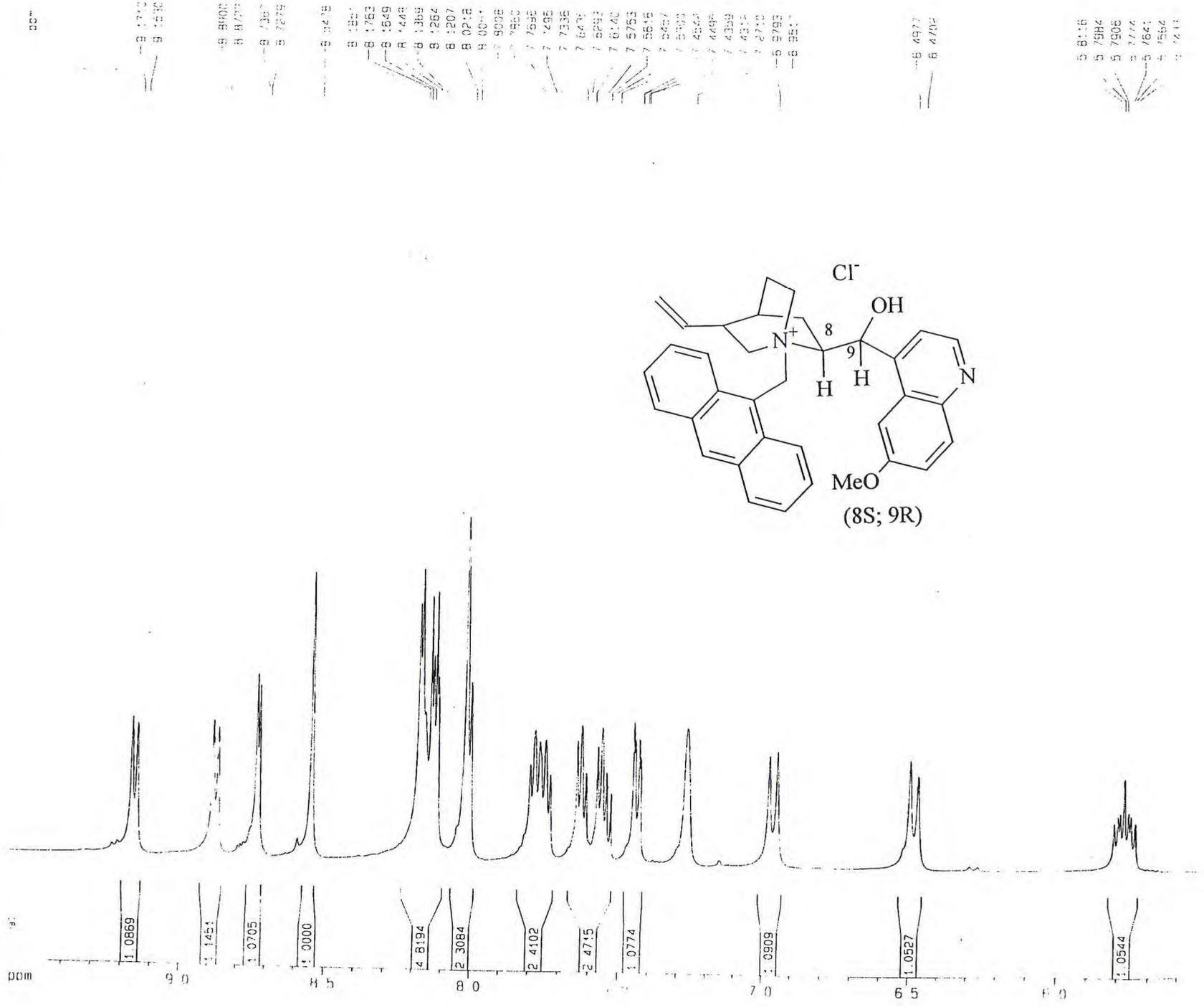


Figura 58b – Expansão da região δ<sub>H</sub> 5,6 – 9,3ppm.

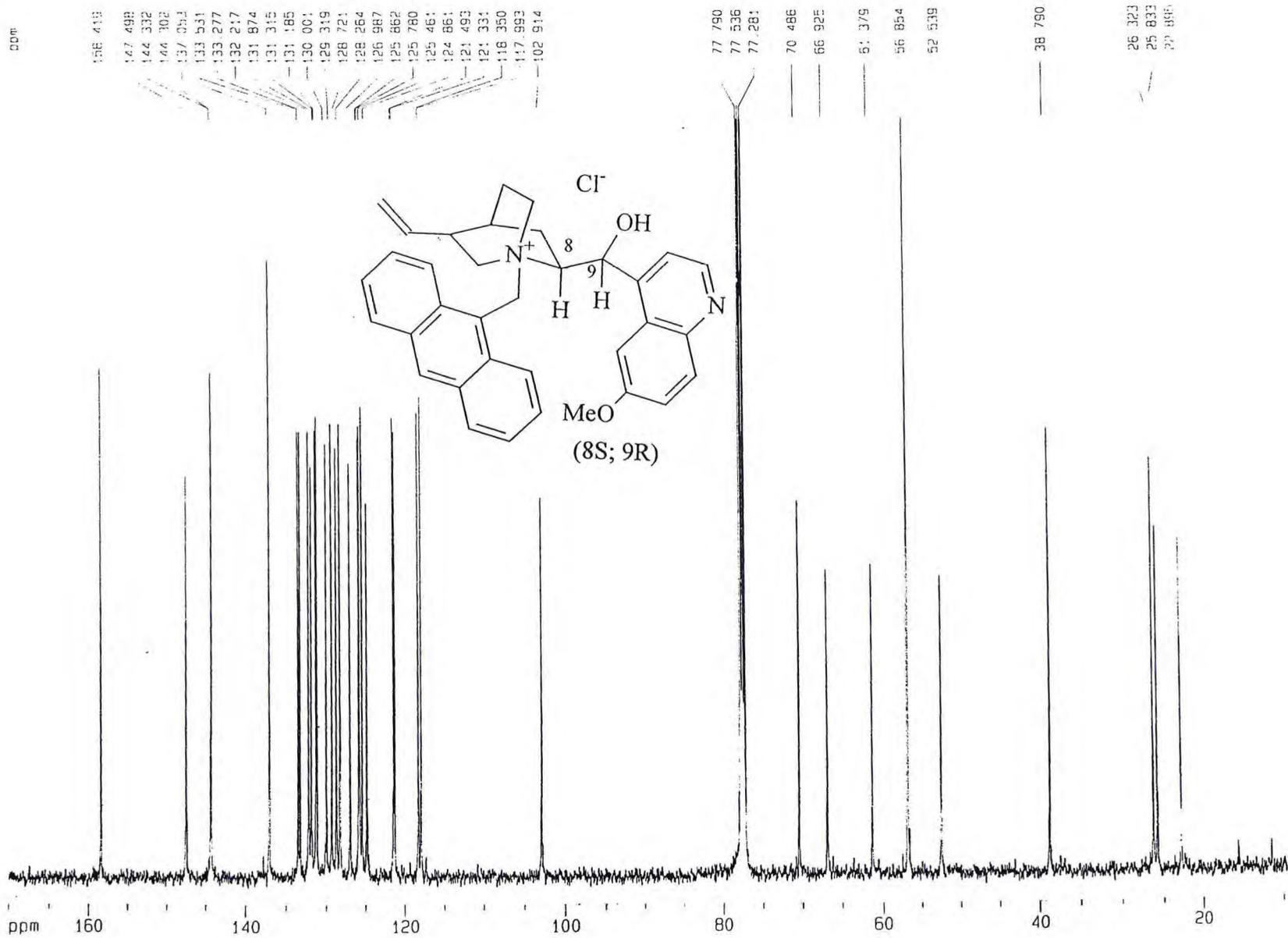


Figura 59 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 34a.

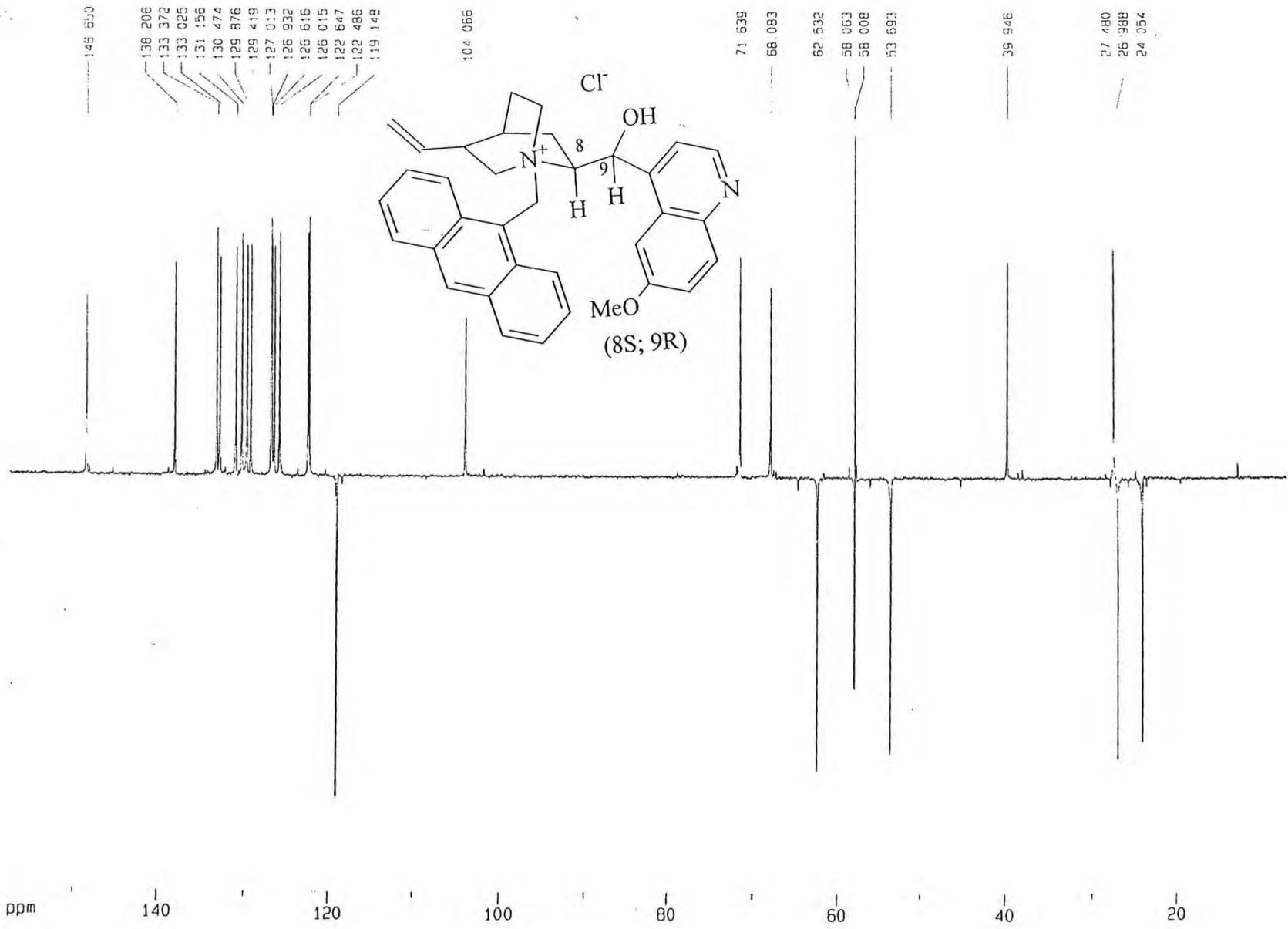


Figura 60 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 34a.

Figura 61 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 108.

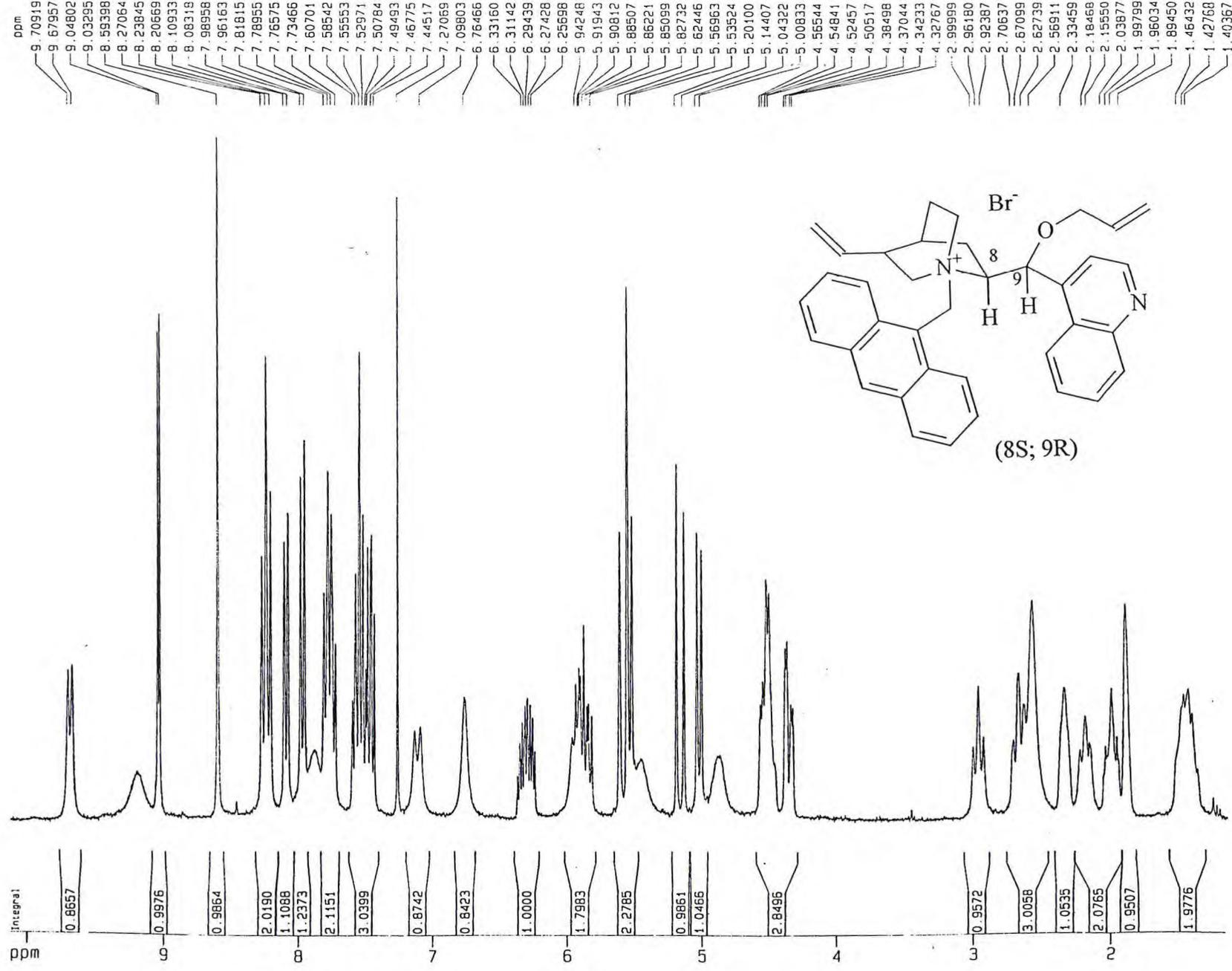


Figura 61a - Expansão da região da região  $\delta^H$  1,0 - 3,5ppm.

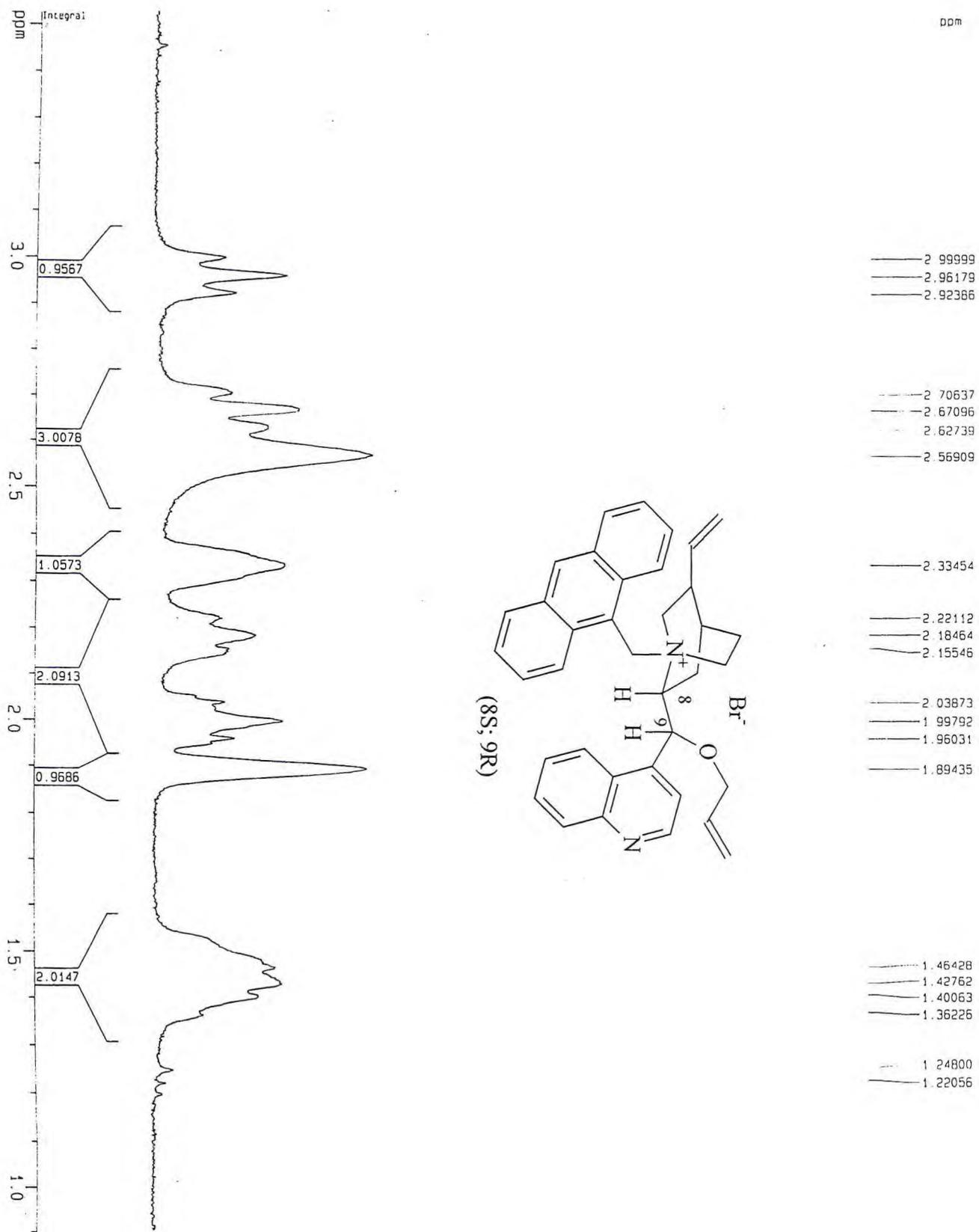


Figura 61b – Expansão da região  $\delta_{\text{H}}$  4,3 – 7,0ppm.

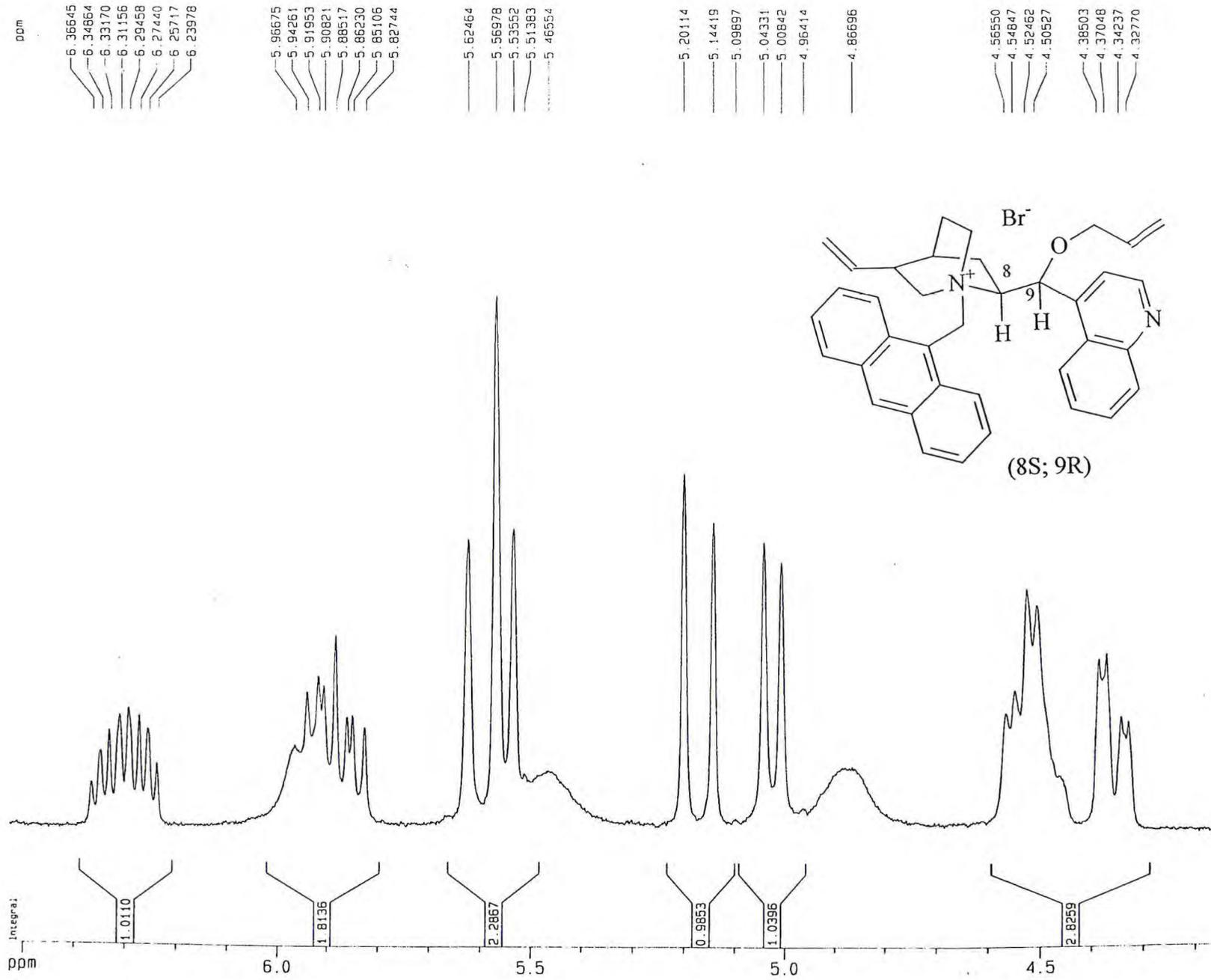


Figura 61c – Expansão da região  $\delta_H$  7,4 – 8,3ppm.

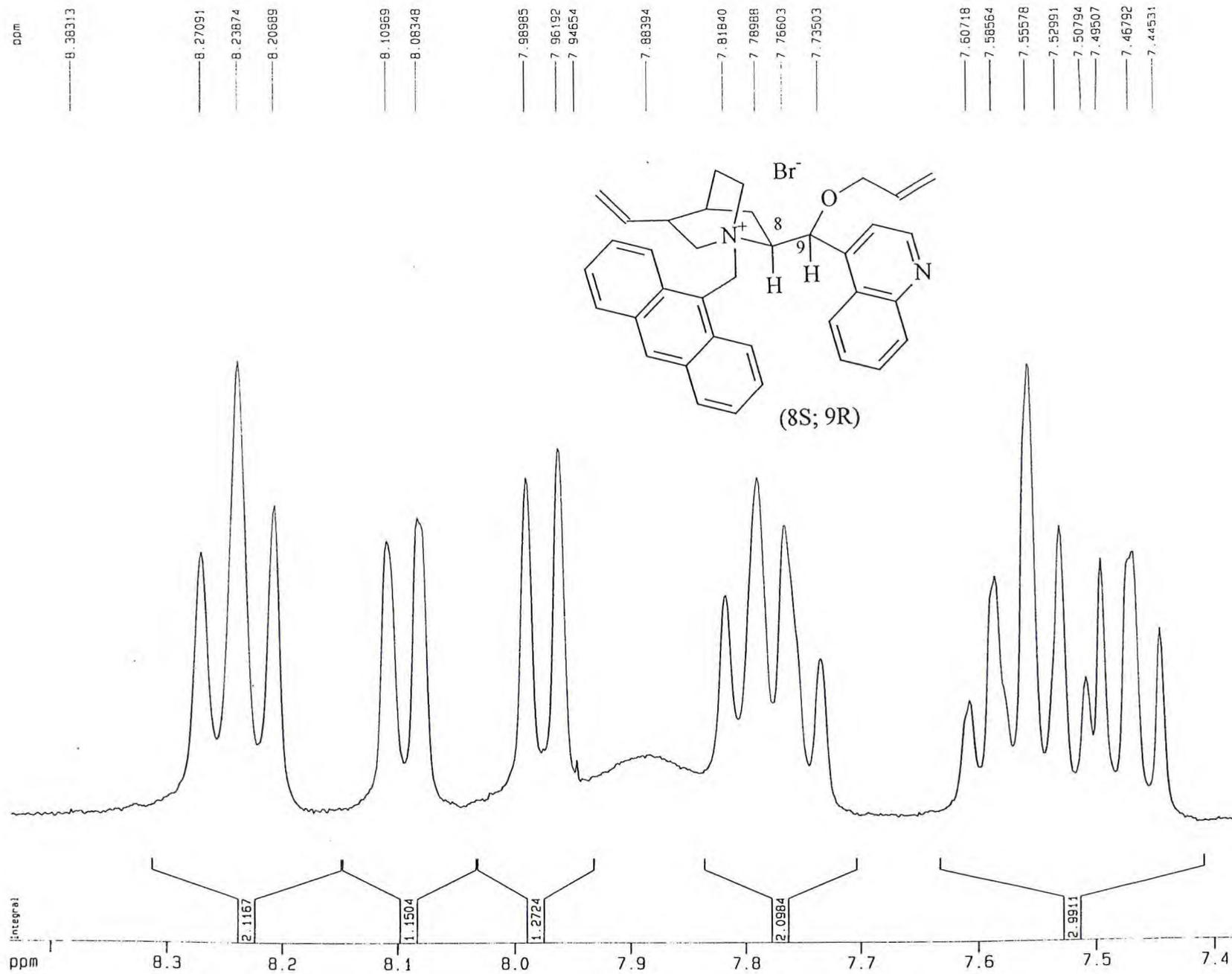
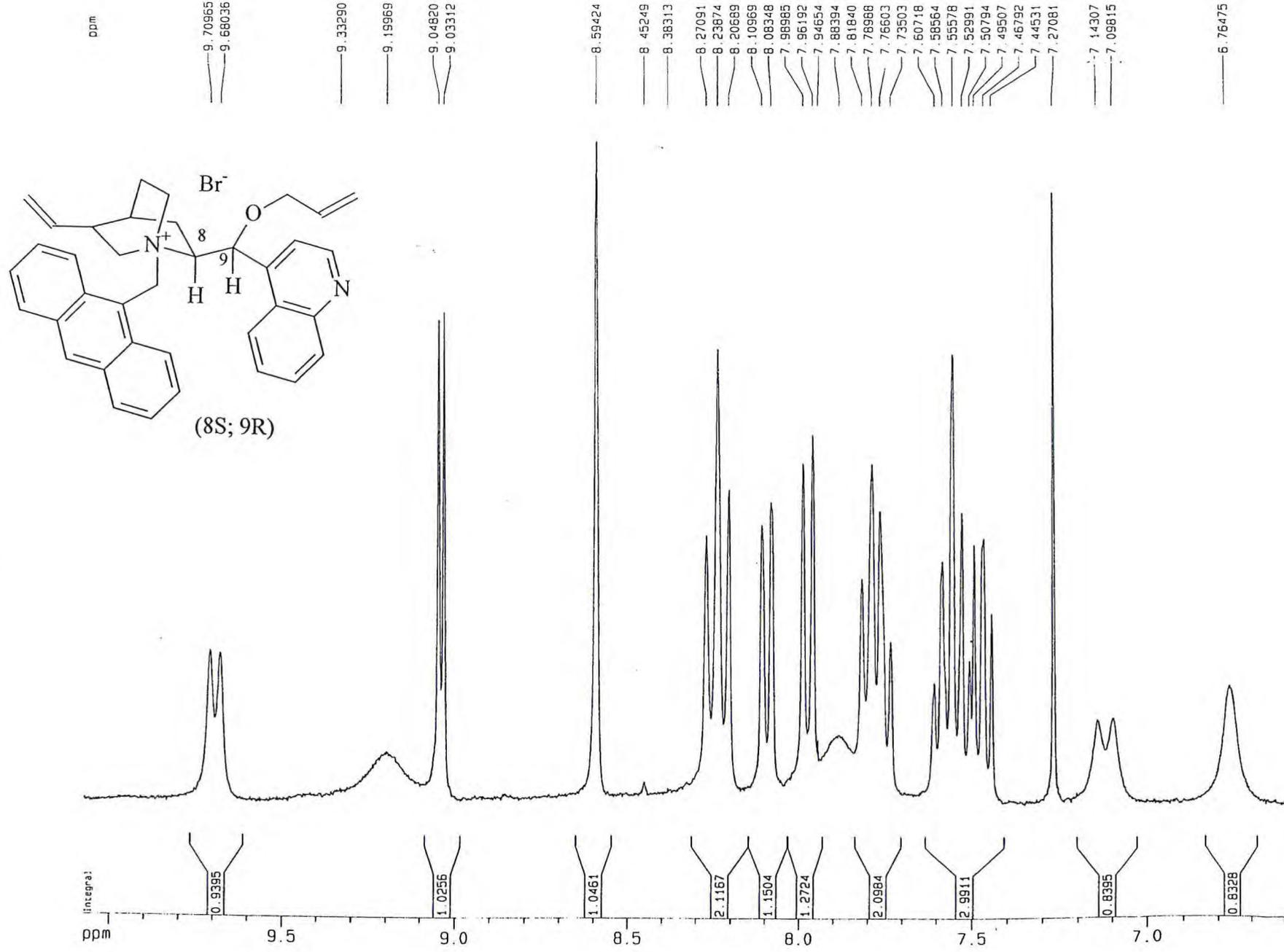


Figura 61d – Expansão da região  $\delta_H$  6,7 – 10,0ppm.

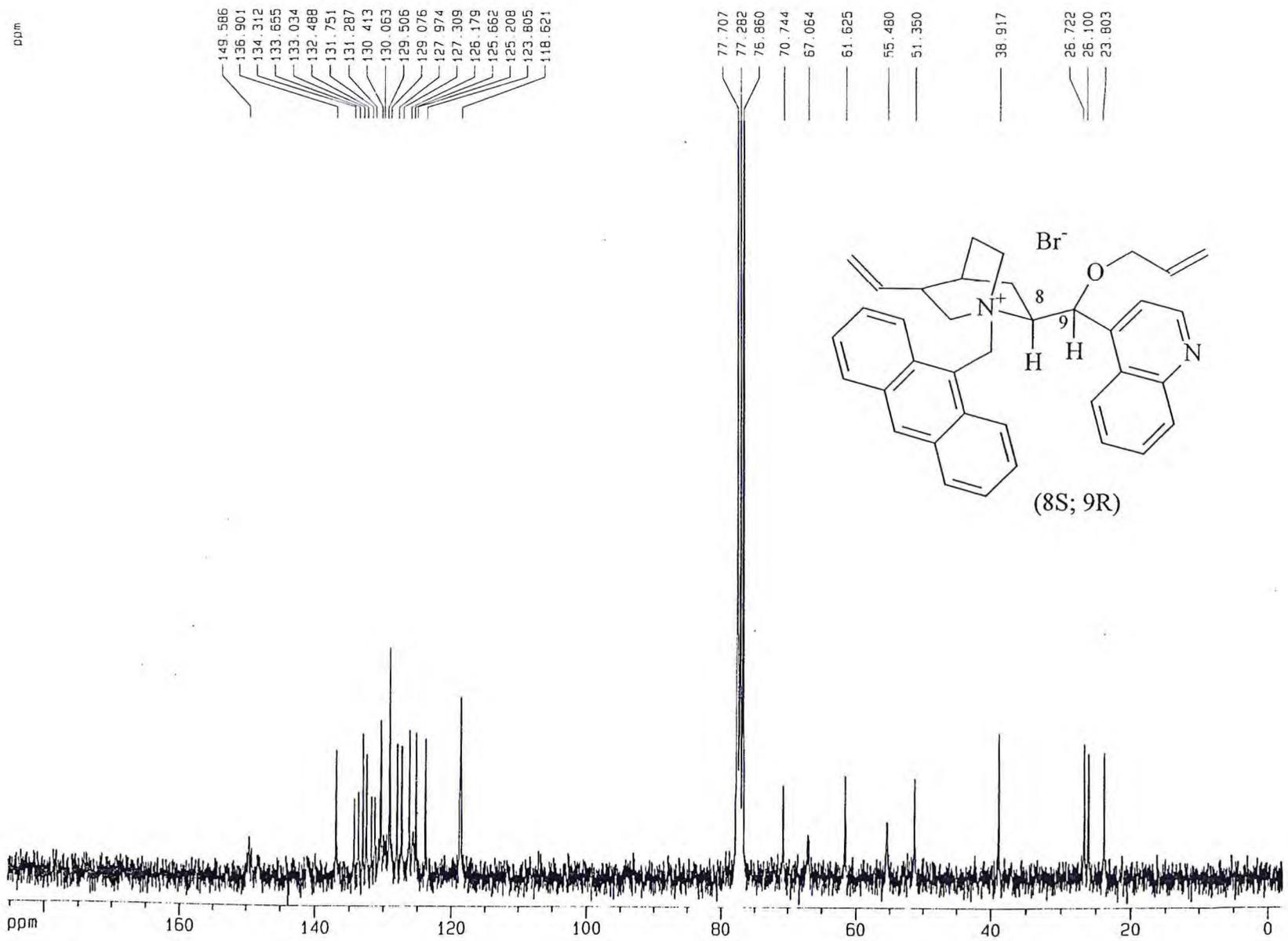


Figura 62 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 108.

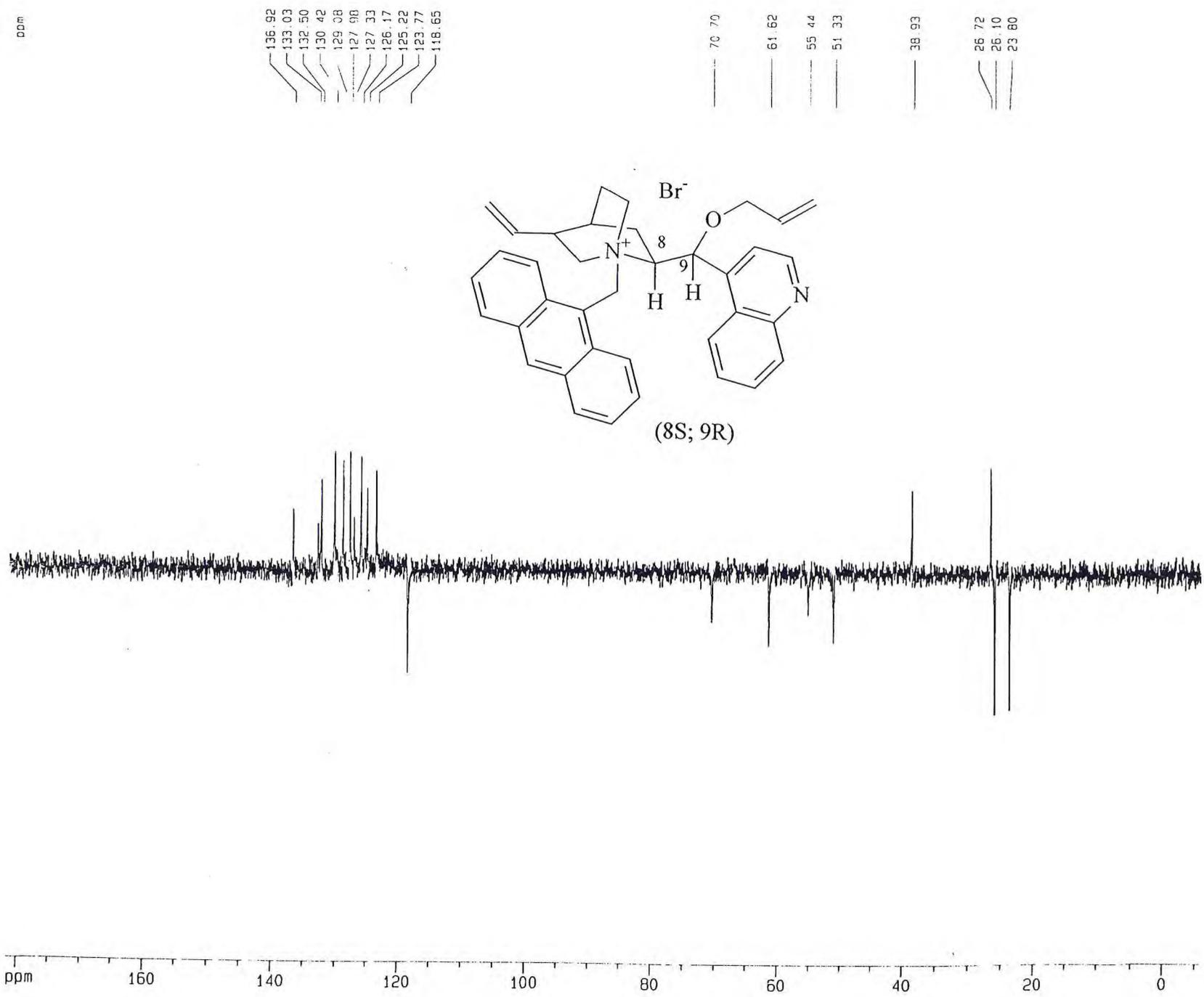
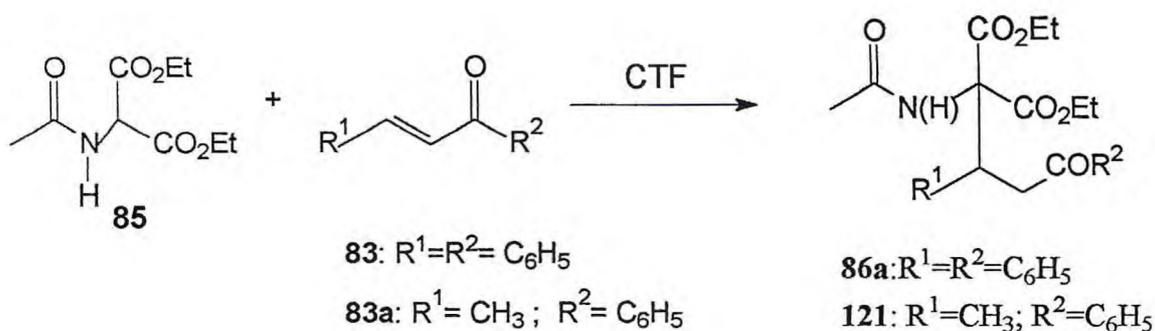


Figura 63 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 108.

## 4.5 - PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL

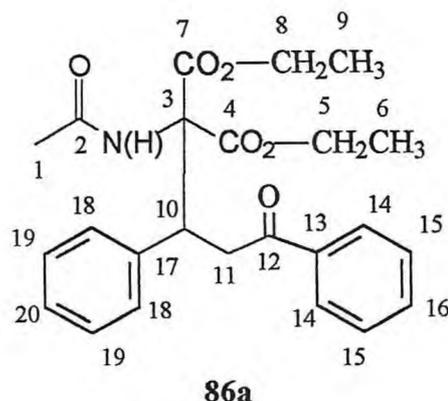
### 4.5.1 - Procedimento geral da adição do acetamidomalonato de dietila as $\alpha$ -enonas.



A um balão de 10 mL, equipado com agitador mecânico, adicionou-se 1,2 mmol de acetamidomalonato de dietila **85**, 1,2 mmol da  $\alpha$ -enonas **83**, 0,12 mmol de brometo de N-benzilmetilefedrínio (**31a**) ou brometo de N-benzil-O-alilmetilefedrínio (**108**) como catalisadores e 0,12 mmol de KOH como base (10% em mol em relação aos substratos), na ausência de solvente. A mistura reacional foi agitada por 1 hora à 60°C. Após finalizar a agitação, diluiu-se a mistura com adição de clorofórmio e lavou-se com água destilada. Secou-se o extrato orgânico com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente utilizando-se de um rotoevaporador. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel.

#### 4.5.1.1 - Adição do acetamidomalonato de dietila **85** a chalcona **83**, usando **108** como catalisador.

Seguindo o procedimento 4.5.1, foi realizada a adição de **85** a **83**. Após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica usando como eluente diclorometano/acetato de etila 9:1, obteve-se 0,30g (58%) do 2-acetilamino-2-carbetóxi-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etila **86a** como um sólido branco de p.f.: 111,0 – 111,7°C e  $[\alpha]_D^{20} = -0,9$  (c=2; acetona). (lit.<sup>57</sup> p.f.: 98°C;  $[\alpha]_D^{20} = -8$  (c=2; acetona)).



I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ): 3392( $\nu_{\text{N-H}}$ , def. axial); 1748 e 1682( $\nu_{\text{C=O}}$ , def. angular); 1491( $\nu_{\text{C=C}}$ , aromáticos); 1253 e 1200( $\nu_{\text{C-O}}$ , def. axial); 858 e 754( $\nu_{\text{C-H}}$ , aromáticos monossustituído). Figura 64.

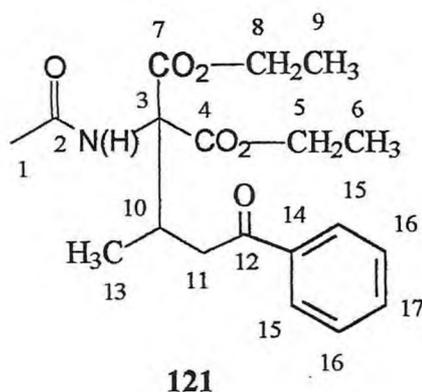
RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,29(t, 3H,  $J = 6\text{Hz}$ , 6 ou 9); 1,32(t, 3H  $J = 6\text{Hz}$ , 6 ou 9); 2,21(s, 3H, 1); 3,43 -3,93(m, 1H, 10); 4,07 - 4,11(m, 1H, 11' ou 11''); 4,19 - 4,22 (m, 1H, 11' ou 11''); 4,30 -4,38(m, 2H, 5 ou 8); 4,57 -4,60(m, 2H, 5 ou 8); 6,74(s, 1H, NH); 7,27 - 7,99(m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ). Figura 65 e 65a.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,27(6 ou 9); 14,42(6 ou 9); 23,79(1); 41,34(11); 46,69(10); 62,71(5 ou 8); 63,49(5 ou 8); 69,24(3); 128,09 - 138,61 (13 - 20); 167,01(4 ou 7); 168,10(4 ou 7); 170,10(2); 198,43(12). Figura 66.

DEPT  $135^\circ$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,27(6 ou 9); 14,42(6 ou 9); 23,79(1); 41,34(11); 46,68(10); 62,71(5 ou 8); 63,49 (5 ou 8); 128,09 - 133,22(13 - 20). Figura 67.

#### 4.5.1.2 - Adição do acetamidomalonato de dietila **85** a fenilpropenilcetona **83a**, usando o **31a** como catalisador.

Seguindo o procedimento 4.5.1, foi realizada a adição de **85** a **83a**. Após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica usando como eluente diclorometano/acetato de etila 9:1, obteve-se 0,30g (70%) 2-acetilamino-2-carbetóxi-5-fenil-3-metil-5-oxopentanoato de etila **121** como um sólido branco de p.f.:113,4 - 113,8°C e  $[\alpha]_D^{20} = -1,2$  (c=2; acetona).



I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ): 3324( $\nu_{\text{N-H}}$ , def. axial); 1749 e 1729( $\nu_{\text{C=O}}$ , éster); 1685( $\nu_{\text{C=O}}$ , cetona); 1656( $\nu_{\text{C=O}}$ , amida); 1656 e 1450( $\nu_{\text{C=C}}$ , aromáticos); 1282 e 1215( $\nu_{\text{C-O}}$ , def. axial); 887 e 766( $\nu_{\text{C-H}}$ , aromáticos monosubstituídos). Figura 68

RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,82(d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ , 13); 1,23(t, 3H  $J = 3,5\text{Hz}$ , 6 ou 9); 1,27(t, 3H  $J = 3,5\text{Hz}$ , 6 ou 9); 2,09(s, 3H,1); 2,52 -2,57(m, 1H,10); 3,25 – 3,31(m, 1H, 11' ou 11''); 3,89 – 3,93(m, 1H, 11' ou 11''); 4,17 -4,32(m, 4H, 5 e 8); 6,76(s, 1H, NH); 7,27 – 8,04(m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ). Figura 69 e 69a.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,34(6 ou 9); 14,39(6 ou 9); 15,32(13); 23,69(1); 35,38(10); 42,39(11); 62,52(5 ou 8); 63,44(5 ou 8); 69,27(3); 128,75 – 137,32(14 - 17); 167,20(4 ou 7); 168,92(4 ou 7); 169,95(2); 199,80(12). Figura 70.

DEPT  $135^\circ$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,34(6 ou 9); 14,39(6 ou 9); 15,32(13); 23,69(1); 35,38(10); 42,39(11); 62,52(5 ou 8); 63,43 (5 ou 8); 128,75 – 133,37 (14 – 17). Figura 71.

Figura 64 – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ). do aduto 86a.

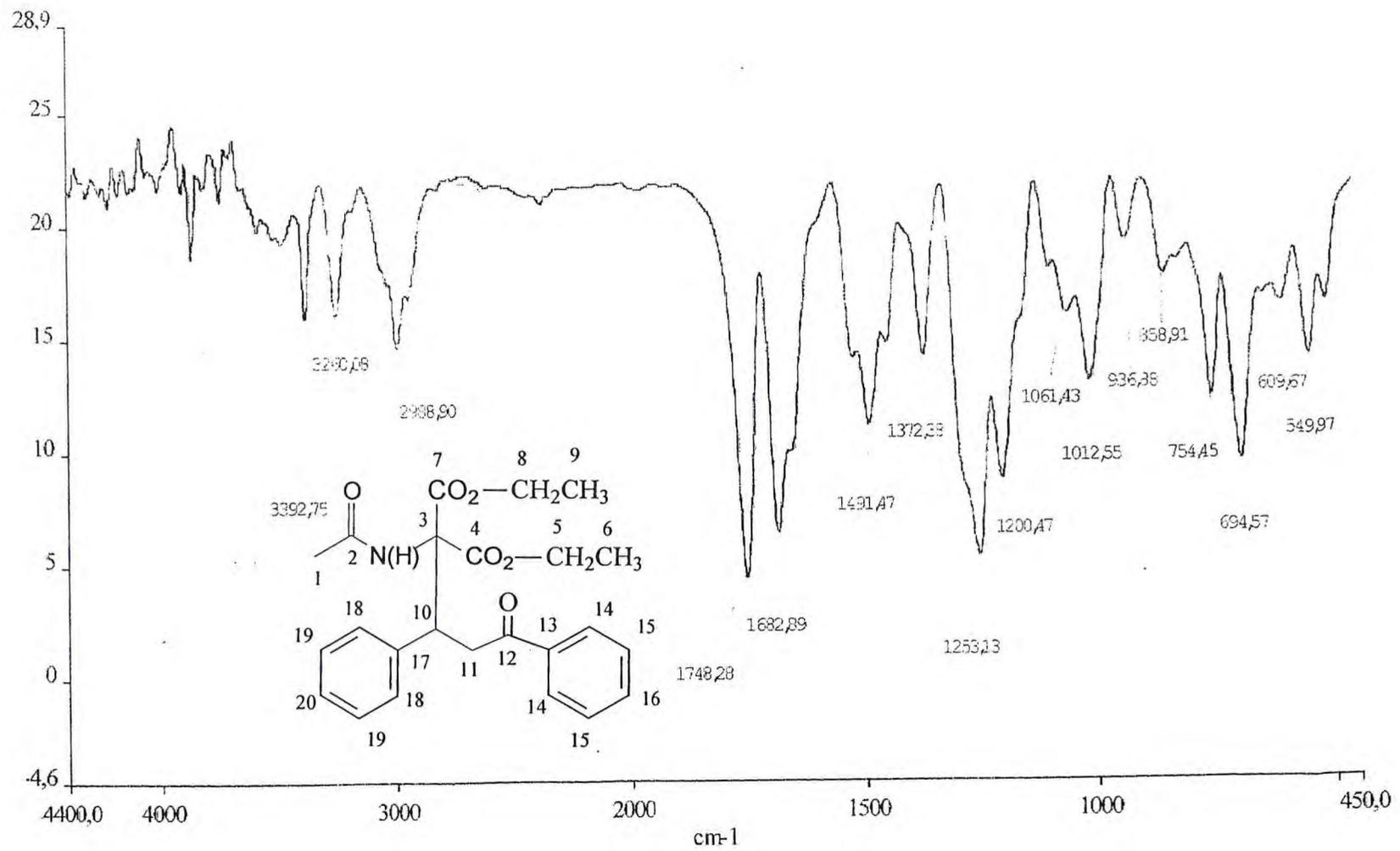


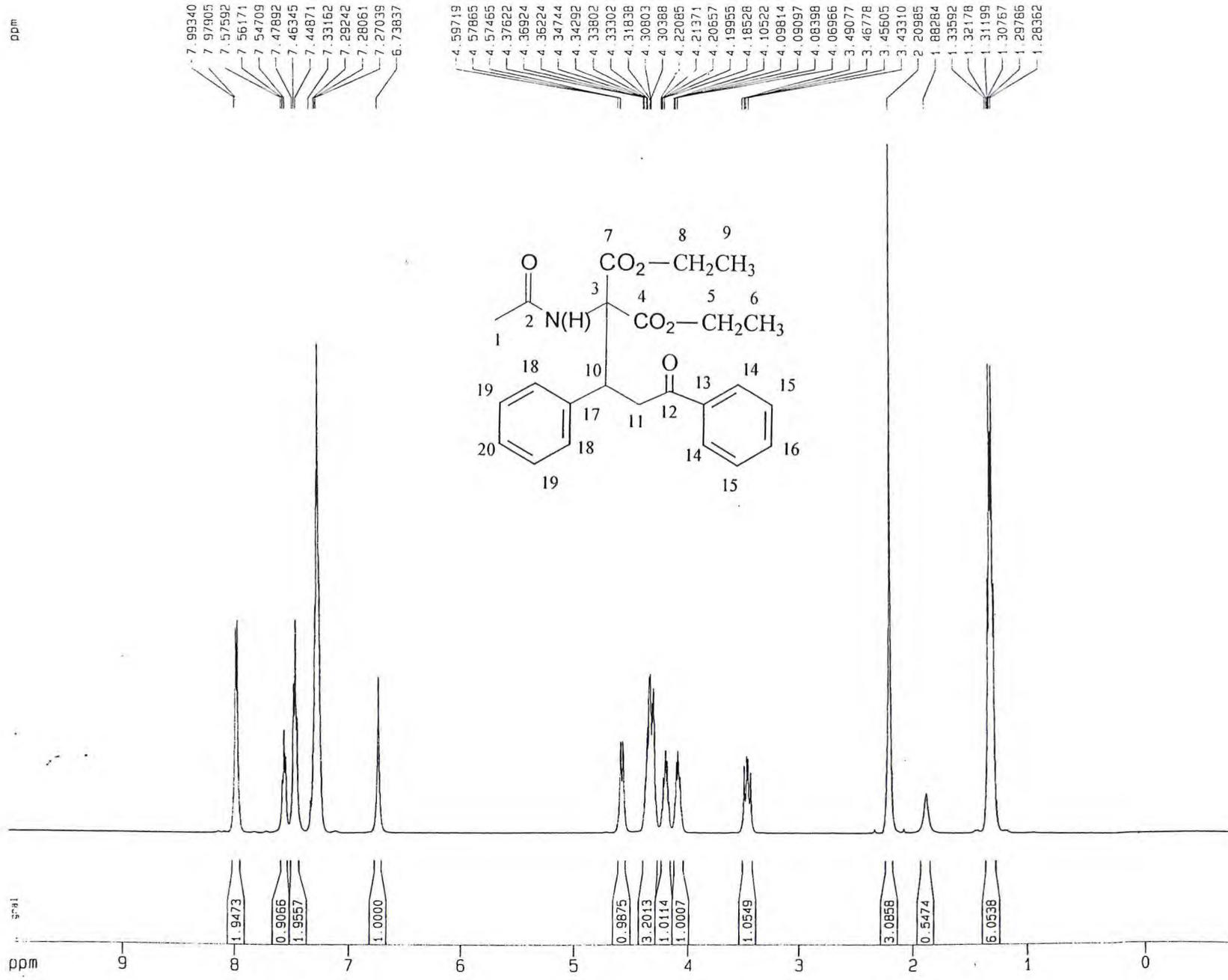
Figura 65 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 86a.

Figura 65a – Expansão da região  $\delta_H$  1,1 – 4,8ppm.

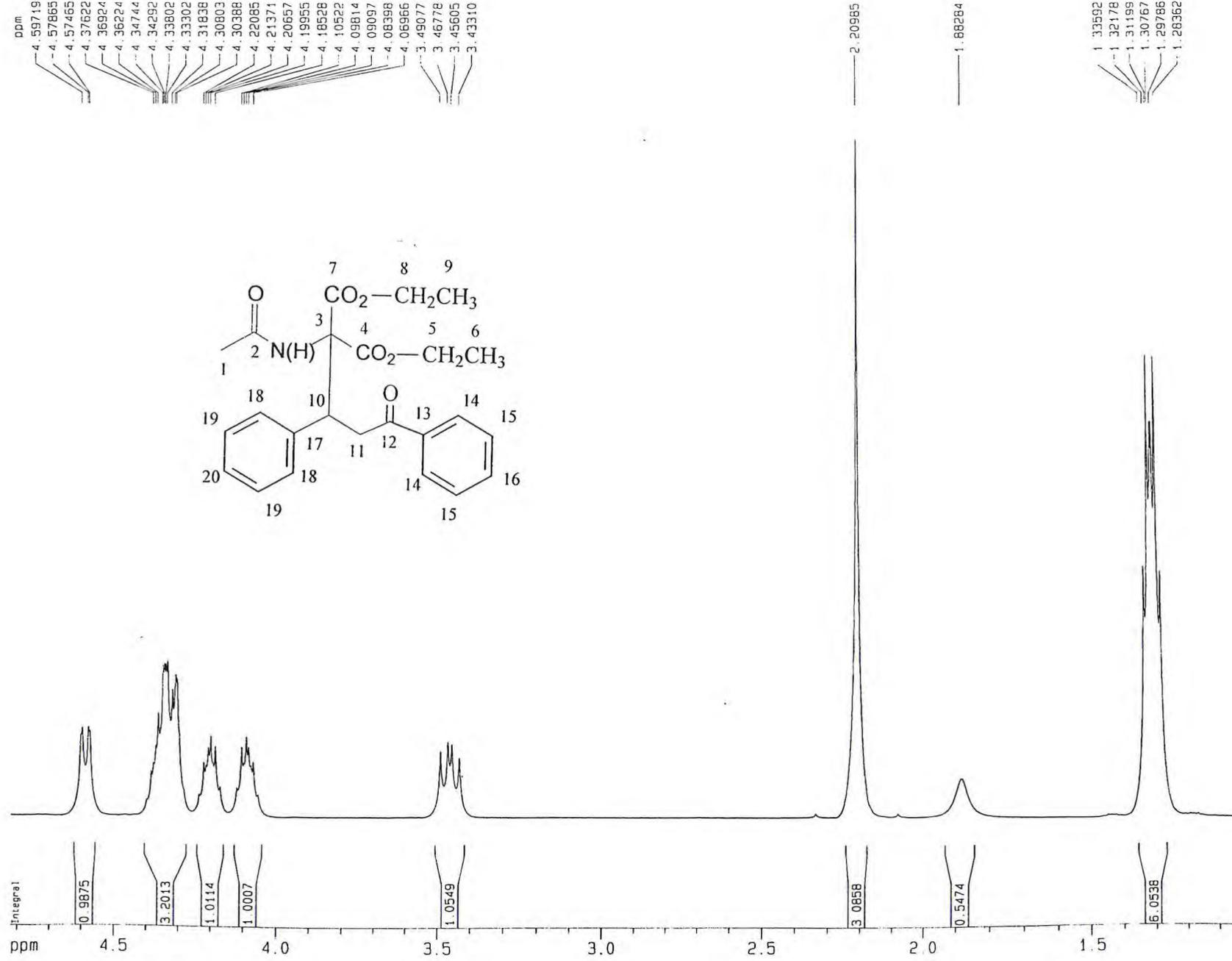
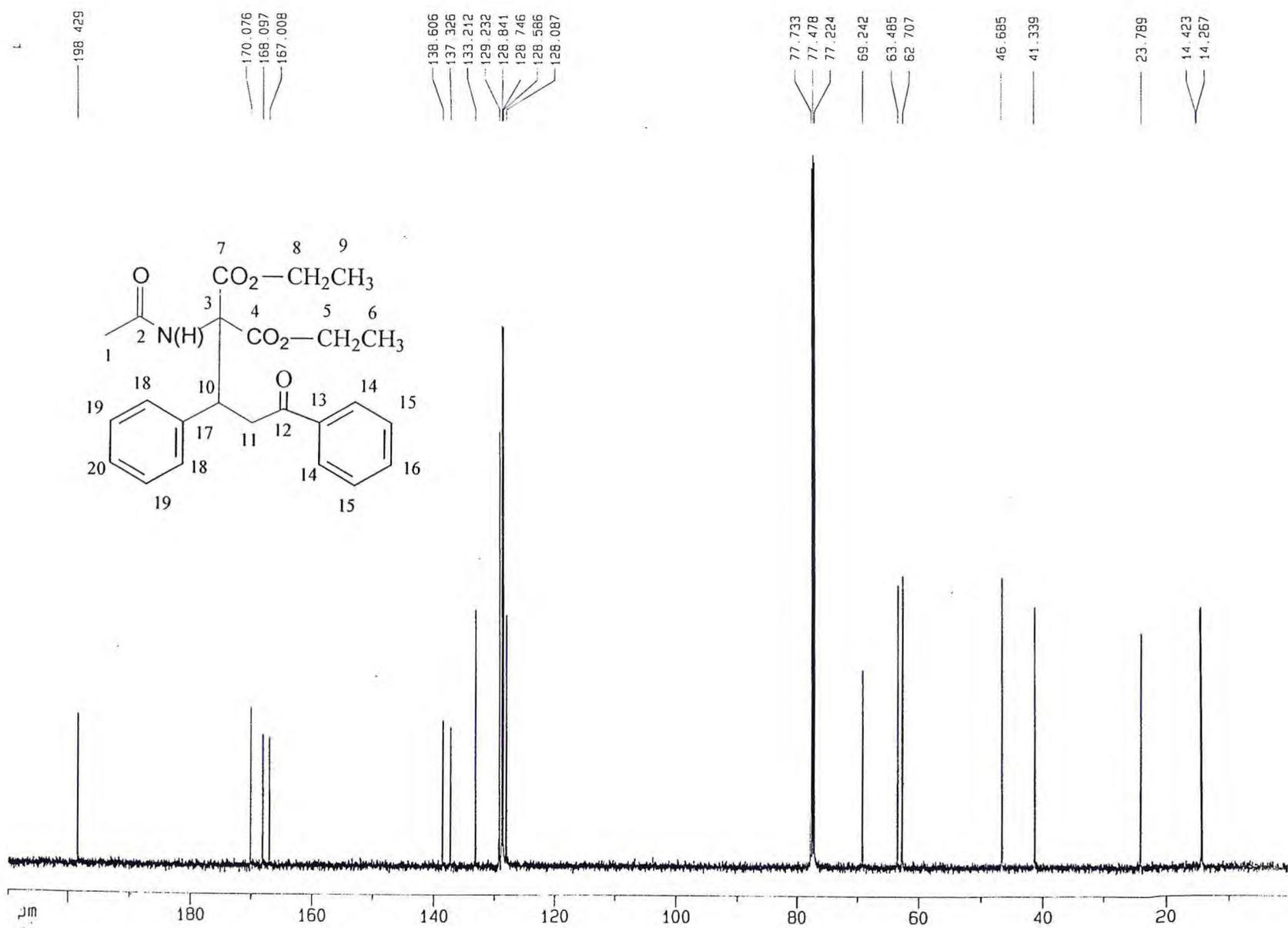


Figura 66 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 86a.



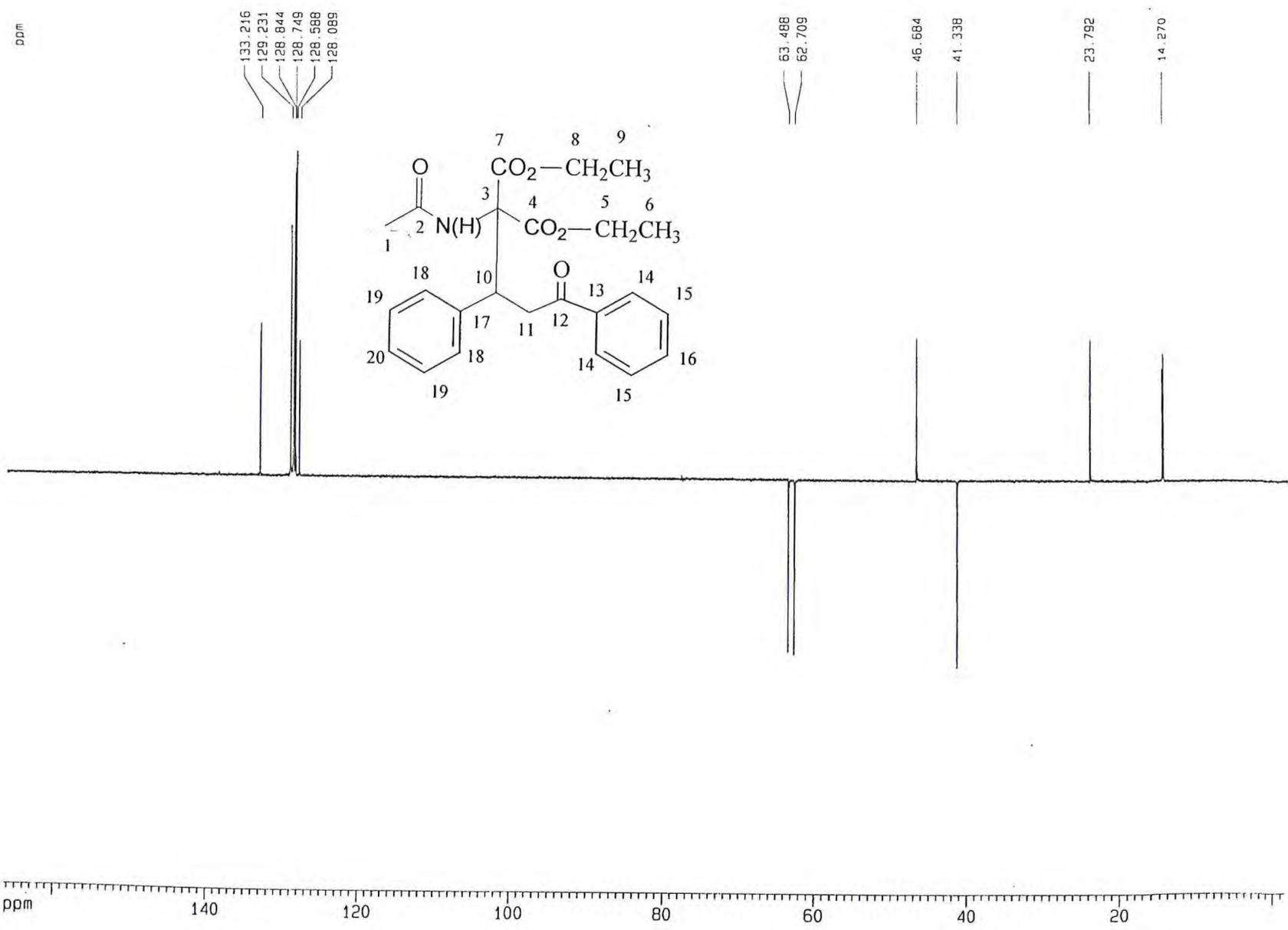
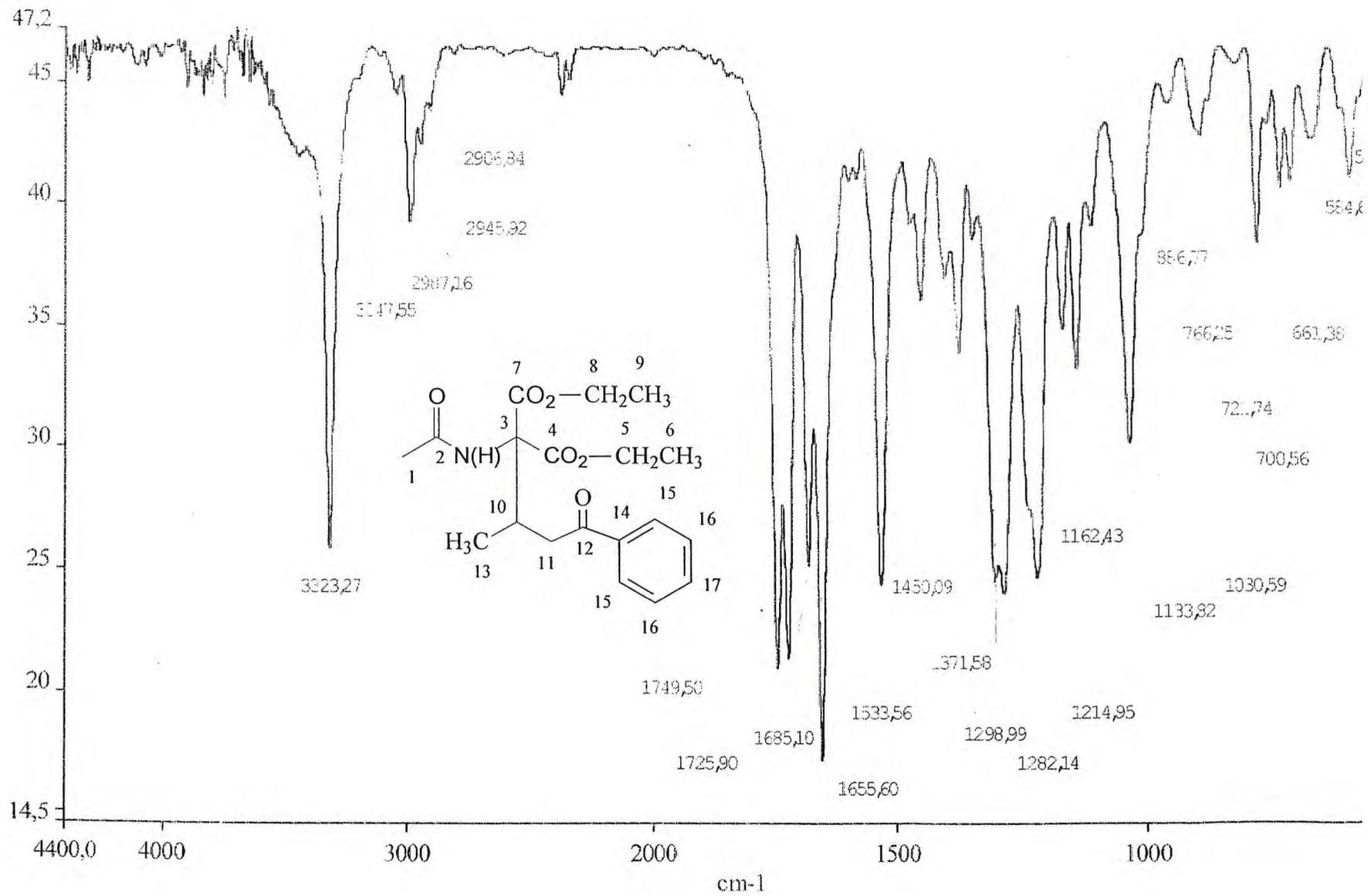


Figura 67 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 86a.

Figura 68 – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ), do aduto 121.



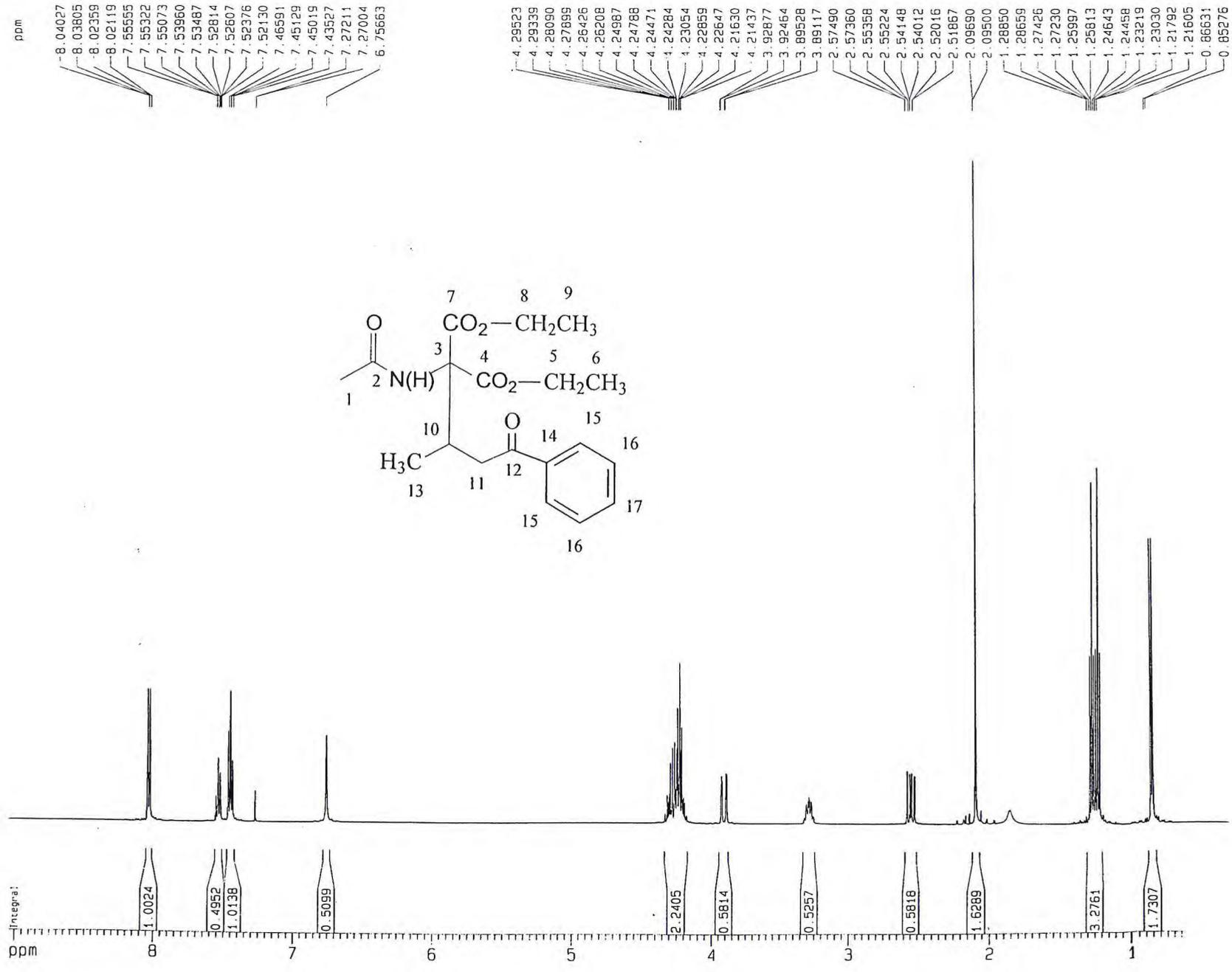


Figura 69 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 121.

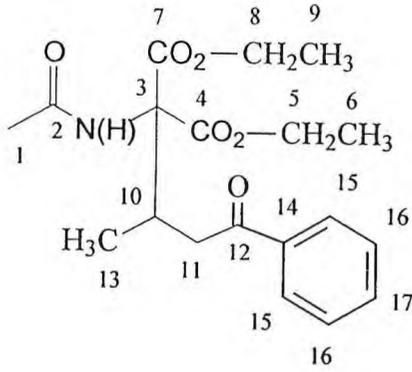
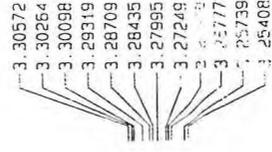
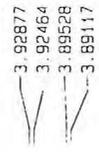
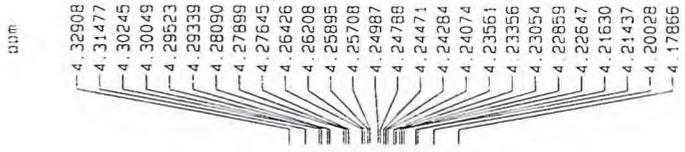
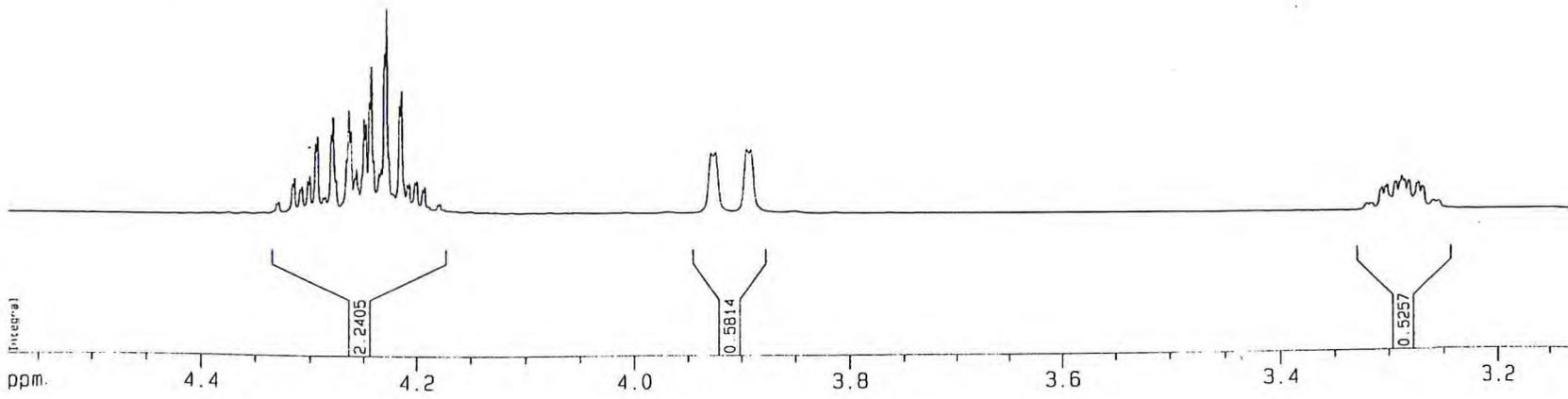


Figura 69a – Expansão da região  $\delta_H$  3,2 – 4,4ppm.

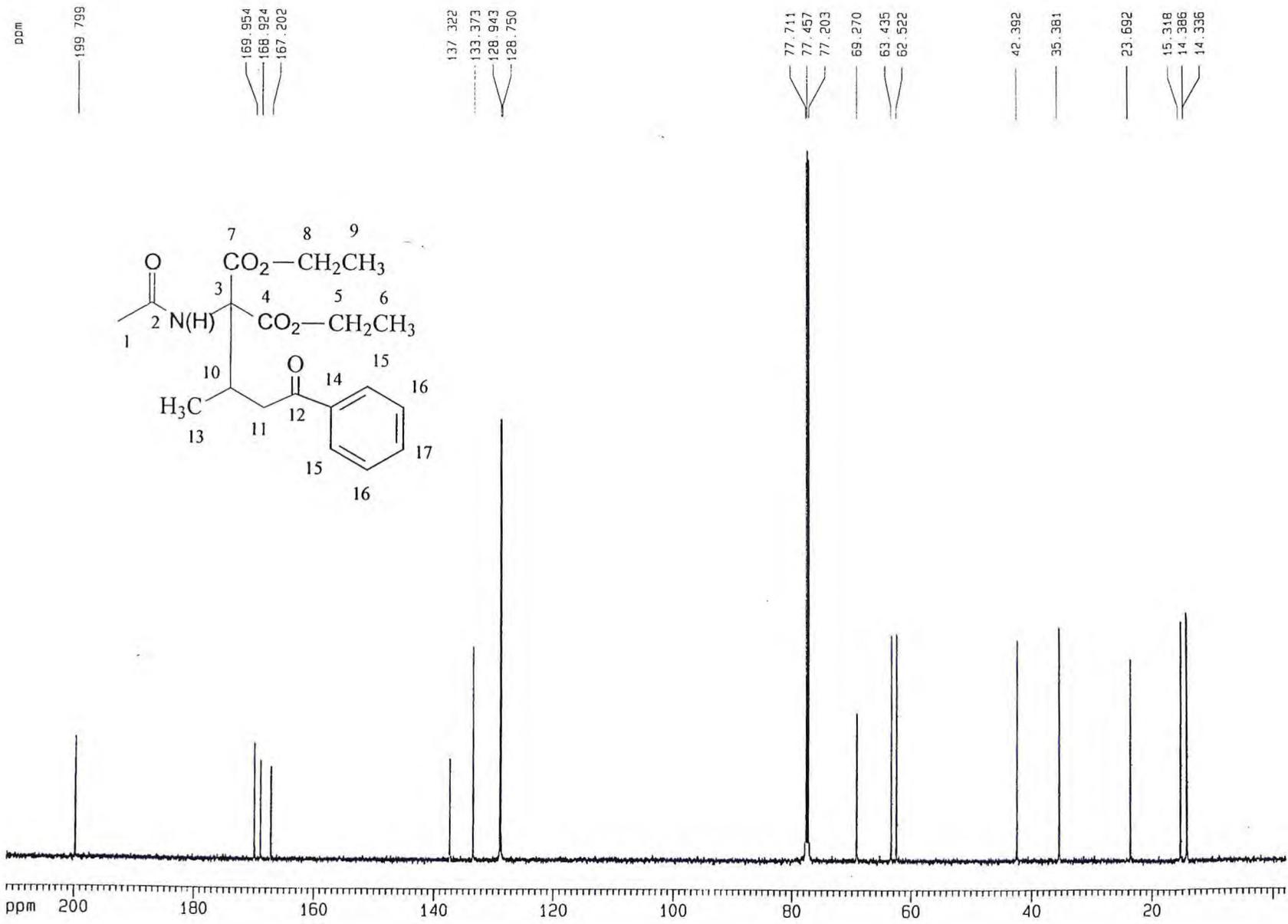


Figura 70 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 121.

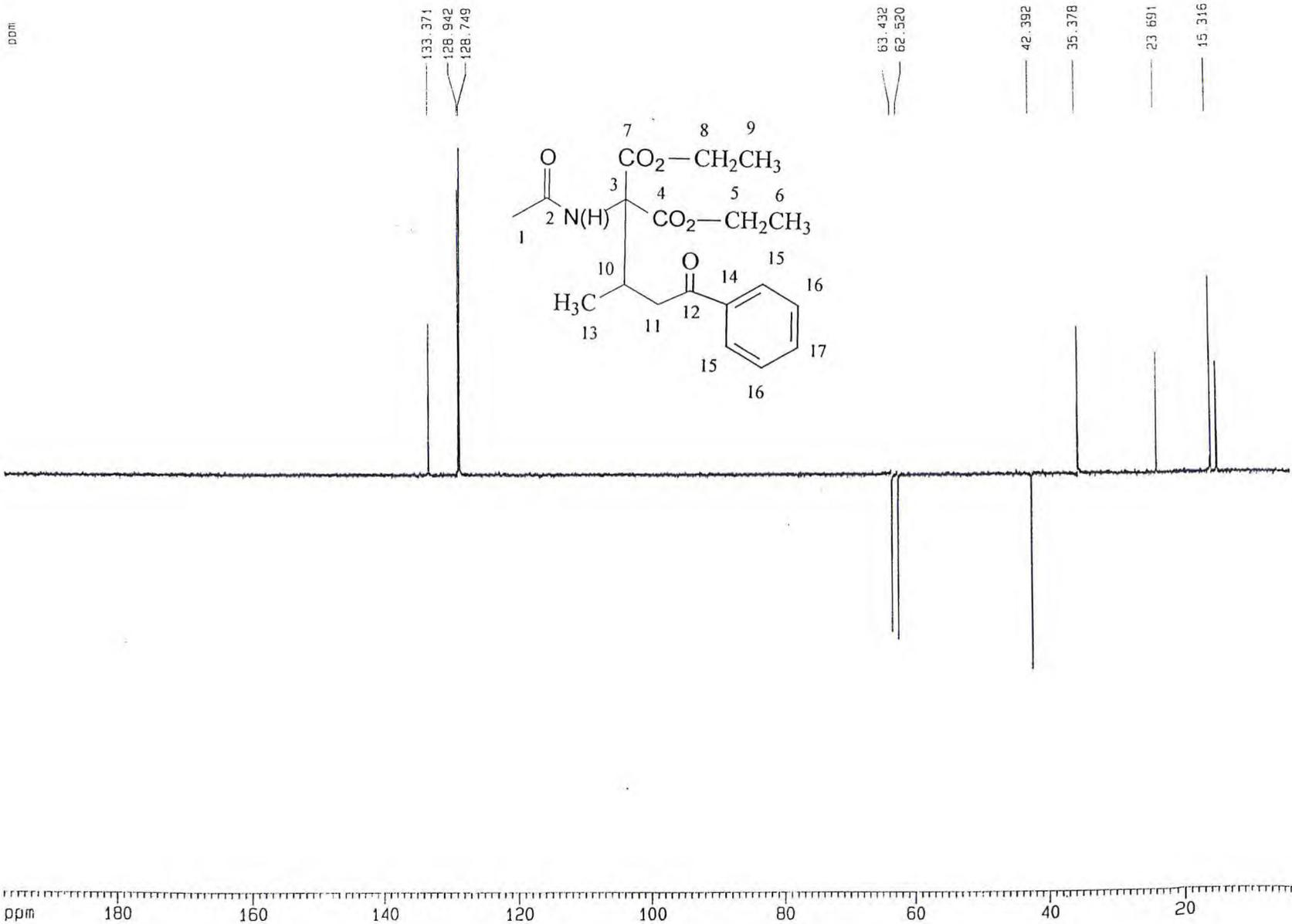
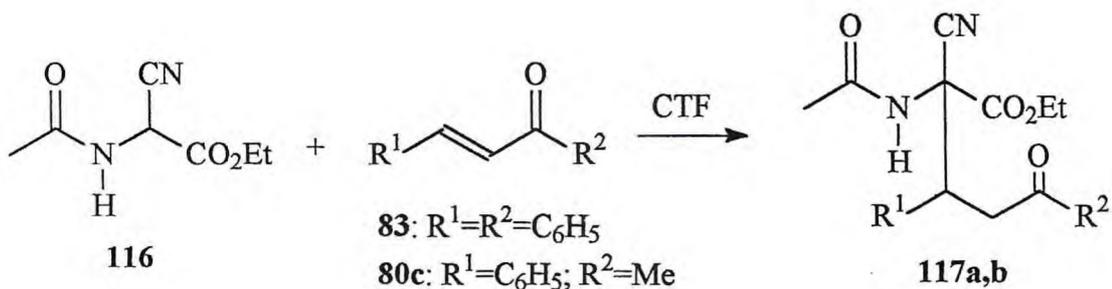


Figura 71 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 121.

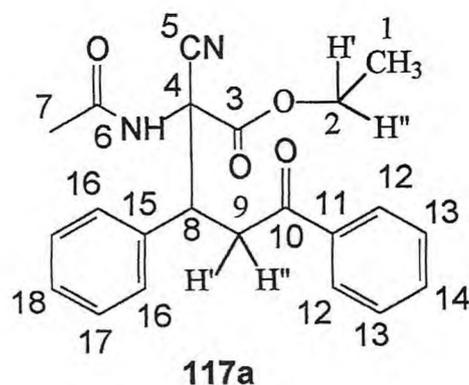
#### 4.5.2 - Procedimento geral da adição do acetamidocianoacetato de etila a $\alpha$ -enonas.<sup>67,75</sup>



A um balão de 10 mL, equipado com agitador mecânico, adicionou-se 1,5 mmol de acetamidocianoacetato de etila **116**, 1,5 mmol das  $\alpha$ -enonas **83** e **80c**, 0,15 mmol de catalisador e 0,15 mmol de KOH como base (10% em mol em relação aos substratos), na ausência de solvente. A mistura reacional foi agitada por 1 hora à 60°C. Após finalizar a agitação, diluiu-se a mistura com adição de clorofórmio e lavou-se com água destilada. Secou-se o extrato orgânico com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente utilizando-se de um rotoevaporador. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de gel de sílica.

##### 4.5.2.1 - Adição do acetamidocianoacetato de etila **116** a chalcona **83**.

Seguindo-se o procedimento geral 4.5.2, foram realizados vários experimentos da adição de **116** a **83** com diferentes catalisadores de transferência de fase quirais. Após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica usando como eluente diclorometano/acetato de etila 8:2, obteve-se uma mistura diastereoisomérica do 2-acetilamino-2-ciano-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etila **117a** como um sólido branco de p.f.: 135,6–137,0°C. Análise elementar: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(378,4): calculado C 69,84, H 5,85, N 7,4; encontrado C 69,92, H 6,21, N 7,32. Cabe ressaltar que não foi possível separar os diastereoisômeros.



I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ): 3357( $\nu_{\text{N-H}}$ , def. axial); 2366( $\nu_{\text{CN}}$ , def. axial); 1756( $\nu_{\text{C=O}}$ , éster, def. axial); 1688( $\nu_{\text{C=O}}$ , cetona e amida, def. axial); 1688 e 1451( $\nu_{\text{C=C}}$  ar., def. axial); 1239( $\nu_{\text{C-O}}$ , éster, def. axial); 859 e 752( $\nu_{\text{C-H}}$  ar. monossustituído, def. angular).  
Figura 72.

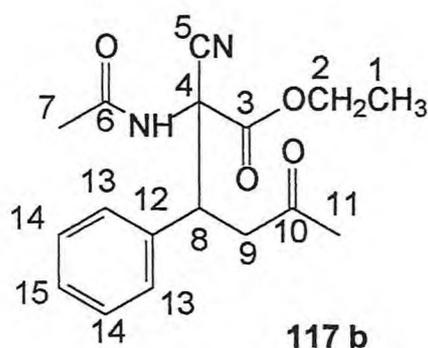
RMN  $^1\text{H}$  (500MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): *isômero majoritário:* 0,82(t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1); 2,05(s, 3H,7); 3,71(dq, 1H,  $J = 10,6$  e  $7,2\text{Hz}$ , 2' ou 2''); 3,84 – 3,93(m, 1H, 2' ou 2''); 3,88(dd, 1H,  $J = 18,0$  e  $3,0\text{Hz}$ , 9' ou 9''); 3,96(dd, 1H,  $J = 8,0$  e  $3,0\text{Hz}$ , 8); 4,05(dd, 1H,  $J = 18,0$  e  $8,0\text{Hz}$ , 9' ou 9''); 7,24 – 7,99(m, 10H, 12, 13, 14, 16, 17 e 18); 8,26(s, 1H, NH); *isômero minoritário:* 1,22(t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1); 1,96(s, 3H,7); 3,75 – 3,93(m, 2H, 9' ou 9''); 4,02 – 4,08(m, 1H, 8); 4,16(dq, 1H,  $J = 10,6$  e  $7,2\text{Hz}$ , 2' ou 2''); 4,28(dq, 1H,  $J = 10,6$  e  $7,2\text{Hz}$ , 2' ou 2''); 6,39 – 7,99(m, 10H, 12, 13, 14, 16, 17 e 18); 8,26(s, 1H, NH). Figura 73 e 73a.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): *isômero majoritário:* 13,28(1); 22,42(7); 42,67(9); 44,90(8); 62,90(2); 63,33(4); 116,14(5); 128,13 – 136,87(11 – 18); 165,81(3); 170,18(6); 200,04(10); *isômero minoritário:* 13,71(1); 22,42(7); 40,06(9); 45,13(8); 62,63(2); 63,69(4); 116,24(5); 128,13 – 136,87(11 – 18); 165,53(3); 169,57(6); 196,(10). Figura 74.

DEPT  $135^\circ$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): *isômero majoritário:* 13,37(1); 22,45(7); 42,87(9); 45,23(8); 62,95(2); 63,78(4); 128,21 – 133,89(12, 13, 14, 16, 17 e 18); *isômero minoritário:* 13,80(1); 22,51(7); 40,18(9); 45,23(8); 62,95(2); 63,78(4); 128,21 – 133,89(12, 13, 14, 16, 17 e 18). Figura 75.

#### 4.5.2.1 - Adição do acetamidocianoacetato de etila **116** a benzalacetona **80c**.

Seguindo-se o procedimento geral 4.5.2 foram realizados alguns experimentos, da adição de **116** a **80c** com diferentes catalisadores de transferência de fase quirais. Após purificação por coluna cromatográfica em gel de sílica usando como eluente diclorometano/acetato de etila 8:2, obteve-se uma mistura diastereoisomérica do 2-acetilamino-2-ciano-3-fenil-5-oxohexanoato de etila **117b** como um sólido branco de p.f.: 151,8-152,5°C. Análise elementar: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(316,3): calculado C 64,56, H 6,33, N 8,86; encontrado C 64,34, H 6,24, N 9,12. Cabe ressaltar que não foi possível separar os diastereoisômeros.



I.V. (KBr) ( $\nu$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3303( $\nu_{\text{N-H}}$ , def. axial); 2362( $\nu_{\text{CN}}$ , def. axial); 1752( $\nu_{\text{C=O}}$ , éster, def. axial); 1717( $\nu_{\text{C=O}}$ , cetona, def. axial); 1665( $\nu_{\text{C=O}}$ , amida, def. axial); 1665 e 1456( $\nu_{\text{C=C}}$  ar., def. axial); 1248( $\nu_{\text{C-O}}$ , éster, def. axial); 862 e 742( $\nu_{\text{C-H}}$  ar. monossustituído, def. angular) Figura 76

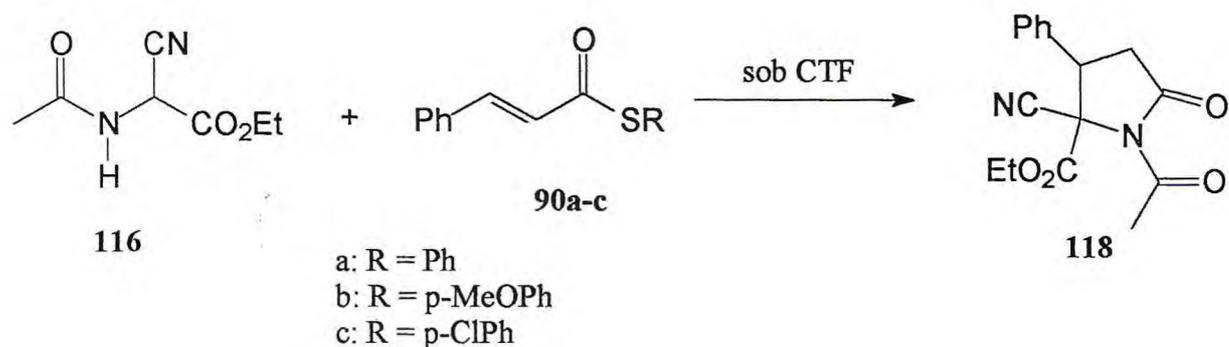
RMN <sup>1</sup>H (500MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero majoritário:* 0,80(t, 3H,  $J$  = 7Hz, 1); 2,03(s, 3H,7); 2,24(s, 3H,11); 3,29(dd, 1H,  $J$  = 19,0 e 3,0Hz, 9' ou 9''); 3,56(dd, 1H,  $J$  = 19,0 e 8,5Hz, 9' ou 9''); 3,70(dd, 1H,  $J$  = 8,5 e 3,0Hz, 8); 3,64 – 3,68(m, 1H, 2' ou 2''); 3,87(dq, 1H,  $J$  = 12,0 e 7,0Hz, 2' ou 2''); 7,24 – 7,32(m, 5H, 13, 14 e 15); 8,10(s, 1H, NH); *isômero minoritário:* 1,22(t, 3H,  $J$  = 7Hz, 1); 1,90(s, 3H,7); 2,14(s, 3H,11); 3,17(dd, 1H,  $J$  = 18,0 e 7,0Hz, 9' ou 9''); 3,34(dd, 1H,  $J$  = 18,0 e 6,0Hz, 9' ou 9''); 3,81(dd, 1H,  $J$  = 7,0 e 8,0Hz, 8); 4,19(dq, 1H,  $J$  = 12,0 e 7,0Hz 2' ou 2'');

4,25(dq, 1H,  $J = 12,0$  e  $7,0$ Hz, 2' ou 2''); 7,24 – 7,38(m, 5H, 13, 14 e 15); 8,10(s, 1H, NH). Figura 77 e 77a.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): *isômero* majoritário: 13,34(1); 22,42(7); 30,34(11); 44,80(8); 47,31(9); 62,98(2); 63,15(4); 116,08(5); 128,79 – 128,90 (13,14 e 15); 136,50(12); 165,79(3); 170,35(6); 209,34(10); *isômero minoritário*: 13,83(1); 22,42(7); 30,47(11); 44,80(8); 44,91(9); 60,65(4); 63,72(2); 116,19(5); 128,12 – 128,48(13,14 e 15); 135,92(12); 165,55(3); 169,77(6); 205,91(10). Figura 78.

DEPT 135° (125MHz) ( $\delta$ -ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): *isômero* majoritário: 13,37(1); 22,45(7); 42,87(9); 45,23(8); 62,95(2); 63,78(4); 128,21 – 133,89(12, 13, 14, 16, 17 e 18); *isômero minoritário*: 13,80(1); 22,51(7); 40,18(9); 45,23(8); 62,95(2); 63,78(4); 128,21 – 133,89(12, 13, 14, 16, 17 e 18). Figura 79.

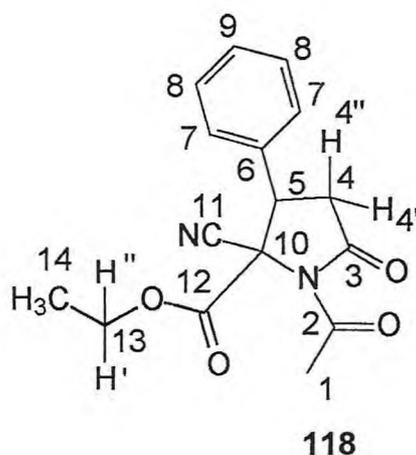
#### 4.5.3 - Procedimento geral da adição do acetamidocianoacetato de etila aos tiocinamatos.<sup>67,75</sup>



A um balão de 10 mL, equipado com agitador mecânico, adicionou-se 1,5 mmol de acetamidocianoacetato de etila **116**, 1,5 mmol de tiocinamatos **90**, 0,15 mmol de catalisador e 0,15 mmol de KOH como base (10% em mol em relação aos substratos), usando tolueno como solvente. Agitou-se a mistura reacional por 1 hora. Após finalizar a agitação, diluiu-se a mistura reacional com adição de clorofórmio e lavou-se com água destilada. Secou-se o extrato orgânico com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente utilizando-se de um rotoevaporador. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de gel de sílica.

#### 4.5.3.1 – Adição do acetamidocianoacetato de etila 116 aos tiocinamatos 90a-c.

Seguindo-se o procedimento geral 4.5.3 foram realizados algumas adições de **116** a **90a-c**, com diferentes catalisadores de transferência de fase quirais, e após purificação do produto bruto através de coluna cromatográfica em gel de sílica usando como eluente hexano/acetona 8:2, obteve-se, em todos os casos, uma mistura diastereoisomérica da N-acetil-5-carbetóxi-5-ciano-4-fenil-2-pirrolidina **118** como um sólido branco de p.f.: 76,9 – 77,7°C. Análise elemental: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(330,3): calculado C 64,00, H 5,33, N 9,33; encontrado C 64,04, H 5,26, N 9,46. Os diastereoisômeros foram separados por coluna cromatográfica “flash” utilizando como eluente hexano/ acetato de etila 8:2.



I.V. (KBr) ( $\nu$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 2367( $\nu_{\text{CN}}$ , def. axial); 1765( $\nu_{\text{C=O}}$ , éster, def. axial); 1703( $\nu_{\text{C=O}}$ , amida, def. axial); 1249( $\nu_{\text{C-O}}$ , éster, def. axial); 851,769 e ( $\nu_{\text{C-H}}$  ar. monossustituído, def. angular). Figura 80

RMN <sup>1</sup>H (500MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero majoritário:* 0,84(t, 3H,  $J$  = 7Hz, 14); 2,60(s, 3H,1); 2,92(dd, 1H,  $J$  = 17,0 e 8,0Hz, 4' ou 4''); 3,31(dd, 1H, dd,  $J$  = 17,0 e 13,0Hz, 4' ou 4''); 3,70 – 3,76(m, 1H, 13' ou 13''); 3,88 – 3,95(m, 1H, 13' ou 13''); 4,17(dd, 1H,  $J$  = 13,0 e 8,0Hz, 5); 7,34 – 7,42(m, 5H, 7, 8 e 9). Figura 81 e 81a.

RMN <sup>13</sup>C (125MHz) ( $\delta$ -ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero majoritário:* 13,47(14); 25,01(1); 35,00(4); 46,15(5); 47,31(9); 63,90(13); 65,64(10); 116,00(11); 128,31 – 129,67 (7,8 e 9); 131,68(6); 164,01(12); 170,55(2); 171,62(3). Figura 82.

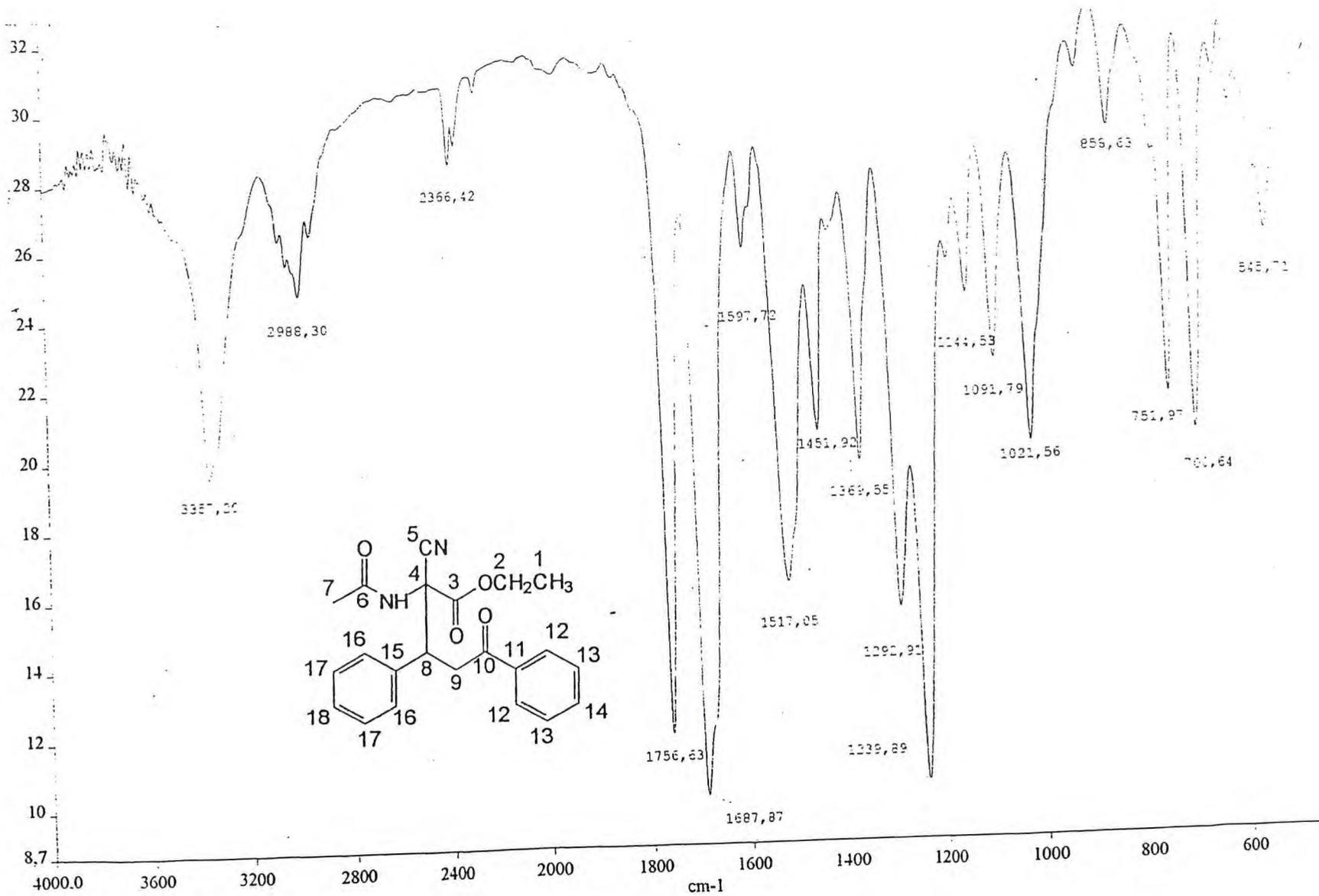
DEPT 135° (125MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero majoritário:* 13,48(14); 25,03(1); 34,99(4); 46,14(5); 63,91(13); 128,31 – 129,68(7,8 e 9). Figura 83.

RMN <sup>1</sup>H (500MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): *Isômero minoritário:* 1,35(t, 3H, *J* = 7Hz, 14); 2,64(s, 3H, 1); 3,05(dd, 1H, *J* = 17,0 e 8,0Hz, 13' ou 13''); 3,30(dd, 1H, dd, *J* = 17,0 e 13,0Hz, 13' ou 13''); 3,72 – 3,84(m, 1H, 13' ou 13''); 3,91 – 4,05(m, 1H, 13' ou 13''); 4,22(dd, 1H, *J* = 13,0 e 8,0Hz, 5); 7,32 – 7,49(m, 5H, 7, 8 e 9). Figura 84 e 84a.

RMN <sup>13</sup>C (125MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero minoritário:* 14,11(14); 24,99(1); 36,69(4); 46,30(5); 64,38(13); 67,38(10); 113,83(11); 128,31 – 129,84(7,8 e 9); 132,42(6); 165,17(12); 170,16(2); 171,20(3). Figura 85.

DEPT 135° (125MHz) (δ-ppm, CDCl<sub>3</sub>): *isômero minoritário:* 14,11(14); 25,00(1); 36,69(4); 64,39(13); 128,31 – 129,85(7,8 e 9). Figura 86.

Figura 72 – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ) do aduto 117a.



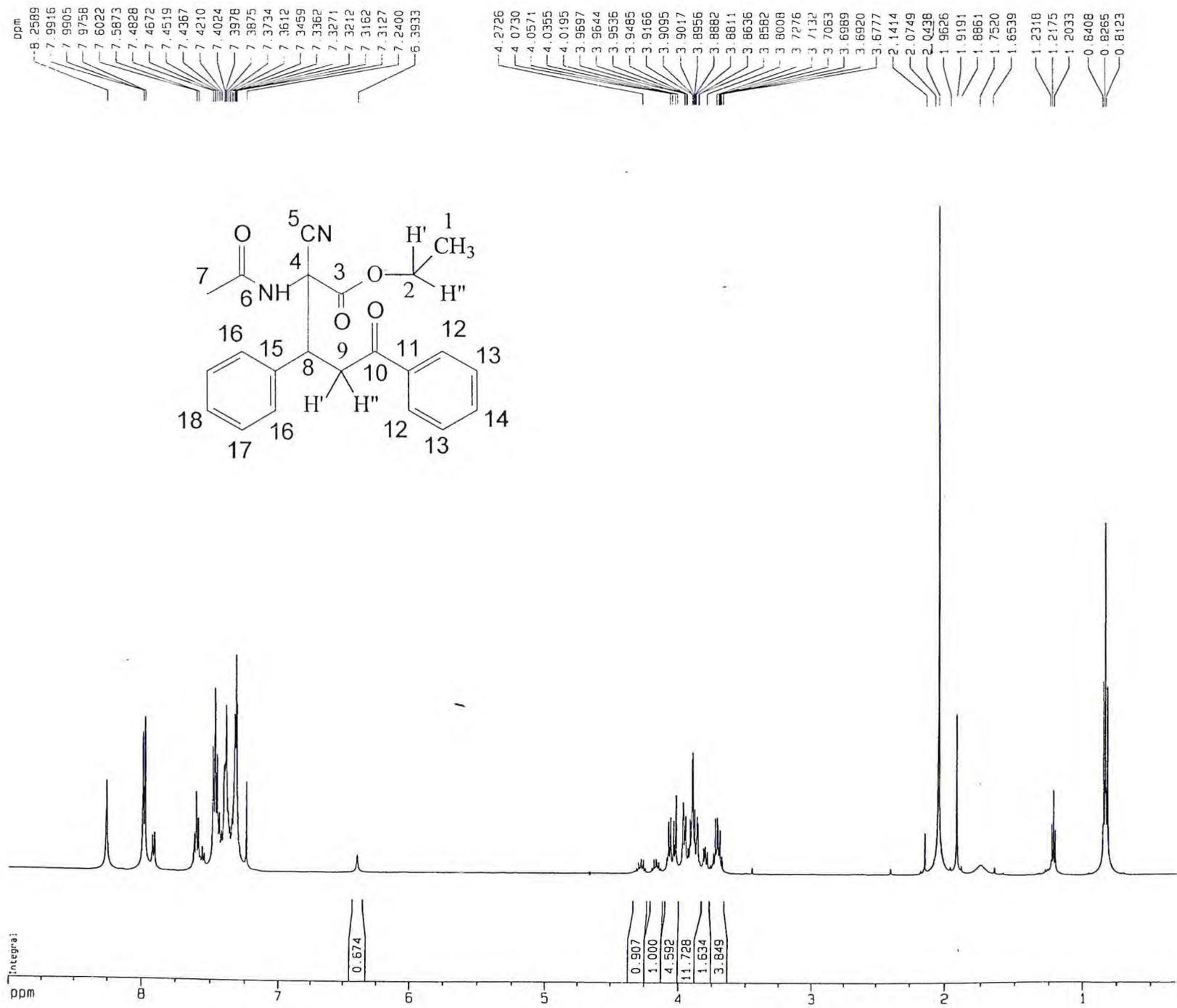
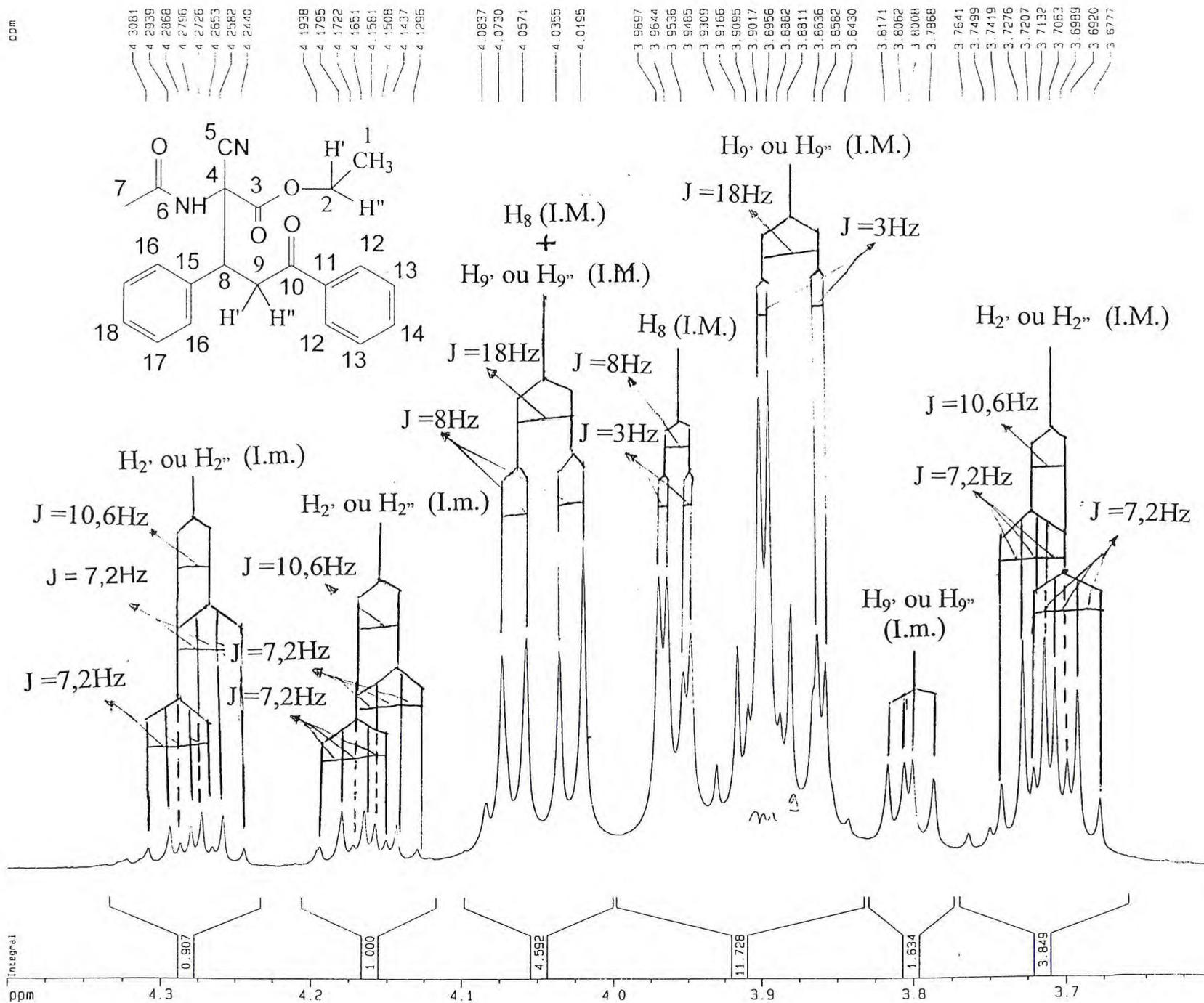


Figura 73 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 117a.

Figura 73a – Expansão da região  $\delta_H$  3,6 – 4,4ppm.



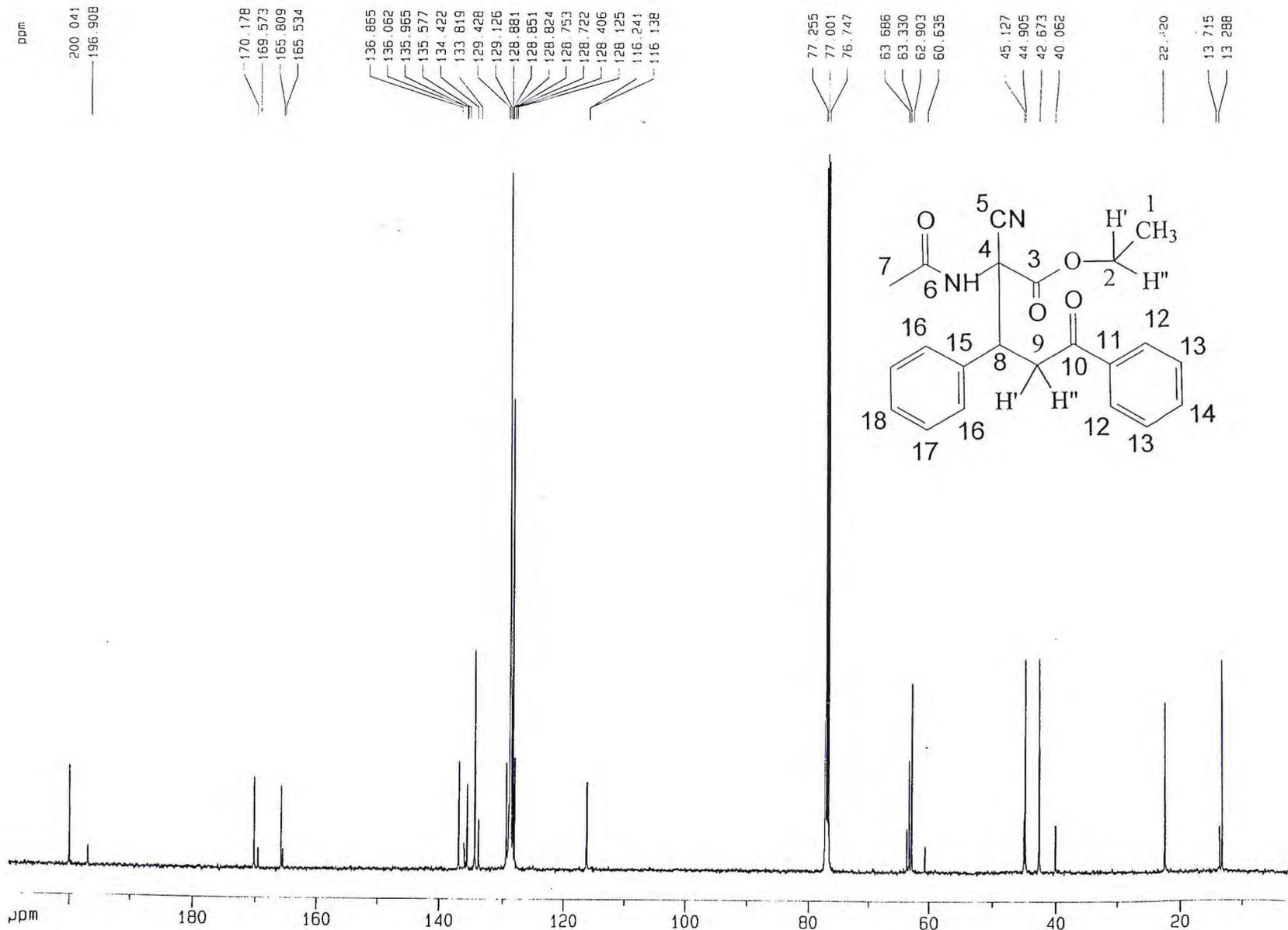


Figura 74 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto 117a.

Figura 75 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 117a.

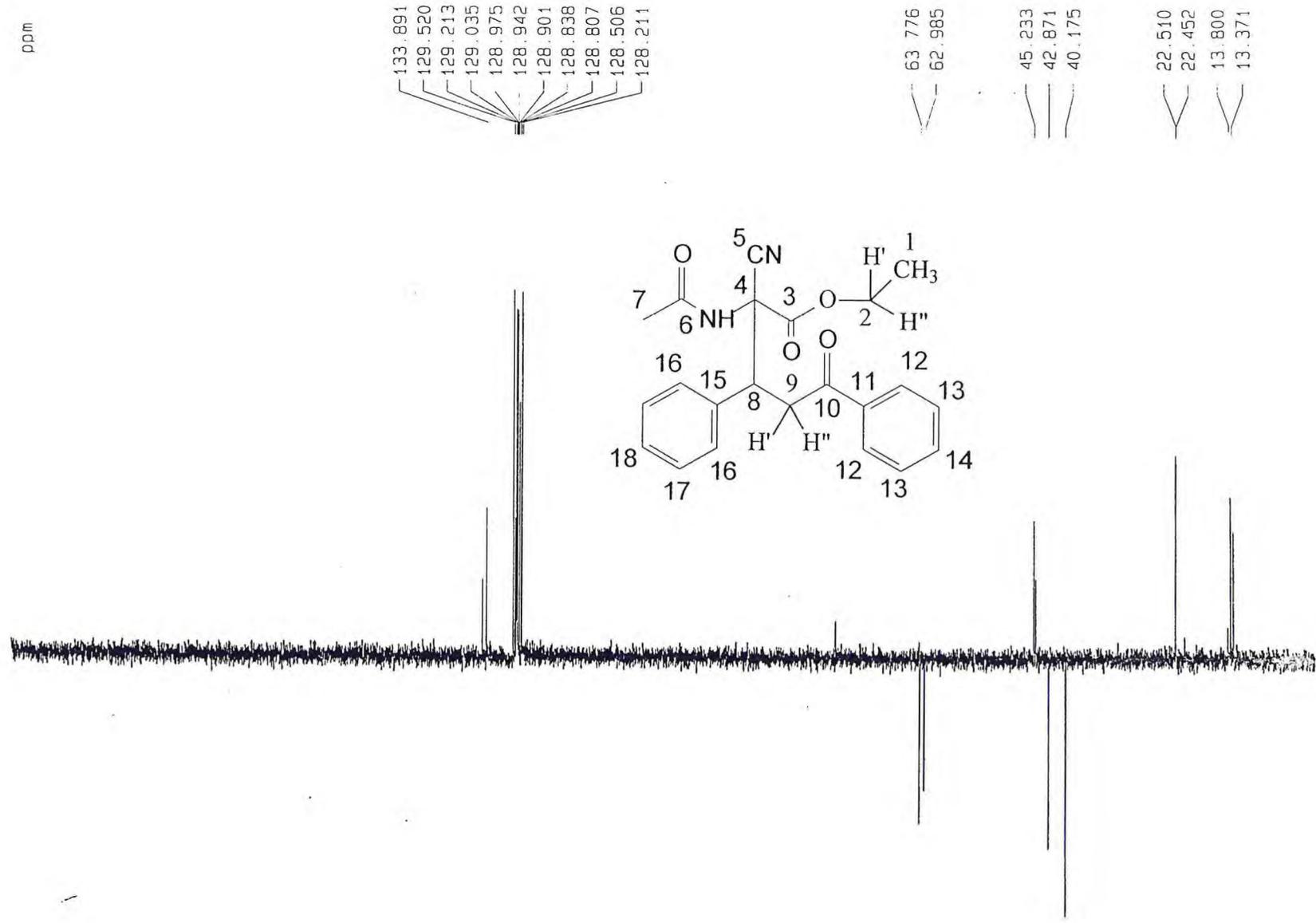


Figura 76 – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ). do aduto 117b.

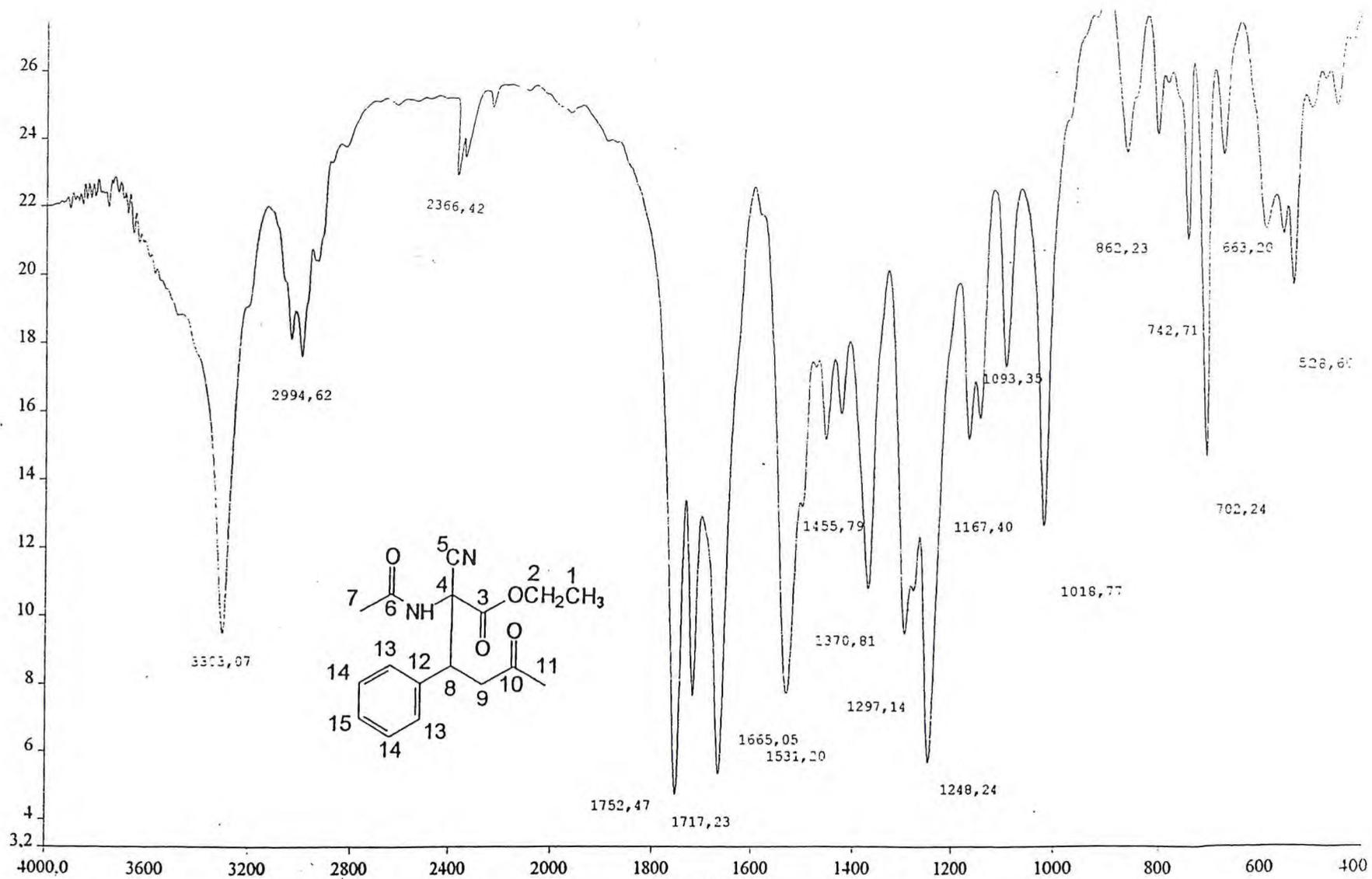


Figura 77 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto 117b.

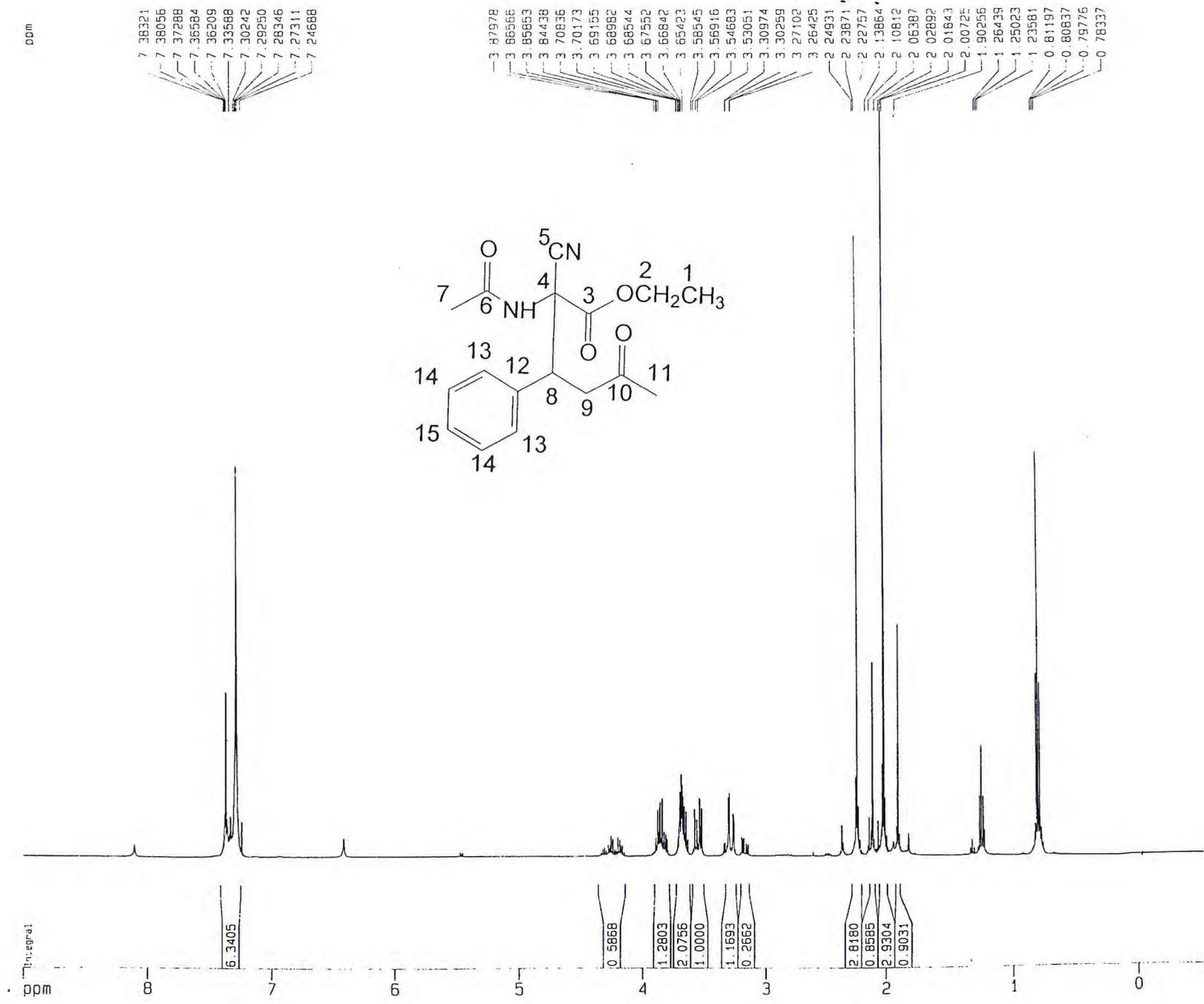
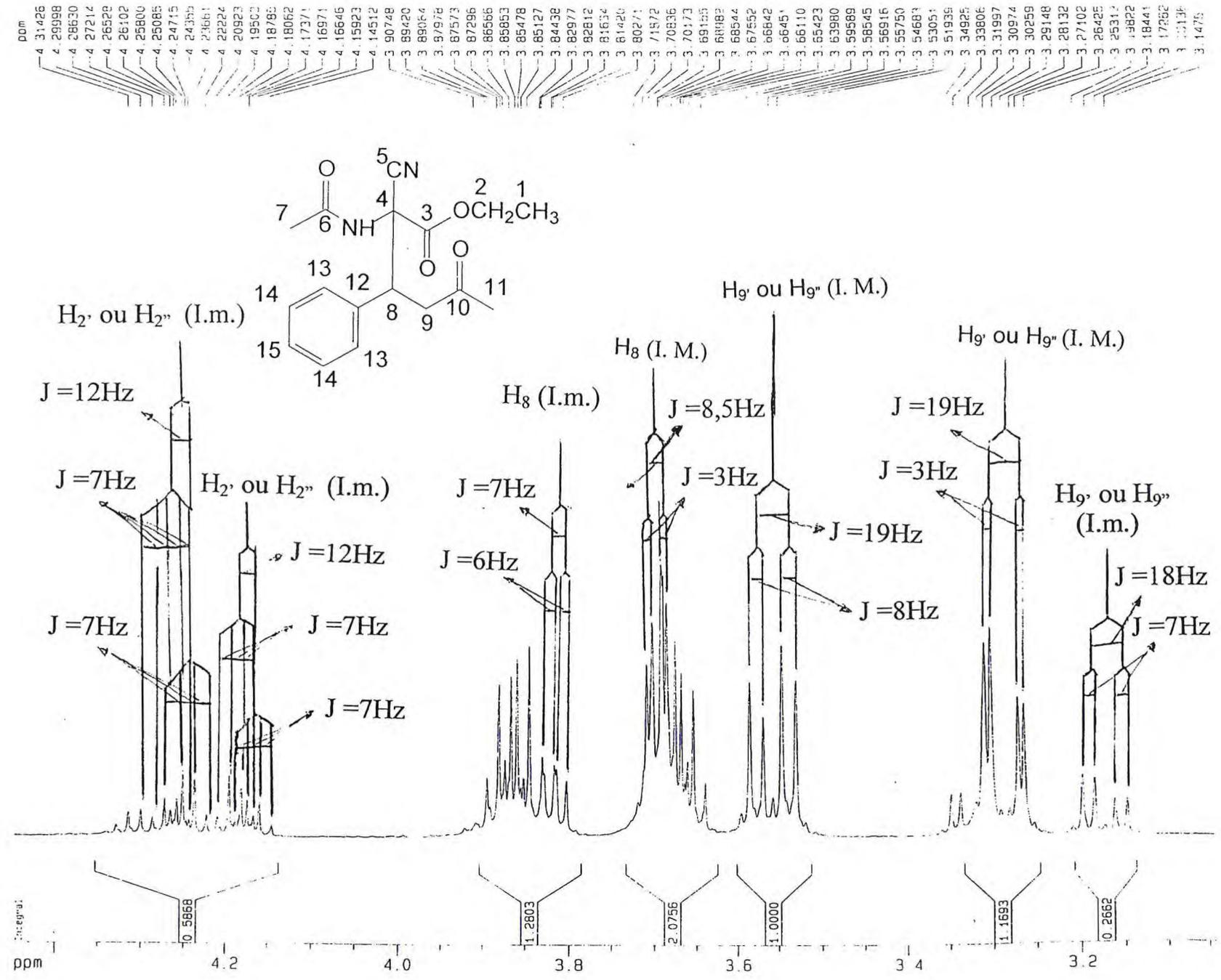


Figura 77a – Expansão da região  $\delta_H$  3,1 – 4,4ppm.



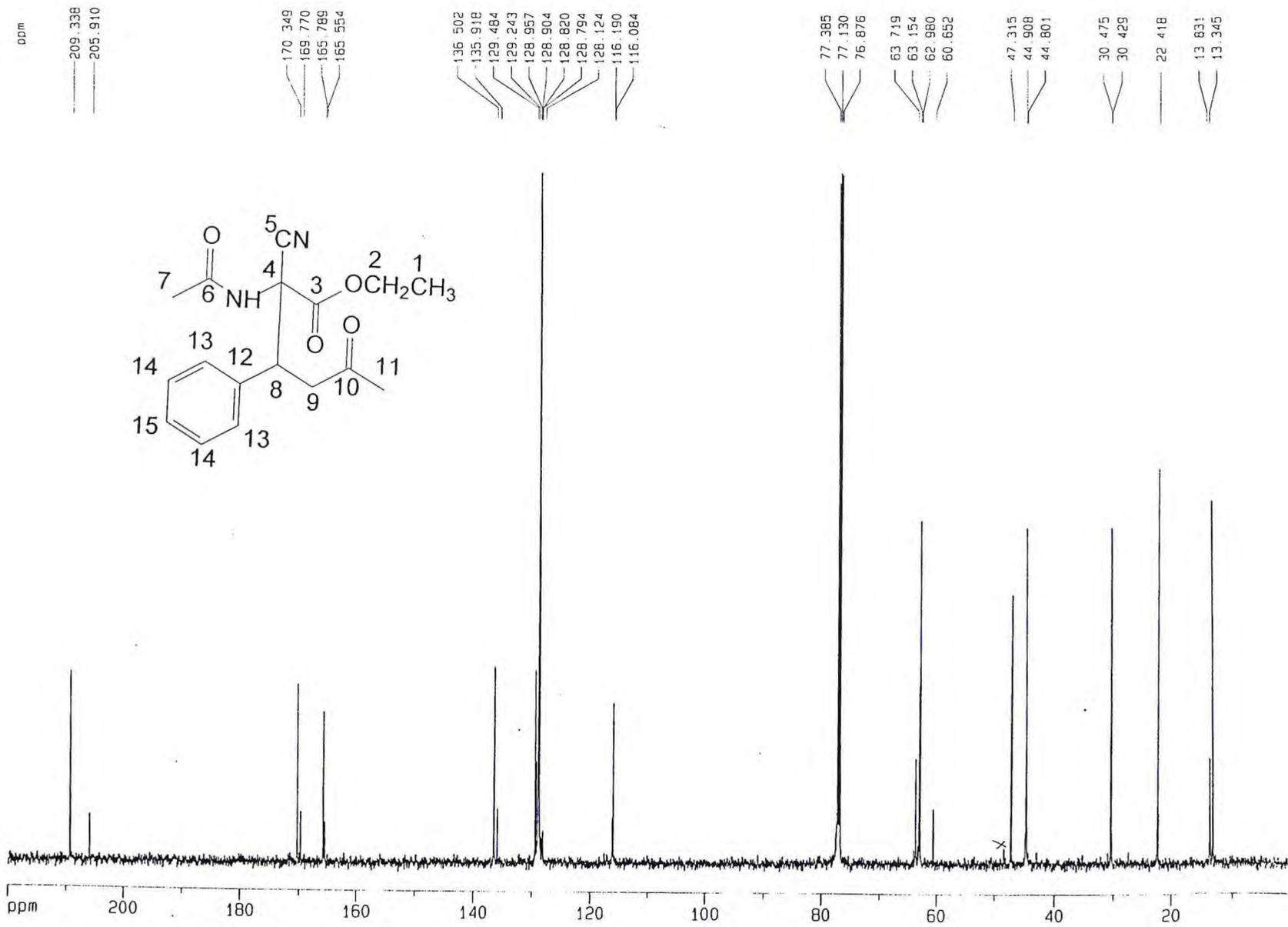


Figura 78 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto 117b.

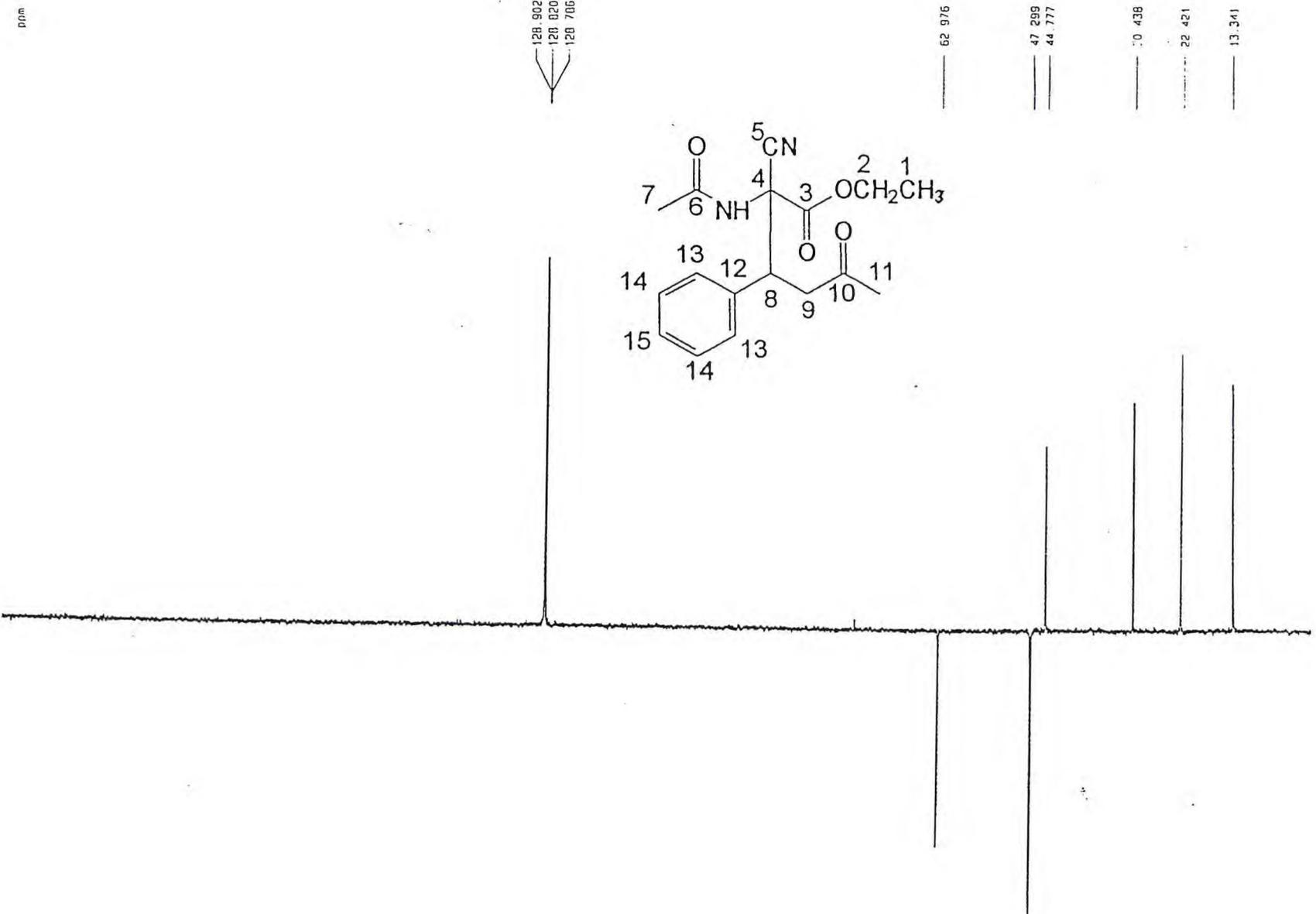
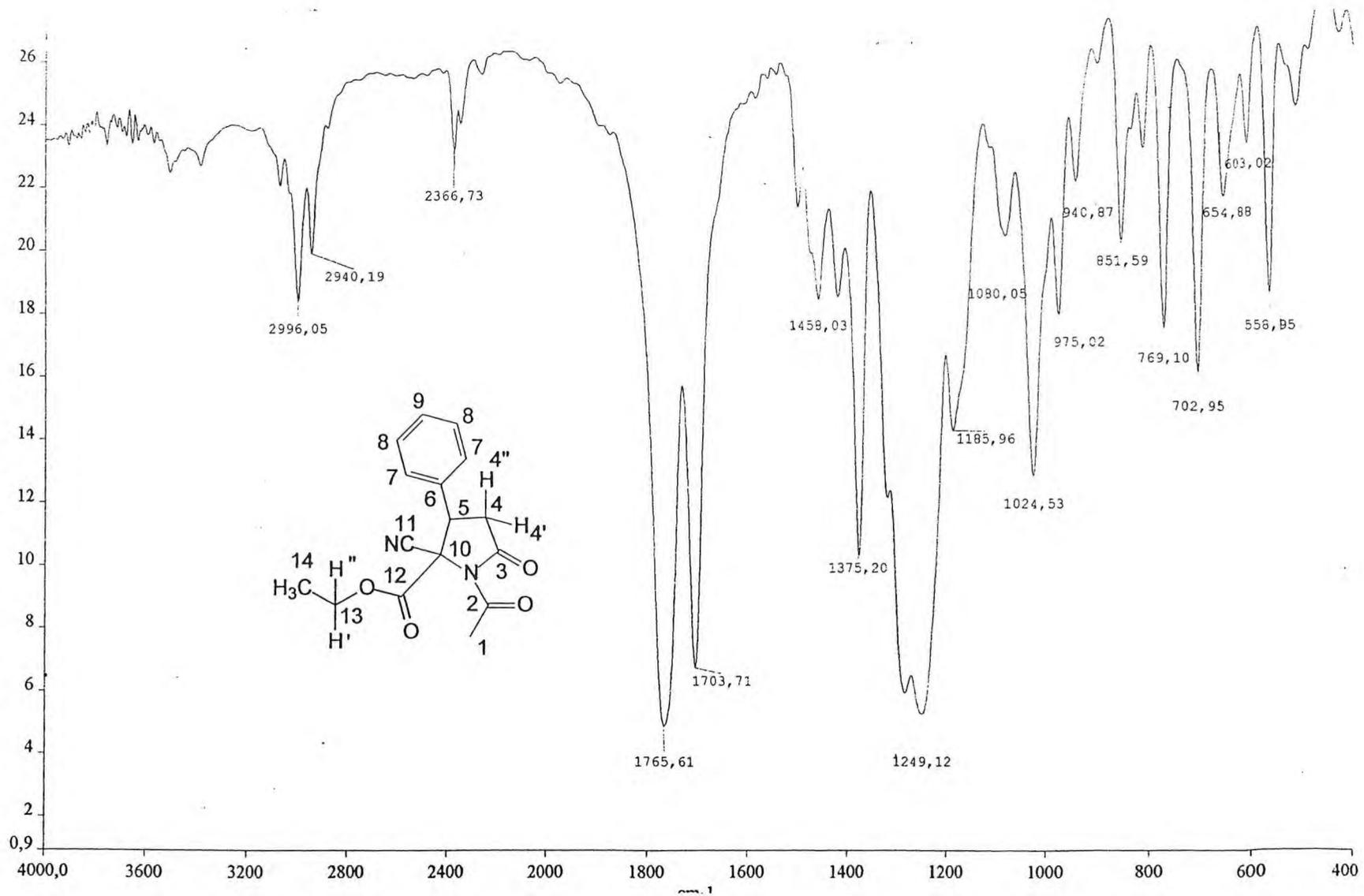


Figura 79 – Espectro de RMN DEPT 135° (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 117b.

Figura 80 – Espectro de I.V. (KBr) ( $\nu - \text{cm}^{-1}$ ). do aduto 118.



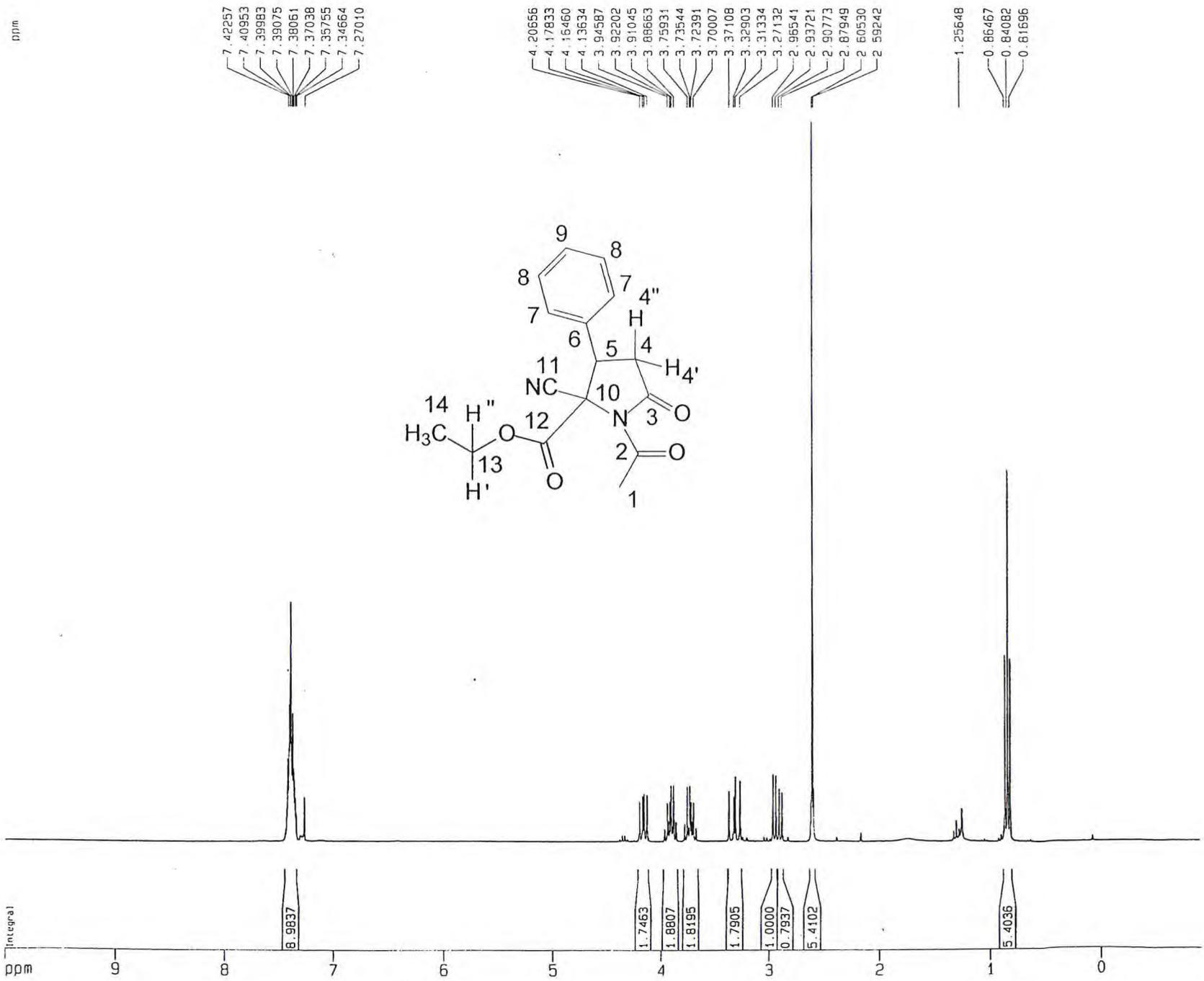
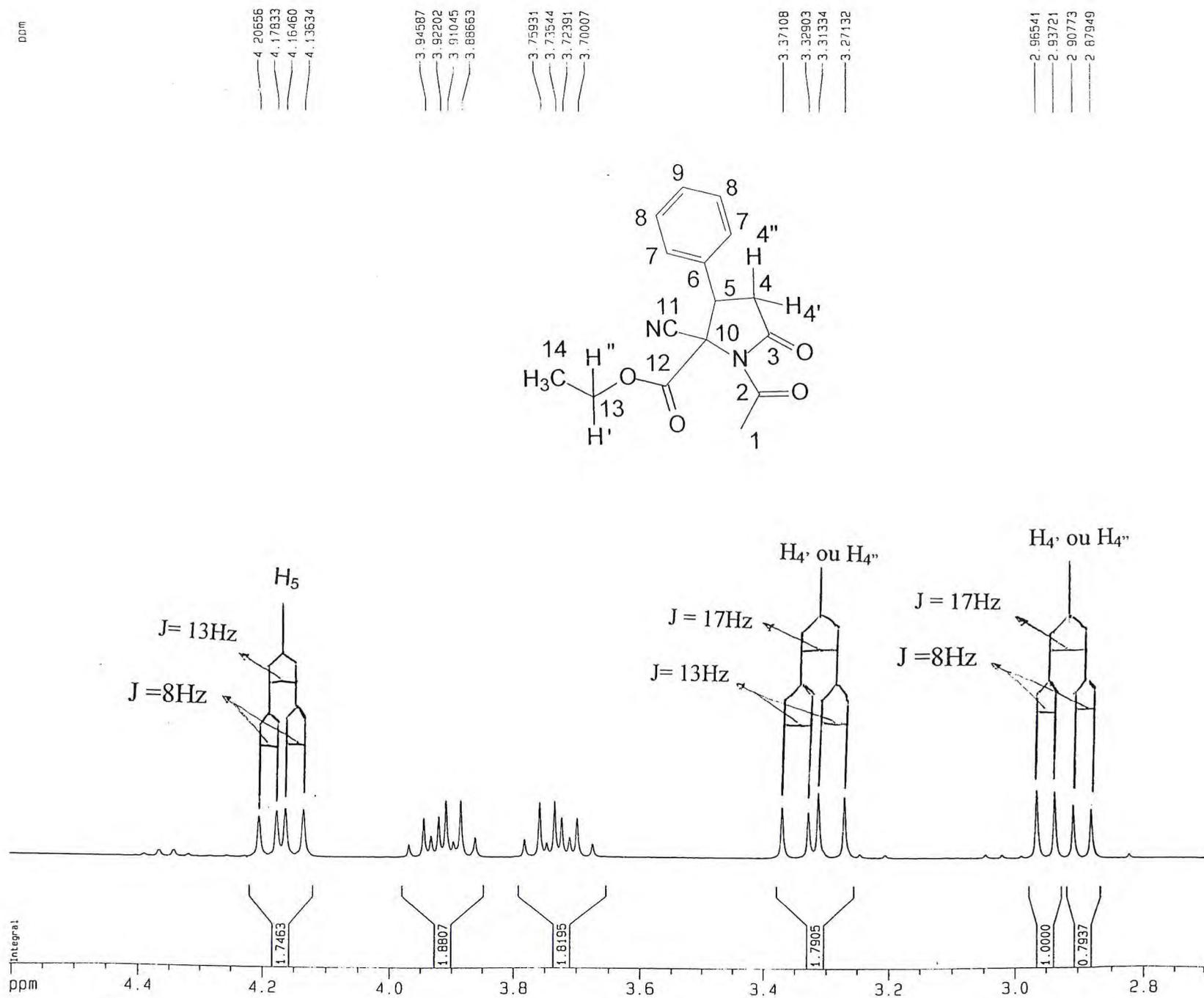


Figura 81 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto **118** (diastereoisômero majoritário).

Figura 81a – Expansão da região  $\delta_H$  2,8 – 4,4ppm.



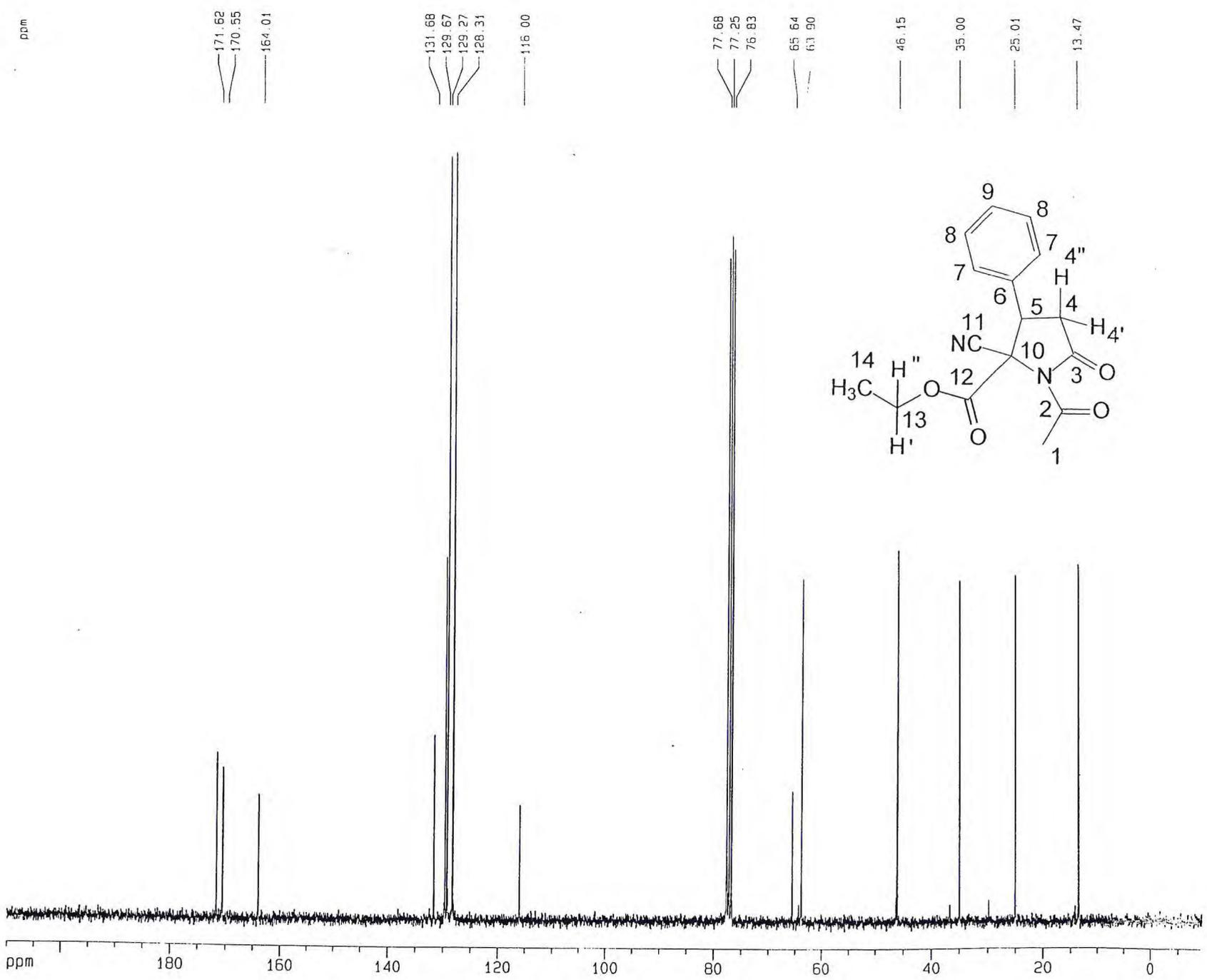


Figura 82 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto 118 (diastereoisômero majoritário).

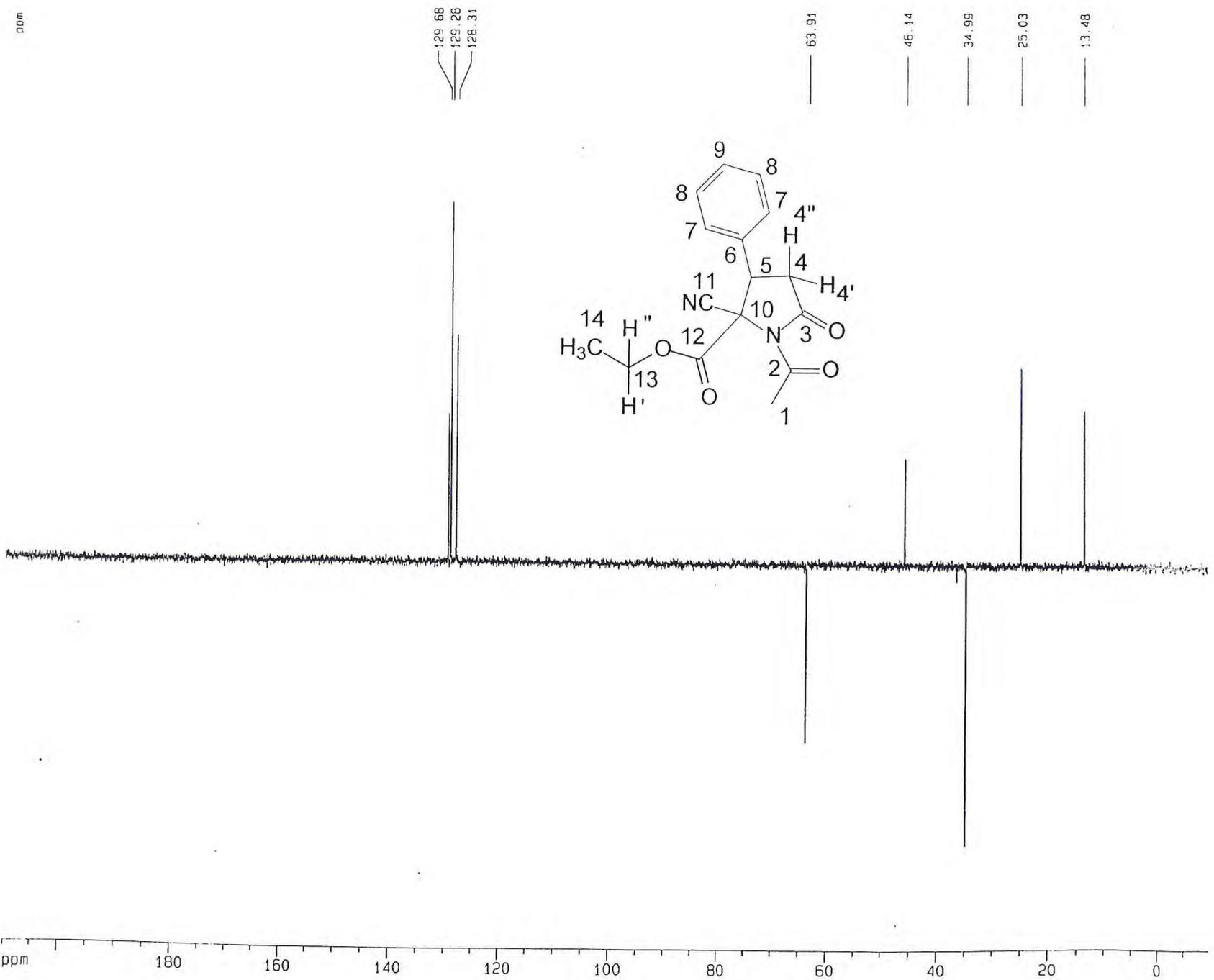


Figura 83 – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 118 (diastereoisômero majoritário).

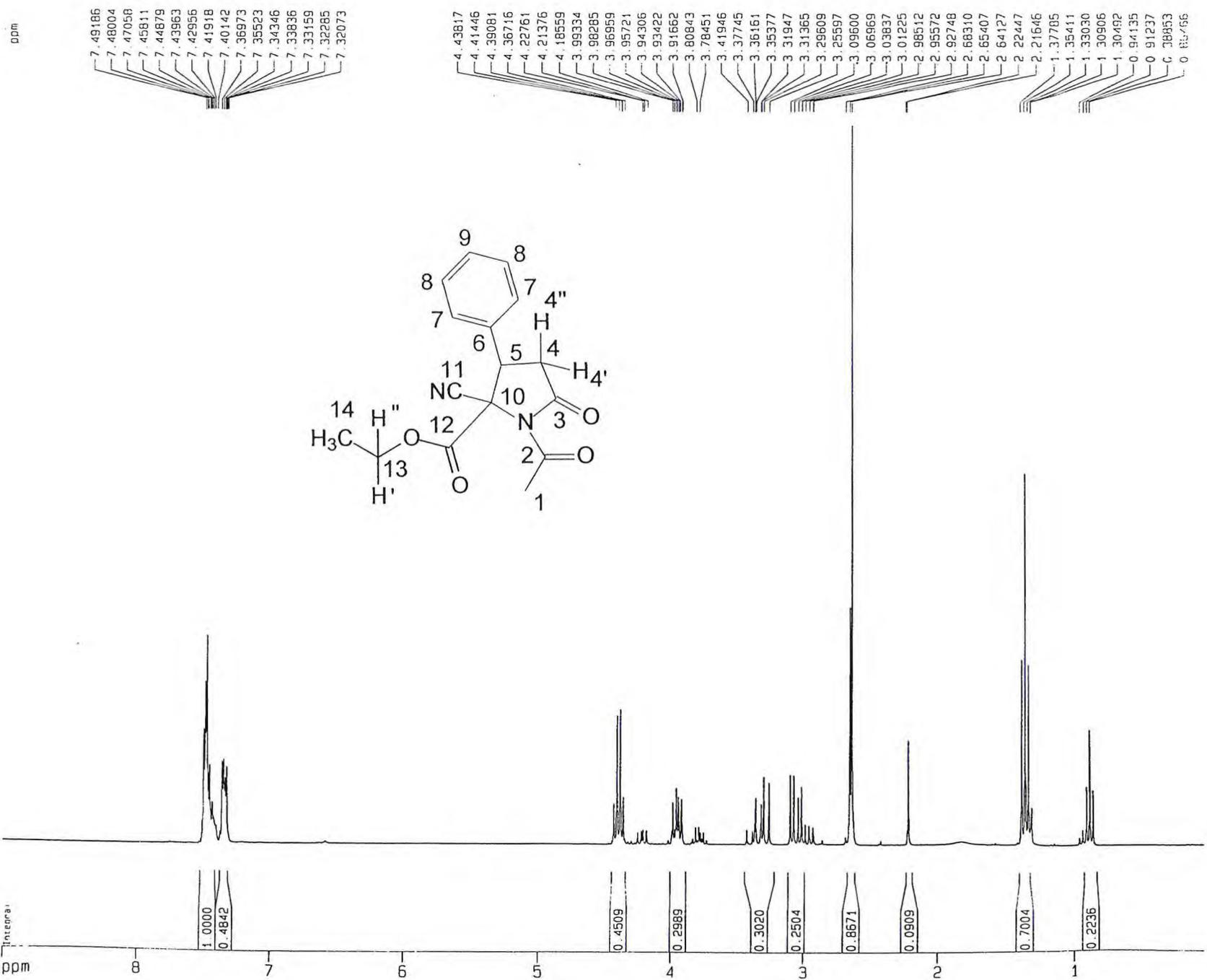
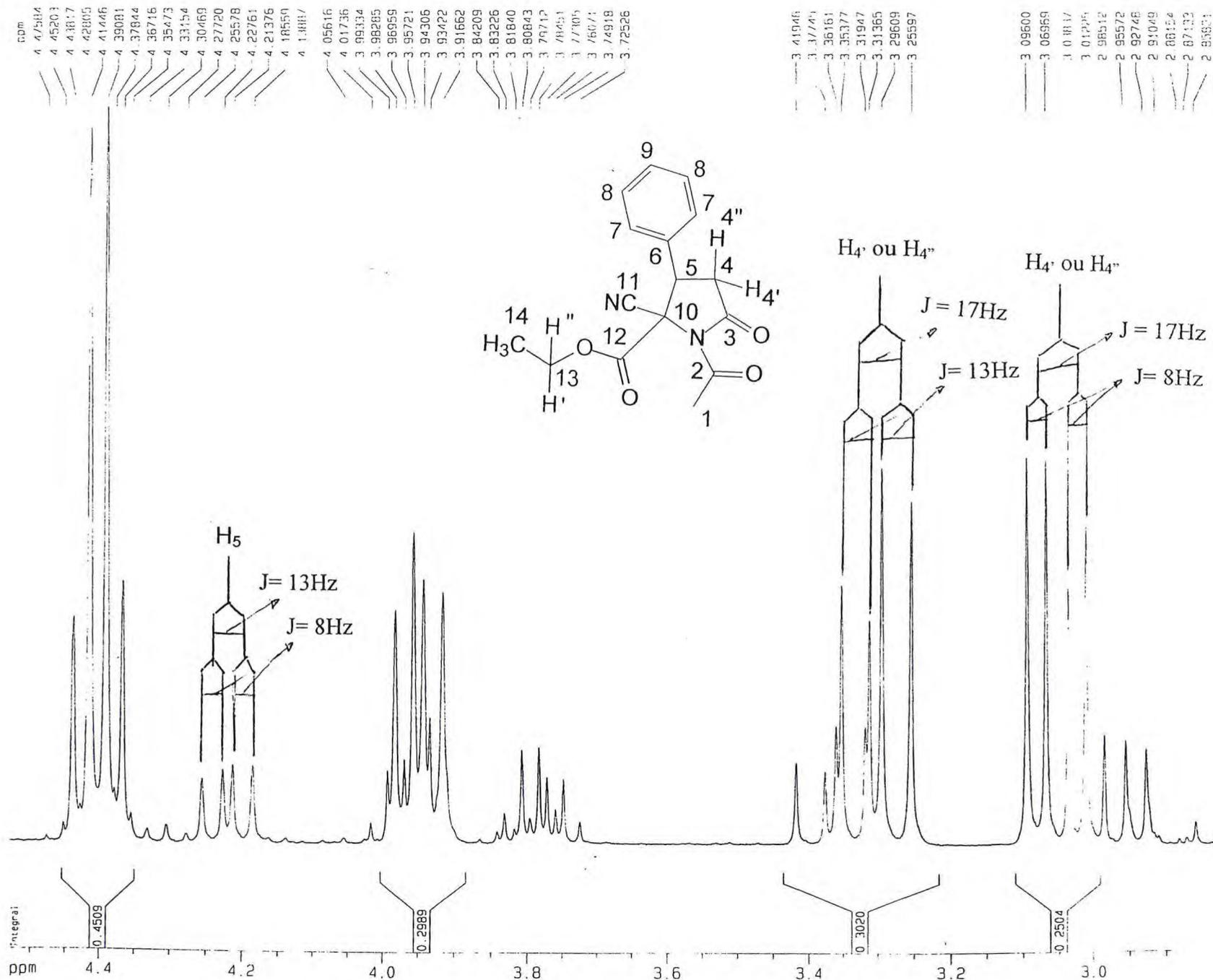
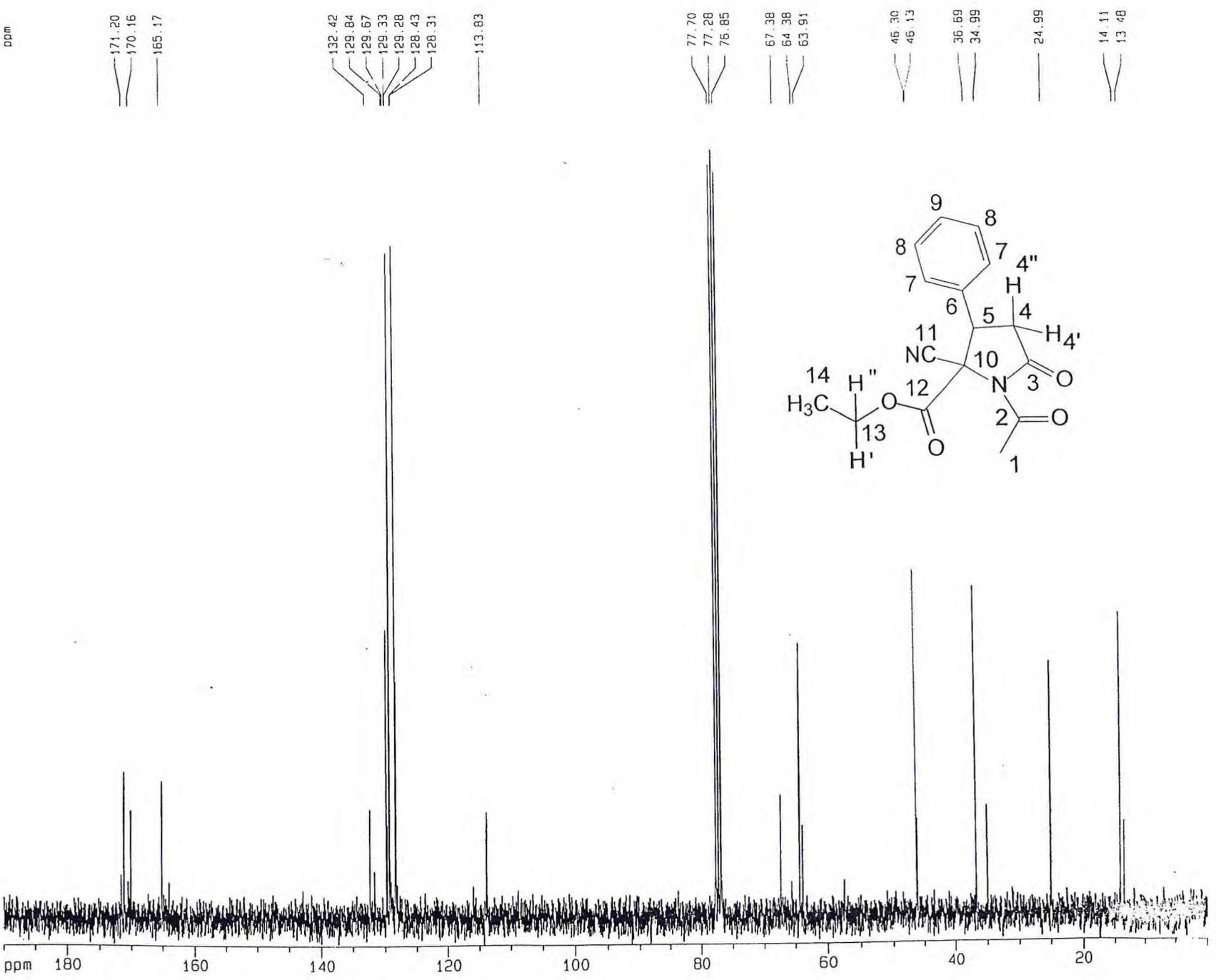


Figura 84 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 118 (diastereoisômero minoritário).

Figura 84a – Expansão da região  $\delta_H$  2,8 – 4,5ppm.





**Figura 85** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto **118** (diastereoisômero minoritário).

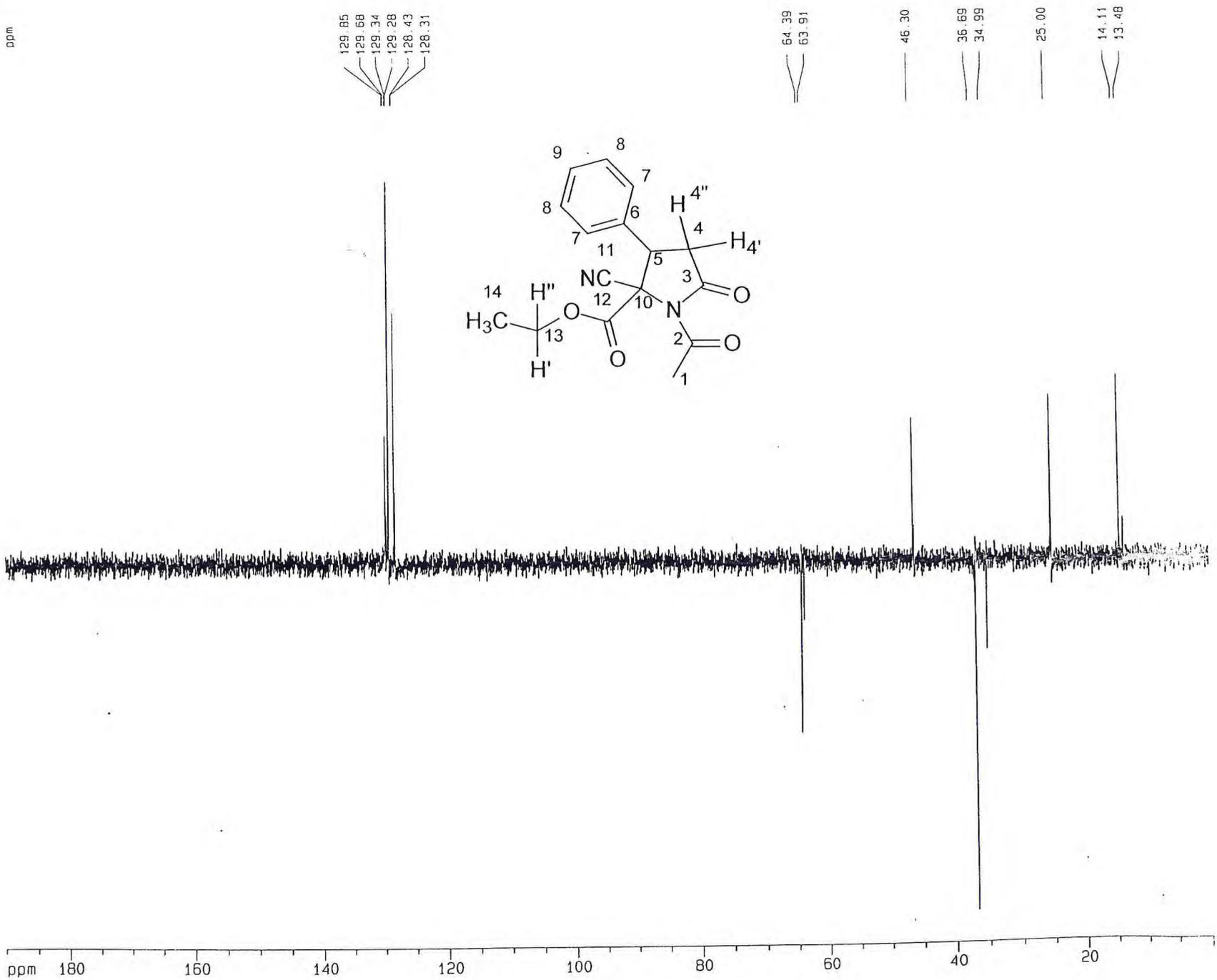


Figura 86 – Espectro de RMN DEPT 135° (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto 118 (diastereoisômero minoritário).

## 5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. Juaristi, E.; *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, John Wiley & Sons, Inc.; **1991**, (PG-106).
2. ApSimon, J.W.; Seguin, R.P.; *Tetrahedron Report*, **1979**, 69, 2797-2842.
3. a) Morrison, J.D.; Mosher, H.S.; *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall Englewood-Cliffs, N.J. **1972**. b) Morrison, J.D.; Mosher, H.S.; *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society: Washington, **1976**, 4-6.
4. Mackie, R. K.; Smith, D. M.; *Guidebook to Organic Synthesis*, Logman London, New York, **1982**.
5. Brown, J.M.; Davies, S.G.; *Nature*, **1989**, 342, 631.
6. Starks, C.M.; Liotta, C.; *Phase Transfer Catalysis – Principles and techniques*, Academic Press, New York, **1978**.
7. Dehmlov, E.V.; Dehmlov, S.S.; *Phase Transfer Catalysis*, 3<sup>o</sup> Ed. Verlag Chemie Weinheim, **1993**.
8. Goldberg, Y.; *Phase Transfer Catalysis – Selected Problems and Applications*, Gordon and Brech, Yverdon, Reading, **1992**.
9. Lucchese, A.M.; Marzorati, L.; *Química Nova*, **2000**, 23(5), 641-652.
10. Cram, D.J.; Sogah, G.D.Y.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 13, 625-628.
11. López, M.A.; Lomas, M.M.; Penadés, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27(30), 3551-3554.
12. López, M.A.; Barbero, J.J.; Lomas, M.M.; Penades, S.; *Tetrahedron*, **1988**, 44(5), 1535-1543.
13. Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(51), 7229-7230.
14. Dehmlov, E.V.; Knufinke, V.; *Liebigs Ann Chem.*, **1992**, 283-285.
15. Maarschalkerwaard, D.A.H.; Willard, N.P.; Pandit, U.K.; *Tetrahedron*, **1992**, 48(40), 8825-8840.
16. Crosby, J.; Stoddart, J.F.; Sun, X.; Venner, M.R.V.; *Synthesis*, **1993**, 141-145.
17. Tőke, L.; Fenichel, L.; Albert, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(33), 5951-5954.
18. Takasu, M.; Wakabayashi, H.; Furuta, K.; Yamamoto, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(52), 6943-6946.
19. Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K.; *Heterocycles*, **1992**, 33(2), 493-495.
20. Bakó, P.; Szöllősy, A.; Bombicz, P.; Tőke, L.; *Synlett*, **1997**, 291-292.

21. Bakó, P.; Novák, T.; Ludányi, K.; Pete, B.; Tőke, L.; Keglevich, G.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 2373-2380.
22. Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllősy, A.; Czugler, M.; Keglevich, G.; Tőke, L.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 203-209.
23. Brunet, E.; Poveda, A.M.; Rabasco, D.; Oreja, E.; Font, L.M.; Batra, M.S.; Rodríguez-Ubis, J.C.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, 5(5), 935-948.
24. Tőke, L.; Bakó, P.; Keserü, G.M.; Albert, M.; Fenichel, L.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 213-222.
25. Watanabe, H.; Lijima, T.; Fukuda, W.; Tomoi, M.; *Reactive & Functional Polymers*, **1998**, 37, 101-109.
26. Marchand, A.P.; Chong, H.S.; Ganguly, B.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 4695-4700.
27. Prabakaran, N.; Sundararajan, G.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 1053-1058.
28. Belokon, Y.N.; Kochetkov, K.A.; Churkina, T.D.; Ikonnikov, N.S.; Chesnokov, A.A.; Larionov, O.V.; Parmar, V.S.; Kumar, R.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 851-857.
29. Belokon, Y.N.; Kochetkov, K.A.; Churkima, T.D.; Ikonnikov, N.S.; Vyskocil, S.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 1723-1728.
30. Belokon, Y. N.; North, M.; Kublistiki, V.S.; Ikonnikov, N.S.; Krasik, P.E.; Maleev, V.I.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6105-6108.
31. Belokon, Y.N.; Davies, R.G.; North, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7245-7248.
32. a) Crick, D.; Halpen, M.; *Industrial Phase-Transfer Catalysis*, **2003**, 17, 1-15;  
b) O'Donnell, M. J.; *Aldrichimica Acta*, **2001**, 34, 3-15.
33. a) Kleeman, A.; Lenchtenberger, W.; Hoppe, B.; Tanner, H.; *Amino Acids in Ullman's Encyclopedia of Industry Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1985**, A2,p-57. b) Lion Corp.; *Chem. Abst.*, **1984**, 101:136807e. c) Lion Corp. *Chem. Abst.*, **1986**, 104:39510g. d) Nakamura, S.; Kmokawa, H.; *Chem. Abst.*, **1986**, 105:196980y. e) Mzushina, M.; Nakamura, S.; Kmokawa, H.; *Chem. Abst.*, **1986**, 105:196981z. f) Malik, Z.A.; Masud, N.; Haq, I.; Mirza, T.; *Chem. Abst.*, **1986**, 105:21531a. g) Seebach, D.; Weber, T.; *Chem. Abst.*, **1987**, 107:232788r. h) Matzke, M.; Militzer, H.C.; Mittendorf, J.; Kunisch, F.; Schimidt, A.; Schoenfel, W.; Ziegelbaner, K.; *Chem. Abst.*, **1997**, 126:186375z. i) Silverman, R.B.; Huang, H.;

- Zhang, H.Q.; *Chem. Abst.*, **1998**, 129:33 9884d. j) O'Donnell, M.J.; Wu, S.; *Tetrahedron Asymmetry.*, **1992**, 3(5), 591. k) Jefford, C.W.; Wang, J.B.; Zhi-Hui, L.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(47), 7557. l) Boukhis, S.; Souizi, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40,1669.
34. O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Wu, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2353-2355.
35. O'Donnell, M.J.; Wu, S.; Huffman, J.C.; *Tetrahedron*, **1994**, 50(15), 4507-4518.
36. Corey, E.J.; Xu, F.; Nox, M.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12414-12415.
37. Barry Lygo; Philip G. Wainwright; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(49), 8595-8598.
38. Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1385-1388.
39. Ritzén, A.; Frejd, T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 3419.
40. a) Guo, Z.W.; Salamonczyk, G.M.; Han, K.; Machiya, K.; Srih, C.J.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6700; b) Bigot, A.; Zhu, J.; *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 551;. c) Jmg, M.E.; Starkey, L.S.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8815; d) Janetka, J.W.; Rich, D.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6488; e) Pearson, A.J.; Chellian, M.V.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3087; f) Evans, D.A.; Dinsmore, C.J.; Ratz, A.M.; Evard, D.A.; Barrow, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3417.
41. Lygo, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1389-1392.
42. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6519-6520.
43. Ooi, T.; Takenchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5228-5229.
44. Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, J.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8339-8342.
45. Chinchilla, R.; Mazon, P.; Nájera, C.; *Tetrahedron Asymmetry.*, **2000**, 11, 3277-3281.
46. Jew, S.S.; Jeong, B.S.; Yoo, M.S.; Huh, H.; Park, H.G.; *Chem Commun.*, **2001**, 1244.
47. Park, H.G.; Jeong, B.S.; Yoo, M.S.; Park, M.K.; Huh, H.; Jew, S.S.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42,4645.
48. Chinchilla, R.; Mazon, P.; Nájera, C.; *Tetrahedron Asymmetry.*, **2002**, 13, 927-931.
49. Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Takahashi, H.; Nakata, T.; *Tetrahedron.*, **2001**, 57, 8959-8964.

50. Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2832.
51. Shibusguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekina, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9539-9543.
52. Maruoka, K.; Ooi, T.; *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3013-3028.
53. Conn. R.S.E.; Lovell, A.V.; Karady, S.; Weinstock, L.M.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4710-4711.
54. Kawara, A.; Taguchi, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(47), 8805-8808.
55. Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Beusaid, Y.; Combet-Farnoux, C.; Mioque, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(38), 4601-4602.
56. Bram, G.; Sausonlet, J.; Galons, H.; Mioque, M.; *Synth. Commun.*, **1988**, 18(4), 367-380.
57. Delle, E.; Jullien, I.; Le Garrec, L.; Loupy, A.; Sansoulet, J.; Zapamcha, A.; *J. Chromatogr.*, **1988**, 450, 183-189.
58. Loupy, A.; Sansoulet, J.; Zapaducha, A.; Meriene, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(3), 333-336.
59. Loupy, A.; Zapaducha, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(3), 473-476.
60. a) Mattos, M. C. de; *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, USP-SP, **1996**;  
b) de Mattos, M.C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C.; *VII Brazilian Meeting on Organic Síntesis*, Rio de Janeiro, Brasil, **1996**, PS-133.
61. Marzorati, L.; Mattos, M. C.; Wladislaw, B.; Vitta, C. D.; *Synthetic Communications*, **2002**, 32(9), 1427-1435.
62. Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Sánchez-Vendrí, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(13), 2359-2362.
63. Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdrí, P.; *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 1835-1844.
64. Penard, T.; Plaquevent, J.C.; Desmurs, J.R.; Hibrault, D.; *Organic Letters.*, **2000**, 2(19), 2959-2962.
65. Kim, D.Y.; Huh, S C.; Kim, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6299-6301.
66. Kim, D.Y.; Huh, S.C.; *Tetrahedron.*, **2001**, 57, 8933-8938.
67. Lins, F. F. T.; Cunha, L. P.; Pouliquen, Y. B. M.; Lemos, T. L. G.; Mattos, M. C.; *Z. Naturforsch.*, **2004**, 59b, 305-309.
68. Perrin, D.D.; Armarego, M.L.F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, **1988**, 3<sup>a</sup>

Edition, Pergamon Press, Oxford.

69. Vogel, A.I.; *Química Orgânica- Análise Orgânica Qualitativa*, 1996, Val. 2, 3ª Edição, Editora ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro.

70. *Catalog Handbook of Chemicals* – Aldrich Chemical Company, Inc., 1986-7.

71. *Handbook of Chemistry and Physics* CRC, 64, ed. Boca raton, CRC

72. a) Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S.; *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 2951; b) Fuson, R.C.; Christ, R. A.E.; Whitman, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 2451.

73. Sunrell, G.; Ziel, M.; Huber, E.J.; Ham, G.E.; Sharamm, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 4313.

74. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 1214 (Supplementary Material).

75. Lins, F. F. T.; *Dissertação do Mestrado*, Depto. De Química Orgânica e Inorgânica - UFC-CE, 2000.