

Universidade de Brasília – UnB
Instituto de Química – IQ

**Investigação do uso de um complexo quiral nióbio-
diimina na reação de Henry enantiosseletiva**

Joice Ferreira do Prado

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília

Março/2009

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação

Investigação do uso de um complexo quiral níbio- diimina na reação de Henry enantiosseletiva

Joice Ferreira do Prado

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília
como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, 30 de março de 2009.

Aos meus pais, Maria das Graças e João Rodolfo.

Agradecimentos

A Deus pela luz em meu caminho e em minhas escolhas e, principalmente, por me permitir chegar até aqui;

Ao Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade pela confiança, paciência, orientação, amizade e entusiasmo compartilhado. Pelo exemplo como orientador, pesquisador e professor. Foi um privilégio conviver e desfrutar de seus conhecimentos e competência.

Ao Prof. Dr. Antonio Luiz Braga e seu aluno Ricardo da UFMS pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho e por ter cedido tempo as análises de cromatograma. Muito obrigado!

Aos meus pais e irmão que sempre acreditaram em mim e me deram total apoio, sendo a base e o sustento para o meu crescimento. Pelas condições que me foi dada para ter conseguido chegar ao final deste trabalho. Pelo carinho e compreensão. Obrigada por tudo!

A minha mais nova família, Dona Camila, Cristiane Ganda, Rosilene, Rosineide, Isabela, Rogério e sua esposa, e todos outros membros desta família que me acolheram também como parte deste aqui em Brasília. Nunca esquecerei dos cuidados e carinhos que sempre tiveram por mim. Aprende muito com todos eles e levo isso por toda a minha vida.

Ao meu pai e orientador espiritual Padre José Emerson pela acolhida excepcional aqui em Brasília. Por tantas vezes ter se doado de coração em prol da minha vida e de toda a minha família. Por ter estado sempre ao meu lado todo o momento que precisei. Por ter me mostrado o que é o verdadeiro amor. Pelo exemplo de vida. Tudo isso foi muito importante para mim.

A minha família pelo carinho, compreensão e confiança depositada em mim. Pelo grande apoio e ajuda.

Aos meus amigos Alexandre, Deangelis, Mariana, Pollyana, Andiare e seu marido Junior por terem sido grandes companheiros. Por terem me ajudado nos momentos que sempre precisei. Por terem sido verdadeiros amigos.

Aos professores e técnicos do RMN e IV do Instituto de Química da UnB: Prof. Dra Inês, Prof. Dra. Valeria e Seu Wilson, pelas muitas análises que lhes custaram tempos.

Aos colegas de laboratório do LaQMOS: Adolfo, Angélica, Denio, Eufranio, Felipe, Ligia, Otilie, Patrícia, Rafael, Ricardo (Coiso), Thiago e Wender. Pelas muitas ajudas e contribuição em conhecimentos. Pelos momentos de descontração.

Ao meu sempre Prof. Guilherme, pela orientação, paciência e amizade. Por ter me ensinado a gostar de Química Orgânica. Por ter sido para mim um exemplo de um bom profissional. Por ter acreditado e confiado em mim.

Aos colegas do laboratório vizinho: Afrânio, Jocilene, Jonas, Lucas, Paola, pela amizade e companheirismo.

Aos colegas: Dino, Luciana, Tarcisio e Wagner, pela amizade, companheirismo e contribuição nos conhecimentos. Por vários momentos, alegres vividos.

As colegas: Valeria e Daniela pela amizade, companheirismo e contribuição nos conhecimentos.

Aos novos amigos conquistados durante o BMOS: Anderson e Vanda. Por terem me ajudado com seus conhecimentos.

Aos professores da UEG pelos ensinamentos e contribuição na minha formação.

Aos professores do IQ da UnB que me ensinaram e ajudaram por toda o mestrado. Ao Instituto de Química da UnB e Secretaria de Pós-Graduação por serem sempre tão prestativos e atenciosos.

À professora Inês, Rafael, Ligia, Denio e Otilie pelos espectros de RMN. Ao Denio pelas análises de cromatograma em Santa Maria.

A CBMM pela contribuição do pentacloreto de nióbio, reagente principal e essencial para o desenvolvimento do trabalho.

A CAPES, CNPq, Finatec e IQ/UnB pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.

Resumo

Catalisadores quirais são de relevante interesse para a maioria dos químicos orgânicos, uma vez que possibilitam a obtenção de compostos quirais enantiomericamente puros, algo de enorme impacto em grandes indústrias de fármacos, agroquímicos, fragrâncias, sabonificantes etc. Até mesmo na produção de coquetéis para o tratamento de portadores de HIV está sendo utilizada tal metodologia. A primeira parte deste trabalho dirigiu-se à concepção de estruturas e ao estabelecimento de seqüências sintéticas simples adequadas à obtenção de novos ligantes quirais, partindo de precursores de baixo custo. O metal de coordenação com esses novos ligantes foi o nióbio na forma de pentacloreto de nióbio (NbCl_5), bastante eficiente como um ácido de Lewis. Este complexo por sua vez foi caracterizado a fim de se tentar obter sua forma estrutural e, conseqüentemente, propor um processo mecanístico para a reação de Henry. Os catalisadores quirais de nióbio desenvolvidos foram ensaiados na reação de Henry, na qual verificou-se que a melhor condição foi o uso do THF como solvente, Et_3N como base, com reação à temperatura ambiente e no modo de adição inversa dos reagentes. Desta forma, os produtos foram obtidos em altos rendimentos e excessos enantioméricos que variaram de 0 a 81%.

Abstract

Chiral catalysts are of great relevance for the majority of organic chemists, since they allow the formation of enantiomerically pure chiral compounds, something of huge impact in big industries such as pharmaceutical, agrochemicals, fragrances, saponificantes et. This methodology is being used even in the production of cocktails for the treatment of Aids. The first part of this study addressed the design of structures and the establishment of simple synthetic sequences appropriate to obtain new chiral ligands, from precursors of low cost. The metal of coordination with these new ligands was niobium as niobium pentachloride (NbCl_5), very effective as an Lewis-acid. This complex in turn was characterized in order to seek their structural form and therefore propose a mechanistic process for the reaction of Henry. The chiral catalysts have been developed for niobium tested in the reaction of Henry in which it was found that the best condition was the use of THF as solvent, Et_3N as base, with reaction at room temperature and in inverse order of addition of reagents. Thus, the products were obtained in high yields and enantiomeric excesses ranging from 0 to 81%.

Abreviaturas

| | |
|------------------|---|
| °C | Graus Celsius |
| δ | Deslocamento Químico em ppm |
| [α] _D | Rotação ótica específica |
| ee | Excesso enantiomérico |
| h | Horas |
| min. | Minutos |
| Bn | Benzila |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| CG | Cromatografia gasosa |
| CC | Cromatografia em coluna |
| TMS | Tetrametil-silano |
| DIPEA | Diisopropiletilenamina |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| BINOL | 1,1'- Bi-2-naftol |
| BSA | N,O-bis(trimetilsilil)acetamida |
| TMS | Trimetilsilano |
| NMI | N-Metilimidazol |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| ECD | Cromatografia gasosa acoplada à detecção de captura de elétrons |
| IV | Espectroscopia de infravermelho |
| J | Constante de acoplamento em Hertz |

| | |
|----------------------|---|
| Me | Metila |
| Ph | Fenila |
| Et | Etila |
| <i>i</i> -Bu | <i>iso</i> -Butila |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butila |
| THF | Tetrahidrofurano |
| PEG | Poli-(etilenoglicol) |
| ppm | Partes por milhão |
| RMN- ¹³ C | Ressonância magnética nuclear de carbono 13 |
| RMN- ¹ H | Ressonância magnética nuclear de hidrogênio |
| T.A. | Temperatura ambiente |

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Ligantes em Catalisadores Quirais | 6 |
| 1.1.1. Catalisadores Quirais de Boro | 6 |
| 1.1.2. Catalisadores Quirais de Zinco | 8 |
| 1.1.3. Catalisadores Quirais de Titânio | 10 |
| 1.1.4. Catalisadores Quirais de Chumbo | 11 |
| 1.1.5. Catalisadores Quirais de Paládio | 14 |
| 1.1.6. Catalisadores Quirais de Cobre | 16 |
| 1.1.7. Catalisadores Quirais de Lantanídeos | 26 |
| 1.1.8. Catalisadores Quirais de Estanho | 30 |
| 1.1.9. Catalisadores Quirais de Alumínio | 35 |
| 1.2. Nióbio Como Ácido de Lewis em Catálise Assimétrica | 36 |
| 1.3. Reação de Henry | 43 |
| 1.3.1. Catálise Assimétrica na Reação de Henry | 44 |
| 2. Objetivos | 51 |
| 3. Resultados e Discussão | 52 |
| 3.1. Escolha do Ligante Quiral | 52 |
| 3.2. Preparação do Ligante Imina | 52 |
| 3.3. Preparação dos Catalisadores Quirais de Nióbio | 54 |
| 3.4. Reação de Henry ou Reação de Nitroaldol | 58 |
| 3.4.1. Escolha do Solvente e Temperatura | 59 |

| | |
|---|----|
| 3.4.2. Escolha da Base | 62 |
| 3.4.3. Estequiometria do Ligante em Função do NbCl ₅ | 64 |
| 3.4.4. Variação do Aldeído da Reação de Henry | 65 |
| 3.4.5. Modo de Adição dos Reagentes | 66 |
| 3.4.6. Aspectos Mecanísticos | 67 |
| 4. Conclusões | 69 |
| 5. Parte Experimental | 71 |
| 5.1. Preparação de Reagentes e Aparelhagem | 71 |
| 5.2. Procedimento geral para a síntese do ligante (6 <i>E</i> , 13 <i>E</i>)- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -bis((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptano-2-ilideno)etano-1,2-diamina a partir da cânfora. | 72 |
| 5.3. Procedimento geral para a síntese do catalisador diimina quiral de nióbio. | 70 |
| 5.4. Procedimento geral para reação de Henry | 71 |
| 5.4.1. Modo Inverso. | 74 |
| 5.4.2. Modo Normal. | 75 |
| 6. Referências Bibliográficas | 83 |
| 7. Anexos | 87 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Algumas substâncias enantioméricas que apresentam características distintas. | 3 |
| Figura 2. Princípio geral de um ciclo catalítico. | 6 |
| Figura 3. Ligantes aminoálcoois estudados por Kaptein e colab. | 9 |
| Figura 4. Estados de transição propostos por Davis e colab. | 10 |
| Figura 5. Ligantes quirais de iminas, obtidos a partir de cânfora. | 12 |
| Figura 6. Ligantes iminopiridinas. | 17 |
| Figura 7. Estados de transição propostos por Pedro e colab. | 20 |
| Figura 8. Ligante diamina derivado da cânfora. | 21 |
| Figura 9. Proposta de estado de transição. | 25 |
| Figura 10. Ligantes diiminas quirais. | 27 |
| Figura 11. Estado de transição da reação de Baylis-Hillman proposto por Chen e colab. | 30 |
| Figura 12. Ligantes quirais de bis-oxazolina e pibox utilizados em coordenação com o nióbio. | 37 |
| Figura 13. Proposta estrutural do catalisador quiral de nióbio. | 38 |
| Figura 14. Complexo do ligante tridentado derivado do BINOL em coordenação com o nióbio. | 39 |
| Figura 15. Complexo do “Binolam” (S)- 96 | 47 |
| Figura 16. Ligante de imina. | 52 |
| Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H do ligante imina. | 53 |

| | |
|--|----|
| Figura 18. Espectro de RMN- ¹³ C do ligante imina. | 54 |
| Figura 19. Espectros de RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C do complexo (1 mol do ligante para 1 mol do NbCl ₅) respectivamente. | 56 |
| Figura 20. RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C do complexo (2 mol do ligante para 1 mol do NbCl ₅) respectivamente. | 57 |
| Figura 21. Prováveis estruturas de coordenação do nióbio com o ligante. | 58 |
| Figura 22. Cromatograma do produto da Reação de Henry. | 62 |
| Figura 23. Cromatograma do produto da Reação de Henry do modo de adição inversa. | 67 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Análise dos 4 ligantes aminoálcoois utilizados na reação de aziridinação. | 13 |
| Tabela 2. Ligante 30 em coordenação com o Pd(OAc) ₄ , na reação com a <i>N</i> -aminoftalimida. | 14 |
| Tabela 3. Análise dos ligantes para a reação de Henry. | 18 |
| Tabela 4. Reação oxidativa de 2-naftóis catalisada pelo complexo (-)- 58 -Cu(OTf). | 21 |
| Tabela 5. Estudo dos metais em coordenação com ligantes quirais na reação de Baylis-Hillman. | 28 |
| Tabela 6. Complexo 58 -La(OTf) ₃ para a Reação de Baylis-Hillman. | 29 |
| Tabela 7. Emprego dos complexos de nióbio para a reação de Diels-Alder. | 37 |
| Tabela 8. Reação do peróxido de meso-ciclohexano com a anilina. | 40 |
| Tabela 9. Análise do ligante tetradentado derivado do BINOL para a reação do peróxido de meso-ciclohexano com a anilina. | 41 |
| Tabela 10. Análise do melhor epóxido. | 42 |
| Tabela 11. Reação de nitroaldol diastereosseletiva. | 46 |
| Tabela 12. Condensação enantiosseletiva de nitroaldol com trifluorometil cetona 98l-r | 48 |

| | |
|---|----|
| Tabela 13. Reação catalítica de Nitroaldol com CH_3NO_2 (concentração do catalisador é 5 mol%). | 50 |
| Tabela 14. Reação de Henry, variando o solvente e a temperatura. | 60 |
| Tabela 15. Influência da base na reação de Henry. | 63 |
| Tabela 16. Influência do excesso do ligante imina sobre o rendimento e o excesso enantiomérico da reação de Henry. | 64 |
| Tabela 17. Variação do aldeído na reação de Henry. | 66 |

Índice de Esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Redução enantiosseletiva de acetofenona. | 7 |
| Esquema 2. Redução da acetofenona com oxazaborolidina. | 7 |
| Esquema 3. Redução assimétrica de cetonas com oxazaborolidinas derivadas de aminoálcoois. | 8 |
| Esquema 4. Reação de Reformatsky enantiosseletiva. | 9 |
| Esquema 5. Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. | 10 |
| Esquema 6. Catalisadores quirais de aminoálcoois com titânio aplicados à reação de adição de Me ₃ SiCN a aldeídos. | 11 |
| Esquema 7. Reação de várias <i>N</i> -enol oxazolidinonas com <i>N</i> -aminoftalimida. | 12 |
| Esquema 8. Emprego dos ligantes em coordenação com o paládio, na reação de alquilação do acetato de 1,3-difenilprop-2-enila com malonato de dimetila. | 15 |
| Esquema 9. Mecanismo de reação proposto por Xiyan Lu e col. | 16 |
| Esquema 10. Reação de Henry catalisada por um complexo quiral de cobre. | 17 |
| Esquema 11. Reação de Nitroaldol utilizando o complexo 53 – CuOTf ₂ | 19 |
| Esquema 12. Mecanismo da reação de Henry proposto por Pedro e colab. | 20 |

| | |
|---|----|
| Esquema 13. Reação aldólica assimétrica de cetenotioacetais de silício. | 23 |
| Esquema 14. Reações aldólicas assimétricas de cetenotioacetais de silício. | 24 |
| Esquema 15. Reações aldólicas assimétricas catalisadas por complexos quirais de cobre(II)-bis(oxazolina). | 26 |
| Esquema 16. Reações aldólicas empregando aditivos quirais. | 31 |
| Esquema 17. Complexo de estanho bivalente coordenado com ligantes derivados de diaminas quirais, na presença de um co-catalisador para reações aldólicas. | 32 |
| Esquema 18. Proposta de mecanismo de reações aldólicas catalisada por estanho em coordenação com diaminas quirais. | 33 |
| Esquema 19. Controle da seletividade facial de cetenotioacetais de silício derivados de α -alcóxi tioésteres. | 34 |
| Esquema 20. Síntese do produto natural Esfingofungina B, utilizando catalisadores quirais de estanho. | 35 |
| Esquema 21. Reação de Strecker com catalisador quiral de alumínio. | 36 |
| Esquema 22. Reação de Diels-Alder. | 37 |
| Esquema 23. Reação do tipo Mannich usando complexos quirais de nióbio. | 39 |
| Esquema 24. Mecanismo de reação do complexo BINOL-La. | 44 |
| Esquema 25. Proposta de mecanismo do complexo. | 45 |
| Esquema 26. Projeções de Newman do intermediário para a reação de nitroaldol diastereosseletiva. | 46 |

| | |
|--|----|
| Esquema 27. Preparação dos complexos utilizando dietil zinco. | 49 |
| Esquema 28. Reação de nitroaldol catalisada por complexos de Zn. | 49 |
| Esquema 29. Síntese do ligante imina. | 53 |
| Esquema 30. Método geral de preparação do catalisador quiral de nióbio. | 55 |
| Esquema 31. Reação de Henry. | 59 |
| Esquema 32. Proposta de mecanismo para o complexo nióbio-diimina. | 68 |

INTRODUÇÃO

*“A vida humana se compõe de pequenas
ações que constituem grandes deveres.”*

(Gervert)

1. Introdução

A história da quiralidade na química orgânica teve início em 1815, com o físico francês Jean Baptiste Biot, que descobriu certas substâncias que tinham a capacidade de desviar o plano de luz polarizada, denominada atividade óptica. Louis Pasteur encarregou-se de desvendar esse mistério, separando os cristais de um racemato de um sal de ácido tartárico e reconhecendo que as imagens não sobreponíveis desviavam a luz plano polarizada em direções opostas.¹

Moléculas que não são sobreponíveis à sua imagem em um espelho são chamadas de quirais. Nos seres vivos, a maioria das moléculas são quirais, um exemplo é o ácido desoxirribonucléico (DNA), além de enzimas, hormônios e anticorpos.

Quiralidade é a condição essencial para a obtenção de enantiômeros, os quais possuem propriedades químicas e físicas (ponto de fusão, ebulição, solubilidade) semelhantes, porém o sentido da rotação do plano de luz polarizada é contrário. A mistura formada entre quantidade equimolares dos enantiômeros é chamada de mistura racêmica ou racemato.^{2,3}

As atividades biológicas dos enantiômeros podem se manifestar de formas completamente diferentes por estes interagirem de maneira distinta com o sítio receptor. Um exemplo disto é o (*R*)-limoneno que possui aroma de laranja e seu enantiômero (*S*)-limoneno que tem aroma de limão. Isto ocorre por que o sítio receptor é constituído de moléculas quirais que reconhecem as diferenças nos enantiômeros. Mesmo que a aparência física entre dois enantiômeros seja pouco diferente, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente a sua propriedade química, tendo bastante influência sobre os organismos vivos.

¹ <http://www.pasteur.fr>, acessada em dezembro de 2007.

² Morrison, R.T.; Boyd, R. N.; Organic Chemistry, 1992 Prentice Hall, Inc. 135-138.

³ Pilli, R. A. Quím. Nova na Escola 2001, 14, 22.

Nos fármacos que possuem quiralidade, apenas um dos enantiômeros é responsável pela atividade de interesse. O outro pode ser prejudicial e inibir a atividade desse enantiômero, como é o caso da talidomida que marcou a história da química biológica, pois era prescrita na forma racêmica. Neste caso, o enantiômero *R* tinha efeito contra náuseas matutinas de mulheres grávidas, enquanto que o *S* tinha efeitos devastadores que causaram a má formação de muitos fetos. Ainda se busca uma explicação para este fato, pois os dois enantiômeros da talidomida podem ser facilmente interconvertidos dentro do organismo.³

Mais exemplos de outras substâncias que apresentam características distintas em função direta da sua configuração estão mostradas na Figura 1.

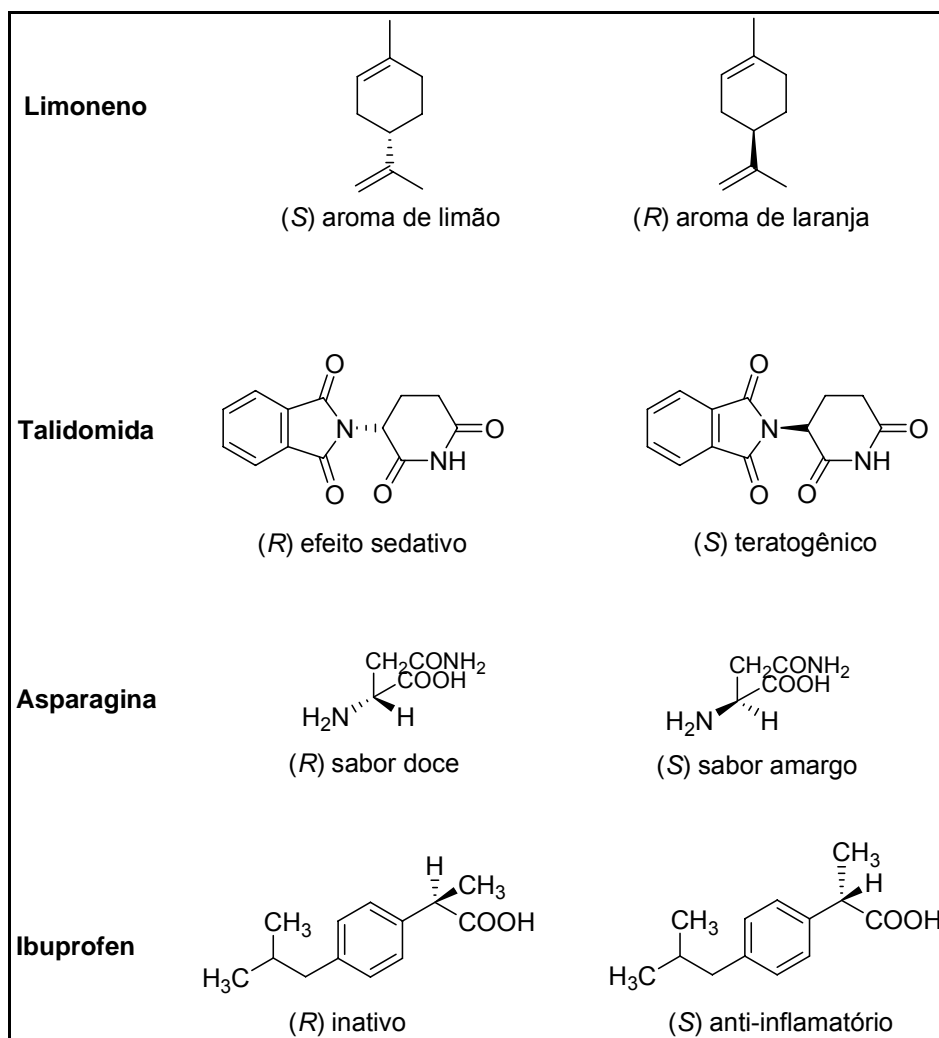


Figura 1. Algumas substâncias enantioméricas que apresentam características distintas.

A quiralidade está presente nos maiores fenômenos da natureza, e a assimetria molecular tem tomado precioso espaço na ciência e na tecnologia.

Até por volta de 1970, os químicos orgânicos utilizavam técnicas de resolução de racematos para a obtenção de compostos enantiomericamente puros. Somente após relevantes estudos, iniciou-se o uso de matérias-primas quirais produzidas pela própria natureza, o qual impulsionou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitiam a obtenção exclusiva de um dos enantiômeros,

um processo que foi denominado de síntese assimétrica.⁴ Esta preocupação em obter um produto enantiomericamente puro tem diversas razões, entre elas:

- ❖ A atividade biológica é restringida geralmente a um enantiômero;
- ❖ Um enantiômero pode exercer efeito indesejado, como inibir a ação do outro enantiômero;
- ❖ O registro de novos fármacos requer a produção do enantiômero puro no formulário.

Com isto, tem-se destinado atenção absoluta para a produção de novos fármacos com alta pureza óptica, ao mesmo tempo em que a lipase tem sido bastante utilizada em resoluções racêmicas, devido a sua ação estereoespecífica.^{5,6,7}

A atual realidade da estereoquímica no campo farmacêutico, de agroquímicos, de flavorizantes e da perfumaria exigiu um enriquecimento nos estudos de substâncias enantiomericamente puras. Desta forma, houve uma crescente importância na área da catálise assimétrica que está movimentando numerosas pesquisas em reações enantiosseletivas, levando ao desenvolvimento de ligantes quirais eficientes.

No âmbito comercial, vários dos catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico por apresentarem baixo custo e fornecerem produtos em bons rendimentos e, principalmente, altas seletividades.⁸ Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais continua sendo um

⁴ <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf> - Acesso ao site em junho de 2008.

⁵ Carvalho, P. O.; Calafatti, S. A.; Contesini, F. J.; Bizaco, R. *Quim. Nova* **2005**, 28, 614.

⁶ Muralidhar, V. R.; Chirumamilla, R. R.; Ramachandran, N. V.; Marchant, R.; Nigam, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1471.

⁷ Liebeton, K.; Zonta, A.; Schimossek, K.; Nardini, M.; Lang, D. *Chem. Biol.* **2000**, 7, 709.

⁸ Blase, H. -U.; Schmidt, E., Eds.; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley/VCH, Weinheim, **2004**.

importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a utilização de complexos metálicos quirais em catálise assimétrica uma ferramenta bastante potente.⁹

Com avanços no âmbito de conhecimento da química de coordenação, em particular, da Química de Organometálicos, pode-se propor uma estrutura exata do complexo que catalisará uma determinada reação, importante para se prever o produto reacional que se alcançaria. Hoje em dia, uma reação química “limpa” é altamente desejável, não apenas na indústria química, mas, também, nos laboratórios de grandes pesquisadores, onde se tem atentado para este fim. Pode-se economizar energia e matéria-prima pelo uso de catalisadores altamente eficientes e seletivos, o que é o caso dos complexos com metais de transição e ligantes orgânicos.

Para se compreender a Catálise por Metais de Transição, é necessário conhecer todo o processo mecanístico dos complexos envolvidos: os reagentes orgânicos são primeiramente coordenados ao metal como ligantes (isto é, são ativados), e são, então, convertidos aos produtos através de variados tipos de reações (Figura 2).³ Torna-se, então, necessário analisar alguns fundamentos como estrutura, ligação e reações de complexos metálicos a fim de melhor entender os fenômenos envolvidos na catálise.

⁹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin, p. 115.

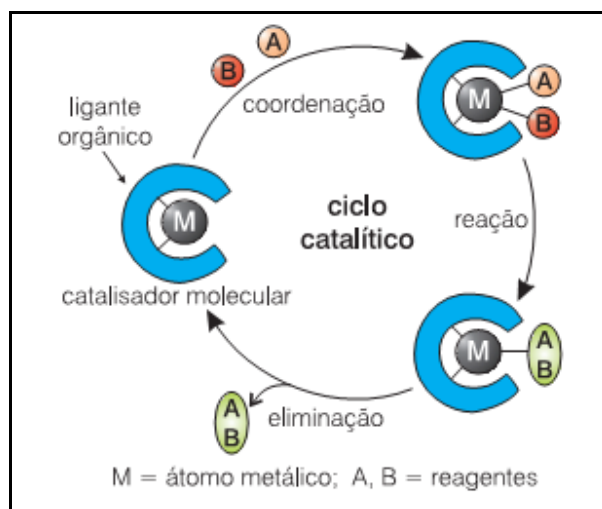


Figura 2. Princípio geral de um ciclo catalítico.³

1.1 Ligantes em Catalisadores Quirais

Recentes pesquisas têm demonstrado interesse no desenvolvimento de novas moléculas que sejam eficientes ligantes, nos quais átomos como o nitrogênio e o oxigênio se coordenam com o centro metálico para a obtenção dos complexos.¹⁰ Estes são aplicados em reações orgânicas visando à obtenção de algum excesso enantiomérico.

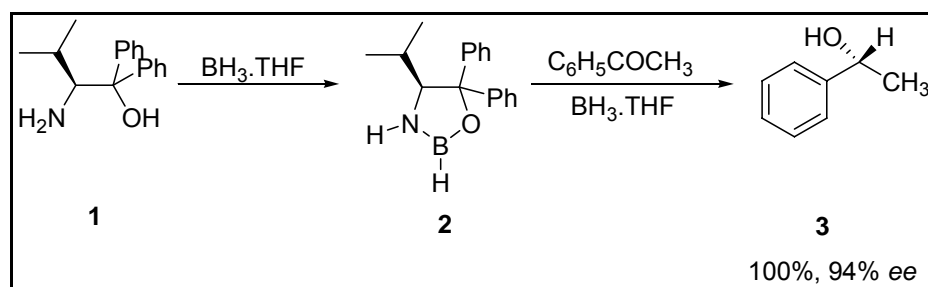
1.1.1. Catalisadores Quirais de Boro

Dentre os ácidos de Lewis quirais aplicados com grande sucesso em síntese orgânica, estão os heterocíclicos quirais de boro, como os aciloxiboranos e as oxazaborolidinonas, sendo coordenados com derivados bidentados de aminoácidos, tartaratos ou sulfonatos opticamente ativos.^{11,12}

¹⁰ Shin, E.-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Kim, Y.; Park, Y. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1933.

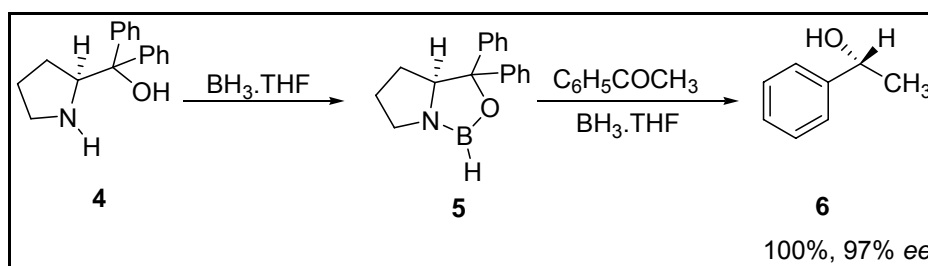
¹¹ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 37; b) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1352; c) Arya, P.; Qin, H.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 917; d) Mahrwald, R.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095; e) Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M.; *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137; f) Nelson, S. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.

O método utilizando-se a oxazaborolidina foi desenvolvido por Itsuno e colaboradores¹³, em que utilizaram um aminoálcool derivado da (S)-valina, para a reação de redução enantiosseletiva da acetofenona em (R)-1-feniletanol, com excesso enantiomérico de 94% (Esquema 1).¹³



Esquema 1. Redução enantiosseletiva de acetofenona.¹³

Corey e colaboradores¹⁴ desenvolveram também um outro aminoálcool, derivado da prolina, para a obtenção da oxazaborolidina que foi utilizada para reduzir a mesma cetona utilizada por Itsuno¹³ (Esquema 2),¹⁴ porém com melhores resultados, já que obtiveram 97% ee e 100% de rendimento.



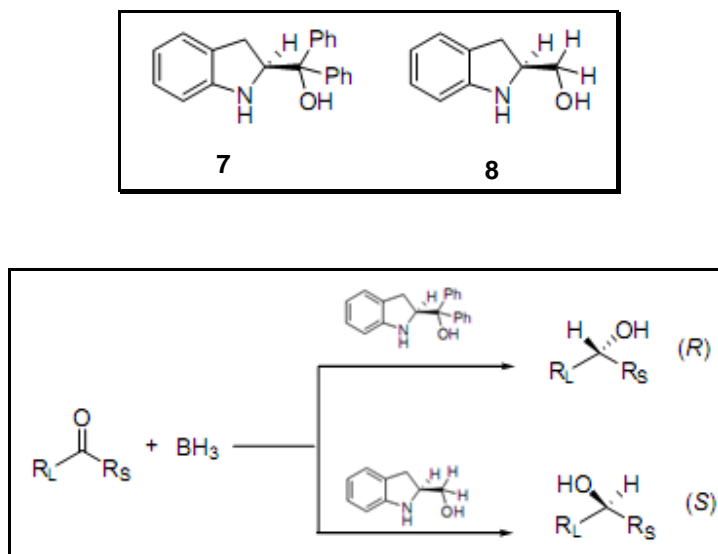
Esquema 2. Redução da acetofenona com oxazaborolidina.¹⁴

¹² a) Delux, L.; Srebnik, M.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763; b) Wallbaum, S.; Martens, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475.

¹³ a) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469. b) Itsuno, S.; Ito, K.; Sakurai, Y.; Hirao, A.; Nakahama, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395.

¹⁴ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

Kim e colaboradores¹⁰ utilizaram também aminoálcoois derivados do triptofano, coordenados na obtenção de oxazaborolidina, para a redução assimétrica de cetonas. O grupo obteve 96% de excesso enantiomérico para o primeiro aminoálcool e 90% de excesso enantiomérico para o segundo aminoálcool (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Redução assimétrica de cetonas com oxazaborolidinas derivadas de aminoálcoois.¹⁰

1.1.2. Catalisadores Quirais de Zinco

Ribeiro e colaboradores¹⁵ desenvolveram novos ligantes quirais derivados de monoterpenos (Figura 3)¹⁵ que se coordenam com o zinco e são empregados na reação de Reformatsky (Esquema 4).¹⁵ Esta é uma clássica reação para a obtenção de β -hidroxiésteres, produtos desejados pelo grupo, em suas formas enantiomericamente puras. No entanto, o que pode ser observado pelos dados experimentais alcançados, é o rendimento variando de 35 a 92% e o excesso

¹⁵ Ribeiro, C. M. R.; Morita, C. M.; Maia, M.P.; *Química Nova*, **2008**, *31*, 735.

enantiomérico na faixa de 0 a 18%, indicando baixo desempenho dos novos ligantes quirais para a reação de Reformatsky.¹⁵

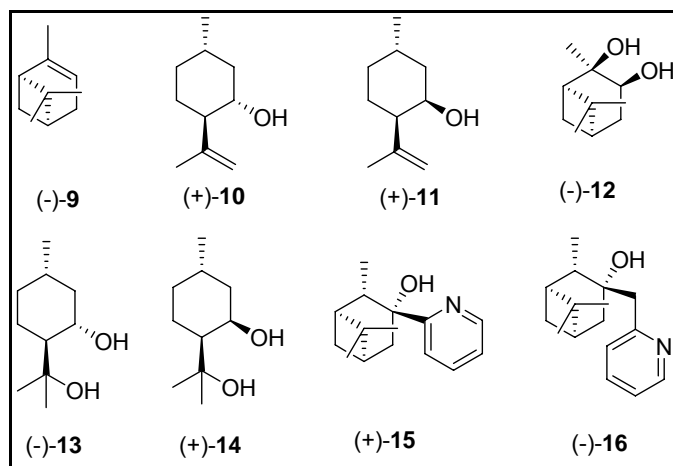
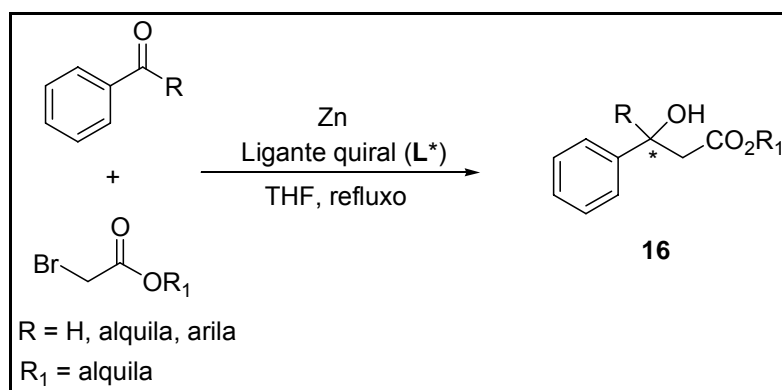


Figura 3. Ligantes derivados de monoterpenos.¹⁵

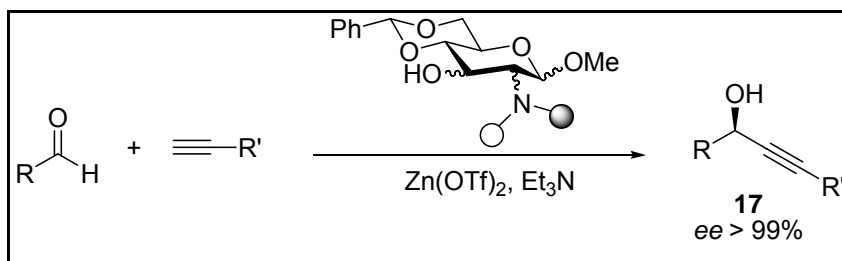


Esquema 4. Reação de Reformatsky enantiosseletiva.¹⁵

Davis e colaboradores¹⁶ realizaram seus estudos com aminoálcoois derivados de carboidratos, em coordenação com o triflato de zinco, aplicados também na reação de alquilação de aldeídos (Esquema 5),¹⁶ que forneceu álcoois com excelentes excessos enantioméricos (22 – 99%). No trabalho, foram analisadas diferentes condições de temperatura, solventes, concentrações da

¹⁶ Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P., Davis, B. G.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 207.

base (Et_3N) e do triflato de zinco. Foram realizados testes com variados tipos de aldeídos e grupos alquílias.



Esquema 5. Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.¹⁶

A proposta de estados de transição para a reação de alquilação de aldeídos está representada na Figura 4.¹⁶

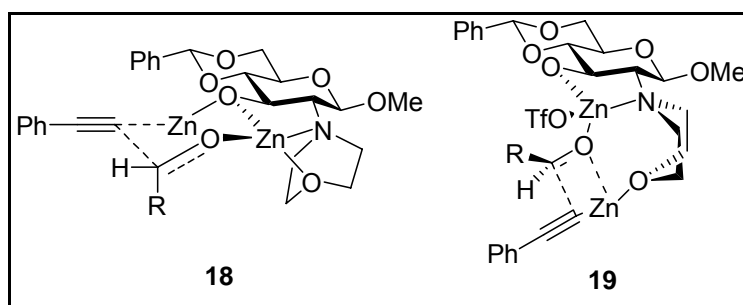


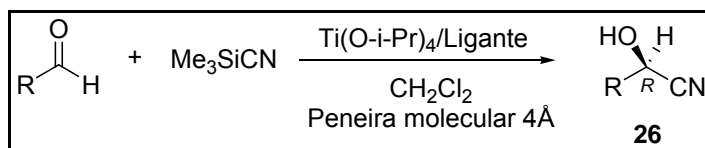
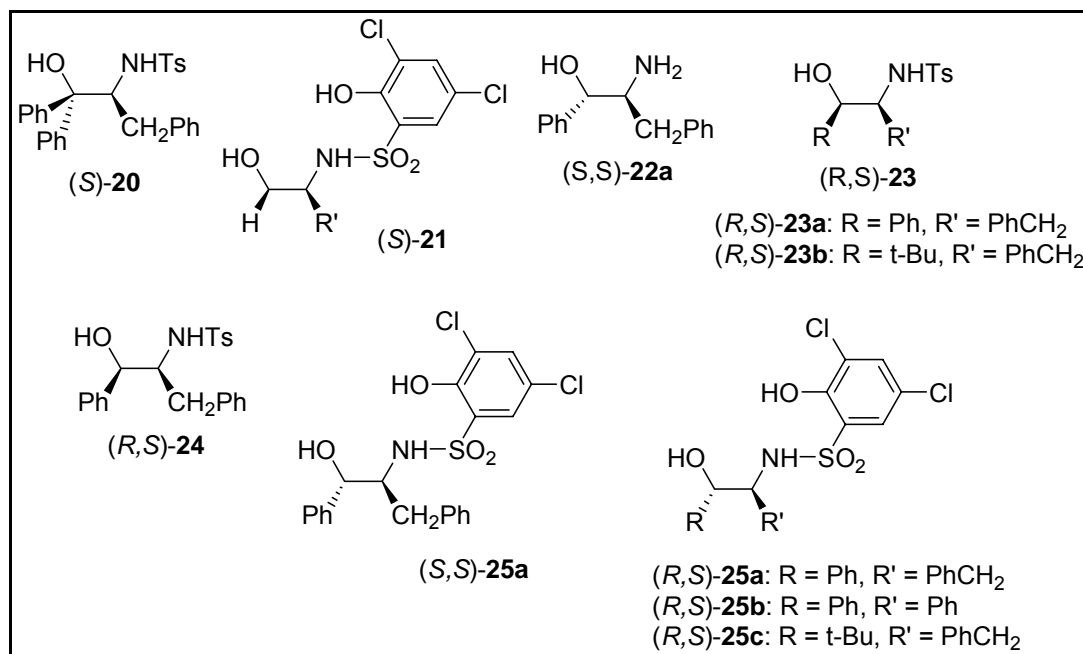
Figura 4. Estados de transição propostos por Davis e colab.¹⁶

1.1.3. Catalisadores Quirais de Titânio

You e colaboradores¹⁷ desenvolveram eficientes catalisadores de aminoálcoois complexados ao titânio, que foram aplicados na reação de adição de Me_3SiCN a aldeídos (Esquema 6).¹⁷ As condições de temperatura a $26\text{ }^\circ\text{C}$, 10 mol% do ligante (*R,S*)-**25a**, na reação com benzaldeído, forneceram melhor

¹⁷ You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. C. K.; *Chem. Commun.* **2000**, 1963.

rendimento (100%) e ótimo excesso enantiomérico (96%). No geral, todos os ligantes investigados resultaram em bons excessos enantioméricos.



Esquema 6. Catalisadores quirais de aminoálcoois com titânio aplicados à reação de adição de Me_3SiCN a aldeídos.¹⁷

1.1.4. Catalisadores Quirais de Chumbo

Chen e colaboradores¹⁸ realizaram seus estudos com várias iminas (ligantes quirais) derivadas da cânfora (Figura 5).

¹⁸ Yang, K.-S.; Chen, K.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1107.

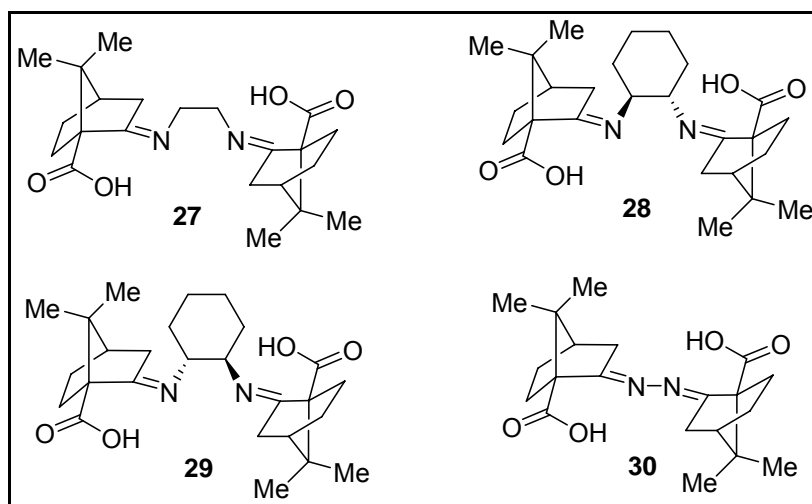
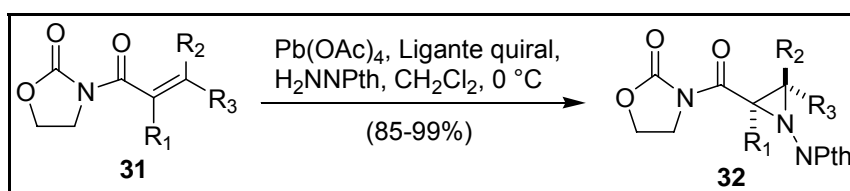


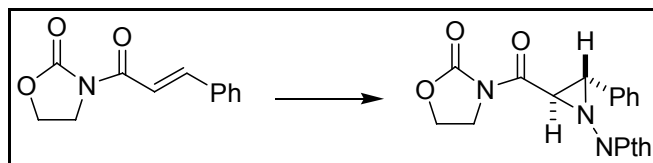
Figura 5. Ligantes quirais de iminas, obtidos a partir de cânfora.¹⁸

O metal usado na coordenação com os ligantes foi o chumbo, na forma de tetracetato de paládio. Os complexos em análise foram aplicados na reação de várias *N*-enoil oxazolidinonas com *N*-aminoftalimida (Esquema 7), que forneceram as *N*-ftalimidoaziridinas em 15 min., com bons rendimentos e excessos enantioméricos que variaram de 67 a 95%.



Esquema 7. Reação de várias *N*-enoil oxazolidinonas com *N*-aminoftalimida.¹⁸

Primeiramente, cada ligante foi analisado separadamente com os solventes diclorometano, clorofórmio e THF, a 0 °C por 5 min., formando o produto com bons rendimentos e variados excessos enantioméricos (Tabela 1).

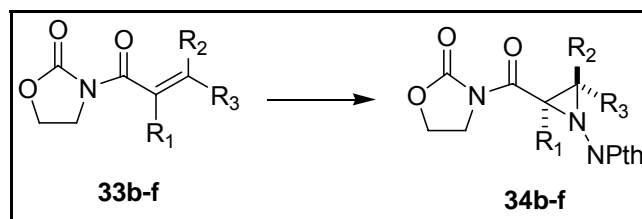
Tabela 1. Análise dos 4 ligantes aminoálcoois utilizados na reação de aziridinação.¹⁸

| Entrada | Ligante | Solvente ^a | Rend. (%) ^b | ee (%) ^c | Config. |
|---------|---------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|---|
| 1 | 27 | CH ₂ Cl ₂ | 95 | 75 | (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>) |
| 2 | 28 | CH ₂ Cl ₂ | 92 | 27 | (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>) |
| 3 | 29 | CH ₂ Cl ₂ | 95 | 0 | - |
| 4 | 30 | CH ₂ Cl ₂ | 83 | 95 | (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>) ^d |
| 5 | (+)-ácido tartarico | CH ₂ Cl ₂ | 80 | 42 | (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>) |
| 6 | 30 | CHCl ₃ | 82 | 92 | (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>) |
| 7 | 30 | THF | 85 | 10 | (2 <i>R</i> , <i>S</i>) |

^a Estas reações foram conduzidas usando alcenos ativados (0,46 mmol), Pb(OAc)₄ (0,72 mmol), ligante quiral (0,72 mmol), e *N*-aminoftalimida (0,68 mmol), no solvente indicado, a 0 °C por 5 min. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por análise de HPLC usando uma coluna Chiracel Chiralpak AD. ^d Estereoquímica absoluta foi estabelecida por correlação química.

Utilizando clorofórmio como solvente, foram feitos testes com várias *N*-enoil oxazolidinonas, na presença do ligante **30** em coordenação com o Pb(OAc)₄, na reação com a *N*-aminoftalimida (Tabela 2).¹⁸ Verificou-se que a reação resultou em excelentes rendimentos e altos excessos enantioméricos.

Tabela 2. Ligante **30** em coordenação com o $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, na reação com a *N*-aminoftalimida.¹⁸



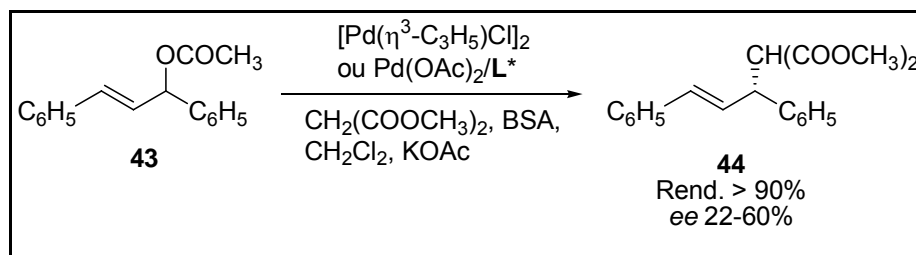
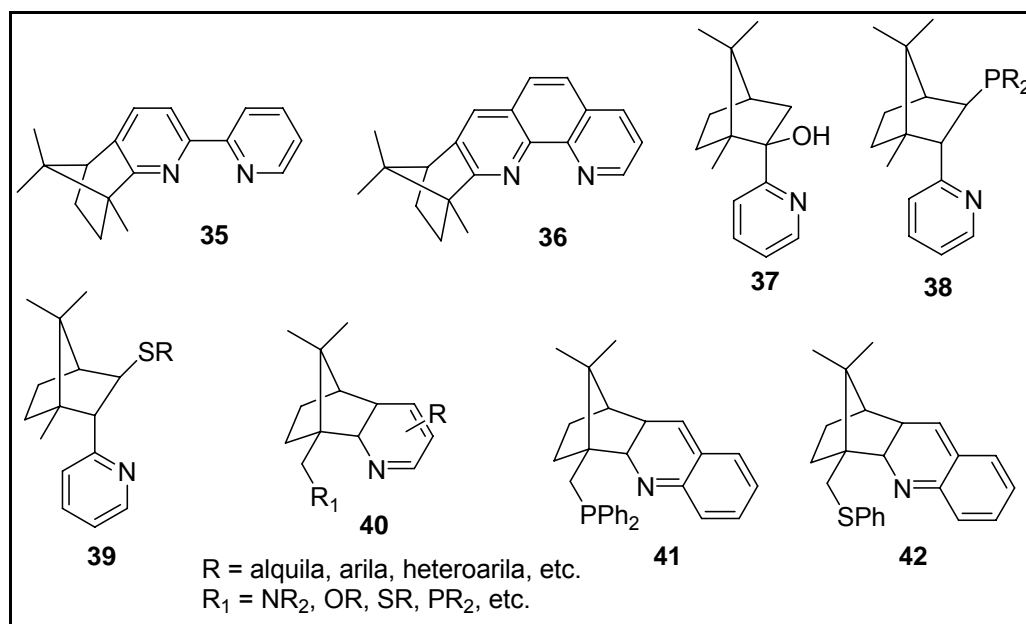
| Entrada | Substrato | t (min) | Rend. (%) ^a | ee (%) ^b |
|---------|---|---------|------------------------|---------------------|
| 1 | 33b : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ | 5 | 99 | 80 ^c |
| 2 | 33c : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Me}$ | 5 | 95 | 87 ^d |
| 3 | 33d : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Pr}$ | 5 | 95 | 90 |
| 4 | 33e : $\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ | 15 | 85 | 67 ^e |
| 5 | 33f : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = p\text{-ClPh}$ | 10 | 95 | 83 |

^a Rendimento após isolamento. ^b Determinado por análise de HPLC, usando uma coluna Chiracel Chiralpak AD. ^c Determinado por análise de HPLC, usando uma coluna Chiracel OD. ^d Baseado em medidas ópticas depois de convertido para **34c** ($[\alpha]_D = -102,2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), comparada previamente com a amostra preparada (90% ee): $[\alpha]_D = -105,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). ^e Não foi determinada a estereoquímica absoluta.

1.1.5. Catalisadores Quirais de Paládio

Um estudo envolvendo o paládio na coordenação com aminas aromáticas foi o tratado por Chelucci e colaboradores.¹⁹ O grupo desenvolveu novos ligantes quirais que foram empregados em coordenação com o paládio na reação de alquilação do acetato de 1,3-difenilpropi-2-enila com dimetil malonato (nucleófilo), na presença da *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e acetato de potássio, utilizando como solvente o diclorometano (Esquema 8).¹⁹

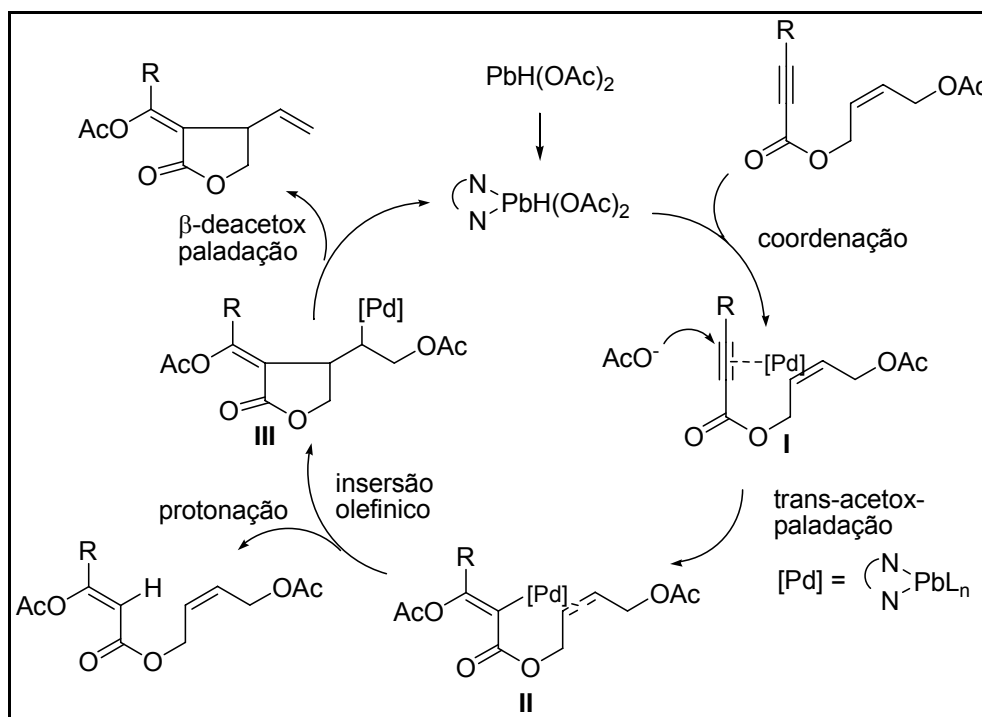
¹⁹ Chelucci, G.; Baldino, S.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1529.



Esquema 8. Emprego dos ligantes em coordenação com o paládio, na reação de alquilação do acetato de 1,3-difenilprop-2-enila com malonato de dimetila.¹⁹

Lu e colaboradores²⁰ relataram o uso de iminopiridinas em coordenação com o paládio, na reação de ciclização de (*Z*)-4'-acetoxi-2'-butanil-2-alquinolatos, cujo mecanismo está proposto no Esquema 10.²⁰

²⁰ Song, J.; Shen, Q.; Xu, F.; Lu, X.; *Tetrahedron*. **2007**, 63, 5148.



Esquema 9. Mecanismo de reação proposto por Xiyang Lu e col.

1.1.6. Catalisadores Quirais de Cobre

Um estudo envolvendo ligantes de iminopiridinas (Figura 6) foi realizado por Pedro e colaboradores.²¹ O trabalho relata um estudo metodológico com diversas iminopiridinas que foram sintetizadas pelo grupo e aplicadas na reação de Henry.

²¹ Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 468.

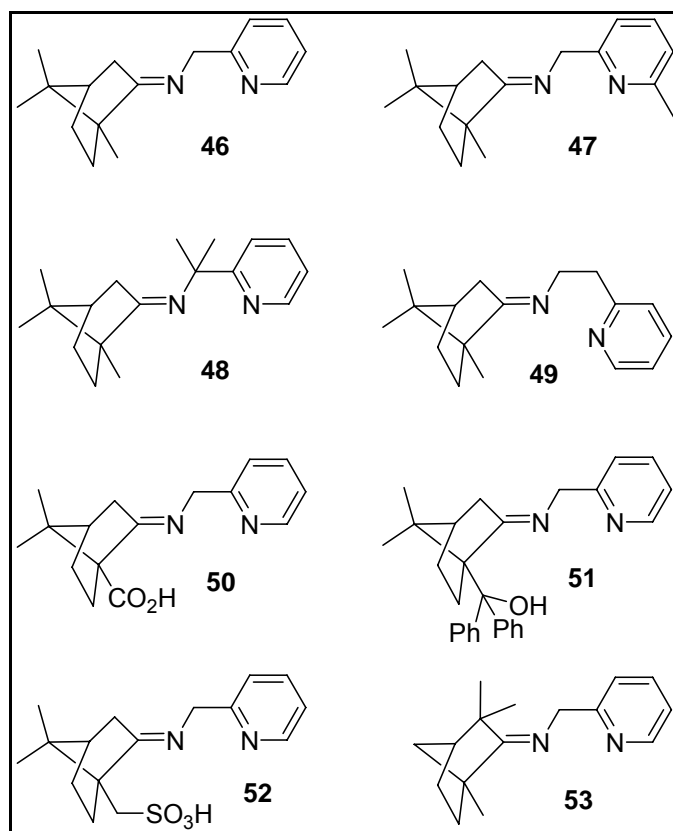
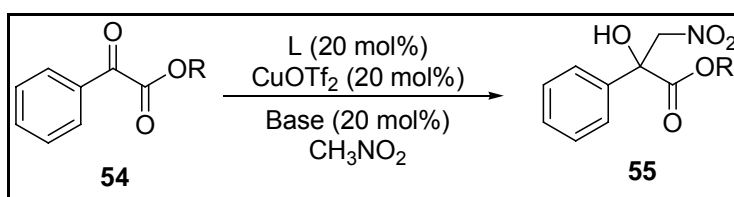


Figura 6. Ligantes iminopiridinas.²¹

Inicialmente, o grupo realizou uma análise com todos os ligantes (L^* – $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) na reação de Henry (Esquema 11), em que foram utilizados nitrometano e fenilacetato etila, além da presença da base Et_3N .



Esquema 10. Reação de Henry catalisada por um complexo quiral de cobre.²¹

Em uma mesma condição reacional, os ligantes foram testados para especificar aquele que melhor forneceria o produto quanto ao rendimento e o excesso enantiomérico. E, de acordo com os resultados obtidos pelo grupo (Tabela 3),²¹ a iminopiridina **53** foi a melhor, fornecendo o produto com *R*.

Tabela 3. Análise dos ligantes para a reação de Henry.²¹

| Entrada | L ^a | t (h) | Rend. (%) ^b | ee (%) ^b | Config. ^c |
|---------|-----------------------|-------|------------------------|---------------------|----------------------|
| 1 | 46 | 3 | 80 | 54 | <i>R</i> |
| 2 | 47 | 24 | 46 | 29 | <i>R</i> |
| 3 | 48 | 4 | 91 | 48 | <i>R</i> |
| 4 | 49 | 3 | 98 | 50 | <i>R</i> |
| 5 | 50^d | 24 | 97 | 0 | - |
| 6 | 51 | 24 | 29 | 22 | <i>S</i> |
| 7 | 52^e | 20 | 78 | 13 | <i>S</i> |
| 8 | 53 | 3 | 97 | 70 | <i>R</i> |

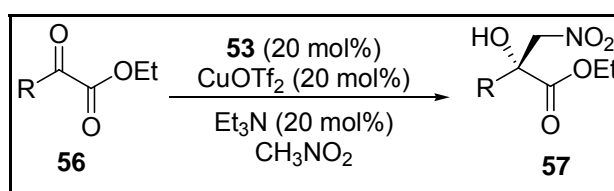
^a Cu(OTf)₂ (20 mol%), L (20 mol%), Et₃N (20 mol%), ceto éster (0,25 mmol) em CH₃NO₂, T.A. ^b Conversão e ee determinados por HPLC, usando uma coluna quiral OD-H. ^c Configuração designada por comparação da rotação óptica, de acordo com dados da literatura. ^d Foram usados 40 mol% de Et₃N. ^e Foram usados 30 mol% de Et₃N.

Após a escolha do melhor ligante, o grupo resolveu então analisar a escolha da melhor base para a mesma reação. A base Et₃N forneceu o melhor resultado, em uma concentração ideal de 20 mol%.

Outros sais de cobre (II) foram também estudados e todos forneceram excelentes rendimentos, mas somente o Cu(OTf)₂ mostrou ser mais eficiente, em função do alto excesso enantiomérico (70%).

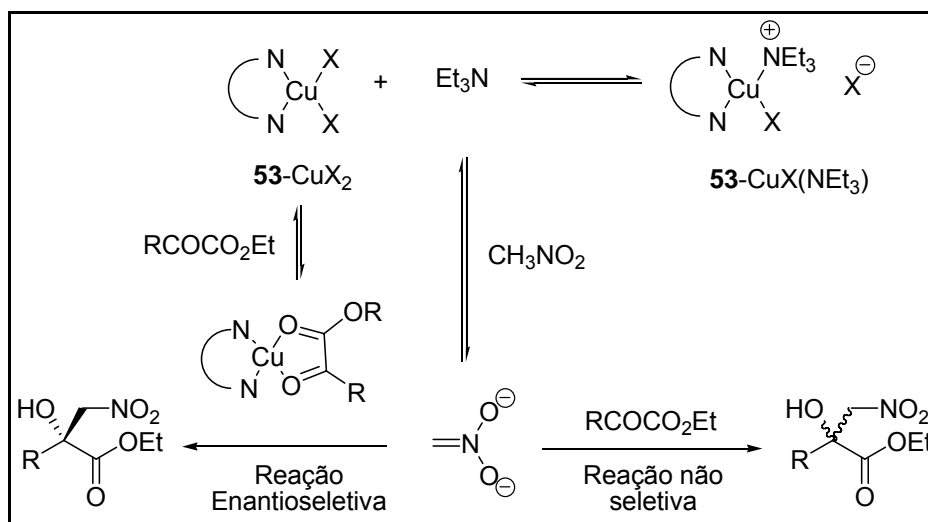
A influência do substituinte no grupo R da carbonila da cetona foi também estudada, de acordo com a reação do Esquema 12.²¹ Os dados colhidos mostram

que o grupo 4-MeO-C₆H₄- fornece um produto com menor excesso enantiomérico (48%) e, segundo os autores, a explicação para tal resultado está na presença de elétrons livres no grupo metoxila, o mesmo que ocorre para o grupo 2-tienila- (ee.:56%). Eles explicam também que o baixo excesso enantiomérico obtido com o grupo 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ (52%) é, provavelmente, pela influência dos grupos volumosos trifluorometila.



Esquema 11. Reação de Nitroaldol utilizando o complexo **53** – CuOTf₂.²¹

Diante dos resultados obtidos com testes feitos com os sais de cobre (II), o grupo propôs um mecanismo da reação de Henry para o seu complexo de estudo (Esquema 13).²¹ Inicialmente, o complexo se coordena com o α -cetoéster e a base Et₃N se encarrega de desprotonar a molécula de nitrometano. O nitrometano desprotonado reage, então, com o α -cetoéster que se encontra ainda coordenado com o complexo.



Esquema 12. Mecanismo da reação de Henry proposto por Pedro e colab.²¹

O estado de transição para obtenção do produto da reação de Henry foi também proposto pelo grupo (Figura 7),²¹ onde são apresentados dois modelos de aproximação do nitrometano com o α -cetoester coordenado ao cobre com o ligante (complexo).

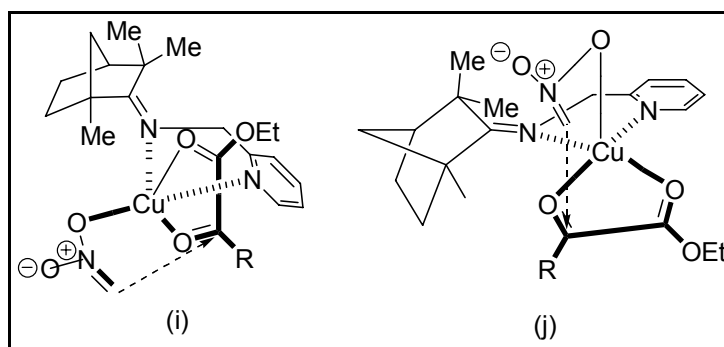


Figura 7. Estados de transição propostos por Pedro e colab.²¹

Sisti e colaboradores²² também utilizaram triflato de cobre como ácido de Lewis para coordenar com um ligante diamina, derivado da cânfora (Figura 8).²²

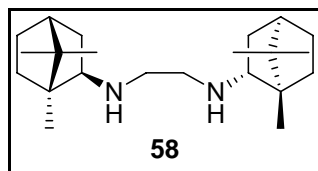
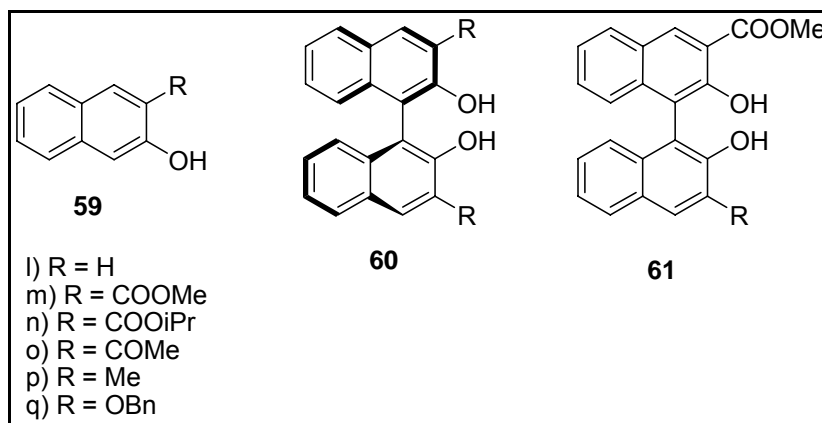


Figura 8. Ligante diamina derivado da cânfora.²²

O grupo aplica seu novo complexo na reação oxidativa de 2-naftóis, obtendo excesso enantiomérico de até 65% (Tabela 4).²²

Tabela 4. Reação oxidativa de 2-naftóis catalisada pelo complexo (-)-**58**-Cu(OTf).²²



| Naftol (S) | Produto | Rend. (%) ^c | ee (%) ^d |
|------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------|
| 59 ^l ^a | 60 ^l | 65 | 6 |
| 59 ^m ^a | 60 ^m | 90 | 65 ^e |
| 59 ⁿ ^a | 60 ⁿ | 83 | 61 |
| 59 ^o ^a | 60 ^o | 81 | 32 |

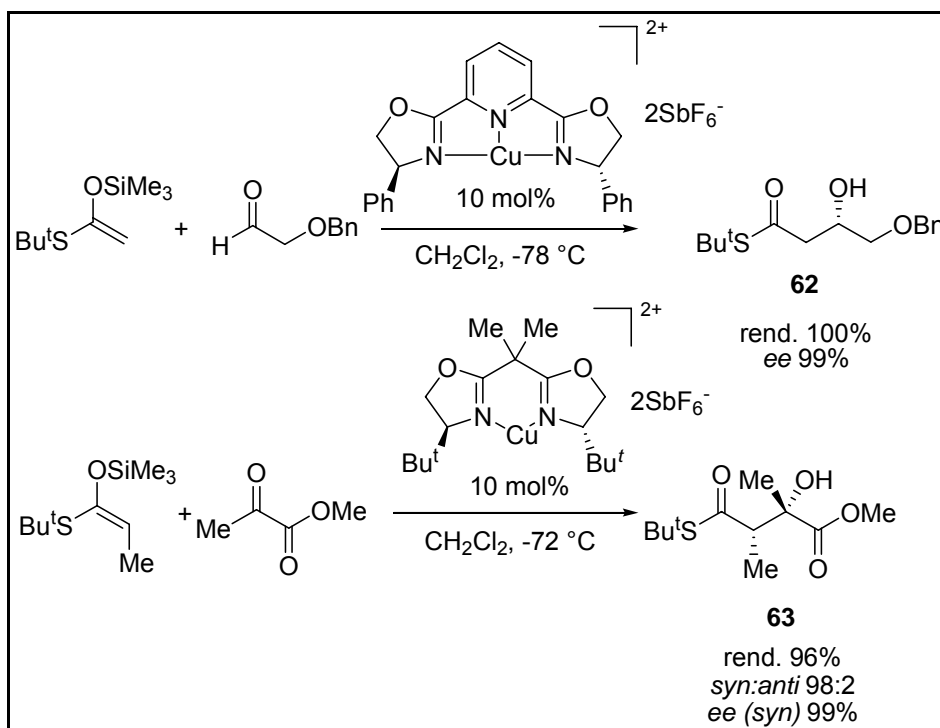
²² Caselli, A.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M.; Pilati, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1451.

| | | | |
|----------------------|-----|----|----|
| 59p ^a | 60p | 63 | 9 |
| 59q ^a | 60q | 48 | 19 |
| 59l/59m ^b | 60r | 62 | 7 |

^a Outra maneira de reação foi realizada da seguinte forma: 0,5 mmol **59l-q** (0,1 M), DCE-MeCN (2:1 v/v), 10 mol% (-)-**58**, 10 mol% [(CuOTf)₂·C₆H₆], 4 Å peneira molecular, ar, 40 °C, 5-48 h. ^b 0,25 mmol **59l**/0,25 mmol **59m**. ^c Rendimento isolado. ^d Excesso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak[®] AD). Configuração absoluta *R*. ^e Promovido para 95% por trituração em EtOAc.

Os complexos catalíticos de cobre(II)-bisoxazolininas com eixo de simetria C₂ foram empregados com sucesso por Evans e colaboradores²³ para a reação aldólica assimétrica de cetenotioacetais de silício (Esquema 14). Excelentes seletividades enantiofaciais foram obtidas para aceptores capazes de fazer quelação com α-benziloxi aldeídos e piruvatos.

²³ a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893; c) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; d) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686; e) Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.

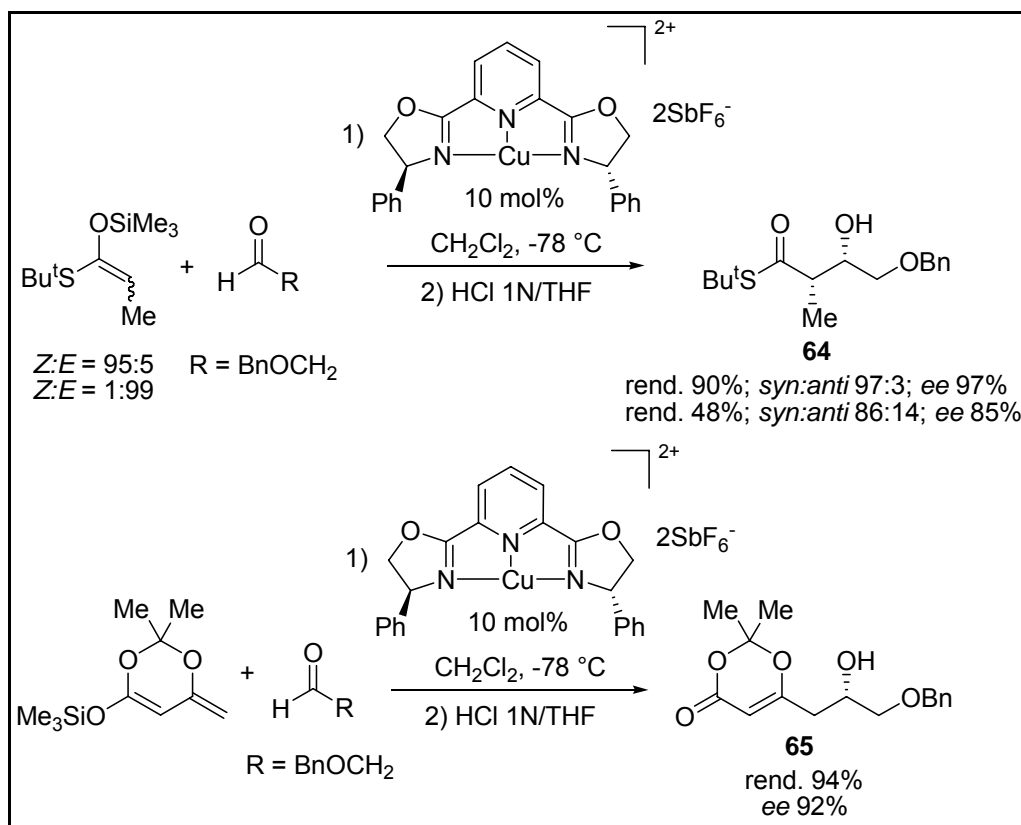


Esquema 13. Reação aldólica assimétrica de cetenotioacetais de silício.²³

A reação aldólica que emprega o sistema catalítico Cu(II)-bisoxazolina com piruvatos representa um método importante para a obtenção de álcoois terciários com seletividade *syn*. Interessantemente, com a troca de Cu(II) por Sn(II) no complexo, ocorre a formação dos respectivos adutos *anti* com excelentes níveis de estereosseleção (*anti:sin* 99:1; 99% ee).²⁴

Ambos os cetenotioacetais de silício *E*(O)- e *Z*(O)- α -substituídos forneceram os adutos aldólicos de configuração relativa *syn*, mas com uma significativa redução em rendimento e seletividade para o isômero *E*(O) (Esquema 15).²³ O complexo catalítico Cu(II)-bisoxazolina também exibiu alta enantiosseletividade na reação aldólica entre o α -benziloxialdeído e o dienil cetenacetato de silício, e em reações eno com glioxalatos e piruvatos.

²⁴ Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.



Esquema 14. Reações aldólicas assimétricas de cetenotioacetais de silício.²³

A origem da seletividade está baseada na coordenação bidentada do aldeído com o metal através de um quelato de cinco membros, formando-se um complexo piramidal de base quadrada entre o catalisador e o aceptor (Figura 9).²³ A coordenação do aldeído ocorre de modo a permitir que a interação mais forte se alinhe no plano dos ligantes do metal, enquanto a interação mais fraca ocupa a orientação axial. Segundo este modelo, a aproximação do enolato ocorre pela face *Si*, menos impedida.²³

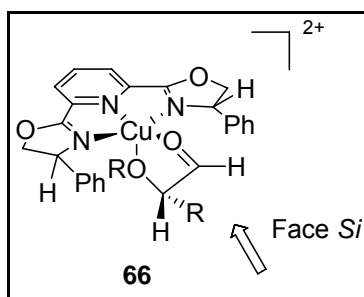


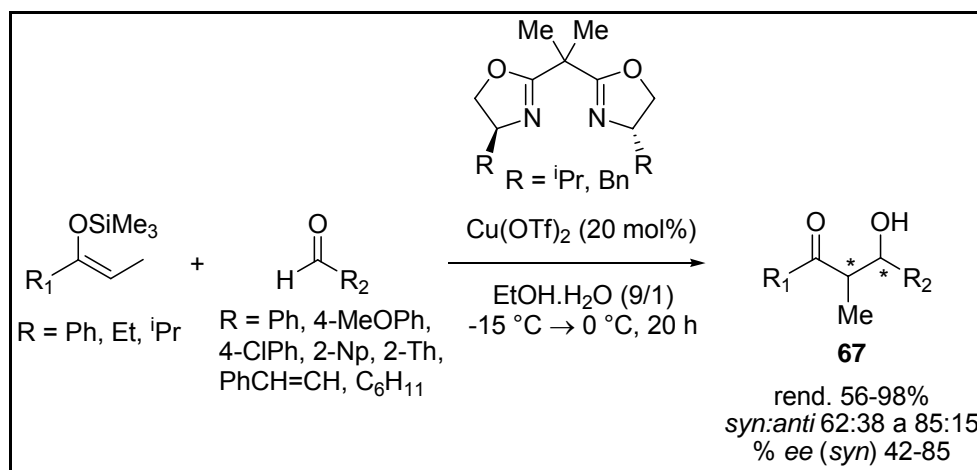
Figura 9. Proposta de estado de transição.²³

Kobayashi e colaboradores^{25,26} desenvolveram um sistema catalítico com o cobre em meio aquoso. Para esses sistemas catalíticos, o uso de solventes próticos, como a água, é essencial para a obtenção de altos rendimentos e seletividades. Em meio aquoso, ocorre a supressão do processo aquiral catalisado por Me_3Si^+ e a aceleração da reação enantiosseletiva devido a fatores tais como ligações de hidrogênio, solvatação específica e interações hidrofóbicas, os quais, paralelamente à quelação do metal, contribuem para o aumento da seletividade. Além disso, em muitos casos é possível recuperar não apenas os ácidos de Lewis quantitativamente por simples extração da fase aquosa, mas também os ligantes quirais após purificação.^{25,26}

As reações aldólicas assimétricas catalisadas por complexos quirais de cobre(II)-bis(oxazolona), entre os éteres enólicos de silício e aldeídos aromáticos, α,β -insaturados, heterocíclicos e alifáticos, foram realizadas em uma solução 9:1 de água-etanol, com níveis de seletividade de bons a moderados (Esquema 16).²⁵ Outras misturas de solventes também foram analisadas, inclusive água pura, mas apresentaram resultados inferiores.²⁵

²⁵ Nagayama, S.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11531.

²⁶ Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 165.



Esquema 15. Reações aldólicas assimétricas catalisadas por complexos quirais de cobre(II)-bis(oxazolina).²⁵

Um fator importante para o controle da estereosseletividade das reações catalíticas assimétricas em meio aquoso é que a coordenação metal-ligante quiral seja superior à metal-água, e que essa quelação não implique numa redução significativa da acidez de Lewis do metal.

1.1.7. Catalisadores Quirais de Lantanídeos

Em um outro trabalho desenvolvido por Chen e colaboradores,²⁷ as diiminas representadas na Figura 10 foram escolhidas como ligantes quirais para a coordenação com triflatos de lantanídeos.

²⁷ Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 915.

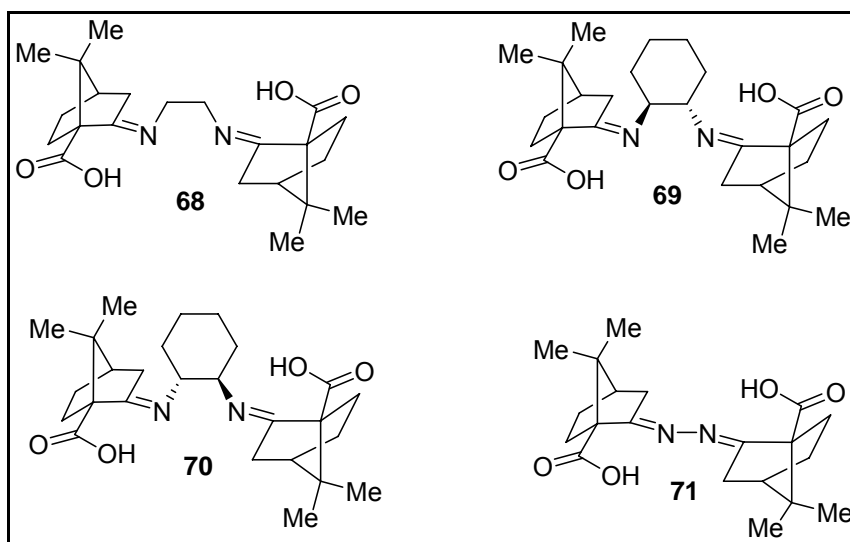
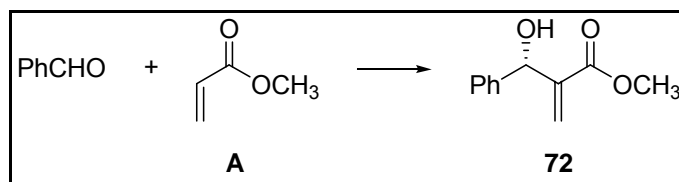


Figura 10. Ligantes diiminas quirais.²⁷

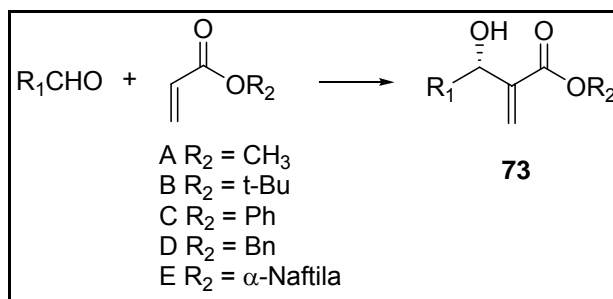
A reação escolhida pelo grupo para análise desses novos complexos foi a reação de Baylis-Hillman, no emprego do lantânio como metal na coordenação com o ligante (catalisador usado na reação). Para demonstrar a eficiência desse novo complexo, o grupo fez uma comparação utilizando outros três metais de coordenação: Eu(OTf)₃ e Yb(OTf)₃, La(OTf)₃. Comprovou-se pelos dados obtidos que o triflato de lantânio, mais precisamente coordenado com o ligante **68**, foi o que forneceu maior excesso enantiomérico na reação (Tabela 5).²⁷

Tabela 5. Estudo dos metais em coordenação com ligantes quirais na reação de Baylis-Hillman.²⁷

| Entrada | Ligante | Ácido de Lewis | Rend. (%) ^b | ee (%) ^c | Configuração ^d |
|---------|-----------|----------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 68 | Eu(OTf) ₃ | 81 | 0 | S |
| 2 | 68 | Yb(OTf) ₃ | 72 | 17 | S |
| 3 | 68 | La(OTf) ₃ | 75 | 84 | S |
| 4 | 69 | La(OTf) ₃ | 70 | 67 | S |
| 5 | 70 | La(OTf) ₃ | 71 | 11 | S |
| 6 | 71 | La(OTf) ₃ | 0 | - | - |

^a Benzaldeído (0,5 mmol) reagiu com acrilato de metila **A** (0,5 mmol) na presença de DABCO (30 mol%) e o catalisador ácido de Lewis (3 mol%) em CH₃CN (2,6 mL), à temperatura ambiente por 10h. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por análise de HPLC, usando uma coluna quiral. ^d Determinado por comparação de rotação óptica com o valor da literatura.

Tendo em vista o sucesso obtido com o triflato de lantânio, os estudos foram ampliados, utilizando o complexo **68**-La(OTf)₃ para a reação de acrilatos A-E com vários aldeídos (Reação de Baylis-Hillman), esperando especificar a melhor condição reacional (Tabela 6).²⁷

Tabela 6. Complexo **68**-La(OTf)₃ para a Reação de Baylis-Hillman.²⁷

| Entrada | Acrilato | R ₁ CHO (R ₁ =) | t (h) | Rend. (%) ^b | Configuração | Ee (%) ^c |
|---------|----------|---|-------|------------------------|----------------|---------------------|
| 1 | A | CH ₃ | 10 | 85 | S | 10 |
| 2 | A | CH ₃ CH ₂ | 10 | 89 | S | 7 |
| 3 | A | (CH ₃) ₂ CH | 10 | 75 | S | 6 |
| 4 | A | 4-MeOC ₆ H ₄ | 10 | 55 | S | 66 |
| 5 | B | Ph | 10 | 25 | S | 70 |
| 6 | C | Ph | 10 | 97 | S ^d | 75 |
| 7 | D | CH ₃ | 10 | 85 | S | 65 |
| 8 | D | CH ₃ CH ₂ | 10 | 85 | S | 65 |
| 9 | D | Ph | 10 | 75 | S ^d | 75 |
| 10 | D | 4-MeOC ₆ H ₄ | 10 | 50 | S | 95 |
| 11 | D | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 10 | 93 | S | 85 |
| 12 | E | c-C ₈ H ₁₁ | 1/3 | 71 | S | 71 ^e |
| 13 | E | CH ₃ CH ₂ | 1/3 | 75 | S | 70 ^f |
| 14 | E | Ph | 1/3 | 88 | S ^d | 81 |
| 15 | E | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1/3 | 35 | S | 95 |
| 16 | E | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 1/3 | 82 | S | 93 |
| 17 | E | Ph(CH ₂) ₂ CH ₂ | 1/3 | 78 | S | 81 |

^a Estas reações foram realizadas à temperatura ambiente. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por análise de HPLC, usando uma coluna quiral. ^d A estereoquímica absoluta foi determinada por análise de HPLC, depois da conversão ao produto **73A** (R₁ = Ph, R₂ =

CH₃). A estereoquímica absoluta dos outros produtos foram assinaladas por analogia. ^e % ee foi determinado pela conversão ao correspondente éster **73A** (R₁ = *c*-C₆H₁₁, R₂ = CH₃) pela análise de HPLC. ^f % ee foi determinada pela conversão do correspondente éster **73A** (R₁ = CH₃CH₂, R₂ = CH₃) por análise de HPLC.

Uma proposta de estado de transição que explica os resultados obtidos está representada na Figura 11.²⁷

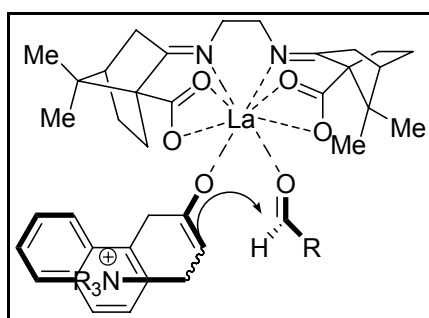


Figura 11. Estado de transição da reação de Baylis-Hillman proposto por Chen e colab.²⁷

1.1.8. Catalisadores Quirais de Estanho

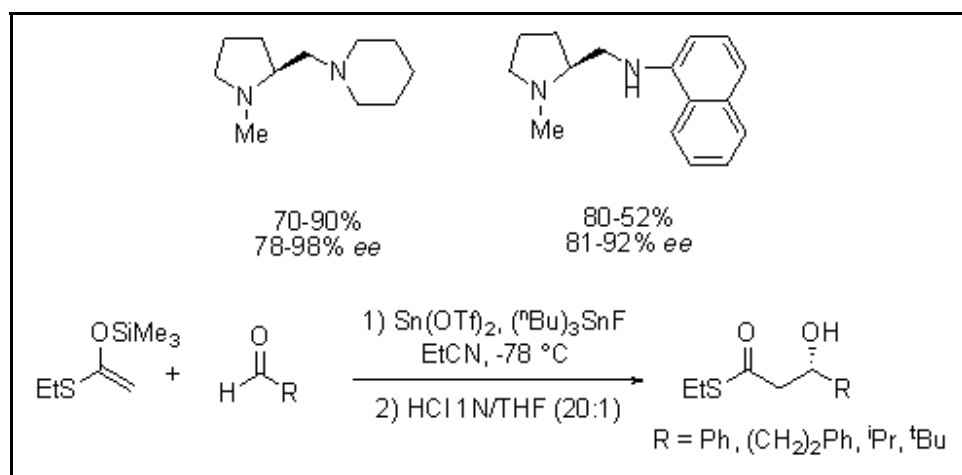
A utilização de ácido de Lewis quiral de estanho (II), preparado *in situ* pela coordenação de derivados quirais da (S)-prolina com Sn(OTf)₂, foi objeto de estudo desenvolvido por Mukaiyama e colaboradores.²⁸

A escolha de Sn(II) foi baseada na existência de cinco orbitais d vazios para o metal, o qual poderia coordenar-se aos dois átomos de nitrogênio do ligante quiral e também ao aldeído, criando assim um ambiente quiral favorável à indução assimétrica.²⁹

²⁸ a) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1990**, 1455; b) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1147; c) Kobayashi, S.; Furuya, M.; Ohtsubo, A.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 635.

²⁹ Mukaiyama, T.; *Aldrichim. Acta* **1996**, 29, 59.

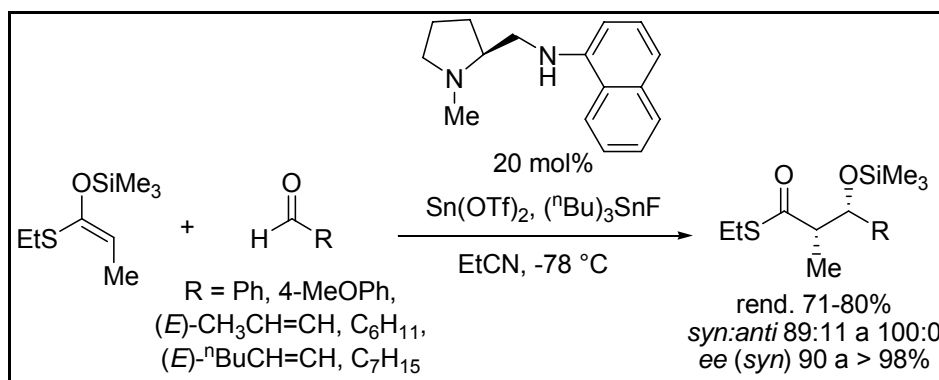
A utilização de ácido de Lewis quiral de estanho (II) propiciou algumas das primeiras indicações de que o controle da estereoquímica absoluta poderia ser obtido nas reações aldólicas empregando aditivos quirais não ligados covalentemente ao substrato ou ao catalisador (Esquema 17).³⁰



Esquema 16. Reações aldólicas empregando aditivos quirais.³⁰

Os complexos de estanho bivalente modificados com ligantes derivados de diaminas quirais, associados a um co-catalisador (tipicamente um sal de Sn(IV) como $n\text{-Bu}_3\text{SnF}$ ou $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$), mostraram excelentes níveis de controle estereoquímico relativo e absoluto em reações aldólicas de aldeídos aromáticos, α,β -insaturados e alifáticos com cetenotioacetais de silício derivados de acetatos e propionatos (Esquema 18).²⁸

³⁰ a) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1989**, 297; b) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1989**, 1001; c) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Sano, T.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4653; d) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fijishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.



Esquema 17. Complexo de estanho bivalente coordenado com ligantes derivados de diaminas quirais, na presença de um co-catalisador para reações aldólicas.²⁸

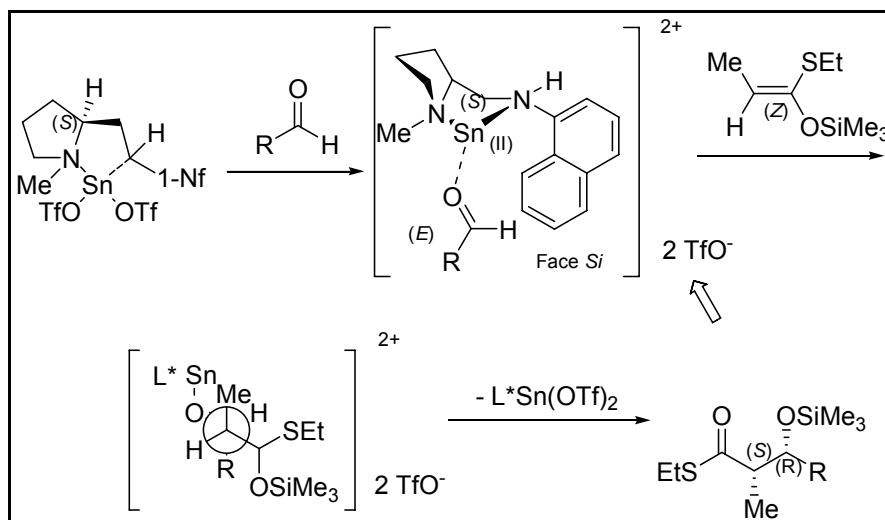
A geometria da ligação dupla do cetenotioacetal apresenta forte influência tanto na reatividade quanto na seletividade da reação. Por exemplo, o enolato *E*(O) reage com o benzaldeído, produzindo o aduto aldólico com seletividade *syn* em alto rendimento (77%, *syn:anti* = 93:7, 90% *ee*), enquanto o correspondente *Z*(O) reage mais lentamente, produzindo o aduto em baixo rendimento e seletividade (30%, *syn:anti*=59:41, 30% *ee*).

A presença de um co-catalisador nestas reações é fundamental para a obtenção de altos níveis de seletividade. O co-catalisador demonstra uma afinidade por silício e presumivelmente serve para mediar a interação entre o cetenotioacetal e o promotor quiral, permitindo a transferência da quiralidade. Além disso, a formação indesejada de produtos da reação promovida por TMSOTf, que ocasiona um decréscimo na estereosseletividade, pode também ser minimizada pela adição lenta dos reagentes à solução do catalisador e pelo uso de solventes polares, como propionitrila.³¹

A seletividade nas reações aldólicas que empregam o promotor Sn(II)-diamina quiral deve-se à orientação do substituinte 1-naftil no nitrogênio (1-Nf), em uma conformação do complexo tipo biciclo[3.3.0]octano, a qual bloqueia a

³¹ Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 1761.

aproximação do enolato pela face Re do aldeído (Esquema 19).³³ A adição ocorre através de um estado de transição acíclico, de forma a minimizar a interação gauche entre o substituinte β do cetenotioacetal e o grupo R do aldeído, interação esta que resulta no aduto aldólico *syn*. A configuração absoluta do produto de reação pode ser controlada pela escolha apropriada da diamina quiral.³²

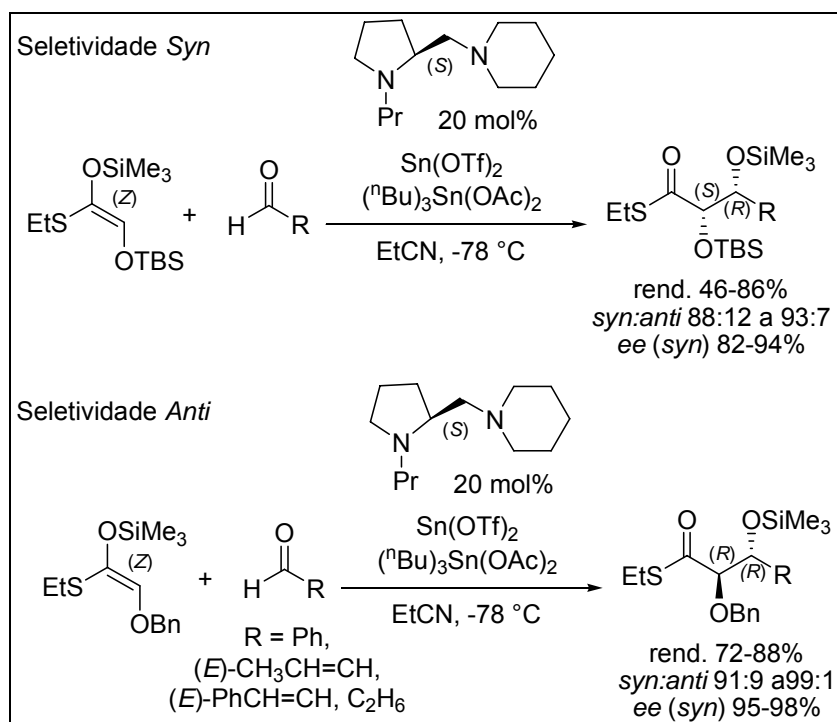


Esquema 18. Proposta de mecanismo de reações aldólicas catalisada por estanho em coordenação com diaminas quirais.³³

O sistema catalítico triflato de Sn(II)-diamina quiral foi aplicado com sucesso no controle da seletividade facial de cetenotioacetais de silício derivados de α -alcóxi tioésteres pelo uso do grupo protetor adequado, permitindo a obtenção de *syn*- e *anti*-1,2-dióis com alta estereosseleção (Esquema 20).³³ O substituinte α -benziloxi do cetenotioacetal, que permite a coordenação do Sn(II) ao oxigênio, leva ao produto *anti*, ao passo que o substituinte α -sililoxi forma o produto *syn*.

³² Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; *Chem. Lett.* **1990**, 129.

³³ a) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1019; b) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1902; c) Kobayashi, S.; Horibe, M.; *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1472.



Esquema 19. Controle da seletividade facial de cetenotioacetais de silício derivados de α -alcóxi tioésteres.³³

Nos últimos anos, foram publicados vários trabalhos que utilizam a reação aldólica catalítica assimétrica mediada por Sn(II) na síntese de produtos naturais complexos, entre eles o Taxol,³⁴ a Rapamicina,³⁵ a Cefalosporina D,³⁶ as Esfingofunginas B e F (Esquema 21),³⁷ a Febrifugina e a Isofebrifugina.³⁸

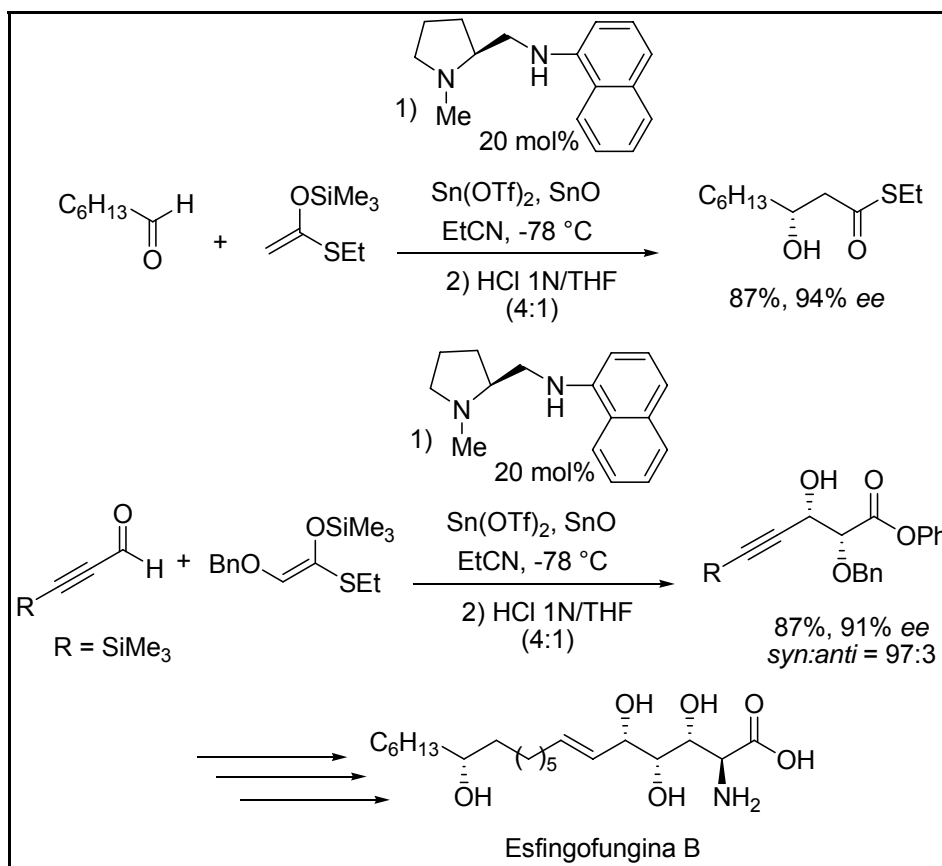
³⁴ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1708.

³⁵ White, J. D.; Deerberg, J.; *Chem. Commun.* **1997**, 1919.

³⁶ Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1998**, 831.

³⁷ a) Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 908; b) Kobayashi, S.; Furuta, T.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10275.

³⁸ Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2175.

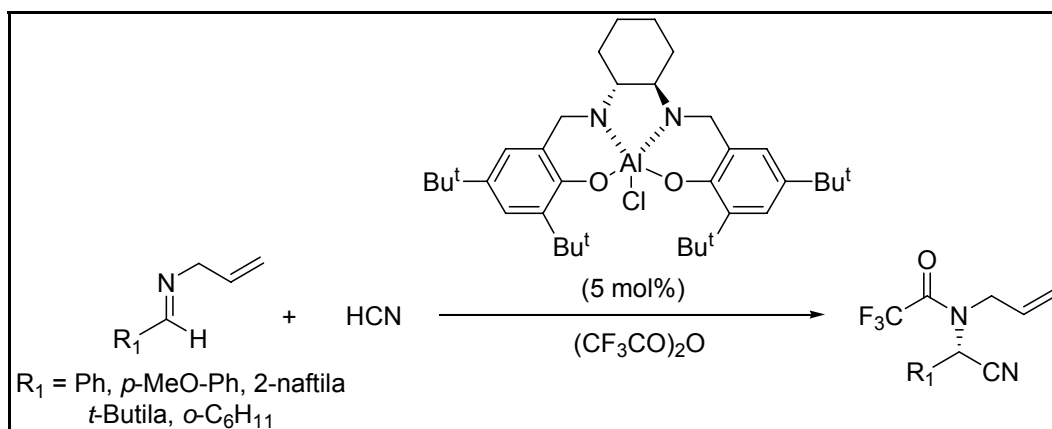


Esquema 20. Síntese do produto natural Esfingofungina B, utilizando catalisadores quirais de estanho.³⁷

1.1.9. Catalisadores Quirais de Alumínio

Reações de Strecker, envolvendo a adição de HCN a iminas, também podem ser catalisadas por ácidos de Lewis. Jacobsen e colaboradores⁴⁴ estudaram esta reação na presença de 5 mol% de salen quiral de alumínio (Esquema 22).³⁹ Neste caso, excessos enantioméricos da ordem de 91-95% foram obtidos para aldiminas aromáticas e 37-57% para aldiminas alifáticas.

³⁹ Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Heidelberg, 1999.



Esquema 21. Reação de Strecker com catalisador quiral de alumínio.³⁹

1.2. Nióbio Como Ácido de Lewis em Catálise Assimétrica

O desenvolvimento de novos ligantes quirais é muito importante para a síntese de compostos enantiomericamente puros, no entanto, a escolha do ácido de Lewis, ou metal de coordenação a esse ligante, revela também seu grande valor para catálise assimétrica. Catalisadores quirais de nióbio foram pouco estudados pelos químicos orgânicos, porém, nos poucos exemplos encontrados, demonstraram ser eficientes quanto ao excesso enantiomérico e ao rendimento das reações.

Um estudo que trata do pentacloroeto de nióbio como ácido de Lewis foi realizado por Howarth e Gillespie,⁴⁰ os quais empregaram a bis-oxazolina e o pibox (Figura 12)⁴⁰ como ligantes quirais na coordenação com o metal (Nb).

⁴⁰ Howarth, J.; Gillespie, K; *Molecules* **2000**, 5, 993.

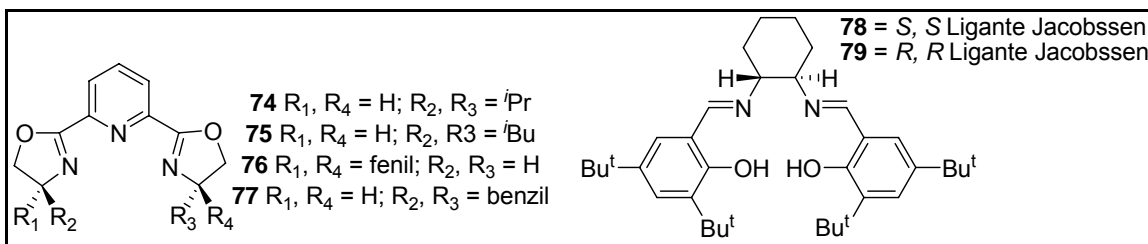
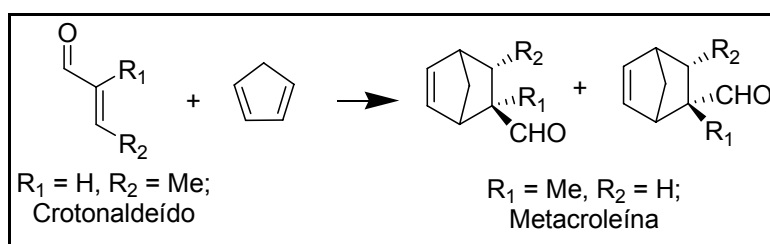


Figura 12. Ligantes quirais de bis-oxazolina e pibox utilizados em coordenação com o nióbio.⁴⁰

A reação utilizada pelos pesquisadores, na investigação do potencial de indução assimétrica, foi a reação de Diels-Alder (Esquema 23).⁴⁰



Esquema 22. Reação de Diels-Alder.⁴⁰

De acordo com a Tabela 7,⁴⁰ podemos observar que os melhores resultados obtidos foram os alcançados pelos ligantes **78** e **79**, com rendimentos que variaram de 28-67% e excessos enantioméricos de 19-42%.

Tabela 7. Emprego dos complexos de nióbio para a reação de Diels-Alder.⁴⁰

| Ligante | Dienofilo | Rend. (%) | | Raio Endo:Exo | | ee (%) | |
|-----------|-----------|-----------|----|---------------|-------|--------|-----------------|
| | | A | B | A | B | A | B |
| 74 | M | 12 | 36 | 7:93 | 15:85 | <3 | 10 (<i>S</i>) |
| | C | 7 | 18 | 92:8 | 85:15 | <3 | <3 |
| 75 | M | 40 | 87 | 10:90 | 8:92 | <3 | 10 (<i>S</i>) |

| | | | | | | | |
|-----------|----------|-----------------|----|-------|-------|-----------------|-----------------|
| | C | 27 | 39 | 85:15 | 87:13 | <3 | <3 |
| 76 | M | 68 | 70 | 11:89 | 9:91 | 11 (<i>R</i>) | 23 (<i>R</i>) |
| | C | 25 | 71 | 89:11 | 88:12 | <3 | <3 |
| 77 | M | 99 ^a | 56 | 8:92 | 10:90 | <3 | <3 |
| | C | 22 | 35 | 88:12 | 87:13 | <3 | <3 |
| 78 | M | 67 ^a | 86 | 9:91 | 7:93 | 40 (<i>R</i>) | 40 (<i>R</i>) |
| | C | 39 | 58 | 89:11 | 76:24 | 25 (<i>R</i>) | 19 (<i>R</i>) |
| 79 | M | 49 | 74 | 10:90 | 6:94 | 38 (<i>S</i>) | 42 (<i>S</i>) |
| | C | 28 | 61 | 85:15 | 79:21 | 27 (<i>S</i>) | 25 (<i>S</i>) |

M = Metacroleína; C = Crotonaldeído; A = ausência de NH₄PF₆; B = presença de NH₄PF₆;

^a Reação procedida por 48 h em vez de 24 h; n.r. = não houve reação;

Os autores isolaram e caracterizaram o complexo com nióbio, na intenção da identificação estrutural do novo catalisador quiral (Figura 13).⁴⁰

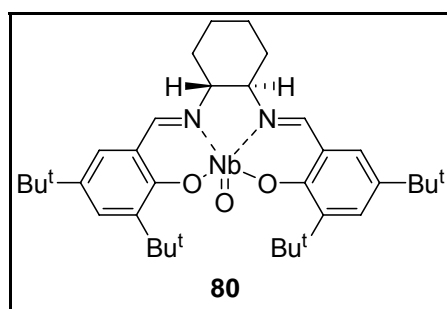


Figura 13. Proposta estrutural do catalisador quiral de nióbio.⁴⁰

O desenvolvimento de um novo complexo na utilização do pentametóxido de nióbio como ácido de Lewis foi também alvo de estudo de Kobayashi e colaboradores.⁴¹ O complexo preparado envolve a coordenação de dois metais de nióbio com duas moléculas do ligante tridentado derivado do BINOL (Figura 14).⁴¹ Sua estrutura foi confirmada por raio X e espectroscopia de RMN.

⁴¹ Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8103.

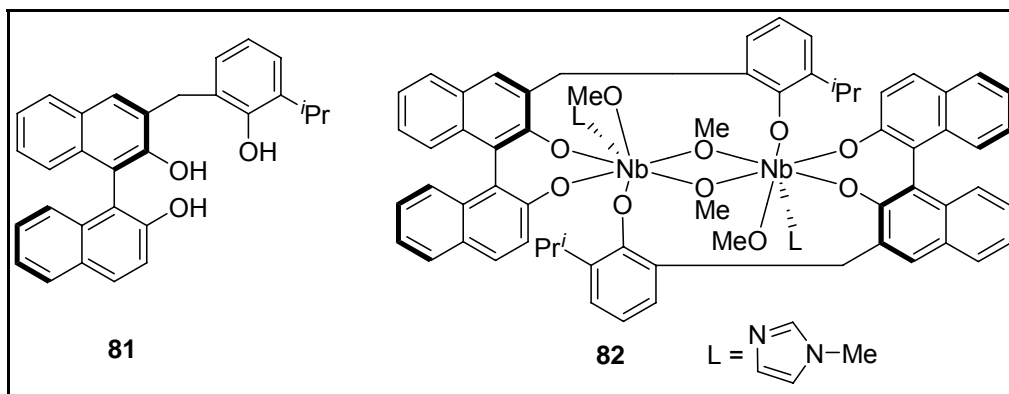
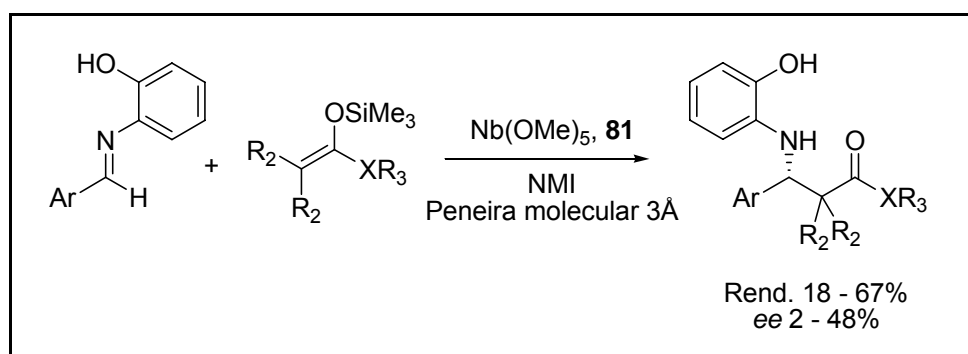


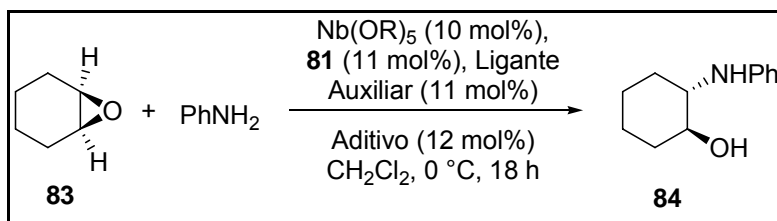
Figura 14. Complexo do ligante tridentado derivado do BINOL em coordenação com o nióbio.⁴¹

A eficiência do complexo foi testada para a reação do tipo Mannich (Esquema 24),⁴¹ fornecendo o produto em bons rendimentos e excesso enantioméricos.



Esquema 23. Reação do tipo Mannich usando complexos quirais de nióbio.⁴¹

Vários óxidos de nióbio, em coordenação com o ligante **81**, foram analisados para a reação do peróxido de meso-ciclohexano com a anilina. Outros fatores testados foram os ligantes auxiliares e os aditivos (Tabela 8).⁴¹ De acordo com os dados, pode-se notar que a presença de um ligante auxiliar foi importante para aumentar o rendimento e o excesso enantiomérico.

Tabela 8. Reação do peróxido de meso-ciclohexano com a anilina.⁴¹

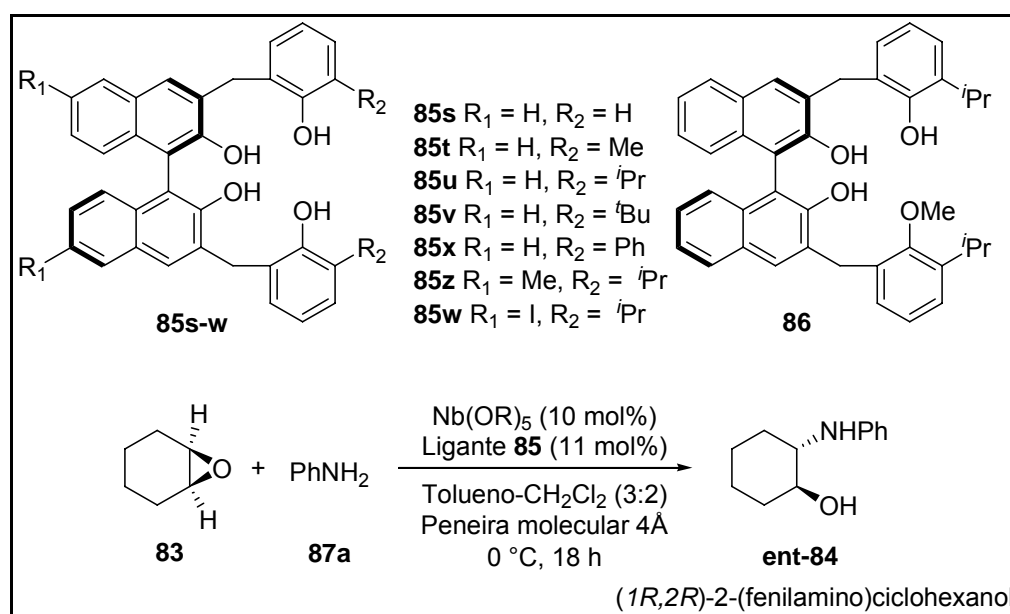
| Entrada | Fonte de Nb | Ligante auxiliar | aditivo | Rend. (%) ^a | ee (%) ^b |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|------------------------|---------------------|
| 1 ^c | Nb(OMe)_5 | - | NMI ^d | 18 | 2 |
| 2 ^e | Nb(OMe)_5 | (<i>R</i>)-BINOL | NMI ^d | 21 | 4 |
| 3 ^e | Nb(OMe)_5 | (<i>S</i>)-BINOL | NMI ^d | 29 | 33 |
| 4 ^e | Nb(OMe)_5 | (<i>S</i>)-BINOL | 2,6-lutidina | 30 | 27 |
| 5 ^e | Nb(OMe)_5 | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 34 | 48 |
| 6 | Nb(OMe)_5 | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 49 | 38 |
| 7 | Nb(OEt)_5 | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 48 | 34 |
| 8 | $\text{Nb(O}^n\text{Pr)}_5$ | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 49 | 41 |
| 9 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 55 | 48 |
| 10 | $\text{Nb(O}^t\text{Bu)}_5$ | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 49 | 47 |
| 11 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 2,2'-bifenol | 2,6-lutidina | 67 | 33 |
| 12 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 2-fenilfenol | 2,6-lutidina | 60 | 41 |
| 13 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 3-fenilfenol | 2,6-lutidina | 44 | 31 |
| 14 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 4-fenilfenol | 2,6-lutidina | 49 | 40 |
| 15 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | fenol | 2,6-lutidina | 63 | 38 |
| 16 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 4-fluorofenol | 2,6-lutidina | 58 | 33 |
| 17 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 4- ^t butilfenol | 2,6-lutidina | 62 | 48 |
| 18 | $\text{Nb(O}^i\text{Pr)}_5$ | 2-naftol | 2,6-lutidina | 56 | 32 |

^a Rendimento isolado. ^b Determinado por cromatografia líquida de alta resolução HPLC. ^c

12 mol% **81**. ^d *N*-Metilimidazol. ^e Em CH_2Cl_2 /Tolueno (1:1).

O grupo desenvolveu um novo ligante tetradentado derivado também do BINOL, o qual foi colocado em coordenação com o nióbio e aplicado para a mesma reação anterior (Tabela 9).⁴¹

Tabela 9. Análise do ligante tetradentado derivado do BINOL para a reação do peróxido de meso-ciclohexano com a anilina.⁴¹



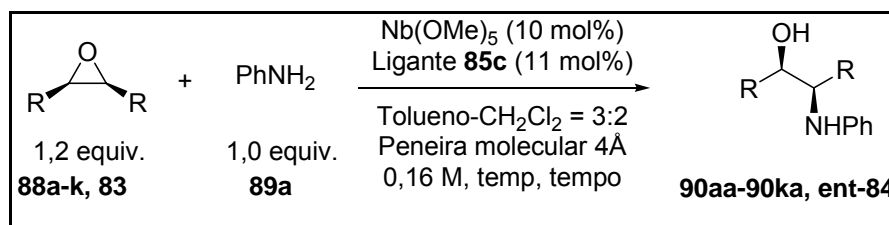
| Entrada | Fonte de Nb | Ligante | R ₁ | R ₂ | Rend. (%) | ee (%) |
|-----------------|----------------------|------------|----------------|----------------|-----------|--------|
| 1 ^a | Nb(OMe) ₅ | 85s | H | H | 64 | -35 |
| 2 | Nb(OMe) ₅ | 85t | H | Me | 76 | 25 |
| 3 | Nb(OMe) ₅ | 85u | H | <i>i</i> Pr | quant. | 70 |
| 4 | Nb(OMe) ₅ | 85v | H | <i>t</i> Bu | 63 | 32 |
| 5 ^a | Nb(OMe) ₅ | 85x | H | Ph | 96 | -18 |
| 6 | Nb(OMe) ₅ | 85z | Me | <i>i</i> Pr | 93 | 58 |
| 7 | Nb(OMe) ₅ | 85w | I | <i>i</i> Pr | 89 | 52 |
| 8 | Nb(OMe) ₅ | 86 | H | <i>i</i> Pr | 83 | 37 |
| 9 ^b | Nb(OPr) ₅ | 85u | H | <i>i</i> Pr | 85 | 11 |
| 10 ^c | Nb(OPr) ₅ | 85u | H | <i>i</i> Pr | 64 | 66 |

11 Nb(OPr)₅ **85u** H ⁱPr 90 68

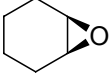

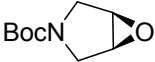
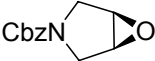
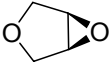
^a (1*S*,2*S*) composto formado. ^b Reação na presença de CH₂Cl₂. ^c Reação na presença de Tolueno-CH₂Cl₂ (1:1).

Verificando que o ligante **85c** foi o que forneceu melhores resultados, iniciou-se uma investigação de diferentes epóxidos e condições de temperatura (Tabela 10).⁴¹

Tabela 10. Análise do melhor epóxido.⁴¹



| Entrada | Epóxido | Produto | Temp. (°C) | Tempo (h) | Rend. (%) ^a | ee (%) |
|---------|---------|------------------------|------------|-----------|------------------------|-----------------|
| 1 | | 88a 90aa | -15 | 18 | quant. | 95 ^b |
| 2 | | 88b 90ba | -15 | 18 | 2 ^c | 38 |
| 3 | | 88c 90ca | -15 | 18 | 9 ^c | 84 |
| 4 | | 88d 90da | -15 | 18 | 26 | 31 |
| 5 | | 88e 90ea | -15 | 18 | 21 | 52 |
| 6 | | 88f 90fa | -30 | 72 | 54 | 91 |
| 7 | | 88g 90ga | -30 | 48 | 69 | 89 |
| 8 | | 88g 90ga | -15 | 72 | quant. | 86 |

| | | | | | | | |
|----|---|------------|---------------|-----|----|--------|----|
| 9 |  | 83 | ent-84 | 0 | 18 | quant. | 70 |
| 10 | | 83 | ent-84 | -15 | 18 | 80 | 79 |
| 11 |  | 88h | 90ha | 0 | 18 | 92 | 83 |
| 12 | | 88h | 90ha | -15 | 18 | 59 | 86 |
| 13 |  | 88i | 90ia | -15 | 18 | 78 | 89 |
| 14 |  | 88j | 90ja | -30 | 42 | 81 | 87 |
| 15 |  | 88k | 90ka | -15 | 24 | 77 | 82 |

^a Rendimento puro. ^b Carga catalítica: 1 mol%: 82% de rendimento, 92% de ee; 0,5 mol%: 90% de rendimento, 90% de ee; 0,25 mol%: 86% de rendimento, 88% de ee. ^c Rendimento determinado por NMR-¹H com o padrão interno do naftaleno.

O grupo fez vários outros testes para a mesma reação e todas deram excelentes excessos enantioméricos (>80%).⁴¹

Os dados mostrados nas pesquisas anteriores confirmam que o uso do nióbio como ácido de Lewis é muito eficiente e que muito tem a contribuir para o desenvolvimento de novos catalisadores quirais.

1.3. Reação de Henry

A Reação de Henry ou nitroaldol é uma reação importante na formação da ligação C-C entre um nitroalcano e um composto carbonílico (aldeído ou cetona).⁴² A redução do grupo nitro formado na reação de Henry a um grupo amino fornece um aminoálcool que é um intermediário importante na síntese de moléculas com elevada importância farmacológica.⁴³

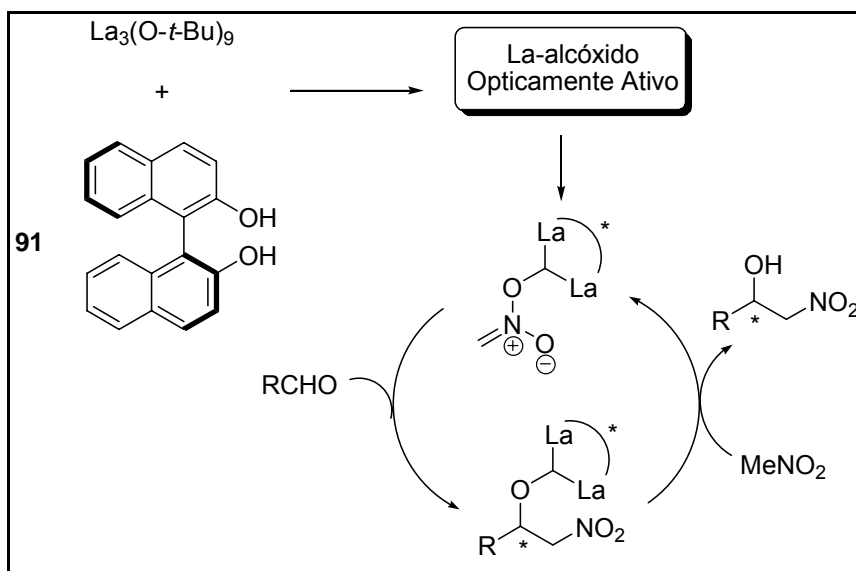
⁴² a) Henry, L. C. R. *Acad. Sci. Ser. C.* **1895**, 1265; b) Henry, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 999.

⁴³ a) Seebach, D.; Colvin, E. W.; Leher, F.; Weller, T. *Chimia* **1979**, 33, 118. (b) Rosini, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, p 321.

1.3.1. Catálise Assimétrica na Reação de Henry

Os primeiros estudos que abordaram a catálise assimétrica na reação de Henry tiveram início em 1992, por Shibasaki e colab.,⁴⁴ que basearam seus estudos inicialmente a partir de um ciclo catalítico, onde o ligante orgânico se ligaria ao metal, na obtenção de um complexo quiral ou catalisador molecular, para uma posterior coordenação dos reagentes, havendo então a reação e a formação do produto desejado. Ainda hoje, se utiliza este método nos trabalhos de catálise assimétrica.

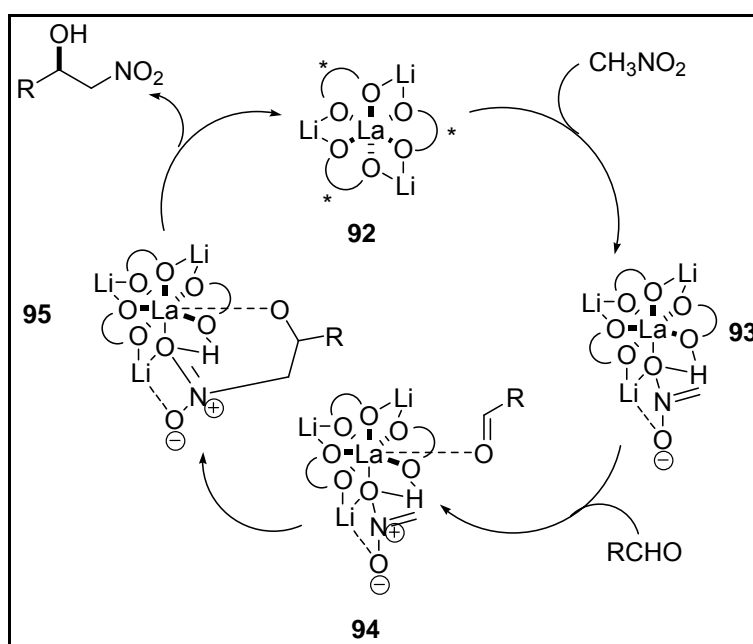
Os estudos foram realizados com o complexo BINOL – $\text{La}_3(\text{O}-t\text{-Bu})_9$ e verificaram que os alcóxidos, além de atuarem como ligantes do catalisador, também demonstraram ser bastante eficientes como base na reação, devido ao seu alto potencial de ionização e eletronegatividade. Foi observado que o complexo BINOL-La na reação de nitroaldol forneceu o produto em 90% de excesso enantiomérico (Esquema 25).⁴⁴



Esquema 24. Mecanismo de reação do complexo BINOL-La.⁴⁴

⁴⁴ Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.

O ciclo catalítico proposto (Esquema 26)⁴⁵ envolve, inicialmente, o complexo La-alcóxido **92** coordenado ao lítio que atua como uma base de Brønsted na desprotonação do nitroalcano, formando o complexo **93**. Este então reage com o aldeído, formando o complexo **94**, no qual o carbono ligado ao nitrogênio, agindo como um nucleófilo reage com o aldeído para a formação do complexo **95**. Em seguida, o complexo é regenerado, voltando ao estado inicial do ciclo.



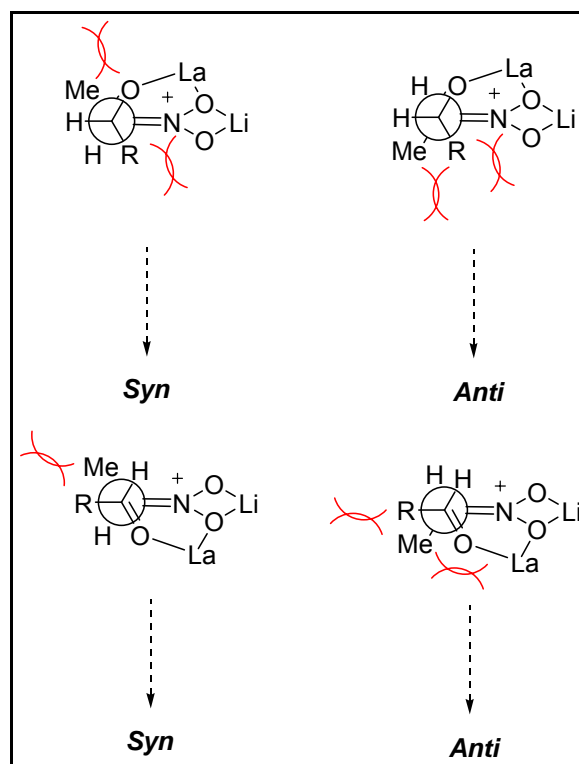
Esquema 25. Proposta de mecanismo do complexo.⁴⁵

O grupo de Shibasaki analisou também o efeito seletivo *syn* e *anti* na reação de nitroaldol por meio de projeções de Newman (Esquema 27).⁴⁶ O impedimento estérico encontrado na configuração *anti* explica o favorecimento da seletividade *syn* do produto de nitroaldol (Tabela 11).⁴⁷

⁴⁵ Shibasaki, M.; Yoshikawa, N.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.

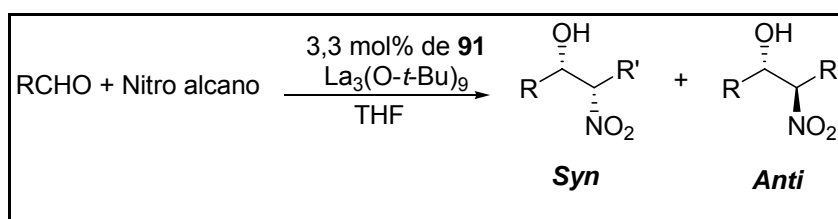
⁴⁶ Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 31.

⁴⁷ Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 157.



Esquema 26. Projeções de Newman do intermediário para a reação de nitroaldol diastereosseletiva.⁴⁶

Tabela 11. Reação de nitroaldol diastereosseletiva.⁴⁷



| R | Nitro alcano | Rend. (%) | <i>syn:anti</i> | ee do <i>syn</i> |
|---|---|-----------|-----------------|------------------|
| PhCH ₂ CH ₂ | CH ₃ CH ₂ NO ₂ | 70 | 89:11 | 96 |
| PhCH ₂ CH ₂ | CH ₃ (CH ₂) ₂ NO ₂ | 85 | 93:7 | 98 |
| PhCH ₂ CH ₂ | OH(CH ₂) ₂ NO ₂ | 97 | 92:8 | 98 |
| CH ₃ (CH ₂) ₄ | OH(CH ₂) ₂ NO ₂ | 95 | 92:8 | 98 |

Tur e Saá⁴⁸ utilizaram praticamente o mesmo mecanismo catalítico de Shibasaki, porém ao invés de um aldeído o grupo realizou seus estudos de reação de nitroaldol com trifluorometil cetona, pois o aparecimento de metodologias que produzam carbonos α -trifluorometil tetrassubstituídos tem atraído o interesse de diversos grupos de pesquisa, principalmente devido a drogas como Efavirenz (anti-HIV).⁴⁹ O complexo em análise foi um sal monometálico quiral $[(\Delta,S,S,S)\text{-Binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$ (Figura 15), que constitui uma combinação de 3 equivalentes do 3,3'-bis-dietilaminometil-2,2'-dihidróxi-1,1'-dinaftaleno ("binolan")⁵⁰ com 1 equiv. de lantanídeo-triflato.⁵¹

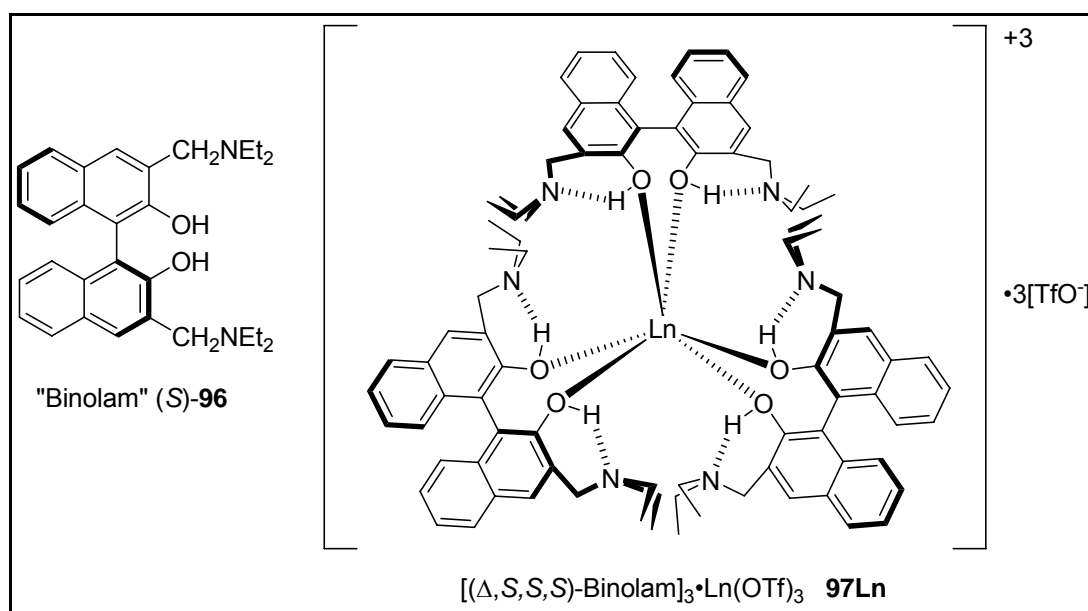


Figura 15. Complexo do "Binolan" (S)-96.⁴⁸

Foi provado que o grupo $-\text{CF}_3$ aumenta o caráter eletrofílico da cetona, influenciando a enantiosseletividade. Com isto, eles realizaram seus estudos em

⁴⁸ Tur, F.; Saá, J. M. *Organic Letters* **2007**, *9*, 5079.

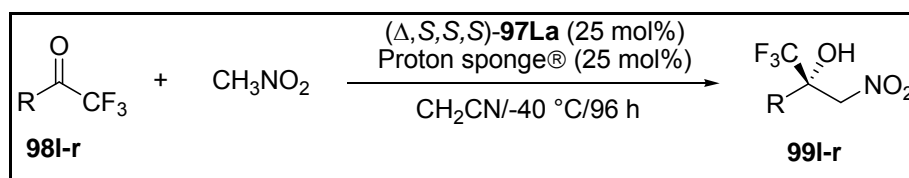
⁴⁹ Pierce, M. E.; Parsons, R. L., Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J.R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J.M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W.P.; Confalone, P.M.; Chen, C. -Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.

⁵⁰ (a) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J.M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849. (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.

⁵¹ Aspinall, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807.

diversas cetonas, variando somente o grupo R, como demonstra a Tabela 12. Os melhores resultados foram obtidos partindo dos compostos **98n**, **98p** e **98q**.

Tabela 12. Condensação enantiosseletiva de nitroaldol com trifluorometil cetona **98l-r**.⁴⁸



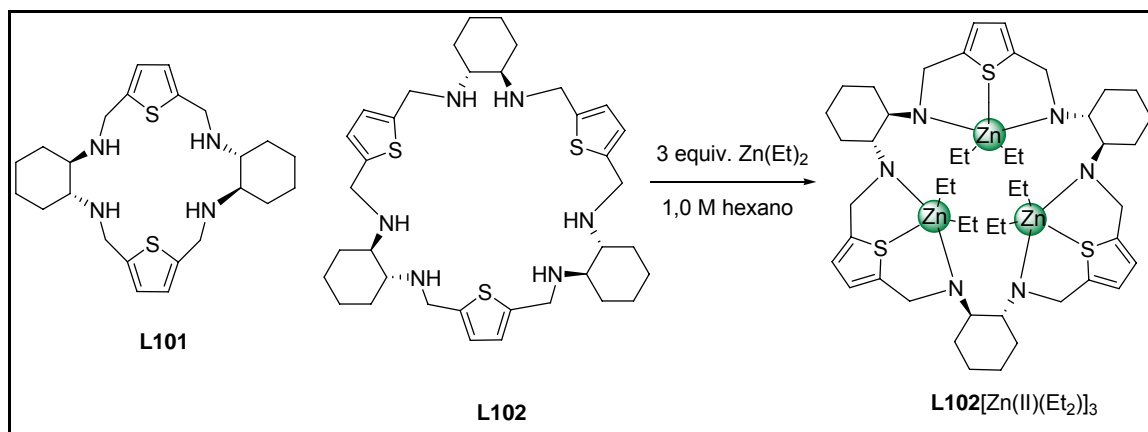
| Entrada | R (cetona 98) | Produto 99 | Rend. (%) ^a | ee (%) ^b |
|---------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | Et (98l) | 99i | 55 | 85 (S) |
| 2 | Bn (98m) | 99m | 93 | 92 (S) |
| 3 | Ph (98n) | 99n | 78 | 96 (S) |
| 4 | 3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (98o) | 99o | 55 | 97 (S) |
| 5 | 4-F-C ₆ H ₄ (98p) | 99p | 68 | 97 (S) |
| 6 | 4- <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ (98q) | 99q | 50 | 98 (S) |
| 7 | PhC≡C (98r) | 99r | 82 | 80 (S) |

^a Rendimento isolado após coluna cromatográfica. ^b Determinado por HPLC quiral (Colunas Daicel Chiralpak AS-H ou Chiralcel OJ-H). A configuração absoluta de **99n** foi estabelecida como (S) pela conversão em **100c** e análise de raio-X. Por conseguinte, a configuração absoluta dos demais nitroaldóis **99** foi tentativamente designada como (S). ^c Reação realizada a -30 °C, 7 dias.

Gao e Martell⁵² foram mais criteriosos no trabalho de estudo de novos ligantes quirais macrocíclicos de N₄S₂ e N₆S₃. Este grupo realizou, primeiramente, um estudo analítico dos melhores íons para se coordenarem com esses ligantes. Foram testados os íons Cu²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Ag⁺ e Ca²⁺, e o que forneceu melhor resultado foi o Zn²⁺. Com isto, iniciaram-se estudos com os novos complexos de zinco na reação de Henry.

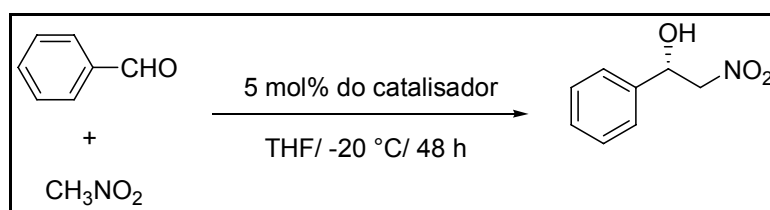
⁵² Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801.

Para a preparação do complexo, foram testados 1 equivalente do ligante para 1, 2 ou 3 equivalentes de dietil zinco (Esquema 28).⁵²



Esquema 27. Preparação dos complexos utilizando dietil zinco.⁵²

O catalisador, então preparado, foi colocado direto no sistema reacional, contendo benzaldeído e nitrometano (reação de nitroaldol – Esquema 29), dando especial atenção para o estudo das quantidades estequiométricas dos ligantes com o dietil zinco, conforme é demonstrado na Tabela 13. Pode-se observar que 1 equivalente do ligante para 3 equivalentes do dietil zinco forneceu melhor rendimento e excesso enantiomérico.



Esquema 28. Reação de nitroaldol catalisada por complexos de Zn.

Tabela 13. Reação catalítica de Nitroaldol com CH_3NO_2 (concentração do catalisador é 5 mol%).⁵²

| Entrada | Catalisador | Solvente | Rend. (%) ^a | ee (%) ^b |
|---------|--|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> -DACH + Zn(II) | THF | 19 | 21 |
| 2 | L101 + Zn(II) | THF | 45 | 39 |
| 3 | L102 + Zn(II) | THF | 54 | 51 |
| 4 | L102 + 2Zn(II) | THF | 63 | 57 |
| 5 | L102 + 3Zn(II) | THF | 68 | 75 |

^a Todas as reações foram realizadas na escala de mmol, 20 mmol do aldeído na presença de 100 mg de peneira molecular 4Å. ^b O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC quiral (Coluna Chiralcel OD).

OBJETIVOS

*“As idéias são um capital que só dá juros
nas mãos do talento.”*

(Rivarol)

2. Objetivos

Verificando a presença de poucos trabalhos publicados com catalisadores quirais de nióbio e a ampla disponibilidade deste em território nacional, nosso objetivo é a síntese de novos catalisadores quirais de nióbio.

A meta do trabalho inclui a investigação da viabilidade, aplicação sintética, implicações mecanísticas e limitações do uso destes complexos como catalisadores na reação de Henry.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

“Pensar é o trabalho mais pesado que há. Talvez seja essa a razão para tão poucos se dedicarem a isso.”

(Henry Ford)

3. Resultados e Discussão

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a síntese do ligante imina quiral e, em seguida, discutir-se-á a aplicação do mesmo em coordenação com o nióbio, na reação de Henry (nitroaldol).

3.1. Escolha do Ligante Quiral

Iminas são compostos facilmente preparados por reação de uma amina primária com aldeídos ou cetonas, geralmente sob catálise ácida. Assim como nos aminoálcoois e outros ligantes, as iminas possuem também uma importante característica estrutural que favorece a coordenação com o nióbio e outros metais, através do átomo de nitrogênio. Diante dessas características favoráveis para o desenvolvimento de novos ligantes quirais em catálise assimétrica, focalizamos na idéia de obtenção da diimina da Figura 16. Sua preparação está descrita no Esquema 29, e não há relato de seu uso como ligante quiral em reações orgânicas.

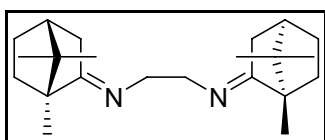
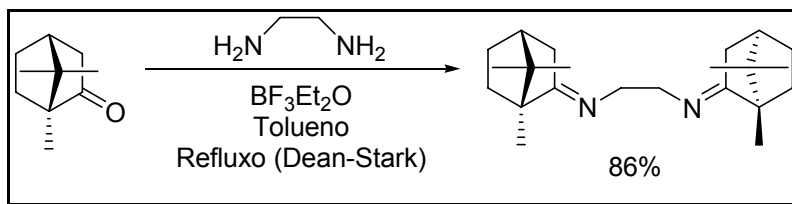


Figura 16. Ligante diimina.

3.2. Preparação do Ligante Diimina

O processo de preparação do ligante inicia-se partindo da cânfora na reação com etilenodiamina, tendo o $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ como ácido de Lewis em uma única etapa de reação (Esquema 29).²⁶ Assim, o ligante diimina foi obtido em 86% de rendimento.



Esquema 29. Síntese do ligante imina.

O produto foi obtido na forma de um óleo incolor, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano e acetato de etila (8:2), obtendo-se um sólido branco. O produto foi identificado por RMN-¹H através do aparecimento dos picos na faixa de 3,35 a 3,55 ppm (multiplete) e 2,38 ppm (dubleto), como mostra a Figura 17.

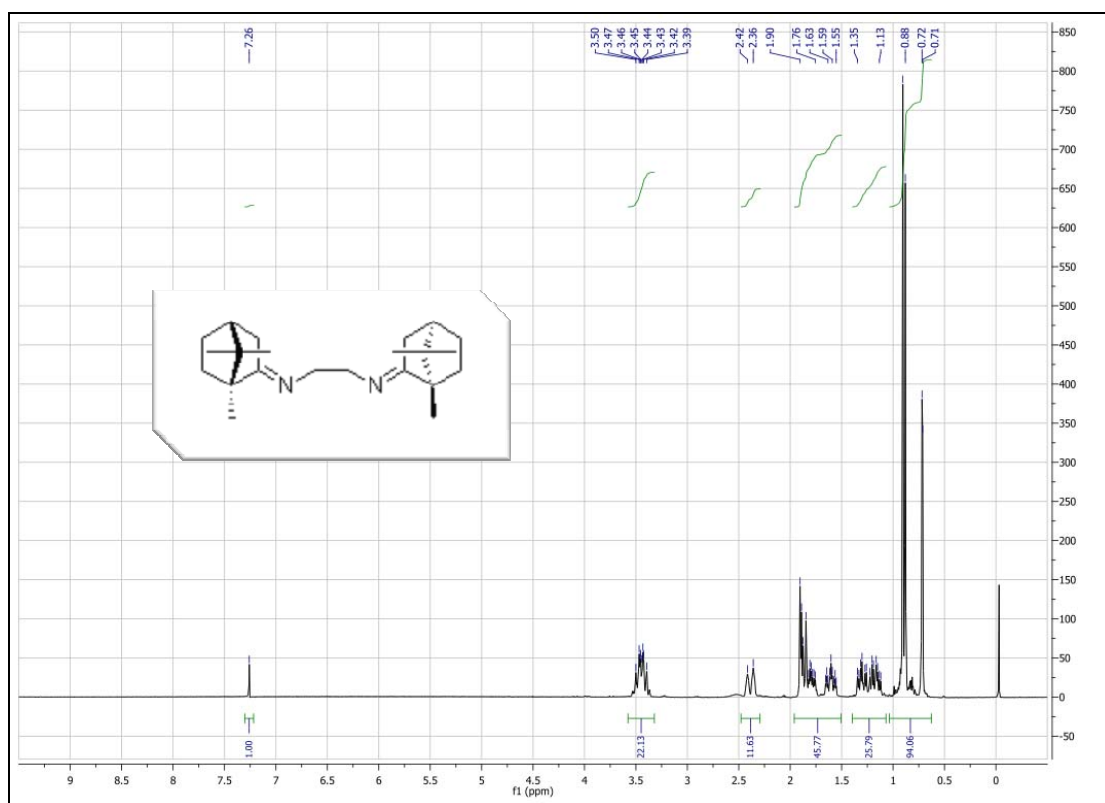


Figura 17. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do ligante diimina.

O ligante diimina foi também identificado por RMN-¹³C (Figura 18), onde observou-se o aparecimento do pico próximo a 180 ppm, indicando a presença

de C=N da função imina. A matéria-prima (cânfora) apresenta a região do pico de C=O em 220 ppm, o que comprova a formação do produto desejado.

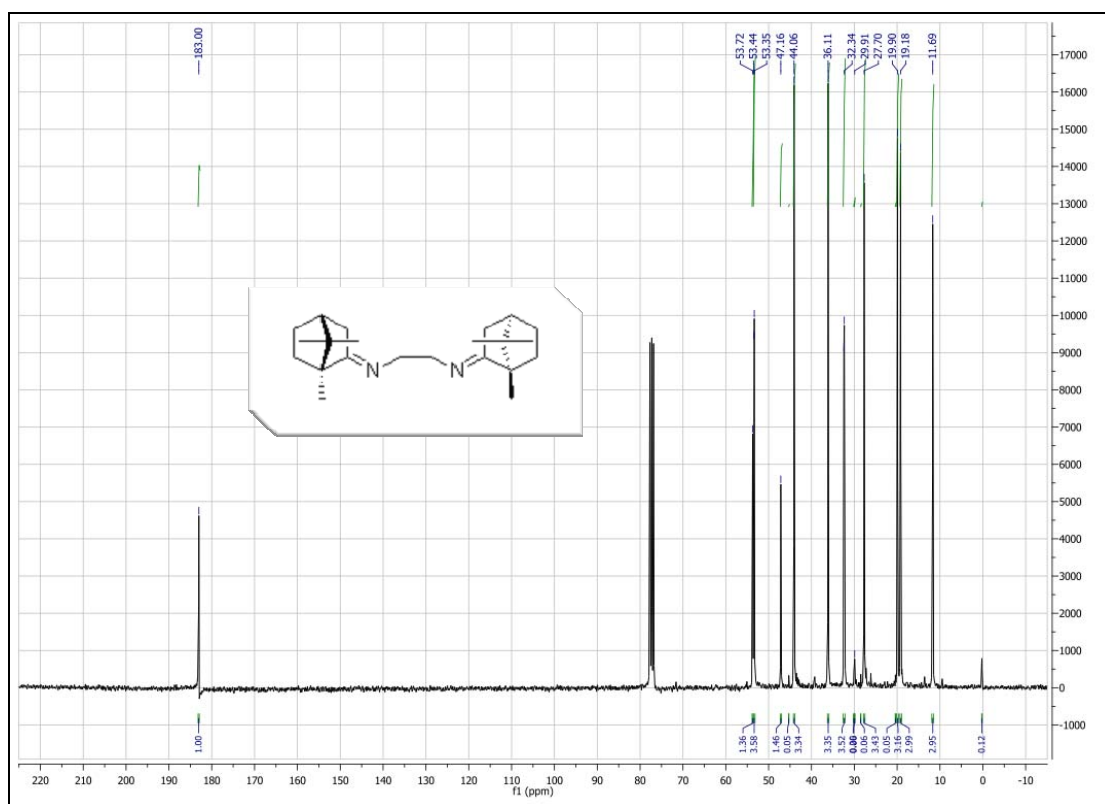
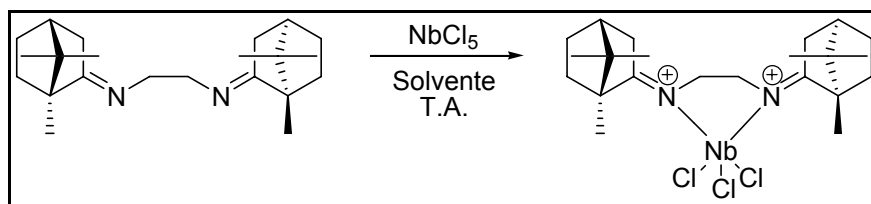


Figura 18. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do ligante diimina.

3.3. Preparação dos Catalisadores Quirais de Níbio

Em muitos trabalhos que envolvem catálise assimétrica, há uma grande preocupação quanto à caracterização dos complexos de coordenação, pois além de poder comprovar a formação e obtenção do complexo, pode-se também obter sua estrutura. O interesse na sua estrutura é fundamentado em uma provável explicação para as interações intramoleculares ou estado de transição das reações em catálise e, conseqüentemente, na descrição do mecanismo de reação.

O método utilizado na preparação dos catalisadores é bastante simples e consiste na complexação do ligante com o níbio (Esquema 30), onde foram estudados nas proporções de 1:1 e 2:1, respectivamente.



Esquema 30. Método geral de preparação do catalisador quiral de nióbio.

Esses catalisadores foram cuidadosamente preparados em tolueno e um sistema munido de argônio, livres de qualquer interação com a água ou oxigênio do ar que decomporiam o NbCl_5 , tornando-o inativo, ou seja, impróprio para o uso, podendo impossibilitar a formação do complexo. Após alguns minutos de reação, os complexos formados foram isolados por simples evaporação do solvente da reação.

Para caracterização dos novos complexos, foram realizadas análises de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C nos complexos formados a partir da proporção de 1:1 e 2:1 do ligante e do NbCl_5 , respectivamente. Conforme demonstrado na Figura 19, em comparação com as Figuras 17 e 18, pode-se observar o deslocamento dos picos tanto no espectro de ^1H , como no espectro de ^{13}C , confirmando que houve a formação do complexo. No espectro de RMN- ^{13}C em especial, pode-se verificar com melhor nitidez o deslocamento do carbono $\text{C}=\text{N}$, onde antes da complexação o mesmo apresentou pico na região próxima de 180 ppm, e complexado ao nióbio o pico deslocou-se para a região próxima a 210 ppm.

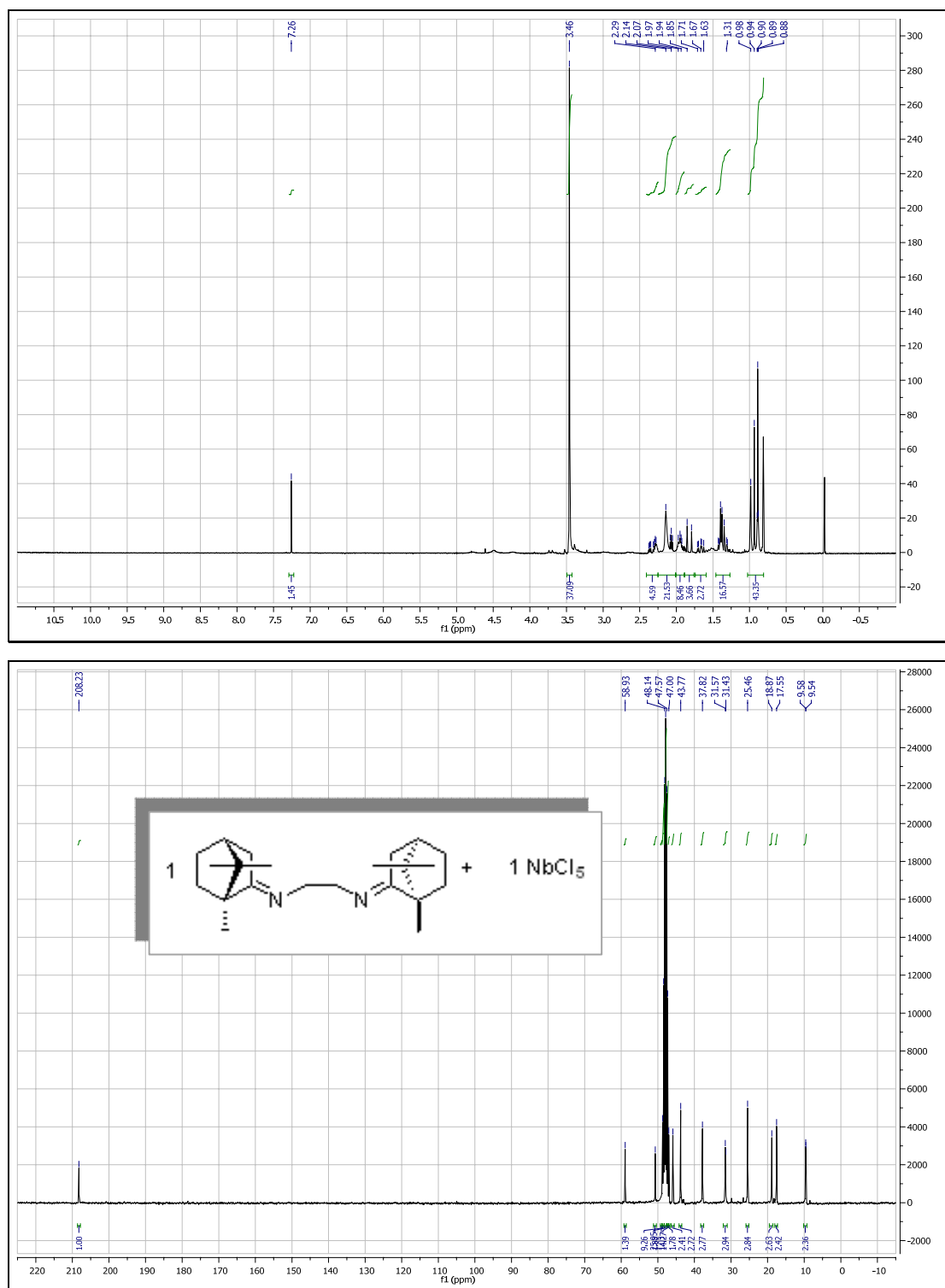


Figura 19. Espectros de RMN- ^1H (CD_3OD , 300 MHz) e RMN- ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) do complexo (1 equiv. para 1 equiv. do NbCl_5), respectivamente.

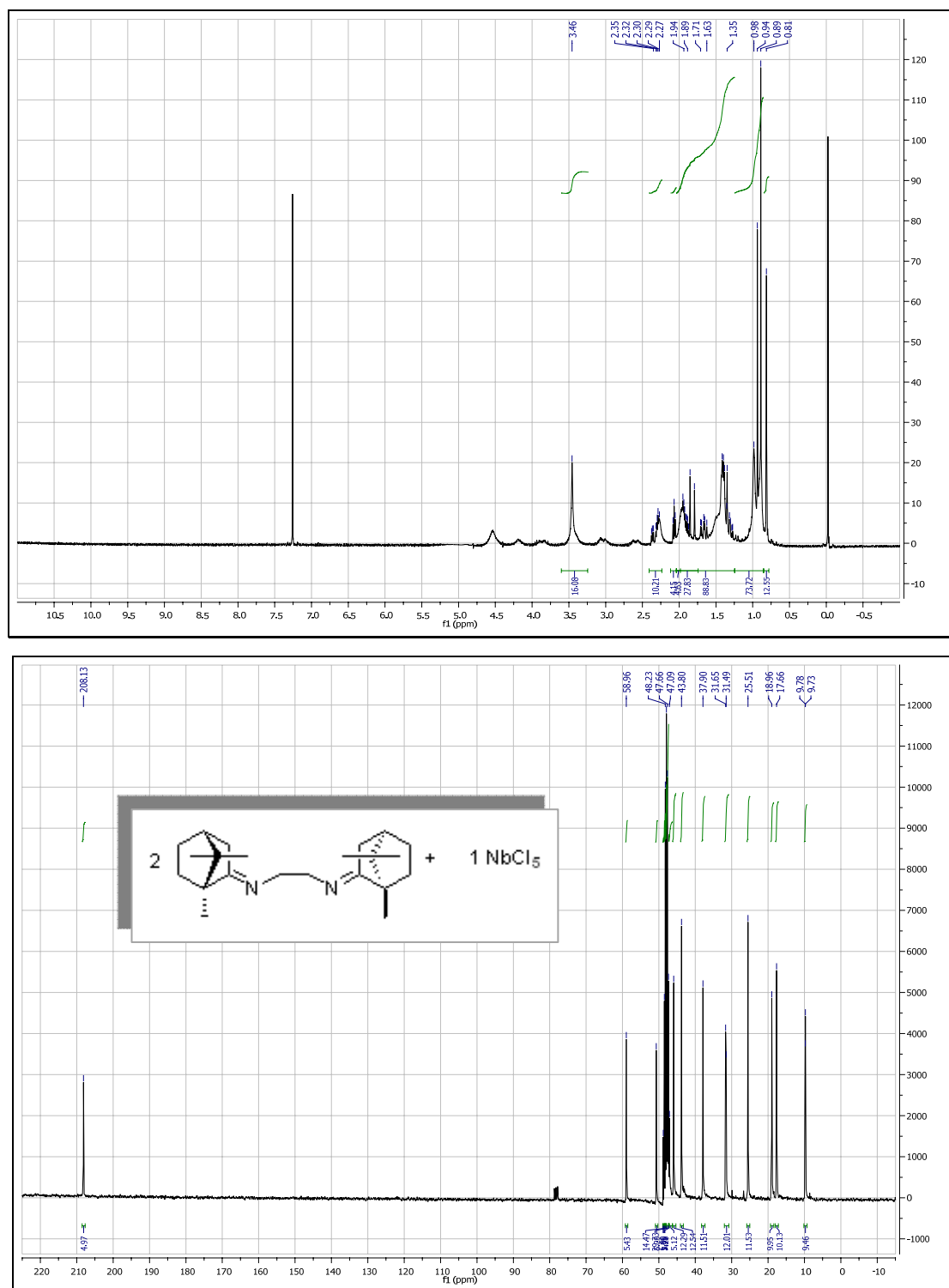


Figura 20. Espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CD_3OD , 300 MHz) e $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CD_3OD , 75 MHz) do complexo (2 equiv. do ligante para 1 equiv. do NbCl_5), respectivamente.

Na Figura 20, observou-se também com sucesso a formação do complexo na proporção de 2 equiv. do ligante para 1 equiv. do NbCl_5 . Assim

como anteriormente, houve o deslocamento dos picos tanto em RMN- ^1H como em RMN- ^{13}C , este último com pico do C=N deslocado também, aproximadamente, para 210 ppm.

Mediante os estudos das estruturas de alguns complexos propostas na literatura,^{40,41} foram idealizadas algumas prováveis fórmulas estruturais para o complexo com nióbio (Figura 21). As estruturas **103** e **105** representam a coordenação do ligante imina com o nióbio, na proporção de 1:1. Já a estrutura **104** demonstra a complexação do ligante imina com o nióbio, na proporção de 2:1, respectivamente.

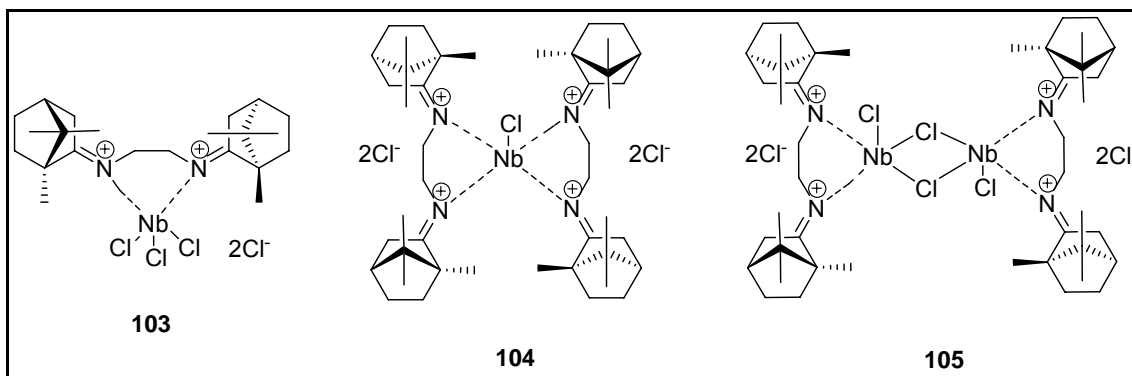


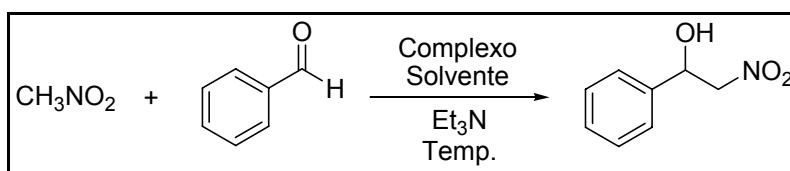
Figura 21. Prováveis estruturas de coordenação do nióbio com o ligante.

Para confirmação das fórmulas estruturais da Figura 21, seria interessante realizar algumas análises, tais como análise elementar, massa de alta resolução e raios X. O sólido obtido a partir da simples evaporação do solvente da reação apresentou características amorfas que incapacitaram a realização de raios X. Porém, há possibilidade de se tentar a recristalização, procurando-se obter formas cristalinas do composto. Este é um fato a ser estudado para desvendar as fórmulas estruturais.

3.4. Reação de Henry ou Reação de Nitroaldol

Em alguns dos recentes trabalhos envolvendo catálise assimétrica, pode-se verificar o interesse de grande parte dos pesquisadores pela reação

de Henry. Nos estudos dos publicados, esta reação demonstrou ser um método bastante eficiente, apresentando excessos enantioméricos que variam de 80% a 100%, além de fornecer excelentes rendimentos. Portanto, resolveu-se aplicar o complexo do ligante diimina, coordenado ao nióbio, na reação de nitroaldol (Esquema 31).

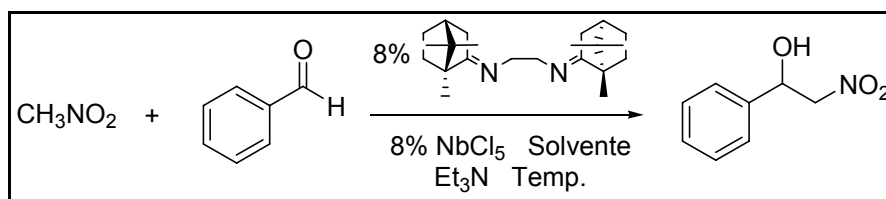


Esquema 31. Reação de Henry.

No estabelecimento das condições reacionais para as reações de nitroaldol promovidas pelo ligante diimina coordenado com NbCl_5 , foram considerados os seguintes fatores: solvente; temperatura; base; modo de adição dos reagentes; e estequiometria dos reagentes. Cada um foi testado e analisado, criteriosamente, com a intenção de se verificar aquela condição favorável para um bom rendimento e, principalmente, bom excesso enantiomérico, o que é o objetivo principal do trabalho.

3.4.1. Escolha do Solvente e Temperatura

O solvente adequado a ser utilizado nas reações de Henry, promovidas pelo complexo, foi determinado efetuando-se a reação do benzaldeído com nitrometano, na presença da base Et_3N , usando-se alternativamente os solventes acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, metanol, etanol, THF e tolueno. Juntamente com os solventes, a temperatura foi também variada. A Tabela 14 mostra os resultados obtidos para cada solvente, nas seguintes condições de temperatura: TA; $-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$.

Tabela 14. Reação de Henry, variando o solvente e a temperatura.

| Entrada | Solvente | T (°C) | t (h) | Rend. (%) ^b | ee (%) ^e |
|---------|---------------------------------|------------------|-------|------------------------|---------------------|
| 1 | MeOH | T.A. | 24 | 60 | 48 |
| 2 | MeOH | -20 ^a | 22 | 85 | 57 |
| 3 | EtOH | T.A. | 24 | 81 | 53 |
| 4 | EtOH | -20 ^a | 23 | 72 | 5 |
| 5 | THF | T.A. | 21 | 95 | 59 |
| 6 | THF | -20 ^a | 24 | 68 | - ^c |
| 7 | Tolueno | T.A. | 20 | 97 | 22 |
| 8 | Tolueno | -20 ^a | 24 | 83 | - ^c |
| 9 | PEG | T.A. | 114 | 63 | 26 |
| 10 | PEG | -20 ^a | 24 | 70 | - ^c |
| 11 | AcOEt | T.A. | 96 | 20 | - ^d |
| 12 | CHCl ₃ | T.A. | 72 | 17 | - ^d |
| 13 | CH ₂ Cl ₂ | T.A. | 96 | 10 | - ^d |

^a Temperatura inicial de -50 °C que foi aumentada para -20 °C. ^b

Rendimento calculado após isolado o produto por cromatografia em

coluna. ^c Não foi possível identificar o excesso enantiomérico. ^d

Excesso enantiomérico não calculado por ter apresentado rendimento

muito baixo. ^e Os excessos enantioméricos foram obtidos em um HPLC

Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral

Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H.

De acordo com a Tabela 14, a utilização do tolueno como solvente da reação, à temperatura ambiente (entrada 7), forneceu melhor rendimento (97%), porém um baixo excesso enantiomérico (22%). Com os solventes EtOH e THF, foram obtidos bons resultados, sendo favorecida a reação à temperatura ambiente em ambos os casos (entradas 3 e 5, respectivamente). A

utilização de MeOH como solvente forneceu melhores resultados à temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 2). As reações realizadas em PEG, AcOEt, CHCl_3 e CH_2Cl_2 não apresentaram resultados satisfatórios (entradas 9 – 13). Assim, as condições experimentais mais promissoras envolvem o uso do solvente THF, na reação à temperatura ambiente, que apresentou 95% de rendimento e 59% de excesso enantiomérico do nitroaldol (entrada 5).

O bom resultado obtido tendo-se o THF como solvente deve estar relacionado com a alta solubilidade do pentacloreto de nióbio e do ligante diimina neste solvente, contribuindo para a formação do complexo e, conseqüentemente, para a obtenção do produto da reação de Henry.

Com os resultados do melhor solvente reacional, estabeleceu-se que THF à temperatura ambiente seria a melhor condição a ser mantida para os demais testes envolvendo as reações de nitroaldol.

Os excessos enantioméricos foram identificados por meio de cálculos realizados através de análises do produto da reação por HPLC, como mostra a Figura 22. De acordo com os dados da literatura, o cromatograma pode ser também um fator de identificação quanto à configuração *R* e *S* da molécula. Assim, com base nesses dados, o produto com configuração *R* tem menor tempo de retenção que com a configuração *S*. Portanto, o produto majoritário da reação de nitroaldol apresenta a configuração *R*.

O cromatograma apresentado na Figura 22 representa a análise do produto da reação de Henry de acordo com as seguintes condições: THF como solvente, Et_3N como base, temperatura ambiente, 1 equivalente do ligante diimina e 1 equivalente do NbCl_5 .

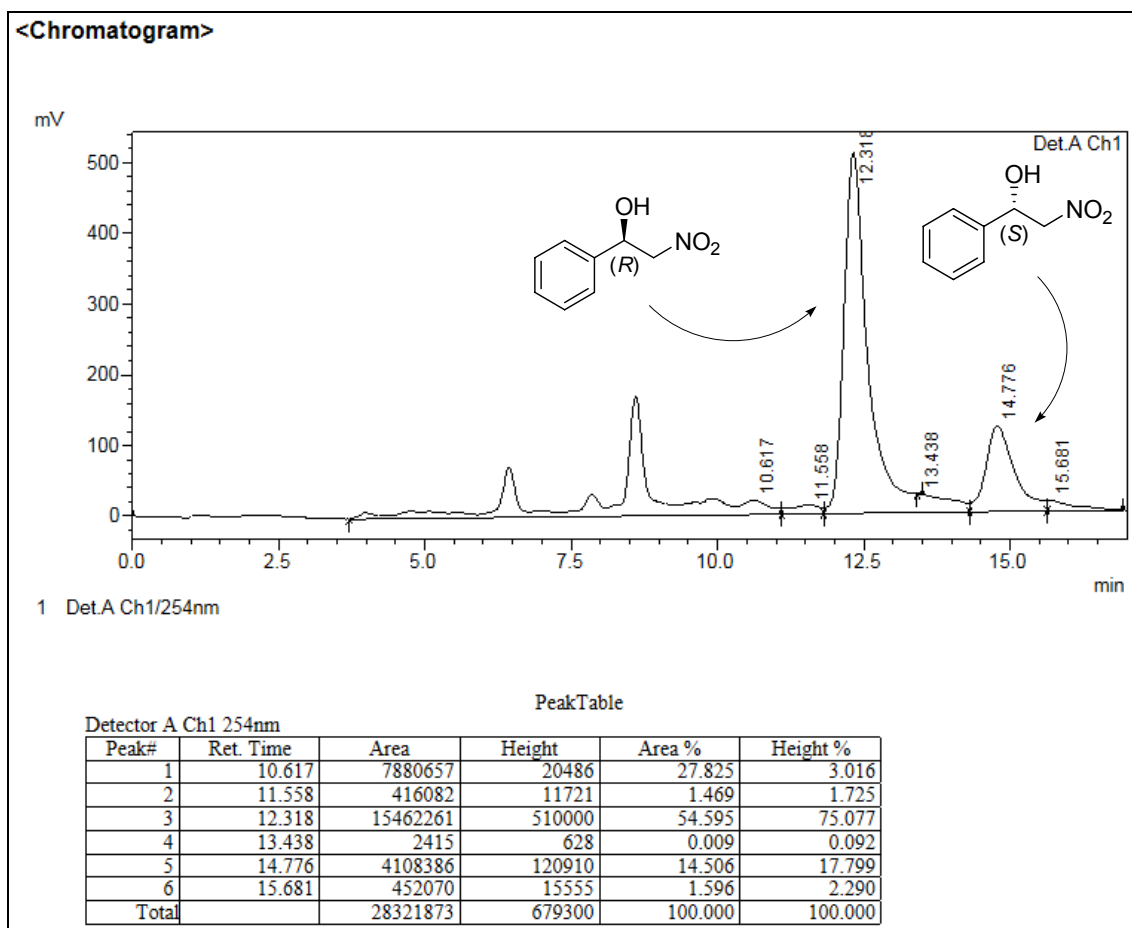
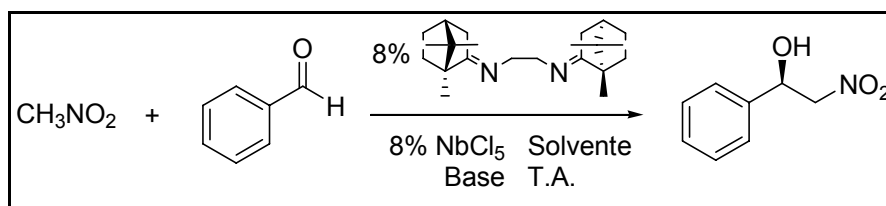


Figura 22. Cromatograma do produto da Reação de Henry.

3.4.2. Escolha da Base

Em seguida à definição do solvente e da temperatura que seriam empregados nas reações subsequentes, investigou-se a influência da base sobre o rendimento e o excesso enantiomérico da reação. Realizaram-se dois meios para o teste, envolvendo uma reação na ausência de base e uma outra reação na presença de uma das bases em teste: Et₃N (Tabela 14 – pág. 60) e DIPEA (Tabela 15).

Tabela 15. Influência da base na reação de Henry.



| Entrada | Solvente | Base ^a | T (°C) | t (h) | Rend. (%) ^c | ee (%) ^e |
|---------|----------|-------------------|------------------|-------|------------------------|---------------------|
| 1 | THF | - | T.A. | 30 | 0 | - |
| 2 | THF | DIPEA | T.A. | 44 | 98 | 22 |
| 3 | Tolueno | DIPEA | T.A. | 20 | 80 | 51 |
| 4 | Tolueno | DIPEA | -20 ^b | 200 | 62 | - ^d |
| 5 | MeOH | DIPEA | T.A. | 20 | 44 | 62 |
| 6 | MeOH | DIPEA | -20 ^b | 24 | 25 | 6 |
| 7 | EtOH | DIPEA | T.A. | 20 | 43 | - ^d |
| 8 | EtOH | DIPEA | -20 ^b | 192 | 8 | 47 |

^a Foi utilizado 0,1 mL de base. ^b Temperatura inicial de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ que foi aumentando para $-20\text{ }^\circ\text{C}$. ^c Rendimento calculado após isolado o produto por cromatografia em coluna. ^d Não foi possível identificar o excesso enantiomérico. ^e Os excessos enantioméricos foram obtidos em um HPLC Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H.

A princípio, já na entrada 1, pode-se observar que a presença de uma base na reação é essencial, tendo em vista que na sua ausência, após 30 horas de agitação à temperatura ambiente, não houve a formação do produto.

Ainda na Tabela 15, nota-se um maior rendimento (98%) na utilização do THF como solvente à temperatura ambiente, e presença da DIPEA como base da reação (entrada 2), mas o excesso enantiomérico apresentado foi baixo (22%). O uso da base DIPEA em MeOH como solvente na reação, à temperatura ambiente, forneceu o melhor excesso enantiomérico (ee 62% - entrada 5) de todos os outros testes já estudados, no entanto o rendimento da reação foi baixo, tornando inviável o uso da condição.

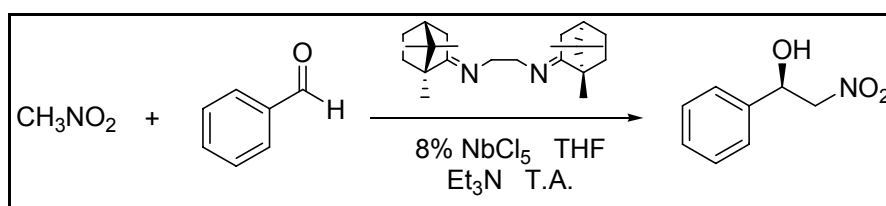
O melhor resultado no uso de DIPEA como base foi alcançado em tolueno, à temperatura ambiente (entrada 3), inferior à melhor condição obtida com Et₃N (THF, T.A.).

Sendo assim, confirmou-se a melhor condição para se prosseguir no estudo metodológico de aplicabilidade do catalisador quiral de nióbio, ou seja, foram estabelecidos três componentes da reação de nitroaldol: uso de Et₃N como base, THF como solvente e temperatura ambiente.

3.4.3. Estequiometria do Ligante em Função do NbCl₅

Com três parâmetros de reação estabelecidos (solvente, temperatura e base), investigou-se a variação dos rendimentos e excessos enantioméricos em função da quantidade do ligante diimina. A Tabela 16 abaixo mostra os resultados obtidos para temperatura ambiente e a base Et₃N.

Tabela 16. Influência do excesso do ligante diimina sobre o rendimento e o excesso enantiomérico da reação de Henry.



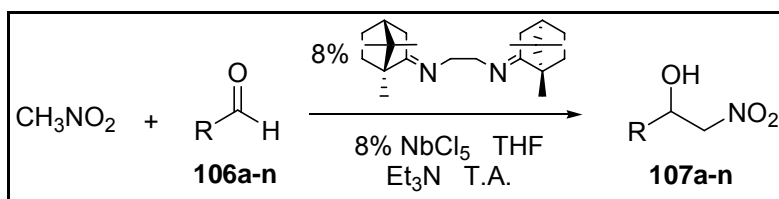
| Entrada | mmol do ligante | mmol do NbCl ₅ | Rend. (%) ^b | ee (%) ^d |
|---------|-----------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | 0,15 | 0,15 | 95 | 59 |
| 2 | 0,30 | 0,15 | 68 ^a | - ^c |

^a Rendimento após 72 h de reação. ^b Rendimento calculado após isolado o produto por cromatografia em coluna. ^c Em fase de análise por HPLC. ^d Os excessos enantioméricos foram obtidos em um HPLC Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H.

Analisando-se os dados da Tabela 16, o melhor resultado obtido quanto ao rendimento foi na utilização da proporção de 1 equiv. do NbCl₅ para 1 equiv. do ligante (Rend. 95%, ee 59% – entrada 1). Sendo, portanto, estabelecida a condição de 1:1 do NbCl₅ e ligante.

3.4.4. Variação do Aldeído na Reação de Henry

O estudo com vários aldeídos foi também realizado com o intuito de determinar o escopo da metodologia, na condição de melhor excesso enantiomérico. Portanto, foram utilizados o solvente, a temperatura e a base que demonstraram melhores resultados nos testes anteriores. Os resultados dos testes com os aldeídos podem ser observados na Tabela 17. O aldeído que apresentou o melhor rendimento foi o piperonal (entrada 6). No entanto, nota-se que grupos doadores de elétrons tornam o aldeído menos reativo, o que explica o baixo rendimento obtido na utilização dos aldeídos: *p*-metoxibenzaldeído, *m*-metoxibenzaldeído e 2,4-dimetoxibenzaldeído (entradas 2, 3 e 4). No caso dos grupos retiradores de elétrons que ativam o aldeído, houve um aumento nos rendimentos observados quando foram usados os aldeídos: *m*-nitrobenzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, 2-clorobenzaldeído e 4-clorobenzaldeído (entradas 11, 12, 13 e 14). Outro dado importante foram os bons resultados obtidos com os aldeídos alifáticos: isobutiraldeído e propionaldeído (entradas 8 e 10). Dos casos investigados, os únicos que apresentaram algum excesso enantiomérico foram o *m*-metoxibenzaldeído (entrada 3) e o 2,4-dimetoxibenzaldeído (entrada 4). Surpreendentemente, neste último caso, o isômero majoritário foi o S.

Tabela 17. Variação do aldeído na reação de Henry.

| Entrada | Aldeído | t (h) | Rend. (%) ^a | ee (%) ^b |
|---------|---|-------|------------------------|---------------------|
| 1 | Benzaldeído (106a) | 21 | 95 | 59 (R) |
| 2 | <i>p</i> -metoxibenzaldeído (106b) | 48 | 63 | 0 |
| 3 | <i>m</i> -metoxibenzaldeído (106c) | 48 | 42 | 52 (R) |
| 4 | 2,4-dimetoxibenzaldeído (106d) | 48 | 52 | 81 (S) |
| 5 | <i>p</i> -dimetilaminobenzaldeído (106e) | 30 | 0 | - |
| 6 | Piperonal (106f) | 70 | 98 | - ^c |
| 7 | Furfural (106g) | 24 | 84 | - ^c |
| 8 | Cinamaldeído (106h) | 21 | 90 | - ^c |
| 9 | Isobutiraldeído (106i) | 61 | 84 | 4 (S) |
| 10 | Propionaldeído (106j) | 61 | 54 | - ^c |
| 11 | <i>m</i> -nitrobenzaldeído (106k) | 21 | 83 | - ^c |
| 12 | <i>p</i> -nitrobenzaldeído (106l) | 24 | 90 | 0 |
| 13 | 2-clorobenzaldeído (106m) | 77 | 80 | - ^d |
| 14 | 4-clorobenzaldeído (106n) | 77 | 86 | 6 (R) |

^a Rendimento calculado após isolado o produto por cromatografia em coluna. ^b Os excessos enantioméricos foram obtidos em um HPLC Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H. ^c Em fase de análise por HPLC. ^d Não foi possível de ser determinado o excesso enantiomérico.

3.4.5. Modo de Adição dos Reagentes

O modo de adição dos reagentes também é bastante importante e teoricamente pode contribuir para o fator de rendimento e enantiosseletividade do produto. Definiram-se dois modos de adição, que foram denominados de modo de adição normal e modo de adição inversa. A primeira trata-se da

reação em que o reagente nitrometano é gotejado sobre uma suspensão ou solução do complexo, ocorrendo a posterior adição do benzaldeído e, em seguida, da amina. Enquanto, em relação à adição inversa, o reagente benzaldeído foi gotejado sobre a solução do complexo e logo em seguida houve a adição do nitrometano e da amina, nesta ordem. Em ambos os modos, o solvente utilizado foi o THF.

Tanto no modo de adição normal como no modo de adição inversa ocorreu a formação do produto. No primeiro caso, foi obtido o produto com 95% de rendimento e 59% de excesso enantiomérico, em 21 horas de reação, como já mencionado anteriormente. Já no modo de adição inversa, foi possível obter o produto com 91% de rendimento e 73% de excesso enantiomérico (Figura 23). Portanto, o modo de adição inversa apresentou rendimento similar ao obtido na adição normal e um aumento significativo no ee, devendo ser mais cuidadosamente investigado.

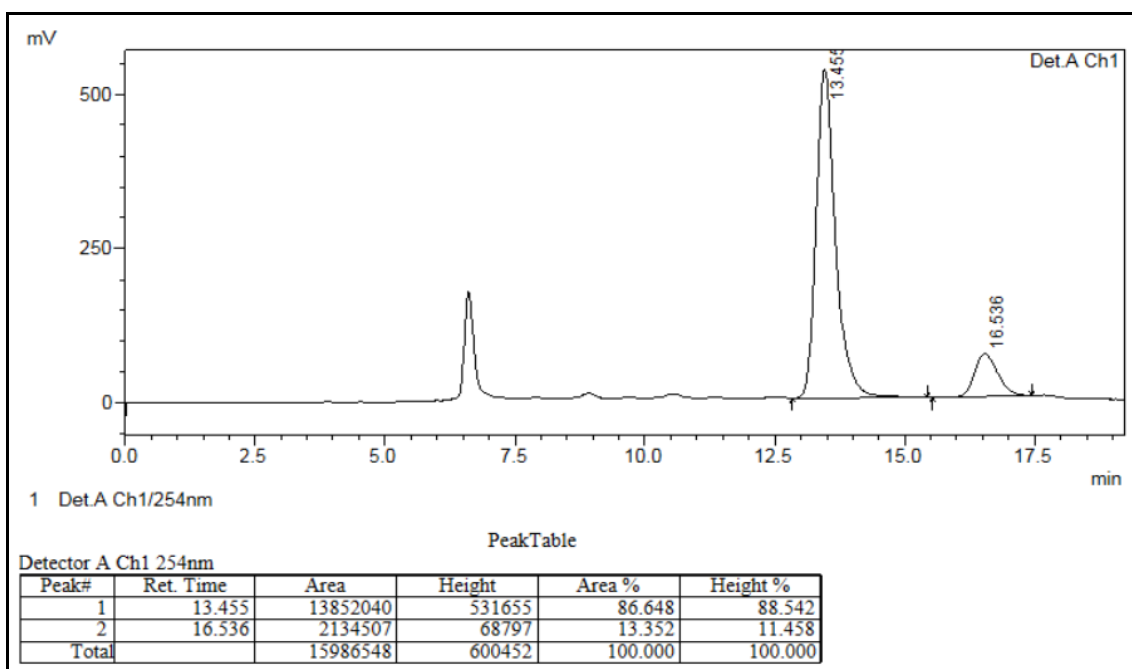
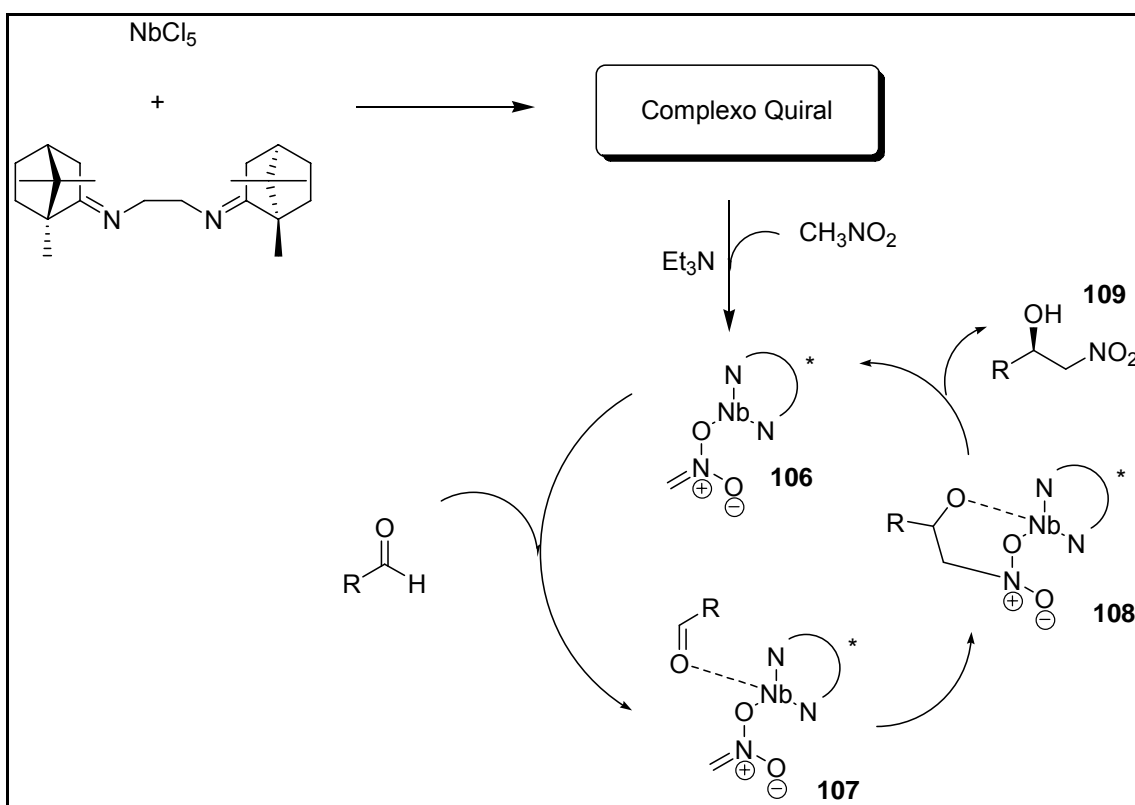


Figura 23. Cromatograma do produto da Reação de Henry do modo de adição inversa.

3.4.6. Aspectos Mecanístico

Baseando-se nos estudos realizados por Shibasaki,^{45, 46} o qual propõe um mecanismo para a reação de Henry a partir de um ciclo catalítico, foi idealizado um processo de mecanismo para se tentar obter uma maior e melhor explicação nas interações do complexo em estudo, na reação de nitroaldol. Assim, como pode-se verificar no Esquema 32, o ligante orgânico coordena-se ao metal, formando um complexo quiral. Em seguida, o complexo ativa o nitroalcano para desprotonação pela base Et_3N , originando o complexo **106**. Este reage com o aldeído para formar o complexo **107**, no qual o carbono presente atua como um nucleófilo na reação, formando o complexo **108**. Por ultimo, o complexo **106** é regenerado e o produto final **109** é obtido.



Esquema 32. Proposta de mecanismo para o complexo nióbio-diimina.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

“O débil, acovardado, indeciso e servil não conhece, nem pode conhecer o generoso impulso que guia aquele que confia em si mesmo, e cujo prazer não é de ter conseguido a vitória, se não de sentir capaz de conquistá-la.”

(William Shakespeare)

4. Conclusões e Perspectivas

Os processos catalíticos experimentam, em geral, um enorme avanço nos últimos anos em relação à eficiência, à seletividade e, em alguma extensão, à sua previsibilidade, embora ainda ocorram limitações com respeito a seu escopo e preparação. As prováveis estruturas e mecanismos de reação inter e intra-molecular envolvendo os complexos são bastante discutidas e questionadas.

O controle da estereoquímica nas reações de nitroaldol continua sendo um dos principais desafios a serem superados, já que os níveis de enantiosseletividade conseguidos são relativamente variáveis, embora possam ser altos em muitos casos.

As reações não apresentam, em sua maioria, sensibilidade às características pró-estereogênicas dos substratos, não havendo, portanto, uma dependência entre a configuração dos nucleófilos e a diastereosseletividade dos produtos.

No presente trabalho, o complexo de nióbio preparado mostrou ser um catalisador bastante favorável nas reações de nitroaldol. Sua formação, comprovada por espectros de ^1H e ^{13}C , demonstrou o sucesso alcançado através do modo de preparação. No entanto, outros meios de caracterização ainda são indispensáveis para uma melhor comprovação de sua estrutura.

Apesar do progresso atingido pela catálise assimétrica na reação de nitroaldol há, no entanto, muito espaço para o desenvolvimento de novos catalisadores. Os resultados obtidos nos estudos com complexo de nióbio apontam a utilização do THF como solvente, Et_3N como base e temperatura ambiente (Tabela 14, entrada 7), com melhores condições reacionais. Em termos de rendimento, o modo de adição normal e a utilização do piperonal como aldeído favorece um bom andamento da reação, embora seja necessário para a comprovação desta estimativa o resultado quanto ao excesso

enantiomérico. Assim, o mesmo se aplica para o uso de 1 equiv. do ligante diimino com 1 equiv. de nióbio.

Entende-se que os estudos com o nióbio ainda são pouco explorados e a proposta de nossas pesquisas com este metal seja um grande incentivo para o desenvolvimento de novos estudos. Em vista dos sucessos alcançados no emprego deste complexo na reação de Henry, percebe-se que o meio de pesquisa é de grande contribuição para novas investigações quanto à condição reacional, podendo ser encontrados bons rendimento e melhores excessos enantioméricos na reação.

PARTE EXPERIMENTAL

*“A distância que você consegue
percorrer na vida depende da sua
ternura para com os jovens,
compaixão pelos idosos,
solidariedade, para como esforçados e
tolerância para com os fracos e fortes,
porque chegará o dia em que você
terá sido todos eles.”*

(George Washington Carver)

5. Parte Experimental

5.1. Preparação de Reagentes e Aparelhagem

As vidrarias utilizadas em todas as reações foram previamente secas em estufa à 105 °C e os solventes foram purificados e/ou secos, seguindo-se as normas descritas no livro *Purification of Laboratory Chemicals* (Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Pergamon Press: Oxford, 1988) e destilados imediatamente antes do uso.

Os reagentes comercialmente disponíveis utilizados não sofreram purificação prévia. Todas as reações foram realizadas em condições explícitas no texto.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona, e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram secos sob hidreto de cálcio e destilados para uso. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e metanol, etanol e terc-butanol foram secos com oxido de cálcio e destilados.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais: sílica gel 60 F₂₅₄ em folha de alumínio Merck. Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo e luz ultravioleta.

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Leica DM LS2, sem correção.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (70-230 mesh) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Os espectros de RMN foram adquiridos a 25 °C em espectrômetros Varian Mercury 300, a 300,2 MHz ou 75,5 MHz, para se obter RMN-¹H e RMN-

^{13}C , respectivamente. Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelho BOMEM MB-100.

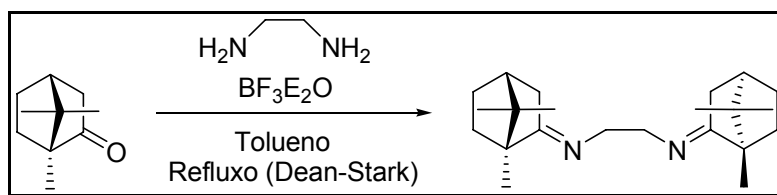
Nos espectros de RMN¹-H e ^{13}C , os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, tendo-se como referência interna TMS e CDCl_3 ou CD_3OD , respectivamente, indicando-se o número de hidrogênios; multiplicidade (s, singlete; m, multiplete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; qt, quinteto; dd, duplo dubleto; ddd, duplo-duplo-dubleto) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz, respectivamente.

Os cromatogramas foram obtidos em um HPLC Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H. As condições utilizadas estão descritas para cada amostra em particular, nas sessões seguintes.

Os aldeídos utilizados nas diversas etapas deste trabalho, alguns foram usados em suas formas obtidas comercialmente e outros purificados por meio de destilação, e imediatamente usados.

5.2. Procedimento geral para a síntese do ligante (6E, 13E)-N¹,N²-bis((1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptano-2-ilideno)etano-1,2-diamina a partir da cânfora.

Em um balão de 250 mL, munido de agitação magnética, foram adicionados 20,0 mmol (3,04 g) de cânfora, dissolvendo-a em 45 mL de tolueno. Logo em seguida, foram adicionados 12,0 mmol (0,8 mL) de etilenodiamina destilada e 0,95 mmol (0,1 mL) de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ destilado. Deixou-se o sistema sob refluxo em Dean-Stark por 13 horas. A mistura foi diluída em 25 mL de acetato de etila, tratando-se com uma solução saturada de NaHCO_3 e depois seca com Na_2SO_4 . Filtrou-se a solução e o solvente foi removido no rotaevaporador.



Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 62 – 65 °C

O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando mistura de hexano:acetato de etila 80:20 como eluente, dando um sólido branco que, em seguida, foi caracterizado por RMN¹-H e RMN¹³-C.

Dados Espectroscópicos:

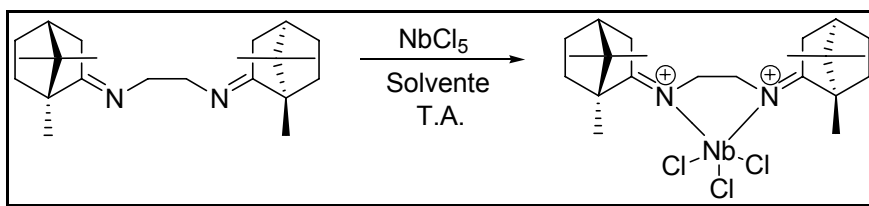
(6*E*, 13*E*)-*N*¹,*N*²-bis((1*R*,4*R*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptano-2-ilideno)etano-1,2-diamina

(E 1.1.) RMN -¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3,5 - 3,4 (m, 4H), 2,4 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 6H), 1,6 (tt, *J* = 11,7 e 3,5 Hz, 2H), 1,4 - 1,0 (m, 4H), 0,9 (d, *J* = 7,2 Hz, 12H), 0,7 (d, *J* = 1,9 Hz, 6H).

(E 1.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ = 183,0, 53,7, 53,6, 47,1, 44,1, 36,1, 32,4, 27,7, 19,9, 19,2, 11,7.

5.3. Procedimento geral para a síntese do catalisador diimina quiral de nióbio.

Em um balão de 10 mL, sob argônio, munido de agitação magnética, foi adicionado 0,15 mmol (41,2 mg) de pentacloreto de nióbio, diluindo-o em 1 mL de solvente. Em um frasco de penicilina, preparou-se uma solução diluindo-se 0,15 mmol (50,0 mg) do ligante imino em 1 mL de solvente, adicionando-o ao balão contendo o NbCl₅. Deixou-se o sistema sob agitação à temperatura ambiente por 40 minutos. Logo em seguida, o solvente foi evaporado e o complexo isolado para caracterização por RMN¹-H.



Dados Espectroscópicos:

Complexo: 1 equiv. do ligante diimina + 1 equiv. de NbCl_5

(E 2.1.) RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 2,1 (s, 4H), 2,1 (t, $J = 4,5$, 1H), 1,8 (d, $J = 18,3$, 1H), 1,4 - 1,3 (m, 3H), 1,0 - 0,9 (m, 7H), 0,8 (s, 2H).

(E 2.2.) RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 208,2, 58,9, 50,7, 45,9, 43,8, 37,8, 31,6, 25,5, 18,9, 17,6, 9,6$.

Complexo: 2 equiv. do ligante + 1 equiv. de NbCl_5

(E 3.1.) RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 2,3 (s, 4H), 2,1 (t, $J = 4,5$, 1H), 1,8 (d, $J = 18,2$, 1H), 1,5 - 1,3 (m, 3H), 1,1 - 0,8 (m, 7H), 0,8 (s, 2H).

(E 3.2.) RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 208,1, 59,0, 50,7, 45,9, 43,9, 37,9, 31,7, 25,5, 19,0, 17,7, 9,7$.

5.4. Procedimento Geral para a Reação de Henry

5.4.1. Modo Inverso

Em um balão de 10 mL, sob argônio, munido de agitação magnética, foi preparado o complexo 1:1 Nb_5Cl :ligante diimina (descrito no item 4.3.). Logo, foram adicionados 1,88 mmol (0,19 mL) de aldeído, 18,8 mmol (1,02 mL) de nitrometano, e por último, 0,1 mL de trietilamina, nesta ordem de adição. Deixou-se o sistema sob agitação por algumas horas. Então, a reação foi

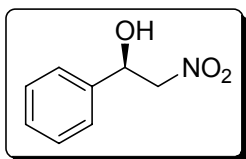
tratada com 3x5 mL de NaHCO₃ saturado e extraída com 10 mL de acetato de etila. Em seguida, o composto orgânico extraído foi seco com Na₂SO₄. Filtrou-se a solução e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna seguida da posterior caracterização por RMN¹-H e RMN¹³-C.

5.4.2. Modo Normal

Em um balão de 10 mL, sob argônio, munido de agitação magnética, foi preparado o complexo 1:1 Nb₅Cl:ligante diimina (descrito no item 4.3.). Logo, foram adicionados 18,8 mmol (1,02 mL) de nitrometano, 1,88 mmol (0,19 mL) de aldeído, e por último, 0,1 mL de trietilamina, nesta ordem de adição. Deixou-se o sistema sob agitação por algumas horas. Então, a reação foi tratada com 3x5 mL de NaHCO₃ saturado e extraída com 10 mL de acetato de etila. Em seguida, o composto orgânico extraído foi seco com Na₂SO₄. Filtrou-se a solução e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna seguida da posterior caracterização por RMN¹-H e RMN¹³-C.

107a - (*R*)-2-nitro-1-feniletanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção: tr = 12,3 min e tr = 14,8 min.



Rendimento: 97%

Excesso Enantiomérico: 59%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

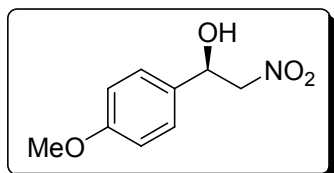
(E 4.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (s, 5H), 5,4 (dd, *J* = 9,5 e 3,3 Hz, 1H), 4,6 (ddd, *J* = 13,1, 9,5 e 1,2 Hz, 1H), 4,5 (ddd, *J* = 13,1, 3,3 e 1,2 Hz, 1H), 2,0 (s, 1H).

(E 4.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 138,5, 129,6, 129,4, 129,2, 129,2, 126,2, 81,5, 71,2.

(E 4.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3445, 2984, 2922, 1732, 1555, 1376, 1248.

107b - (*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 220 nm. Tempos de retenção: *tr* = 18,7 min e *tr* = 24,5 min.



Rendimento: 63%

Excesso Enantiomérico: 51%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

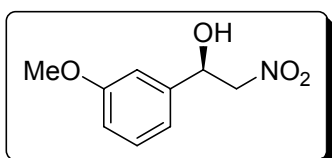
(E 6.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4 - 6,6 (m, 4H), 5,4 (dd, *J* = 9,5 e 3,1 Hz, 1H), 4,6 (dd, *J* = 13,1 e 9,6 Hz, 1H), 4,4 (dd, *J* = 13,1 e 3,2 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,3 (s, 1H).

(E 6.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160,4, 130,8, 128,8, 127,6, 81,5, 70,9, 55,6, 41,4, 29,9.

(E 6.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3418, 2923, 2859, 1462.

107c - (R)-1-(3-metoxifenil)-2-nitroetanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção: $t_r = 19,6$ min e $t_r = 26,1$ min.



Rendimento: 42 %

Excesso Enantiomérico: 76%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

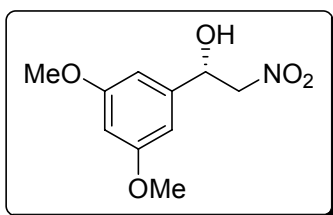
(E 5.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,0 - 6,8 (m, 3H), 5,4 (dd, $J = 9,4$ e 3,2 Hz, 1H), 4,6 (dd, $J = 13,1$ e 9,5 Hz, 1H), 4,5 (dd, $J = 13,1$ e 3,3 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,4 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

(E 5.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160,0, 139,7, 130,1, 118,0, 114,4, 111,4, 81,2, 70,9, 55,3$.

(E 5.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3422, 2927, 2855, 1555, 1462, 1035.

107d - (S)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitroetanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção: $t_r = 20,5$ min e $t_r = 24,4$ min.



Rendimento: 52%

Excesso Enantiomérico: 91%

Estado Físico: óleo âmbar.

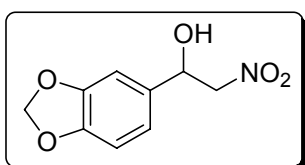
Dados Espectroscópicos:

(E 7.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,5 (tdd, *J* = 10,7, 8,3 e 2,4 Hz, 1H), 4,8 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 1,6 (s, 1H).

(E 7.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161,5, 158,4, 130,8, 128,1, 114,5, 105,0, 80,3, 67,8, 55,6, 39,0.

(E 7.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3418, 2931, 2863, 1615, 1551, 1458, 1028.

107f - 1-(benzo[d][1,3]-dioxolil)-2-nitroetanol



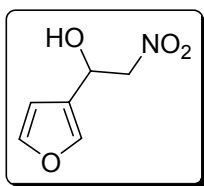
Rendimento: 98%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

(E 8.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,9 - 6,7 (m, 4H), 5,4 (dd, *J* = 9,4 e 3,2 Hz, 1H), 4,6 (dd, *J* = 13,3 e 9,4 Hz, 1H), 4,5 (dd, *J* = 13,3 e 3,2 Hz, 2H), 2,7 (s, 1H).

(E 8.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 132,0, 119,8, 108,0, 107,5, 106,4, 101,8, 101,7, 81,4, 71,0.

107g - 1-(3-furanil)-2-nitroetanol

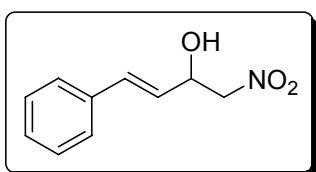
Rendimento: 84%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

(E 9.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (dd, $J = 3,2$ e $4,9$ Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,2 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,5 (dd, $J = 9,4$ e $3,2$ Hz, 1H), 4,8 (dd, $J = 7,3$ e $2,5$ Hz, 1H), 4,5 (ddd, $J = 16,5$, $13,3$ e $6,3$ Hz, 1H), 1,3 (s, 1H).

(E 9.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 143,8$, $108,1$, $78,1$, $74,2$, $65,0$, $36,0$.

107h - 1-nitro-4-fenil-3,2-butenol

Rendimento: 90%

Estado Físico: óleo âmbar.

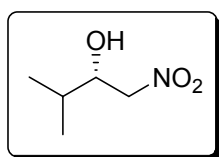
Dados Espectroscópicos:

(E 12.1) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (dddd, $J = 11,3$, $8,1$, $4,2$ e $1,7$ Hz, 5H), 6,8 (dd, $J = 15,9$ e $1,3$ Hz, 1H), 6,2 (dd, $J = 15,9$ e $6,3$ Hz, 1H), 5,1 (dd, $J = 12,0$ e $5,5$ Hz, 1H), 4,6 - 4,5 (m, 2H), 2,7 (s, 1H).

(E 12.2) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 135,9$, $133,7$, $129,0$, $128,8$, $127,0$, $125,4$, $80,2$, $69,9$.

107i - (S)-3-metil-1,2-nitrobutanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 98:2 como eluente, com fluxo de 0,6 mL/min e detecção em 215 nm. Tempo de retenção: $t_r = 35,1$ min e $t_r = 39,7$ min.



Rendimento: 84%

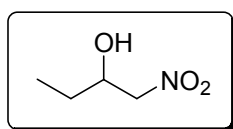
Excesso Enantiomérico: 52%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

(E 10.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,5 (dd, $J = 13,1$ e $3,2$ Hz, 1H), 4,4 (dd, $J = 13,1$ e $8,7$ Hz, 1H), 4,1 (ddd, $J = 8,8$, $5,7$ e $3,1$ Hz, 1H), 2,6 (s, 1H), 1,8 (dq, $J = 12,7$ e $6,8$ Hz, 1H), 1,0 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 0,9 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H).

(E 10.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 79,9$, $74,0$, $32,5$, $19,2$, $18,1$.

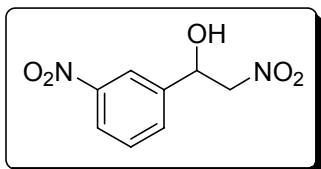
107j - 1,2-nitrobutanol

Rendimento: 54%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

(E 11.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,4 (dd, $J = 13,1$ e $3,3$ Hz, 1H), 4,4 (dd, $J = 13,1$ e $8,1$ Hz, 1H), 1,6 - 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, $J = 7,4$ Hz, 5H).

107k - 2-nitro-1-(3-nitrofenil)etanol

Rendimento: 83%

Estado Físico: óleo âmbar.

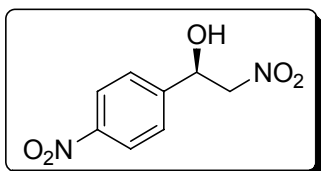
Dados Espectroscópicos:

(E 13.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 8,2 (ddd, $J = 8,2, 2,3$ e $1,1$ Hz, 2H), 7,6 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,6 (dd, $J = 8,0$ e $4,3$ Hz, 1H), 4,7 - 4,5 (m, 2H), 3,3 (s, 1H).

(E 13.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 148,8, 140,4, 132,3, 130,4, 124,0, 121,4, 80,9, 70,1$.

107l - (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção: $t_r = 25,5$ min e $t_r = 28,8$ min.



Rendimento: 90%

Excesso Enantiomérico: 51%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

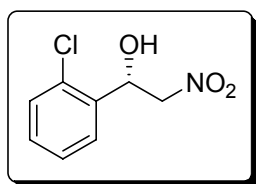
(E 14.1) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,6 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,6 (dd, $J = 7,5$ e $4,7$ Hz, 1H), 4,6 - 4,5 (m, 2H), 3,4 (s, 1H).

(E 14.2.) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 148,6, 146,0, 127,6, 124,8, 81,4, 70,6.

(E 14.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3518, 3114, 2923, 1606, 1555, 1349, 1084, 857.

107m - (S)-1-(2-clorofenil)-2nitroetanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 90:10 como eluente, com fluxo de 1,0 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção: tr = 9,1 min e tr = 11,5 min.



Rendimento: 80%

Excesso Enantiomérico: 71%

Estado Físico: óleo âmbar.

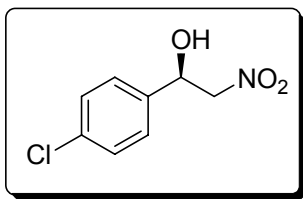
Dados Espectroscópicos:

(E 15.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,7 - 7,5 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 3H), 5,8 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,7 (dd, J = 13,4 e 2,5 Hz, 1H), 4,4 (dd, J = 13,4 e 9,6 Hz, 1H), 3,4 (s, 1H).

(E 15.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3439, 2923, 2883, 1555, 1463, 1373.

107n - (R)-1-(4-clorofenil)-2nitroetanol

O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 0,8 mL/min e detecção em 215 nm. Tempos de retenção: tr= 12,9 min e tr= 16,3 min.



Rendimento: 86%

Excesso Enantiomérico: 53%

Estado Físico: óleo âmbar.

Dados Espectroscópicos:

(E 16.1.) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4 - 7,3 (m, 4H), 5,4 (dd, *J* = 9,2 e 3,4 Hz, 1H), 4,6 (dd, *J* = 13,3 e 9,2 Hz, 1H), 4,5 (dd, *J* = 13,3 e 3,4 Hz, 1H), 3,2 (s, 1H).

(E 16.3.) IV (ATR, cm⁻¹): 3427, 2923, 2851, 1551, 1378, 1084, 831, 738.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

*“O segredo para permanecer jovem é
viver honestamente, comer devagar e
mentir sobre a idade.”*

(Lucille Ball)

6. Referências Bibliográficas

1. <http://www.pasteur.fr>, acessada em dezembro de **2007**.
2. Morrison, R.T.; Boyd, R. N.; Organic Chemistry, **1992** Prentice Hall, Inc. 135-138.
3. Pilli, R. A. Quím. Nova na Escola **2001**, *14*, 22.
4. <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf> - Acesso ao site em junho de **2008**.
5. Carvalho, P. O.; Calafatti, S. A.; Contesini, F. J.; Bizaco, R. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 4, 614.
6. Muralidhar, V. R.; Chirumamilla, R. R.; Ramachandran, N. V.; Marchant, R.; Nigam, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1471.
7. Liebeton, K.; Zonta, A.; Schimossek, K.; Nardini, M.; Lang, D. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 709.
8. Blase, H. -U.; Schmidt, E., Eds.; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley/VCH, Weinheim, **2004**.
9. Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin, p. 115.
10. Shin, E-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Kim, Y.; Park, Y. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1933.
11. a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37; b) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352; c) Arya, P.; Qin, H.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917; d) Mahrwald, R.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095; e) Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M.; *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137; f) Nelson, S. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.
12. a) Delux, L.; Srebnik, M.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763; b) Wallbaum, S.; Martens, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475.
13. a) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469. b) Itsuno, S.; Ito, K.; Sakurai, Y.; Hirao, A.; Nakahama, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395.
14. Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

15. Ribeiro, C. M. R.; Morita, C. M.; Maia, M.P.; *Química Nova*, **2008**, 31, 735.
16. Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P., Davis, B. G.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 207.
17. You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. C. K.; *Chem. Commum.* **2000**, 1963.
18. Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 1107.
19. Chelucci, G.; Baldino, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1529.
20. Song, J.; Shen, Q.; Xu, F.; Lu, X.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 5148.
21. Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 468.
22. Caselli, A.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M.; Pilati, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1451.
23. a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814; b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893; c) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669; d) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 686; e) Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936.
24. Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859.
25. Nagayama, S.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11531.
26. Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 165.
27. Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 915.
28. a) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1990**, 1455; b) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1147; c) Kobayashi, S.; Furuya, M.; Ohtsubo, A.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 635.
29. Mukaiyama, T.; *Aldrichim. Acta* **1996**, 29, 59.
30. a) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1989**, 297; b) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1989**, 1001; c) Mukaiyama, T.;

- Kobayashi, S.; Sano, T.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4653; d) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fijishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.
31. Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761.
32. Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; *Chem. Lett.* **1990**, 129.
33. a) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1019; b) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1902; c) Kobayashi, S.; Horibe, M.; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1472.
34. Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1708.
35. White, J. D.; Deerberg, J.; *Chem. Commun.* **1997**, 1919.
36. Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1998**, 831.
37. a) Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908; b) Kobayashi, S.; Furuta, T.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10275.
38. Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175.
39. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Springer. Heidelberg, 1999*.
40. Howarth, J.; Gillespie, K; *Molecules* **2000**, *5*, 993.
41. Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103.
42. a) Henry, L. C. R. *Acad. Sci. Ser. C.* **1895**, 1265; b) Henry, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, *13*, 999.
43. a) Seebach, D.; Colvin, E. W.; Leher, F.; Weller, T. *Chimia* **1979**, *33*, 118. (b) Rosini, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, p 321.
44. Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.

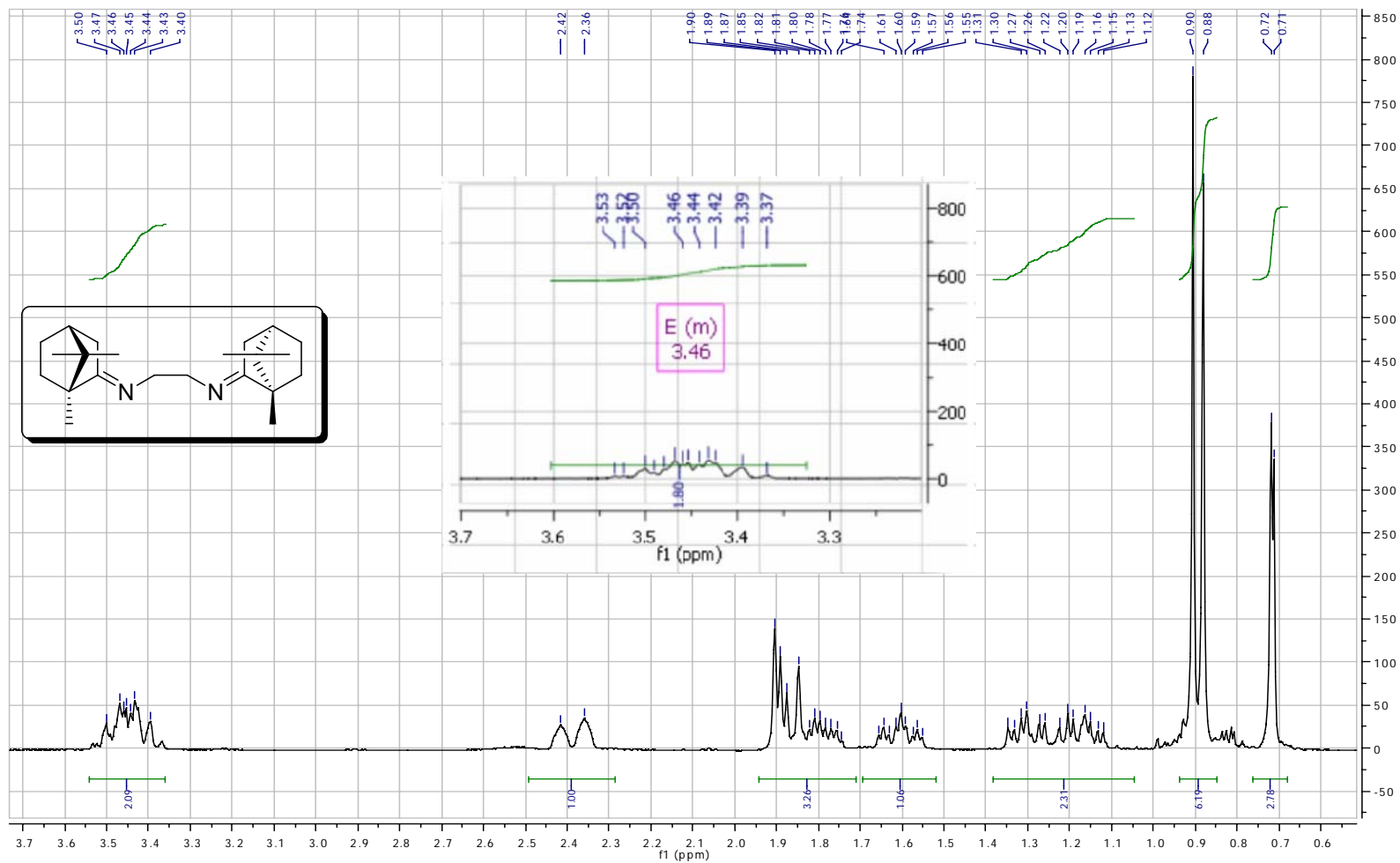
45. Shibasaki, M.; Yoshikawa, N.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.
46. Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 31.
47. Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 157.
48. Tur, F.; Saá, J. M. *Organic Lett.* **2007**, *9*, 5079.
49. Pierce, M. E.; Parsons, R. L., Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J.R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J.M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W.P.; Confalone, P.M.; Chen, C. -Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
50. (a) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J.M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849. (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.
51. Aspinall, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807.
52. Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801.

ANEXOS

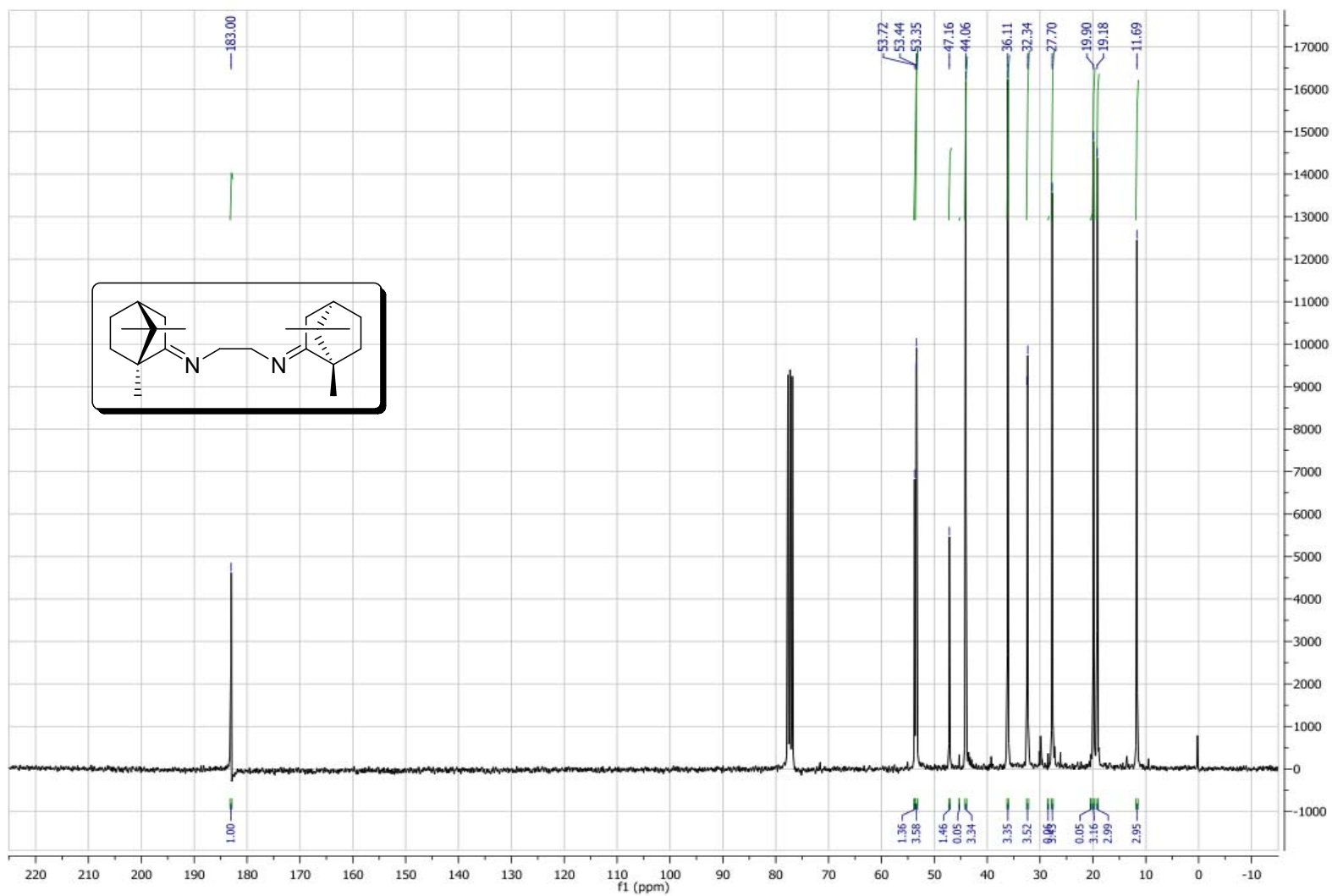
“Nas idéias não se dão tiros; combatem-se com raciocínio.”

(William James)

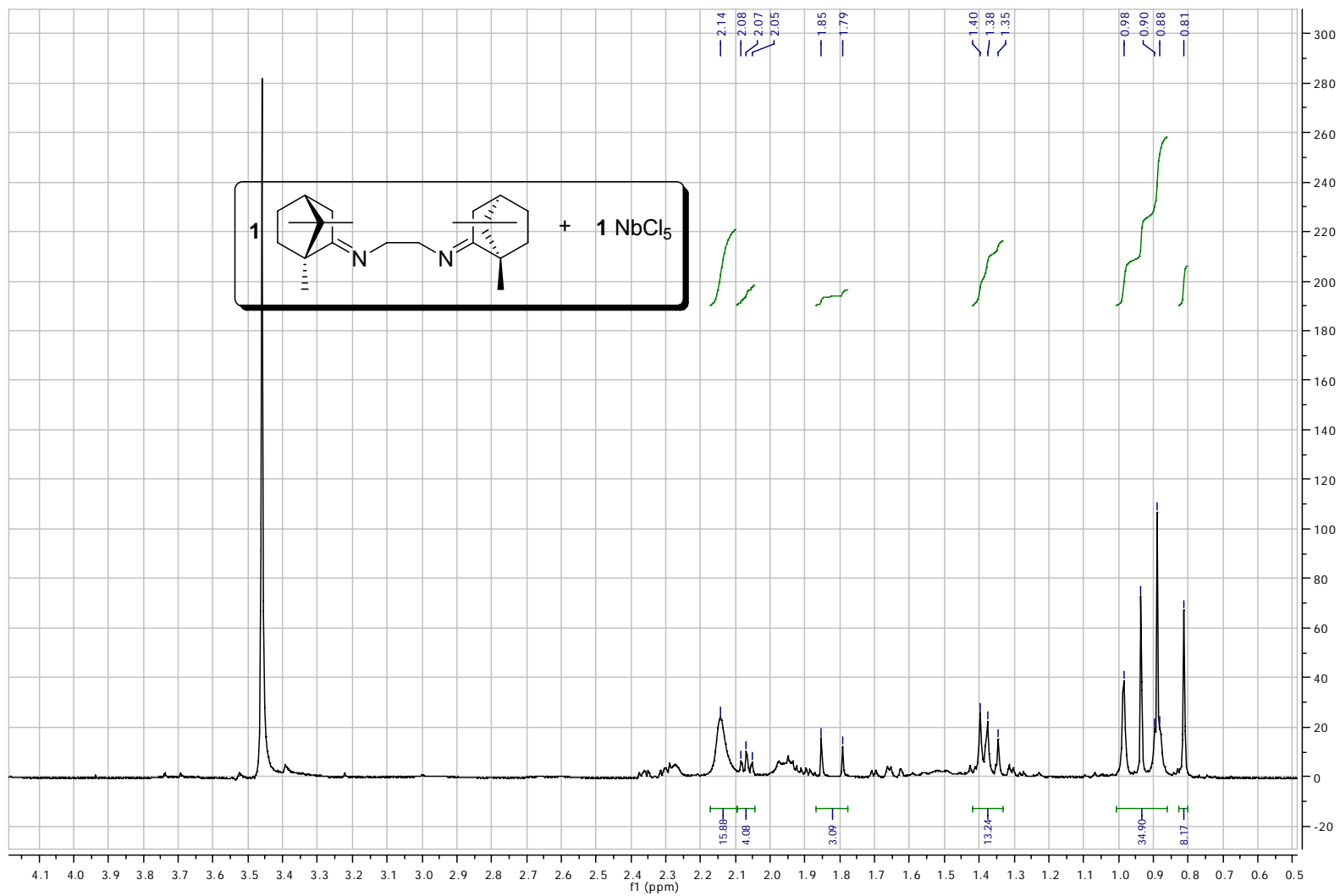
7. Anexos



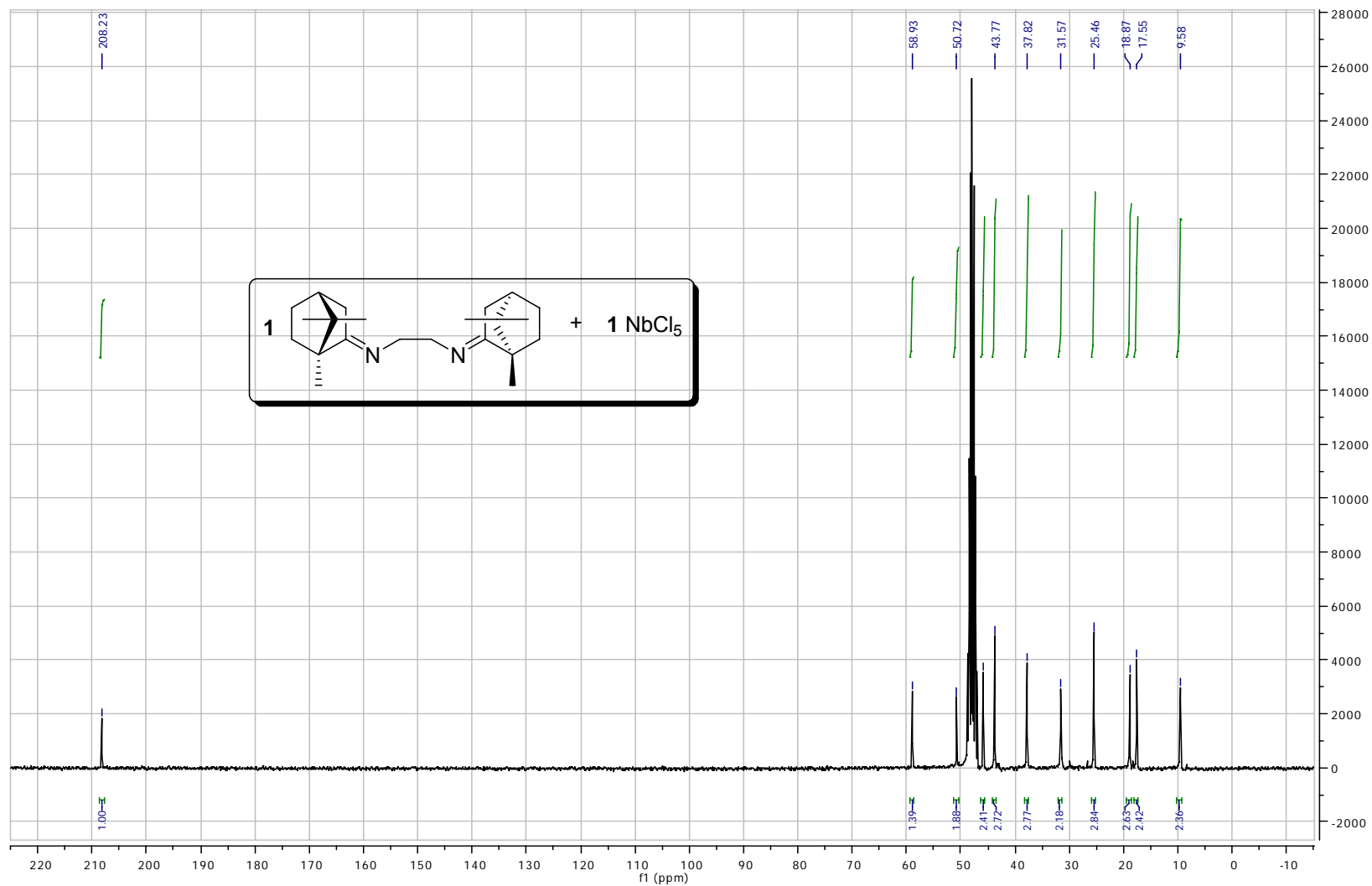
Espectro 1.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) do ligante diimina.



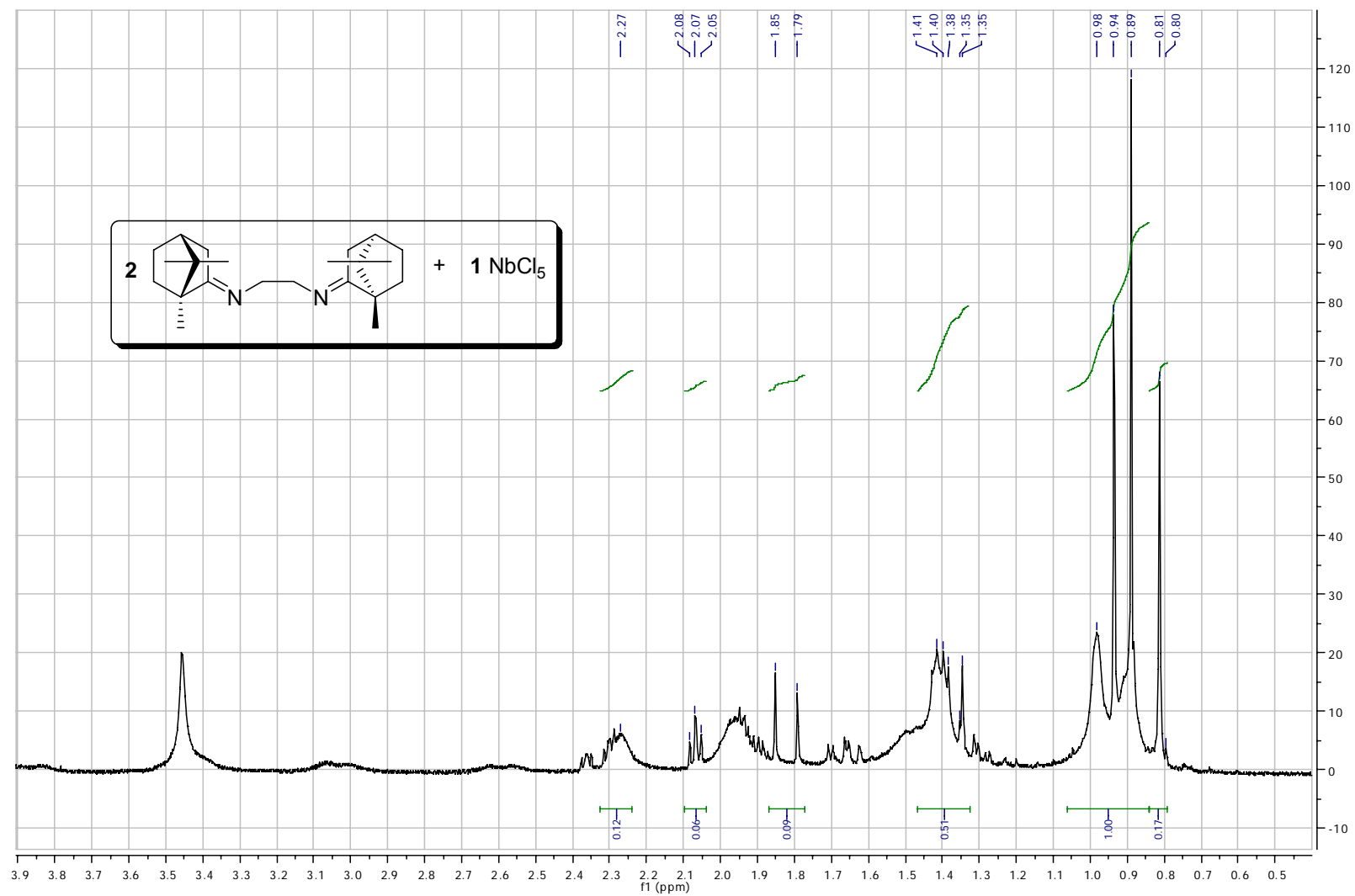
Espectro 1.2. Espectros de RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do ligante diimina.



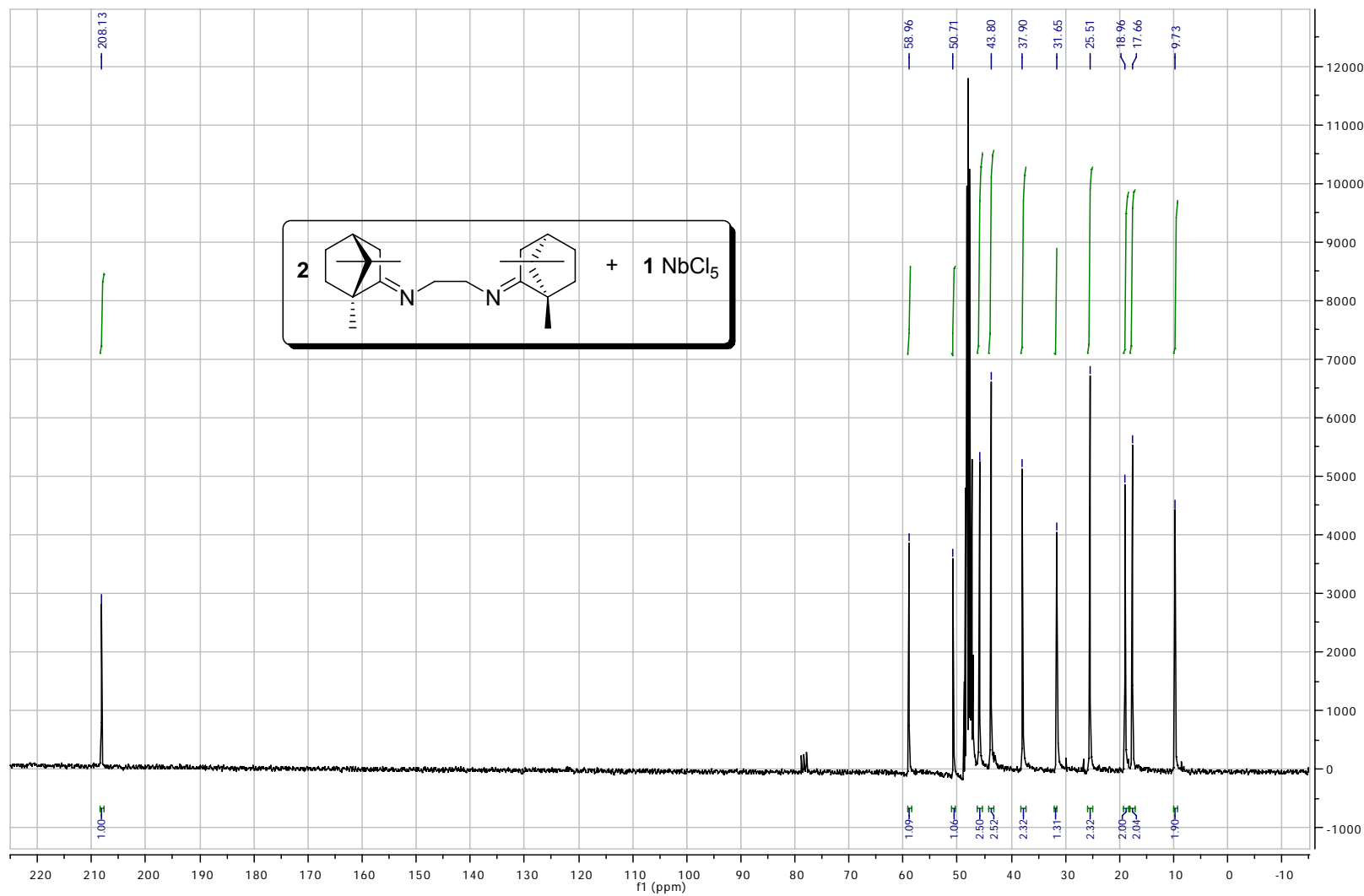
Espectro 2.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) do complexo 1:1.



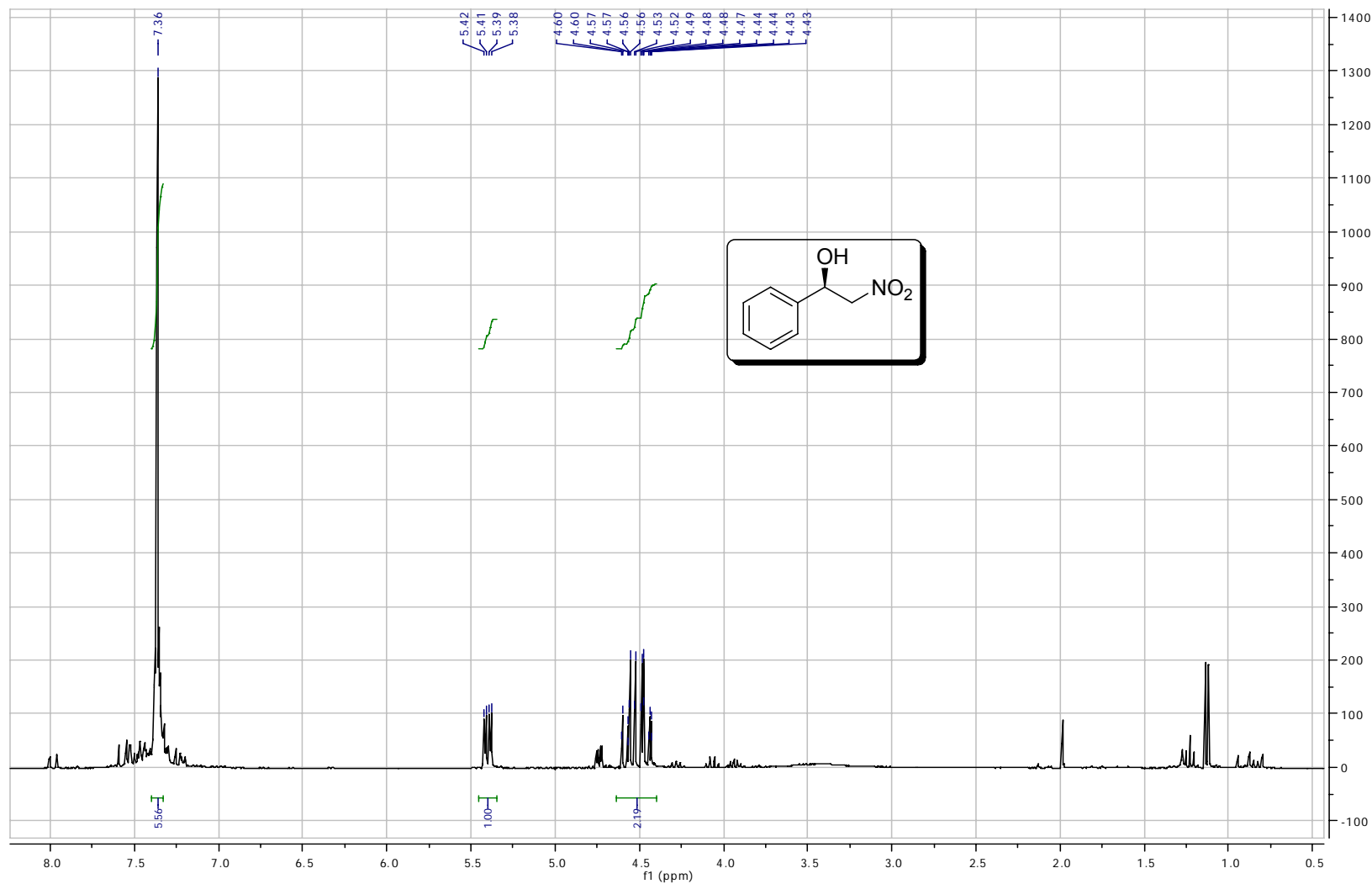
Espectro 2.2. Espectros de RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD) do complexo 1:1.



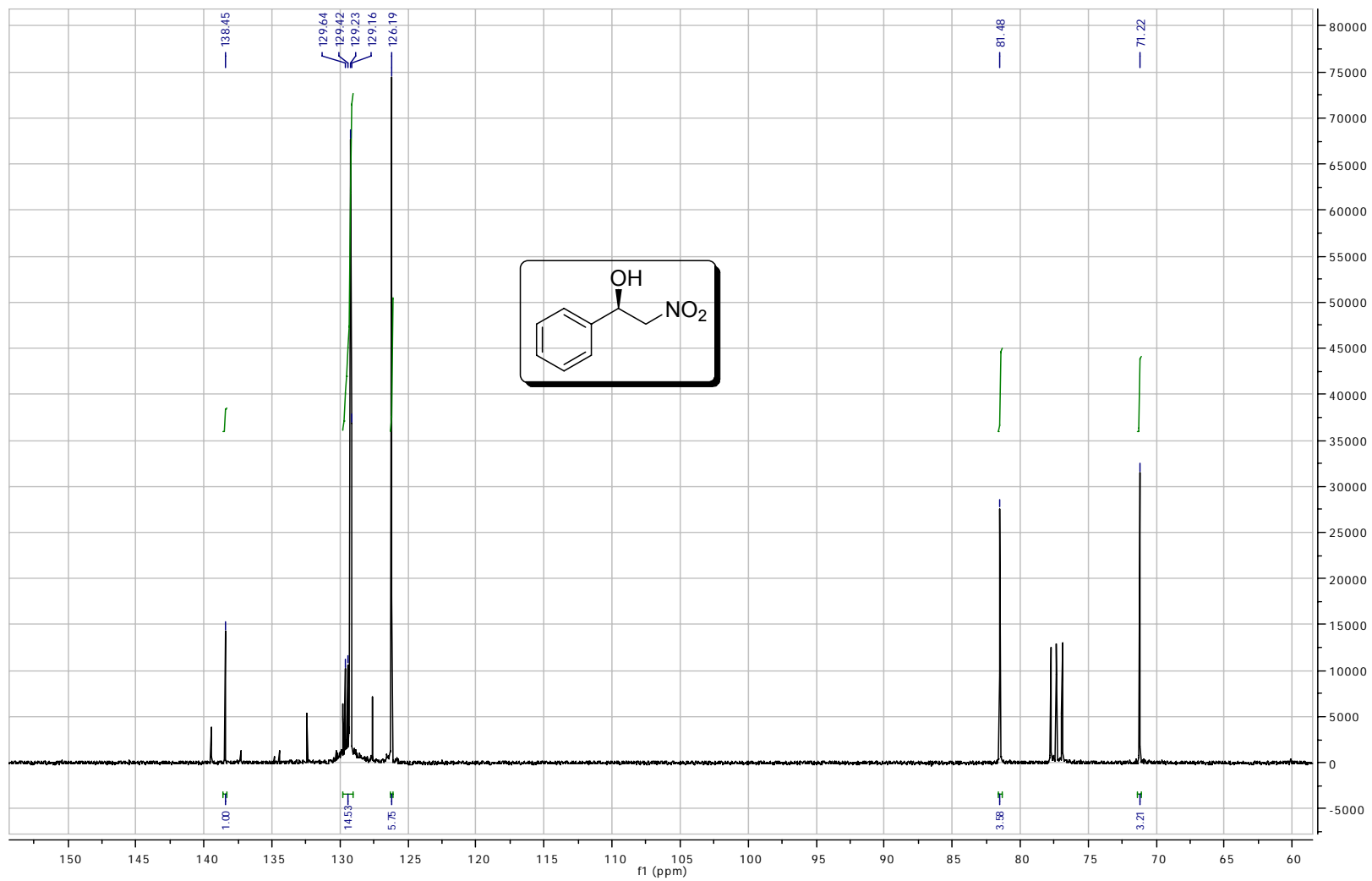
Espectro 3.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) do complexo 2:1.



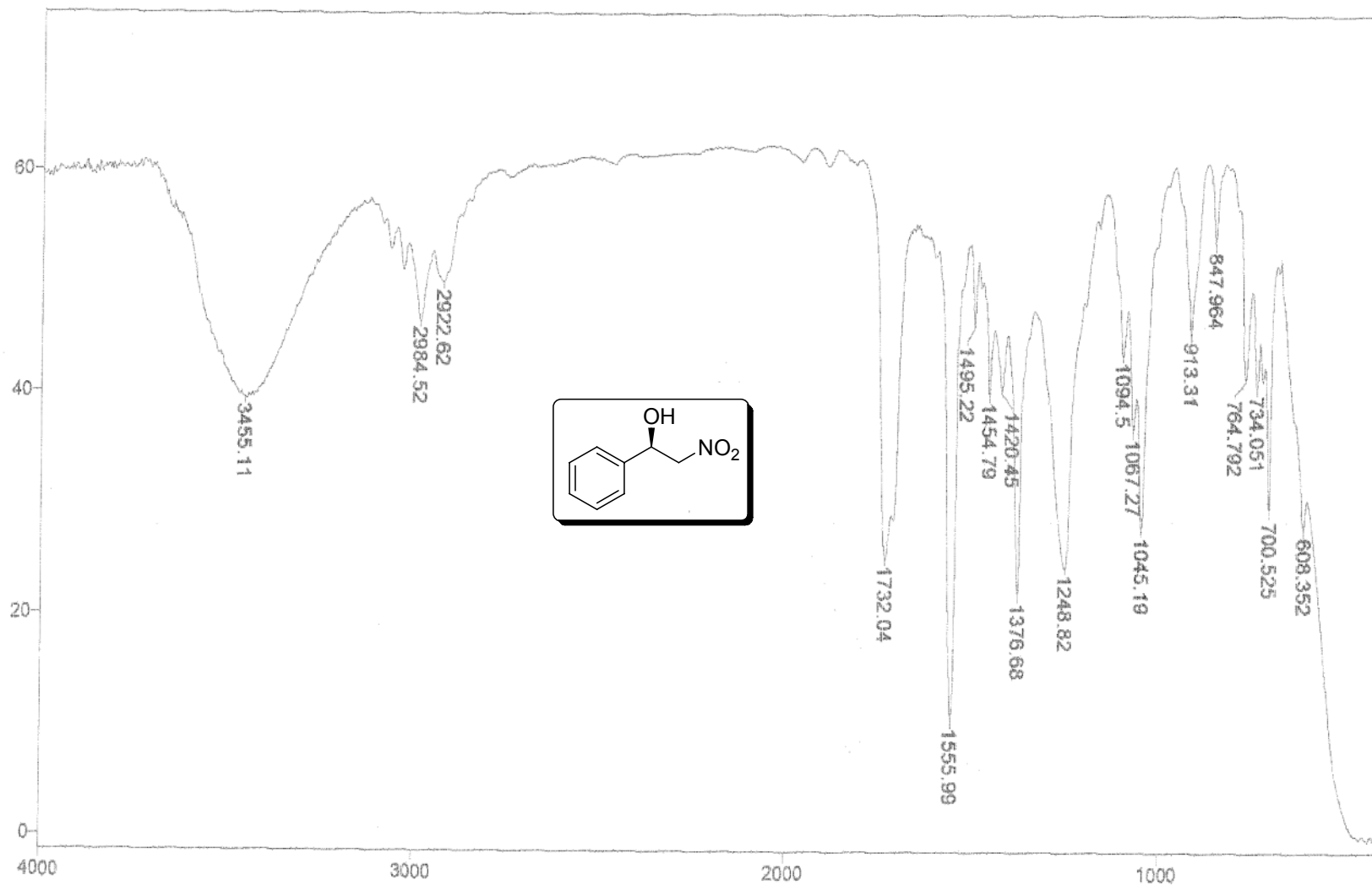
Espectro 3.2. Espectros de RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do complexo 2:1.



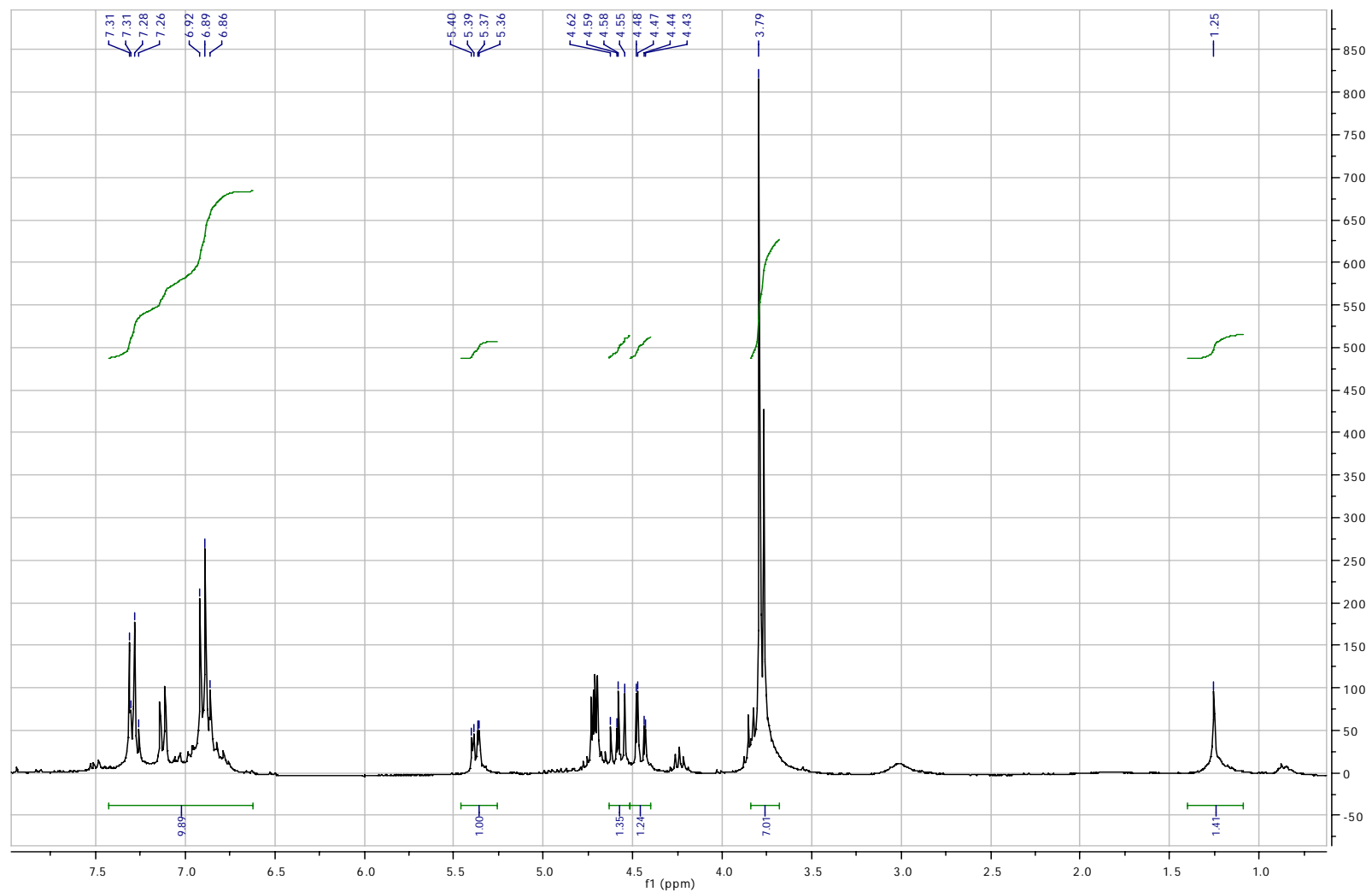
Espectro 4.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-2-nitro-1-feniletanol – 107a.



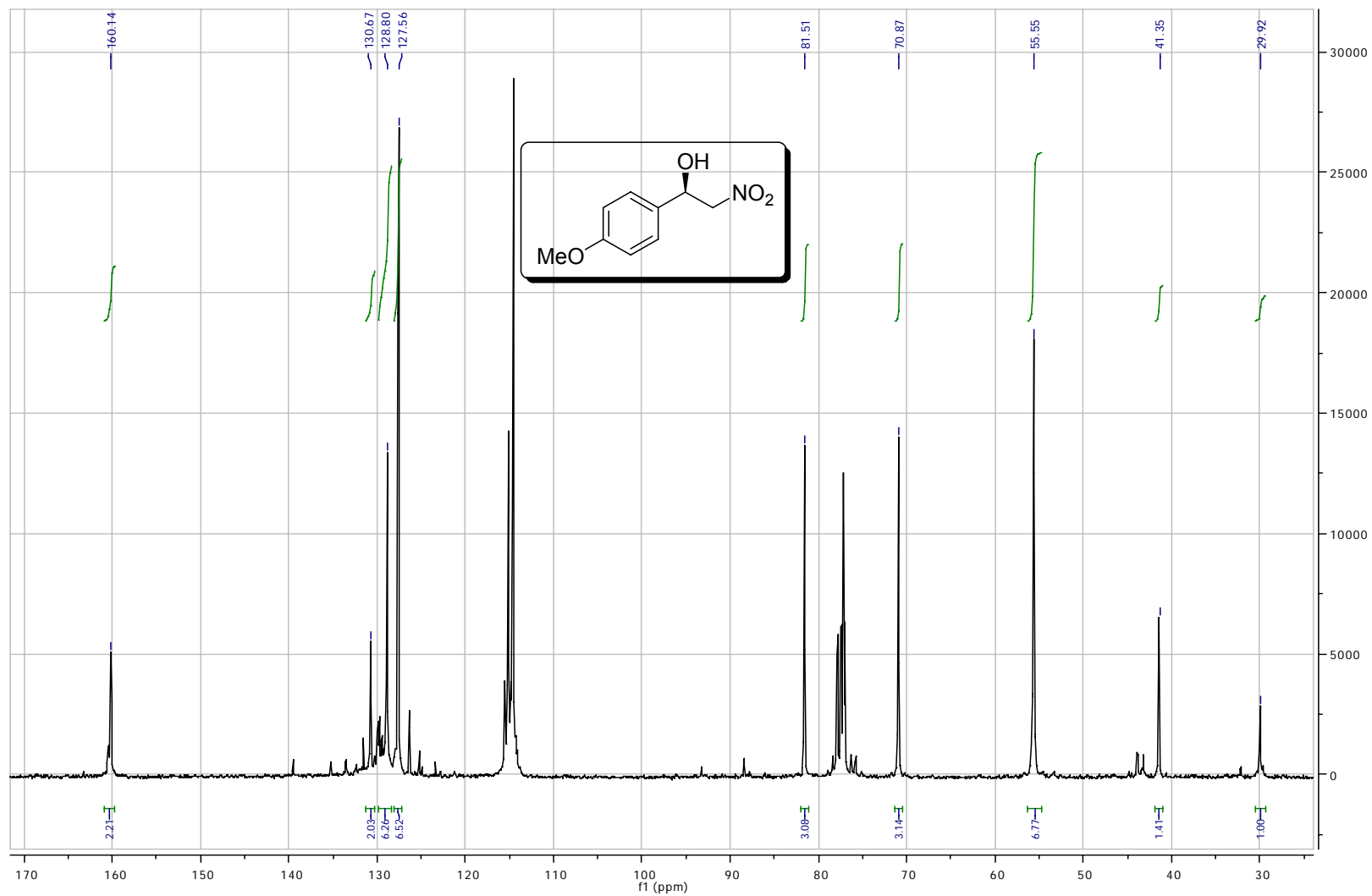
Espectro 4.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-2-nitro-1-feniletanol – 107a.



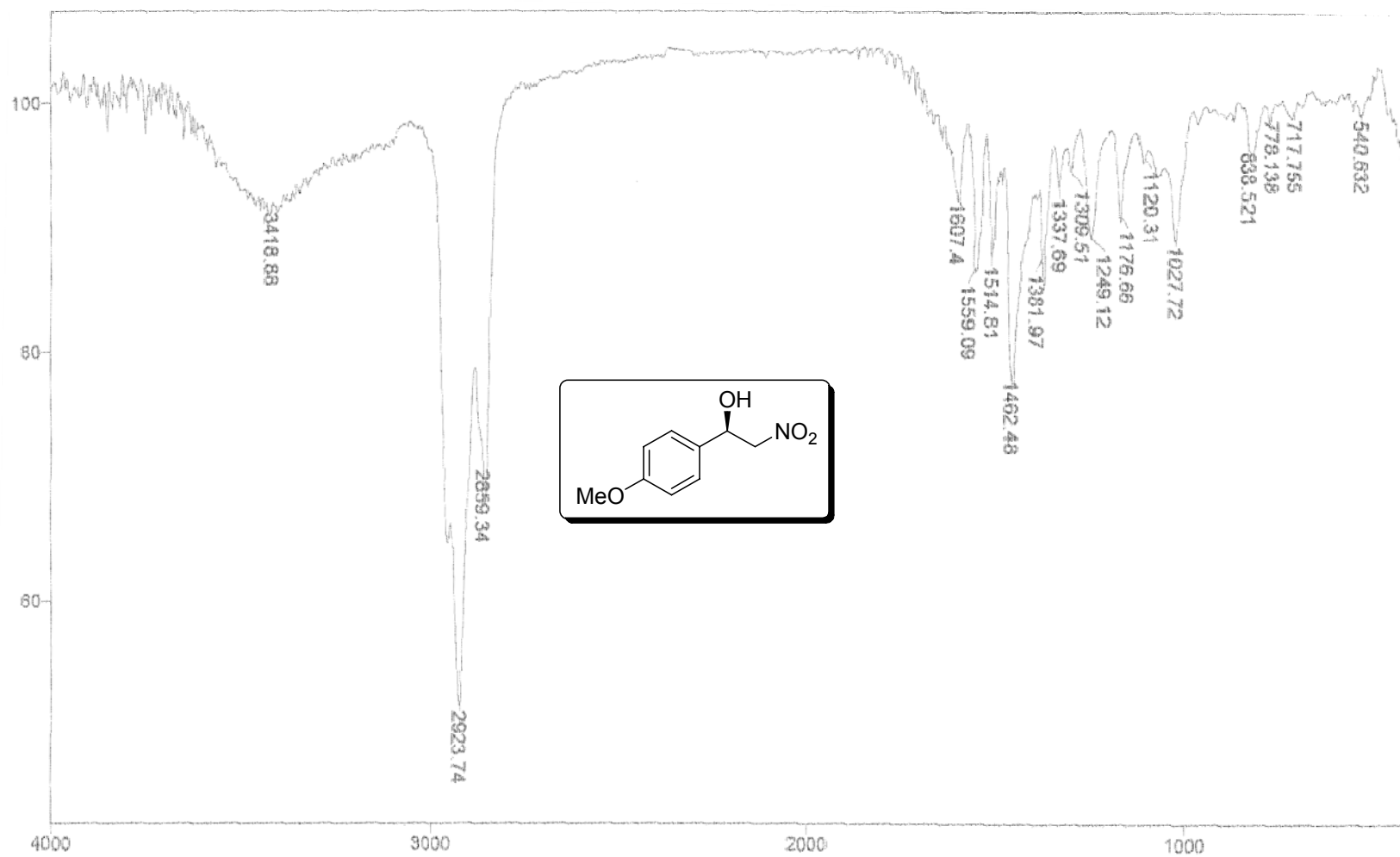
Espectro 4.3. Infravermelho filme – Aduto do (*R*)-2-nitro-1-feniletanol – 107a.



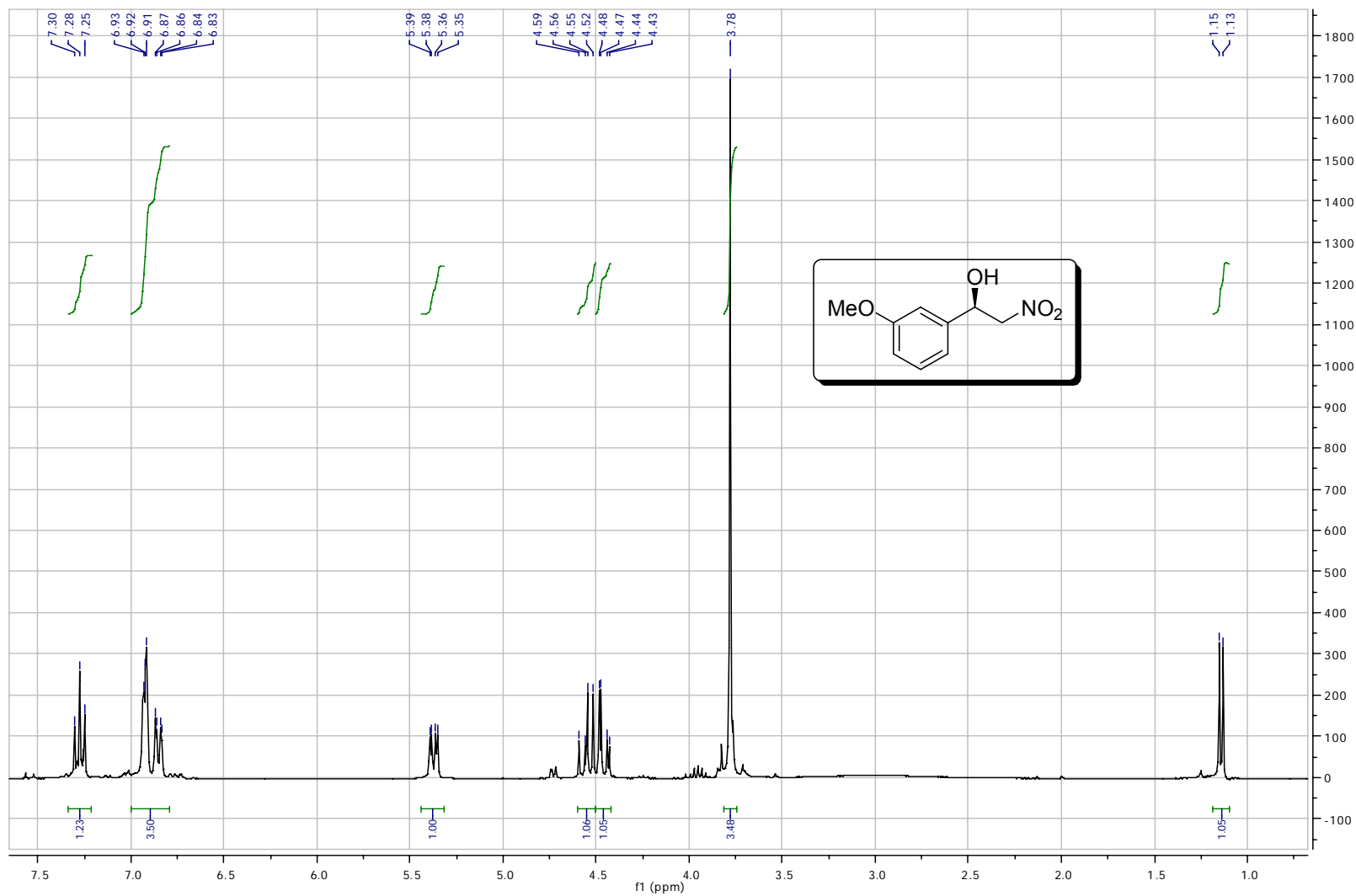
Espectro 5.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R) -1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107b.



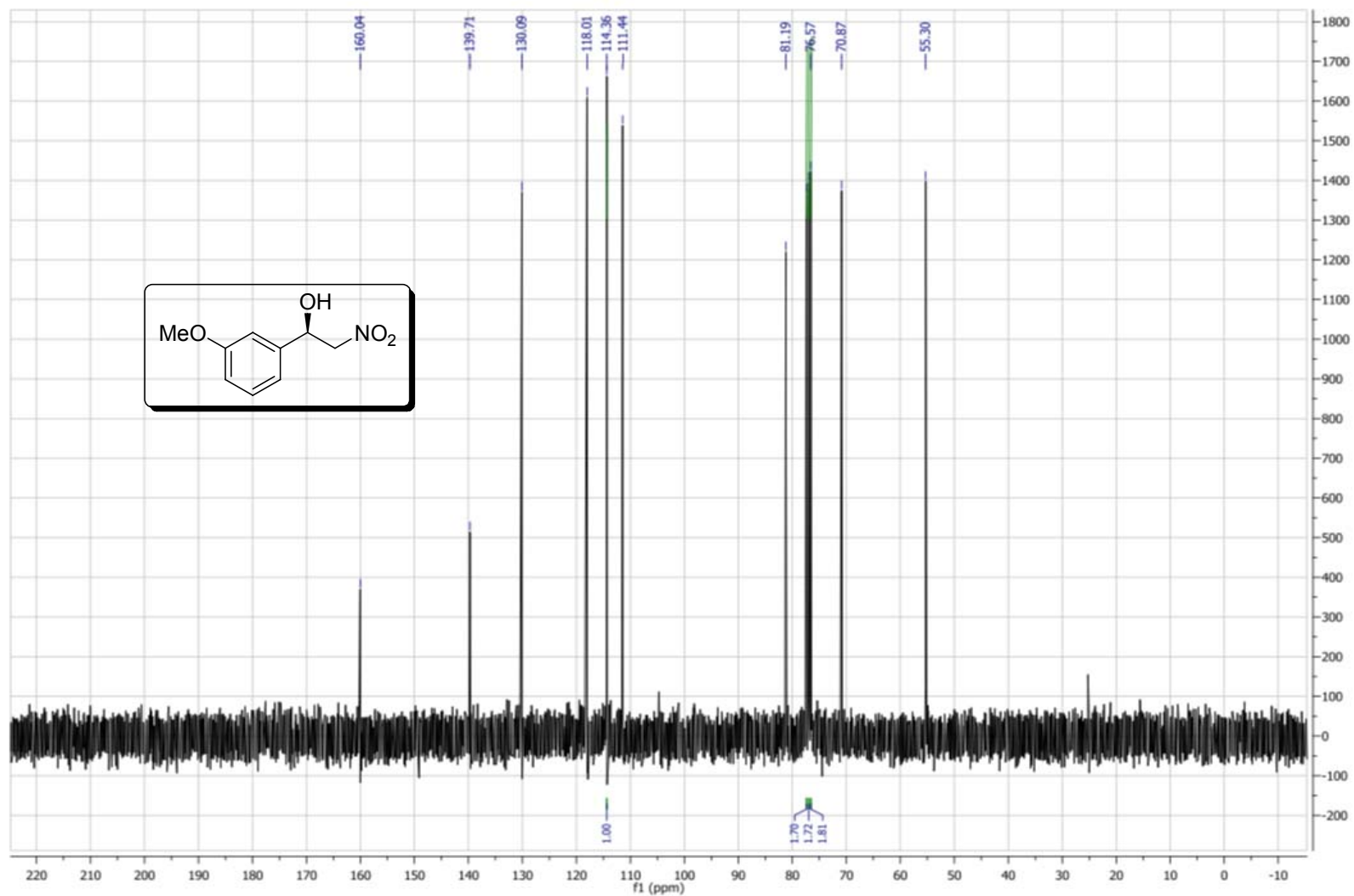
Espectro 5.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107b.



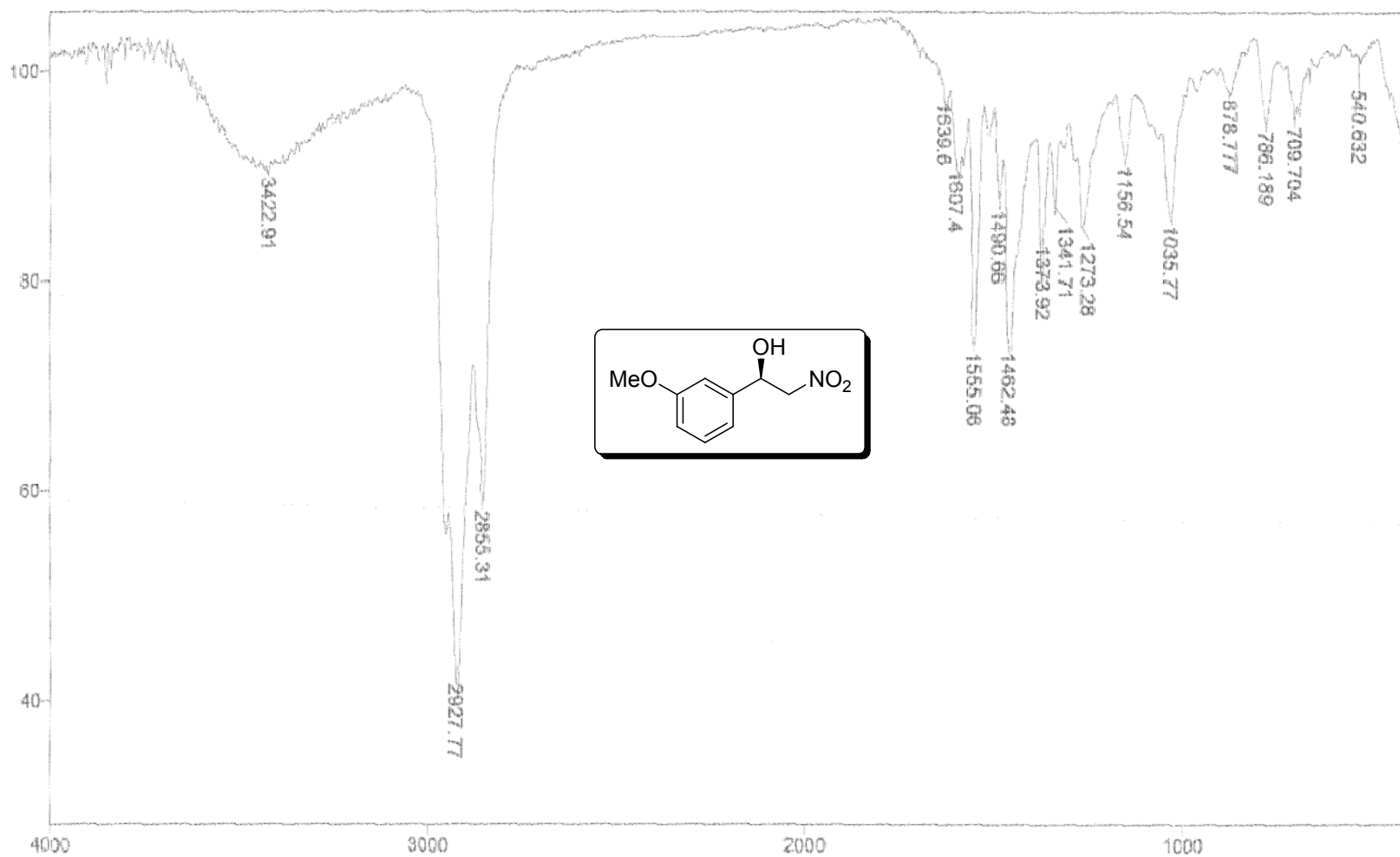
Espectro 5.3. Infravermelho filme – Aduto do (*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol – **107b**.



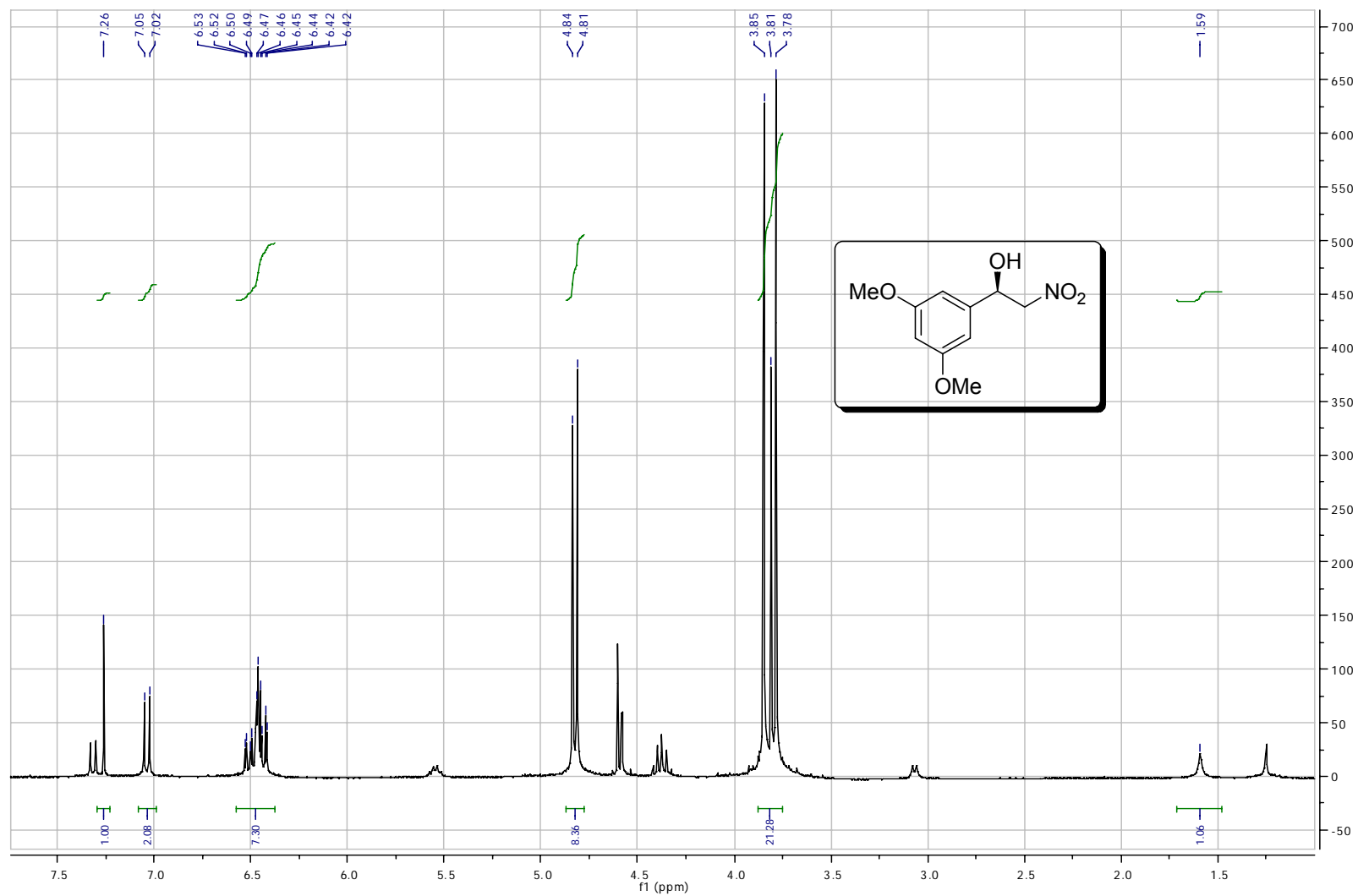
Espectro 6.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(3-metoxfenil)-2-nitroetanol – 107c.



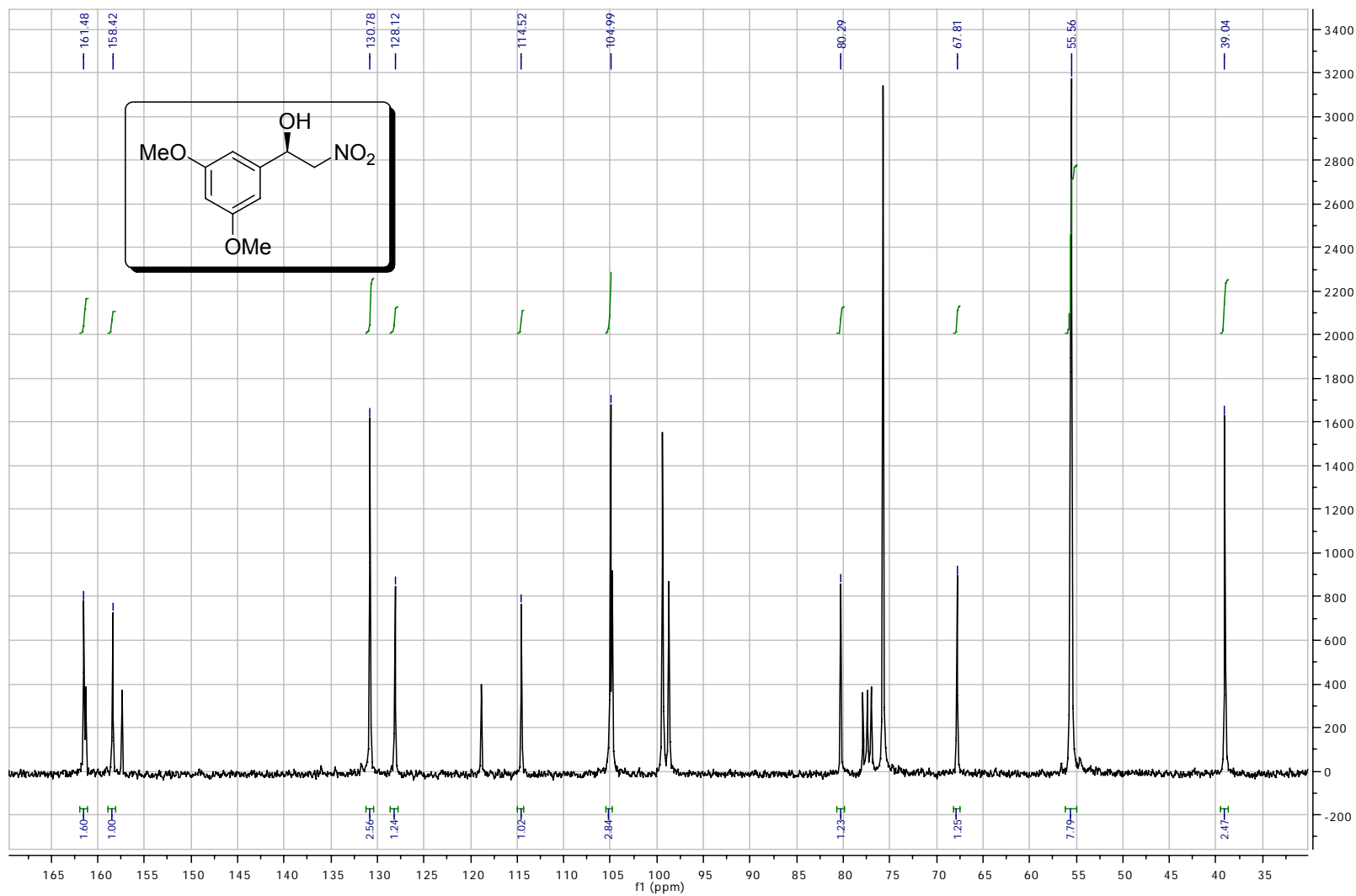
Espectro 6.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(3-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107c.



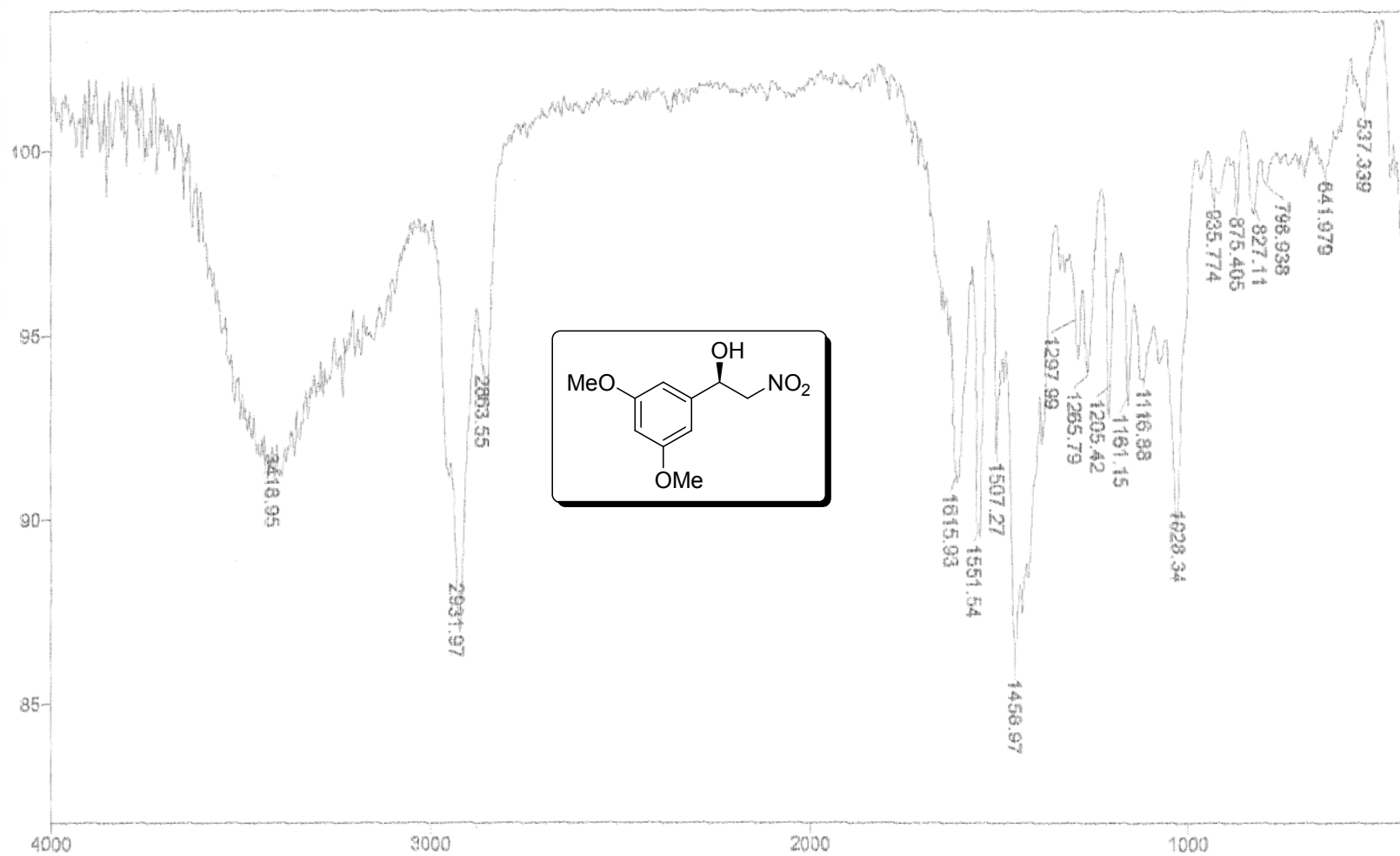
Espectro 6.3. Infravermelho filme – Aduto do (R)-1-(3-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107c.



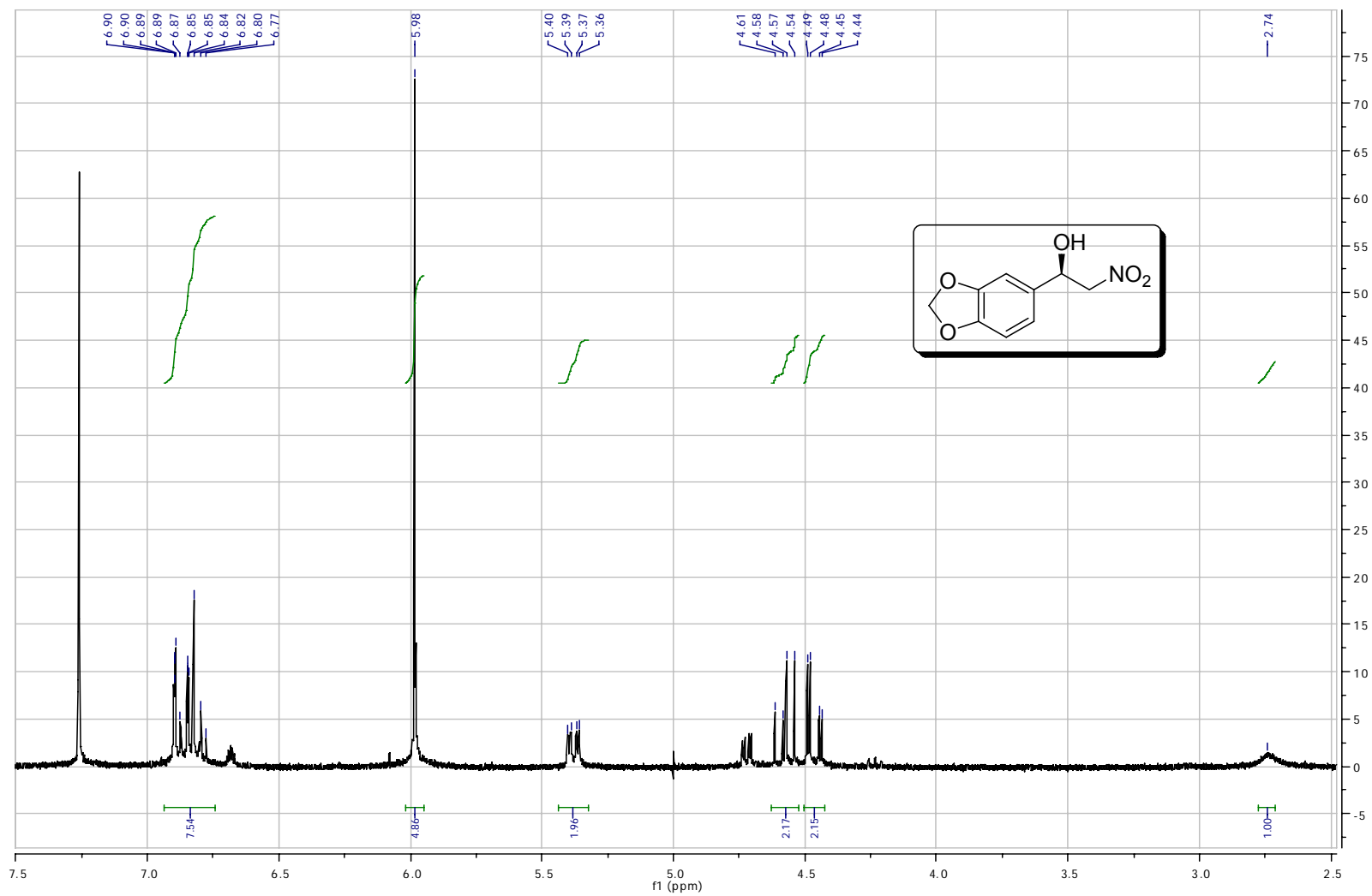
Espectro 7.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitroetanol – **107d**.



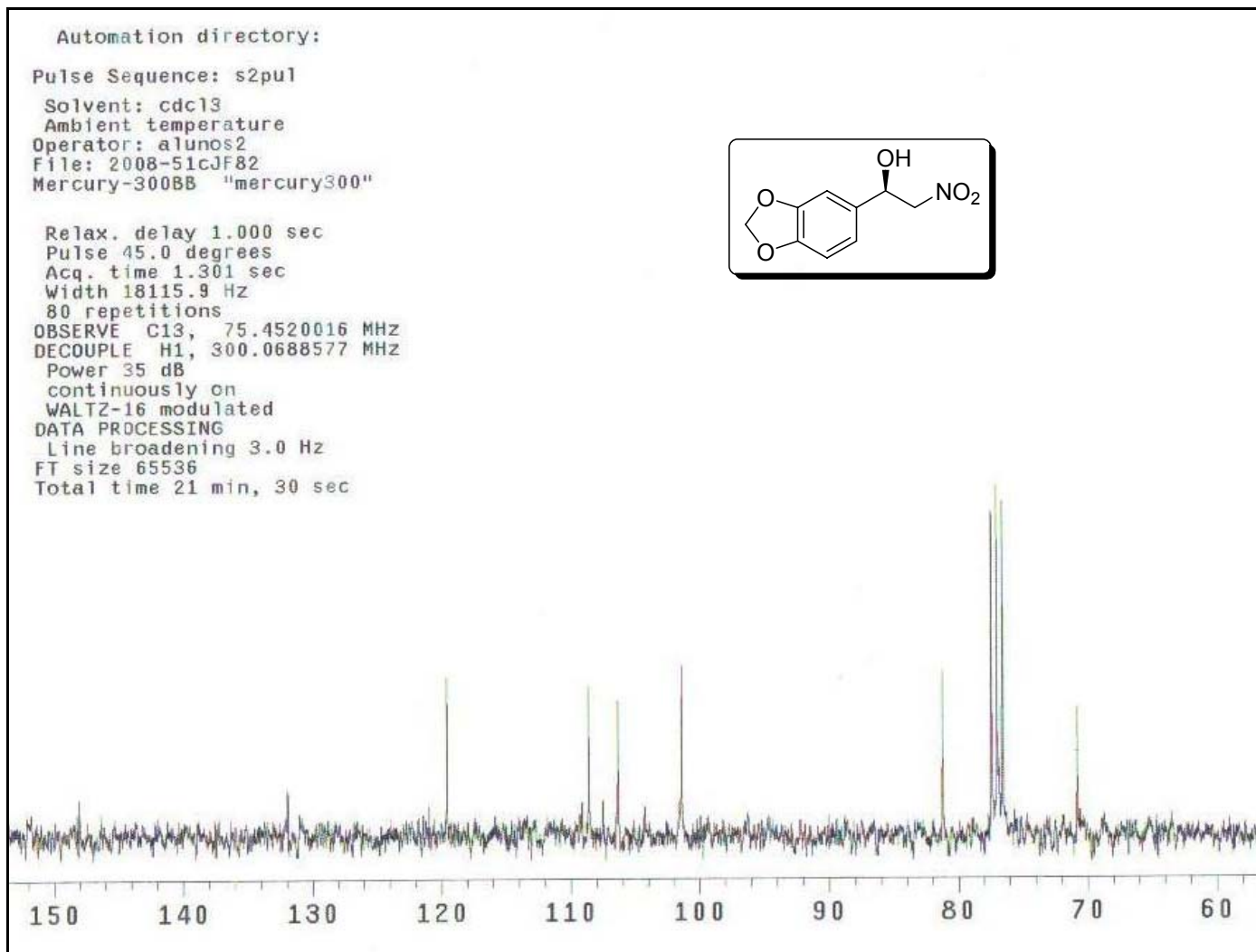
Espectro 7.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitroetanol – 107d.



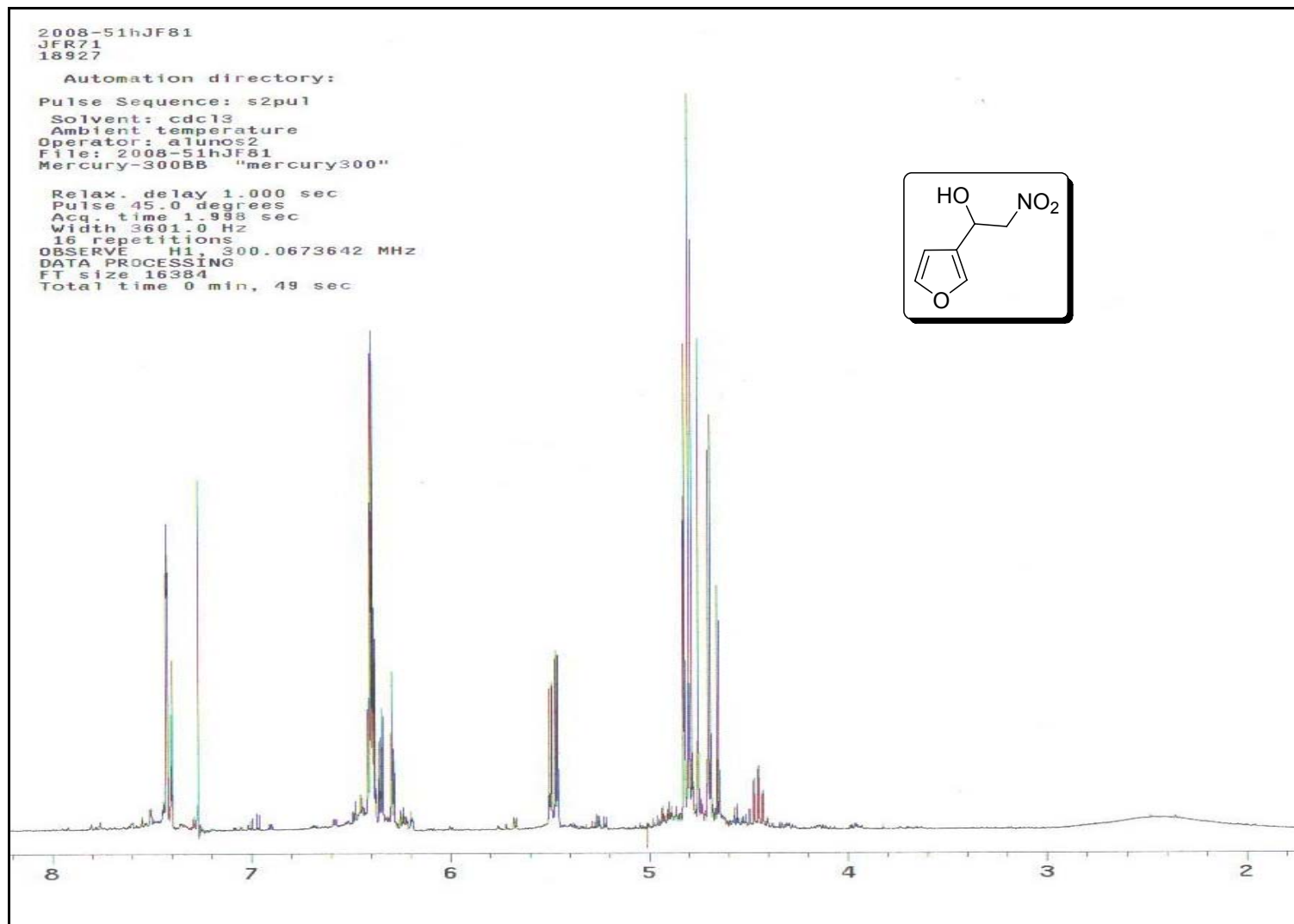
Espectro 7.3. Infravermelho filme – Aduto do (R)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitroetanol – 107d.



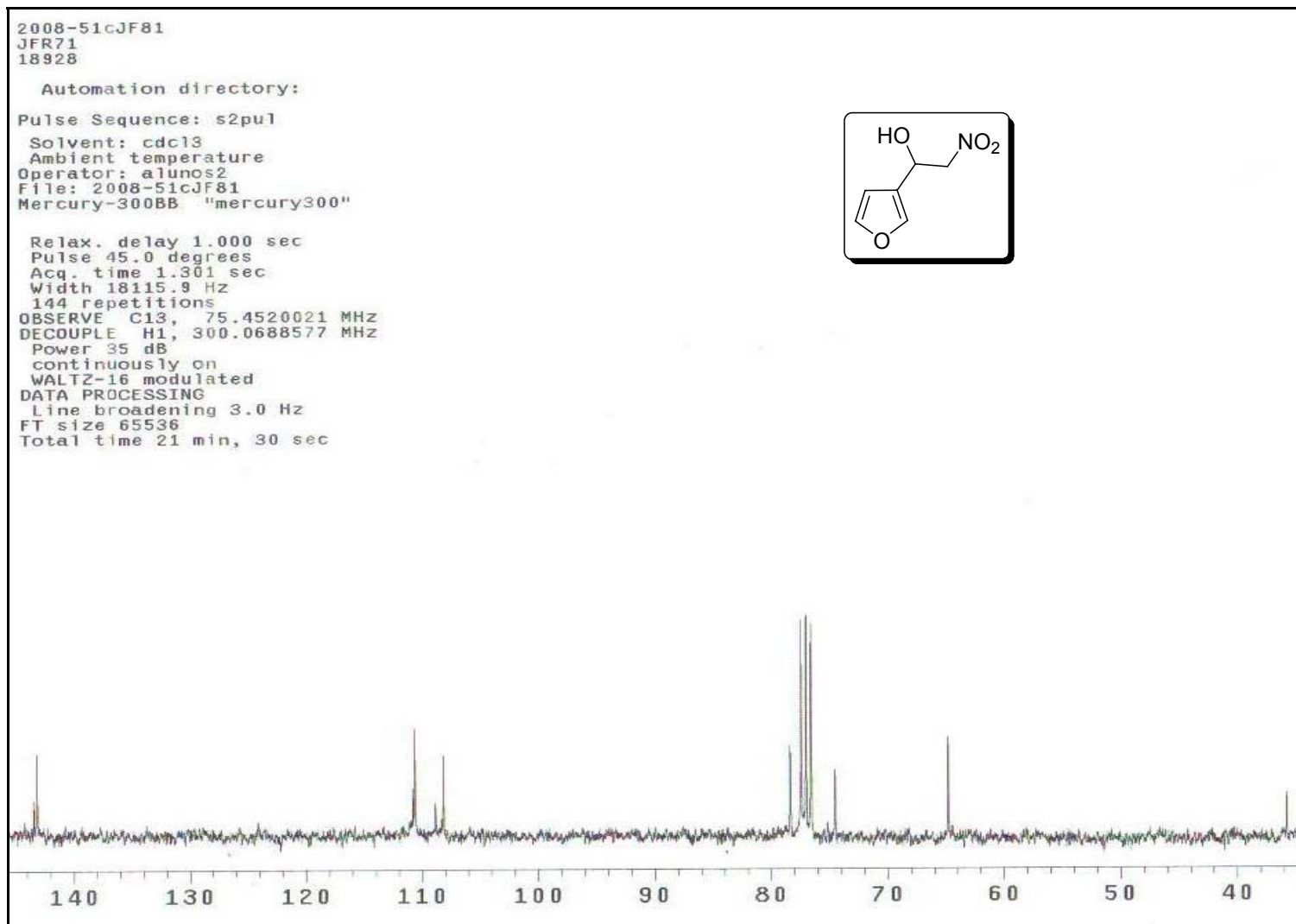
Espectro 8.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(benzo[d][1,3]-dioxolil)-2-nitroetanol – 107f.



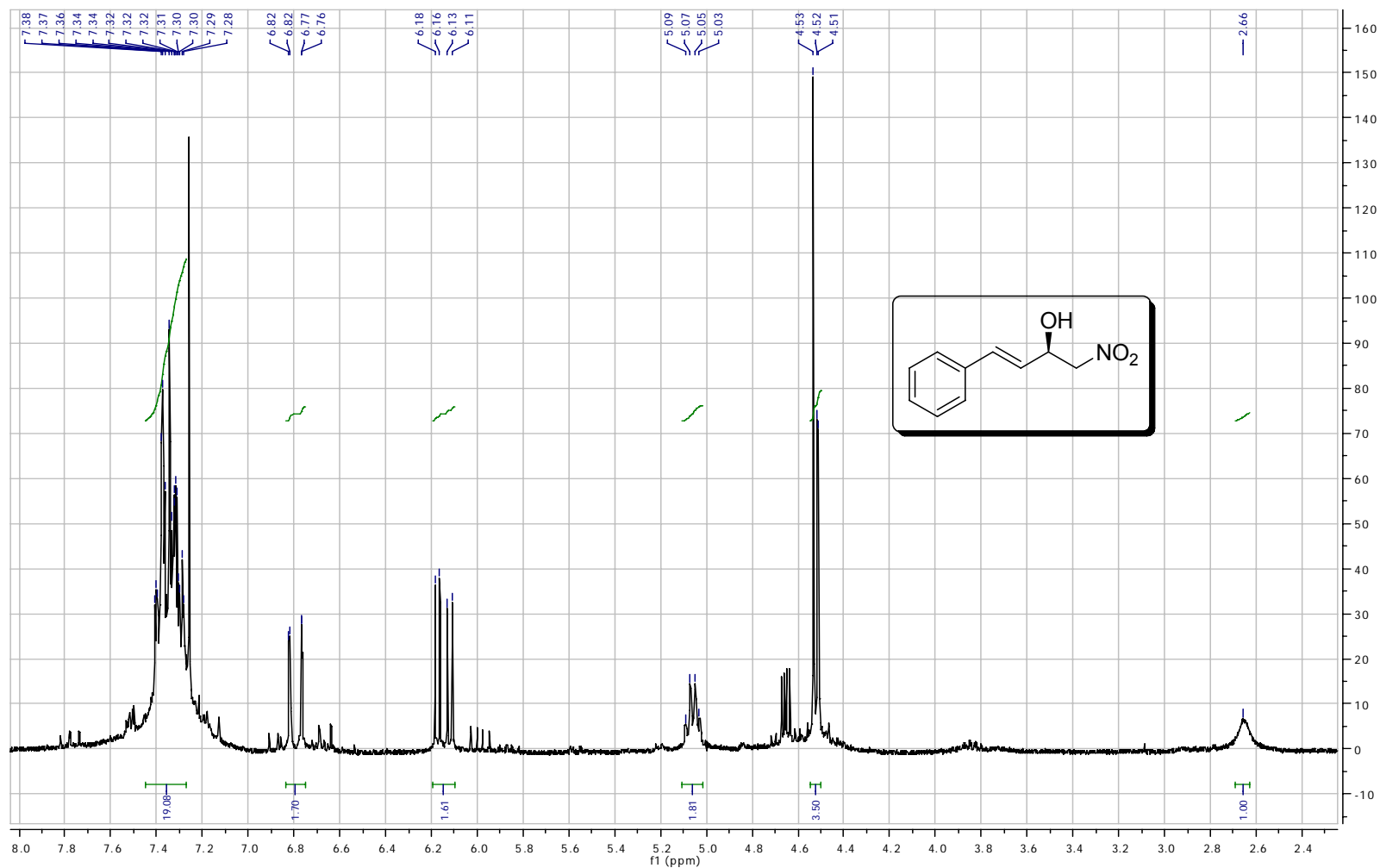
Espectro 8.2. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do (*R*)-1-(benzo[d][1,3]-dioxolil)-2-nitroetanol – **107f**.



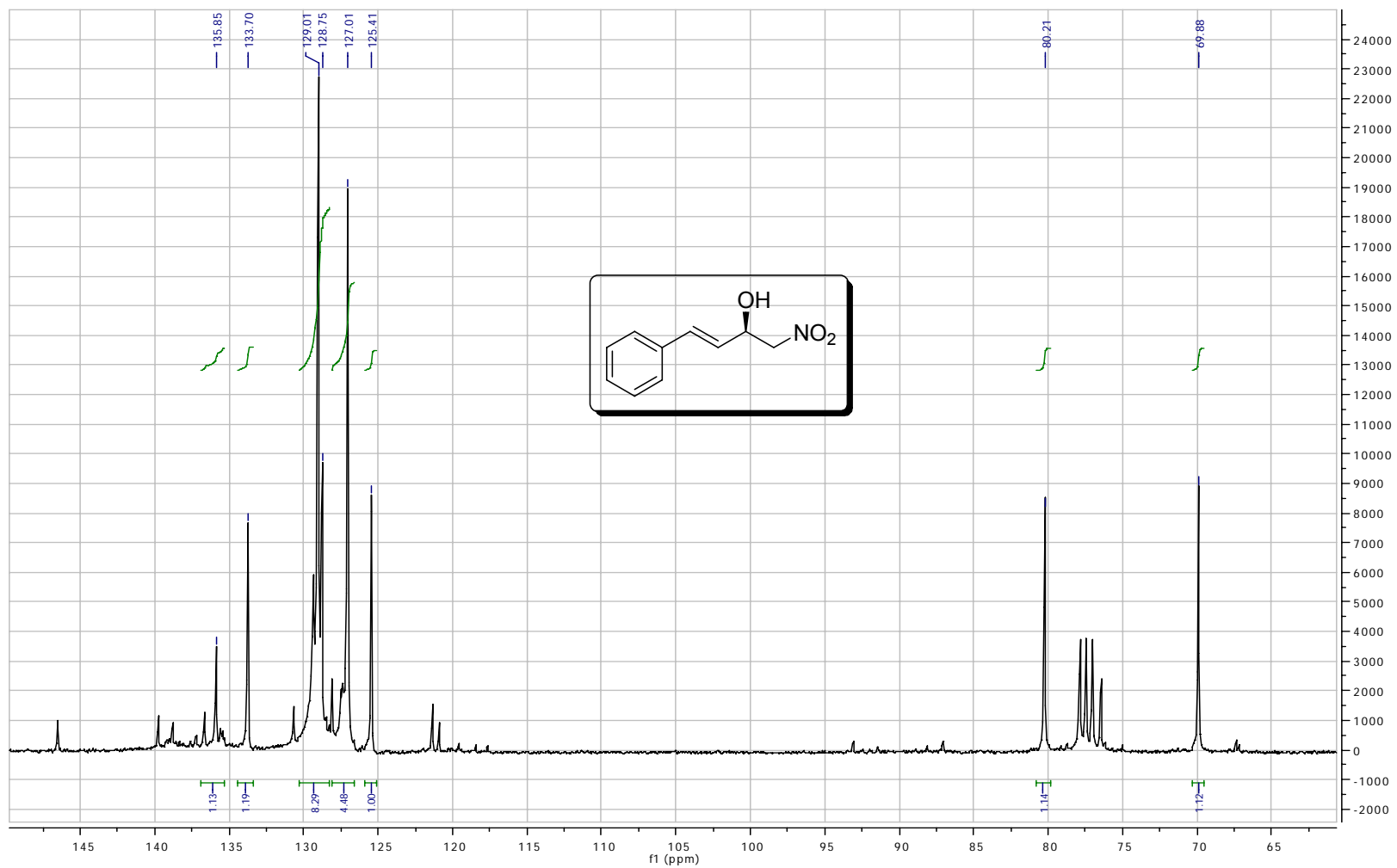
Espectro 9.1. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do 1-(3-furanil)-2-nitroetanol – 107g.



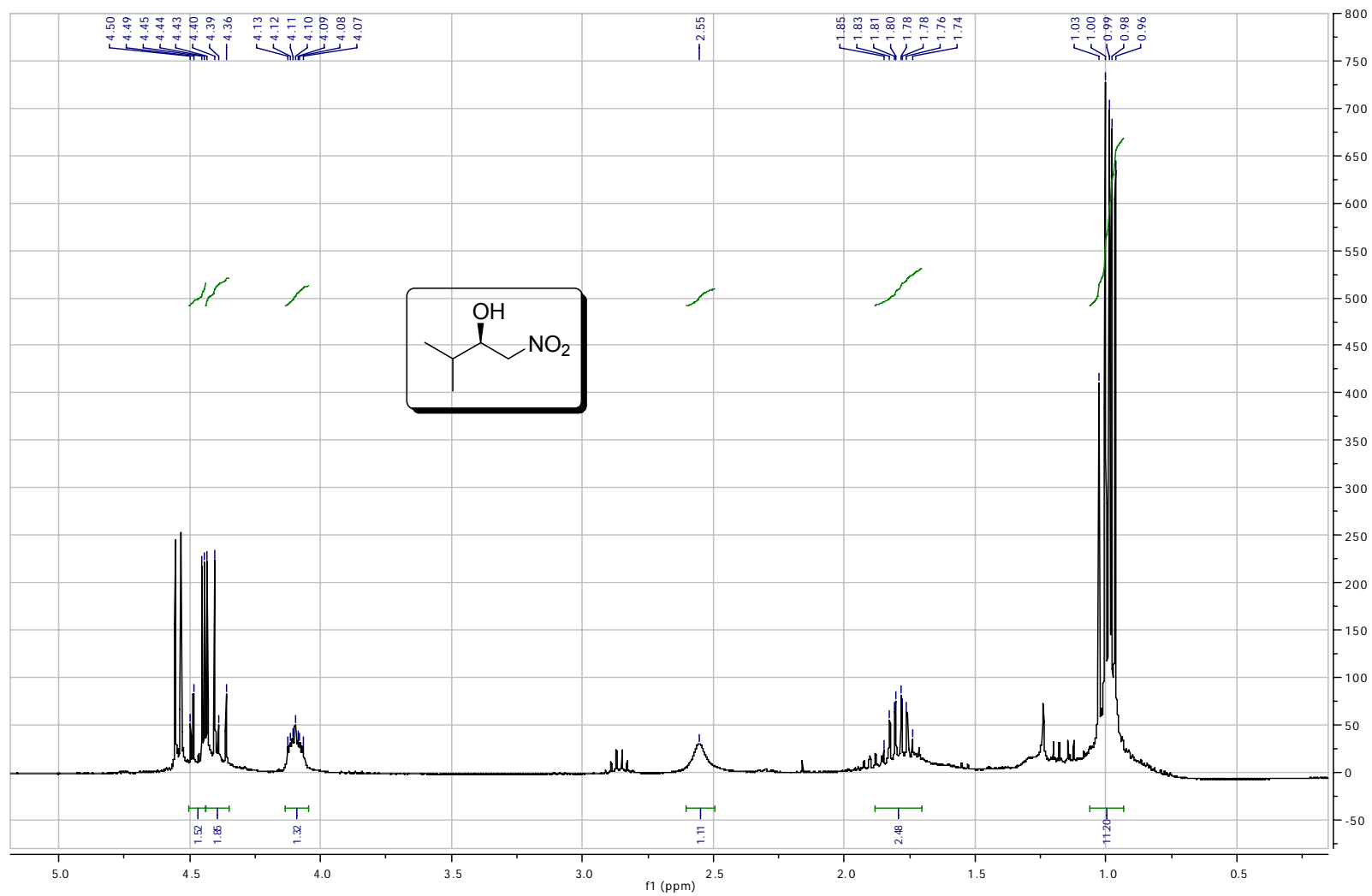
Espectro 9.2. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do 1-(3-furanil)-2-nitroetanol – **107g**.



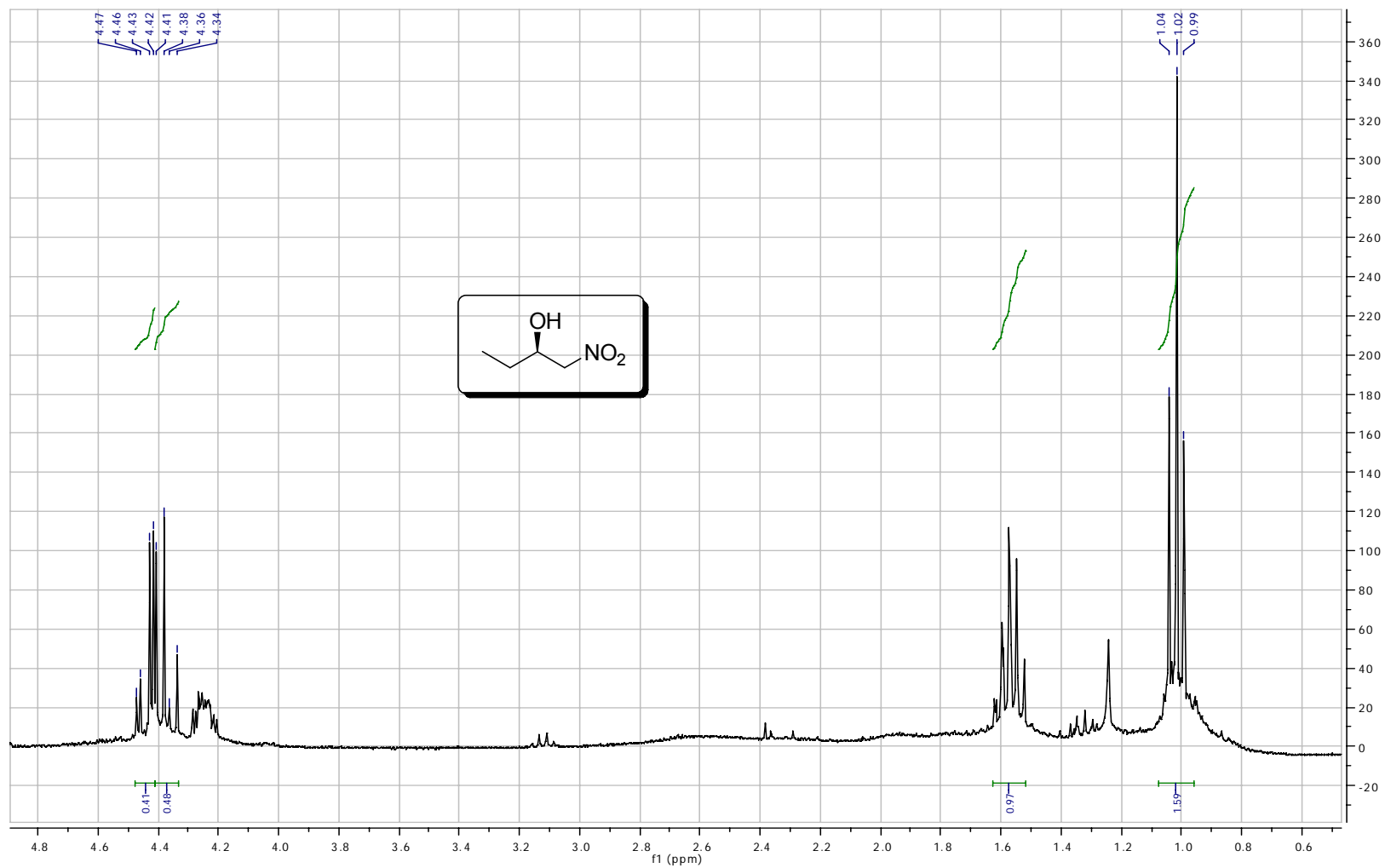
Espectro 10.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1-nitro-4-fenil-3,2-butenol – 107h.



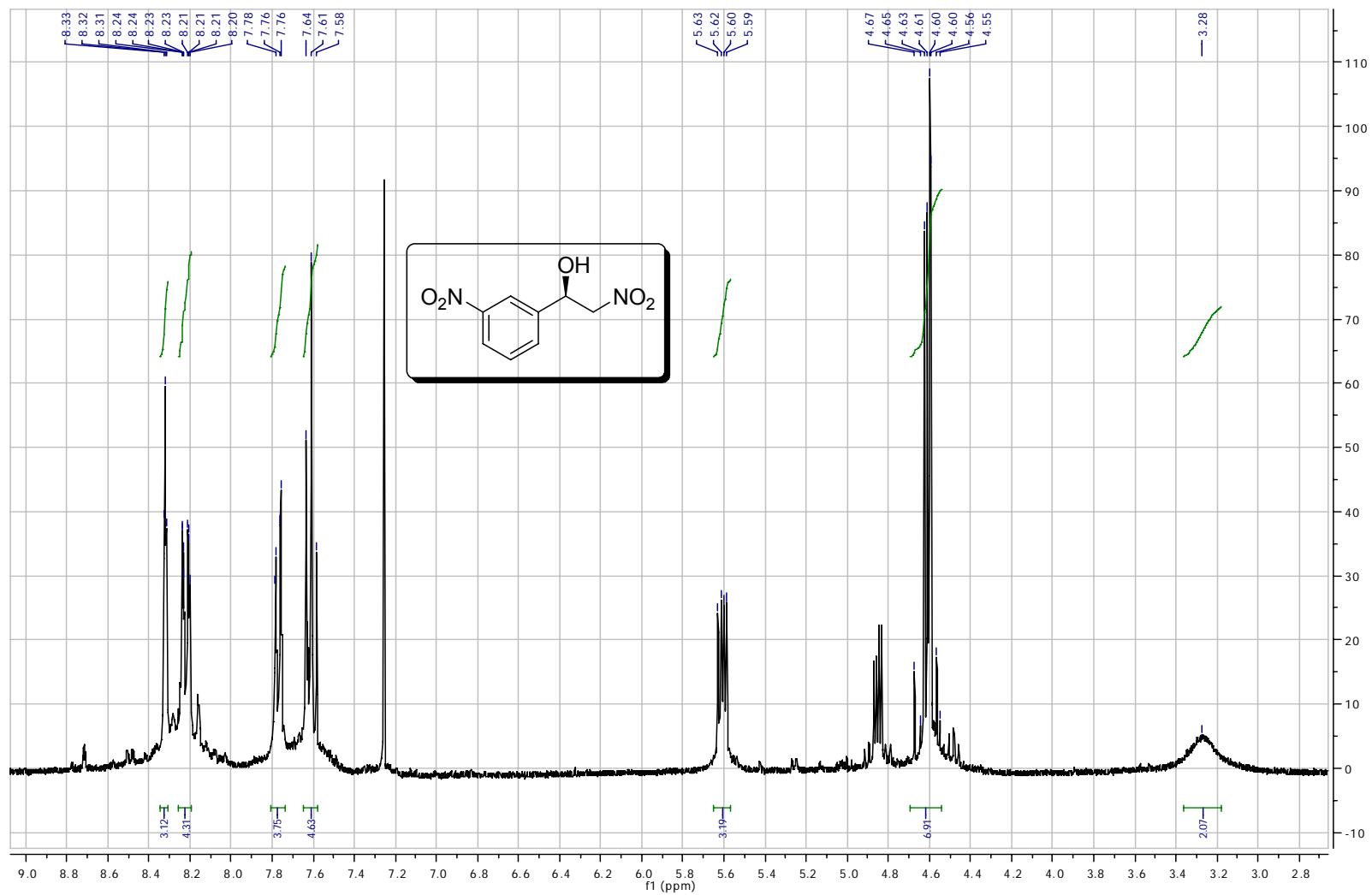
Espectro 10.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-1-nitro-4-fenil-3,2-butenol – 107h.



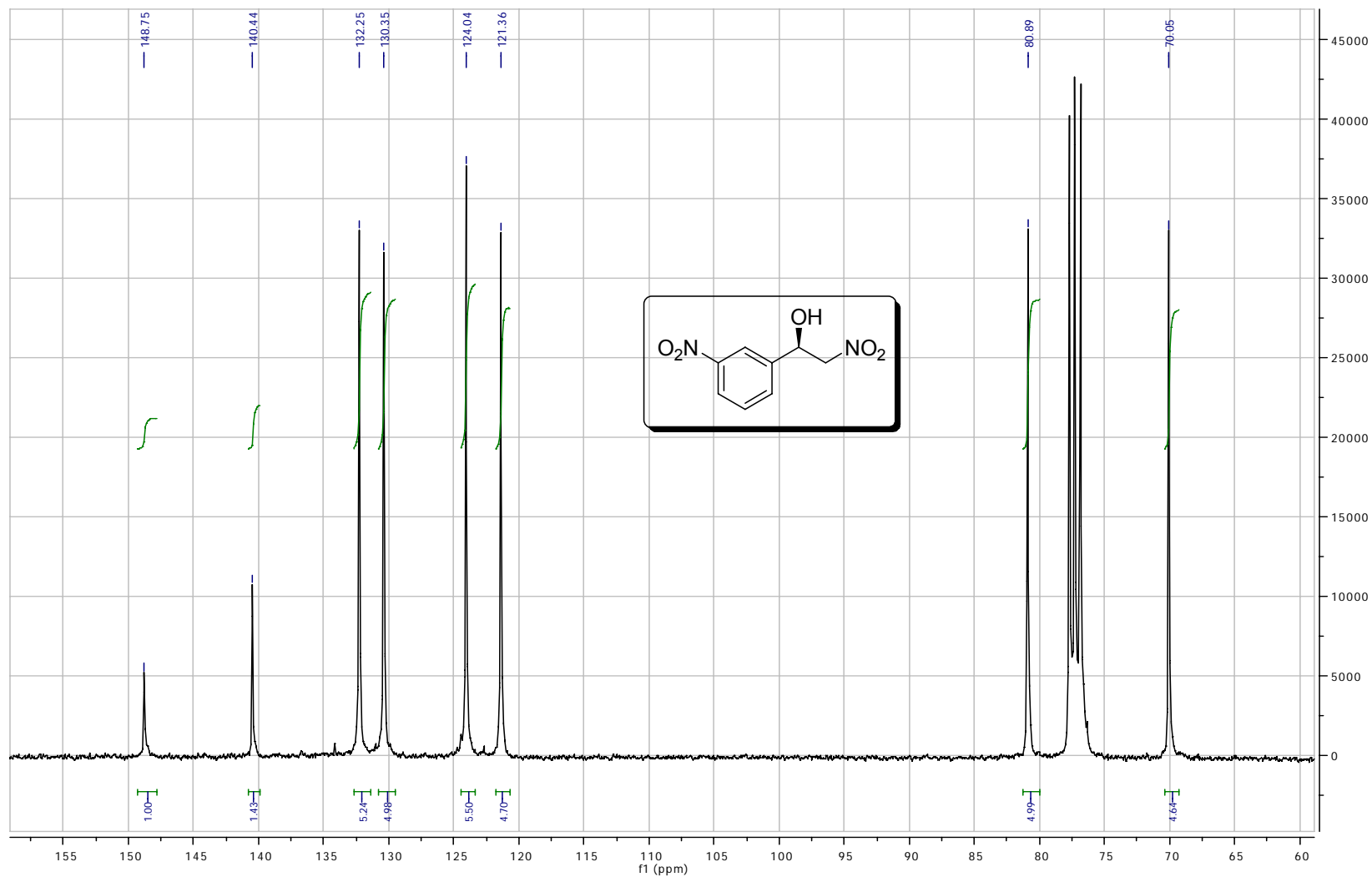
Espectro 11.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-3-metil-1,2-nitrobutanol – 107i.



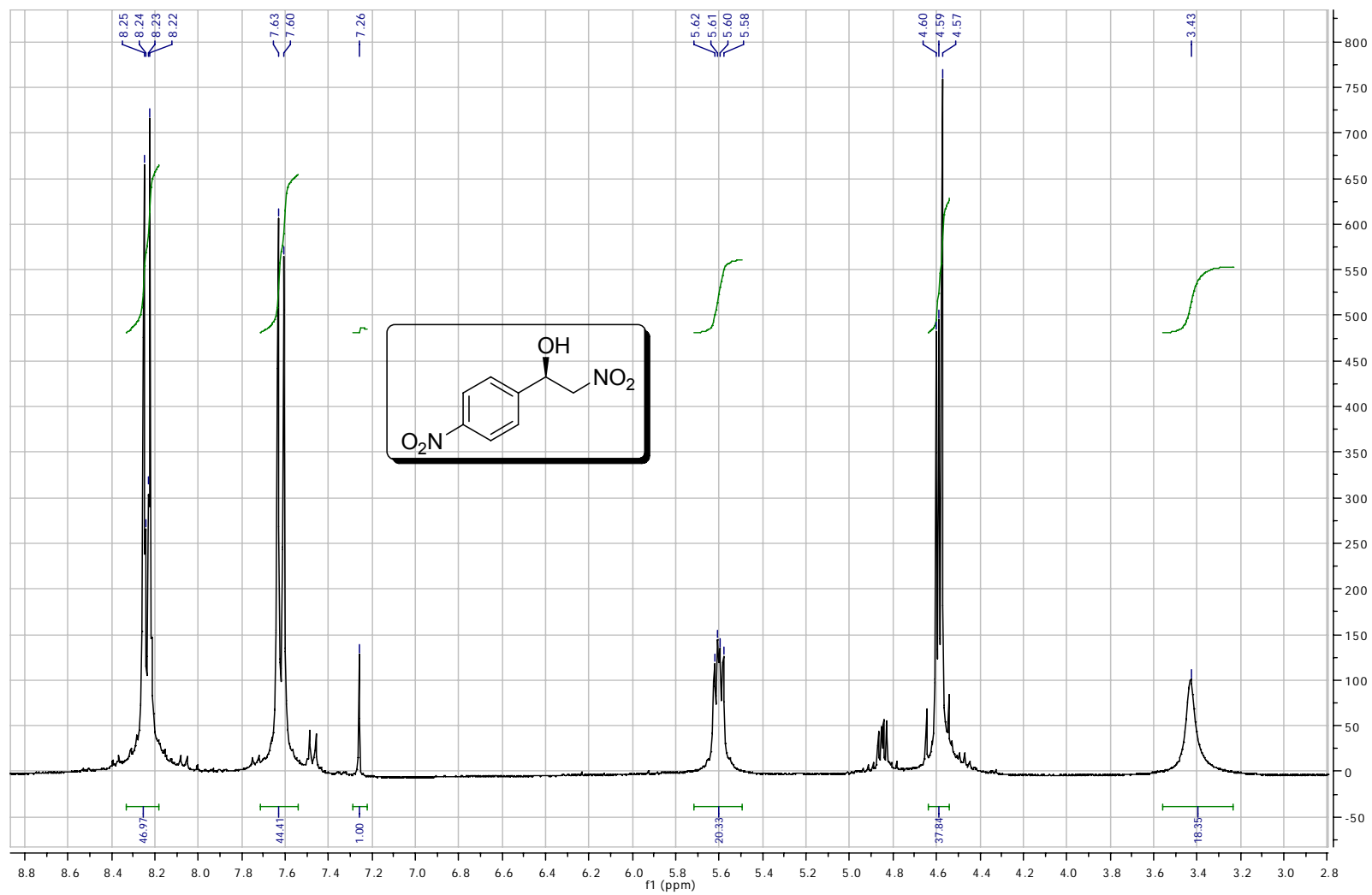
Espectro 12.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1,2-nitrobutanol – 107j.



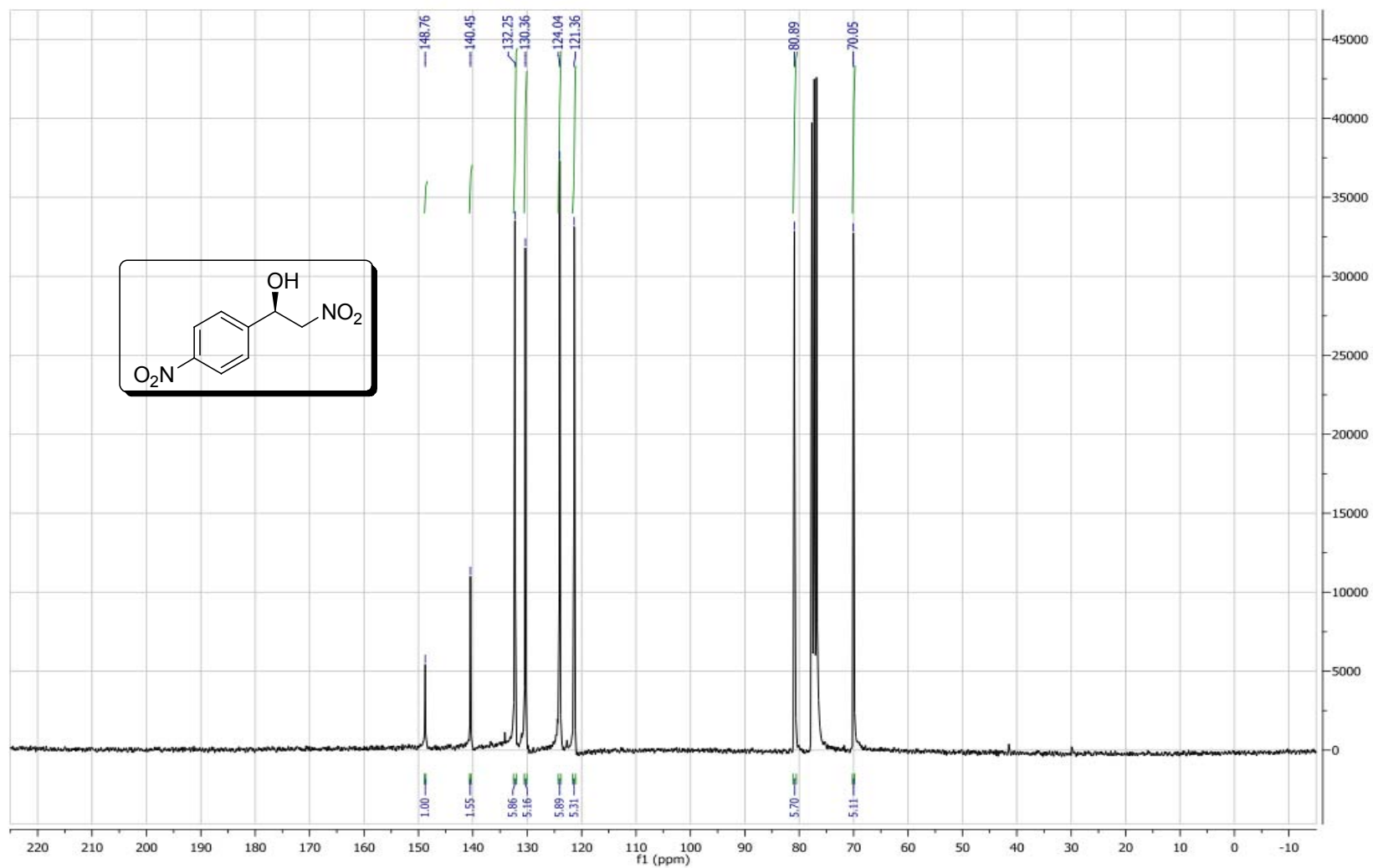
Espectro 13.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *(R)*-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etanol – 107k.



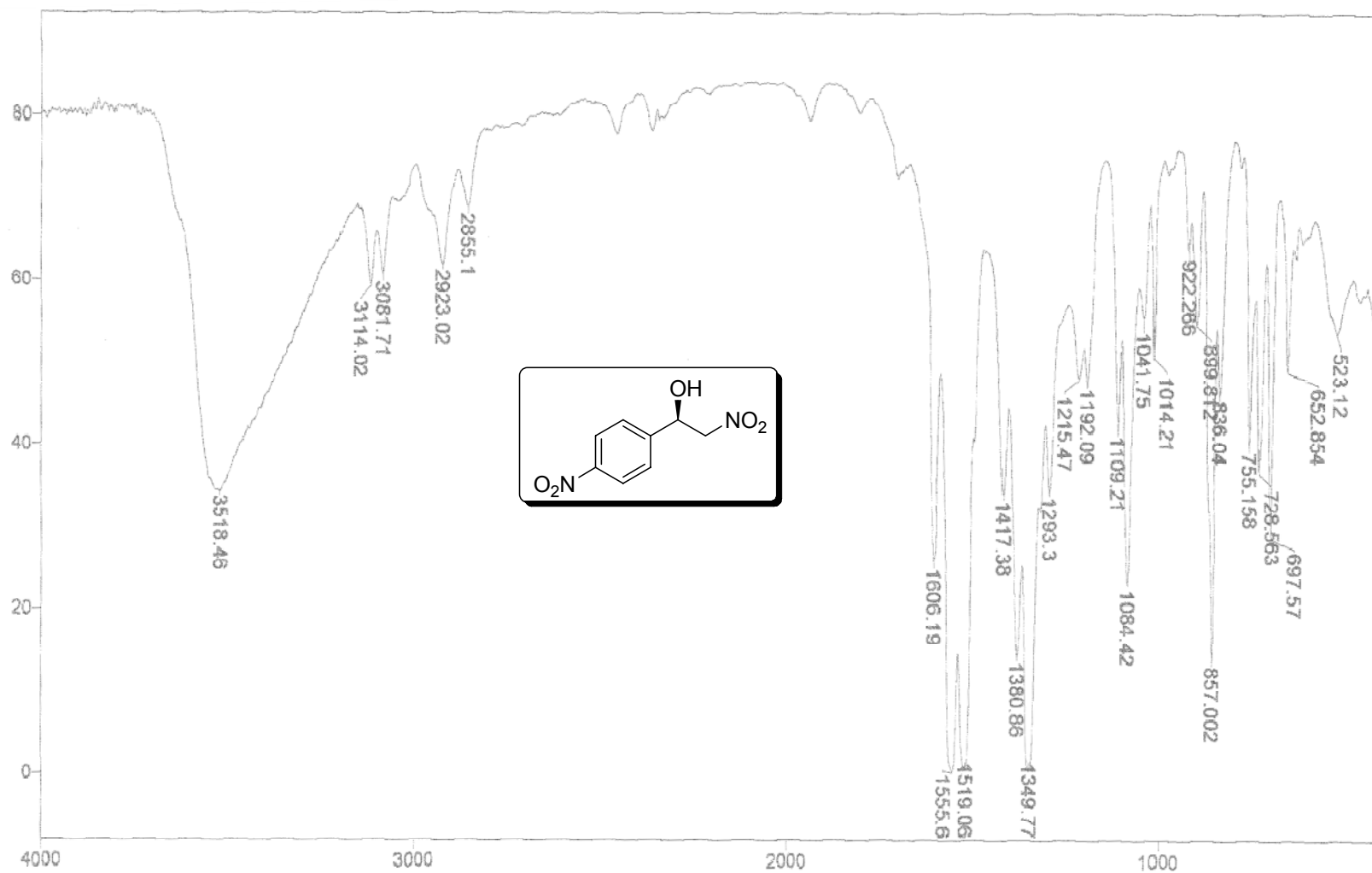
Espectro 13.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-2-nitro-1-(3-nitrofenil)etanol – 107k.



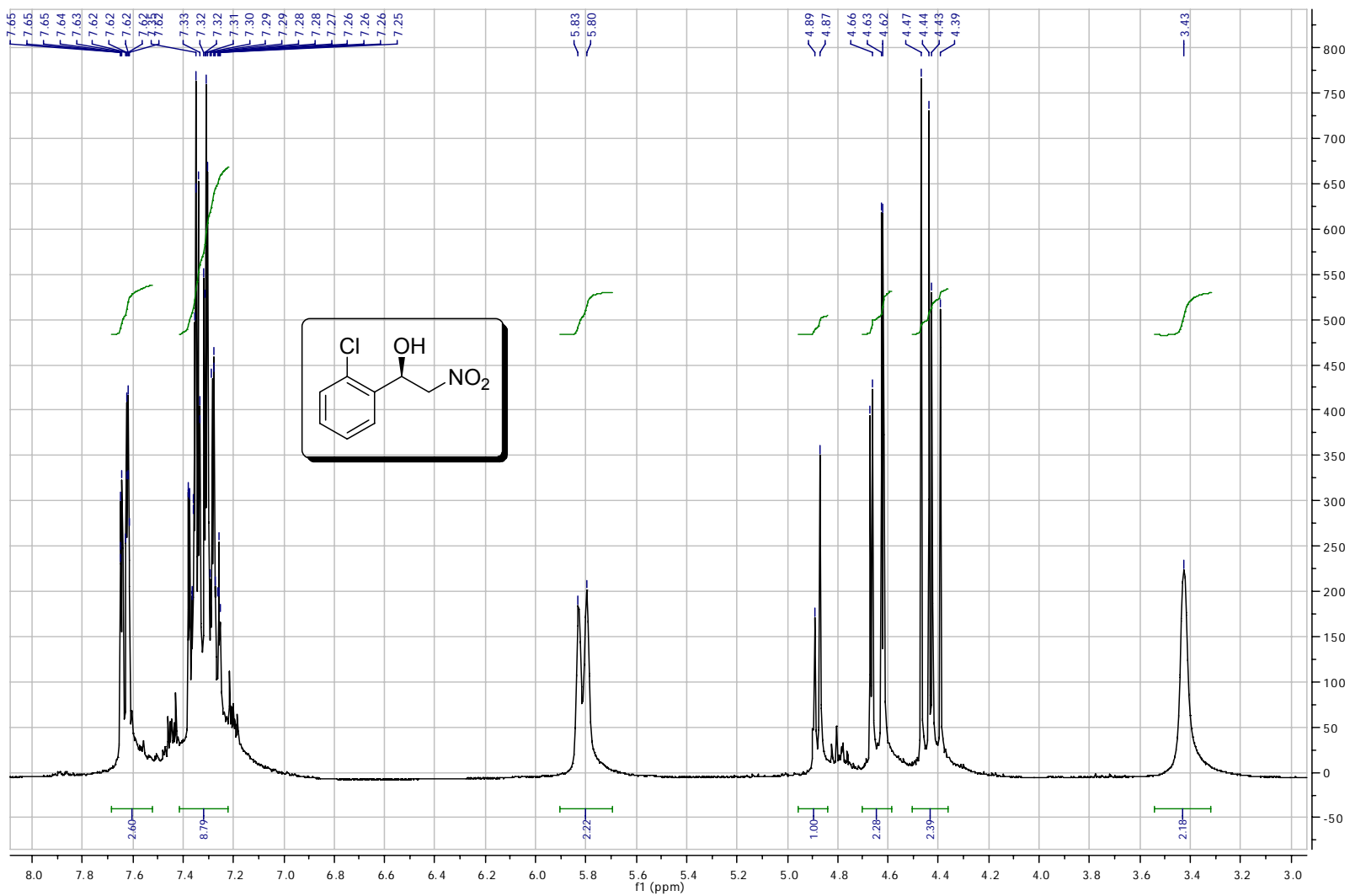
Espectro 14.1. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do (R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol – 107I.



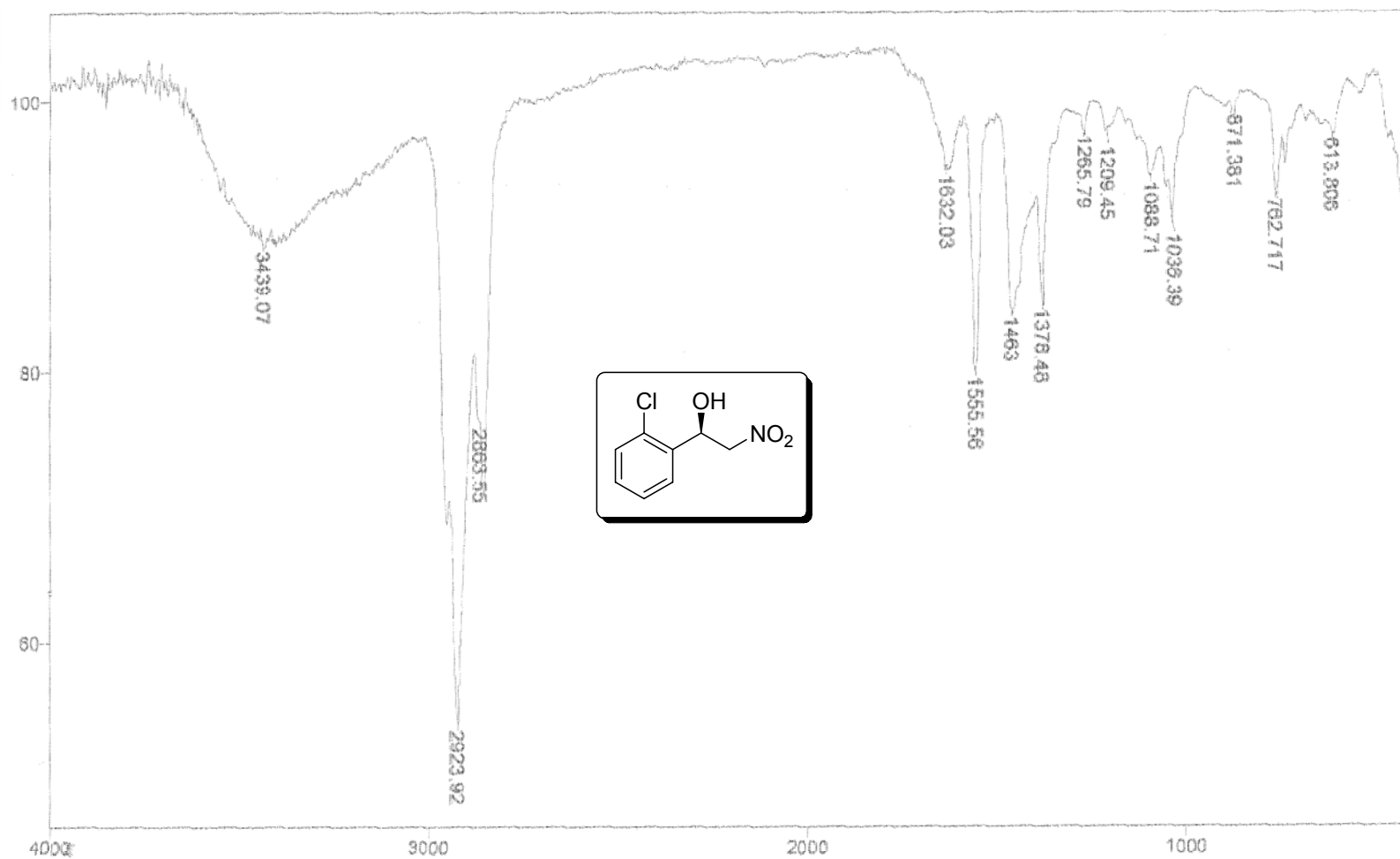
Espectro 14.2. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol – 1071.



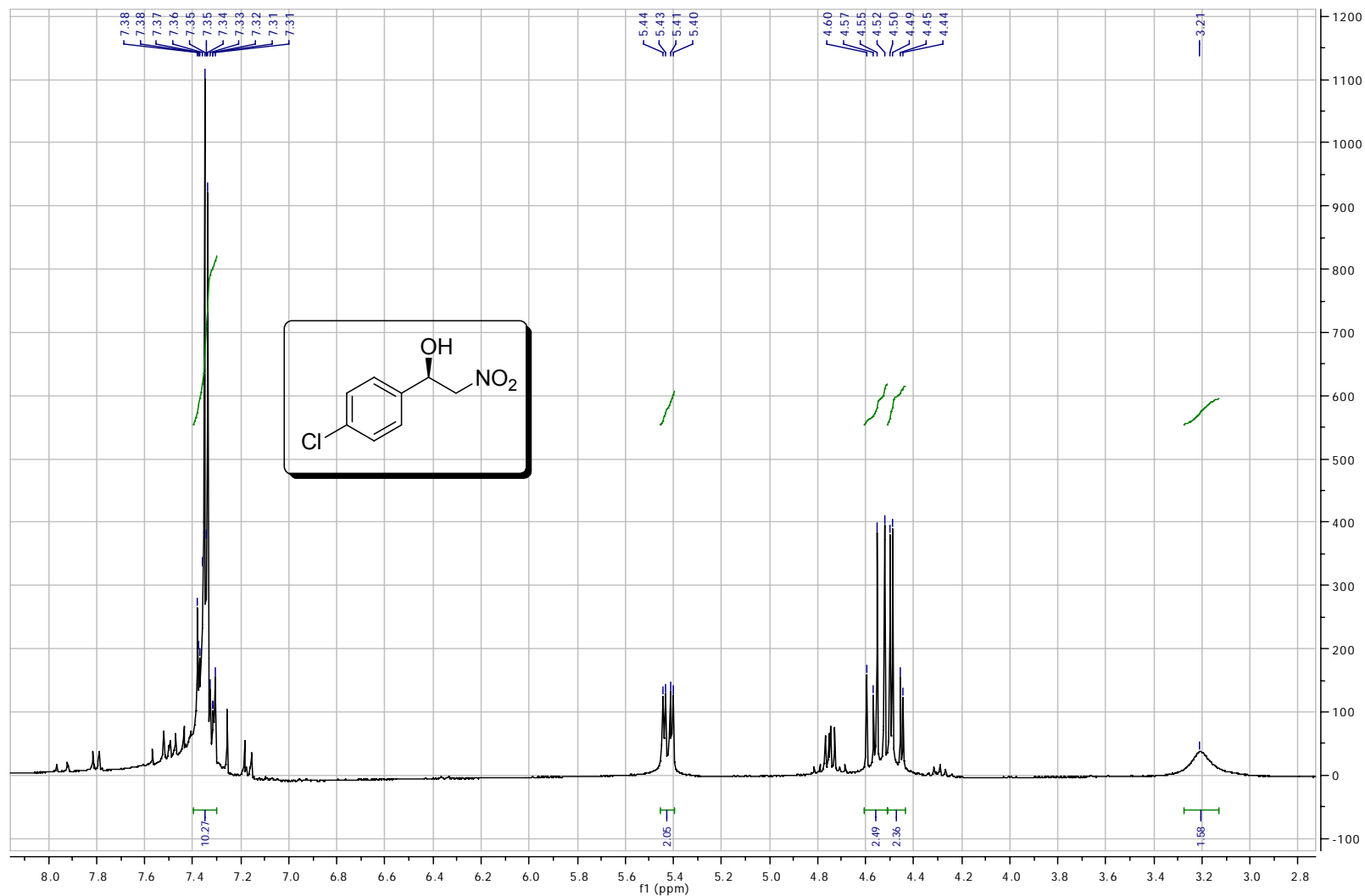
Espectro 14.3. Infravermelho filme – Aduto do (R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol – 1071.



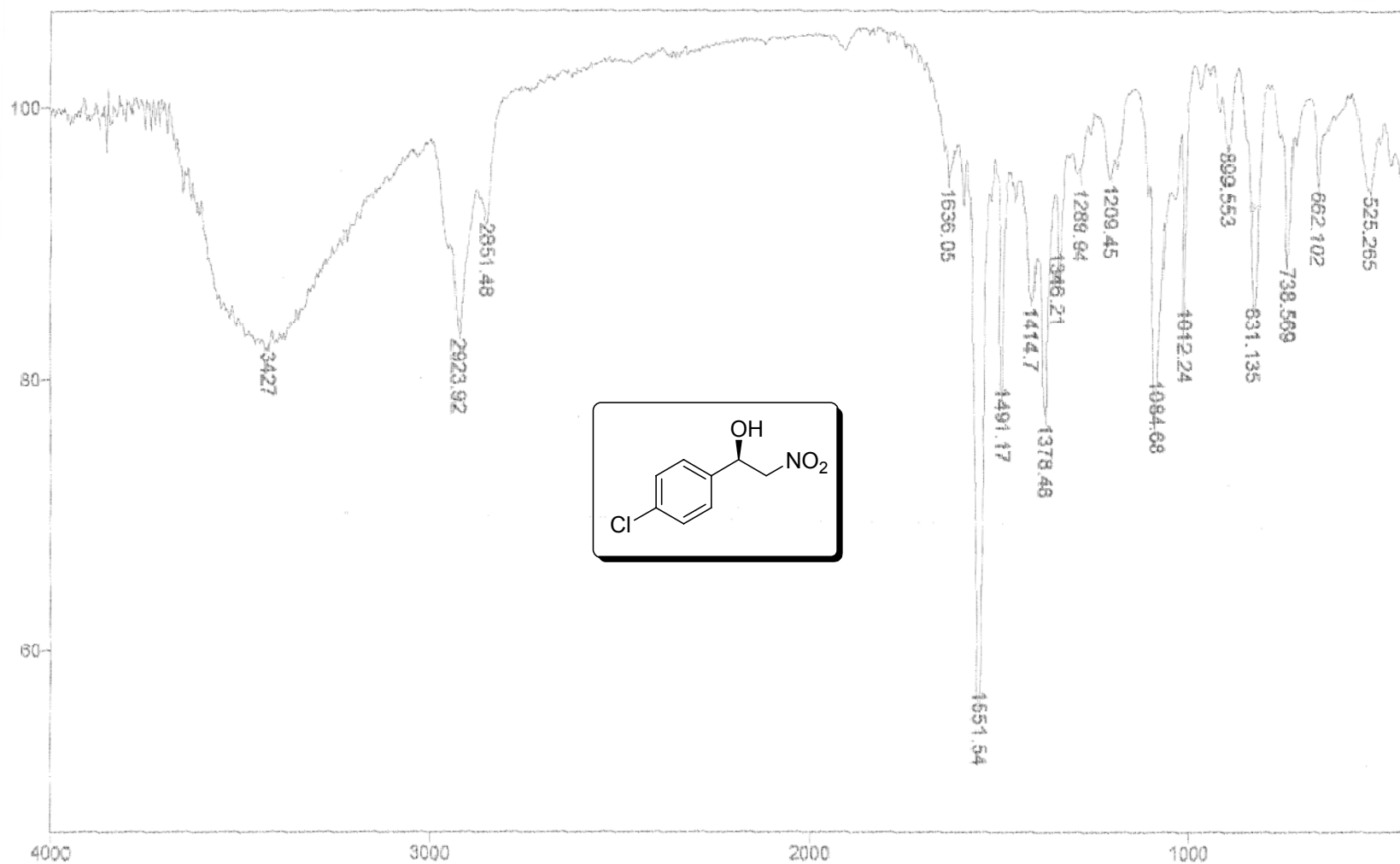
Espectro 15.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *(R)*-1-(2-clorofenil)-2nitroetanol – 107m.



Espectro 15.3. Infravermelho filme – Aduto do (R)-1-(2-clorofenil)-2nitroetanol – 107m.



Espectro 16.1. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (R)-1-(4-clorofenil)-2nitroetanol – 107n.



Espectro 16.3. Infravermelho filme – Aduto do (*R*)-1-(4-clorofenil)-2nitroetanol – 107n.

Condições Reacionais

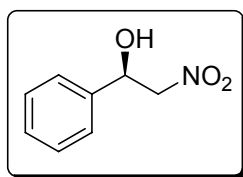
Solvente: MeOH

Base: Et₃N

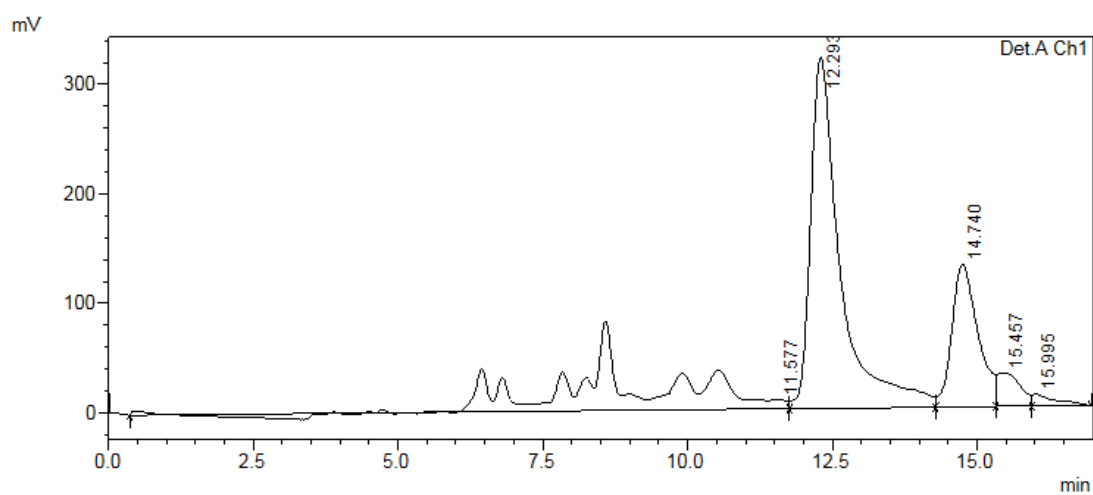
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 48%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 11.577 | 5856771 | 8051 | 25.910 | 1.609 |
| 2 | 12.293 | 11513054 | 320670 | 50.933 | 64.075 |
| 3 | 14.740 | 4084849 | 130044 | 18.071 | 25.985 |
| 4 | 15.457 | 842851 | 30560 | 3.729 | 6.106 |
| 5 | 15.995 | 306943 | 11134 | 1.358 | 2.225 |
| Total | | 22604469 | 500459 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

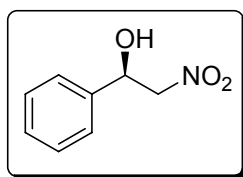
Solvente: EtOH

Base: Et₃N

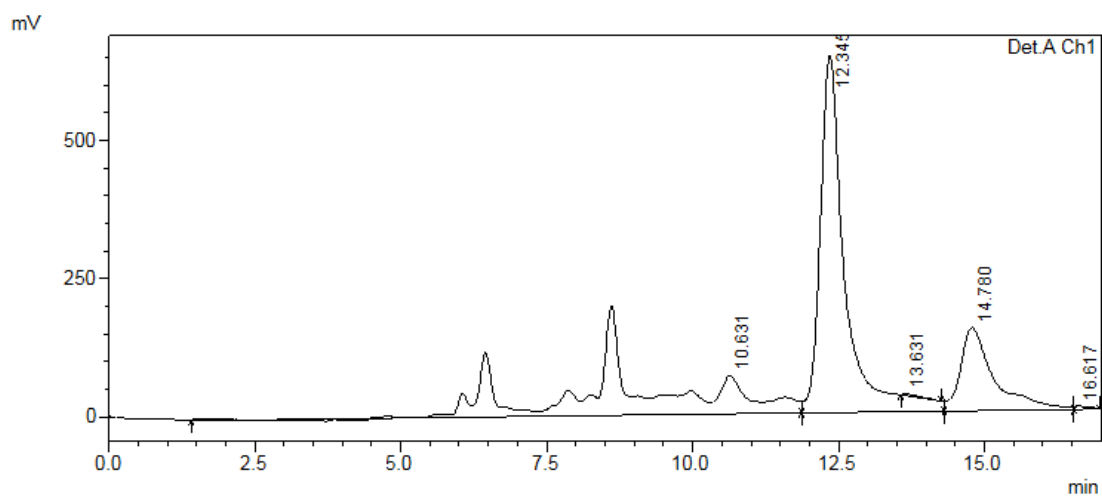
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 53%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 10.631 | 13101896 | 69326 | 34.213 | 7.945 |
| 2 | 12.345 | 19043744 | 644159 | 49.729 | 73.826 |
| 3 | 13.631 | 79646 | 3618 | 0.208 | 0.415 |
| 4 | 14.780 | 5977524 | 149820 | 15.609 | 17.171 |
| 5 | 16.617 | 92458 | 5617 | 0.241 | 0.644 |
| Total | | 38295268 | 872539 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

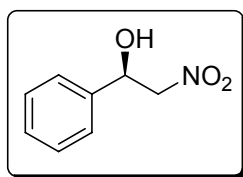
Solvente: THF

Base: Et₃N

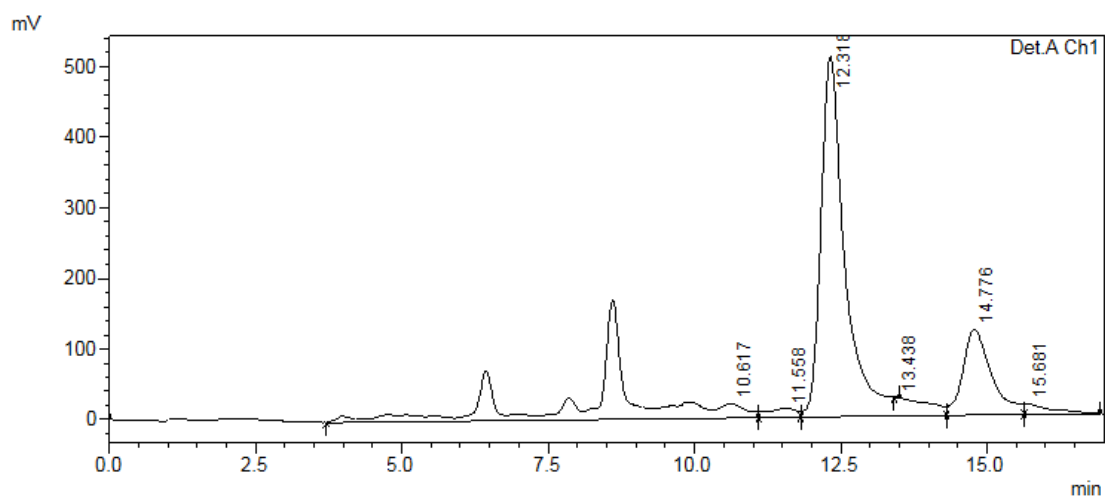
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 59%

2-nitro-1-feniletanol – 106a



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 10.617 | 7880657 | 20486 | 27.825 | 3.016 |
| 2 | 11.558 | 416082 | 11721 | 1.469 | 1.725 |
| 3 | 12.318 | 15462261 | 510000 | 54.595 | 75.077 |
| 4 | 13.438 | 2415 | 628 | 0.009 | 0.092 |
| 5 | 14.776 | 4108386 | 120910 | 14.506 | 17.799 |
| 6 | 15.681 | 452070 | 15555 | 1.596 | 2.290 |
| Total | | 28321873 | 679300 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

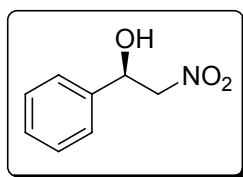
Solvente: MeOH

Base: Et₃N

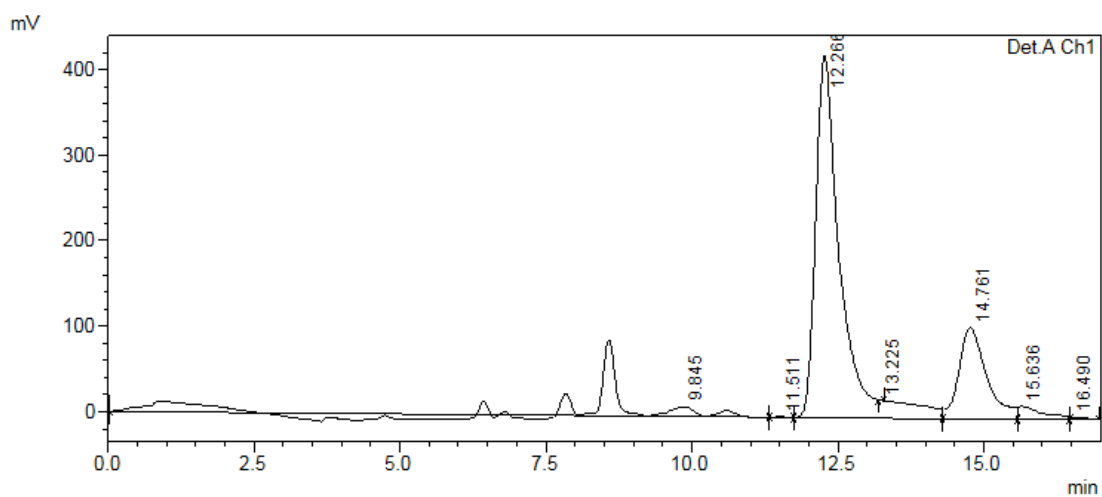
Temperatura: - 50 °C à - 20 °C

Excesso enantiomérico: 57%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 9.845 | 1904998 | 11370 | 10.210 | 2.028 |
| 2 | 11.511 | 12856 | 876 | 0.069 | 0.156 |
| 3 | 12.266 | 12726472 | 422800 | 68.207 | 75.409 |
| 4 | 13.225 | 1652 | 545 | 0.009 | 0.097 |
| 5 | 14.761 | 3522670 | 106705 | 18.880 | 19.031 |
| 6 | 15.636 | 436891 | 15240 | 2.342 | 2.718 |
| 7 | 16.490 | 52944 | 3139 | 0.284 | 0.560 |
| Total | | 18658483 | 560676 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

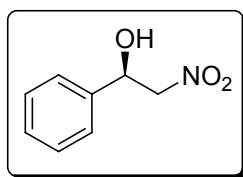
Solvente: Tolueno

Base: Et₃N

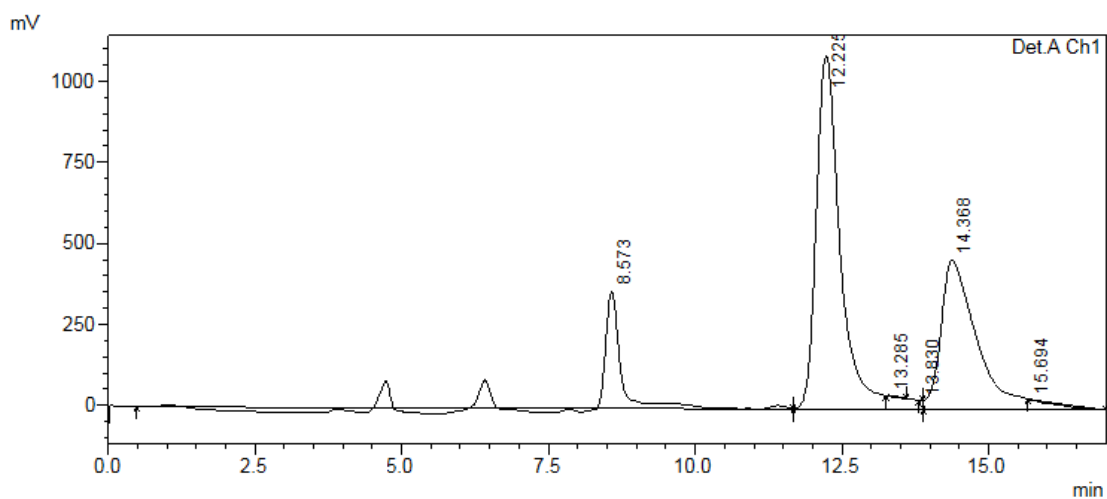
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 22%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 8.573 | 4811258 | 361006 | 8.423 | 18.807 |
| 2 | 12.225 | 31969667 | 1089809 | 55.969 | 56.775 |
| 3 | 13.285 | 45005 | 3501 | 0.079 | 0.182 |
| 4 | 13.830 | 1092 | 521 | 0.002 | 0.027 |
| 5 | 14.368 | 20547518 | 462966 | 35.972 | 24.119 |
| 6 | 15.694 | -253878 | 1710 | -0.444 | 0.089 |
| Total | | 57120661 | 1919514 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

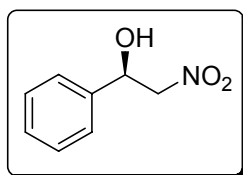
Solvente: PEG

Base: Et₃N

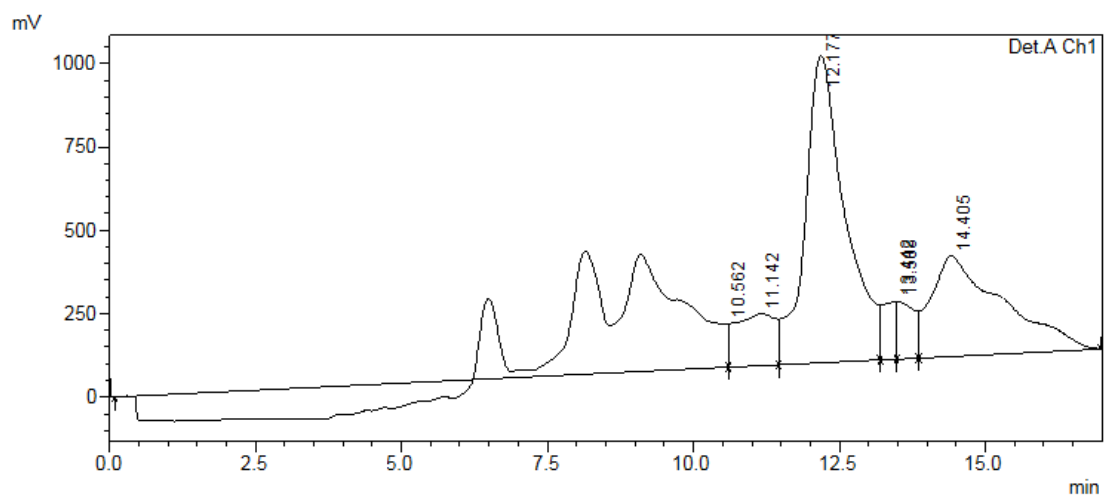
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 26%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|-----------|---------|---------|----------|
| 1 | 10.562 | 17331413 | 130460 | 17.221 | 7.047 |
| 2 | 11.142 | 7347529 | 155195 | 7.301 | 8.383 |
| 3 | 12.177 | 43890535 | 920027 | 43.610 | 49.695 |
| 4 | 13.442 | 2787303 | 173023 | 2.769 | 9.346 |
| 5 | 13.508 | 3600162 | 172317 | 3.577 | 9.308 |
| 6 | 14.405 | 25687100 | 300335 | 25.523 | 16.222 |
| Total | | 100644042 | 1851357 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

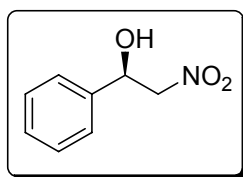
Solvente: Tolueno

Base: DIPEA

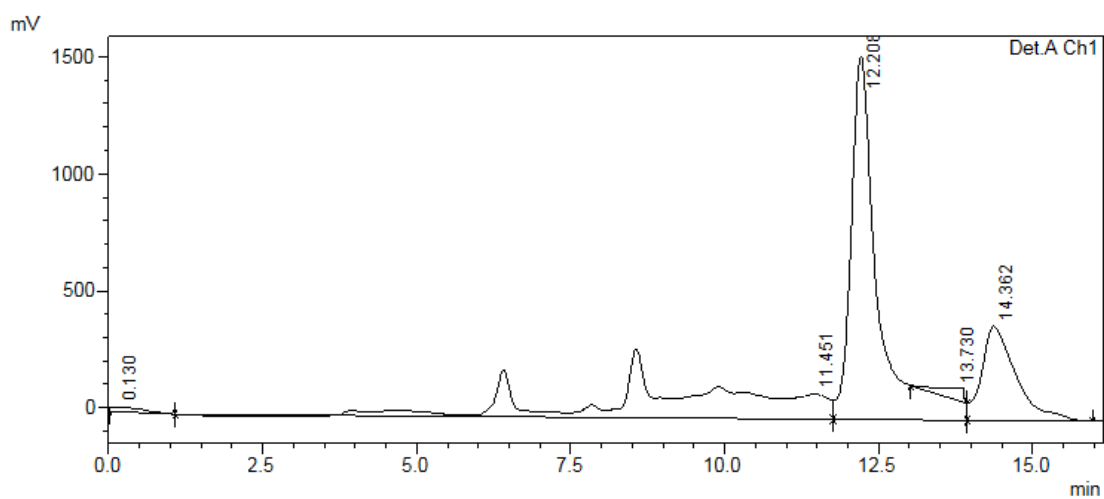
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 51%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 0.130 | 754528 | 20087 | 0.788 | 0.940 |
| 2 | 11.451 | 30213551 | 109880 | 31.549 | 5.144 |
| 3 | 12.208 | 47648763 | 1553147 | 49.755 | 72.711 |
| 4 | 13.730 | 1488973 | 49645 | 1.555 | 2.324 |
| 5 | 14.362 | 15661662 | 403286 | 16.354 | 18.880 |
| Total | | 95767478 | 2136045 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

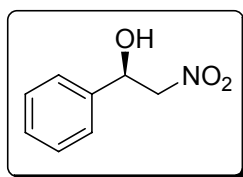
Solvente: MeOH

Base: DIPEA

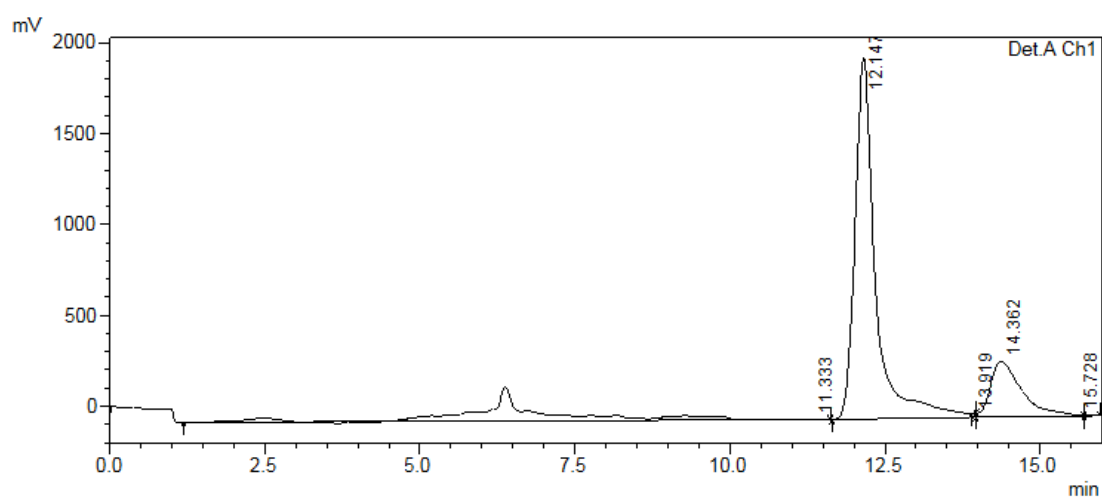
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 62%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 11.333 | 11364775 | 3562 | 16.705 | 0.155 |
| 2 | 12.147 | 45831832 | 1985093 | 67.368 | 86.313 |
| 3 | 13.919 | 1051 | 482 | 0.002 | 0.021 |
| 4 | 14.362 | 10806421 | 307323 | 15.884 | 13.363 |
| 5 | 15.728 | 28072 | 3419 | 0.041 | 0.149 |
| Total | | 68032152 | 2299879 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

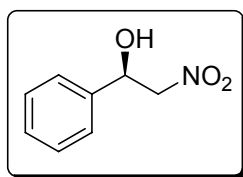
Solvente: THF

Base: DIPEA

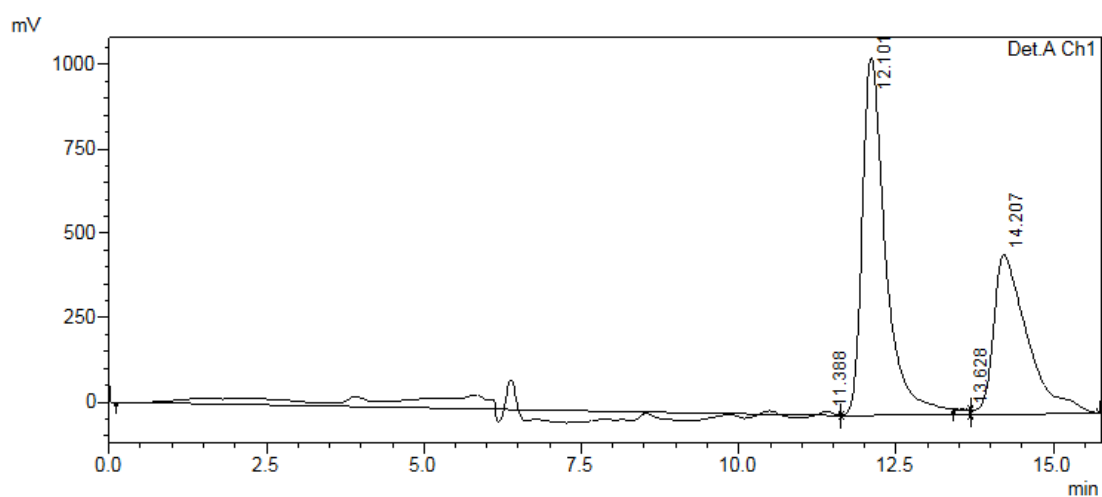
Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 22%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 11.388 | 1602982 | 9531 | 3.419 | 0.618 |
| 2 | 12.101 | 27542808 | 1058871 | 58.746 | 68.609 |
| 3 | 13.628 | 4642 | 842 | 0.010 | 0.055 |
| 4 | 14.207 | 17734271 | 474087 | 37.825 | 30.718 |
| Total | | 46884703 | 1543332 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

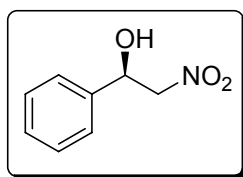
Solvente: MeOH

Base: DIPEA

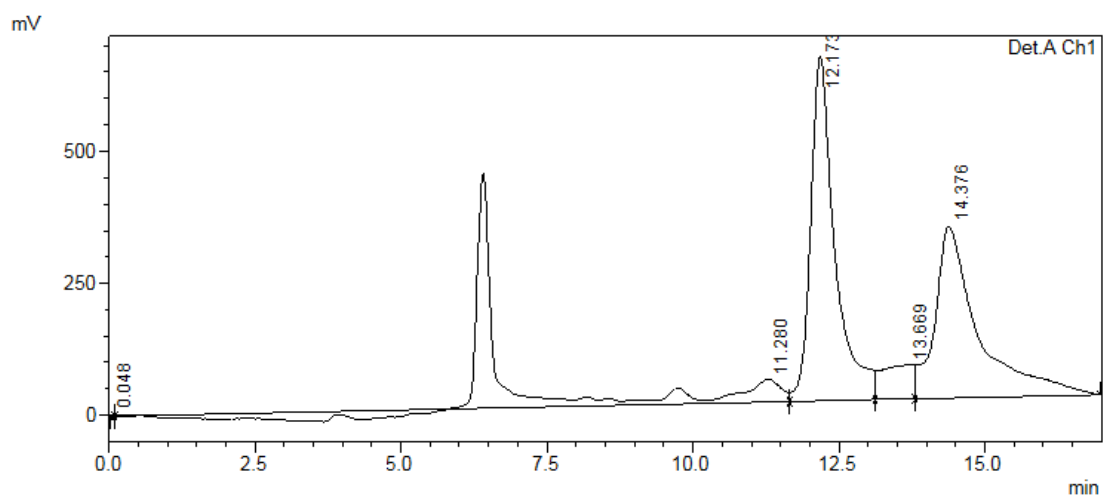
Temperatura: - 50 °C à - 20 °C

Excesso enantiomérico: 6%

2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 0.048 | 13112 | 3143 | 0.028 | 0.289 |
| 2 | 11.280 | 8459050 | 42199 | 18.180 | 3.880 |
| 3 | 12.173 | 18813981 | 652522 | 40.435 | 59.992 |
| 4 | 13.669 | 2524290 | 64422 | 5.425 | 5.923 |
| 5 | 14.376 | 16719046 | 325399 | 35.932 | 29.917 |
| Total | | 46529478 | 1087685 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

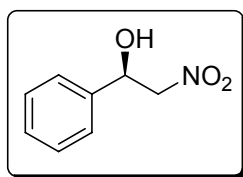
Solvente: EtOH

Base: DIPEA

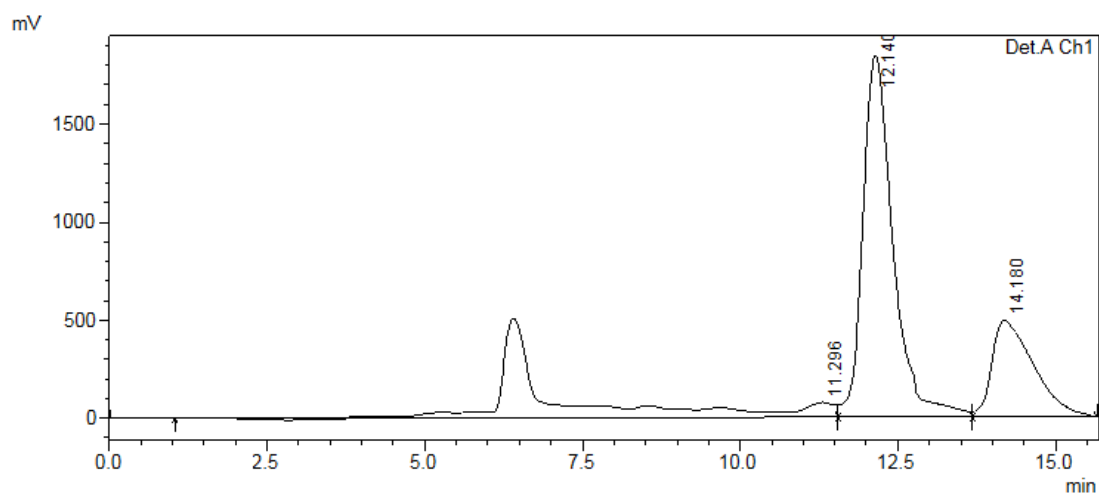
Temperatura: - 50 °C à - 20 °C

Excesso enantiomérico: 47%

(*R*)-2-nitro-1-feniletanol



<Chromatogram>



1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|-----------|---------|---------|----------|
| 1 | 11.296 | 27733681 | 74931 | 24.816 | 3.113 |
| 2 | 12.140 | 61491074 | 1840296 | 55.023 | 76.466 |
| 3 | 14.180 | 22530469 | 491462 | 20.161 | 20.421 |
| Total | | 111755224 | 2406689 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

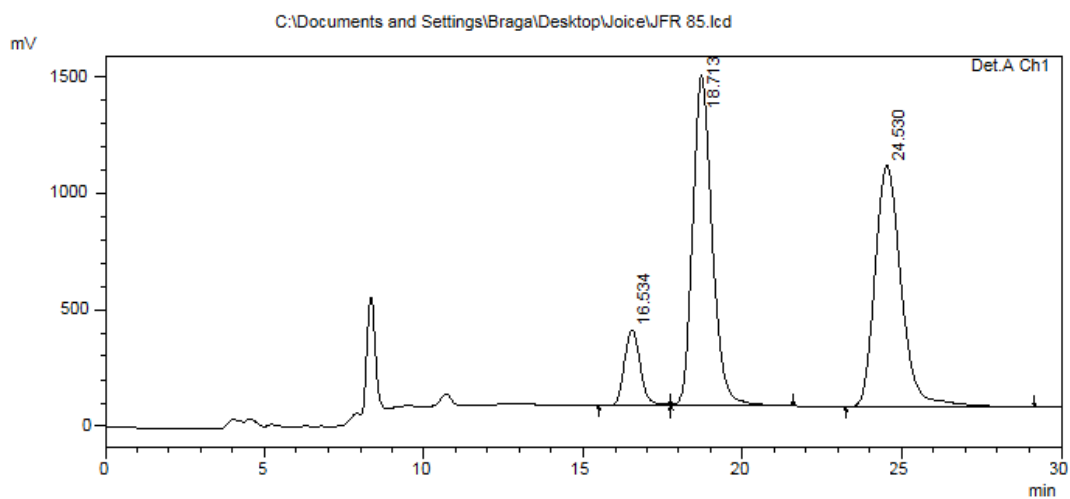
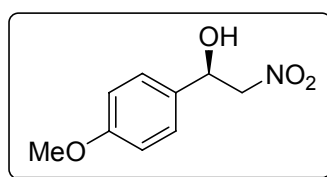
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 0

(*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107b



PeakTable

Detector A Ch1 220nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|-----------|---------|---------|----------|
| 1 | 16.534 | 11344853 | 325517 | 8.638 | 11.704 |
| 2 | 18.713 | 60447773 | 1418044 | 46.027 | 50.985 |
| 3 | 24.530 | 59537252 | 1037749 | 45.334 | 37.312 |
| Total | | 131329879 | 2781310 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

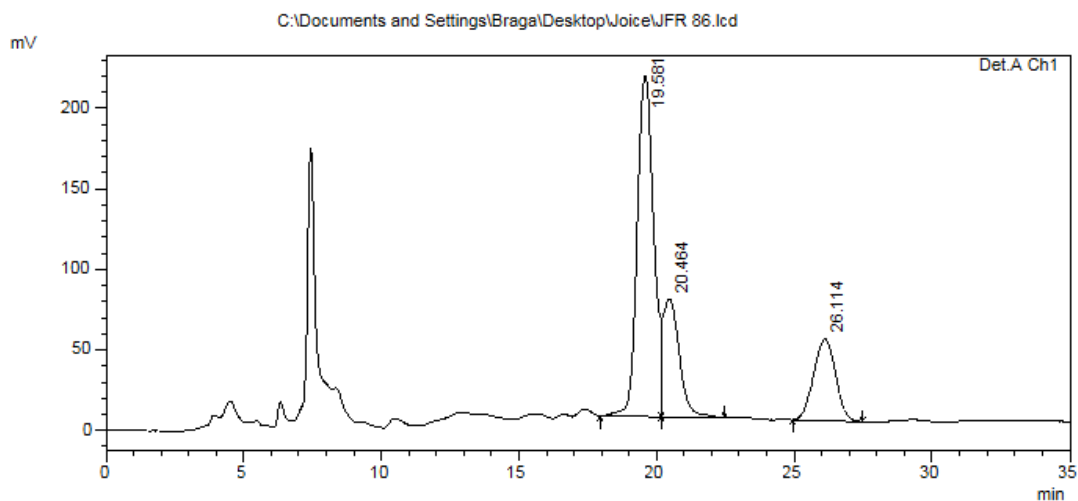
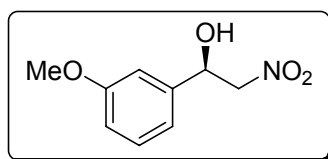
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 52%

(*R*)-1-(3-metoxifenil)-2-nitroetanol – 107c



PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 19.581 | 8874804 | 212018 | 60.180 | 63.082 |
| 2 | 20.464 | 3036635 | 73183 | 20.591 | 21.774 |
| 3 | 26.114 | 2835740 | 50896 | 19.229 | 15.143 |
| Total | | 14747179 | 336097 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

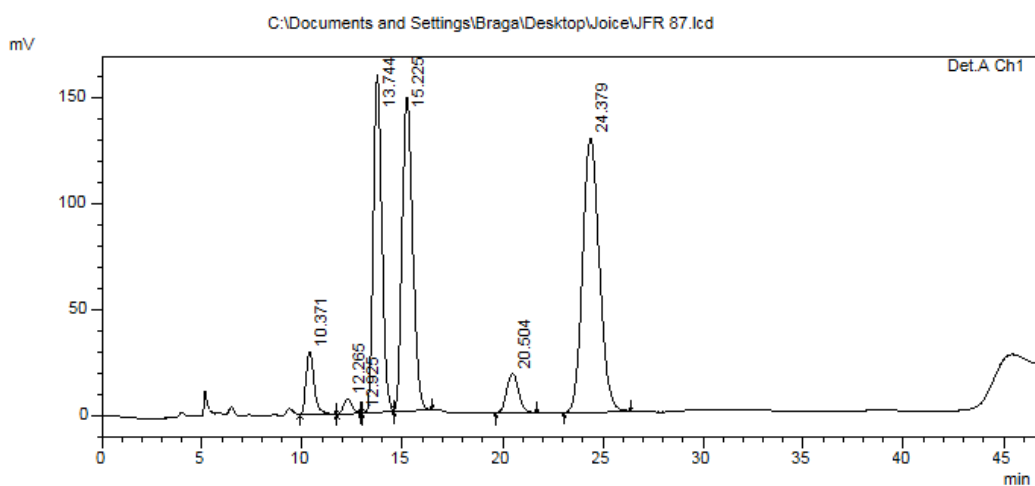
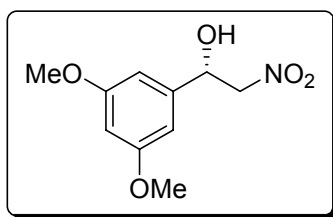
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 81%

(S)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-nitroetanol – 107d



PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 10.371 | 838598 | 30016 | 4.292 | 6.099 |
| 2 | 12.265 | 213332 | 7250 | 1.092 | 1.473 |
| 3 | 12.925 | 1028 | 353 | 0.005 | 0.072 |
| 4 | 13.744 | 4753838 | 158729 | 24.328 | 32.251 |
| 5 | 15.225 | 5436953 | 148193 | 27.824 | 30.110 |
| 6 | 20.504 | 778401 | 18573 | 3.984 | 3.774 |
| 7 | 24.379 | 7518392 | 129053 | 38.476 | 26.221 |
| Total | | 19540542 | 492166 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

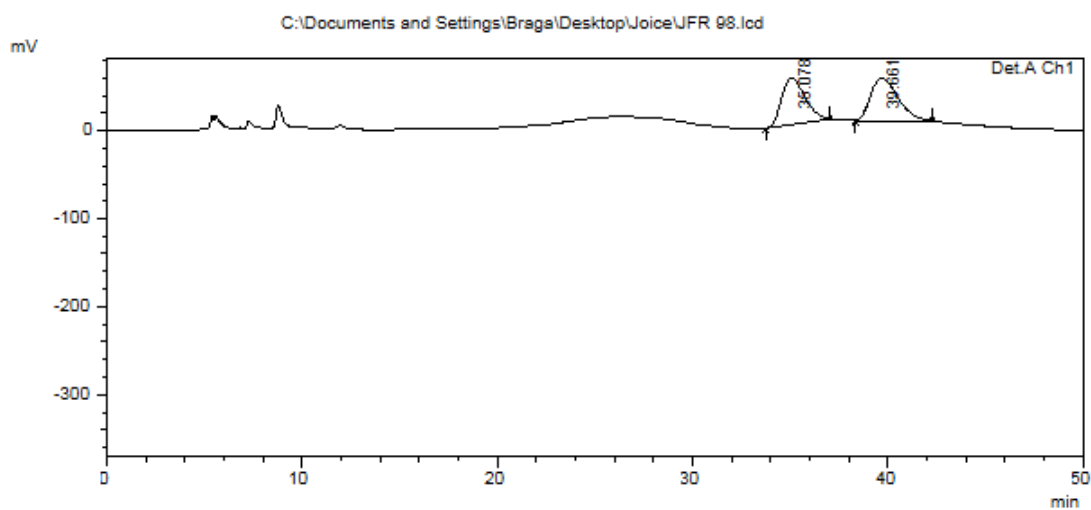
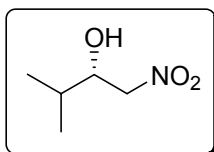
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 4%

(S)-3-metil-1,2-nitrobutanol – 107i



1 Det.A Ch1/215nm

PeakTable

Detector A Ch1 215nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|---------|--------|---------|----------|
| 1 | 35.078 | 4388878 | 52418 | 48.185 | 51.976 |
| 2 | 39.661 | 4719482 | 48432 | 51.815 | 48.024 |
| Total | | 9108360 | 100851 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

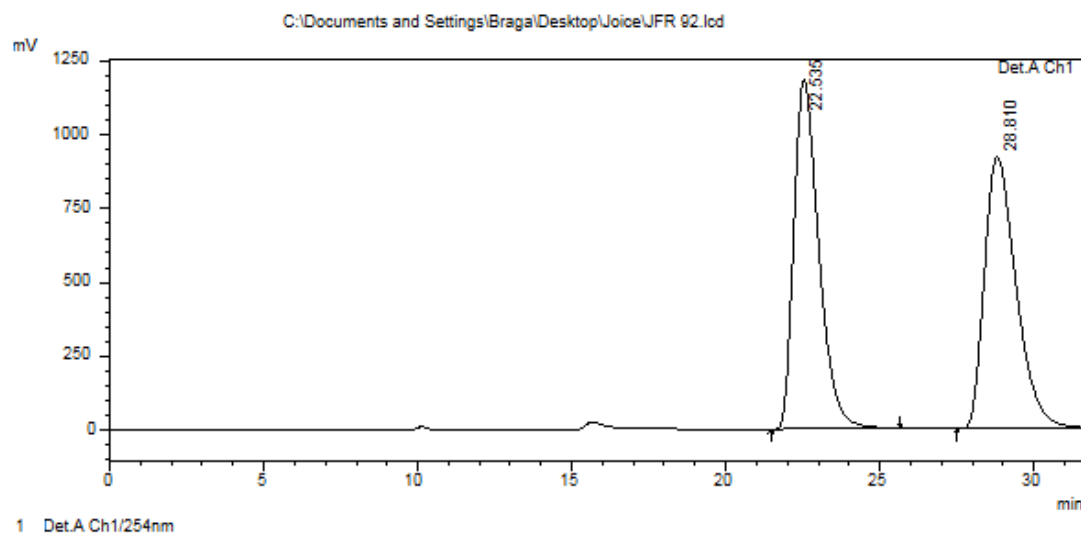
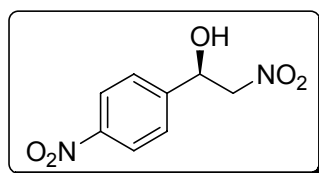
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 0

(*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol – 1071



PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|-----------|---------|---------|----------|
| 1 | 22.535 | 66525618 | 1182733 | 50.289 | 56.249 |
| 2 | 28.810 | 65759751 | 919941 | 49.711 | 43.751 |
| Total | | 132285369 | 2102674 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

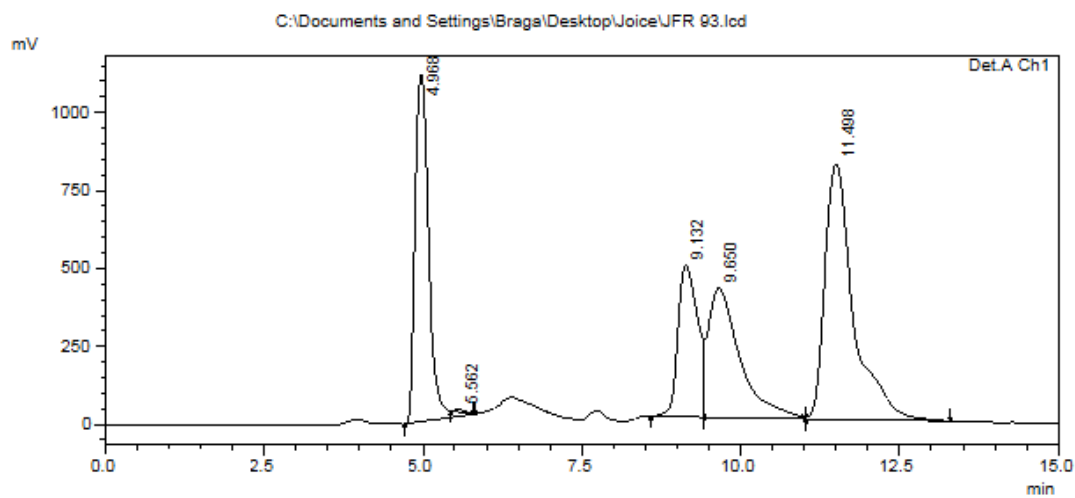
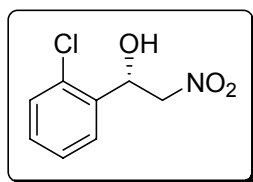
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: Não foi possível de ser determinado o excesso enantiomérico.

(S)-1-(2-clorofenil)-2nitroetanol – 107m



PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 4.968 | 16551552 | 1112507 | 24.695 | 39.200 |
| 2 | 5.562 | 82598 | 7339 | 0.123 | 0.259 |
| 3 | 9.132 | 10596954 | 485859 | 15.811 | 17.120 |
| 4 | 9.650 | 14270216 | 413742 | 21.291 | 14.579 |
| 5 | 11.498 | 25522024 | 818576 | 38.079 | 28.843 |
| Total | | 67023344 | 2838023 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

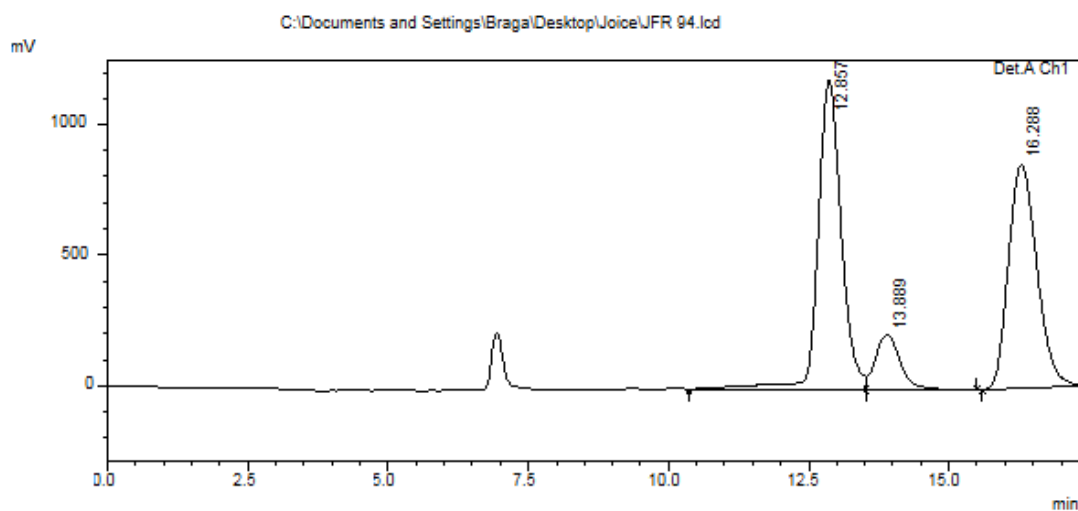
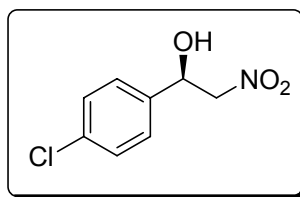
Solvente: THF

Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Excesso enantiomérico: 6

(*R*)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetanol – 107n



Detector A Ch1 215nm

PeakTable

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | 12.857 | 34083325 | 1181745 | 48.301 | 52.622 |
| 2 | 13.889 | 6380693 | 208265 | 9.042 | 9.274 |
| 3 | 16.288 | 30100864 | 855730 | 42.657 | 38.105 |
| Total | | 70564881 | 2245740 | 100.000 | 100.000 |

Condições Reacionais

Solvente: THF

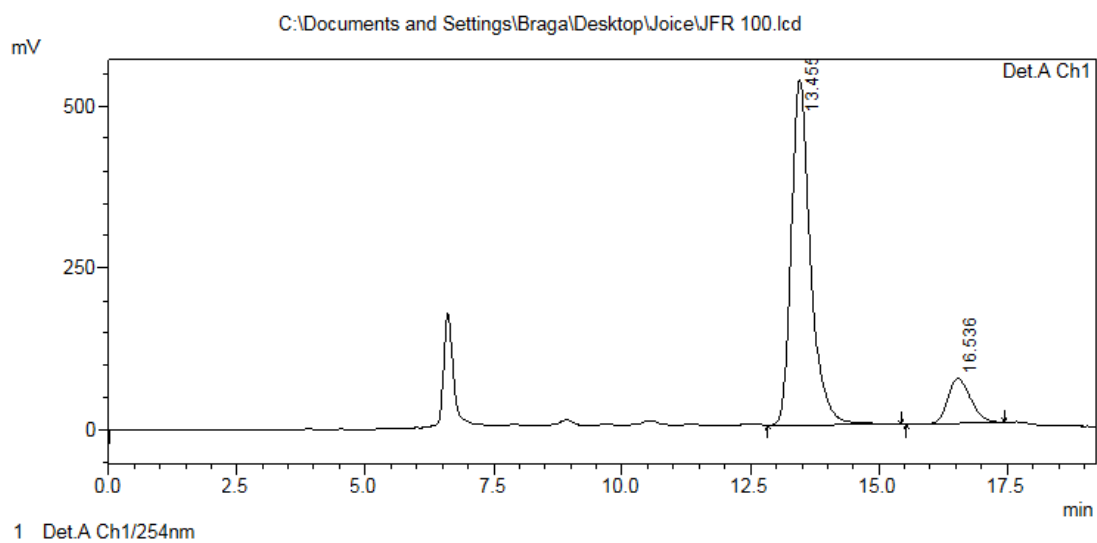
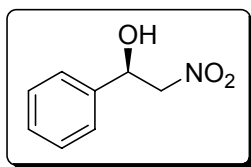
Base: Et₃N

Temperatura: T.A.

Modo de adição inversa

Excesso enantiomérico: 73%

2-nitro-1-feniletanol



PeakTable

Detector A Ch1 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Height | Area % | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1 | 13.455 | 13852040 | 531655 | 86.648 | 88.542 |
| 2 | 16.536 | 2134507 | 68797 | 13.352 | 11.458 |
| Total | | 15986548 | 600452 | 100.000 | 100.000 |